



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ÇÖLYAK HASTALARINDA OTOİMMUN POLİGLANDULER
SENDROM SIKLIĞI

Dr. Senem KUŞAKSIZOĞLU KARA

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL – 2022



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANIYE SAğLIK UYGULAMA VE
ARAşTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ÇÖLYAK HASTALARINDA OTOİMMUN POLİGLANDULER
SENDROM SIKLIĞI

Dr. Senem KUşAKSIZOğLU KARA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sema BASAT

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL – 2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda yol gösteren, engin tıbbi bilgi ve tecrübesi ile yoluma ışık tutan, öğrencisi olmaktan onur duyduğum değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Sema Basat’a,

İyi bir klinisyen ve hekim olmam için desteğini esirgemeyen, asistanlığım boyunca bilgi ve birikimlerini bana aktaran klinik şefi hocalarıma,

Asistanlık hayatım boyunca benden yardımlarını ve ilgilerini esirgemeyen, kliniğimizin tüm uzman hekimlerine,

Birlikte çalışmaktan her zaman mutlu olduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Kliniğimizin çok değerli hemşireleri ve tüm sağlık personeline,

Sevgisini ve yardımlarını hiç eksik etmeyen, her zaman yanımda olan ve varlığı ile yükümü hafifleten, hayatı paylaşmaktan her zaman mutluluk duyduğum sevgili eşim Dr. Çağdaş Kara’ya,

Hayat boyu sevgi ve inançları ile yanımda olan, beni koşulsuz ve şartsız seven, bugünlere gelmemde katkıları çok büyük olan annem Şerife Kuşaksızozoğlu’na, babam Levend Kuşaksızozoğlu’na ve kardeşim Aykut Kuşaksızozoğlu’na,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Senem KUŞAKSIZOĞLU KARA

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	lix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ÇÖLYAK HASTALIĞI	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. PatogeneZ	4
2.1.3. Klinik.....	5
2.1.3.1. Gastrointestinal Semptomlar	6
2.1.3.2. Ekstraintestinal semptomlar	7
2.1.4. Klinik Sınıflandırma	9
2.1.5. Tanı.....	10
2.1.5.1. Anamnez ve Fizik Muayene	10
2.1.5.2. Serolojik Testler	11
2.1.5.3. HLA Tiplendirmesi	11
2.1.5.4. Histopatolojik Değerlendirme.....	12
2.1.6. Tedavi.....	15

2.1.6.1.	Tedaviye Dirençli Çölyak Hastalığı.....	15
2.1.7.	Tarama	16
2.1.8.	Diğer Otoimmün Hastalıklarla İlişkisi.....	18
2.1.8.1.	Çölyak Hastalığı ile Tip 1 Diyabetes Mellitus İlişkisiHata! Yer işareti tanımlanmamış.18	
2.1.8.2.	Çölyak Hastalığı ile Otoimmün Tiroid Hastalıkları İlişkisi. 18	
2.1.8.3.	Çölyak Hastalığı ile Addison Hastalığı İlişkisi	18
2.2.	OTOİMMÜN POLİGLANDULER SENDROM	19
2.2.1.	Otoimmün Poliglanduler Sendrom Tip 1	20
2.2.2.	Otoimmün Poliglanduler Sendrom Tip 2	21
2.2.3.	Otoimmün Poliglanduler Sendrom Tip 3	21
2.2.4.	Otoimmün Poliglanduler Sendrom Tip 4	21
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1.	ETİK KURUL İZNİ.....	23
3.2.	ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ	23
3.3.	İSTATİSTİKSEL ANALİZ	25
4.	BULGULAR.....	27
5.	TARTIŞMA.....	52
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	58
7.	ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	58
8.	KAYNAKLAR	59
9.	EKLER	67
EK-1:	ÖZGEÇMİŞ.....	67
EK-2:	ETİK KURUL ONAYI.....	68

KISALTMALAR

AGA : Antigliadin antibody

AH : Addison hastalığı

ÇH : Çölyak hastalığı

DGP : Deamine gliadin peptide

DH : Dermatitis herpetiformis

DM : Diyabetes mellitus

fT3 : Free T3

fT4 : Free T4

GFD : Gluten free diet

HLA : Human leukocyte antigen

IgA : Immunglobulin A

IgA EMA : Anti endomysium immunoglobulin A

IgA tTG : Anti tissue transglutaminase immunoglobulin A

IgG : Immunoglobulin G

MOS : Multiple autoimmune syndromes

OPS : Otoimmune poliglanduler sendrom

OTH : Otoimmun tiroid hastalıkları

RÇH : Refrakter çölyak hastalığı

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

TTG : Tissue transglutaminase

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Marsh-Oberhuber Sınıflaması	13
Tablo 2: Corazza-Vilanacci Sınıflandırması.....	14
Tablo 3: Serolojik Testlerin Duyarlılık ve Özgüllüğü	17
Tablo 4: Yeni Otoimmün Poliglandüler Sendrom Sınıflandırması	19
Tablo 5: Hastaların Yaş Ortalaması	27
Tablo 6: Hastaların ilk şikâyet görülme, tanı alma, tedaviye başlama zamanı.....	28
Tablo 7: Hastaların aktif yakınma sayısı ve eşlik eden diğer otoimmün hastalık sayısı durumu	29
Tablo 8: Çölyak hastalarına eşlik eden diğer otoimmün hastalıklar.....	30
Tablo 9: Hastaların ortalama folat/vitamin B12/vitamin D değerleri	32
Tablo 10: Hastaların Platelet Düzeyi	34
Tablo 11: Hastaların IgA Düzeyi	35
Tablo 12: Hastaların anti-TG ve Anti-TPO pozitifliği durumu.....	35
Tablo 13: Hastaların albumin ve açlık glukozu durumu.....	36
Tablo 14: Hastaların tedaviye uyum oranı	36
Tablo 15: Hastaların tedaviye yanıt süresi	36
Tablo 16: Otoimmün Poliglandüler Sendrom Gruplarının Kategorik Değişkenler ile İlişkisi.....	39
Tablo 17: Otoimmün Poliglandüler Sendrom Gruplarına göre Sürekli Değişkenlerin Karşılaştırılması	42
Tablo 18: Diyetle Uyma Durumuna göre Kategorik Değişkenlerin İlişkisi.....	45
Tablo 19: Diyetle Uyma Durumuna göre Sürekli Değişkenlerin Karşılaştırılması	48
Tablo 20: Diyet Durumu için Binary Logistic Regresyon Analizi	51



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Çölyak Hastalığı Patogenezi.....	5
Şekil 2: Çölyak Hastalığı Semptom ve Bulguları	6
Şekil 3: Çölyak Hastalığı ‘Iceberg Modeli’	10
Şekil 4: Çölyak Hastalarında Bulunan HLA Gen Dağılımı	12
Şekil 5: Marsh-Oberhuber Sınıflandırmasının Şematik Görünümü	14
Şekil 6: Hastaların Cinsiyet Dağılımı	27
Şekil 7: Hastalarda tanı öncesi görülen şikayetler	28
Şekil 8: Hastaların aktif yakınma durumu	29
Şekil 9: Çölyak hastalarına eşlik eden diğer otoimmün hastalıklar.....	31
Şekil 10: Hastaların folat eksikliği durumu.....	32
Şekil 11: Hastaların vitamin B12 düzeyi durumu.....	32
Şekil 12: Hastaların vitamin D eksikliği durumu.....	33
Şekil 13: Hastaların demir eksikliği anemisi durumu.....	34
Şekil 14: Çölyak hastalarının 1. ve 2. derece akrabalarında çölyak hastalığı ve çölyak dışı bağırsak hastalığı sıklığı.....	37
Şekil 15: Otoimmün poliglanduler sendrom sıklığı.....	38
Şekil 16: Otoimmün poliglanduler sendrom tiplerinin sıklığı	38

ÖZET

Amaç: Otoimmün hastalık tanısı almış bireylerde diğer otoimmün hastalıklara yatkınlık artmaktadır. Biz de çalışmamızda çölyak hastalığı (ÇH) tanısı almış bireylerde eşlik eden diğer otomimmün hastalıkların sıklığını ve tiplerini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran 18 yaş üstü çalışmaya dahil olmayı kabul eden 102 hasta çalışmaya alınmıştır. Anti gliadin antikor (AGA), doku transglutaminaz antikor (TTG), anti endomisyum antikorları taranmış, endoskopisi yapılmış ve modifiye Marsh skorlamasına göre çölyak tanısı almış hastaların anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkik sonuçları prospektif olarak incelenmiş ve bilgileri kaydedilmiştir. Hastalarda tiroid stimulan hormon (TSH), serbest T4 (fT4), serbest T3 (fT3), Anti-TPO, Anti-TG, IgA, glukoz, hemogram, demir, UIBC, folat, vitamin B12, vitamin D, kalsiyum, fosfor, parathormon, sabah kortizolü ve ek olarak tip 1 diyabetiklerde Anti-GAD antikoru değerlendirilmiştir. Çalışmaya tip 2 diyabetes mellitus (DM) tanılı hasta dahil edilmemiştir.

Bulgular: Çalışmamızda 18-68 yaş aralığında 102 adet çölyak hastası değerlendirilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $36,31 \pm 11,63$ olarak belirlenmiştir. Erkeklerin yaş ortalaması $36,41 \pm 11,67$, kadınların yaş ortalaması ise $35,9 \pm 11,78$ 'dir. Değerlendirilen hastaların %80,39'u kadın, %19,61'i ise erkektir. Tanı öncesi en sık şikâyetin %57,84'lük oran ile şişkinlik/gaz olduğu saptanmıştır. Bunu %49,02 oran ile ishal/kabızlık ve %46,08 oran ile karın ağrısı takip etmektedir. Hastaların %33,33'ünde folat, %17,65'inde vitamin B12, %90,2'sinde vitamin D eksikliği saptanmıştır. %29,41 hastada ise demir eksikliği anemisi saptanmıştır. Glutensiz diyet (GFD) uygulayan ve diyet uyumu sağlayamayan hastalar karşılaştırıldığında hem şikâyet sayısı hem de demir eksikliği, vitamin B12 eksikliği, folat eksikliği görülme sıklığı açısından diyet uyumu yüksek hastaların daha avantajlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Yapılan regresyon analizi sonuçlarına göre folat eksikliği ($p=0,003$), vitamin B12 eksikliği ($p<0,001$), karın ağrısı şikâyeti ($p=0,012$), kilo kaybı şikâyeti ($p=0,001$), şişkinlik/gaz şikayetleri ($p=0,008$), ishal/kabızlık ($p<0,001$)

ve aktif yakınma sayısı ($p<0,001$) parametreleri ile diyet uyumu arasında istatistiki anlamlı ilişki saptanmıştır. Diyet uyumu yüksek kişilerde vitamin eksikliğinin daha az görüldüğü ve şikâyet sayısının daha az olduğu gösterilmiştir. Hastalarda tedaviye uyum oranı %79,41 olarak saptanmıştır. Hastalar tedavi başlangıcından ortalama 19,83 hafta sonra tedaviye yanıt vermişlerdir. Hastalarda ÇH'ye en sık %29,41'lik oranla otoimmün tiroid hastalıkları (OTH) eşlik etmektedir. Bunu, %2,94'lük oranla adrenal yetmezlik, kronik hipoparatiroidi ve psöriazis izlemektedir. Hastaların %25,49'unda otoimmün poliglanduler sendrom (OPS) saptanmıştır. %0,98 hastada OPS tip 1, %0,98'inde tip 2, %11,76'sında tip 3, %11,76'sında tip 4 mevcuttur.

Sonuç: Biz bu çalışmada ÇH'ye en sık OTH'nin eşlik ettiğini gösterdik. Beraberinde daha az sıklıkla olmak üzere addison hastalığı (AH), hipoparatiroidi ve psöriazis hastalığını da saptadık. Çoğu otoimmün hastalıkta olduğu gibi ÇH'de de diğer otoimmün hastalıkların görülme sıklığı artmıştır. Otoimmün hastalıkların kombinasyonu olan otoimmün poliglanduler sendromun da ÇH'de sıklığının arttığı sonucuna ulaşılmıştır.

Kadınlarda daha sık saptanmakta olan ÇH, vitamin ve mineral eksikliklerinin sık görüldüğü emilim bozukluğu ile seyreden bir hastalıktır. Bu sebeple hastalar vitamin ve mineral eksiklikleri açısından yakın izlem altında tutulmalıdır. Diyetle uyum göstermeyen kişilerde bu eksiklikler daha sık görülebildiğinden diyet uyumunu artırıcı tedbirler tedavinin en önemli parçalarından biri olarak değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Çölyak hastalığı, otoimmünite, otoimmün poliglanduler sendrom

ABSTRACT

Aim: The incidence of other autoimmune diseases increases in patients who diagnosed with an autoimmune disease. In our study, we aimed to determine the frequency and types of other accompanying autoimmune diseases in individuals diagnosed with celiac disease.

Material ve Method: 102 patients over the age of 18 who applied to the Health Sciences University Ümraniye Training and Research Hospital Internal Diseases Polyclinic and agreed to be included in the study were included in the study. Anti-gliadin antibody, tissue transglutaminase antibody, anti-endomysium antibodies were screened, endoscopy was performed and the anamnesis, physical examination and laboratory test results of the patients who were diagnosed with celiac according to the modified Marsh scoring were prospectively analyzed and their information was recorded. Thyroid stimulating hormone (TSH), free T4 (fT4), free T3 (fT3), Anti-TPO, Anti-TG, IgA, glucose, hemogram, iron, UIBC, folate, vitamin B12, vitamin D, calcium, phosphorus, parathormone, morning cortisol, and additionally Anti-GAD antibody in type 1 diabetics were evaluated. Patients with type 2 diabetes mellitus (DM) were not included in the study.

Results: In our study, 102 celiac patients between the ages of 18-68 were evaluated. The mean age of the patients was 36.31 ± 11.63 years. The mean age of men is 36.41 ± 11.67 , and the mean age of women is 35.9 ± 11.78 . 80.39% of the evaluated patients were female and 19.61% were male. It was determined that the most common complaint before diagnosis was bloating/gas with a rate of 57.84%. This is followed by diarrhea/constipation with a rate of 49.02% and abdominal pain with a rate of 46.08%. Folate deficiency was found in 33.33% of the patients, vitamin B12 deficiency in 17.65% and vitamin D deficiency in 90.2% of the patients. Iron deficiency anemia was found in 29.41% of the patients. When the patients following a gluten-free diet and those who could not comply with the diet were compared, it was concluded that patients with high dietary compliance were more advantageous in terms of both the number of complaints and the incidence of iron deficiency, vitamin B12 deficiency, and folate deficiency. According to the results of the regression analysis, a statistically significant relationship was found between the

parameters of folate deficiency ($p=0.003$), vitamin B12 deficiency ($p<0.001$), abdominal pain complaint ($p=0.012$), weight loss complaint ($p=0.001$), bloating/gas complaints ($p=0.008$), diarrhea/constipation ($p<0.001$) and number of active complaints ($p<0.001$) with diet compliance. It has been shown that vitamin deficiency and the number of complaints are less common in people with high dietary compliance. The rate of adherence to treatment was found to be 79.41% in patients. Patients responded to treatment an average of 19.83 weeks after the start of treatment. In patients, celiac disease is most frequently accompanied by autoimmune thyroid diseases with a rate of 29.41%. This is followed by adrenal insufficiency, chronic hypoparathyroidism and psoriasis with a rate of 2.94%. Autoimmune polyglandular syndrome was detected in 25.49% of the patients. Autoimmune polyglandular syndrome type 1 was present in 0.98% of patients, type 2 in 0.98%, type 3 in 11.76%, and type 4 in 11.76%.

Conclusion: In this study, we showed that CD is most frequently accompanied by autoimmune thyroid diseases. We also found Addison's disease, hypoparathyroidism and psoriasis, which were less frequent. As with many other autoimmune diseases, the incidence of other autoimmune diseases has increased in celiac disease. It has been concluded that the frequency of autoimmune polyglandular syndrome, which is a combination of autoimmune diseases, is also increased in celiac disease. Celiac disease, which is more common in women, is a disease characterized by malabsorption, in which vitamin and mineral deficiencies are common. For this reason, patients should be kept under close monitoring in terms of vitamin and mineral deficiencies. Since these deficiencies can be seen more frequently in people who do not comply with the diet, measures to increase dietary compliance should be considered as one of the most important parts of the treatment.

Key Words: Celiac disease, autoimmunity, autoimmune polyglandular syndrome

1. GİRİŞ

Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın bireylerde diyetle alınan gluten ve gluten benzeri diğer tahıl proteinlerine karşı gelişen immün aracılıklı sistemik bir bozukluktur. Gluten; buğday, arpa ve çavdarda mevcut kompleks bir protein olup genetik olarak duyarlı kişilerde yaşam boyu süren aşırı duyarlılığa sebep olmaktadır (1).

Çölyak hastalığı genel popülasyonun yaklaşık %1'ini etkilemektedir. Önceki çalışmalar ışığında nadir bir bozulukluk olduğu ve ön planda Avrupa'nın belirli bir kısmında yaygın görüldüğü düşünülürken yapılan yeni çalışmalar ile birlikte çok yaygın coğrafyalarda ÇH'nin etkin olduğu görülmektedir (2). Türk popülasyonu üzerinde yapılan çalışmalarda ÇH görülme sıklığı erişkinlerde %0,8-1,3 olarak saptanmıştır (3).

Çölyak hastalığı patogenezinde genetik ve çevresel etmenler birlikte rol almaktadır. İnsan lökosit antijen'in (HLA) ÇH ile doğrudan bağlantısı gösterilmiştir. HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 rol alan başlıca haplotiplerdir. Majör çevresel etmen ise buğday, arpa ve çavdarda bulunan protein kısım olan glutendir. Bu protein insanlar tarafından tamamen sindirilmesi mümkün olmayan glutamin ve prolini yüksek konsantrasyonda içerir. Glutamin ve prolin ÇH için tetikleyici rol oynayan aminoasitlerdir (4).

Klinikte tipik olarak kramp tarzı karın ağrısı, abdominal distansiyon, dispepsi, kilo kaybı, bağırsak alışkanlık değişiklikleri (ishal-kabızlık atakları) şeklinde görülebilmektedir. Osteoporoz, infertilite, tekrarlayan düşükler, cilt bulguları, karaciğer hastalıkları, epilepsi, polinöropati gibi sindirim sistemi dışı klinik görünümmler izlenebilmektedir (1,2).

Tanı; kişilerin şikâyet ve hikayeleri, serolojik testler, histolojik değerlendirme ve GFD cevabı bir bütün halinde ele alınarak konur. Histolojik değerlendirme kesin tanının en önemli parçası olmasına rağmen gerek maliyet gerekse invaziv olmaması sebebiyle serolojik testlerin önemi her geçen gün artmaktadır. Hastanın histolojik tanı alabilmesi için bir süre glutenli diyet uygulamış olması gerekmektedir. Tedaviden tanıya gidiş de bazı olgularda kullanılan yöntemler arasındadır (2).

Tedavinin ana komponenti; yapısında gluten bulunan buğday, arpa ve çavdarı ömür boyu tüketmemektir. GFD sindirim sisteminde meydana gelen bozulmaların düzelmesini sağlayacak ve yeni bozuklukların ortaya çıkmasını engelleyecektir. Ana diyet tedavisinin yanında oluşabilecek vitamin ve mineral eksikliklerinin giderilmesi, anemi tedavisi, semptomatik rahatlatıcı ajanlar ve komplikasyon yönetimi tedavinin ikincil komponentidir (5).

Otoimmün hastalık tanısı almış bireylerde diğer otoimmün hastalıkların görülme sıklığı normal popülasyona göre artmıştır. ÇH mevcut kişilerde de diğer otoimmün hastalıkların bulunma sıklığı normal popülasyona göre daha yüksektir. Tip 1 DM, OTH ve AH çeşitli çalışmalarda çölyak hastalarında sıklığı artmış otoimmün hastalıklardandır. Bu otoimmün hastalıkların diğer otoimmün hastalıklar ile çeşitli kombinasyonlarda birlikte görüldüğü OPS de çalışmalarda çölyak hastalarındaki sıklığı araştırılmış otoimmün bozukluklardandır (6).

