

# Tiroid Otoimmünitesinin ICSI Sonuçlarına Etkisi; Retrospektif Kohort Çalışma İle Tek Merkez Deneyimi

## The Impact of Thyroid Autoimmunity on ICSI Outcome; A Retrospective Cohort Study from Single Referral Center Experience

<sup>1</sup> Ferruh ACET<sup>a</sup>, <sup>2</sup> Gülnaz ŞAHİN<sup>a</sup>, <sup>3</sup> Elif Yağmur ERDEM<sup>a</sup>, <sup>4</sup> Ege Nazan TAVMERGEN GÖKER<sup>a,b</sup>,  
<sup>5</sup> Erol TAVMERGEN<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Ege Üniversitesi Rektörlüğü Aile Planlaması ve İnfertilite Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye

<sup>b</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, İzmir, Türkiye.

### ÖZET

**Amaç:** Tiroid otoimmünitesi (TAI), üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen ve tiroid disfonksiyonuna en sık neden olan otoimmün patolojidir. Özellikle, gebeliğin tüm dönemlerinde olumsuz obstetrik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, çoğu çalışma infertilite kliniklerine başvuran kadınlar arasında artan TAI prevalansını gösterdiğinden, bu durumun gerek doğal doğurganlık gerekse yardımcı üreme tekniklerinin başarı oranı üzerinde zararlı bir etkisi olduğunu düşündürmüştür. Bu çalışmanın amacı, kendi başına TAI ile intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) sikluslarının sonucu arasındaki ilişkiyi tanımlamaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışma Ege Üniversitesi Rektörlüğü Aile Planlaması ve Kısırlık Uygulama Araştırma Merkezinde retrospektif kohort olarak yapıldı. Birincil sonuç elde edilen oosit ve embriyo sayısı iken ikincil sonuç TSH seviyesine göre klinik gebelik oranları idi. Hastalar tiroid fonksiyon testleri, antitiroid peroxidase (TPO) ve anti tiroglobulin (TG) sonuçları açısından değerlendirildi. **Bulgular:** Anti tpo pozitif ve negatif gruplar değerlendirildiğinde edilen metafaz 2 oosit sayısı her iki grupta benzer iken embriyo sayısı ise antikor negatif grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı. Anti tiroglobulin negatif grupta ise hem elde edilen metafaz 2 oosit sayısı hem de elde edilen embriyo sayısı istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı. Her iki antikor pozitifliği de gebelik sonuçlarını istatistiksel olarak anlamlı oranda kötü etkilediği saptandı. TSH değerleri açısından yapılan değerlendirmede ise, TSH değeri 2.5 µIU/mL olduğunda IVF sonuçlarının daha iyi olduğu tespit edildi. **Sonuç:** Bu sonuçlara göre tiroid otoantikorlarının varlığının, IVF sonuçları üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabileceği düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** anti-tiroid antikorlar, IVF sonuçları, gebelik

### ABSTRACT

**Objective:** Thyroid autoimmunity (TAI) is the most frequent autoimmune condition and the most commonly encountered cause of thyroid dysfunction among women of reproductive age. Notably, it has been associated with adverse obstetric outcomes during all trimesters of pregnancy. Furthermore, since most studies show an increased prevalence of TAI among women attending infertility clinics, a detrimental impact of this condition on natural fertility and on the rate of success of assisted reproductive techniques has been suggested. However, to date, the results have been inconsistent. The objective of this study was to define the relation between TAI per se and the outcome of in vitro fertilisation intracytoplasmic sperm injection (ICSI) cycles. **Material and Methods:** The study was conducted as a retrospective cohort at Ege University Family Planning Infertility and Research Center. The primary outcome was the number of oocytes and embryos obtained, while the secondary outcome was clinical pregnancy rates according to TSH level. Patients were evaluated in terms of thyroid function tests, anti-thyroid peroxidase (TPO) and anti-thyroglobulin (TG) antibodies. **Results:** While the number of retrieved metaphase 2 oocytes in anti-tpo positive and negative groups was similar, the number of embryo's were statistically significantly higher in the antibody negative group. The number of the metaphase 2 oocytes obtained and the number of embryos obtained were statistically significantly higher in the anti-thyroglobulin negative group than anti-thyroglobulin positive group. The IVF results were found to be better when TSH levels were below 2.5 µIU/mL. **Conclusion:** The presence of thyroid autoantibodies may have a detrimental effect on the IVF outcomes.

