

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, insani ve etik değerleri ile örnek edindiğim, her zorlu aşamada cesaretlendiren ve bu aşamaya gelmemi sağlayan, hoşgörüsü, baba şefkati ve sonsuz desteği ile bu sürecin her aşamasında yanımda olan değerli hocam, eğitim sorumlum,

Sayın Prof. Dr. Cevat KIRMA'ya

Bu zorlu süreç boyunca yol gösterici desteklerini esirgemeyen ve eğitimimin her aşamasında çok önemli katkıları olan, çekirdek ve çay muhabbetleriyle tüm Koşuyolu camiasının gönlüne taht kurmuş Eğitim Sorumlusu değerli hocam, abim Doç. Dr. İ. Akın İZGİ'ye,

Eğitimsel sürecimde bazen bir abi, bazen arkadaşım olan, her daim bizlere bildiği her kelimeyi öğretmeyi çalışan hayvan sever, gönlü güzel Doç. Dr. Gökhan Kahveci'ye,

Asistanlık eğitim sürem boyunca beraber çalıştığım saygıdeğer hocalarım, Kardiyoloji Kliniği Eğitim Sorumluları; Prof. Dr. Mehmet ÖZKAN, Prof. Dr. Cihangir KAYMAZ, Prof. Dr. Nihal Özdemir'e,

Koşuyolunda bulduğum ablam, sırdaşım, bu hastanedeki en büyük destekçim Uz.Dr. Arzu Kalaycı'ya ,

Deli dolu abilerim Uz. Dr. Şeyhmus Külahçioğlu ve Uz. Dr. Elnur Alizade'ye

Değerli uzmanlarım Uz. Dr. Ender Özgün Çakmak, Uz. Dr. Çetin Geçmen, Uz. Dr. Fatih Yılmaz, Uz. Dr. Alev Kılıçgedik, Uz. Dr. Anıl Avcı, Uz. Ruken Bengi Bakal,

Koşuyolu asıl kızlara, Mehmet, Abdurrahman ve Aykun'a

Tüm hastane hemşire, personel ve çalışanlarına,

Hayattaki en büyük şansım, her şeyim olan değerli eşime,

Her zaman yanımda olan aileme

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET.....	5
1. GENEL BİLGİLER.....	7
1.1 Çölyak Hastalığı.....	7
1.1.1 Tanımı ve Tarihçesi.....	7
1.1.2 Epidemiyoloji.....	8
1.1.3 Patogenez	9
1.1.3.1 Çevresel Faktörler	9
1.1.3.2 Genetik Faktörler	10
1.1.3.3 İmmünolojik Faktörler	10
1.1.3.4 İntestinal Bariyer Fonksiyonun Rolü.....	11
1.1.4 Klinik Prezantasyonlar	12
1.1.5 Tanı.....	13
1.1.6 Serolojik Testler.....	14
1.1.7 Endoskopik Bulgular	15
1.1.8. Çölyak Hastalığında Histopatoloji.....	15
1.1.9 Çölyak Hastalığı ile Birlikte Görülebilen Hastalıklar.....	16
1.1.10 Çölyak Hastalığında Kardiyak Tutulum.....	17
1.1.10.1 Artmış Vasküler Tromboz	17
1.1.10.2 Stroke.....	17
1.1.10.3 Perikardiyal Efüzyon.....	17
1.1.10.4 Miyokardit.....	17
1.1.10.5 Kardiyomiyopati.....	18
1.1.10.6 Miyokard Enfaktüsü.....	18

1.1.10.7 İskemik Kalp Hastalığı.....	18
1.1.10.8 Ritim Bozuklukları.....	18
2. KARDİYAK MEKANİKLERİN EKOKARDİYOĞRAFİK TEKNİKLERLE KANTİTATİF DEĞERLENDİRİLMESİ.....	19
2.1. Terimler ve Tanımlamalar.....	19
2.1.1. Miyokard Fonksiyonlarının Temel Özellikleri.....	19
2.2 Bölgesel Duvar Dinamiklerini Değerlendirmede Kullanılan Teknikler.....	22
2.2.1 Doku Doppler Görüntüleme Metodu (DDM).....	22
2.2.2 Doku Doppler Görüntülemenin Potansiyel Hataları.....	29
2.2.3 Doku Doppler Analizinin Güçlü Ve Zayıf Yönleri.....	31
2.1.3 İki Boyutlu Speckle Tracking Ekokardiyografi	32
2.1.3.1 İki Boyutlu Speckle Tracking Ekokardiyografi ile Kayıt Yöntemleri.....	32
2.1.3.2 İki Boyutlu Speckle Tracking Ekokardiyografi ile Miyokardiyal Fonksiyonların Değerlendirilmesi.....	34
2.1.3.3 İki Boyutlu Speckle Tracking Ekokardiyografi Yönteminin Potansiyel Hataları.....	34
2.1.3.4 İki Boyutlu Speckle Tracking Ekokardiyografinin Güçlü ve Zayıf Yönleri.....	37

3.YÖNTEM.....	39
3.1 Çalışmanın Dışlama Kriterleri	39
3.2 Konvansiyonel Ekokardiyografi.....	39
3.3 Speckle-Tracking Ekokardiyografi	40
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	42
5. BULGULAR.....	43
6. TARTIŞMA.....	45
7. SONUÇ.....	46
8. KAYNAKLAR.....	47

ÖZET

Amaç

Gluten sensitif enteropati olarak da bilinen Çölyak Hastalığı genetik olarak duyarlı kişilerde gluten içeren besin maddesinin sindirimi sonucunda ince bağırsak mukozasında hasar oluşumu ile karakterli bir malabsorbsiyon hastalığıdır. Çölyak hastalarında miyokardit, idiopatik dilate kardiyomyopati, tromboz ve ilişkili tromboemboli, stroke, artimi ve iskemik kalp hastalığının normal popülasyona göre daha sık izlendiği görülmüştür. Ayrıca, yapılan çalışmalarda çölyak hastalarında subklinik kardiyovasküler sistem tutulumunun olabileceği öne sürülmüştür.

Bizimde bu çalışmadaki amacımız çölyak hastalığı tanısı almış erişkin yaştaki hasta grubunda iki boyutlu speckle tracking ekokardiyografi (2D-STE) yöntemi ile subklinik kardiyak tutulum açısından değerlendirmektir.

Yöntem

Çalışmamızın hasta grubu, daha önceden gastroenteroloji kliniklerinde çölyak hastalığı tanısı konulmuş olan 30 hastanın (17'si kadın hasta, ortalama yaş 34.0 ± 8.4) Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde konvansiyonel ve speckle tracking ekokardiyografi yapılarak değerlendirilmesi ile oluşturulmuştur. Çalışmaya, bazal özellikler yönünden benzer olan 27 sağlıklı gönüllü (17'si kadın, ortalama yaş 31.1 ± 11.1) dahil edildi. Tüm hastalara ve sağlıklı gönüllü gruba konvansiyonel ve speckle tracking ekokardiografik inceleme yapılmıştır.

Bulgular

Toplamda 30 çölyak hastası ve 27 kontrol grubu yaş, cinsiyet, hipertansiyon, sigara, diyabet, total kolesterol, trigliserid, kalp hızı ve ejeksiyon fraksiyonuna göre bazal özelliklerine ayrılmış ve aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.

Her iki grubun sol ventrikül ve atriyal strain değerlendirmeleri yapılmış, çölyak hasta grubunda SV longitudinal strain -21.2 ± 2.7 , kontrol grubunda ise -21.1 ± 2.5 olarak hesaplanmış p değeri 0.78 olarak bulunmuştur. Sol ventrikül Strain Rate-S 1.2 ± 0.5 , Strain Rate-E 1.2 ± 0.1 , Strain Rate -A 0.9 ± 0.1 iken kontrol grubunda Sol ventrikül Strain Rate-S 1.1 ± 0.2 , Strain Rate-E 1.3 ± 0.3 , Strain Rate -A 0.9 ± 0.1 olarak hesaplanmış p değerleri 0.76, 0.69, 0.91 olup istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Sol atriyum strain değerlendirmeleri yapıldığında çölyak hastalarında SA Rezervuar 36.5 ± 19.4 , SA Pump 14.0 ± 5.4 , SA SR-S 1.8 ± 0.5 , SA SR-E 1.6 ± 0.5 , SA SR-A 1.9 ± 0.6 olarak hesaplanmış olup kontrol grubunda SA Rezervuar 41.6 ± 14.9 , SA Pump 15.4 ± 5.7 , SA SR-S 1.8 ± 0.7 , SA SR-E -1.8 ± 0.5 , SA SR-A -1.9 ± 0.7 izlenmiştir. P değerleri sırayla 0.14, 0.30, 0.79, 0.25, 0.82 hesaplanmış olup istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Sonuç

Çölyak hastalığı tanısı olan erişkin hasta grubu sağlıklı populasyon ile kıyaslandığında sol ventrikül ve sol atriyum mekaniklerinde anlamlı bir bozulma olmadığı saptandı.

1-GENEL BİLGİLER

1.1 ÇÖLYAK HASTALIĞI

1.1.1 Tanımı ve Tarihçesi

Gluten sensitif enteropati olarak da bilinen Çölyak Hastalığı genetik olarak duyarlı kişilerde gluten içeren besin maddesinin sindirimi sonucunda ince barsak mukozasında hasar oluşumu ile karakterli bir malabsorbsiyon hastalığıdır. (1)

İlk olarak MÖ 1.yüzyılda, Kapadokyalı Aretaeus tarafından çölyak benzeri bir klinik durum tanımlanmıştır. Sprue ismi ilk olarak 18. yüzyılda Hollanda dilinde aftöz hastalık anlamına gelen spruw kelimesinden türetilmiştir. 1888’de Samuel Gee’ nin tez çalışması ‘On the Coeliac Affection’ ismini taşımaktadır ve bu çalışmada çölyak hastalığının birçok klinik özelliği tanımlanmıştır. Hastalığın bugünkü bilinen şekli ile tanımlanması önce Samuel Gee, ardından çölyak hastalığı ve gluten arasındaki ilişkinin bulunması Hollandalı çocuk doktoru Willem-Karel Dicke tarafından İkinci Dünya Savaşı sırasında olmuştur (2). Paulley tarafından 1954 yılında, villus atrofisi ve kript hiperplazisinin hastalığın tipik bulguları olduğu gösterilmiştir (3). 1960 yılında, Rubin tarafından hastalığın çocuklara özgü olmayıp, erişkinlerde de görülebileceği kanıtlanmıştır (4). Falchuk ve Stokes tarafından 1972 yılında, çölyak hastalığı ile HLA ilişkisi gösterilmiştir (5). Ferguson tarafından 1975 yılında, gliadine karşı ince barsakta hücrel immun yanıt gösterilmiştir. 1980’lerden sonra çölyak hastalığının patogenezindeki temel genetik, immun ve moleküler mekanizmalar daha iyi 5 anlaşılmaya başlanmıştır. 1992 yılında, MARSH histolojik sınıflaması geliştirilmiştir. Doku transglutaminazın otoantijen olduğu Dietrich tarafından 1997 yılında gösterilmiştir (6)

Tablo 1.1: Çölyak Hastalığında 20. yüzyılda oluşan bilimsel ilerlemeler

Muz diyeti ile hastalığın tamamen iyileştirilebildiğinin gösterilmesi. Haas, 1932 (1)
Buğdaygillerdeki “Gluten” ile hastalık ilişkisinin gösterilmesi. Dicke, 1950 (2)
Villöz atrofisinin ve kript hiperplazisinin hastalığın patognomonik bulgusunun olduğunun gösterilmesi. Paulley, 1954 (3)
Hastalığın çocuklara özgü olmadığı ve erişkinlerde de görülebileceğinin anlaşılması. Rubin, 1960 (4)
Ailesel yatkınlığın var olduğunun ilk kez gösterilmesi. Mac Donald, 1965 (5)
Çölyak hastalığının HLA ilişkili olduğunun gösterilmesi. Falchuk ve Stokes, 1972 (6, 7)

Gliadin'e karşı intestinal dokuda hücrel immün reaksiyonun gösterilmesi. Ferguson, 1975 (8)
HLA (Human lökosit antijeni)-DQ2 heterodimerinin esas HLA duyarlılık etkeni olduğunun gösterilmesi. Sollid, 1989 (9)
Histolojik sınıflama için sınıflama sisteminin geliştirilmesi. Marsh, 1992 (10)
Doku transglutaminaz enziminin oto-antijen olduğunun gösterilmesi. Dietrich, 1997 (11)
Deamidasyon yaparak doku transglutaminaz enziminin gluten peptitlerini daha antijenik hale getirdiğinin anlaşılması. Molberg, 1998 (12)

Hastalığın oldukça heterojen bir klinik tabloda ortaya çıkıyor olması hastalık tarihinin bu kadar uzun olmasına neden olmuş olabilir. Ayrıca esas tedavinin 1950'li yıllara dek gecikmesi de bu şekilde açıklanabilir. 1965 yılında hastalığın heterojen tabiatına ilişkin yapılan ilk çalışmada 3 hastalığın histolojik ağırlığının şiddetinden öte tutulan bağırsak segmentinin uzunluğunun en önemli etken olduğunu ileri sürmüştür (7). Bunun yanı sıra, etkilenmemiş olan ince barsak segmentlerinin ve kolon mukozasının var olan harabiyete ve ishal yapıcı mekanizmalara karşı geliştirdiği kompensasyon mekanizmaları da hastalığın ortaya çıkış zamanı, malabsorpsiyonun şiddetinin belirlenmesi ve klinik olarak kendini göstermesinin oluşmasında oldukça önemlidir. Bu nedenlerle heterojen bir hastalık olan çölyak hastalığı terimi yerine “gluten duyarlılık” teriminin kullanılması önerilmektedir (8). Gluten duyarlılığı olan bireylerde patofizyolojik anlamda çölyak hastalığı olarak tanımlanan klinik durumun ortaya çıkması için geçen latent dönemin süresinin en kısa olarak çocukluk çağında olmasından dolayı hastalık çocuklarda çok daha kolay tanı konulmaktadır. Bu latent dönem erişkinlerde daha uzun ve değişken olduğu için klinik belirti ve bulgular da anormallikler göstermektedir. İster çocukluk dönemi olsun isterse erişkin hayatta olsun, bazı tetikleyici nedenler harekete geçmeyi bekleyen immün sistemi uyarak patofizyolojik olarak var olan gluten duyarlılığının çölyak hastalığına dönüşmesine neden olmaktadır.

1.1.2 Epidemiyoloji

Daha önceleri prevalans oranı yaklaşık 1:5000 olarak bilinmekte ve bu nedenle daha nadir görüldüğü düşünülmekteydi (9). Bunun sebebide hesaplamaların hastalığın klasik prezentasyonuna dayanılarak yapılmasıdır. Oysaki günümüzde klasik prezantasyona çölyak hastalığının yalnızca bir formu olarak görülmektedir. Bu oranların artık ÇH buzdığının tepesini temsil ettiği ve hastaların çoğunun hafif ve sinsi semptomlarla kendini gösterdiği bilinmektedir. Taramada kullanılan serolojik testlerin yardımıyla son yıllarda epidemiyolojisi ile ilgili bilgiler değişmiştir (10). ÇH ile ilişkili antikörlerin pozitifliğine göre risk grubunda olmayanlarda yaklaşık 1:133 (11), risk grubundakilerde ise 1:100 gibi yüksek oranlar bildirilmektedir (12). ÇH ile ilişkili antikörlerin tespitini takiben ince barsak biyopsisi ile yapılan farklı çalışmalarda çok sayıda değişik popülasyonda prevalans %1 olarak bulunmuştur (9). ÇH için artmış risk taşıyan popülasyonlar tanımlanmıştır. Tip 1 diyabetli hastalar (13), otoimmün tiroit hastalıkları (14),

Çölyak hastalarının akrabaları (11,15), Turner Sendromlu hastalar (16) ve Down sendromlu hastalar (17) bunlardan bazılarıdır. Çoğu çalışma kadın/erkek oranını 2:1 olarak bildirmektedir ancak eşit oran bildiren çalışmalar da mevcuttur (18).

