DOKTORI PhD értekezés tézisei

Dr. Herman Tünde

Női endokrinológiai betegségek előfordulása és jelentősége az in vitro fertilizációs eljárásoknál

Témavezető: Prof. Dr. Jakab Attila

DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK

DOKTORI ISKOLA

2024

Női endokrinológiai betegségek előfordulása és jelentősége az in vitro fertilizációs eljárásoknál

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében

a Klinikai Orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Herman Tünde

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok doktori iskolája

Konzervatív orvostudományok és klinikai vizsgálatok programja keretében

Témavezető: Prof. Dr. Jakab Attila

Az értekezés bírálói:

Dr. Berta Eszter, PhD

Dr. Zeke József, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Illés Árpád, az MTA doktora

tagok: Dr. Berta Eszter, PhD

Dr. Zeke József, PhD

Prof. Dr. Nagy V. Endre, az MTA doktora

Dr. Sipos Miklós, PhD

Az értekezés védésének időpontja:
Debreceni Egyetem ÁOK, Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet tanterme
2024. április 25.13:00

1. Bevezetés

A meddőség napjainkban népbetegségnek számít. Az szubfertilitás a gyermekre vágyó párok 15-20 %-át érinti, Magyarországon 200 ezer pár lehet érintett. Az életvitelünk, a táplálkozási szokásaink megváltozásával, a negatív környezeti hatások érvényesülésével, a gyermekvállalás 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 rendellenességei (petevezeték elzáródás, endometriózis) jelentették, majd az intracitoplazmatikus spermium injektálás (ICSI) bevezetésével hatékony módszerré vált a mind gyakoribb andrológiai eredetű meddőség kezelésében is.

A késői gyermekvállalás emelkedésével mára 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 (diminised 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. Az endokrin betegségek leggyakrabban anovulációt okozva tehetők felelőssé az infertilitásért, mely az endokrin háttér rendezésével és ovuláció indukciós eljárásokkal többnyire kezelhető. Az ovulációs diszfunkciót, krónikus anovulációt okozó endokrin eltérések (pajzsmirigy diszfunkció, policisztás ovárium szindróma – PCOS, inzulin rezisztencia- IR, hyperprolaktinaemia, hypogonadotrop hypogonadizmus, congenitális adrenalis hyperplasia - CAH) önmagukban nem képezik az IVF indikációját, de társulásuk rontja az IVF prognózisát és korrekciójuk szükséges az ART kezelés előtt az optimális kimenetelhez. Kevés adat áll rendelkezésre ugyanakkor annak megítélésére, hogy az endokrinopathia társulása milyen mértékben befolyásolja az ART kezelés sikerességét.

2. A tanulmány célja

1. Vizsgáltuk a különböző endokrinológiai eltérések előfordulási gyakoriságát és azok társulását az IVF programban résztvevő nőknél és megoszlásukat az elsődleges IVF indikációk szerint.
2. Az endokrinológiai betegség diagnózisának felállítását követőn megkezdtük 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, kontroll csoportként az endokrinológiai eltérés nélküli betegek 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), szexual 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 hatására irányult. A vizsgálati csoportba a Hashimoto thyreoiditisben, subklinikai vagy klinikai hypothyreosisban szenvedő, thyroxin szubsztitúcióban részesülő, 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 vetélési arányt és az élve születési arányt.

4. Anyagok és módszerek

Tanulmányunkban 231 in vitro fertilizációs programba jelentkező pár nőtagjának (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 szerint macro-prolaktin (macro-PRL), TSH, fT3, fT4, TPOAb, TGAb, 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 BMI meghatározást végeztünk, 25 feletti BMI esetén túlsúlyt, 30 feletti BMI esetén obezitást állapítottunk meg.

Vizsgáltuk a betegek lipid-paramétereit: koleszterin, triglycerid.

A pajzsmirigy betegségek körébe a (szubklinikai vagy overt-klinikai) hypothyreosist, Hashimoto thyreoiditist, hyperthyreosist és a pajzsmirigy göbös vagy daganatos betegségeit vettük. Thyroid autoimmunitást a TPOAb vagy a TGAb emelkedett értéke alapján véleményeztünk.

