
Sanja Medenica¹, Miloš Žarković²

TIROIDNA AUTOIMUNOST I REPRODUKCIJA – BIDIREKSIONA VEZA KOJA NASTAVLJA DA INTRIGIRA

Sažetak: Infertilitet predstavlja ozbiljan ne samo zdravstveni već i psiho-socijalni problem današnjice čija učestalost u svetu raste. Tiroidna autoimunost (TAI) je najčešće oboljenje tiroidne žlezde u reproduktivnom periodu koje može uticati i na sponatno začeće, kao i na začeće putem metoda asistirane reprodukcije (ART), ali i na održavanje trudnoće, i biti uzrok brojnih maternalnih i fetalnih komplikacija. Brojne publikacije postoje na temu mehanizama povezanosti TAI i reprodukcije, uz pitanje da li su tiroidna autoantitela isključivo tkivno specifična antitela, da li i kada primeniti suplementaciju levotiroksinom, te da su nam potrebna fundamentalnija istraživanja o direktnom učinku tiroidnih autoantitela, počev od folikulogeneze do embriogeneze i implantacije, kao i postimplantacionog razvoja embriona, ali i sastava folikularne tečnosti kao mikrosredine od enormog značaja za maturaciju jajne ćelije u kojoj tiroidna autoantitela dospevaju preko krvno-folikularne barijere.

Ključne reči: tiroidna autoimunost, infertilitet, asistirana reprodukcija, folikularna tečnost

Uvod

Infertilitet predstavlja ozbiljan ne samo zdravstveni već i psiho-socijalni problem današnjice čija učestalost u svetu raste, obuhvatajući 8–12% parova širom sveta (1). S obzirom na to da su poremećaji tiroidne funkcije veoma česti u reproduktivnom periodu žene za očekivati je da se ova dva entiteta prepliću. Tiroidna autoimunost (TAI) je najčešće oboljenje tiroidne žlezde u reproduktivnom periodu sa učestalošću od 5 do 20% (2). Sa potrebom prevazilaženja problema infertiliteta raste potreba za

¹ Odeljenje za endokrinologiju, Interna klinika, Klinički centar Crne Gore, Medicinski fakultet, Univerzitet Crne Gore, Podgorica, Crna Gora

² Odeljenje za oboljenja štitaste žlezde, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Univerzitetski klinički centar Srbije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

korišćenjem metoda asistirane reprodukcije (ART), a uticaj TAI na spontano začeće, kao i ishode ART-a ostavlja brojne dileme nerešene.

Tiroidna autoimunost i trudnoća – imunološka osnova, potencijalni mehanizmi povezanosti, uloga tiroidnih hormona i moguće komplikacije u vezi sa spontanom začećem

TAI podrazumeva poremećaj imunološke tolerancije na sopstvene antigene. Glavni antigeni u razvoju TAI su tireoglobulin (Tg), tiroidna peroksidaza (TPO) i receptor za tireotropin (TSHR), ređe zastupljeni antigeni natrijum/jodid simporter (NIS) i druge komponente tireocita (2). Antitela na TPO (antiTPO At) i antitela na Tg (antiTg At) ostvaruju citotoksičnu aktivnost (3), tako da razmatranje TAI u kontekstu efekta iste na koncepciju, dominantno se odnosi na prisustvo antiTPO At i/ili antiTg At (1). Pored humoralnog, i celularni imunitet ima veliki značaj u nastanku TAI, a citokini su osnov autoimunog odgovora i imaju niz direktnih i indirektnih efekata koji u konačnici mogu dovesti do destruktivnog tiroiditisa i deterioracije tiroidne funkcije (4). Nemogućnost koncepcije kod žena sa TAI povezana je sa oštećenim humoralnim i celularnim imunim odgovorom (5, 6). Regulatorne T ćelije (Tregs) su podskup CD (*cluster of differentiation*) 4 + T ćelija, čija je uloga u održavanju tolerancije suzbijanjem imunološkog odgovora (7). Ipak, navedene ćelije su disfunkcionalne u TAI (7). U ranim fazama gestacije dolazi do značajnog povećanja *natural killer* (NK) ćelija u decidui usled preraspodele iz periferne krvi, a pod uticajem seksualnih steroida (8). Zapaža se povezanost promena broja i funkcije NK ćelija u neuspehoj koncepciji, ali i rekurentnim spontanom pobačajima, što upućuje na značaj istih u imunomodulaciji između majke i fetusa (9).