1.1.3 Patogenez

1.1.3.1 Çevresel Faktörler

ÇH çevresel tetikleyicinin (gluten) kesin olarak bilinmesi, hastalığın ortaya çıkışı için gerekli baskın HLA kalıtımı (DQ2 veya DQ8) ve TG'a (transglutaminazın) karşı oto antikorların hastaların %95'inden fazlasında saptanabilir olması nedeniyle diğer otoimmün hastalıklar içinde tektir (10). Gluten buğday ve karabuğday gibi tahıllar yanı sıra sos, sucuk, sosis, bira, ekmek ve ekmek ürünleri gibi işlenmiş besin maddelerinde de bulunur (1). Glütinin çölyak hastalığında hasar oluşturan parçasının kesin yapısı tam olarak bilinmemektedir. Buğday tanesinin öğütülerek ayrılan üç ana bileşeni vardır: dış kabuk ya da kepek, tohum ve endosperm. Beyaz un (endosperm) tanenin ağırlık olarak %70-72'sini oluşturur ve toksik komponentler içerir. Buğday endosperm proteinlerinin iki ana grubu vardır; prolaminler (etanolde çözünen parça) ve gluteninler. Farklı tahıllardaki prolaminlere verilen değişik isimler vardır; buğdayda gliadinler, çavdarda secalinler, arpada hordeinler, yulafta aveninler ve çölyak için toksik olmayan mısırdaki zeinler (18). Buğday proteinleri çözünürlük özelliklerine göre sınıflara ayrılır: gliadinler %40-90'luk etanolde çözünürken, gluteninler nötr sulu veya tuzlu solüsyonlarda ve etanolde çözünmezler (18). Hem gliadinler hem de gluteninler hastalığı aktive eden peptidleri içerirler (19). Gliadinler yüksek prolin ve glutamik asit içeriğine sahip prolaminlerdir. Elektroforetik olarak dört ana parçaya ayrılırlar: α -, β -, γ -, ω - gliadinler. Dört tip de toksik olarak düşünülmekle birlikte α -gliadin en patojenik olanıdır (20,21). Toksik gliadinler pro-ser-gln-gln ve gln-glngln-pro zincirleri içerirler (22,23). Gliadinler, gluteninler, hordeinler ve secalinler yüksek prolin ve glutamik asit içeriğine sahip olduğundan prolin endopeptidaz aktivitesinden yoksun gastrik, pankreatik ve bağırsağın fırçası kenar enzimleri tarafından tümüyle proteolitik sindirime dirençlidirler (24). A-gliadinin intestinal enzimler tarafından sindirimi sonucu oluşan 33-mer peptid CD4+ T hücreleri için güçlü stimulatördür (24,25) ve doku transglutaminazları tarafından deamidasyon için spesifik substrattır. Bu 33-mer peptid ÇH oluşturmeyen tahıl proteinlerinde mevcut değildir (1). Bu sindirime dirençli α -gliadin parçasının doku transglutaminazları tarafından deamidasyon için yüksek afinitesi olduğu ve altı kadar T hücre epitopu bulundurduğu gösterilmiştir (27). Farklı gluten peptidlerinin hastalığın seyrinde, bazı parçaların "toksik" diğerlerinin ise "immünojenik" olarak farklı davranış sergilediği bilinmektedir. Mukozal hasar oluşturabilen parçalar toksik, özellikle HLA-DQ2- veya DQ8- 'e özgü T hücre klonlarını uyarabilen parçalar immünojenik olarak tanımlanmaktadır (27). ÇH genetik olarak duyarlı kişilerde bir virüs, genellikle adenovirüs tarafından immun sistemin aktivasyonu ile de tetiklenebilir. α -gliadin adenovirüsün protein tabakası ile homolog bir amino asit bölgesi içermektedir. Çölyak hastalarında kontrol grubuna göre adenovirüs 12 enfeksiyon öyküsünün belirgin yüksek prevalansa sahip olduğu bildirilmektedir (28).

1.1.3.2 Genetik Faktörler

Genetik faktörler çölyak hastalığında genetik yatkınlık aile çalışmalarında gösterilmiş ve birinci derece akrabalar arasında toplumun geneline göre 20–30 kat daha artmış olduğu; ayrıca beyaz ırkta daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (29)

Farklı çalışmalarda çoğunluk %10 olmak üzere %5 ile %20 arasında birbirinden farklı risk oranları bildirilmektedir. Sonuçlar arasındaki bu farklılık popülasyonlar arasındaki genetik ve çevresel heterojenite yanı sıra çalışmalarda farklı tanısal kriterlerin kullanımı ile ilişkili olabilir (30). ÇH gelişimindeki genetik yatkınlığı destekleyen bulgulardan biri de ikiz çalışmalarıdır. Monozigot ikizlerde ÇH uyum oranı %75 iken dizigot ikizlerde %11'dir (31)

Bağırsakta immünolojik yanıtın oluşmasında Majör Histocompatibility Complex (MHC) antijenleri önemli rol oynar (32). HLA klas1 ve klas2 genleri 6. kromozom üzerinde bulunan MHC geninde lokalizedir. Çölyak hastalığı dâhil olmak üzere çok sayıda otoimmün hastalık HLA klas1 ve klas2 allelleri ile ilişkilidir. Çölyak hastalığı güçlü bir şekilde B8, DR3, DQ2 (DQA1*05/DQB1*02) ve DQ8 (DQA1*0301/DQB1*0302) HLA haplotipleri ile yakından ilişkili çok genli bir hastalıktır (33). Hastaların %90'ından fazlasında HLA DQ2 bulunur. Çok az hastada DQ2 yoktur. Bu hastalarda da genellikle genotip DR5/DR7'dir (33,34). Klinik olarak çölyak hastalığı tanısı almış 133 hastayı kapsayan bir çalışmada hastaların %93'ünde HLA DQ2, %98'inde DQ2 ya da DQ8 bulunmuştur. Histopatolojik bulguları çölyak hastalığı için tipik olmayan şüpheli olgularda HLA DQ2 ve DQ8 bakılmasının yararlı olabileceği düşünülmektedir. Ancak HLA genleri çölyak hastalığı için başlıca nedensel faktör değildir (34). Beşinci kromozomun uzun kolunda bulunan 5q31–33 lokusunun çölyak hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Diğer bir potansiyel bölge de 11q(19)'dur. (34-35) Tümer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 33 çölyak hastalığı olgusunda HLA A2 (%19), HLA B8 (%90) CW7 (%25), DR3 (%17), DR7 (%13) ve DQ2 (%34) arasında pozitif ilişki olduğu saptanmıştır. (36) Finlandiya'da 3654 çocuğu içine alan bir çalışmada çölyak hastalığı ile ilgili antikor pozitifliği olan 56 hastanın 37'sinde ince bağırsak biyopsisi ile çölyak hastalığı tanısı konmuş ve bunların 29'unda HLA DQ2, 6'sında HLA DQ8 ve 1 olguda da her iki HLA grubu birlikte bulunmuştur. Çölyak hastalığı için riskli grupların değerlendirilmesinde HLA tiplendirmesinin yapılması önemlidir.

1.1.3.3 İmmünolojik Faktörler

ÇH patogenezinde doğal ve adaptif immün yanıtın birlikte yer aldığı düşünülmektedir (8). Son yıllarda ÇH'de bağırsağın inflamatuvar yanıtı altında yatan anahtar basamaklarla ilgili bilgiler hızla artmıştır. Bu basamaklar: (I) buğday glutenindeki toksik proteinlere karşı doğal immün sistem aracılığıyla epitelin direk cevabı, (II) buğday gluten proteinlerinin doku transglutaminazı tarafından modifikasyonu, (III) HLA-DQ'nun toksik buğday proteinlerinin T hücrelerine sunumundaki rolü ve (IV) buğdaydaki toksik protein dizilimlerinin tanımlanmasıdır. Bu gelişmeler çölyak hastalığı tedavisinde glutensiz diet dışında yeni tedavi yöntemleri kullanıma olasılığını ilk kez ortaya koymuştur (37). Komplike olmamış ÇH'de iki ana İEL alt grubu etkilenir.

Büyük çoğunluğu oluşturan alfa beta TCR taşıyan CD8 pozitif İEL'ler aktif ÇH'de artarlar ve adaptif immün yanıt ile ilişkilidirler. $\gamma\delta$ TCR taşıyan diğer İEL alt grubu antijen tanımak için HLA ekspresyonuna gerek duymaksızın epitelyal strese yanıt verdiği için doğal immün yanıt ile ilişkilidir (38,39). Latent ÇH'de villöz atrofi oluşmadan artmaya başlarken diet tedavisinden yıllar sonra bile artmış sayıda bulunduklarından latent ÇH'nin mukozal belirteci olarak düşünülürler (38). Adaptif T hücre yanıtında patogeneze üç faza ayrılarak incelenebilir: 1- luminal ve erken mukozal olaylar, 2- patojenik CD4+ T hücrelerin aktivasyonu, 3- doku hasarına yol açan olaylar. İlk faz gluten alımıyla başlar. Gluten peptidlere parçalanırken prolin endopeptidaz enzimi yokluğu nedeniyle sindirim sonucunda prolin ve glutaminden zengin büyük gluten peptidleri açığa çıkar. ÇH'ye yatkınlık oluşturan HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 kodlayan allellere sahip olsa da popülasyonun yaklaşık %99'unda ÇH gelişmezken HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 pozitif olup genetik ve/veya immünolojik faktörler ve/veya çevresel etkenler nedeniyle ÇH için artmış hassasiyet gösteren kişilerde bu gluten peptidleri ÇH ile sonuçlanan bir dizi immünolojik olayı başlatır (40). Kısmen parçalanmış gluten peptidlerinin ince barsak epiteliinden girerek lamina propriaya nasıl geçtiği tam olarak belirlenememiş olmakla birlikte hasarlı epitelyal hücre tabakası sayesinde parasellüler geçiş, transepitelyal geçiş ve/veya dentritik hücreler tarafından peptidlerin tutulumu gibi yolların burada rol oynadığı düşünülmektedir (40). Gastrointestinal enfeksiyonlar gibi barsak geçirgenliğinde değişiklik yapan stres faktörlerinin lamina propriaya geçişi kolaylaştırdığına dair görüşler mevcuttur (41). Glutene karşı doğal immün cevap da geçirgenlik artışına yol açacak mukozal değişiklikleri oluşturabilir (5). Nötral gluten peptidleri lamina propriada TG2 tarafından deamidasyon yoluyla negatif yüklü glutamik asitlere dönüştürülür. HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 molekülleri eksprese eden antijen sunan hücrelerin (APC) negatif yüklü bu deamide peptidlere artmış afinitesi vardır (42). İkinci fazda bu immünojenik peptidler dentritik hücreler, makrofajlar veya B hücreleri gibi antijen sunan hücrelerce lamina propriadaki gluten spesifik CD4+ T hücrelerine sunulurlar (40,43). Bu bağlanma CD4+ T hücrelerinin güçlü aktivasyonuna yol açar. Üçüncü fazda bu aktivasyon sebebiyle proinflamatuvar sitokinlerin salınımıyla ekstrasellüler matriks ve bazal membran hasarı oluşturacak metalloproteinazların salınımı için sitotoksik T hücreleri ve fibroblastlar uyarılır. Ayrıca aktive T lenfositler karakteristik mukozal lezyon oluşturmak üzere sitotoksik Fas ligand ve granzim gibi moleküller salgılatarak enterosit apoptozisini harekete geçirirler. Bunların yanı sıra B lenfositlerin spesifik antigliadin ve anti-doku transglutaminaz antikollarını üretecek plazma hücrelerine diferansiyasyonu indüklenir (27). Doğal immün cevap bir sitokin olan interlökin (IL)-15'in merkezinde gerçekleşen intraepitelyal lenfositler, enterositler ve dentritik hücrelerin aracılık ettiği bir süreçtir (44). Enterositler ve dentritik hücreler tarafından üretilen IL-15'i gluten peptidlerinin indüklediği düşünülür. IL-15 enterositlerde bulunan bir stres molekülü olan MICA'nın (MHC class related chain protein A) ve İEL'lerde bulunan doğal öldürücü (natürel killer) reseptörü olan NKG2D'nin ekspresyonunu uyarır (37). Artmış İEL sayısı aktif ÇH için tipik bir bulgudur. İEL'lerin büyük çoğunluğu $\alpha\beta$ + T hücre reseptörü (TCR) taşıyan CD3+/CD8+ lenfositlerdir, az miktarda ise $\gamma\delta$ + TCR taşıyan lenfositlerdir (37). Bu lenfositler ile stres molekülü MIC ve HLA-E molekülü eksprese eden

epitelyal hücrelerin etkileşimi IFN- γ ve epitelyal hücre ölümüne katılan sitotoksik moleküllerin salınımıyla sonuçlanır (43).

1.1.3.4 İntestinal Bariyer Fonksiyonun Rolü

Barsak epiteli, insan vücudundaki en geniş mukozal yüzeye sahip olan bölgedir. Gastrointestinal sistem, bilinen fonksiyonlarının dışında, barsak epitelindeki bariyer mekanizması ile dış ortam ve gastrointestinal mukoza arasında makromoleküllerin geçişini sağlamaktadır (45). İntestinal epitelyal bariyer, bağırsakların kendinden olmayan antijenlere karşı geliştirdiği tolerans ve immunojenik reaksiyonlar arasındaki dengeyi sağlamaktadır. Bunu hücreler arası ve paraselüler bölgedeki antijen trafiğini düzenleyerek sağlamaktadır. İntestinal epitelin geçirgenliği, interselüler sıkı bağlantıların (tight junctions) düzenlenmesine bağlıdır. Sıkı bağlantıların geçirgenliğini geri dönüşümlü olarak düzenleyen zonulin molekülünün keşfi ile beraber, intestinal bariyer fonksiyonların hasta ve sağlıklı bireylerde nasıl düzenlendiğine dair birçok karanlık nokta aydınlatılmaya başlanmıştır (46). Zonulin sıvıların, makromoleküllerin ve lökositlerin kan ve intestinal lümen arasındaki geçişlerinde rol almaktadır. Bir diğer önemli fonksiyonu da proksimal bağırsaklarda mikroorganizmaların kolonizasyonuna karşı koruyucu görev almasıdır (47). Çölyak hastalığının erken dönemlerinde, muhtemelen intestinal lümendeki gliadin molekülünün uyarıcı etkisi ile zonulin upregülasyonuna bağlı olarak sıkı 9 bağlantılar açılmakta, intestinal bariyerden gliadin geçişi gerçekleşmekte ve daha önce de bahsedildiği üzere, gliadinin proinflamatuvar mekanizmaları devreye sokması ile ciddi intestinal hasar meydana gelmektedir (48-49). Glutensiz diyetle birlikte, serum zonulin düzeyleri düşmekte ve bağırsaklarda bariyer fonksiyonları normale dönmektedir. Bu da çölyak hastalığında bariyer fonksiyon bozukluğunun patogenezdaki rolünü desteklemektedir.

1.1.4 Klinik Prezantasyonlar

Tipik Form: Klasik malabsorbsiyon bulgularının görüldüğü gluten sensitif enteropatinin tüm özelliklerine sahip formudur. Serolojik olarak endomisyal ve tTG antikor pozitifliği ve tanısal biyopsileri vardır. Bu form genellikle genç hastalarda görülür (1).

