ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TİROİD BOZUKLUKLARIN BAYANLARDA GÖSTERDİĞİ KISIRLIK ETKİSİNİN İNCELENMESİ

FALAH HEREZ MADHLOOM ALRABEA

KİMYA ANABİLİM DALI

ÇANKIRI
2021

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Falah HEREZ MADHLOOM Alrabea tarafından hazırlanan “Tiroid Bozuklukların Bayanlarda Gösterdiği Kısırlık Etkisinin İncelenmesi” adlı tez çalışması adlı tez çalışması 12.02.2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Saliha ALYAR

Jüri Üyeleri :

Başkan **:** Doç. Dr. Şevki ADEM

Üye **:** Prof. Dr. Neslihan ÖZBEK

Üye **:** Doç. Dr. Saliha ALYAR

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Enstitü Müdürü

Dr. Öğretim Üyesi İlkay ÇORAK ÖCAL

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum "*Tiroid Bozuklukların Bayanlarda Gösterdiği Kısırlık Etkisinin İncelenmesi*" konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan "Bilimsel İntihal Tespit Programı"yla tarandığını, "intihal içermediğini" beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (12/02/2021).

Falah Herez Madhloom ALRABEA

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

Tiroid Bozuklukların Bayanlarda Gösterdiği Kısırlık Etkisinin İncelenmesi

Falah Herez Madhloom ALRABEA

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Saliha ALYAR
Prof. Dr. Raid M. H. Al-Salih (Eş Danışman)

Birçok endokrin patoloji normal ovaryen fonksiyonu bozarak infertiliteye sebep olabilir. İnfertil kadın değerlendirilirken, organik ve fonksiyonel (endokrinolojik) patolojiler birlikte düşünülmeli ve buna göre hareket edilmelidir. Bu çalışmada, infertilite polikliniğimize başvuran infertil kadınlarda özellikle anovulasyona ve ovaryen disfonksiyona yol açan endokrin problemlerin sıklığının epidemiyolojik olarak belirlenmesi amaçlanmaktadır. Deneysel veriler Dhi Qar Valiliği hastanesi, Al-Shatrah Genel Hastanesi, Al-Hüseyin Eğitim Hastanesi ve Bint Al-Huda Hastanesi'nden elde edilmiştir. 100 infertil kadın hastanın sT3, sT4, TSH, FSH, LH, E2, prolaktin, serbest testosteron, 17-OH progesteron, 96 hastanın anti-tiroglobulin, 96 hastanın anti-tiroid peroksidaz (anti mikrozomal antikor) serum seviyeleri olarak değerlendirildi. Serum serbest T3-T4 seviyeleri normal aralıkta olup, TSH seviyeleri yüksek olan olguların yüzdesi %25.54 idi ve bu olgular subklinik hipotiroidi prevalansını belirledi. Diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında, çalışmamızda daha yüksek prevalans değeri elde edildi. (Bunun en önemli nedeni, TSH'ın subklinik hipotiroidi tanısı için eşik değerinin günümüzde 2.5 mIU/L kabul edilmesi ve bizim de bu değeri kullanmamızdır.) TSH seviyeleri %1.26 oranında eşik değerin altında kaldı. sT3 ve sT4 serum seviyeleri incelendiğinde eşik değeri geçenlerin oranı sırasıyla %6.4 ve %5.29 idi; eşik değerin altında kalanların oranı da sırasıyla %0.56 ve %0 idi. Tiroid oto antikorlarından anti-tiroglobulin ve anti-tiroid peroksidaz (anti-mikrozomal antikor, anti-TPO) serumseviyeleri değerlendirildiğinde sırasıyla %20.76 ve %19.18 oranında eşik değerin üstünde oldukları görüldü. FSH serum seviyeleri %12.9 oranında eşik değerin üstünde, %4.05 eşik değerin altında saptandı. Buna karşın LH serum seviyeleri %5.6 eşik değerin üstü, %5.98 eşik değerin altı tespit edildi. Hiperprolaktinemi olguların %7.8'sinde mevcuttu. Hipoprolaktinemi ise %1.25 oranında saptandı. Serbest testosteron serum seviyesinin %6.25 oranında eşik değer üstünde olduğu görüldü. 17-OH progesteron seviyesi %12.4 oranında eşik değer üstünde, %0.68 eşik değer altında idi . E2 ile yaş ve anti-tiroglobulin arasında zayıf negatif, 17-OH progesteron arasında zayıf pozitif, serbest testosteron arasında orta derece pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Kruskal-

Wallis istatistiksel analizi ile değerlendirildiğinde Yaş kategorileri ile bazı hormonlar arasında anlamlı ilişki tespit edildi. FSH serum seviyesinin yaşla birlikte arttığı, 17-OH progesteron seviyelerinin de yaşla birlikte azaldığı belirlendi. Spearman testi ile hormonlar arası korelasyon incelendiğinde; yaş ile FSH arasında zayıf pozitif, 17-OH, anti-tiroglobulin ile anti-mikrozomal antikor arasındaki güçlü pozitif ve serbest testosteron arasındaki orta derecede pozitif korelasyon dikkat çekti. Kadınlardaki kısırlık problemleri, ovaryen fonksiyon bozukluğu ve infertilite ile sık birliktelik gösterir. Endokrin sistem fertilite ile devamlı bir etkileşim içerisindedir. Sonuç olarak hangi endokrin patolojinin daha sık infertiliteye yol açtığı ya da daha önce infertilite ile ilişkisiz gibi görünen bir endokrin patolojinin ilişkili olabileceği belirlenirse buna spesifik tanı ve tedavi yöntemleri geliştirilip daha yüksek gebelik ve canlı doğum oranları elde edilebilir.

2021, 66 sayfa

Anahtar Kelimeler: Tiroid Hormonları (TSH), Hipotiroidizm, Prolaktin, infertilite.

ABSTRACT

MasterThesis

Investigation of the Infertility Effect of Thyroid Disorders in Women

Falah Herez Madhloom ALRABEA

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisors: Doç. Dr. Saliha ALYAR

Prof. Dr. Raid M. H. Al-Salih

Many endocrine pathologies can disrupt normal ovarian function and cause infertility. When evaluating infertile women, organic and functional (endocrinological) pathologies should be considered together and act accordingly. In this study, it is aimed to determine epidemiologically the frequency of endocrine problems leading to anovulation and ovarian dysfunction in infertile women who applied to our infertility outpatient clinic. Experimental data were obtained from Dhi Qar Governorate hospitals: Al-Shatrah General Hospital, Al-Hussein Training Hospital and Bint Al-Huda Hospital. ST3, sT4, TSH, FSH, LH, E2 Serum levels were evaluated as prolactin, free testosterone, 17-OH progesterone, 96 patients anti-thyroglobulin, 96 patients anti-thyroid peroxidase (anti microsomal antibody). Serum free T3-T4 levels are in the normal range and TSH levels The percentage of high cases was 25.54% and these cases were subclinical hypothyroidism. He determined his prevalence. Compared to other studies, our study high prevalence value was obtained. (The most important reason for this is the subclinical of TSH. the threshold value for the diagnosis of hypothyroidism is accepted as 2.5 mIU / L today and we also use this value) TSH levels of 1.26% threshold value he remained under. When serum levels of sT3 and sT4 are examined, the proportion was 6.4% and 5.29%, respectively; the proportion of those below the threshold is It was 0.56% and 0%. When the anti-thyroglobulin and anti-thyroid peroxidase (anti-microsomal antibody, anti-TPO) serum levels of thyroid auto antibodies were evaluated, they were found to be above the threshold value of 20.76% and 19.18%, respectively. FSH serum levels were above 12.9%, below the threshold of 4.05%. In contrast, LH serum levels were found above 5.6% threshold and below 5.98% threshold. Hyperprolactinemia was present in 7.8% of cases. Hypoprolactinemia was 1.25%. Free testosterone serum level was found to be above the threshold value of 6.25%. The level of 17-OH progesterone was above the threshold value of 12.4% and below the threshold value of 0.68%. Weak negative correlation between E2 and age and anti-thyroglobulin, weak positive between 17-OH progesterone and moderately positive correlation between

free testosterone. A significant relationship was found between the evaluation categories related to Kruskal-Wallis analysis analysis and related hormones. It was determined that FSH serum level increased with age and 17-OH progesterone levels decreased with age. When the correlation is examined; A moderately positive correlation was noted between age and FSH, weak positive, 17-OH strong positive, anti-thyroglobulin and anti-microsomal antibody and free testosterone. Infertility problems in women are often associated with ovarian dysfunction and infertility. The endocrine system interacts with fertility and continuity. As a result, the use of which endocrine pathology caused more frequent infertility or has nothing to do with infertility before.

2021, 66 sayfa

Keywords: Thyroid Hormones (TSH), Hypothyroidism, Prolactin, Infertility.

TEŞEKKÜR

"Tiroid Bozuklukların Bayanlarda Gösterdiği Kısırlık Etkisinin İncelenmesi" adlı bu Yüksek Lisans çalışmamın her safhasında yakın ilgi ve önerileri ile beni yönlendiren, her türlü yardımını esirgemeyen, her zaman destekleyen ve inanılmaz bir anlayış gösteren değerli hocam Doç. Dr. Saliha ALYAR'a. ve çalışmanın yönlendirilmesinde ve yürütülmesinde yol gösteren herkese sonsuz teşekkür ederim.

Falah Herez Madhloom Alrabea

ÇANKIRI, Şubat 2021

İÇİNDEKİLER

Özet ……iii

Abstract……...iv

1. GİRİŞ..……1

2. KURAMSAL TEMELLER…….4

2.1 Kadın İnfertilitesinin Hipotalamik Nedenleri……7

2.1.1 GnRH azalışına ve amonereye neden olabilen hipotalamik lezyonlar……8

2.2 Fonksiyonel Hipofizer Adenomlar ve Kadın İnfertilitesi……...8

2.2.1 Prolaktinoma……8

2.3 Cushing Sendromu ……...……..9

2.4 Tiroid Bozuklukları ve Kadın İnfertilitesi…….10

2.4.1 Hipertiroidizm ve üreme……10

2.4.2 Hipotirodizm ve üreme……..…….11

2.5 Adrenal Disfonksiyon ve Kadın İnfertilitesi……..13

2.5.1 Konjenital adrenal hiperplazi……..13

2.5.2 Addison hastalığı……...14

2.6 Ovaryen Fonksiyon Bozuklukları ve Kadın İnfertilitesi……..15

2.6.1 Polikistik over sendromu……15

2.6.2 Prematür ovaryen yetmezlik……..18

3. MATERYAL METOD……20

3.1 Materyal…….....20

3.2 Metod ……...23

3.2.1 Hormonları Analiz Etme……23

3.2.2 İstatistiksel Analiz…….24

4. BULGULAR……..25

5. TARTIŞMA……53

SONUÇLAR……59

KAYNAKLAR……..60

SİMGELER VE KISALTMALAR

17-OHP : 17 hidroksi progesteron

ACTH : Adrenokortikotropik hormonun

AMH : Anti müllerian hormon

Anti-TPO : Anti tiroid peroksidaz antikor (Anti mikrozomal antikor)

Anti-TG : Anti tiroglobulin

CRH : Kortikotropin salgılatıcı hormon

DHEA-S : Dehidroepiandrosteron-Sülfat

E2 : Östradiol

FSH : Folikül stimüle edici hormon

GnRH : Gonadotropin salgılatıcı hormon

hCG : Human chorionic gonadotropin

HPO : Hipotalamus-Pitüiter-Over

IGF-1 : Insulin like growth factor

IVF : In vitro fertilizasyon

IVM : In vitro maturasyon

ICSI : Intra-sitoplazmik sperm injeksiyonu

KAH : Konjenital Adrenal Hiperplazi

KOH : Kontrollü Ovaryen Stimülasyon

LT-4 : Levotiroksin

LH : Lüteinizan hormon

OHSS : Ovaryen hiperstimulasyon sendromu

PKOS : Polikistik over sendromu

POY : Prematür ovaryen yetmezlik

SHBG : Seks hormon bağlayıcı globülin

SKH : Subklinik hipotirodizm

sT3 : Serbest Triiyodotironin

sT4 : Serbest Tiroksin

TRab : TSH reseptör antikoru

TRH : Tirotiropin salıcı hormon

TOİ : Tiroid otoimmünitesi

TSH : Tiroid Stimüle Edici Hormon

USG : Ultrasonografi

VKİ : Vücut kitle indeksi

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

YÜT : Yardımcı Üreme Teknikleri

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1 İnfertil kadınlarda tiroid bozukluklarına yaklaşım……13

Şekil 2. 2 Troid Hastalıklarının Kısırlığa Etkisi …….……...15

Şekil 3.1 Minividas cihazı ve kitleri…….....22

Şekil 3. 2 Analizlerde kullanılan minividas cihazı.....22

Şekil 4.1 Vakaların yaş gruplarına göre dağılımI…….25

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge 2.1 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Anovulasyon Sınıflaması……....6

Çizelge 3.1 Uygulamada Kullanılan Materyaller ve menşeileri……...……...21

Çizelge 3. 2. Uygulamada Kullanılan Pipetler……21

Çizelge 3. 3. Uygulamada Kullanılan Tesler…….…..22

Çizelge 4.1 Vakaların yaş gurupları yüzdelik gilimleri ve kişi sayıları…….…….....25

Çizelge 4.2 Çalışmadaki olguların serum TSH değerinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri……26

Çizelge 4.3 Çalışmadaki vakaların serum serbest T3 seviyesinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri……..…….26

Çizelge 4.4 Çalışmadaki vakaların serum serbest T4 seviyesinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri……27

Çizelge 4.5 Çalışmadaki vakaların serum Anti-TG seviyesinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri……27

Çizelge 4.6 Çalışmadaki vakaların serum Anti-TPO seviyesinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri……28

Çizelge 4.7 Çalışmadaki vakaların serum E2 seviyesinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri……28

Çizelge 4.8 100 kadındaki tiroid hormonları ve 96 infertil kadındaki tiroid oto–antikorlarının eşik değer üstü-altı ve normal serum seviyesi yüzdelikleri ve sıklıkları..28

Çizelge 4.9 Çalışmadaki olguların serum FSH seviyesinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri……29

Çizelge 4.10 Çalışmadaki vakaların serum LH seviyesinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri……29

Çizelge 4.11. Çalışmadaki vakaların serum Prolaktin seviyesinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri……30

Çizelge 4.12. 100 kadındaki FSH, LH, prolaktinin eşik değer üstü-altı ve normal serum seviyesi yüzdelik oranları ve sıklıkları……30

Çizelge 4.13. Çalışmadaki vakalarda serbest testosteron minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri……30

Çizelge 4.14 Çalışmadaki vakaların serum 17-OH progwesteron minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değer……31

Çizelge 4.15 100 kadındaki serbest testosteron, 17-OH progesteron eşik değer altı-üstü ve normal serum seviyesi yüzdelik oranları ve sıklıkları……31

Çizelge 4.16. 96 infertil kadındaki Anti-Tiroglobulin serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı……32

Çizelge 4.17 96 infertil kadındaki Anti Tiroid Peroksidaz serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı……..33

Çizelge 4.18 100 infertil kadındaki s T3 serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı……34

Çizelge 4.19 100 infertil kadındaki s T4 serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı……35

Çizelge 4.20 100 infertil kadındaki serum TSH değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı……36

Çizelge 4.21 100 infertil kadındaki FSH serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı……37

Çizelge 4.22 100 infertil kadındaki LH serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı……38

Çizelge 4.23 100 infertil kadındaki prolaktin serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı……39

Çizelge 4.24 100 infertil kadındaki serbest testosteron serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı……..40

Çizelge 4.25 Çalışmadaki vakaların serum E2 seviyesinin yaş gruplarına göre dağılımı……41

Çizelge 4.26 100 infertil kadındaki 17-OH progesteron serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı……..42

Çizelge 4.27 Kruskal-Wallis istatistiksel analizi ile yaş grupları ve hormonal seviyelerdeki değişimin karşılaştırılması……43

Çizelge 4.28 Hormonların serum seviyesinin ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerinin yaş gruplarına göre

karşılaştırılması……44

Çizelge 4.28 (Devam) Hormonların serum seviyesinin ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması…...45

Çizelge 4.28 (Devam) Hormonların serum seviyesinin ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması……46

Çizelge 4.29 Tiroid oto antikorlarının serum seviyesi ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması……...47

Çizelge 4.30 Koreleasyon dereceleri ve negatif pozifik aralıklar……..…..…… 48

Çizelge 4.31 Hormon seviyeleri arasındaki korelasyon……..……49

Çizelge 4.31 (Devam) Hormon seviyeleri arasındaki korelasyon……...…50

Çizelge 4.32 Hormon seviyeleri arasındaki korelasyon……..……51

Çizelge 4.32 (Devam) Hormon seviyeleri arasındaki korelasyon……..…….52

1. GİRİŞ

İnfertilite; 1 yıl boyunca korunmasız cinsel ilişkide bulunulmasına rağmen gebe kalınamaması şeklinde tanımlanmaktadır. Günümüzde infertilite, çiftlerin yaklaşık %10-15'ini etkilemektedir. Primer infertilite daha önce hiç gebelik oluşmaması; sekonder infertilite ise daha önceden bir gebelik öyküsü (pozitif gebelik testi, histolojik veya ultrasonografik olarak doğrulanmış gebelik) olması şeklinde tanımlanır. (Zinaman, vd. 1996) Fekundabilite, normal bir menstrual siklusta gebelik olma ihtimalidir. Çiftlerde gebeliğin oluşmadığı siklus sayısı ne kadar artarsa fekundabilite oranı da ters orantılı olarak azalmaktadır. Yapılan çalışmalar, normal çiftlerin büyük bir kısmının (%80-90) ilk bir yıl içerisinde gebelik elde edilebildiğini gösterse de, fekundabilitenin kadının ilerleyen yaşı ve korunmasız ilişki süresinin uzunluğu ile giderek azaldığını kanıtlamıştır. (Wang, vd. 2003) İnfertil çiftlerde üç temel problem öncelikle düşünülmelidir. Bunlar; erkek faktörü, ovulasyon bozukluğu veya tuboperitoneal hastalıktır. İnfertiliteye neden olan bu faktörler incelendiğinde primer veya sekonder olduğuna bakılmaksızın insidansın son 25 yılda çok fazla değişmediği göze çarpar. Yaklaşık %30-35 sadece erkek faktöre bağlı ve yaklaşık %10-15 açıklanamayan infertilite dışında (hem erkek hem kadına bağlı faktörlerin birlikte olduğu durumlar) kadına bağlı infertilite etkenleri şunlardır: (WHO, 1992)

- Ovulatuar disfonksiyon (%25)
- Endometriozis (%15)
- Pelvik adezyonlar (%12)
- Tubal blokaj (%11), diğer tubal anomaliler (%11)
- Hiperprolaktinemi (%7)