A policisztás ovárium szindróma diagnózisának felállítása a 2003-as rotterdami konferencián meghatározott kritériumok alapján történt. 3 kritériumból 2 megléte esetén teljesülnek a diagnosztikus feltételek:

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

A DOR diagnózisának felállítása a bolognai kritériumoknak megfelelően történt női nemi hormonok (FSH, LH, E2), AMH együttes meghatározással. DOR-t diagnosztizáltunk 1,1 ng/ml alatti AMH és 10 U/L feletti FSH érték esetén.

A hyperprolaktinaemia diagnózisát emelkedett PRL érték esetén a makro-PRL arány ismeretében állítottuk fel, 100 ng/ml feletti értéknél sella MRI vizsgálatot kértünk.

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

A centrális hypogonadotrop hypogonadizmus differenciál diagnosztikája az agyalapi mirigy hormonelválasztásának (FSH, LH, TSH, ACTH, GH, PRL) meghatározásával, koponya és sella MR vizsgálatokkal történt.

Az ovárium hyperstimulációs kezelés GnRH antagonista protokoll szerint végeztük rec. FSH készítménnyel. 13 mm-es legnagyobb tüszőméret esetén cetrorelix acetate kezelést is kezdtünk, 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 hormonszintet ellenőriztünk.

Statisztikai elemzések

Az adataink elemzéséhez leíró statisztikákat alkalmaztunk. 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 kimenetelek) vagy additív különbség (folytonos kimenetelek) 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

5.1. Az IVF kezelés vezető indikációi

A vizsgálatban résztvevő 231 betegnél az IVF vezető indikációját gyakorisági sorrendben: 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. 161 betegnél (69,7%, átlagéletkor: 35 év, range: 19-45 év) találtunk endokrinológiai eltérést a kivizsgálás során, 70 beteg endokrinológiai szempontból negatívnak bizonyult (átlagéletkor: 32 év, range: 21-44 év). Az IVF vezető indikációját 87 esetben képezte az anovulációs diszfunkció, 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. Endokrinológiai volt a vezető indikáció 37,5%-ban, de további 32%-ban (n=74) is találtunk endokrin eltérést.

5.2. Egyes endokrinológiai kórképek prevalenciája az IVF programban résztvevő nők körében

A vizsgálatban résztvevők (n=231) 32,5 %-ánál pajzsmirigy betegséget (n=75) diagnosztizáltunk. Ezen belül is Hashimoto thyroiditis 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 centrális eredetű hypogonadotrop hypogonadismus (n=2), 0,62 %-ánál CAH (n=1) igazolódott.

5.3. Pajzsmirigy betegség

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

5.4. 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 találtunk egyéb endokrin eltérést (n=39) a DOR mellett. A DOR betegek 38,18 %-ában pajzsmirigy betegség (n=21) volt jelen, ez 12,72 %-ban autoimmunitás nélküli klinikai 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. 29,1 %-ban nem találtunk a DOR mellett egyéb endokrinológiai eltérést.

5.5. 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), ami 20 %-ban hypothyreosis (n=7) és 20%-ban Hashimoto thyreoiditis (n=7) volt. Hyperprolaktinaemia 17,14 %-ban volt jelen (n=6) PCOS mellett.

5.6. Hyperprolaktinaemia

A hyperprolaktinaemia a teljes beteganyag 13,4 %-át és az endokrinológiai beteganyag 19,25 %-át érinti (n=31). A hyperprolaktinaemiás betegek 12,9 %-ánál találtunk 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). PCOS és DOR egyaránt 19,4 %-ban társult (n=6 és n=6) hyperprolaktinaemiához. Szintén 19,4 %-ban (n=6) a prolaktin túltermelődés hátterében gyógyszeres terápia állt (antiepileptikum th. 1 eset, antidepresszáns th. 2 eset, antihypertenzív th. 3 eset). A hyperprolaktinaemiára a betegek 48,38 %-ánál nem találtunk egyértelmű okot, így ezeket funkcionális hyperprolaktinaemiásoknak (n=15) tekintjük.

5.7. 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.

5.8. Congenitalis adrenalis hyperplasia (CAH)

CAH irányába három beteg kivizsgálását kezdtük meg, de a ritka kórkép csak egy beteg esetében igazolódott, andrológiai vezető indikációhoz társulva.