**Keywords:** Anti-thyroid antibodies, IVF outcome, pregnancy

**Correspondence:** Ferruh ACET

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, İzmir, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** acetferruh@hotmail.com



Peer review under responsibility of Turkish Journal of Reproductive Medicine and Surgery.

**Received:** 15 Dec 2020

**Accepted:** 03 Jan 2021

**Available online:** 03 Feb 2021

2587-0084 / Copyright © 2020 by Reproductive Medicine, Surgical Education, Research and Practice Foundation.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Prevalansı %8 ile 14 arasında değişen tiroid otoimmünitesi (TAI), üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen ve tiroid disfonksiyonuna en sık neden olan otoimmün patolojidir.<sup>1</sup> Burada kullanıldığı şekliyle TAI terimi, yalnızca tiroisitlerde (tiroperoksidaz, TPO) eksprese edilen membranla ilişkili bir hemoglikoproteine veya ağırlıklı olarak tiroid bezi (tiroglobulin, Tg) tarafından üretilen bir glikoprotein homodimerine yönelik serum antikorlarının varlığına karşılık gelir.

Otoimmün tiroid hastalığının (AITD) prevalansı ile ilgili infertil hasta grubunda da çok sayıda araştırma yapılmıştır. Literatür incelendiğinde konu ile ilgili çelişkili yayınlar olmakla birlikte, bu verilerin birleştirilmesi, infertil kadınlarda kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek tiroid antikorları insidansı olduğunu göstermektedir.<sup>2</sup> Yine yapılan bir başka çalışmada TAI prevalansı infertilite kliniklerine başvuran hastalarda genel popülasyona göre daha yüksek saptanmıştır.<sup>3</sup> Bununla birlikte, TAI varlığı ile infertilite arasındaki ilişkinin altında yatan patojenik mekanizmalar büyük ölçüde spekülasyon olmaya devam etmektedir. Bazı olgularda pozitif TAI olan kadınlarda görüldüğü gibi triiyodotiroidin (T3) konsantrasyonlarındaki azalma bir rol oynayabilir. T3, folikül uyarıcı hormonu (FSH) ve steroid biyosentezi üzerindeki luteinize edici hormon (LH) etkisini modüle ederken diğer yandan, son çalışmalarda insan oositlerinde T3 reseptörlerinin farklı izoformları tanımlanmıştır.<sup>4,5</sup> Bu nedenle, T3'ün lokal konsantrasyonunda azalma, normal üreme işlevi üzerinde zararlı bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir. Monteleone ve ark. ovaryan follikül hipotezi ile TAI'li kadınlarda anti-tiroid antikorlarının foliküler sıvıda ölçülebildiğini ve düzeylerinin serum konsantrasyonları ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu gösterdiler. Monteleone aynı zamanda folikülün ayrı bir tiroid hormon üretim kaynağı olduğunu da savunmuştur. Ayrıca, bu yazarlar, negatif TAI olanlara kıyasla pozitif TAI olan kadınlarda oosit fertilizasyonunun ve kaliteli embriyo oranının azaldığını gözlemlediklerini belirtmişlerdir. Bu temelde, tiroid otoantikorlarının varlığının büyüyen ovaryan folikülde sitotoksositeye neden olabileceğini ve olgunlaşmakta olan oosite zarar verebileceğini, bunun da oosit kalitesini ve sonuç olarak fertilizasyon ve ge-

lişim potansiyelini düşürebileceğini varsaydılar.<sup>6</sup> Bu görüşlerin yanı sıra genel bir anormal immünite ve D vitamini eksikliği de diğer olası reproduktif kapaiteyi azaltan mekanizmalardır.<sup>7</sup>

