

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**İNFERİLİTE NEDENİYLE TETKİK EDİLEN  
ENDOMETRİOZİS, AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE VEYA  
TEKRARLAYAN ABORTUS OLGULARINDA ÇÖLYAK  
HASTALIĞI VE OTOİMMÜN TİROİD HASTALIĞI  
SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Yaprak KANDEMİR DENİZ**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Z. Sema ÖZKAN**

**ELAZIĞ  
2013**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_

Prof. Dr. Ekrem Sapmaz

### **Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Z. Sema Özkan \_\_\_\_\_

**Danışman**

### **Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri**

..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Sema Özkan'a, Prof. Dr. Ekrem Sapmaz, Doç. Dr. Mehmet Şimşek, Doç. Dr. Banu Aygün, Yrd. Doç. Dr. Burçin Kavak, Yrd. Doç. Dr. Remzi Atılğan'a ve tez çalışmalarımnda bilimsel katkıları olan Prof. Dr. Bilal Üstündağ'a teşekkür ederim.

Ayrıca, uzmanlık eğitimi aldığım Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda çalışan tüm araştırma görevlisi, hemşire, personel arkadaşlarıma, tez hazırlanması süresince bilgi ve desteğiyle yanımda olan eşime ve her zaman yanımda olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

Çölyak Hastalığı (ÇH), gluten içeren besinlere karşı ince barsak mukozasında oluşan yoğun inflamasyon sonrası gelişen bir malabsorbsiyon sendromudur. Malabsorbsiyon yanında birçok organ sistemini ilgilendiren metabolik bir hastalıktır. Üreme çağındaki kadınlarda infertilite, erken gebelik haftalarında spontan abortus, preterm eylem, IUGG ve preeklampsi gelişimine neden olabilir. Otoimmün tiroidit de reproduktif yaşamın pek çok fonksiyonunu etkilemeyen bir patolojidir. Ovulasyon, fertilizasyon ve implantasyon üzerine negatif etki edebilir. Abortus ve geç gebelik komplikasyonlarına yol açabilir. Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) olgularında ve idiopatik infertilitede tiroid fonksiyon testlerinin yanısıra tiroid antikorlarına da bakılması faydalı olabilir.

Bu prospektif, randomize, kesitsel çalışma Fırat Üniversitesi Hastanesi Tüp Bebek Ünitesi'nde 11.04.2012 - 11.04.2013 tarihleri arasında takip edilen 126 infertil hasta ile yapıldı. Hastalar açıklanamayan infertilite (n= 42, grup 1), endometriozis (n=42, grup 2) ve TGK (n=42, grup 3) şeklinde 3 gruba ayrıldı. Bu 126 hastanın ortalamaları yaş ve VKİ' si sırasıyla  $31 \pm 5$  yıl ve  $25,5 \pm 4,4$  kg/m<sup>2</sup> idi. Gastrointestinal semptomlar Roma III kriterleri açısından grup 2'de en yüksek iken, grup 3'te daha düşük ve en az grup 1'de idi. Katılımcıların ÇH pozitifliği otoantikor düzeyleri karşılaştırıldığında; grup 1 ve grup 3 arasındaki AGA IgG düzeyleri anlamlı farklılık gösterdi. Gruplar arasında tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikor düzeyleri karşılaştırıldığında sadece serbest T3 değerleri açısından grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel anlamlı fark izlendi.

Sonuç olarak çalışmamızda, infertil popülasyonda ÇH prevalansını %2 (genel popülasyonda %1), TGK'da ise % 4,7 ile anlamlı yüksek tespit ettik.

**Anahtar Kelimeler:** Çölyak hastalığı, infertilite, otoimmün tiroid hastalığı, endometriozis, tekrarlayan abortus

**ABSTRACT**

**THE RESEARCH OF INCIDENCE OF CELIAC DISEASE AND  
AUTOIMMUNE THYROID DISEASE IN CASES WITH DIAGNOSIS OF  
ENDOMETRIOSIS, UNEXPLAINED INFERTILITY OR RECURRENT  
ABORTION**

Celiac disease, a malabsorption syndrome, is characteristic with development of intense inflammation of mucosa of small intestine after gluten containing foods. In addition to malabsorption, it is a metabolic disorder. It may cause infertility in women of reproductive age, spontaneous abortion, preterm labor, IUGR and preeclampsia. Autoimmune thyroiditis affects many functions of the reproductive life, too. It can impact negatively on ovulation, fertilization and implantation. It leads to abortion and complications of late pregnancy. It may be useful to investigate thyroid antibodies as well as thyroid function tests in patients with recurrent abortions and idiopathic infertility.

This prospective, randomized, cross sectional study was conducted with 126 infertile women attended Firat University Hospital Department of IVF during 11.04.2012 -11.04.2013. Patients were divided into 3 groups as follows: unexplained infertility (n = 42, group 1), endometriosis (n = 42, group 2) and recurrent abortion (RA) (n = 42, group 3). The mean age and BMI of these 126 patients were  $31 \pm 5$  years and  $25.5 \pm 4.4$  kg/m<sup>2</sup> respectively. The prevalence of gastrointestinal symptoms classified as Rome III criteria were highest in group2, median in group3 and lowest in group1. The comparison of celiac autoantibodies in participants revealed out significant difference between group 1 and group 3 for parameter of AGA IgG levels. For thyroid function tests and thyroid autoantibodies, significant difference was only observed for parameter of free T3 between group 1 and group 2.

In conclusion, the prevalence of celiac disease was higher in infertile population compared to normal population (2% vs 1%), with a rate of 4.7% in RA cases.

**Key words:** Celiac disease, infertility, autoimmune thyroid disorder, endometriosis, recurrent abortion

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b> .....	<b>i</b>
<b>DEKANLIK ONAYI</b> .....	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>vi</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1. İnfertilite.....	1
1.2. Açıklanamayan İnfertilite.....	3
1.3. Endometriozis.....	4
1.3.1. Endometrioziste olası infertilite mekanizmaları.....	5
1.3.1.1. Bozulmuş Pelvik Anatomi.....	5
1.3.1.2. Hormonal ve Hücresele Fonksiyonlardaki Değişiklikler.....	6
1.3.1.3. Endokrin ve Ovulatuvar Değişiklikler.....	6
1.3.1.4. İmplantasyon Sorunları.....	6
1.4. Çölyak Hastalığı.....	6
1.5. Tekrarlayan Gebelik Kayıpları.....	8
1.5.1. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarının Etiyolojisi.....	8
1.5.1.1. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Genetik Nedenler.....	8
1.5.1.2. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Hormonal Nedenler.....	11
1.5.1.3. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Anatomik Sebepler.....	12
1.5.1.4. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Pıhtılaşma Bozukluğu.....	13
1.5.1.5. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında İmmünolojik Faktörler.....	14
1.5.1.6. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Mikrobiyolojik Nedenler.....	14
1.6. Otoimmün Tiroidit.....	15
<b>2. GEREÇ ve YÖNTEM</b> .....	<b>20</b>
2.1. Katılımcıların Belirlenmesi.....	20
2.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Laboratuvar Analizleri:.....	21
2.2.1. Tiroid Parametre Düzeylerinin Ölçümü.....	21

2.2.2. Total IgA Düzeylerinin Ölçümü	22
2.2.3. Çölyak Hastalığı Parametre Düzeylerinin Ölçümü	22
2.3. İstatistiksel Analizler.....	23
<b>3. BULGULAR.....</b>	<b>24</b>
3.1. Demografik ve Klinik Bulguların Değerlendirilmesi .....	24
<b>4. TARTIŞMA.....</b>	<b>28</b>
<b>5. KAYNAKLAR .....</b>	<b>33</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>48</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Etyoloji	10
<b>Tablo 2.</b> Tüm Vakaların Demografik Özellikleri	24
<b>Tablo 3.</b> Hastaların Gastrointestinal Semptom Sorgulama Bulguları.	25
<b>Tablo 4.</b> Tiroid Gland Endokrin Parametreleri	25
<b>Tablo 5.</b> Tiroid Gland Otoimmünite Belirteçleri	26
<b>Tablo 6.</b> Çölyak Hastalığı Otoimmünite Belirteçleri	26
<b>Tablo 7.</b> AGA IgA'ya Etki Eden Parametrelerin Regresyon Analizi	26
<b>Tablo 8.</b> AGA IgG'ya Etki Eden Parametrelerin Regresyon Analizi	27



## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>AF</b>	: Antral folikül
<b>AFS</b>	: Antifosfolipid sendromu
<b>AGA IgA</b>	: Antigliadin antikor immünglobulin A
<b>AGA</b>	: Antigliadin antikor
<b>Anti-GAD</b>	: Anti glutamik asit dekarboksilaz
<b>Anti-TPO</b>	: Anti tiroid peroksidaz
<b>Anti-Tg</b>	: Anti tiroglobülin
<b>ÇH</b>	: Çölyak Hastalığı
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>E2</b>	: Estradiol
<b>ELISA</b>	: Enzim Linked Immuno Sorbent Assay
<b>EMA</b>	: Endomisyal antikor
<b>FSH</b>	: Folikül stimulan hormon
<b>HbA1C</b>	: Hemoglobin A1C
<b>HLA</b>	: İnsan lökosit antijen
<b>HSG</b>	: Histerosalpingografi
<b>Ig</b>	: İmmünglobulin
<b>IUGG</b>	: İntrauterin gelişme geriliği
<b>KGH</b>	: Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon
<b>KWVA</b>	: Kruskal Wallis Varyans Analizi
<b>LH</b>	: Lütenizan hormon
<b>MTHFR</b>	: Metilen tetrahidrofolat redüktaz
<b>MWU</b>	: Mann Whitney U - Testi,
<b>NK</b>	: Naturel kiler
<b>PKOS</b>	: Polikistik over sendromu
<b>PRL</b>	: Prolaktin
<b>SPSS</b>	: Statistic Packages for The Social Sciences
<b>sT4</b>	: Serbest T4
<b>sT3</b>	: Serbest T3
<b>TGK</b>	: Tekrarlayan gebelik kayıpları
<b>TSH</b>	: Tiroid stimulan hormon
<b>tTG IgA</b>	: Doku transglutaminaz immün globulin A

**tTG IgG** : Doku transglutaminaz immün globulin G  
**USG** : Ultrasonografi  
**VKİ** : Vücut kitle indeksi  
**YÜT** : Yardımcı üreme teknikleri

## 1. GİRİŞ

Çölyak hastalığı, gluten proteini içeren buğday, arpa ve çavdar gibi gıdaların kullanımı ile tetiklenen, genetik predispozisyonun da olduğu kronik otoimmün bir hastalıktır. Pek çok hastada hiçbir semptom bulunmamakta ya da hafif, atipik semptomlar bulunmaktadır (1). Erken menopoz, sekonder amenore, infertilite, spontan abortus, tekrarlayan gebelik kayıpları ve intrauterin gelişme geriliği ÇH'nin atipik klinik formu olup hastalar sadece bu tablo ile başvurabilmektedirler (2-6). Tüm gebeliklerin %1'inde ÇH mevcuttur ve infertil kadınlarda normal popülasyona göre dört kat fazla görülmektedir (7). Açıklanamayan infertil hasta grubunda sıklığı (%6) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (8). Yeni bir çalışmada doku antitransglutaminaz (tTG) antikörlerinin trofoblastlar üzerinde sitopatik etkisinin olduğu ve bunun kötü obstetrik sonuçlara yol açtığı ileri sürülmüştür (9). Bu sebeple ÇH'nin reproduktif problemleri olan hasta grubunda taranmasının uygun olacağı ifade edilmiştir (6, 10).

Otoimmün tiroid hastalığı, tip 1 diabetes mellitus, otoimmün karaciğer hastalığı ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi otoimmün hastalığı olan hastalarda ÇH prevalansı daha yüksek bulunmuştur. Otoimmün tiroid hastalığı olan olgularda ÇH prevalansı %2-5 olarak ifade edilmektedir. ÇH olgularında, artmış tiroid disfonksiyonu prevalansı bildirilmiştir. ÇH ve otoimmün tiroid hastalığı birlikteliğinin patogenezi bilinmemekle birlikte, her ikisinin de benzer HLA (insan lökosit antijen) haplotipleri taşıdığından etiyopatogeneizde genetik predispozisyonun olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla otoimmün hastalığı olan olgularda ÇH prevalansı arttığından bu hastaları yüksek riskli grup olarak değerlendirerek ÇH'yi taramak kabul edilebilir bir stratejik yaklaşım olduğu bildirilmiştir (11).

Bu çalışmanın amacı, infertilite tanısı ile takip edilen, açıklanamayan infertilite, endometriozis ve tekrarlayan abortus olgularında ÇH ve otoimmün tiroid hastalığı sıklığının incelenerek, infertilite etiyopatogenesindeki olası rollerinin belirlenmesidir.

### 1.1.İnfertilite

İnfertilite bir yıl boyunca korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik oluşmaması olarak tanımlanır (12). İnfertilite çiftler için psikososyal ve ekonomik bir sorundur. Ani ve beklenilmeyen bir yaşam krizi olarak kendini gösteren infertilitenin

açıklanamayan tanısı, uzun ve zamana yayılan (bazı durumlarda mümkün olmayan) tedavisi nedeniyle aşırı stres oluşturan bir durumdur (13). Daha önce hiç gebelik yaşanmamışsa primer infertilite, en az bir kere gebelik oluşmuşsa sekonder infertilite olarak sınıflanır (12). İnfertilite sıklığı ve nedenleri popülasyonlara göre değişkenlik gösterir. Fekundabilite, belli bir zaman periyodunda, bir popülasyondaki gebelik oranları olarak tanımlanır. Fekundite ise tek menstrüel siklusta canlı doğum elde edilebilme yeteneği olarak tanımlanır. Çiftler, gebelik için belli bir süreye ihtiyaç olduğunu bilmelidirler. Normalde her ovulatar siklusta %25 gebelik şansı vardır. Bu oran 3 ayda %57'ye, 6 ayda %72'ye, 12 ayda %85'e ve 24 ayda %93'e yükselir (14). Yine sağlıklı çiftlerde gebeliğin oluşmadığı siklus sayısı ne kadar artar ise fekundabilite oranları da ters orantılı olarak azalır. Otuz bir yaş üstünde, yaş artımı ile fekundabilite oranları azalır (15, 16). Çiftlerin %85'i ilk bir yıl içinde gebe kalabildikleri için bu süre zarfında detaylı bir inceleme yapmak yalancı pozitif test sonuçları ile yararsız tedavi uygulamalarının artmasına yol açacağı ve spontan gebelik şansını kaçırabileceği için gereksizdir (17).

