



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

ÇÖLYAK HASTALARINDA OVER REZERVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Bircan AKDAĞ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL
2023

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

ÇÖLYAK HASTALARINDA OVER REZERVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Bircan AKDAĞ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sevim Özge ÖZDEMİR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL
2023

BEYAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Mevcut yapılan tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,
- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Mevcut yapılan tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İmza

Dr. Bircan AKDAĞ

23.10.2023

1. TEŞEKKÜR

Öncelikle dört yıllık asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bizimle tüm sabır ve özverisiyle paylaşan, seçtiğim uzmanlık dalında yetişmeme büyük katkıları olan Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Anabilim Dalı Başkanı, saygıdeğer hocam Prof. Dr. İsmail Özdemir'e, tez danışmanım Doç. Dr. Sevim Özge Özdemir'e,

Asistanlığım süresince desteğini ve bilgisini esirgemeyen gerek cerrahisine gerek kişiliğine hayranlık duyduğum Doç. Dr. Engin Çelik, Op. Dr. Ömer Ünal çok sevgili ablalarım Doç. Dr. Fatma Ölmez, Op. Dr. Selin Dikmen ve Op. Dr. Nevin Yılmaz'a, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimi kazanmamda emeği geçen tüm kıdemli abi ve ablalarıma, asistalık hayatımın iyi kötü hatta en sancılı zamanlarında yanımda olup her zaman her durumu katlanılabilir kılan ve bana hayat boyu kızkardeş olacak olan sevgili eşkıdemlerim Op. Dr. Berivan Güzelbağ'a, Dr. Betül Averbek'e ve Dr. Hacer Büşra Güntay'a, bazen soruları bazen onlara karşı hissettiğim sorumlulukla kendimi geliştirmeme katkı sağlayan asistan arkadaşlarıma, çalıştığım süre boyunca bilgi, tecrübe ve yardımları ile bana destek olan ebe, hemşire ve tüm sağlık personeline,

Bugün burada olmamda büyük emekleri olan, sevgilerini her daim hissettiğim, asistanlık hayatım boyunca her koşulda desteklerini, fedakarlıklarını esirgemeyen, bana iyi insan olmayı aşılayan annem Zahide Akdağ'a, babam Mahmut Akdağ'a ve her zaman sahip olduğum için ne kadar şanslıyım diye düşündüren ablam Canan Bozan'a, abim Ramazan Akdağ'a ve biricik kız kardeşim Elifnur Akdağ'a,

Sonsuz minnet ve teşekkürler…

Dr. Bircan AKDAĞ

Ekim 2023

2. İÇİNDEKİLER

1. TEŞEKKÜR……. i

2. İÇİNDEKİLER……. ii

3. TABLO LİSTESİ……. iii

4. ŞEKİL LİSTESİ……iv

5. KISALTMALAR……. v

6. ÖZET…… vi

7. ABSTRACT……. viii

8. GİRİŞ VE AMAÇ……. 1

9. GENEL BİLGİLER……...3

10. MATERYAL VE METOD……... 14

11. BULGULAR……17

12. TARTIŞMA…….. 26

13. SONUÇ……. 28

14. KAYNAKLAR……. 29

15. EKLER……..34

- *EK 1: Özgeçmiş*
- *EK 2: Tez Konusu Onay Formu*
- *EK 3: Etik Kurul Onayı*

3. TABLO LİSTESİ

Tablo 1 **:** Çölyak hastalığında üreme değişiklikleri

Tablo 2 **:** Hasta gruplarının demografik özelliklerinin kıyaslanması

Tablo 3 **:** Hasta gruplarının obstetrik özelliklerinin kıyaslanması

Tablo 4 **:** Hasta gruplarının hormonal değerlerinin kıyaslanması

Tablo 5 **:** Hasta gruplarının folikül sayıları ve endometrial kalınlıklarının kıyaslanması

Tablo 6 **:** Çölyak hastalarının hastalık süresinin laboratuvar ve ultrasonografi değerleriyle İlişkisi

Tablo 7 **:** Hasta gruplarında yaş gruplarına göre AMH, FSH, östradiol ve toplam folikül sayısının kıyaslanması

Tablo 8 **:** Yaş gruplarında hasta gruplarına göre AMH, FSH, östradiol ve toplam folikül sayısının kıyaslanması

Tablo 9 **:** Çölyak hastalarında diyete tam uyanlar ve uymayanların özelliklerinin kıyaslanması

4. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 **:** Overin foliküler yapısı

5. KISALTMALAR

AGA **:** Antigliadin antikor

AFS : Antral folikül sayısı

AMH : Antimüllerian hormon

DHEAS : Dehidroepiandrostenodion

DM : Diyabetes mellitus

ESHRE : European Society of Human Reproduction and Embryology

E2 : Estradiol

FSH : Folikül stimülan hormon

GnRH : Gonadotropin releasing hormon

IgA **:** İmmünglobülin A

IgG **:** İmmünglobülin G

ITP : İdiyopatik trombositopenik purpura

LH : Lüteinizan hormon

OHSS : Overyan Hiperstimülasyon Sendromu

PCOS : Polikistik Over Sendromu

SLE : Sistemik Lupus Eritematozus

tTG : Doku transglutaminaz

VKİ : Vücut kitle indeksi

6. ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada çölyak hastalığında over rezervinin azalıp azalmadığını tespit etmeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD: Prospektif kohort çalışmamızı Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 28 Eylül 2023-28 Kasım 2023 tarihleri arasında endoskopik biyopsi ile tanı almış reprodüktif çağdaki 47 çölyak hastası ve 47 kontrol grubu olmak üzere toplamda 94 hasta ile gerçekleştirdik.

Hastaların demografik bilgileri için yaş, gravide, parite, abort, vücut kitle indeksi (VKİ), glutensiz diyete uyum, çölyak hastalığına maruziyet süreleri kaydedildi. Poliklinikte transvajinal ultrason (TVUSG) ve suprapubik ultrason (SUSG) cihazı ile bilateral antral folikül sayıları kaydedildi. Hormon parametrelerinden antimüllerian hormon (AMH), folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH), östradiol (E2), prolaktin (PRL), tiroid stimüle edici hormon (TSH), total testosteron, dehidroepiandrostenodion (DHEAS) değerleri ölçüldü. Çıkan değerlerin gruplar arasında karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışmamızda demografik bulgularda gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir ilişki yoktu. Hasta grubu AMH ortalama değeri 0.61 (0.01-5.09) pg/mL, kontrol grubu AMH değeri 1.85 (0.01-8.28) pg/mL idi ve bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.009$). Hasta grubunda TSH değerleri 1.56 (0.03-3.55) uIU/mL idi ve kontrol grubunda 2.18 (0.53-7.00) uIU/mL idi ve değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.018$). Hasta grubunda toplam testesteron 0.14 (0.03-0.55) ng/dL ve kontrol grubunda 0.26 (0.00-0.62) ng/dL idi ve bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$). Hasta grubunun DHEAS değerleri 135 (9-442) mcg/dL ve kontrol grubunda 227 (62-521) mcg/dL idi ve bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$). Hasta grubunun toplam antral folikül sayısı (0-14) idi ve kontrol grubunun ki 11 (3-29) idi ve bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$). Hastalığa maruziyet süresi ile AMH arasında negatif korelasyon vardı ($r=-0.33$, $p=0.024$).

SONUÇ: Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgulara göre, çölyak hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla over rezervi daha düşüktü. Çölyak ya da diğer otoimmün hastalıkları olan üreme çağındaki kadınların over rezervi daha sık aralıklarla değerlendirilmeli ve takip edilmelidir. Over rezervinde azalma veya prematür over yetmezliği tespit edilen hastaların takip, tedavi ve yönlendirmeleri zamanında yapılmalıdır.

ANAHTAR KELİMELER: Çölyak hastalığı, Over rezervi, Anti-müllerian hormon, Prematür over yetmezliği.

EVALUATION OF OVARIAN RESERVE IN CELIAC PATIENTS

7. ABSTRACT

OBJECTIVE: In this study, we aimed to determine whether there is a decrease in ovarian reserve in celiac disease.

MATERIALS and METHODS: We conducted our prospective cohort study with a total of 94 participants, including 47 celiac patients diagnosed with endoscopic biopsy and 47 individuals in the control group of reproductive age, between September 28, 2023, and November 28, 2023, at the Health Sciences University İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Health Application and Research Center, Department of Obstetrics and Gynecology.

For the demographic information of the patients, age, gravidity, parity, abortion history, body mass index (BMI), adherence to a gluten-free diet, and duration of celiac disease were recorded. In the outpatient clinic, bilateral antral follicle numbers were recorded using transvaginal ultrasound (TVUSG) and suprapubic ultrasound (SUSG) devices. Hormone parameters including anti-Mullerian hormone (AMH), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E2), prolactin (PRL), thyroid-stimulating hormone (TSH), total testosterone, and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) values were measured. The obtained values were compared between the groups.

RESULTS: In our study, there was no statistically significant relationship in demographic findings between the groups. The patient group had a mean AMH value of 0.61 (0.01-5.09) pg/mL, while the control group had an AMH value of 1.85 (0.01-8.28) pg/mL, and there was a statistically significant difference between these values ($p=0.009$). TSH values in the patient group were 1.56 (0.03-3.55) uIU/mL, and in the control group, they were 2.18 (0.53-7.00) uIU/mL, showing a statistically significant difference ($p=0.018$). Total testosterone in the patient group was 0.14 (0.03-0.55) ng/dL, compared to 0.26 (0.00-0.62) ng/dL in the control group, and there was a statistically significant difference between these values ($p<0.001$). The patient group's DHEAS values were 135 (9-442) mcg/dL, while the control group's were 227 (62-521)

mcg/dL, indicating a statistically significant difference ($p<0.001$). The patient group's total AFC was 5 (0-14), whereas the control group's was 11 (3-29), and there was a statistically significant difference between these values ($p<0.001$). There was a negative correlation between the duration of exposure to the disease and AMH ($r=-0.33$, $p=0.024$).

CONCLUSİON: According to the findings obtained from our study, ovarian reserve was lower in celiac patients compared to the healthy control group. Women of reproductive age with celiac disease or other autoimmune diseases should be evaluated and monitored more frequently for ovarian reserve. Timely follow-up, treatment, and guidance should be provided for patients with a decrease in ovarian reserve or identified premature ovarian insufficiency (POI).

KEYWORDS: Celiac Disease, Ovarian Reserve, Anti-Müllerian Hormone, Premature Ovarian Insufficiency

8. GİRİŞ ve AMAÇ

Çölyak hastalığı, genetik yatkınlığı olan bireylerde diyetle gluten alımının neden olduğu, çoklu sistemlerin tutulumu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (1). Hastalık ince bağırsak mukoza ve submukozasında kronik inflamasyon sonucu malabsorbsiyona neden olur. Sonuç olarak, gastroenterit, anoreksi, karın ağrısı, dispepsi ve kusma gibi tipik bağırsak semptomlarının yanı sıra dermatolojik tutulumlar, nöromüsküler semptomlar, kemik hastalığı ve üreme bozuklukları gibi ekstra intestinal semptomlar da ortaya çıkar (2).