TPOAb varlığı folikülogenez, spermatogenez, fertilizasyon oranları (FR'ler), embriyo kalitesi ve gebelik oranlarını da olumsuz etkiler. Bununla birlikte, patofizyolojik temel hala büyük ölçüde belirsizdir.<sup>8</sup> İn vitro fertilizasyon (IVF), insan reproduktif sistem sağlığı üzerinde TAI'nin rolünü incelemek için mükemmel bir model oluşturmaktadır. Bir yandan, TAI'nin oosit döllelenmesinden embriyo implantasyonuna kadar üreme sürecinin her aşaması üzerindeki etkisi izlenebilirken diğer yandan, gebeliğin biyokimyasal evresi kesin olarak belirlendiğinden, TAI'nin en erken gebelik dönemlerinden itibaren rolünün araştırılmasına olanak sağlar.

Yapmış olduğumuz bu çalışma da bizde tiroid otoantikor ve TSH düzeylerinin IVF sonuçları üzerindeki etkisini araştırmayı hedefledik.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Ege Üniversitesi Rektörlüğü Aile Planlaması ve Kısırlık Uygulama-Araştırma Merkezinde retrospektif kohort bir çalışma olarak planlandı. Ocak 2019 ile Aralık 2019 tarihleri arasında kliniğimize başvuran 126 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma Helsinki deklarasyonu 2008 uygulamasına uygun olarak yapılmıştır. Tüm hastalara jinekolojik muayene, histerosalpingografi ve tanısal histeroskopi uygulandı. Bazal hormon seviyeleri ve spermiyogram sonuçları değerlendirildi. Uterin malformasyon, myom, hidrosalpenks, uterin sineşi, 40 yaş üstü, şiddetli erkek faktörü, genetik anormallikler, trombofili bozukluğu olan, bilinen tiroid patolojisi olan ve evre 4 endometriozis olguları çalışma dışı bırakıldı. 40 yaş altı, dışlama kriterlerine girmeyen ve TSH değerleri normal referans aralığında olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Birincil sonuç otoantikor varlığının ICSI sonuçlarına etkisi iken ikincil sonuç TSH seviyesine göre gebelik oranları idi. Hastalar tiroid fonksiyon testleri, anti tpo ve anti tiroglobulin açısından değerlendirildi.

Tüm hastalarda ovaryan stimülasyon için gonadotropin releasing hormon (GnRH) antagonist proto-

kolü kullanıldı. Menstrüel siklusun 3. gününde 150-450 IU Gonadotropin (follitropin alfa ve/veya me-notropin) başlandı, 0.25 mg GnRH antagonisti (Cetrotide, Merck, Halle, Almanya) 7. günde tedaviye eklendi. Dominant folikül 18 mm'nin üzerine çıktığında, koriogonadotropin alfa (Ovitrelle 250mcrogram, Merck Serono, İtalya) veya human korionik gonadotropin (Choriomon 5000IU IBSA, İsviçre) ile ovulasyon tetiklenerek 35. saate folikül ponksiyonu planlandı. Oositler ICSI yöntemi ile fertilize edildiler. Elde edilen embryo sayısına, embryo kalitesine göre 3 veya 5. Gün, yönetmeliğe uygun olarak bir veya iki embriyo transfer edildi.

Transfer sonrası 14. Gün bakılan HCG 40  $\mu$ IU/mL < olduğunda biyokimyasal gebelik, intrauterin gestasyonel kese görüldüğünde klinik gebelik, 20 hafta üzerinde ise devam eden gebelik olarak adlandırıldı.

Hastalar antitpo ve antitroglobulin pozitifliğine göre 2 gruba ayrılarak elde edilen oosit ve embryo sayıları ve gebelik sonuçları değerlendirildi. Ayrıca TSH sınır değeri 2.5  $\mu$ IU/mL alınarak klinik gebelik sonuçları değerlendirildi.

## İSTATİSTİK ANALİZ

Kategorik değişkenlerin frekans tabloları, sürekli değişkenlerin de tanımlayıcı istatistikleri hesaplandı. Kategorik verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Nümerik verilerin normal dağılıp dağılmadığının incelenmesinde, Shapiro-Wilk normallik testi kullanıldı. Veriler normal dağılmadığından iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi; ikiden çok bağımsız grubun karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi uygulandı. Tüm hipotez testlerinde anlamlılık düzeyi 0.05 alınmış olup ve istatistiksel analizlerde IBM SPSS Versiyon 25.0 istatistiksel paket programı kullanılmıştır.

## BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Yaş, tekrarlayan IVF başarısızlığı, vücut kitle indeksi, infertilite süresi ve AMH düzeyleri gruplar arasında benzer iken abortus öyküsünün tiroid otoantikor pozitif hasta grubunda anlamlı oranda yüksek olduğu tespit edildi ( $p < 0,03$ ). Ortalama yaş,

tiroid otoantikor pozitif grupta 32,4 iken otoantikor negatif grupta 31,4 olarak saptandı. Ortalama vücut kitle indeksi her iki grupta sırası ile  $25,37 \pm 0,37$  ve  $23,37 \pm 0,37$  idi. AMH düzeyi otoantikor pozitif grupta ortalama 2,13 otoantikor negatif grupta 2,03 saptandı. Her iki grupta infertilite etiyolojileri benzerdi (Tablo 1).

Tablo 2'de ise anti-tpo pozitif ve negatif grupta IVF sonuçları görülmektedir. Anti tpo pozitifliği tüm hastaların %18,2 sinde saptanmıştır. Her iki grupta elde edilen metafaz 2 oosit sayısı benzer iken ( $8,12 \pm 0,61$  vs  $7,87 \pm 1,075$ ) sonuçta elde edilen embryo sayısı ise antikor negatif grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek idi ( $1,53 \pm 0,102$  vs  $0,87 \pm 0,154$ ,  $p < 0,001$ ). Yine biyokimyasal gebelik (%39,6 vs %24  $p = 0,003$ ) klinik gebelik (%36,2 vs %21,3  $p = 0,02$ ) ve devam eden gebelik (%33 vs %19,2  $p = 0,03$ ) oranları antikor negatif grupta daha

**TABLO 1: Demografik özellikler.**

	Tiroid otoantikor+	Tiroid otoantikor-	p
Yaş	$32,4 \pm 0,35$	$31,4 \pm 0,30$	0,390
Önceki uygulama	$1,53 \pm 0,12$	$1,51 \pm 0,11$	0,96
İnfertilite süresi	$5,12 \pm 0,24$	$4,12 \pm 0,21$	0,97
Abortus öyküsü	$0,45 \pm 0,039$	$0,22 \pm 0,46$	0,03
VKI	$25,37 \pm 0,37$	$23,37 \pm 0,37$	0,53
AMH	$2,13 \pm 0,16$	$2,03 \pm 0,11$	0,76
<b>İnfertilite nedeni</b>			
Male faktör %	44,1	45,9	0,96
Tubal faktör%	17,9	14,1	0,82
Endometriozis %	11	7	0,65
Anovulasyon %	6	7	0,95
Açıklanamayan %	15	18	0,76
Kombine faktör %	6	7	0,95

\*VKI=vücut kitle indeksi; \*AMH=antimüllerian

**TABLO 2: Anti tpo antikor- IVF sonuçları.**

	Antitpo negatif (n=103)	Antitpo pozitif (n=23)	P
Met 2 Oosit	$8,12 \pm 0,61$	$7,87 \pm 1,075$	0,172
Embriyo sayısı	$1,53 \pm 0,102$	$0,87 \pm 0,154$	0,001
Biyokimyasal gebelik%	39,6	24	0,003
Klinik gebelik %	36,2	21,3	0,02
Devam eden gebelik %	33,1	19,2	0,03
Abortus %	3	6,7	0,04

yüksek saptandı. Abortus ile sonuçlanan gebelik ise antikor negatif grupta anlamlı oranda daha yüksek idi (%3 vs %6,7 p=0,04 (Tablo 2).

