

**DOKTORI PhD értekezés**

**Dr. Herman Tünde**

**Női endokrinológiai betegségek előfordulása és jelentősége az in vitro fertilizációs eljárásoknál**

**DEBRECENI EGYETEM  
KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK  
DOKTORI ISKOLA  
Debrecen, 2024**

# **DOKTORI PhD értekezés**

**Női endokrinológiai betegségek előfordulása és jelentősége az in vitro fertilizációs eljárásoknál**

**Dr. Herman Tünde**

**Témavezető: Prof. Dr. Jakab Attila**

**Egyetemi tanár**



**DEBRECENI EGYETEM  
KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK  
DOKTORI ISKOLA**

**2024**

# 1. Tartalomjegyzék

	Táblázatjegyzék, ábrajegyzék, rövidítések jegyzéke	
1.	Bevezetés.....	8
2.	Irodalmi áttekintés.....	10
	2.1. Pajzsmirigy betegség.....	10
	2.2. Csökkent ovárium tartalék (DOR).....	12
	2.3. Policisztás ovárium szindróma.....	14
	2.4. Hyperprolaktinaemia (HPRL).....	16
	2.5. Congenitalis adrenal hyperplasia (CAH).....	16
	2.6. Hypogonadotrop hypogonadizmus (HH).....	17
3.	Célkitűzés.....	18
4.	Betegek és módszerek.....	20
5.	Eredmények.....	23
	5.1. Endokrinológiai eltérés előfordulása mint vezető - és társindikáció.....	23
	5.2. Endokrinológiai betegségek előfordulása az IVF kezelésben résztvevő nők körében.	26
	5.2.1. Pajzsmirigy betegség.....	28
	5.2.2. Csökkent petefészek tartalék (DOR).....	29
	5.2.3. Inzulin rezisztencia.....	29
	5.2.4. Policisztás ovárium szindróma (PCOS).....	29
	5.2.5. Hyperprolaktinaemia.....	30
	5.2.6. Hypogonadotrop hypogonadizmus.....	31
	5.2.7. Congenitalis adrenal hyperplasia (CAH).....	31
	5.3. Az endokrinológiai eltéréssel rendelkező betegcsoport (n=161) és a kontroll csoport (n=70) klinikai jellemzőinek összehasonlítása.....	33
	5.4. Az IVF kezelések kimenetele az endokrinológia eltéréssel rendelkező betegcsoportot és a kontroll csoportot összehasonlítva.....	34
	5.5. PCOS betegcsoport (n=35) és az endokrinológiai eltérés nélküli betegcsoport (n=70) klinikai jellemzőinek összehasonlítása.....	34
	5.6. IVF kezelések kimenetele a PCOS betegcsoportot és a kontroll csoportot összehasonlítva.....	35
	5.7. A hypothyreosis (TAI nélküli) betegcsoport (n=15) és a kontroll csoport (n=70) klinikai jellemzőinek összehasonlítása.....	35
	5.8. IVF kezelések kimenetele a hypothyreosis (TAI nélküli) betegcsoportot és a kontroll csoportot (n=70) összehasonlítva.....	36
	5.9. A Hashimoto thyreoiditises betegcsoport (n=52) és a kontroll csoport (n=70) klinikai jellemzőinek összehasonlítása.....	36

5.10.	<i>IVF kezelések kimenetele a Hashimoto thyreoiditises betegcsoportot (n=52) és a kontroll csoportot (n=70) összehasonlítva.....</i>	37
5.11.	<i>A DOR betegcsoport (n=55) és a kontroll csoport (n=70) klinikai jellemzőinek összehasonlítása.....</i>	37
5.12.	<i>IVF kezelések kimenetele a DOR betegcsoportot és a kontroll csoportot összehasonlítva.....</i>	38
5.13.	<i>A hyperprolaktinaemiás betegcsoport (n=31) és a kontroll csoport (n=70) klinikai jellemzőinek összehasonlítása.....</i>	38
5.14.	<i>IVF kezelések kimenetele a hyperprolaktinaemiás betegcsoportot és a kontroll csoportot összehasonlítva.....</i>	39
5.15.	<i>Ritka endokrinológiai kórképek.....</i>	39
5.16.	<i>Hashimoto thyreoiditis hatása az IVF kimenetelére pajzsmirigy hormon szubsztitúcióban részesülő nőknél.....</i>	46
5.17.	<i>TAI negatív (n=69) és TAI pozitív (n=86) betegcsoport klinikai jellemzőinek összehasonlítása.....</i>	46
6.	<i>Megbeszélés.....</i>	54
6.1.	<i>IVF kezelések vezető indikációi.....</i>	54
6.2.	<i>Az IVF kezelés kimenetele az endokrinológiai eltéréssel rendelkező betegcsoportban.....</i>	55
6.3.	<i>IVF kimenetel pajzsmirigy betegség esetén.....</i>	56
6.4.	<i>IVF kimenetel hypothyreosis esetén.....</i>	57
6.5.	<i>IVF kimenetele Hashimoto thyreoiditis esetén.....</i>	57
6.6.	<i>IVF kimenetel PCOS esetén.....</i>	58
6.7.	<i>IVF kimenetel DOR esetén.....</i>	60
6.8.	<i>IVF kimenetele hyperprolaktinaemia esetén.....</i>	61
6.9.	<i>Hashimoto thyreoiditis negatív hatása az IVF-ICSI kimenetelére szubklinikai vagy klinikai hypothyreosisban szenvedő, thyroxin hormon szubsztitúcióban részesülő betegcsoportban.....</i>	61
7.	<i>Összefoglalás.....</i>	65
9.	<i>Irodalomjegyzék.....</i>	69
10.	<i>Köszönetnyilvánítás.....</i>	78

## Táblázatjegyzék

1. táblázat Az IVF kezelések (n=231) vezető indikációjához társuló endokrinológiai eltérések aránya .....	25
2. táblázat Endokrinológiai betegségek előfordulása az IVF kezelésben (n=231) részesülő betegcsoportban.....	27
3. táblázat Pajzsmirigy betegségek (n=75) előfordulási gyakorisága .....	28
4. táblázat DOR prevalencia, DOR társulása egyéb endokrin kórképekkel.....	30
5. táblázat PCOS prevalenciája és előfordulás egyéb endokrinológiai kórképekkel .....	30
6. táblázat Hyperprolaktinaemia okai.....	30
7. táblázat Hyperprolaktinaemia társulása egyéb endokrinológiai betegséggel.....	30
8. táblázat Endokrinológiai betegségek társulásai.....	32
9. táblázat Endokrinológiai eltérés nélküli és az egyes endokrinológiai csoportok klinikai jellemzői.....	41
10. táblázat Az IVF kimenetele az endokrinológiai eltérés nélküli és az egyes endokrinológiai betegcsoportok között .....	45
11. táblázat ART vezető indikációi a TAI negatív és TAI pozitív betegcsoportban.....	46
12. táblázat TPOAb és TGAb megoszlása a TAI pozitív betegcsoportban .....	46
13. táblázat A TAI negatív és a TAI pozitív betegcsoport laboratóriumi paramétereinek összehasonlítása .....	49
14. táblázat TAI negatív and TAI pozitív betegcsoport IVF kimenetelének összehasonlítása.....	53

## Ábrajegyzék

1. ábra Az IVF kezelések indikációjának megoszlása .....	23
2. ábra Fertilizációs ráta a TAI negatív és TAI pozitív betegcsoportban.....	53
3. ábra Az életkor megoszlása a TAI negatív és TAI pozitív betegcsoportban .....	53

## **Rövidítések jegyzéke**

ACTH – adrenocorticotrop hormon

AFC – antralis folliculus szám

AMH – anti-Müllerian hormon

ART – asszisztált reprodukciós technika

DOR – csökkent petefészek tartalék kapacitás (diminished ovarian reserve)

DHEAS – dehidroepiandrosztendion-szulfát

ET – embriótranszfer

ETA- European Thyroid Association

FSH – folliculus stimuláló hormon

FT<sub>3</sub> – szabad trijód-thyronin

FT<sub>4</sub> – szabad thyroxin

GH- növekedési hormon

HPRL – hyperprolaktinaemia

ICSI - intracitoplazmatikus spermium injektálás

IVF – in vitro fertilizáció

LH – luteinizáló hormon

MRI – mágneses rezonancia képalkotás (magnetic resonance imaging)

NIH – National Institute of Health

OHS- ovárium hyperstimuláció

OHSS-ovárium hyperstimulációs szindróma

PCOM – policisztás ovárium morfológia

PCOS – policisztás ovárium szindróma

POI – korai petefészek kimerülés szindróma (premature ovarian insufficiency)

POR- poor ovarian responder

PRL – prolaktin

UH – ultrahang

SET- single-egyed embrió transzfer

SHBG – sexual hormon binding globulin (nemi hormon kötő globulin)

sz.e. – szükség esetén

TAI- thyroid autoimmunity- pajzsmirigy autoimmunitás

TGAb – thyreoglobulin elleni antitest

TPOAb – thyroid-peroxidáz elleni antitest

TRAK – TSH-receptor elleni antitest

TRH – thyroid releasing hormon

TSH – thyroid stimuláló hormon

TT – totál tesztoszteron

T2DM – 2-es típusú cukorbetegség

17-OHP – 17-hidroxiprogoszteron

## 1. Bevezetés

Az első lombikbéli Louise Brown 1978. júliusában látta meg a napvilágot Angliában. A lombikban fogantatás technikai hátterének kidolgozása Robert G. Edwards angol fiziológus nevéhez fűződik. A tudósokat Lesley Brown elzáródott petevezetői inspirálták és az akkor már kilenc éve sikertelenül próbálkozó nőtől petesejtet nyertek, in vitro körülmények között megtermékenyítették a férje spermiumaival és az embriót visszaültették a méh üregébe. A fiziológus munkáját Patrick Steptoe sebész- nőgyógyász és Jean Purdy embriológus segítették. A kísérlet egy Oldham nevű kisváros kórházának sötét pincéjében, titokban zajlott. Majd a kis Louise megszületése igazi világszenzációnak számított, számos országban bemutatták, csodájára jártak. A technológia hamar elterjedt világszerte, reményt adva házaspároknak a rég várt gyermekáldás eléréséhez. Magyarországon az első lombikbéli, Zsuzsanna, 1988. augusztusában született meg a Pécsi Tudomány Egyetemen (1).

A meddőség napjainkban népbetegségnek számít. A subfertilitás a gyermekre vágyó párok 15-20 %-át érinti, Magyarországon 200 ezer pár lehet érintett (2-3). Az életvitelünk, a táplálkozási szokásaink megváltozásával, a negatív környezeti hatások érvényesülésével, a gyerekvállalás időpontjának kitolódásával, az endokrinológiai eltérésekkel és az ezek következtében kialakuló reprodukciós nehézségekkel egyre gyakrabban találkozunk.

Az in vitro fertilizáció (IVF) klasszikus indikációját korábban a női reprodukciós traktus anatómiai eltérései (petevezeték elzáródás, endometriózis) jelentették, majd az intracitoplazmatikus spermium injektálás (ICSI) bevezetésével hatékony módszerré vált a mind gyakoribb andrológiai eredetű meddőség kezelésében is (4).

A késői gyermekvállalás emelkedésével mára szintén meghatározóvá vált az életkorral csökkenő női fertilitás az IVF programba kerülőknél, melynek hátterében a petefészek egészséges tüszőállományának progresszív csökkenése áll, melynek kifejezett mértéke önmagában is rontja a fertilitási prognózist (diminished ovarian reserve, DOR). A magasabb életkor ugyanakkor egyéb betegségek gyakoribb előfordulásával jár, melyek szintén kedvezőtlenül hatnak a reprodukciós folyamatokra, különösen igaz ez az endokrinológiai kórképekre (5-6). Az endokrin betegségek leggyakrabban anovulációt okozva eredményeznek infertilitást, mely az endokrinológiai eltérés rendezésével és ovuláció indukciós kezelésekkkel legtöbbször kezelhető. Az ovulációs zavart, krónikus anovulációt eredményező endokrinológiai betegségek (pajzsmirigy diszfunkció, policisztás ovárium szindróma – PCOS, inzulin rezisztencia- IR, hyperprolaktinaemia, hypogonadotrop hypogonadizmus, congenitális adrenalis hyperplasia - CAH) önmagukban nem jelentik az IVF indikációját, de társulásuk

kedvezőtlenül befolyásolhatja az IVF eredményességét. Önálló, IVF-indikációt képező endokrin eltérés a DOR, melynek előfordulása az életkorral emelkedik, prevalenciája pedig 2003 és 2015 között 10%-ról 30%-ra növekedett az USA-ban az IVF-re jelentkezők között (7). A 20 és 45 év közötti infertilis női populációban magas a pajzsmirigy betegségek előfordulási gyakorisága. A hypothyreosis a fertilis korú nők rendszertelen menstruációjának, krónikus anovulációjának, subfertilitásának hátterében gyakran megfigyelhető. A hypothyreosis prevalenciája 3-5% a reprodukív korú nők körében. Az infertilis populációban a szubklinikai hypothyreosis prevalenciája 5-7 %, a klinikai hypothyreosis prevalenciája 2-4,5 % köré tehető, mely gyakori oka az anovulációs infertilitásnak. A hyperthyreosis prevalenciája jóval alacsonyabb az infertilis női populációban 0,5-1 % közé tehető (8-9).

A Hashimoto thyreoiditis életkorral emelkedő előfordulása 8 és 14 % közé tehető a fertilis korú nők körében. A megfelelő jódeállottságú területeken a hypothyreosis hátterében leggyakrabban Hashimoto thyreoiditis áll (10). Infertilitással jelentkezők esetén az autoimmun pajzsmirigy betegség előfordulása magas. Az asszisztált reprodukciós centrumok betegei között a thyroid autoimmunitás (TAI) előfordulási gyakorisága 20 % köré tehető (11).

A PCOS a különböző diagnosztikus kritériumok alkalmazásától függő és etnikumonként változó 5-20 %-os prevalenciával a reprodukív korú nők leggyakoribb endocrinopathiája és az infertilitás vezető oka. Komplex kórkép, mely a reprodukciót, a metabolikus folyamatokat egyaránt érinti. Bár ovuláció indukciós kezeléssel a peteérési folyamat legtöbbször helyreállítható, ART esetén az endokrin és metabolikus eltérések csökkenthetik a sikerességet (12).

A hyperprolaktinaemia prevalenciája az átlagos reprodukív női populációban csupán 0,6 %, ugyanakkor az infertilis populációban a prevalenciája jóval magasabb 5,2-15,7 % (13). A PCOS-hez társuló hyperprolaktinaemia mellett, a gyógyszereszedéssel összefüggésbe hozható hyperprolaktinaemia, májfunkciós eltérésekkel párhuzamosan kialakuló metabolikus hyperprolaktinaemia előfordulási gyakorisága egyre emelkedő tendenciát mutat, a stresszes életmódnak, a táplálkozási rendellenességeknek és az élvezeti szerek alkalmazásának köszönhetően (14).

Az endokrin eltérések önmagukban, a DOR kivételével, többnyire nem képezik az ART vezető indikációját, de korrekciójuk szükséges az ART kezelés előtt az optimális kimenetelhez. Kevés adat áll rendelkezésre ugyanakkor annak megítélésére, hogy az endocrinopathia társulása milyen mértékben befolyásolja az ART kezelés sikerességét.

## 2. Irodalmi áttekintés

Az elmúlt fél évszázadban súlyos visszaesés következett be a születések számában, ami hosszú távon a népesség számának csökkenését eredményezheti. A kérdés az, hogy a csökkenés magyarázható-e gazdasági tényezőkkel, illetve, hogy a biológiai szempontok mennyire játszanak benne központi szerepet. Az iparosodott régiókban a reprodukív egészségi mutatók romlása egyértelmű (15).

### 2.1. Pajzsmirigy betegség

Míg korábban az IVF programok vezető endokrinológiai eltérése a PCOS volt, napjainkban elmondható, hogy a pajzsmirigy betegségek vették át a vezető szerepet az endokrinológiai betegségek gyakoriságára vonatkozóan. A normál pajzsmirigy funkció nélkülözhetetlen a zavartalan reprodukív folyamatokhoz. A thyroxine hormon szükséges a női nemi hormonok szintéziséhez, ezáltal a terhesség létrejöttéhez, az implantáció zavartalanságához, az embriogenezishez, a magzati agy megfelelő fejlődéséhez. Terhesség alatt az anyai pajzsmirigy kapacitásának 50 %-kal szükséges növekednie a megnövekedett pajzsmirigy hormon igény kiszolgálására (16).

Az autoimmun pajzsmirigy betegségek közül a Graves kór a populáció 1 %-át, a Hashimoto thyreoiditis – a választott kritériumoktól függően - a populáció 3-10 % -át érinti. Az infertilis populációban az autoimmun thyreoiditis jóval magasabb prevalenciával fordul elő. A thyroid autoimmunitás (TAI) a pajzsmirigy elleni antitestek, a peroxidáz elleni antitest (TPOAb) és az antithyreoglobulin (TGAb) antitestek szérumban való megjelenésére utal. A TPOAb egy membránhoz kötött glikozilált fehérje, amely szükséges a pajzsmirigy hormonok szintéziséhez. Elsősorban a pajzsmirigy sejt apikális membránján expresszálódik (17).

Pajzsmirigy hormon receptorok az ovárium szövetben is megtalálhatóak. A pajzsmirigy hormonok az FSH-val együtt fontos szerepet játszanak a granulosa sejtek proliferációjában. Alacsony pajzsmirigy hormonszint esetén a folliculogenezis zavart szenved (18). A trijódtyronin (T3) fontos szerepet játszik az FSH és LH bioszintézisében is. Ugyanakkor T3 receptorokat a human petesejt felszínén is azonosítottak (19). A 4 mIU/L feletti TSH érték esetén IVF programban résztvevő nőknél alacsonyabb fertilizációs rátát és csökkent embrió minőséget találtak. Subklinikai és klinikai hypothyreosis esetén a levothyroxine pótlás javítja a fertilitási paramétereket, magasabb fertilizációs rátát, jobb embrióminőséget és magasabb implantációs rátát eredményezve (20).

Feltételezhetően a TPO fehérje a granulosa sejteken is expresszálódik. Az immunrendszer kóros aktiválódása következtében, a pajzsmirigy elleni antitestek nem csak a thyrocytákat, hanem a granulosa sejteket is károsíthatják, következményes AMH csökkenést eredményezve. A szérumban található, keringő IgG antitestek a folliculus folyadékban is megjelennek. Feltételezhetően a petesejt felszínén nagy mennyiségben jelen lévő TPOAb antitest cytotoxicitása révén gyengébb petesejt minőséget eredményezve. Az antitestek a petesejtek zona pellucidájához kötődve, destruálják azt és gátolhatják a spermiumok petesejtbe való penetrációját. Mindezek következményeként gyengébb embrió minőségre számíthatunk TAI pozitív nőknél. Az ICSI technika alkalmazása mindezeket a negatív tényezőket kiküszöbölheti, de erre vonatkozóan nem született még elegendő bizonyíték, a témában további kutatási eredmények szükségesek (21).

Pajzsmirigy hormon receptorok az endometrium sejteken is fellelhetők. Jelenleg még nincsenek egyértelmű bizonyítékok a pajzsmirigy hormonok endometrium receptivitását befolyásoló hatásáról. Feltételezhetően a magas antitest titer az endometrium sejteket is pusztíthatja, krónikus autoimmun endometritist, beágyazódási rendellenességet és ismétlődő vetéléseket okozva (22).

Az elmúlt évtizedekben a pajzsmirigy elleni antitestek reprodukcióra gyakorolt negatív hatására számos szerző próbált bizonyítékot találni, miszerint az autoimmun pajzsmirigy betegségben szenvedő infertilis nők fertilitási mutatói (AMH szint, nyert petesejt szám, fertilizációs ráta, implantációs ráta, terhességi ráta) elmaradnak az egészséges nőkéhez képest. Stagnaro-Green és kollégái bizonyították először, hogy szoros pozitív összefüggés van a pajzsmirigy elleni antitest jelenléte és a vetélés előfordulási gyakorisága között (23).

2016-ban Busnelli metaanalízise alapján a TAI pozitivitás nem befolyásolja az IVF/ICSI kimenetelét: a nyert petesejt számot, a fertilizációt, az implantációt és a klinikai terhességi rátát. Ugyanakkor elmondható, hogy IVF programban a vetélési arány és az átlagéletkor is magasabb a TAI pozitív nők körében (24). 2021-ben Busnelli következő metaanalízise alapján, 22 tanulmányt feldolgozva, magasabb vetélési arányt, csökkent implantációs rátát és csökkent élveszületési rátát talált a TAI pozitív betegcsoportban a TAI negatív betegcsoportéhoz képest. A legutóbbi metaanalízis Venablestól származik, aki nem talált összefüggést a TAI pozitív euthyreoid, pajzsmirigy hormon szubsztitúcióban nem részesült nők, és a TAI negatív nők in vitro fertilizáció során létrejött terhességeinek kimenetele között (25).

In vitro fertilizációs kezelés során a petefészek kontrollált hyperstimulációja zajlik, melynek feladata, hogy több folliculus érése történjen, mely magas ösztadiol szintet eredményez. A magas ösztadiol szint emeli a thyroxine kötő fehérje mennyiségét, mely következményes

szabad thyroxine szint csökkenést eredményez, ami a TSH emelkedésében nyilvánul meg. ART kezelés előtt fontos feladatunk TAI pozitív páciensek thyroxine szubsztitúciójának módosítása, arra törekedve, hogy a TSH érték 2,5 mIU/L szint alá kerüljön, a European Thyroid Association (ETA) ajánlásának megfelelően. Az infertilis nőket szisztematikusan szűrni kell ART program előtt pajzsmirigy funkció és autoimmun pajzsmirigy betegség (TPOAb, TGAb) irányában is. Pajzsmirigy diszfunkció esetén a pajzsmirigy hormon szubsztitúciót azonnal kezdjük meg. A társaság nem javasolja az euthyreoid TAI negatív infertilis nők pajzsmirigy hormon pótlását ovárium stimuláció előtt. Ovárium hyperstimulációt követően a TAI pozitív nők pajzsmirigy funkciójának ellenőrzését javasolja, ugyanakkor a TAI negatív nők pajzsmirigy funkciójának szűrése nem javasolt OHS-t követően (26).