Bu süre beklenmeden araştırılması gereken çiftler şu kriterler ile sınırlandırılmıştır (18):

- 1) 35 yaş üstü kadınlar
- 2) Oligo/amenoreik kadınlar
- 3) Bilinen ya da şüphelenilen uterin, tubal hastalığı ya da endometriozisi olan kadınlar
- 4) Abdominal ve pelvik cerrahi geçiren kadınlar
- 5) Bilinen ya da şüphelenilen semen anormalliği mevcut olan erkekler
- 6) Geçirilmiş ürogenital cerrahi öyküsü ve genital patolojik bulgusu olan erkekler
- 7) Cinsel yolla bulaşan hastalık geçirmiş olan erkekler.

Kadın fertilitesi ve yaşlanma arasındaki ilişki, infertilite nedenleri arasında en iyi tanımlanmış olanıdır. Kontrasepsiyonun yasaklandığı doğal yaşamı seçen topluluklarda yapılan çalışmalar infertilitenin yaşla beraber azaldığını gösteren en iyi kanıtlardır (19). Kadınlarda fertilitate 20-25 yaşlarında pik yapar, 35 yaşından sonra kaliteli oosit yapımı azalır, 40 yaşından sonra minimaldir. Erkeklerde ise 20-30

yaşlarında pik yapar, 40 yaşından sonra hafif azalır ve ileri yaşlara kadar devam etmektedir (20, 21).

Reproduktif çağdaki çiftlerin %10-15'inde infertilite problemi vardır. İnfertil çiftlerin etyolojisinde %40-55 oranında kadın faktör, %25-40 oranında erkek faktör, %10 oranında hem kadın hem de erkek faktör etkindir. Kadına bağlı infertilite nedenlerinin %30-40'ını ovulatuvar disfonksiyon, %30-40'ını tubo-peritoneal faktör, %10-15'ini açıklanamayan faktörler ve %10-15'ini ise intrauterin patolojiler oluşturmaktadır (12).

### **1.2.Açıklanamayan İnfertilite**

Açıklanamayan infertilite, 1 yıl korunmasız, düzenli cinsel ilişki sonrası gebelik elde edemeyen çiftlerde yapılan temel değerlendirmede (sperm analizi, ovulasyon testleri, kavite ve tubalarda patoloji olmadığını gösteren histerosalpingografi (HSG) ) herhangi bir patolojiye rastlanmaması olarak tanımlanmaktadır. Ultrasonografi (USG) değerlendirmesinin temel değerlendirmeye eklenmesi ile açıklanamayan infertiliteye sahip çiftlerin bir kısmında myoma uteri, endometrioma ve azalmış over rezervine ait bulgular tespit edilebilmektedir (22).

Tüm temel infertilite testlerinin sonucunda, çiftlerin yaklaşık olarak %15'inde neden ortaya konamamaktadır. Bu durum çiftlerde mevcut endişe, kızgınlık ve isteksizlik gibi sıkıntıları daha da artırabilmektedir.

Açıklanamayan infertilitenin olası nedenleri şöyle sıralanabilir (23):

- 1) Antagonist servikal sekresyonlar
- 2) Erken embriyonel implantasyonda defektif endometrial reseptivite
- 3) Anormal tubal siliyal aktivite
- 4) Defektif ovum pick - up mekanizması
- 5) Lüteinize unrüptüre follikül sendromu
- 6) Ek hormonal anomaliler (örnek: luteal faz defekti)
- 7) Bozulmuş oosit ve/veya sperm fertilizasyon kapasitesi
- 8) Minimal veya orta düzeyde endometriozis
- 9) İmmünolojik faktörler
- 10) Bozulmuş peritoneal makrofaj aktivitesi
- 11) Bozulmuş peritoneal sıvı antioksidan fonksiyonu

### 1.3. Endometriozis

Endometriozis, endometriyal dokunun endometrial kavite dışında yerleşimi olarak tanımlanır. Endometrial gland ve stromanın varlığı, endometriozis lezyonlarının tipik bileşenini oluşturmaktadır (24). İntramyometrial yerleşim adenomyozis olarak adlandırılırken, overyan kistlere endometrioma ve pelviste derin tutulum yapana ise infiltran endometriozis denilir. Mülleryen kanal dışında bulunan derin endometriozis, fibromüsküler hiperplazi ile adenomyoz nodül ve mikroendometriomaların oluşumu ile karakterizedir (25). Periton ve over yerleşimli endometrioziste hemorajik lezyonlar, fibrozis, adezyonlar ve endometriomaların oluşumuna yol açan kronik kanamalar yer almaktadır. Endometrioziste değişmiş immün hücre cevabı, inflamasyon, neoanjiyogenez, over ve uterus fonksiyon bozukluğu görülmektedir. Endometriozis, sadece ektopik implantlarla sınırlı olmayıp, tüm reproduktif sistemi etkileyen karmaşık bir patolojiyi içermektedir (26). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde reproduktif çağıdaki kadınların yaklaşık %7'si endometriozisten etkilenmektedir. Adolesanlarda ve hormon kullanan postmenapozal kadınlarda da gösterilmiş olan endometriozis tüm etnik ve sosyal gruplarda görülmektedir. Kullanılan tanısal metodlara bağlı olarak prevalans oranları çok büyük (%4,5 - 33) değişiklikler göstermektedir. Endometriozis prevalansı, tüp ligasyonu uygulanan hastalarda %2-18, infertil hastalarda %5-50, pelvik ağrı nedeniyle hastaneye yatan hastalarda %5-21 ve şiddetli dismenore ya da pelvik ağrı şikayeti olan adolesanlarda ise %50 oranında bildirilmektedir (27).

Endometriozis patogenezi için dört farklı teori öne sürülmüştür; a) Sampson'un retrograd menstrüasyon teorisi, b) Çöломik metaplazi ve indüksiyon teorileri, c) Embriyonik kalıntı teorisi ve d) Lenfatik ve vasküler metastaz teorileridir (28). En çok kabul gören teori ise implantasyon diğer adıyla Sampson teorisidir. Sampson teorisine göre endometriozis, endometrial dokunun fallop tüplerinden peritoneal kaviteye retrograd menstrüasyon sonucu oluşmaktadır (29). Endometriozis olgularında kan ve endometrial dokudan oluşan menstrual reflünün miktarının diğer kadınlara göre daha fazla olduğu bulunmuştur (30). Endometriotik lezyonların anatomik dağılımı retrograd reflü ve peritoneal implantasyon fikrini desteklemektedir. Peritoneal sıvı, peritoneal kavitede dört yerde yoğun olarak bulunmakta ve birikebilmektedir; rektosigmoid düzeyde Douglas poşu, çekum ve

ileoçekal bileşke, sigmoid mezokolonun superior kısmı ve sağ parakolik alan bu bölgelerdir. Bu alanlar endometriotik lezyonların genellikle gözlendiği lokalizasyonlardır (31). Yaygınlık olarak birkaç minimal lezyon, tubo-overyan anatomiye bozan büyük endometriotik kistlerden, barsak, mesane ve üreteri içine alan geniş adezyonlara varan geniş bir spektrum gösterir. Ekstrapelvik olarak en sık intestinal kanal tutulumu izlenir. Ayrıca vajinal, üreteral, pulmoner, umbilikal, santral sinir sistemi gibi vücudun hemen her yerinde görülebilir. Tamamen asemptomatik olabilmekle birlikte infertilite, dismenore, disparoni veya kronik pelvik ağrı şikayetlerine sebep olabilir. Erişkin bir kadında yıllardan sonra ağrılı menstrüasyon ve disparoni şikayeti başlamışsa endometriozis akla gelmelidir. Ağrı genellikle yaygın ve bilateraldir. Lokal ağrı rektal, vajinal veya üreteral tutulumu düşündürür. Rektovajinal endometriotik nodülde yapılan bir çalışmada, sinirlerle endometriotik doku arasındaki yakın histolojik ilişki saptanmış ve bu durumun şiddetli ağrıyı açıkladığı ifade edilmiştir (32). Vulva, vajen ve serviks endometriozisi nadir olmasına rağmen özellikle siklik ağrı ve disparoni gibi semptomları olan kadınlarda hatırlanmalıdır.

Endometrioziste çeşitli otoantikörlerin varlığı bildirilmiştir (33). Endometriozis, otoimmün hastalık kriterlerinin çoğunu yerine getirmektedir. Bu kriterler arasında; doku hasarı, poliklonal B lenfosit aktivasyonu, T lenfosit ve B lenfosit immünojenik anormallikleri, çoklu organ tutulumu yer almaktadır (34).

Amerika Birleşik Devletleri'nde endometriozis derneğinin yaptığı geniş kesitsel anket çalışmasına göre, endometriozisi olan kadınlarda hipotiroidi gibi otoimmün hastalıkların oranının genel popülasyona göre yüksek olduğu tespit edilmiştir (35).

### **1.3.1. Endometrioziste olası infertilite mekanizmaları**

#### **1.3.1.1. Bozulmuş Pelvik Anatomi**

Özellikle endometriozise bağlı oluşan yaygın pelvik adezyonlar sonucu oositin atılması, oositin fimbriya tarafından tutulması ve transportu bozulabilmektedir (36). Yapılan çalışmalarda periton sıvı hacminde artış, aktive olmuş makrofaj konsantrasyonunda artış ve periton sıvısındaki prostaglandin, interlökin-1, tümör nekrozis faktör ve proteaz konsantrasyonlarında artış

bulunmuştur. Ayrıca endometriozisli hastaların peritoneal sıvılarında normal kümülüs - fimbriya ilişkisini bozan 'ovum capture inhibitor' faktörün varlığından bahsedilmektedir (37). Tüm bu değişiklikler sonucunda oosit, sperm, embriyo ve fallop tüp fonksiyonlarına karşı negatif etki oluşmaktadır (38).

#### **1.3.1.2. Hormonal ve Hücresel Fonksiyonlardaki Değişiklikler**

Endometriozisli vakaların endometriumunda IgG ve IgA antikorlarıyla lenfosit sayılarında artış mevcuttur. Bazı vakalarda endometrial antijenlere karşı otoantikor oluşumu da gösterilmiştir. Tüm bu değişiklikler sonucunda endometrial reseptivite ve embriyo implantasyonu etkilenmektedir (38).

#### **1.3.1.3. Endokrin ve Ovulatuvar Değişiklikler**

Endometriozisli hastaların bazılarında lüteinize rüptüre olmamış follikül sendromu, lüteal faz disfonksiyonu, anormal folliküler gelişim ve prematür/birden fazla LH piki gibi anormal endokrin ve ovulatuvar değişiklikler görülebilmektedir (36).

#### **1.3.1.4. İmplantasyon Sorunları**

Bazı endometriozisli vakalarda hücre adezyon moleküllerinden olan v-integrin'in endometrial ekspresyonunun, implantasyon süresince azaldığı gözlenmiştir (39). Yine blastokist safhasında trofoblastların yüzeyini kaplayan bir protein olan L-selektin'in sentezinde rol oynayan N-asetilglukozamin-6-O-sülfotransferaz enziminin endometriozisi olan infertil hastalarda çok azaldığı gösterilmiştir (40, 41).

### **1.4. Çölyak Hastalığı**

Çölyak Hastalığı (gluten enteropatisi), gluten proteini içeren buğday, arpa ve çavdar gibi gıdaların kullanımı ile tetiklenen, genetik predispozisyonun da olduğu kronik otoimmün bir hastalıktır. ÇH'de başlıca problem, glutene karşı artmış duyarlılıktır (42). Gluten buğday ve benzeri tahılların (yulaf, arpa, çavdar) gliadin içeren komponentidir. Glutene maruz kalan ince barsak mukozasında gelişen yoğun inflamasyona sekonder mukozal villuslar tamamen kaybolur ve bunun sonucunda intestinal sistemin yüzey alanı önemli ölçüde azalarak malabsorbsiyon ve en önemli klinik belirti olan tekrarlayan ishal atakları gelişir (43). Değişik popülasyonlarda farklı varyasyonlar göstermekle beraber ÇH prevalansının genel popülasyonda



yaklaşık % 1 olduğu düşünülmektedir (10, 44, 45). Ülkemizdeki insidansı tam olarak bilinmemektedir. Pek çok hastada hiçbir semptom bulunmamakta ya da hafif, atipik semptomlar bulunmaktadır (1). ÇH'nin ilk belirtilerinin reproduktif sistemi ilgilendiren semptomlarla ortaya çıkabileceği de unutulmamalıdır. ÇH tanısı konulmamış olgularda hastalık kendini gecikmiş menarş, sekonder amenore, erken menapoz ve spontan abort insidansında artış ile gösterebilir. İnfertilite ve abortus daha sık görülmekte; infertilite tedavisi sonrası gebe kalan hastalarda tekrarlayan spontan abortuslar, IUGG ve preeklampsi gibi sorunlar normal popülasyona göre daha sık izlenmektedir (46-48). Tüm gebeliklerin %1'inde ÇH mevcuttur ve infertil kadınlarda normal popülasyona göre dört kat daha fazla görülmektedir (7). Açıklanamayan infertilite grubunda ÇH sıklığı (%6) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (8).

