Araştırma Makalesi

Mersin Üniv Saglık Bilim Derg 2019;12(2):284-292

doi: 10.26559/mersinsbd.558520

Kadın infertilitesinde Tiroid Stimülan Hormon - Anti Müllerian hormon ilişkisi

İlker Çalıkoğlu[1], Gürkan Yazıcı[2], Güzin Aykal[3], Bahar Taşdelen[4]

1Mersin Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı, Mersin, Türkiye

[2]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Mersin, Türkiye

3Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Bölümü, Antalya, Türkiye

4Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD, Mersin, Türkiye

Öz

Amaç Hipotiroidizmin infertilitede risk faktörü olabileceği, artmış Tiroid Stimulan Hormon (TSH) düzeyinin over rezerviyle ilişkisi tartışılmaktadır. Anti Müllerian Hormon (AMH) over rezervini belirlemede iyi bir belirteçtir. İnfertil kadınlarda serum ortalama TSH ile AMH düzeyleri arasındaki ilişkiyi ve TSH'ın fertiliteye etkisini araştırdık. **Yöntem:** Mersin Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları Doğum polikliniğine 01.01.2018-1.03.2019 arasında başvuran, infertilite tanılı, 19-40 yaş kadınların yaş, kilo, boy, ek hastalık, tedavi öyküleri ve kontrol amacıyla başvuran sağlıklı, en az bir doğum yapmış, benzer demografik özelliklere sahip kadınların verileri hastane kayıtlarından alındı. Polikistik Over, hirsutism, amenore, menapozal durumlar, endometriozis, bilinen tiroid bezi hastalığı olanlar ve tedavi alanlar, kanser tanılılar, obezler, kaşektikler çalışmadan çıkarıldı. Başvuruda serum AMH ve TSH düzeyleri bakılmışların değerleri kaydedildi. **Bulgular:** İnfertil (160) ve fertil (34) kadına ait ortalama serum AMH ve TSH düzeyleri karşılaştırıldı. İnfertillerde AMH düzeyi 1.65±1.70 fertillerde 3.01±1.56 ng/ml olup, istatistiksel farklıydı (p=0.00002). İnfertillerdeki TSH düzeyi (2.20±1.26 μIU/mL) fertillerden (1.76±0.72 μIU/mL) yüksek olup istatistiksel sınırda farklıydı (p=0.05). İnfertillerde AMH-yaş (r=-0.34, p=0.01) ve AMH-TSH düzeyleri ters korele bulundu (r=-0.20, p=0,0001). Fertillerde serum AMH düzeyi yaş ile azalırken (r=-0.40, p=0.01), AMH-TSH düzeyleri arasında korelasyon izlenmedi (r=-0.17, p=0.31). **Sonuç:** Çalışmamız infertillerde AMH ve TSH düzeyleri arasındaki negatif ilişkiyi ve infertilite etiyolojisinde TSH yüksekliğinin gözden kaçırılmaması gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid Stimülan hormon, Anti Müllerian hormon, infertilite

Yazının geliş tarihi:27.04.2019 **Yazının kabul tarihi:** 28.05.2019

Sorumlu Yazar: İlker Çalıkoğlu Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuarı. Korukent Mah., 96015 Sok. Mersin Entegre Sağlık Kampüsü, 33240 Toroslar/Mersin

Tlf: 0324-2251000, e posta: ilkercalikoglu@hotmail.com

The relationship between Thyroid Stimulating Hormone - Anti Mullerian Hormone in women infertility