Tablo 3'te ise anti-tg pozitif ve negatif grupta IVF sonuçları görülmektedir. Anti tiroglobulin negatif grupta hem elde edilen metafaz 2 oosit sayısı ( $10,3 \pm 0,16$  vs  $7,73 \pm 0,529$  p=0,002) hem de elde edilen embriyo sayısı anti tg (+) olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek idi ( $1,53 \pm 0,102$  vs  $1,12 \pm 0,15$  p=0,001) biyokimyasal gebelik (%35 vs %23 p=0,04) klinik gebelik (%32,1 vs %18,3 p=0,02) ve devam eden gebelik (%29,1 vs %16, p=0,03) oranları antikor negatif grupta daha yüksek saptandı. Abortus oranlarında da antikor pozitif grupta istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik olduğu görüldü (%3,1 vs %7,2 p=0,04) (Tablo 3).

Tablo 4'te gebelik sonuçlarına göre TSH ortalama değerleri verilmiştir. Gebelik elde edilemeyen grupta TSH ortalama değeri 2,2373  $\mu$ IU/mL iken , abortus ile sonuçlanan gebeliklerde 2,8167  $\mu$ IU/mL, devam eden gebeliklerin TSH ortalaması ise 2,1658  $\mu$ IU/mL olarak saptandı.

Tablo 5'te TSH değerini 2.5 altı ile 2.5 ve üzeri olmak üzere iki gruba ayırıp gebelik durumuna göre anlamlı bir ilişki olup olmadığı değerlendirildiğinde çapraz tablodaki bulgulara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemekle birlikte TSH <2,5

**TABLO 3:** Antitiroglobulin antikor- IVF sonuçları.

	Anti ttg negatif (n= 110)	Anti ttg pozitif (n= 16)	P
Met 2 Oosit	$10,3 \pm 0,16$	$7,73 \pm 0,529$	0,002
Embriyo sayısı	$1,53 \pm 0,102$	$1,12 \pm 0,15$	0,001
Biyokimyasal gebelik%	35	23	0,04
Klinik gebelik %	32,1	18,3	0,02
Devam eden gebelik %	29,1	16,2	0,04
Abortus %	3,1	7,2	0,04

**TABLO 4:** Ortalama TSH düzeyi-gebelik sonuçları.

	TSH	P
Gebelik negatif	$2,2373 \pm 0,15628$	
Abortus	$2,8167 \pm 0,13703$	0,002
Devam eden gebelik	$2,1658 \pm 0,15539$	

**TABLO 5:** TSH Düzeyi- gebelik sonuçları

	TSH $\leq 2.5$ $\mu$ IU/ml	TSH $> 2.5$ $\mu$ IU/ml	p
Biyokimyasal gebelik%	40	34,5	0,55
Klinik gebelik %	36,2	29,3	0,869
Devam eden gebelik %	32	25,4	0,2
Abortus %	3,2	4,2	0,21

$\mu$ IU/mL olduğunda gebelik sonuçlarının daha iyi olduğu tespit edildi.

## TARTIŞMA

Yapmış olduğumuz çalışma, ICSI sikluslarına dahil olan, biyokimyasal olarak normal tiroid fonksiyonuna sahip kadınlarda, TAI pozitifliğinin istatistiksel olarak anlamlı olan reproduktif açıdan daha başarısız sonuçlar ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca yüksek TSH konsantrasyonunun IVF tedavisine düşük yanıt ve azalmış gebelik sonuçları ile ilişkili olduğunu gösterdik.

Normal yetişkin aralığında olmasına rağmen yüksek TSH konsantrasyonlarının olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.<sup>9</sup> Ancak, Michalakakis ve ark., YÜT uygulanan geniş bir kadın kohortunu incelediklerinde, normal TSH konsantrasyonları olan kadınlara kıyasla, subklinik hipotiroidizm teşhisi ile uyumlu TSH konsantrasyonları olan kadınlarda bozulmuş gebelik sonuçlarına dair hiçbir kanıt bulamadılar.<sup>10</sup> Biz yapmış olduğumuz bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da devam eden gebelik grubundaki hastaların daha yüksek oranda TSH ın 2,5  $\mu$ IU/mL 'in altı değerlerde olduğunu gördük. Ayrıca abortus ile sonuçlanan gebeliklerde ortalama TSH konsantrasyonu 2,8167  $\mu$ IU/mL iken, devam eden gebeliklerin TSH ortalaması ise 2,1658  $\mu$ IU/mL olarak saptandı.