Gebelik döneminde artmış metabolizmaya bağlı ihtiyaçların karşılanması hem fetal hem de maternal açıdan oldukça önemlidir. Tedavi altında olmayan hastalarda eser elementler ve bazı vitamin eksikliklerinin (B1, B2, B6, B12, v.s.) önemli gebelik komplikasyonları ve reproduktif sorunlar ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Örneğin bu hastalarda çinko eksikliğinin infertiliteye, spontan abortuslara, konjenital malformasyonlara, ölü doğuma ve preeklampsi gelişmesine (49); demir eksikliğinin fetal - maternal morbidite, mortalite artışına (50); folat eksiliğinin de konjenital malformasyonlara, ablasyo plasenta ve preeklampsi gelişimine yol açtığı bildirilmiştir (51).

Yapılan bir çalışmada anti-tTG antikorlarının trofoblastlar üzerinde sitopatik etkisinin olduğu ve bunun kötü obstetrik sonuçlara yol açtığı bildirilmiştir (9). Bu sebeple ÇH'nin reproduktif problemleri olan hasta grubunda taranmasının uygun olacağı ve (6, 10) glutensiz diyetle doğurganlık ve gebelik sonuçlarının iyileştirilebileceği ifade edilmiştir.

Otoimmün hastalığı olan hastalarda ÇH prevalansı daha yüksek bulunmuştur. Otoimmün tiroid hastalığı olan olgularda ÇH prevalansı %2-5 olarak bildirilmiştir. ÇH olgularında tiroid disfonksiyonu prevalansı artmıştır. Dolayısıyla otoimmün hastalığı olan olgularda ÇH prevalansı arttığından bu hastaları yüksek riskli kabul edip, ÇH'yi taramanın doğru bir yaklaşım olduğu ifade edilmiştir (11).

## **1.5.Tekrarlayan Gebelik Kayıpları**

Gebeliğin sık görülen bir komplikasyonu olan tekrarlayan gebelik kayıpları (TGK), viabilite sınırına ulaşmadan yani 20 haftanın altında veya 500 g'ın altında ard arda üç düşük olmasına denir. Oniki haftanın altında olan kayıplara erken düşük, 12 haftadan sonra olan kayıplara ise geç düşük denir. Klinik olarak tanımlanan gebeliklerin %15-20'si, fertilize olmuş ovumun ise %30-50'si spontan abortus ile sonuçlanır (52).

Tekrarlayan gebelik kayıpları üç ana grup içinde incelenmektedir (53):

**1. Primer Tekrarlayan Düşük:** En az üç kez ard arda gebelik kaybı olan çiftin hiç canlı doğumu olmamasıdır.

**2. Sekonder Tekrarlayan Düşük:** En az üç kez ard arda gebelik kaybı olan çiftin gebelik kayıplarından en az bir tanesinin 20. gebelik haftası üzerinde gerçekleşmiş olmasıdır.

**3. Tersiyer Tekrarlayan Düşük:** Canlı doğumu olan çiftin, bu doğum sonrasında gerçekleşen en az üç kez ard arda gebelik kaybı olmasıdır.

Düşüklerin %80'i erken abortus olarak gerçekleşmekte ve bunların en sık nedenini %50 - %75 oranı ile fetal kromozomal anomaliler oluşturmaktadır (54).

Tekrarlayan gebelik kayıpları olmayan kadınlarda bir kez canlı embriyo USG ile saptandıktan sonra fetal kayıp oranı %5 iken, TGK olan kadınlarda fetal kardiyak aktivite saptandıktan sonra fetal kayıp oranı 4-5 kat daha fazladır (55). Tersiyer habituel abortusu olan kadınlarda sonraki gebelikte düşük riski %30, canlı doğum şansı ise %70'tir. Oysa hiç canlı doğum yapmayan ve TGK olan kadınların tekrar düşük yapma riski %40-45, canlı doğum şansı ise %55-60'tır (55).

### **1.5.1.Tekrarlayan Gebelik Kayıplarının Etiyolojisi**

Tekrarlayan gebelik kayıpları heterojen komponentler içeren bir durumdur ve zemininde birden fazla neden bulunabilir. Kwak-Kim ve ark. 2009 yılındaki yayınlarında yaptıkları sınıflandırma daha geniş kapsamlıdır (Tablo 1) (56).

#### **1.5.1.1.Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Genetik Nedenler**

Kromozomal anöploidiler (özellikle trizomiler) 1. trimester gebelik kayıplarının başlıca nedenidir. Ancak anöploidiler TGK nedeni değildir. Bir kez trizomili embriyo kayımdan sonraki gebelikte tekrar trizomili embriyo riskinde artış

yoktur (57). TKG olan çiftlerde dengeli translokasyon, mozaizim ve inversiyon oranı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur (58).

Kromozom bozukluğu riski artmış olanlar; ileri anne yaşı, 3 ve daha fazla düşük yapanlar, etkilenmiş anne-baba ya da kardeşi olanlardır (59). TKG yaşayan çiftlerde prenatal karyotipleme yapılması halen tartışmalıdır; ancak dengeli translokasyonların saptanmasında yardımcı olabilir (60). Düşük materyalinde karyotipleme de tartışmalı bir konudur; gelecekteki normal gebelik oranını belirleme açısından yeterli değildir, ancak anöploidi bulunursa bir sonraki gebelik şansının daha yüksek olacağını göstereceğinden gereksiz başka testler yapılmasını engelleyebilir (61). Gebelik kaybı sayısı arttıkça embriyoda kromozomal anormallik saptanması olasılığı düşmekte, anneye ait problem bulunması olasılığı artmaktadır (59). Düşük materyalinin konvansiyonel hücre kültürü ile değerlendirilmesi hücrelerin kültürde ürememesi nedeniyle yapılamayabilir. Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (KGH) yöntemi ile bölünen hücrelere gerek duymadan karyotip tayini yapılabilir. Konvansiyonel yöntemlerle normal karyotip bulunmuş bazı örneklerde KGH yöntemi ile majör kromozom anomalilerinin saptandığı bildirilmiştir (62).

**Tablo 1.** Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Etiyoloji

Etiyoloji	Hastalık
Epidemiyolojik	Hasta yaşı Hastanın üreme öyküsü
Beslenme	Hiperhomosisteinemi Folat eksikliği Vitamin B12 eksikliği
Jinekolojik	Servikal yetmezlik Myoma uteri Uterus yapısal bozuklukları (uterin septum, uterus didelfis, bikornuat uterus) In uteo DES maruziyeti Primer endometrial bozukluk (Asherman send., endometrial fibrzis)
Enfeksiyon	Ureoplasma urealyticum Mycoplasma hominis Toxoplasmosis Cytomegalovirus Listeria monocytogenes Parvovirus B19 Klebsiella pneumoniae
Endokrin	Hipertroidizm Hipotroidizm Diabetes mellitus Hiperglisemi ve insülin rezistansı LH hipersekresyonu Hiperandrojenemi Hiperprolaktinemi Polikistik over sendromu
Genetik	Fetus veya düşük materyaline ait kromozomal anomaliler (dengeli translokasyonlar, inversiyon) SYCP3 gen mutasyonu Oosit mitokondri mutasyonu ABO uyumsuzluğu HLA G polimorfizmi Annexin A5 gen polimorfizmi Sitokin gen polimorfizmi TNF - $\alpha$ gen polimorfizmi IFN - $\gamma$ gen polimorfizmi IL - 1 $\beta$ gen polimorfizmi IL - 1 reseptör antagonist polimorfizmi IL - 4 gen polimorfizmi IL - 6 gen polimorfizmi IL - 10 gen polimorfizmi TGF - $\beta$ gen polimorfizmi
İmmünojenik otoimmün	Antifosfolipid antikor sendromu Otoimmün tiroidit Romatoid Artrit SLE Sjögren hastalığı Psöriasis Çölyak Hastalığı Behçet hastalığı Otoimmün trombositopenik purpura Otoimmün hemolitik anemi Miyastenia Gravis Ig M gamopatisi
Alloimmün	Rh uyumsuzluğu ABO uyumsuzluğu
Hematolojik	Trombofili - konjenital (AT III eksikliği, Protein C ve S eksikliği, APC rezistansı, Protrombin gen mutasyonu, hiperhomosisteinemi, disfibrijojenemi, faktör V Leiden gen mutasyonu - akkiz ( Antifosfolipid sendromu, östrojen tedavisi, Polistemi vera, nefrotik sendrom), Homozigot orak hücreli anemi

### 1.5.1.2. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Hormonal Nedenler

Gebelikte kayıp riskini arttıran endokrin faktörler; tiroid hastalıkları, diabetes mellitus, polikistik over sendromu (PKOS) ve luteal faz defektidir. Tedavi edilmemiş subklinik hipotiroidide gebelik kaybı riski artmaktadır. Gebelikte düşük insidansı, normal tiroid fonksiyonları olan tedavi edilmiş hipotiroidik kadınlarda çok düşük iken, tedavi edilmemiş subklinik hastalığı olan ve yetersiz tiroid hormon replasmanı yapılan aşikar hipotiroidili hastalarda artmış TSH düzeyiyle korele şekilde yüksektir (63). Subklinik hipotiroidi olgularında düşük riskinin arttığını gösteren çalışmalar olduğundan rutin incelemelerde TSH ölçümünün yapılması önerilmektedir (64).

Tiroid stimulan hormon düzeyi üst sınırının 4.5 - 5.0 mIU/L yerine 2.5 mIU/L olarak kabul edilmesi gerektiği, böylece daha çok kadının subklinik hipotiroidi tanısı olarak tedavi edilmesi gerektiğini öneren gruplar vardır. Ancak bu yaklaşımın düşükleri önlemedeki yararı henüz net değildir (65).

Tiroid peroksidaz antikoru (TPO) pozitif ötiroid kadınlarda tiroid fonksiyonu daha düşük bulunmuş ve bu kadınlarda abortus, prematürite ve gebelik sırasında aşikar hipotiroidi gelişme riskine yatkın oldukları bildirilmiştir (66). Aşikar hipotiroidiye eğilim nedeniyle gebelik süresince ve postpartum dönemde tiroid fonksiyonları kontrol edilmelidir. Antitiroid antikorumun tiroid fonksiyon bozukluğuna yol açarak değil immünoregulator disfonksiyona bağlı gebelik kaybına neden oldukları bildirilmiştir (67).

Diabetes mellitusu (DM) olan kadınlarda metabolik kontrolleri iyi olduğu sürece normal kadınlardan daha fazla düşük görülmez. Ancak DM'si olan ve ilk trimesterde yüksek glukoz ve HbA1C düzeyleri olan kadınlarda, hem fetal kayıp hem de fetal anomali oranı belirgin olarak artmıştır. Glukoz kontrolü yetersiz olan insülin kullanan DM'li kadınlarda normal topluma göre 2 ya da 3 kat artmış spontan abortus oranı mevcuttur (68, 69). Herhangi bir zamanda bakılan glukoz düzeyi normalin üstünde olmadıkça asemptomatik kadınlarda DM taramasına gerek yoktur. TGK ve HbA1C düzeyi yüksek olan DM'li kadınlarda, HbA1C düzeyleri normale dönene kadar gebe kalmamaları önerilmelidir.

Polikistik over sendromunda erken gebelik kayıpları daha sık görülmektedir (70).

Bunun yüksek androgen seviyeleri ya da artmış insülin rezistansına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Obezitenin de TGK nedeni olabileceği bildirilmiştir (71). Obez PKOS hastalarında, artmış insülin rezistansının kanda inflamatuvar mediatörlerin artmasına neden olduğu ve bunun düşüğü tetikleyebileceği ifade edilmiştir (72).

Gebelik kaybı ile PKOS arasındaki ilişki, hem hormonal hem de obeziteye bağlı olabileceğinden kilo vermeyi teşvik etmek ilk öneri olmalıdır. Endometrial biyopsi ile lüteal faz defektinin teşhisi fertilitate ve daha sonraki canlı doğum olasılığını göstermemektedir (73). Kan progesteron düzeyleri değişken olduğu ve histolojik değişimi net olarak yansıtmadığı için gebeliğin gelişimini göstermesi açısından yeterli değildir (74).

### **1.5.1.3. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Anatomik Sebepler**

Uterin kavitede yer alan (konjenital ya da edinsel) sorunlar TGK' nın yaklaşık %15'inden sorumludur. Özellikle, avasküler septum kavitenin distorsiyonuna ve plasenta yerleşiminde soruna neden olarak TGK'ya yol açabilir (75).

Uterus subseptus ve arkuatus varlığında kavite boyunun anlamlı olarak kısaldığı ve distorsiyon olduğu buna bağlı olarak da subseptus varlığında 1. trimester, arkuat uterus varlığında ise 2. trimester gebelik kaybı ve erken doğum riskinin arttığı bildirilmiştir (76). İntrauterin adezyonlar; skar dokusunun oluşması, kanlanmada azalma ve implantasyonu bozmaları nedeniyle infertilite ve gebelik kaybına neden olabilirler (77).

Edinsel uterin anomalilerden submüköz myomların gebelik kaybına neden olabileceği ileri sürülmüştür (78). Endometrial poliplerin kronik inflamasyona neden olarak implantasyonu engelleyebileceği bildirilmiştir (79).

İntrauterin patolojiyi belirlemek amacıyla sonohisterografi, HSG ve yeterli sonuç alınamayan olgularda magnetik rezonans kullanılabilir. Histeroskopi kaviteyi araştırmada kullanılan en iyi yöntemdir. Uterus septus ve uterus bikornisi tanımada tek başına yeterli olmayacağı için histeroskopi laparoskopi ile birlikte yapılmalıdır. Daha invazif olduğu için histeroskopi diğer testlerde şüpheli görüntü saptandığında kullanılmalıdır (80).