Çölyak hastalığı, Dünya'da yaklaşık %1 oranında görülmektedir (2). Ülkemizde ise bu oran %0,3-1 arasında değişmektedir.

Over rezervi, kadının overlerinde bulunan oosit sayısı ve kalitesini, overin fonksiyonel kapasitesini daha genel haliyle kadının fertilizasyon kabiliyetini tanımlayan terimdir. Azalmış over rezervi ise reprodüktif çağda bir kadının kendi yaş grubuna kıyasla daha az sayıda sağlıklı oosit üretimi ve daha düşük gebe kalma şansı olarak değerlendirilir.

Over rezervi genetik, çevresel ve cerrahi birçok faktörden etkilenebilir. İleri yaş (>40), sistemik ve otoimmun hastalıklar, genetik hastalıklar (turner sendomu, frajil x sendromu), pelvik enfeksiyonlar veya endometriozis gibi over dokusunda harabiyete sebep olan durumlar, sigara kullanımı, kemoterapi ve/veya radyoterapi öyküsü over rezervi üzerine etkili durumlar arasında sayılabilir (3).

Primer over yetersizliği, ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) 2015 POI (Premature Ovarian Insufficiency-prematür over yetersizliği) Kılavuzunda, kırk yaşından önce over fonksiyon kaybıyla karakterize klinik bir sendrom olarak tanımlanmıştır (4). Prematür over yetmezliği, menstrüel siklustaki değişikliklere ek olarak kanda yüksek gonadotropin ve düşük östradiol düzeyleriyle karakterize bir durumdur. Hastalığın etyopatogenezinde ise öne sürülen esas mekanizma çeşitli sebeplerle başlangıç over folikül rezervinde azalma ve folikül yıkım hızında artmadır (5). Prematür over yetmezliği tanısı almış kadınlarda otoimmün hastalıklar daha sık görülür ve prematür over yetmezliği görülme sıklığı otoimmün hastalığı olan kadınlarda daha fazladır. Otoimmün prematür over yetmezliği grubunun %60-80'i adrenal kaynaklı otoimmünite ile ilişkilidir (6). Her ne

kadar en ilişkili otoimmün durum adrenal kaynaklı olsa da endokrin nedenli tip1 DM (diyabetes mellitus), tiroid, paratiroid, hipofiz ve/veya endokrin olmayan çölyak hastalığı, sjögren, SLE (sistemik lupus eritematozus), vitiligo, romatoid artrit, ITP (idiyopatik trombositopenik purpura), myastenia gravis, İBH (inflamatuar bağırsak hastalığı) gibi birçok endokrin olmayan otoimmünnitelerle birlikte de görülebilir.

Otoimmün bir hastalık olan çölyak hastalığı, temelde ince bağırsak mukozasında malabsorbsiyona neden olan immün aracılı mekanizma zemininde gelişir ancak ekstraintestinal bulguları arasında üreme değişiklikleri de yer almaktadır. Kadın ve erkek üreme kabiliyeti üzerine ayrı ayrı etkileri bulunmaktadır. Kadınlarda; doğurganlığın bozulması ve muhtemel bağışıklık aracılı mekanizmalar veya malabsorbsiyona bağlı besin eksikliği ile ilişkili olumsuz gebelik sonuçları dahil olmak üzere üreme değişiklikleri tanımlanmıştır. Plasental fonksiyonu değiştirebilecek diğer olası patogenetik faktörler arasında plasental transglutaminaza bağlanan annedeki çölyak hastalığı otoantikorları ve mikrotrombüs oluşumunu kolaylaştırabilen genetik mutasyonlar yer alır (7).

Bu çalışmada otoimmün bir hastalık olan çölyak hastalığında over rezervinin etkilenip etkilenmediğini tespit etmeyi ve over rezervinde azalma tespit edilmesi durumunda hastaların gerekli takip, tedavi ve yönlendirmelerinin zamanında yapılmasını amaçladık.

9. GENEL BİLGİLER

9.1. ÇÖLYAK HASTALIĞI

9.1.1. Tanım

Çölyak hastalığı, genetik yatkınlığı olan bireylerde diyetle gluten alımının neden olduğu, çoklu sistemlerin tutulumu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (1). Gluten içeren arpa, buğday, çavdar gibi besinlerin alımı ile immün reaksiyon tetiklenir. Hastalık esas olarak ince bağırsak mukoza ve submukozasında kronik inflamasyon zemininde malabsorbsiyona neden olur. Sonuç olarak gastroenterit, anoreksi, karın ağrısı, dispepsi ve kusma gibi tipik bağırsak semptomlarının yanı sıra dermatolojik tutulumlar, nöromüsküler semptomlar, kemik hastalığı ve üreme bozuklukları gibi ekstra intestinal semptomlar da ortaya çıkar (8).

9.1.2. Epidemiyoloji

Çölyak hastalığı Dünyada yaklaşık %1 oranında görülmektedir ve bu hastaların %60-70'ini üreme çağındaki kadınlar oluşturmaktadır (2). Ülkemizde ise bu oran %0,3-1 arasında değişmektedir. Bakanlığımız Sağlık Bilgi Sistemlerinden elde edilen verilere göre Türkiye'de tanı konan çölyak hastalığı sayıları 2022 yılı sonu itibari ile 154.027 olarak belirtilmiştir (9).

9.1.3. Etiyoloji ve Patogenez

Hastalığın patogenezinde arpa, buğday, çavdar gibi tahıllar ile vücuda alınan glutenin ince bağırsak mukozası ile teması esastır (10). Çölyak hastalığında genel popülasyona göre yüksek oranda bulunan antijen sunucu HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 hücreleri gluten peptitlerini T lenfositlerine sunar, lamina propriada T hücre aracılı immün mekanizma başlatılır. İnflamasyon mekanizması ile doku transglutaminazları açığa çıkar (11). Açığa çıkan T hücre aracılı inflamatuar süreç ile ince bağırsakta villuslar yıkılır, emilim yüzeyi azalır ve sindirim enzimlerinin yetersizliği ile klasik malabsorpsiyon semptomları oluşur (12).

9.1.4. Klinik

Çölyak hastalığında hastanın kliniği hastalık süresi, hastalığın yaygınlığı, hastanın yaşına ve mevcut semptomlarına göre değişmektedir. Çocukluk çağında boy kısalığı, gelişme geriliği ve ishal semptomları ön planda iken, erişkin yaş grubunda inatçı ishal, kilo kaybı, halsizlik gibi semptomlar öne çıkmaktadır. Hastalar en sık klasik ve klasik olmayan gastrointestinal semptomlar ile başvursa da malabsorbsiyona sekonder ekstraintestinal belirtiler ve subklinik vakalar da olabilir (13).

9.1.5. Tanı

Çölyak hastalığının tanısı endoskopik ince bağırsak biyopsisi ve serolojik testler ile konulmaktadır. Biyopsi materyalinde karakteristik histopatolojik bulguların varlığı tanıda altın standart olup ilk yapılması gereken ise serolojik testlerin istenmesidir (14).

9.1.5.1. Serolojik Testler

Çölyak Hastalığı şüphesi olan bir hastada tanı amaçlı yapılacak testlerin ilk basamağını serolojik testler oluşturur (15).

Antigliadin Antikorları (AGA)

Çölyak hastalığının prevalansının yüksek olduğu durumlarda ön test olarak kullanılmakta oldukça doğru (duyarlılık %85 ve özgüllük %90) sonuç verir, ancak genel popülasyonda düşük performans gösterir. Günümüzde düşük spesifite nedeniyle diğer serolojik testler tercih edilmektedir (16).

Anti-Doku Transglutaminaz (tTG) ve Endomisyum Antikor Testi (EMA)

Doku transglutaminaz (tTG) IgA ve anti-endomisyum IgA (EMA) tanıda kullanılan en sensitif ve özgül serolojik testlerdir (17). Çölyak hastalığında %2-3 oranında IgA eksikliği görülmesi nedeniyle IgA temelli serolojik testler negatif bulunabilir (18). Bu nedenle tarama esnasında serolojik testler ile birlikte IgA da istenmeli, eksiklik olması durumunda IgG temelli serolojik testlere başvurulmalıdır. Ayrıca serolojik testlerden önce hastanın glutensiz diyet almamış olması hususunda dikkatli olunmalıdır.

Deamine Gliadin Peptitleri (IgA ve IgG-DGP)

Deamine gliadin peptitleri, çölyak hastalarının antijen sunan hücreleri üzerindeki HLA-DQ2 veya DQ8'e yüksek afinite ile bağlanarak inflamatuar T hücre aracılı immün mekanizmayı uyarır (10). IgA anti-DGP, anti-tTG IgA kadar hassas ve spesifiktir. Anti-tTG IgA daha iyi ve ucuz olması nedeniyle daha çok tercih edilmektedir (19).

9.1.5.2. Endoskopik Bulgular ve Biyopsi

Çölyak hastalığı tanısında endoskopik biyopsi altın standarttır (20). Hastalığın klinik özelliklerini gösteren ve/veya serolojik testleri pozitif olan hastalara kesin tanı için endoskopik biyopsi yapılmalıdır. Endoskopide duodenumda sirküler foldların sayıca azalması, mukozada mozaik ve nodüler kadifemsi görünüm izlenebilir ancak bu görünüm çölyak hastalığına spesifik değildir. Tropikal sprue veya lenfoma gibi diğer hastalıklarda da görülebilir (21). Hastalık yama tarzı tutulum yaptığı için endoskopik tanıda; duodenum 2. segmentten alınan biyopsi sayısı arttıkça tanı koyma oranı artar. American Gastroenterological Association Institute (AGA), tanı için ideal biyopsi sayısının 6 olduğunu belirtmiştir (20). Çölyak hastalığında endoskopik bulgular; villüslarda atrofi, kript hiperplazisi, villüs kript oranının azalması ve intraepitelyal lenfosit sayısının artmasıdır (20).

9.1.6. Tedavi

Çölyak hastalığının tedavisi hayat boyu glutensiz diyettir. Glütensiz diyete ömür boyu bağlılık çölyak hastalığı için mevcut tek tedavi yöntemidir (22). Glütensiz besin ifadesi 1 kilogram gıdanın içerdiği gluten miktarının 20 mg'ı geçmemesidir. Günde 50 mg gluten alımı hastada endoskopik bulguların 3 ay içinde oluşması için yeterlidir (23). Hastaların tedavi sonrası klinik semptomları genellikle günler haftalar içinde düzelirken, histopatolojik bulguların gerilemesi 6-24 ayı bulabilmektedir (24). Hastalarda sıklıkla demir, D vitamini, folik asit gibi vitamin mineral eksiklikleri ve bu nedenli anemi, osteoporoz gibi ekstraintestinal klinik bulgular görülmektedir. Glutensiz diyete ek olarak bu eksikliklerin de giderilmesi tedavide esastır. Hastaların kalsiyum, magnezyum, vitamin D ve parathormon düzeylerine düzenli aralıklarla bakılmalıdır. Kemik mineral yoğunluğu 2-3 yılda bir ölçülmeli, günde en az 1000 mg

oral kalsiyum takviyesi yapılmalı ve vitamin D eksikliği varsa düzeltilmelidir (25). Fonksiyonel gelişen hiposplenizm nedeni ile hastalara pnömokok aşısı önerilmelidir (26).