Mindezek alapján nincs egyértelmű bizonyíték arra vonatkozóan, hogy TAI pozitív, subklinikai vagy klinikai hypothyreosisban szenvedő, jelenleg pajzsmirigy hormon szubsztitúció mellett euthyreoid nők fertilitási mutatói elmaradnak az TAI negatív, IVF programban résztvevő nőkéhez képest.

## 2.2. Csökkent ovárium tartalék (DOR)

A nők életében megnőtt az igény a magasabb iskolázottság megszerzésére, a karrierépítés sok esetben előtérbe kerül a gyermekvállalással szemben. A nők később házasodnak, a válások frekvenciája megnőtt. Jelentősen nőtt a fogamzásgátló tablettát alkalmazók száma. A gyermekvállalási szándék kitolódott. Az életkor előrehaladtával a terhesség létrejöttének az esélye jelentősen csökken, okai között szerepel a csökkenő szexuális vágy, mely a coitusok számának csökkenésében nyilvánul meg. Magasabb életkorban megnövekszik a kismedencei szervek betegségeinek előfordulása is: a kismedencei infekciók, a méh adenomyosis, leiomyomája, az endometriózis. Az endokrinológiai betegségek előfordulása is megnő: mint az autoimmun pajzsmirigy betegség és az IR. A teherbeesés esélye 35-39 éves kor között már 26-46 %-kal alacsonyabb, ugyanakkor a természetes ciklusban fogant terhességeknél a vetélési arány is jelentősen megnövekszik: 30 éves kor alatt mindössze 7-15 %, 30-34 éves kor között 8-21 %, 35-39 éves kor között 17-28 %, 40 évnél idősebb életkorban 34-52 % (27).

A magzati fejlődés során a terhesség 20. hetében éri el az ováriumban a tüszőszám a maximumot, ezt követően apoptózis eredményeként a számuk folyamatosan csökken. Az oocyták száma 1-2 millió születéskor, ez a szám a pubertáns időszakára 300-400.000-re lecsökken, majd folyamatosan csökkenő tendenciát mutat. Az életkor előrehaladtával a petefészek folliculus-számának és hormontermelésének (ösztadiol, inhibin B) csökkenésével,

a negatív feedback hiányában az agyalapi mirigy FSH termelése megnő. A csökkenő inhibin termelés az aktív tüszők számának csökkenését is jelzi. Ugyanakkor az FSH érték enyhe emelkedése több évvel megelőzi a petefészek által termelt ösztrogén tényleges csökkenését. Az életkor és az FSH érték növekedésével a folliculáris fázis lerövidül, ami átmeneti ösztradiolszint emelkedésben nyilvánul meg, a luteális fázis hossza ugyanakkor nem változik. Ez a folyamat a csúcspontját átlagosan 42 éves életkorra éri el. Ezt követően a ciklusok lerövidülnek, rendszertelenné válhatnak, a ritkán előforduló ovulációk miatt. A nők megközelítőleg 10 %-a 45 éves korukra menopauzába kerül (28).

Az AMH érték jó szűrőtesztje a petefészek rezervnek. Az 1,1 ng/ml alatti AMH érték, 10 IU/L feletti FSH értékkel párosulva kimeríti a DOR (diminished ovarian reserve) diagnózisát. Az alacsony AMH érték prognosztizálja a stimulációs kezelésre adott csökkent válaszreakciót, az alacsonyabb nyerhető petesejt számot, a gyengébb petesejt és embrióminőséget, de nem prognosztikus értékű a terhesség előrejelzésére vonatkozóan (29).

A genetikai faktorok alapvetően meghatározóak, hiszen mind korai petefészek kimerülés szindróma és mind korai menopauza esetében az anyai vagy az apai oldalon megfigyelhető, az esetek legnagyobb százalékában, a hajlam. A reproduktív funkciókért felelős hormonokat, receptorokat kódoló gének (FSH, FSHR, LH, LHR, CYP17, CYP19) és a tüszők kezdeti növekedéséért felelős gének (GDF9, BMP15, GPR3) mutációja ritkán fordul elő, azok polimorfizmusa gyakoribb, mely befolyásolja a tüszők mennyiségét és a petefészek korai kimerülését. DNS- kötő fehérjéket, transzkripció faktorokat (NOBOX, LHX8), RNS- kötő fehérjéket (EPAB, CPEB, NANOS) kódoló gének genetikai mutációit mutatták ki korai petefészek kimerülésben szenvedő betegeknél. A rendelkezésre álló bizonyítékok azt mutatják, hogy mind a női termékenység életkorra összefüggő csökkenése, mind a vetélés kockázatának növekedése a tüszőkészlet számának csökkenésével és a kóros petesejtek számának növekedésével magyarázható. A petesejtek minőségének romlása a meiotikus nondisjunkció számának növekedésével magyarázható, mely aneuploid petesejtet és embriót eredményez, ez az in vitro fertilizáció során nem megtermékenyült petesejtek részletes genetikai vizsgálatán alapszik. Egy ESHRE tanulmányban a 40 év átlagéletkorú nők polár testjéből nyert biopsiával és genetikai elemzésével bebizonyosodott, hogy a petesejtek 72 % aneuploid. Az aneuploid oocyták prevalenciája alacsony 35 éves korig, majd 40 éves korban 70 % körüli, ill. 45 éves életkorban 100 %. Az életkorra növekedő vetélési arány fő magyarázata a meiotikus orsó kialakulását és működését szabályozó rendezetlen mechanizmusok következménye. Ugyanakkor az életkor növekedésével párhuzamosan gyakoribbak a méh anatómiai rendellenességei (leiomyoma, endometrium polypus, adenomyosis), mely jelentősen

befolyásolja az embrió megtapadását és fejlődését. Ugyanakkor anatómiai eltérés nélküli donor IVF programokban az élveszületési ráta 50 % körüli, mely azt bizonyítja, hogy az életkor nem befolyásolja az endometrium receptivitását (30).

### 2.3. Policisztás ovárium szindróma

A PCOS korábban az ART kezelések vezető endokrinológiai indikációját képezte. A diagnózis felállításában jelenleg is a 2003-es Rotterdami kritériumokat vesszük alapul, melyből amennyiben kettő kritérium teljesül, kimondhatjuk a PCOS diagnózisát. A diagnosztikus kritériumok a következők: rendszertelen menstruáció, biokémiai vagy klinikai tünetekben megnyilvánuló hyperandrogenizmus, illetve az UH vizsgálat során igazolt policisztás ovárium morfológia. Differenciál diagnosztikai szempontból fontos elkülöníteni, az androgén termelő petefészek tumortól, a Cushing szindrómától és a Congenitalis adrenális hyperplasiától (31).

A progeszteron termelés hiánya, a negatív feedback elmaradása, a fokozott LH termelés, az LH/FSH arány felborulása eredményeként a folliculusok fejlődése korai szakaszban megáll, anovulációt eredményezve. A kéreg alatt felsorakozó antralis tüszők és a petefészek stroma sejtjeinek abnormális hyperplaziája okozza az ultrahang képen a megnagyobbodott, policisztás ovárium morfológiát (PCOM). Az ovuláció hiányában és a progeszteron szintézis elmaradásával nem jön létre az endometrium ciklusos változása sem, mely a menstruáció elmaradását okozza.

A kórkép középpontjában hyperinzulinaemia és a hyperandrogenizmus áll. Nem teljesen tisztázott a pathofiziológia, megváltozott biokémiai folyamatok állnak a háttérben. Egyes enzimek, mint az aromatáz,  $3\beta$  és  $17\beta$  hidroxiszteroid-dehidrogenáz alulműködnek, míg mások, mint a  $17,20$ -liáz túlmutködik, így emelkedik az androgén hormonok szintje. Csökken az SHBG a véráramban, így indirekt módon is nő a szabad férfi nemi hormonok szintje, növelve azok klinikai hatásait. Az emelkedett androgén hormonok a virilizációs tüneteken túl gátolják a hypothalamus-hypophysis-gonadalis (HHG) tengely működését azáltal, hogy növelik a GnRH és LH pulzatis szekrécióját és amplitúdóját. Mindezek következtében gyengül a progeszteron szintézise, és a negatív feedback mechanizmus. Az androgének hatására nő az AMH szintje is, mely hatással van az ovariális génexpresszióra és a granulosa sejtek FSH válaszára (31).

Magas inzulin szintek hatására aktiválódik a steroidgenesis, így nő az androgénhormonok szintje. Az androgének több ponton is hatnak az glükózházartásra. Csökkentik a GLUT4 transzporterek expresszióját a sejteken, és azok inzulin iránti érzékenységét, és gátolják az

inzulin máj általi lebontását, ezáltal magas inzulin és vércukorszintet eredményezve. Az androgének és az inzulin circulus vitiosus-ként egymást serkentve progrediálják a betegséget. A granulosa sejteken csökken az inzulin receptorok (INSR  $\beta$ ) szintje, mely apoptózist indukál, így ezen az útvonalon is gátolt a folliculogenesis. Az inzulinrezisztencia a szövetek csökkent biológiai és élettani válasza a normál inzulin koncentrációra. Csökken a sejtekben az inzulin-mediált glükózfelvétel, melynek hatására a hasnyálmirigy fokozott mennyiségű inzulint termel és választ ki, hyperinzulinaemia jön létre (32).

A kórkép kialakulásának hátterében központi jelentőségű a genetikai etiológiai faktor. Számos gén érintettsége valószínűsíthető. Az érintett családokon belül magas a hyperinzulinaemia, T2DM, hypertriglyceridemia előfordulási gyakorisága. Több mint 50 %-ban lehetnek érintettek PCOS vonatkozásában a genetikai eltéréssel rendelkező családokban a lánytestvérek (33).

A rendszertelen, szénhidrátban és telített zsírsavakban gazdag táplálkozási szokások jelentősen ronthatják a klinikai tüneteket. A metabolikus eltérésekre vonatkozóan gyakori tünet a túlsúly és az obezitás, a kórképhez inzulinrezisztencia, vagy 2-es típusú diabetes mellitus gyakran társul. A hirsutizmus, az aknék, a zsíros arcbőr, az alopecia, az achanthosis nigricans, melyek az androgén túlsúly és az IR jellegzetes tünetei, gyakran a legzavaróbbak a páciensek számára (34).

Az obezitás gyakran társul a kórképhez, mely önmagában rizikótényezője számos hormonális rendellenességnek: emelkedett tesztoszteron és inzulin szint, csökkent SHBG koncentráció. Gyakoriak az obez nők körében a reprodukciós rendellenességek, menstruációs zavarok (35). PCOS páciensek körében magasabb a subklinikai hypothyreosis prevalenciája, a pajzsmirigy funkció helyreállítása, az euthyreoid állapot megteremtése jelentősen hozzájárulhat a fertilitás javításához a PCOS betegcsoportban (36).

A PCOS-ben szenvedő nők subklinikai hypothyreosisa súlyosbíthatja az inzulinrezisztenciát és a diszlipidémiát. Így ezen betegcsoportban a pajzsmirigy hormonok ellenőrzése központi jelentőségű (37).

A PCOS betegek körében bizonyítottan magasabb az előfordulási gyakorisága az autoimmun thyreoiditisnek (38-41).

A PCOS páciensek IVF kezelése jelentős kihívást jelent a szakemberek számára. A túlzott válaszreakció, a gyengébb petesejt- és embrióminőség, a hyperstimulációs szindróma fokozott veszélye, kihívás elé állítja az orvosokat. A megfelelő stimulációs protokoll megválasztása, ami elsősorban GnRH- antagonistá protokollt jelent, az FSH dózisének gondos meghatározása (függően a BMI-től, az antrális folliculus számtól, az AMH- tól) az embrió transzfer

időpontjának optimalizálása, csökkentheti a PCOS-es páciens IVF kezeléséből adódó szövődményeit (42).

#### 2.4. Hyperprolaktinaemia (HPRL)

Az infertilitás hátterében gyakran hyperprolaktinaemiát (HPRL) találunk, melynek számos oka lehet, a funkcionális hyperprolaktinaemiától kiindulva, a gyógyszereszedéshez társuló, máj-vesefunkciós eltérésekkel összeköthető hyperprolaktinaemián át, a hypophysis adenomáig. A prolaktin (PRL) gátolja a HHG tengely működését azáltal, hogy gátolja a hypothalamusban a GnRH pulzatilis szekrécióját, így zavart szenved a hypophysis FSH és LH szekréciója, valamint az ovariális ösztrogén és progeszteron szintézis. A hormonok összehangolt, ciklikus változásainak hiányában nem következik be az endometrium ciklikus változása, mely amenorrhoeában és következményes infertilitásban mutatkozik meg (43).

A subklinikai és klinikai hypothyreosishoz társuló hyperprolaktinaemia ismert. A perifériás pajzsmirigy hormonok csökkenése miatti fokozott TRH termelés a thyreotrop és a lactotrop sejtek hyperplasiáját és következményes hyperprolaktinaemiát eredményeznek. A hypothyreosis rendezése, így az esetek egy részében normalizálja a prolaktin szintet, a fertilitás helyreáll és bekövetkezhet a terhesség (44).

A hyperprolaktinaemia lutális fázis elégtelenséghez vezet, mely negatívan befolyásolja az endometrium receptivitását és az embrió implantációját (45).

#### 2.5. Congenitalis adrenalis hyperplasia (CAH)

A CAH egy autoszomális recesszív úton öröklődő enzimdefektus. Több enzim is érintett lehet, ettől függően különböző típusokról beszélhetünk, melyek súlyossága változó.

Különböző mértékben megnyilvánuló virilizáció és aldosteronhiány okozza a fő tüneteket, attól függően, hogy mely enzim és milyen mértékben károsodott. A nem-klasszikus, vagy másnéven felnőttkori típusú, vagy late-onset CAH a betegség egyik leggyakoribb megnyilvánulása. A 21-hidroxiláz enzimdefektus egyszerű virilizáló formája, melyben a női betegek tünetei - a klasszikus, sóvesztő formával ellentétben – csupán a tinédzser, fiatal felnőttkorban megjelenő androgén túlsúly okozta hirsutizmus, alopecia, aknék, oligo-, amenorrhoea és infertilitás (46).

## 2.6. Hypogonadotrop hypogonadizmus (HH)

A hypogonadotrop hypogonadizmus vezető tünete, a hypothalamus-hypophysis-ovarium tengely érintettsége miatt, az amenorrhoea és az infertilitás a reproduktív életkorban. Előfordulása meglehetősen ritka. Számos etiológiai tényező lehetséges, amelynek differenciál diagnózisa kihívás elé állítja az endokrinológusokat. A hypothalamus és hypophysis veleszületett és szerzett betegségei is eredményezhetik a változatos megjelenésű kórképet. Az adott hormontermelés kieséséből adódóan számos klinikai tünete lehet.

Partiális empty sella prevalenciája megközelítőleg 5 %, a páciensek 85 %-a nő. Leggyakoribb tünete az amenorrhoea és a galactorrhoea. Emellett szisztémás tünetek is jellemezhetik, mint a túlsúly, hypertensio és fejfájás. Egyéb hiánytünetekből adódóan a hypothyreosis, hypadrenia tünetei is jelen lehetnek. Elsődleges centrális hypogonadizmus esetén infantilis uterust, csökevényes tubákat, kis méretű ovariumokat, a másodlagos nemi jelegek hiányát tapasztaljuk. Laborparamétereiben a női nemi hormonok (FSH, LH, E2,) alacsony szintje jellemzi. MR vizsgálat segít a diagnózis felállításában és pontosításában (47).

A hypothalamus szerzett eltérései között említendő a hypothalamus ritka jóindulatú tumora: a craniopharyngeoma, mely amennyiben a GnRH termelő neuronokat érinti, annak pulzatilis elválasztásának hiányában a hypophysis FSH és LH termelése zavart szenved, így a hypothalamus- hypophysis- ovarium tengely károsodik és peteérés hiányában krónikus anovuláció, infertilitás jellemzi a beteget. A diagnózis felállításában az MR vizsgálatnak központi jelentősége van (48).

### 3. Célkitűzés

1. Vizsgáltuk a különböző endokrinológiai eltérések előfordulási gyakoriságát és társulását az IVF programban résztvevő nőknél és azok megoszlását az elsődleges IVF indikációk szerint.
2. Az endokrinológiai betegség diagnózisának felállítását követően megkezdtuk a páciensek komplex endokrinológiai terápiáját. Terápiát követően, a lehetőségek szerint kezelt endokrinológiai betegség mellett léptettük be pácienseinket az IVF programba. A vizsgálati csoportot az endokrinológiai betegség jelenléte képezte (n=161), kontroll csoportként az endokrinológiai eltérés nélküli betegek (n=70) szerepeltek. A vizsgálati csoportba a következő kórképek tartoztak: PCOS, hypothyreosis, Hashimoto thyreoiditis, DOR, hyperprolaktinaemia. Vizsgáltuk az egyes endokrinológiai betegcsoportok átlagéletkorát, a Body Mass Indexét (BMI), labor paramétereit: anti-Müllerian hormon (AMH), folliculus stimuláló hormon (FSH), luteinizáló hormon (LH), oestradiol (E2), prolaktin (PRL), thyroid stimuláló hormon (TSH), szabad trijódthyronin (fT3), szabad tiroxin (fT4), anti- thyreoidea-peroxidáz (TPOAb), anti-thyreoglobulin (TGAb), spermium elleni antitest, total tesztoszteron (TT), dehidroepiandroszteron-szulfát-(DHEAS), androsztendion, 17-hydroxi-progeszteron (17-OHP), szexuális hormon kötő fehérje (SHBG), HOMA index, 0., 60., 120. perces glükóz és inzulin, koleszterin, triglycerid. Vizsgáltuk az IVF kezelések eredményességét az egyes endokrinológiai csoportokban: a nyert petesejtszámot, a terhesség eléréséhez szükséges ciklusszámot, a klinikai terhességi arányt.
3. Vizsgálatunk továbbá a pajzsmirigy elleni antitestek reprodukcióra gyakorolt hatását. A vizsgálati csoportba a Hashimoto thyreoiditisben, subklinikai vagy klinikai hypothyreosisban szenvedő, thyroxin szubsztitúcióban részesülő, de a kezelés megkezdésekor euthyreoid pácienseket vontunk be. Kontroll csoportként az endokrinológiai eltérés nélküli páciensek szerepeltek. Elemeztük a Hashimoto thyreoiditisben szenvedő IVF kezelésben résztvevő infertilis nők fertilitási mutatóit (AMH szint, nyert petesejt szám) és BMI-jét. Elemeztük számos egyéb hormonális paramétereiket: FSH, LH, E2, prolaktin, TPOAb, TGAb, spermium elleni antitest, total tesztoszteron, éhomi, 60. és 120. perces glükóz és inzulin, DHEAS, androsztendion, 17-OHP és SHBG. Ellenőriztük a pajzsmirigy funkciójukat a kezelés megkezdésekor (TSH, fT4, fT3). Vizsgáltuk a Hashimoto thyreoiditis

hatását az IVF-ICSI kezelés kimenetelére: a nyert petesejtszámot, a fertilizációs rátát, a klinikai terhességi rátát, a vetelési arányt és az elveszületési arányt.

#### 4. Betegek és módszerek

Tanulmányunkban 231 in vitro fertilizációs programba résztvevő nő (átlagéletkor: 34 év, tartomány 21-44 év) részletes endokrinológiai kivizsgálása történt.

A következő endokrinológiai vizsgálatokat végeztük el: a ciklus 1-4. napján FSH, LH, E2, prolaktin, szükség esetén macro-prolaktin (macro-PRL), TSH, fT3, fT4, TPOAb, TGAAb, spermium elleni antitest, total tesztoszteron, éhomi glükóz és éhomi inzulin, AMH szérumszint meghatározások.

Emelkedett tesztoszteron szint vagy klinikai hyperandrogenizmus esetén egyéb androgén hormonszint (DHEAS, androsztendion, 17-OHP és SHBG) mérések is történtek.

Minden páciensnél Body Mass Index (BMI) meghatározást is végeztünk, 25 kg/m<sup>2</sup> feletti BMI esetén túlsúlyt, 30 kg/m<sup>2</sup> feletti BMI esetén obezitást állapítottunk meg. Vizsgáltuk a betegek lipid-paramétereit: koleszterin, triglycerid.

Transzvaginális ultrahang vizsgálat során az ováriumok UH morfológiájának részletes elemzését végeztük policisztás ovárium morfológia (PCOM) és DOR megállapítására.

Rögzítettük a betegek már beállított endokrinológiai terápiáját.

Pajzsmirigyfunkciós laboreltérések esetén nyaki ultrahang vizsgálat történt. Alacsony TSH esetén (<0,35 mU/l) TRAK mérést végeztünk.

A pajzsmirigy betegségek körébe a (szubklinikai vagy overt- klinikai) hypothyreosis, Hashimoto thyreoiditist, hyperthyreosis és a pajzsmirigy göbös vagy daganatos betegségeit vettük.

Thyroid autoimmunitást a thyreoid peroxidáz antitest (TPOAb) és a thyreoglobulin antitest (TGAAb) emelkedése alapján állapítottunk meg, meghatározott laboratóriumi határértékek szerint (TPOAb > 16 U/ml, TGAAb > 60 U/ml).

A thyroid autoimmunitást euthyreosissal és normál pajzsmirigy UH képpel nem soroltuk a pajzsmirigy betegségek közé azzal a kiegészítéssel, miszerint az IVF kezelés előtt és alatt a javasolt TSH célérték 2,5 mU/l alatti legyen és a kezelést ennek megfelelően módosítottuk.