#### 1.5.1.4. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Pıhtılaşma Bozukluğu

Pıhtılaşma eğilimi olan kadınlarda, gebelik sırasında plasental infarkt nedeniyle uteroplasental yetmezlik oluşabileceği ve bunun da gebelik kaybına yol açabileceği öne sürülmüştür. Pıhtılaşma eğilimi kalıtsal ve edinsel olarak sınıflandırılabilir.

Kalıtsal trombofili grubunda Faktör V Leiden mutasyonu, aktive protein C rezistansı, protrombin gen mutasyonu ve protein C ve S eksikliğini TGK ile ilişkili bulan çalışmalar olduğu gibi, 10 haftanın altındaki gebelik kayıplarıyla ilişkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (81-83).

Plasenta sirkülasyonu tam oluşmadığından ilk trimester kayıplarında kalıtsal trombofilinin rolü tartışmalıdır. Özellikle 9. gebelik haftasından sonra yaşanan kayıplarda yukardaki testlerin yapılması düşünülebilir. Faktör V Leiden mutasyonu taşıyanların çoğunun sağlıklı gebelikler yaşadığı göz önüne alınırsa, taşıyıcılarının hangilerinin düşük yapacağını ayırt edecek test bulunmamaktadır (61). Homosistein düzeyinde artışın endotel hasarına ve buna bağlı venöz tromboemboli ve gebelik kaybına neden olabileceği bildirilmiştir (84, 85). Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen mutasyonu hiperhomo-sisteinemiye neden olabilir. Ayrıca MTHFR geninin homozigot ya da heterozigot polimorfizmi fetusta nöral tüp defektiyle ilişkili bulunmuştur (86). TGK olanlarda MTHFR geninin özel çalışmalar dışında rutin taranmasını önermek için elimizde yeterli veri bulunmamaktadır (87).

Edinsel trombofili grubunun en önemlisi antifosfolipid sendromudur (AFS). Antifosfolipid antikorların koagülasyona eğilimi artırarak TGK'ya neden olabileceği kabul edilmektedir (88). Özellikle 10 haftadan önce 3 veya daha fazla gebelik kaybı, 10. haftadan sonra morfolojik olarak normal bir veya daha fazla gebeliğik kaybı ve 34. gebelik haftasından önce preeklampsi/prematürite/IUGR nedeniyle kayıp yaşayan kadınlarda AFS düşünülerek araştırılmalıdır (89, 90). Yapılan bir çalışmada, TGK olan kadınların yaklaşık %15'inde kontrol grubunda ise %2-5 oranında antifosfolipid antikorlar saptanmıştır (91).

Lupus Antikoagülan, anti-kardiolipin antikor, anti-beta2-glikoprotein antikorları taramada en sık kullanılan testlerdir. Anti-kardiolipin antikorların (IgG, IgM) orta/yüksek derecede pozitifliği testin pozitif olması olarak kabul edilir. AFS tanısı koymada kullanılan antikor düzeyleri değişken olduğundan mutlaka en az 2

kez 12 hafta ara ile ölçülmelidir (60). Diğer antifosfolipid antikorlarla ilgili henüz yeterince veri ve standardizasyon yoktur (60).

Antifosfolipid sendromu saptananlarda düşük doz heparin ve aspirin kullanımının canlı doğum oranını %50 civarında artırdığı bildirilmiştir (92). Son yapılan çalışmalarda açıklanamayan TGK olan kadınlara ampirik olarak düşük doz aspirin ya da düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımının yararı gösterilememiştir (93, 94). Bu konudaki çalışmalar sınırlıdır ve AFS heterojen olduğu için tedavi için kesin çizgiler çizilememektedir. AFS olan veya kalıtsal trombofilisi olan ve geçmişte trombüs öyküsü olan kadınların, gebelik döneminde antitrombotik ilaç kullanmaları önerilmektedir (62).

#### **1.5.1.5. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında İmmünolojik Faktörler**

Paternal antijenlere karşı kadında gelişen aşırı immün yanıtın TGK'nda rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (95). HLA benzerliğinin, rejeksiyonu önleyen maternal antikor oluşmasını engellediği için düşüğe neden olabileceği ileri sürülmüşse de daha sonra çalışmalar bu görüşü doğrulamamıştır (96). Paternal lökosit immünizasyonunun canlı doğum olasılığını artırmadığı gösterilmiştir (97). Sadece araştırma amaçlı onay alındıktan sonra kullanılmaktadır. Son yapılan bir metaanalizde intravenöz immünglobulin kullanımının TGK'da canlı doğum oranını artırmadığı gösterilmiştir (98).

Tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda, doğal öldürücü (NK) olarak adlandırılan hücrelerin artmasının inflamasyona neden olacağı ve dolayısıyla gebelik kaybına yol açacağı öngörülmüştür. Periferik kanda ölçülen NK hücreleri ile uterin ortamda bulunan NK hücrelerinin yapı ve fonksiyonel olarak farklı olduğu, bu nedenle periferik kandaki ölçümün endometrium ve desidüadaki NK hücreleri hakkında bilgi veremeyeceği bildirilmiştir (99).

Antinükleer antikor varlığının, TGK olgularında belirleyici olmadığı antikor pozitif ve negatif olgular arasında sağlıklı gebelik açısından fark gözlenmediği belirtilmiştir (100).

#### **1.5.1.6. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Mikrobiyolojik Nedenler**

Bazı mikroorganizmalar gebeliğin erken döneminde gelişimi etkileyerek düşüğe neden olabilir, ancak TGK'ya sebep olacak bir mikrobik ajan gösterilememiştir (101). TGK nedenini saptamada *Toksoplazma*, *Sitomegalovirüs* ve



*Rubella* araştırması yol gösterici değildir. *Ureaplazma Urealyticum* ve mikoplazmaların gebelik kaybına neden olduğu bildirilmişse de TGK araştırmasında bu mikroorganizmaların saptanması için servikal kültür yapılması önerilmemektedir (60).

### **1.6. Otoimmün Tiroidit**

Hipotiroidi, reproduktif yaşamın pek çok fonksiyonunu etkileyebilen önemli bir hastalıktır. Tiroid gland hormon düzeylerinin normal değerlerinden daha düşük seviyede olması ana hatlarıyla ovulasyon, fertilizasyon ve implantasyon başarısını etkileyerek abortus ve geç gebelik komplikasyonlarına neden olabilir. Seks hormon bağlayıcı globülin düzeyini düşürerek ve prolaktin sekresyonunu arttırarak ovaryan fonksiyonu bozar (102). Daha da önemlisi gebede tanısı konmamış hipotiroidi fetüsün beyinsel gelişiminde olumsuz değişikliklere sebep olur. Hipotiroidi, hipotalamik - pitüiter - gonadal aksı ve seks steroidlerinin periferik metabolizmasını etkileyebilir, bu şekilde de menstrüel bozukluklara ve fertilitenin azalmasına sebep olabilir (103).

Hipotiroidinin klinik semptomları dolaşımdaki serbest tiroksin (sT4) düzeyinin azalmasıyla bağlantılıdır. Ancak birçok subklinik hipotiroidi olgusunda tiroid otoimmünitesiyle fertilitate etkilenir. Antitiroid antikorların fertilitateyi azalttığı, abortus oranlarını ve obstetrik komplikasyonları arttırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir (104, 105). Bu tespitler tiroid antikorlarının endometrial hücrelerde bulunan tiroid hormon reseptörleriyle direkt olarak temas kurduklarını düşündürmektedir. Nitekim fertil kadınlarda menstrüel siklusun değişik fazlarında endometrial doku örneklerinde tiroid hormon reseptörlerinin varlığı gösterilmiş ve bunların pinopod gelişiminde rol oynadıkları bildirilmiştir. Bu bulgular tiroid antikorlarının implantasyon başarısızlığı ve erken gebelik kayıpları üzerinde etkili olabileceğini akla getirmekte ve tiroid hormonlarının endometrial fizyolojiyi direkt olarak etkilediğini göstermektedir (105).

Öte yandan özellikle açıklanamayan infertilite olgularında son zamanlarda sıkça gündeme gelen konulardan biri de otoimmünitedir. Fertil kadınlarla karşılaştırıldığında infertil kadınlarda otoimmün tiroidit oranının arttığı gösterilmiştir (106). Özellikle endometriozis ve polikistik over sendromlu hastalarda bu artışın daha belirgin olduğu bildirilmiştir (107).

Ötiroid kadınlarda, otoimmünite ve subklinik tiroid disfonksiyonunun varlığı konsepsiyon başarısızlığı ve artmış gebelik kaybı ile ilişkili görünmektedir (108).

Ötiroid durumda iken de otoimmün tiroidit bulguları olan hastalarda tekrarlayan yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) başarısızlık oranı artmaktadır. İmplantasyon başarısızlığı ve erken gebelik kayıpları yanısıra, foliküler sıvıda tiroid hormonları, tiroid antikoları ve oosit matürasyonu ilişkisini irdeleyen çok az çalışma mevcuttur. İnsan serum ve folliküler sıvısında çalışılan TSH değerleri korele olup, hipotiroidi olan hastalarda gebelik oranlarının düştüğü gösterilmiştir (109).

Subklinik hipotiroidi saptanan hastalarda tiroksin tedavisi sonrasında gebelik oranlarının arttığı da bildirilmektedir (110).

Doksanlı yıllardan itibaren tiroid antikolarının diğer otoimmün antikorlardan bağımsız olarak gebelik kayıplarıyla ilişkili olduğu, antikor titrasyonu yüksek saptanan hastalarda gebelik kayıplarının daha fazla olduğu tespit edilmiştir (111-113).

Subklinik hipotiroidinin en kolay tanısı, hastanın kanında TSH'nın referans değerlerin üzerinde ve sT4 değerlerinin normal sınırlarda bulunmasıyla konulmaktadır (114). Genel olarak toplumda rastlanma sıklığı %3-8 arasında bildirilmektedir. Kadınlarda rastlanma sıklığı erkeklerden fazladır ve bu sıklık yaşla birlikte artmaktadır (115).

Üreme çağındaki kadınlarda subklinik hipotiroidi oranı %2-4 arasındadır. Ayrıca unutulmamalıdır ki subklinik hipotiroidi, tiroid hastalıkları için önemli bir risk faktörü oluşturur. Kardiovasküler hastalıklar ve hiperlipidemi yönünden de bu hastalardaki olası risk halen tartışılmaktadır. Dolayısıyla toplumda, semptom ve belirtileri bulunmayan kişilerde, hangi hallerde tiroid taraması yapılması gerektiği önem taşımaktadır. İnfertil hastalar, tarama yapılması gereken grupta yer almaktadır. İnfertil hastalar, gebe kalmayı planlayan kadınlar ve gebelerde abortus ve fetal gelişme anomali riskini azaltmak amacıyla subklinik hipotiroidi saptandığı takdirde tedavi edilmek durumundadırlar (116).

Kadınlarda, ileri yaş ve antitiroid antikoların varlığı hipotiroidi gelişimi için risk faktörleri arasındadır (117).

Tiroid disfonksiyonu için en hassas ve doğru indikatör TSH'dır; sT4'teki küçük değişiklikler TSH seviyelerine geniş oynamalara yol açmaktadır (65).

TSH'nın yükselmesine sebep olan en önemli neden de otoimmün antikorlardır, ancak TSH düzeyindeki değişiklikler antitiroid antikorların ortaya çıkmasından daha önce ortaya çıkar (118). Radyoaktif iyot tedavisi, tiroid cerrahisi ve eksternal radyasyon hipotiroidinin diğer nedenleri arasında sayılabilir. Dünyada, tiroid hastalıkları yönünden, TSH düzeyi ile üniform bir tarama programı yoktur. Ancak toplumdaki sık rastlanma olasılığı ve hiperlipidemi gibi metabolik risk faktörleri gözönüne alındığında Amerikan Tiroid Cemiyeti TSH'nın 35 yaşından itibaren her 5 yılda bir kontrol edilmesini önermektedir (119). Ayrıca ailede otoimmün tiroid hastalığı olanlarda, gebelik öncesinde ve gebelikte bu tarama daha da önem taşımaktadır.

Tanıdaki kriter TSH seviyesi olunca cevaplanması gereken en önemli soru serum TSH seviyesinin üst limitinin ne olduğudur. TSH düzeyi 3,0-5,0 mIU/L arasında ise görüşler tartışmalıdır. Normal sT4 seviyesi ve antitiroid antikor titrasyonlarında artış saptanmamış ise levotiroksin tedavisinin yararı kanıtlanmamıştır, ancak hipotiroidinin progresyon riski yüksektir (115).

Prospektif randomize bir çalışmada 12 haftalık takipte TSH düzeyi 3-5mIU/L arasında olup anlamlı hipotiroidi semptomları olan hastalarda, levotiroksin tedavisi alan ve almayan gruplarda kognitif ve psikolojik semptomlarda anlamlı bir fark gözlenmemiştir (120). Bu grupta (TSH düzeyi 3.0 - 5.0 mIU/L) aylık izlem mantıklı görünmektedir. Gebelik sözkonusu olur olmaz durum tekrar değerlendirilmelidir.

İnfertil veya gebelik planlayan subklinik hipotiroidili hastalar levotiroksin tedavisi almalıdır. Özellikle TSH seviyesi 8mIU/L ve üzerindeki hastalarda birkaç yıl içinde aşikar hipotiroidiye progresyon beklenmektedir (115).

Subklinik hipotiroidide TSH seviyesi 10 mIU/L'den fazla ise hastalara levotiroksin tedavisi başlanmalıdır (121, 122).

