

## İnfertilite ve Endokrin Bozukluklar

Beyzanur KAHYAĞLU<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Üreme çağındaki bir kişinin 12 ay ve daha fazla süre ile düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiden sonra bir gebelik elde edememesi durumu infertilite olarak tanımlanabilir. (1) 1990 ile 2021 arasında toplanan küresel verilere dayanarak, Dünya Sağlık Örgütü yaklaşık 6 yetişkinden 1'inin hayatında en az bir kez infertilite yaşadığını tahmin etmektedir. (2) Yaygınlık tahminleri, yüksek gelirli ülkelerdeki yetişkinler için yüzde 17,8 ve düşük ve orta gelirli ülkelerdeki yetişkinler için yüzde 16,5 saptanmıştır. Genellikle artan kadın yaşıyla birlikte infertilite prevalansı artar. 2016 küresel hastalık yükü çalışmasından elde edilen verilerin analizine göre 20 ila 24 yaşlarındaki kadınlar en düşük infertilite oranlarına (yaklaşık % 3) sahipken, 35 ila 39 yaşlarındaki kadınlar en yüksek oranlara (yaklaşık % 5,5) sahip olduğu bildirilmiştir. (3) Korunmasız cinsel ilişki sonrası 1 yılın sonunda %80 hasta grubunda 6 ay sonra %10'unda 12 ay sonra gebelik elde edilebilmektedir. (4-5)

8500 çiftin dahil edildiği Dünya Sağlık örgütünün bir çalışmasında infertiliteye katkıda bulunan tıbbi durumları belirlemek için standart tanı

kriterleri kullanılmıştır. (6). Gelişmiş ülkelerde infertil bireylerin % 37'si kadın faktörü nedeniyle olup % 8'inde erkek faktörü kaynaklı infertilite ve % 35'inde her ikisinde de infertilite bildirilmiştir. Çiftlerin %5'i açıklanamayan infertiliteye sahipken ve % 15'i çalışma sırasında gebe kalmıştır. Bu çalışma, infertilitenin öncelikle kadın partnerdeki bozukluklardan kaynaklandığının varsayılması gerektiğini göstermektedir.

Azospermi, uzun süreli amenore veya bilateral tubal obstrüksiyon gibi bazı infertilite nedenleri kolayca tanımlanabilir. Bununla birlikte, çoğu çiftte durum net değildir. Sperm sayısı azalmış olabilir, ama eksik değildir. Oligomenore olabilir, kadında kısmi tubal obstrüksiyon olabilir veya menstürel öyküsü aralıklı yumurtladığını gösterebilir. İnfertil çiftlere danışmanlık yaparken veya tedavi programları planlarken bu bulguları tartmak ve öncelik sırasına koymak genellikle zordur.

Hipotalamus-Pitüiter-Over (HPO) aksının normal olması ovulasyon ve gebelik oluşması açısından önemlidir. Bunun yanında over ile birlikte tiroid bezi, sürrenal bez gibi diğer endokrin organların normal fonksiyonlarını sürdürmeleri

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Kartal Dr.Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği, bkahyaoglu89@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4083-7636

de görülürken, 35 yaş öncesi 250 kadında bir görülür. Hastalar menstrüel siklus düzensizlikleri, hiç mens olmama, gece terlemesi, sıcak basması, azalmış libido ve vajinal kuruluk gibi östrojenin azaldığını gösteren semptomlar ile başvururlar. Tanı yükselmiş FSH seviyeleri, azalmış östradiol seviyeleri ve azalmış antimüllerian hormon seviyeleri ile konulabilir. Çoğu hastada nedeni bilinmemekle birlikte kalıtsal faktörler ve otoimmünite altta yatan nedendir. Kemoterapi ve pelvik bölgeye ışın tedavisi gibi gonadotoksik tedavilerde primordial folikül kaybına bağlı prematür ovaryan yetmezlik gelişebilir. Bu hastalığın kanıtlanmış over fonksiyonları geri döndürecek tedavisi yoktur. (45)