Bazı görüşlere göre infertilite etkenlerinin prevalansı yaşa göre değişiklik göstermektedir. Ovulatuar disfonksiyona yol açan nedenler içinde çeşitli endokrinolojik sorunlara sıklıkla rastlanmaktadır. Hipotalamus-Pitüiter-Over (HPO) aksının doğru işleyişi, hem ovulasyon hem de uterusun büyüme ve farklılaşması açısından son derece önemlidir. Ayrıca tiroid ve böbrek üstü bezleri gibi diğer endokrin organların düzgün çalışması da fertiliteyi önemli derecede etkileyen faktörlerdendir. Dolayısıyla HPO

aksındaki ve diğer endokrin organların fonksiyonlarındaki bozukluklar, bazı jinekolojik problemlere ve infertiliteye yol açabilir. Kısırlık üreme çağında önemli bir sorundur ve bilinen herhangi bir üreme patolojisi olmadan bir yıl düzenli korunmasız cinsel ilişkiden sonra gebe kalmaması olarak tanımlanır. DSÖ'nün verilerine göre dünyadaki çiftlerin %8-12'sinin döllenme sorunlarıyla karşı karşıya olduğu görülmektedir (Maruo, vd. 1991). Kadın yaşı, doğurganlık konusundaki belirleyici faktörlerin başında gelmektedir. Çalışmalardan elde edilen bilgilere göre, doğurganlık kapasitesi 20-24 yaşları arasında en yüksek seviyesindedir. 30-32 yaşına kadar hafifçe azalan doğurganlık kapasitesi, 32 yaşından sonra azalırken 40 yaşından sonra bu azalma belirginleşmektedir. Tiroid hormonları: nefes, kalp atış hızı, merkezi ve periferik sinir sistemleri, vücut ağırlığı, kas gücü, Adet döngüleri, vücut ısısı ve kolesterol seviyeleri gibi hayati vücut fonksiyonlarını düzenlemektedir. Tiroid bezi boynunuzdaki bir endokrin bezidir. Tiroksin (T4) ve Triiyodotironin (T3) adında kana iki hormon salgılamaktadır. Tiroid bozuklukları çok yaygındır ve çoğunlukla kadınlarda ortaya çıkma eğilimindedir. Tiroid fonksiyon bozukluğu kadınlarda üremeyi bozabildiği durumlardan biri olan adet döngüsü anormallikleridir. Kadınlarda hipotiroidizm, adetlerin 35 günden fazla olduğu nadir menstrüasyon veya oligomenore ile bağlantılıdır. Aksine, aşırı aktif bir tiroid veya kandaki fazla tiroid hormonu (tirotoksikoz) hem hipomenore (çok hafif akışlı kısa dönemler) hem de düzenli kanamanın 21 günden daha az aralıklarla meydana geldiği polimenore ile ilişkilidir (Miller, vd. 2004). Bir diğeri olikistik over sendromudur. Bu endokrin bozukluğu, çocuk doğurma yaşındaki kadınların yaklaşık % 10'unu etkilemektedir ve yumurtlama infertilitesinin önde gelen nedenlerinden biridir. Normalden daha yüksek androjen seviyeleri (testosteron gibi erkek hormonları) ile karakterize edilir bu da yumurtlamayı etkilemektedir (Miller, vd. 2004). Üçüncüsü ise Yumurtalık fonksiyonunda bozulmalara neden olmasıdır. Düşük tiroid hormon seviyeleri yumurtlamaya (bir yumurtalıktan bir yumurtanın aylık salımı) müdahale ederek yumurtanın serbest bırakılmadığı adet döngülerine neden olur. Yine bu bozukluklar yüksek seviyelerde tiroid salgılatırsa düşük seviyelerde Tiroksin çok fazla prolaktine neden olabilir. Bu yumurtlama döngüsünü bozarak doğurganlıkla ilgili sorunlara neden olur. Son olarak tiroid düşük olduğunda, bazal vücut sıcaklığının düşmesine neden olur. Bazal vücut sıcaklığı yeterince yüksek değilse, embriyo büyümekte zorluk çekebilir. Bu nedenle, anne erken düşük yapma riski altında olabilir.

Bizim yapacağımız çalışmada ise; kadınlarda yaygın tiroid hastalığı ve kısırlıkla olan İlişkisi araştırılacaktır. Bizim bu çalışmadaki amacımız kadınlarda tiroid hormonları ile kısırlık arasındaki ilişki incelenecektir. Bu ilişkinin yorumlanmasında çok sayıda hastadan alınan veriler kullanılacak ve literatüre bilimsel olarak yeni katkıda bulunulacaktır.

2. KURAMSAL TEMELLER

İnfertilite sık görülen; önemli psikolojik, demografik ve ekonomik etkileri olan bir durumdur. Son 15 yılda infertilite prevalansı sabit kalmasına rağmen infertilite tedavisi oldukça ilerleme göstermiştir. Tedavinin başarı olasılığını arttıran yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) gelişmesi, medya tarafından bilgilendirilen ve yardım arayışı içinde olan çiftlerin başvurusundaki artış ile yakından ilgilidir (Speroff, vd. 2007). İnfertilite özel bir medikal durumdur, çünkü tek kişi yerine bir çifti ilgilendirir ve bir çiftin sorunlarının araştırılması gerekmektedir. Tanımlayacak olursak; 35 yaş ve altındaki kadınlar için düzenli (haftada iki kez, kontrasepsiyon kullanımı olmadan) cinsel ilişkiye rağmen 1 yıl boyunca gebelik oluşmaması halidir. Bu süre 35 yaş üstü kadınlar için 6 ay kabul edilebilir (Gnoth, vd. 2003). İnfertilite nedenleri araştırılırken azoospermi, bilateral tubal obstrüksiyon gibi kolayca saptanan patolojiler dışında, çoğu çiftte etyolojinin çok da açık olmadığı görülmektedir. Sperm sayısı düşük olabilir; ancak sperm tamamen yok değildir. Bazı sikluslarda ovulasyonla seyreden oligoovulasyon olabilir ya da kadında parsiyel tubal obstrüksiyon vardır. Bu gibi durumlarda hangi nedene yönelik tedavi uygulanacağı ya da önceliğin hangi infertilite etkenine verileceği gibi problemlerle karşılaşılmaktadır. Malesef bu tip sorunları çözmek için kullanılan testlerin prediktif değerleri konusunda hala elimizde yeterli bilgi bulunmamaktadır. İnfertilite bir çifti ilgilendirdiğinden, bireylerden birinde apaçık ortada olan bir infertilite etkeni dışında (azoospermi, bilateral tubal obstrüksiyon vb) tespit edilen anormal bir bulgu, infertilitenin kesin nedeni olarak kabul edilemez. İnfertilitenin tanısı, değerlendirilmesi ve tedavi süreci düşünüldüğünde birçok çift açısından oldukça streslidir. Çiftin infertilite durumuna etki eden birçok faktör olabileceği unutulmamalı; dikkatli bir şekilde fizik muayene yapılmalı, öykü alınmalı ve iyi bir anamnez oluşturulmalıdır. Partnerlerin değerlendirilmesi eş zamanlı yapılmalıdır (Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine, 2012)

Aşağıdaki testler infertil çiftlerin değerlendirilmesinde kardinal tetkikler arasındadır:

- Erkek faktör değerlendirilmesi için, semen analizi
- Ovulatuar fonksiyon değerlendirilmesinde, menstrual öykü ve midluteal progesteron seviyeleri

- Tubal açıklık ve uterin kavite değerlendirilmesinde, histerosalpingografi Ayrıca seçilmiş çiftlerde aşağıdaki tetkiklerin de yararlı olduğu bildirilmiştir:
- Ovaryen rezerv değerlendirilmesinde, 3.gün serum folikül stimüle edici hormon (FSH) ve östradiol (E2) seviyeleri
- Uterin myom ve overyen kist değerlendirilmesi için pelvik ultrasonografi
- Endometriozis ve diğer pelvik patolojiler için laparoskopik değerlendirme

Ovaryen rezervin kısıtlı olduğu düşünülen kadınlarda, klomifen challen test, ultrasonografide erken foliküler faz antral folikül sayısı, 3.gün seru inhibin B seviyesi veya anti müllerian hormon (AMH) ölçümü Tiroid fonksiyon testleri, serum prolaktin seviyesi, düzensiz ve ayda bir gerçekleşmeyen ovulasyon (oligoovulasyon) ve gerçekleşmeyen ovulasyon (anovulasyon) infertilite ile sonuçlanır; çünkü fertilizasyon için her ay bir oositin hazır olmadığı anlamına gelir. Aylık düze menstruasyon ve molimina (göğüs hassasiyeti,kusma) öyküsü olan kadınlar büy olasılıkla ovulatuardır. Eğer menstruasyon ve molimina öyküsü düzensiz ve yoksa, bu durum gebelik ya da oligo/anovulasyonla karakterize olabilir. duruma neden olabilecek nedenler sırasıyla:

Primer Hipotalamik-Hipofizer disfonksiyonla seyredenler:

- Kallman Sendromu
- İdiopatik hipogonadotropik hipogonadizm
- Hipotalamik ve hipofizer tümör, travma ve radyasyon öyküsü
- Sheehan Sendromu
- Empty Sella
- Lenfositik hipofizit
- Stres
- Yeme bozuklukları
- Yoğun egzersiz

Medikasyonlar:

- Progestinler
- Antidepresanlar
- Kortikosteroidler
- Kemoterapotikler

Diğer bozukluklar:

- Polikistik over sendromu
- Hipertirodizm veya hipotiroidizm
- Hormon üreten tümörler (adrenal,ovaryen)
- Kronik karaciğer hastalıkları ve renal hastalıklar
- Cushing hastalığı/sendromu
- Konjenital adrenal hiperplazi
- Prematur ovaryen yetmezlik
- Ovaryen disgenezi
- Androjen insensitivite sendromu

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) anovulasyonu 3 ana gruba ayırmış olup; hiperprolaktinemiyi ise ek bir etyoloji olarak tanımlamaktadır. Çizelge 2. 1'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Anovulasyon Sınıflaması verilmiştir.

Çizelge 2. 1 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Anovulasyon Sınıflaması

WHO Anovulasyon Sınıflaması	**Sıklık**
Grup I- Hipogonadotropik hipogonadal anovulasyon (Hipotalamik amenore)	%5-10
Grup II- Normogonadotropik normoöstrojenik anovulasyon (PKOS ve benzeri)	%70-85
Grup III- Hipergonadotropik hipoöstrojenik anovulasyon (POY)	%10-30
Hiperprolaktinemik anovulasyon	%5-10

Overler diğer endokrin organlarla sürekli etkileşim halindedir ve değişik seviyelerde oluşan bu etkinin ne şekilde infertiliteye yol açtığını bulmak, ilgili hekim için zor bir süreç olabilir. Kadın infertilitesinin hipotalamik nedenli olduğundan şüphelenildiğinde, bu durumu gonadotropin ölçümü ile araştırmak gerekir (Caronia, vd. 2011; Melmed, vd. 2011). Hipogonadotropik hipogonadizm psikolojik, fonksiyonel veya organik sebeplere bağlı gelişebilir. Tiroid hormon düzensizlikleri (hipo-hipertiroidizm) overlere direkt etki ederek fonksiyonlarını bozabilir. Tiroid otoimmünitesi de bu durumu hazırlayıcı

faktörlerden biridir. Ayrıca tiroid hormonları, seks hormon bağlayıcı globulin miktarını değiştirerek serbest seks steroidlerinin düzeyine de etki eder. Polikistik over sendromu ve prematür ovaryen yetmezlik gibi kompleks hastalıklar için hala tartışmalar yaşanmakta ve yeni tedaviler geliştirilmektedir. Ayrıca erken teşhis ve doğru tedavi edilen adrenal hormon bozukluğuna sahip infertil hastalarda, fertilite oranları oldukça yüksek seyretmekte ve iyi sonuçlar alınmaktadır (Gordon, 2010).

2.1 Kadın İnfertilitesinin Hipotalamik Nedenleri

Gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) epizodik pulsatil salınımının, normal paterninin değişmesi, anovulasyon ve hipotalamik amenore ile sonuçlanır. Nedenleri; fonksiyonel hipotalamik amenore (aşırı egzersiz, beslenme bozukluğu ve psikolojik stres), fizyolojik hipotalamik amenore (postpartum dönem ve emzirme dönemi), farmakolojik amenore (opiatlar) ve psikiyatrik bozuklukluklarla seyreden amenore (anoreksia nervoza, bulimia) olarak sayılabilir. Özetle, hipotalamo-hipofizer aksın organik ve fonksiyonel defektleri, konjenital GnRH defekti (Kallman Sendromu) de dahil olmak üzere hipotalamik amenoreye yol açabilir. Fonksiyonel hipotalamik amenoreyi tanımlamamız gerekirse; hipotalamo-hipofizer aksta herhangi bir anatomik ve organik bozukluk olmayan kadında, gonadotropin fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak 6 aydan uzun sürecek şekilde menstrual kanamanın gerçekleşmemesidir. Fonksiyonel hipotalamik amenoreye bir bakıma ekartasyon tanısı denebilir. Bu durum için 3 ana sebep öne sürülmüştür; stres, kilo kaybı ve egzersiz. Vücut ağırlığının normalden az olması tanı için bir ön koşul değildir. Günlük kalori dengesinde açık, kilo kaybı ve egzersizle indüklenen hipotalamik amenore formları için tetikleyici kritik faktördür (Bergh, vd. 1985). Leptinin hipotalamik amenorede rol oynadığı bilinmektedir. Hipotalamik amenorenin patogenezi net anlaşılamamış olsa da leptinin hipotalamik fonksiyonu düzenleyici etkisinin olduğu ve GnRH'nin epizodik normal pulsasyonunun oluşumuna (düzenli ovulasyonun gerçekleşmesine) katkı yaptığı düşünülmektedir. Genlerdeki nadir varyantların idiopatik hipogonadotropik amenorede rol oynadıkları (FGFR1, PROKR2, GNRHR ve KAL1) bilinmektedir. Bu mutasyonların kadınlarda GnRH sekresyonuna değişik derecelerde etki ettiği öne sürülebilir. Bazı yayınlarda bu genetik mutasyonların aynı zamanda yeme bozuklukları genleri ile de

ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Kilo alma, egzersiz azaltılması ve gerekli psikiyatrik konsültasyonlar fonksiyonel hipotalamik nedenli infertilite ve amenorenin tedavisinde genelde etkili olurlar (Webster, vd. 1994). Çok seyrek görülmesine rağmen hipotalamusu infiltre eden hastalıklar veya kitle lezyonları da azalmış GnRH sekresyonu ve amenoreye yol açabilir. İdiopatik hipogonadotropik hipogonadizm, anosmi ve primer amenore gibi bulgularla fonksiyonel hipotalamik amenoreden ayrılır (Newell-Price, vd. 1998).

2.1.1 GnRH azalışına ve amonereye neden olabilen hipotalamik lezyonlar

Anormal kist gelişimi
Kraniofaringioma
Germinom
Hamartom
Santral sinir sisteminin primer tümörleri ve sistemik hastalıkları
Perisellar menengiom
Optik gliom
Ependimom
Hodgkin, Non-Hodgkin Lenfoma, lösemik infiltrasyon
Eozinofilik Granülom, Dev Hücreli Granülom
Wegener Granülomatozu
Histiositoz
Tüberküloz, sifiliz
Nörosarkoidoz (Lado-Abeal, vd. 1998)

2.2 Fonksiyonel Hipofizer Adenomlar ve Kadın İnfertilitesi

2.2.1 Prolaktinoma

Prolaktinomalar en sık görülen hipofiz tümörlerinden biridir. Prolaktin salgılayan adenoma bağlı hiperprolaktinemi sık görülen bir durum olmasına karşın patolojik hiperprolaktinemi için tek neden değildir. Prolaktin serum konsantrasyonu gebelik,

laktasyon ve stres durumlarında fizyolojik olarak artar. Hipofiz basısı, Dopamin 2 antagonistleri, hipotiroidizm ve renal bozukluklar da prolaktin seviyesinin patolojik artmasına neden olan diğer durumlardır (Melmed, vd. 2011). Hiperprolaktinemi belirtileri kişiden kişiye farklılık gösterir. Genelde menstrual anormallikler, galaktore veya infertilite görülebilir. Buna ek olarak kadınların çoğunda libido azalması ve östrojen eksikliğine bağlı disparoni meydana gelebilir. Hiperprolaktinemili kadınlara pulsatil GnRH verildiğinde, ovulatuar siklusların düzeldiği gösterilmiştir. Bu durum hiperprolaktinemili kadınlarda GnRH sekresyonundaki anormallikleri kanıtlar niteliktedir (Bergh, vd. 1985).

2.3 Cushing Sendromu

Menstrual düzensizlik ve fertilite problemleri cushing sendromlu kadınlarda sık görülen problemlerdendir. Birçok açıklama yapılsa da, kronik anovulasyon için altta yatan mekanizmalarda hala belirsizlik mevcuttur. Aşırı üretilen adrenal androjenin, obezite sonucu artmış yağ dokuda östrojene dönüşümünün artmasının ve hipotaloma-hipofizer "feedback" mekanizmasının bozulmasının, cushing sendromundaki anovulasyonun nedenleri olduğu düşünülmektedir (Iannaccone, vd. 1959). Cushing sendromunun birçok klinik özelliğinin polikistik over sendromu ile benzerlik taşıdığı (amenore, hirşutizm ve infertilite) söylenebilir. Hiperkortizolemi gonadotropin salınımını engelleyerek menstrual bozukluğa yol açabilir. Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve adrenokortikotropik hormonun (ACTH) yüksek seviyeleri de GnRH ve lüteinizan hormon (LH) salınımlarını etkileyerek kronik hipotalamik anovulasyona neden olabilir. ACTH bağımlı cushing sendromu olan 45 kadının değerlendirildiği bir çalışmada %80'inin menstrual düzensizliğe sahip olduğu görülmüştür. En düşük E2 seviyesinin en yüksek kortizol seviyesine sahip olan hastalarda olduğu ve yapılan analizlerde bariz şekilde serum kortizolünün E2 seviyeleriyle (androjen seviyesiyle değil) ters korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (Lado-Abeal, vd. 1998). Ayrıca cushing sendromunda, ovaryen kortikal stromal hiperplazi görülmesi, luteinizasyonun gerçekleşmemesi, over boyutunda azalma ve primordial folikül sayısında düşme olması da gonadotropin stimulasyonunun gerçekleşmediğinin göstergesidir (Ga Kaltsas, vd. 2000). Yapılan bir çalışmada düşük E2 seviyeleriyle uygunsuz olarak düşük gonadotropin seviyelerinin

olduğu görülmüş; buna yönelik olarak kronik hiperkortizoleminin hem gonadotropinlerin gonadlara etkisini, hem de hipotalamustan GnRH sekresyonunu bloke ederek, düşük E2 seviyeleri oluşmasına yol açtığı öne sürülmüştür. Orta seviye serum kortizol yüksekliğinde gonadotropin stimulasyonunun devam ettiği belirlenmesine rağmen, yüksek kortizol seviyeli kadınlarda hipogonadotropik hipogonadizm görülmesi bu mekanizmaları destekler niteliktedir (Poppe, vd. 2002).