Subklinik hipotiroidide, serum TSH düzeyi 10 mIU/L'den yüksek ise veya durumlarına göre seçilmiş olgularda 5,1-10 mIU/L arasında ise tedaviye levotiroksin ile başlanmalıdır. Doz, hastanın yaşına, serbest tiroksin düzeyine ve TSH düzeyine göre değişmek kaydıyla, günde 25-75 mikrogram arasında olmalıdır. Tedaviye başladıktan 8 hafta sonra TSH düzeyi kontrol edilmelidir. Serum TSH düzeyi 0,3-3 mIU/L seviyesine inince 6 ay sonra ve takiben yıllık kontrol yapılmalıdır. Gebelik olduğu zaman durum derhal yeniden değerlendirilmelidir (115).

Gebelikte TSH seviyesi değerlendirilirken gebeliğin indüklediği bağlayıcı proteinlerdeki artış önemli değişikliklere neden olabilir. Gebelik, subklinik hipotiroidiyi aşikar hipotiroidi haline ilerletebilir (108).

Amerikan Tiroid Cemiyeti gebeliğin ilk trimesterinde TSH düzeyinin 2,5 mIU/L' nin altında tutulmasını önermektedir (123).

Hipotiroidili infertil kadınların, infertilite tedavisi öncesinde levotiroksin ile tedavi edilmesi gerektiği açıktır. Ancak subklinik hipotiroidide TSH düzeyine göre levotiroksin tedavisinin yeri tartışılabilir. Prospektif randomize bir çalışmada, TSH düzeyi 4,5 mIU/L'nin üzerinde olan 64 hasta, YÜT tedavisinde iki gruba randomize edilmiştir. Çalışma grubuna ovulasyon indüksiyonunun birinci gününden itibaren 50 mikrogram levotiroksin verilmiş, kontrol grubuna verilmemiştir. Levotiroksin verilen grupta elde edilen grade 1 ve 2 embriyo sayıları, implantasyon ve canlı doğum oranları anlamlı olarak daha yüksek, abortus oranları da daha düşük bulunmuştur. Subklinik hipotiroidide levotiroksin tedavisinin embriyo kalitesini ve devam eden gebelik oranlarını arttırdığı sonucuna varılmıştır (104).

Başarısız YÜT siklusu geçirmiş hastalarda %46 oranında tiroid disfonksiyonu saptanmıştır (118) ve TSH seviyeleri ile fertilizasyon oranları arasında ters ilişki bulunmuştur (124).

Yeni yapılmış 1231 YÜT siklusunun incelendiği bir çalışmada, hastaların %23'ünde TSH düzeyi 2,5–4,0 mIU/L arasında bulunmuş ve bu grup subklinik hipotiroidi olarak nitelendirilmiştir; Artmış TSH düzeylerinin azalmış over rezervi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (125).

Buna karşılık 1055 YÜT siklusunu inceleyen başka bir çalışmada, subklinik hipotiroidi için TSH sınırı 2.5 ve 4.5 mIU/L olarak ayrı ayrı çalışılmış ve iki grup arasında klinik gebelik, doğum ve abortus oranları benzer bulunmuştur; TSH sınırını 4,5'den 2,5 mIU/L'ye düşürmenin, saptanan subklinik hipotiroidi hasta sayısını beş kat arttırdığı bildirilmiştir (103). Bu çalışmada subklinik hipotiroidi ile over rezervi arasında bir ilişki bulunmamıştır. Benzer sonuçlar birçok başka çalışmada da vurgulanmıştır (126-128). Ancak TSH düzeyinin 2,5 mIU/L'nin üzerinde saptandığı olgularda hem klinik gebelik oranlarının azaldığı, hem de abortus ve biyokimyasal gebelik oranlarının arttığı ileri sürülmüştür (129).

Subklinik hipotiroidi TGK etiyolojisinde de yer almaktadır. Ancak tiroid otoimmüitesiyle habitüel abortus arasında kesin bir bağlantı kanıtlanamamıştır (130). Yalnızca otoimmün hipotiroidi ile abortus ve preterm doğum insidanslarında artıştan söz edilebilir (123).

Sonuç olarak; hipotiroidi reproduktif yaşamın pek çok fonksiyonunu etkilemektedir. Ovulasyon, fertilizasyon ve implantasyon üzerine negatif etki edebilir. Abortus ve geç gebelik komplikasyonlarına yol açabilir. İnfertil kadınlar subklinik hipotiroidi yönünden incelenmesi gereken hasta grubundadır. İnfertil kadınların TSH düzeylerinin her gebelik öncesi kadında olduğu gibi 2.5 mIU/L ve altında tutulması önerilmektedir. Tekrarlayan abortus olgularında ve idiopatik infertilitede tiroid fonksiyon testlerinin yanısıra tiroid antikorlarına da bakılması faydalı olabilir (131). Biz de bu tez çalışmamızda infertilite problemi olan kadınlarda otoimmüitenin suçlandığı ÇH ve otoimmün tiroiditin sıklığını araştırmayı amaçladık.

## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

### 2.1. Katılımcıların Belirlenmesi

Bu çalışmaya, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Merkezi'ne başvuran, 18 yaş ve üzeri, 40 yaş altı toplam 126 infertil kadın hastayı dahil ettik. Bu hastaların etiyolojisinde 42'sinde açıklanamayan infertilite (Grup 1), 42'sinde endometriozis (Grup 2), kalan 42'sinde ise TKG idi. Hastalar çalışma konusunda bilgilendirilerek, yazılı onamlarını alındı.

İnfertilite nedeniyle yapılan temel değerlendirmede herhangi bir patolojiye rastlanmayan hastaları açıklanamayan infertilite grubuna (Grup 1); laparoskopik endometriozis ve endometrioma ya da USG ile endometrioma tespit edilen infertil hastaları endometriozis grubuna (Grup 2); üç ve üstü 12 haftanın altında klinik düşük yapanları ise TKG grubuna (Grup 3) alındı.

Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri;

1. İnfertilite veya çocuk isteği nedeniyle kliniğimize başvurma,
2. Otuz beş yaş altı hastalarda en az 12 ay, 35 yaş üstü hastalarda en az 6 ay korunmasız ilişkiye rağmen gebe kalamama,
3. Endometriozis grubundaki hastalarda tanının laparoskopik ya da laparotomi ile teyid edilmiş olması,
4. Tekrarlayan düşüklere olan olguların 3 ve üzeri 12 haftanın altında gebelik kaybının olması,
5. Tekrarlayan düşüklere olan hastaların uterin anomalisinin ve genetik probleminin olmaması,
6. Açıklanamayan infertilite olgularında bazal tetkikler olan semen analizinin normal olması, kadının hormon tahlillerinin normal olması ve HSG ya da laparoskopi ile tubal faktörün olmadığına ortaya konması.

**Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri**

1. Uterin anomali varlığı,
2. Tekrarlayan düşüklere sebep olan genetik faktörün varlığı,
3. Bilateral tubal faktör varlığı,
4. İnfertilite değerlendirmeleri esnasında jinekolojik malignite tespit edilen olgular,
5. Erken menapoz olguları,
6. TKG olgularında, düşüklere ilk trimester dışında olması.

## 2.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Laboratuvar Analizleri:

Tüm vakaların yaklaşık 8 cc periferik venöz kan örnekleri 8-12 saatlik açlığı takiben, sabah 08<sup>00</sup>-09<sup>00</sup> saatleri arasında alındı. Alınan kan örnekleri hemen 3000 rpm'de 5 dakika Heraeus Biofuge marka cihazda (Kendo Labo Products, Osterode–Germany) santrifüj edilerek serumlarına ayrıldı. Çalışmamızda elde edilen serum örnekleri analizler yapılana kadar -20°C saklandı.

Tüm vakaların infertilite değerlendirim parametreleri, dosya kayıtlarından derlendi. Çölyak panelinde ELISA ile bakılan otoantikörler şunlar idi: tTG IgA ve IgG, endomisyal antikor (EMA) IgA, total IgA, antigliadin antikor (AGA) IgG ve IgA bakılarak, ÇH ve IgA eksikliği tarandı. ÇH ve IgA eksikliği birlikte görülebilmekte ve IgA eksikliği olan olgularda %30'a varan oranlarda eş zamanlı ÇH olabilmektedir (132). Bu testler için hastalardan alınan 8 cc kanın 4 cc'i kullanıldı. Bu testlerden herhangi birinde pozitiflik tespit edilen olgular gastroenterolog ile konsülte edilerek diagnostik endoskopi ve ince barsak biyopsisi yapılarak tanı konfirme edildi. Histolojik tanıyı koyarken villöz atrofi düzeyi modifiye Marsh kriterlerine göre sınıflandırıldı (10). Tanı konulan olgulara glutensiz diyet ile beslenme açısından danışmanlık verildi. Ayrıca tüm hastalar gaz, şişkinlik, kabızlık, ishal, karın ağrısı gibi gastroenterolojik şikayetleri sorgulanarak değerlendirildi (roma III kriterleri ) (133).

Otoimmün tiroid hastalığı için ise olgularda TSH, sT4, sT3, anti-Tg ve anti-TPO testleri çalışıldı. Bu amaçla geri kalan 4 cc serum kullanıldı. Problem tespit edilen hastalar iç hastalıkları endokrinoloji uzmanı ile konsülte edilip ileri tetkik ve tedavileri yaptırıldı.

Çalışma kapsamındaki parametreler Fırat Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarlarında çalışıldı.

### 2.2.1. Tiroid Parametre Düzeylerinin Ölçümü

- Serum sT3 düzeyi, ADVIA Centaur XP Hormon Otoanalize System (Germany), 6196 lot numaralı Siemens marka kitle; 1,57-4,71 pg/mL referans aralığında çalışıldı.
- Serum sT4 düzeyi, ADVIA Centaur XP Hormon Otoanalize System (Germany), 113040 lot numaralı Siemens marka kitle; 0,93-1,71 ng/mL referans aralığında çalışıldı.

- Serum TSH düzeyi, ADVIA Centaur XP Hormon Otoanalize System (Germany), 114263 lot numaralı Siemens marka kitle; 0,5-5,5 mIU/L referans aralığında çalışıldı.
- Serum Anti-Tg düzeyi, IMMULITE 2000 XPi Immunoassay System (Germany), 542 lot numaralı Siemens marka kitle; <40 U/mL negatif, >40 U/mL olanlar ise pozitif kabul edilerek çalışıldı.
- Serum Anti-TPO düzeyi, IMMULITE 2000 XPi Immunoassay System (Germany), 542 lot numaralı Siemens marka kitle; <35 IU/mL negatif, >35 IU/mL olanlar ise pozitif kabul edilerek çalışıldı.

### **2.2.2. Total IgA Düzeylerinin Ölçümü**

Serum total Ig A düzeyi, ADVIA 2400 Chemistry System (Germany), 087 lot numaralı Siemens marka kitle; 40-350 mg/dL referans aralığında çalışıldı.

### **2.2.3. Çölyak Hastalığı Parametre Düzeylerinin Ölçümü**

- Serum tTG IgA düzeyi, Alegria marka cihazla (Germany), 240A30205 lot numaralı Alegria marka kit ile; 0-10 U/mL (<10 negatif, >10 pozitif) referans aralığında çalışıldı.
- Serum tTG IgG düzeyi, Alegria marka cihazla (Germany), 240G21126 lot numaralı Alegria marka kit ile; 0-10 U/mL (<10 negatif, >10 pozitif) referans aralığında çalışıldı.
- Serum AGA IgA düzeyi, Alegria marka cihazla (Germany), 234A10617 lot numaralı Alegria marka kit ile; 0-12 U/mL (<12 negatif, >12 pozitif) referans aralığında çalışıldı.
- Serum AGA IgG düzeyi, Alegria marka cihazla (Germany), 234G10617 lot numaralı Alegria marka kit ile; 0-12 U/mL (<12 negatif, >12 pozitif) referans aralığında çalışıldı.
- Serum EMA antikor düzeyi ise immun fluoresan antikor yöntemiyle, Euroimmun marka (Germany), F110405DE lot numaralı kit ile dilüsyonel olarak çalışıldı.



### 2.3. İstatistiksel Analizler

Çalışma verileri bilgisayar ortamında SPSS (Inc., IL, USA) paket programı kullanılarak aktarıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma ya da % olarak sunuldu. Dataların dağılım özelliğine göre, sürekli değişkenler arasında fark olup olmadığı Kruskal-Wallis Varyans Analizi ve Mann Whitney U-Testi ile incelendi. Katagorik verilerin kıyaslaması ise yerine göre Ki-kare veya Fisher exact testi ile yapıldı. Parametreler arasındaki olası ilişki Spearman korelasyon testi ile araştırıldı. Çıkan korele parametrelerin etkileşim gücü lineer regresyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  değeri olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerde gruplar arası karşılaştırma sayısı 3 olduğu için Bonferroni düzeltme testi ile  $p < 0,016$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Demografik ve Klinik Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışmamıza Fırat Üniversitesi Hastanesi Tüp Bebek Ünitesine 01.04.2012 - 01.04.2013 tarihleri arasında başvuran toplam 126 infertil hasta dahil edildi. Hastalar açıklanamayan infertilite (Grup 1, n= 42.), endometriozis (Grup 2, n= 42) ve TGK (Grup 3, n= 42) şeklinde gruplandırıldı.

Tüm hastaların ortalama yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), gravida, parite ve demografik özellikleri Tablo 2’de sunuldu. Gruplar arasında yaş, boy, kilo ve VKİ parametreleri açısından istatistiki anlamlı bir fark yoktu. Abortus ve gravida açısından grup 3’ün grup 1 ve grup 2 ile anlamlı farkı mevcuttu. İnfertilite süresi grup 1’de en uzun, grup 3’te ise en kısa idi. Antral folikül açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Adetin 3. günü bakılan bazal FSH, LH, E2 ve PRL düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiki anlamlı bir fark yoktu. Abdominal cerrahi öyküsü grup 2’de grup 1 ve grup 3’e göre anlamlı olarak yüksek idi.