Atipik Form: Boy kısalığı, anemi, infertilite gibi atipik manifestasyonların görüldüğü gluten sensitif enteropati olgularıdır (1).

Latent Form: Normal ince barsak villöz yapısına sahip biyopsisi olup daha sonra villöz atrofi gelişen hastaları kapsar. İki varyant tanımlanmıştır. Biri çocukluk çağında ÇH tanısı almış ve glutensiz diyetle tamamen düzelmiş hastalardır. Bunlarda normal diyetle başlansa bile hastalık latent olarak kalır. Diğeri ise daha önce gluten alırken normal biyopsiye sahipken daha sonra tipik ÇH bulguları gösteren hastalardır. Latent durumdan aktif duruma geçişi sıklıkla besin yetersizlikleri, tümör etkisi veya komplikasyonu ya da enfeksiyonlar, çevresel değişiklikler, cerrahi, travma veya gebelik gibi fizyolojik stresler tetikler. Bu hastalar anormal jejunal geçirgenlik ve yüksek seviyelerde antiendomisyal antikora sahiptirler. Bu hastaların biyopsilerinde villöz değişiklikler bulunmazken artmış sayıda İEL varlığı saptanabilir (1).

Potansiyel Form: Bu grup hastaların biyopsisinde karakteristik değişikler saptanmaz ancak hastalarda karakteristik serolojik özellikler bulunur. HLA-DQ2 bu hastalarda çok daha sık pozitifdir ve hastalar sıklıkla ÇH olan birinci derece akrabaya sahiptir (1).

Sessiz Form: Serolojik otoantikörleri pozitif ve tanısal biyopsiye sahip (1), gastrointestinal semptomları ya hiç olmayan ya da olduğu takdirde belirgin olmayan hastaları kapsar. Ancak hastalar diğerk barsak dışı semptomlar gösterebilir (50).

Dirençli (Refractory) Form: En az altı aylık katı glutensiz diete yanıt vermeyen şiddetli, semptomatik, intestinal atrofiye sahip hastalardır (1)

Gee tarafından yapılan ilk ÇH tanımlaması çoğunlukla 1-5 yaş arası çocuklarda gelişen steatore ve kaşeksi şeklindeydi. 40 yıl süre içinde ÇH klinik bulguları değişmiş, çok daha hafif bulgularla seyreden vakalar tanımlanırken Gee tarafından tanımlanan hastalığın en uç formuna nadir olarak rastlanmaktadır (51). Bu durum özellikle uygun biyopsi ve serolojik testler gibi tanı koymada ulaşılan yeni gelişmelerin yardımıyla daha önceleri atlanan vakaların tanı alması ya da bebeklerin beslenme alışkanlıklarının değişimi ve yetişkinlerde sigara kullanımı (37) gibi bazı çevresel faktörlere bağlı olarak hastalığın kendi doğasının değişime uğraması nedeniyle olabilir (51). ÇH herhangi bir yaşta tanı alsa da çoğunlukla ya erken çocukluk döneminde (9-24 ay arası) ya da yaşamın üçüncü veya dördüncü dekatında ortaya çıkar. Diare, steatore, kilo kaybı, bitkinlik ve anemi ile karakterli “klasik” gastrointestinal malabsorbsiyon sendromu şiddetli olgularda görülebilirse de çoğu hasta ya hiç semptom göstermez ya da karında rahatsızlık hissi, şişkinlik, hazımsızlık gibi daha hafif semptomlar veya barsak dışı semptomlar gösterebilir (52). İleri dekatlarda atipik prezentasyonlar çok daha sık görüldüğünden ÇH artık yalnızca gastrointestinal sisteme özgü bir hastalıktan ziyade multisistemik bir hastalık olarak değerlendirilmektedir (53) Çocuklarda semptomlar genellikle doğum sonrası 6. aylarda, tahıl alımına başladıktan sonra ortaya çıkar. Semptomlar ilk atak yaşına bağlı olarak değişir. Küçük çocuklarda büyüme geriliği, diare, kusma, kas güçsüzlüğü, abdominal distansiyon, karın ağrısı ve ara sıra konstipasyon görülür. Büyük çocuklarda ise anemi, rikets, boy kısalığı, dental enamel bozukluklar, düşük okul performansı ve davranış bozuklukları şeklinde semptomlarla karşılaşılabilir (54). Yetişkinlerde en sık semptomlar karın ağrısı, kronik diare ve demir eksikliği anemisidir (DEA). Diare hastaların %50’sinde bulunmayabilir, steatore ise daha az sıklıkla (%40) eşlik eder ve hastalığın şiddetiyle ilişkilidir (54).

1.1.5 Tanı

Hastalık ile ilgili bilgilerin gelişimiyle birlikte son 30 yıl içinde ÇH için tanı kriterleri çok değişiklik göstermiştir. 1970 ESPGAN (European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition) kriterlerine göre kesin tanı için üç ayrı biyopsi gerekmektedir. Bunlar; glutenli diet alımı sırasında alınan ilk biyopside anormal mukoza izlenmesi, glutensiz diet sonrası biyopside yapısal düzelmenin görülmesi ve diete tekrar gluten eklenmesinden sonra alınan biyopside mukozada bozulmanın izlenmesiydi. Bu kriterler 1990 yılında revize edilmiş ve glutensiz diete

tam yanıt ile birlikte karakteristik ÇH lezyonları içeren tek biyopsi tanı için yeterli bulunmuştur (51,54). Glutensiz diete yanıt veren, tanı esnasında ise pozitif olan seroloji (anti-gliadin, anti-retikülin, anti-endomisyum) tanıyı destekleyici olarak kabul görmüştür (51). Tekrar biyopsisi şüphe halinde, benzer morfolojik değişiklikler yapan antitelerin ekartasyonu için gerekebilir (54).

ÇH tanısı için pratikte şu zincir takip edilir: semptomlara, belirtilere, ilişkili hastalıklara bağlı olarak veya asemptomatik kişilerde tarama esnasında klinik şüphe → pozitif seroloji → ince barsak biyopsisi → glutensiz diete yanıt (21). Tedavi edilmeyen ÇH artmış morbiditeye yol açtığından doğru tanı önemlidir. Genel popülasyonda tarama yapılması tartışılmış ancak herhangi bir ülkede henüz bu yönde başlayan bir sağlık programı bilinmemektedir (55)

1.1.6 Serolojik Testler

ÇH’de serolojik testlerin klinisyen tarafından pratikte kullanımı çok yararlıdır. Düşük ya da orta derecede ÇH olasılığı olan hastalar biyopsi alınması yerine serolojik olarak taranabilir. Ancak popülasyonda geniş çaplı taramaya gerek yoktur, riskli hasta grubunun taranması gereklidir (56). Serolojik testler aynı zamanda hastaların glutensiz diete uyumunu takip etmek için de yararlıdır (54). ÇH serolojik kanıtın olmadığı durumlarda da ortaya çıkabilir. Total villöz atrofidan daha hafif lezyona sahip hastalar daha az oranda antikor pozitivitesine sahiptir. Serolojik test ve biyopsi öncesi hastanın diyetten gluteni çıkarmamış olması gereklidir. Pozitif serolojik test tek başına ÇH tanısı için yeterli olmamakla birlikte tek negatif serolojik marker sonucu hayat boyu ÇH’yi ekarte ettirmez. Gluten alımı azalınca serolojik test seviyeleri de düşer. Örneğin, günlük gluten alımı 2 grama yakın olan Çölyak hastalarının %80’inde endomisyal antikorların negatif olduğu görülmüştür (54). Klinikte rutin olarak kullanılan serolojik testler IgA ve IgG izotipinde antigliadin antikorları (AGA IgA ve IgG) ve IgA izotipinde antiendomisyal antikorlardır (AEA). Bunlar içinde AEA, sensitivite ve spesifitesi en fazla olması nedeniyle en güvenilir olanıdır (57). Serolojik testlerin spesivite ve sensitiviteyi Tablo 2.4’de karşılaştırılmıştır. Gliadin, ÇH’de güçlü humoral cevap oluşturan, glutenin alkolde çözünür kısmıdır. Gliadinin hem IgA hem de IgG alt grup antikorları ÇH tanısı için adjuvan olarak kullanılmışlardır (54). IgA ve IgG AGA genellikle ELİSA yöntemi ile değerlendirilir (57). ÇH için spesivitelerinin olmayışı ve yeni testlerin gelişimi nedeniyle klinik olarak artık kullanılmamaktadırlar. Glutensiz diete yanıtı takip etmek için kullanılabilirler. İnflamatuvar barsak hastalığı, peptik ülser, gastroözefajial reflü ve gastroenterit gibi çeşitli gastrointestinal hastalıklarda yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilir (54). Endomisyum insan ve maymun dokularında kollajenöz matrikste bulunan bir bağ doku proteindir (54). Endomisyumda hedef antijen doku transglutaminazdır (58). Önceleri maymun özefagusundan elde edilen kitler kullanılmışsa da daha sonra geliştirilen insan umbilikal kord dokusundan elde edilen kitler daha sensitif ve villöz atrofiyle uyumlu sonuçlar vermiştir (59). IgA EMA neredeyse %100 sensitif ve spesifik olması nedeniyle tedavi edilmemiş çölyak hastalarında en iyi immünolojik marker olarak düşünülmektedir (60). Ancak bu test büyük çaplı tarama için subjektif, kullanışsız, zaman alıcı ve pahalıdır. Asemptomatik hastalarda tarama testi olarak kullanılması hastalığın prevelansının daha düşük saptanmasına yol açabilir (61). Antikor seviyesi glutensiz diete başlandığında azalır ve tedavi görmüş hastalarda saptanamayacak dereceye kadar düşebilir (1).

Ayrıca selektif IgA eksikliği çölyak hastalarında genel popülasyona göre daha sık görüldüğünden bu hastalarda IgA EMA testi yetersizdir ve ince barsak biyopsisi gerekir (62). tTG hasarlanmış epitelden salınan sitozolik bir proteindir (54). EMA tarafından tanınan otoantijenin tTG olduğu saptanmıştır (54,55). Guinea pig veya insan tTG antijenleri içeren kitler kullanılarak yapılan ELİSA yöntemiyle IgA ölçümü yapılabilmektedir (54). İnsan rekombinant tTG'si kullanılarak yapılan testlerin daha doğru sonuçlar verdiği görülmektedir (63). IgG'ye dayalı tTG testlerin ileride geniş çapta kullanım bulacağı ve IgA ile ilişkili ÇH tanısında yardımcı olabileceği düşünülmektedir (54). Hem EMA'nın hem de tTG'nin 2 yaş ve altı çocuklarda sensitiviteyi yetişkinlere oranla daha düşüktür (1). tTG testinin kullanımının avantajı EMA kullanımında karşılaşılan yüksek maliyet, fazla zaman gerektirmesi, maymun özefagusu kullanımı ve immunfloresan analizin subjektif yorumu gibi olumsuzlukları ortadan kaldıran ELİSA yöntemiyle değerlendirilmesidir (54).

1.1.7 Endoskopik Bulgular

ÇH'de villöz atrofiyi gösteren dört endoskopik işaret tanımlanmıştır: duodenal Kerkring's foldlarında kayıp ya da küçülme, mozaik mukozal patern, duodenal foldlarda taraklanma bulgusu ve mukozada mikronodüler patern (64). Bunlara ek olarak damarlanma artışı da görülebilir (1). Bu işaretler endoskopiste ne zaman biyopsi alması gerektiği hususunda yardımcı olur. ÇH tanısında bu işaretlerin sensitivitelerinin %47-%100 arasında olduğu bildirilmektedir. Aralığın bu kadar geniş olması villöz atrofi hafif şiddette olduğu olgularda endoskopik belirteçlerin bulunmayışıdır. Bu nedenle biyopsi alınmayan endoskopik değerlendirmeler ne tanıyı doğrular ne de ekarte ettirir. Endoskopik belirteçler bulunduğunda ise %92-100 arasında yüksek spesifiteye sahiptir (64). Yine de Crohn hastalığı gibi duodenumu tutan hastalıkların da benzer bulgular gösterebileceği akılda tutulmalıdır. Kapsül endoskopi çalışmaları hastalığın makroskopik yayılımını ve komplikasyonlarını değerlendirmede yardımcıdır. "Double balloon enteroscopy" ince barsak boyunca biyopsi alımını mümkün kıldığından özel durumlarda etkin bir araç olarak kullanıma girmiştir ve böylece kapsül çalışmaları ile daha önce gözden kaçan patolojik değişiklikler saptanabilmektedir (65).

1.1.8. Çölyak Hastalığında Histopatoloji

ÇH tanısında olmazsa olmaz ölçüt mevcut değişikliklerin histopatolojik olarak gösterilmesi gerekliliğidir. Bu değişikliklerin saptanması için gereken intestinal doku örnekleri standart üst endoskopik biyopsi yöntemlerinin yanı sıra, enteroskopi, kapsül biyopsi (cross-by kapsülü) veya cerrahi olarak (nadiren başvurulur) elde edilir. Karakteristik olarak proksimal intestinal mukozal değişiminin gösterilmesi yeterlidir. İnce barsaklarda distale doğru ilerledikçe lümenal antijenik uyarı derecesinin ile doğru orantılı olarak histopatolojik bulguların da şiddeti azalmaktadır. Çok şiddetli hastalık tutulumunda ise ileumda bile tipik bulgulara rastlanmaktadır. Tipik bulgular arasında; total veya parsiyel villus atrofi, elonge kriptler, kriptler içerisinde mitotik indeksin artmış saptanması, artmış intraepitelyal lenfositler, lamina propria artmış plazma hücreleri ve diğer epitelyal hücre anormallikleri sayılabilir. 1992 yılında Marsh tarafından tanımlanmış olan

sınıflama sistemi halen günümüzde en geçerli sınıflama sistemidir. Buna göre, Marsh 1 ile 3 (M1–3) arasında 3 ana evre sayılmaktadır

1. İnfiltratif evre: Bu evrede mukozal yapı tamamen normaldir ancak lükta artmış lenfosit hakimiyeti (IEL: İntraepitelyal lenfositler) 100 enterosit için >20 IEL olması ile tanımlanır.

2. Hiperplastik Evre: Bu evrede infiltratif lezyon bulgularına kriptlerde hiperplazi izlenir.

3. Destrüktif Evre: Bu evrede M-2'ye ilave olarak belirgin villus atrofisi kendi içerisinde 3 alt gruba ayrılır: 3-A: Parsiyel villus atrofisi 3-BSubtotal villus atrofisi, 3-C: Total villus atrofisi.