Abstract

Objective: Hypothyroidism may be a risk for infertility, the relationship between increased Thyroid Stimulating Hormone (TSH) and ovarian reserve is discussed. Anti-Mullarian Hormone (AMH) is a good predictor of ovarian reserve. We investigated the relationship between TSH and AMH levels in infertile women and the effect of TSH on fertility. **Methods:** Age, weight, height, additional diseases and treatment history of patients aged 19-40 years who were admitted to Mersin City Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic between 01.01.2018 and 01.03.2019 were obtained from hospital records. Women data with similar demographic characteristics who were healthy, had at least one birth, applies to the same center for control on the same date were taken from records. Patients with polycystic ovary, hirsutism, primary amenorrhea, menopausal conditions, endometriosis, known thyroid disease and treatment, cancer, obese, cachectic were not included. Serum AMH and TSH levels were recorded. **Results:** The mean serum AMH and TSH levels of infertile (160) and fertile (34) women were compared. Mean AMH level in infertil women was 3.01±1.56 and 1.65±1.70ng/ml in fertilizers (p=0.00002). TSH levels in infertil women were higher (2.91±1.26µIU/mL) than fertilizers (1.76±0.72µIU/mL) and it was different at the statistical border (p=0.05). AMH-age (r=-0.34, p=0.01) and AMH-TSH levels were inversely correlated in infertil women (r=-0.20, p=0.0001). In fertilizers AMH levels were decreased with age (r=-0.40, p=0.01), but there was no correlation between AMH-TSH levels (r=-0.17,p=0,31). **Conclusion:** Our study suggests negative relation between AMH-TSH levels in infertile women and TSH elevation should not be overlooked in the etiology of infertility.

Keywords: Thyroid Stimulating hormone, Anti-Mullarian hormone, infertility

Giriş

Tiroid fonksiyon bozuklukları kadın infertilitesi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.[1] Anormal tiroid fonksiyonunun kadın fertilitesini nasıl etkilediği bilinmemekle beraber hipotiroidizmin, menstrüel düzensizlik, anovulatuar siklus ve infertilite gibi kadın üreme fonksiyonları üzerinde olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir.[2-5] Veriler tiroid fonksiyon bozukluğunun foliküler büyümeyi ve olgunlaşmayı bozarak fertiliteyi olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir. Ayrıca hamilelik sürecinde spontan düşük, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı gibi olumsuzluklar da tiroid fonksiyon bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir.[3] Bazı araştırmacılar tarafından infertil kadınlarda serumda serbest tiroksin (FT4) seviyeleri normal olduğu halde, yüksek serum Tiroid Stimülan Hormon (TSH) düzeyleri ile karakterize subklinik hipotiroidizme rastlandığı ve bu durumun infertilitenin önemli nedenlerinden biri olduğu iddia edilmektedir.[6,7] İnfertil kadınlarda ortalama serum TSH seviyelerinin normal fertil kadınlardakinden daha yüksek olduğu[8,9] ve infertil kadınlarda artmış serum TSH düzeylerinin, azalmış over rezervi ile ilşkili olabileceğine dikkat çekilmiştir.[10]

Anti-Müllerian hormonu (AMH), hücre büyümesi ve farklılaşmasında rol alan, transforme büyüme faktörü-β (TGF-β) ailesinden glikoprotein yapıda bir hormondur.[11] Overde preantral foliküllerin granulosa hücreleri tarafından üretilir. AMH üretimi ilk olarak yaklaşık 38 yıl önce Hutson ve ark.[12] tarafından tanımlanmıştır. Bu hormon 36. gebelik haftasında ortaya çıkar ve ergenlik döneminde giderek azalır. Menapoz gerçekleştiğinde saptanamaz hale gelir.[13,14] Ayrıca spontan menopoz ve ooferektomi sonrasında AMH düzeylerinin serumda tespit edilemeyecek kadar azalması AMH'nın tamamen over kaynaklı olduğunu desteklemektedir.[15] Adet döngüsü sırasında serum AMH seviyesinde sadece küçük değişiklikler olur, bu nedenle AMH adet döngüsünün herhangi bir gününde ölçülebilir.[16] Halen over rezervini

belirlemede standart bir metod olmasa da, AMH serum düzeyi 2002'den beri over rezervinin iyi bir belirteci olarak kullanılmaktadır.[13,17-19]

Bu bilgilerin ışığında infertilite şikayeti ile hastanemize başvurmuş, serum TSH ve AMH düzeyleri ölçülmüş kadın hastalarda; kadın infertilitesinde TSH ve AMH düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı hedefledik.