**Tablo 2.**Tüm Vakaların Demografik Özellikleri

Parametreler	Grup 1 (n= 42)	Grup 2 (n= 42)	Grup 3 (n= 42)	P değeri
Yaş (yıl)	30,6 ± 4,2	31,7 ± 4,7	30,7 ± 5,7	0,60
Boy (cm)	159,4 ± 5,7	161,9 ± 5,9	162,2 ± 5,6	0,09
Kilo (kg)	64,9 ± 10,5	64,5 ± 10	70,1 ± 14,7	0,17
VKI (kg/m2)	25,2 ± 4,2	24,6 ± 3,7	26,6 ± 5,0	0,23
Gravida (adet)	0,3 ± 0,7 <sup>1</sup>	0,8 ± 1,1 <sup>1</sup>	4,4 ± 1,8 <sup>2</sup>	<0,01
Abortus (adet)	0,2 ± 0,6 <sup>1</sup>	0,4 ± 0,6 <sup>1</sup>	3,8 ± 1,7 <sup>2</sup>	<0,01
Abdominal cerrahi Öykü (%) var	(30) <sup>1</sup>	(81) <sup>2</sup>	(50) <sup>1</sup>	<0,01
HSG çekimi (%) var	(100) <sup>2</sup>	(60) <sup>1</sup>	(60) <sup>1</sup>	<0,01
İnfertilite süresi (yıl)	5,1 ± 3,3 <sup>2</sup>	3,4 ± 2,9 <sup>1</sup>	2,1 ± 1,8 <sup>1</sup>	<0,01
D3 FSH (mIU/mL)	6,3 ± 2,3	7,1 ± 3,6	6,1 ± 2,7	0,21
D3 LH (mIU/mL)	4,1 ± 1,7	5,5 ± 4,2	5,1 ± 3,2	0,50
D3 E2 (pg/mL)	45,3 ± 18,3	53,0 ± 22,3	47,8 ± 18,2	0,39
Prolaktin (ng/ml)	14,3 ± 6,4	13,8 ± 7,7	11,9 ± 6,9	0,07
Antral Folikül sayısı (%)				<0,22
• <10	64	55	45	
• 10 - 20	26	28	38	
• >20	10	17	17	

Not: Değerler ortalama ± standart sapma ve % olarak verildi. Değerler üzerindeki farklı rakamlar, ortalamalar arasında anlamlı fark olduğunu göstermektedir. Rakamlandırma küçükten büyüğe doğru yapıldı.

Hastalarımızın yapılan gastrointestinal semptom sorgulamasında Roma III-1 kriterinde sınırdan yüksek (p=0.051), Roma III-2 ve Roma III-3 kriter semptomları Grup 2’de en yüksek Grup 1’de ise en az düzeyde idi. Diyare en sık yine Grup 2’de ve en az ise Grup 3’teydi.

**Tablo 3.** Hastaların Gastrointestinal Semptom Sorgulama Bulguları

Parametreler	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P değeri
Sigara (+) (%)	4,3	4,3	9,5	0,75
Roma III-1 (+) (%)	9,5	31	23,8	0,051
Roma III-2 (+) (%)	4,8	31	19	0,008
Roma III-3 (+) (%)	4,8	23,8	19	0,047
Gaz (+) (%)	4,3	33,3	19	0,09
Konstipasyon (+) (%)	14,3	35,7	21,4	0,06
Diyare (+) (%)	4,8	16,7	2,7	0,034
Bulantı (+) (%)	9,5	21,4	7,1	0,11

Not: Roma III-1=Ağrının dışkılama ile kaybolması; Roma III-2= Ağrının başlangıcının dışkılama sıklığı değişimi ile birlikte olması; Roma III-3= Ağrının başlangıcının dışkının şekil değiştirmesi ile birlikte olması.

Gruplar arasında tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikör düzeylerini karşılaştırdığımızda sadece sT3 değerleri açısından Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel anlamlı fark izlendi (Tablo 4 ve 5).

**Tablo 4.** Tiroid Gland Endokrin Parametreleri

Parametreler	Grup 1 (n= 42)	Grup 2 (n= 42)	Grup 3 (n= 42)	P değeri
TSH (mIU/mL)	1,2 ± 0,8	1,4 ± 0,8	1,2 ± 0,9	0,59
sT4 (ng/dL)	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,2	0,24
sT3 (pg/mL)	3,3 ± 0,3 <sup>2</sup>	2,8 ± 0,6 <sup>1</sup>	3,2 ± 1,2 <sup>1,2</sup>	<0,01

Not: Ortalamalar üzerindeki farklı rakamlar, ortalamalar arasında anlamlı fark olduğunu göstermektedir. Rakamlandırmada ortalamalar küçükten büyüğe doğru sıralandı

**Tablo 5.** Tiroid Gland Otoimmünite Belirteçleri

Parametreler	Grup 1 (n= 42)	Grup 2 (n= 42)	Grup 3 (n= 42)	P değeri
Anti-TPO (IU/mL)	43,6 ± 11	67,6 ± 14	79,7 ± 14	0,70
Anti-Tg (U/mL)	21,8 ± 9	91,2 ± 22	54,5 ± 14	0,83

Not: Değerler ortalama ± SEM olarak verildi.

Hastalarımızın hiçbirinde Anti-TPO (+) ve Anti-Tg (+) antikorları açısından gruplar arasında istatistiki bir anlam saptanmasa da, Grup 3' te en yüksek, Grup 2 ve 1 de aynı oranda tespit edildi.

Katılımcıların ÇH otoantikor düzeyleri Tablo-6'da sunuldu. Grup 1 ve Grup 3 arasındaki AGA IgG düzeyleri anlamlı farklılık gösterirken, EMA IgA antikoruna Grup 1'de rastlanmadı.

**Tablo 6.** Çölyak Hastalığı Otoimmünite Belirteçleri

Parametreler	Grup 1 (n= 42)	Grup 2 (n= 42)	Grup 3 (n= 42)	P değeri
tTG IgA (U/mL)	1,7 ± 0,4	6,5 ± 5,5	2,7 ± 1,8	0,66
tTG IgG (U/mL)	0,9 ± 0,8	3,3 ± 3,8	1,0 ± 0,8	0,44
AGA IgA (U/mL)	4 ± 2	5,3 ± 3,5	3,6 ± 2,1	0,59
AGA IgG (U/mL)	5,8 ± 2,8 <sup>2</sup>	8,2 ± 4,1 <sup>1,2</sup>	3,9 ± 2,6 <sup>1</sup>	0,004
Total IgA(mg/dL)	190,6 ± 9,4	198,2 ± 9,8	211,7 ± 8,3	0,26
EMA IgA n(%)				
• var	0(0)	1(2,4)	1(2,4)	<0,01
• yok	42(100)	41(97,6)	41(97,6)	

Not: Değerler ortalama ± SEM ve % olarak verildi. Ortalamalar üzerindeki farklı rakamlar, ortalamalar arasında anlamlı fark olduğunu göstermektedir. Rakamlandırmada ortalamalar küçükten büyüğe doğru sıralandı. (p<0,016 Mann Whitney U - Testi).

AGA IgG, total IgA, tTIgG düzeylerinin AGA IgA düzeylerine etki ettiğini bulduk(Tablo 7).

**Tablo 7.** AGA IgA'ya Etki Eden Parametrelerin Regresyon Analizi

Parametreler	RR	% CI	P değeri
AGA IgG	0,16	0,055 - 0,013	<0,01
Total IgA	0,24	0,007 - 0,013	<0,01
tTIgG	0,75	0,715 - 0,867	<0,01

AGA IgA, total IgA' nın aynı zamanda AGA IgG düzeylerine etki ettiğini bu şekilde (Tablo 8).

**Tablo 8.** AGA IgG'ya Etki Eden Parametrelerin Regresyon Analizi

Parametreler	RR	% CI	P değeri
AGA IgA	0,43	0,406 - 0,841	<0,01
Total IgA	0,32	0,010 - 0,028	<0,01

Toplam 126 hastanın 16'sında anti-Tg pozitif iken 19 hastada ise anti-TPO pozitif idi. Hastalarımızın 8'inde tiroid disfonksiyonu vardı. Bunların 2'sinde anti-Tg, 3'ünde anti-TPO pozitif idi.

Açıklanamayan infertilite grubunda altı hastada anti-TPO antikoru pozitif idi. Bu hastaların 3'ünde hipotiroidi, 1'inde hipertiroidi mevcuttu. Üç hipotiroidi hastasının birinde anti-Tg antikoru pozitif idi. Endometriozis grubunda 6 hastada anti-TPO antikoru pozitif idi. Bu grupta 2 hastada hipotiroidi mevcuttu. Bir hastada anti-Tg ve anti-TPO antikoru pozitif idi, diğer hastada otoantikoru negatif idi. TGK grubunda 7 hastada anti-TPO antikoru pozitif idi. Bunların 2'sinde hipotiroidi mevcut olup ikisinde de tiroid otoantikoru negatif idi. ÇH tanısı konan 3 hastanın 2'sinde anti-TPO pozitifliği mevcuttu ancak hastalar tiroid fonksiyonları açısından ötiroiddi.

#### 4. TARTIŞMA

Bu çalışmada, açıklanamayan infertilite, endometriozis ve tekrarlayan abortus tanılarıyla takip edilen olgularda ÇH ve otoimmün tiroid hastalığı sıklığını inceleyerek, infertilite etiopatogenezindeki olası rollerini araştırdık. Serolojik testler yardımıyla çalışmamızdaki 126 infertil hastanın 3'ünde ÇH serum belirteçleri ve endoskopik biyopsileri pozitif saptadık.

ÇH tanısı konan 3 hastanın 2'sinde anti-TPO pozitifliği mevcuttu. Bu durum ÇH'de diğer otoimmün bozukluklara da eğilim olduğuna işaret etmektedir.

Kutteh ve ark. (66), yaptıkları çalışmada, yardımcı üreme teknikleri uygulanan 688 TKG olan infertil hastayı, 200 sağlıklı fertil kontrol oluşuyla anti-Tg ve anti-TPO antikor pozitifliği açısından karşılaştırmışlardır. Antitiroid antikorlar TKG olan hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda ve otoantikoru pozitifliği olan hastaların %20'sinden azında da klinik hipotirodi bulmuşlardır. Bu antikorların otoimmün aktivasyon belirteçleri olabileceği ve bunların gebelik kaybı ve doğum sonrası tiroid hastalığı riski ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da 126 hastanın 19'unda anti-TPO antikor pozitifliği (%15) ve bunların da 4'ünde klinik hipotirodi (%21) mevcuttu. Bu durum anti-TPO antikor pozitifliği olan hastaların hipotirodiye eğilim nedeniyle gebelik süresince ve postpartum dönemde tiroid fonksiyonlarının kontrol edilmeleri açısından önemlidir. Çalışmamızda her 3 grubun kendi arasında tiroid antikor pozitifliği açısından anlamlı bir fark yoktu.

Petta ve ark. (134), 148 endometriozis ve 158 kontrol olgusu ile tiroid disfonksiyonu ve otoimmün tiroid hastalığı prevalansını değerlendirdikleri çalışmada, gruplar arasında anlamlı bir fark görememişlerdir. Bu açıdan endometriozisi olan kadınlarda tiroid bozukluklarını taramanın endike olmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise endometriozis grubunun 6 olgusunda tiroid otoantikoru pozitif (%14) ve 2 hastada ise hipotirodi mevcut idi. Yapılan çalışma ile benzer oranda endometriozis olgularında tiroid otoantikoru pozitifliği tespit ettik.

Çölyak Hastalığı gluten içeren besinlere karşı oluşan intolerans olarak tanımlanmaktadır. İnce barsak mukozasında immün reaksiyon sonucunda geçici hücre hasarı oluşmaktadır (135). Başta gastrointestinal sistem olmak üzere birçok organ sisteminde bozukluklar yaratan bu hastalık infertilite ve gebelik

komplasyonlarına da yol açabilir (136). Ciacci ve ark. (4) yaptıkları araştırmada tekrarlayan abortus ve IUGG sıklığını Çölyak hastalarında, normal populasyona göre 8,9 kat fazla olduğunu bildirmişlerdir. Gebelik oluşması halinde IUGG ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğan dünyaya getirme oranının artması söz konusudur. Temel olarak malabsorbsiyona bağlı tekrarlayan ishal atakları malnutrisyona sebep olmakta ve tedavi edilmemiş Çölyak hastalarında IUGG ve düşük doğum ağırlığı oranları, hastalığın kontrol altında olduğu olgulara göre daha yüksek saptanmaktadır (4). Diğer bir gebelik komplikasyonu preterm doğumdur. Preterm eylemin, bu hastalarda oluşan AGA ve EMA türü otoantikörlerin artmış titreleri sonucu geliştiğine düşünülmektedir (137). Gebelik döneminde artan metabolik ihtiyaçların karşılanması hem fetal hem de maternal açıdan oldukça önemlidir. Tedavi altında olmayan hastalarda eser elementler ve bazı vitamin eksikliklerinin (B1, B2, B6, B12 vs.) önemli gebelik komplikasyonları ve reproduktif sorunlar ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Örneğin bu hastalarda çinko eksikliğinin infertiliteye, spontan abortuslara, konjenital malformasyonlara, ölü doğuma ve preeklampsi gelişmesine (49), demir eksikliğinin fetal - maternal morbidite ve mortalite artışına (50), folat eksikliğin de konjenital malformasyonlara, ablasyo plasenta ve preeklampsi gelişimine yol açtığı bildirilmiştir (51).