Bu çalışmada; hastanemizde çölyak tanısı ile takip edilen hastaların yaş, cinsiyet verilerini, anemi, vitamin eksikliği sıklığını incelemeyi, çölyak hastalarının sahip olduğu diğer otoimmün hastalıkların tiplerini ve sıklığını irdelemeyi, çölyak hastalarında OPS görülme sıklığını değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.ÇÖLYAK HASTALIĞI

Çölyak hastalığı; genetik olarak yatkın kişilerde gluten ve gluten benzeri kompleks proteinlere karşı gelişen otoimmün bir bozukluktur. Yüksek konsantrasyonda glutamin ve prolin içeren gluten immün aracılıklı yollarla ince bağırsak mukozasına hasar vermektedir (7). Mukozal hasar sebebiyle sindirim, emilim mekanizmaları hasar görmekte ve bu hasar kendini klinikte malabsorbsiyon bulguları şeklinde göstermektedir. ÇH; sindirim sistemi ön planda tanımlamalara sahip iken son yıllardaki çalışmalar hastalığın tüm sistemleri etkileyen bir bozukluk olduğunu göstermektedir (8).

2.1.1. Epidemiyoloji

2000'lerin başına kadar sadece Avrupa'nın belirli bölgelerinde sık görüldüğü düşünülen ÇH, dünya çapında nadir görülen genetik hastalıklardan biri olarak kabul edilmekteydi. İlk olarak Kuzey Avrupa'da görülen ve sık olarak bu bölgeyi etkilediği düşünülen hastalığın, tanı için gerekli materyallerin geniş coğrafyalarda kullanılır hale gelmesi ve gelişen serolojik testler ile birlikte tanı koyulabilen vaka yüzdesinin artması gibi etmenler sayesinde tüm dünya çapında yaygın şekilde görüldüğü anlaşılmıştır. ÇH bugün tüm dünyada en yaygın olarak görülen genetik bozukluklardan biri olarak tanımlanmaktadır (7,9).

Çölyak hastalığı genel popülasyonun yaklaşık %1'inde görülmektedir. Çalışmalar, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde benzer şekilde 1/300 ile 1/80 arasında bir sıklıkta görüldüğünü ortaya koymuştur. Gelişen tanı yöntemleri ile beraber saptanabilen vakalar sayesinde popülasyonlarda belirlenebilen görülme sıklığı progresif olarak artmaktadır. Aynı zamanda sağlık hizmetine erişebilen kişi sayısının artması dünya çapındaki tanıli hasta sayısının gün geçtikçe artmasını sağlamaktadır (7).

Geleneksel olarak bir çocukluk çağı hastalığı olarak bilinmesine rağmen çoğu hasta erişkin yaşlarda tanı almaktadır. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada 52-74 yaş arası kişilerde ÇH prevalansı %2,1 olarak saptanmıştır ve bu oran genel popülasyona göre yüksek olarak bulunmuştur (9).

Diğer otoimmün hastalıklar gibi ÇH de kadınlarda daha sık görülmektedir. Farklı çalışmalarda değişken sonuçlar bulunmakla birlikte, kadınlarda erkeklerden 3 kat daha fazla görüldüğü sonucuna ulaşılmıştır. Bununla birlikte çalışmalar, erkeklerde hastalığın kadınlara oranla daha şiddetli seyrettiğini göstermektedir (10).

Türkiye klinik pratikte ÇH'nin sık görüldüğü bir ülkedir. Ülke çapında veya geniş popülasyon üzerinde yapılan daha fazla epidemiyolojik çalışmaya ihtiyaç olmakla birlikte yapılan çalışmalarda erişkin popülasyonda sıklığı %0,8-1,3 olarak saptanmıştır. Pediatrik popülasyon üzerine yapılan çalışmalarda ise sıklık yaşlaşıklık %1 olarak saptanmıştır (3,11).

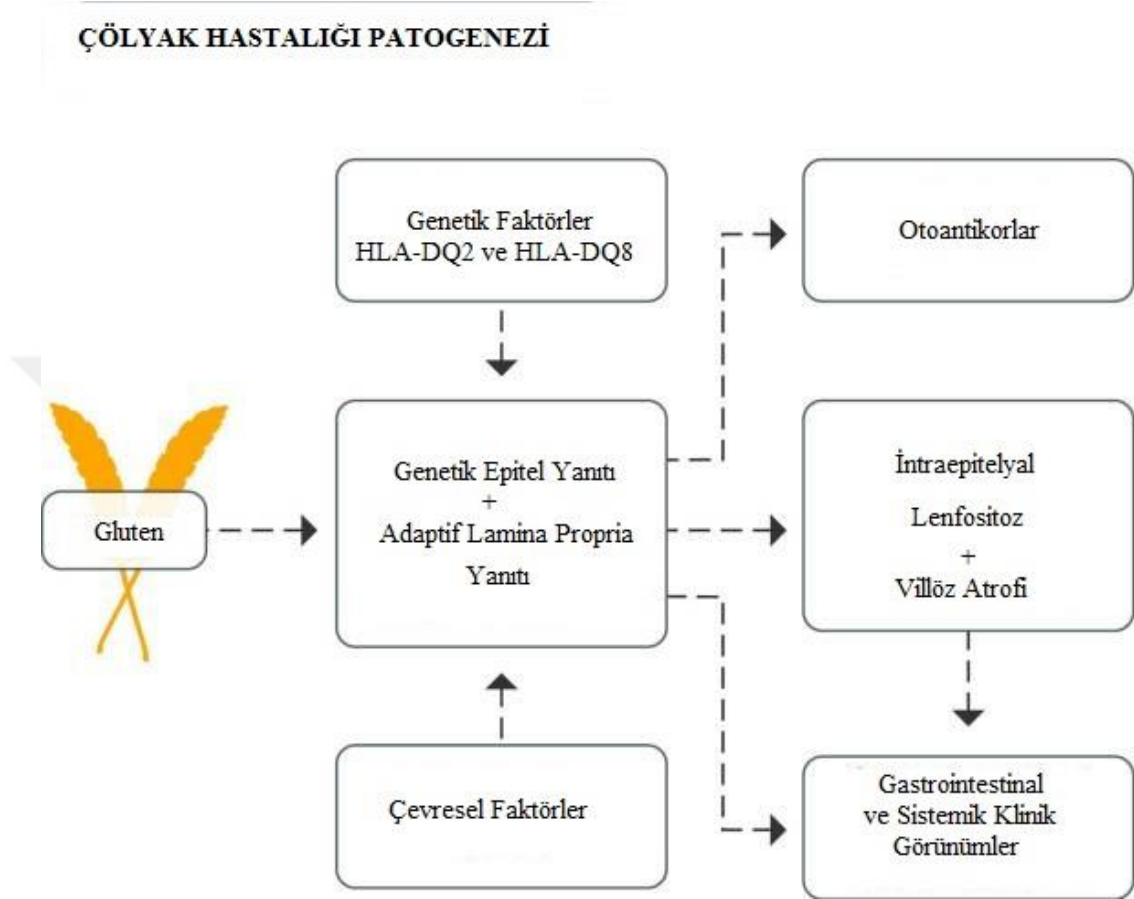
2.1.2. Patogenez

Çölyak hastalığı; patogenezinde genetik, immunolojik ve çevresel etmenlerin birlikte rol aldığı otoimmün bir bozukluktur (9,12).

Başlıca buğday, arpa ve çavdarda bulunan gluten ve gluten benzeri peptidler çevresel etmenlerin en öncelikli olanıdır. Bu peptidlerin yapısında yüksek konsantrasyonda bulunan glutamin ve prolin, gastrik ve pankreatik sindirim enzimleri ile sindirilememektedir. Bu aminoasitlerin etkisiyle sindirilemeyen gluten ve gluten benzeri kompleks proteinler ince bağırsak lamina propriasından sızarak hücreler arası bağlantılarda bozulmaya neden olur ve intestinal permeabiliteyi arttırırlar. Bu yolak T hücreleri için potent aktivatör bir etki göstermektedir. Lamina proprianın CD4 T lenfositleri tarafından, intestinal epitelin ise CD8 T lenfositleri tarafından infiltrasyonu ÇH'nin en önemli belirteçlerindendir. Glutene bağlı insan lökosit antijeni (HLA) tanıyan T hücreleri, B hücrelerinin antikör üretmesini sağlar. CD4 T lenfositlerinden salgılanan diğer mediatörler ise çeşitli inflamatuvar mekanizmalar aracılığı ile intestinal lezyonların oluşumuna sebep olur. HLA-DQ2 ve HLA-DQ8; gluten ve gluten benzeri proteinlere afinitesi daha yüksek moleküller olmalarından dolayı ÇH immun yanıtında anahtar rol oynayan genetik moleküllerdir (2).

İntraepitelyal T hücre aktivasyonu sonrası interlökin 15 sitokin ekspresyonu da inflamasyonda önemli rol almaktadır. İntraepitelyal lenfosit sayısının artışı yoluyla epitel hücre yıkımı ve mukozal hasara sebep olmaktadır. Ayrıca TTG-2 de

glutamin transaminasyon ve deaminasyon reaksiyonundaki rolü dolayısıyla ÇH immün yanıtında görev almaktadır (12).

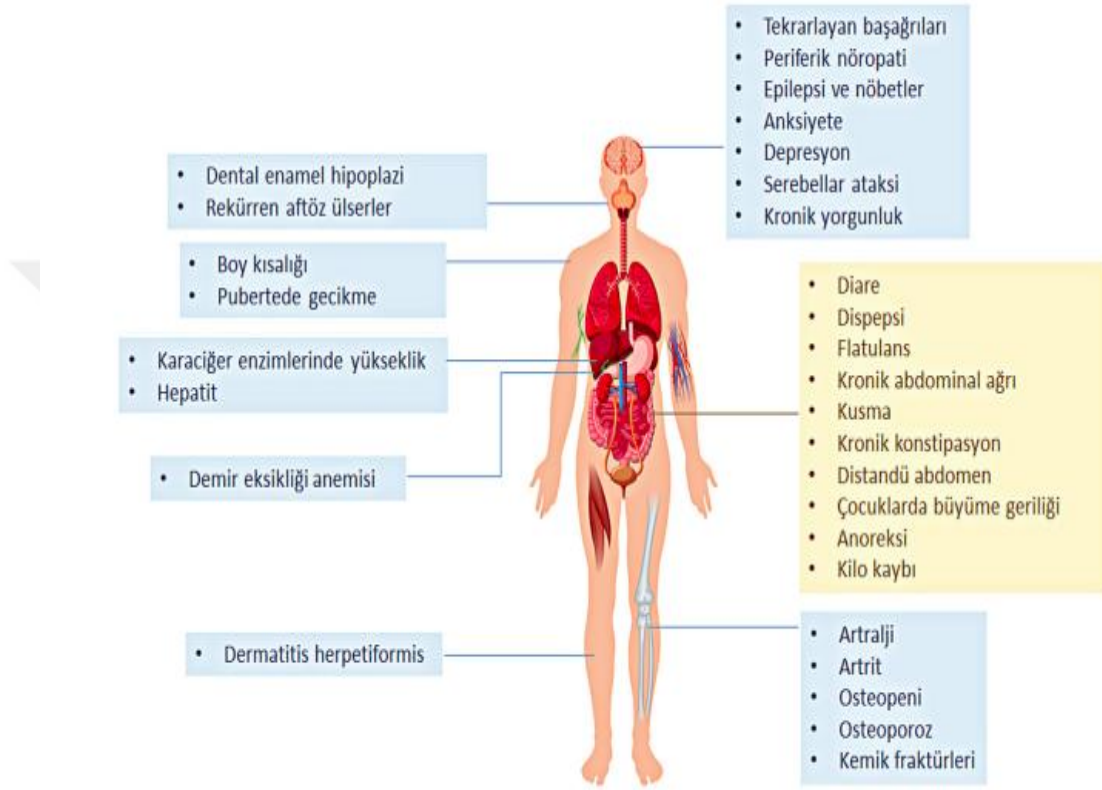


Şekil 1: Çölyak hastalığı patogenezi (13)

2.1.3. Klinik

Eskiden çocukluk çağında ve genellikle beyaz Avrupa’lılarda görüldüğü düşünülen, semptomlarının gastrointestinal sistem ile sınırlı olduğu üzerinde durulan ÇH’nin; yapılan yeni çalışmalarla birlikte sanılanın aksine dünyanın hemen hemen her bölgesinde görüldüğü, sıklığının yaşla birlikte arttığı ve gastrointestinal sistemin yanında diğer tüm sistemleri etkileyebilen sistemik bir bozukluk olduğu anlaşılmıştır. Geniş klinik prezentasyon skalası dolayısıyla uygulamada ayrıntılı değerlendirme gerektiren bir hastalıktır (1,14). Sayı ve yüzde bakımından kadınlarda daha sık

görülen bir bozukluk olmasına rağmen erkeklerde kliniğin daha ağır seyrettiği görülmüştür (10). ÇH semptom bazında gastrointestinal ve ekstraintestinal tutulum görülen klinik görünüm olarak sınıflandırılabilir (15).



Şekil 2: Çölyak hastalığı semptom ve bulguları (16)

2.1.3.1. Gastrointestinal Semptomlar

Çölyak hastalığı gastrointestinal sistem özelinde dahi farklı klinik semptomlar ile görülebilir. Gastrointestinal semptomların ön planda görüldüğü klinik görünüm aynı zamanda klasik hastalık olarak da adlandırılır (17).

Gastrointestinal sistem semptomları hastaların yarısından fazlasında görülmektedir. Semptomlar yaşla birlikte farklılıklar göstermekle birlikte erişkin hastalarda ön planda; kilo kaybı, kramp tarzı karın ağrısı, şişkinlik en sık görülen

semptomlardır. Hastaların çoğunda ishal görülmektedir ancak yeni çalışmalar ishal-kabızlık atakları şeklinde değişken bağırsak alışkanlığının hastaların büyük yüzdesinde görüldüğünü ortaya koymaktadır (8,18). İştah kaybı, steatore, bulantı, kusma, gastroözefageal reflü ve dispepsi de ÇH'de sık görülen gastrointestinal semptomlardandır (7).

İnce bağırsak mukozasında görülen hasar sonrası bozulan sindirim ve emilim mekanizması sebebiyle hastalarda yağda eriyen vitaminler olan A, D, E, K vitaminleri ve B vitamini eksikliği, demir, kalsiyum, B12, folik asit ve diğer minerallerin eksikliği ve buna bağlı semptomlar meydana gelebilir (15).

2.1.3.2. Ekstraintestinal Semptomlar

Yapılan çalışmalar ÇH'deki sistemik tutulumun sanılandan çok daha yüksek bir oranda gerçekleştiğini göstermiştir. Hastalık; nöro-psikiyatrik, hematolojik, dermatolojik, hepatik, romatolojik, jinekolojik-obstetrik ve kas iskelet sistemi tutulumları şeklinde kendini gösterebilir (17,19).

Çölyak hastalığı; nörolojik olarak serebellar ataksi, periferik nöropati, baş ağrısı-migren atakları ve epilepsi şeklinde görülebilir. Yapılan çalışmalarda çölyak tanılı hastaların %26'sında baş ağrısı mevcut olduğu ve bu yüzdenin normal popülasyonun istatistiki olarak anlamlı şekilde üzerinde olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde periferik nöropatinin de çölyak tanılı hastalarda normal popülasyona oranla 2,5-3,4 kat daha fazla görüldüğünü göstermektedir (20). Çölyak hastalarında epilepsi bulunma oranı %3,5-5,5 olarak bulunmuştur. Çoğunlukla çocukluk çağındaki hastalarda saptanmıştır ve normal popülasyondaki epilepsi bulunma oranından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (18).

Depresyon, anksiyete, yeme bozuklukları ve dikkat eksikliği çölyak hastalarında normal popülasyona göre daha sık görülen psikiyatrik bozukluklardır (20). Çocukluk çağında tanı ve tedavi sonrası depresif duygu durumunda hızlı düzelmeler görülmesine rağmen erişkin yaşta psikiyatrik semptomlarda gerileme daha zor olmaktadır (18).

Çölyak hastalığı; hematolojik olarak en sık demir eksikliği anemisi şeklinde kendisini göstermektedir. Çalışmalar, demir eksikliği anemisi ile prezente olan çölyak hastalarının genellikle erişkin yaşta olduklarını göstermektedir (17). ÇH’de demir eksikliği anemisi patofizyolojisi multifaktöriyel olarak değerlendirilmektedir. Öncelikli kabul edilen etken ÇH’de proksimal duodenum tutulumu olması ve demir emiliminin de bu bölgeden gerçekleşmesi dolayısıyla emilim mekanizmasının bozulmasıdır. Aralıklı olarak gizli kan kayıpları da bir diğer etmen olarak kabul görmektedir (18,20). Hiposplenizm, trombositoz, IgA eksikliği; çölyak hastalarında normal popülasyona göre daha sık görülmekte olan diğer hematolojik bozukluklardır (17).

Dermatolojik olarak çok sayıda tutulum ÇH ile bağlantılı olabilmektedir. Egzema, psoriasis, atopik dermatit, ürtiker ve atipik cilt lezyonları ÇH’de sıklığı artmış cilt lezyonlarıdır ancak sadece dermatitis herpetiformisin (DH) açık şekilde gluten aracılıklı immun cevap ilişkisi gösterilmiştir (5,20). DH dirsek, diz ve kalçada küçük vezikülopapuler lezyonlar ile seyreden bir tablodur. Nadir de olsa oral tutulum da görülmektedir. Tedavi altında olmayan çölyak hastalarında DH görülme sıklığı %17-20 civarında olmasına rağmen tedavi ile beraber bu sıklık azalmaktadır. Nitekim Finlandiya’da yapılan bir çalışmada tedavi sayesinde DH saptanan çölyak hastası %4 olarak saptanmıştır (18,20).

Çölyak hastalığı; asemptomatik transaminaz yüksekliğinden karaciğer yetersizliğine kadar geniş spektrumda karaciğer patolojileri ile ilişkilidir. Tedavi altında olmayan hastaların %40’ında transaminaz yüksekliği görülebilir ancak çoğunun GFD ile normale döndüğü saptanmıştır (18). ÇH’ye bağlı hepatit tablosu; normal sınırın 5 katının altında olan transaminaz yüksekliği, AST/ALT<1 olması, normal fizik muayene bulguları ve ultrasonografinin normal değerlendirilmesi şeklinde görülür. Histopatolojik olarak reaktif hepatit, fokal mikrovasküler yağlı değişiklikler şeklinde görülür. GFD ile beraber transaminazlar genelde 6-12 ayda geriler (20).

Artrit; ÇH’de sık görülen ekstraintestinal bulgulardandır. Çok sayıda vaka sunumunda hem erişkin hem de pediatrik popülasyonda artritin sık olarak saptandığı belirtilmektedir. ÇH’de seronegatif oligoartiküler tutulum gözlenmektedir. Yapılan

çalışmalarda çölyak hastalarında yaklaşık %26 oranında artit olduğu satanmış olup bu değer normal popölasyonda %7,5 olarak belirlenmiştir. Artrit; çölyak hastalarında normal popölasyona göre istatistiki olarak anlamlı şekilde artmış olan bir bulgudur (18).

Erken menapoz, adet düzensizlikleri, infertilite ve tekrarlayan spontan düşükler ÇH ile doğrudan bağlantılı olabilen patolojilerdir. Yayınlanan bir meta-analizde; çölyak hastalarında normal popölasyona oranla 5-8 kat daha fazla inferitilite, intrauterin gelişme geriliği ve tekrarlayan düşük riski olduğu saptanmıştır (17).

Osteomalazi, osteoporoz ve myalji çölyak tanılı hastalarda görölen metabolik sorunlardandır. Yayınlanan bir meta-analize göre ÇH’de osteomalazi insidansı %18,3 olarak saptanmıştır. Benzer şekilde osteoporoz sıklığı da çölyak tanılı hastalarda artmıştır. Bir meta-analiz çölyak hastalarında kırık riskinin %30 oranında arttığını, kalça kırığı riskinin ise normal popölasyona göre %69 oranında arttığını göstermiştir (20).

2.1.4. Klinik Sınıflandırma

Çölyak hastalığı; 5 ana başlık halinde sınıflandırılabilir (21).

Klasik hastalık: Gastrointestinal sistem semptomları ağırlıklı seyreden hastalık formudur. Kilo kaybı, kramp tarzı karın ağrısı, şişkinlik ve kabızlık-ishal atakları şeklinde prezente olmaktadır (22).