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

Az endokrinológiai eltéréssel rendelkezők átlagéletkora és BMI-je szignifikánsan magasabb.
A szérum triglycerid szint szignifikánsan magasabb az endokrinológiai betegcsoportban, a kontroll csoporthoz képest. A szérum koleszterinszintben nem találtunk különbséget a két csoport között. Az endokrinológiai eltéréssel rendelkező betegcsoportban az AMH érték szignifikánsan alacsonyabb. Az endokrinológiai eltéréssel rendelkező betegcsoportban az FSH érték szignifikánsan magasabb. AZ LH, E2, prolaktin, TSH, fT3, fT4, TT, DHEAS, androsztendion, 17-OHP, SHBG értékekben nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között.
Az OGTT paramétereiben a 0. perces glükóz, a 0. perces inzulin, a 120. perces glükóz és a 120. perces inzulin érték szignifikánsan magasabbnak adódott az endokrinológiai eltéréssel rendelkező betegcsoportban. A D-vitamin szintet illetően nem volt szignifikáns különbség.
Az elvégzett ciklusszámban nem találtunk különbséget a két csoport között. A nyert petesejt szám alacsonyabb az endokrinológiai eltéréssel rendelkező csoportban, a kontroll csoporthoz képest. A terhességi ráta alacsonyabbnak bizonyult az endokrinológiai eltéréssel rendelkező betegcsoportban, az endokrinológiai eltérés nélküli betegcsoporthoz képest (34,14 % vs. 61,43 %; p=0.003). A különbség az életkorra való korrigálást követő elemzésnél is szignifikáns maradt (p=0,0151).

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

Az átlagéletkor a PCOS betegcsoportban szignifikánsan alacsonyabb, az endokrinológiai eltérés nélküli betegcsoporthoz képest. A BMI szignifikánsan magasabb a PCOS-es betegcsoportban. A PCOS betegcsoport koleszterinszintjében nem találtunk különbséget a kontroll csoporthoz képest. A triglycerid szint a PCOS-es betegcsoportban szignifikánsan magasabb. A PCOS-es betegcsoport AMH értéke szignifikánsan magasabb, mint a kontroll csoporté. Az FSH érték szignifikánsan alacsonyabb a PCOS betegcsoportban, az endokrinológiai eltérés nélküli betegcsoporthoz képest. Az LH érték szignifikánsan magasabb a PCOS betegcsoportban. Az induló E2, prolaktin szintben nem adódott szignifikáns különbség a két betegcsoportban. A pajzsmirigy funkcióban (TSH, fT3, fT4) nem találtunk különbséget a két csoport között. Androgén hormonok közül a total testosteron szignifikánsan magasabb a PCOS betegcsoportban, a kontroll csoporthoz képest. A PCOS-es betegcsoportban az éhomi glükóz, éhomi inzulin szignifikánsan magasabb a kontroll csoporthoz képest. Nem volt szignifikáns különbség a D- vitamin szintekben a két csoport között. A nyert petesejt szám, IVF kezelés során, a PCOS-es beteganyagban nem különbözött, az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkező betegcsoporthoz képest.

Első vizsgálataink alapján a terhességi rátára (40,0% vs. 61,43 %; p=0,061) vonatkozóan nem láttunk szignifikáns különbséget a PCOS és a kontroll csoport között. Az összehasonlítást elvégezve korra való korrigálást követően a különbség szignifikánsan alacsonyabbnak adódott (p=0,0027) a 35 év alatti PCOS-es korcsoportban. A 35 év feletti PCOS betegcsoportban a terhességi rátában, korra való korrigálást követően sem adódott szignifikáns különbség (p=0,26).

5.11. A hypothyreosisos (TAI nélküli) betegcsoport (n=15) és a kontroll csoport (n=70) klinikai jellemzőinek összehasonlítása

A hypothyreosisos betegek szignifikánsan magasabb átlagéletkorral rendelkeznek az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkezőkhöz képest. A BMI szempontjából nem találtunk különbséget a két csoport között. Az AMH érték szignifikánsan alacsonyabb a hypothyreosisos betegcsoportban, az endokrinológiai eltérés nélküli betegcsoporthoz képest. Az induló FSH, az LH, az E2, a prolaktin értékekben nem találtunk szignifikáns különbséget a hypothyreosisos betegek és a kontroll csoport között. A pajzsmirigy funkcióban (TSH, fT3, fT4) nem találtunk

szignifikáns különbséget a két csoport között. Androgén hormonok vonatkozásában és az SHBG szintekben sem volt szignifikáns különbség a két csoport között. Az OGTT paramétereiben nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között. A D-vitamin szintekben nem adódott szignifikáns különbség a két csoport között.