2.4 Tiroid Bozuklukları ve Kadın İnfertilitesi

Literatürdeki birçok çalışma değerlendirilirken infertilite söz konusu olduğunda tiroid otoimmünitesi (TOİ) prevalansının, endometriozis, PCOS ve prematür ovaryen yetmezlik (POY) prevalansına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ile gebelik gerçekleştiğinde bile, TOİ'li hastaların ilk trimester düşükleri açısından TOİ'li olmayan kadınlara göre daha yüksek risk taşıdığı bilinmektedir (Thangaratinam, vd. 2011).

2.4.1 Hipertiroidizm ve üreme

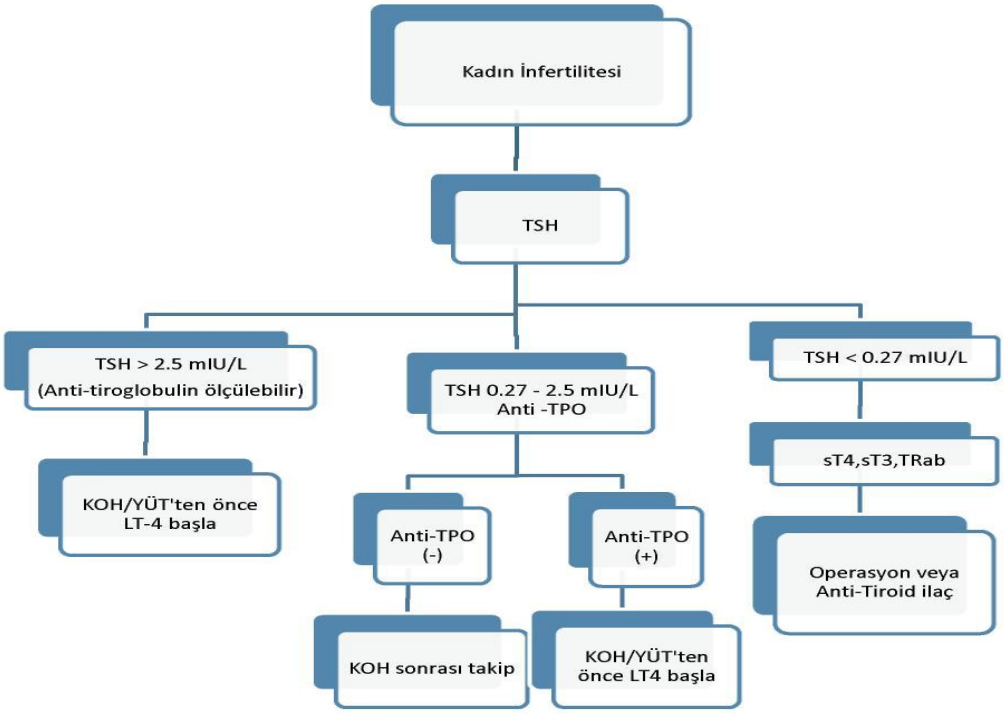
Hipertirodisi olan kadınlarda, ötiroid olanlara göre serum seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) ve E2 seviyeleri daha yüksektir. Yüksek E2 seviyesinin nedeni yüksek androjen seviyesine ve artmış periferik dönüşüme bağlı olabilir. Graves hastalığı olan kadınlarda LH sekresyonunun ötiroid kadınlara oranla daha yüksek olduğu ve bu durumun anti-tiroid ilaç kullanımından sonra düzeldiği tespit edilmiştir. Bu artışın nedeni tam anlaşılamasa da yapılan iki çalışmada hipertiroidili hastalarda GnRH'a karşı artmış bir FSH/LH sekresyonu görülmüş ve prolaktinde belirgin bir artış saptanmamıştır (Krassas, vd. 2010). Yeni çalışmalarda eskisine göre menstrual düzensizlik prevalansının düşük bulunması, hipertiroidili hastaların daha erken tanı ve tedavi imkanına kavuşması ile açıklanabilir. Krassas ve ark. tirotoksik hastaların %21.5'inde, ötiroid hastaların da %8.4'ünde menstrual düzensizlik tespit etmiştir (Krassas Pontikides Kaltsas, 1994). Eski çalışmalarda hipertiroidili hastalarda menstrual düzensizlik oranının %50'ye ulaştığı gösterilmiştir (Benson ve Dailey, 1955; Tanaka, vd. 1981). Yapılan başka bir çalışmada tirotoksik kadınların endometrial biyopsi sonucuna göre ovulatuar

olduklarının tespit edilmesine rağmen tirotoksikozun azalmış fertilite ile ilgili olduğu tespit edilmiştir (Joshi, vd. 1993). Hipertiroidili kadınlarda infertilite prevalansı değerlendirildiğinde Joshi vd. tarafından yapılan çalışmada %5.8 primer ve sekonder infertilite prevalansı gözlenmiştir (Joshi, vd. 1993). I-131, hipertiroidi ve diferansiye tiroid kanserinin tedavisi için sıkça kullanılmaktadır. Hipertirodizmde ortalama doz 10 mCi (370MBq) dir. I-131 kullanımının gonadlar üzerinde belirgin bir yan etkisi olmadığı gibi, hipotiroidizm gelişmediğinden emin olmak için I-131 uygulamasını takiben 6 ay süre ile konsepsiyondan kaçınılması önerilmektedir. Böylece daha iyi gebelik sonuçları elde edilebilir (Sturgis, vd. 1952).

2.4.2 Hipotirodizm ve üreme

Hipotirodili kadınlarda androstenedion ve östronun azalmış klerensi ve artmış periferal aromatizasyon mevcuttur. SHBG azalması sonucunda, total testosteron ve E2'nin serbest fraksiyonları artar. Ötiroidizm oluşursa seviyeler tekrar normale gelir. Bazı hipotiroidili kadınlarda LH/FSH serum seviyeleri normal olmasına rağmen, GnRH uyarısına karşı gecikmiş LH cevabı alındığı görülmektedir. Ayrıca hipotiroidiye bağlı tirotiropin salıcı hormon (TRH) seviyesinin yüksekliği de serum prolaktin seviyesinin yükselmesine neden olur (Ansell, 1996). Reproduktif çağdaki kadınlarda hipotiroidizm, anovulasyona sekonder östrojen kırılma kanamalarına yol açarak, siklus süresi ve menstrual kanama miktarının değişimine neden olabilir. Hipotiroidizmde oluşan hemostaz faktörlerindeki defektler (Faktör 7, 8, 9 ve 11 in düşük seviyeleri) polimenore ve menorajiye yol açabilir (Krassas, vd. 1999). Bazı çalışma gruplarının yaptığı araştırmalarda, 31 hipotiroidili kadında anormal uterin kanama prevalansının %25-60 arasında değiştiği ve kontrol grubunda %10 olan orana göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (Gerhard, vd. 1991). Yeni yapılan çalışmalardaki düşük menstrual bozukluk oranlarının erken tanı ve tedavinin sonucu olduğu düşünülmektedir. Günümüzde hipotiroidili kadınlarda görülen en sık bozukluk oligomenoredir ve menstrual bozukluklar ile hipotirodinin derecesi arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır. Subklinik hipotirodizm (SKH) ve infertilite arasında ilişkinin değerlendirildiği, kontrol grubu olmayan birçok çalışma bulunmaktadır. Bohnet ve ark. 1981'de yaşları 25-34 aralığındaki 185 infertil kadında TRH ölçümü yapmış. TRH'ye aşırı TSH cevabı (>20

mIU/L) olan infertil kadınlarda SKH olduğu düşünülmüştür. SKH tanısı konan 20 kadının (%11) 50 µg/gün levotiroksin (L-T4) ile tedavi edilmesi sonucunda, 11 kadının mid-luteal progesteron seviyelerinin normale döndüğü ve 2'sinin de gebe kaldığı görülmüştür (Gerhard, vd. 1991). Gerhard ve ark. erken foliküler faz bazal TSH, LH ve testosteron konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon olduğunu saptamıştır. TRH uyarısı sonucu, normal TSH cevabı olan kadınlara kıyasla, aşırı TSH cevabı olan kadınlarda daha düşük gebelik oranları olduğu tespit edilmiştir (Gerhard, vd. 1991). Hipotiroidi ve infertilite ilişkisini daha açık bir şekilde değerlendirmek için hipotirodili kadınlarda infertilite insidansını inceleyen kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Joshi ve arkadaşları hipotiroidili kadınlarda %6.2 oranında sekonder ve primer infertilite oranı saptamış; ancak bu çalışmada toplam hasta sayısı az, tiroid oto-antikorlarının durumu belirsiz ve kontrol grubu iyi tanımlanmamıştır (Joshi, vd. 1993). Aşikar tiroid hastalığı olan kadınlar infertilite polikliniklerine yönlendirilmeden önce tanı aldıklarından, hipotiroidili kadınlardaki tahmin edilen infertilite prevalansında yanılgı oluşmaktadır. Periferik östrojen metabolizmasındaki değişiklikler, hiperprolaktinemi, hemostaz defektleri, anormal LH pulsatil salınımına yol açan GnRH sekresyon bozuklukları, hipotiroidili kadınlarda yüksek infertilite sıklığının ana nedenleridir (Cramer, vd. 2003). Ayrıca LH-FSH ve sT4 maksimun fertilizasyon sağlanması ve blastokist gelişimi açısından gerekli hormonlardır. Cramer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum TSH seviyesi, in vitro fertilizasyon (IVF) uygulanan kadınlarda fertilizasyon başarısızlığını gösteren önemli bir prediktör olarak bulunmuştur (Cramer, vd. 2003). Bu çalışmalar sonucu oluşan bilgiler, tiroid hormonlarının oosit fizyolojisindeki rolünün ne kadar önemli olduğunu göstermiştir. LT-4 ile tedavi sonucunda prolaktin seviyelerinin normale döndüğü, GnRH salgısına normal LH cevabı alındığı ve bunlar sonucunda menstrual bozuklukların ortadan kalktığı, YÜT ihtiyacı olmadan spontan fertilite ihtimalinin arttığı görülmüştür (Poppe, vd. 2002). Özetle tiroid disfonksiyonlarının, normal üreme sağlığı açısından birtakım hormonal değişiklikler ile birlikte diğer mekanizmaları etkileyerek (ör: koagülasyon faktörleri) menstrual bozukluklara yol açtığı söylenebilir. Şekil 2. 1'de tiroid bozukluklarına klinik yaklaşımın nasıl olması gerektiği ile ilgili bir algoritma bulunmaktadır:



Şekil 2.1 İnfertil kadınlarda tiroid bozukluklarına yaklaşım (Unuane, vd. 2011)

KOH: Kontrollü Ovaryen Stimülasyon

YÜT: Yardımcı Üreme Teknikleri

TRab: TSH reseptör antikoru

2.5 Adrenal Disfonksiyon ve Kadın İnfertilitesi

2.5.1 Konjenital adrenal hiperplazi

Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH) adrenal kaynaklı steroid hormonların bozulmuş biyosentezi ile seyreden otozomal resesif bir hastalıktır. Steroid sentezi sırasında 21-Hidroksilaz (21-OH) enzimi, 17α-OH progesteronu 11-deoksikortizole (kortizol prekürsörü) çevirir. KAH olgularının %90'ını oluşturan 21-OH defekti; klasik KAH (tuz kaybettiren form), basit virilizan form ve non-klasik (geç başlangıçlı) olmak üzere üçe ayrılır (Speiser, vd. 2010). 21-OH defektine bağlı KAH ambigius genitalenin ve yenidoğan ölümlerinin en sık endokrin nedenlerinden biridir. Klasik formun dünya çapında insidansı 1/15000 dir ve bu formda amenore çok daha sık görülmektedir

(Nermoen, vd. 2010). Non-klasik formun prevalansı etnik-spesifiktir. Beyazlardaki prevalans %0.1 ile %1 arasında değişse de özellikle Akdeniz toplumları, İspanyol ırkı ve Batı Avrupa Yahudilerinde daha yüksek prevalans değerleri görülmektedir (Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, 2000). Non-klasik (geç başlangıçlı) formda kadınların dış genitalleri normal görünümdedir; daha sonra bu olgular erken adolesan dönemde puberte prekoks veya genç yetişkinlikte (PCOS kliniğine benzer) hirşutizm, oligomenore, akne şikayetleriyle başvururlar. Klasik KAH'lı kadınlarda, artmış androjen ve progesteron üretimi ile oluşan kronik anovulasyon ve bozulmuş gonadotropin sekresyon paterni nedeniyle fertilite, normal kadınlara oranla daha düşüktür (Mulaikal, vd. 1987; Wilhelm, vd. 2007). Bunun yanında genital anomalilere bağlı psikoseksüel gelişimde bozukluk gelişmesi ve azalmış seksüel aktivite gibi faktörler de fertilite düşüklüğü ile ilişkilendirilebilir (Stikkelbroeck, vd. 2003). Klasik ve basit virilizan formda, yenidoğandaki 17-OHP değeri 3500 ng/dl üzerindedir; normal yenidoğanlarda ise 17-OHP seviyesi 100 ng/dl düzeyindedir (Witchel, vd. 1997). Günümüzde KAH'lı kadınlarda infertilite tedavisinde başlangıç olarak kortikosteroid tercih edilmektedir. Deksametazon 0.25 mg-0.75 mg yatmadan önce verilir. Tek başına kortikosteroid tedavisi yetersiz olursa, ovulasyon indüksiyonu yöntemleri ve YÜT tercih edilebilir. KAH'lı kadınlarda tedavi sonucu gebelik oranı klasik formda %54, non-klasik formda %67 dir. Yanlış tedavi sonucu glukokortikoidin fazla verilmesi de KAH'lı kadınların bazılarında fertiliteyi azaltan bir diğer faktör olarak göze çarpmaktadır (Arlt, vd. 2010). Yakın zamanlı bir çalışmada KAH'lı hastaların aynı zamanda yüksek oranda obezite, insülin rezistansı, osteoporoz gibi medikal sorunları olduğu gösterilmiştir (Arlt, vd. 2010). Birçok glukokortikoid preparatıyla yapılan kombine terapiler ve sirkadiyen glukokortikoid uygulanması fertiliteyi düzeltici etki yapabilir. Uygun tedavi edilen ve tedaviye uyumsuzluk göstermeyen KAH'lı kadınlarda iyi fertilite sonuçları elde edilmektedir.

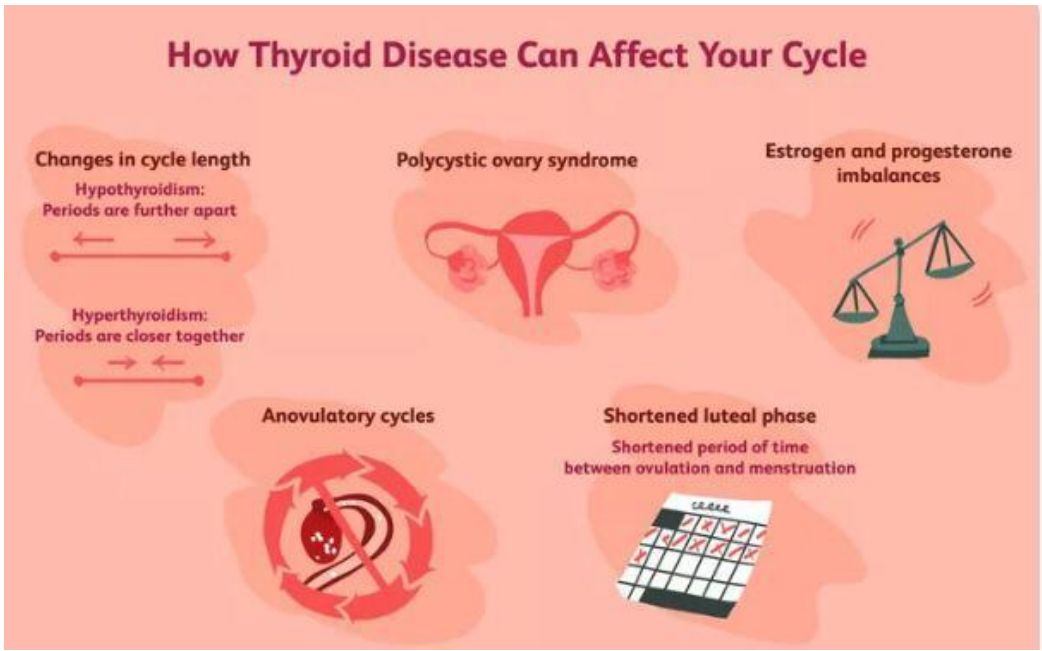
2.5.2 Addison hastalığı

Addison hastalığında glukortikoid ve mineralokortikoid üretiminin eksikliği ciddi mortal sonuçlara yol açmaktadır. Doğru tanı konup tedavi edilen Addison'lu kadınlarda gebelik prognozu iyi seyretmektedir (Albert, vd. 1989). Toplum bazlı yapılan bir kohort

çalışmasında 1188 Addison'lu kadında paritede azalma, artmış sezaryen oranı ve preterm eylem riski olduğu görülmüştür (Martina, vd. 2010). 269 Addisonlu kadında yapılan bir diğer çalışmada kontrol grubuna göre fertilitenin azaldığı tespit edilmiştir (Chuang, vd. 2010). Düşük androjen seviyesinin libido ve seksüel aktivite üstünde etkisinin olabileceği öne sürülmüştür; ancak aynı çalışmada Addison'lu kadınlar düşük androjen seviyelerine rağmen seksüel aktivitede azalma tarif etmemiştir. Kronik hastalığı olan bazı kadınlarda önceki komplikasyonlardan çekindiği için gebe kalma korkusu görülmektedir. Başka bir açıklama da birlikte seyreden diğer otoimmün bozuklukların var olabileceğidir. Azalmış fertilite prematür ovaryen yetmezlik (POY) ile ilişkili olarak Addison'lu kadınların %7'sinde görülür (Martina, vd. 2010; Chuang, vd. 2010). Addisonlu kadınlardaki infertilite prevalansının değerlendirilmesinde yapılması gereken daha birçok prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.6 Ovaryen Fonksiyon Bozuklukları ve Kadın İnfertilitesi

2.6.1 Polikistik over sendromu



Şekil 2.2 Troid Hastalıklarının Kısırlığa Etkisi (Roberts, 2020)