Yöntem

Mersin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine 01.01.2018- 01.03.2019 tarihleri arasında kadın infertilitesi nedeniyle başvuran hastalardan çalışmanın dahil edilme kriterlerine uyan 160 hasta ve aynı polikliniğe kontrol amaçlı ve infertilite dışı nedenlerle (serviks kanseri taraması, vajinit, rahim içi araç çıkartılması) başvuran, çalışmanın dahil edilme kriterlerini karşılayan, benzer yaş ve vücut kitle indeksine sahip 34 sağlıklı kadın kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubunda infertilite öyküsünün ve over fonksiyonlarını etkileyecek bir hastalığın olmaması ile en az bir doğum yapmış olma koşulu arandı. İnfertilite düzenli cinsel aktiviteye rağmen bir yıl veya daha uzun süre klinik olarak gebeliğin oluşmaması olarak tanımlandı. Çalışmamızda sağlıklı fertil kontrollerin sayısının infertil hasta sayısına oranla belirgin düşük olması, ilgili polikliniğe sağlık taraması amacıyla başvuran ve çalışmamızın dahil edilme kriterlerine uyan kadın sayısının az olmasına bağlı olup, bir kısıtlılık olarak kabul edilebilir.

Çalışmaya dahil edilme kriterinde ek olarak tüm populasyon için; 19-40 yaş aralığında olma, vücut kitle indeksinin normal sınırlarda bulunması (19-24 kg/m^2) ve hastane kayıtlarında son bir yıl içindeki başvuru sırasında serum AMH ve TSH düzeylerinin bakılmış olması şartı arandı. Dışlama kriterleri; tiroid ve over fonksiyonlarını etkileyebilecek durumlar (kanser, polikistik over sendromu, endometriozis, over cerrahisi öyküsü, bilinen bir tiroid hastalığı ve tedavi öyküsü olanlar, tiroidektomi öyküsü, menapozal durumlar, yaşlılık, obesite ve kaşeksi varlığı) olarak belirlendi. Hastane kayıtlarında tüm çalışma populasyonunun sigara içme öyküleri standart bir şekilde kaydedilmediğinden analize dahil edilmedi.

Çalışma protokolu Mersin Üniversitesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulunun 03.04.2019 tarih ve 2019/155 sayılı raporu ile onaylandı.

Kan örnekleri sabah 8:00-11:00 saatleri arasında 10-12 saat açlık sonrası kan alma birimizde alınmıştır. Örnekler, hastanemiz kan alma personelleri tarafından venöz kan alma standartlarına uygun olarak alınmıştır. Alınan kan örnekleri bir saat içinde santrifüj edilmiştir (3000 g'de 10 dakika) ve serum örnekleri ayrılmıştır. Ayrılan serumlardan dış laboratuvar tanımlaması yapılan AMH testi numunesi +4 °C' de saklanmıştır. Gün içinde biriktirilen AMH serum örnekleri aynı günün sonunda Sağlık Bakanlığı örnek taşıma talimatlarına [TC. Sağlık Bakanlığı Sağlıkta Kalite Standartları Hastane Versiyon 5'e göre düzenlenmiş Mersin Şehir Hastanesi Numune Transfer talimatı (SBL02.03)] uygun standartlardaki 2-8 C°de veri kaydedicili çantalara konularak kuryeye teslim edilip hastanemizin anlaşmalı akredite laboratuvarı olan İstanbul Ahenk laboratuvarına gönderilmiştir. Ertesi gün çalışılıp dış laboratuvarın kendi uzmanları tarafından onaylandıktan sonra sonuçlar laboratuvarımıza ulaştırılmıştır.

Serum AMH düzeyi internal ve external kontrolleri Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya uzmanları tarafından izlenebilen akredite İstanbul Ahenk Laboratuvarında (ECLIA) Elektrokemiluminesans yöntemi kullanılarak Roche Diagnostics Cobas 601 otoanalizör sisteminde çalışılmıştır.