Histopatolojik bulguların değerlendirilmesinde ise birkaç önemli nokta mevcuttur. Mukoza her zaman atrofik değildir. İleri evre ÇH olgularında kript hiperplazisi inflamatuvar infiltrat nedeni ile mukozanın normalden daha kalınlaşmış olmasına neden Kriptlerdeki uyarılmış aktivite nedeni ile normalde kript tabanındaki üçte birlik kesimde gözlenen kript hücre proliferasyonu kript yüzeyine dek ulaşabilir. Kript hücrelerinin normalde tabandan yüzeye olgunlaşma süresi 3–5 gündür. Bu süre ÇH'de Kript hücrelerinin ÇH'de 1–2 güne dek şiddetli inflamatuvar aktivite nedeni ile kript apseleri ve mukozal hasarlaşıma neticesinde ülserler gözlenebilir. Ülserler ile ilgili en önemli ve unutulmaması gereken nokta da ülserli ÇH olgularının ülser olmayan ÇH olgularına göre enteropati ilişkili T-lenfoma risklerinin oldukça artmış olmasıdır. Bazal membran aynı "kollajenöz sprue" hastalığında olduğu gibi oldukça kalınlaşabilir ve bu hastalığı taklit edebilir. Kalın bir bazal membran kötü diyet yanıtı ve dirençli hastalık için önemli bir belirteçdir. Ayrıca, M4 evresi de bazı yayınlarda tanımlanmaktadır. Bu çok nadir görülen bir evredir. Bu evrede mukozaya tamamen atrofiktir (villus ve kript görülemez, sadece kronik bir inflamatuvar infiltrat görülür). M4 evresinin çok dirençli ÇH göstergesi olduğu ve enteropati ilişkili prelenfoma evresi olduğu kabul edilmektedir (66). Son olarak, destrüktif lezyonda görülen (M-3A, B, C) değişik derecelerdeki villus atrofisi ayrıca; ciddi giardiyazis, kronik intestinal iske mi, graft-versus-host hastalığı, tropikal sprue, immünglobulin eksikliği başta olmak üzere bütün immün yetersizliklerde görülebileceği hatırlanmalıdır.

1.1.9 Çölyak Hastalığı ile Birlikte Görülebilen Hastalıklar

Çölyak hastalığı pek çok hastalıkla birlikte görülebilir. (67) Neden sonuç ilişkisi çoğu durumda açıklanamaz. Ortak genetik faktörler (HLA-B8-DR3 haplotipi gibi) ve otoimmünite genellikle sorumlu tutulmaktadır (68). Hastaların %30'undan fazlasına başka bir otoimmün hastalık eşlik etmektedir (69). Ventura ve arkadaşları çölyak hastalığında otoimmün hastalıkları kontrol grubuna oranla oldukça yüksek bulmuşlardır (%14) ve otoimmün hastalık riski gluten alımı olduğu sürece artmaktadır (70). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında tiroid hastalığı ve tip 1 diyabet sıklığı %3–8 arasındadır. (69-71) Diyabetik hastalarda ve açıklanamayan ishal ve hipoglisemi atakları olan insanlarda çölyak hastalığı akla gelmeli ve hastalığa özgü antikor taramaları yapılmalıdır. Ayrıca nadiren Addison hastalığı, kronik otoimmün hepatit, primer bilier siroz ve sistemik lupus eritematozus (SLE), Sjögren sendromu, polimiyozit gibi kollajen doku hastalıkları, IgA nefropatisi ve interstisyel akciğer hastalığı ile çölyak hastalığı birlikteliği bildirilmiştir (72, 73-74). Yapılan

bir araştırmada çölyak hastalığı ve onların birinci derece akrabalarında otoantikor pozitifliği yaygın bulunmuştur. Çalışmada 56 çölyak hastası ve onların birinci derece akrabalarından 118 kişi taranmış, tüm serum örneklerinde EMA, antinükleer stoplazmik antikor (ANCA), antidüz kas antikor (SMA), antimikrozomal antikor (AMA), antinükleer antikor (ANA), böbrek karaciğer mikrozomal antikor (LKM), parietal hücre antikor (PCA), antitiroid mikrozomal antikor (TMA) çalışılmıştır. EMA çölyak hastalarının %100'ünde, birinci derece akrabaların %16,1'inde pozitif saptanmıştır. Akrabaların %17,8'inde, çölyak hastalığı olan hastaların %25'inde TMA, ANA ve PCA otoantikorlarından en az 1'i saptanmıştır (73). Glutensiz diyet ile otoimmün hastalık ve otoantikor gelişim riskinin azaldığı belirtilmiştir.

1.1.10 Çölyak Hastalığında Kardiyak Tutulum

1.1.10.1 Artmış Vasküler Tromboz

Vasküler tromboz ve trombotik olay sayısındaki artışta genelde rekürren ve multiple lokalizasyonda izlenir. (75-76) Trombofili artmış homosistein ve azalmış protein S folat ve vitamin b2 düzeyleriyle ilişkilidir. (77-78) ayrıca kronik diarenin getirdiği dehidratasyonda trombotik riski artırır. (79) Bazı hastalarda gastrointestinal semptomlar olmaksızın cerebral venoz sinus trombozu görülebilmektedir. (80) Bu açıdan tromboz ile gelen genç hastalarda ayırıcı tanıda çölyak hastalığının da göz önünde bulundurulması gerekir. (81)

1.1.10.2 Stroke

Çölyak hastalarında stroke riski artmıştır ve genelde rekürren olmaya eğilimlidir. (82) asemptomatik hastalarda bile stroke ve transient iskemik atak görülebilir. (83) Bu açıdan stroke geçirmiş özellikle genç hastalarda gastrointestinal semptomlar olsun ya da olmasın çölyak hastalığı akla gelmelidir. (84)

1.1.10.3 Perikardiyal Efüzyon

Çölyak hastalarında perikardiyal efüzyon insidansı artmıştır ve genelde asemptomatik seyreder. (85) perikardiyal efüzyona predispoze eden faktörler kandaki yüksek antikor miktarından kaynaklanan damar disfonksiyonu selenyum eksikliği bozulan immüne dirençten dolayı artmış viral enfeksiyon sıklığı ve vücudun toksik radikalleri elimine edebilme yeteneğinin azalması olarak sıralanabilir. (86-87). Glutensiz diyet ve demir desteği tedavisi sonrası perikardiyal efüzyon genelde azalır. (85-88)

1.1.10.4 Miyokardit

Otoimmün miyokardit çölyak hastalığının komplikasyonlarından biri olarak izlenebilir. (89). Tedavi almayan çölyak hastalarında kalp kası fiberleri floresan tekniklerle incelendiğinde güçlü floransan boyanma miyokarda tıpkı gastrointestinal sistemde izlenen otoimmün hasardan görülebildiğini kanıtlamıştır. (90) Bu hastalarda glutensiz diyet ve immünsupresyon efektif tedavi

modaliteleridir. Tüm bu nedenlerden dolayı nedeni bilinmeyen miyokardit vakalarında çölyak hastalığının da taranmış olması büyük önem arz etmektedir. (91)

1.1.10.5 Kardiyomiyopati

Çölyak hastalarında görülen kardiyomiyopati genelde mortal seyirlidir ve kardiyoloji ve gastroenteroloğun birlikte hareket ettiği multidisipliner bir yaklaşımla tedavi edilmesi gerekir. (92-93) dilate kardiyomiyopati hastaları incelendiğinde daha yüksek çölyak prevalansı izlenmiştir. Nakil gerektirebilecek düzeyde ileri derece kardiyomiyopati görülebilir. Ayrıca bu hastaların yakınlarında da dilate kardiyomiyopati sıklığının artmış olduğu otoimmün mekanizmayı destekler niteliktedir. (94-95) bu hastalardan alınan miyokard örneklerinin elektrophoretik incelemelerinde görülen aktin filamatlerinin kaybı aynı enterositlerin mikrovilluslerinde görülen değişikliklere benzer niteliktedir. (96)

Çölyak hastalarında görülen kronik inflamasyona sekonder akselere ateroskleroz nedeniyle İskemik kardiyomiyopati görülebilir. Bu hastalarda kardiyomiyopatinin progresyonunu önlemek açısından glutensiz diyet hayatı öneme sahiptir. (97-98) glutensiz diyet sonrası hastalığın progresyonunda gerileme ve hastaların kardiyak performanslarında belirgin düzelme izlenmiştir. (99)

İdiopatik kardiyomiyopati hastalarında gastrointestinal semptomlardan bağımsız olarak serolojik testlerle çölyak taraması yapmak gereklidir. (93)

1.1.10.6 Miyokard Enfaktüsü

Genç çölyak hastalarında spontan koroner diseksiyon ilişkili akut miyokard enfaktusu görülebilir. (100) ayrıca genel popülasyonla kıyaslandığında enfaktüs sonrası mortalite oranları çölyak hastalarında daha yüksek bulunmuştur. Çölyak hastalarında mezenterik infarkt nadir de olsa görülebildiğinden klinisyenlerin göz önünde bulundurması gereken bir antitedir. (101)

1.1.10.7 İskemik Kalp Hastalığı

Çölyak hastalarında klasik risk faktörlerinin olmadığı durumlarda bile iskemik kalp hastalığı ve kardiovasküler mortalitenin arttığı izlenmiştir. (102-103) bunun altındaki en büyük sebep ise çölyak hastalarında görülen kronik inflamatuvar süreçtir. Bu hastalarda glutensiz diyet sonrası iskemik kalp hastalığında anlamlı azalma izlenmiştir. (104-105)

1.1.10.8 Ritim Bozuklukları

Kontrollerle kıyaslandığında tedavi almamış çölyak hastalarında interatriyal intraleft atriyal ve intraright atriyal ileti defektleri artmıştır. (106) ayrıca Tp-e interval, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları da artmıştır. (107) çölyak hastalarında atriyal fibrilasyon prevalansı normal topluma göre daha yüksek izlenmektedir.

2. KARDİYAK MEKANİKLERİN EKOKARDİYOĞRAFİK TEKNİKLERLE KANTİTATİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Ekokardiyografik görüntüleme, içeriğinin doğal dinamiklere dayanması nedeniyle, kardiyak mekaniklerin değerlendirilmesi açısından en ideal yöntemdir. Bu nedenle yıllardır, kalbi dinamik olarak görüntülememizi sağlayan tek modalite olma özelliğini korumaktadır. Son yıllarda, araştırmacılar ve ultrasonik görüntüleme ekipmanları, kardiyak mekanikleri daha kompleks analiz edebilen otomatik teknikler üzerinde çalışmaktadır. Geçtiğimiz dekadda, bu türden bazı teknikler üzerinde çalışılmış ve analiz edenlerin tecrübelerine dayanarak, tekrarlayan ölçüm sonuçlarının fazlaca değişkenlik göstermesinin en önemli sorun olduğu saptanmıştır. Dünyanın bazı yerlerindeki ekokardiyografi uzmanları, bu modaliteleri tamamen benimseyip klinik rutinlerine dahil ederken, diğer yerlerde bu uygulamalar, araştırmalar ve yeni klinik uygulamalar bulmaya yönelik yapılan çalışmalar ile sınırlı kalmıştır. Bu tekniklerden özellikle ikisi ekokardiyografinin araştırma alanında önemli bir yer tutmuştur. Bunlar;

- 1) Doppler temelli doku hızı ölçümleri, (sıklıkla doku doppler veya myokardiyal doppler olarak adlandırılır)
- 2) Yer değiştirme temeline dayanan, spekle tracking ölçümüdür.

Her iki ölçüm de myokardiyal fonksiyonun birçok karakteristik özelliği temel alınarak türetilmiştir. Bu verilerin amacı son zamanlarda, doku doppler, spekle tracking yöntemi ve hem de back-scatter analizlerini birleştirip, bölgesel myokardiyal dinamiklerin görüntü temelli analizi kullanılarak, myokardiyal fonksiyonun kantitatif değerlendirilmesine odaklanmaktır.

2.1. Terimler ve Tanımlamalar:

2.1.1 Miyokard Fonksiyonlarının Temel Özellikleri;

- **Yer Değiştirme (d):** Bir nokta veya kardiyak yapının, ardışık iki frame arasındaki yer değiştirmesi gibi, net olarak belirlenebilen bir mesafe ölçümü olarak tanımlanır. Yer değiştirme mesafesi santimetre cinsinden ölçülür.
- **Hız (v):** Her bir zaman dilimindeki yer değiştirmeyi gösterir. Bölgesel olarak, özelliklerin ne kadar hızlı değiştiği hesaplanır ve her saniye için santimetre cinsinden ölçülür.

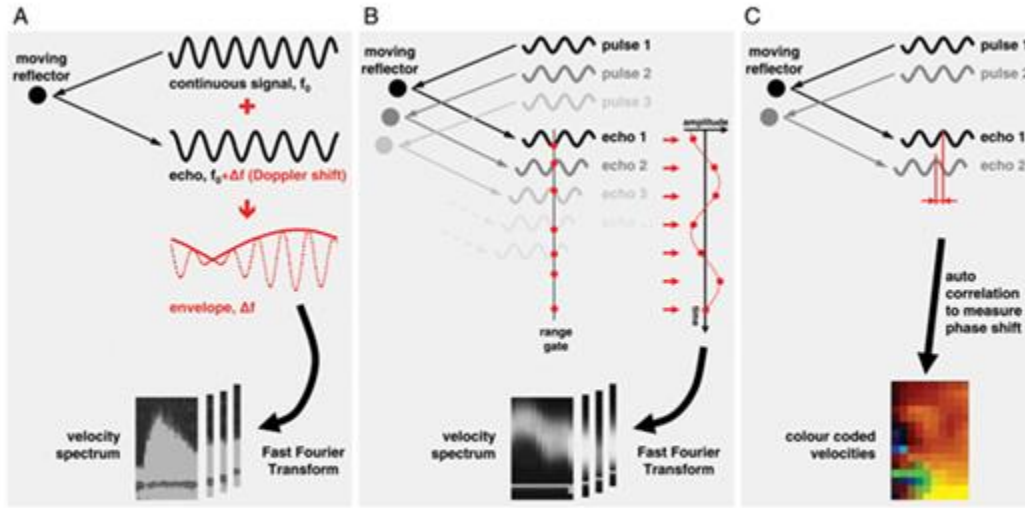
- **Strain (e):** Miyokardiyal segment uzunluğunun fraksiyonel değişimi olan, myokardiyal deformasyonu tanımlar. Strain analizinin birimi yoktur ve genellikle yüzde olarak ifade edilir. Strain analizi sonucunda, uzmayı ve kısalmayı yansıtan, pozitif ve negatif değerler elde edilebilir. En basit olarak, tek boyutlu değerlendirmede, 10 cm'lik alanın 12 cm'e uzaması %20 pozitif strain anlamına gelmektedir.
- **Strain Rate (SR):** Strain hızının değişim oranıdır ve genellikle 1/sn veya sn^{-1} olarak ifade edilir.

Yer değiştirme ve hız birer vektördür ve yönleri vardır. Bu nedenle, x, y ve z eksenlerinde, farklı uzaysal komponentleri değerlendirebilen bu yöntemle, kardiyak mekaniklerin karakteristik özelliklerini sağlayan myokardın anatomik koordinatları olan longitudinal, radyal ve sirküferensiyal komponentler değerlendirilebilir.

Benzer şekilde, strain ve SR'in uygulamaları, bölgesel myokardiyal deformasyon ile ilgili bilgi edinmemizi de sağlar. Strain ve SR'nin yer değiştirme dışında önemli bir avantajı da translasyonel hareketten bağımsız olarak, bölgesel fonksiyonu gösterebilmesidir. Ancak deformasyon analizi, aktif ve pasif deformasyon arasında ayrım yapamamaktadır.

'Strain' terimi asıl olarak, myokarddaki uzama veya kısalmanın, lokal olarak büyüklüğü ve yönünün tanımıdır. 'Global strain' veya tam açılımıyla 'global longitudinal strain' veya 'global sirküferensiyal strain' terimleri de her bir myokardiyal duvar segmentinden hesaplanan strain değerlerinin yaklaşık ortalamasını gösteren, tüm myokardın ortama longitudinal veya ortalama sirküferensiyal strain değeridir. Strain değerleri, her bir segment için (segmental strain), tüm segmentlerin ortalama değeri olarak (yukarıda bahsedilen 'global strain') veya teorik olarak koroner damarların dağılım alanına göre ('bölgesel strain') hesaplanabilir. Sol ventrikül rotasyonu terimi ise, sol ventrikülün uzun eksenindeki myokardiyal rotasyonu olarak tanımlanır. Bu, rotasyonel bir yer değiştirmedir ve derece olarak ifade edilir. Normalde, ventrikülün bazali ve apeksi ters yönde döner. Sol ventrikülün apeksi ve bazali arasındaki mutlak rotasyon, sol ventrikül twist açısı olarak adlandırılır ve bunun da birimi derecedir. Torsiyon terimi ise sol ventrikülün uzun aksı boyunca, bazalinden apeksine kadar, rotasyon açısındaki değişimdir ve her bir santimetre için derecelere ifade edilir.