A terhesség eléréséhez szükséges ciklusszámban nem találtunk különbséget a két betegcsoport között. A nyert petesejt szám szignifikánsan alacsonyabb volt a hypothyreosisos csoportban a kontroll csoporthoz képest. A hypothyreosisos betegcsoportban a terhességi ráta (33,33% vs. 61,43 %; p=0,83), bár alacsonyabb a kontroll csoporthoz képest, de a különbség nem szignifikáns.

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

A Hashimoto thyreoiditises betegcsoport átlagéletkora szignifikánsan magasabb, az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkező betegcsoporthoz képest. A BMI értékben nem láttunk szignifikáns különbséget a két csoport között. Az AMH érték szignifikánsan alacsonyabb 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, az LH, az E2 értékekben, a prolaktin szintben a kontroll csoporthoz képest.

Pajzsmirigy funkció vonatkozásában elmondható, hogy a TSH és az fT3 értékekben nem adódott szignifikáns különbség, viszont az fT4 érték szignifikánsan magasabb az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkező csoporthoz képest. A Hashimoto thyreoiditises betegek éhomi glükóz és éhomi inzulin értéke szignifikánsan magasabb volt a kontroll csoporthoz képest. A D-vitamin szintekben nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. A terhesség eléréséhez szükséges ciklusszámban nem találtunk szignifikáns különbséget a Hashimoto thyreoiditises betegcsoport és az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkező betegcsoport között. A Hashimoto thyreoiditises betegektől szignifikánsan kevesebb petesejtet nyertünk a kontroll csoporthoz képest.

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

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

Az átlagéletkor és a BMI a DOR betegcsoportban szignifikánsan magasabb az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkező betegcsoporthoz képest. Az AMH érték a DOR betegcsoportban szignifikánsan alacsonyabb, a kontroll csoporthoz képest. Az FSH érték 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 különbséget a DOR csoport és a kontroll csoport között. Az androgén hormonok és az SHBG vonatkozásában nem találtunk szignifikáns különbséget a DOR és a kontroll csoport között. Az OGTT laborparamétereiben a 0. perces glükóz érték és a 120. perces glükóz érték volt szignifikánsan magasabb. D-vitamin szintben nem találtunk különbséget a két vizsgált csoport között.

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

A nyert petesejt szám szignifikánsan alacsonyabb a DOR-os betegcsoportban, az endokrinológiai eltérés nélküli betegcsoporthoz képest.

A terhességi ráta (21,82 vs. 61,43 %; $p<0,001$) szignifikánsan alacsonyabb a DOR betegcsoportban a kontroll csoporthoz képest. A statisztikai elemzéseket korra való korrekciót követően is elvégeztük, a szignifikáns különbség korra való korrigálást követően is megmaradt ($p=0,0109$).

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

Az átlagéletkorban és BMI vonatkozásában nem találtunk szignifikáns különbséget a hyperprolaktinaemiás betegcsoport és az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkező betegcsoport között. Az AMH érték szignifikánsan alacsonyabb a hyperprolaktinaemiás betegcsoportban a kontroll csoporthoz képest. Az FSH, az LH és az E2 értékben nem volt szignifikáns a különbség a hyperprolaktinaemiás csoport és az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkező csoport között. Az induló prolaktin érték szignifikánsan magasabbnak bizonyult a hyperprolaktinaemiás betegcsoportban, az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkező betegcsoporthoz képest. A TSH, fT4, fT3 értékekben nem láttunk szignifikáns különbséget a

hyperprolaktinaemiás betegcsoport és az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkező betegcsoport között. OGTT paraméterekben nem volt szignifikáns a különbség a hyperprolaktinaemiás és az endokrin eltérés nélküli betegcsoportban. A D-vitamin szintben nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. A terhességhez vezető ciklusszám szignifikánsan magasabbnak bizonyult a hyperprolaktinaemiás betegcsoportban a kontroll csoporthoz képest. A nyert petesejtszámban sem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között. A hyperprolaktinaemiás betegcsoportban a terhességi ráta (29,03 % vs. 61,43 %; p=0,005) szignifikánsan alacsonyabb az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkező betegcsoporthoz képest. Korra való korrigálást követően a szignifikáns különbség megmaradt (p=0,0072).