## KLİNİK YAKLAŞIM VE SONUÇ

İnfertilite ile başvuran bir kadında üremeyi bozduğu düşünülen endokrin bozukluklar dışlanmalıdır. Klinik öykü, sekonder amenore veya oligomenorenin başlıca nedenlerine yönelik geçirilmiş hastalıklar sorgulanmalıdır. Kapsamlı bir anamnez ile stres, kilo değişikliği, diyet, aşırı egzersiz, amenoreye neden olabilecek ilaç kullanımı, sıcak basması, vajinal kuruluk, libido azalması gibi östrojen eksikliği semptomlarının sorgulanması gerekir. Ayrıca akne, hirsutizm, alopesi, ses kalınlaşması sorgulanmalıdır. Hipotalamik-hipofiz hastalığı düşündüren nörolojik bulgular, poliüri, polidipsi ve galaktore öyküsü değerlendirilmelidir. Tiroid bozukluklarına yönelik kilo değişikliği, çarpıntı, cilt kuruluğu, göz sorunları ve guatr varlığına bağlı semptomlar değerlendirilir. Fizik muayenede VKİ hesaplanmalı, hirsutizm, akne, stria, akantozis nigrikans ve vitiligo açısından inspeksiyon yapılmalıdır. Göğüslerde galaktore varlığı ve guatr için tiroid palpasyonu gereklidir. Akromegali ve cushing hastalığı klinik belirtileri değerlendirilmelidir.

Laboratuvar tetkiklerinde Serum beta-hCG'ye ek olarak FSH, östradiol, TSH, prolaktin, anti-TPO bakılmalıdır. Hiperandrojenizmin klinik bulgusu varsa total testosteron ölçülmelidir.

Klasik olmayan 21-OH eksikliğini dışlamak için 17-OH-progesteron ve hiperandrojenizm adrenal kaynaklı olup olmadığını anlamak için de DHEA-S ölçümü yapılmalıdır. Klinik akromegali şüphesinde serum IGF-1 de dahil edilmelidir.

Sonuç olarak, birçok endokrin bozukluk nedeniyle infertilite ortaya çıkabilir. Mevcut endokrin bozukluk tanısı konulup nedene yönelik tedavi ile infertilitenin önüne geçilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Vayena E, Rowe P, Griffin P. Current Practices and Controversies in Assisted Reproduction. Report of a meeting on Medical, Ethical and Social Aspects of Assisted Reproduction held at WHO Headquarters. 17-21 September 2001, Geneva - Switzerland, 2002.
2. Infertility Prevalence Estimates, 1990-2021. World Health Organization. April 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/978920068315> (Accessed on April 05, 2023).
3. Sun H, Gong TT, Jiang YT, et al. Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for infertility in 195 countries and territories, 1990-2017: results from a global burden of disease study, 2017. *Aging (Albany NY)* 2019; 11(23):10952-10991. doi: 10.18632/aging.102497
4. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril* 1991;56(2):192-193. doi: 10.1016/s0015-0282(16)53990-9.
5. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, et al. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod* 2003;18(9):1959-1966. doi: 10.1093/humrep/deg366.
6. WHO Technical Report Series. Recent Advances in Medically Assisted Conception Number 820, 1992, pp 1-111.
7. Gordon CM. Functional hypothalamic amenorrhea. *New Engl J Med* 2010;363(4):365-371. doi: 10.1056/nejmcp0912024.
8. Caronia LM, Martin C, Welt CK, et al. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. *New Engl J Med* 2011;364(3):215-225. doi: 10.1056/nejmoa0911064.
9. Petraglia F, Musacchio C, Luisi S, et al. Hormone-dependent gynaecological disorders: a pathophysiological perspective for appropriate treatment. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008; 22(2):235-249. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2007.07.005.
10. Kalantaridou S, Makrigiannakis A, Zoumakis E et al. Stress and the female reproductive system. *J Reprod Immunol* 2004; 62(1-2): 61-68. doi: 10.1016/j.jri.2003.09.004.