IVF uygulanan TAI'li kadınlarda artan düşük oranı, iyi tanımlanmış bir fenomen gibi görünmektedir. Yapılan bir meta-analize göre, TAI olmayan kadınlara kıyasla bir IVF prosedürü ile gebeliğe ulaşan subfertil kadınlarda TAI varlığı, spontan düşük riskinde artış (RR 1.99, %95 CI 1.42-2.79) ile ilişkilidir.<sup>11</sup> Yine de, aynı durum biyokimyasal gebelik oranları için geçerli değildir. Geva ve ark. IVF uygulanan TAI'li subfertil kadınlarda gebelik oranının

azaldığını gösterebilir de (%13.6 vs %25,  $p < 0.05$ ) bulguları sonraki çalışmalarla desteklenmemiştir.<sup>12,13</sup> 873 kadının retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada antitiroid antikor varlığı gebelik sonuçları ile ilişkili bulunmamıştır.<sup>13</sup> Bir başka meta-analize göre, TAI olmayan kadınlara kıyasla bir ART prosedürü yoluyla gebelik elde eden subfertil kadınlarda TAI varlığı doğum oranında düşüşle (rölatif risk 0.83, % 95 CI 0.49-1.40) ilişkili bulunmadı.<sup>14</sup> Yapmış olduğumuz çalışmamızda elde edilen metafaz 2 oosit ve embriyo sayısı otoantikor pozitif olan olgularda daha düşük ve gebelik sonuçları da daha kötü oranlarda saptandı.

Çalışmamızın retrospektif olması ve nispeten düşük hasta sayısı çalışmanın kısıtlamalarıdır.

Şu anda IVF öncesi optimal TSH konsantrasyonları için tek tip bir kılavuz bulunmamaktadır. Öte yandan, IVF uygulanan TAI'li kadınlarda abortuslar iyi tanımlanmıştır. Bununla birlikte, son Amerikan Tiroid Derneği kılavuzlarına göre, "ART uygulanan ötiroid TAI pozitif kadınlarda LT 4 tedavisi lehine veya aleyhine önermek için yeterli kanıt yoktur" şeklinde bir görüş bulunmaktadır. Benzer bir şekilde, Endokrin Derneği klinik uygulama kılavuzları, ART uygulanan kadınlar için bir istisna yapmadan, hamilelikten önce tiroid fonksiyonu veya otoimmünite için evrensel taramayı önermemektedir.<sup>15,16</sup> Çalışmamız da otoantikor pozitif hastalar da elde edilen metafaz 2 oosit ve embriyo oranları daha düşük bulunmuş, ayrıca TSH 2,5 µIU/mL nin üzerinde olduğun da abortus oranlarının daha yüksek olduğu tesbit edilmiştir.

Son yıllarda üzerinde önemle durulan bir konuda antikor pozitifliği saptanan olgularda sitoplazma üzerindeki etkileri nedeni ile bu olgulara klasik IVF yerine intra sitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yapılması halinde fertilizasyon ile ilgili problemlerin aşılacağı görüşüdür. Çalışmamıza dahil edilen olguların tümü ICSI ile fertilizasyon sağlanmış olgulardır. Aynı zamanda TSH değerlerinin eşik düzeyleri konusunda da henüz bir görüş birliğine varılamamıştır. 2.5µIU/ml veya 4µIU/ml alt sınır olarak kabul edilmesi konusunda çeşitli görüşler söz konusudur. Aynı zamanda antikor pozitifliği olan olgularda alt sınırın 2.5µ IU/ml alınmasının daha faydalı olacağı tartışılan konular arasındadır. Ovulasyon indüksiyonu

uygulanan olgulara göre doğal sikluslarda oluşan gebeliklerde de tiroid fonksiyonlarının daha farklı seyrettiği bilinmektedir. Günümüzde değerlendirmeye alınan çalışmaların çoğunda, kullanılan indüksiyon ajanlarındaki farklılıklar, tiroid hormonların alt limitlerindeki farklılıklar gibi randomizasyon ile ilgili farklılıklar nedeni ile konsensusa varmak mümkün olamamaktadır.