Brojne su publikacije na temu povezanosti TAI i subfertiliteta žene, neželjenih ishoda trudnoće začete spontano, kao i udruženost sa brojnim maternalnim i fetalnim komplikacijama (1, 10). Nekoliko hipoteza je predloženo da pojasni bidirekcionu vezu TAI i infertiliteta (11). Prva hipoteza govori u prilog podatka da je gubitak trudnoće posledica autoimune neravnoteže koji rezultuje odbacivanjem 'fetalnog grafta', a tiroidna autoantitela posledica generalizovanog autoimunog odgovora. TAI je često udružena sa tiroidnom disfunkcijom, te se druga hipoteza odnosi na blagu deficijenciju tiroidnih hormona ili smanjenu sposobnost tiroidne žlezde da se adaptira na hormonske promene u trudnoći u miljeu TAI. TAI je povezana sa smanjenom ovarijalnom rezervom i sniženim vrednostima anti-Mullerian hormona (AMH) (12), te sama može biti uzrok odložene koncepcije. Uzimajući u obzir značaj folikularne tečnosti, kao mikrosredine za maturaciju jajnih ćelija, hipoteza folikula jajnika ističe značaj prisustva tiroidnih autoantitela u folikularnoj tečnosti, koja se ne generišu u istoj, nego prelaze krvno-folikularnu barijeru i utiču direktno na kvalitet jajne ćelije

(13). Pokazano je prisustvo TPO na zrelih granuloznim ćelijama, te antiTPO At deluje direktno na maturaciju jajne ćelije, što bi moglo objasniti uticaj lokalne autoimunosti na nivou folikula jajnika. Jedan od najnovijih predloženih modela koji opisuje razvojne stadijume TAI i direktan uticaj na jajnik objašnjava da se isti ostvaruje kroz dve faze: ranu, u kojoj je još uvek intaktna i dovoljna proizvodnja tiroidnih hormona na stimulaciju humanim horionskim gonadotropinom (hCG) i kasnu fazu u kojoj ipak dolazi do deterioracije tiroidne funkcije i neuspevanja da se adekvatno odgovori na stimulaciju hCG uzrokujući suboptimalnu proizvodnju tiroidnih hormona i delujući i na folikule jajnika, ali i ostala reproduktivna tkiva (14). Autoantitela na zonu pelucidu igraju važnu ulogu u reprodukciji žena sa TAI (15).

Tokom gestacije smanjuje se titra antitela do 60%, ali kod inicijalno TAI eutiroidnih žena postoji mogućnost progresije ka hipotiroidizmu tokom trudnoće i porasta TSH preko 4 mIU/L, a 33–50% žena koje imaju pozitivna tiroidna autoantitela u prvom trimestru će razviti postpartalno tiroiditis (16). Kada govorimo o TSH zavisnim mehanizmima povezanosti ova dva entiteta treba imati na umu da je TAI često udružena sa porastom serumske koncentracije TSH (17). Uticaj na maturacije jajne ćelije tiroidni hormoni ostvaruju preko svojih receptora koji su prisutni na ovarijalnom tkivu (16), međutim, kod spontanih i rekurentnih pobačaja zapažena je njihova nishodna regulacija (18). Njihov uticaj ne samo da se ogleda u folikulogenezi, nego i receptivnosti endometrijuma, čime se može menjati šansa za implantaciju (19). Iako je pokazano da TSH zavisnim mehanizmima žene sa hipotiroidizmom, pa i subkliničkom formom, imaju manju šansu da ostvare trudnoću, prirodnim putem ali i putem metoda ART-a, poslednje velike studije nisu potvrdile značaj prekonceptijske primene levotiroksina na ishode trudnoće kod eutiroidnih žena sa TAI i problemom infertiliteta ili rekurentnih pobačaja (1). Shodno tome, Evropska tiroidna asocijacija (ETA) je dala kao preporuku da žene sa problemom subfertilitema i prisutnim antiTPO At treba lečiti levotiroksinom ukoliko je TSH viši od 4,0 mIU/L u cilju postizanja vrednosti TSH manje od 2,5 mIU/L, dok bi žene sa TAI i TSH više od 2,5 mIU/L mogle biti lečene u cilju optimizacije razvoja embriona (1). Ipak, još uvek je nedovoljno dokaza da pri vrednostima TSH višim od 2,5 mIU/L, uz normalan FT4, postoji veći rizik od infertiliteta, dok je rizik od infertiliteta pri serumskim koncentracijama TSH višim od 4 mIU/L pokazan u brojnim studijama (20). I opet, iako negde u međuvremenu zapostavljena, antiTg At dobijaju svoje, prema rezultatima studija, zasluženno mesto. Ukoliko su antiTPO At negativna u slučaju vrednosti TSH više od 2,5 mIU/L, merenje antiTgAt ili pak sonografske karakteristike štitaste žlezde, koje upućuju na hronični autoimuni proces, mogu biti dovoljne za odluku o terapiji (1). Prema najnovijim smernicama Američke tiroidne asocijacije (ATA), antiTPO At treba meriti kod svih trudnica sa TSH višim od 2,5 mIU/L. Kod svih žena sa TSH višim od 10,0 mIU/L treba započeti lečenje čak i kada su slobodne frakcije tiroidnih hormona unutar referentnog opsega. Žene sa prisutnim antiTPO At treba lečiti ako je