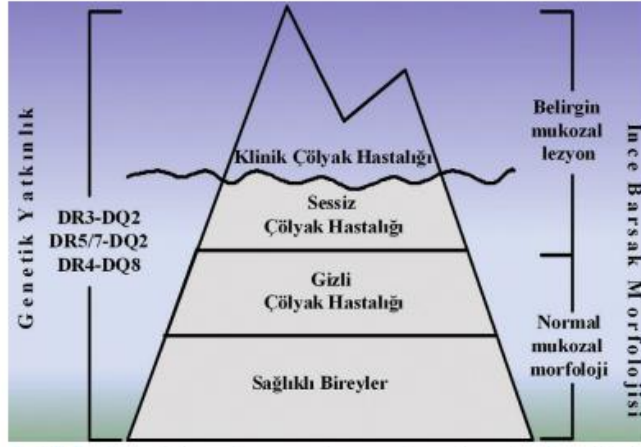
Atipik hastalık: Gastrointestinal sistem dışı semptomların ağırlıklı göröldüğu hastalık formudur. ÇH çok sayıda sistem üzerinde etkili olduğundan geniş bir semptom yelpazesinde görölebilir (23).

Sessiz hastalık: Asemptomatik hastalarda, rastlantısal olarak koyulan serolojik veya histolojik tanı ile prezente olan hastalık formudur (13).

Latent hastalık: 2 ayrı alt tip şeklinde incelenebilir. Birinci formda daha önceden çölyak tanısı almış ve GFD ile birlikte hastalığın klinik ve histolojik

bulgularının ortadan kalktığı formdur. İkinci form ise; gluten içeren diyet altında normal intestinal mukoza mevcut hastada sonradan hastalık gelişmesidir (21).

Refrakter hastalık: GFD uygulanmasına rağmen klinik ve histolojik yanıt alınamayan hastalık formudur (24).



Şekil 3: Çölyak hastalığı 'Iceberg Modeli' (25)

2.1.5. Tanı

Çölyak hastalığı; anamnez, fizik muayene, labarotuvuar tetkikleri ve histopatolojik değerlendirme bir arada ele alınarak tanı koyulabilen bir hastalıktır (21,26).

2.1.5.1. Anamnez ve Fizik Muayene

Her hastalığın tanısında olduğu gibi ÇH için de anamnez ve fizik muayene en öncelikli değerlendirilmesi gereken yöntemlerdendir. Hemen hemen her sistemi etkileyebilen bir hastalık olması sebebiyle klinikte çok çeşitli semptom ve bulgularla başvuru görülebilir. Gastrointestinal ve ekstraintestinal semptom ve bulgularla ilerleyebilen ÇH tanısı için klinisyenlerin detaylı anamnez ve fizik muayeneyi ön planda kullanmaları gerekmektedir (27,28).

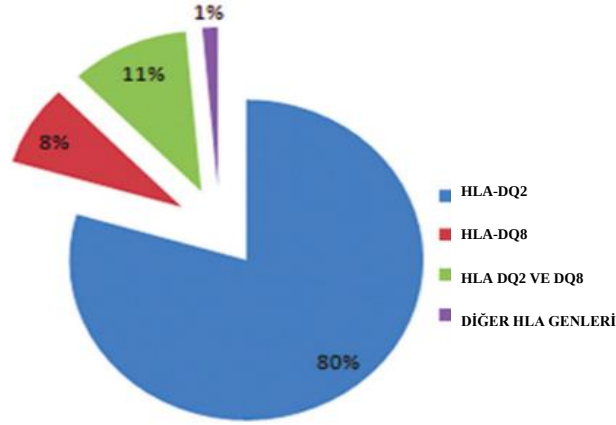
2.1.5.2. Serolojik Testler

Tanıda altın standart her ne kadar histopatolojik değerlendirme olsa da gerek maliyet gerekse kolaylık açısından serolojik testlerin önemi gün geçtikçe artmaktadır (29,30). Yıllar içindeki gelişmeler sonrası önceden kullanılmakta olan AGA düşük duyarlılık ve özgüllük oranı sebebiyle terk edilmiştir (21,31).

Anti endomisyum immünglobulin A (IgA EMA), doku transglutaminaz immünglobulin A (IgA tTG), Deamine gliadin peptid (DGP) ve antiretikülin antikolar yüksek duyarlılık ve özgüllükle kullanılan tanısal testlerdir. IgA EMA; %97,4 duyarlılık ve %99,6 özgüllükle çalışılmaktadır. IgA tTG ise %90 duyarlılık, %95,3 özgüllükle tanı için yüksek doğrulukla sonuç vermektedir (21,32). Öncelikli olarak serolojik testlerin IgA alt tipleri kullanılmakla beraber selektif Immünglobulin A (IgA) eksikliği olan bireylerde bu testler hatalı sonuçlar vermektedir. Bu sebeple IgA eksikliği saptanan hastalarda serolojik testlerin immünglobulin G (IgG) alt formunun kullanılması gerekmektedir (29,33).

2.1.5.3. HLA Tiplendirmesi

HLA genleri özellikle HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 alt tipleri ile ÇH patogenezinde önemli rolü olan genlerdir. Yapılan çalışmalarda çölyak hastalarının %90-95'inin HLA-DQ2 haplotipini taşıdığını göstermektedir. HLA-DQ2 negatif çölyak hastalarının çoğunda ise HLA-DQ8 pozitif olarak saptanmıştır. Ancak ÇH patogenezinde HLA dışı genlerin HLA genlerine göre öncelikli olduğu gösterilmiştir. Bu sebeple HLA genleri ÇH tanısında ön planda dışlama amaçlı kullanılabilir (34,35).



Şekil 4: Çölyak hastalarında bulunan HLA gen dağılımı (36)

2.1.5.4. Histopatolojik Değerlendirme

İncebağırsak biyopsisi ve histopatolojik değerlendirmede ÇH ile uyumlu görünüm saptanması hastalık tanısı açısından altın standarttır (34). Gastroenteroloji ve patoloji klavuzlarında tanının doğru şekilde koyulabilmesi için duodenumun bulbus kısmından en az 1-2 ve distal duodenumdan en az 4 spesimen alınması önerilmektedir (37). Biyopsinin doğru sonuç vermesi için hastanın gluten içeren diyet altında olması gerekmektedir (29). 8 hafta boyunca, günde 10 gram gluten alınmasının doğru histopatolojik değerlendirme açısından gerekli olduğu bilinmektedir ancak yeni çalışmalar 14 gün boyunca günde 3 gram gluten alımının serolojik ve histolojik değişimlerin başlaması açısından yeterli olduğunu ortaya koymuştur (38).

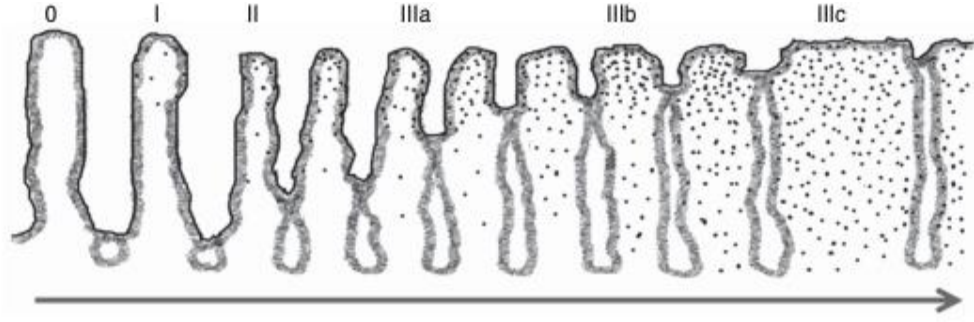
Çölyak hastalığında endoskopik görünüm açısından; sirküler kıvrımların azalması, fissürler ve mozaik patern karakteristiktir; ancak bunların varlığı kesin tanı koydurucu değildir. Tanı için ışık mikroskobu altında histopatolojik olarak; kript hipertrofisi, epitel içi lenfosit sayısında artış ve villus atrofisi (total veya subtotal) saptanması gerekir (29,34).

Histopatolojik sınıflandırma için daha önceden Marsh Sınıflandırması kullanılmaktaydı. Gastroenterolog Dr. Michael Marsh tarafından 1992 yılında ortaya konan Marsh Sınıflandırması; gluten maruziyeti ve bu maruziyet sonucunda oluşan

mukozal patolojileri tanımlamaya yardımcı olması açısından ortaya konmuştu (39). Klinik kullanım ve klinisyenler ile patologlar arasında ortak bir dil oluşturulması amacıyla büyük bir adım olarak görülen Marsh sınıflandırması; gelişen yeni ihtiyaçlar paralelinde Oberhuber tarafından modifiye edildi ve sınıflandırmanın adı Marsh-Oberhuber sınıflandırması olarak değiştirildi. ÇH tanısı ve evrelendirmesi amacıyla kliniklerde sıkça kullanılmakta olan Marsh-Oberhuber sınıflandırmasında ÇH histopatolojik olarak 6 tanısal evrede açıklanmıştır (40,41).

Tablo 1: Marsh-Oberhuber Sınıflaması (42)

EVRE	TANIMLAMA VE İÇERİKLER
0	Normal-Normal görünümlü villus yapısı
I	İnfiltratif-Normal mukoza ve villus yapısı; artmış intraepitelyal lenfosit
II	Hiperplastik-Genişlemiş kript ve artmış kript hücre bölünmesi
IIIa	Kısmi villus atrofisi-Kısalmış ve düzleşmiş villus; hafif lenfosit infiltrasyonu, genişlemiş hiperplastik kriptler
IIIb	Subtotal villus atrofisi-Atrofik villus, genişlemiş kriptler, artmış oranda immatür epitel hücreleri
IIIc	Total villus atrofisi –Şiddetli kript hiperplazisi, komplet villus kaybı



Sağlıklı mukoza

Çölyak hastalığı

-Kısıtlı malabsorbsiyon

-Minimal malabsorbsiyon

-İleri malabsorbsiyon

-Villus atrofi yok

-Kısmi villus atrofi

-Komplet villus atrofi

-Az niktarda kript hiperplazisi

-Hafif artmış kript hiperplazisi

-Artmış kript hiperplazisi

-Artmış intraepitelyal lenfosit

- Artmış intraepitelyal lenfosit

-Artmış intraepitelyal lenfosit

Şekil 5: Marsh- Oberhuber sınıflandırmasının şematik görünümü (42)

Sınıflandırma için kullanılan bir başka sınıflandırma da Corazza-Vilanacci sınıflandırmasıdır. Daha az değişkenlik gösterir ve patolojiler arasındaki uzlaşma daha belirgindir. Bu sınıflandırma ÇH spektrumunu 3 evreye ayırmaktadır (42,43).

Tablo 2: Corazza-Vilanacci sınıflandırması (39)

EVRE	TANIMLAMA VE İÇERİKLER
A (non atrofik)	Normal villus, artmış intraepitelyal lenfosit
B1 (atrofik)	Villus/kript < 3/1, artmış intraepitelyal lenfosit
B2 (atrofik)	Atrofik villus, şiddetli kript hiperplazisi, artmış intraepitelyal lenfosit

Sınırlı sayıda hastada; ÇH semptomlarının varlığına rağmen serolojik ve histopatolojik değerlendirmeye tanı koyulamıyorsa ince bağırsakların distal kısmının da değerlendirilebilmesi açısından kapsül endoskopi de kullanılabilmektedir. Kapsül

endoskopi işlemi ile ÇH ile uyumlu görünümle elde edilerek hastalığın tanısı açısından önemli edinimler sağlanabilmektedir (21).

2.1.6. Tedavi

Çölyak hastalığının tedavi ve takibi; doktor, hasta ve diyetisyenin takım halinde çalıştığı bir süreçtir (27). Üzerinde çalışılan medikal tedaviler olmasına rağmen halihazırda tedavide GFD dışında bir yöntem kullanılamamaktadır. Hastalar ömür boyu gluten ve benzeri proteinleri içeren besin ve ilaçları kullanmamalıdır. Az miktardaki maruziyet dahi klinik olarak şikayetlerin oluşmasına; serolojik ve histolojik olarak değişimlerin başlamasına sebep olabilir (44,45).

Hastalar gluten ve benzeri protein ihtiva eden arpa, buğday, çavdar içeren besinleri kullanamazlar. Süt ve süt ürünleri kullanımı açısından sorun gözükme de hastalarda laktoz intoleransı sıklığının artmış olması hastalığın ilk döneminde süt ve süt ürünlerinin de kullanımı önerilmez (46,47).

Çölyak hastalığı hakkındaki bilinirliğin artması ve ürünlere ulaşımın kolaylaşması bazı yaklaşım değişikliklerini de beraberinde getirmiştir. Önceden otoriteler tarafından %0,02'nin altında gluten içeren ürünler "glutensiz ürün" olarak adlandırılırken artık içeriğinde hiç gluten olmayan ürünler glutensiz ürün olarak adlandırılmaktadır. %0,02'nin altında gluten içeren ürünler artık az glutenli ürün olarak değerlendirilmektedir (48,49).

Komplikasyon yönetimi ÇH tedavisinin önemli bir parçasıdır. Hastalarda vitamin eksikliği çok sık görülmektedir ve hastalara glutensiz multivitamin desteği önerilmektedir. Osteopeni, osteoporoz ve buna bağlı kırık sıklığı artışı dolayısıyla kalsiyum desteği; sık görülen demir eksikliği anemisi dolayısıyla demir replasman tedavisi ön planda yönetilmesi gereken komplikasyonlardır (46,50).

2.1.6.1. Tedaviye Dirençli Çölyak Hastalığı

Erişkin hastaların küçük bir kısmında GFD uygulanmasına rağmen klinik, laboratuvar ve histolojik açıdan iyileşme sağlanamamaktadır. Hastalığı tedaviye dirençli olarak değerlendirmek için öncelikle tedaviye tam uyumun sağlandığından emin olmak gerekmektedir (51,52). Sonrasında villöz atrofi ile seyreden diğer

intestinal hastalıkların, intestinal lenfoma ve ülseratif jejunit gibi bozuklukların, ÇH ile benzer semptomlar gösteren bozuklukların ve hastalığa eşlik edebilecek diğer patolojilerin (laktoz intoleransı, mikroskopik kolit vb.) ekarte edilmesi gerekmektedir (53,54). Tüm bu tıbbi patolojiler ekarte edildikten sonra 12 ay sıkı GFD uygulanmasına rağmen yanıt alınamazsa hastalık refrakter çölyak hastalığı (RÇH) olarak adlandırılmaktadır (55).

Refrakter Çölyak hastalığı 2 alt tipte incelenebilir. Alt tiplerin ayrımı ancak histopatolojik çalışmalarla yapılabilir ve bu ayrımın yapılması prognoz tayini açısından önemlidir. Tip 1 RÇH; intraepitelyal lenfosit fenotipinin normal karakterde olduğu ve iyi prognoz ile seyreden tiptir. Tip 2 RÇH ise klonal lenfosit varlığı ile karakterizedir ve kötü seyirlidir. Tip 2 RÇH’de enteropati ilişkili T lenfomaya dönüşüm görülebilir (56,57).

Refrakter çölyak hastalığı tedavisi için ortaya konmuş kesin yararı gösterilen spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. GFD ile birlikte sistemik steroid, budesonid ve azatioprin tedavi için denenen ajanlardır; ancak hem bu ajanların etki skalasının değerlendirilmesi hem de yeni ajanlar geliştirilmesi açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (54,58).

2.1.7. Tarama

Semptom göstermeyen kişilerde ÇH taramasının gerekliliği hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte gerek tüm sistemleri etkileyebilen bir hastalık olması dolayısıyla ayırıcı tanıda sıkça değerlendirme ihtiyacı içinde olunması gerekse ÇH’nin eşlik ettiği çok sayıda klinik durum bulunması sebebiyle klinik pratikte özellikle yüksek şüphe taşıyan olgularda hastalık taraması yaklaşımı benimsenmiştir. Güncel kılavuzlar da ÇH açısından yüksek risk ve şüphe taşıyan olguların taranmasını önermektedir. Serolojik testler; hastalığın tanısında olduğu gibi tarama özelinde de çok değerli bir yere sahiptir (21,29).

Tablo 3: Serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllüğü (30)

	SENSİTİVİTE %	SPESİVİTE %
ENDOMİSYAL ANTİKOR	86-100	97-100
DOKU TRANSGLUTAMİNAZ	IGA: 78-100 IGG: 45-95	IGA:90-100 IGG:94-100
ANTİ GLİADİN ANTİKOR	IGA: 57-100 IGG: 42-100	IGA: 47-94 IGG:50-94
ANTİ DEAMİNE GLİADİN PEPTİD	IGA: 74-100 IGG: 63-95	IGA: 90-99 IGG: 90-99

Çölyak hastalığı açısından şüpheli olan ve kılavuzlarda tarama önerilen gruplar şunlardır (29):

- Çölyak hastalarının 1. ve 2. derece akrabaları
- Açıklanamayan demir eksikliği anemisi varlığı
- Açıklanamayan B12 ve folik asit eksikliği varlığı
- Düşük serum albümin varlığı
- Açıklanamayan transaminaz yüksekliği
- Erken başlangıçlı osteomalazi ve osteoporoz
- Tekrarlayıcı karın ağrısı ve şişkinlik
- Ciltte döküntüler
- Ataksi ve idiopatik nöropati
- Down ve Turner sendromlu hastalar
- Tip 1 DM, OTH, AH, otoimmün hepatit gibi başka otoimmün hastalıkları mevcut hastalar

2.1.8. Diğer Otoimmün Hastalıklarla İlişkisi

Otoimmün bir bozukluk olan ÇH diğer otoimmün hastalıklarla yakından ilişkilidir (59).

2.1.8.1. Çölyak Hastalığı ile Tip 1 Diyabetes Mellitus ilişkisi

İnsülin salgılayan pankreatik B hücre hasarı sonucu oluşan Tip 1 DM; humoral ve hücresel immunitenin birlikte görüldüğü bir bozukluktur (6). Araştırmalar hem ÇH hem de Tip 1 DM'de benzer HLA ve HLA dışı genlerin rol aldığını göstermektedir (4,60). Çalışmalar Tip 1 DM tanılı hastalarda ÇH prevalansının %1-16 olduğunu göstermiştir. Bunun yanında bu hastaların 1. derece akrabalarında da ÇH sıklığının %1-4 olduğu gösterilmiştir. Çölyak tanılı hastalarda ise Tip 1 DM sıklığı %5-10 olarak saptanmıştır. Son dönemde Tip 1 DM patogenezinde glutenin etkisi ve tedavisinde GFD kullanılabilirliği üzerine çalışmalar gittikçe artmaktadır (60,61).

2.1.8.2. Çölyak Hastalığı ile Otoimmün Tiroid Hastalıkları ilişkisi

Otoimmün tiroid hastalığı; tiroid antijenlerine bağlı olarak oluşan immün reaksiyoların sonucunda ortaya çıkan yaygın otoimmün bozukluklardır (6). Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığının patogenezinde ön planda HLA-DQ2 geninin etkisi gösterilmiş olup ÇH ile ortaklık teşkil etmektedir (62,63). Aynı zamanda HLA-DQ8 gen etkisi de gösterilmiştir.(4,64) Çalışmalarda çölyak hastalarında OTH genel popülasyona göre istatistiki olarak anlamlı şekilde daha sık görüldüğü gösterilmiştir (65). 83 tane OTH mevcut hasta ve kontrol grubu üzerine yapılan bir çalışmada ise OTH mevcut kişilerde ÇH sıklığı %4,3 olarak bulunmuşken kontrol grubunda bu oran %0,4 olarak saptanmıştır (66). Gliadin bağımlı yolakların ÇH ile OTH arasındaki ilişkinin temeli olduğu düşünülmektedir (6).

2.1.8.3. Çölyak Hastalığı ile Addison Hastalığı ilişkisi

Addison hastalığı; adrenal kortekste otoantikor aracılıklı hücre yıkımı dolayısıyla ortaya çıkan adrenal yetmezlik tablosudur (67). AH da HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 genlerinin önemli rol aldığı bir hastalıktır. ÇH ile ortak olarak görülen bu patogenetik etki dolayısıyla çölyak hastalarında AH sıklığının artmış olduğu çeşitli

çalışmalarda gösterilmiştir (68). İşveç'te yapılan bir çalışmada ölyak hastalarında AH görölme sıklığının kontrol grubuna göre 11,4 kat arttığı saptanmıştır. AH ile H arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (69).

2.2. OTOİMMUN POLİGLANDULER SENDROM

Otoimmün poliglandüler sendrom; en az iki otoimmün endokrinopatinin bir arada bulunması olarak tanımlanmaktadır. Ancak çok sayıda nonendokrin ve nonglandüler otoimmün bozukluğun bir arada görölmesi yeni bir tanımlama ortaya çıkarmıştır. Multipl otoimmün sendromlar (MOS) ismiyle ortaya çıkan bu tanımlama OPS sınıflandırmalarında da kendine yer bulmaya başlamıştır (70,71).