A subklinikai hypothyreosis és klinikai hypothyreosis megállapítása az érvényben lévő klinikai ajánlások szerint történt (TSH cut-off > 4,0 mIU/l), normális fT4 esetén két TSH mérést értékelve (49).

Hashimoto thyreoiditist a pajzsmirigy autoimmunitáshoz társult (szubklinikai vagy klinikai) hypothyreosis vagy jellemző pajzsmirigy UH kép alapján mondtunk ki.

A policisztás ovarium szindróma (PCOS) diagnózisának felállítása a Rotterdami kritériumok alapján történt (50), figyelembe véve más társaságok újabb irányelveit (51,52), a PCOM

ultrahang leírásnál is a Rotterdami konszenzus ajánlásban megfogalmazottakat vettük figyelembe. 3 kritériumból 2 megléte esetén teljesülnek a diagnosztikus feltételek:

1. oligo-és/vagy anovuláció
2. ultrahangvizsgálattal bizonyított policisztás morfológiájú petefészkek (PCOM),
3. klinikailag vagy biokémiaileg igazolt hyperandrogenizmus.

A csökkent petefészkek tartalék megállapítása a bolognai kritériumok alapján történt FSH, E2, AMH és AFC meghatározással. DOR-t diagnosztizáltunk 1,1 ng/ml alatti AMH és 10 U/L feletti FSH érték esetén (53-54).

A hyperprolaktinaemia diagnózisának felállítása emelkedett prolaktinszint és szükség esetén a prolaktin- makro-prolaktin arány meghatározásával történt. Indokolt esetben sella MRI is történt.

Az inzulin rezisztencia megállapításához emelkedett HOMA index esetén ( $>2$ ), terheléses vércukor vizsgálatot (OGTT három pontos glükóz és inzulin meghatározással) végeztünk (55).

A hypogonadotrop hypogonadizmus differenciál diagnosztikája a hypophysis hormonelválasztásának (FSH, LH, TSH, ACTH, GH, PRL) meghatározásával, koponya és sella MR vizsgálatokkal történt (56).

Hyperandrogenizmus és magas 17-OHP eseteiben ACTH stimulációs tesztet végeztünk CAH irányába (57).

Az ovárium hyperstimulációs kezelés GnRH antagonistáknak szerinti protokoll szerint végeztük rec. FSH készítménnyel. 13 mm-es legnagyobb tüszőméret esetén cetorelix acetate kezelést is végeztünk, a korai ovuláció megakadályozására. 18 mm-es legnagyobb tüszőméret mellett 2500 IU alfa- choriogonadotropin adása történt meg, majd 36 óra elteltével elvégeztük a folliculus aspirációt. A petesejtek megtermékenyítése minden esetben ICSI technikával történt. Ezt követően embriótranszfert végeztünk. Minden páciens hüvelyi, orális, subcutan alkalmazott progeszteron pótlásban részesült. Az embriótranszferrel egyidejűleg LMWH terápiát is kezdtünk, aspirin adása mellett. 12-14 nap elteltével hCG hormonszint ellenőrzés történt.

#### Statisztikai módszerek

Az elemzéshez leíró statisztikákat használtunk. A kategorikus változók leíró statisztikai jellemzését abszolút és relatív gyakoriságok, a folytonos változókét normális eloszlású változók esetén számtani átlag és szórás (SD), nem normális eloszlásúak esetén medián és interkvartilis terjedelem (IQR) formájában adtuk meg. A két csoport kategorikus változóinak összehasonlítása Fisher-féle egzakt próbákkal történt. A folytonos változók esetében az összehasonlítások Student-féle kétmintás t-próbán (ha az eloszlás jellegére vonatkozó

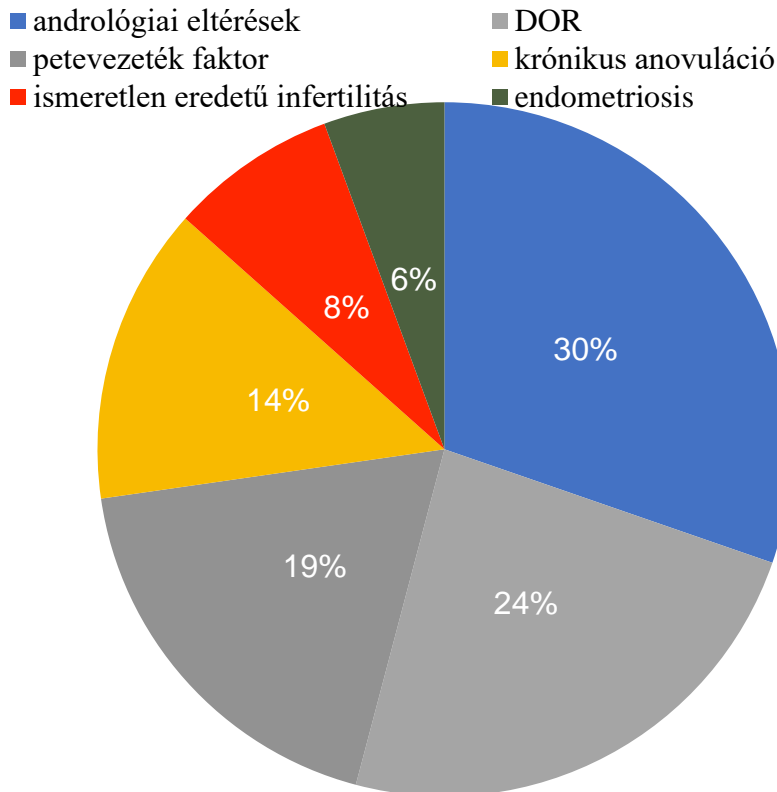
feltételezések teljesültek) vagy Wilcoxon-féle rangösszeg-próbán (ha nem teljesültek) alapultak. A szignifikancia kritériumát  $\alpha = 0,05$ -ban határoztuk meg. Az adatok kezelése és elemzése a Stata statisztikai szoftver segítségével történt (StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC).

A TAI pozitív és negatív résztvevők életkorra korrigált összehasonlítása a terhesség, a vetélés, az élveszülés (bináris kategorikus változók) tekintetében logisztikus, illetve ordinális logisztikus többszörös regresszióval történt. A legkisebb négyzetek elvén alapuló többszörös lineáris regressziót alkalmaztuk a fertilizációs ráta és a petesejtszám folytonos kimeneteli változók hasonló relációban végzett elemzésére. A modellek további magyarázó változói közé tartozott az életkor négyzete, illetve az életkor (folytonos változóként) és a TAI csoportazonosító közötti interakciós tényező, amennyiben ezek a kiegészítések lényegesen javították a modell illeszkedését. Minden rendelkezésre álló változót exploratív jelleggel megvizsgáltunk, mint potenciálisan korrigálást igénylő zavaró tényezőt. Ennek alapján a terhesség, vetélés és élveszülés modelljeit a természetes alapú logaritmus-transzformált FSH-ra, míg a petesejtszám modelljét a log-transzformált AMH-ra korrigáltuk. A becsléseket esélyhányados (kategorikus kimenetek) vagy additív különbség (folytonos kimenetek) formájában fejeztük ki a TAI pozitív és negatív csoport viszonylatában, 95%-os konfidencia-intervallumokkal és p-értékekkel kiegészítve, vagy egyetlen becslésként, vagy életkorra specifikus becslések sorozataként.

A kutatást a Debreceni Egyetem Klinikai Központjának Regionális Kutatásetikai Bizottsága és Intézményi Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta (DE RKEB/IKEB 5684-2021).

## 5. Eredmények

Az IVF kezelés vezető indikációit gyakorisági sorrendben a vizsgálatban résztvevő 231 betegnél: andrológiai eltérések (n=70; 30,3%), DOR (n=55; 23,8%), petevezeték faktor (n=43; 18,6%), krónikus anovuláció (n=32; 13,8%), ismeretlen eredetű infertilitás (n=18; 7,7%) és endometriózis (n=13; 5,6%) képezték (1. ábra).



1. ábra Az IVF kezelések indikációjának megoszlása

### 5.1. Endokrinológiai eltérés előfordulása mint vezető - és társindikáció

A 231 beteg közül, kivizsgálás során 161 betegnél (69.7%, átlagéletkor: 35 év, range: 19-45 év) találtunk endokrinológiai eltérést, 70 beteg endokrinológiai szempontból negatívnak bizonyult (átlagéletkor: 32 év, range: 21-44 év). 87 esetben az IVF vezető indikációját az anovulációs diszfunkció képezte, mint önálló endokrinológiai etiológia (DOR n= 55, PCOS n= 29, hypogonadotrop hypogonadizmus n=2, congenitalis adrenalis hyperplasia n=1).

A vizsgálati csoportban 74 esetben az endokrinológiai eltérés társdiagnózisként szerepelt.

37,5 %-ban volt endokrinológiai a vezető indikáció, de további 32%-ban (n=74) is találtunk endokrin eltérést, így összesen 161 nő volt vezető IVF indikációt képező vagy társuló endokrinológiai eltéréssel érintett (69,7%, átlagéletkor 35 év, tartomány: 22-44 év) (1. táblázat).

1. táblázat Az IVF kezelések (n=231) vezető indikációjához társuló endokrinológiai eltérések aránya

Vezető indikáció	Andrológia n=70 30,30%	DOR n=55 23,80%	Tubáris faktor n=43 18,60%	Krónikus anovuláció n=32 13,80%	Ismeretlen eredetű infertilitás n=18 7,79%	Endometriosis n=13 5,60%	Összes n=231 100%
Társuló endokrin betegség	n=36 22,36%	n=55 34,16%	n=21 13,04%	n=32 19,87%	n=12 7,40%	n=5 3,10%	n=161 0,70%

## 5.2. Endokrinológiai betegségek előfordulása az IVF kezelésben résztvevő nők körében

A vizsgálatban résztvevők (n=231) 32,5 %-ánál pajzsmirigy betegséget (n=75) diagnosztizáltunk. Ezen belül is Hashimoto thyreoiditis a páciensek 22,5 %-ánál (n=52) igazolódott. A betegek 23,8 %-ánál csökkent petefészek tartalék (DOR, n=55), 22,5%-ában inzulin rezisztencia (n=52), 15,6 %-ánál PCOS (n=35), 35,93 %-ánál túlsúly vagy elhízás (n=83), 13,4 %-nál hyperprolaktinaemia (n=31), 1,24 %-ánál hypogonadotrop hypogonadismus (n=2) és 0,62 %-ánál CAH (n=1) igazolódott (2. táblázat).

2. táblázat Endokrinológiai betegségek előfordulása az IVF kezelésben (n=231) részesülő betegcsoportban

	PM n=75	DOR n=55	PCOS n=35	IR n=52	Obesitas n=24	HP n=31	HH n=2	CAH n=1	endokrin nélkül n=70
prevalencia	32,50%	23,80%	15,60%	22,51%	10,38%	13,40%	1,24%	0,62%	30,30%

### 5.2.1 Pajzsmirigy betegség

Az endokrinológiai eltéréssel rendelkezők csaknem felét teszik ki (n=75, 46,6 %) a pajzsmirigy betegek, leggyakrabban Hashimoto thyreoiditist diagnosztizáltunk (n=52; 69,3%). A Hashimoto thyreoiditises betegek 26,9 %-a (n=14/52) euthyreoid volt, 48,07 %-ánál (n=25/52) szubklinikus hypothyreosis és 25,0 %-ánál (n=13/52) klinikai hypothyreosis volt jelen. TAI nélküli szubklinikus hypothyreosist 8 esetben (n=8/75), míg klinikai hypothyreosist 10 esetben (n=10/75) találtunk.

3 Graves kóros beteget, 1 acut thyreoiditises beteget és 1 pajzsmirigy folliculáris carcinomás beteget azonosítottunk a vizsgált betegek között. A pajzsmirigy betegségek előfordulása a 3. táblázatban látható. A Hashimoto thyreoiditises betegek 64 %-ánál találtunk társuló endokrinológiai eltérést: DOR 26,9 %-ban, inzulin rezisztencia 30,8 %-ban, hyperprolaktinaemia 15,4 %-ban és PCOS 13,5 %-ban volt jelen.

3. táblázat Pajzsmirigy betegségek (n=75) előfordulási gyakorisága

	Szubklinikus hypothyreosis TAI neg n=8/75	Hypothyreosis TAI neg n=10/75	Hashimoto thyreoiditis n=52/75	GB N=3/75	Acut thyreoiditis n=1/75	PM cc. n=1/75
prev.	10,66%	13,33%	69,3%	4%	1,3%	1,3%

### 5.2.2. Csökkent petefészek tartalék (DOR)

A páciensek 23,8 %-a csökkent petefészek tartalék kapacitással rendelkezett. A DOR diagnózisának felállítását követően a páciensek részletes polyglanduláris endocrinopathia irányú kivizsgálását kezdtük el és 70,9%-ban fordult elő egyéb endokrin betegség (n=39) a DOR mellett. A DOR betegek 38,18 %-ában pajzsmirigy betegség (n=21) volt jelen, ez 12,72 %-ban autoimmunitás nélküli overt hypothyreosis (n=7) és 25,45 %-ban Hashimoto thyreoiditis (n=14) volt. A DOR-hoz 18,18 %-ban inzulin rezisztencia (n=10) és 10 %-ban hyperprolaktinaemia (n=6) társult (4. táblázat). 29,1 %-ban nem találtunk a DOR mellett egyéb endokrinológiai eltérést.

#### 4. táblázat DOR prevalencia, DOR társulása egyéb endokrin kórképekkel

Endokrin betegség	PM betegség	TAI negatív hypothyreosis	Hashimoto thyreoiditis (TAI)	IR	HP
DOR (n=55/231) 23,8 %	n=21/55 38,2%	n=7/55 12,72 %	n=14/55 25,45%	n=10/55 18,18%	n=6/55 10,9 %

### 5.2.3. Inzulin rezisztencia

Inzulin rezisztencia (n=52) a teljes beteganyag 22,5%-ában, az endokrinológiai beteganyag 32,3%-ában volt igazolható. Az inzulin rezisztencia leggyakrabban PCOS-sel társult (n=24; 46,2%), de Hashimoto thyreoiditis (n=10; 19,2%) és DOR mellett (n=16, 30,8%) is gyakran előfordult.

### 5.2.4. Policisztás ovárium szindróma (PCOS)

A PCOS betegek (n=35) a teljes beteganyag 15,15 %-át, az endokrinológiai beteganyag 21,7 %-át adják. Az inzulin rezisztencia 68,6 %-ban volt jelen (n=24). PCOS-hez 40,0 %-ban társult pajzsmirigy betegség (n=14), 20 %-ban hypothyreosis (n=7) és 20%-ban Hashimoto thyreoiditis (n=7). Hyperprolaktinaemia 17,14 %-ban volt jelen (n=6) (5. táblázat).

5. táblázat PCOS prevalenciája és előfordulás egyéb endokrinológiai kórképekkel

	IR	Obezitás	hypothyreosis	Hashimoto thyreoiditis	hyperprolaktinaemia
PCOS (n=35/231) 15,15%	n=24/35 68,6%	n=18/35 51,4%	n=7/35 20,0%	n=7/35 20,0%	n=6/35 17,14%

### 5.2.5. Hyperprolaktinaemia

A hyperprolaktinaemia a teljes beteganyag 13,4 %-át és az endokrinológiai beteganyag 19,25 %-át érinti (n=31). A hyperprolaktinaemiások 12,9 %-ánál fedeztünk fel sella MRI vizsgálat során hypophysis microadenomát (n=4). A hyperprolaktinaemiás betegek 45 %-ánál fordult elő pajzsmirigy betegség (n=14), ez 19,35 %-ban hypothyreosis (n=6), illetve 25,8%-ban Hashimoto thyreoiditis volt (n=8) (6. táblázat). PCOS és DOR egyaránt 19,4 %-ban társult (n=6 és n=6) hyperprolaktinaemiához (7. táblázat). Szintén 19,4 %-ban (n=6) a magas prolaktinszint gyógyszeres terápia miatt alakult ki (antiepileptikum th. 1 eset, antidepresszáns th. 2 eset, antihypertenzív th. 3 eset). A hyperprolaktinaemia háttérében a betegek 48,38 %-ánál nem találtunk egyértelmű okot, így ezeket funkcionális hyperprolaktinaemiásoknak (n=15) tekintettük.

6. táblázat Hyperprolaktinaemia okai

	Hypophysis microadenoma	PCOS	Gyógyszeres kezelés	Funkcionális
Hyperprolaktinaemia n=31/231 13,4%	n=4/31 12,9%	n=6/31 19,4%	n=6/31 19,4%	n=15/31 48,38%

7. táblázat Hyperprolaktinaemia társulása egyéb endokrinológiai betegséggel

	hypothyreosis	Hashimoto thyreoiditis	PCOS	DOR
Hyperprolaktinaemia n=31/231 13,4%	n=6/31 19,4%	n=8/31 25,8%	n=6/31 19,4%	n=6/31 19,4%

#### 5.2.6. Hypogonadotrop hypogonadizmus

Centrális eredetű hypogonadotrop hypogonadizmust két páciensnél került felismerésre: az első esetben partiális empty sellát igazoltunk, a második esetben a hypothalamus GnRH neuronjait érintő craniopharyngeomát (62).

#### 5.2.7. Congenitalis adrenalis hyperplasia (CAH)

CAH irányába három beteg kivizsgálását indítottuk el, de a betegség csak egy páciens esetében igazolódott, andrológiai indikációhoz társulva.

8. táblázat Endokrinológia betegségek társulásai

	PM (n=75)	TAI (n=52)	DOR (n=55)	PCOS (n=35)	IR (n=52)	Obez (n=24)	HP (n=31)	HH (n=2)	CAH (n=1)
PM	75 69,33%	52 69,33%	21 38,18%	14 40,0%	25 48,07%	3 12,5%	6 19,35%	0	0
TAI	52 69,33%	52 100,0%	14 25,45%	7 20%	16 30,76%	2 8,3%	8 28,8%	0	0
DOR	21 28,0%	14 26,92%	55	0	10 19,23%	2 8,3%	6 19,35%	0	0
PCOS	14 18,66%	7 13,46%	0	35	24 46,15%	9 37,5%	6 19,35%	0	0
IR	25 33,33%	16 30,76%	10 18,18%	24 68,57%	52	17 70,83%	6 19,35%	1 50%	0
Obez	3 4%	2 3,6%	2 3,6%	9 25,71%	17 32,69%	24	0	1 50%	1 50%
HP	13 17,33%	8 15,38%	6 10,9%	6 17,14%	5 9,6%	0	31	0	0
HH	0	0	0	0	1 1,9%	1 4,1%	0	2	0
CAH	0	0	0	0	0	1 4,1%	0	0	1

### 5.3. Az endokrinológiai eltéréssel rendelkező betegcsoport (n=161) és a kontroll csoport (n=70) klinikai jellemzőinek összehasonlítása

Az endokrinológia eltéréssel rendelkező betegcsoportba 161 páciens, az endokrinológiai szempontból negatív betegcsoportba 70 páciens tartozott.

Az endokrinológiai eltéréssel rendelkezők átlagéletkora szignifikánsan magasabb ( $32,3 \pm 5,04$  vs.  $34,7 \pm 5,42$  év;  $p=0,002$ ) volt, az endokrinológiai szempontból negatív betegcsoportéhoz képest.

Az endokrinológiai eltéréssel rendelkező betegcsoportban szignifikánsan magasabb BMI-t ( $22,88 \pm 3,32$  vs.  $25,44 \pm 5,02$  kg/m<sup>2</sup>;  $p=0,0002$ ) találtunk az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkező betegcsoportéhoz képest.

A szérumszint triglycerid szint ( $0,95 \pm 0,48$  vs.  $1,17 \pm 0,77$  mmol/l;  $p=0,04$ ) szignifikánsan magasabb az endokrinológiai betegcsoportban, a kontroll csoportéhoz képest.

A szérumszint koleszterinszintben nem adódott különbség ( $4,72 \pm 0,94$  vs.  $4,85 \pm 0,92$  mmol/l;  $p=0,53$ ).

Az endokrinológiai eltéréssel rendelkező betegcsoportban az AMH érték ( $3,57 \pm 1,7$  vs.  $3,16 \pm 3,34$  ng/ml;  $p=0,0002$ ) szignifikánsan alacsonyabb volt a kontroll csoportéhoz képest.

Az endokrinológiai eltéréssel rendelkező betegcsoportban az FSH érték ( $7,05 \pm 2,3$  vs.  $8,27 \pm 4,09$  mIU/ml;  $p=0,047$ ) magasabbnak adódott az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkező betegcsoportéhoz képest.

Az LH, E2, prolaktin, TSH, FT3, FT4, TT, DHEAS, androsztendion, 17-OHP, SHBG értékekben nem láttunk szignifikáns különbséget a két csoport között.

Az OGTT paramétereiben a 0. perces glükóz ( $4,75 \pm 0,47$  vs.  $5,05 \pm 0,61$  mmol/l;  $p=0,003$ ), a 0. perces inzulin ( $7,2 \pm 2,38$  vs.  $10,13 \pm 7,21$  μU/ml;  $p=0,003$ ), a 120. perces glükóz ( $5,08 \pm 1,54$  vs.  $6,00 \pm 1,59$  mmol/l;  $p=0,006$ ) és a 120. perces inzulin ( $32,41 \pm 13,7$  vs.  $69,4 \pm 69,83$  μU/ml;  $p=0,01$ ) érték szignifikáns magasabbnak adódott az endokrinológiai eltéréssel rendelkező betegcsoportban. A 60. perces glükóz és inzulin értékekben nem igazolódott szignifikáns különbséget a két csoport között.

A D- vitamin szintet illetően nem volt szignifikáns különbség az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkezők és az endokrinológiai eltéréssel rendelkezők között.