TSH iznad referentnog opsega specifičnog za trudnoću i može se razmotriti lečenje ako je koncentracija TSH viša od 2,5 mU/L i ispod gornje granice trimestar specifičnih referentnih vrednosti. Žene bez antiTPO At mogu biti lečene ako imaju koncentraciju TSH iznad gornje referentne trimestar specifične vrednosti i ispod 10,0 mU/L, ali ne treba da se leči ukoliko je TSH u okviru referentnih trimestar specifičnih vrednosti ili ispod 4,0 mU/L ukoliko trimestar specifične vrednosti nisu dostupne (10).

Još od prve publikacije na temu povezanosti TAI i dvostrukog rizika od nastanka spontanog pobačaja Stagnaro Green-a i saradnika (21), literatura upućuje na vezu TAI i brojnih maternalnih komplikacija, među kojima se izdvajaju spontani pobačaj i prevremeni porođaj (22–30), ali se opisuje i značaj TAI u razvoju neonatalnih komplikacija poput mrtvorodenosti, male porođajne telesne mase, neonatalnog distresa i drugih (31). Majke sa antiTPO At su rađale decu veću za gestacijsku dob (32). Usporeniji motorni i intelektualni razvoj dece majki sa TAI (33), kao i gubitak sensorineuralnog sluha kod dece TAI pozitivnih žena je zapažen u literaturi (34). U fokusu istraživanja se stavljaju i antiTg At, u smislu potencijalnog uticaja istih na perceptualne performanse i motoričke rezultate (35).

Tiroidna autoimunost i trudnoća ostvarena asistiranom reprodukcijom

Tiroidna autoantitela su prepoznata kao nezavisni marker neuspelih ishoda vantelesne oplodnje (VTO) (36), koja utiču na folikulogenezu, fertilizaciju, embriogenezu, implantaciju (37). Rezultati studija upućuju da je TAI udružena sa neželjenim ishodišta VTO (11,38–39), s posebnim osvrtom na spontani pobačaj i prevremeni porođaj, kao i nižu stopu živorodenosti (40). Ipak, nisu rezultati svih studija konkordantni (41, 42). Smanjena ovarijalna rezerva i TAI se često pominju u istom kontekstu, iako sam patofiziološki mehanizam povezanosti nije u potpunosti razjašnjen, ali je TSH nezavistan (43). Kako se pretpostavlja, tiroidna autoantitela prolaze krvno-folikularnu barijeru, ista mogu ispoljiti direktan negativan uticaj na rastući folikul i jajnu ćeliju (44), ali mogu imati uticaj i na postimplantacioni razvoj embriona (45). U novije vreme, antiTg At dobijaju opet na značaju, jer ne samo *in vitro* nego i *in vivo* istraživanja pokazuju da prisustvo ovih antitela može biti razlog porasta stope fetalne apsorpcije (46, 47), dakle, tiroidna autoantitela potencijalno su razlog odbacivanja embriona nakon embriotransfera, tj. implantacije delovanjem na feto-placentalnu jedinicu (48). Receptori za spermatozoide nalaze se na zoni pelucidi, koja okružuje jajnu ćeliju tokom ovulacije, te se pretpostavlja da antitela na zonu pelucidu koja se nalaze u folikularnoj tečnosti mogu biti uzrok infertiliteta, sprečavajući kontakt jajne ćelije i spermatozoida (13). Zato se i veruje da bi primena metode fertilizacije intracitoplazmatskom injekcijom spermatozoida (ICSI) mogla biti metod izbora, jer je idealan način da se prevaziđe postojeća barijera (1), čak i u situacijama