1980 yılında Neufeld ve Blizzard tarafından OPS; temelde 4 tip üzerine kurulmuş bir sınıflandırma ile ortaya konuldu. Daha sonra otoimmün temelli daha fazla endokrin hastalığın sınıflandırmaya dahil olması, subklinik ya da potansiyel otoimmün hastalığı olan hastalar, endokrin veya glandüler olmayan otoimmün hastalıkların da sınıflandırmaya girmesiyle yaklaşım genişletilerek değiştirildi (70,72).

Tablo 4: Yeni otoimmün poliglandüler sendrom sınıflandırması (70)

OPS/MOS 1	Kronik mukokutanöz kandidiazis ve/veya Kronik hipoparatiroidizm ve/veya Addison hastalığı (En az 2 hastalık bulunmalıdır)
OPS/MOS 2	Addison hastalığı (mutlaka bulunmalı) ve Otoimmün tiroid hastalıkları ve/veya Tip 1 DM
OPS/MOS 3	Otoimmün tiroid hastalıkları (mutlaka bulunmalı) ve (3a) Diğer otoimmün endokrin hastalıklar (Addison hariç) (3b) Diğer otoimmün gastrointestinal, hepatik, pankreatik hastalıklar (3c) Diğer otoimmün deri, sinir sistemi, hematopoetik sistem

	hastalıkları (3d) Diğer otoimmün romatolojik, kardiyovasküler hastalıklar veya vaskülitler
OPS/MOS 4	Önceki tiplerde tanımlanmayan otoimmün hastalık kombinasyonları
IPEX SENDROMU	İmmün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı
POEMS SENDROMU	Polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gamapati, deri bulguları

2.2.1. Otoimmün Poliglangüler Sendrom Tip 1

İlk OPS tip 1 tanımlaması; 1929 yılında kronik hipoparatiroidizm ile kronik mukokutanöz kandidiazis birlikte görülen bir vaka sonrası ortaya çıkmıştır. 1943 yılında 3'ü kardeş 5 kişide kronik hipoparatiroidizm saptanmış, bunların birinde AH de tespit edilmiştir. 1946 yılında kronik hipoparatiroidizm, kronik mukokutanöz kandidiazis ve AH arasında bağlantı olduğu kabul edilmiştir (70).

Otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 otozomal resesif geçişlidir. Tahmini prevalansı <1/100000'dir. İran, Finlandiya ve Slovenya'da genel popülasyonun üzerinde bir yüzdeyle görülmektedir (70,73).

Tanı; kronik hipoparatiroidizm, kronik mukokutanöz kandidiazis ve AH tanılarından en az ikisinin bir arada bulunması ile konur. Prematüre overyan yetmezlik, otoimmün gastrit, OTH, tip 1 DM, vitiligo, alopesi areata ve otoimmün hepatit normal popülasyona göre OPS tip 1 hastalarında daha sık görülen bozukluklardır (71,74).

Tedavi; diğer OPS tiplerinde de olduğu gibi hastalarda görülen otoimmün hastalıkların spesifik tedavileridir (70).

2.2.2. Otoimmün Poliglandüler Sendrom Tip 2

İlk OPS tip 2 tanımlaması; 1926 yılında AH ve OTH saptanmış bir vaka üzerinden yapılmıştır. 1931 yılında AH, hipertiroidizm ve tip 1 DM görülmüş bir vaka saptanmıştır. 1932 yılında ise AH, hipotiroidizm ve tip 1 DM saptanan ve diyabetik koma sebebiyle ex olan bir hastanın otopsisinde adrenal korteks, pankreas ve tiroid bezinde lenfomonositik infiltrasyon saptanmış ve bu üç bezin aynı patogenezi ile etkilendiği ortaya konmuştur (70).

Otoimmün poliglandüler sendrom tip 2'nin genel popülasyondaki prevalansı en son çalışmalarda %0,1 olarak saptanmıştır. Kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık 2,7 kat daha sık görülmektedir. AH mevcut popülasyonda ise hem çocuk hem de erişkinlerde %10 oranla OPS tip 2 görülmektedir (70,75).

Tanı; AH'nin mutlaka bulunması şartı ile OTH ve/veya tip 1 DM'nin birlikte saptanması ile konur. ÇH, alopesi, vitiligo ve pernisiyöz anemi OPS tip 2'de sık görülen diğer otoimmün hastalıklardır (72).

2.2.3. Otoimmün Poliglangüler Sendrom Tip 3

Otoimmün poliglandüler sendrom tip 3; 1980'lerde OTH bulunan vakalarda AH dışı otoimmün hastalık bulunması şeklinde tanımlanmış ve 4 alt gruba ayrılarak incelenmiştir (70).

3a: Diğer otoimmün endokrin hastalıklar (Addison hariç)

3b: Diğer otoimmün gastrointestinal, hepatik, pankreatik hastalıklar

3c: Diğer otoimmün deri, sinir sistemi, hematopoetik sistem hastalıkları

3d: Diğer otoimmün romatolojik, kardiyovasküler hastalıklar veya vaskülitler

Tanınımın genişliği dolayısıyla OPS tip 3 diğer tiplere göre daha sık görülmektedir. Bazı otoriteler OPS tip 3'ü ayrı bir tip olarak kabul etmeyip OPS tip 2'nin bir komponenti olarak kabul etmektedir (76).

2.2.4. Otoimmün Poliglangüler Sendrom Tip 4

Otoimmün poliglandüler sendrom tip 4; diğer 3 tip ile sınıflandırılmayan otoimmün hastalık kombinasyonlarını ifade etmektedir. Hastalıkların endokrin hastalık olma şartını arayan bazı otörler bulunmakla birlikte çoğu yaklaşım

endokrin olmayan otoimmün hastalıkların da OPS tip 4 başlığı altında incelenebileceği üzerinde durmaktadır. Bazı otoriteler tıpkı tip 3'te olduğu gibi OPS tip 4'ü de ayrı bir tip olarak kabul etmeyip OPS tip 2'nin bir alt grubu olarak incelemektedir (70).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.ETİK KURUL İZNİ

Bu çalışma; Sağlık Bakanlığı İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 18.11.2021 tarih ve 332 sayılı etik kurul onayı ile yapılmıştır.

3.2.ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ

Bu çalışma; tek merkezli, prospektif bir araştırma olarak planlandı. Araştırmanın evrenine 1 Aralık 2021-1 Mart 2022 tarihleri arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği polikliniğine başvuran 102 çölyak tanılı hasta dâhil edildi. Yapılan güç analizinde örneklem sayısı en az 52 olarak belirlendi.

Çalışmaya; 18 yaşın üzerinde, çölyak tanısı bulunan ve çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalar cinsiyet farkı gözetmeksizin dahil edildi. Dışlama kriteri olarak Tip 2 DM tanılı hastalar belirlendi. Dahil edilen tüm hastalara çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi, çalışmaya katılmak için rızaları alındı ve aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

Tüm hastaların anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları kaydedildi.

Hastaların yaş ve cinsiyet verileri sorgulandı. Tıbbi öyküleri; belirlenmiş parametreler ile sınıflandırıldı ve değerlendirildi:

- ÇH şikâyet başlangıç tarihi
- Tanıya kadar mevcut olan şikayetler:
 - Karın ağrısı
 - Kilo kaybı
 - Şişkinlik
 - İshal-kabızlık
 - Döküntü
 - Halsizlik
 - Eklem ağrısı

- Oral-genital aft
- ÇH tanı alma tarihi
- ÇH tedaviye başlangıç tarihi
- Tedaviye uyum durumu
- Tedaviye başlangıç sonrası tedavi yanıt süresi
- Aktif şikâyet
- Eşlik eden diğer otoimmün hastalıklar
- ÇH ve diğer bağırsak hastalıklarının aile öyküsü

Kan tetkikleri (TSH, fT4, fT3, Anti-TPO, Anti-TG, IgA, glukoz, hemogram, demir, UIBC, ferritin, folat, vitamin B12, vitamin D, kalsiyum, fosfor, parathormon, sabah kortizolü ve ek olarak tip 1 diyabetiklerde Anti-GAD antikorü) istendi, sonuçları değerlendirildi.

Hemogram parametreleri Mindray BC6800 cihazı ile elektriksel impedans yöntemiyle ölçüldü. Serum kalsiyum ve fosfor değerlerine Roche Moduler DPP cihazıyla enzimatik kalorimetrik yöntemle bakıldı. Parathormon; kemilüminisans metodu ile (Immulate, Bio-DPC, Los Angeles, CA, ABD), 25-hidroksi-vitamin D ise radyoimmünoassay yöntemi ile çalışıldı. (RIA kit, Diasorin Inc, Stillwater, MN, ABD). Demir ve serum demir bağlama kapasitesi serumda spektrofotometrik yöntemle DXC-800 Beckman Coulter cihazı ile çalışıldı. Ferritin düzeyi; Kemiluminesans yöntemi ile Immulate 2000 cihazında çalışıldı. “Roche cobas”e 801 marka analiz cihazında serum glukozu, HBA1c, kortizol, TSH, fT4, fT3 düzeyleri ölçüldü. Antikor testleri için Orgentec Diagnostica GmbH’ye ait anti-TG ve anti-TPO ELİSA kitleri kullanıldı. B12 ve folik asit düzeyleri electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) yöntemiyle Roche Cobas 8000 Moduler Analizör Serisi cihazı kullanılarak ölçüldü. İmmunglobulin A düzeyleri için kan örnekleri 3000 g’de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Nefelometrik immun ölçüm yöntemi ile NFL BN- (Dade. Behring, Siemens) cihazında çalışıldı.

Hemogram değerlerinin referans aralığı; lökosit 4000-10000/uL, hemoglobin 12-16 gr/dl, trombosit 100.000-400.000/uL’ydi. TSH, fT4 ve fT3 ölçümü için hastaların en az 8 saatlik açlıkla ve o gün herhangi bir ilaç içmemiş şekilde numune vermeleri sağlandı. TSH referans aralığı 0,5-5,1 mIU/L, fT4 0,93-1,7 ng/dL,

fT3 2,04-4,4 ng/L idi. Oto-antikorlar için normal aralık; anti-TG için 0-115 IU/mL, anti-TPO için 0-34 IU/mL, anti-GAD için <10 IU/ml olarak değerlendirildi. Referans aralıkları; IgA 0,7-4 g/L, glukoz 74-106 mg/dL, demir 33-193 µg/dL, UIBC 135-392 µg/dL, ferritin 13-150 ng/mL, folat 4,8-37,3 µg/L, vitamin B12 197-771 ng/L, vitamin D 30-100 µg/L, fosfor 2,4-4,4 mg/dL, parathormon 5-65 pg/mL'ydı. Kalsiyum değerinin objektif biçimde değerlendirilebilmesi açısından örneklemelerin düzeltilmiş kalsiyum değerleri hesaplanarak kaydedildi. Kortizol ölçümünde doğru değerlendirme yapılabilmesi amacıyla tüm hastaların kanı en az 8 saatlik açlıkla sabah 08:00-09:00 arasında alındı. Kortizol referans değeri 6,7-22,6 µg/dL olarak belirlendi.

Hastalar OPS tanı kriterlerine göre değerlendirilmiş ve OPS varlığı ile tipleri saptanmıştır. Verilerin istatistiki olarak değerlendirilebilmesi amacıyla numaralandırma yapılmıştır.

- 0: OPS yok
- 1: Tip 1 OPS
- 2: Tip 2 OPS
- 3: Tip 3 OPS
- 4: Tip 4 OPS

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 22.0 programı kullanılmıştır.

Verilerin normallik dağılımını göstermek için Shapiro Wilk-W testi, Kolmogorov Smirnov testi, skewness ve kurtosis değerleri kullanılmıştır.

Sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma ile, kategorik verilere ait tanımlayıcı istatistikler ise frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır.

Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım varsayımını karşılayanlarda Independent Samples-T Test ve Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way Anova) testi kullanılmıştır. Normal dağılım varsayımı karşılamayanlarda ise Mann Whitnet U testi ve Kruskall Wallis testi kullanılmıştır.

İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çölyak tanısı bulunan 102 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Hastalar 18-68 yaş aralığında dağılım göstermiş olup yaş ortalaması 36,31 olarak belirlenmiştir (Tablo 5). Hastaların %19,61'i (n:20) erkek ve %80,39'u (n:82) kadın olarak dağılım göstermektedir (Şekil 6).

Tablo 5: Hastaların yaş ortalaması

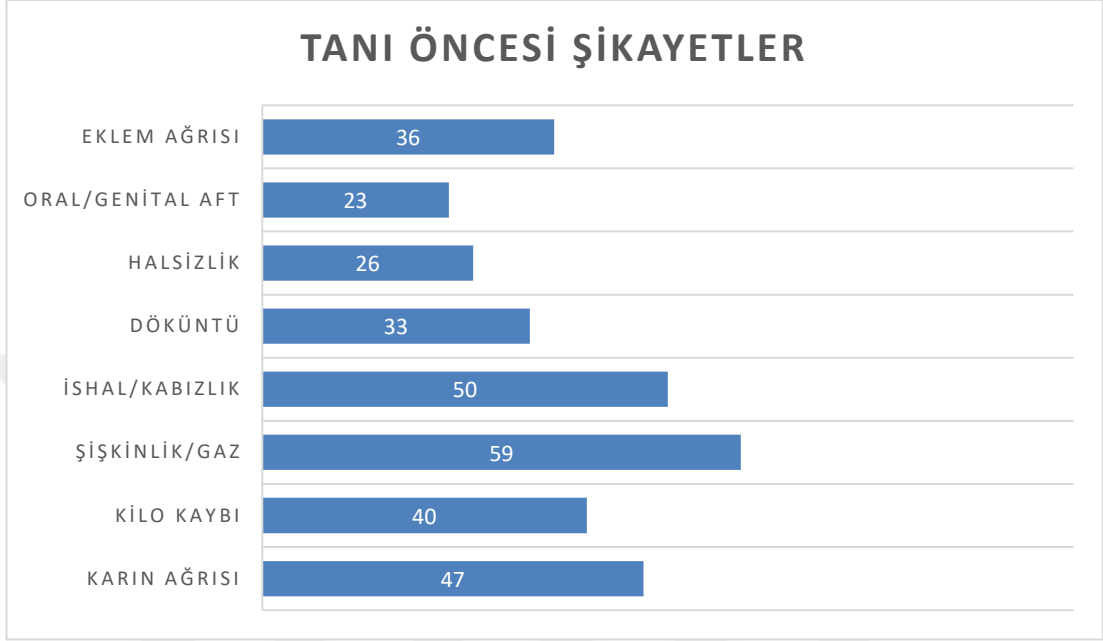
Hastalar (n:102)		Ort. $\pm$ S.S (Min-Mak)
Yaş	Erkek (n:20)	36,41 $\pm$ 11,67 (18-68)
	Kadın (n:82)	35,9 $\pm$ 11,78 (20-57)
	Toplam	36,31 $\pm$ 11,63 (18-68)



Şekil 6: Hastaların cinsiyet dağılımı

Hastaların hastalık teşhisi öncesi %46,08'inin (n:47) karın ağrısı, %39,22'sinin (n:40) kilo kaybı, %57,84'ünün (n:59) şişkinlik/gaz, %49,02'sinin (n:50) ishal/kabızlık, %32,35'inin (n:33) cilt döküntüsü, %25,49'unun (n:26)

halsizlik, %22,55'inin (n:23) oral/genital aft ve %35,29'unun (n:36) eklem ağrısı şikayetleri bulunmaktadır.



Şekil 7: Hastalarda tanı öncesi görülen şikâyetler

Hastaların ortalama ilk şikâyet görülme zamanı tanı almadan 11,16 yıl önce olarak belirlenmiştir. Ortalama 6,25 yıl önce tanı alma durumu vardır. Ortalama 6,05 yıl önce tedaviye başlamışlardır.

Tablo 6: Hastaların ilk şikâyet görülme, tanı alma, tedaviye başlama zamanı

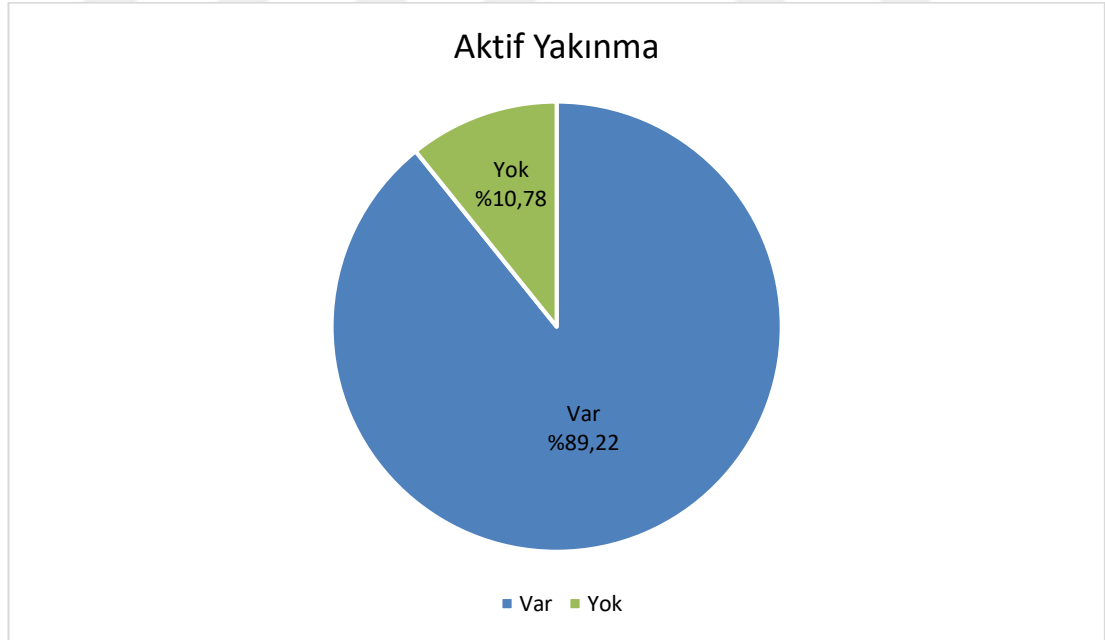
	Ort.±S.S.	Ortanca (Min.-Mak.)
İlk şikâyet görülme zamanı (Yıl)	11,16±11	9 (0,5-88)
Tanı Alma Tarihi (Yıl)	6,25±5,76	5 (0,5-32)
Tedaviye Başlangıç Tarihi (Yıl)	6,05±5,7	4 (0-32)

Hastaların ortalama 3,08 adet aktif yakınması mevcut olup, eşlik eden ortalama 0,25 adet diğer otoimmün hastalıkları bulunmaktadır.

Tablo 7: Hastaların aktif yakınma sayısı ve eşlik eden diğer otoimmün hastalık sayısı durumu

	Ort.±S.S.	Ortanca (Min.-Mak.)
Eşlik Eden Diğer Otoimmün Hastalık Sayısı	0,25±0,5	0 (0-2)
Aktif Yakınma	3,08±1,61	3 (0-8)

Hastaların %89,22'sinin (n:91) aktif yakınması varken %10,78'inin (n:11) aktif yakınması bulunmamaktadır.