Şekil 2. 2'de troid hastalıklarının kısırlığa etkisi verilmiştir. Polikistik over sendromu (PKOS) birçok klinik özelliği içinde barındıran komplike bir hastalıktır. İlginç olarak, erkeklerde buna benzer klinik ve morfolojik özellikler gösteren bir durum tanımlanmamıştır. PKOS'un tanı kriterleri değişkenlik gösterse de ''Rotterdam kriterleri'' genelde en sık kullanılan tanı kriterleridir (Balen, vd. 2003). PKOS belirtilen üç kriterden en az ikisinin olması halinde tanı alır: oligo ve/veya anovulasyon, klinik ve biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve ultrasonda polikistik overlerin varlığı. Polikistik overlerin tanımı da 10 mm ve üstü, 12 veya daha fazla subkapsüler ovaryen folikül olmasıdır (March, vd. 2010). Rotterdam kriterlerinin kullanılması sonucunda yapılan toplum bazlı çalışmalar sonucunda PKOS prevalansı %18 gibi değerlere ulaşmaktadır (Adams, vd. 1986). PKOS etyolojisi hakkında halen birçok tartışma yaşansa da genel olarak 3 ana mekanizma üstünde durulmaktadır. Güçlü ailesel bir ilişki olduğundan altta yatan herediter faktörlerin büyük rol oynadığı kabul edilmektedir. İkinci olarak, sitokrom p450 yolundaki defektler nedeniyle steroidogenez seviyesinde ovaryen disfonksiyon oluştuğu yönünde bulgular mevcuttur. Bazı PKOS'lu kadınlarda, P450c17'nin serin fosforilasyonu sonucu intrinsik olarak aktivitesi artan 3β-OH Dehidrogenaz ve 17,20 liazın, ovaryen lokal androjen artışında kilit rol oynadığı öne sürülmektedir (Ehrmann, vd. 1995; Wickenheisser, vd. 2005). Son olarak, hiperinsülineminin SHBG üretimini azaltarak ve LH ile sinerjistik etkileşime girerek hiperandrojenizmi tetiklemesi sonucunda, dominant folikül seçilimi engellenerek anovulasyona yol açtığı ortaya çıkmıştır (54). İnsülin kaynaklı glukoz kullanımının azalması veya insülin rezistansı PCOS'lu kadınlarda sık görülen bir bulgudur. PKOS'lu kadınlar vücut kitle indeksi (VKİ) ayarlanmasına rağmen 2-4 kat daha fazla diyabet gelişme riskine sahiptirler. Hirsutizm ve/veya hiperandrojenemisi ve polikistik overleri olan yani 'Rotterdam Kriterlerine' göre PKOS'lu olan kadınlarda bile düzenli menstrual sikluslar görülebilir ve PKOS'lu kadınların %60'ı fertildir (Doi, 2008). PKOS'lu kadınlarda, oligo-anovulasyon ile oluşan fertilite problemleri dışında, gebelikte preterm eylem, preeklampsi, gestasyonel diabet gibi komplikasyonların gelişme ihtimali de yüksektir (Legro, 2007). PKOS nedeniyle oluşan infertilitenin birinci tercih tedavi şekli kilo azaltılmasına yönelik tedavilerdir. PKOS'un obeziteden bağımsız olarak infertilite ile ilişkili olması ve PKOS'lu infertil hastaların %90'a yakınının kilolu olması nedeniyle egzersiz ve diyet programlarına uyulmasının dramatik önemi vardır. PCOS'lu

kadınlarda %5-10'luk kilo kaybı bile düzenli menstrual siklusların oluşumunu sağlayabilir (Clark, vd. 1998.). PKOS'lu kadınlarda klasik infertilite tedavisi olarak klomifen ile (istenirse metformin ile kombine kullanılarak) ovulasyon indüksiyonu yapılabilir. Şu ana dek yapılmış en kapsamlı çalışmada, 626 infertil PKOS hastasına rastgele olarak 6 ay boyunca klomifen-plasebo, metformin-plasebo, klomifen-metformin verilmiş ve canlı doğum sonuçları karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar metforminin plasebo ile birlikte veya kombine kullanımı sonucunda canlı doğum oranını artırdığına ilişkin hipotezi desteklememiştir (Moll, vd. 2006). Başka bir çok merkezli plasebo-kontrollü çalışmada, ovulasyon baz alınarak sonuçlar değerlendirildiğinde metforminin klomifen sitratla kombine kullanımının ovulasyon oranlarını arttırmadığı saptanmış (%64 ve %72-plasebo grubu); ayrıca metformin grubundaki çoğu kadın yan etkiler nedeniyle tedaviyi yarıda bırakmıştır(Al-Sunaidi, vd. 2007). Klomifen, metformin ile birlikte ya da tek başına, ovulasyon indüksiyonunda ya da gebelik elde edilmesinde maksimum 6 aylık (anti-östrojenik yan etkilerin fertiliteyi etkilemeye başladığı zaman) bir periyoddan sonra başarısız olursa, folikülllerin yakın ultrasonografik monitorizasyon ile gonadotropin stimulasyonu veya ovaryen drilling kullanılabilir. Ovaryen drillingde aşırı ovaryen androjen üretiminden sorumlu teka hücrelerinin tahrip edilmesi amaçlanır. PKOS hastalarında drilling sonrası 6-12 ay içinde oluşan gebelik oranları 3-6 siklus düşük-doz gonadotropin ile yapılan ovulasyon indüksiyonu sonrası gebelik oranları ile benzerdir. Laparoskopik drilling sonrası çoğul gebelik insidansı düşme eğilimindedir ve drillingin fertilite üzerine olumlu etkisine rağmen, bu prosedür ovaryen-pelvik adezyonları artırabilir ve geçici bir etkiye sahip olabilir (De Vos, vd. 2010). İn vitro fertilizasyonun (IVF) PKOS'a bağlı infertilite tedavisinde yeri vardır. Gonadotropinlerle yapılan ovulasyon indüksiyonu multi-foliküler gelişime neden olursa (38 yaş altı, 2 den fazla matür folikül), yerleştirilen embriyo sayısı düşürülerek çoğul gebelik ihtimali azaltılabilir. Gonadotropinle tedavi edilen PKOS hastaları ovaryen hiperstimulasyon sendromu (OHSS) gelişimi için yüksek risk altında olduğu için OHSS riskini düşüren stimulasyon protokolleri ile IVF uygulanabilir. PKOS hastalarına multi-foliküler gelişim için uygun olan en düşük FSH dozu ile birlikte spontan ovulasyonun engellenmesi için verilen GnRH-antagonistlerine ilave olarak ovulasyonu tetiklemek için hCG yerine GnRH-agonist verilmesi uygun olabilir (Al-Sunaidi, vd. 2007). Ayrıca bu hastalarda klasik IVF'e alternatif olarak in

vitro maturasyon (IVM) yapılabilir. IVM'de PKOS hastaları kısa bir dönem düşük doz FSH aldıktan sonra, küçük immatür foliküller aspire edilir. Elde edilen immatür foliküller in-vitro olarak matur hale getirildikten sonra intra-sitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) yöntemiyle in-vitro olarak fertilize olurlar (Cohen, 1988).

2.6.2 Prematür ovaryen yetmezlik

Prematür ovaryen yetmezlik (POY) 40 yaşından önce normal over fonksiyonlarının durmasıdır. 40 yaşında 100 kadında 1, 35 yaşında 250 kadında 1 görülmektedir. En önemli semptomlar irregüler ya da gerçekleşmeyen menstrual sikluslar, sıcak basmaları, gece terlemesi, azalmış libido ve vaginal kuruluktur. Serum FSH, östradiol veya anti-müllerian hormon seviyesine bakarak kolayca tanı konabilir. Çoğu kadın için neden belli olmamakla birlikte herediter faktörler ve otoimmünitenin etyolojide büyük pay sahibi olduğu düşünülmektedir (Allan, 2000). Frajil-X sendromunda CAG kodunun tekrarlarının artması sonucu POY oluşabilmektedir. Kemoterapi ve pelvik bölgeye radyasyon sonucu POY oluşabilir; çünkü bu gibi gonadotoksik tedaviler primordial folikül kaybı ile ilişkilidir. Günümüzde kök hücre tedavisinin bu kadar gelişmiş olmasına rağmen şu ana dek POY'da ovaryen fonksiyonları eski haline getirip iyileştirmek için kanıtlanmış bir tedavi bulunmamaktadır. Ancak over dokusu dondurulması sayesinde gonadotoksik tedavi sonrası oluşan POY'u önlemek mümkün olmaktadır (Donnez, vd. 2004). Hala deneysel kabul edilip dünya çapında belli başlı bazı infertilite merkezlerinde yapılan ovaryen doku transplantasyonu sonucu overin hormonal ve reprodüktif fonksiyonları eski haline getirilebilir. Sadece reproduktif fonksiyonun korunması bekleniyorsa, oosit vitrifikasyonu (yüksek doz kriyoprotektan kullanılarak oositlerin çok düşük derecelerde dondurulması) post-pubertal ve gonadotoksisite açısından alternatif bir yöntemdir (Allan, 2000). Bugünlerde gelişmiş infertilite merkezlerinde, vitrifiye oositlere uygulanan ICSI sonrası gebelik oranları ile taze oositlerin kullanımı ile elde edilen gebelik oranlarının benzer olduğu saptanmıştır. Malesef POY'a maruz kalan kadınların daha önce dondurulmuş bir over dokusu veya oositleri bulunmamaktadır ve bu kadınların çoğu oosit donasyonuna muhtaç kalmaktadır. POY'lu kadınların reproduktif ovaryen fonksiyonların dışında vazomotor semptomlar ve osteoporozun önlenmesi için de tedavi olmaları gerekmektedir. Temel

laboratuar tetkikleri serum β hCG ölçümünün yanında prolaktin, FSH, östradiol, TSH ve anti-tiroid oto antikorlarını içermelidir. Eğer klinik açıdan hiperandrojenizm bulgusu varsa, serum total testosteron ölçülmelidir. Bazı hekimler non-klasik 21-OH eksikliğini ekarte etmek amacıyla 17-OH progesteron, adrenal kaynaklı hiperandrojenizmi araştırmak için DHEA-S bakabilirler. Akromegali şüphesinde ise serum IGF-1 ölçülmelidir. Bu şekilde yapılan hormonal tetkikler sonucunda, endokrin bozuklukların neden olduğu infertilitenin ana sebepleri ekarte edilmiş ya da bulunmuş olacaktır. Birçok endokrin patoloji normal overyan fonksiyonu bozarak infertiliteye sebep olabilir. İnfertil hastayı doğru yönetmek için, genital yol oklüzyonları ve endometriozis gibi nedenleri ihmal etmeyecek biçimde bu endokrin problemlerin dışlanması gerekmektedir. Literatürde kronik endokrin patolojilere bağlı infertilite prevelansı verileri yeterli düzeyde değildir ve bu alanda yapılacak gözlemsel çalışmalar ile netleştirilebilecek noktalar, gelecekte tanı ve tedavi algoritmasına büyük katkılar sağlayabilir.

3. MATERYAL METOD

Çalışmamızda deneysel veriler Dhi Qar Valiliği hastanesi, Al-Shatrah Genel Hastanesi, Al-Hüseyin Eğitim Hastanesi ve Bint Al-Huda Hastanelerinden eldedilmiştir. Çalışmamızda 19-46 yaş aralığındaki 100 kadın hasta olarak incelenmiştir. Bu kadınlarda mevcut endokrin problemleri belirlemek amacıyla yapılan laboratuvar tetkiklerinde serum eroksidaz antikor), antprolaktin, FSH, LH, TSH, sT3, sT4, E2, anti-mikrozomal antikor (anti tiroid pi-tiroglobulin, serbest testosteron, non-klasik 21-OH eksikliğini ekarte etmek için foliküler fazda 17-OH progesterona bakıldı. İnfertil kadınlardaki hormonların serum seviyelerinin maksimum değerleri, minimum değerleri, ortalama değerleri, medyan değerleri, standart sapma değerleri saptandı. Hormon değerlerinin hepsi için ayrı bir eşik değer belirlenerek, normal, normalin altı ve üstü şeklinde gruplara ayrıldı. Hormonların kendi aralarındaki korelasyonları değerlendirildi. İnfertil kadınların yaş grubuna göre hormonal değerlerdeki değişimler incelendi. Erkek faktör kaynaklı infertilite grubundaki kadınlar ya da endokrin sebepler dışında infertilite nedeni teşhis edilmiş kadınlar çalışma dışında tutulmadı. Özellikle hormonal bozukluğu yıllardır devam edenlerin tedavi öncesi (ilaç kullanmadan) belirlenen serum hormon seviyeleri çalışmaya dahil edildi. Tiroid oto-antikorları için çalışma sürecinde farklı kitler kullanıldığından, iki farklı kit için farklı eşik değerleri belirlenerek serumdaki oto-antikor yüksekliği buna göre değerlendirildi. Çoğunluk olan kite göre ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler belirlendi. FSH ve LH serum seviyelerine infertilite ile başvuran kadınlarda adetin 2. ya da 3. günü bakıldı ve buna göre değerlendirme yapıldı.

3.1 Materyal

Uygulamada kullanılan cihaz ve malzemelerin listesi, imalat şirketleri ve üretildiği ülkeler Çizelge 3. 1’ verilmektedir.

Çizelge 3.1 Uygulamada Kullanılan Materyaller ve menşeileri

	Cihazların ve malzemelerin adı	**İmalat şirketi**	**Üretici ülke**
1	Mini vidas	BioMérieux S.A.	France
2	Pipet 10–200	BINFUL	USA
3	Pipet 100–1000	MLA	USA

Hava deplasmanlı mikropipetler, ölçülen hacimde sıvı veren bir tür ayarlanabilir mikropipettir; Boyuta bağlı olarak, yaklaşık 0.1 ul ila 1000 ul (1 mi) arasında olabilir. Bu pipetler sıvı ile temas eden tek kullanımlık uçlar gerektirir. Kullanılan iki standart mikropipet boyutu, iki farklı tek kullanımlık uç rengine karşılık gelir. Uygulamada kullanılan pipetler Çizelge 3. 2'de verilmiştir.

Çizelge 3.2 Uygulamada Kullanılan Pipetler

Pipette type	**Volumes (µL)**	**Tip color**
P200	10–200	yellow
P1000	100–1000	blue

VIDAS Tiroid Paneli klinisyenlere, tanıda bir tiroit patolojisini ekarte etme, klinik şüpheli bir tiroit dizfonksiyonunu doğrulama, bir tiroit hastalığının tipini ve nedenini saptama, sentetik anti-tiroit ilaçlarını veya substitüf olarak tiroksinle tedavi edilen hastaları takip etme hususlarında yardımcı olur. Panele ait tüm testler ELFA (Enzim bağlantılı floresan testi) tekniğine dayanır.

Çizelge 3.3 Uygulamada Kullanılan Tesler

	Testin adı	**İmalat şirketi**	**Ürün Kodu**
1	**LH**	bioMérieux	1007559570
2	**FSH**	bioMérieux	1007652290
3	**TSH**	bioMérieux	1007544730
4	**sT3**	bioMérieux	1007539500
5	**sT4**	bioMérieux	1007552940
6	**Serbest testesteron**	bioMérieux	1007564690
7	**17-OH progesteron**	bioMérieux	1007559920
8	**E2**	bioMérieux	1007606020
9	**Anti-TG**	bioMérieux	1007524550
10	**Anti-TPO**	bioMérieux	1007546740





Şekil.3.1 Minividas cihazı ve kitleri



Şekil 3.2 Analizlerde kullanılan minividas cihazı

3.2 Metod

3.2.1 Hormonları Analiz Etme

Mini vidas cihazı nasıl çalışır ve cihazın içinde gerçekleşen etkileşimler. Mini vidas cihazı, doğru sonuçlar ve hızlı performans ile karakterize gelişmiş ve modern bir cihazdır (vidas cihazı gibi daha modern cihazlar olmasına rağmen, şimdiye kadar mini vidas cihazı yaygın olarak kullanılmaktadır)

Çalışma adımları:

- İlk bileşene (strip) serum uygulanır. Bu şeridin aşağıdaki gibi 10 deliği vardır:

1= sample well

2,3,4,5= empty wells

6=conjugate well

7,8,9=wash buffer

10= sustrate

İkinci bileşen, SPR adı verilen bir pipet görevi gören küçük bir konik borudu

- SPR, birinci delikteki serumu emdiğinden anti-antikor içerir, bu nedenle serumdaki antijen, enzimle ilişkili delik 6'daki antikorla etkileşir.
- Kesinlikle tüm moleküller etkileşime girmez, bu nedenle SPR yıkama çözeltisini deliklerden (9,8,7) emer ve boş deliklerden birine (5,4,3,2) geri emer. Konjüge edilmiş antijen ve antikorun sadece SPR'de kalması için bu işlem birkaç kez tekrarlanır.

altı numaralı delikte antikor ve konjüge enzim vardır

- Reaksiyona girmeyen konjüge, bir yıkama çözeltisi ile bir çukurdan emilerek çıkarılır ve daha sonra boş çukurlara geri döndürülür.
- Son delikte florlu bir madde var
- Şimdi, SPR'de Antikor ile bağlantılı bir enzimle etkileşen iki ürünümüz var, Son delikte florlu bir malzememiz var.
- SPR bileşenleri florlu malzeme ile etkileşime girer, böylece substrata bağlı enzim sadece ölçüm hücresinde kalır. Ardından flaş lambası yanar. Fosforlu ışık teorisine göre, bu moleküller 370 enerji alır ve cihazın analiz sonuçları şeklinde kaydettiği 450 enerji yayar. Burada analiz sona eriyor.

Notlar:

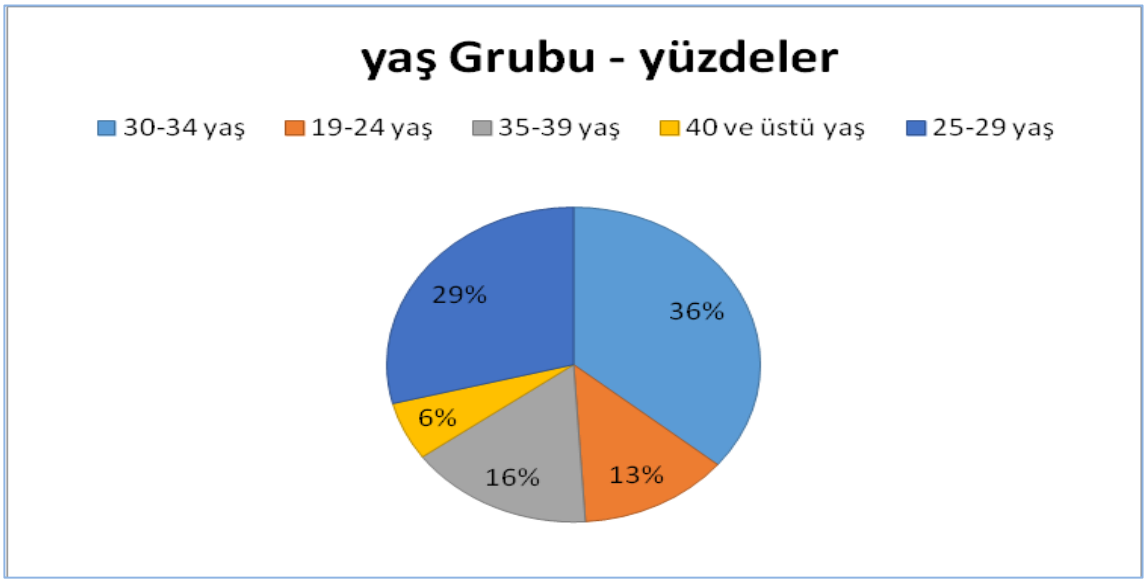
1. Yıkama çözeltisi ve konjugat, reaksiyona etki etmeden giren ve çıkan diğer yardımcı faktörleri içerir, fakat bunlar, birleşmeler ve etkileşimler için yardımcıdır.
2. Serumdaki antijen ne kadar yüksek olursa, kendisine bağlı enzim ile daha fazla Konjacet tüketilir.
3. Alt tabaka
4. Metilumbelliferil fosfat
5. Enzim genellikle A L P'dir
6. Kullanılan enzim ne kadar büyük olursa, o kadar fazla substrat tüketilir

3.2.2 İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istastiksel analizler için SPSS versiyon 21 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, vb…) yanında Kolmogorov-Smirnov testi ile verilerin normal dağılıma uygunluğuna bakıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Kruskal-Wallis ve Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test kullanıldı. Korelasyonları değerlendirmek için Spearman analizi uygulandı. Kruskal-Wallis H Testi parametrik olmayan verilere sahip ikiden fazla grubun ölçümlerinin karşılaştırılmasında kullanılan bir yöntemdir.