Şekil 2.1:



Mor-Avi V et al. Eur J Echocardiogr 2011;12:167-205

- (A) Continuous-wave Doppler, sürekli f_0 sıklığında ultrason dalgaları yayar ve hareket eden bir objeden $f_0 + Df$ sıklığında yansır. Gönderilen ve geri alınan sinyallerin karışım zarfının frekansı, Df 'nin frekans şiftine eşittir. Tersine, pulsed wave ve renkli doppler, yansımanın frekans sıklığı ihmal ederek, ardışık ultrason dalgaları arasındaki faz şiftini analiz eder.
- (B) Pulsed wave dopplerde, aynı noktadaki tüm yansımaları örnekleyerek dalgalar üretildikten sonra, faz şifti analiz edilir. Örnek amplitüdler hızlı Fourier transformasyonu kullanılarak, velosite spektrumuna çevrilir.
- (C) Renkli dopplerde otokorelasyon kullanılarak, ardışık dalgalar arasındaki faz şifti ölçülür ve renkli kodların oluşmasında rol alan velositelerin artması sağlanır.

2.2. Bölgesel Duvar Dinamiklerini Değerlendirmede Kullanılan Teknikler

2.2.1. DOKU DOPPLER GÖRÜNTÜLEME METODU (DDM)

Geçtiğimiz iki dekad boyunca, doppler ultrason ve ardından geliştirilen DDM yöntemleri uygulanarak doku hareketlerini izlemek için girişimlerde bulunulsa da bu görüntüleme teknikleri araştırmacılar tarafından, çoğunlukla kardiyak patofizyolojiyi anlamak ve geniş bir literatür ile kanıtlanmış olan potansiyel yeni tanı yöntemlerini test etmek amacıyla kullanıldı. Bu alanda, birçok tekniğin kullanımı sınırlı kaldı, ancak bazıları yaygın olarak tanındı ve klinik ekokardiyografinin temel araçları olarak kullanılmaya başlandı.

Continuous wave doppler yönteminde, yansıyan ekolardaki değişim sıklığı ile eko ışınlarının orijinal sıklığı kıyaslanarak analiz yapılmasına karşın hem pulse wave ve hem de renkli doppler görüntüleme, ardışık ekolar arasındaki faz değişimi kullanılarak hız hesaplanır.

Pulsed wave doppler yönteminde, taranan tek bir hat boyunca, belirli aralıklarla, tekrarlayan ultrason dalgaları gönderilir ve yansıyan ekolar, bilinen zamanlarda gönderilen her bir dalga birer örneğidir. Bu sayede, hedef ve transducer arasındaki mesafe de belirlenmiş olur. Hızlı Fourier transform metodu kullanılarak, bir süre sonra örnek ekoların amplitüdü bir hız spektrumuna dönüştürülebilir.

Renkli doppler yönteminde, bütün tarama hattındaki ekolar alınır ve birçok farklı alanlara bölünür. Tüm farklı alanların sinyalleri arasındaki faz değişimini belirlemek için, faz değişimlerini hız değerlerine çeviren ve mevcut imajdaki bir renkte artış oluşturan bir oto-korelasyon algoritması kullanılır (108) (Şekil 2.1)

Pulsed wave dopplerin inceleme süresince istenilen tüm noktalarda eğri sunabilmesi gibi bir avantajı olmasına rağmen, sadece renkli doppler yönteminde işlem sonrası da mevcut volümü izleme ve bu parametrelerden oluşan hesaplamaları yapma imkânı vardır (örneğin, yer değiştirme ve SR).

Doku doppler hızı, kan akımı için pulsed-wave ve renkli doppler ekokardiyografinin kullanılması ile aynı kural temel alınarak ölçülür. Sinyallerin, hareketli dokudan mı yoksa akan kandan mı geldiğini ayırt etmek için, duvar filtresi denilen bir yöntem kullanılır. Bu yöntem gerektiğinde bir

yüksek geçiş filtresi olarak kanın hızını görüntülemek için, gerektiğinde ise düşük geçiş filtresi olarak doku hızını göstermek için kullanılabilir. Myokard tarafından oluşturulan sinyallerin yoğunluğu kanın oluşturduğu sinyal yoğunluğundan daha fazlayken, kanın hızı myokardın hızından çok daha fazladır.

Doku Doppler Görüntüleme Yöntemleri

- **Spektral Doppler ile Kayıt Teknikleri**

Spektral doppler ile değerlendirme yapabilmek için, örnek kesit boyutu ve pozisyonunun sabitlenmesi gerekir. Böylece, kardiyak siklus boyunca, myokardın seçilen bölgesinde kalınmış olur.

Sinyali görüntüye sığdıracak şekilde, skala ve baseline ayarlanmalıdır. Yayılım hızı uygulanacak analizde, yapılması planlanan eğim ölçümü ve alınacak zaman intervaline göre ayarlanmalıdır. Birkaç atım için yapılacak ölçümde yüksek yayılım hızı, çok sayıda atım için yapılacak olan ölçümde ise düşük yayılım hızı kullanılır. Bazı görüntüleme sistemlerinde, depolanmış kayıtların analizinde, data kalitesini bozmadan geriye dönük olarak yayılım hızı ayarlaması yapılabilir. Gain, hiçbir önemli bilginin kaybolmadığından emin olmak için, bazı hafif ses noktalarının olduğu, neredeyse tamamen siyah bir zemin olacak şekilde ayarlanmalıdır. Bir diğer açıdan gaini aşırı arttırmaktan da kaçınılmalıdır çünkü bu durum, spektral genişlemeye neden olur ve sonuçta pik velosite değeri abartılı hesaplanabilir. Kardiyak hareketler üç boyutlu ve karmaşık olsa da Doppler yöntemleri ile tarama alanı vektörü boyunca, tek bir bölgenin hızı ölçülebilir. Ultrason ışınlarının hareket yönünde olup olmadığına dikkat edilip, doğruluğundan emin olunmalıdır. (Şekil 2.2.1) Tekrarlayan değerlendirmelerde, açı değişimi 15 dereceyi aşmamalıdır, böylece velositenin olduğundan daha az görülme ihtimali en fazla %4 ile sınırlandırılmış olur. Doppler teknikleri ile sadece net hareket yönleri saptanabilir. (Şekil 2.2.2)

Sol ventrikül apikal pencerelerinde, hız ölçümleri genellikle annulustan, bazal ve mid bölgelerden yapılırken, daha az oranda apikal segmentlerin farklı bölgelerinden de yapılabilir.

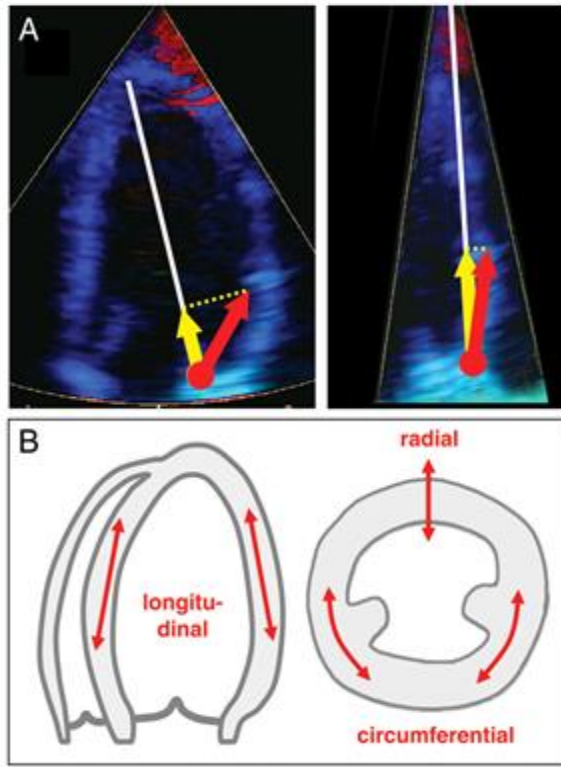
- **Renkli Doppler ile Kayıt Teknikleri**

Renkli Doppler, yüksek frame hızı gerektirir, bu değer tercihen >100 frame/sn ve ideal olarak ≥ 140 frame/sn'dir (82). Bu değer, derinliği azaltarak veya görüntü kesitini daraltarak sağlanabilir, ideal olanı, her ikisinin de yapılmasıdır. Zamansal rezolüsyonu, uzaysal rezolüsyondan fazla olacak şekilde ayarlamak ta ideal görüntüyü destekler. Renkli mod ile birleştirilip kayıt alınmaya başlanmadan önce görüntü, grilik skalasında optimize edilmelidir. Açı değişikliği yapılarak ve transduserin yerini değiştirerek, reverberasyon atreftlarından kaçınmaya özen gösterilmelidir. Çünkü bu arteftlar strain rate değerlerinin standart değişebilirlik aralığının dışına çıkmasına neden olabilirler. (Şekil 2.3)

Hız skalası, myokardiyumun her bölgesi dikkate alınarak, aliasing olmayacak şekilde ayarlanmalıdır. Kaydetmeden önce imaj loop'u yavaşça kaydırılarak olası bir aliasing'in farkedilmesi sağlanır. Spektral dopplerde olduğu gibi, hareket yönünün ultrason ışınlarının gidiş yönü ile aynı olduğundan emin olunmalıdır. Eğer gerekliyse, transduserin pozisyonunu hafifçe değiştirerek, her bir duvar için farklı kayıtlar alınmalıdır. Veri kayıtları, en az üç atımlık olmalı, en az dört QRS kompleksini kapsamalı ve ham data olarak arşivlenmelidir. Kayıtlarında sadece renk değerlerini bulunduran eski görüntüleme sistemleri, sonrasında analiz planlanmayan durumlar haricinde kullanılmamalıdır. Analizi yapılan ventriküle giriş ve çıkış kapaklarının, açılma ve kapanma zamanları, kan akımının spektral doppler kaydı ile elde edilir ve kullanışlı bilgiler sağlar. Hemodinamik süreçlerin ölçülebilmesi, birçok farklı parametre için zaman eğrisi elde edilmesini de sağlar.

Doğru zamansal kıyas için, tüm kayıtlar benzer kalp hızında alınmalı ve aynı elektrokardiyografik lead kaydı olmalıdır.

Şekil 2.2:



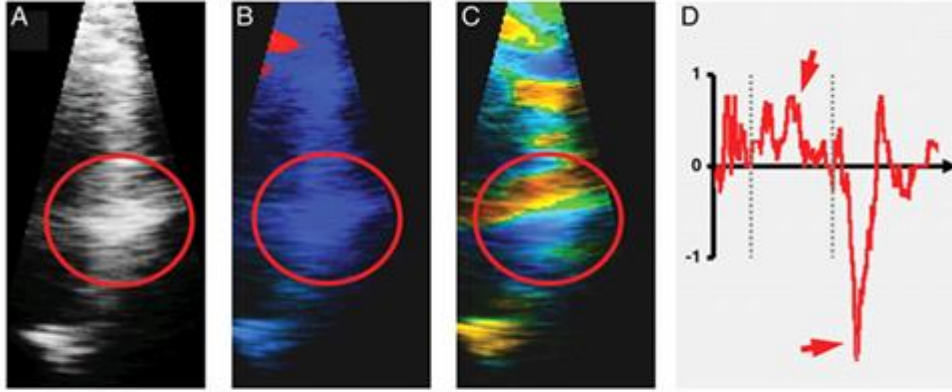
Mor-Avi V et al. Eur J Echocardiogr 2011;12:167-205

Doppler teknikleri, tek boyuttaki velositeleri ölçer. **2.2.1** Doppler ışınlarının myokard duvarında sıralanışı, bu nedenle önemlidir (solda). Ölçülen velositeler (sarı), ultrason ışınlarının harekete göre düzgün sıralanıp sıralanmadığı kontrol edilmezse (kırmızı), olduğundan az saptanabilir. Tek duvarın dar açı ile görüntülenmesi, bu problemi en aza indirebilir. **2.2.2** Hareket ve deformasyon komponentleri, doppler teknikleri kullanılarak kontrol edilebilir.

Doku Doppler Kayıt Analizi

- **Spektral Doppler** ile kaydedilmiş mevcut veriler üzerinde daha fazla işlem yapılamaz. Pik velosite (hız), eğimler ve zaman intervalleri spektral doppler görüntüsü üzerinden direk ölçülebilir. Şekil 2.4 'de sol ventrikül bazal septum ve lateral duvarındaki normal hız-zaman eğrisini görmekteyiz.
- **Renkli Doppler** kayıtları, farklı şekillerde görüntülenebilir ve sonradan analiz edilebilir. Tanımlanmış, analiz edilmek istenen ve doppler veri tabanında aynı renkte olan bir bölgenin, velosite, strain, strain rate ve yer değiştirmeyi içeren, değişik özellikte birçok parametresi elde edilebilir. (Şekil 2.5) İki farklı görüntüleme şekli kullanılır, bunlar; düz ya da eğimli M-mod ile birlikte veya bu olmadan oluşturulan renk kodlaması ve bölgesel fonksiyonu gösteren eğrilerin oluşturulmasıdır. Sabit frame'ler, özellikle M-mod görüntülerde, en iyi renk kodlaması yöntemi ile yorumlanır. Bu teknik, myokard duvarında özel bir parametrenin bölgesel ve zamansal dağılımını göstermek için hazırlanmış olan görsel ve kolay bir yöntemdir. Eğrilerin oluşturulması, mevcut tüm noktalar kaydedilip data oluşturulduktan sonra mümkündür (Şekil 2.5) Böylece, belli bir zamanda alınmış görüntülerden bölgesel velosite ve diğer parametreler elde edilmiş olur. Renkli dopplerin bir diğer avantajı da pulse-wave doppler ile değerlendirmenin sonradan da yapılabilir olmasıdır. Miyokard hareketinin izine, örnek kesit eklenebilir, böylece tüm kardiyak siklus boyunca aynı bölgede kalınması sağlanmış olur. Başka bir avantaj ise, farklı miyokard bölgelerinden aynı anda örnekleme yapılabilmesidir.

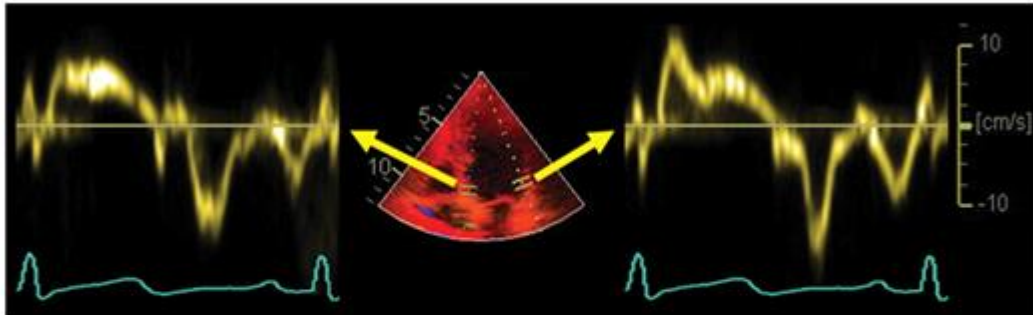
Şekil 2.3:



Mor-Avi V et al. Eur J Echocardiogr 2011;12:167-205

Reverbarasyon artefaktları en iyi gri skala görüntülerde tanınırken (A) renkli Doppler görüntülerde atlanabilir (B). Ancak, bunlar strain rate ile renkli görüntü kodlanmasında, yüksek intensitede paralel sarı ve mavi çizgiler olarak, tekrar belirgin hale gelirler.