kada antitela utiču na kvalitet jajne ćelije (47). Postoje dokazi da bi antitela na zonu pelucidu antitela mogla nastati kao rezultat ponavljanih mikrotrauma usled repunkcija folikula u procedurama VTO (49). Ovarijalna stimulacija (OS), kao deo VTO procedure, uzrokuje porast serumskog estradiola do vrednosti 4.000–6.000 ng/L, sledstveno porast globulina koji vezuje tiroksin (TBG) i smanjenje slobodnih frakcija tiroidnih hormona, uz efekat na tireotropin-oslobađajući hormon (TRH), što kod oko 30% žena može da dovede do porasta nivoa TSH u serumu preko 2,5 mIU/L tokom VTO ciklusa, sa trajanjem 1 do 3 meseca (1, 50). Stopa pacijenata sa TSH višim od 2,5 mIU/L, kao i amplituda porasta TSH izraženiji su kod hipotiroidnih žena na supstituciji verovatno kao posledica smanjene mogućnosti adaptacije tiroidne žlezde na povećanu aktivnost tokom OS (51). Još jedan efekat OS na funkciju tiroidne žlezde koji treba uzeti u obzir je onaj koji se odnosi na završnu maturaciju jajne ćelije, kada se pik TSH očekuje nakon nedelju dana od primenjene injekcije humanog horionskog gonadotropina (hCG) (52). ETA preporučuje da se kod žena sa TAI i suplementacijom levotiroksinom ili započinjanjem istog, a koje su u postupku VTO nakon OS provera, TSH uradi, počevši od drugog merenja hCG ako je žena trudna, što je oko 6 nedelja nakon početka stimulacije ili 3 nedelje nakon indukcije ovulacije. Prilagođavanje doza levotiroksina se preporučuje kod žena koje su već bile na terapiji pre OS, u cilju održavanja vrednosti serumskog TSH nižim od 2,5 mIU/L. Predlaže se lečenje TAI pozitivnih žena sa nivoima TSH preko 2,5 i ispod 4,0 mIU/L ili gornje referentne granice malom dozom levotiroksina (obično 25–50 mcg dnevno) pre OS, posebno u situacijama rekurentnih pobačaja, kod žena preko 35 godina starosti, kao i ovarijalnih uzroka infertiliteta. Preporučuje se lečenje TAI pozitivnih žena sa TSH višim od 4,0 mIU/L ili iznad gornje referentne granice pre OS da bi se nivo TSH održavao nižim od 2,5 mIU/L, kao i lečenje TAI negativnih žena sa nivoom TSH preko 4,0 mIU/L ili preko gornje referentne granice pre OS (1). Primena dugog protokola stimulacije agonistima gonadotropin-oslobađajućeg hormona dovodi do porasta stope kliničke trudnoće, naime, primena ovog protokola pozitivno korelira sa serumskim estradiolom na dan završne injekcije i praćena je nižim serumskim vrednostima TSH pre započinjanja procedure (53).

Dok su pojedine studije pokazale da primena levotiroksina može da dovede do poboljšanja stope živorođenosti i smanjenja stope pobačaja kod žena sa TAI u postupku VTO (53, 54), rezultati novijih velikih studija ih ne podržavaju. POSTAL nije pokazala značaj primene levotiroksina u smislu smanjenja stopa spontanih pobačaja, kliničke trudnoće i živorođenosti (55). Skorašnja meta analiza je istakla da suplementacija levotiroksinom nema statistički značajan uticaj na stopu kliničke trudnoće, živorođenosti, prevremenog porođaja kod žena sa subkliničkom hipotireozom i/ili TAI u postupku VTO, ali se ipak zapaža smanjenje stope spontanih pobačaja (56). TABLET je još jedna velika studija koja nije uspela da pokaže efikasnost primene levotiroksina u TAI pozitivnih žena u cilju povećanja stope živorođenosti (57). Re-

zultati T4-LIFE studije pokazuju da, u poređenju sa placebo, lečenje levotiroksinom nije rezultiralo većom stopom živorođenosti kod eutireoidnih antiTPO At pozitivnih žena sa rekurentnim pobačajima, na osnovu čega autori ne savetuju rutinsku upotrebu levotiroksina kod antiTPO At pozitivnih žena rekurentnim pobačajima i normalnom tiroidnom funkcijom (58).