#### 5.4. Az IVF kezelések kimenetele az endokrinológia eltéréssel rendelkező betegcsoportot és a kontroll csoportot összehasonlítva

Az elvégzett ciklusszámban nem találtunk különbséget a két csoport között.

A nyert petesejt szám ( $7,5 \pm 3,92$  vs.  $5,42 \pm 3,82$ ;  $p=0,0001$ ) alacsonyabb volt az endokrinológiai eltéréssel rendelkező csoportban, a kontroll csoportéhoz képest.

A terhességi ráta ( $61,43\%$  vs  $34,16\%$ ;  $p=0,003$ ) alacsonyabbnak bizonyult az endokrinológiai eltéréssel rendelkező betegcsoportban, az endokrinológiai eltérés nélküli betegcsoportéhoz képest. A különbség az életkorra való korrigálást követő elemzésnél is szignifikáns maradt ( $p=0,0151$ ).

#### 5.5. PCOS betegcsoport (n=35) és az endokrinológiai eltérés nélküli betegcsoport (n=70) klinikai jellemzőinek összehasonlítása

Az átlagéletkor ( $32,32 \pm 5,04$  vs.  $29,88 \pm 4,61$  év;  $p=0,017$ ) a PCOS betegcsoportban szignifikánsan alacsonyabb volt, az endokrinológiai eltérés nélküli betegcsoportéhoz képest.

A PCOS betegcsoport átlag BMI-je ( $22,88 \pm 3,32$  vs.  $27,55 \pm 5,93$  kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0,0001$ ) szignifikánsan magasabb volt.

A tryglicerid szint a PCOS-es betegcsoportban szignifikánsan magasabb volt ( $0,95 \pm 0,48$  vs.  $1,34 \pm 0,86$  mmol/l;  $p=0,03$ ).

A PCOS betegcsoport koleszterinszintjében nem találtunk különbséget. ( $4,72 \pm 0,94$  vs.  $4,77 \pm 0,93$  mmol/l;  $p=0,83$ ).

A PCOS-es betegcsoport AMH értéke ( $3,5 \pm 1,7$  vs  $7,52 \pm 4,18$  ng/ml;  $p < 0,0001$ ) szignifikánsan magasabb volt, mint a kontroll csoporté.

Az FSH érték ( $7,05 \pm 2,3$  vs.  $5,87 \pm 1,43$  mIU/l;  $p=0,0061$ ) szignifikánsan alacsonyabb volt a PCOS betegcsoportban, az endokrinológiai eltérés nélküli betegcsoportéhoz képest.

Az LH érték ( $6,35 \pm 2,51$  vs.  $8,86 \pm 5,38$  mIU/ml;  $p=0,0037$ ) szignifikánsan magasabb volt a PCOS betegcsoportban, az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkező betegcsoportéhoz képest.

Az induló E2, prolaktin szintben nem adódott szignifikáns különbség a két betegcsoportban.

A pajzsmirigy funkcióban (TSH, FT3, FT4) nem láttunk szignifikáns különbséget a két csoport között.

Androgén hormonok közül a total testoszon ( $1,05 \pm 0,45$  vs.  $1,81 \pm 1,29$  nmol/l;  $p=0,0051$ ) szignifikánsan magasabb a PCOS betegcsoportban, a kontroll csoportéhoz képest.

A 17-OHP ( $1,85 \pm 1,08$  vs.  $3,18 \pm 1,91$  nmol/l;  $p=0,0065$ ) szignifikánsan magasabb volt a PCOS csoportban, az endokrin eltérés nélküli betegcsoportéhoz képest.

A DHEAS, az androstendion értékekben nem láttunk szignifikáns különbséget a két csoportban. Az SHBG ( $67,23 \pm 43,59$  vs.  $46,71 \pm 27,74$  nmol/l;  $p=0,02$ ) érték szignifikánsan alacsonyabb volt a PCOS-es betegcsoportban, az egészséges betegcsoporthoz képest.

A PCOS-es betegcsoportban az éhomi glükóz ( $4,75 \pm 0,47$  vs.  $5,18 \pm 0,75$  mmol/l;  $p=0,0095$ ), az éhomi inzulin ( $7,2 \pm 2,38$  vs.  $15,14 \pm 11,82$   $\mu$ U/ml;  $p=0,0001$ ) szignifikánsan magasabb a kontroll csoporthoz képest. A 60 perces glükóz és a 60 perces inzulin értékekben a különbség nem volt szignifikáns. 120 perces glükóz ( $5,08 \pm 1,54$  vs.  $6,19 \pm 1,9$  mmol/l;  $p=0,01$ ) és 120 perces inzulin értékek ( $32,41 \pm 13,76$  vs.  $111,5 \pm 99,28$   $\mu$ U/ml;  $p=0,006$ ) szignifikánsan magasabbak voltak a PCOS betegcsoportban, az endokrin eltérés nélküli betegcsoporthoz képest.

Nem volt szignifikáns különbség a D- vitamin szintekben a két csoport között.

#### 5.6. IVF kezelések kimenetele a PCOS betegcsoportot és a kontroll csoportot összehasonlítva

A terhesség eléréséhez szükséges ciklusszámban nem találtunk szignifikáns különbséget a két betegcsoportban.

A nyert petesejt szám az IVF kezelés során, a PCOS-es beteganyagban nem különbözött, az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkező betegcsoporthoz képest.

Első vizsgálataink alapján a terhességi rátára ( $61,43\%$  vs.  $40,0\%$ ;  $p=0,061$ ) vonatkozóan nem láttunk szignifikáns különbséget a PCOS és a kontroll csoport között.

Az összehasonlítást elvégezve korra való korrigálást követően a különbség szignifikánsnak adódott ( $p=0,0027$ ) a 35 év alatti korcsoportra vonatkozóan, vagyis a 35 év alatti PCOS betegcsoportban szignifikánsan alacsonyabb a terhességi ráta.

A 35 év feletti PCOS betegcsoportban a terhességi rátában, korra való korrigálást követően sem adódott szignifikáns különbség ( $p=0,26$ ).

#### 5.7. A hypothyreosis (TAI nélküli) betegcsoport (n=15) és a kontroll csoport (n=70) klinikai jellemzőinek összehasonlítása

A hypothyreosisos betegek szignifikánsan magasabb átlagéletkorral ( $32,32 \pm 5,04$  vs.  $35,33 \pm 5,15$  év;  $p=0,04$ ) rendelkeztek az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkezőkhöz képest.

A BMI szempontjából nem találtunk különbséget a két csoport között.

Az AMH érték ( $3,57 \pm 1,7$  vs.  $2,87 \pm 3,17$  ng/ml;  $p=0,02$ ) szignifikánsan alacsonyabb volt a hypothyreosisos betegcsoportban, az endokrinológiai eltérés nélküli betegcsoporthoz képest.

Az induló FSH és az LH, az E2, a prolaktin értékekben nem találtunk különbséget a hypothyreosisos csoport és a kontroll között.

A pajzsmirigy funkcióban (TSH, fT3, fT4) nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között.

Androgén hormonok vonatkozásában és az SHBG szintekben sem volt különbség a két csoport között.

Az OGTT paramétereiben nem adódott különbséget a két csoportban.

A D-vitamin szintekben nem adódott szignifikáns különbség a két csoport között.

#### 5.8. IVF kezelések kimenetele a hypothyreosisos (TAI nélküli) betegcsoportot és a kontroll csoportot (n=70) összehasonlítva

A terhesség eléréséhez szükséges ciklusszámban nem láttunk különbséget a két csoport között. A nyert petesejt szám ( $7,5\pm 3,92$  vs  $5,0\pm 4,84$ ;  $p=0,0094$ ) szignifikánsan alacsonyabb volt a hypothyreosisos csoportban a kontroll csoporthoz képest.

A hypothyreosisos betegcsoportban a terhességi ráta (61,43 % vs. 33,33%;  $p=0,83$ ), bár alacsonyabb a kontroll csoporthoz képest, de a különbség nem szignifikáns. Korra való korrigálást követően sem adódott szignifikáns különbség a terhességi rátában a két csoport között ( $p=0,13$ )

#### 5.9. A Hashimoto thyreoiditises betegcsoport (n=52) és a kontroll csoport (n=70) klinikai jellemzőinek összehasonlítása

A Hashimoto thyreoiditises betegcsoport átlagéletkora ( $32,32\pm 5,04$  vs.  $36,13\pm 4,92$  év;  $p=0,0001$ ) szignifikánsan magasabb, az endokrinológiai szempontból negatív betegcsoporthoz képest.

A BMI értékben nem láttunk különbséget a két csoport között. Az AMH érték ( $3,57\pm 1,7$  vs.  $2,81\pm 2,72$  ng/ml;  $p=0,009$ ) szignifikánsan alacsonyabb volt, a TAI pozitív csoportban, a kontroll csoporthoz képest.

A Hashimoto thyreoiditises betegek adatait és laboreredményeit részletesen elemezve megállapíthatjuk, hogy nem adódott szignifikáns különbség az FSH értékben, az LH értékben, az E2 értékben, a prolaktin szintben.

Pajzsmirigy funkció vonatkozásában elmondható, hogy a TSH és az FT3 értékekben nem adódott szignifikáns különbség, viszont az FT4 érték ( $1,13\pm 0,21$  vs.  $1,22\pm 0,22$  ng/dl;  $p=0,047$ ) magasabb volt, az endokrinológiai szempontból negatív csoporthoz képest.

Az androgén hormonok vonatkozásában és az SHBG szintben sem találtunk különbséget a két csoport között.

A Hashimoto thyreoiditises betegek éhomi glükóz ( $4,75 \pm 0,47$  vs.  $5,2 \pm 0,63$  mmol/l;  $p=0,0001$ ) és éhomi inzulin értéke ( $7,2 \pm 2,38$  vs.  $9,49 \pm 5,46$   $\mu$ U/ml;  $p=0,01$ ) szignifikánsan magasabb volt a kontroll csoporthoz képest, ugyanez mondható el a 120 perces glükóz ( $5,08 \pm 1,54$  vs.  $5,93 \pm 1,44$  mmol/l;  $p=0,01$ ) és a 120 perces inzulin értékekről ( $32,41 \pm 13,76$  vs.  $55,82 \pm 38,08$   $\mu$ U/ml;  $p=0,0025$ ) is. A 60 perces glükóz és a 60 perces inzulin értékekben nem találtunk szignifikáns különbséget.

A D- vitamin szintekben nem volt szignifikáns különbség a két csoport között.

#### 5.10. IVF kezelések kimenetele a Hashimoto thyreoiditises betegcsoportot ( $n=52$ ) és a kontroll csoportot ( $n=70$ ) összehasonlítva

A terhesség eléréséhez szükséges ciklusszámban nem találtunk különbséget a két betegcsoport között.

A Hashimoto thyreoiditises betegektől szignifikánsan kevesebb petesejtet ( $7,5 \pm 3,92$  vs.  $5,74 \pm 3,72$ ;  $p=0,014$ ) nyertünk a kontroll csoporthoz képest.

A Hashimoto thyreoiditises betegcsoportban a terhességi ráta ( $61,43\%$  vs.  $29,41\%$ ;  $p=0,001$ ) szignifikánsan alacsonyabb volt, az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkezőkéhez képest. A különbség életkorra való korrigálást követően is megmaradt ( $p=0,0095$ ).

#### 5.11. A DOR betegcsoport ( $n=55$ ) és a kontroll csoport ( $n=70$ ) klinikai jellemzőinek összehasonlítása

Az átlagéletkor ( $32,32 \pm 5,04$  vs.  $38,16 \pm 4,72$  év;  $p<0,0001$ ) a DOR betegcsoportban magasabb volt, az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkező betegcsoport átlagéletkorához képest.

A DOR betegcsoport BMI-je ( $22,88 \pm 3,32$  vs.  $24,73 \pm 4,34$  kg/m<sup>2</sup>;  $p=0,0125$ ) szignifikánsan magasabb volt a kontroll betegcsoporthoz képest.

Az AMH érték ( $3,57 \pm 1,7$  vs.  $0,628 \pm 0,35$  ng/ml;  $p<0,0001$ ) a DOR betegcsoportban szignifikánsan alacsonyabb volt, a kontroll csoporthoz képest.

Az FSH érték ( $7,05 \pm 2,3$  vs.  $11,29 \pm 5,0$  mIU/ml;  $p<0,001$ ) szignifikánsan magasabb a DOR betegcsoportban a kontroll csoporthoz képest.

Az LH értékben, az E2 szintben, a prolaktin értékben nem adódott szignifikáns különbség a DOR és az endokrinológiai eltérés nélküli csoport között.

A pajzsmirigy funkciót (TSH, FT3, FT4) illetően nem találtunk különbség a DOR és a kontroll csoport között.

Androgén hormonok és az SHBG vonatkozásában nem adódott különbség a DOR és a kontroll csoport között.

Az OGTT laborparamétereiben a 0. perces glükóz érték ( $4,75 \pm 0,47$  vs.  $5,04 \pm 0,52$  mmol/l;  $p=0,003$ ) és a 120. perces glükóz ( $5,08 \pm 1,54$  vs.  $5,99 \pm 1,52$  mmol/l;  $p=0,01$ ) érték volt szignifikánsan magasabb, az OGTT egyéb paramétereiben nem találtunk különbséget a DOR betegcsoportban az endokrinológiai eltérés nélküli betegcsoportéhoz képest.

D-vitamin szintben nem láttunk különbséget a két vizsgált betegcsoport között.

#### 5.12. IVF kezelések kimenetele a DOR betegcsoportot és a kontroll csoportot összehasonlítva

A terhesség eléréséhez szükséges ciklusszámban nem találtunk szignifikáns különbséget a DOR betegcsoport és az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkező betegcsoport között.

A nyert petesejt szám ( $7,5 \pm 3,92$  vs.  $2,36 \pm 1,45$ ;  $p < 0,0001$ ) szignifikánsan alacsonyabb volt, a DOR-os betegcsoportban, az endokrinológiai eltérés nélküli betegcsoportéhoz képest.

A terhességi ráta ( $61,43$  % vs.  $21,82$  %;  $p < 0,001$ ) szignifikánsan alacsonyabb volt, a DOR betegek között, az endokrinológiai szempontból negatív csoportéhoz képest.

A statisztikai elemzéseket korra való korrekciót követően is elvégeztük, a szignifikáns különbség korra való korrigálást követően is megmaradt ( $p=0,0109$ ).

#### 5.13. A hyperprolaktinaemiás betegcsoport (n=31) és a kontroll csoport (n=70) klinikai jellemzőinek összehasonlítása

Az átlagéletkorban ( $32,32 \pm 5,04$  vs.  $34,22 \pm 5,5$  év;  $p=0,09$ ) nem találtunk különbséget a hyperprolaktinaemiás betegcsoport és az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkező betegcsoport között. A BMI értékben nem volt különbség a két betegcsoport között. Az AMH érték ( $3,57 \pm 1,7$  vs.  $3,22 \pm 3,14$  ng/ml;  $p=0,025$ ) szignifikánsan alacsonyabb a hyperprolaktinaemiás betegcsoportban a kontroll csoportéhoz képest.

Az FSH érték, az LH érték és az E2 értékben nem volt szignifikáns a különbség a hyperprolaktinaemiás csoport és az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkező csoport között.

Az induló prolaktin érték ( $14,17 \pm 4,92$  vs.  $21,69 \pm 14,3$  ng/ml;  $p=0,007$ ) szignifikánsan magasabbnak bizonyult a hyperprolaktinaemiás betegcsoportban, az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkező betegcsoportéhoz képest.

A TSH, FT4, FT3 értékekben nem láttunk szignifikáns különbséget a hyperprolaktinaemiás betegcsoport és az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkező betegcsoport között.

Az androgén hormon szintekben és SHBG értékben nem találtunk szignifikáns különbséget a két betegcsoport között.

OGTT paraméterekben nem volt szignifikáns különbség a hyperprolaktinaemiás és az endokrin eltérés nélküli betegcsoportban.

A D- vitamin szintben nem volt szignifikáns különbség a két csoport között.

#### 5.14. IVF kezelések kimenetele a hyperprolaktinaemiás betegcsoportot és a kontroll csoportot összehasonlítva

A terhességhez vezető ciklusszám ( $1,61 \pm 0,66$  vs.  $2,00 \pm 0,81$ ;  $p=0,023$ ) szignifikánsan magasabbnak bizonyult az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkező páciensekhez képest.

A nyert petesejtszámban sem láttunk különbséget a két betegcsoport között.

A hyperprolaktinaemiás betegcsoportban a terhességi ráta ( $61,43\%$  vs.  $29,03\%$ ;  $p=0,005$ ) szignifikánsan alacsonyabb volt az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkező betegcsoportéhoz képest.

Korra való korrigálást követően a szignifikáns különbség megmaradt a terhességi rátában a hyperprolaktinaemiás és az endokrinológiai szempontból negatív betegcsoport között ( $p=0,0072$ ).

#### 5.15. Ritka endokrinológiai kórképek

A vizsgált beteganyagban a ritka endokrinológiai kórképek, mint a hypogonadotrop hypogonadizmus két esetben, a congenitalis adrenalis hyperplasia egy esetben fordult elő. Az alacsony esetszámok miatt a reprodukciós kimenetelre vonatkozó megfigyeléseinket nem hasonlítottuk össze a kontroll csoporttal. Az egyik hypogonadotrop hypogonadizmosos páciens betegségének hátterében partiális empty sellát igazoltunk (62). Esetében a második IVF kezelés sikeresnek bizonyult és 37. terhességi héten egészséges iker fiúknak adott életet, a körültekintő endokrinológiai és szülészeti gondozásnak köszönhetően.

A másik hypogonadotrop hypogonadizmosos páciensünk alapbetegsége a hypothalamust érintő craniopharyngeoma. A beteg első két IVF kezelése nem járt sikerrel. További kivizsgálási lépései folyamatban vannak. Hysteroscopos vizsgálat beszűkült méhüreget és krónikus

endometritist igazolt. Az antibiotikus kezelést követően méhűri rekonstrukciós műtétet tervezünk.

A congenitalis adrenális hyperplasiás beteg kezelését dexamethason terápia mellett folytattuk.

Az első kezelés sikeresnek bizonyult, a páciens a 38. terhességi héten egészséges iker fiúknak adott életet.

9. táblázat Endokrinológia eltérés nélküli és az egyes endokrinológiai csoportok klinikai jellemzői

	Endokrin eltérés nélküli csoport (n=70)	Endokrin csoport (n=161)	PCOS (n=35)	hypo- thyreosis (TAI nélkül) (n=15)	Hashimoto thyreoiditis (TAI) (n=52)	DOR (n=55)	hyper prolaktinae mia (n=31)
Életkor	32,32±5,04	34,70±5,42 p=0,002	29,88±4,61 p=0,017	35,33±5,15 p=0,04	36,13±4,92 p=0,0001	38,16±4,72 p<0,0001	34,22±5,5 p=0,09
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,88±3,32	25,44±5,02 p=0,0002	27,55±5,93 p<0,001	24,05±4,19 p=0,29	24,22±4,04 p=0,073	24,73±4,34 p=0,0125	23,63±2,83 p=0,24
Koleszterin (mmol/l)	4,72±0,94	4,85±0,92 p=0,53	4,77±0,93 p=0,83	4,91±0,79 p=0,71	4,97±0,54 p=0,3	4,90±1,06 p=0,51	4,70±0,87 p=0,92
Triglicerid (mmol/l)	0,95±0,48	1,17±0,77 p=0,04	1,34±0,86 p=0,03	1,36±0,032 p=0,32	0,95±0,38 p=0,66	1,10±0,68 p=0,22	1,23±1,13 p=0,17
AMH (ng/ml)	3,57±1,7	3,16±3,43 p=0,0002	7,52±4,18 p<0,0001	2,87±3,17 p=0,02	2,81±2,72 p=0,009	0,628±0,35 p<0,0001	3,22±3,14 p=0,025
FSH (mIU/ml)	7,05±2,3	8,27±4,09 p=0,04	5,87±1,43 p=0,0061	9,47±4,98 p=0,0923	8,29±3,52 p=0,096	11,29±5,0 p<0,001	8,19±4,01 p=0,42

	Endokrin eltérés nélküli csoport (n=70)	Endokrin csoport (n=161)	PCOS (n=35)	Hypothyreosis (TAI nélkül) (n=15)	Hashimoto thyreoiditis (TAI) (n=52)	DOR (n=55)	Hyperprolaktinemia (n=31)
LH (mIU/ml)	6,35±2,51	7,2±3,81 p=0,19	8,86±5,38 p=0,0037	7,14±3,16 p=0,29	7,23±3,41 p=0,28	7,29±3,18 p=0,15	7,66±3,32 p=0,07
E2 (pg/ml)	39,2±18,59	37,13±16,96 p=0,48	34,12±13,9 p=0,12	36,50±16,6 p=0,62	37,14±15,54 p=0,57	38,55±20,5 p=0,97	39,79±16,56 p=0,57
prolaktin (ng/ml)	14,17±4,92	17,23±12,64 p=0,089	17,03±10,8 p=0,64	17,48±9,29 p=0,19	15,74±8,71 p=0,38	17,29±16,7 p=0,18	21,69±14,3 p=0,007
TSH (μIU/ml)	1,66±0,64	1,70±0,85 p=0,98	1,41±0,62 p=0,02	2,12±1,08 p=0,13	1,7±1,04 p=0,83	1,88±0,85 p=0,11	1,44±0,75 p=0,13
FT3 (pg/ml)	2,98±0,55	2,97±0,69 p=0,67	2,76±0,47 p=0,12	3,17±1,11 p=0,91	2,97±0,58 p=0,97	3,12±0,8 p=0,45	2,79±0,43 p=0,18
FT4 (ng/dl)	1,13±0,214	1,15±0,21 p=0,54	1,15±0,2 p=0,67	1,17±0,207 p=0,54	1,22±0,22 p=0,047	1,15±0,19 p=0,62	1,17±0,16 p=0,36
TT (nmol/l)	1,05±0,45	1,24±1,01 p=0,82	1,81±1,29 p=0,0051	0,927±0,39 p=0,57	1,19±1,17 p=0,76	0,85±0,36 p=0,064	0,92±0,35 p=0,304