TSH düzeyi ölçümü için alınan kan örnekleri de aynı koşullarda serumu ayrıldıktan sonra hastanemiz Biyokimya laboratuvarında internal ve eksternal kontrolleri uygun cihazlarımızda (Advia Centaur XPT) Kemilüminesans metodu kullanılarak çalışılmıştır.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma verileri ortalama, standart sapma olarak özetlendi. Verilerin normallik kontrolü Shapiro Wilk's testi ile yapıldı. Serum AMH düzeyi bakımından infertil olanlar ile olmayanlar arası farklılık Mann-Whitney U testi ile değerlendirilirken ve TSH düzeyleri bakımından farklılık indepenedent t testi ile değerlendirildi ve hata çubukları (error-bar) ile grafiksel olarak gösterildi. Ayrıca AMH ve TSH düzeylerinin yaş ile ilişkisi Spearman ve Pearson Korelasyon analizi ile test edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak alındı. Verilerin analizi için STATISTICA Versiyon 13.5 kullanıldı.

Tablo 1: Serum AMH Testi Referans Aralığı (µg/l)

Yaş (yıl)	**Minimum değer**	**Maksimum değer**
17-20	0.85	14.24
21-25	1.52	9.95
26-30	1.2	9.05
31-35	0.711	7.59
36-40	0.405	6.96
41-45	0.059	4.44
45-99	0.01	1.79

Serum AMH Testi Bias değeri: 0.2; % Bias Değeri: % 0.8 dir.

Bulgular

Hastanemize başvuran 19 - 40 yaş aralığında, 160 infertil kadın hasta ve 34 sağlıklı fertil kadına (yaş ortalamaları sırayla 35.92±3.11 yıl ve 35.68±3.24 yıl, p=0.785) ait serum ortalama AMH ve TSH düzeyleri karşılaştırıldı. İnfertil kadınlarda serum ortalama AMH düzeyi 1.65±1.70ng/ml iken, fertil kadınlarda serum ortalama AMH düzeyi 3.01±1.56ng/ml olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0.00002) (Şekil 1a).

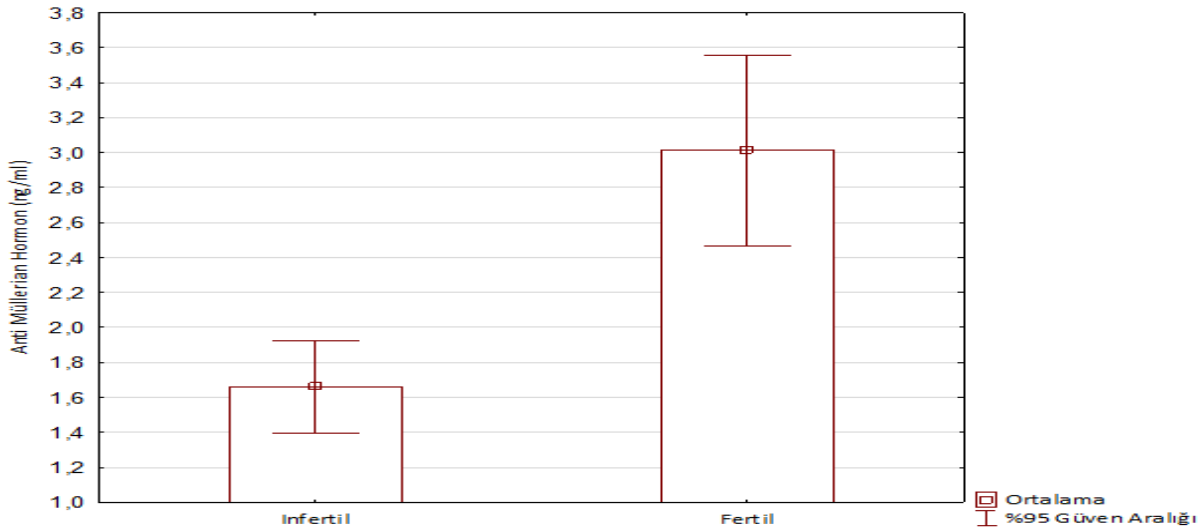
Tablo 2: Serum AMH testi tekrarlana bilirliği