5.15. Hashimoto thyreoiditis hatása az ICSI kezelés kimenetelére, szubklinikai vagy klinikai hypothyreosisban szenvedő, pajzsmirigy hormon szubsztitúcióban részesülő nőknél.

A folliculus aspiráció során nyert petesejt szám szignifikánsan alacsonyabb volt a TAI pozitív betegcsoportban a TAI negatív betegcsoporthoz képest.

A fertilizációs ráta (62,91 % vs. 69,12 %; p=0,12) nem különbözött a TAI pozitív betegcsoportban, a TAI negatív betegcsoporthoz képest. A statisztikai számításokat elvégezve korra való korrekciót követően megállapítható: a 35 év alatti korosztályban szignifikánsan alacsonyabb a fertilizációs ráta a TAI pozitív betegcsoportban a TAI negatív betegcsoporthoz képest, 35 év feletti korosztályban a különbség nem látható a két betegcsoport között.

A klinikai terhességi ráta (36,04 % vs. 69,56 %; p<0,001) szignifikáns alacsonyabb 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 vetélési ráta (35,48 % vs. 12,5 %; p=0,024) szignifikánsan magasabb 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 élve születési ráta (23,25 % vs. 60,86 %; p<0,001) szignifikánsan alacsonyabb a TAI pozitív betegcsoportban, a TAI negatív betegcsoporthoz képest. A különbség korra való korrekciót követően is szignifikáns maradt (p<0,001).

6. Főbb megállapítások és következtetések

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. Az endokrinológiai betegség alapvetően határozza meg az IVF kezelés sikerességét, így az endokrinológiai eltérés korrekciója nélkülözhetetlen a páciens IVF kezelését megelőzően. Eredményeink szerint az IVF program során a komplex kezelés ellenére sem tudunk az endokrinológiai betegséggel rendelkező betegcsoportban hasonlóan eredményesek lenni, a terhességi rátát illetően, mint az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkezőknél. Ezt a tényt figyelembe véve, vezető IVF indikáció mellett, endokrinológiai eltérés esetén, minél előbb a páciensek IVF programba léptetésére kell törekedni, a sikeresség érdekében. A kezelés gyorsított ütemezésénél az életkoron túl hangsúlyt fektetve a DOR, a Hashimoto thyreoiditis és a hyperprolaktinaemia társulására.
3. Eredményeink alapján megállapíthatjuk, hogy a Hashimoto thyreoiditisben szenvedő szubklinikai vagy klinikai hypothyreosisos, pajzsmirigy hormon szubsztitúcióban részesülő, IVF-ICSI 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 IVF-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 vetélési aránnyal és ennek eredményeként alacsonyabb élve születési aránnyal számolhatunk. Eredményeink alapján, amennyiben Hashimoto thyreoiditisszel kezelt infertilis betegnek IVF-ICSI kezelés javasolt, az életkor mellett a thyroid autoimmunitást is kedvezőtlen reproduktív indikátorként kell figyelembe venni.

7. Köszönetnyilvánítás

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

Szeretném megköszönni férjemnek, Dr. Török Péternek, hogy tudományos érdeklődésemet felkeltette és végig támogatta.

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

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

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

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

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.

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 barátaimnak és családomnak a munkám során biztosított nyugodt hátteret és támogatást.

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

DEBRECENI EGYETEM Egyetemi és Nemzeti Könyvtár

5. Berczi, A., Sakamoto, S., Csehely, S., **Herman, T.**, Jakab, A.: Genetic concerns and other offsping 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

DEBRECENI EGYETEM Egyetemi és Nemzeti Könyvtár

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

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.

DEBRECENI EGYETEM Egyetemi és Nemzeti Könyvtár