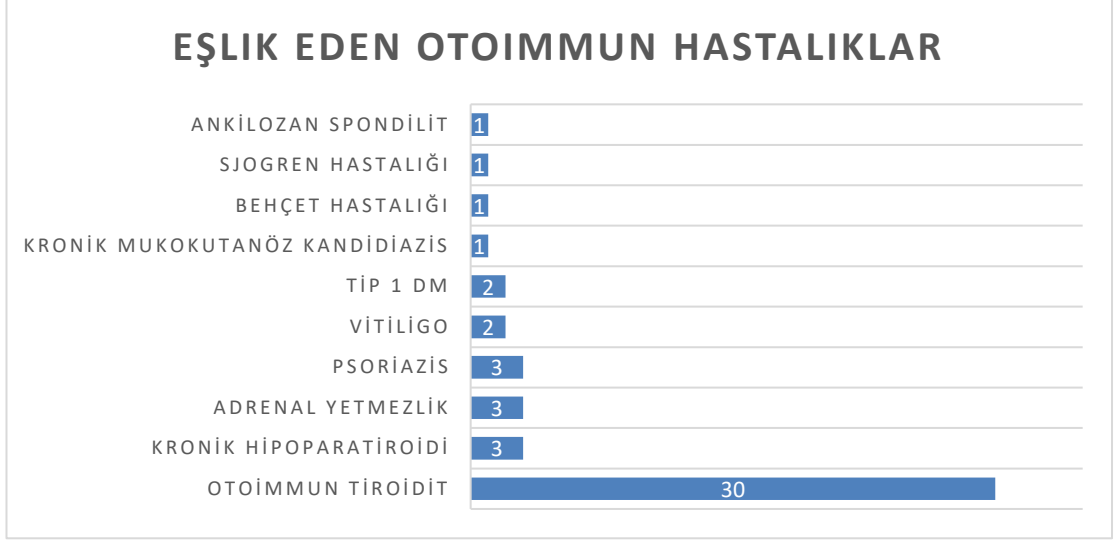


Şekil 8: Hastaların aktif yakınma durumu

Hastaların %29,41'inde (n:30) Otoimmün Tiroidit, %2,94'ünde (n:3) kronik hipoparatiroidi, %2,94'ünde (n:3) adrenal yetmezlik, %2,94'ünde (n:3) psoriasis, %2,04'ünde (n:2) vitiligo, %2,04'ünde (n:2) Tip 1 DM, %0,98'inde (n:1) kronik mukokutanöz kandidiazis, 0,98'inde (n:1) Behçet hastalığı, 0,98'inde (n:1) sjögren hastalığı ve 0,98'inde (n:1) ankilozan spondilit, ÇH'ye eşlik etmektedir.

Tablo 8: Çölyak hastalarına eşlik eden diğer otoimmün hastalıklar

HASTALIK	n (%)
Otoimmün Tiroidit	30 (%29,41)
Kronik hipoparatiroidi	3 (%2,94)
Adrenal yetmezlik	3 (%2,94)
Psoriasis	3 (%2,94)
Vitiligo	2 (%2,04)
Tip 1 DM	2 (%2,04)
Kronik mukokutanöz kandidiazis	1 (%0,98)
Behçet hastalığı	1 (%0,98)
Sjögren hastalığı	1 (%0,98)
Ankilozan spondilit	1 (%0,98)



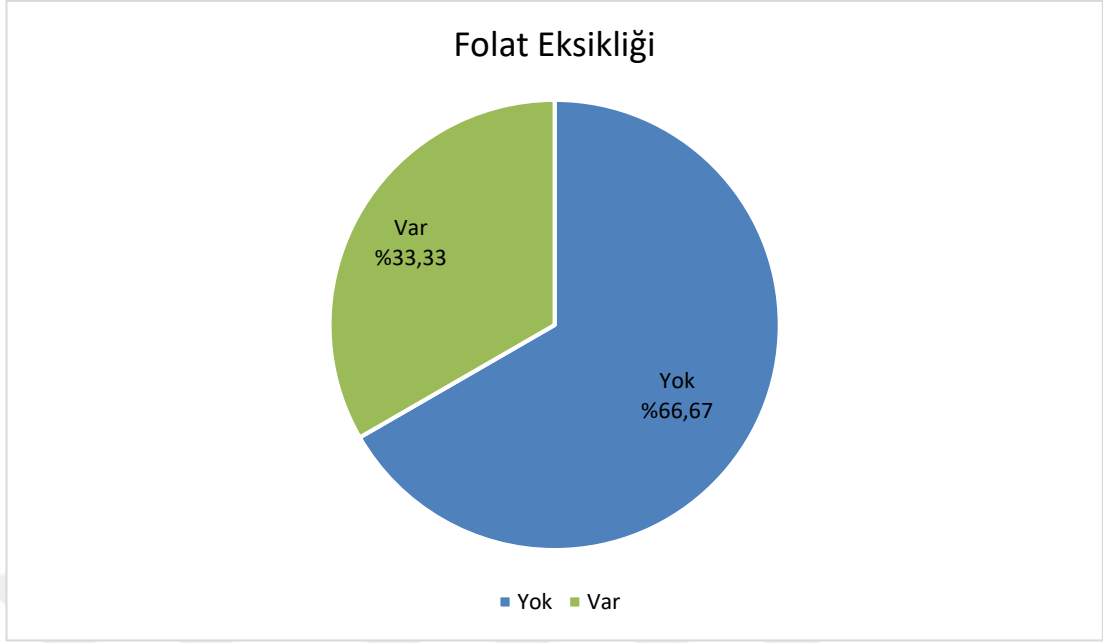
Şekil 9: Çölyak hastalarına eşlik eden diğer otoimmün hastalıklar

Hastaların Folat değerleri ortalaması 7,25 µg/L, Vitamin B12 ortalaması 349,95 ng ve Vitamin D ortalaması 18,26 µg/L olarak saptanmıştır.

Tablo 9: Hastaların ortalama folat/vitamin B12/vitamin D değerleri

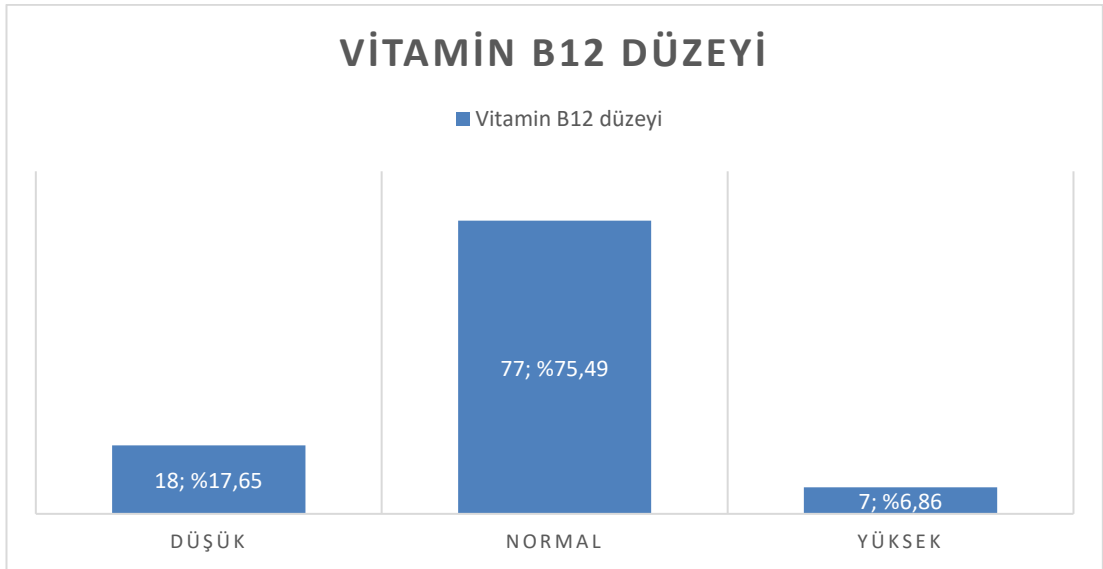
	Ort.±S.S.	Ortanca (Min.-Mak.)
Folat (4,8-37,3 µg/L)	7,25±4,52	6,1 (0,9-26,1)
Vitamin B12 (197-771 ng/L)	349,95±194,44	295,5 (0-1165)
Vitamin D (30-100 µg/L)	18,26±9,2	16,6 (4,11-53)

Hastaların %33,33'ü (n:34) düşük folat düzeyine sahipken %66,67'si (n:68) normal folat düzeyine sahiptir.



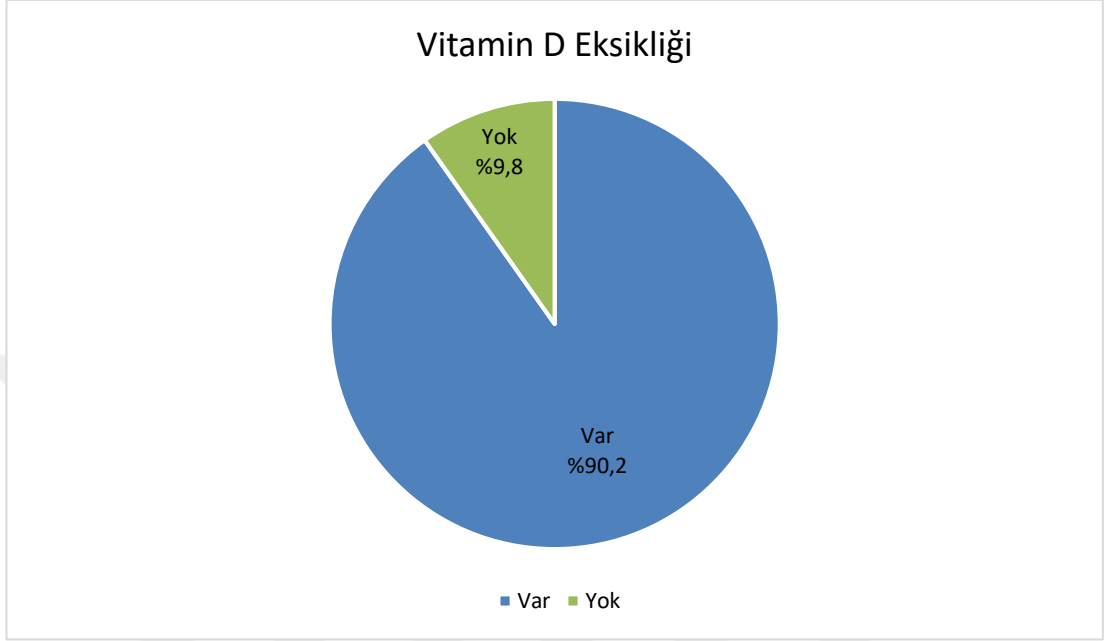
Şekil 10: Hastaların folat eksikliği durumu

Hastaların %17,65'i (n:18) düşük vitamin B12 düzeyine, %75,49'u (n:77) normal vitamin B12 düzeyine ve %6,86'sı (n:7) yüksek B12 düzeyine sahip olarak dağılım göstermiştir.



Şekil 11: Hastaların vitamin B12 düzeyi durumu

Hastaların %90,2'si (n:92) düşük vitamin D düzeyine sahipken %9,8'i (n:10) normal vitamin D düzeyine sahiptir.



Şekil 12: Hastaların vitamin D eksikliği durumu

Hastaların %70,59'unun (n:72) demir eksikliği anemisi bulunmazken %29,41'inin (n:30) demir eksikliği anemisi bulunmaktadır.



Şekil 13: Hastaların demir eksikliği anemisi durumu

Hastaların %1,96'sının (n:2) PLT düzeyi düşük, %95,1'inin (n:97) normal ve %2,94'ünün (n:3) yüksek olarak dağılmıştır.

Tablo 10: Hastaların platelet düzeyi

Platelet düzeyi	n (%)
Düşük	2 (%1,96)
Normal	97 (95,1)
Yüksek	3 (2,94)

Hastaların IGA düzeyleri %0,98'i (n:1) düşük, %88,24'ü (n:90) normal ve %10,78'i (n:11) yüksek olarak dağılmıştır.

Tablo 11: Hastaların IgA düzeyi

IgA düzeyi	n (%)
Düşük	1 (%0,98)
Normal	90 (88,24)
Yüksek	11 (10,78)

Anti-TG %83,34 (n:85) ile negatif ve %16,66 (n:17) ile pozitif olarak dağılım göstermiştir. Anti-TPO %83,34 (n:85) ile negatif ve %16,66 (n:17) ile pozitif olarak dağılım göstermiştir.

Tablo 12: Hastaların anti-TG ve Anti-TPO pozitifliği durumu

		n (%)
Anti Tiroglobulin	Negatif	85 (%83,34)
	Pozitif	17 (%16,66)
Anti TPO	Negatif	85 (%83,34)
	Pozitif	17 (%16,66)

Katılımcıların %0,98'nin (n:1) albümin düzeyi düşük, %95,1'inin (n:97) normal ve %3,92'inin (n:4) yüksek olarak dağılım göstermiştir. Hastaların açlık glukozu düzeyleri %4,9'u (n:5) düşük, %89,22'sinin (n:91) normal ve %5,88'inin (n:6) yüksek olarak dağılım göstermiştir.

Tablo 13: Hastaların albumin ve açlık glukozu durumu

		n (%)
Albumin	Düşük (3,5 Altı)	1 (%0,98)
	Normal (3,5-5,2)	97 (%95,1)
	Yüksek (5,2 Üstü)	4 (%3,92)
Açlık glukozu	Düşük (74 Altı)	5 (%4,9)
	Normal (74-106)	91 (%89,22)
	Yüksek (106 Üstü)	6 (%5,88)

Hastalar tedaviye uyum açısından değerlendirildiğinde uyumsuz olanlar %20,59'unu (n:21) oluştururken %79,41'i (n:81) uyumlu olarak dağılmıştır.

Tablo 14: Hastaların tedaviye uyum oranı

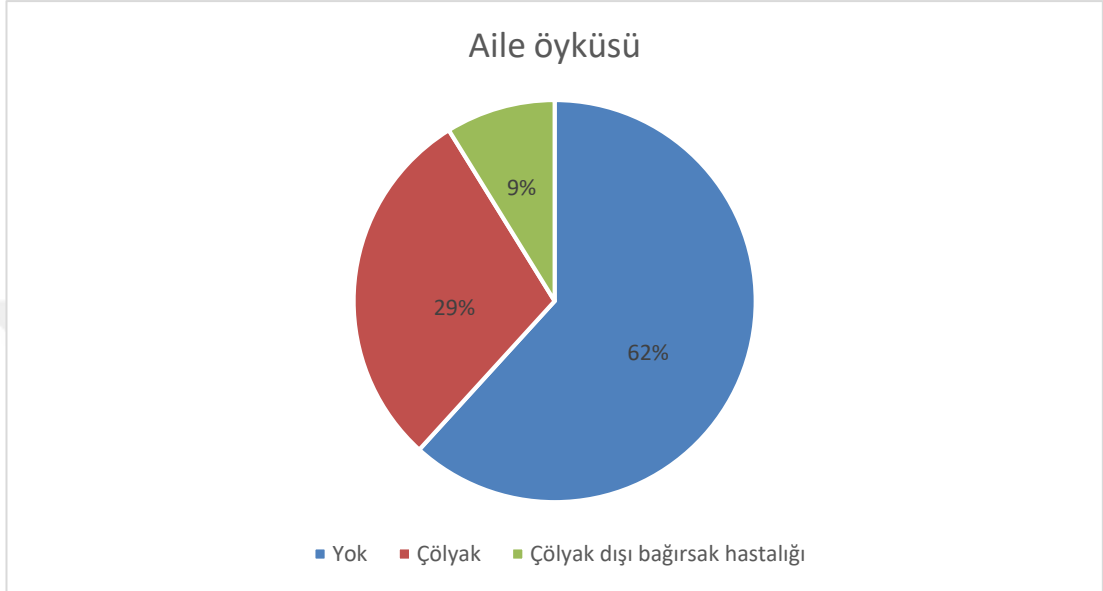
Tedaviye uyum	n (%)
Uyumlu	81 (%79,41)
Uyumsuz	21 (%20,59)

Hastalar tedaviye başladıktan sonra ortalama 19,83 hafta sonra tedaviye yanıt vermişlerdir.

Tablo 15: Hastaların tedaviye yanıt süresi

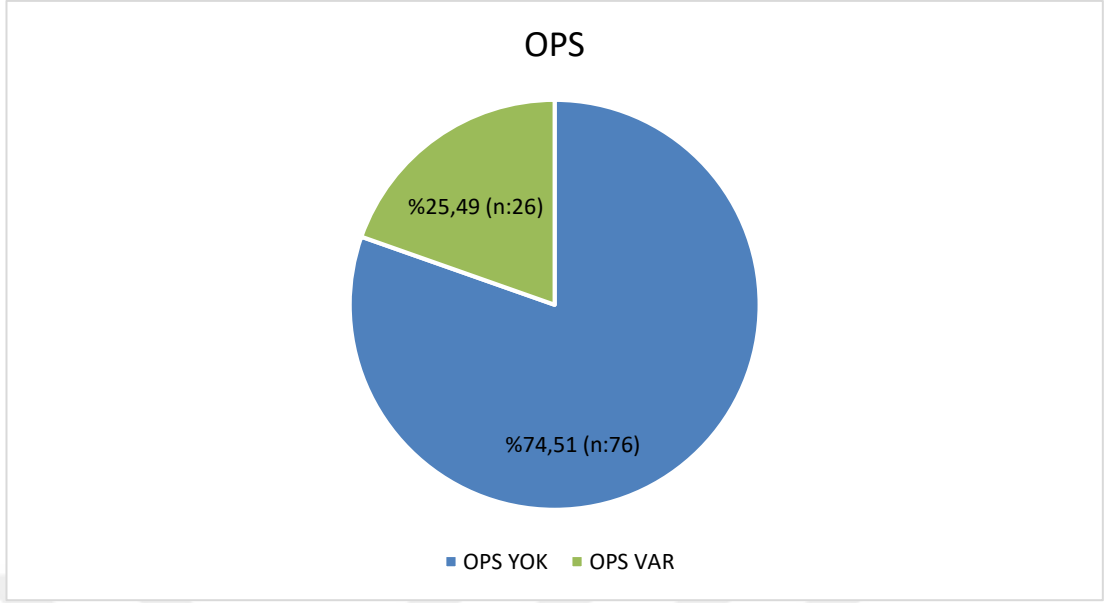
	Ort.±S.S.	Ortanca (Min.-Mak.)
Tedavi Yanıt Süresi (Hafta)	19,83±27,71	8 (1-104)

Hastaların %61,76'sının (n:63) ailesinde bağırsak hastalığı bulunmazken, %29,41'inin (n:30) ÇH ve %8,82'sinin (n:9) çölyak dışı bağırsak hastalığı bulunmaktadır.

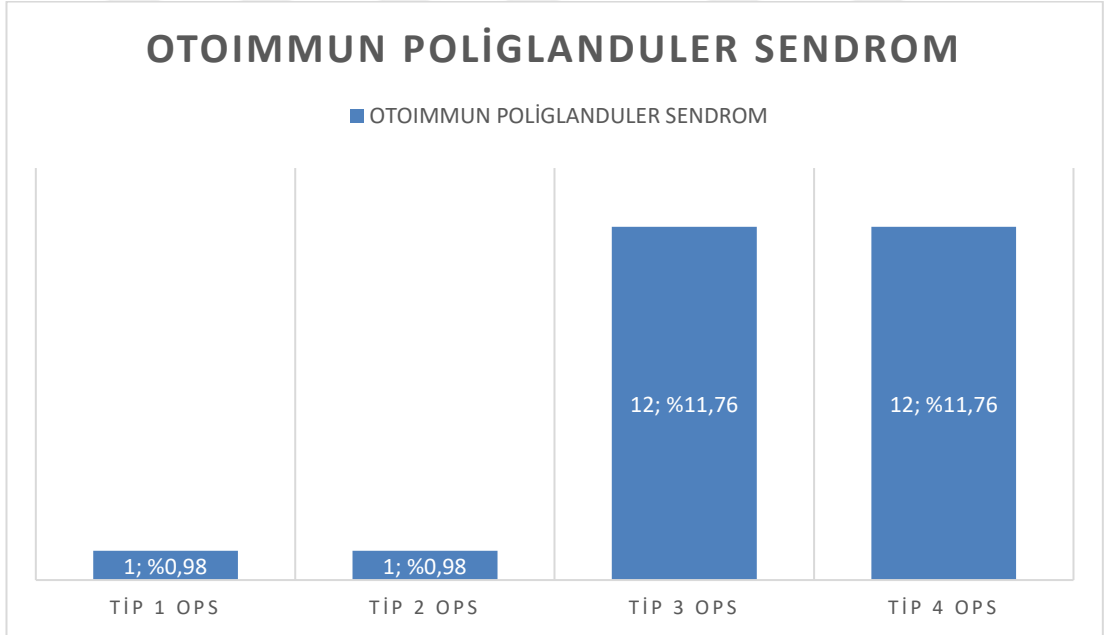


Şekil 14: Çölyak hastalarının 1. ve 2. derece akrabalarında çölyak hastalığı ve çölyak dışı bağırsak hastalığı sıklığı

Hastaların %74,51'inde (n:76) OPS saptanmamışken, %25,49'unda (n:26) OPS mevcuttur. %0,98'inde (n:1) Tip-1 OPS, %0,98'inde (n:1) Tip-2 OPS, %11,76'sında (n:12) Tip-3 OPS ve %11,76'sında (n:12) Tip-4 OPS saptanmıştır.