	Endokrin eltérés nélküli csoport (n=70)	Endokrin csoport (n=161)	PCOS (n=35)	Hypothyreosis (TAI nélkül) (n=15)	Hashimoto thyreoiditis (TAI) (n=52)	DOR (n=55)	Hyperprolaktinemia (n=31)
DHEAS (μmol/l)	6,61±3,88	6,38±2,75 p=0,76	7,38±3,09 p=0,46	5,54±1,77 p=0,87	5,98±2,6 p=0,87	5,35±2,15 p=0,19	6,02±1,98 p=0,56
androstendion (μg/l)	1,84±0,8	1,98±0,93 p=0,62	2,39±0,82 p=0,07	0,91±0,26 p=0,08	1,76±0,94 p=0,79	1,53±0,88 p=0,36	2,44±0,99 p=0,13
17-OHP (nmol/ml)	1,85±1,08	2,75±5,35 p=0,91	3,18±1,91 p=0,0065	2,6±1,13 p=0,18	1,41±1,05 p=0,11	1,42±1,02 p=0,17	2,31±1,45 p=0,48
SHBG (nmol/l)	67,23±43,5	56,90±31,02 p=0,404	46,71±27,7 p=0,02	69,05±31,1 p=0,88	60,37±26,35 p=0,97	68,89±34,4 p=0,56	66,12±33,54 p=0,81
0.perces glükóz (mmol/l)	4,75±0,47	5,05±0,61 p=0,003	5,18±0,75 p=0,0095	5,0±0,65 p=0,37	5,2±0,63 p=0,0001	5,04±0,52 p=0,003	4,92±0,56 p=0,45
0.perces insulin (μU/ml)	7,2±2,38	10,13±7,21 p=0,003	15,14±11,8 p=0,0001	8,77±3,34 p=0,12	9,49±5,46 p=0,01	8,57±4,9 p=0,35	8,02±3,68 p=0,57

	Endokrin eltérés nélküli csoport (n=70)	Endokrin csoport (n=161)	PCOS (n=35)	Hypothyreosis (TAI nélkül) (n=15)	Hashimoto thyreoiditis (TAI) (n=52)	DOR (n=55)	Hyperprolaktinaemia (n=31)
60.perces glükóz (mmol/l)	6,85±1,18	7,11±1,62 p=0,82	7,33±0,81 p=0,84	6,41±2,11 p=0,51	7,47±1,71 p=0,73	7,15±1,74 p=0,74	7,37±2,13 p=0,49
60.perces inzulin (μU/ml)	52,5±5,37	67,61±43,44 p=0,91	84,18±37,1 p=0,18	77,09±41,6 p=0,505	62,58±40,35 p=0,89	77,72±57,0 p=0,89	37,51±12,02 p=0,14
120.perces glükóz (mmol/l)	5,08±1,54	6,00±1,59 p=0,006	6,19±1,9 p=0,01	4,67±0,72 p=0,65	5,93±1,44 p=0,01	5,99±1,52 p=0,01	5,67±1,18 p=0,06
120.perces inzulin (μU/ml)	32,41±13,7	69,40±69,83 p=0,01	111,5±99,2 p=0,006	35,20±10,6 p=0,61	55,82±38,08 p=0,0025	61,96±64,7 p=0,15	40,53±24,61 p=0,25
21-OH Vitamin D (nmol/l)	76,53±33,7	69,90±35,37 p=0,43	67,04±30,4 p=0,41	78,2±15,01 p=0,68	66,89±33,73 p=0,27	69,08±25,0 p=0,45	73,56±41,16 p=0,82

10. táblázat Az IVF kimenetele az endokrinológiai eltérés nélküli és az egyes endokrinológiai betegcsoportok között

	Endokrin eltérés nélküli csoport  (n=70)	Endokrin csoport  (n=161)	PCOS  (n=35)	Hypothyre- osis  (TAI nélkül)  (n=15)	Hashimoto thyroiditis  (TAI)  (n=52)	DOR  (n=55)	Hyperprolak- tinemia  (n=31)
Ciklusszám	1,61±0,66	1,65±0,71 p=0,75	1,71±0,62 p=0,49	1,66±0,61 p=0,68	1,72±0,77 p=0,51	1,7±0,76 p=0,54	2,00±0,81 p=0,023
Nyert petesejt szám	7,5±3,92	5,42±3,82 p=0,0001	7,97±4,34 p=0,5	5,00±4,84 p=0,0094	5,74±3,72 p=0,014	2,36±1,45 p<0,0001	6,51±3,51 p=0,37
Terhességi ráta	61,43%	34,16% p=0,003	40,0% p=0,061	33,33% p=0,083	29,41% p=0,001	21,82% p<0,001	29,03 % p=0,005
Korra korigált terhességi ráta		p=0,0151	p=0,0027 (age<35)  p=0,268 (age≥35)	p=0,13	p=0,0095	p=0,0109	p=0,0072

### 5.16. Hashimoto thyreoiditis hatása az IVF kimenetelére pajzsmirigy hormon szubsztitúcióban részesülő nőknél

Vizsgálatunk harmadik részében 86 Hashimoto thyreoiditisben, subklinikai (n=52) vagy overt (n=34) hypothyreosisban szenvedő, jelenleg thyroxin hormonpótlásban részesülő IVF programban résztvevő páciens (TAI pozitív) paramétereit: életkorát, BMI-jét, laboratóriumi értékeit, a nyert petesejt számot, a fertilizációs rátát, a terhességi arányt, a vetelési rátát és élveszületési arányt hasonlítottuk össze 69 autoimmun pajzsmirigy betegség és egyéb endokrinológiai eltérés nélküli (TAI negatív), IVF kezelésben résztvevő páciens hasonló paramétereivel. A 11. táblázat az ART vezető indikációt foglalja össze a TAI pozitív és a TAI negatív betegcsoportban. A TAI pozitív betegcsoportban 44 páciens volt TPOAb pozitív, 6 páciens TGAb pozitív és 36 páciens esetében mindkét pajzsmirigy elleni antitest emelkedett volt (12. táblázat).

11. táblázat ART vezető indikációi a TAI negatív és TAI pozitív betegcsoportban

	TAI negatív (n=69)	TAI pozitív (n=86)
Andrológiai eltérés	34	32
DOR	0	14
Tubáris ok	22	13
Endometriosis	8	7
Uterinális ok	1	13
Krónikus anovuláció	0	3
Immunológiai ok	0	2

12. táblázat TPOAb és TGAb megoszlása a TAI pozitív betegcsoportban

	TPOAb	TGAb	TPOAb+TGAb
TAI pozitív (n=86)	44	6	36

### 5.17. TAI negatív (n=69) és TAI pozitív (n=86) betegcsoport klinikai jellemzőinek összehasonlítása

Az átlagéletkor ( $35,31 \pm 4,95$  vs.  $32,15 \pm 4,87$  év;  $p=0,0002$ ) vonatkozásában megállapítható, hogy a TAI pozitív betegcsoport átlagéletkora szignifikánsan magasabb a TAI negatív betegcsoportéhoz képest.

A BMI ( $23,88 \pm 3,32$  vs.  $22,91 \pm 3,33$  kg/m<sup>2</sup>;  $p=0,038$ ) szignifikánsan magasabb a TAI pozitív betegcsoportban a TAI negatív betegcsoporthoz képest.

Az AMH ( $2,88 \pm 2,62$  vs.  $3,6 \pm 1,69$  ng/ml;  $p=0,0002$ ) a TAI pozitív betegcsoportban szignifikánsan alacsonyabb, a TAI negatív betegcsoporttal összehasonlítva.

Az FSH ( $8,4 \pm 3,49$  vs.  $7,04 \pm 2,32$  U/l;  $p=0,024$ ) szignifikánsan magasabb a TAI pozitív betegcsoportban a TAI negatív betegcsoporthoz képest.

Az E2 ( $53,94 \pm 47,61$  vs.  $42,93 \pm 18,92$  vs pg/ml;  $p=0,025$ ) szignifikánsan magasabb a TAI pozitív betegcsoportban a TAI negatív betegcsoporttal összehasonlítva.

A TSH értékekben ( $1,64 \pm 0,96$ ;  $p=0,652$  vs.  $1,66 \pm 0,65$  uIU/ml;  $p=0,652$ ) nem volt különbség a TAI negatív és a TAI pozitív csoport között.

Az FT3 érték ( $2,63 \pm 0,58$  vs.  $2,98 \pm 0,55$  pg/ml;  $p=0,002$ ) szignifikánsan alacsonyabb a TAI pozitív betegcsoportban a TAI negatív betegcsoporthoz képest.

Az FT4 érték ( $1,304 \pm 0,29$  vs.  $1,13 \pm 0,21$  ng/dl;  $p=0,0002$ ) szignifikánsan magasabb a TAI pozitív betegcsoportban, a TAI negatív betegcsoporthoz képest.

A 17-OHP érték ( $1,13 \pm 0,87$  vs.  $1,85 \pm 1,08$  nmol/l;  $p=0,008$ ) szignifikánsan alacsonyabb a TAI pozitív betegcsoportban, a TAI negatív betegcsoporthoz képest.

Egyéb androgén hormonszintekben nem láttunk különbséget a két csoport között:

A total tesztoszterone szintben ( $1,45 \pm 2,8$  vs.  $1,05 \pm 0,49$  nmol/l;  $p=0,626$ ) nem találtunk különbséget a TAI pozitív és a TAI negatív betegcsoport között.

A DHEAS szintben ( $5,78 \pm 2,59$  vs.  $6,61 \pm 3,88$  umol/l;  $p=0,632$ ) nem találtunk különbséget a TAI pozitív és a TAI negatív betegcsoport között.

Az androsztendion szintben ( $1,68 \pm 0,96$  vs.  $1,84 \pm 0,802$  ug/l;  $p=0,627$ ) nem találtunk különbséget a TAI pozitív és a TAI negatív betegcsoport között.

Az SHBG szintben ( $59,88 \pm 26,66$  vs.  $67,23 \pm 45,59$  nmol/l;  $p=0,883$ ) nem találtunk különbséget a TAI pozitív és a TAI negatív betegcsoport között.

OGTT paramétereket illetően a 0. perces glükóz ( $5,16 \pm 0,58$  vs.  $4,78 \pm 0,402$  mmol/l,  $p < 0,0001$ ) szignifikánsan magasabbnak bizonyult a TAI pozitív betegcsoportban a TAI negatív betegcsoporthoz képest.

A 60. perces glükóz értékben ( $6,7 \pm 1,7$  vs.  $6,85 \pm 1,18$  mmol/l;  $p=0,61$ ) nem találtunk különbséget a TAI pozitív és a TAI negatív betegcsoport között.

A 120. perces glükóz érték ( $5,7 \pm 1,36$  vs.  $5,08 \pm 1,54$  mmol/l;  $p=0,028$ ) szignifikánsan magasabb volt a TAI pozitív betegcsoportban, a TAI negatív betegcsoporttal összehasonlítva.

A 0. perces inzulin ( $9,28 \pm 4,71$  vs.  $7,23 \pm 2,39$  mIU/l;  $p=0,001$ ) szignifikánsan magasabb volt a TAI pozitív betegcsoportban a TAI negatív betegcsoporthoz képest.

A 60. perces inzulin értékben ( $58,24 \pm 31,77$  vs.  $52,5 \pm 5,37$  mIU/l;  $p=0,86$ ) nem találtunk különbséget a TAI pozitív és a TAI negatív betegcsoport között.

A 120. perces inzulin érték ( $5,7 \pm 1,36$  vs.  $5,08 \pm 1,54$  mIU/l;  $p=0,028$ ) szignifikánsan magasabb volt a TAI pozitív betegcsoportban a TAI negatív betegcsoporthoz képest.

A HOMA-index ( $2,61 \pm 3,11$  vs.  $1,55 \pm 0,55$ ;  $p=0,0004$ ) szignifikánsan magasabb volt a TAI pozitív betegcsoportban, a TAI negatív betegcsoporthoz képest.

A D-vitamin szintben ( $68,84 \pm 34,43$  vs.  $76,53 \pm 33,73$  ng/ml;  $p=0,36$ ) nem adódott különbség a TAI pozitív és a TAI negatív betegcsoportok között.

A spermium elleni antitest titerben ( $28,68 \pm 36,72$  vs.  $27,24 \pm 24,13$  U/ml;  $p=0,58$ ) nem találtunk különbséget a TAI pozitív és a TAI negatív betegcsoport között.

*13. Táblázat A TAI negatív és a TAI pozitív betegcsoport laboratóriumi paramétereinek összehasonlítása*

	TAI pozitív	TAI negatív	p
n	86	69	
életkor	$35,31 \pm 4,95$	$32,15 \pm 4,87$	$p = 0,0002$
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$23,88 \pm 3,32$	$22,91 \pm 3,33$	$p = 0,0381$
AMH (ng/ml)	$2,88 \pm 2,62$	$3,6 \pm 1,69$	$p = 0,0002$
FSH(U/L)	$8,4 \pm 3,49$	$7,04 \pm 2,32$	$p = 0,024$
LH(U/L)	$7,2 \pm 3,34$	$6,34 \pm 2,53$	$p = 0,123$

E2(pg/ml)	53,94±47,61	42,93±18,92	p = 0,025
prolatin(ng/ml)	15,11±7,75	14,19±4,96	p = 0,634
TSH (uIU/ml)	1,64±0,96	1,66±0,65	p = 0,652
FT3 (pg/ml)	2,63±0,58	2,98±0,55	p = 0,002
FT4 (ng/dl)	1,304±0,29	1,13±0,21	p = 0,0002
TPOAb (IU/ml)	386,35±488,97	11,25±11,79	p<0,0001
TGAb (IU/ml)	101,67±169,56	8,28±8,69	p<0,0001
TT (nmol/l)	1,45±2,8	1,05±0,49	p = 0,626
DHEAS (umol/L)	5,78±2,59	6,61±3,88	p = 0,632
17-OHP (nmol/L)	1,13±0,87	1,85±1,08	p = 0,008
androsztendion (ug/L)	1,68±0,96	1,84±0,802	p = 0,627
SHBG (nmol/L)	59,88±26,66	67,23±45,59	p = 0,883
éhhomi glükóz (mmol/L)	5,16±0,58	4,78±0,402	p < 0,0001
éhhomi inzulin (mIU/L)	9,28±4,71	7,23±2,39	p = 0,001
60 perces glükóz (mmol/L)	6,7±1,7	6,85±1,8	p = 0,61

60 perces inzulin (mIU/L)	58,24±31,77	52,5±5,37	p = 0,86
120 perces glükóz (mmol/L)	5,7±1,36	5,08±1,54	p = 0,028
120 perces inzulin (mIU/L)	47,96±33,84	32,41±13,76	p = 0,118
HOMA index	2,61±3,11	1,55±0,55	p = 0,0004
D <sup>3</sup> -vitamin (ng/ml)	68,84±34,43	76,53±33,73	p = 0,36
spermium elleni antitest (U/ml)	27,24±24,13	28,68±36,72	p = 0,58

#### 5.18. IVF kimenetele a TAI negatív (n=69) és a TAI pozitív (n=86) betegcsoportokban

A folliculus aspiráció során nyert petesejt szám (7,5±3,95 vs. 6±3,82; p=0,015) szignifikánsan alacsonyabb volt a TAI pozitív betegcsoportban a TAI negatív betegcsoportéhoz képest, a szignifikáns különbség korra való korrekciót és AMH-ra való korrekciót követően nem figyelhető meg (p=0,752).

A fertilizációs ráta (62,91 % vs. 69,12 %; p=0,12) nem különbözött a TAI pozitív betegcsoportban, a TAI negatív betegcsoportéhoz képest.

A statisztikai számításokat elvégezve korra való korrekciót követően megállapítható:

- a 25 éves korcsoportban a fertilizációs ráta szignifikánsan alacsonyabb volt a TAI pozitív betegcsoportban a TAI negatív betegcsoportéhoz képest (p=0,0061).
- a 27,5 éves korcsoportban a fertilizációs ráta szignifikánsan alacsonyabb volt a TAI pozitív betegcsoportban a TAI negatív betegcsoportéhoz képest (p=0,0052).
- a 30 éves korcsoportban a fertilizációs ráta szignifikánsan alacsonyabb volt a TAI pozitív betegcsoportban a TAI negatív betegcsoportéhoz képest (p=0,0064).
- a 32,5 éves korcsoportban a fertilizációs ráta szignifikánsan alacsonyabb volt a TAI pozitív betegcsoportban a TAI negatív betegcsoportéhoz képest (p=0,0236).
- a 35 éves korcsoportban a fertilizációs ráta a TAI pozitív betegcsoportban, a TAI negatív betegcsoportéhoz képest nem mutatott szignifikáns különbséget (p= 0,2108).

- a 37.5 éves korcsoportban a fertilizációs ráta a TAI pozitív betegcsoportban, a TAI negatív betegcsoporthoz képest nem mutatott szignifikáns különbséget ( $p= 0,8242$ ).
- a 40 éves korcsoportban a fertilizációs ráta a TAI pozitív betegcsoportban, a TAI negatív betegcsoporthoz képest nem mutatott szignifikáns különbséget ( $p= 0,6446$ ).
- a 42.5 éves korcsoportban a fertilizációs ráta a TAI pozitív betegcsoportban, a TAI negatív betegcsoporthoz képest nem mutatott szignifikáns különbséget ( $p= 0,3813$ ).

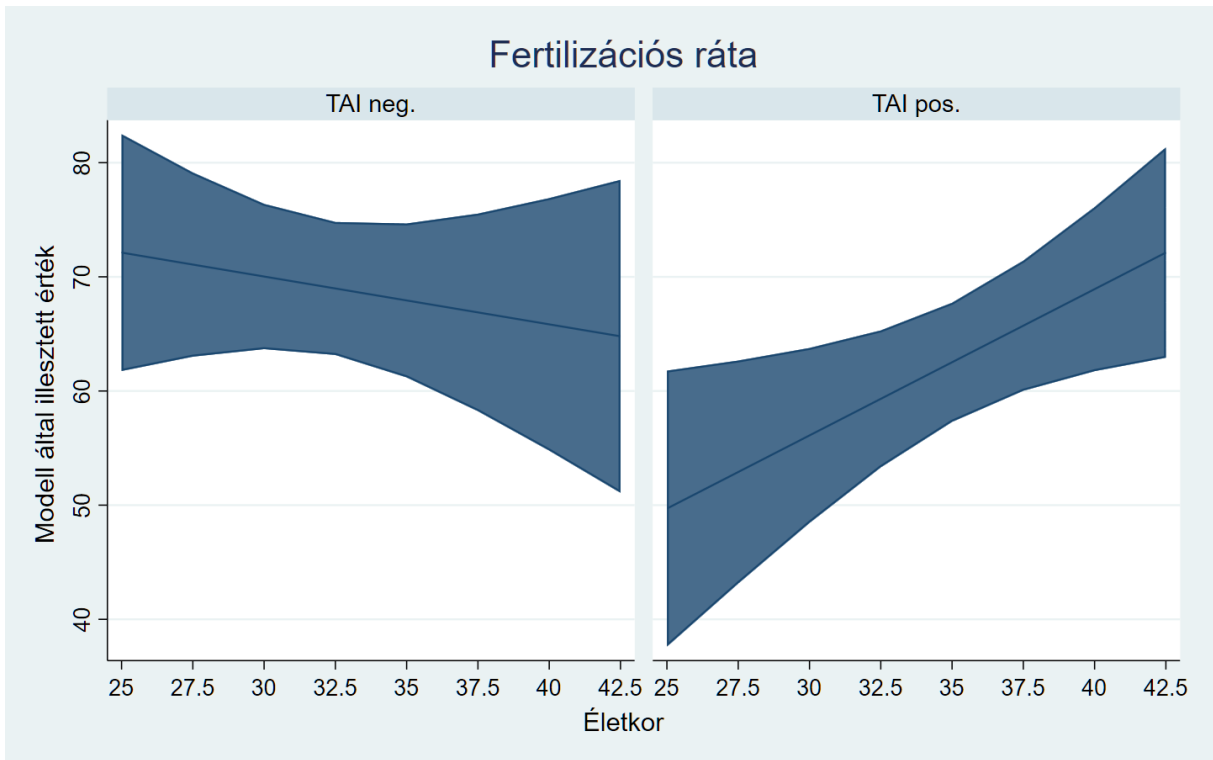
A klinikai terhességi ráta (36,04 % vs. 69,56 %;  $p<0,001$ ) szignifikáns alacsonyabb volt a TAI pozitív betegcsoportban, a TAI negatív betegcsoporthoz képest. A különbség korra és FSH-ra való korrekciót követően is szignifikáns maradt ( $p<0,001$ ).

A vetelési ráta (35,48 % vs. 12,5 %;  $p=0,024$ ) szignifikánsan magasabb volt a TAI pozitív csoportban a TAI negatív betegcsoporthoz képest. A különbség korra és FSH-ra való korrekciót követően is szignifikáns maradt ( $p=0,035$ ).