9.2. OVER REZERVİ

9.2.1. Over ve Fonksiyonları

Overler korteks ve medulla olmak üzere iki kısımdan oluşur. Medulla, zengin kan ve lenf damarları, sinirler, az miktarda elastik lifler ve düz kas hücrelerini içeren gevşek bağ dokusundan oluşur. Korteks ise ince kollajen liflerden ve fibroblastlardan oluşan sıkı bir bağ dokusudur. Overin fizyolojik görevi ovülasyon ve steroid hormonlarının üretimidir. Hem ovülasyon hem steroid üretimi sürekli tekrarlayan foliküler olgunlaşma, ovülasyon, korpus luteum oluşumu ve gerilemesi fonksiyonlarıyla bütünleşmiştir (27). Bu fonksiyonlar granüloza ve teka hücreleri tarafından yönetilir. Granüloza hücreleri oosit desteği sağlar ayrıca; progesteron, AMH (anti-mülleryan hormon), inhibin, aktivin sentezi, androstenodiondan aromatizasyonla östrojen sentezi, LH (lüteinizan hormon) reseptör sentezi, oosit matürasyonu inhibitörü sentezi gibi fonksiyonlardan sorumludur. Teka hücreleri ise stroma hücrelerinin diferansiyasyonu ile oluşmuş hücrelerdir. Kolesterolü kullanarak androstenodion sentezinden ve bunun salınımından sorumludur.

9.2.1.3. Overin Embriyogenezi

Overlerde farklılaşma fetal yaşamın erken dönemlerinde başlar. Gebeliğin dördüncü haftasında oluşmaya başlayan oositlerin sayısı gebeliğin beşinci ayında 7 milyona ulaşır. Bir kadının doğumda overi yaklaşık 1 milyon aktif folikül içerir ve bu sayı menarş ile birlikte yaklaşık yüzde 50 azalarak 500.000'e düşer. Sonrasında ayda 1000 folikül olacak şekilde azalma devam eder ve 35 yaşından sonra daha yüksek bir hızda düşmeye devam eder (27).

9.2.1.2. Overin Anatomisi

Overler kadında uterusun her iki yanında, ana iliak arter bifurkasyonunun hemen altında fossa ovaricada yerleşmiş, beyaz-gri renkte oval yapıda bir çift üreme organıdır. Üreme çağında bir kadında yaklaşık 5 x 3 x 3 cm boyutlarındadır. Gebelik

ile birlikte boyutları artar ve 2 katına çıkabilirken postmenapozal dönemde küçülür ve atrofiye gider. Overler periton ile örtülmezler.

Overler ligamentum ovarii proprium (utero-ovaryan ligaman) ile uterusa asılırlar. Ligamentum suspansorium ovarii (infundibulo-pelvik ligaman) ise overi pelvis yan duvarına asar. Overler hilus adı verilen bölgeden mezenterleri ile ligamentum latuma bağlıdırlar. Overin tüm damar ve sinir yapıları hilustan girer.

Overin kanlanmasında ana kaynak overian arterdir, overian arter abdominal aortanın L2 (lomber 2) seviyesinden çıkar. Overin beslenmesine katkı sağlayan diğer kaynak uterin arterin overian dalıdır. Overin venleri ise arterleri takip eder ve mesovaryum katları arasında panpiniform pleksus oluşturur. Sol overian ven vena renalise, sağ overian ven ise vena cava inferiora dökülür. Lenfatik drenaj ovarien venleri takip eder ve paraaortik lenf zincirine dökülür. Uterovajinal ve ovaryan pleksustan innerve olur ve ağrı duyusunu ileten lifler T9-10 (torakal 9-10) segmentlerinden medulla spinalise girer.

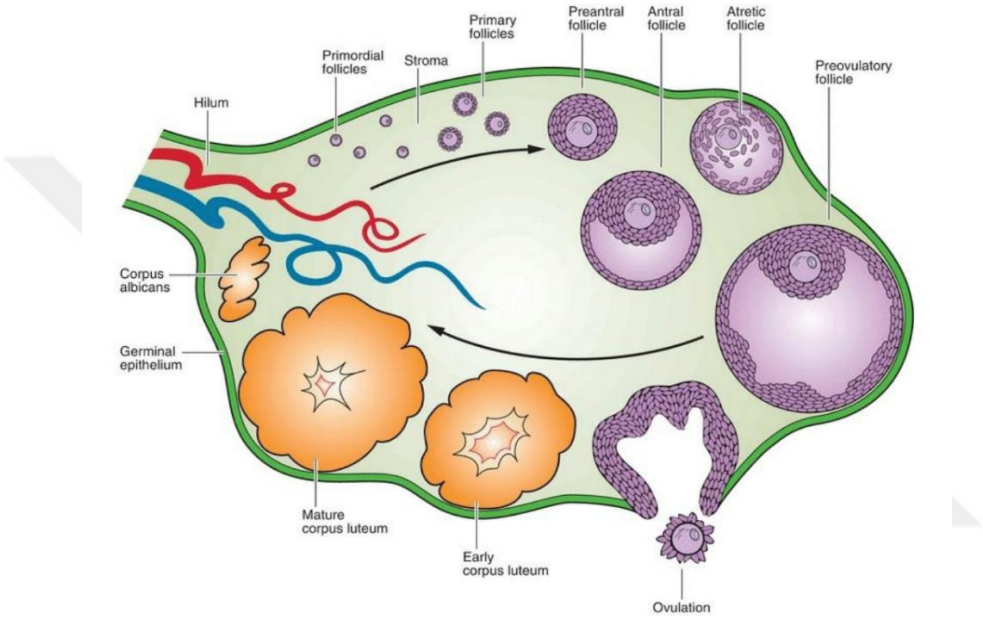
9.2.1.3. Folikülogenezis

Folikülogenez, folikülün primordiyal fazdan başlayarak primer, preantral ve antral fazları geçmesi, sonunda olgun oositi serbest bırakmak için gelişmesi ve bir korpus luteuma dönüşmesi sürecidir. Fetal dönemde (20. gebelik haftası) başlar ve menopoz ile sona erer (28). Primordiyal folikülün gelişim süreci gonadotropinden bağımsızdır.

Puberteyle birlikte primordial folikül gonadotropinlerin etkisine bağlı olarak primer foliküle dönüşür. Primer folikülün gelişim devamlılığı o folikülün androjenik mikroortamını östrojenik mikroortama çevirebilmesine bağlıdır. Bu ortam değişimi ise FSH bağımlıdır. FSH ve östrojenin sinerjistik etkisi ile folikül sıvısı (likör follikülü) oluşmaya başlar ve bu sıvı granüloza hücreleri arasında birikerek bir kavite (antrum) oluşturur. Bunun görüldüğü foliküle antral folikül (sekonder folikül) denilmektedir.

Folikül gelişiminde seks steroidleri tek gonadotropin düzenleyicileri değildir. Overden salınan parakrin ve otokrin etkili büyüme faktörleri ile AMH da folikül gelişiminde rol oynamaktadır. Ayrıca AMH diğer foliküllerin gelişimini inhibe ederek dominant folikül seçimine katkı sağlamaktadır (29).

Gelişen foliküllerden her ay bir tanesi FSH etkisiyle dominant foliküle dönüşür. Gelişen dominant folikül LH reseptörlerince zengindir ve granüloza hücrelerinden salınan östrojen ve FSH maksimum seviyededir. Östrojen LH için pozitif feedback mekanizma oluşturur. LH hızla artışı granüloza hücrelerinden progesteron salınımını arttırır. Progesteron artışı ile negatif feedback mekanizma aktive olur ve LH'ın hızla artışı sonlanır (30). Folikül duvarında stigma denilen kabartı oluşur ve parçalanır. Oosit folikül sıvısı ile atılır. Buna ovülasyon denir (31).



Şekil 2: Overin foliküler yapısı (32)

9.2.2. Over Rezervinin Değerlendirilmesi

Over rezervi, kadının overlerinde bulunan oosit sayısı ve kalitesini, overin fonksiyonel kapasitesini daha genel haliyle kadının fertilizasyon kabiliyetini tanımlayan terimdir. Azalmış over rezervi ise reprodüktif çağda (18-45 yaş) bir kadının kendi yaş grubuna kıyasla daha az sayıda sağlıklı oosit üretimi ve daha düşük gebe kalma şansı olarak değerlendirilir.

'European Society of Human Reproduction and Embryology'(ESHRE) ye göre azalmış over rezervi;

1. Yaş (40 yaş ve üzerinde olmak) veya herhangi bir risk faktörü

2. Overyan stimülasyononuna kötü cevap (IVF ile 3 veya daha az oosit toplanması)

3. Anormal overyan rezerv testi (AMH<1.1 veya Antral folikül sayısının <5 olması) kriterlerinden en az 2 tanesinin olması olarak tanımlanmaktadır (33).

Over rezervi genetik, sosyal ve cerrahi birçok faktörden etkilenebilir. Bu faktörler arasında ileri yaş (>40), pelvik enfeksiyon veya endometriozis gibi over dokusunda harabiyete sebep olan durumlar, sistemik ve otoimmun hastalıklar, genetik hastalıklar (Turner sendomu, Frajil X sendromu, X kromozom anomalileri), sigara kullanımı, kemoterapi veya radyoterapi öyküsü sayılabilir (3).

Over rezervini değerlendirirken statik ve dinamik olmak üzere biyokimyasal testler ve ultrasonografik belirteçler kullanılır. Over biyopsisi de over rezervinde yol gösterici invaziv bir testtir. Ancak foliküllerin homojen olarak dağılmaması ve işlemin invaziv olup hastanın üreme kabiliyeti üzerine etkisi düşünüldüğünde tercih edilmesi önerilmez (34). İdeal over rezerv testi; kolay, kısa, noninvaziv, kesin, güvenilir, tekrarlanabilir ve menstrüal siklustan bağımsız olmalıdır.

9.2.2.1. Biyokimyasal Testler

Bazal Serum FSH ve Östradiol

Erken foliküler dönemde E2 ölçümü tek başına anlamlı değildir. Esas olarak FSH seviyesinin değerlendirilmesi için kullanılır. Yükselen E2, FSH'ın baskılanmasına neden olarak aslında yüksek olan FSH'ın normal olarak değerlendirilmesine sebep olur (35). Yine erken foliküler dönemde bakılan FSH ise over rezervini belirlemek için kullanılan en yaygın ve basit testtir. En iyi sonuca menstrüal siklusun 2-4. günlerinde bakılan FSH değeri ile ulaşılır (36). FSH değeri yaş ile artar. FSH değeri 10-20 IU/L arasında iken overian stimulasyona cevabın zayıf olduğu ve fertilizasyon kabiliyetinin azaldığı belirtilmiştir (37). FSH düzeyinin çalışıldığı laboratuvara göre geniş ve farklı referans değerlerine sahip olması, siklus içinde değişkenlik göstermesi ve çevresel faktörlerden etkilenmesi dezavantajlarını oluşturmaktadır.