Şekil 15: Otoimmün poliglandüler sendrom sıklığı



Şekil 16: Otoimmün poliglandüler sendrom tiplerinin sıklığı

Hastaların OPS durumu Yok, Tip-1, Tip-2, Tip-3 ve Tip-4 olarak sınıflandırılmış olup Tip-1 ve Tip-2 gruplarında 1'er hasta olduğu için analizlere dahil edilememiştir. Yapılan analizler Tablo 16'da verilmiştir.

Hastaların OPS grupları ile çölyak diyetine uyum arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($X^2=6,167$, $p=0,037$). OPS yok olan hastaların %78,95'i (n:60) diyetle uyumlu, OPS Tip-3 olan hastaların %100'ü (n:12) diyetle uyumlu ve OPS Tip-4 olan hastaların %66,67'si (n:8) diyetle uyumlu olarak dağılım göstermiştir.

Hastaların OPS grupları ile halsizlik arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($X^2=9,092$, $p=0,007$). OPS yok olan hastaların %81,58'inde (n:62) halsizlik yok, OPS Tip-3 olan hastaların %50'sinde (n:6) halsizlik yok ve OPS Tip-4 olan hastaların %50'sinde (n:6) halsizlik yok olarak dağılım göstermiştir.

Tablo 16: Otoimmün Poligalnduler Sendrom Gruplarının Kategorik Değişkenler ile İlişkisi

		OPS				
		Yok	Tip 3	Tip 4	X^2	p
		n (%)	n (%)	n (%)		
Cinsiyet	Erkek	17 (%22,37)	1 (%8,33)	2 (%16,67)	1,371*	0,589
	Kadın	59 (%77,63)	11 (%91,67)	10 (%83,33)		
	Var	0 (%0)	0 (%0)	2 (%16,67)		
Folat Grup	Düşük (4,8 Altı)	25 (%32,89)	3 (%25)	5 (%41,67)	0,755*	0,721
	Normal (4,8-37,3)	51 (%67,11)	9 (%75)	7 (%58,33)		
Vitamin B12 Grup	Düşük (197 Altı)	14 (%18,42)	0 (%0)	3 (%25)	4,503**	0,273
	Normal (197-771)	55 (%72,37)	12 (%100)	9 (%75)		

	Yüksek (771 Üstü)	7 (%9,21)	0 (%0)	0 (%0)		
Vitamin Grup	Düşük (30 Altı)	70 (%92,11)	10 (%83,33)	11 (%91,67)	1,427**	0,597
	Normal (30-100)	6 (%7,89)	2 (%16,67)	1 (%8,33)		
	Yüksek (115 Üstü)	11 (%14,47)	5 (%41,67)	1 (%8,33)		
Albumin Grup	Düşük (3,5 Altı)	1 (%1,32)	0 (%0)	0 (%0)	2,629**	0,755
	Normal (3,5-5,2)	72 (%94,74)	12 (%100)	11 (%91,67)		
	Yüksek (5,2 Üstü)	3 (%3,95)	0 (%0)	1 (%8,33)		
Demir Eksikliği Anemisi	Yok	56 (%73,68)	7 (%58,33)	8 (%66,67)	1,527**	0,489
	Var	20 (%26,32)	5 (%41,67)	4 (%33,33)		
Glukoz Grup	Düşük (74 Altı)	5 (%6,58)	0 (%0)	0 (%0)	1,468**	0,945
	Normal (74-106)	67 (%88,16)	12 (%100)	11 (%91,67)		
	Yüksek (106 Üstü)	4 (%5,26)	0 (%0)	1 (%8,33)		
IGA Grup	Düşük (0,7 Altı)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	3,247**	0,192
	Normal (0,7-4)	70 (%92,11)	11 (%91,67)	9 (%75)		
	Yüksek (4 Üstü)	6 (%7,89)	1 (%8,33)	3 (%25)		
PLT Grup	Düşük (100.000 Altı)	2 (%2,63)	0 (%0)	0 (%0)	1,007**	1,000
	Normal (100.000- 400.000)	71 (%93,42)	12 (%100)	12 (%100)		
	Yüksek	3 (%3,95)	0 (%0)	0 (%0)		

	(400.000 Üstü)					
Çölyak Diyetine Uyum	Uyumsuz	16 (%21,05)	0 (%0)	4 (%33,33)	6,167**	0,037
	Uyumlu	60 (%78,95)	12 (%100)	8 (%66,67)		
Ailede Bağırsak Hastalığı Varlığı	Hastalık Yok	49 (%64,47)	5 (%41,67)	7 (%58,33)	7,855**	0,073
	Çölyak Var	21 (%27,63)	7 (%58,33)	2 (%16,67)		
	Bağırsak Hastalığı Var	6 (%7,89)	0 (%0)	3 (%25)		
Karın Ağrısı	Yok	41 (%53,95)	7 (%58,33)	7 (%58,33)	0,142 *	1,000
	Var	35 (%46,05)	5 (%41,67)	5 (%41,67)		
Kilo Kaybı	Yok	47 (%61,84)	7 (%58,33)	7 (%58,33)	0,217**	1,000
	Var	29 (%38,16)	5 (%41,67)	5 (%41,67)		
Şişkinlik Gaz	Yok	29 (%38,16)	7 (%58,33)	6 (%50)	2,090*	0,357
	Var	47 (%61,84)	5 (%41,67)	6 (%50)		
İshal Kabızlık	Yok	39 (%51,32)	6 (%50)	6 (%50)	0,013*	1,000
	Var	37 (%48,68)	6 (%50)	6 (%50)		
Döküntü	Yok	51 (%67,11)	9 (%75)	7 (%58,33)	0,791**	0,674
	Var	25 (%32,89)	3 (%25)	5 (%41,67)		
Halsizlik	Yok	62 (%81,58)	6 (%50)	6 (%50)	9,092**	0,007
	Var	14 (%18,42)	6 (%50)	6 (%50)		
Oral Genital Aft	Yok	60 (%78,95)	10 (%83,33)	8 (%66,67)	1,217**	0,703
	Var	16 (%21,05)	2 (%16,67)	4 (%33,33)		
Eklem Ağrısı	Yok	51 (%67,11)	8 (%66,67)	6 (%50)	1,429**	0,555
	Var	25 (%32,89)	4 (%33,33)	6 (%50)		
Aktif Yakınma	Yok	9 (%11,84)	0 (%0)	2 (%16,67)	1,701**	0,415
	Var	67 (%88,16)	12 (%100)	10 (%83,33)		

* Ki-Kare Testi, ** Fisher's Exact Test

Hastaların OPS gruplarına göre sürekli değişkenlerin karşılaştırılması Tablo 17’de verilmiştir.

Hastaların Vitamin B12 düzeyleri OPS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($X^2=7,785$, $p=0,020$). Gruplar arasındaki farkın hangi gruplar arasındaki farktan kaynaklandığını belirlemek için post-hoc analizleri yapılmıştır. Gruplar arasındaki fark; OPS yok ($357,66\pm204,8$) ile Tip-4 ($263\pm76,78$) ve Tip-3 ($431,67\pm158,55$) ile Tip-4 ($263\pm76,78$) olanlar arasındaki farklardan kaynaklanmaktadır ($p^{ac}=0,015$, $p^{bc}=0,012$)

Tablo 17: Otoimmün Poliglandüler Sendrom Gruplarına göre Sürekli Değişkenlerin Karşılaştırılması

	OPS							
	Yok (a)		Tip 3 (b)		Tip 4 (c)		F/X ²	P
	Ort.±S. S.	Ortanca (Min-Mak)	Ort.±S.S .	Ortanca (Min-Mak)	Ort.±S. S.	Ortanca (Min-Mak)		
Yaş	36,32±1 1,57	37,5 (17- 68)	36,42±1 3,04	35,5 (19- 55)	36,58± 12,5	38,5 (19- 51)	0,00 3*	0,997
FOL AT (4,8- 37,3 µg/L)	7,69±5, 4	5,95 (1,3- 30)	8,51±4,3 8	8,4 (3,1- 19,5)	5,16±2, 53	5,85 (0,9- 8,6)	3,88 9**	0,143
Vita min B12 (197- 771 ng/L)	357,66± 204,8	296 (162- 1165)	431,67± 158,55	468 (209- 755)	263±76 ,78	272,5 (164-401)	7,78 5**	0,020 pac=0 ,015 pbc=0 ,012
Vita min D (30- 100	17,97±8 ,08	16,95 (4,11- 43,5)	20,43±9, 6	18,1 (6,43-38)	15,56± 10,6	12,65 (5,5-41)	0,96 6*	0,384

µg/L)								
Albu min (3,5- 5,2 g/dL)	6,05±7, 76	4,5 (2,6- 46,7)	4,65±0,4 2	4,55 (3,9- 5,2)	4,53±0, 42	4,45 (4- 5,4)	0,78 9**	0,674
Gluk oz (74- 106 mg/d L)	89,82±1 1,08	90 (68- 131)	91,83±5, 62	93 (81- 98)	99,83± 36,24	91 (79- 213)	1,41 6**	0,493
IGA (0.7- 4 g/L)	4,24±17 ,21	2,105 (0,77- 152)	2,38±1,0 8	2,19 (0,88- 4,45)	25,68± 79,79	2,145 (1,28- 279)	0,59 4**	0,743
PLT (100- 400 10 ⁶ /u L)	273,03± 73,19	279 (85- 447)	251,42± 56,50	263 (147- 331)	303,5± 63,36	315 (219- 391)	1,67 7*	0,192
Şikâyet Başlı ngıç Tarih i (Yıl)	11±11,8	8 (0,5-88)	11,18±9, 04	10 (2-30)	13±7,5 9	14 (1-27)	1,81 3**	0,404
Tanı Alma Tarih i (Yıl)	6±5,59	5 (1-32)	5,17±5,0 8	3,5 (1- 20)	8,75±7, 04	7,5 (0,5- 25)	3,28 9**	0,193
Teda viye Başla ngıç Tarih i (Yıl)	5,99±5, 61	4,5 (0,5- 32)	5,17±5,0 8	3,5 (1- 20)	7,08±6, 96	6 (0-25)	0,34 2*	0,711
Teda vi Yanıt Süres	18,54±2 7,64	8 (1-104)	34,75±3 3,53	23 (4- 104)	14±17, 01	10 (2-52)	4,35 1**	0,114

i (Hafta)								
Aktif Yakınma Sayısı al	3±1,54	3 (0-6)	3±1,04	3 (2-5)	3,58±2, 5	3,5 (0-8)	0,67 3*	0,512

* F: One-Way ANOVA, ** X²: Kruskal-Wallis H, anlamlılık p<0,05 düzeyinde, Ort. : Ortalama, S.S. : Standart Sapma, Min: Minimum, Mak: Maksimum, p^{ab}: a ve b gruplar arasındaki anlamlılık

Hastaların diyeteye uyum durumuna göre kategorik değişkenlerin ilişkileri Tablo 18’de verilmiştir.

Hastaların diyeteye uyma durumu ile Folat grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($X^2=9,714$, $p=0,004$). Diyeteye uyumsuzların %61,9’unun (n:13) Folat düzeyi düşük iken diyeteye uyumluların %74,07’sinin (n:60) Folat düzeyi normaldir.

Hastaların diyeteye uyma durumu ile B12 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($X^2=50,796$, $p<0,001$). Diyeteye uyumsuzların %76,19’unun (n:16) B12 düzeyi düşük iken diyeteye uyumluların %88,89’unun (n:72) B12 düzeyi normaldir.

Hastaların diyeteye uyma durumu ile demir eksikliği anemisi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($X^2=9,795$, $p=0,003$). Diyeteye uyumsuzların %57,14’ünün (n:12) demir eksikliği anemisi varken diyeteye uyumluların %77,78’inde (n:63) demir eksikliği anemisi bulunmamaktadır.

Hastaların diyeteye uyma durumu ile OPS durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($X^2=6,167$, $p=0,037$). Diyeteye uyumsuzların %76,19’unda (n:16) OPS yok ve %19,05’inde (n:4) OPS Tip-4 diyeteye uyumlularda %74,07’sinde (n:60) OPS yok, %14,81’inde (n:12) OPS Tip-3 ve %9,88’inde (n:8) OPS Tip-4 olarak dağılım göstermiştir.

Hastaların diyeteye uyma durumu ile karın ağrısı şikâyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($X^2=6,840$, $p=0,013$). Diyeteye uyumsuzların %71,43’ünün (n:15) karın ağrısı şikâyeti bulunurken diyeteye uyumluların %60,49’unda (n:49) karın ağrısı şikâyeti bulunmamaktadır.

Hastaların diyeteye uyma durumu ile Kilo kaybı şikâyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($X^2=11,512$, $p=0,001$). Diyeteye uyumsuzların %71,43’ünün (n:15) kilo kaybı şikâyeti bulunurken diyeteye uyumluların %69,14’ünde (n:56) kilo kaybı şikâyeti bulunmamaktadır.

Hastaların diyeteye uyma durumu ile Şişkinlik/Gaz şikâyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($X^2=8,424$, $p=0,005$). Diyeteye uyumsuzların %85,71'inde (n:18) şişkinlik/gaz şikâyeti bulunurken diyeteye uyumluların %50,62'sinde (n:56) şişkinlik/gaz şikâyeti bulunmaktadır.

Hastaların diyeteye uyma durumu ile ishal/kabız olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($X^2=18,186$, $p<0,001$). Diyeteye uyumsuzların %90,48'inde (n:19) ishal/kabızlık varken diyeteye uyumluların %61,73'ünde (n:50) ishal/kabızlık bulunmamaktadır.

Tablo 18: Diyeteye Uyma Durumuna göre Kategorik Değişkenlerin İlişkisi

		Tedaviye Diyeteye Uyum			
		Uyumsuz	Uyumlu	X^2	p
		n (%)	n (%)		
Cinsiyet	Erkek	4 (%19,05)	16 (%19,75)	0,005*	1,000
	Kadın	17 (%80,95)	65 (%80,25)		
Adrenal Yetmezlik	Yok	19 (%90,48)	80 (%98,77)	3,084*	0,107
	Var	2 (%9,52)	1 (%1,23)		
Folat Grup	Düşük (4,8 Altı)	13 (%61,9)	21 (%25,93)	9,714*	0,004
	Normal (4,8-37,3)	8 (%38,1)	60 (%74,07)		
Vitamin B12 Grup	Düşük (197 Altı)	16 (%76,19)	2 (%2,47)	50,796**	<0,001
	Normal (197-771)	5 (%23,81)	72 (%88,89)		
	Yüksek (771 Üstü)	0 (%0)	7 (%8,64)		
Vitamin D Grup	Düşük (30 Altı)	20 (%95,24)	72 (%88,89)	0,760*	0,466
	Normal (30-100)	1 (%4,76)	9 (%11,11)		
Anti Tiroglobulin Grup	Normal (0-115)	17 (%80,95)	68(%83,95)	0,108*	1,000
	Yüksek (115 Üstü)	4 (%19,05)	13 (%16,05)		

Anti TPO Grup	Normal (0-34)	18 (%85,71)	67 (%82,72)	0,108*	1,000
	Yüksek (34 Üstü)	3 (%14,29)	14 (%17,28)		
Otoimmün Tiroidit	Yok	17 (%80,95)	55 (%67,9)	1,368*	0,293
	Var	4 (%19,05)	26 (%32,1)		
Hipoparatiroidi	Yok	20 (%95,24)	79 (%97,53)	0,273**	1,000
	Var	1 (%4,76)	2 (%2,47)		
Albumin Grup	Düşük (3,5 Altı)	0 (%0)	1 (%1,23)	0,794**	1,000
	Normal (3,5-5,2)	20 (%95,24)	77 (%95,06)		
	Yüksek (5,2 Üstü)	1 (%4,76)	3 (%3,7)		
Demir Eksikliği Anemisi	Yok	9 (%42,86)	63 (%77,78)	9,795*	0,003
	Var	12 (%57,14)	18 (%22,22)		
Glukoz Grup	Düşük (74 Altı)	1 (%4,76)	4 (%4,94)	0,230**	1,000
	Normal (74-106)	19 (%90,48)	72 (%88,89)		
	Yüksek (106 Üstü)	1 (%4,76)	5 (%6,17)		
IGA Grup	Düşük (0,7 Altı)	0 (%0)	1 (%1,23)	0,967*	0,757
	Normal (0,7-4)	18 (%85,71)	72 (%88,89)		
	Yüksek (4 Üstü)	3 (%14,29)	8 (%9,88)		
PLT Grup	Düşük (100.000 Altı)	0 (%0)	2 (%2,47)	0,563*	1,000
	Normal (100.000-400.000)	21 (%100)	76 (%93,83)		
	Yüksek (400.000 Üstü)	0 (%0)	3 (%3,7)		
OPS	Yok	16 (%76,19)	60 (%74,07)	6,167*	0,037
	Tip 3	0 (%0)	12 (%14,81)		
	Tip 4	4 (%19,05)	8 (%9,88)		
Ailede Bağırsak	Hastalık Yok	13 (%61,9)	50 (%61,73)	0,021*	1,000

Hastalığı Varlığı	Çölyak Var	6 (%28,57)	24 (%29,63)		
	Bağırsak Hastalığı Var	2 (%9,52)	7 (%8,64)		
Karın Ağrısı	Yok	6 (%28,57)	49 (%60,49)	6,840*	0,013
	Var	15 (%71,43)	32 (%39,51)		
Kilo Kaybı	Yok	6 (%28,57)	56 (%69,14)	11,512*	0,001
	Var	15 (%71,43)	25 (%30,86)		
Şişkinli Gaz	Yok	3 (%14,29)	40 (%49,38)	8,424*	0,005
	Var	18 (%85,71)	41 (%50,62)		
İshal Kabızlık	Yok	2 (%9,52)	50 (%61,73)	18,186*	<0,001
	Var	19 (%90,48)	31 (%38,27)		
Döküntü	Yok	13 (%61,9)	56 (%69,14)	0,398*	0,603
	Var	8 (%38,1)	25 (%30,86)		
Halsizlik	Yok	13 (%61,9)	63 (%77,78)	2,212*	0,163
	Var	8 (%38,1)	18 (%22,22)		
Oral Genital Aft	Yok	16 (%76,19)	63 (%77,78)	0,024*	1,000
	Var	5 (%23,81)	18 (%22,22)		
Eklem Ağrısı	Yok	15 (%71,43)	51 (%62,96)	0,523*	0,610
	Var	6 (%28,57)	30 (%37,04)		
Aktif Yakınma	Yok	0 (%0)	11 (%13,58)	3,197*	0,114
	Var	21 (%100)	70 (%86,42)		

* Ki-Kare Testi, ** Fisher's Exact Test

Hastaların diyet durumuna göre sürekli değişkenlerin karşılaştırılması Tablo 19'da verilmiştir.

Hastalardan diyetle uymayanlar ($4,9 \pm 2,59$) ile uyanların ($8,13 \pm 5,3$) Folat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (**U=502,0, p=0,004**).

Hastalardan diyetle uymayanlar ($180,1 \pm 16,71$) ile uyanların ($397,44 \pm 190,61$) B12 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (**U=22,5, p<0,001**).

Hastalardan diyeteye uymayanlar ($6,52 \pm 18,7$) ile uyanların ($7,53 \pm 34,8$) IGA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (**$U=563,0$, $p=0,017$**).

Hastalardan diyeteye uymayanlar ($4,48 \pm 1,4$) ile uyanların ($2,72 \pm 1,47$) Aktif yakınma değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (**$t=4,940$, $p<0,001$**).