4. BULGULAR

Çalışma 2020 senesinde Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü İnfertilite Polikliniğine başvuran 100 vaka ile yapılmıştır. Vakaların yaşları 19 ile 46 arası değişmekte olup, ortalama yaş 30.86 ± 5.34'tür. Vakalarda 19-24 yaş grubunda 13 kişi (%13), 25-29 yaş grubunda 29 kişi (%29), 30-34 yaş grubunda 35 kişi (%35), 35-39 yaş grubunda 16 kişi (%16), 40 ve üstü yaş grubunda 7 kişi (%7) mevcuttur.



Şekil 4.1 Vakaların yaş gruplarına göre dağılım

Çizelge 4.1 Vakaların yaş gurupları yüzdelik gilimleri ve kişi sayıları

Yaş aralıkları	**Yüzde**	**Kişi Sayısı**
19 ile 24 yaş arası	%13	13
25-29 yaş arası	%29	29
30-34 yaş arası	%35	35
35-39 yaş arası	%16	16
40 ve üstü yaş	%7	7
Toplam	%100	100

P=0.01

100 infertil kadın hastanın serum tiroid hormonları ve tiroid-oto antikorları açısından incelenmesinde; Vakalardaki serum TSH seviyeleri 0.01mIU/L ve 20.86 mIU/L arasında değişmekte olup, ortalaması 2.28 ± 2,1 mIU/L, medyanı 2.19 mIU/L'dir (Çizelge 4. 2).

Vakalardaki TSH serum seviyelerini incelediğimizde eşik altı değerde (0.35mIU/L ve altı) 2 kişi – %1.26, normal değerlerde (0.36 mIU/L-2.5mIU/L) 71 kişi - %73.2 eşik üstü değerlerde (2.51mIU/L ve üstü) 27 kişi – %25.54 tespit edildi.

Çizelge 4.2 Çalışmadaki olguların serum TSH değerinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri

	Min. – Maks.	**Ort. ± SS**	**Medyan**
TSH (mIU/L)	0.01 - 20.86	2.28 ± 2.1	2.19

(P=0.01)

Vakalardaki serum serbest T3 seviyeleri 1,19 pg/ml ve 5,74 pg/ml arasında değişmekte olup, ortalaması 3.10 ± 0.43 pg/ml, medyanı 3.11 pg/ml dir (Çizelge 4.3).

Vakalardaki T3 serum seviyelerini incelediğimizde eşik altı değerde (1.70 pg/ml ve altı) 1 kişi - % 0.56, normal değerlerde (1.71 pg/ml – 3.71 pg/ml) 93 kişi - %94.15, eşik üstü değerlerde (3.72 pg/ml ve üstü) 5 kişi - %5.29 tespit edildi.

Çizelge 4.3 Çalışmadaki vakaların serum serbest T3 seviyesinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri

	Min. – Maks.	**Ort ± SS**	**Medyan**
sT3 (pg/ml)	1.19 – 5.74	3.10 ± 0.43	3.11

Vakalardaki serum serbest T4 seviyeleri 0.70 ng/dl ve 2.48 ng/dl arasında değişmekte olup, ortalaması 1.17 ± 0,43 ng/dl, medyanı 1.16 ng/dl dir (Çizelge 4.4).

Vakalardaki sT4 serum seviyelerini incelediğimizde, eşik altı değerde (0.69 ng/dl ve altı) hiçbir kişi saptanmadı. Normal değerlerde (0.70 ng/dl – 1.48 ng/dl) 95 kişi - %93.6,

eşik üstü değerlerde (1.49 ng/dl ve üstü) 5 kişi - %5.4 tespit edildi.

Çizelge 4.4 Çalışmadaki vakaların serum serbest T4 seviyesinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri

	Min. - Maks.	**Ort ± SS**	**Medyan**
sT4 (ng/dl)	0.70 - 2.48	1.17 ± 0.43	1.16

Vakalardaki serum anti-tiroglobulin ve serum anti-tiroid peroksidaz için iki farklı kit kullanıldığından farklı eşik değerler ortaya çıkmıştır. 100 vakada daha fazla kullanılan kite göre ortalama, medyan, minimum ve maksimum değerler hesaplanmış, eşik üstü-altı seviyeler değerlendirilmiştir.

96 vakada bakılan serum anti tiroglobulin seviyeleri 0.21 U/ml ve 3026.20 U/ml arasında değişmekte olup, ortalaması 103.37 ± 416.12 U/ml, medyanı 2.37 U/ml'dir (Çizelge 4.5).

Vakalardaki Anti-TG serum seviyelerini incelediğimizde, normal değerlerde (0- 4.11 U/ml) 79 kişi – %79.24 eşik değer üstü (4.12 U/ml ve üstü) 17 kişi – %20.76tespit edildi.

Çizelge 4.5 Çalışmadaki vakaların serum Anti-TG seviyesinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri

	Min. – Maks.	**Ort. ± SS**	**Medyan**
Anti-TG (U/ml)	0.21 – 3026.20	103.37 ± 416.12	2.37

96 vakada bakılan serum anti-tiroid peroksidaz (anti-mikrozomal antikor) seviyeleri 0.01 U/ml ve 1912.08 U/ml arasında değişmekte olup, ortalaması 79.25 ± 247.49 U/ml, medyanı 0.51 U/ml dir (Çizelge 4.6).

96 vakadaki Anti-TPO serum seviyelerini incelediğimizde, normal değerlerde (0- 5.61 U/ml) 78 kişi – 80,82%, eşik değer üstü (5.62 U/ml ve üstü) 18 kişi – %19.18 tespit edildi.

Çizelge 4.6 Çalışmadaki vakaların serum Anti-TPO seviyesinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri

	Min. – Maks.	**Ort. ± SS**	**Medyan**
Anti-TPO (U/ml)	0.01 – 1912.08	79.25 ± 247.49	0.51

100 infertil kadın hastanın serum tiroid hormonları ve tiroid-oto antikorları açısından incelenmesinde; Vakalardaki serum E2 seviyeleri 0.25(ng/ml) ve 0,70 (ng/ml) arasında normal değerlerde, ortalaması 62,24±203,25 (ng/ml) medyanı 0,95(ng/ml)dir.

Çizelge 4.7 Çalışmadaki vakaların serum E2 seviyesinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri

	Min. – Maks.	**Ort. ± SS**	**Medyan**
E2 (ng/ml)	0,25 0,70	62,24±203,25	0,95

Çizelge 4.8 100 kadındaki tiroid hormonları ve 96 infertil kadındaki tiroid oto–antikorlarının eşik değer üstü-altı ve normal serum seviyesi yüzdelikleri ve sıklıkları

	Eşik değerin altı n (%)	Normal serum seviyesi n (%)	Eşik değerin üstü n (%)
TSH	2 (%1.26)	71 %73.2	27 (%25.54)
sT3	1 (%0.56)	93 (%94.15)	4 (5.29%)
sT4	0 %0.0	95 (%93.6)	4 (5.4%)
Anti – Tiroglobulin	0 %0.0	79 %79.24	17 %20.76
Anti-Tiroid Peroksidaz	0	78 (80,82%)	18 (19.18%)
E2	0 %0.0	94 %93.1	6 %6.9

(Anti – Tiroglobulin, Anti-Tiroid Peroksidaz 96 olgu üzerinden yüzdesi alınmıştır.)

Vakalardaki serum FSH seviyeleri 0.30 mIU/L ve 35.98 mIU/L arasında değişmekte olup, ortalaması 6.13 ± 3.39 mIU/L, medyanı 5.63 mIU/L'dir (Çizelge 4.9).

Vakalardaki FSH serum seviyelerini incelediğimizde eşik altı değerde (3.02mIU/L ve altı) 4 kişi – %4.05, normal değerlerde (3.03mIU/L – 8.08mIU/L) 84 kişi – %83.05, eşik üstü değerlerde (8.09mIU/L ve üstü) 12 kişi – %12.9 tespit edildi.

Çizelge 4.9 Çalışmadaki olguların serum FSH seviyesinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri

	Min. – Maks.	**Ort. ± SS**	**Medyan**
FSH (mIU/L)	0.30 – 35.98	6.13 ± 3.39	5.63

Vakalardaki serum LH seviyeleri 0.05 mIU/ml ve 31.90 mIU/ml arasında değişmekte olup, ortalaması 4.98 ± 3.30 mIU/ml, medyanı 4.26 mIU/L dır (Çizelge 4.10).
Vakalardaki LH serum seviyelerini incelediğimizde eşik altı değerde (1.79 mIU/ml ve altı) 6 kişi – %5.98, normal değerlerde (1.80 mIU/ml – 11.78 mIU/ml) 89 kişi – %88.42 eşik üstü değerlerde (11.79 mIU/ml ve üstü) 5 kişi – %5.6 saptandı.

Çizelge 4.10 Çalışmadaki vakaların serum LH seviyesinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri

	Min. – Maks.	**Ort. ± SS**	**Medyan**
LH (mIU/ml)	0.05 – 31.90	4,98 ± 3,30	4,26

Vakalardaki serum prolaktin seviyeleri 1.20 ng/ml ve 1000 ng/ml arasında değişmekte olup, ortalaması 20.32 ± 62.29 ng/ml, medyanı 13.96 ng/ml dir (Çizelge 4.11).
Vakalardaki prolaktin serum seviyelerini incelediğimizde eşik altı değerde (3.3 mIU/ml ve altı) 1 kişi – %1.25, normal değerlerde (3.4 ng/ml – 29.8 ng/ml) 92 kişi – %90.95, eşik üstü değerlerde (29.9 ng/ml ve üstü) 7 kişi – %7.8 belirlendi.

Çizelge 4.11 Çalışmadaki vakaların serum Prolaktin seviyesinin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri

	Min. – Maks.	**Ort. ± SS**	**Medyan**
Prolaktin (ng/ml)	1.20 – 1000	20.32 ± 62.29	13.96

Çizelge 4.12 100 kadındaki FSH, LH, prolaktinin eşik değer üstü-altı ve normal serum seviyesi yüzdelik oranları ve sıklıkları

	Eşik değerin altı n (%)	**Normal serum seviyesi n (%)**	**Eşik değerin üstü n (%)**
FSH	4 (4.05)	84 %83.05	12 (%12.9)
LH	6 (%5.98)	89 (%88.42)	5 (%5.6)
Prolaktin	1 (1.25)	92 (%90.95)	7(7.8)

Vakalardaki serum serbest testosteron seviyeleri 0.09 pg/ml ve 6.07 pg/ml arasında değişmekte olup, ortalaması 1.55 ± 0.93 pg/ml, medyanı 1.38 pg/ml dir (Çizelge 4.13). Vakalardaki serbest testosteron serum seviyelerini incelediğimizde normal değerlerde (0– 3.09pg/ml) 94 kişi – %93.75, eşik üstü değerlerde (3.10pg/ml) 6 kişi – %6.25 tespit edildi.

Çizelge 4.13 Çalışmadaki vakalarda serbest testosteron minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri

	Min. – Maks.	**Ort. ± SS**	**Medyan**
sTestosteron (pg/ml)	0.09 – 6.07	1.55 ± 0.93	1.38

Vakalardaki i serum 17-OH Progesteron seviyeleri 0.05 ng/ml ve 11.11 ng/ml arasında değişmekte olup, ortalaması 1.18 ± 0.91 ng/ml, medyanı 1.02 ng/ml'dir (Çizelge 4.14 Olgulardaki 17-OH progesteron serum seviyelerini incelediğimizde eşik altı değerde (0.10 ng/ml ve altı) 1 kişi – %0.68, normal değerlerde (0.11ng/ml – 2.00 ng/ml) 89 kişi – %86.92, eşik üstü değerlerde (2.01 ng/ml ve üstü) 10 kişi – %12.4 saptandı.

Çizelge 4.14 Çalışmadaki vakaların serum 17-OH progesteron minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve medyan değer

	Min. – Maks.	**Ort. ± SS**	**Medyan**
17-OH progesteron (ng/ml)	0.05 – 11.11	1.18 ± 0.91	1.02

Çizelge 4.15 100 kadındaki serbest testosteron, 17-OH progesteron eşik değer altı-üstü ve normal serum seviyesi yüzdelik oranları ve sıklıkları

	Eşik değerin altı n (%)	**Normal serum seviyesi n (%)**	**Eşik değerin üstü n (%)**
s Testosteron	0	94 (%93.75%)	6 (6.25%)
17-OH Progesteron	1 (0.68%)	89 (86.92%)	10 (12.4%)

96 infertil kadının serum Anti-TG seviyelerinin yaş gruplarına göre dağılımının incelenmesinde; 19-24 yaş grubunda normal serum seviyesinde kişi 8 (%66.7), eşik değer üstü 4 kişi (%33.3) , 25-29 yaş grubunda normal serum seviyesinde 24 kişi (%88.9), eşik değer üstü 3 kişi (%11.1) , 30-34 yaş grubunda normal serum seviyesinde 29 kişi (%80.6), eşik değer üstü 7 kişi (%19.4) , 35-39 yaş grubunda; normal serum seviyesinde 14 kişi (%93.3), eşik değer üstü 1 kişi (%6.7), 40 ve üstü yaş grubunda; normal serum seviyesinde 4 kişi (%66.7), eşik değer üstü 2 kişi (%33.3) vardır. (Çizelge 4.16)

Çizelge 4.16 96 infertil kadındaki Anti-Tiroglobulin serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

YAŞ GRUBU	**Normal (0-4.11 U/ml)**	**Eşik değer üstü (4.12 U/ml ve üstü)**	**Toplam**
19-24	8 %66.7	4 %33.3	12 %100.0
25-29	24 %88.9	3 %11.1	27 %100.0
30-34	29 %80.6	7 %19.4	36 %100.0
35-39	14 % 93.3	1 %6.7	15 %100.0
40 ve üstü	4 %66.7	2 %33.3	6 %100.0
Toplam	79 %79.24	17 %20.76	96 %100.0

Yaş gruplarına göre Anti-Tiroglobulin serum değer yüzdeleri 96 infertil kadına göre yapılmıştır.

96 infertil kadının serum Anti-TPO seviyelerinin yaş gruplarına göre dağılımının incelenmesinde; 19-24 yaş grubunda normal serum seviyesinde 9 kişi (%75), eşik değer üstü 3 kişi (%25) , 25-29 yaş grubunda normal serum seviyesinde 23 kişi (%85.2), eşik değer üstü 4 kişi (%14.8) , 30-34 yaş grubunda normal serum seviyesinde 29 kişi (%80.6), eşik değer üstü 7 kişi (%19.4), 35-39 yaş grubunda; normal serum seviyesinde 12 kişi (%80), eşik değer üstü 3 kişi (%20), 40 ve üstü yaş grubunda; normal serum seviyesinde 5 kişi (%83.3), eşik değer üstü 1 kişi (%16.7) vardır.(Çizelge 4.17)

Çizelge 4.17 96 infertil kadındaki Anti Tiroid Peroksidaz serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

	Anti-Tiroid Peroksidaz		
Yaş Grubu	**Normal**	**Eşik değer üstü**	**Toplam**
	(0-5.61 U/ml)	**(5.62 U/ml ve üstü)**	
19-24	9 %75	3 %25	12 %100.0
25-29	23 %85.2	4 %14.8	27 %100.0
30-34	29 %80.6	7 %19.4	36 %100.0
35-39	12 %80	3 %20	15 %100.0
40 ve üstü	5 %83.3	1 %16.7	6 %100.0
Toplam	79 %80.82	18 %19.18	96 %100.0

Yaş gruplarına göre Anti Tiroid Peroksidaz değer yüzdeleri 96 infertil kadına göre yapılmıştır.

100 infertil kadının serum sT3 serum seviyelerinin yaş gruplarına göre dağılımının incelenmesinde; 19-24 yaş grubunda normal serum seviyesinde 12 kişi (%92.3), eşik değer üstü 1 kişi (%7.7) , 25-29 yaş grubunda normal serum seviyesinde 27 kişi (%93.1), eşik değer üstü 2 kişi (%6.9) , 30-34 yaş grubunda eşik değer altı seviyesinde 1 kişi (%2.8), normal serum seviyesinde 33 kişi (%91.6), eşik değer üstü 2 kişi (%5.6) , 35-39 yaş grubunda normal serum seviyesinde 15 kişi (%93.75), eşik değer üstü 1 kişi (%6.25), 40 ve üstü yaş grubunda normal serum seviyesinde 6 kişi (%100) vardır.(Çizelge 4.18)

Çizelge 4.18 100 infertil kadındaki s T3 serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Serbest T3			
Yaş Grubu	**Eşik değer altı (1.70 pg/ml ve alt)**	**Normal (1.71-3.71 pg/ml)**	**Eşik değer üstü (3.72 pg/ml ve üst)**
19-24	0 %0.0	12 %92.3	1 %7.7
25-29	0 %0.0	27 %93.1	2 %6.9
30-34	1 %2.8	33 %91.6	2 %5.6
35-39	0 %0.0	15 %93.75	1 %6.25
40 ve üstü	0 %0.0	6 %100	0 %0.0
Toplam	1 %0.56	93 %94.15	6 % 5.29

100 infertil kadındaki s T3 serum değerlerinin yaş gruplarındaki kadın sayısına göre ayrı ayrı yüzdeler alınmıştır.

100 infertil kadının serum sT4 seviyelerinin yaş gruplarına göre dağılımının incelenmesinde; 19-24 yaş grubunda; normal serum seviyesinde 16 kişi (%100.0), 25-29 yaş grubunda; normal serum seviyesinde 28 kişi (%96.6), eşik değer üstü 1 kişi (%3.4), 30-34 yaş grubunda; normal serum seviyesinde 34 kişi (%94.4), eşik değer üstü 2 kişi (%3.3), 35-39 yaş grubunda; normal serum seviyesinde 15 kişi (%93.75), eşik değer üstü 1 kişi (%6.25), 40 ve üstü yaş grubunda; normal serum seviyesinde 5 kişi (%83.3) ,eşik değer üstünde 1 kişi (%16.7) vardır.(Çizelge 4.19)

Çizelge 4.19 100 infertil kadındaki s T4 serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Serbest T4			
Yaş Grubu	**Eşik değer altı (0.69 ng/dl ve alt)**	**Normal (0.70-1.48 ng/dl)**	**Eşik değer üstü (1.49 ng/dl ve üst)**
19-24	0 %0.0	13 %100.0	0 %0.0
25-29	0 %0.0	28 %96.6	1 %3.4
30-34	0 %0.0	34 %94.4	2 %5.6
35-39	0 %0.0	15 %93.75	1 %6.25
40 ve üstü	0 %0.0	5 %83.3	1 %16.7
Toplam	0 %0.0	95 %93.6	5 %6.4

100 infertil kadındaki s T4 serum değerlerinin yaş gruplarındaki kadın sayısına göre ayrı ayrı yüzdeler alınmıştır.