Antimüllerian Hormon

Transforming growth faktör ailesinin üyesi glikoprotein yapıda, 19. Kromozomda bulunan AMH geni ile sentezlenen bir hormondur. İnutero dönemde fetüste mülleryan kanalların gerilemesi ve fetusun dişi yönde gelişmesinden sorumludur. Dişi fetüste 36. gebelik haftasından sonra granüloza hücrelerinden erkek

fetüste ise ilk haftalardan itibaren sertoli hücreleri tarafından salınmaktadır (38). Preantral ve 2-6 mm boyutlarındaki antral foliküllerden salınır ve gonadotropin bağımsızdır. Primordial ve antral foliküllerden salgılandığı için siklus bağımlı değildir. Salınımının gonadotropinden bağımsız oluşu diğer over rezerv testlerine oranla AMH'ın avantajıdır. Ayrıca siklus içinde ve sikluslar arasında farklılık göstermediği için, siklusun herhangi bir gününde düzeyi ölçülebilir (39).

AMH ölçümünde yüksek duyarlı elisa kitleri kullanılır. Genel olarak 2 kit kullanır ancak ikisinin referans aralıkları birbirinden farklı olduğu için kullanılan kit bilgisi verilmelidir (40). AMH için normal değer 1-3.5 ng/dl, düşük over rezervi <1 ng/dl'dir. AMH>3.5 ng/dl değerlerinde ise OHSS (overian hiperstimülasyon sendromu) veya PCOS (polikistik over sendromu) düşünülebilir (41).

AMH düzeyi doğumdan itibaren 25 yaşına kadar yaşla pozitif korelasyon gösterir, bu pozitif korelasyonun, doğumdan yaklaşık 14 yaşına kadar gözlemlenen primordiyal folikül kazanımındaki artış oranından kaynaklandığı düşünülmektedir (42). 25 yaşından itibaren AMH seviyeleri menopozda tespit edilemeyecek seviyelere kadar düşmeye başlar ve bu yaştan itibaren primordial folikül havuzunun azalması nedeniyle AMH seviyeleri ile yaş arasında negatif bir korelasyon gözlemlenebilir (42).

AMH klinik uygulamada; over rezerv değerlendirmesi, erken menopoz tahmini, polikistik over sendromu (PCOS), yardımcı üreme teknolojisi, fertilitenin korunması, overin neoplazmı, pediatrik üreme endokrinolojisi gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Düşük AMH seviyesi azalmış oosit sayısını gösterirken oosit kalitesini göstermemektedir.

İnhibin B

İnhibinler teka ve granüloza hücrelerinden salgılanan heterodimerik glikopeptid yapıda hormonlardır. İnhibin B daha küçük antral foliküllerden salgılanırken, İnhibin A, dominant folikülden salgılanır. Ekzojen GnRH ve FSH uyarılarına bağlı İnhibin B seviyeleri artmaktadır. Bu nedenle menstrüel siklus içerisinde ve menstrüel sikluslar arasında değişkenlik göstermektedir (43). Over rezervini değerlendirmede güvenilir bir parametre olmaması nedeniyle rutin kullanımı önerilmez.

9.2.2.2. Ultrasonografik Belirteçler

Antral Folikül Sayısı

Ultrasonografi ile ideal olarak menstrüal siklusun 2 veya 3. günü bakılan her iki overdeki 2-10 mm arasındaki toplam folikül sayısıdır. Over başına 4'ten daha az olması kötü over rezervini gösterirken, 12 ve üzerinde OHSS lehine değerlendirilebilir. Antral folikül sayısı over rezervini göstermede AMH kadar değerlidir ve diğer testlere göre daha anlamlıdır (44).

Over Volümü

Overin üç düzlemde çapları ölçülerek, elipsoid hacim formülünün kullanılması ile hesaplanır (uzunluk x genişlik x derinlik x 0,52). İleri yaşlarda folikül sayısının da azalmasına bağlı over hacmi azalır. Over boyutu yaşa ve menstrual siklusun farklı evrelerine göre değişiklik gösterir. Bu nedenle tek başına over rezervini göstermede pek tercih edilmez (45).

Overin Stromal Kan Akımı

Doppler ultrasonografi ile overin stromal sistolik kan akım hızının değerlendirilmesidir. Over rezervi ile ilgili net bilgi vermemenin yanısıra bazı çalışmalarda over rezervi ile doppler kan akım hızı arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle over rezervinin değerlendirilmesinde klinik olarak çok değerli bir test olarak gösterilmez (46).

9.2.3. Prematür Over Yetmezliği ve Otoimmün Hastalıkların İlişkisi

Prematür over yetmezliği, ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) 2015 POI (Premature Ovarian Insufficiency- prematur over yetersizliği) Kılavuzunda, kırk yaşından önce over fonksiyon kaybıyla karakterize klinik bir sendrom olarak tanımlanmıştır (4). Prematür over yetmezliği, menstrüel siklustaki değişikliklere ek olarak kanda yüksek gonadotropin ve düşük östradiol düzeyleriyle karakterize bir hastalıktır.

Prematür over yetmezliği tanısı için kullanılan kriterler hakkında net bir görüş birliği yoktur. Tanı genel olarak menstrüal siklustaki değişikliklerin biyokimyasal belirteçlerle desteklenmesi temeline dayanmaktadır. ESHRE'nin tanı için ortaya

koyduğu kriterler ise; kırk yaş altında en az dört ay süren oligo/amenore varlığı ve en az dört hafta arayla ölçülen iki serum FSH düzeyinin 25 IU/l üzerinde olmasıdır (4).

Klinikte karşımıza en sık sekonder amenore nadiren de primer amenore olarak çıkmaktadır. Adet düzensizliği ve fertilizasyon isteği de yine hastaları bize getiren sebepler arasındadır. Menstrüal düzen değişiklikleri dışında semptomlar ise östrojen eksikliğine bağlı ateş basmaları, gece terlemeleri gibi vazomotor semptomlar, disparoni, kuruluk gibi vajinal semptomlar ve konsantrasyon güçlüğü, uyku bozuklukları, ruh hali değişikliği, enerji düşüklüğü, libido azlığı gibi diğer semptomlar olarak özetlenebilir (47,48). Semptomların psikolojik olarak yarattığı etki genç hasta grubu olması ve fertilite isteklerinin de olabilmesi nedeniyle daha fazladır.

Prematür over yetmezliği etiyolojisinde yapılan tüm tetkiklere rağmen büyük bir hasta grubunda kesin neden ortaya koyulamamakta ancak genetik, ailesel, otoimmün, metabolik ve çevresel sebepler suçlanmaktadır (49). Hastalığın etiyopatogenezinde ise öne sürülen esas mekanizma çeşitli sebeplerle başlangıç over folikül rezervinde azalma ve folikül yıkım hızında artmadır (5).

Prematür over yetmezliği tanısı almış kadınlarda otoimmün hastalıklar daha sık görülür ve Prematür over yetmezliği görülme sıklığı otoimmün hastalığı olan kadınlarda daha fazladır. Otoimmün Prematür over yetmezliği grubunun %60-80'i adrenal kaynaklı otoimmünite ile ilişkilidir (6). Her ne kadar en ilişkili otoimmün durum adrenal kaynaklı olsa da endokrin nedenli tip1 DM (diyabetes mellitus), tiroid, paratiroid, hipofiz ve/veya endokrin olmayan çölyak hastalığı, sjögren, SLE (sistemik lupus eritematozus), vitiligo, romatoid artrit, ITP (idiyopatik trombositopenik purpura), myastenia gravis, İBH (inflamatuar bağırsak hastalığı) gibi birçok endokrin olmayan otoimmünnitelerle birlikte de görülebilir (6).

Otoimmün bir hastalık olan çölyak hastalığı, temelde ince bağırsak mukozasında malabsorbsiyona sebep olan immün aracılı mekanizma zemininde gelişir ancak ekstraintestinal bulguları arasında üreme değişiklikleri de yer almaktadır. Doğurganlığın bozulması ve muhtemelen bağışıklık aracılı mekanizmalar veya malabsorbsiyona bağlı besin eksikliği ile ilişkili olumsuz gebelik sonuçları dahil olmak üzere üreme değişiklikleri tanımlanmıştır. Plasental fonksiyonu değiştirebilecek diğer olası patogenetik faktörler arasında plasental transglutaminaza bağlanan annedeki çölyak hastalığı otoantikorları ve mikrotrombüs oluşumunu

kolaylaştırabilen genetik mutasyonlar yer alır (7). Çölyak hastalığının kadınlar gibi erkek infertilitesi üzerine de etkileri mevcuttur.

Tablo 1: Çölyak hastalığında üreme değişiklikleri (7)

Kadın doğurganlığı üzerine etkileri	Menarş başlangıcının gecikmesi, amenore, erken menopoz, tekrarlayan düşükler, gebelik oranlarının azalması
Erkek doğurganlığı üzerine etkileri	Gonadal fonksiyon bozukluğu, sperm morfolojisi ve hareketliliğinde değişiklik, cinsel aktivitede azalma
Hamilelik üzerine etkileri	Tekrarlayan düşükler, erken doğum, düşük doğum ağırlığıyla birlikte fetal büyümenin bozulması, anormal plasental fonksiyon
Çölyak hastalığının doğum sonrası aktivasyonu	Hormonal veya bağışıklık değişiklikleri

10. MATERYAL VE METOD

Prospektif kohort çalışmamızı Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği' nde, 28 Eylül 2023-28 Kasım 2023 tarihleri arasında gerçekleştirdik. Çalışmaya başlamadan önce Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13.09.2023 tarihli, KAEK-2023/09-15 karar numaralı onayını aldık. Jinekoloji polikliniğine bir sebeple başvuran reprodüktif çağdaki endoskopik biyopsi ile çölyak tanısı almış hastalarla hastanemiz gastroenteroloji polikliniğince takip edilen ve endoskopik biyopsi ile tanısı kesinleşen hastaları çağırarak toplam 47 olgu ile hasta grubu oluşturuldu. Düzenli adet gören reprodüktif çağdaki 47 sağlıklı kadın ile kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmamızı toplamda 18-45 yaş aralığında 94 hasta ile gerçekleştirdik.

Hastaların demografik bilgileri için yaş, gravide, parite, abort, vücut kitle indeksi (VKİ), glutensiz diyete uyum, çölyak hastalığına maruziyet süreleri kaydedildi. Poliklinikte değerlendirilen hastaların transvajinal veya suprapubik yöntemle (8.5 MHz transvajinal transdüser ATL 5000 HDI, Philips, Amsterdam, Hollanda) ultrason cihazını kullanarak tek hekim tarafından bilateral antral folikül sayıları kaydedildi. Hastaların hormon paremetrelerinden antimüllerian hormon (AMH), folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH), östradiol (E2), prolaktin (PRL), tiroid stimüle edici hormon (TSH), total testosteron, dehidroepiandrostenodion (DHEAS) değerleri ölçüldü ve kaydedildi. AMH enzime bağlı immünosorbent tahlili (ELISA) (Ansh Laboratuvarlar, Webster, ABD) yöntemiyle bakıldı.

10.1. Gönüllü Hasta Seçimi

Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne 28 Eylül 2023-28 Kasım 2023 tarihleri arasında, 18-45 yaş aralığında endoskopik biyopsi ile çölyak tanısı almış 47 hasta vaka grubu olarak, aynı yaş grubunda herhangi bir otoimmün hastalığı olmayan 47 hasta kontrol grubu olarak dahil edildi. Hastaların tamamından aydınlatılmış onamları alındı ve bir nüshası kendilerine verildi. Klinik çalışmamızın sonuçlarının isteyen katılımcılara verileceği taahhüt edildi. Çalışmamızın tüm safhalarında Helsinki Deklarasyonu'na uyuldu.