Tablo 19: Diyeteye Uyuma Durumuna göre Sürekli Değişkenlerin Karşılaştırılması

	Tedaviye Diyete Uyum					
	Uyumsuz		Uyumlu		t/U	p
	Ort.±S.S.	Ortanca (Min-Mak)	Ort.±S.S.	Ortanca (Min-Mak)		
Yaş	35,43±10,1 2	36 (19-51)	36,54±12,04	37 (17-68)	- 0,390*	0,698
FOLAT (4,8-37,3 µg/L)	4,9±2,59	4,2 (0,9- 10,5)	8,13±5,3	6,3 (2,1-30)	502,0* *	0,004
Vitamin B12 (197- 771 ng/L)	180,1±16,7 1	172 (162- 214)	397,44±190, 61	339 (170- 1165)	22,5**	<0,00 1
Vitamin D (30-100 µg/L)	16,22±9,36	12 (4,11-40)	18,79±9,14	17 (4,2-53)	- 1,143*	0,256
Anti Tiroglobul in (0-115 IU/mL)	84,95±167, 43	18 (11-696)	88,89±231,0 7	15 (9-1680)	797,0* *	0,657
Anti TPO(0-34 Iu/mL)	35,43±70,6 7	8 (8-295)	33,54±76,89	10 (8-601)	788,0* *	0,583
Albumin (3,5-5,2 g/dL)	4,51±0,31	4,5 (4-5,4)	5,97±7,52	4,5 (2,6-46,7)	764,0* *	0,472
Glukoz (74-106 mg/dL)	88,9±9,12	89 (73-110)	94,07±27,28	91 (68-283)	750,5* *	0,407

IGA (0.7-4 g/L)	6,52±18,7	2,31 (1,28-88)	7,53±34,8	2,07 (0,07-279)	563,0* *	0,017
PLT (100-400 10 ⁶ /uL)	266,33±68,63	259 (124-380)	273,74±725,22	278 (85-447)	- 0,422*	0,674
Şikâyet Başlangıç Tarihi (Yıl)	8,7±6,45	6 (1-22)	11,86±11,93	10 (0,5-88)	564,5* *	0,188
Tanı Alma Tarihi (Yıl)	5,74±4,6	4 (0,5-20)	6,39±6,04	5 (1-32)	846,5* *	0,973
Tedaviye Başlangıç Tarihi (Yıl)	5,74±4,6	4 (0,5-20)	6,14±5,98	4 (0-32)	- 0,283*	0,777
Tedavi Yanıt Süresi (Hafta)	10,81±18,72	6 (1-78)	22,23±29,31	10 (1-104)	338,5* *	0,070
Eşlik Eden Diğer Otoimmün Hastalık Sayısı	0,14±0,36	0 (0-1)	0,27±0,52	0 (0-2)	- 1,060*	0,292
Aktif Yakınma Sayısal	4,48±1,4	4 (2-8)	2,72±1,47	3 (0-6)	4,940* *	<0,001

* t: Bağımsız Örnekler T-Test, ** U: Mann-Whitney U testi

Katılımcıların diyetle uyuma durumuna etki eden faktörler binary logistic regresyon ile analiz edilmiştir. Diyetle uyuma durumu için yapılan ilişki ve karşılaştırma analizi sonucunda (Tablo 18 ve Tablo 19) p değeri 0,200'den küçük çıkan değerler ile model kurulmuştur. Modelde tüm değişkenler için ilk seçenek referans kategorisi alınmıştır. Kurulan modelin sonuçları Tablo 20'de verilmiştir. Kurulan modelin “ $X^2=99,905$, $p<0,001$ ” değerleri ve Nagelkerke R^2 değeri ise 0,978 olarak bulunmuştur. Modelin kategorileri doğru tahmin etme oranı ise %99,0 olarak bulunmuştur.

Kurulan model sonucunda; Folat (**p=0,003**), Vitamin B12 (**p<0,001**), Karın ağrısı (**p=0,012**), Kilo kaybı (**p=0,001**), Şişkinlik/Gaz (**p=0,008**), İshal/Kabızlık (**p<0,001**) ve Aktif yakınma sayısı (**p<0,001**) değişkenlerinin etkisi anlamlı bulunmuştur.

Folat düzeyi normal olan hastaların düşük folat düzeyine sahip hastalara göre 4,643 kat daha fazla diyetle uyma durumu vardır (**p=0,003**).

Vitamin B12 düzeyi normal olan hastaların düşük vitamin B12 düzeyine sahip hastalara göre 115,2 kat daha fazla diyetle uyma durumu vardır (**p<0,001**).

Karın ağrısı olmayan hastaların karın ağrısı olan hastalara göre 3,828 kat daha fazla diyetle uyma durumu vardır (**p=0,012**).

Kilo kaybı olmayan hastaların kilo kaybı olan hastalara göre 5,600 kat daha fazla diyetle uyma durumu vardır (**p=0,001**).

Şişkinlik/Gaz şikâyeti olmayan hastaların olan hastalara göre 5,854 kat daha fazla diyetle uyma durumu vardır (**p=0,008**).

İshal/Kabızlık şikâyeti olmayan hastaların olan hastalara göre 15,320 kat daha fazla diyetle uyma durumu vardır (**p<0,001**).

Aktif yakınma sayısı 1 adet arttığında diyetle uymuyor olma durumu 2,558 (1/0,391) kat artmaktadır (**p<0,001**).

Tablo 20: Diyet Durumu için Binary Logistic Regresyon Analizi

		O.R.	%95 CI (Lower-Upper)	p
Adrenal Yetmezlik	Yok	1	-	-
	Var	0,119	0,010-1,379	0,089

FOLAT Grup	Düşük	1	-	-
	Normal	4,643	1,689-12,763	0,003
Vitamin B12	Düşük	1	-	<0,001
	Normal	115,2	20,485-647,845	<0,001
	Yüksek	-	-	0,999
Demir Eksikliği Anemisi	Yok	1	-	-
	Var	0,214	0,078	0,589
OPS	Yok	1	-	-
	Tip-1	-	-	1
	Tip-2	-	-	1
	Tip-3	-	-	0,999
	Tip-4	0,533	0,142-1,998	0,351
Karın Ağrısı	Var	1	-	-
	Yok	3,828	1,345-10,899	0,012
Kilo Kaybı	Var	1	-	-
	Yok	5,6	1,945-16,126	0,001
Şişkinlik/Gaz	Var	1	-	-
	Yok	5,854	1,599-21,426	0,008
İshal/Kabızlık	Var	1	-	-
	Yok	15,32	3,337-70,364	<0,001
Halsizlik	Var	1	-	-
	Yok	2,154	0,773-6,001	0,142
Aktif Yakınma	Yok	1	-	-
	Var	-	-	0,999
IGA		1,001	0,985-1,017	0,897
Tedavi Yanıt Süresi		1,024	0,990-1,059	0,174
Aktif Yakınma Sayısı		0,391	0,242-0,632	<0,001

5. TARTIŞMA

Çölyak hastalarında normal popülasyona göre artmış otoimmün hastalık birlikteliğini araştıran birçok çalışma olmasına rağmen ÇH’de OPS sıklığı ve OPS

tiplerini araştıran çok fazla sayıda çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda hastaların %25,49'unda OPS saptanmıştır. Tip 3 ve Tip 4 OPS 12'şer hastada belirlenmiş ve %11,76'lık sıklıkta saptanmışlardır. Tip 1 ve Tip 2 OPS ise birer hastada belirlenmiş ve %0,98 sıklıkta saptanmışlardır.

Çölyak hastalığı; genetik olarak yatkın kişilerde gluten ve gluten benzeri tahıl proteinlerine karşı oluşan sitemik otoimmün bir hastalıktır. 2014 yılında Dixit ve ark.'nın 1682 hasta değerlendirilerek yaptığı bir çalışmada hastaların %68 oranla kadın olduğu saptanmıştır (77). 2017 yılında Jansson-Knodell ve ark.'nın yayınladığı ve 282 üzerinde çalışılarak hazırlanan bir diğer makalede ise H %65 oranla kadın hastalarda saptanmıştır (78). Bizim alışmamızda da tüm hastaların %80,39'unun kadın olduğu saptanmış ve literatürle uyumlu olarak H'nin kadın cinsiyette daha sık görüldüğü sonucuna ulaşılmıştır.

2019 yılında lkemizde Kayar ve ark.'nın 115 lyak hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada %73,9 oranında karın ağrısı, %67,8 oranında diyare ve %66,1 oranında şişkinlik/gaz olduğu saptanmıştır (79). Çalışmamızda ise hastalık tanısı öncesinde en sık %57,84 oranla şişkinlik/gaz şikâyeti olduğu saptanmıştır. %49,02 oranında bağırsak alışkanlığında değişiklik (ishal/kabızlık) ve %46,08 oranında karın ağrısı mevcut olduğu belirlenmiştir.

Emilim mekanizmalarında gelişen bozulma dolayısıyla lyak hastalarında vitamin ve mineral eksiklikleri saptanabilmektedir. 2001 yılında Dahele ve ark.'nın 39 lyak hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada hastaların %41'inde vitamin B12 eksikliği belirlenmiştır (80). 2018 yılında Berry ve ark.'nın yaptığı ve 103 lyak hastası değerlendirilerek anemi parametrelerinin ortaya konuğu bir çalışmada hastaların %13,6'sında vitamin B12 eksikliği saptanmıştır (81). Bizim alışmamızda da hastaların %17,65'inde vitamin B12 eksikliği saptanmıştır.

2007 yılında Harper ve ark.'nın 405 tane lyak hastasında yaptığı bir çalışmada hastaların %12'sinde folat eksikliği saptanmıştır (82). Wierdsma ve ark.'nın 80 tane lyak hastası üzerinde 2013 yılında yaptığı bir araştırmada hastaların %20'sinde folat eksikliği belirlenmiştır (83). Çalışmamızda ise bizim hasta popülasyonumuzun %33,33'ünde folat eksikliği saptanmıştır.

2016 yılında Sanseviero ve ark.'nın 518 çölyak hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada hastaların %21,62'sinde demir eksikliği anemisi saptanmıştır (84). Ülkemizde 2020 yılında Binicier ve ark. tarafından 195 çölyak hastası üzerinde yapılan araştırmada hastaların %53'ünde demir eksikliği anemisi belirlenmiştir (85). Bizim çalışmamızda da hastaların %29,41'inde demir eksikliği anemisi saptanmıştır.

2013 yılında Tavakkoli ve ark.'nın 530 erişkin çölyak hastası değerlendirilerek yaptığı çalışmada hastaların %25,09'unda vitamin D eksikliği saptanmıştır (86). 2020 yılında Ciacci ve ark.'nın 105 çölyak hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada vitamin D eksikliği hastaların %57,1'inde saptanmıştır (87). Bizim çalışmamızda ise hastaların %90,2'sinde vitamin D eksikliği saptanmıştır. Literatüre göre bu denli yüksek oranda vitamin D eksikliği saptanmasının nedeni olarak toplumun genelinde vitamin D eksikliğinin çok yüksek oranda görülmesi, kültürel nedenlerle verimli güneşlenme süresinin kısıtlı olması gibi sebepler olduğunu düşünmekteyiz.

IgA eksikliği ÇH'de sıklığı normal popülasyona göre artmış bir bozukluktur. Saptandığında tanısal yaklaşımlarda modifikasyon gerekmektedir. 2012 yılında Chow ve ark.'nın 1815 çölyak hastası değerlendirilerek yayınladığı bir makalede hastaların %1,4'ünde IgA eksikliği saptanmıştır (88). 2019 yılında Pallav ve ark.'nın 1000 çölyak hastası üzerinde yaptığı bir diğer çalışmada ise IgA eksikliği %1,9 olarak belirlenmiştir (89). Biz ise çalışmamızda hastaların %0,98'inde IgA eksikliği saptadık.

Çölyak hastalığı hem trombositopeni hem de trombositoz görülebilen bir hastalıktır. 2004 yılında Fisgin ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada çalışmaya dahil edilen 22 adet çölyak hastasının %4,5'inde izole trombositopeni saptanmıştır (90). 2003 yılında Patwari ve ark.'nın yaptığı 65 çölyak hastası değerlendirilerek yaptığı çalışmada hastaların %60'ında trombositoz saptanmıştır (91). 1976 yılında Nelson ve ark.'nın yaptığı 25 hastalık bir çalışmada %57 oranında trombositoz saptanmıştır (92). Bizim çalışmamızda ise hastaların %1,96'sında trombositopeni, %2,94'ünde ise trombositoz saptanmıştır. Literatürle bizim çalışmamız arasındaki bu farkın

literatürde değerlendirilen çalışmalarda hastaların ilk tanı anındaki trombosit seviyelerinin baz alınmış olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çölyak hastalığında diyetle uyum hem hastalığın yönetilebilmesi hem de komplikasyonların önlenmesi açısından çok önemlidir. 2009 yılında Viljamaa ve ark.'nın 53 laboratuvar tanı ve takipli, 44 semptom tanı ve takipli çölyak hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada laboratuvar takipli hastaların %96'sının, semptom takipli hastaların %94'ünün GFD'ye yüksek uyum gösterdikleri saptanmıştır (93). 2004 yılında Addolorato ve ark. 66 adet çölyak tanılı hastayı iki gruba ayırarak psikoterapi desteği ile GFD uyumunu araştırmayı amaçladıkları bir çalışma yayınlamışlardır. Çalışma sonucunda psikoterapi alan grubun %90,9'u, almayan grubun %60,6'sı diyetle yüksek uyum göstermiştir (94). Bizim çalışmamızda ise hastaların %79,41'inin diyetle uyumlu oldukları sonucuna ulaşılmıştır.

2004 yılında Murray ve ark.'nın 215 çölyak hastası değerlendirilerek yaptığı bir çalışmada sıkı GFD sonrası hastalarda ortalama 4 haftada klinik düzelmenin başladığı, 6 ay sonunda ise istatistiki anlamlı şekilde gastrointestinal semptomlarda iyileşme saptandığı gösterilmiştir (95). Bizim çalışmamızda ise hastalarda GFD başlangıcından ortalama 19,83 hafta sonra klinik iyileşme görüldüğü saptanmıştır.

2015 yılında Singh ve ark.'nın 54 makale incelenerek yayınladığı bir meta-analizde çölyak hastalarının birinci derece akrabalarında ÇH görülme sıklığı %7,5 ve ikinci derece akrabalarında ise %2,3 olarak saptanmıştır (96). Bizim çalışmamızda ise hastaların birinci ve ikinci derece akrabalarında ÇH görülme sıklığı %29,41 olarak saptanmıştır.

Literatürde ÇH ile diğer otoimmün hastalıkların birliktelik sıklığını aydınlatmak üzere yapılan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. 2001 yılında Hakanen ve ark.'nın 79 çölyak hastası değerlendirilerek yayınladığı bir makalede OTH'nin %13,9 oranla ÇH'ye eşlik ettiği saptanmıştır (97). 2008 yılında Neuhausen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ÇH'ye %11,9 oranında OTH'nin, %2,71 oranında tip 1 DM'nin eşlik ettiği sonucuna ulaşılmıştır (98). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde en sık olarak hastaların %29,41'inde OTH saptanmıştır. %2,94'ünde kronik hipoparatiroidi, %2,94'ünde adrenal yetmezlik, %2,94'ünde psoriasis,

%2,04'ünde vitiligo, %2,04'ünde Tip 1 DM, %0,98'inde kronik mukokutanöz kandidiazis, 0,98'inde Behçet hastalığı, 0,98'inde sjögren hastalığı ve 0,98'inde ankilozan spondilit olduğu belirlenmiştir.

Çölyak dışı otoimmün hastalıklarda da GFD uygulanmasının hastalığın kontrol altına alınması için kullanılabilecek bir tedavi yöntemi olduğu yönünde birçok çalışma mevcuttur. Otoimmün hastalık kombinasyonu olan OPS açısından GFD, üzerinde çalışılması gereken çok önemli bir antitedir ancak literatürde öncelikli hedefi OPS tiplerini GFD'ye uyum açısından karşılaştırmak olan bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda ise OPS tipleri ile GFD'ye uyum arasında istatistiksel anlamlı ilişki gösterilmiştir ($p:0,037$). OPS tanısı olmayan hastaların %78,95'i GFD'ye uyum gösterirken, OPS tip 3 tanısı konan hastalarda ise uyum %100 olarak saptanmıştır. OPS tip 4 tanılı hastalarda ise GFD uyumu %66,67'ye düşmektedir. Paralel olarak, literatürde amacı OPS tipleri ile semptom sıklıklarını veya vitamin düzeylerini karşılaştırmak olan bir çalışma da bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda ise halsizlik şikâyeti ile OPS grupları arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır ($p:0,007$). OPS tanısı olmayan hastalarda %18,42 oranında halsizlik şikâyeti bulunurken, tip 3 ve tip 4 OPS tanısı almış hastalarda bu oran %50'ye çıkmaktadır. Diğer şikayetler açısından anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. OPS tipleri ile vitamin B12 düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p=0,020$). Tip 4 OPS tanılı hastaların vitamin B12 düzeyleri ($263\pm76,78$); OPS tanısı olmayan ($357,66\pm204,8$) ve tip 3 OPS tanılı ($431,67\pm158,55$) hastalara göre istatistiki olarak anlamlı şekilde daha düşük olarak saptanmıştır.

Çölyak hastalarında diyetle uyum ile hastalık seyrinin değerlendirilmesi ve komplikasyonların yönetimi arasında çok sıkı bir ilişki vardır. 2004 yılında Murray ve ark.'nın 215 çölyak hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada GFD uyumu ile hastaların %79'unda karın ağrısı şikayetinin gerilediği saptanmıştır (95). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların diyetle uyma durumu ile karın ağrısı şikâyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p:0,013$). Diyetle uyumsuz hastaların %71,43'ünde karın ağrısı şikâyeti mevcutken, diyetle uyumlu hastalarda bu oran %39,51'e düşmüş olarak saptanmıştır. Yaptığımız

regresyon analizine göre; karın ağrısı olmayan hastalar, karın ağrısı olan hastalara göre 3,828 kat daha fazla diyeteye uyan hastalardır (p:0,012).

2010 yılında Cheng ve ark.'nın 369 çölyak hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada 2,8 yıllık sıkı GFD sonrası tanı öncesi normalin altında vücut kitle indeksine sahip hastaların %66'sının, normalin üstünde olan hastaların ise %47'sinin normal vücut kitle indeksine geldikleri saptanmıştır (99). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların diyeteye uyma durumu ile kilo kaybı şikayeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlenmiştir (p:0,001). Diyeteye uyumsuz hastaların %71,43'ünde kilo kaybı şikâyeti mevcutken, diyeteye uyumlu hastalarda bu oran %30,86'ya düşmüştür. Yaptığımız regresyon analizine göre; kilo kaybı olmayan hastalar, kilo kaybı olan hastalara göre 5,6 kat daha fazla diyeteye uyan hastalardır (p:0,001).

2013 yılında Pulido ve ark.'nın yaptığı bir çalışmaya göre tanı öncesinde %84,9 oranında görülen şişkinlik/gaz şikayetinin GFD ile birlikte %62,9'a indiği belirlenmiştir (100). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların diyeteye uyma durumu ile şişkinlik/gaz şikâyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlenmiştir (p:0,005). Diyeteye uyumsuz hastaların %85,71'inde şişkinlik/gaz şikâyeti mevcutken, diyeteye uyumlu hastalarda bu oran %50,62'ye düşmüştür. Yaptığımız regresyon analizine göre; şişkinlik/gaz şikâyetleri olmayan hastalar, olan hastalara göre 5,854 kat daha fazla diyeteye uyan hastalardır (p:0,008).

Laurikka ve ark.'nın 2016 yılında 856 çölyak hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmaya göre GFD uygulamayan hastaların %63'ünde ishal/kabızlık şikayetleri mevcutken GFD uygulayan hastalarda bu şikayetlerin görülme oranı %12 olarak saptanmıştır (101). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların diyeteye uyma durumu ile ishal/kabızlık şikâyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlenmiştir (p<0,001). Diyeteye uyumsuz hastaların %90,48'inde ishal/kabızlık şikâyetleri mevcutken, diyeteye uyumlu hastalarda bu oran %38,27'ye düşmüştür. Yaptığımız regresyon analizine göre; ishal/kabızlık şikâyetleri olmayan hastalar, olan hastalara göre 15,320 kat daha fazla diyeteye uyan hastalardır (p<0,001).

2018 yılında ülkemizde Comba ve ark. Tarafından yapılan bir çalışmada GFD'ye uymayan hastalarda %20 oranında folat eksikliği saptanmışken GFD'ye tam uyumlu hastalarda bu oranın %3,6 olduğu saptanmıştır (102). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların diyetle uyma durumu ile folat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlenmiştir ($p:0,004$). Diyetle uyumsuz hastaların %61,9'unda folat düzeyleri normalin altındayken, diyetle uyumlu hastalarda bu oran %25,93'e düşmüştür. Yaptığımız regresyon analizine göre; folat düzeyi normal olan hastalar, düşük folat düzeyine sahip hastalara göre 4,643 kat daha fazla diyetle uyumludur ($p:0,003$).