Şekil 2.4:



Mor-Avi V et al. Eur J Echocardiogr 2011;12:167-205

Bazal septum (sol) ve bazal lateral duvarından (sağ) alınan normal doku doppler spekturumu. Burada, eğrilerin farklı şekilde ve farklı amplitüdde oluşuna dikkat edilmelidir.

Miyokardiyal Fonksiyonun Renkli Doppler ile Değerlendirilmesi

Doppler görüntüleme velosite ile ilgili bilgiler verdiğinden, velosite, v , renkli doppler datasından her yerde ve her zaman elde edilebilir.

Yer değiştirme, d , doku velositesinin zamansal integralini hesaplayarak elde edilebilir.

$$d = \int V dt$$

Doppler görüntülemenin özelliğinden dolayı d sadece, örnek kesitlerde transdusere yaklaşan veya uzaklaşan dokunun hareket komponentini tanımlar. Eğer bu komponentler ışınlara dik olursa, bilinmeyen olarak kalacaktır. Renkli doppler datasından oluşturulan mitral annulusun hareket eğrisi, aynı bölgeden alınan mitral annulus M-mod taramasındaki ile aynı şekil ve büyüklükte olmalıdır.

Strain rate, strain'in zamansal türevidir. Analitik olarak, doku velositesinin uzaysal gradienti ile özdeşdir ve bu nedenle renkli doppler datasından elde edilebilir. Velositeler arasındaki farkın iki örnek arasındaki mesafeye (r) bölünmesiyle elde edilir.

$$SR = \frac{v_1 - v_2}{r}$$

Strain, uygun matematiksel eklemeler yapılarak strain rate'in zamansal integralinden hesaplanabilir (83,84).

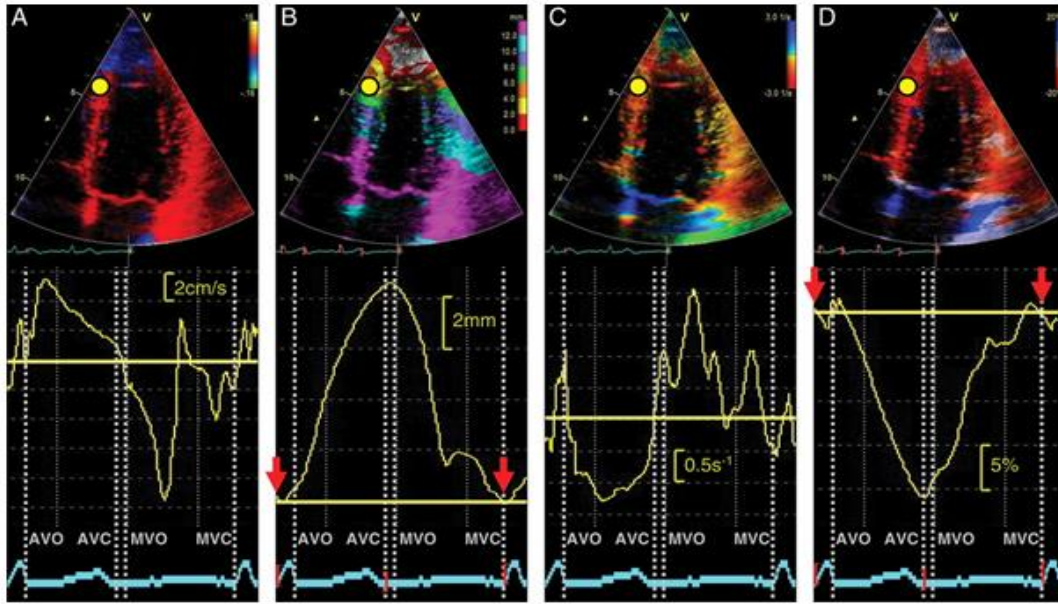
$$\varepsilon = \int SR dt$$

Renkli doppler datasından, her bir uzaysal komponent için (longitudinal, radyal, sirküferensiyal) kardiyak fonksiyonu gösteren yukarıdaki dört parametrenin hepsini içeren zaman eğrileri oluşturulabilir (Şekil 6).

Spektral dopplerdeki velosite eğrisinin zaman seyri, renkli dopplerde elde edilen ile benzerdir. Ancak değerler birebir aynı değildir, çünkü spektral egride ölçüm genellikle spekturumun dış kenarından yapılır, halbuki renkli doppler datasında bir bölgenin yaklaşık ortalama velositesi alınır,

bunun sonucunda, pulsed doppler pik velositesi tipik olarak renkli dopplerde ölçülenden %20-%30 daha fazla olur. Buna göre, standart velosite değeri olarak, pulsed doppler ile ölçülen değerin kullanılması önerilmektedir.

Şekil 2.5:



Mor-Avi V et al. Eur J Echocardiogr 2011;12:167-205

Değerlendirilen tek bir bölgeden elde edilen fonksiyon parametreleri (sarı nokta), renkli doppler data setindeki gibidir: (A) velosite, (B) yer değiştirme, (C) Strain Rate ve (D) strain. Renkli kodlama görüntüleri (yukarıda), eşleşen zaman eğrileri (aşağıda), elektrokardiyogram (en altta). Açılma ve kapanma artefaktları kardiyak zaman intervallerinin net olarak tanımlanmasını sağlar. Bu örnekte baseline, eğri üzerinde isteğe göre ayarlanmıştır (kırmızı oklar). QRS kompleksinin başlangıcı otomatik olarak tanınır. (Kırmızı ucu açık çizgiler) AVC, Aort kapağın kapanması; AVO, Aort kapağın açılması; MVC, mitral kapağın kapanması; MVO, mitral kapağın açılması.

2.2.2 Doku Doppler Görüntülemenin Potansiyel Hataları

Doku doppler velositeleri, kalbin global hareketinden (translasyon, torsiyon ve rotasyon), komşu yapıların hareketinden ve kan akımından etkilenmektedir. Bu etkilerin tamamen ekarte edilmesi mümkün değildir ancak daha küçük örneklem alanı kullanılarak ve segmenti dikkatli bir şekilde

işaretleyerek en aza indirgenebilir. Respiratuvar varyasyonun etkisini en aza indirmek için hastaya, kaydın yapıldığı birkaç kalp atımını kapsayan sürede nefesini tutması söylenir.

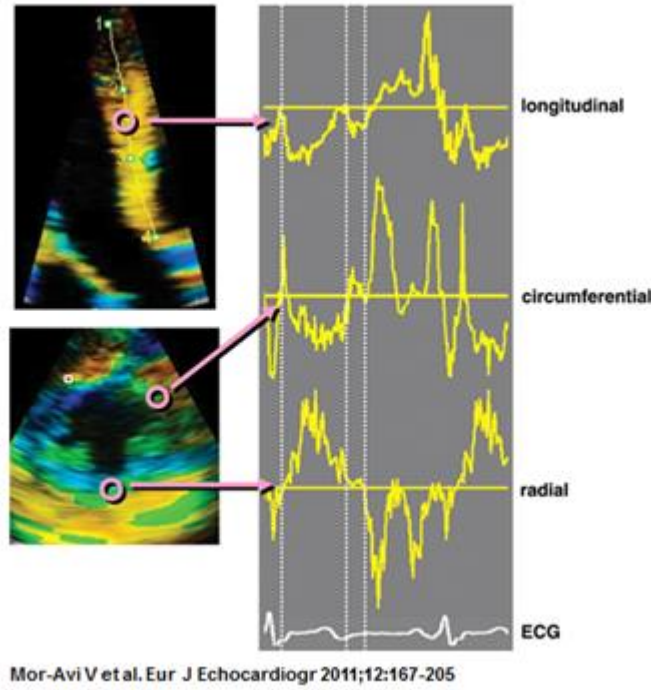
Doku doppler sinyalleri, görüntü genişliğini olabilen en dar hale getirerek optimize edilebilir. M-mod ve spektral doku doppler ile zamansal rezolüsyon çok iyi olsa da düşük frame hızından dolayı, renkli dopplerde olduğu kadar iyi değildir.

Apeks ve çevresindeki artefakt oranının fazlalığı ve proksimal rezolüsyon problemleri gibi uzaysal rezolüsyonun azaldığı bazı alanlar olsa da sol ventrikül, sağ ventrikül ve atriyal segmentlerin çoğu ölçümlerinin yapılmasında en iyi tercih, harekete paralel kesit alan apikal görüntülerdir. Parasternal uzun aks ve kısa aks görüntülerde, ultrason ışınları duvar hareketlerine paralel olmadığı için, çoğu segmentin doku doppler ile değerlendirilmesi mümkün değildir (örneğin inferior interventriküler septum ve lateral duvar).

Optimal görüntü açısını yakalamak için, gerektiğinde modifiye görüntüler kullanılmalıdır. Myokardın yer değiştirme ve deformasyonu, tanımlanmış bir başlangıcı ve sonlanımı olmayan siklik süreçlerdir. Bunun için başlangıç noktası, isteğe bağlı seçilebilir. Birçok analiz programı, QRS komplekslerinin başlangıç yerine göre, sıfır noktasını otomatik olarak belirler (Şekil 2.5 b ve c deki kırmızı oklar) ve gerçek pozisyonu veya uzunluk değişimini, bu değere göre rölatif olarak raporlar. Bu yaklaşım, birçok uygulama için kullanışlı olsa da bazı durumlarda kesin olarak kullanılamaz. Bunlar; dal blokları, elektrokardiyogramda QRS noktalarını yanlış saptama ve atriyal fibrilasyon gibi durumlardır. Bu vakalarda, net bir tanımlama yapıp yapılmadığına dikkat edilmelidir ve deformasyon analizinin başlangıç zamanı işaretlenmelidir veya sıfır noktası gerekirse manuel olarak belirtilmelidir. Böylece, tekrarlayan çalışmalarda kullanılabilecek kıyaslanabilir bir referans elde edilmiş olur.

Dahası, yer değiştirme ve strainin hesaplanarak birleştirilmesi bazal değerlerde hatalı bir değişime neden olur. Birçok software programı otomatik olarak, genellikle sapma kompensasyonu olarak adlandırılan, linear bir düzeltme uygular. (Şekil 2.7)

Şekil 2.6:



Longitudinal, sirküferensiyal ve radyal yönlerde, segmentel strain rate eğrileri. Radyal eğrinin başlangıcı dışında, eğriler genellikle benzer şekilde elde edilir.

2.2.3 Doku Doppler Analizinin Güçlü Ve Zayıf Yönleri

Doku doppler görüntülemenin majör güçlü özelliği, kolayca uygulanabilir olması ve lokal myokardiyal dinamiklerin objektif olarak kantitatif değerlendirilmesini sağlamasıdır. Bu özellikleri ile geçtiğimiz dekad boyunca, birçok farklı hastalığın hem global ve hem de bölgesel olarak myokard fonksiyonu üzerindeki etkileri ile ilgili birçok araştırmanın başlatılması ve yapılmasını sağlamıştır. Literatürde, bu yöntem ile yapılmış çok fazla sayıda araştırma mevcuttur. Pik doku velositesinin, reprodüsilitesinin yeterli olduğu net olarak gösterilmiştir, bu özellik ardışık değerlendirmelerde çok önemlidir. Ayrıca, spektral pulsed doku dopplerin bir diğer avantajı da, iskemi değerlendirmesinde esas olan, velositelerin ve zaman intervallerinin çok iyi bir zamansal rezolüsyon ile online ölçülebilmesidir.

Doku doppler görüntülemenin asıl zayıf özelliği ise, açı bağımlı olmasıdır, tüm doppler temelli yöntemlerde olduğu gibi sadece ultrason ışınları boyunca velositelerin ölçümü ile tanımlanabilir, ancak velosite komponentleri ışınlara dik olduğunda algılanamaz.

Bunlara ek olarak, renkli doppler kökenli olan strain ve strain rate özellikleri karmaşıktır, artefaktları tanımak ve doğru yorum yapabilmek için eğitim ve tecrübe gereklidir.

2.3 İki Boyutlu Speckle Tracking Ekokardiyografi

Speckle tracking ekokardiyografi yeni ve büyük oranda açıdan bağımsız bir yöntemdir. Benekler, gri skala B-mod görüntülemeye ultrason ışınlarının, ultrasonik dalga boyundan daha küçük yapılara çarparak geri yansması sonucunda oluşur. Beneklerin kaydı yapılırken, bu mekanizmanın bir takım olumlu ve engellenemeyen olumsuz etkileri birlikte işlev görür. Bu teknoloji, kısa süreliğine sabit tutulabilen, özgün myokardiyal özellikler taşıyan ve speckle olarak adlandırılan parçacıkları kaydederken, içeriğe etki edebilecek rastgele sesleri filtreler (109,110). Blok eşleştirilmesi kullanılarak, beneklerin blokları ve çekirdekleri frame'den frame'e takip edilebilir. Bir görüntüde birçok bölge eşzamanlı olarak değerlendirilebilir. Lokal yer değiştirme bilgisi sağlanarak velosite, strain ve strain rate gibi myokardiyal fonksiyonu gösteren bazı parametreler saptanabilir. (Şekil 2.8) Ek olarak, anlık velosite vektörleri hesaplanabilir ve dinamik görüntülerle birleştirilebilir. Doku doppler görüntülemenin tersine, bu velosite vektörlerinin hesaplanması, mevcut görüntüde tüm yönlerde strain ve strain rate ölçümünü sağlar. Uzaysal rezolüsyona bağlı olarak, epikardiyal, mid bölge ve endokardiyal fonksiyonların selektif olarak değerlendirilmesi de mümkün olabilir (111-112). Speckle tracking ekokardiyografinin, sonomikrometriye (110) ve klinik olarak doku doppler görüntülemeye karşı (113) üstünlüğü kanıtlanmış ve myokardiyal deformasyonun değerlendirilmesinde esas yöntem olarak kabul görmüştür.

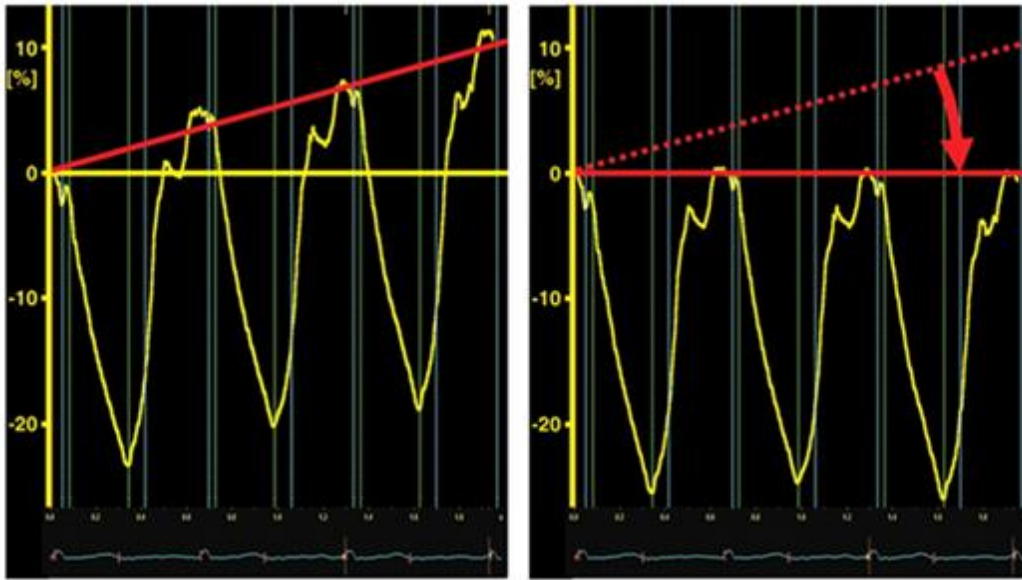
2.3.1. İki Boyutlu Speckle Tracking Ekokardiyografi ile Kayıt Yöntemleri

Speckle tracking, daha önce kaydı yapılmış 2D görüntüler üzerine uygulanabilen bir tekniktir. Düşük frame rate kullanılması ile, ardışık frame'ler düzlem dışına veya araştırılan alanın ötesine hareket edebilir, bunun sonucunda da benekler kaybedilebilir. Diğer taraftan yüksek frame rate, her bir frame'deki ultrason ışın sayısını azaltmayı başarabilir, fakat buna bağlı olarak uzaysal rezolüsyon ve görüntü kalitesi de azalmaktadır. Dolayısıyla her ne kadar, normal kalp hızı altında

(114-116) yapılmış birçok uygulamada frame rate 40-80 frame/sn aralığında kullanılmış olsa da, taşıkardi altında yapılan değerlendirmelerde olabilecek seyrek örneklemeden kaçınmak için, daha yüksek frame rate kullanılması tavsiye edilir (117,118).