Dahil Edilme Kriterleri

- Endoskopik biyopsi ile çölyak tanısı almış olma
- 18-45 yaş aralığında olma
- Başka bir otoimmün hastalığın olmaması

Dahil Edilmeme Kriterleri

- Otoimmün başka bir hastalığın olması
- 18 yaşından küçük ve 45 yaşından büyük olmak
- Gebe olmak
- Yumurtalıklarda herhangi bir kanserin olması
- Başka onkolojik nedenlere bağlı olarak kemoterapi ya da radyoterapi almış olmak

10.2. Hormonal ve Ultrasonografik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen hastaların e-nabız ve hastanemiz Panates sisteminden verileri tarandı. Hormon paneli ve AMH değeri son 6 ay içinde mevcut olanların değerleri kaydedildi. Sistemde verileri olmayan hastalardan menstrüel siklusun 2-3 veya 4. gününde hormon profili ve AMH bakılmak üzere 5 cc kan örneği biyokimya tüpüne alındı. Beş bin devirde santrifüj edilerek plazma kısmı epandroflara alınarak İnvitro laboratuvarında çalışılmak üzere -80 derecede saklandı. AMH enzime bağlı immünosorbent tahlili (ELISA) (Ansh Laboratuvarlar, Webster, ABD) yöntemiyle bakıldı.

Hastalara yine menstrüal siklusun 2-3 veya 4. günü tek hekim tarafından (8.5 MHz transvajinal transdüser ATL 5000 HDI, Philips, Amsterdam, Hollanda) cihazının transvajinal veya transabdominal ulrasonografi probu ile antral folikül sayısı ve endometrial kalınlıkları bakılarak veriler kaydedildi.

10.3. Örneklem Büyüklüğü

G power analizi 3.1 yazılımı kullanılarak %95 güven (1- α), %90 test gücü (1- β) ile minimum 72 örneklemin yeterli olacağı öngörülmüştür. (Hasta Grubu = 36 kişi, Kontrol Grubu = 36 kişi)

10.4. İstatistiksel Analiz

İstatistik analizler R yazılımı (versiyon 4.2.0) ile yapıldı (R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, Available online: http/www.r-project.org/). Genel istatistik analizlerde gtsummary v1.6.0 ve rstatix v0.7.0 paketlerinden yararlanıldı (50). Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile Q-Q plot ve histogram grafikleri ile denetlendi. Sürekli değişkenler ortanca (minimum-maksimum) ve ortalama ± standart sapma olarak belirtildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) ile gösterildi. Sürekli verilerin analizi veriler normal dağılmadığında Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi ile, veriler normal dağıldığında bağımsız gruplarda t-testi ile yapıldı. Post-hoc ikili analizlerde Holm-Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Kategorik veriler gözlem sayıları yeterli olduğunda Pearson Ki-kare testi ile, yetersiz olduğunda Fisher'in kesin testi ile değerlendirildi. Sürekli verilerin aralarındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Yapılan tüm analizler için $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

11. BULGULAR

Çalışmaya 94 hasta dahil edildi. 47 çölyak hastası, 47 kontrol hastası çalışmaya alındı. Çölyak hastalarının yaş ortancası 33 (18-45), kontrol hastalarının yaş ortancası 31 (22-45) idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.465). Çölyak hastalarının VKİ ortalaması 23.6 ± 4.9 kg/m^2, kontrol hastalarının VKİ ortalaması 25.0 ± 4.0 kg/m^2 idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.119). 1 (%2.1) çölyak hastası glutensiz diyete hiç uymazken, 5 (%11) hasta kötü, 18 (%38) hasta orta, 5 (%11) hasta iyi ve 18 (%38) hasta mükemmel uyduğunu belirtti. Çölyak hastalarının hastalık süresi ortancası 7.0 (3.0-30.0) yıldı (Tablo 2).

Tablo 2: Hasta Gruplarının Demografik Özelliklerinin Kıyaslanması

	Hasta grupları		
Özellikler	Çölyak hastaları n=47[1]	Kontrol, n = 47[1]	p-değeri
Yaş	33 (18-45)	31 (22-45)	0.465[2]
VKİ, kg/m²	23.6 ± 4.9	25.0 ± 4.0	0.119[3]
Glutensiz diyete uyum			-
Hiç	1 (2.1%)	-	
Kötü	5 (11%)	-	
Orta	18 (38%)	-	
İyi	5 (11%)	-	
Mükemmel	18 (38%)	-	
ÇH tanı süresi, yıl	7.0 (3.0-30.0)	-	

[1]Ortanca (min-max); Ortalama ± ss; n(%)
[2]Mann Whitney U testi
[3]Bağımsız gruplarda t-testi
[4]Fisher'in kesin testi

Çölyak hastalarının gravida ortancası 1 (0-9), kontrol hastalarının gravida ortancası 1 (0-6) idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.256). Çölyak hastalarının parite ortancası 1 (0-4), kontrol hastalarının parite ortancası 0 (0-5) idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.420). Çölyak hastalarının abort ortancası 0 (0-6), kontrol hastalarının abort ortancası 0 (0-2) idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.063). Çölyak hastalarının küretaj ortancası 0 (0-1), kontrol hastalarının küretaj ortancası 0 (0-4) idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.093) (Tablo 3).

Tablo 3: Hasta Gruplarının Obstetrik Özelliklerinin Kıyaslanması

	Hasta grupları		
Özellikler	Çölyak hastaları, n = 47[1]	Kontrol, n = 47[1]	p-değeri[2]
Gravida	1 (0-9)	1 (0-6)	0.256
Parite	1 (0-4)	0 (0-5)	0.420
Abort	0 (0-6)	0 (0-2)	0.063
Küretaj	0 (0-1)	0 (0-4)	0.093

[1]Ortanca (min-max)
[2]Mann Whitney U testi

Çölyak hastalarının AMH ortancası 0.61 (0.01-5.09) pg/mL, kontrol hastalarının AMH ortancası 1.85 (0.01-5.28) pg/mL idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.011). Çölyak hastalarının FSH ortancası 7 (2-67) IU/L, kontrol hastalarının FSH ortancası 7 (3-36) IU/L idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.480). Çölyak hastalarının LH ortancası 8 (1-53) IU/L, kontrol hastalarının LH ortancası 8 (2-84) IU/L idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.466). Çölyak hastalarının östradiol (E2) ortancası 55 (5-271) pg/mL, kontrol hastalarının östradiol ortancası 49 (26-503) pg/mL idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.620). Çölyak hastalarının prolaktin (PRL) ortancası 14 (6-53) ng/mL, kontrol hastalarının prolaktin ortancası 12 (1-34) ng/mL idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.563). Çölyak hastalarının TSH ortancası 1.56 (0.03-3.55) uIU/mL, kontrol hastalarının TSH ortancası 2.18 (0.53-7.00) uIU/mL idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.018). Çölyak hastalarının toplam testesteron ortancası 0.14 (0.03-0.55) ng/dL, kontrol hastalarının toplam testesteron ortancası 0.26 (0.00-0.62) ng/dL idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). Çölyak hastalarının DHEAS ortancası 135 (9-442) mcg/dL, kontrol hastalarının DHEAS ortancası 227 (62-521) mcg/dL idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001) (Tablo 4).

Tablo 4: Hasta Gruplarının Hormonal Değerlerinin Kıyaslanması

	Hasta grupları		
Özellikler	Çölyak hastaları, n = 47[1]	Kontrol, n = 47[1]	p-değeri[2]
AMH, pg/mL	0.61 (0.01-5.09)	1.85 (0.01-5.28)	**0.011**
FSH, IU/L	7 (2-67)	7 (3-36)	0.480
LH, IU/L	8 (1-53)	8 (2-84)	0.466
E_2, pg/mL	55 (5-271)	49 (26-503)	0.620
PRL, ng/mL	14 (6-53)	12 (1-34)	0.563
TSH, uIU/mL	1.56 (0.03-3.55)	2.18 (0.53-7.00)	**0.018**
Toplam testesteron, ng/dL	0.14 (0.03-0.55)	0.26 (0.00-0.62)	**<0.001**
DHEAS, mcg/dL	135 (9-442)	227 (62-521)	**<0.001**

[1]Ortanca (min-max)

[2]Mann Whitney U testi

Çölyak hastalarının sağ over folikül sayısı ortancası 3 (0-8), kontrol hastalarının sağ over folikül sayısı ortancası 6 (1-12) idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). Çölyak hastalarının sol over folikül sayısı ortancası 2 (0-6), kontrol hastalarının sol over folikül sayısı ortancası 6 (1-12) idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). Çölyak hastalarının toplam folikül sayısı ortancası 5 (0-14), kontrol hastalarının toplam folikül sayısı ortancası 11 (3-24) idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). Çölyak hastalarının endometrial kalınlık ortancası 5 (0-14) mm, kontrol hastalarının endometrial kalınlık ortancası 11 (3-29) mm idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001) (Tablo 5).

Tablo 5: Hasta Gruplarının Folikül Sayıları ve Endometrial Kalınlıklarının Kıyaslanması

	Hasta grupları		
Özellikler[1]	Çölyak hastaları, n = 47[2]	Kontrol, N = 47[2]	p-değeri[3]
Sağ over AFS	3 (0-8)	6 (1-12)	**<0.001**
Sol over AFS	2 (0-6)	6 (1-12)	**<0.001**
Toplam AFS	5 (0-14)	11 (3-24)	**<0.001**
Endometrial kalınlık, mm	5 (2-15)	6 (3-14)	0.126

[1]AFS: Antral Folikül sayısı

[2]Ortanca (min-max)

[3]Mann Whitney U testi

Tablo 6'da hastalık süresinin sayısal laboratuvar ve USG değerleri ile korelasyonu çölyak hastaları için değerlendirildi. Hastalık süresi ile AMH ve DHEAS arasında negatif yönlü zayıf düzeyde ilişki (r=-0.33, p=0.024; r=-0.41, p=0.004) ve

hastalık süresi ile FSH arasında pozitif zayıf düzeyde ilişki (r=0.3, p=0.041) tespit edildi.