Marwaha ve ark. (138), anti-TPO antikörleri ile teşhis edilen otoimmün tiroidit hastalarında, anti-tTG ve glutamik asit dekarboksilaz (anti-GAD) antikörlerinin varlığını değerlendirerek, ÇH ve tip 1 DM gelişimi için yüksek risk olup olmadığını araştırmak için; 5000 çocuk ve 2800 yetişkini tarayarak 577 anti-TPO pozitif otoimmün tiroidit hastası ve 577 kontrol grubundan oluşan toplam 1154 kişiyi inceleyen bir çalışma yapmışlardır. Anti-TPO antikör pozitif grupta %40.2 (232 vaka), kontrol grubunda sadece %4,7 (27 vaka) oranında hipotiroidi saptamışlardır. Anti-tTG ve anti-GAD antikörleri otoimmün tiroidit vakalarında sırasıyla %6,9 ve %12,5; kontrollerde ise %3,5 ve %4,3 oranında pozitif saptanmıştır. Çalışmada, otoimmün tiroidit olgularında anti-GAD ve anti-tTG antikör pozitifliği kontrollere göre yüksek oranda bulunmuş ve bundan dolayı, otoimmün tiroidit hastalarında, Tip 1 DM ve ÇH'den şüphelenilmesi gerektiğini ifade etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise 126 hastadan anti-TPO pozitif olan 19 hastanın

sadece birinde anti-tTG IgA pozitif (%5,3); anti-TPO negatif olanların 2'sinde anti-tTG IgA pozitif (%1,8) idi ve anti-tTG IgG pozitifliği saptanmadı.

Collin ve ark. (7), 150 infertil ve 150 kontrol vakasından oluşan çalışmalarında 150 infertil hastanın 4'ünde (%2,7) ÇH tespit ederken, kontrol grubunda ise ÇH tespit etmemişlerdir. Tespit edilen 4 bayan da açıklanamayan infertil hastaymış. Çalışmadaki 150 infertil hastanın 98'i açıklanamayan infertilite etyoloji grubundaymış. Bundan dolayı açıklanamayan infertilitede ÇH prevalansını %4,1 (4/98) olarak bulmuşlar ve kontrol grubuyla aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmişlerdir. ÇH tespit edilen kadınların hiçbirinde ciddi malabsorbsiyon yokken, iki vakada demir eksikliği anemisi saptanmış. İnfertil grubundaki 50 TGK olgularının hiçbirinde ÇH tespit edilmemiş. Bizim çalışmamızda ise 3 Çölyak hastasının 2'si (%4,7) TGK grubunda, biri ise endometriozis (%2,3) grubundaydı. ÇH saptadığımız hastaların 2'sinde anemi mevcuttu, malabsorbsiyon ise yoktu.

Meloni ve ark. (139), 1999 da ÇH için endemik olan kuzey Sardinia popülasyonundaki sessiz ÇH'nin prevelansını değerlendirmek için infertilite nedeniyle değerlendirilen 99 çifti çalışmaya almışlar ve 3 belirteçten en az ikisinin (AGA IgA, IgG ve EMA) pozitif olduğu 4 hastaya intestinal biyopsi yapılmış. Üç hastaya histolojik olarak ÇH tanısı konulmuş. ÇH prevalansını infertillerde %3,03 (3/99) ve genel popülasyonda %1,06 (17/1607) ve özellikle açıklanamayan infertilite grubunda ise %8 (2/25) bulmuşlardır. ÇH için taramayı, özellikle standart infertilite değerlendirmesi sonucunda belirgin bir neden tespit edilemeyen infertil kadınlara önermişlerdir ve ileri tetkik olmasını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise, 126 infertil hastanın 3'ünde (% 2,3) ÇH saptandı. Ancak Çölyak olgularının 2'si (% 4,7) TGK ve diğeri (%2,3) endometriozis grubundaydı. 42 açıklanamayan infertil hasta grubunda ise ÇH tespit edilmedi.

Choi ve ark. (8), yaşları 25 ile 39 arasında değişen 188 infertil kadında ÇH tanısını koymak için serolojik tarama yapmıştır. Bütün infertil popülasyonda ÇH prevalansında bir artış gözlemezken; açıklanamayan infertilitesi olan 51 bayanda tanısı konmamış ÇH prevalansında önemli bir artış (%5,9) tespit etmişlerdir. Bu nedenle açıklanamayan infertilitesi olan bayan hastaların ÇH nedeniyle taranmasının önemli olduğunu ifade etmişlerdir.



Shamaly ve ark. (5), 192 açıklanamayan infertilite ve 210 sağlıklı kontrol grubunun oluşturduğu prospektif çalışmalarında, tTG, EMA IgA ve total IgA bakmışlar. Serolojisi pozitif gelen ve IgA eksikliği olanlara bağırsak biyopsisi yapmışlar ve infertil Arap bayanlarda ÇH prevalansını genel popülasyonla aynı bulmuşlardır. ÇH olan Arap infertil bayanlarda, ÇH olmayanlara göre gastrointestinal şikâyetler ve anemi daha yüksek oranda tespit edilmiş ve EMA IgA taramasının şüpheli vakalarda yeterli olduğu kanısına varmışlardır. Fakat bizim çalışmamızda ise 3 Çölyak hastamızın 2'sinde EMA testi pozitifken 1 tanesinde negatifti. İnce bağırsak biyopsi patoloji sonucu ile tTG pozitifliği ÇH açısından uyumluydu.

Aguiar ve ark. (140), 2009'da infertil endometriozisli bayanlarda ÇH belirlemek için yaptıkları çalışmalarında; laparaskopi ile tanı alan 120 endometriozisli bayan ile yaşları 18 ile 45 arasında değişen 1500 sağlıklı bayanda anti-tTGA ve EMA taraması yapmıştır. Yüzyirmi endometriozisli bayanın 9'unda anti-tTGA pozitif ve bunların da 5 tanesinde (%2,5) EMA pozitif bulunmuş. Bu beş hastanın 4'üne intestinal biyopsi yapılmış ve 3'ünün patolojisinde ÇH tespit edilmiş. Kontrol grubunda ise ÇH prevalansı %0,66 olarak bulunmuş ve klinik olarak bu oranın anlamlı olabileceğini bildirmişlerdir.

Stephansson ve ark. (141), 2011'de yaptıkları geniş çaplı çalışmada İsveç'teki 28 patoloji laboratuvarının 1973-2008 yılları arasında yapılmış biyopsi verileri üzerinden 11,097 ÇH'li olan kadın tespit etmiş. Daha sonra Çölyak hastalarındaki endometriozis risk oranlarını (HR) tahmin etmek için Cox regresyon ile yaş uyumlu 54,992 kontrol kadını karşılaştırmış. Bu süre zarfında ÇH olanların 118'inde ve kontrol vakalarının ise 399'unda endometriozis geliştiği izlenmiş. Bu nedenle, Çölyak hastalarında artmış endometriozis gelişme riski olduğu belirtilmiştir. Endometriozis ile ÇH'nin ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise 42 endometriozisli hastamızın birinde (%2,3) ÇH tespit ettik.

Sonuç olarak; infertil hastalarda, ÇH'nin belirlenmesi ve glutensiz diyet başlanması ile gebelik geribildirimlerinin iyileşeceğini ve fertilitate açısından yararlı olabileceğini düşünüyoruz (142). Ayrıca ÇH saptanan hastalarda otoimmün tiroid hastalığı olabileceğine dikkat edilmesi gerektiğini belirtmek istiyoruz.

Çölyak Hastalığı gluten içeren besinlere karşı ince barsak mukozasında oluşan yoğun inflamasyon sonrası gelişen bir malabsorbsiyon sendromudur. Malabsorbsiyon yanında birçok organ sistemini ilgilendiren metabolik bir hastalıktır. Üreme çağındaki kadınlarda infertiliteye, erken gebelik haftalarında spontan abortusa, preterm eylem, IUGG ve preeklampsi gelişimine neden olabilir. Bu sebepten dolayı nadir bir hastalık olmasına karşın kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde önemli bir yere sahiptir. Gebelik öncesi tanı konulup, uygun destek tedavisi verilirse maternal ve fetal komplikasyonlara maruz kalmadan başarılı sona ulaşılabileceğini düşünmekteyiz.

Hipotiroidi reproduktif yaşamın pek çok fonksiyonunu etkilemektedir. Ovulasyon, fertilizasyon ve implantasyon üzerine negatif etki edebilir. Abortus ve geç gebelik komplikasyonlarına yol açabilir. İnfertil kadınlar subklinik hipotiroidi yönünden incelenmesi gereken hasta grubundadır. İnfertil kadınların TSH düzeylerinin her gebelik öncesi kadında olduğu gibi 2,5 mIU/L ve altında tutulması önerilmektedir. Tekrarlayan abortus olgularında ve idiopatik infertilitede tiroid fonksiyon testlerinin yanısıra tiroid antikorlarına da bakılması faydalı olabilir.

## 5. KAYNAKLAR

1. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease-active, silent, latent, potential. *Gut* 1993; 34: 150-151.
2. Gasbarrini A, Torre ES, Trivellini C, De Carolis S, Caruso A, Gasbarrini G. Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptoms of coeliac disease. *Lancet* 2000; 356: 399-400.
3. Zugna D, Richiardi L, Akre O, Stephansson O, Ludvigsson JF. A nationwide population-based study to determine whether coeliac disease is associated with infertility. *Gut* 2010; 59: 1471-1475.
4. Ciacci C, Cirillo M, Auriemma G, Di Dato G, Sabbatini F, Mazzacca G. Celiac disease and pregnancy outcome. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 718-722.
5. 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: 1184-1188.
6. Soni S, Badawy SZ. Celiac disease and its effect on human reproduction: a review. *J Reprod Med* 2010; 55: 3-8.
7. Collin P, Vilska S, Heinonen PK, Hällström O, Pikkarainen P. Infertility and coeliac disease. *Gut* 1996; 39: 382-384.
8. Choi JM, Lebwohl B, Wang J, Lee SK, Murray JA, Sauer MV, Green PH. Increased prevalence of celiac disease in patients with unexplained infertility in the United States. *J Reprod Med*, 2011; 56: 199-203.
9. Jackson JE, Rosen M, McLean T, Moro J, Croughan M, Cedars MI. Prevalence of celiac disease in a cohort of women with unexplained infertility. *Fertil Steril* 2008; 89: 1002-1004.
10. Cummins AG, Roberts-Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1347-1351.

11. Di Simone N, Silano M, Castellani R, Di Nicuolo F, D'Alessio MC, Franceschi F, Anti-tissue transglutaminase antibodies from celiac patients are responsible for trophoblast damage via apoptosis in vitro. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2254-2261.
12. Wallach EE. The uterine factor in infertility. *Fertil Steril* 1972; 23: 138-158.
13. Araoye MO. Epidemiology of infertility: social problems of the infertile couples. *West Afr J Med*, 2003; 22: 190-196.
14. Speroff L. *Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility*. 7 ed. Portland: Lippincott Williams&Wilkins, 2007: 84.
15. Van Noord-Zaadstra BM, Looman CW, Alsbach H, Habbema JD, te Velde ER, Karbaat J. Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. *BMJ*, 1991; 302: 1361-1365.
16. Berek JS. İnfertilite. Adashi EY, Hillard PA (eds), *Novak Jinekoloji*. 12. Baskı. Nobel Kitabevi, 1998: 918-925.
17. Van der Steeg JW, Steures P, Hompes PG, Eijkemans MJ, van der Veen F, Mol BW. Investigation of the infertile couple: a basic fertility work-up performed within 12 months of trying to conceive generates costs and complications for no particular benefit. *Hum Reprod* 2005; 20: 2672-2674.
18. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female. *Fertil Steril* 2004; 82: 196-197.
19. Tietze C. Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women. *Fertil Steril* 1957; 8: 89-97.
20. JN H. Ovarian stimulation for assisted reproductive Technologies. Vayana E, Rowe PS, Griffin PD (eds), *Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a WHO meeting*. Geneva: WHO, 2002: 102-105.
21. Forti G, Krausz C. Clinical review 100: Evaluation and treatment of the infertile couple. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4177-4188.

22. Speroff L (ed). Female Infertility Clinical gynecologic endocrinology and infertility Lippincott Williams & Wilkins, 2011: 1185-1189.
23. Tıraş MB. İnvitro Fertilizasyon (ivf)-intrasitoplazmik Sperm İnjesiyonu (icsi) Endikasyonları. *Turkiye Klinikleri, J Surg Med Sci* 2006; 2: 37-41.
24. Anaf V, Simon P, Fayt I, Noel J. Smooth muscles are frequent components of endometriotic lesions. *Hum Reprod* 2000; 15: 767-771.
25. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997; 68: 585-596.
26. Brosens IA, Brosens JJ. Redefining endometriosis: is deep endometriosis a progressive disease? *Hum Reprod* 2000; 15: 1-3.
27. Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30: 1-19.
28. Seli E, Berkkanoglu M, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30: 41-61.
29. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004; 364: 1789-1799.
30. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 151-154.
31. Chapron C. Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution. *Hum Reprod* 2006; 21: 1839-1845.
32. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, Fayt I, Buxant F, Simonart T, et al. Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod* 2000; 15: 1744-1750.
33. Gleicher N, el-Roeiy A, Confino E, Friberg J. Is endometriosis an autoimmune disease? *Obstet Gynecol* 1987; 70: 115-122.

34. Nothnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril* 2001; 76: 223-231.
35. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002; 17: 2715-2724.
36. Schenken RS, Asch RH, Williams RF, Hodgen GD. Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: luteinized unruptured follicles, luteal phase defects, pelvic adhesions, and spontaneous abortions. *Fertil Steril* 1984; 41: 122-130.
37. Suginami H, Yano K. An ovum capture inhibitor (OCI) in endometriosis peritoneal fluid: an OCI-related membrane responsible for fimbrial failure of ovum capture. *Fertil Steril* 1988; 50: 648-53.
38. Lebovic DI, Mueller RN. Taylor, Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 1-10.
39. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Buck CA, Schinnar R, Bilker W, Strom BL. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 643-649.
40. Genbacev OD, Prakobphol A, Foulk RA, Krtolica AR, Ilic D, Singer MS, et al., Trophoblast L-selectin-mediated adhesion at the maternal-fetal interface. *Science* 2003; 299: 405-408.
41. Kao LC, Germeyer A, Tulac S, Lobo S, Yang JP, Taylor RN, et al., Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology* 2003; 144: 2870-2881.
42. Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewell D. Coeliac disease in primary care: case finding study. *BMJ* 1998; 318: 164-167.