11. Talbert LM, Raj MHG, Hammond MG, et al. Endocrine and immunologic studies in a patient with resistant ovary syndrome. *Fertil Steril* 1984;42(5):741-744. doi: 10.1016/s0015-0282(16)48200-2.
12. Alper MM, Garner PR. Premature ovarian failure: its relationship to autoimmune disease. *Obstet Gynecol* 1985;66(1):27-30.
13. Robinson ACR, Dockeray CJ, Cullen MJ, et al. Hypergonadotrophic hypogonadism in classical galactosaemia: evidence for defective oogenesis: case report. *Br J Obstet Gynecol* 1984;91(2):199-200. doi: 10.1111/j.1471-0528.1984.tb05908.x.
14. Santoro N, Neal-Perry G. The role of body weight in menstrual disturbances and amenorrhea. *Amenorrhea*. New York: Springer; 2010. p. 127-139.
15. Polotsky AJ, Hailpern SM, Skurnick JH, et al. Association of adolescent obesity and lifetime nulliparity - the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Fertil Steril* 2010;93(6):2004-2011. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.059.
16. Santoro N. Update in hyper- and hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(11):3281-3288. doi: 10.1210/jc.2011-1419.
17. Güçlü, A., Nayki, Ü., Nayki, C., et al. Polikistik over sendromunda klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonunun serum leptin düzeylerine etkisi. *Ege Journal of Medicine*, 2016;55(1):6-10. doi: 10.19161/etd.344168.
18. Melmed S, Casanueva F, Hoffman A et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 96(2): 273-288. doi: 10.1210/jc.2010-1692.
19. Bergh T, Skarin G, Nillius SJ et al. Pulsatile GnRH therapy d an alternative successful therapy for induction of ovulation in infertile normo- and hyperprolactinaemic amenorrhoeic women with pituitary tumours. *Acta Endocrinologica* 1985; 110(4):440-444. doi: 10.1530/acta.0.1100440.
20. Webster J, Piscitelli G, Polli A et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline comparative study group. *New England Journal of Medicine* 1994; 331(14): 904-909. doi: 10.1056/nejm199410063311403.
21. Di Sarno A, Landi ML, Marzullo P et al. The effect of quinagolide and cabergoline, two selective dopamine receptor type 2 agonists, in the treatment of prolactinomas. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 2000; 53(1): 53-60. doi: 10.1046/j.1365-2265.2000.01016.x.
22. Pauli SA, Kalen CB. *Infertility In: Seli E, Arici A (eds) 1st ed. US: Blackwell Publishing; 2011. P. 90-101.*
23. Lindsay RS, Toft AD. Hypothyroidism. *Lancet* 1997;349(9049):413-417. doi: 10.1016/S0140-6736(97)80050-5.
24. Bohnet HG, Fiedler K, Leidenberger FA. Subclinical hypothyroidism and infertility. *Lancet* 1981;2(8258):1278 doi: 10.1016/s0140-6736(81)91506-3.
25. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocrine Reviews* 2010;31(5):702-755. doi: 10.1210/er.2009-0041.
26. Ansell JE. 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, 1996, pp. 821-825.
27. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T et al. Menstrual disturbances in thyrotoxicosis. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 1994; 40 (5):641-644. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb03016.x.
28. Joshi JV, Bhandarkar SD, Chadha M, et al. Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre. *J Postgrad Med* 1993;39(3):137-141.
29. Thangaratinam S, Tan A, Knox E et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011; 9: 342. d2616. doi: 10.1136/bmj.d2616.
30. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocrine Reviews* 2010; 31(5): 702-755. doi: 10.1210/er.2009-0041.
31. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to Steroid 21-Hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(9):4133-4160. doi: 10.1210/jc.2009-2631.
32. Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G, et al. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod* 2008;23(7):1607-1613. doi: 10.1093/humrep/den118.
33. Merke DP. Approach to the Adult with congenital adrenal hyperplasia due to 21-Hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(3):653-660. doi: 10.1210/jc.2007-2417.
34. Björnsdottir S, Cnattingius S, Brandt L et al. Addison's disease in women is a risk factor for an Adverse pregnancy outcome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 95(12):5249-5257. doi: 10.1210/jc.2010-0108.
35. Erichsen MM, Lovas K, Skiningsrud B et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(12): 4882-4890. doi: 10.1210/jc.2009-1368.
36. Newell-Price J, Trainer P, Besser M et al. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocrine Reviews* 1998; 19(5): 647-672. doi:10.1210/edrv.19.5.0346.
37. Iannaccone A, Gabrilove JL, Sohval AR et al. The ovaries in Cushing's syndrome. *New England Journal of Medicine* 1959; 261:775-780 doi: 10.1056/nejm195910152611601.
38. Lado-Abeal J, Rodriguez-Arnao J, Newell-Price JDC et al. Menstrual abnormalities in Women with Cushing's Disease are correlated with Hypercortisolemia rather than raised circulating androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(9): 3083-3088. doi: 10.1210/jcem.83.9.5084.
39. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored

- PCOS consensus workshop group. *Human Reproduction* 2004;19(1):41–47. doi: 10.1093/humrep/deh098.
40. Balen AH, Laven JS, Tan SL et al. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Human Reproduction Update* 2003; 9(6): 505-514. doi: 10.1093/humupd/dmg044.
  41. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovaries in hirsute women with normal menses. *American Journal of Medicine* 2001; 111(8):602–606. doi:10.1016/s0002-9343(01)00979-2.
  42. Brassard M, AinMelk Y, Baillargeon JP. Basic infertility including polycystic ovary syndrome. *Medical Clinics of North America* 2008;92(5):1163–1192. doi:10.1016/j.mcna.2008.04.008.
  43. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L et al. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Human Reproduction* 1998;13(6):1502–1505. doi: 10.1093/humrep/13.6.1502.
  44. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphen, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine* 2007; 356(6): 551-566. doi: 10.1056/nejmoa063971.
  45. De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. *Lancet* 2010; 376(9744): 911–921. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60355-8.