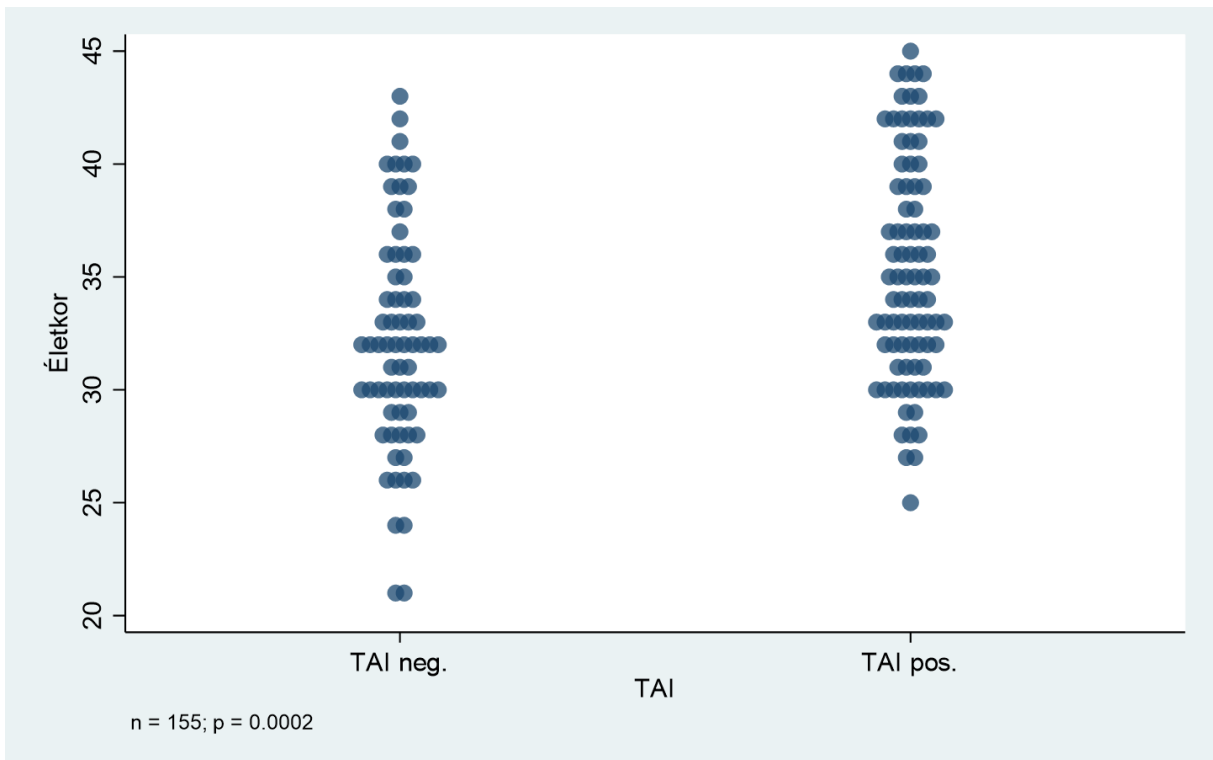
Az élveszületési ráta (60,86 % vs. 23,25 %;  $p<0,001$ ) szignifikánsan alacsonyabb volt a TAI pozitív betegcsoportban, a TAI negatív betegcsoporthoz képest. A különbség korra való korrekciót követően is szignifikáns maradt ( $p<0,001$ ).

14. Táblázat TAI negatív and TAI pozitív betegcsoport IVF kimenetelének összehasonlítása

	TAI negatív	TAI pozitív	p	korra korr. ;p
n	69	86		
nyert petesejt szám	7,5±3,95	6±3,82	p=0,015	p=0,752
FR- fertilizációs ráta	69,1%	62,9%	p=0,123	
FR-fertilizációs ráta korra korrigált				
25 éves korcsoport	72%	50%		p=0,006
27.5 éves korcsoport	71%	53%		p=0,005
30 éves korcsoport	70%	56%		p=0,006
32.5 éves korcsoport	69%	59%		p=0,023
35 éves korcsoport	68%	63%		p=0,210
37.5 éves korcsoport	67%	66%		p=0,820
40 éves korcsoport	66%	69%		p=0,640
42.5 éves korcsoport	65%	72%		p=0,380
klinikai terhességi ráta CPR	48/69 69,56%	31/86 36,04%	p<0,001	0,289 p<0,001
vetelési ráta MR	6/48 12,5%	11/31 35,48%	p=0,024	4,210 p=0,035
élveszületési ráta LBR	42/69 60,9%	20/86 23,3%	p<0,001	p<0,001



2. ábra Fertilizációs ráta a TAI negatív és TAI pozitív betegcsoportban



3. ábra Az életkor megoszlása a TAI negatív és TAI pozitív betegcsoportban

## 6. Megbeszélés

### 6.1. IVF kezelések vezető indikációi

Az IVF programban szereplő nők körében az endokrinológiai betegségek előfordulási gyakorisága magas. Vizsgálatunk bizonyítja, hogy a betegek 69,7%-nál fordul elő endokrinológiai eltérés, mely az IVF program vezető vagy részindikációját jelentette.

Tanulmányunkban 231 beteget vizsgálva megállapítható, hogy az IVF vezető indikációi a következők, gyakoriság szerint: andrológiai ok (30 %), DOR (34 %), tubáris ok (18 %), ovarium diszfunkció (14 %), endometriózis (6 %), ismeretlen ok (8 %).

Az IVF programban résztvevők esetén a vezető indikációk megoszlása vizsgálatunkban lényegében megfelel a nemzetközi irodalmi adatoknak (2,5), leggyakoribb a férfi és a DOR eredetű infertilitás, melyeknél jóval ritkábbak a korábbi évtizedekben vezető okok, mint a petevezető elzáródás és az endometriózis. A vezető IVF indikációk között a DOR és a krónikus anovuláció az esetek 37,8%-ban volt jelen. Vizsgálatunkban a vezető IVF indikációkhoz nagyszámban társult egyéb endokrinológiai eltérés. Részletes multiendokrin kivizsgálás során betegeink 69,7%-a volt érintett vezető indikációt képező vagy ahhoz társuló endokrin eltéréssel. Kiemelt figyelmet érdemel, hogy az andrológiai okok miatt kezdeményezett IVF kezelések 22,4%-ában diagnosztizáltunk endokrinológiai problémát a női oldalon. Hasonlóan, a női eredetű infertilitás esetén, a DOR-on túl is feltűnően nagy arányban fordult elő társuló pajzsmirigy betegség, inzulin rezisztencia, PCOS és a hyperprolaktinaemia. Mindez részben magyarázható a betegek magasabb életkorával. Az IVF programban részvevő nők átlagéletkora összességében is 34 év, endokrinológiai eltérés esetén ez még magasabb (35 év) és szignifikánsan különbözik az endokrin szempontból egészséges nőkéttől (32 év). Másik okként feltételezhetjük, hogy az endokrin eltérés az IVF vezető okának megnevezett kórképhez csendesen társulva szerepet játszik az infertilitás kialakulásában. Harmadik okként szerepelhet még, hogy a rutin endokrin kivizsgálás miatt a szubklinikai eltérések nagyobb eséllyel kerülnek felismerésre és kezelésre. Részletes kivizsgálásunk eredményeként a nemzetközi irodalomban szereplő, 12 %-ban meglévő ismeretlen eredetű infertilitás, jelen tanulmányunkban 8 %-ra mérséklődött.

A reprodukciós folyamatokat befolyásoló egyes endokrin kórképek, mint pl. a pajzsmirigy eltérések, inzulin rezisztencia, hyperprolaktinaemia, az életkorral emelkedő gyakorisággal fordulnak elő. Egyedül a PCOS az, amely a fiatalabb korosztályt érinti (átlagéletkor:29,88 év). Ezek a betegségek önmagukban ritkán képezik az IVF indikációját, de az endokrinológiai

betegség rendezése kedvezően befolyásolhatja az IVF programok sikerességét, valamint a terhesség optimális kimenetelét. Tanulmányuk azt is bizonyítja, hogy az endokrin eltérések együttes előfordulása is gyakori, ezért sokszor komplex kezelés szükséges, az IVF programba léptetés előtt. Ritka endokrinológiai kórképek előfordulásával is számolni kell, anyagunkban ilyen a változatos etiológiájú hypogonadotrop hypogonadizmus és a CAH, melyek szakértő endokrinológiai támogatást és ellenőrzést igényelnek mind az asszisztált reprodukció, mind a terhesség során egyaránt (31).

A pajzsmirigy betegségek a leggyakoribb endokrinológiai eltérések az IVF programban résztvevő nők körében (24,25). A pajzsmirigy autoimmunitás a hypothyreosis leggyakoribb oka (58). A Hashimoto thyreoiditis gyakori társulása DOR-ral, inzulin rezisztenciával, hyperprolaktinémiával és PCOS-sel megfigyelhető az IVF programban résztvevőknél is. Ismeretes, hogy Hashimoto thyreoiditis mellett gyakrabban fordulnak elő endometriózis (59) és PCOS (60). A thyroid autoimmunitásnak a DOR-ral való társulás alapját a legvalószínűbb feltételezés szerint a több szervet érintő autoimmunitás adja. Ezt alátámasztja, hogy a DOR esetek 70%-ában diagnosztizáltunk társuló endokrinológiai betegséget, melynek többségét pajzsmirigy eltérés és azzal összefüggésben felfedezett hyperprolaktinémia adta (44).

Az inzulin rezisztencia 22,5 %-ban volt megfigyelhető a vizsgált beteganyagban. Az inzulin rezisztencia a PCOS esetek közel 70%-ában jelen van, DOR-hoz 20 %-ban, Hashimoto thyreoiditishez 30 %-ban társul. Az IR és a PCOS egy köztudott metabolikus kapcsolat, ahol az inzulin rezisztencia a PCOS oka, nem pedig következménye (61).

A hyperprolaktinémia 13,4 %-os prevalenciával fordul elő az IVF kezelésben résztvevőknél, többnyire pajzsmirigy alulműködéshez kötötten, 12 %-ban hypophysis microadenoma, 20 %-ban gyógyszer mellékhatás következtében. A hyperprolaktinaemia közvetlen hatásaként zavart szenved a GnRH pulzatilis szekréciója. Akár az átmeneti hyperprolaktinaemia is negatívan befolyásolja az IVF kezelés sikerességét (62).

## 6.2. IVF kezelés kimenetele az endokrinológiai eltéréssel rendelkező betegcsoportban

A teljes betegcsoportot felosztva az endokrinológiai eltéréssel rendelkezőkre és az endokrinológiai eltérés nélküli csoportra elmondható, hogy az IVF program sikeressége, az endokrinológiai eltérés lehetőség szerinti rendezése ellenére sem tud olyan eredményes lenni, mint az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkezőknél. Ennek egyik oka, hogy az

endokrinológiai eltéréssel rendelkezők között magasabb átlagéletkorral számolhatunk, az életkor a reprodukciós kimenetel szempontjából alapvetően meghatározó (33).

Az obezitás folyamatosan emelkedő tendenciát mutat az elmúlt 30 évben, amely ezáltal a reprodukciós kimenetel szempontjából alapvetően meghatározó (33). Az endokrinológiai eltéréssel rendelkezők között magasabb a BMI, ami elsősorban a PCOS és az IR betegcsoport jelenlétének tulajdonítható, ugyanúgy, mint az OGTT paramétereiben adódott szignifikáns különbségek, melyek az életmódterápia és a gyógyszeres kezelések ellenére sem optimalizálhatóak hiánytalanul.

A petefészek rezerv kapacitására vonatkozóan (FSH, AMH, nyert petesejt szám) is szignifikáns különbségek adódtak az endokrinológiai eltéréssel rendelkező betegcsoport és az endokrinológiai eltérés nélküli betegcsoport között, mely a DOR betegcsoport jelenlétének tulajdonítható. Az emelkedett FSH érték és ezzel párhuzamosan a csökkent AMH a DOR diagnosztikus kritériumait képezi. Ugyanakkor szoros összefüggés látszik az autoimmun pajzsmirigy betegségben szenvedő infertilis nők TAI pozitívitása és a csökkent AMH érték között (64).

A pajzsmirigy funkcióban nem adódott különbséget a két csoport között, hiszen a szubklinikai és klinikai hypothyreosis, ill. a hyperthyreosis a kezelés előtt korrekcióra került. A vizsgált beteganyagban a pajzsmirigy betegség prevalenciája 32,5%, mely magasabb a nemzetközi irodalomban szereplő adatoknál (65). Ez köszönhető a részletes pajzsmirigy funkciót előtérbe helyező vizsgálati eljárásunknak, illetve az IVF kezelést végző szakember endokrinológiai képezésével is magyarázható a pajzsmirigy betegek nagyobb számának előfordulása.

Androgén hormonokban nem adódott szignifikáns különbség az endokrinológiai betegcsoport és az endokrin negatív betegcsoport között, hiszen a hyperandrogenizmus is mérséklésre került. A lehetőségekhez képest rendezésre kerülő laborparaméterek ellenére is szignifikánsan alacsonyabb terhességi rátát kaptunk az endokrinológiai betegcsoportban ( $p=0,003$ ), a kontroll csoporthoz képest, mely szignifikáns különbség korra való korrigálást követően is megmaradt ( $p=0,0151$ ).

### 6.3. IVF kimenetel pajzsmirigy betegség esetén

Számos szerző próbált már bizonyítékot találni arra vonatkozóan, hogy a pajzsmirigy betegség: a hypothyreosis, az autoimmun pajzsmirigy betegség negatív irányban befolyásolja a reprodukciós egészséget. A hypothyreosis és a következményes hyperprolaktinaemia a GnRH pulzatilis szekréciójának zavarával és következményes anovulációval eredményez infertilitást. Az ösztrogén és progeszteron zavartalan szintéziséhez is pajzsmirigy hormonra van szükség.

Ezért a pajzsmirigy hormon ellátottság alapvetően befolyásolja az IVF kezelések sikerességét (66).

Stimulációs kezelés során a magas ösztrogén koncentráció növeli a thyroxinkötő fehérje mennyiségét, következményesen csökkentve az fT4 szintet, kompenzatórikus TSH emelkedést okozva. (67). Így IVF kezelés előtt és alatt fontos a megfelelő pajzsmirigy hormon szubsztitúciós kezelés.

#### 6.4. IVF kimenetel hypothyreosis esetén

Az autoimmunitás nélküli hypothyreosisos betegcsoportban a betegek átlagéletkora szignifikánsan magasabb volt ( $p=0,04$ ), mint az endokrin eltérés nélküli betegcsoportban. Ugyanakkor nem találtunk különbséget a BMI-ben a hypothyreosisos betegcsoport és az endokrinológiai eltérés nélküli betegcsoport között. A koleszterin és triglicerid értékekben nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között.

A petefészek tartalék kapacitására vonatkozóan az FSH értékben nem találtunk különbséget a két betegcsoport között, de az AMH érték és az IVF program során nyert petesejt szám alacsonyabb, az endokrin szempontból negatív betegcsoporthoz képest.

A pajzsmirigy funkciós értékek nem különböztek a hypothyreosisos betegcsoportban, az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkezőkhöz képest, hiszen a hypothyreosis megfelelően korrekcióra került thyroxine szubsztitúcióval.

Az IVF program kimenetelére vonatkozóan megállapítható, hogy a TAI nélküli hypothyreosisos betegcsoport és az endokrinológiai eltérés nélküli betegcsoport terhességi rátájában nem találtunk szignifikáns különbséget ( $p=0,083$ ).

#### 6.5. IVF kimenetel Hashimoto thyreoiditis esetén

Számos szerző vizsgálta, hogy a Hashimoto thyreoiditisben szenvedő nők reprodukciós mutatói elmaradnak a TAI negatív nők reprodukciós mutatóitól. Busnelli 2016-os metanalízise során tárgyalja, hogy hat szerző is bizonyítékkal szolgál arra vonatkozóan, hogy a TAI magasabb életkorra párosul. Ugyancsak több tanulmány elemzésével mutatja be, hogy a TAI pozitív páciensek szignifikánsan magasabb TSH szinttel rendelkeznek, bár a szabad pajzsmirigy hormon szintekre vonatkozóan nem készült részletes felmérés. Ugyanakkor több tanulmány elemzése kapcsán sem találtak szignifikáns különbséget a TAI pozitív pácienseknél a nyert petesejtszámot, a fertilizációs és implatációs és a klinikai terhességi rátát illetően. Viszont

bizonyítékot találtak arra vonatkozóan, hogy szignifikánsan magasabb a vetelési ráta a TAI pozitív betegeknél (24).

Tanulmányunkban megállapítottuk, hogy a TAI pozitív páciensek átlagéletkora szignifikánsan magasabb. A BMI értékben nem találtunk különbséget a Hashimoto thyreoiditisben szenvedők és a kontroll csoport között. Az ovarium tartalék kapacitását vizsgálva a TAI pozitív betegcsoportban szignifikánsan alacsonyabb volt az AMH és a folliculus aspiráció során nyert petesejt szám ( $p=0,014$ ).

Az induló TSH értékben sem találtunk szignifikáns különbséget, hiszen a hypothyreosisos betegek pajzsmirigy hormon szubsztitúciójánál arra törekedtünk, hogy a TSH érték 2.5 mIU/ml alatt legyen. Az FT3 értékben nem találtunk különbséget, ugyanakkor az FT4 érték szignifikánsan magasabbnak bizonyult a TAI pozitív pácienseknél, mint az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkezőknél, ami ugyancsak a thyroxin pótlásnak köszönhető. A maximális terápiás pajzsmirigy hormon szubsztitúció és a 2.5 mIU/ml alatt tartott TSH ellenére is szignifikánsan alacsonyabb klinikai terhességi rátával számolhatunk a TAI pozitív betegcsoportban ( $p=0,001$ ), az endokrinológiai eltérés nélküli betegcsoportéhoz képest, a különbség korra való korrigálást követően is megmaradt ( $p=0,0095$ ).

A magasabb átlagéletkor, az alacsonyabb AMH érték, a kevesebb nyert petesejt szám egyaránt hozzájárulhatnak a Hashimoto thyreoiditisben szenvedő infertilis nők teherbeesési esélyeinek csökkenéséhez IVF kezelés során.

## 6.6. IVF kimenetel PCOS esetén

A PCOS nem csupán a petefészek betegségének tekintjük, hanem egy olyan multiszisztémás betegségnek, amely a hypothalamus, hypophysis, ovarium tengelyen kívül az anyagcsere folyamatokat is jelentősen befolyásolja, az inzulin rezisztenciának, a hyperandrogenizmusnak köszönhetően. A meddőségen kívül, obezitás, metabolikus diszfunkciók és cardiovascularis eltérések is jellemzik, mely komplex kezelést igényel (32).

A PCOS betegcsoport átlagéletkora szignifikánsan alacsonyabb az endokrinológiai eltérés nélküli betegcsoportéhoz képest, ami azzal magyarázható, hogy krónikus anovuláció diagnózisával, egyéb meddőségi kezelés sikertelenségét követően, ezen betegek hamarabb kerülnek IVF programba.

A PCOS betegcsoport BMI-je szignifikánsan magasabb a kontroll csoportéhoz képest. Annak ellenére, hogy az IVF kezelést megelőzően akár évekkal a páciensek életmódterápiáját és szükség esetén gyógyszeres kezelését elkezdtük. Az IR mérséklésére, a hypothyreosis

rendezésére és a hyperprolaktinaemia optimalizálására törekedtünk. Amennyiben a páciensnél a komplex kezelés mellett sem sikerült rendszeres ovulációt elérnünk, krónikus anovuláció diagnózisával indítottuk el az IVF programban.

A petefészek tartalékainak vonatkozásában, az alapbetegségből adódóan, megállapítottuk, hogy szignifikánsan magasabb AMH értékkel rendelkeznek a PCOS betegek, az endokrinológiai eltérés nélküli csoporthoz képest, bár a petesejt minőségi paramétereinek elmaradása is szerepet játszhat az egészségesekhez viszonyítottan csökkent terhességi ráta alakulásában (68).

A keringő LH szint a PCOS-es betegekben szignifikánsan magasabb, az FSH szint szignifikánsan alacsonyabb a kontroll csoporthoz képest. A magas LH szint rossz irányban befolyásolja a petesejtek érési folyamatait és a megtermékenyülésüket, a csökkent embrió minőségen keresztül, alacsonyabb terhességi rátát és magasabb vetélési arányt eredményezve. A pajzsmirigy funkciós laborparaméterekben nem találtunk különbséget a PCOS betegcsoport és a kontroll csoport között, hiszen a PCOS betegek hypothyreosisa megfelelően korrekcióra került, a TSH érték 2,5 mIU/l alatti optimalizálásával.

A PCOS betegcsoportban szignifikánsan magasabb total tesztoszteron szintet és szignifikánsan magasabb 17-OHP szintet találtunk. Az SHBG szint szignifikánsan alacsonyabb volt a PCOS betegcsoportban az endokrinológiai eltérés nélküli betegcsoporthoz képest. A DHEAS és androsztendion értékekben nem találtunk különbséget.

Az éhgyomri glükóz és az éhgyomri inzulin érték szignifikánsan magasabb a PCOS betegcsoportban a kontroll csoporthoz képest. A 60. perces glükóz és 60. perces inzulin értékekben nem találtunk szignifikáns különbséget, ugyanakkor a 120. perces glükóz és 120. perces inzulin érték szignifikánsan magasabbak a PCOS csoportban a komplex gyógyszeres és életmód terápia ellenére is.

A komplex kezelés ellenére, sem tudunk olyan eredményesek lenni a PCOS-es beteg meddősségi kezelésében statisztikai adataink szerint. A PCOS betegcsoportban a terhességi ráta 40 %, míg az endokrinológiai szempontból negatív csoportban 61,43%, ugyanakkor a különbség nem szignifikáns. A statisztikai elemzést elvégeztük korra való korrekciót követően is, ahol megállapítható, hogy a 35 év alatti korcsoportban a terhességi ráta szignifikánsan alacsonyabb ( $p=0,0027$ ), 35 év feletti korcsoportban a terhességi rátában nem adódott szignifikáns különbség ( $p=0,268$ ). Tehát a 35 év alatti betegcsoportban a PCOS megléte, negatív irányban befolyásolja a terhességi ráta alakulását, ez a különbség az életkor előrehaladtával, a 35 év feletti korosztályban már nem tapasztalható, hiszen ott az életkor válik a fő befolyásoló tényezővé.