Numune türü	Ortalama değer ng/ml	% CV
İnsan serumu 1	0.248	1.7
İnsan serumu 2	0.745	1.2
İnsan serumu 3	2.55	1.1
İnsan serumu 4	13.0	1.3
İnsan serumu 5	19.6	1.0
Preci Kontrol AMH 1	1.19	1.2
Preci Kontrol AMH 2	5.89	0.9

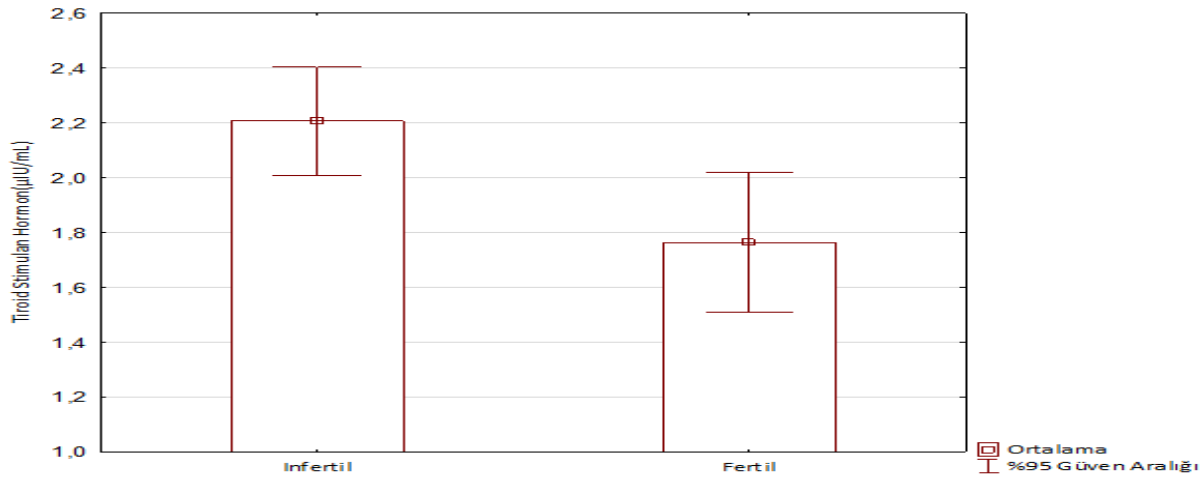
İnfertil kadınlarda serum TSH düzeyi (2.20±1.26µIU/mL) ile fertil kadınlardaki serum TSH düzeyi (1.76±0.72 µIU/mL) arasında da sınırda anlamlı fark izlendi (p=0.051) (Şekil 1b). Tüm populasyonda (infertil hastalar ve fertil kadınlar, 194 kişi) serum AMH düzeyinin yaş (r=-0.37, p<0.0001) ve serum TSH düzeyi (r=-0.22, p=0.001) ile zayıf negatif korelasyonu olduğu görüldü, yaş ve serum TSH düzeyi arttıkça serum AMH düzeyinin azaldığı tespit edildi. Aynı korelasyon değerlendirmesi sadece infertil kadınlarda (n=160) yapıldığında serum AMH düzeyi, yaş (r=-0.34, p=0.01) ve serum TSH (r=-0.20, p=0.0001) düzeyi ile yine zayıf negatif korelasyon gösterdi. Fertil 34 kadında serum AMH düzeyi yaş ile azalırken (r=-0.40, p=0.01), serum TSH düzeyi ile bir korelasyon göstermiyordu (r=-0.17, p=0.31).

Tablo 3: TSH ortalama değeri

TSH Ortalama Değeri (µIU/ml)	% CV
0.74	2.48
5.65	2.44
18.98	2.41
Serum TSH Testi Referans Aralığı: 0.35-5.5 µIU/ml	
Bias Değeri: -1.26; % Bias: % 5.56'dır.	



Şekil 1a: İnfertil kadın hastalar ve sağlıklı fertil kadınlarda serum ortalama AMH düzeyleri



Şekil 1b: İnfertil kadın hastalar ve sağlıklı fertil kadınlarda serum ortalama TSH düzeyleri

İnfertil ve fertil kadınlar 19-29 yaş ve 30-40 yaş olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Bu gruplarda serum ortalama AMH ve TSH düzeyleri tekrar değerlendirildi. 19-29 yaş grubu genç infertil kadınlarla aynı yaş grubundaki fertil kadınlar arasında serum ortalama TSH düzeyi bakımından anlamlı farklılık yokken, serum ortalama AMH düzeyleri infertil kadınlarda daha düşük bulundu (Tablo 4).