Tablo 6: Çölyak Hastalarının Hastalık Süresinin Laboratuvar ve USG Değerleriyle İlişkisi

Parametre	Hastalık süresi
AMH	**r=-0.33 p=0.024**
FSH	**r=0.3 p=0.041**
LH	r=0.24 p=0.104
E_2	r=0.11 p=0.481
PRL	r=-0.15 p=0.311
TSH	r=0.016 p=0.912
T. testesteron	r=-0.24 p=0.1
DHEAS	**r=-0.41 p=0.004**
Toplam FS	r=-0.12 p=0.417
Endometrial kalınlık	r=-0.085 p=0.572

Spearman Korelasyon (<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)

Tablo 7'de hasta gruplarında yaş gruplarına göre AMH, FSH, östradiol ve toplam folikül sayıları karşılaştırılmıştır. Çölyak hastaları incelendiğinde: 18-30 yaş grubunda olan hastaların AMH ortancası 1.5 (0.3-4.4) pg/mL, 30-40 yaş grubunda olan hastaların 0.8 (0.1-5.1) pg/mL, 40-45 yaş grubunda olan hastaların 0.2 (0.0-1.2) pg/mL idi ve üç grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). Post-hoc ikili analizler yapıldığında 18-30 ile 40-45 ve 30-40 ile 40-45 yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0.001, p=0.002). 18-30 yaş grubunda olan hastaların FSH ortancası 6.4 (2.4-9.8) IU/L, 30-40 yaş grubunda olan hastaların 5.9 (2.7-66.6) IU/L, 40-45 yaş grubunda olan hastaların 14.6 (4.4-36.6) IU/L idi ve üç grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.021). Post-hoc ikili analizler yapıldığında 18-30 ile 40-45 ve 30-40 ile 40-45 yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0.035, p=0.042). 18-30 yaş grubunda olan hastaların östradiol ortancası 41.0 (6.5-167.0) pg/mL, 30-40 yaş grubunda olan hastaların 59.0 (5.0-271.0) pg/mL, 40-45 yaş grubunda olan hastaların 67.0 (5.0-147.0) pg/mL idi ve üç grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.698).

18-30 yaş grubunda olan hastaların toplam folikül sayısı ortancası 9.0 (3.0-14.0), 30-40 yaş grubunda olan hastaların 5.0 (0.0-11.0), 40-45 yaş grubunda olan hastaların 3.0 (2.0-7.0) idi ve üç grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.004). Post-hoc ikili analizler yapıldığında yalnızca 18-30 ile 40-45 yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0.004). Kontrol hastaları incelendiğinde: 18-30 yaş grubunda olan hastaların AMH ortancası 4.0 (1.3-5.3) pg/mL, 30-40 yaş grubunda olan hastaların 1.3 (0.0-4.7) pg/mL, 40-45 yaş grubunda olan hastaların 0.2 (0.0-0.9) pg/mL idi ve üç grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). Post-hoc ikili analizler yapıldığında 18-30 ile 30-40, 18-30 ile 40-45 ve 30-40 ile 40-45 yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0.001, p<0.001, p=0.044). 18-30 yaş grubunda olan hastaların FSH ortancası 6.8 (4.4-9.3) IU/L, 30-40 yaş grubunda olan hastaların 6.0 (3.0-36.1) IU/L, 40-45 yaş grubunda olan hastaların 12.9 (7.0-27.5) IU/L idi ve üç grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.010). Post-hoc ikili analizler yapıldığında 18-30 ile 40-45 ve 30-40 ile 40-45 yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0.032, p=0.007). 18-30 yaş grubunda olan hastaların östradiol ortancası 46.0 (26.0-97.0) pg/mL, 30-40 yaş grubunda olan hastaların 49.5 (29.0-503.0) pg/mL, 40-45 yaş grubunda olan hastaların 56.5 (31.0-380.0) pg/mL idi ve üç grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.524). 18-30 yaş grubunda olan hastaların toplam folikül sayısı ortancası 19 (9.0-24.0), 30-40 yaş grubunda olan hastaların 11.0 (3.0-17.0), 40-45 yaş grubunda olan hastaların 5.0 (3.0-11.0) idi ve üç grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). Post-hoc ikili analizler yapıldığında 18-30 ile 40-45 yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0.026).

Tablo 7: Hasta Gruplarında Yaş Gruplarına Göre AMH, FSH, Östradiol ve Toplam Folikül Sayısının Kıyaslanması

	Çölyak hastaları				Kontrol			
Özellikler	18-30, n = 15[1]	30-40, n = 17[1]	40-45, n = 15[1]	p-değeri[2]	18-30, n = 13[1]	30-40, n = 28[1]	40-45, n = 6[1]	p-değeri[2]
AMH, pg/mL	1.5 (0.3-4.4)	0.8 (0.1-5.1)	0.2 (0.0-1.2)	**<0.001**	4.0 (1.3-5.3)	1.3 (0.0-4.7)	0.2 (0.0-0.9)	**<0.001**
FSH, IU/L	6.4 (2.4-9.8)	5.9 (2.7-66.6)	14.6 (4.4-36.6)	**0.021**	6.8 (4.4-9.3)	6.0 (3.0-36.1)	12.9 (7.0-27.5)	**0.010**
E_2, pg/mL	41.0 (6.5-167.0)	59.0 (5.0-271.0)	67.0 (5.0-147.0)	0.698	46.0 (26.0-97.0)	49.5 (29.0-503.0)	56.5 (31.0-380.0)	0.524
Toplam FS	9.0 (3.0-14.0)	5.0 (0.0-11.0)	3.0 (2.0-7.0)	**0.004**	19.0 (9.0-24.0)	11.0 (3.0-17.0)	5.0 (3.0-11.0)	**<0.001**

[1]Ortanca (25.-75. çeyrekler); n (%)

[2]Kruskal-Wallis testi

Tablo 8'de yaş gruplarında hasta gruplarına göre AMH, FSH, östradiol ve toplam folikül sayıları karşılaştırılmıştır. 18-30 yaş grubundaki hastalar incelendiğinde: Çölyak hastalarında AMH ortancası 1.5 (0.3-4.4) pg/mL, kontrol hastalarında 4.0 (1.3-5.3) pg/mL idi ve iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.007). Çölyak hastalarında FSH ortancası 6.4 (2.4-9.8) IU/L, kontrol hastalarında 6.8 (4.4-9.3) IU/L idi ve iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.765). Çölyak hastalarında östradiol ortancası 41.0 (6.5-167.0) pg/mL, kontrol hastalarında 46.0 (26.0-97.0) pg/mL idi ve iki grup arasında fark anlamlı değildi (p=0.872). Çölyak hastalarında toplam folikül sayısı ortancası 9.0 (3.0-14.0), kontrol hastalarında 19.0 (9.0-24.0) idi ve iki grup arasında fark anlamlıydı (p<0.001). 30-40 yaş grubundaki hastalar incelendiğinde: Çölyak hastalarında AMH ortancası 0.8 (0.1-5.1) pg/mL, kontrol hastalarında 1.3 (0.0-4.7) pg/mL idi ve iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.331). Çölyak hastalarında FSH ortancası 5.9 (2.7-66.6) IU/L, kontrol hastalarında 6.0 (3.0-36.1) IU/L idi ve iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.861). Çölyak hastalarında östradiol ortancası 59.0 (5.0-271.0) pg/mL, kontrol hastalarında 49.5 (29.0-503.0) pg/mL idi ve iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.623). Çölyak hastalarında toplam folikül sayısı ortancası 5.0 (0.0-11.0), kontrol hastalarında 11.0 (3.0-17.0) idi ve iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001). 40-45 yaş grubundaki hastalar incelendiğinde: Çölyak hastalarında AMH ortancası 0.2 (0.0-1.2) pg/mL, kontrol hastalarında 0.2 (0.0-0.9) pg/mL idi ve iki grup arasında fark anlamlı değildi (p=0.435). Çölyak hastalarında FSH ortancası 14.6 (4.4-36.6) IU/L, kontrol hastalarında 12.9 (7.0-27.5) IU/L idi ve iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.970). Çölyak hastalarında östradiol ortancası 67.0 (5.0-147.0) pg/mL, kontrol hastalarında 56.5 (31.0-380.0) pg/mL idi ve iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.938). Çölyak hastalarında toplam folikül sayısı ortancası 3.0 (2.0-7.0), kontrol hastalarında 5.0 (3.0-11.0) idi ve iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.239).

Tablo 8: Yaş Gruplarında Hasta Gruplarına Göre AMH, FSH, Östradiol ve Toplam Folikül Sayısının Kıyaslanması

	18-30			30-40			40-45		
Özellikler	Çölyak hastaları, n = 15[1]	Kontrol, n = 13[1]	p-değeri[2]	ÇH, n = 17[1]	Kontrol, n = 28[1]	p-değeri[2]	ÇH, n = 15[1]	Kontrol, n = 6[1]	p-değeri[2]
AMH, pg/mL	1.5 (0.3-4.4)	4.0 (1.3-5.3)	**0.007**	0.8 (0.1-5.1)	1.3 (0.0-4.7)	0.331	0.2 (0.0-1.2)	0.2 (0.0-0.9)	0.435
FSH, IU/L	6.4 (2.4-9.8)	6.8 (4.4-9.3)	0.765	5.9 (2.7-66.6)	6.0 (3.0-36.1)	0.861	14.6 (4.4-36.6)	12.9 (7.0-27.5)	0.970
E_2, pg/mL	41.0 (6.5-167.0)	46.0 (26.0-97.0)	0.872	59.0 (5.0-271.0)	49.5 (29.0-503.0)	0.623	67.0 (5.0-147.0)	56.5 (31.0-380.0)	0.938
Toplam FS	9.0 (3.0-14.0)	19.0 (9.0-24.0)	**<0.001**	5.0 (0.0-11.0)	11.0 (3.0-17.0)	**0.001**	3.0 (2.0-7.0)	5.0 (3.0-11.0)	0.239

[1]Ortanca (25.-75. çeyrekler); n (%)

[2]Mann Whitney U testi

Tablo 9'da çölyak hastalarında diyete tam uyan ve uymayan hastaların demografik, obstetrik, hormonal ve USG değerleri karşılaştırılmıştır. Diyete tam uyan hastaların yaş ortancası 30 (18-45), uymayan hastaların yaş ortancası 34 (18-43) idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.792). Diyete tam uyan hastaların VKİ ortancası 21.6 (15.1-26.7) kg/m^2, uymayan hastaların VKİ ortancası 25.0 (15.6-37.4) kg/m^2 idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.145). Diyete tam uyan hastaların gravida ortancası 2 (0-9), uymayan hastaların gravida ortancası 1 (0-4) idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.999). Diyete tam uyan hastaların parite ortancası 1 (0-4), uymayan hastaların parite ortancası 1 (0-3) idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.909). Diyete tam uyan hastaların abort ortancası 0 (0-6), uymayan hastaların abort ortancası 0 (0-2) idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.883). Diyete tam uyan hastaların küretaj ortancası 0 (0-0), uymayan hastaların küretaj ortancası 0 (0-1) idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.457). Diyete tam uyan hastaların AMH ortancası 1.13 (0.03-3.47) pg/mL, uymayan hastaların AMH ortancası 0.41 (0.01-5.09) pg/mL idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.497). Diyete tam uyan hastaların FSH ortancası 7 (3-37) IU/L, uymayan hastaların FSH ortancası 7 (2-67) IU/L idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.904).