## 6.7. IVF kimenetel DOR esetén

A gyermekvállalási szándék kitolódásával az IVF kezelésre jelentkező páciensek életkora egyre magasabb. A nőket ért környezeti hatások miatt viszont ez nem csak az életkor előrehaladtával figyelhető meg. Etiológiai tényezői közül az elsődleges a petefészkben végzett műtét, ezt követi a dohányzás és a krónikus betegségek (69). A DOR etiológiai tényezőjeként már számos egyéb tényező is azonosításra került: genetikai faktor, metabolikus, enzimatisus eltérések, toxikus hatások, fertőző betegségek, autoimmun eredet. A DOR (diminished ovarian reserv) vagy POR (poor ovarian responder) elnevezések mind a petefészek csökkent tartalék kapacitását jelölik, mely az infertilitás okaként egyre nagyobb számban felfedezhető. Az alacsony petefészek tartalék kapacitás, a gonadotropinokra adott csökkent válaszkészség az IVF kezelést is megnehezíti (70).

A közelmúltban konszenzus született az alacsony rezerv kapacitással rendelkező betegek pontos azonosítására és kezelésére a bolognai kritériumoknak megfelelően, Posseidon csoportosításban. A diagnózis felállításában az AMH és AFC érték központi jelentőségű (71-72).

DOR diagnózisának felállítását követően elkezdtünk a betegek polyglanduláris endocrinopathia irányú kivizsgálását, melynek eredményeként megállapításra került, hogy a DOR mellett nagy számban van jelen egyéb endokrinológiai eltérés is. Legnagyobb prevalenciával a Hashimoto thyreoiditis, az IR és a hyperprolaktinaemia. A DOR-os betegcsoportban szignifikánsan magasabb az átlagéletkor. Szignifikánsan magasabb FSH értékkel, és szignifikánsan alacsonyabb AMH értékkel rendelkeznek a betegek. Szignifikánsan alacsonyabb a betegcsoportban a nyert petesejt szám, az endokrin eltérés nélküli betegcsoportéhoz képest.

A pajzsmirigy funkciós értékekben nem adódott különbség az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkezőkhöz képest. Ezekben az esetekben is törekedtünk a TSH 2.5 mIU/l alatt tartásán megfelelő pajzsmirigy hormon szubsztitúcióval.

A DOR-os betegcsoportban 20% az IR előfordulási gyakorisága, melyet életmód terápiával, szénhidrátcsökkentett diétával, mozgással, szükség esetén metformin terápiával próbáltunk, lehetőség szerint rendezni. Az OGTT laborparamétereiben nem találtunk szignifikáns eltérést az inzulin értékekben. Ugyanakkor a 0. perces és a 120. perces glükóz érték a DOR-os betegcsoportban szignifikánsan magasabbnak bizonyult a kontroll csoportéhoz képest.

Eredményeink alapján elmondható, hogy a DOR-os betegcsoportban szignifikánsan alacsonyabb a terhességi ráta az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkező betegcsoportéhoz képest ( $p < 0,001$ ), mely különbség az életkorra való korrigálást követően is megmaradt

( $p=0,0109$ ). A csökkent terhességi ráta az életkorral, a gyakrabban társuló endokrinológiai, anatómiai betegségekkel és a genetikai eltérések gyakoribb előfordulásával magyarázható.

#### 6.8. IVF kimenetel hyperprolaktinaemia esetén

A hyperprolaktinaemiás betegek közel felénél, a kivizsgálás során nem találtunk egyértelmű okot a túltermelésre, így ezeket a betegeket a funkcionális hyperprolaktinaemiás csoportba soroltunk, egyéb esetekben elsősorban a PCOS, a gyógyszeres terápia és a hypophysis microadenoma állt a háttérben. A hyperprolaktinaemiás betegek sem az életkorukban, sem a BMI-jükben, sem a női, sem az androgén hormonokban nem különböztek az egészséges betegektől, bár az AMH értékük szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult az IVF kezelés elkezdésekor. A prolaktin szintjük, a lehetőség szerinti, bromocriptinnel történő korrekciót követően is szignifikánsan magasabb maradt a kontroll csoporthoz képest. Ugyanakkor törekedtünk a prolaktin szint normal tartományban való tartására. A pajzsmirigy funkciók paramétereiben nem találtunk szignifikáns különbséget, hiszen a pajzsmirigy hormon szubsztitúció szükség esetén megtörtént. Az OGTT paramétereiben nem találtunk különbséget a kontroll csoporthoz képest. A hyperprolaktinaemiás betegcsoportban csupán két paraméterben találtunk eltérést: szignifikánsan alacsonyabb AMH és szignifikánsan magasabb prolaktin érték. Ugyanakkor tanulmányunk alapján megállapítható, hogy ebben a betegcsoportban szignifikánsan alacsonyabb terhességi rátával kell számolnunk, az egészséges csoporthoz képest ( $p=0,005$ ), a szignifikáns különbség korra való korrekciót követően is megmaradt ( $p=0,0072$ ).

#### 6.9. Hashimoto thyreoiditis negatív hatása az IVF-ICSI kimenetelére subklinikai vagy overt hypothyreosisban szenvedő, thyroxin hormon szubsztitúcióban részesülő betegcsoportban

Vizsgálatunk harmadik részében a TAI pozitív subklinikai vagy klinikai hypothyreosisban szenvedő, thyroxin hormon szubsztitúcióban részesülő IVF kezelésben résztvevő pácienseinket hasonlítottuk össze a TAI negatív páciensekkel.

Az autoimmun pajzsmirigy betegség prevalenciája emelkedés mutat az IVF programban résztvevő nők körében. Az életkor előrehaladtával az autoimmun pajzsmirigy betegség progrediál: magasabb antitest titerrel és emelkedett pajzsmirigy hormon szubsztitúcióval kell számolni (73-74). Az IVF központok pácienseinek 25 %-a 40 év feletti nő. Ebben az életkorban

a fizikai és a genetikai kondíciók romlásával, a petesejtek abnormális genetikai állományával, a petefészek tartalékainak csökkenésével számolhatunk (75).

A TAI pozitív betegcsoport átlagéletkora (átlagéletkor: 35 év) szignifikánsan magasabb a TAI negatív betegcsoport átlagéletkorával összehasonlítva (átlagéletkor: 32 év).

Az IVF kezelés megkezdése előtt törekedtünk a páciensek BMI-jének, labor paramétereinek optimalizálására. Az IVF kezelést a lehetőségekhez mért legoptimálisabb paraméterekkel próbáltuk elkezdeni. Mindez vonatkozott a pajzsmirigy funkcióra, a prolaktin szintre, a szénhidrát anyagcserére, az androgén hormonszintekre, a D- vitamin szintre.

A komplex életmód terápia, az inzulin rezisztencia kezelése, a testsúly redukcióra irányuló törekvéseink ellenére, a BMI vonatkozásában megállapítható, hogy a TAI pozitív betegcsoport szignifikánsan magasabb BMI értékkel rendelkezett a TAI negatív betegcsoportéhoz képest. A TAI pozitív betegcsoportban nagy létszámmal előforduló PCOS-nak köszönhetően. A Hashimoto thyreoiditis és a PCOS magasabb együttes előfordulási gyakorisága már bizonyításra került (76-79).

A TAI és a petefészek tartalék kapacitása mai napig vitatott kérdéskör, számos szerzőben megfogalmazódott az a hipotézis, miszerint a pajzsmirigy elleni antitestek és a DOR között szoros összefüggés van. De nem találtak egyértelmű összefüggést a TAI pozitív betegeknél az alacsony, a normál vagy a magas petefészek rezerv között (80-83). Tanulmányunk alapján megállapítható, hogy a petefészek tartalék kapacitására vonatkozó értékek, mint az FSH, szignifikánsan magasabb a TAI pozitív betegcsoportban, a TAI negatív betegcsoportéhoz képest. A petefészek tartalék kapacitásra utaló másik meghatározó paraméter az AMH érték szignifikánsan alacsonyabb a TAI pozitív betegcsoportban a TAI negatív betegcsoportéhoz képest (0,0002).

A TAI pozitív betegcsoportban lévő betegektől szignifikánsan kevesebb petesejtet nyertünk folliculus aspiráció során ( $p=0,015$ ), a TAI negatív betegekhez képest. A különbség ugyanakkor korra való korrekciót követően nem maradt meg ( $p=0,752$ ).

A TSH értékre vonatkozóan nem találtunk szignifikáns különbséget az egyes betegcsoportok között. A pajzsmirigy hormon szubsztitúciót úgy állítottuk be minden IVF kezelés előtt álló betegnél, hogy az ETA (European Thyroid Association's) ajánlásának megfelelően a TSH érték egységesen 2,5 IU/L alatt legyen (26). A szabad T4 szint nagy valószínűséggel ezért is adódott szignifikánsan magasabbnak ( $p=0,0002$ ) a TAI pozitív betegcsoportban, a TAI negatív betegekhez képest, hiszen ebben a betegcsoportban az optimális TSH érték eléréséhez nagyobb dózisban alkalmazott thyroxin szubsztitúcióra volt szükség. Ugyanakkor mivel a pajzsmirigy betegek csak thyroxin pótlásban részesültek, megfigyelhető, hogy a TAI pozitív

betegcsoportban a szabad T3 szint szignifikánsan alacsonyabb ( $p=0,02$ ). Az előrehaladott pajzsmirigy betegség következtében kialakuló nem megfelelő fT3 szintézis miatt.

Az inzulin rezisztencia komplex kezelése ellenére szignifikánsan magasabb éhgyomri glükóz és inzulin szinteket találtunk a TAI pozitív betegcsoportban a TAI negatív betegcsoporthoz képest, mely ugyancsak magyarázható a PCOS betegek ezen betegcsoportban való magasabb prevalenciájával, illetve a Hashimoto thyreoiditishez társuló egyéb endokrinológiai problémák társulásával. A 60 perces glükóz és inzulin értékekben nem találtunk különbséget a TAI negatív és a TAI pozitív betegcsoport között. Szignifikánsan magasabb volt a 120 perces glükóz érték a TAI pozitív betegcsoportban a TAI negatív betegcsoporthoz képest. A Homa- index is szignifikánsan magasabb volt a TAI pozitív betegcsoportban a TAI negatív betegcsoporthoz képest. Androgén hormonszintek vonatkozásában elmondható, hogy nem találtunk szignifikáns különbséget a TT, DHEAS, androsztendion szintekben, viszont a 17- OHP szint szignifikánsan alacsonyabbnak adódott a TAI pozitív betegcsoportban.

Az autoimmun folyamatok az immunrendszer kóros aktiválódásának köszönhetően fejtik ki hatásukat. Ismételt vetélések esetében többféle antitest jelenléte is azonosítható (84). Jelen tanulmányunkban nem találtunk különbséget a spermium elleni antitest titerben a TAI pozitív és a TAI negatív betegcsoport között.

Intézetünkben minden Hashimoto thyreoiditisben szenvedő páciens petesejtjének megtermékenyítése ICSI technikával történt, nem konvencionális fertilizációval, elkerülve a spermium zona pellucidán való penetrációjának nehézségét. Így az ICSI technikát alkalmazva nem láttunk különbséget a fertilizációs rátában a TAI negatív és a TAI pozitív betegek körében ( $p=0,123$ ). Ugyanakkor a statisztikai elemzéseket elvégezve korra való korrekciót követően megállapítható, hogy a fertilizációs ráta a 35 év alattiaknál szignifikánsan alacsonyabb volt a TAI pozitív betegcsoportban a TAI negatív betegcsoporthoz képest. A 35 év feletti betegcsoportban a fertilizációs rátában nem kaptunk különbséget a két csoport között. Vagyis a 35 év alatti betegcsoportban a Hashimoto thyreoiditis negatív irányban befolyásolja a fertilizációs rátát, de ez a különbség az életkor előrehaladtával elfedődik és ekkor maga az életkor negatív hatása érvényesül, ami a fertilizációs rátában is megnyilvánul.

A TAI negatív betegcsoportban a terhességi ráta 69,56 %, míg a TAI pozitív betegcsoportban a terhességi ráta jóval alacsonyabb, csupán 36,4 % ( $p<0,001$ ). A különbség korra való korrekciót követően is megmaradt ( $p<0,001$ ).

Több tanulmány talált bizonyítékot arra vonatkozóan, hogy a vetelési arány magasabb a Hashimoto thyreoiditises betegcsoportban (85-86). Jelen tanulmányunk ugyanezt támasztja alá. Míg a TAI negatív betegcsoportban a vetelési arány 12,5 %, addig a TAI pozitív

betegcsoportban a vetélési arány 35,48 % ( $p=0,024$ ). A vetélési rátában való különbséget korra való korrekciót követően is ( $p=0,035$ ) megmaradt. A magas vetélési arány magyarázható a csökkent petesejt és embrió minőséggel, a páciensek magasabb életkorával, az ezzel párhuzamosan előforduló endokrinológiai és anatómiai eltérésekkel. Az endometrium autoimmun gyulladáshoz vezető folyamatai ebben a magas vetélési arányban valószínűleg fontos szerepet játszanak, de erre vonatkozóan elegendő bizonyíték, még nem áll rendelkezésre (87). Jelentős különbség adódott az élveszületési rátában a két csoport között, míg a TAI negatív betegcsoportban az élve születési ráta 60,86 %, addig a TAI pozitív betegcsoportban csupán 23,25 % ( $p<0,001$ ), mely különbség korra való korrigálást követően is megmaradt ( $p<0,001$ ). Eredményeink alapján megállapíthatjuk, hogy a reprodukciós egészséget a Hashimoto thyreoiditis alapvetően befolyásolja. A Hashimoto thyreoiditisben szenvedő subklinikai vagy klinikai hypothyreosisos, pajzsmirigy hormon szubsztitúcióban részesülő, in vitro fertilizációs programban résztvevő betegeknél, magasabb átlagéletkorral, alacsonyabb petefészek tartalék kapacitással számolhatunk. Az in vitro fertilizációs kezelés során kevesebb a nyert petesejt szám, mely az IVF kezelés eredményességét alapvetően negatívan befolyásolja. A 35 év alatti Hashimoto thyreoiditisben szenvedő nőknél alacsonyabb a fertilizációs ráta ICSI kezelés során, mely a IVF kezelés kimenetelének sikerességét csökkenti, idősebb nők esetén az életkorból adódó csökkent fertilitás dominanciája érvényesül. A Hashimoto thyreoiditisben szenvedő betegcsoportban alacsonyabb terhességi rátával, magasabb vetélési aránnyal és ennek eredményeként alacsonyabb élveszületési aránnyal számolhatunk. Eredményeink alapján amennyiben Hashimoto thyreoiditisszel kezelt infertilis betegnek IVF- ICSI kezelés javasolt, az életkor mellett a thyroid autoimmunitást is kedvezőtlen reprodukzív indikátorként kell figyelembe venni.

## 7. Összefoglalás

1. Hazai és nemzetközi viszonylatban is újdonságnak tekinthető felmérésünk egyértelműen igazolja az endokrin diszfunkciók halmozott megjelenését és gyakori társulását az IVF programban résztvevő nőknél. A fenti adatokra támaszkodva megalapozott véleményünk az, hogy az IVF programban az alkalmassági vizsgálatok során hangsúlyt kell fektetni az endokrinológiai státusz részletes felmérésére. A legújabb hazai irányelvben írtakkal egyetértésben hangsúlyozzuk annak előnyeit, ha az IVF előtti kivizsgálást és a kezelést végző nőgyógyász endokrinológiai jártassággal is rendelkezik és így az infertilis párnak komplex ellátást tud nyújtani.
2. Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy az endokrinológiai betegség alapvetően befolyásolja az IVF kezelés sikerességét. Így az endokrinológiai eltérés korrekciója nélkülözhetetlen a páciens IVF kezelését megelőzően. Eredményeink szerint a komplex kezelés ellenére sem tudunk az endokrinológiai betegséggel rendelkező betegcsoportban hasonlóan eredményesek lenni, a terhességi rátát illetően, IVF program során, mint az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkezőknél. Ezt a tényt figyelembe véve a vezető IVF indikáció mellett, társuló endokrinológiai eltérés esetén, minél előbb a páciensek IVF programba vételére kell törekedni, a sikeresség érdekében. A kezelés gyorsított ütemezésénél az életkoron túl hangsúlyt fektetve a DOR, az autoimmun thyreoiditis, a hyperprolaktinaemia társulására.
3. Eredményeink alapján megállapíthatjuk, hogy a reprodukciós egészséget a Hashimoto thyreoiditis alapvetően befolyásolja. A Hashimoto thyreoiditisben szenvedő subklinikai vagy klinikai hypothyreosisos, pajzsmirigy hormon szubsztitúcióban részesülő, in vitro fertilizációs programban résztvevő betegeknél, magasabb átlagéletkorral, alacsonyabb petefészek tartalék kapacitással számolhatunk. Az in vitro fertilizációs kezelés során kevesebb a nyert petesejt szám, mely az IVF kezelés eredményességét alapvetően negatívan befolyásolja. A 35 év alatti Hashimoto thyreoiditisben szenvedő nőknél alacsonyabb a fertilizációs ráta ICSI kezelés során, mely a IVF kezelés kimenetelének sikerességét csökkenti, idősebb nők esetén az életkorból adódó csökkent fertilitás dominanciája érvényesül. A Hashimoto thyreoiditises betegcsoportban alacsonyabb terhességi rátával, magasabb vetelési aránnyal és ennek eredményeként alacsonyabb élveszületési aránnyal számolhatunk. Eredményeink alapján amennyiben Hashimoto thyreoiditisszel kezelt infertilis

betegnek IVF- ICSI kezelés javasolt, az életkor mellett a thyroïd autoimmunitást is kedvezőtlen reprodukív indikátorként kell figyelembe venni.

## 8. Summary

1. Endocrine diseases are often present in patients participating in IVF programs with a higher prevalence at elevated age. ART outcome is adversely affected by various underlying concomitant endocrinopathies regardless of optimal treatment and despite proper correction of laboratory parameters. Endocrinological disease has a basic effect on the success of IVF treatment. Therefore, the correction of an endocrinological change is a must prior to the start of IVF treatment.
2. Our results show that despite providing complex treatment, we cannot achieve equally high pregnancy rates in the groups of patients with endocrinological diseases, during the IVF program. Regarding the above fact and to achieve success, patients should be enrolled in the IVF program as soon as possible, paying special attention to DOR, autoimmune thyroiditis and hyperprolactinaemia, and, also, considering the age of the patients.
3. We conclude based on our results that TAI has a major adverse impact on reproductive health. TAI positive patients diagnosed with subclinical or overt hypothyroidism receiving treatment with thyroxine hormone replacement have lower reproductive parameters in the ICSI program. Although TAI positive patients are older and have lower ovarian reserve resulting in a significantly lower number of retrieved oocytes during IVF, after age adjustment the difference disappeared suggesting that age is the major contributing factor. In contrast, although the presence of TAI did not make difference in the overall fertilization rate, after age adjustment we conclude that Hashimoto's thyroiditis negatively impacts fertilization rates in women younger than 35. With increased age the adverse impact of age for the fertilization rate exceeds that of TAI as a contributing factor. A lower clinical pregnancy rate and lower live birth rate can be expected in TAI positive patients, while the higher miscarriage rate can be explained with the higher average age of TAI patients. Normal thyroid function is essential for the success of assisted reproductive techniques (ART). Since thyroid autoimmunity fundamentally affects the outcome of ICSI, it is recommended add autoantibody titers to laboratory tests for assessing thyroid function and screening for autoimmunity in subfertile women. These procedures are especially recommended in cases of subfertile patients having multiple miscarriages or multiple unsuccessful IVF programs (RIF-recurrent implantation failure) in their history. Autoimmune thyroid disease is only considered as a partial indication for in vitro fertilization programs. Based on our results, if IVF treatment is recommended for patients

with Hashimoto thyroiditis, beyond the impact of age the TAI also must be taken into account as a contributing factor of diminished reproductive indicators.

## 9. Irodalomjegyzék

1. Maturation in vitro of human ovarian oocytes, R. G. Edwards *The Lancet* 1965 Vol. 286 Issue 7419 Pages 926-929 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(65\)92903-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(65)92903-X)  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067366592903X>
2. Ministry of Human Resources. Guideline for the evaluation of infertility and subfertility, and of the assisted reproductive technologies. [Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve az infertilitás és subfertilitás kivizsgálásáról és az asszisztált reprodukciós kezelésekről.] *Eü Közl.* 2021; (LXXI)4: 399–441. [Hungarian] <http://www.kozlonyok.hu/kozlonyok/Kozlonyok/6/PDF/2021/4.pdf> [accessed: October 15, 2021]
3. Népbetegség a meddőség mégis tabuként kezeljük  
"[https://magyarnemzet.hu/publicapi/hu/rss/magyar\\_nemzet/articles](https://magyarnemzet.hu/publicapi/hu/rss/magyar_nemzet/articles)
4. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018;62:2–10. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>.
5. Taylor HS, Pal L, Seli E. (eds.) Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility. 9th edn. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2019.
6. Devine K, Mumford SL, Wu M, et al. Diminished ovarian reserve in the United States assisted reproductive technology population: diagnostic trends among 181,536 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System. *Fertil Steril.* 2015; 104: 612–619. e3.
7. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2015: assisted reproductive technology, national summary report. US Dept of Health and Human Services,
8. Aoki Y, Belin RM, Clickner R, et al. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002). *Thyroid* 2007; 17: 1211–1223.
9. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, et al. Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 1853–1878.
10. Busnelli A, Paffoni A, Fedele L, et al. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2016; 22: 775–790.