Zaključak

Deluje da iz dana u dan imamo sve više podataka na temu povezanosti TAI i reprodukcije i brojnih konsekvenci do kojih ova veza dovodi, preporuka o (ne)lečenju, korišćenju metoda ART-a, odabira protokola za OS, kao i adekvatnog metoda fertilizacije, uticaja tiroidnih autoantitela na maturaciju jajne ćelije, razvoj embriona, implantaciju istog, te na stopu uspešnosti primenjene metode sve u cilju povećanja stope živorođenosti. Međutim, treba imati na umu niz kofaktora, kao što su godine života, prekomerna uhranjenost ili gojaznost, životne navike i brojne druge, koje mogu udruženo ometati koncepciju ili tok trudnoće i, naravno, istovremeno, ukoliko je potrebno lečiti i partnera. Ipak, svedoci smo da, i pored svega što do sada znamo, bidirekciona veza TAI i reprodukcije nastavlja da intrigira uz pitanje da li su zaista tiroidna autoantitela odraz generalizovanog imunog odgovara, a ne isključivo tkivno specifična antitela, te da su nam potrebna fundamentalnija istraživanja o njihovom direktnom učinku počev od folikulogeneze do embriogeneze i implantacije, kao i postimplantacionog razvoja embriona, ali i sastava folikularne tečnosti kao mikrosredine od enormnog značaja za maturaciju jajne ćelije u kojoj tiroidna autoantitela dospevaju preko krvno-folikularne barijere.

Reference:

1. 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: 281–295.
2. Weetman A, DeGroot LJ. Autoimmunity to the Thyroid Gland. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, et al., editors. South Dartmouth (MA); 2000.
3. Cho MK. Thyroid dysfunction and subfertility. *Clin Exp Reprod Med.* 2015; 42: 131–5.
4. Weetman AP, Ajjan RA, Watson PF. Cytokines and Graves' disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1997; 11: 481–97.
5. Kim NY, Cho HJ, Kim HY, Yang KM, Ahn HK, Thornton S, et al. Thyroid autoimmunity and its association with cellular and humoral immunity in women with reproductive failures. *Am J Reprod Immunol.* 2011; 65: 78–87.

6. Huang C, Liang P, Diao L, Liu C, Chen X, Li G, et al. Thyroid Autoimmunity is Associated with Decreased Cytotoxicity T Cells in Women with Repeated Implantation Failure. *Int J Environ Res Public Health*. 2015; 12: 10352–61.
7. Glick AB, Wodzinski A, Fu P, Levine AD, Wald DN. Impairment of regulatory T-cell function in autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2013; 23: 871–8.
8. Dosiou C, Giudice LC. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives. *Endocr Rev*. 2005; 26: 44–62.
9. Farghali MM, El-Kholy A-LG, Swidan KH, Abdelazim IA, Rashed AR, El-Sobky E, et al. Relationship between uterine natural killer cells and unexplained repeated miscarriage. *J Turkish Ger Gynecol Assoc*. 2015; 16: 214–8.
10. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017; 27: 315–389.
11. Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, Kolibianakis EM, Negro R, Tarlatzis BC, et al. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2010 Apr; 162: 643–52.
12. Saglam F, Onal ED, Ersoy R, Koca C, Ergin M, Erel O, et al. Anti-Mullerian hormone as a marker of premature ovarian aging in autoimmune thyroid disease. *Gynecol Endocrinol*. 2015; 31: 165–8.
13. Monteleone P, Parrini D, Faviana P, Carletti E, Casarosa E, Uccelli A, et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. *Am J Reprod Immunol*. 2011; 66: 108–114.
14. Dosiou C. Thyroid and Fertility: Recent Advances. *Thyroid*. 2020; 30(4): 479–486.
15. Kelkar RL, Meherji PK, Kadam SS, Gupta SK, Nandedkar TD. Circulating auto-antibodies against the zona pellucida and thyroid microsomal antigen in women with premature ovarian failure. *J Reprod Immunol*. 2005; 66: 53–67.
16. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011; 21: 1081–125.
17. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 489–99.
18. Aghajanova L, Lindeberg M, Carlsson IB, Stavreus-Evers A, Zhang P, Scott JE, et al. Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue. *Reprod Biomed Online*. 2009; 18: 337–47.
19. Cai YY, Lin N, Zhong LP, Duan HJ, Dong YH, Wu Z, Su H. Serum and follicular fluid thyroid hormone levels and assisted reproductive technology outcomes. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019; 17: 90.
20. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril*. 2015; 104: 545–53.

21. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH et al. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA J Am Med Assoc.* 1990; 264: 1422–1425.
22. Chen L, Hu R. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis. *Clin Endocrinol.* 2011; 74: 513–519.
23. De Leo S, Pearce EN. Autoimmune thyroid disease during pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6: 575–586.
24. Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 4464–4472.
25. De Vivo A, Mancuso A, Giacobbe A et al. Thyroid function in women found to have early pregnancy loss. *Thyroid.* 2010; 20: 633–637.
26. Kumru P, Erdogdu E, Arisoy R et al. Effect of thyroid dysfunction and autoimmunity on pregnancy outcomes in low risk population. *Arch Gynecol Obstet.* 2015; 291: 1047–1054.
27. Lata K, Dutta P, Sridhar S et al. Thyroid autoimmunity and obstetric outcomes in women with recurrent miscarriage: a case–control study. *Endocr Connect.* 2013; 2: 118–124.
28. Ghafoor F, Mansoor M, Malik T et al. Role of thyroid peroxidase antibodies in the outcome of pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pakistan.* 2006; 16: 468–471.
29. Negro R. Thyroid autoimmunity and pre-term delivery: brief review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2011; 34: 155–158.
30. He X, Wang P, Wang Z et al. Thyroid antibodies and risk of preterm delivery: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Endocrinol.* 2012; 167: 455–464.
31. López-Muñoz E, Mateos-Sánchez L, Mejía-Terrazas GE, Bedwell-Cordero SE. Hypothyroidism and isolated hypothyroxinemia in pregnancy, from physiology to the clinic. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019; 58(6): 757–763.
32. Männistö T, Väärämäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 772–9.
33. Li Y, Shan Z, Teng W et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25–30 months. *Clin Endocrinol.* 2010; 72: 825–829.
34. Wasserman EE, Nelson K, Rose NR et al. Maternal thyroid autoantibodies during the third trimester and hearing deficits in children: an epidemiologic assessment. *Am J Epidemiol.* 2008; 167: 701–710.
35. Williams FLR, Watson J, Ogston SA, Visser TJ, Hume R, Willatts P. Maternal and umbilical cord levels of T4, FT4, TSH, TPOAb, and TgAb in term infants and neurodevelopmental outcome at 5.5 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 829–38.
36. Bussen S, Steck T, Dietl J. Increased prevalence of thyroid antibodies in euthyroid women with a history of recurrent in-vitro fertilization failure. 2000; 15: 545–8.
37. Vissenberg R, Manders VD, Mastenbroek S, Fliers E, Afink GB, Ris-Stalpers C, et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Hum Reprod Update.* 2015; 21: 378–87.

38. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: Meta-analysis of evidence. *BMJ*. 2011; 342: d2616.2011.
39. Zhong Y, Ying Y, Wu H, Zhou C, Xu Y, Wang Q, et al. Relationship between antithyroid antibody and pregnancy outcome following in vitro fertilization and embryo transfer. *Int J Med Sci*. 2012; 9: 121–5.
40. 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: 793–794.
41. Sakar MN, Unal A, Atay AE, Zebitay AG, Verit FF, Demir S, et al. Is there an effect of thyroid autoimmunity on the outcomes of assisted reproduction? *J Obstet Gynaecol*. 2016; 36: 213–7.
42. 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; 18: 120.
43. Weghofer A, Himaya E, Kushnir VA, Barad DH, Gleicher N. The impact of thyroid function and thyroid autoimmunity on embryo quality in women with low functional ovarian reserve: a case-control study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015; 13: 43.
44. Morales-Martínez FA, Sordia-Hernández LH, Ruiz MM, Garcia-Luna S, Valdés-Martínez OH, Vidal-Gutiérrez O. Association between thyroid autoimmunity and ovarian reserve in women with hypothyroidism. *Thyroid Res*. 2021; 14: 6.
45. Medenica S, Garalejic E, Arsic B, Medjo B, Bojovic Jovic D, Abazovic D, Vukovic R, Zarkovic M. Follicular fluid thyroid autoantibodies, thyrotropin, free thyroxine levels and assisted reproductive technology outcome. *PLoS One*. 2018 Oct 29; 13(10): e0206652.
46. Matalon ST, Blank M, Levy Y, Carp HJA, Arad A, Burek L, et al. The pathogenic role of anti-thyroglobulin antibody on pregnancy: evidence from an active immunization model in mice. *Hum Reprod*. 2003; 18: 1094–9.
47. Medenica S, Garalejic E, Abazovic Dz, Bukumiric Z, Paschou SA, Arsic B, Vujosevic S, Medjo B, Zarkovic M. Pregnancy outcomes and newborn characteristics in women with follicular fluid thyroid autoantibodies undergoing assisted reproduction. *J Med Biochem*. 2022; 41: 1–11.
48. Kaprara A, Krassas GE. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Hormones (Athens)*. 2008; 7: 294–302.
49. Arefi S, Tehrani MJ, Akhondi MM, Mousavi AR, Heidari M, Bayat AA, et al. Anti-zona pellucida antibodies in infertile patients in relation to multiple puncture of ovaries and unexplained infertility. *Iran J Reprod Med*. 2005; 3: 30–6.
50. Poppe K, Glinoeir D, Tournaye H, Schiette- catte J, Devroey P, van Steirteghem A, et al. Impact of ovarian hyperstimulation on thyroid function in women with and without thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 3808–12.
51. Busnelli A, Somigliana E, Benaglia L, Sarais V, Ragni G, Fedele L. Thyroid axis dysregulation during in vitro fertilization in hypothyroid treated patients. *Thyroid*. 2014; 24: 1650–5.

52. Gracia CR, Morse CB, Chan G, Schilling S, Prewitt M, Sammel MD, et al. Thyroid function during controlled ovarian hyperstimulation as part of in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2012; 97: 585–91.
53. Velkeniers B, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Unuane D, Tournaye H, Haentjens P. Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update*. 2013; 19: 251–8.
54. Li J, Shen J, Qin L. Effects of Levothyroxine on Pregnancy Outcomes in Women With Thyroid Dysfunction: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Altern Ther Health Med*. 2017; 23: 49–58.
55. Wang H, Gao H, Chi H, Zeng L, Xiao W, Wang Y, Li R, Liu P, Wang C, Tian Q, Zhou Z, Yang J, Liu Y, Wei R, Mol BWJ, Hong T, Qiao J. Effect of levothyroxine on miscarriage among women with normal thyroid function and thyroid autoimmunity undergoing in vitro fertilization and embryo transfer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318: 2190–2198.
56. Rao M, Zeng Z, Zhao S, Tang L. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 16: 92–100.
57. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, Cheed V, Baker K, Farrell-Carver S, Bender-Atik R, Agrawal R, Bhatia K, Edi-Osagie E, Ghobara T, Gupta P, Jurkovic D, Khalaf Y, MacLean M, McCabe C, Mulbagal K, Nunes N, Overton C, Quenby S, Rai R, Raine-Fenning N, Robinson L, Ross J, Sizer A, Small R, Tan A, Underwood M, Kilby MD, Boelaert K, Daniels J, Thangaratinam S, Chan SY, Coomarasamy A. Levothyroxine in women with thyroid peroxidase antibodies before conception. *N Engl J Med* 2019; 380: 1316–1325.
58. van Dijk MM, Vissenberg R, Fliers E, van der Post JAM, van der Hoorn MP, de Weerd S, Kuchenbecker WK, Hoek A, Sikkema JM, Verhoeve HR, Broeze KA, de Koning CH, Verpoest W, Christiansen OB, Koks C, de Bruin JP, Papatsonis DNM, Torrance H, van Wely M, Bisschop PH, Goddijn M. Levothyroxine in euthyroid thyroid peroxidase antibody positive women with recurrent pregnancy loss (T4LIFE trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022; 10(5): 322–329.