İki boyutlu speckle tracking ekokardiyografi kaydı yapılırken, görüntüyü ideal hale getirmek için fokus, ortalama bir derinlikte sabitlenmelidir ve ilgilenilen bölge dışındaki yerleri olabildiğince dışarıda bırakacak şekilde, görüntü derinliği ve genişliği ayarlanmalıdır. Speckle yapısına benzeyen tüm artefaktlar, speckle tracking yönteminin kalitesini etkileyeceğinden, bunlardan kaçınmaya özen gösterilmelidir. Atımları tek tek değerlendiren software programlarında data kaydına, ilk QRS kompleksinin pik R dalgasından ≥ 100 msn önce başlamalı ve kayıt, son QRS kompleksinden 200 msn sonra sonlandırılmalıdır. QRS kompleksleri doğru tanımlanmalıdır, çünkü aksi takdirde hatalı bir sapma noktası temel alınıp sabit aralıklarla devam edilirse bütün kayıt hatalı olur. Apikal foreshortening speckle tracking ekokardiyografiyi ciddi şekilde etkilemektedir, bu nedenle mümkün olduğunca en aza indirgenmelidir. Benzer şekilde, anatomik olarak sirküferensiyel ve radyal yönleri doğru elde etmek ve sol ventrikülün kısa aks kesitlerinde deformasyonu değerlendirebilmek için tam yuvarlak şekilli kesitler alınmalıdır.

Şekil 2.7:



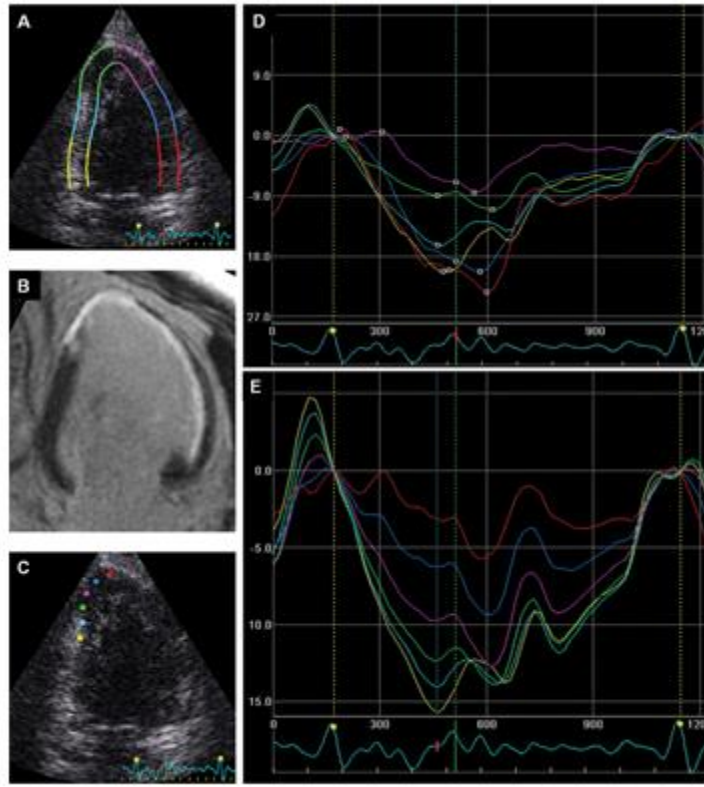
Mor-Avi V et al. Eur J Echocardiogr 2011;12:167-205

Velositelerin birleşmesi veya strain rate datası, harekete bağlı olarak sıklıkla, baseline düzlemlerinde veya strain eğrilerinde dikkate değer bir değişim ile (solda) sonuçlanır. Çoğu software programı, linear bir düzeltme sağlar (sağda) ve bu düzeltmeden hem sistolik ve hem de diyastolik değerler etkilenir.

2.3.2 İki Boyutlu Speckle Tracking Ekokardiyografi ile Miyokardiyal Fonksiyonların Değerlendirilmesi

İki boyutlu speckle tracking ekokardiyografi, görüntü kesitindeki intramyokardiyal benek gruplarını izleyerek (d veya v) veya myokardiyal deformasyonun hesaplanması ile (e veya SR) myokardiyal mekaniklerle ilgili, dörtten fazla parametrenin elde edilmesini sağlar. Bu parametrelerin ölçümünden oluşan speckle tracking ekokardiyografi, sonomikrometri (119,120) ve manyetik rezonans (117) görüntüleme ile kıyaslanmış ve üstünlüğü kabul görmüştür. Speckle tracking yöntemi ile iki boyutlu strain değerlendirmesi, yarı otomatik bir yöntemdir ve manual olarak myokardın tanımlanması gerekir. Ayrıca, duvar kalınlığının olabildiğince analize dahil edilip, perikardın dışarıda bırakıldığından emin olmak için değerlendirilen örneklem alanının ayarlanması gerekmektedir. Görsel olarak izlendiğinde, duvar hareketlerinin otomatik takibi uygun değilse, optimal takibi elde etmek için, değerlendirilen bölge manuel olarak ayarlanmalıdır. Sol ventrikül için sistol sonu, apikal uzun aks görüntüde, aort kapağın kapandığının görüldüğü evre olarak tanımlanabileceği için, ilk olarak bu görüntü analiz edilmelidir. Eğer kapağın kapanmasını net olarak saptamak zorsa (örneğin, aort darlığından dolayı) sol ventrikül çıkış yoluna spektral doppler koymak, değerlendirmeye yardımcı olacaktır. Speckle tracking yöntemi ile iki boyutlu strain değerlendirmesi, her iki ventrikül ve atriya uygulanabilir. Bununla birlikte, atriya ve sağ ventrikül ince duvarlı olduğundan sinyal kalitesi suboptimal olabilir. Tam tersine, sol ventrikülün tüm segmentleri çoğu hastada net bir şekilde analiz edilebilmektedir. En iyi uygulanabilen longitudinal ve sirküferensiyal strain olup, radyal strainin uygulanması daha zordur. Mevcut yayınlar, pik straine ulaşma zamanını farklı tanımlanmıştır. Pik strain, sistolik pik strain (pozitif veya negatif), sistol sonu pik strain (aort kapağın kapanması sırasında) veya zamandan bağımsız pik strain (sistol veya erken diyastolde) olarak ölçülebilir. Sistolik fonksiyonu değerlendirmede, pik strainin ölçülme zamanı, araştırılan konuya bağlı olarak değişir.

Şekil 2.8:



Mor-Avi V et al. Eur J Echocardiogr 2011;12:167-205

Apikal iki boşluk görüntüden (A, C), iki boyutlu speckle tracking ekokardiyografi yöntemiyle, segmental strain eğrilerinin değerlendirilmesi (D, E). Aynı hastada, kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme, myokardiyal infarkt alanının gecikmiş boyandığını gösteriyor (B). Myokardiyal segmentlerin (A), segmental strain eğrileri olarak gösterildiği grafik (C). Yeşil ve mor strain eğrileri transmural infarkt segmentlerini, kırmızı ve mavi eğriler subendokardiyal infarkt segmentlerini, sarı ve turkuaz renkte olan eğriler ise infarkt olmayan segmentleri göstermektedir. C’de ise renkli noktaların, strain eğrileri (E) olarak karşılığını görüyoruz. Burada sadece bir segment (apikal inferior) transmural infarkt alanıdır.

2.3.3 İki Boyutlu Speckle Tracking Ekokardiyografi Yönteminin Potansiyel Hataları

Bu yöntemin uygulanışında en önemli problem, endokardiyal sınırların suboptimal takibidir. Başka önemli bir kısıtlılığı ise, akustik gölgeye ve reverbarasyonlara olan duyarlılığıdır. Bunlar, deformasyonun gerçek değerinden daha az bulunmasına neden olabilir. Bu nedenle, strain taramaları, fizyolojik değerler dışında görünüyorsa, potansiyel nedenlerin sinyal kalitesi ve optimal olmayan iz takibi olabileceği düşünülmelidir. İz takibi algoritmaları, uzaysal düzeltme kullanır ve sol ventrikül fonksiyonlarının normal olduğu daha önceden bilinmesine rağmen, yanlışlıkla bölgesel disfonksiyon belirtilmesine ve komşu segmentlerin strain değerlerinin etkilenmesine neden olabilir.

Sol ventrikül twist hareketini değerlendirmek için, speckle tracking yöntemi kullanılacağı zaman, kısa aks görüntülemeye sol ventrikül bazalının görüntü kalitesi yetersiz olabilir. Bu, ventrikülün bazal bölgesinin derinliği ile ilişkilidir ve akustik problemlerin bir parçasıdır. Sol ventrikül bazalini tamamen görebilmek için, görüntünün genişlik açısının iyi ayarlanması gerekir. Ayrıca, özellikle bazal bölge sistolde apekse doğru inerken, düzlemdeki hareketin dışına çıkarak ölçümleri bozabilir. Sol ventrikül rotasyonu, apekse doğru arttığı için, apikal kısa aks görünümü iyi ayarlamak önemlidir. Doğru ve yuvarlak apikal kısa aks görünümü saptamanın en kolay yolu, parasternal kısa aks görüntüde, probu apikale hareket ettirmekten ziyade apikal dört boşluk görüntüde probu tilt etmektir. Bu yöntem, endokard sistol sonunda neredeyse tamamen kapandığında, yuvarlak bir apikal kısa aks görüntü yakalama şansını artırır (121).

Eğer birçok segmentte strain değerleri, suboptimal iz takibinden dolayı o bölgeyi yeterince tutmamışsa, global strain hatalı olabilir. Bu durum özellikle strain değerlerinin dengesiz dağıldığı, lokalize myokard hastalıklarında da geçerlidir.

2.3.4 İki Boyutlu Speckle Tracking Ekokardiyografinin Güçlü ve Zayıf Yönleri

Hem doku doppler görüntüleme ve hem de speckle tracking ekokardiyografi, uzaydaki sabit bir dış noktaya karşı yapılan hareketi ölçer (örneğin transduser). Bununla birlikte, speckle tracking ekokardiyografinin, görüntü düzlemi içerisinde her yöne hareketi ölçebilme avantajı vardır. Halbuki doku doppler görüntüleme, sadece proba yaklaşan ve uzaklaşan hızları ölçebilir. Speckle tracking ekokardiyografi bu özelliğiyle, ışınların yönünden bağımsız olarak sirküferensiyel ve radyal komponentleri de ölçme imkânı sağlar. Bununla birlikte, speckle

tracking ekokardiyografi tamamen açıdan bağımsız bir yöntem değildir, çünkü normalde ultrason ışınları ile aynı yönde olan görüntülerin çözünürlüğü, ultrason ışınlarına dik olan görüntülere göre daha iyidir. Diğer iki boyutlu görüntüleme tekniklerine benzer olarak, speckle tracking ekokardiyografi analizinde, morfolojik detayların bir frameden diğerine takip edilebildiği, iyi bir görüntü kalitesi gerektirmektedir (ardışık framelerde takip). Ancak belirlenen kısımların dışına hareket olursa, kaliteli görüntü yeterli olmayacaktır. Speckle tracking ekokardiyografi belirli bir ölçüde yüksek zamansal çözünürlük gerektirdiği için, daha yüksek kalp hızında (örneğin stress ekokardiyografi süresince) veya kısa süreli olayların izlenmesinde (izovolümetrik fazlar, diyastol vs.) doku doppler görüntülemenin avantajları kanıtlanmıştır.

İki boyutlu speckle tracking ekokardiyografinin güncel uygulamadaki önemli bir kısıtlılığı da, piyasada farklı yazılımların bulunuyor olmasıdır. Speckle tracking ekokardiyografi, spesifik bir scan line formatı ile analiz edilmektedir ve bu data diğer firma ürünlerinin yazılımlarıyla analiz edilemez. Görüntü datalarını başka yazılımlarda çalıştırmak için düzenlenmiş olan, tıbbi formatta dijital görüntüleme ve iletişim adında bazı uygulamalar mevcuttur (122). Speckle tracking ekokardiyografi klinikte temel değerlendirme metodlarından biri olmadan önce bu sorunla ilgili daha fazla araştırma yapılmalıdır.

ERİŞKİN YAŞ GRUBU ÇÖLYAK HASTALIĞINDA SPECKLE TRACKİNG EKOKARDİYOGRAFI YÖNTEMİ İLE SOL KALP MEKANİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

GİRİŞ

Çölyak hastalığı ince bağırsağa karşı gelişen immün reaksiyon sonucu oluşan genetik geçişli kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu hastalıkta, malabsorbsiyon, kronik diyare ve karın ağrısı gibi gastrointestinal sistem problemler sıklıkla görülmektedir. Çölyak hastalığı ile miyokardit, idiyopatik dilate kardiyomyopati (IDKMP) gibi kardiyak hastalılar arasında ilişki olabileceği literatürde daha önce gösterilmiştir. Ayrıca, bu çalışmalarda çölyak hastalarında subklinik kardiyovasküler sistem tutulumunun olabileceği öne sürülmüştür.

‘Strain’ ve ‘strain rate’ değerleri sistolik ve diyastolik myokardiyal deformasyonu çok iyi yansıtan güçlü ekokardiyografik parametrelerdir ve subklinik ventriküler fonksiyonların analizinde kullanılmaktadır. Literatürde birçok hasta grubu (kapak yetersizlikleri, erken dönem kardiyomyopatiler, hipertrofik kardiyomyopatiler vs.) bu yöntemle subklinik ventriküler fonksiyonlar açısından değerlendirilmiştir. Ancak, çölyak hastalığında subklinik ventriküler fonksiyonları değerlendiren oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır ve bunlarda da çocuk yaştaki hasta grupları değerlendirilmiştir.

Bu çalışmadaki amacımız çölyak hastalığı tanısı almış erişkin yaştaki hasta grubunda iki boyutlu speckle tracking ekokardiyografi (2D-STE) yöntemi ile subklinik kardiyak tutulum açısından değerlendirmektir.

3.YÖNTEM

Çalışmamızın hasta grubu, daha önceden gastroenteroloji kliniklerinde çölyak hastalığı tanısı konulmuş olan 30 hastanın (17'si kadın hasta, ortalama yaş 34.0 ± 8.4) Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesin'de konvansiyonel ve speckle tracking ekokardiyografi yapılarak değerlendirilmesi ile oluşturulmuştur. Çalışmaya, bazal özellikler yönünden benzer olan 27 sağlıklı gönüllü (17'si kadın, ortalama yaş 31.1 ± 11.1) dahil edildi. Tüm hastalara ve sağlıklı gönüllü gruba konvansiyonel ve speckle tracking ekokardiografik inceleme yapılmıştır.