11. Venables A, Wong W, Way M, et al. Thyroid autoimmunity and IVF/ICSI outcomes in euthyroid women: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020; 18: 120.
12. Azziz R, Carmina E, Chen Z, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16057.
13. Miyai K, Ichihara K, Kondo K, Mori S. Asymptomatic hyperprolactinaemia and prolactinoma in the general population – Mass screening by paired assays of serum prolactin. *Clin Endocrinol* 1986; 25: 549–554. 2. Souter I, Baltagi LM, Toth TL, Petrozza JC. Prevalence of hyperprolactinemia and abnormal magnetic resonance imaging findings in a population with infertility. *Fertil Steril* 2010; 94: 1159–1162.
14. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692
15. Skakkebaek NE, Lindahl-Jacobsen R, Levine H, Andersson AM, Jørgensen N, Main KM, Lidegaard Ø, Priskorn L, Holmboe SA, Bräuner EV, Almstrup K, Franca LR, Znaor A, Kortenkamp A, Hart RJ, Juul A. Environmental factors in declining human fertility. *Nat Rev Endocrinol*. 2022 Mar;18(3):139-157. doi: 10.1038/s41574-021-00598-8. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34912078.
16. Bucci I, Giuliani C, Di Dalmazi G, Formoso G, Napolitano G. Thyroid Autoimmunity in Female Infertility and Assisted Reproductive Technology Outcome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 May 26;13:768363. doi: 10.3389/fendo.2022.768363. PMID: 35721757; PMCID: PMC9204244.
17. McLachlan SM, Rapoport B. Thyroid peroxidase as an autoantigen. *Thyroid*. 2007 Oct;17(10):939-48. doi: 10.1089/thy.2007.0169. PMID: 17822378.
18. Vissenberg R, Manders VD, Mastenbroek S, Fliers E, Afink GB, Ris-Stalpers C, Goddijn M, Bisschop PH. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Hum Reprod Update*. 2015;21(3):378-87. doi: 10.1093/humupd/dmv004.
19. Maruo T, Matsuo H, Mochizuki M. Thyroid hormone as a biological amplifier of differentiated trophoblast function in early pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1991;125:58-66. doi: 10.1530/acta.0.1250058.
20. Kim CH, Ahn JW, Kang SP, Kim SH, Chae HD, Kang BM. Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with

- subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2011 Apr; 95(5): 1650–4
21. Monteleone P, Parrini D, Faviana P, Carletti E, Casarosa E, Uccelli A, Cela V, Genazzani AR, Artini PG. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. *Am J Reprod Immunol*. 2011;66(2):108-14. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00961.x.
  22. Kushnir VA, Solouki S, Sarig-Meth T, Vega MG, Albertini DF, Darmon SK, Deligdisch L, Barad DH, Gleicher N. Systemic Inflammation and Autoimmunity in Women with Chronic Endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2016 ;75(6):672-7. doi: 10.1111/aji.12508.
  23. Stagnaro-Green A, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004; 18:167-81. doi: 10.1016/j.beem.2004.03.007.
  24. Busnelli A, Paffoni A, Fedele L, Somigliana E. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2016; 22:775-90. doi: 10.1093/humupd/dmw019.
  25. Venables A, Wong W, Way M, Homer HA. Thyroid autoimmunity and IVF/ICSI outcomes in euthyroid women: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020; 25;18(1):120. doi: 10.1186/s12958-020-00671-3.
  26. Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. *Eur Thyroid J*. 2021;9(6):281-295. doi: 10.1159/000512790.
  27. Stein ZA, A woman's age: childbearing and child rearing, *Am J Epidemiol* 121:327, 1985.
  28. Leövey A., Nagy V. E., Paragh Gy., Rác K., Az endokrin és anyagcsere-betegségek gyakorlati kézikönyve. p: 392-393.
  29. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Cifkova R, de Muinck Keizer-Schrama S, Hogervorst E, Janse F, Liao L, Vlaisavljevic V, Zillikens C, Vermeulen N. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016 May;31(5):926-37. doi: 10.1093/humrep/dew027
  30. Taylor HS, Pal L, Seli E eds. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 9th edn. 2020. Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA p: 978-980.

31. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19:41-7. doi: 10.1093/humrep/dew218
32. Li Y, Chen C, Ma Y, Xiao J, Luo G, Li Y, Wu D. Multi-system reproductive metabolic disorder: significance for the pathogenesis and therapy of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Life Sci* 2019; 228:167-175. doi: 10.1016/j.lfs.2019.04.046
33. Liu Q, Tang B, Zhu Z, Kraft P, Deng Q, Stener-Victorin E, Jiang X. A genome-wide cross-trait analysis identifies shared loci and causal relationships of type 2 diabetes and glycaemic traits with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia*. 2022 Sep;65(9):1483-1494. doi: 10.1007/s00125-022-05746-x. Epub 2022 Jun 30. PMID: 35771237; PMCID: PMC9345824.
34. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3078-3082.
35. Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, Legro RS, Franks S, Moran LJ, Boyle J, Teede HJ. Polycystic ovary syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Sep;10(9):668-680. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00163-2. Epub 2022 Aug 4. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Nov;10(11):e11. PMID: 35934017.
36. Bonakdaran S, Milani N, Khorasani ZM, Hosseinzadeh M, Kabiri M. Is There a Relation between Hypothyroidism and Polycystic Ovary Syndrome and its Metabolic Components? *Curr Diabetes Rev*. 2023;19(2):103-110. doi: 10.2174/1573399818666220426090324. PMID: 35980060.
37. Peddemul A, Tejovath S, Hassan D, K Patel K, Sikandar R, Kahlon SS, Nair S, Mostafa JA. Influence of Subclinical Hypothyroidism on Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Literature Review. *Cureus*. 2022 Aug 27;14(8):e28468. doi: 10.7759/cureus.28468. PMID: 36176844; PMCID: PMC9511984.
38. Romitti M, Fabris VC, Ziegelmann PK, Maia AL, Spritzer PM. Association between PCOS and autoimmune thyroid disease: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Connect*. 2018; 26; 7:1158-1167. doi: 10.1530/EC-18-0309.
39. Kowalczyk K, Franik G, Kowalczyk D, Pluta D, Blukacz Ł, Madej P. Thyroid disorders in polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017; 21:346-360.
40. Serin AN, Birge Ö, Uysal A, Görar S, Tekeli F. Hashimoto's thyroiditis worsens ovaries in polycystic ovary syndrome patients compared to Anti-Müllerian hormone levels. *BMC Endocr Disord*. 2021;9;21(1):44. doi: 10.1186/s12902-021-00706-9.

41. Ho CW, Chen HH, Hsieh MC, Chen CC, Hsu SP, Yip HT, Kao CH. Increased Risk of Polycystic Ovary Syndrome and It's Comorbidities in Women with Autoimmune Thyroid Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17:2422. doi: 10.3390/ijerph17072422.
42. Thakre N, Homburg R. A review of IVF in PCOS patients at risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019 Sep;14(5):315-319. doi: 10.1080/17446651.2019.1631797. Epub 2019 Jun 26. PMID: 312
43. Abbara, A., et al., Interpretation of Serum Gonadotropin Levels in Hyperprolactinaemia. *Neuroendocrinology*, 2018. 107(2): p. 105-113.
44. Leövey A., Nagy V. E., Paragh Gy., Rácz K., Az endokrin és anyagcsere-betegségek gyakorlati kézikönyve. p: 73.
45. Duan Y, Liu X, Hou W, Deng M, Gao J, Zhou C, Xu Y. No impact of treated hyperprolactinemia on cumulative live birth rate and perinatal outcomes in in vitro fertilization-embryo transfer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019 Jul;45(7):1236-1244. doi: 10.1111/jog.13957. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30932283
46. Ng, S.M., K.M. Stepien, and A. Krishan, Glucocorticoid replacement regimens for treating congenital adrenal hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020. 3(3): p. Cd012517.
47. Leövey A., Nagy V. E., Paragh Gy., Rácz K., Az endokrin és anyagcsere-betegségek gyakorlati kézikönyve. p: 129-130.
48. Leövey A., Nagy V. E., Paragh Gy., Rácz K., Az endokrin és anyagcsere-betegségek gyakorlati kézikönyve. p: 119-125.
49. Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. *Eur Thyroid J*. 2021;9(6):281-295. doi: 10.1159/000512790.
50. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19:41-7. doi: 10.1093/humrep/dew218
51. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:4565-4592. doi: 10.1210/jc.2013-2350
52. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ. International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-

- based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2018; 33: 1602-1618. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004
53. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011; 26:1616-1624. doi: 10.1093/humrep/der092
54. Almog B, Shehata F, Shalom-Paz E, et al. Age-related normogram for antral follicle count: McGill reference guide. *Fertil Steril* 2011; 95:663-666. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.08.047
55. Fritz MA, Speroff L. (eds.) *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 8th edn. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2011.
56. Leövey A., Nagy V. E., Paragh Gy., Rác K., *Az endokrin és anyagcsere-betegségek gyakorlati kézikönyve*. p: 96.
57. Leövey A., Nagy V. E., Paragh Gy., Rác K., *Az endokrin és anyagcsere-betegségek gyakorlati kézikönyve*. p: 677.
58. Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, Ven 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*. 2016 Jun;22(4):532-3. doi: 10.1093/humupd/dmw003. Epub 2016 Feb 22. Erratum for: *Hum Reprod Update*. 2011 Sep-Oct;17(5):605-19. PMID: 26906092.
59. Romitti M, Fabris VC, Ziegelmann PK, et al. Association between PCOS and autoimmune thyroid disease: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Connect*. 2018; 7: 1158–1167
60. Kamel A, Halim AA, Shehata M, et al. Changes in serum prolactin level during intracytoplasmic sperm injection, and effect on clinical pregnancy rate: a prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018; 18: 141.
61. Taylor HS, Pal L, Seli E. (eds.) *Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 9th edn. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2019.
62. Herman T, Török P, Laganà AS, et al. In vitro fertilization treatment of a patient with primary partial empty sella and other co-factors. *Obstet Gynecol Cases Rev*. 2020; 7: 174.
63. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastrebof AM, Nadolsky K, Pessah-Pollack R, Plodkowski R. Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines American Association of Clinical Endocrinologists and American

- College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract.* 2016;22(3):1–203. <https://doi.org/10.4158/EP161365.GL>.
64. Cohen J, Chabbert-Buffet N, Darai E. Diminished ovarian reserve, premature ovarian failure, poor ovarian responder—a plea for universal definitions. *J Assist Reprod Genet.* 2015; 32:1709–12. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0595-y>
  65. Safarian GK, Gzgzyan AM, Dzhemlikhanova Lyailya K, Niauri DA. Does subclinical hypothyroidism and/or thyroid autoimmunity influence the IVF/ICSI outcome? Review of the literature *Gynecol Endocrinol.* 2019;35:56–9. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1653564>.
  66. Cramer DW, Sluss PM, Powers RD, McShane P, Ginsburgs ES, Hornstein MD, Vitonis AF, Barbieri RL. Serum prolactin and TSH in an in vitro fertilization population: is there a link between fertilization and thyroid function. *J Assist Reprod Genet.* 2003;20:210–5. <https://doi.org/10.1023/a:1024151210536>.
  67. Mintziiori G, Goulis DG, Kolibianakis EM. Thyroid function and IVF outcome: when to investigate and when to intervene. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016;28:191–7. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000263>.
  68. Vuong LN, Ho VNA, Ho TM, Dang VQ, Phung TH, Giang NH, Le AH, Pham TD, Wang R, Norman RJ, Smitz J, Gilchrist RB, Mol BW. Effectiveness and safety of in vitro maturation of oocytes versus in vitro fertilisation in women with high antral follicle count: study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2018;8:e023413. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023413>.
  69. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31(5):926–37. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew027>
  70. Blumenfeld Z. What is the best regimen for ovarian stimulation of poor responders in ART/IVF. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:192. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00192>.
  71. Grisendi V, Mastellari E, La Marca A. Ovarian reserve markers to identify poor responders in the context of Poseidon classification. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:281. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00281>.

72. Yun BH, Kim G, Park SH, Noe EB, Seo SK, Cho S, Choi YS, Lee BS. In vitro fertilization outcome in women with diminished ovarian reserve. *Obstet Gynecol Sci.* 2017;60:46–52. <https://doi.org/10.5468/ogs.2017.60.1.46>
73. Poppe K, Velkeniers B, Glinooer D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4:394-405. doi: 10.1038/ncpendmet0846.
74. Negro R, Mangieri T, Coppola L, Presicce G, Casavola EC, Gismondi R, Locorotondo G, Caroli P, Pezzarossa A, Dazzi D, et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Hum Reprod.* 2005; 20:1529-33. doi: 10.1093/humrep/deh843.
75. Hart RJ. Physiological Aspects of Female Fertility: Role of the Environment, Modern Lifestyle, and Genetics. *Physiol Rev.* 2016;96:873-909. doi: 10.1152/physrev.00023.2015.
76. Romitti M, Fabris VC, Ziegelmann PK, Maia AL, Spritzer PM. Association between PCOS and autoimmune thyroid disease: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Connect.* 2018; 26; 7:1158-1167. doi: 10.1530/EC-18-0309.
77. Kowalczyk K, Franik G, Kowalczyk D, Pluta D, Blukacz Ł, Madej P. Thyroid disorders in polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017; 21:346-360.
78. Serin AN, Birge Ö, Uysal A, Görar S, Tekeli F. Hashimoto's thyroiditis worsens ovaries in polycystic ovary syndrome patients compared to Anti-Müllerian hormone levels. *BMC Endocr Disord.* 2021;9;21(1):44. doi: 10.1186/s12902-021-00706-9.
79. Ho CW, Chen HH, Hsieh MC, Chen CC, Hsu SP, Yip HT, Kao CH. Increased Risk of Polycystic Ovary Syndrome and Its Comorbidities in Women with Autoimmune Thyroid Disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17:2422. doi: 10.3390/ijerph17072422.
80. Novosad JA, Kalantaridou SN, Tong ZB, Nelson LM. Ovarian antibodies as detected by indirect immunofluorescence are unreliable in the diagnosis of autoimmune premature ovarian failure: a controlled evaluation. *BMC Womens Health.* 2003;17; 3:2. doi: 10.1186/1472-6874-3-2.
81. Goswami R, Marwaha RK, Goswami D, Gupta N, Ray D, Tomar N, Singh S. Prevalence of thyroid autoimmunity in sporadic idiopathic hypoparathyroidism in comparison to type 1 diabetes and premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4256-9. doi: 10.1210/jc.2006-1005.

82. Warren BD, Kinsey WK, McGinnis LK, Christenson LK et al. Ovarian autoimmune disease: clinical concepts and animal models. *Cell Mol Immunol.* 2014;11:510-21. doi: 10.1038/cmi.2014.97.
83. 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;30:1690-6. doi: 10.1093/humrep/dev089.
84. Bobak L, Bobakova D, Vaczy Z, Rosocha J, Halagovec A. Incidence of antibodies in women after failure of assisted reproduction. *Bratisl Lek Listy.* 2014;115(3):145-9. doi: 10.4149/bll\_2014\_031.
85. Negro R, Formoso G, Coppola L, Presicce G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D. Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: the role of autoimmunity and thyroid function. *J Endocrinol Invest.* 2007;30:3-8. doi: 10.1007/BF03347388.
86. Poppe K, Glinoeer D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update.* 2003;9:149-61. doi: 10.1093/humupd/dmg012.
87. Zeng S, Liu X, Liu D, Song W. Research update for the immune microenvironment of chronic endometritis. *J Reprod Immunol.* 2022;152:103637. doi: 10.1016/j.jri.2022.103637.

## 10. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki Prof. Dr. Jakab Attilának, aki a tudományos munkámat irányította és segítette.

Köszönetemet fejezem ki a DE KK ARC Igazgatójának, Dr. Tándor Zoltánnak, az egykori Igazgatójának Dr. Bodnár Bélának, hogy munkámat támogatták.

Köszönöm Antonio Simone Lagana és munkatársai segítségét és együttműködését a tudományos munkám során.

Köszönöm a Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Endokrin munkacsoportjának a páciensek kivizsgálásában nyújtott segítségét és a tudományos munkámban való közreműködését.

Köszönöm a Belgyógyászati Klinika Endokrinológusainak a betegeink kivizsgálásában és kezelésében nyújtott segítségét.

Szeretném megköszönni Dr. Bacskó György Osztályvezető Főorvos Úr támogatását, a DE KK Kenézy Campusának Endokrinológiai Szakrendelésén való kivizsgálási folyamatok biztosításában.

Köszönetemet fejezem ki Prof. Dr. Nagy V. Endre Professzor Úrnak az endokrinológiai jártasságom megszerzésében, Dr. Jenei Katalinnak az endokrinológiai tudásom mélyítésében játszott fontos szerepéért.

Köszönetem fejezem ki a DE KK ARC biológusainak, dolgozóinak, akik a munkám eredményességéhez nagyban hozzájárultak.

Köszönetemet fejezem ki Dr. Kardos Lászlónak és Dr. Katkó Mónikának a statisztikai elemzésben való közreműködésért.

Köszönetemet fejezem ki Dr. Rayan Chakranak, Dr. Boruzs Klárának, akik a tudományos adatok feldolgozásában segítségemre voltak.

Szeretném megköszönni férjemnek, Dr. Török Péternek a segítségét és türelmét, ami nélkül a tudományos munkám nem valósulhatott volna meg.

Szeretném megköszönni családomnak és a barátaimnak a munkám során biztosított nyugodt háttérrel és támogatást.

## 11. Függelék



**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400  
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/14/2024.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Herman Tünde  
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Herman, T.**, Török, P., Laganà, A. S., Chiantera, V., Venezia, R., Jakab, A.: Hashimoto's thyroiditis negatively influences ICSI outcome in euthyroid women on T4 substitution therapy; a retrospective study.  
*Gynecol. Obstet. Invest. [Epub ahead of print]*, 2024.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-3227758/v1>  
IF: 2.1 (2022)
2. **Herman, T.**, Csehely, S., Orosz, M., Bhattoa, H. P., Deli, T., Török, P., Laganà, A. S., Chiantera, V., Jakab, A.: Impact of endocrine disorders on IVF outcomes: results from a large, single-centre, prospective study.  
*Reprod. Sci.* 30 (6), 1878-1890, 2023.  
DOI: <https://doi.org/10.1007/s43032-022-01137-0>  
IF: 2.9 (2022)

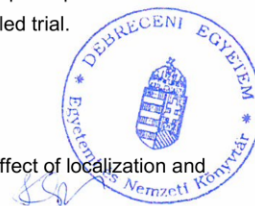
### További közlemények

3. Gullo, G., Cucinella, G., Chiantera, V., Dellino, M., Cascardi, E., Török, P., **Herman, T.**, Garzon, S., Uccella, S., Laganà, A. S.: Fertility-Sparing Strategies for Early-Stage Endometrial Cancer: Stepping towards Precision Medicine Based on the Molecular Fingerprint.  
*Int. J. Mol. Sci.* 24 (1), 1-5, 2023.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24010811>  
IF: 5.6 (2022)
4. **Herman, T.**, Csehely, S., Orosz, M., Bhattoa, H. P., Deli, T., Török, P., Jakab, A.: Endokrin kórképek előfordulása és társulása in vitro fertilizációs programban részt vevő nők körében.  
*Orv. hetil.* 163 (18), 712-719, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2022.32372>  
IF: 0.6





5. Berczi, A., Sakamoto, S., Csehely, S., **Herman, T.**, Jakab, A.: Genetic concerns and other offspring health safety issues of assisted reproduction: a literature review = Az asszisztált reprodukcióval fogant terhességeivel és az abból született utódok genetikai, valamint egyéb betegségeivel kapcsolatos ismeretek - irodalmi áttekintés.  
*Magyar Androl.* 2022 (1), 15-27, 2022.
6. Lőrincz, J., Vitale, S. G., Barna, S., Dinkó, F., Riemma, G., **Herman, T.**, Nagyházi, O., Lampé, R., De Franciscis, P., Török, P.: Hystero-salpingo scintigraphy for fallopian tubal patency assessment: results from a prospective study.  
*Minim. Invasive Ther. Allied Technol.* 31 (5), 797-802, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/13645706.2021.1986845>  
IF: 1.7
7. Boldogh, B. Z., **Herman, T.**, Lipták, M. G., Lampé, R., Gergely, P., Török, P.: Új diagnosztikus eljárások szerepe a meddőség kivizsgálásában.  
*Magy Noorv Lapja.* 84 (4), 186-193, 2021.
8. Török, P., Molnár, S., **Herman, T.**, Singh, J., Lampé, R., Riemma, G., Vitale, S. G.: Fallopian tubal obstruction is associated with increased pain experienced during office hysteroscopy: a retrospective study.  
*Updates Surg.* 72 (1), 213-218, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13304-020-00712-x>  
IF: 2.797
9. **Herman, T.**, Török, P., Laganà, A. S., Jakab, A.: In Vitro Fertilization Treatment of a Patient with Primary Partial Empty Sella and Other Co-Factors.  
*Obstet Gynecol Cases Rev.* 7 (5), 1-6, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.23937/2377-9004/1410174>
10. Lőrincz, J., Molnár, S., **Herman, T.**, Vitale, S. G., Singh, J., Lampé, R., Kardos, L., Török, P.: Predictive value of bubble sign for tubal patency during office hysteroscopy.  
*Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 253, 58-60, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.048>  
IF: 2.435
11. Török, P., **Herman, T.**, Lőrincz, J., Molnár, S., Lampé, R., Póka, R.: Suprapubic pressure facilitates the procedure of office hysteroscopy: a randomized controlled trial.  
*J. Obstet. Gynaecol. Res.* 45 (3), 640-644, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jog.13848>  
IF: 1.392
12. Lőrincz, J., Molnár, S., Jakab, A., **Herman, T.**, Singh, J., Török, P.: The effect of localization and histological verification of endometrial polyps on infertility.  
*Arch. Gynecol. Obstet.* 300 (1), 217-221, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-019-05155-3>  
IF: 2.283





13. **Herman, T., Vad, S., Ajzner, É., Balogh, I., Boda, Z., Pfliegler, G., Póka, R.:** Terhességi és gyermekágyi thrombosis kockázatát befolyásoló tényezők faktor V Leiden-hordozók körében: szelektív profilaxis indikációi.  
*Magyar Nőorv. L.* 67, 299-306, 2004.

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 21,807**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 5**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2024.01.17.