Gebelik isteyen kadınlarda gebelik öncesi TSH konsantrasyonlarının özellikle ovulasyon indüksiyonu uygulanacak ise  $< 2,5$  µIU/ml tutulması önerilmektedir. Yapılan bir çalışmada ovulasyon indüksiyonu öncesi levotiroksin tedavisi başlanan ötiroid kadınlarda da indüksiyon sonrası TSH nin hipotiroidi düzeylerinde olduğu gösterilmiştir.<sup>17</sup> "Hipotalamus-hipofiz-tiroid" ve "hipotalamus-hipofiz-over" eksenleri arasındaki karşılıklı etkileşime bakmanın olası bir yolu, IVF siklusu öncesinde, sırasında tiroid fonksiyonunu yakından izlemek ve konu ile ilgili daha fazla sayıda randomize , kontrollü çalışma yapılması gereğini düşünmekteyiz.

## SONUÇ

Sonuç olarak yapmış olduğumuz bu çalışma da biz otoantikor varlığını ve yüksek TSH düzeylerini IVF tedavisine düşük yanıt ile ilişkili bulduk.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, her*

### Yazar Katkıları

*Fikir/Kavram:* Erol Tavmergen; *Tasarım:* Ferruh Acet; *Denetleme/Danışmanlık:* Ege Nazan Tavmergen Göker; *Veri Toplama ve/veya İşleme:* Elif Yağmur Erdem; *Analiz ve/veya Yorum:* Ferruh Acet; *Kaynak Taraması:* Gülnaz Şahin; *Makalenin Yazımı:* Ferruh Acet; *Eleştirel İnceleme:* Ege Nazan Tavmergen Göker; *Kaynaklar ve Fon Sağlama:* Ege Nazan Tavmergen Göker; *Malzemeler:* Ferruh Acet.



## KAYNAKLAR

- Vissenberg R, Manders VD, Mastenbroek S, Fliers E, Afink GB, Ris-Stalpers C, et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Hum Reprod Update*. 2015;21:378-87. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4:394-405. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Krassas GE, Perros P, Kaprara A. Thyroid autoimmunity, infertility and miscarriage. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2008;3:127-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Wakim AN, Polizotto SL, Buffo MJ, Marrero MA, Burholt DR. Thyroid hormones in human follicular fluid and thyroid hormone receptors in human granulosa cells. *Fertil Steril*. 1993;59:1187-90. [[Crossref](#)]
- Cecconi S, Rucci N, Scaldaferri ML. Thyroid hormone effects on mouse oocyte maturation and granulosa cell aromatase activity. *Endocrinology*. 1999;140:1783-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Monteleone P, Parrini D, Faviana P, Carletti E, Casarosa E, Uccelli A, et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. *Am J Reprod Immunol*. 2011;66:108-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Twig G, Shina A, Amital H, Shoenfeld Y. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity. *J Autoimmun*. 2012;38:J275-J81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Vissenberg R, Manders VD, Mastenbroek S, Fliers E, Afink GB, Ris-Stalpers C, et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Hum Reprod Update*. 2015;21:378-87. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011;21:1081-125. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Michalakis KG, Mesen TB, Brayboy LM, Yu B, Richter KS, Levy M, et al. Subclinical elevations of thyroid-stimulating hormone and assisted reproductive technology outcomes. *Fertil Steril*. 2011;95:2634-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011;17:605-19. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Geva E, Vardinon N, Lessing JB, Lerner-Geva L, Azem F, Yovel I, et al. Organ-specific autoantibodies are possible markers for reproductive failure: a prospective study in an in-vitro fertilization embryo transfer programme. *Hum Reprod*. 1996;11:1627-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Kutteh WH, Schoolcraft WB, Scott RT Jr. Antithyroid antibodies do not affect pregnancy outcome in women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod*. 1999;14:2886-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, Kolibianakis EM, Negro R, Tarlatzis BC, Papadimas I. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2010;162:643-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2543-65. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011;21:1081-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Stuckey BG, Yeap D, Turner SR. Thyroxine replacement during super-ovulation for in vitro fertilization: a potential gap in management? *Fertil Steril*. 2010;93:2414.e1-2414.e3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]