100 infertil kadının TSH serum seviyelerinin yaş gruplarına göre dağılımının incelenmesinde; 19-24 yaş grubunda; normal serum seviyesinde 10 kişi (%76.9), eşik değer üstü 3 (%23.1), 25-29 yaş grubunda; eşik değer altı 1 kişi (%3.5) normal serum seviyesinde 23 kişi (%79.3), eşik değer üstü 5 kişi (%17.2), 30-34 yaş grubunda; eşik değer altı seviyesinde 1 kişi (%2.8), normal serum seviyesinde 23 kişi (%63.9), eşik değer üstü 12 kişi (%33.3), 35-39 yaş grubunda normal serum seviyesinde 10 kişi (%62.5), eşik değer üstü 6 kişi(%37.5), 40 ve üstü yaş grubunda normal serum seviyesinde 5 kişi (%83.3)**,** eşik değer üstü 1 kişi (%16.7) mevcuttur.(Çizelge 4.20)

Çizelge 4.20 100 infertil kadındaki serum TSH değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

TSH			
YAŞ GRUBU	**Eşik değer altı (0.35 mIU/L ve alt)**	**Normal (0.36 -2.5 mIU/L)**	**Eşik değer üstü (2.51 mIU/L ve üst)**
19-24	0 %0.0	10 %76.9	3 %23.1
25-29	1 %3.5	23 %79.3	5 %17.2
30-34	1 %2.8	23 %63.9	12 %33.3
35-39	0 %0.0	10 %62.5	6 %37.5
40 ve üstü	0 %0.0	5 %83.3	1 %16.7
Toplam	2 %1.26	71 %73.2	27 %25.54

100 infertil kadındaki s TSH serum değerlerinin yaş gruplarındaki kadın sayısına göre ayrı ayrı yüzdeler alınmıştır.

100 infertil kadının FSH serum seviyelerinin yaş gruplarına göre dağılımının incelenmesinde; 19-24 yaş grubunda; eşik değer altında 1 kişi (%7.7), normal serum seviyesinde 11 kişi (%84.6), eşik değer üstü 1 (%7.7) , 25-29 yaş grubunda; eşik değer altı 1 kişi (%3.5) normal serum seviyesinde 25 kişi (%86.2), eşik değer üstü 3 kişi (%10.3), 30-34 yaş grubunda; eşik değer altı seviyesinde 1 kişi (%2.8), normal serum seviyesinde 31 kişi (%86.1), eşik değer üstü 4 kişi (%11.1) , 35-39 yaş grubunda; eşik değer altında 1 kişi (%6.25), normal serum seviyesinde 12 kişi (%75.0), eşik değer üstü 3 kişi (%18.75), 40 ve üstü yaş grubunda, normal serum seviyesinde 5 kişi (%83.3)**,** eşik değer üstü 1 kişi (%16.7) vardır.(Çizelge 4.21)

Çizelge 4.21 100 infertil kadındaki FSH serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

FSH			
YAŞ GRUBU	**Eşik değer altı (3.02 mIU/L ve alt)**	**Normal (3.03-8.08 mIU/L)**	**Eşik değer üstü (8.09 mIU/L ve üst)**
19-24	1 %7.7	11 %84.6	1 %7.7
25-29	1 %3.5	25 %86.2	3 %10.3
30-34	1 %2.8	31 %86.1	4 %11.1
35-39	1 %6.25	12 %75.0	3 %18.75
40 ve üstü	0 %0	5 %83.3	1 %16.7
Toplam	4 %4.05	84 %83.05	12 %12.9

100 infertil kadındaki FSH serum değerlerinin yaş gruplarındaki kadın sayısına göre ayrı ayrı yüzdeler alınmıştır.

100 infertil kadının LH serum seviyelerinin yaş gruplarına göre dağılımının incelenmesinde; 19-24 yaş grubunda;eşik değer altında 1 kişi (%7.7), normal serum seviyesinde 10 kişi (%76.9), eşik değer üstü 2 kişi (%15.4), 25-29 yaş grubunda; eşik değer altı 2 kişi (%6.9), normal serum seviyesinde 26 kişi (%89.7), eşik değer üstü 1 kişi (%3.4), 30-34 yaş grubunda; eşik değer altı seviyesinde 1 kişi (%2.8), normal serum seviyesinde 34 kişi (%94.4), eşik değer üstü 1 kişi (%2.8), 35-39 yaş grubunda; eşik değer altında 2 kişi (%12.5), normal serum seviyesinde 13 kişi (%81.25), eşik değer üstü 1 kişi (%6.25), 40 ve üstü yaş grubunda, normal serum seviyesinde 6 kişi (%100.0) vardır (Çizelge 4.22)

Çizelge 4.22 100 infertil kadındaki LH serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

LH			
Yaş Grubu	**Eşik değer altı**	**Normal**	**Eşik değer üstü**
	(1.79 mIU/ml ve alt)	**(1.80-11.78 mIU/ml)**	**(11.79 mIU/ml ve üst)**
19-24	1 %7.7	10 %76.9	2 %15.4
25-29	2 %6.9	26 %89.7	1 %3.4
30-34	1 %2.8	34 %94.4	1 %2.8
35-39	2 %12.5	13 %81.25	1 %6.25
40 ve üstü	0 %0.0	6 %100.0	0 %0.0
Toplam	6 %5.98	89 %88.42	5 %5.6

100 infertil kadındaki LH serum değerlerinin yaş gruplarındaki kadın sayısına göre ayrı ayrı yüzdeler alınmıştır.

100 infertil kadının prolaktin serum seviyelerinin yaş gruplarına göre dağılımının incelenmesinde; 19-24 yaş grubunda; normal serum seviyesinde 13 kişi (%100), 25-29 yaş grubunda; normal serum seviyesinde 26 kişi (%89.7), eşik değer üstü 3 kişi (%10.3), 30-34 yaş grubunda; normal serum seviyesinde 34 kişi (%94.4), eşik değer üstü 2 kişi (%5.6) , 35-39 yaş grubunda; eşik değer altında 1 kişi (%6.25), normal serum seviyesinde 14 kişi (%87.5), eşik değer üstü 1 kişi(%6.25), 40 ve üstü yaş grubunda, normal serum seviyesinde 5 kişi (%83.3), eşik değer üstü 1 kişi (%16.7) vardır. (Çizeelge 4.23)

Çizelge 4.23 100 infertil kadındaki prolaktin serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Prolaktin			
Yaş Grubu	**Eşik değer (3.3 ng/ml ve altı)**	**Normal (3.4-29.8 ng/ml)**	**Eşik değer üstü (29.9 ng/ml ve üst)**
19-24	0 %0.0	13 %100.0	0 %0.0
25-29	0 %0.0	26 %89.7	3 %10.3
30-34	0 %0.0	34 %94.4	2 %5.6
35-39	1 %6.25	14 %87.5	1 %6.25
40 ve üstü	0 %0.0	5 %83.3	1 %16.7
Toplam	1 %1.25	92 %90.95	7 %7.8

100 infertil kadındaki prolaktin serum değerlerinin yaş gruplarındaki kadın sayısına göre ayrı ayrı yüzdeler alınmıştır.

100 infertil kadının serbest testosteron serum seviyelerinin yaş gruplarına göre dağılımının incelenmesinde; 19-24 yaş grubunda; normal serum seviyesinde 13 kişi (%100), 25-29 yaş grubunda; normal serum seviyesinde 27 kişi (%93.1), eşik değer üstü 2 kişi (%6.9), 30-34 yaş grubunda; normal serum seviyesinde 33 kişi (%91.7), eşik değer üstü 3 kişi (%8.3), 35-39 yaş grubunda normal serum seviyesinde 15 kişi (%93.75), eşik değer üstü 1 kişi (%6.25), 40 ve üstü yaş grubunda normal serum seviyesinde 6 kişi (%100.0) mevcuttur.(Çizelge 4.24)

Çizelge 4.24 100 infertil kadındaki serbest testosteron serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Serbest Testosteron			
Yaş Grubu	**Eşik değer altı (0.29 pg/ml ve altı)**	**Normal (0-3.09 pg/ml)**	**Eşik değer üstü (3.10 pg/ml ve üstü)**
19-24	0 %0.0	13 %100.0	0 %0.0
25-29	0 %0.0	27 %93.1	2 %6.9
30-34	0 %0.0	33 %91.7	3 %8.3
35-39	0 %0.0	15 %93.75	1 %6.25
40 ve üstü	0 %0.0	6 %100.0	0 %0.0
Toplam	0 %0.0	94 %93.75	6 %6.25

100 infertil kadındaki Serbest Testosteron değerlerinin yaş gruplarındaki kadın sayısına göre ayrı ayrı yüzdeler alınmıştır.

100 infertil kadının serum E2 serum seviyelerinin yaş gruplarına göre dağılımının incelenmesinde; 19-24 yaş grubunda normal serum seviyesinde 13 kişi (%100), , 25-29 yaş grubunda normal serum seviyesinde 28 kişi (%96,6), eşik değer üstü 1 kişi (%3,4) , 30-34 yaş grubunda normal serum seviyesinde 33 kişi (%93,6), eşik değer üstü 3 kişi (%6,4) , 35-39 yaş grubunda normal serum seviyesinde 15 kişi (%93.75), eşik değer üstü 1 kişi (%6.25), 40 ve üstü yaş grubunda normal serum seviyesinde 5 kişi (%83,3) eşik değer üstü 1 kişi (%16,7)vardır. (Çizelge 4.25)

Çizelge 4.25 Çalışmadaki vakaların serum E2 seviyesinin yaş gruplarına göre dağılımı

E2			
Yaş Grubu	**Eşik değer altı (0.25pg Altı)**	**Normal (0,25 ile 0,70 pg)**	**Eşik değer üstü (0,71 ile 1.78)**
19-24	0 %0.0	13 %100.0	0 %0.0
25-29	0 %0.0	28 %96.6	1 %3.4
30-34	0 %0.0	33 %93.6	3 %6.4
35-39	0 %0.0	15 %93.75	1 %6.25
40 ve üstü	0 %0.0	5 %83.3	1 %16.7
Toplam	0 %0.0	94 %93.1	6 %6.9

100 infertil kadının 17-OH progesteron serum seviyelerinin yaş gruplarına göre dağılımının incelenmesinde; 19-24 yaş grubunda; normal serum seviyesinde 10 kişi (%76.9), eşik değer üstü 3 kişi (%23.1); 25-29 yaş grubunda, eşik değer altı 1 kişi (%3.4), normal serum seviyesinde 25 kişi (%86.2), eşik değer üstü 3 kişi (%10.4); 30-34 yaş grubunda, normal serum seviyesinde 34 kişi (%94.4), eşik değer üstü 2 kişi (%5.6), 35-39 yaş grubunda normal serum seviyesinde 15 kişi (%93.75), eşik değer üstü 1 kişi (%6.25); 40 ve üstü yaş grubunda, normal serum seviyesinde 5 kişi (%83.3), eşik değer üstü 1 kişi (%16.7) vardır.(Çizelge 4.26)

Çizelge 4.26 100 infertil kadındaki 17-OH progesteron serum değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

17-OH Progesteron			
Yaş Grubu	**Eşik değer altı (0.10ng/ml ve alt)**	**Normal (0.11-2.00ng/ml)**	**Eşik değer üstü (2.01ng/ml ve üst)**
19-24	0 %0.0	10 %76.9	3 %23.1
25-29	1 %3.4	25 %86.2	3 %10.4
30-34	0 %0.0	34 %94.4	2 %5.6
35-39	0 %0.0	15 %93.75	1 %6.25
40 ve üstü	0 %0.0	5 %83.3	1 %16.7
Toplam	1 %0.68	89 %86.92	10 %12.4

100 infertil kadındaki 17-OH Progesteron değerlerinin yaş gruplarındaki kadın sayısına göre ayrı ayrı yüzdeler alınmıştır.

Hormonlar ve tiroid oto-antikorları ayrı ayrı gebelik kategorileri ve yaş gruplarına göre incelendiğinde Kruskal – Wallis istatistiksel analizine göre anlamlı veriler elde edilmiştir. Buna göre FSH serum değerlerinin yaşla birlikte arttığı,17-OH progesteron serum değerlerinin de yaşla birlikte azaldığı tespit edildi. (Çizelge 4.27)

Çizelge 4.27 Kruskal-Wallis istatistiksel analizi ile yaş grupları ve hormonal seviyelerdeki değişimin karşılaştırılması

Kruskal-Wallis Testi a ve b											
	Anti-TG	Anti-TPO	T3	T4	TSH	FSH	LH	Prolaktin	s.testosteron	17-OH progesteron	E2
Ki-Kare	2.122	1.176	2.037	4.490	4.295	15.552	5.085	7.006	2.778	16.017	17.970
df	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Anlamlılık	.713	.882	.729	.344	.368	.004	.279	.136	.596	.003	.001

a. Kruskal Wallis Test
b. Grup Değişkeni: Yaş grupları

Öncelikle belirtilmelidir ki daha önce Cohen ve arkadaşlarının psikoloji bilim dalındaki bir çalışmaları için kullandığı ve korelasyon katsayısına göre gücünü belirleyen tablo aşağıdaki gibidir. Farklı bilim dallarında yüksek korelasyon için farklı değerlerin anlam ifade ettiği unutulmamalıdır. **(**Çizelge 4.28; Çizelge 4.29

Çizelge 4.28 Hormonların serum seviyesinin ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması

Yaş gurupları		**Yaş**	**T3**	**T4**	**TSH**	**FSH**	**LH**	**Prolaktin**	**s.testosteron**	**17-OH Progesteron**	**E2**
19-24	Sayı	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
	Ortalama	22.94	3.0541	1.1413	2.3013	5.5669	6.3556	13.5703	1.5328	1.5406	235.25
	Medyan	23.00	3.0750	1.1550	1.7900	4.8900	4.5600	13.1650	1.3750	1.2250	222.90
	Std. Sapma	1,.366	.34555	1.3090	2.01638	3.77450	6.11839	4.69283	.76696	1.09979	100.70
	Minimum	19	.233	.38	.67	1.88	1.19	.548	.20	.38	103.20
	Maksimum	24	3.72	1.42	11.74	25.36	31.90	24.35	3.06	5.07	488.00
25-29	Sayı	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
	Ortalama	27.21	3.1360	1.2038	2.2598	6.0270	4.8760	17.8596	1.5131	1.1545	239.9438
	Medyan	27.00	3.1500	1.2000	1.7300	5.7100	4.5000	14.2300	1.4350	1.1000	225.7000
	Std. Sapma	1.536	.37553	.21538	2.30779	2.52787	2.76771	12.12074	.66509	.58633	89.68767
	Minimum	25	2.13	.10	.10	.35	.05	5.49	.31	.05	81.00
	Maksimum	29	4.09	2.48	18.70	21.84	15.22	63.20	3.26	3.14	458.00

Çizelge 4.28 (Devam) Hormonların serum seviyesinin ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması

Yaş gurupları		**Yaş**	**T3**	**T4**	**TSH**	**FSH**	**LH**	**Prolaktin**	**s.testosteron**	**17-OH Progesteron**	**E2**
30-34	Sayı	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36
	Ortalama	31.66	3.1164	1.1808	2.4396	6.0018	5.0288	16.5325	1.6499	1.2486	224.1374
	Medyan	32.00	3.0900	1.1600	1.8900	5.5500	4.3000	13.9200	1.2800	1.0700	206.0000
	Std. Sapma	1.276	.47255	.18878	2.53239	3.16134	2.73500	9.33870	1.09938	1.19374	106.45574
	Minimum	30	1.19	.87	.01	.79	1.17	3.92	.09	.23	61.50
	Maksimum	34	4.82	2.23	20.86	27.26	17.24	4.902	6.07	11.11	777.00
35-39	Sayı	16	16	16	16	161	16	16	16	16	16
	Ortalama	36,61	3.1244	1.1437	2.3358	6.8834	4.6261	37.6339	1.5968	.9734	197.0683
	Medyan	37.00	3.0300	1.1300	1.9300	6.4000	3.9000	12.4700	1.3600	.8700	177.6000
	Std. Sapma	1.376	.53647	.15863	1.73601	5.06907	2.58924	154.16168	1.14521	.50931	99.69674
	Minimum	35	2.11	.70	.38	.30	.07	1.20	.18	.23	19.70
	Maksimum	39	574	1.50	10.72	35.98	15.72	1,000 00	5.62	2.60	431.30

Çizelge 4.28 (Devam) Hormonların serum seviyesinin ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması

Yaş gurupları		**Yaş**	**T3**	**T4**	**TSH**	**FSH**	**LH**	**Prolaktin**	**s.testosteron**	**17-OH Progesteron**	**E2**
40 ve üstü	Sayı	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Ortalama	42.05	3.0242	1.2037	1.5605	6.5747	3.6426	22.0263	1.1895	.7947	153.3737
	Medyan	42.00	3.1100	1.1900	1.3600	6.1200	3.9000	16.9200	1.3200	.6800	154.5000
	Std. Sapma	1.747	.31135	.22252	.90139	2.09701	1.26592	15.17170	.60758	.54251	52.01596
	Minimum	40	2.21	.87	.12	4.23	2.00	8.25	40	2.21	.87
	Maksimum	46	3.49	1.72	3.60	13.16	6.07	66.13	2.39	2.49	3.56

Çizelge 4.29 Tiroid oto antikorlarının serum seviyesi ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması

Yas grup		**AntiTiroglobulin**	**AntiMikrozomal Antikor**
19-24	Sayı	12	12
	Ortalama	103.7308	123.7173
	Medyan	2.3650	.4300
	Std. Sapma	439.13412	357.69319
	Minimum	38	.01
	Maksimum	2.500.00	1.57112
25-29	Sayı	27	27
	Ortalama	126.6454	59.9958
	Med/an	2.0750	.4700
	Std. Sapma	433.22213	270.05525
	Minimum	52	.01
	Maksimum	1.931.84	1.912.03
30-34	Sayı	36	36
	Ortalama	132.3963	94.3901
	Med/an	2.5400	.6000
	Std. Sapma	499.68210	237.58960
	Minimum	40	01
	Maksimum	3.026.20	1,000.00
35-39	Sayı	15	15
	Ortalama	21.4107	59. 4974
	Medyan	2.6150	.4700
	Std. Sapma	64.56244	142.86097
	Minimum	21	.01
	Maksimum	319.43	460.02
4O ve üstü	Sayı	6	6
	Ortalama	52.2882	36.5353
	Medyan	1.8600	.4500
	Std. Sapma	125.57096	122.80030
	Minimum	42	.15
	Maksimum	507	506

Yukarıdaki Kruskal-Wallis istatistiksel analizi, Hormonların serum seviyesinin ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması, Tiroid oto antikorlarının serum seviyesi ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması ve hormonlar arasında korelasyon tablosundan dikkat çeken belli başlı durumlar şunlardır:

Yaş ile FSH arasında düşük derecede pozitif, 17-OH progesteron ve E2 arasında düşük derecede negatif korelasyon vardır.
Anti-Tiroglobulin ile Anti-Tiroid Peroksidaz (Anti Mikrozomal Antikor) arasında güçlü derecede pozitif, prolaktin ve DHEA-S arasında zayıf derecede negatif korelasyon vardır.
Anti-TPO ile Anti-Tiroglobulin ve TSH arasında güçlü derecede pozitif, sT4 arasında zayıf negatif korelasyon vardır
sT3 ile sT4 , LH ve 17-OH progesteron arasında zayıf pozitif korelasyon vardır.
sT4 ile sT3 arasında zayıf pozitif, Anti-TPO arasında zayıf negatif korelasyon vardır.
TSH ile anti-TPO arasında zayıf pozitif korelasyon vardır.
FSH ile yaş ve LH arasında zayıf pozitif korelasyon vardır.
LH ile sT3 ve 17-OH progesteron arasında zayıf pozitif korelasyon vardır.
Prolaktin ile anti-tiroglobulin arasında zayıf negatif korelasyon vardır.
17-OH progesteron ile yaş arasında zayıf negatif, sT3, LH, Serbest testosteron arasında zayıf pozitif korelasyon vardır.
E2 ile yaş ve anti-tiroglobulinarasında zayıf negatif, 17-OH progesteron arasında zayıf pozitif, serbest testosteron arasında orta derece pozitif korelasyon vardır. (Çizelge 4.30 Çizelge 4.31, Çizelge 4.32)

Çizelge 4.30 Koreleasyon dereceleri ve negatif pozifik aralıklar

Korelasyon	**Negatif**	**Pozitif**
Düşük (Zayıf)	-0.29 ve -0.10 arası	0.10 ve 0.29 arası
Orta derecede	-0.49 ve -0.30 arası	0.30 ve 0.49 arası
Yüksek	-0.50 ve -1.00 arası	0.50 ve 1.00 arası

Çizelge 4.31 Hormon seviyeleri arasındaki korelasyon

		Yaş	AntiTiroglobulın	Antikor	T3	T4	TSH	FSH
Spearman's rho yaş	**Korelasyon Katsayısı**	1.000	.008	.041	.068	-.002	-.027	.185^
	Sig(2-tailed)		.834	.510	.275	.372	.667	.003
	Sayı	100	100	100	100	100	100	100
AntiTimglobulin	**Korelasyon Katsayısı**	.008	1.000	.627	.014	015	.156	.025
	Sig(2-tailed)	894		,001	.817	.817	.013	.687
	Sayı	96	96	96	96	96	96	96
AntiMikrozomal Antito	**Korelasyon Katsayısı**	0.41	.627^	1.000	063	.178^	.258^	.023
	Sig(2-tailed)	510	.001		.271	.004	.001	.71
	Sayı	96	96	96	96	96	96	96
T3	**Korelasyon Katsayısı**	065	-.014	-.063	1.000	.261^	-.048	-.018
	Sig(2-tailed)	275	.317	.271		.000	.446	.772
	Sayı	100	100	100	100	100	100	100
T4	**Korelasyon Katsayısı**	002	015	178^	.261^	1.000	-.120	.031
	Sig(2-tailed)	372	.817	.001	.000		.055	.146
	Sayı	100	100	100	100	100	100	100
TSH	**Korelasyon Katsayısı**	027	.156^^	.25^	.048	-.120	1.000	.063
	Sig(2-tailed)	667	.013	.001	.446	.055		.316
	Sayı	100	100	100	100	100	100	100
FSH	**Korelasyon Katsayısı**	.115	.025	.023	-.018	.031	.063	1.000
	Sig(2-tailed)	003	.687	.718	.772	.146	.316	
	Sayı	100	100	100	100	100	100	100

Çizelge 4.31 (Devam) Hormon seviyeleri arasındaki korelasyon

		Yaş	AntiTiroglobulın	Antikor	T3	T4	TSH	FSH
LH	**Korelasyon Katsayısı**	075	,127^	,016	,190^^	,143	,075	,190^^
	Sig(2-tailed)	230	,04!	,737	,002	,017	,230	,002
	sayı	100	100	100	100	100	100	100
Prolaktin	**Korelasyon Katsayısı**	053	-,179^	,123	,112	,050	,038	,013
	Sig(2-tailed)	101	,004	,052	,076	,421	,547	,840
	sayı	100	100	100	100	100	100	100
S.testosteron	**Korelasyon Katsayısı**	031	,076	,158^	,026	,060	,043	,052
	Sig(2-tailed)	.23	,223	,012	,684	,343	,431	,403
	Sayı	99	99	99	99	99	99	99
Onyedi OH progesteror	**Korelasyon Katsayısı**	205^	,018	,063	,192	,035	,031	,048
	Sig(2-tailed)	001	,365	,263	,002	,531	,135	,512
	Sayı	100	100	100	100	100	100	100
E2	**Korelasyon Katsayısı**	-,228"	0,JBO"	-.105	-,003	-,01D	-,005	-,068
	Sig(2-tailed)	,005	,004	,034	,364	,875	,321	,281
	Sayı	100	100	100	100	100	100	100

^Korelasyon 0.01 sedyesinde anlamlı [2-tailed]
^^Korelasyon 0.05 seviyesinde anlamlı [2-tailed]

Çizelge 4.32 Hormon seviyeleri arasındaki korelasyon

		LH	Prolaktin	stestosteıon	17-OH projesteıon	E2
Spearman's rho yaş	**Korelasyon Katsayısı**	075	053	081	-.205^	.000
	Sig(2-tailed)	.230	401	.198	.001	-.180
	Sayı	100	100	99	100	100
AntiTimglobulin	**Korelasyon Katsayısı**	.127	.173	076	011	.004
	Sig(2-tailed)	.041	004	223	865	-.105
	Sayı	96	96	96	96	96
AntiMikrozomalAntito	**Korelasyon Katsayısı**	,016	122	158^^	068	.094
	Sig(2-tailed)	.737	058	012	102	-.003
	Sayı	96	96	96	96	96
T3	**Korelasyon Katsayısı**	.190	111	026	.192^^	.964
	Sig(2-tailed)	.002	076	684	002	0.010
	sayı	100	100	99	100	100
T4	**Korelasyon Katsayısı**	.149^	050	060	035	.875
	Sig(2-tailed)	.017	424	343	581	0.005
	sayı	100	100	99	100	100
TSH	**Korelasyon Katsayısı**	.075	038	043	081	.821
	Sig(2-tailed)	.231	547	181	136	-.Dİ!
	Sayı	100	100	99	100	100
FSH	**Korelasyon Katsayısı**	.130	190^^	052	041	.281
	Sig(2-tailed)	.002	840	403	512	-.056
	Sayı	100	100	99	100	100
LH	**Korelasyon Katsayısı**	1.000	025	062	.226	.231
	Sig(2-tailed)		633	326	000	.051
	sayı	100	100	99	100	100
prolaktin	**Korelasyon Katsayısı**	-.025	IDDD	113	038	.332
	Sig(2-tailed)	.633		053	535	.331
	Sayı	100	100	99	100	100

Çizelge 4.32 (Devam)Hormon seviyeleri arasındaki korelasyon

		LH	**Prolaktin**	**stestosteıon**	**17-OH projesteıon**	**E2**
s.testosteron	**Korelasyon Katsayısı**	.062	113	1.000	.169^	.000
	Sig(2-tailed)	.326	053		007	.209
	Sayı	99	99	99	99	99
17-OH progesteron	**Korelasyon Katsayısı**	.226	033	.169^	1000	.001
	Sig(2-tailed)	.001	535	.007		1.000
	Sayı	100	100	99	100	100
E2	**Korelasyon Katsayısı**	-.066	.061	.381°	.205	.001
	Sig(2-tailed)	.231	.33	.001	.001	1.000
	Sayı	100	100	100	100	100

5. TARTIŞMA

İnfertiliteye neden olan endokrinolojik faktörler ve bunların yaş durumuna göre sıklıkları incelendiğinde, çalışmanın yapıldığı topluma, çalışmaya alınan hasta gruplarına, çalışmanın yapıldığı hastanenin hizmet düzeyine göre farklı sonuçlar alındığı ortaya çıkmaktadır. Reproduktif çağda kadınlardaki hipotiroidizm prevalansı %2-4 arasında değişmekte olup genel olarak tiroid oto immünitesine (TOİ) bağlıdır (Allan, 2000). Hipotiroidizm sıklıkla menstrual bozukluklara ilişkilidir (Poppe ve Glinoer, 2003). Krassas ve arkadaşları hipotiroidili kadınlarda oligomenore prevalansının %23, kontrol grubunda ise %8 olduğunu saptayarak, menstrual anormalliklerin sıklığının artan serum TSH seviyeleri ile ilişkili olduğunu bildirmiştir, Hipotirodizm aynı zamanda, azalmış koagulasyon faktör (Faktör 7,8,9 ve 11) üretimi nedeniyle menoraji ile de ilişkili olmaktadır (Wakim, vd. 1993). Bunun yanında tiroid hormonlarının kadın reproduktif sistemi ile ilgili sayısız etkileşiminin ovulatuar disfonksiyona yol açtığı bilinmektedir. İnsan oositleri üstünde tanımlanmış tiroid hormon reseptörleri, LH, FSH ve β hCG ile sinerjistik etkileşime girerek progesteron salgısı ve trofoblastik diferansiyasyon gibi granülosa hücre fonksiyonlarına etki göstermektedir (Ansell, 1996; Maruo, 1991). Cramer ve arkadaşları (2003) serum TSH seviyelerini, IVF başarısızlığını tahmin etmede önemli bir parametre olarak göstermişlerdir. Bu çalışmaya göre oositleri fertilizasyonda başarısız olan infertil kadınlarda TSH konsantrasyonları önemli derecede yüksekti. Bazı araştırmacıların TSH üst sınırını 2.5 mIU/L olarak kabul etmek istemelerine karşın bu konuda endokrinologlar tarafından yeterli fikir birliği oluşmamıştır (Andersen, vd. 2002) ve TSH için 2.5 mIU/L üst sınırı kullanan bir çalışma henüz yapılmamıştır. Günümüzde özellikle tiroid disfonksiyonuna yönelik araştırmalar sürmekte olup subklinik ya da aşikar hipotirodizmin ve tiroid oto antikorlarının infertiliteye etkisi üstüne bir çok çalışma gerçekleştirilmektedir. Subklinik hipotirodizmin (SKH) gerçek prevalansını belirlemek zorlaşmaktadır çünkü çoğu kadın infertilite polikliniğine refere edilmeden önce tedavi almış olmakta, ayrıca araştırılan popülasyonun coğrafi konumuna göre büyük farklılık gösteren prevalans değerleri bulunmaktadır. Poppe ve ark.ın bu konuda hem kendi hem de diğer çalışmaları topladığı değerlendirme verilerine göre; subklinik hipotiroidi tanısında, TSH için birçok farklı sınır değer kullanılmıştır. Biz kendi çalışmamızda, günümüzde kabul edilen 2.5 mIU/L üst sınırını tercih etmemize rağmen yapılan birçok

prospektif çalışmada eşik değer 4.5mIU/L ve üstü kabul edilmiştir. İnfertil kadın hasta gruplarından yapılan çalışmalarda, Gerhard ve arkın (73) TRH stimulasyon testi ile yaptıkları çalışmada eşik değer TSH > 20 mIU/L kabul edilmiş ve prevalans %43 (80/185) saptanmıştır. Ayrıca bazal TSH, LH ve serbest testosteron arasında da erken foliküler fazda pozitif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Shalev ve ark. (1994) yaptığı ve TSH eşik değerinin > 4.5mIU/L kabul edildiği retrospektif çalışmada subklinik hipotiroidi (SKH) prevelansı %0.7 (3/444) elde edilmiştir. Grassi ve ark. (2001) yaptığı prospektif çalışmada eşik değer 4.5 mIU/L kabul edilmiş ve 129 kadının 6 sında SKH tespit edilmiştir. Bu çalışmada prevalans %4.6 saptanmıştır. Raber ve ark. (2003) kendi infertilite polikliniğine refere edilmiş 283 hasta üzerinde yaptığı çalışmada 96 hastada SKH saptamış, prevalansı %34 bulmuştur. TSH'ın eşik değerinin 4 mIU/L kabul edildiği bu çalışmada ortaya çıkan bu yüksek prevalans değeri, çalışmanın yapıldığı polikliniğe spesifik yönlendirme şartlarına bağlanmıştır. Bu çalışmada takip sırasında %25 hasta konsepsiyon esnasında subklinik hipotiroidi olmasına rağmen gebe kalmıştır. Buna rağmen bu çalışma şunu da göstermiştir ki; medikal tedaviye rağmen hiçbir zaman normal bazal TSH serum seviyeleri elde edilemeyen hastalarda, normal TSH seviyeli hastalara göre daha az sıklıkla gebelik görülmektedir. TRH stimulasyon testi kullanılan çalışmalarda SKH prevalansı daha yüksek bulunmaktadır. Bu durumun daha az sensitif TSH kitlerinin kullanıldığı eski çalışmalarda, TSH için alınan referans eşik değerlerin yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamızdaki 100 olgudaki TSH'ın eşik üstü değerlerinin sıklığı ve yüzdesini dikkate aldığımızda, subklinik hipotiroidi prevalansı %25.6 elde edilmektedir. Literatürdeki daha önceki çalışmalara göre yüksek bir prevalans değeri bulunmasının, toplumsal bazlı farklılıklardan kaynaklanabileceği ve aynı zamanda eşik değerin 2.50 mIU/L ve üstü alınması nedeniyle de olabileceği unutulmamalıdır. (Diğer çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada, günümüzde subklinik hipotiroidi tanısı için genel olarak kabul edilen 2.50 mIU/L TSH sınır değeri kullanıldı). Tiroid oto antikorları pozitifliği prevalansının kadınlarda erkeklere göre 5-10 kat fazla olması, genetik faktörler, östrojen etkileri ve X kromozom anormalliklerine bağlanmıştır (Tomer ve Davies, 2003). Tiroid oto-immünitesi (TOİ), kadınların yaklaşık %5-20'sini etkileyen tiroid disfonksiyonunun temel nedenlerinden biri olmasına rağmen hiçbir hormonal bozukluğa yol açmadan da var olabilir. TOİ'nin prevalansını araştıran birçok çalışma mevcuttur. Çalışmalardaki

bilinçli ya da bilinçsiz yapılan taraflı hasta seçim mekanizması, değişken hasta popülasyonları, çalışmanın retrospektif veya prospektif olması, tiroid oto-antikorlarını ölçmek için kullanılan yöntemlerin farklılık göstermesi gibi nedenler elimizdeki verilerin yorumlanmasını zorlaştıran etkenlerden birkaçıdır. Bazı çalışmalarda TOİ ve endometriozis arasındaki ilişki araştırılmıştır. Abalovich ve ark. (2007) TOİ'li kadınlarda %25 olan endometriozis prevalansının kontrol grubunda %14 olduğunu saptamıştır. Aynı şekilde Gerhard ve arkadaşlarının (1991) endometriozis sıklığını araştırdığı çalışmasında, TOİ'li grubu kontrol grubu ile karşılaştırdığında sırasıyla endometriozis %44'e, otoantikorlar %9 şeklinde bir oran tespit etmiş; endometrial antijenler ve NK hücre konsantrasyonlarının düşüşü ile ilişkili birçok farklı immünolojik etkenle ilişkili bulunmuştur (Matarese, vd. 2003). İnfertilite ve TOİ arasındaki ilişkiyi araştıran bir diğer çalışmada ise, Janssen ve ark. (2004) polikistik over sendromlu (PKOS) hastaların %27'sinde TOİ olduğunu ve kontrol grubunda bu oranın %8 olduğunu görmüştür. Araştırmacılara göre bu durumun, sendromun da karakteristik özelliği olan östrojen/progesteron oranının artması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Abalovic ve ark. (2007) TOİ ve prematür ovaryen yetmezlik arasında, muhtemelen aynı otoimmünite etyolojisini paylaşmaları ile ilgili bir ilişki olduğunu saptamıştır. Toplumdan topluma değiştiği gözönüne alındığında ve bunun yanı sıra normal ve infertil hasta popülasyonları arasında farklı prevalans değerlerinin ortaya çıkacağı öngörüldüğünde tiroid oto-antikor yüksekliği prevalansının oldukça geniş bir aralığa sahip olması şaşırtıcı değildir (%5-20). Bizim olgularımızda sırasıyla 96 (Anti-tiroglobulin) ve 96 (Anti-tiroid peroksidaz) infertil kadın üstünden yapılan değerlendirme sonucunda, tiroid oto antikor pozitifliği için sırasıyla %20.76 ve %19.2 prevalans değerleri elde edilmiştir. TOİ ve infertilitenin arasındaki ilişkileri açıklamak amacıyla öngörülen patolojik mekanizmalar oldukça spekülatif kalmaktadır. Çünkü ne hayvan modellerinde, ne de in-vitro yapılan çalışmalarda yeterli veri elde edilememiştir. Kadın infertilitesine neden olan mekanizmaların birçok farklı hastalıkla birlikteliği ve farklı düzeylerde etkileşimi net bir kanıt sunmak konusunda araştırmacıları zor durumda bırakmaktadır. Hiperprolaktinemi en sık görülen hipotalamo hipofizer bozukluklardan biridir. Hiperprolaktinemi tipik olarak hipogonadizm ve infertilite ile seyreder. Makroadenom varlığında ise hastalar ek olarak, başağrısı ve görme defekleri ile başvururlar. Hiperprolaktinemi tespit edildiğinde, önce gebeliğin ve hipotirodinin dışlanması ve daha

sonra etyolojide bir sebep bulunamaması halinde idiopatik hiperpolaktinemi ön tanısıyla tedavi planlanması gerekmektedir. Hiperprolaktinemi prevalansı normal yetişkin kadın popülasyonunda %0.4 iken, infertil kadın hasta popülasyonunda %9-17 dir. Aile planması kliniklerinde bu oran %5, erişkin yaşta başlayan amenoresi olan kadınlarda %9, polikistik overli kadınlarda ise %17 bulunmuştur (Biler, vd. 1999). Bizim çalışmamızda hiperprolaktinemi prevalansı %7.8 olarak tespit edildi. Yaş grupları ve gebelik kategorileri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hipoprolaktinemi ender görülen ve genelde ilaçlara bağlı gelişebilen bir durumdur. Hipoprolaktinemide; serum ve foliküler sıvıda azalmış olan prolaktin, ovaryen folikül gelişiminin hızlanmasına, serum ve foliküler sıvıda östradiol artışına, luteal faz progesteron azalışına ve luteal faz yetmezliğine yol açarak, yani ovaryen fonksiyonları etkileyerek infertiliteye neden olabilir (Kauppila, 1988). Çalışmamızda sadece 1 kişide (%1.25) hipoprolaktinemi olduğu saptandı. Yapılan bazı çalışmalar göstermiştir ki oosit kalitesini ve fekunditesini etkileyen ovaryen yaşlanma kronolojik yaşlanmadan bağımsız olabilir (Akande, vd. 2002). Günümüzde direkt olarak büyümeyen foliküllerin tespiti için bir in vivo yöntem yoktur ama indirekt metodlarla ovaryen rezerv belirlenebilir. USG ile antral foliküllerin sayısı ve ovaryen hacim ölçümü kullanılabilir. Scott ve arkadaşlarının 1989'da yaptığı çalışmada, 3.gün FSH seviyeleri ile implantasyon oranları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ve FSH'nin ovaryen rezerv üstünde önemli bir belirteç olduğu saptanmıştır (Scott, vd. 1989). Bazı yanıltıcı sonuçlar elde edilmesi üzerine sadece çok yüksek FSH serum değerlerinin dikkate alınması gerektiği zamanla ortaya çıkmıştır (Broekmans, vd. 2006). Tek başına FSH yüksekliği fertilite tedavisini reddetmek için yeterli değildir ama ilerlemiş anne yaşı ve yüksek FSH serum değerlerinin birlikteliği, ovaryen stimulasyona kötü cevap alınabileceğinin en büyük göstergesidir (Broekmans, vd. 2006). Prematür ovaryen yetmezlik (POY) 40 yaşından önce overin fonksiyonlarını kaybederek hipergonadotropik hipogonadizm ve amenore oluşması durumudur. Bu durumda bile %5-10 gebelik oluşabileceği unutulmamalıdır (Taylor, vd. 2000). Kadınların yaklaşık %1-5'i 40 yaşından önce POY yaşarlar. POY sıklığı 30 yaş altında %0.1, 20 yaş altında %0.01 dir. 30-50 yaşındaki kadınların incelendiği bir çalışmada POY prevalansınının toplumda topluma değiştiği göze çarpmaktadır; sırasıyla %1.4 Afro- Amerikalılar, %0.5 Çinliler ve %0.1 Japonlar'daki prevalanslardır (Van Kasteren, vd. 1999). Fonksiyonel hipotalamik amenore üreme çağındaki kadınların %5'inde