Dahele ve ark. tarafından 2001 yılında 39 tane çölyak hastası üzerinde yapılan bir çalışmada; yeni tanı anında hastaların %41'inde vitamin B12 eksikliği saptanmıştır. Tüm hastalar GFD'ye başlamış hastaların yarısına vitamin B12 desteği başlanmıştır. Takiplerde ise tüm hastaların diyetle başladıktan sonra vitamin B12 düzeylerinin normal sınırlara geldiği belirlenmiştir (80). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların diyetle uyma durumu ile vitamin B12 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlenmiştir ($p<0,001$). Diyetle uyumsuz hastaların %76,19'unda vitamin B12 düzeyleri normalin altındayken, diyetle uyumlu hastalarda bu oran %11,11'e düşmüştür. Yaptığımız regresyon analizine göre; vitamin B12 düzeyi normal olan hastalar, düşük vitamin B12 düzeyine sahip hastalara göre 115,2 kat daha fazla diyetle uyumludur ($p<0,001$).

2012 yılında ülkemizde Çekin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada demir eksikliği anemisi bulunan 84 hasta incelenerek bu hastalarda %7,14 oranında ÇH saptanmış ve çölyak hastalarının hepsinin GFD ile birlikte hemoglobin değerlerinde artış olduğu belirlenmiştir (103). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların diyetle uyma durumu ile demir eksikliği anemisi sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlenmiştir ($p:0,003$). Diyetle uyumsuz hastaların %57,14'ünde demir eksikliği anemisi mevcutken, diyetle uyumlu hastalarda bu oran %22,22'ye düşmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çölyak hastalarında diğer otoimmün hastalıkların görülme sıklığı normal popülasyona göre artmıştır. Hastalar, kontrollerinde diğer otoimmün hastalıkların varlığı açısından da ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir. Bizim çalışmamızda, otoimmün hastalıkların kombinasyonu olan OPS'nin de çölyak hastalarında sık görüldüğü sonucuna ulaşılmıştır. Hastalarımızda öncelikli olarak tip 3 ve tip 4 OPS; %11,76 oranla ÇH'ye diğer OPS tiplerine göre daha sık eşlik etmektedir. OTH; literatürle uyumlu olarak bizim hastalarımızda da ÇH'ye en sık eşlik eden otoimmün bozukluktur. OTH'nin ÇH'ye eşlik etme sıklığı çalışmamızda %29,41 olarak saptanmıştır.

Çölyak hastalığı; diğer çoğu otoimmün hastalık gibi kadınlarda daha sık görülmekte olan otoimmün bir bozukluktur. İntestinal emilim mekanizmalarındaki kusur dolayısıyla hastalar vitamin ve mineral eksikliklerine açık hale gelmektedir. Özellikle vitamin B12, folat ve demir eksikliği mevcut hastalarda ayırıcı tanıda ÇH de ön planda düşünülmesi gereken hastalıklardandır. Ayrıca çölyak hastalarında vitamin ve mineral eksikliklerinin yönetimi açısından yakın izlem sağlanması gerektiği kanaatindeyiz.

Çölyak hastalığında ana tedavi yöntemi ömür boyu sürecek sıkı bir diyet programıdır. Hastalar gluten içeren besinlerden kesin ve devamlı bir şekilde uzak durmalıdır. Sonuçlarımız; GFD'ye uyum sağlayan hastalarda semptomatik iyileşmenin daha yüksek yüzdeyle sağlanabildiğini ve komplikasyon gelişme riskinin daha düşük olduğunu göstermektedir. Bu nedenle hastaların tedavi uyumunu artırma yönünde alınacak tedbirlerin daha kapsamlı hale getirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın popülasyonunun dar olması ve çölyak hastalarında hastalığın başlangıcı ve seyri ile alakalı bilgilerin sözel beyana dayalı olarak değerlendirilmesi çalışmamız açısından kısıtlılık teşkil etmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Fasano A, Catassi C. Celiac Disease. N Engl J Med. 20 Aralık 2012;367(25):2419-26.
2. Rodrigo L. Celiac disease. World J Gastroenterol. 2006;12(41):6585.
3. Dem FG, Kansu A, Kulo Z, Ensar A. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. :8.
4. Denham JM, Hill ID. Celiac Disease and Autoimmunity: Review and Controversies. Curr Allergy Asthma Rep. Ağustos 2013;13(4):347-53.
5. Barker JM, Liu E. Celiac Disease: Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Associated Autoimmune Conditions. Adv Pediatr. Eylül 2008;55(1):349-65.
6. Kumar V, Rajadhyaksha M, Wortsman J. Celiac Disease-Associated Autoimmune Endocrinopathies. Clin Diagn Lab Immunol. Temmuz 2001;8(4):678-85.
7. Setty M, Hormaza L, Guandalini S. Celiac Disease: Risk Assessment, Diagnosis, and Monitoring. Mol Diagn Ther. Eylül 2008;12(5):289-98.
8. Holtmeier W, Caspary WF. Celiac disease. Orphanet J Rare Dis. Aralık 2006;1(1):3.
9. Rubio-Tapia A, Murray JA. Celiac disease: Curr Opin Gastroenterol. Mart 2010;26(2):116-22.
10. Green PHR, Jabri B. Celiac Disease. Annu Rev Med. 01 Şubat 2006;57(1):207-21.
11. Tatar G, Elsurur R, Simsek H, Balaban YH, Hascelik G, Ozcebe OI, vd. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population. Dig Dis Sci. 2004;49(9):1479-84.
12. Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. J Clin Invest. 02 Ocak 2007;117(1):41-9.
13. Lebowitz B, Ludvigsson JF, Green PH. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. Bmj. 2015;351.
14. Schuppan D, Zimmer K-P. The Diagnosis and Treatment of Celiac Disease. Dtsch Ärztebl Int [Internet]. 06 Aralık 2013 [a.yer 12 Mart 2022]; Erişim adresi: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2013.0835>
15. Pelkowski TD. Celiac Disease: Diagnosis and Management. Celiac Dis. 2014;89(2):7.

16. AKBULUT D, ENSARİ A. Çölyak Hastalığı: Kapadokyalı Aretaeus' dan Günümüze, Bir Hastalığın (D) evrimi.
17. Pinto-Sánchez MI, Bercik P, Verdu EF, Bai JC. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease. *Dig Dis*. 2015;33(2):147-54.
18. Hernandez L, Green PH. Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Curr Gastroenterol Rep*. Eylül 2006;8(5):383-9.
19. Reilly NR, Fasano A, Green PHR. Presentation of Celiac Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. Ekim 2012;22(4):613-21.
20. Therrien A, Kelly CP, Silvester JA. Celiac Disease: Extraintestinal Manifestations and Associated Conditions. *J Clin Gastroenterol*. Ocak 2020;54(1):8-21.
21. Silva TS da G, Furlanetto TW. Diagnosis of celiac disease in adults. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56:122-6.
22. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, vd. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med*. Aralık 2019;17(1):142.
23. Freeman HJ. Celiac Disease: A Disorder Emerging from Antiquity, Its Evolving Classification and Risk, and Potential New Treatment Paradigms. *Gut Liver*. 15 Ocak 2015;9(1):28-37.
24. Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol*. Aralık 2014;14(1):194.
25. Demirçeken FG. Gluten enteropatisi (çölyak hastalığı): Klasik bir öykü ve güncel gelişmeler. *Güncel Gastroenteroloji*. 2011;15(1):58-72.
26. Fuchs V, Kurppa K, Huhtala H, Mäki M, Kekkonen L, Kaukinen K. Delayed celiac disease diagnosis predisposes to reduced quality of life and incremental use of health care services and medicines: A prospective nationwide study. *United Eur Gastroenterol J*. 2018;6(4):567-75.
27. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease—Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology*. Mart 2019;156(4):885-9.
28. Cichewicz AB, Mearns ES, Taylor A, Boulanger T, Gerber M, Leffler DA, vd. Diagnosis and Treatment Patterns in Celiac Disease. *Dig Dis Sci*. Ağustos 2019;64(8):2095-106.
29. Bai JC, Zeballos E, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing MJG, vd. Celiac disease.

WGO-OMGE Pract Guidel World Gastroenterol News. 2005;10(2 Suppl):S1-8.

30. Hujoel IA, Reilly NR, Rubio-Tapia A. Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. Mar 2019;48(1):19-37.
31. Wang X, Qian H, Ciaccio EJ, Lewis SK, Bhagat G, Green PH, vd. Celiac disease diagnosis from videocapsule endoscopy images with residual learning and deep feature extraction. *Comput Methods Programs Biomed*. 2020;187:105236.
32. Molder A, Balaban DV, Jinga M, Molder C-C. Current evidence on computer-aided diagnosis of celiac disease: Systematic review. *Front Pharmacol*. 2020;11:341.
33. Castillo NE, Theethira TG, Leffler DA. The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterol Rep*. 2015;3(1):3-11.
34. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol WJG*. 2012;18(42):6036.
35. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1175-86.
36. Cecilio LA, Bonatto MW. The prevalence of HLA DQ2 and DQ8 in patients with celiac disease, in family and in general population. *ABCD Arq Bras Cir Dig São Paulo*. 2015;28:183-5.
37. Lebowitz B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology*. Ocak 2021;160(1):63-75.
38. Leffler D, Schuppan D, Pallav K, Najarian R, Goldsmith JD, Hansen J, vd. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut*. 2013;62(7):996-1004.
39. Villanacci V, Vanoli A, Leoncini G, Arpa G, Salviato T, Bonetti LR, vd. Celiac disease: histology-differential diagnosis-complications. A practical approach. *Pathologica*. 2020;112(3):186.
40. Sali R, Ehsan L, Kowsari K, Khan M, Moskaluk CA, Syed S, vd. Celiacnet: Celiac disease severity diagnosis on duodenal histopathological images using deep residual networks. İçinde: 2019 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM). IEEE; 2019. s. 962-7.
41. Villanacci V, Ciacci C, Salviato T, Leoncini G, Bonetti LR, Ragazzini T, vd. Histopathology of Celiac Disease. Position Statements of the Italian Group of Gastrointestinal Pathologists (GIPAD-SIAPEC). *Transl Med UniSa*. 2020;23:28.
42. Adelman DC, Murray J, Wu T-T, Mäki M, Green PH, Kelly CP. Measuring change in small intestinal histology in patients with celiac disease. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*.

2018;113(3):339-47.

43. Das P, Gahlot GP, Singh A, Baloda V, Rawat R, Verma AK, vd. Quantitative histology-based classification system for assessment of the intestinal mucosal histological changes in patients with celiac disease. *Intest Res*. 2019;17(3):387.
44. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol*. 2011;30(4):219-31.
45. Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW, Mulder CJ. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(4):204-13.
46. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, Aralica M, Chiriva-Internati M, Stifter S, vd. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2017;8(2):27.
47. Pietzak MM. Follow-up of patients with celiac disease: achieving compliance with treatment. *Gastroenterology*. 2005;128(4):S135-41.
48. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterology*. Şubat 2001;120(3):636-51.
49. Nachman F, del Campo MP, González A, Corzo L, Vázquez H, Sfoggia C, vd. Long-term deterioration of quality of life in adult patients with celiac disease is associated with treatment noncompliance. *Dig Liver Dis*. 2010;42(10):685-91.
50. Shah S, Akbari M, Vanga R, Kelly CP, Hansen J, Theethira T, vd. Patient perception of treatment burden is high in celiac disease compared to other common conditions. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(9):1304.
51. Ryan BM, Kelleher D. Refractory celiac disease. *Gastroenterology*. 2000;119(1):243-51.
52. Al-Toma A, Verbeek WHM, Mulder CJJ. The management of complicated celiac disease. *Dig Dis*. 2007;25(3):230-6.
53. Kaukinen K, Lindfors K. Novel treatments for celiac disease: glutenases and beyond. *Dig Dis*. 2015;33(2):277-81.
54. Malamut G, Cellier C. Refractory celiac disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(1):137-44.
55. Hujoel IA, Murray JA. Refractory celiac disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(4):1-8.
56. Roshan B, Leffler DA, Jamma S, Dennis M, Sheth S, Falchuk K, vd. The incidence and clinical spectrum of refractory celiac disease in a north american referral center. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2011;106(5):923-8.

57. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut*. 2010;59(4):547-57.
58. Brar P, Lee S, Lewis S, Egbuna I, Bhagat G, Green PH. Budesonide in the treatment of refractory celiac disease. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2007;102(10):2265-9.
59. Lauret E, Rodrigo L. Celiac disease and autoimmune-associated conditions. *BioMed Res Int*. 2013;2013.
60. Rewers M, Liu E, Simmons J, Redondo MJ, Hoffenberg EJ. Celiac disease associated with type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin*. 2004;33(1):197-214.
61. Camarca ME, Mozzillo E, Nugnes R, Zito E, Falco M, Fattorusso V, vd. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *Ital J Pediatr*. 2012;38(1):1-7.
62. Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res*. 2007;5(3):184-92.
63. Elfström P, Montgomery SM, Kämpe O, Ekblom A, Ludvigsson JF. Risk of thyroid disease in individuals with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3915-21.
64. Roberta M, Federica G, Stefano K, Francesco DM, Fabiola F, Gioacchino L, vd. Thyroid and celiac disease in pediatric age: a literature review. *Acta Bio Medica Atenei Parm*. 2018;89(Suppl 9):11.
65. Roy A, Laszkowska M, Sundström J, Lebowitz B, Green PH, Kämpe O, vd. Prevalence of celiac disease in patients with autoimmune thyroid disease: a meta-analysis. *Thyroid*. 2016;26(7):880-90.
66. Collin P, Vilska S, Heinonen PK, Hällström O, Pikkarainen P. Infertility and coeliac disease. *Gut*. 1996;39(3):382-4.
67. Freeman HJ. Endocrine manifestations in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(38):8472.
68. Betterle C, Lazzarotto F, Spadaccino AC, Basso D, Plebani M, Pedini B, vd. Celiac disease in North Italian patients with autoimmune Addison's disease. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(2):275-9.
69. Elfström P, Montgomery SM, Kämpe O, Ekblom A, Ludvigsson JF. Risk of primary adrenal insufficiency in patients with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3595-8.
70. Betterle C, Sabbadin C, Scaroni C, Presotto F. Autoimmune Polyendocrine Syndromes (APS) or Multiple Autoimmune Syndromes (MAS): An Overview. İçinde: Colao A, Jaffrain-Rea M-L, Beckers A, editörler. *Polyendocrine Disorders and Endocrine Neoplastic Syndromes* [Internet].

Cham: Springer International Publishing; 2021 [a.yer 14 Mart 2022]. s. 3-50. (Endocrinology). Erişim adresi: https://link.springer.com/10.1007/978-3-319-89497-3_1

71. Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. *Autoimmun Rev.* 2014;13(2):85-9.
72. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. Ingelfinger JR, editör. *N Engl J Med.* 22 Mart 2018;378(12):1132-41.
73. Weiler FG, Dias-da-Silva MR, Lazaretti-Castro M. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: case report and review of literature. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012;56(1):54-66.
74. Michels AW, Eisenbarth GS. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS-1) as a model for understanding autoimmune polyendocrine syndrome type 2 (APS-2). *J Intern Med.* 2009;265(5):530-40.
75. Bruserud Ø, Oftedal BE, Landegren N, Erichsen MM, Bratland E, Lima K, vd. A longitudinal follow-up of autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(8):2975-83.
76. Betterle C, Garelli S, Coco G, Burra P. A rare combination of type 3 autoimmune polyendocrine syndrome (APS-3) or multiple autoimmune syndrome (MAS-3). *Autoimmun Highlights.* 2014;5(1):27-31.
77. Dixit R, Lebowitz B, Ludvigsson JF, Lewis SK, Rizkalla-Reilly N, Green PH. Celiac disease is diagnosed less frequently in young adult males. *Dig Dis Sci.* 2014;59(7):1509-12.
78. Jansson-Knodell CL, King KS, Larson JJ, Van Dyke CT, Murray JA, Rubio-Tapia A. Gender-based differences in a population-based cohort with celiac disease: more alike than unlike. *Dig Dis Sci.* 2018;63(1):184-92.
79. Kayar Y, Sürmeli N, Dertli R, Bilgili MA, Ağın M, Yıldırım Doğan N. Çölyak Hastalarında Demografik, Histopatolojik ve Klinik Özellikler. *Van Tıp Derg.* 2019;26(3):363-9.
80. Dahele A, Ghosh S. Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(3):745-50.
81. Berry N, Basha J, Varma N, Varma S, Prasad KK, Vaiphei K, vd. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology: A prospective study from India. *JGH Open.* 2018;2(5):196-200.
82. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PH. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am J Hematol.* 2007;82(11):996-1000.
83. Wierdsma NJ, Bokhorst-De Van Der Schueren V, Marian AE, Berkenpas M, Mulder CJ, Van Bodegraven AA. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac

disease patients. *Nutrients*. 2013;5(10):3975-92.

84. Sanseviero MT, Mazza GA, Pullano MN, Oliveira AC, Altomare F, Pedrelli L, vd. Iron deficiency anemia in newly diagnosed celiac disease in children. *Minerva Pediatr*. 2016;68(1):1-4.

85. Binicier OB, Tosun F. Evaluation of adult celiac disease from a tertiary reference center: A retrospective analysis. *Rev Assoc Médica Bras*. 2020;66:55-60.

86. Tavakkoli A, DiGiacomo D, Green PH, Lebwohl B. Vitamin D status and concomitant autoimmunity in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(6):515.

87. Ciacci C, Bilancio G, Russo I, Iovino P, Cavallo P, Santonicola A, vd. 25-hydroxyvitamin D, 1, 25-dihydroxyvitamin D, and peripheral bone densitometry in adults with celiac disease. *Nutrients*. 2020;12(4):929.

88. Chow MA, Lebwohl B, Reilly NR, Green PH. Immunoglobulin A deficiency in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(10):850-4.

89. Pallav K, Xu H, Leffler DA, Kabbani T, Kelly CP. Immunoglobulin A deficiency in celiac disease in the United States. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(1):133-7.

90. Fisgin T, Yarali N, Duru F, Usta B, Kara A. Hematologic manifestation of childhood celiac disease. *Acta Haematol*. 2004;111(4):211-4.

91. Patwari AK, Anand VK, Kapur G, Narayan S. Clinical and nutritional profile of children with celiac disease. *Indian Pediatr*. 2003;40(4):337-42.

92. Nelson EW, Ertan A, Brooks FP, Cerda JJ. Thrombocytosis in patients with celiac sprue. *Gastroenterology*. 1976;70(6):1042-4.

93. Viljamaa M, Collin P, Huhtala H, Sievänen H, Mäki M, Kaukinen K. Is coeliac disease screening in risk groups justified? A fourteen-year follow-up with special focus on compliance and quality of life. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(4):317-24.

94. Addolorato G, De Lorenzi G, Abenavoli L, Leggio L, Capristo E, Gasbarrini G. Psychological support counselling improves gluten-free diet compliance in coeliac patients with affective disorders. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(7):777-82.

95. Murray JA, Watson T, Clearman B, Mitros F. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(4):669-73.

96. Singh P, Arora S, Lal S, Strand TA, Makharia GK. Risk of celiac disease in the first-and second-degree relatives of patients with celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2015;110(11):1539-48.

97. Hakanen M, Luotola K, Salmi J, Laippala P, Kaukinen K, Collin P. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2001;46(12):2631-5.
98. Neuhausen SL, Steele L, Ryan S, Mousavi M, Pinto M, Osann KE, vd. Co-occurrence of celiac disease and other autoimmune diseases in celiacs and their first-degree relatives. *J Autoimmun*. 2008;31(2):160-5.
99. Cheng J, Brar PS, Lee AR, Green PH. Body mass index in celiac disease: beneficial effect of a gluten-free diet. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(4):267-71.
100. Pulido O, Zarkadas M, Dubois S, MacIsaac K, Cantin I, La Vieille S, vd. Clinical features and symptom recovery on a gluten-free diet in Canadian adults with celiac disease. *Can J Gastroenterol*. 2013;27(8):449-53.
101. Laurikka P, Salmi T, Collin P, Huhtala H, Mäki M, Kaukinen K, vd. Gastrointestinal symptoms in celiac disease patients on a long-term gluten-free diet. *Nutrients*. 2016;8(7):429.
102. Comba A, Demirbaş F, Esra E, Çaltepe G, Kayadibi H, KALAYCI AG. Çölyak hastalarında serum homosistein düzeylerinin değerlendirilmesi. *Pamukkale Tıp Derg*. 2018;11(3):215-22.
103. Çekın AH, Çekın Y, Sezer C. Celiac disease prevalence in patients with iron deficiency anemia. *Turk J Gastroenterol Off J Turk Soc Gastroenterol*. 2012;23(5):490-5.