30-40 yaş aralığındaki infertil kadınlarda da serum ortalama AMH düzeyi aynı yaş grubundaki fertil kadınlardan anlamlı derecede düşüktü. Aynı yaş grubunda serum TSH düzeyi ortalaması infertil kadınlarda fertil kadınlara göre daha yüksek olmakla beraber istatistiksel anlamlılık göstermiyordu (Tablo4).

Daha genç yaş grubundaki 72 kadında serum ortalama AMH-TSH düzeyi arasında zayıf negatif korelasyon (r=-.3712, p=0.001) saptandı. Populasyonun ileri yaş grubunu oluşturan 122 kadında da serum AMH düzeyinin serum TSH düzeyi ile (r=-0.19, p=0.035) korelasyonu anlamlı değildi.

Tablo 4: İnfertil kadın hastalar ve fertil kadınlarda yaş gruplarına göre serum ortalama AMH ve TSH düzeylerinin karşılaştırılması

	19-29 yaş			**30-40 yaş**		
	İnfertil kadınlar (n=54)	Fertil kadınlar (n=18)	P	İnfertil kadınlar (n=106)	Fertil kadınlar (n=16)	P
AMH (ng/ml)	2.49±1.93	3.48±1.49	0.03	1.23±1.39	2.47±1.50	0.0003
TSH (µIU/mL)	2.32±1.42	1.91±0.61	0.23	2.14±1.18	1.59±0.82	0.07

Tartışma

Retrospektif olarak yapılan bu çalışma infertil kadınlarda serum ortalama TSH düzeylerinin fertil kadınlara göre daha yüksek olduğunu ve infertil kadınlarda serum AMH ve TSH düzeyleri arasında ters bir korelasyon olduğunu ortaya koymaktadır.

Serum TSH ile AMH düzeyleri arasındaki ters etkileşim son yılların popüler konularındandır.[20,21] Serum TSH düzeyleri normal sınırlar içinde olan subklinik hipotiroidizmin, kadın üreme fonksiyonları üzerine etkisi, infertilite tedavisi üzerinde çalışan kadın hastalıkları ve doğum uzmanları tarafından önemli bir konu olarak irdelenmektedir. Kuroda ve arkadaşları[21] infertil kadın hastalarda serum AMH düzeyi ile yaş ve TSH düzeyi arasında ters bir ilişki olduğunu göstermişlerdir.

Over rezervinin en önemli belirteçlerinden biri olan serum AMH düzeyi puberte sonrası, menstrüel siklusun başlamasından itibaren giderek azalır ve menopozda tespit edilemez hale gelir.[15] Biz de çalışmamızda serum AMH düzeyinin ilerleyen yaşla negatif korelasyon gösterdiğini hem fertil hem de infertil kadınlarda tespit ettik.

Genç ve görece yaşlı, infertil kadınlarda fertil kadınlara göre serum ortalama AMH düzeyleri daha düşükken, serum ortalama TSH düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı ancak, infertil kadınlarda her iki yaş grubunda da serum ortalama TSH düzeyleri daha yüksek bulundu. Bu durum serum TSH düzeyindeki artışın her yaşta AMH üzerinden fertiliteyi etkileyebileceğinin bir göstergesi olabilir.

İnfertil kadın hastalarda serum TSH düzeyi artarken serum AMH düzeyinin

azalması, yüksek serum TSH varlığının kadın infertilitesi üzerinde etkili olabileceğinin bir göstergesi kabul edilebilir. Michalakis ve arkadaşları[10] serum TSH düzeylerinin yükselmiş olduğu infertil hastalarda düşük over rezervi prevalansının yüksek olduğuna dair klinik veriler bildirmiştir. Busnelli ve arkadaşları[22] kontrollü over hiperstimülasyonu sırasında artan serum TSH seviyelerini ve TSH düzeyi 2.5 μIU/mL'nin üzerinde olan infertil kadınlarda düşük AMH konsantrasyonlarına doğru bir eğilim olduğunu göstererek bu varsayımı desteklemektedir. Araştırmacılar çalışmalarının sonunda kontrollü over hiper stimülasyonu yapılan kadınlarda süreç boyunca serum TSH düzeyinin yakından takip edilmesi ve gerektiğinde hipotiroidi tedavisinin yeniden düzenlenmesini önermektedir.