görülür. Çalıştığımız infertil populasyon gözönüne alındığında FSH serum seviyesi için kabul ettiğimiz eşik değere göre hipogonadotropik hipogonadizmi olduğu belirlenen 4 hasta (%4.05) olmuştur. Çalışmamızdaki FSH serum seviyelerinin yüksekliği veya düşüklüğü ile ilgili anlamlı bir ilişkisi tespit edilememiş olsa da özellikle ileri maternal yaş ve yüksek FSH serum seviyelerine sahip hastalarda tedaviye yanıtın daha kötü olduğu bilinmektedir. Ayrıca Kruskal–Wallis istatistiksel analizine göre yaşla birlikte FSH serum seviyelerinin anlamlı şekilde yükseldiği de çalışmamızda ortaya çıkan sonuçlardan biridir. Aynı zamanda çalışmamızda, 17-OH progesteron serum seviyeleri de yaşla birlikte anlamlı şekilde azalmaktaydı. FSH'ın yaşla birlikte artış gösterdiği de daha önce belirtildi. Buna karşın serbest testosteron da dahil olmak üzere diğer hormonlarda ve oto-antikorlarda yaş ilişkili anlamlı bir azalma ya da artma saptanmadı. Bazı araştırmacıların serbest testosteron ölçümünde kullanılan direkt immunoassay tekniğinde kesin olmayan bulgular elde edilebileceği yönünde çalışmaları mevcut olsa da (Miller, vd. 1997) serum androjen artışının en sensitif göstergesi serum serbest testosteron seviyeleridir. İnfertil çiftlerde kadındaki klinik ve laboratuvar hiperandrojenizm bulguları tanıda ve tedaviyi yönlendirmede bize yarar sağlamaktadır. Bu sebeple çalışmamızda, 100 infertil kadında bakılan serbest testosteron serum değerleri incelendiğinde, serbest testosteron infertil kadınların %6.25'inde normalden yüksek tespit edildi. Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) adrenal steroidegenetik enzim defektinden kaynaklanan artmış adrenal androjen üretimi ile karakterizedir. En sık görülen formu 21-hidroksilaz eksikliğidir. Hiperandrojenizm ve infertilite ile başvuran kadınlarda non-klasik KAH'ın (geç başlangıçlı form) ekarte edilmesi gerekir. Amerikalı beyazlardaki ve İspanyol ırkındaki non-klasik KAH prevalansı %1-4 aralığındadır (Speiser, vd. 2003). Diğer ülkelerde bildirilen prevalans değerlerine bakıldığında; Kuzey İtalya'daki %0.3'ten, İsrail ve Hindistandaki %6-10'a kadar farklılık gösteren değerler elde edilmiştir (Speiser, vd. 1985). Toplumdan topluma farklılık gösteren non-klasik KAH prevalans değerleri özellikle İspanyol ırkı, Akdeniz toplumları, Slav ırkı, Ashkenazi Yahudileri ve Yupic Eskimoları gibi yüksek riskli etnik gruplarda yüksek seviyede olup bu toplumlardaki infertil kadınlarda KAH'ın ekarte edilmesine özellikle dikkat edilmelidir. Bizim çalışmamızda sabah foliküler faz 17-OH progesteron değerlerine bakıldı. Bilinmektedir ki 200 ng/dl altındaki değerler KAH'ı ekarte ettirirken, 800 ng/dl üstündeki değerler tanıyı koydurur. Bu iki değer arasında bir değer

elde edilmesi durumunda ise ACTH stimulasyon testi uygulanarak, 60 dakika sonraki 17-OH progesteron değerinin 1500 ng/dl üstünde olması non-klasik KAH tanısını koydurur. Çalışmamızda 100 kadın hastanın 17-OH progesteron değerlerine baktığımızda eşik değer üstü 10 hasta olduğu görülmektedir. 1 ng/ml=100 ng/dl olduğundan hareketle sadece bir değer (1111ng/dl) 800 ng/dl nin üstündedir. Fakat 200 ng/dl eşik değerini baz aldığımızda, 10 hastanın bu değerin üstünde serum değerleri olduğu (%12.4) ve bunların arasından da KAH çıkabileceği görülmektedir. Değerlendirilen hasta popülasyonunda ACTH stimulasyon testinin kimlere uygulandığı ve ne sonuç alındığına dair malesef ki elimizde yeterli veri bulunmamaktadır. Çalışılan popülasyondaki KAH prevalans değerinin %0.68-%12.4 aralığında olacağı ve 10 hastanın birçoğunda da PKOS'a bağlı 17-OH progesteron artışı bulunması ihtimalinin yüksekliğinden dolayı prevalansın en yüksek değer olan %12.4'ye yakın olmayacağı öngörülebilir. 17-OH progesteron seviyelerini yaş gruplarına göre karşılaştırdığımızda Kruskal Wallis analizine göre serum seviyelerinin yaşla birlikte anlamlı azaldığı tespit edildi. Ayrıca yaşa göre E2 ile ve anti-tiroglobulin arasında zayıf negatif, 17-OH progesteron arasında zayıf pozitif, serbest testosteron arasında orta derece pozitif korelasyon görülmüştür.

SONUÇLAR

100 infertil kadın hastada serum tiroid oto antikorları, sT3, sT4, TSH, FSH, LH, E2, Prolaktin, serbest testosteron, 17-OH progesteron, seviyeleri değerlendirildi. Serum TSH seviyeleri %25.54 olguda yüksekti ve bu olgular subklinik hipotiroidi pravalansını belirledi. Günümüzde sub-klinik hipotiroidi için kabul edilen eşik değerin 2.5 mIU/L olması ve çalışmamızda bu eşik değeri kullanmamız nedeniyle diğer çalışmalara göre daha yüksek subklinik hipotiroidi prevalansı tespit edildi. TSH seviyeleri %1.26 oranında eşik değerin altında kaldı. sT3 ve sT4 serum seviyeleri incelendiğinde eşik değeri geçenlerin oranı sırasıyla %6.4 ve %5.29, eşik değerin altında kalanların oranı sırasıyla %0.56 ve %0 idi. Tiroid oto antikorlarından anti tiroglobulin ve anti tiroid peroksidaz serum seviyeleri değerlendirildiğinde, sırasıyla %20.76 ve %19.2 oranında eşik değerin geçildiği görüldü. FSH %12.9 oranında eşik değerin üstü, %4.05 eşik değerin altı saptanmıştır. Buna karşın LH %5.6 eşik değer üstü, %5.98 eşik değer altı tespit edildi. E2 ile yaş ve anti-tiroglobulinarasında zayıf negatif, 17-OH progesteron arasında zayıf pozitif, serbest testosteron arasında orta derece pozitif korelasyon vardır. Hiperprolaktinemi olguların %7.8 sinde mevcuttu. Hipoprolaktinemi ise %1.25 oranında saptandı. Serbest Testosteron serum seviyesi %6.25 olguda eşik değer üstündeydi.17-OH progesteron seviyesi %12.4 oranında eşik değer üstünde, %0.4 eşik değer altında idi. Hormonlar arası korelasyon incelendiğinde; yaş ile FSH arasında zayıf pozitif, 17-OH progesteron zayıf negatif; anti- tiroglobulin ile anti-mikrozomal antikor arasındaki güçlü pozitif ve ayrıca serbest testosteron arasındaki orta derecede pozitif korelasyon en dikkat çekenler arasındadır.

7. KAYNAKLAR

Abalovich M et al. 2007. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. Gynecol Endocrinol 23: 279–283

Adams J, Polson DW & Franks S. 1986. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. British Medical Journal; 293: 355–359.

Akande VA, Fleming CF, Hunt LP, Keay SD, Jenkins JM. Biological versus chronological ageing of oocytes, distinguishable by raised FSH levels in relation to the success of IVF treatment. Hum Reprod. 2002;17(8):101–6.

Albert E, Dalaker K, Jorde R. 1989. Addison's disease and pregnancy. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica; 68:185–187.

Allan WC. 2000. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. J Med Screen 7: 127–130

Al-Sunaidi M, Tulandi T, Holze H. 2007. Repeated pregnancies and live births after in-vitro maturation treatment. The combination IVM-ICSI may avoid completely the OHSS risk in PCOS patients. Fertility and Sterility; 87(1212): e9–12

Ansell JE. 1996. The blood in hypothyroidism.In Werner SC and Ingbar SH, The Thyroid: a Fundamental and Clinical Text, 821–825 (Eds Braverman LE and Utiger RD). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins

Ansell JE. 1996. The blood in the hypothyroidism. In Braverman LE & Utiger RD (eds.). Werner and Ingbar's the thyroidda fundamental and clinical text. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, , pp. 821-825.

Arlt W, Willis D, Wild SH., 2010. the United Kingdom Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE). Health status of Adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism; 95: 5110–5121.

Balen AH, Laven JS, Tan SL.2003. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. Human Reproduction Update; 9: 505–514.

Benson RC & Dailey ME. 1955. The menstrual pattern in hyperthyroidism and subsequent posttherapy hypothyroidism. Surgery Gynecology & Obstetrics 100: 19–26.

Bergh T, Skarin G, Nillius SJ. 1985. Pulsatile GnRH therapy is an alternative successful therapy for induction of ovulation in infertile normo-and hyperprolactinaemic amenorrhoeic women with pituitary tumours. Acta Endocrinologica; 110:440-444.

Biller BM, Luciano A,Crosignani PG. 1999. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. J Reprod Med;44(suppl 12): 1075-1084

Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. 2006. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. Hum Reprod Updat. ;12:685–718

Caronia LM, Martin C, Welt CK. 2011. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. New England Journal of Medicine; 364: 215-225.

Chuang CH, Velott DL & Weisman CS. Exploring knowledge and attitudes related to pregnancy and preconception health in women with chronic medical conditions. Maternal and Child Health Journal 2010; 14: 713–719.

Clark AM, Thornley B, Tomlinson L.1998. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. Human Reproduction 13: 1502–1505.

Cohen, J. 1988. Statistical power analysis for the behavioral sciences (2nd ed.) Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum

Cramer DW, Sluss PM, Powers RD. 2003. Serum prolactin and TSH in an in vitro fertilization population: is there a link between fertilization and thyroid function? Journal of Assisted Reproduction and Genetics; 20: 210-215.

Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency 2000. White PC, Speiser Endocr Rev.;21(3):245.

De Vos M, Devroey P & Fauser BC. 2010. Primary ovarian insufficiency. Lancet; 376: 911–921.

Doi SA, 2008.Neuroendocrine dysfunction in PCOS: a critique of recent reviews, Clin Med Res 6:47,

Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, 1995. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogensim due to dysregulation of androgen secretion, Endocr Rev 16:322,.

Ga Kaltsas, Korbonits M, Isidori AM. 2000. How common are polycystic ovaries and

the polycystic ovarian syndrome in women with Cushing's syndrome Clinical Endocrinology (Oxford); 53: 493–500.

Gerhard I, Becker T, Eggert-KruseW Klinga K. 1991;. Thyroid and ovarian function in infertile women. Human Reproduction 6: 338-345

Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, (2003). Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. Hum Reprod; 18: 1959.

Gordon CM. 2010. Functional hypothalamic amenorrhea. New England Journal of Medicine; 263: 365-371.

Grassi G et al. 2001. Thyroid autoimmunity and infertility. Gynecol Endocrinol 15: 389–396

Iannaccone A, Gabrilove JL, Sohval AR. 1959. The ovaries in Cushing's syndrome. New England Journal of Medicine; 261:775–780.

Janssen OE et al. 2004. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycysticovary syndrome. Eur J Endocrinol 150: 363–369

Joshi JV, Bhandarkar SD, Chadha M. 1993. Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre. Journal of Postgraduate Medicine; 39: 137–141.

Kauppila A, Martikainen H, Puistola U, Reinilä M, Rönnberg L. 1988 Department of Obstetrics and Gynecology, University of Oulu, Finland.,Fertility and Sterility, 49(3):437-441]

Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T. 1994. Menstrual disturbances in thyrotoxicosis. Clinical Endocrinology (Oxford); 40 ,641–644

Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T. 1999. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. Clinical Endocrinology (Oxford); 50: 655-659.

Krassas GE, Poppe K & Glinoer D. 2010. Thyroid function and human reproductive health. Endocrine Reviews; 31: 702–75

Lado-Abeal J, Rodriguez-Arnao J, Newell-Price JDC. 1998. Menstrual abnormalties in Women with Cushing's Disease are correlated with Hypercortisolemia rather than raised circulating androgen levels. Journal of Clinical Endocrinology &Metabolism 83: 3083-3088

Legro RS. 2007. Pregnancy considerations in women with polycystic ovary syndrome.

Clinical Obsterics and Gynecology; 50: 295–304

Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N, 2003. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition, Hum Reprod 18: 199.

March WA, Moore VM, Willson KJ., 2010. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. Human Reproduction; 25: 544–55

Martina M, Erichsen MM, Husebye ES. 2010. Sexuality and fertility in women with Addison's disease. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism; 9: 4354–4360.

Maruo T et al. 1991. Thyroid hormone as a biological amplifier of differentiated trophoblast function in early pregnancy. Acta Endocrinol 125: 58–66

Matarese G et al. 2003. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? Trends Mol Med 9: 223–228

Melmed S, Casanueva F, Hoffman A. 2011. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism; 96: 273-288.

Miller KK, Rosner W, Lee H, Hier J, Sesmilo G, Schoenfeld D, Neubauer G, Klibanski A, 2004. Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: comparison of methods, J Clin Endocrinol Metab 89:525, Associates

Moll E, Bossuyt PMM et al. 2006. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. British Medical Journal 332: 1485–1489.

Mulaikal RM, Migeon CJ, Rock JA. 1987. Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, New Engl J Med 316:178.

Nermoen I, Husebye E, Svartberg J. 2010. Subjective health status in men and women with congenital adrenal hyperplasia: a population-based survey in Norway. European Journal of Endocrinology; 163: 453– 459.

Newell-Price J, Trainer P, Besser M. 1998. The diagnosis and differential diagnosis of

Cushing’s syndrome and pseudo-Cushing’s states. Endocrine Reviews; 19: 647-672.

Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine, 2012. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertil Steril; 98:302.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2008, Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss, Fertil Steril 90(Suppl 5):S60,

Poppe K, Glinoer D, Van Steirteghem A. 2002. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. Thyroid; 12: 997–1001

Poppe K and Glinoer D 2003. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. Hum Reprod Update 9: 149–161

Raber W et al. 2003. Thyroxine treatment modified in infertile women according to thyroxine-releasing hormone testing: 5 year follow-up of 283 women referred after exclusion of absolute causes of infertility. Hum Reprod 18: 707–714

Scott RT et al. 1989. Follicle stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. Fertil Steril. 51: 651–4.

Shalev E et al. 1994. Routine thyroid function tests in infertile women: are they necessary? Am J Obstet Gynecol 171: 1191–1192

Speiser PW, White PC, 2003. Congenital adrenal hyperplasia, New Engl J Med 349:776.

Speiser PW, Dupont B, Rubenstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI, 1985. High frequency of non-classical steroid 21-hydroxylase deficiency, Am J Hum Genet 37:650.

Speroff L, Glass N. H. Kase R.G. 2007. Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility. 7nd edition.: 84, 171, 213, 236, 1013, 1026, 1142, 1143, 1075, 1097, 1133

Sturgis SH, Lerman J & Stanbury JB. 1952. The menstrual pattern in thyroid disease. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism; 12: 846-855.

Speiser PW, Azziz R, Baskin LS. 2010. Congenital adrenal hyperplasia duet to Steroid 21-Hydroxylase deficiëntie: an endocrine society clinical practice guideline. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism; 95: 4133-4160.

Stikkelbroeck NM, Hoefsloot LH, de Wijs IJ, Otten BJ, Hermus AR, 2003. Sistermans

EA, CYP21 gene mutation analysis in 198 patients with 21-hydroxylase deficiency in The Netherlands: six novel mutations and a specific cluster of four mutations, J Clin Endocrinol Metab 88: 3852.

Tanaka T, Tamai H, Kuma K. 1981. Gonadotropin response to luteinizing hormone releasing hormone in hyperthyroid patients with menstrual disturbances. Metabolism; 30: 323–326.

Taylor AE, Adams JM, Mulder JE, Martin KA, Sluss PM, Crowley WF, Jr. 2000. A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea, J Clin Endocrinol Metab 81:3615,.

Thangaratinam S, Tan A, Knox E. 2011. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. BMJ; 9: 342-2616.

Tomer Y and Davies TF 2003. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes:from gene mapping to gene function. Endo Rev 24:694–717

Unuane vd., 2011. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 25 861-873

Van Kasteren YM, Schoemaker J, 1999. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy, Hum Reprod Update 5: 483,

Wang X, Chen C, Wang L, et al 2003. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. Fertil Steril; 79:577.

Webster J, Pisctelli G, Polli A. 1994. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline comparative study group. New England Journal of Medicine; 33: 904-909

WHO 1992. Technical Report Series. Recent Advances in Medically Assisted Conception Number 820, pp 1-111

Wickenheisser JK, Nelson-Degrave VL, McAllister JM, 2005. Dysregulation of cytochrome P450 17alpha-hydroxylase messenger ribonucleic acid stability in theca cells isolated from women with polycystic ovary syndrome, J Clin Endocrinol Metab 90: 1720,

Wilhelm D, Palmer S, Koopman P, Sex determination and gonadal development in mammals, Physiol Rev 87:1, 2007.

Witchel SF, Nayak S, Suda-Hartman M, Lee PA. 1997. Newborn screening for 21-

hydroxylase deficiency: results of CYP21 molecular genetic analysis, J Pediatr 131:328,

Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC. 1996. Estimates of human fertility and pregnancy loss. Fertil Steril 65: 503.