Diyete tam uyan hastaların LH ortancası 8 (5-46) IU/L, uymayan hastaların LH ortancası 8 (1-53) IU/L idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.726). Diyete tam uyan hastaların östradiol ortancası 58 (5-140) pg/mL, uymayan hastaların östradiol ortancası 55 (5-271) pg/mL idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.710). Diyete tam uyan hastaların prolaktin ortancası 14.2 (5.8-53.0) ng/mL, uymayan hastaların prolaktin ortancası 14.0 (7.5-26.9) ng/mL idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.622). Diyete tam uyan hastaların TSH ortancası 1.51 (0.03-3.52) uIU/mL, uymayan hastaların TSH ortancası 1.67 (0.56-3.55) uIU/mL idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.335). Diyete tam uyan hastaların toplam testesteron ortancası 0.08 (0.03-0.55) ng/dL, uymayan hastaların toplam testesteron ortancası 0.15 (0.03-0.44) ng/dL idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.523). Diyete tam uyan hastaların DHEAS ortancası 0.08 (0.03-0.55) mcg/dL, uymayan hastaların DHEAS ortancası 0.15 (0.03-0.44) mcg/dL idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.523). Diyete tam uyan hastaların sağ over folikül sayısı ortancası 3.00 (1.00-6.00), uymayan hastaların sağ over folikül sayısı ortancası 3.00 (0.00-8.00) idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.973). Diyete tam uyan hastaların sol over folikül sayısı ortancası 3.00 (1.00-6.00), uymayan hastaların sol over folikül sayısı ortancası 2.00 (0.00-6.00) idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.419). Diyete tam uyan hastaların toplam folikül sayısı ortancası 6.00 (3.00-11.00), uymayan hastaların toplam folikül sayısı ortancası 5.00 (0.00-14.00) idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.698). Diyete tam uyan hastaların endometrial kalınlık ortancası 5.00 (2.00-13.00) mm, uymayan hastaların endometrial kalınlık ortancası 5.00 (3.00-15.00) mm idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.330).

Tablo 9: Çölyak Hastalarında Diyete Tam Uyanlar ve Uymayanların Özelliklerinin Kıyaslanması

	Diyete uyum		
Özellikler	Tam, n = 18[1]	Diğer, n = 29[1]	p-değeri[2]
Yaş	30 (18-45)	34 (18-43)	0.792
VKİ, kg/m^2	21.6 (15.1-26.7)	25.0 (15.6-37.4)	0.145
Gravida	2 (0-9)	1 (0-4)	>0.999
Abort	0 (0-6)	0 (0-2)	0.883
Parite	1 (0-4)	1 (0-3)	0.909
Küretaj	0 (0-0)	0 (0-1)	0.457
AMH, pg/mL	1.13 (0.03-3.47)	0.41 (0.01-5.09)	0.497
FSH, IU/L	7 (3-37)	7 (2-67)	0.904
LH, IU/L	8 (5-46)	8 (1-53)	0.726
E_2, pg/mL	58 (5-140)	55 (5-271)	0.710
PRL, ng/mL	14.2 (5.8-53.0)	14.0 (7.5-26.9)	0.622
TSH, uIU/mL	1.51 (0.03-3.52)	1.67 (0.56-3.55)	0.335
Toplam testesteron, ng/dL	0.08 (0.03-0.55)	0.15 (0.03-0.44)	0.523
DHEAS, mcg/dL	112 (9-435)	147 (64-442)	0.314
Sağ over FS	3.00 (1.00-6.00)	3.00 (0.00-8.00)	0.973
Sol over FS	3.00 (1.00-6.00)	2.00 (0.00-6.00)	0.419
Toplam FS	6.00 (3.00-11.00)	5.00 (0.00-14.00)	0.698
Endometrial kalınlık, mm	5.00 (2.00-13.00)	5.00 (3.00-15.00)	0.330

[1]Ortanca (min-max)

[2]Mann Whitney U testi

12. TARTIŞMA

Çalışmamızda çölyak hastaları ve kontrol grubunun over rezervini kıyasladık. Over rezervlerini değerlendirmede antral folikül sayısı ve serumda AMH ile diğer hormon parametrelerini (E2, FSH, LH, Prolaktin, TSH, Total testesteron, DHEAS) kullandık. Çölyak hastaları ve kontrol grubu arasında over rezervi açısından istatistiksel olarak anlamlı oranda fark tespit ettik. AMH ve antral folikül sayıları çölyak hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha düşüktü. Hastaların hastalığa maruziyet süreleri ile AMH ve antral folikül sayıları negatif şekilde korele idi.

Prematür over yetmezliği kadında yumurtalık fonksiyonlarının erken yaşta (<40) kaybı olarak tanımlanmaktadır. Prematür over yetmezliği vakalarının etyolojisi çoğunlukla bilinmez ancak %4-30 oranında diğer otoimmünitelerle birliktelik gösterir (51). Otoimmün hastalıklar çoğunlukla benzer olan patofizyolojileri ile overlerde de otoimmün bir harabiyete sebep olabilir. Bu nedenle prematür over yetmezliğinin otoimmün etyolojisi göz ardı edilmemelidir (52).

Literatürde otoimmün hastalıkların over rezervi üzerine etkisi bakılmış ve çalışmalarda over rezervini objektif şekilde ortaya koymamızı sağlayan, AMH ve antral folikül sayısı psöriyazis, SLE ve Sjögren hastalığına sahip kadınlarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde düşük bulunmuş (53–55). Ünal ve arkadaşları otoimmün bir hastalık olan vitiligoda over rezervini değerlendirmiş ve hastalarda AMH ve antral folikül sayısı kontrol grubuna oranla düşük bulunmuş, hastalık maruziyet süresi ve AMH değerleri arasında negatif korelasyon izlenmiştir (56). Çalışmamızda çölyak hastalarından oluşan kadınların literatür ile uyumlu şekilde AMH ve antral folikül sayısı değerleri kontrol grubuna göre daha düşüktü. Yine çalışmamızda tespit ettiğimiz sonuçlarda AMH değeri ile çölyak hastalık maruziyet süresi arasında literatür ile uyumlu şekilde negatif bir korelasyon vardı. Literatürde karşılaştığımız çelişkilerin giderilebilmesi için geniş popülasyonları içine alan çok merkezli çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda kohortların TSH, total testesteron ve DHEAS değerleri arasında hasta kohortun aleyhine olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark vardı. Literatürde bu tür bir farkın açıklamasına yardımcı herhangi bir dataya rastlamadık.

Bunun sebebinin ortaya konabilmesi için geniş kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Otoimmün bir hastalık olan çölyak hastalığı gluten içeren besinlerin alımı ile aktive olan immün bir reaksiyon zemininde gelişir. Klinikte ince bağırsakta kronik inflamasyon zemininde gelişen malabsorbsiyon sonucu gastroenterit, anoreksi, karın ağrısı, dispepsi ve kusma semptomları ile karşımıza çıksa da dermatolojik tutulumlar, nöromüsküler semptomlar, kemik hastalığı ve üreme bozuklukları gibi ekstra intestinal semptomlar da ortaya çıkar (8). Çölyak hastalığı ile ilişkili doğurganlığın bozulması ve muhtemelen bağışıklık aracılı mekanizmalar veya malabsorbsiyona bağlı besin eksikliği ile ilişkili olumsuz gebelik sonuçları dahil olmak üzere üreme değişiklikleri tanımlanmıştır (7). Çölyak hastalığı dünyada yaklaşık %1 oranında görülmektedir ve bu hastaların %60-70'ini üreme çağındaki kadınlar oluşturmaktadır (2). Bu nedenle çölyak hastalığının doğurganlık ve gebelik üzerine etkileri önem arz etmektedir. Bu etkinin hem otoimmün mekanizma hem de beslenme ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Shamaly ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da açıklanamayan infertilitesi olan Arap kadınlarla kontrol grubu arasında çölyak prevalansını karşılaştırmış ve infertil grupta çölyak sıklığını anlamlı derecede farklı bulmuş ayrıca çölyak infertil hastalarda gastrointestinal şikayet ve aneminin çölyak olmayan infertil gruba kıyasla daha yüksek olduğunu raporlamıştır (57). Yine Sher ve arkadaşlarının Birleşik Krallık'ta yaptığı bir çalışmada çölyak hastalarında kontrol grubuna kıyasla ölü doğum ve perinatal ölüm riskinin arttığı ve hasta grubunun subfertil olduğu raporlanmıştır (58). Kotze ise yaptığı çalışmada glutensiz diyete uymayan çölyak hastalarında menarşta gecikme ve sekonder amenore saptamış, beslenme durumundan bağımsız olarak çölyak hastalarında daha yüksek oranda gecikmiş menarş, amenore ve spontan düşük oranları tespit edilmiştir (59). Ancak bizim çalışmamızda literatüre ait bu bilgileri destekleyecek bir bulguya rastlamadık.

Over rezervini belirlemede AMH değerleri yanında antral folikül sayısı da önemli rol oynar. Çakmak ve arkadaşları çölyak hastalarında ultrasonda antral folikül sayısı ile yumurtalık hacmini sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha düşük tespit etti (1). Bizim çalışmamızda da hasta kohortun antral folikül sayıları literatür ile paralel şekilde düşük idi. Bir başka çalışmada Comba ve arkadaşları 13-18 yaş aralığında 21 çölyak hastası ve 24 kontrol grubu ile yaptığı çalışmada çölyak hastalığının

adolesanlarda AMH, antral folikül sayısı, bazal FSH ve yumurtalık hacmi açısından yumurtalık rezervini etkilemediğini gösterdi. Çölyak hastalarını glutensiz diyete uyum durumuna göre iki kategoriye ayırdı ve gruplar arasında hormonal ve ultrasonografik belirteçler açısından anlamlı istatistiksel fark saptamadı (60). Çölyak hasta grubunu glutensiz diyeti tam uygulayanlar ve uygulamayanlar olarak ikiye ayırdık ve gruplar arası hormonal ve ultrasonografik belirteçler arasında literatürü destekler şekilde anlamlı fark saptanmadı. Glutensiz diyete uyumun yalnızca tam uyum sağlayanlar ve diğerleri olarak ayrılması, hastaların sözel beyanı ile değerlendirilmesi objektif bir sonuca ulaşmamızı engellemiş olabilir.

AMH değerleri 4 ve 5. dekatta fizyolojik olarak azalmaktadır. 4 ve 5. dekatlarda kohortlar arasında farkın olmaması her iki popülasyonda yaşa bağlı AMH değerlerinin azalmasından kaynaklanmaktadır. Ancak 2. ve 3. dekatta anlaşılmaktadır ki over rezervi değerlendirilmesinde kullandığımız AMH değerleri oldukça optimal seviyelerde olması gerekirken çölyak hasta grubunda oldukça düşüktü.