Bununla birlikte, subklinik hipotiroidizmin azalan folliküler over rezervi ile ilişkili olduğu iddiasına katılmayan araştırmacılar da vardır. Belçika'da 5000 kadın hasta üzerinde yapılan bir çalışmada Polyzos ve arkadaşları[23] belirgin hipotiroidi ile tiroid otoimmünitesinin over rezervi ile ilişkili olmadığını bildirmiştir.

Çalışmamızda infertil ve fertil kadınlar 19-29 yaş ve 30-40 yaş olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Bu gruplarda serum ortalama AMH, TSH düzeyleri tekrar değerlendirildi. 19-29 yaş grubu genç infertil kadınlarla aynı yaş grubundaki fertil kadınlar arasında serum TSH düzeyi ortalaması, infertil kadınlarda fertil kadınlara göre daha yüksek olmakla beraber istatistiksel anlamlılık göstermiyordu. Serum ortalama AMH düzeylerinde ise 19-29 yaş aralığındaki genç infertil kadınlarla fertil kadınlar arasında anlamlı bir fark vardı ve infertil kadınlarda daha düşüktü (Tablo 4).

30-40 yaş aralığındaki infertil kadınlarda serum ortalama AMH düzeyi aynı yaş grubundaki fertil kadınlardan anlamlı derecede düşüktü. Aynı yaş grubunda serum TSH düzeyi ortalaması infertil kadınlarda fertil kadınlara göre daha yüksek olmakla beraber yine istatistiksel anlamlılık göstermiyordu (Tablo 4).

Tüm populasyon genç ve görece yaşlı olarak gruplandığında genç kadınlarda daha ileri yaş grubuna göre serum AMH-TSH düzeyi arasındaki ters korelasyon daha güçlü bulundu. Bu, genç kadınların over fonksiyonları üzerine serum TSH etkisinin daha belirgin olabileceği şeklinde yorumlanabilir ancak, bu konuda farklı görüşü savunan çalışmalar da vardır. Jones ve arkadaşları[24] subklinik hipotiroidi prevalansının ilerleyen yaşla arttığını ve buna bağlı olarak kadın üremesi üzerindeki olumsuz etkisinin de yaşlandıkça daha da belirgin olduğunu öne sürmüşlerdir.

Bu çalışmanın sonuçlarında en önemli kısıtlayıcı noktalar; hasta gruplarında serum TSH düzeyleri ile birlikte tiroid otoantikorlarının ve serbest tiroksin ölçümü hastaların tamamında bulunmadığı için dikkate alınmaması ve tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek iyot tüketiminin tam olarak belirlenememiş olması, dahil edilme kriterlerini sağlayan hasta ve özellikle sağlıklı kontrol sayısının azlığı çalışmanın kısıtlılıkları olarak görünmektedir.

Sonuç olarak, retrospektif olarak yapılan bu analiz, infertil kadınlarda serum AMH ve TSH düzeyleri arasında ters bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Kadın infertilitesinde subklinik hipotiroidinin gözden kaçırılmaması ve bu konudaki çelişkili verilerin aydınlatılmasını sağlayacak yeni çalışmalara gereksinim duyulduğunu ortaya koymaktadır.

Kaynaklar

1. Poppe K and Velkeniers B. Female infertility and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004;18:153–165.
2. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Paunkovic J, Paunkovic N, Duntas LH. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50:655–659.
3. Krassas GE, Poppe K, Glinoer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*. 2010;31:702–755.
4. Abalovich M, Mitelberg L, Allami C, Gutierrez S, Alcaraz G, Otero P, Levalle O.

Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23:279–283.

5. Eldar-Geva T, Shoham M, Rosler A, Margalioth EJ, Livne K, Meirow D. Subclinical hypothyroidism in infertile women: The importance of continuous monitoring and the role of the thyrotropin-releasing hormone stimulation test. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23:332–337.
6. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH at al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2543–2565.
7. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, Bisschop PH. Significance of (sub) clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: A systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011;17:605–619.
8. Gerhard I, Becker T, Eggert-Kruse W, Klinga K, Runnebaum B. Thyroid and ovarian-function in infertile women. *Hum Reprod*. 1991;6:338–345.
9. Gerhard I, Eggert-Kruse W, Merzoug K, Klinga K, Runnebaum B. Thyrotropin-Releasing-Hormone (TRH) and Metoclopramide Testing in Infertile women. *Gynecol Endocrinol.* 1991;5:15–32.
10. Michalakis KG, Mesen TB, Brayboy LM, Yu B, Richter KS, Levy M, Widra E, Segars JH. Subclinical elevations of thyroid stimulating hormone and assisted reproductive technology outcomes. *Fertil Steril*. 2011;95:2634–2637.
11. Peñarrubia J, Fábregues F, Manau D, Creus M, Casals G, Casamitjana R, Carmona F, Vanrell JA, Balasch J. Basal and stimulation day 5 anti-Mullerian hormone serum concentrations as predictors of ovarian response and pregnancy in assisted reproductive technology cycles stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist--gonadotropin treatment. *Hum Reprod.*2005;20(4):915-922.
12. Hutson J, Ikawa H, Donahoe PK. The ontogeny of Mullerian inhibiting substance in the gonads of the chicken. *J Pediatr Surg* 1981;16:822–827.
13. H Yeniçeri, İF. Ürünsak, M Sucu, C Çetin, M Özsürmeli, G Khatib. The role of anti-mullerian hormone for determining the ovarian reserve of IVF patients - *Cukurova Medical journal* 2017;42:19-26**.**
14. de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimüllerian hormone serum levels: A putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002;77(2):357–362.
15. Teixeria J, Maheswaran S, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance: An instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocrinol Rev*. 2001;22:657-674.
16. Meczekalski B, Czyzyk A, Kunicki M, Podfigurna-Stopa A, Plociennik L, Jakiel G, Maciejewska-Jeske M, Lukaszuk K. Fertility in women of late reproductive age: The role of serum antimüllerian hormone (AMH) levels in its assessment. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(11):1259-1265.
17. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, Kramer P, Fauser BC, Themmen AP. Anti-mullerian hormone expression pattern in the human ovary: Potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod*. 2004;10:77–83
18. van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH, Themmen AP. Serum anti-Müllerian hormone levels: A novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod*. 2002;17(12):3065–3071
19. Oktem O and Oktay K. The ovary: Anatomy and function throughout human life. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1127:1-9

20. A Weghofer, DH Barad, S Darmon, Kushnir VA, Gleicher N. What affects functional ovarian reserve, thyroid function or thyroid autoimmunity? *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14(1):26.

21. Kuroda K, Uchida T, Nagai S, Ozaki R, Yamaguchi T, Sato Y, Brosens JJ, Takeda S. Elevated serum thyroid-stimulating hormone is associated with decreased anti-Müllerian hormone in infertile women of reproductive age. *J Assist Reprod Genet*.2015;32(2):243-247.

22. Busnelli A, Somigliana E, Benaglia L, Sarais V, Ragni G, Fedele L. Thyroid axis dysregulation during in vitro fertilization in hypothyroid-treated patients. *Thyroid.* 2014;24:1650–1655.

23. Polyzos NP, Sakkas E, Vaiarelli A, Poppe K, Camus M, Tournaye H. Thyroid autoimmunity, hypothyroidism and ovarian reserve: a cross-sectional study of 5000 women based on age-specific AMH values. *Hum Reprod*. 2015;30:1690–1696.

24. Jones DD, May KE, Geraci SA. Subclinical thyroid disease. *Am J Med.* 2010;123:502–504