43. Kaukinen K, Collin P, Holm K, Karvonen AL, Pikkarainen P, Mäki M. Small-bowel mucosal inflammation in reticulín or gliadin antibody-positive patients without villous atrophy. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 944-949.
44. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1731-1743.
45. Gupta R, Reddy DN, Makharia GK, Sood A, Ramakrishna BS, Yachha SK, et al., Indian task force for celiac disease: current status. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 6028-6033.
46. Sher KS, Mayberry JF. Female fertility, obstetric and gynaecological history in coeliac disease. A case control study. *Digestion* 1994; 55: 243-246.
47. Martinelli P, Troncone R, Paparo F, Torre P, Trapanese E, Fasano C, et al., Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy. *Gut* 2000; 46: 332-335.
48. Smecuol E, Mauriño E, Vazquez H, Pedreira S, Niveloni S, Mazure R, et al., Gynaecological and obstetric disorders in coeliac disease: frequent clinical onset during pregnancy or the puerperium. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 63-89.
49. Bougle D, Proust A. Iron and zinc supplementation during pregnancy: interactions and requirements. *Contracept Fertil Sex* 1999; 27: 537-543.
50. Seibel MM. The role of nutrition and nutritional supplements in women's health. *Fertil Steril* 1999; 72: 579-591.
51. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Thomas CM, Eskes TK. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 519-524.
52. Salat-Baroux J. Recurrent spontaneous abortions. *Reprod Nutr Dev* 1988; 28: 1555-1568.
53. Carp HJ (ed). *Recurrent Pregnancy Loss Causes, Controversies and Treatment*. First ed. Tel Aviv: Informa, 2007: 256-267.

54. James DK, Weiner SPJ, Carl P, Gonik B. High Risk Pregnancy. Management Options 2008; 105-124.
55. Speroff L, Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7. ed. 2007: 1069-1101.
56. Kwak-Kim J, Yang KM, Gilman-Sachs A. Recurrent pregnancy loss: a disease of inflammation and coagulation. J Obstet Gynaecol Res 2009; 35: 609-622.
57. Stern JJ, Dorfmann AD, Gutiérrez-Najar AJ, Cerrillo M, Coulam CB. Frequency of abnormal karyotypes among abortuses from women with and without a history of recurrent spontaneous abortion. Fertil Steril 1996; 65: 250-253.
58. Franssen MT, Korevaar JC, Leschot NJ, Bossuyt PM, Knecht AC, Gerssen-Schoorl KB, et al. Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. BMJ 2005; 331: 137-141.
59. Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. Fertil Steril 2000; 73: 300-304.
60. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no.24. Management of recurrent early pregnancy loss. Int J Gynecol Obstet 2002; 78: 179-190.
61. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriages. RCOG Guideline No:17, May 2003.
62. Branch DW, Gibson M, Silver RM. Clinical practice. Recurrent miscarriage. N Engl J Med 2010; 363: 1740-1747.
63. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. Thyroid 2002; 12: 63-68.



64. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 239-245.
65. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 3-126.
66. Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC, Beck LA, Scott RT Jr. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril* 1999; 71: 843-848.
67. Luisi SÍ, Lazeri L. Endocrinology of pregnancy loss. Carp H (ed), *Recurrent Pregnancy Loss Causes, Controversies and Treatment* 2007, Informa Healthcare, London: UK, 2007: 79.
68. Coulam CB. Stern JJ. Endocrine factors associated with recurrent spontaneous abortion. *Clin Obstet Gynecol* 1994; 37: 730-744.
69. Miodovnik M, Skillman C, Holroyde JC, Butler JB, Wendel JS, Siddiqi TA. Elevated maternal glycohemoglobin in early pregnancy and spontaneous abortion among insulin-dependent diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 439-42.
70. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage--a reappraisal. *Hum Reprod* 2000; 15: 612-615.
71. Lashen HK. Fear DW. Sturdee, Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod* 2004; 19: 1644-1646.
72. Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2453-2455.

73. Coutifaris C, Myers ER, Guzick DS, Diamond MP, Carson SA, Legro RS, et al., Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertil Steril* 2004; 82: 1264-1272.
74. Ogasawara M, Kajiura S, Katano K, Aoyama T, Aoki K. Are serum progesterone levels predictive of recurrent miscarriage in future pregnancies? *Fertil Steril* 1997; 68: 806-809.
75. Salim R, Regan L, Woelfer B, Backos M, Jurkovic D. A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 2003; 18: 162-166.
76. Woelfer B, Salim R, Banerjee S, Elson J, Regan L, Jurkovic D. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies detected by three-dimensional ultrasound screening. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 1099-9103.
77. Rock JA, Zacur HA. The clinical management of repeated early pregnancy wastage. *Fertil Steril* 1983; 39: 123-140.
78. Diamond MP. Intrauterine synechia and leiomyomas in the evaluation and the treatment of repetitive spontaneous abortions. *Semin Reprod Endocrinol* 1989; 7: 111-114.
79. Varasteh NN, Neuwirth RS, Levin B, Keltz MD. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 168-171.
80. Seidman DS. Uterine anomalies and recurrent pregnancy loss. Carp H (eds). *Recurrent Pregnancy Loss Causes, Controversies and Treatment* 2007, Informa Healthcare, London: UK, 147.
81. Dawood F, Farquharson R, Quenby S, Toh CH. Acquired activated protein C resistance may be a risk factor for recurrent fetal loss. *Fertil Steril* 2003; 80: 649-650.

82. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901-908.
83. Roqué H, Paidas MJ, Funai EF, Kuczynski E, Lockwood CJ. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost* 2004; 91: 290-295.
84. Altomare I, Adler A, Aledort LM. The 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and risk of fetal loss: a case series and review of the literature. *Thromb J* 2007; 5: 17-18.
85. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000; 74: 1196-1199.
86. Botto LD, Yang Q. 5,10 MTHFR gene variants and congenital anomalies A HuGE review. *AM J Epidemiol* 2000; 151: 862-877.
87. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2006; 21: 2216-2222.
88. Branch DW. Antiphospholipid syndrome. Queenan JT, (ed). *High risk pregnancy*. Washington DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 2007: 60-72.
89. Branch WD, Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992. 80: 614-620.
90. Yetman DL, Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies. *Fertil Steril* 2002; 77: 342-347.
91. Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril* 1996; 66: 24-29.

92. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 28: 59.
93. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyák K, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010; 362: 1586-1596.
94. Clark P, Walker ID, Langhorne P, Crichton L, Thomson A, Greaves M, et al., SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood* 2010; 115: 4162-4167.
95. Laird SM, Tuckerman EM, Cork BA, Linjawi S, Blakemore AI, Li TC. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 163-74.
96. Eroglu G, Betz G, Torregano C. Impact of histocompatibility antigens on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1364-1369.
97. Ober C, Karrison T, Odem RR, Barnes RB, Branch DW, Stephenson MD, et al. Mononuclear-cell immunisation in prevention of recurrent miscarriages: a randomised trial. *Lancet* 1999. 354: 365-369.
98. Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD000112.
99. Moffett A, Regan L, Braude P. Natural killer cells, miscarriage, and infertility. *BMJ*, 2004. 329: 1283-1285.
100. Casiano CA, Tan EM. Recent developments in the understanding of antinuclear autoantibodies. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 111: 308-313.
101. Simpson JL, Mills JL, Kim H, Holmes LB, Lee J, Metzger B, et al. Infectious processes: an infrequent cause of first trimester spontaneous abortions. *Hum Reprod* 1996; 11: 668-672.

102. Poppe K, Velkeniers B, Glinoyer D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 394-405.
103. Reh A, Grifo J, Danoff A. What is a normal thyroid-stimulating hormone (TSH) level? Effects of stricter TSH thresholds on pregnancy outcomes after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010; 94: 2920-2922.
104. Kim CH. Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2011; 95: 1650-1654.
105. Aghajanova L, Stavreus-Evers A, Lindeberg M, Landgren BM, Sparre LS, Hovatta O. Thyroid-stimulating hormone receptor and thyroid hormone receptors are involved in human endometrial physiology. *Fertil Steril* 2011; 95: 230-237.
106. Poppe K, Glinoyer D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, Velkeniers B. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid* 2002; 12: 997-1001.
107. Poppe K, Glinoyer D, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, Haentjens P, Velkeniers B. Thyroid autoimmunity and female infertility. *Verh K Acad Geneesk Belg* 2006; 68: 357-77.
108. Poppe K, Velkeniers B. Female infertility and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 153-165.
109. De Silva M. Detection and measurement of thyroid stimulating hormone in human follicular fluid. *J Reprod Med* 1994; 39: 679-80.
110. Abdel Rahman AH., Aly Abbassy H. Abbassy AA. Improved in vitro fertilization outcomes after treatment of subclinical hypothyroidism in infertile women. *Endocr Pract* 2010; 16: 792-797.

111. Esplin MS, Branch DW, Silver R, Stagnaro-Green A. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1583-1586.
112. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA* 1990; 264: 1422-1425.
113. Lejeune B, Grun JP, de Nayer P, Servais G, Glinoeer D. Antithyroid antibodies underlying thyroid abnormalities and miscarriage or pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 669-672.
114. Royal College of Physicians. The diagnosis and management of primary hypothyroidism. 2009.
115. Fatourechhi V, Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 65-71.
116. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al., Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228-238.
117. Helfand M, U.S.P.S.T. Force. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004; 140: 128-41.
118. Vaquero E, Lazzarin N, Caserta D, Valensise H, Baldi M, Moscarini M, Arduini D. Diagnostic evaluation of women experiencing repeated in vitro fertilization failure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125: 79-84.
119. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1573-1575.

120. Pollock MA. Thyroxine treatment in patients with symptoms of hypothyroidism but thyroid function tests within the reference range: randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ* 2001; 323: 891-895.
121. Meier C. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4860-4896.
122. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2993-3001.
123. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoeer D, et al., Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1-47.
124. Cramer DW, Sluss PM, Powers RD, McShane P, Ginsburgs ES, Hornstein MD, et al. Serum prolactin and TSH in an in vitro fertilization population: is there a link between fertilization and thyroid function? *J Assist Reprod Genet* 2003; 20: 210-215.
125. Michalakis KG, Mesen TB, Brayboy LM, Yu B, Richter KS, Levy M, et al., Subclinical elevations of thyroid-stimulating hormone and assisted reproductive technology outcomes. *Fertil Steril* 2011; 95: 2634-2677.
126. Agard J, Alikani KK, Cekleniak M, Garrisi N, Chen M, TSH and infertility: The effect of TSH on embryo quality and IVF outcomes. *Fertil Steril* 2008; 90: 118-119.
127. Mullin CM, Muskat JC, Cain K, Stelling JR, San Roman GA. Does subclinical hypothyroidism affect clinical pregnancy rates in infertile or recurrent pregnancy loss patients? *Fertil Steril* 2008; 90: 443-444.

128. Sproul K, Hubert GD, Kumar A. Prevalance of elevated TSH levels using the conventional cutt-off of 4.0 uIU /ml versus 3.0 uIU/ml. *Fertil Steril* 2009; 87: 18-19.
129. Wald TV, Dahlman M, Penzias A. Outcome of IVF treatment cycles in patients with subclinical hypothyroidism. *Fertil Steril* 2007; 88: 268-269.
130. Muller AF, Verhoeff A, Mantel MJ, Berghout A. Thyroid autoimmunity and abortion: a prospective study in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999; 71: 30-34.
131. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Rogers, Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 329-332.
132. Lenhardt A, Plebani A, Marchetti F, Gerarduzzi T, Not T, Meini A, et al. Role of human-tissue transglutaminase IgG and anti-gliadin IgG antibodies in the diagnosis of coeliac disease in patients with selective immunoglobulin A deficiency. *Dig Liver Dis* 2004. 36: 730-4.
133. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*, 2006; 130: 1466-1479.
134. Petta CA, Arruda MS, Zantut-Wittmann DE, Benetti-Pinto CL. Thyroid autoimmunity and thyroid dysfunction in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2007; 22: 2693-2697.
135. King AL, Ciclitira PJ. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2000; 16: 102-106.
136. Sheiner E, Peleg R, Levy A. Pregnancy outcome of patients with known celiac disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 129: 41-45.
137. Rostami K, Steegers EA, Wong WY, Braat DD, Steegers-Theunissen RP. Coeliac disease and reproductive disorders: a neglected association. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96: 146-149.



138. Marwaha RK, Garg MK, Tandon N, Kanwar R, Narang A, Sastry A, et al., Glutamic acid decarboxylase (anti-GAD) & tissue transglutaminase (anti-TTG) antibodies in patients with thyroid autoimmunity. *Indian J Med Res* 2013; 137: 82-86.
139. Meloni GF, Dessole S, Vargiu N, Tomasi PA, Musumeci S. The prevalence of coeliac disease in infertility. *Hum Reprod* 1999. 14: 2759-2761.
140. Aguiar FM, Melo SB, Galvão LC, Rosa-e-Silva JC, dos Reis RM, Ferriani RA. Serological testing for celiac disease in women with endometriosis. A pilot study. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2009; 36: 23-25.
141. Stephansson O, Falconer H, Ludvigsson JF. Risk of endometriosis in 11,000 women with celiac disease. *Hum Reprod* 2011; 26: 2896-2901.
142. McCann JP, Nicholls DP, Verzin JA. Adult coeliac disease presenting with infertility. *Ulster Med J* 1988; 57: 88-89.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

1983 yılı Erzurum/Hınıs doğumluyum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Konya/Ereğli’de tamamladım. 2008 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun oldum. 2009 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında başladığım uzmanlık eğitimim devam etmektedir.

Yabancı dilim İngilizcedir.