13. SONUÇ

Çalışmamızda over rezervini çölyak hastalarında anlamlı düzeyde düşük tespit ettik. Çölyak ya da diğer otoimmün hastalıkları olan üreme çağındaki kadınların over rezervi değerlendirilmeli ve takip edilmelidir. Over rezervinde azalma veya prematür over yetmezliği tespit edilen hastaların takip, tedavi ve yönlendirmeleri zamanında yapılmalıdır. Bu alanda geniş katılımcılı, çok merkezli ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

14. KAYNAKLAR

1. Cakmak E, Karakus S, Demirpence O, Demet Coskun B. Ovarian Reserve Assessment in Celiac Patients of Reproductive Age. Medical Science Monitor. 2018;24:1152-7. DOI: 10.12659/MSM.909033
2. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE. The prevalence of celiac disease in the United States. Am J Gastroenterol. 2012;107(10):1538-44; quiz 1537, 1545. DOI: 10.1038/ajg.2012.219
3. Wang Y, Yuan Y, Meng D, Liu X, Gao Y, Wang F, et al. Effects of environmental, social and surgical factors on ovarian reserve: Implications for age-relative female fertility. Int J Gynaecol Obstet. 2021;154(3):451-8. DOI: 10.1002/ijgo.13567
4. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. Hum Reprod. 2016;31(5):926-37. DOI: 10.1093/humrep/dew027
5. Tarín JJ. Aetiology of age-associated aneuploidy: a mechanism based on the « free radical theory of ageing ». Hum Reprod. 1995;10(6):1563-5. DOI: 10.1093/humrep/10.6.1563
6. Silva CA, Yamakami LYS, Aikawa NE, Araujo DB, Carvalho JF, Bonfá E. Autoimmune primary ovarian insufficiency. Autoimmun Rev. 2014;13(4-5):427-30. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.003
7. Freeman HJ. Reproductive changes associated with celiac disease. World J Gastroenterol. 2010;16(46):5810. DOI: 10.3748/wjg.v16.i46.5810
8. Tersigni C, Castellani R, de Waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. Hum Reprod Update. 2014;20(4):582-93. DOI: 10.1093/humupd/dmu007
9. [En ligne]. Sağlık Bakanlığı Halk sağlığı genel müdürlüğü 2022 yıl sonu verisi
10. Molberg O, Mcadam SN, Körner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. Nat Med. 1998;4(6):713-7. DOI: 10.1038/nm0698-713
11. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. Gastroenterology. 2000;119(1):234-42. DOI: 10.1053/gast.2000.8521
12. Mustalahti K. Unusual manifestations of celiac disease. Indian J Pediatr. 2006;73(8):711-6. DOI: 10.1007/BF02898450
13. Vivas S, Ruiz de Morales JM, Fernandez M, Hernando M, Herrero B, Casqueiro J, et al. Age-Related Clinical, Serological, and Histopathological Features of Celiac Disease. Am J Gastroenterol. 2008;103(9):2360-5. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01977.x
14. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, Kelly CP, Greer KB, Limketkai BN, et al. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac

Disease. American Journal of Gastroenterology. 2023;118(1):59-76. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002075

15. Cummins AG, Roberts-Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. J Gastroenterol Hepatol. 2009;24(8):1347-51. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05932.x
16. Harewood GC, Murray JA. Diagnostic approach to a patient with suspected celiac disease: a cost analysis. Dig Dis Sci. 2001;46(11):2510-4. DOI: 10.1023/a:1012396408370
17. Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nusslé D, et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. Arch Dis Child. 1991;66(8):941-7. DOI: 10.1136/adc.66.8.941
18. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;40(1):1-19. DOI: 10.1097/00005176-200501000-00001
19. Villalta D, Alessio MG, Tampoia M, Tonutti E, Brusca I, Bagnasco M, et al. Testing for IgG class antibodies in celiac disease patients with selective IgA deficiency. A comparison of the diagnostic accuracy of 9 IgG anti-tissue transglutaminase, 1 IgG anti-gliadin and 1 IgG anti-deaminated gliadin peptide antibody assays. Clin Chim Acta. 2007;382(1-2):95-9. DOI: 10.1016/j.cca.2007.03.028
20. AGA Institute. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. Gastroenterology. 2006;131(6):1977-80. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.10.003
21. Shah VH, Rotterdam H, Kotler DP, Fasano A, Green PH. All that scallops is not celiac disease. Gastrointest Endosc. 2000;51(6):717-20. DOI: 10.1067/mge.2000.104977
22. Hill ID, Bhatnagar S, Cameron DJS, De Rosa S, Maki M, Russell GJ, et al. Celiac disease: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002;35 Suppl 2:S78-88. DOI: 10.1097/00005176-200208002-00004
23. Murch S, Jenkins H, Auth M, Bremner R, Butt A, France S, et al. Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. Arch Dis Child. 2013;98(10):806-11. DOI: 10.1136/archdischild-2013-303996
24. Murray JA, Watson T, Clearman B, Mitros F. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. Am J Clin Nutr. 2004;79(4):669-73. DOI: 10.1093/ajcn/79.4.669
25. Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. BMC Gastroenterol. 2014;14:194. DOI: 10.1186/s12876-014-0194-x
26. Schmitz F, Herzig K-H, Stüber E, Tiemann M, Reinecke-Lüthge A, Nitsche R, et al. On the pathogenesis and clinical course of mesenteric lymph node cavitation and hyposplenism in coeliac disease. Int J Colorectal Dis. 2002;17(3):192-8. DOI: 10.1007/s00384-001-0361-8

27. Kansra A. Patricia D. Ovarian function. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). Nelson Textbook of Pediatrics 19th edition Philadelphia: Saunders Elsevier.
28. McGee EA, Hsueh AJ. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. Endocr Rev. 2000;21(2):200-14. DOI: 10.1210/edrv.21.2.0394
29. Picton HM, Harris SE, Muruvi W, Chambers EL. The in vitro growth and maturation of follicles. Reproduction. 2008;136(6):703-15. DOI: 10.1530/REP-08-0290
30. Hayes FJ, Hall JE, Boepple PA, Crowley WF. Clinical review 96: Differential control of gonadotropin secretion in the human: endocrine role of inhibin. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(6):1835-41. DOI: 10.1210/jcem.83.6.4884
31. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. Diabetes. 1989;38(9):1165-74. DOI: 10.2337/diab.38.9.1165
32. Speroff's Gynecologic Endocrinology and Infertility.
33. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of « poor response » to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. Hum Reprod. 2011;26(7):1616-24. DOI: 10.1093/humrep/der092
34. Sharara FI, Scott RT. Assessment of ovarian reserve. Is there still a role for ovarian biopsy? First do no harm! Hum Reprod. 2004;19(3):470-1. DOI: 10.1093/humrep/deh110
35. Committee on Gynecologic Practice of American College of Obstetricians and Gynecologists, Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Age-related fertility decline: a committee opinion. Fertil Steril. 2008;90(3):486-7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.006
36. Sherman BM, West JH, Korenman SG. The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol, and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. J Clin Endocrinol Metab. 1976;42(4):629-36. DOI: 10.1210/jcem-42-4-629
37. Abdalla H, Thum MY. Repeated testing of basal FSH levels has no predictive value for IVF outcome in women with elevated basal FSH. Hum Reprod. 2006;21(1):171-4. DOI: 10.1093/humrep/dei288
38. Durlinger ALL, Visser JA, Themmen APN. Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian hormone. Reproduction. 2002;124(5):601-9. DOI: 10.1530/rep.0.1240601
39. La Marca A, Stabile G, Artenisio AC, Volpe A. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. Hum Reprod. 2006;21(12):3103-7. DOI: 10.1093/humrep/del291
40. ACOG Committee Opinion No. 773 Summary: The Use of Antimüllerian Hormone in Women Not Seeking Fertility Care. Obstetrics and gynecology. 2019;133(4):840-1. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003163
41. Weenen C, Laven JSE, Von Bergh ARM, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial

and cyclic follicle recruitment. Mol Hum Reprod. 2004;10(2):77-83. DOI: 10.1093/molehr/gah015

42. Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(11):3361-73. DOI: 10.1210/clinem/dgaa513
43. McIlveen M, Skull JD, Ledger WL. Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high-risk IVF population. Hum Reprod. 2007;22(3):778-85. DOI: 10.1093/humrep/del435
44. Scheffer GJ, Broekmans FJM, Looman CWN, Blankenstein M, Fauser BCJM, teJong FH, et al. The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. Hum Reprod. 2003;18(4):700-6. DOI: 10.1093/humrep/deg135
45. Pavlik EJ, DePriest PD, Gallion HH, Ueland FR, Reedy MB, Kryscio RJ, et al. Ovarian volume related to age. Gynecol Oncol. 2000;77(3):410-2. DOI: 10.1006/gyno.2000.5783
46. Costello MF, Shrestha SM, Sjoblom P, McNally G, Bennett MJ, Steigrad SJ, et al. Power doppler ultrasound assessment of the relationship between age and ovarian perifollicular blood flow in women undergoing in vitro fertilization treatment. J Assist Reprod Genet. 2006;23(9-10):359-65. DOI: 10.1007/s10815-006-9067-8
47. Schmidt PJ, Luff JA, Haq NA, Vanderhoof VH, Koziol DE, Calis KA, et al. Depression in women with spontaneous 46, XX primary ovarian insufficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(2):E278-87. DOI: 10.1210/jc.2010-0613
48. Davis SR, Jane F. Sex and perimenopause. Aust Fam Physician. 2011;40(5):274-8.
49. Rebar RW, Erickson GF, Yen SS. Idiopathic premature ovarian failure: clinical and endocrine characteristics. Fertil Steril. 1982;37(1):35-41.
50. [En ligne]. Alboukadel Kassambara (2021). rstatix: Pipe-Friendly Framework for Basic Statistical Tests. R package version 0.7.0. https://CRAN.R-project.org/package=rstatix
51. Kirshenbaum M, Orvieto R. Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity-an update appraisal. J Assist Reprod Genet. 2019;36(11):2207-15. DOI: 10.1007/s10815-019-01572-0
52. Szeliga A, Calik-Ksepka A, Maciejewska-Jeske M, Grymowicz M, Smolarczyk K, Kostrzak A, et al. Autoimmune Diseases in Patients with Premature Ovarian Insufficiency—Our Current State of Knowledge. Int J Mol Sci. 2021;22(5):2594. DOI: 10.3390/ijms22052594
53. Wu JJ, Nguyen TU, Poon K-YT, Herrinton LJ. The association of psoriasis with autoimmune diseases. J Am Acad Dermatol. 2012;67(5):924-30. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.04.039
54. Karakus S, Sahin A, Durmaz Y, Aydin H, Yildiz C, Akkar O, et al. Evaluation of ovarian reserve using anti-müllerian hormone and antral follicle count in Sjögren's syndrome: Preliminary study. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2017;43(2):303-7. DOI: 10.1111/jog.13216
55. Lawrenz B, Henes J, Henes M, Neunhoeffer E, Schmalzing M, Fehm T, et al. Impact of systemic lupus erythematosus on ovarian reserve in premenopausal women: Evaluation by

using anti-Muellerian hormone. Lupus. 2011;20(11):1193-7. DOI: 10.1177/0961203311409272

56. Ünal Ö, Tüten N. Evaluation of ovarian reserves in women suffering from an autoimmune disease vitiligo. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2023;27(10):4608-13. DOI: 10.26355/eurrev_202305_32468

57. Shamaly H, Mahameed A, Sharony A, Shamir R. Infertility and celiac disease: do we need more than one serological marker? Acta Obstet Gynecol Scand. 2004;83(12):1184-8. DOI: 10.1111/j.0001-6349.2004.00592.x

58. Sher KS, Mayberry JF. Female Fertility, Obstetric and Gynaecological History in Coeliac Disease. Digestion. 1994;55(4):243-6. DOI: 10.1159/000201155

59. Kotze LMS. Gynecologic and Obstetric Findings Related to Nutritional Status and Adherence to a Gluten-Free Diet in Brazilian Patients with Celiac Disease. J Clin Gastroenterol. 2004;38(7):567-74. DOI: 10.1097/01.mcg.0000131720.90598.6a

60. Comba C, Comba A, Yılmaz H, Erdogan S V., Demir O. Celiac disease does not influence markers of ovarian reserve in adolescent girls. Arch Gynecol Obstet. 2020;302(5):1263-9. DOI: 10.1007/s00404-020-05666-4