3.1. Çalışmanın Dışlama Kriterleri

- i) Ciddi kapak hastalığı (orta-ileri derece)
- ii) Sol ventrikül EF $< 60\%$
- iii) Aritmi
- iv) Yapısal veya konjenital kalp hastalığı varlığı (HOCM, ASD, VSD)
- v) Koroner arter hastalığı
- vi) Gebe veya laktasyondaki bayanlar
- vii) Kronik obstruktif akciğer hastalığı

3.2. Konvansiyonel Ekokardiyografi

Bütün hastalar ve kontrol grubu sol lateral dekübit pozisyonunda transtorasik ekokardiografik incelemeye alındı. Hastaların ekokardiyografik verilerinin toplanması Vivid-7 (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) kullanılarak yapıldı. 3.5 MHz transducer ile ve 16 cm derinlik ayarıyla hastaların nefesleri tutturularak ardışık 3 kardiyak siklus kaydedildi ve off-line analiz (EchoPAC 6.1; GE Vingmed Ultrasound AS) yapıldı. Bütün ölçüm ve değerlendirmeler ‘American Society of Echocardiography (ASE)’ kılavuzuna göre yapıldı. Apikal dört boşluk incelemede, bi-plane Simpson metoduna göre ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplandı.

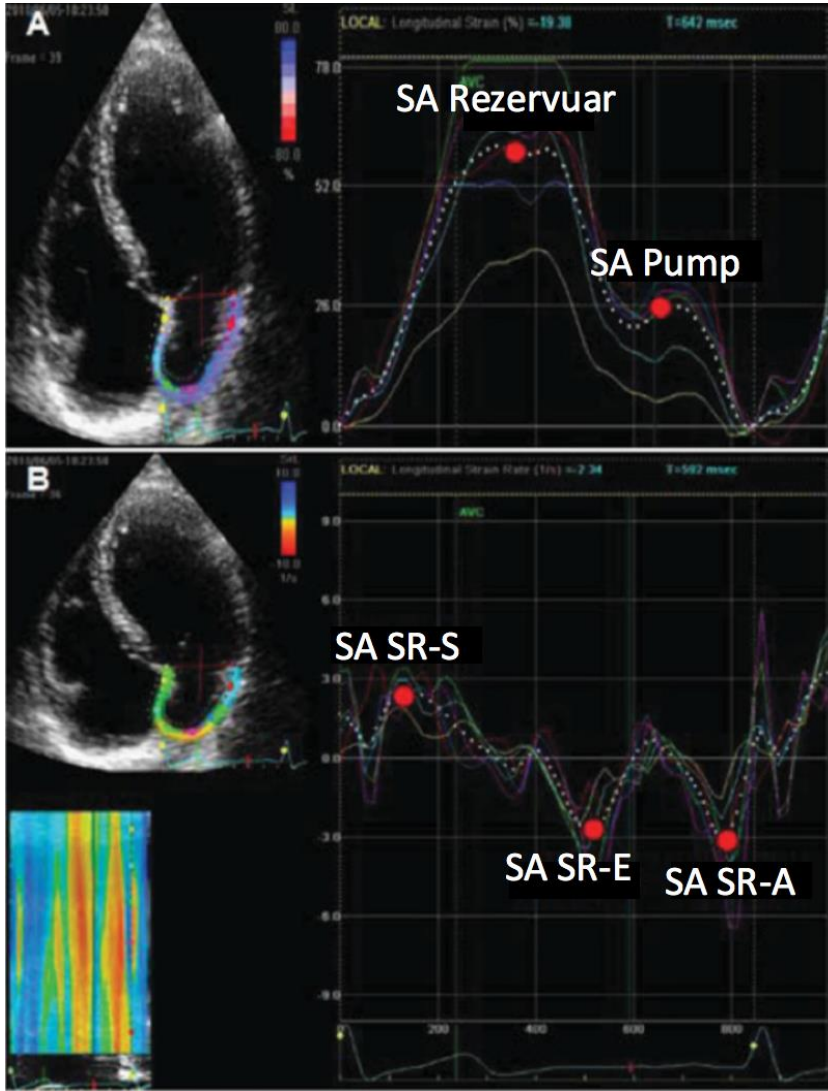
3.3. Speckle-Tracking Ekokardiyografi

İki boyutlu speckle tracking ekokardiyografi yöntemi ile sol ventrikül deformasyon analizinde, apikal 4 boşluk, apikal uzun aks ve apikal iki boşluk görüntüleri yüksek frame rate (50–90 frames/s) kullanılarak kaydedildi. Herbir planda ardışık üç kardiyak siklus görüntüleri alınarak offline analiz edilmek üzere kaydedildi. Görüntü analizleri EchoPAC software analizleri kullanılarak yapıldı. Sistol sonu bir frameden sol ventrikül endokardiyal yüzü işaretlenerek tarandı ve otomatik tracking algoritması uygulandı. Tüm myokardiyal bölgelerin dahil olduğundan emin olduktan sonra speckle ile işaretlenen bölgeler tüm kardiyak siklus boyunca takip edilerek software tarafından analiz edildi. Apikal dört boşluk, apikal uzun aks ve apikal iki boşluk incelemelerde, sol ventrikülün tüm altı segmentinden sol ventrikül longitudinal strain (SV-LS) ve strain rate eğrileri elde edildi. Diyastolik fazda, apikal görüntülerden elde edilen pik sistolik longitudinal strain ve pik sistolik strain rate ortalama değerleri alınarak SV-LS ve sol ventrikül sistolik strain rate (SV-SR) değerleri hesaplandı.

Sol atriyumun iki boyutlu speckle tracking ekokardiyografi (2D-STE) ile değerlendirilmesi 2 boyutlu gri skalada ekokardiyografik apikal 4 boşluk görüntüleme ile yapıldı ve saniyede 60-68

frame rate ile ardışık üç kardiyak siklus kaydedildi. Analiz offline olarak ekokardiyografi olarak yapıldı. Litetratürde daha önce tanımlandığı gibi, apikal 4 boşluk incelemede sol atriyumun endokardiyal hattı manuel olarak belirlendi ve atriyal duvar kalınlığına göre ROI ayarlaması yapıldı. Toplam 6 atriyal segmentin QRS noktasının referans kabul edildiği strain eğrisindeki rezervuar fazı sonundaki pik longitudinal strain (SA-Rezervuar) ve geç diyastolik kontraktıl pompa (SA Pump) değerleri % (yüzde) cinsinden elde edildi. Strain Rate değerleri ise sırasıyla; SA-SR-S, SA-S-E, SA-SR-A olarak kaydedildi. (Şekil 3.1)

Şekil 3.1: Sol Atriyum Mekanikleri



4-İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İnceleme; çölyak hastaları ve kontrol grubu arasında yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verildi. Kategorik değişkenler ise yüzde olarak verildi. Sürekli değişkenler arasındaki fark için; normal dağılıp dağılmadığı kontrol edildikten sonra Student T veya Mann-Whitney u testlerinden uygun olanı ile yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki fark içinse, ki-kare (χ^2) veya Fisher χ^2 testlerinden uygun olanı kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler SPSS 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı.

5-BULGULAR

Her iki grubun bazal özellikleri Tablo 5-1’de verilmiştir. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, sigara, diyabetes mellitus, HT, KH ve EF açısından fark saptanmamıştır.

Tablo 5-1: Temel Özellikler

Temel Özellikler	Çölyak Hastalığı Grubu n: 30	Kontrol Grubu n: 27	p değeri
Yaş	34.0 ± 8.4	31.1 ± 11.1	0.13
Cinsiyet (Kadın)	17 (56.7)	17 (63)	0.79
HT	6 (20)	6 (22.2)	0.75
Sigara	9 (30)	8 (29.6)	0.48
DM	5 (16.7)	3 (11.1)	0.70
Total Kolesterol	171 [85-387]	179 [93-335]	0.14
Trigliserid	151 [56-497]	156 [68-455]	0.44
KH	66.2 ± 9.4	68.1 ± 7.2	0.72
EF	63.1 ± 4.1	63.8 ± 3.6	0.83

HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellutis, KH: Kalp Hızı EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

Çölyak ve kontrol grupları arasındaki Sol ventrikül mekanikleri Tablo 5-2’ de verilmiştir ve sol ventrikül strain ve strain rate değerleri arasında her iki grup açısından fark saptanmamıştır.

Tablo 5.2: Sol Ventrikül Mekanikleri

	Çölyak Hastalığı Grubu n: 30	Kontrol Grubu n: 27	p değeri
SV Longitudinal Strain	-21.2 ± 2.7	-21.1 ± 2.5	0.78
SV SR-S	-1.2 ± 0.5	1.1 ± 0.2	0.76
SV SR-E	1.2 ± 0.1	1.3 ± 0.3	0.69
SV SR-A	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.91

SV: Sol Ventrikül, SR: Strain Rate

Ayrıca değerlendirilen sol atriyal mekanikler açısından (sol atriyum rezervuar, pump ve strain rate değerleri) açısından da farklılık saptanmamıştır ve sonuçlar Tablo 5-3' de verilmiştir.

Tablo 5.3: Sol Atriyum Mekanikleri

	Çölyak Hastalığı Grubu n: 30	Kontrol Grubu n: 27	p değeri
SA Rezervuar	36.5 ± 19.4	41.6 ± 14.9	0.14
SA Pump	14.0 ± 5.4	15.4 ± 5.7	0.30
SA SR-S	1.8 ± 0.5	1.8 ± 0.7	0.79
SA SR-E	-1.6 ± 0.5	-1.8 ± 0.5	0.25
SA SR-A	-1.9 ± 0.6	-1.9 ± 0.7	0.82

SA: Sol Atrium, SR: Strain Rate

6-TARTIŞMA

Litaratürü incelediğimizde çölyak hastalığı ile kardiovasküler tutulum ilişkisinin incelendiği çalışmaların özellikle 2000'den sonra ciddi artış gösterdiğini gördük. Bu çalışmaların çoğu özellikle pediatrik popülasyonda yapılmış olup case control ya da case serileri şeklindeydi.

Erişkin popülasyonda yapılmış en önemli çalışma ise Emilson ve arkadaşlarının İsveç genelinden topladıkları 29.000 çölyak hastasının 2 yıllık takip süreci sonunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında dilate kardiyomiyopati gelişme riskinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da orta derecede artış olduğunu göstermesidir. (123)

Özellikle glutensiz diyet uygulamayan çölyak hastalarında farklı klinik senaryolarla prezente olan kardiovasküler sistem tutulumu sık görülen bir antite olup, glutensiz diyet sonrası ince bağırsaktaki iyileşmeyle korrele bir şekilde gerilediği gözlemlenmiştir. Kardiyomiyopati ise kardivasküler system tutulumunun en sık görülen şeklidir. Genelde uygun diyet tedavisiyle birlikte gerilediği izlenmiştir. Fakat kardiyomiyopati geç dönemde yakalanırsa uygun diyet tedavisine rağmen kalpteki hasar regrese olmayabilir.

Kardiyomiyopati dışında tromboz ve ilişkili tromboemboli, stroke, artimi ve iskemik kalp hastalığı riskinin normal popülasyona göre daha sık izlendiği görülmüştür. Trombofili, çölyak hastalığındaki kronik diarenin getirdiği artmış homosistein ve azalmış protein S folat ve vitamin B2 düzeyleriyle ilişkilidir. İskemik kalp hastalığı riskindeki artış ise hem artmış trombofili riski hem de hastalığın temelindeki otoimmün sürecin getirdiği kronik inflamatuvar sürecin neden olduğu düşünülmektedir.

Strain ekokardiyografi, birçok açıdan bağımsız olarak sol atriyum ve ventrikülün deformasyonunu objektif değerlendirmeyi sağlayan, doppler dışı bir tekniktir. Strain ekokardiyografi yöntemi ile global sol atriyum ve ventrikülün fonksiyonu ve duvarlarının bölgesel deformasyonu

hesaplanabilir. Ayrıca, iki boyutlu strain ekokardiyografi bir kardiyak siklus boyunca olan, atriyum ve ventrikülün volüm eğrilerini başarılı bir şekilde oluşturabilir.

Birçok çalışma, strain ve strain rate parametrelerinin myokardiyal deformasyonu gösteren ve myokardiyal iskemi değerlendirilmesinde kullanılabilecek duyarlı birer tanımlayıcı olduğunu göstermiştir (123,124,125,126,127). Ek olarak bu parametreler, konvansiyonel myokardiyal fonksiyonların ölçümünde de kullanılabilirler (128).

Bu veriler ışığında çölyak hastalarında artmış kardiovasküler sistem tutulumunu acaba subklinik düzeyde strain ekokardiyografi ile kanıtlayabiliyoruz hipotezinden yola çıkarak bu çalışmayı dizayn ettik. Fakat incelediğimiz hastalarda istatistiksel olarak sol atriyum ya da ventrikül strain analizlerinde anlamlı bir bozulma izlemedik. Literatürde bulunan çoğu case serisinde ya da cross sectional analizlerde çölyak hastalarında artmış kardiovasküler tutulum ilişkisini ortaya koymuş olsa da erişkin grubunda yapılmış en önemli kohort çalışmasıyla korrele bir sonuca ulaştık.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarından biri, speckle tracking yöntemi ile yapılan ölçümlerin kalitesinin, mevcut görüntüdeki uzaysal rezolüsyona ve kayıt yapılırken kullanılan frame rate değerine bağımlı olmasıdır. Atriyal strain ve strain rate değerlendirmeleri için hazırlanmış özel software programı bulunmadığından, mevcut programlarla atriyal değerlendirme yapmak daha zordur. Ayrıca bu parametreler, sol ventrikül kompliyansı ve mitral annulusun inişi gibi atriyum haricindeki fizyolojik faktörlerden de etkilenmektedir. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı ise, tek merkezli yürütüldüğünden, hasta sayısının az olması ve ileriye dönük takiplerinin olmamasından dolayı sonrasında gelişebilecek kardiovasküler tutulumun incelenemeyek olmasıdır.

7-SONUÇ

Bu çalışmada, çölyak hastalığı tanısı olan erişkin hasta grubu sağlıklı populasyon ile kıyaslandığında sol ventrikül ve sol atriyum mekaniklerinde anlamlı bir bozulma olmadığı saptandı.

8- KAYNAKLAR

- 1-Cecilia M, Fenoglio-Preiser. The Nonneoplastic Small Intestine In: Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text, Lippincott Williams and Wilkins 4th ed, 2008, p275-470.
- 2- Paulley JW. Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymph-node biopsies. British Medical Journal. 1954;2(4900):1318-21.
- 3-Rubin CE, Brandborg LL, Phelps PC, Taylor HC, Jr. Studies of celiac disease. I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. Gastroenterology. 1960; 38:28-49.
- 4-Falchuk ZM, Rogentine GN, Strober W. Predominance of histocompatibility antigen HL-A8 in patients with gluten-sensitive enteropathy. The Journal of Clinical Investigation. 1972;51(6):1602
- 5-Ferguson A, MacDonald TT, McClure JP, Holden RJ. Cell-mediated immunity to gliadin within the small-intestinal mucosa in coeliac disease. Lancet. 1975;1(7912):895-7.
- 6- Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. Nature Medicine. 1997;3(7):797-801.
- 7- Macdonald WC, Brandborg LL, Flick AL, et al. Studies of Celiac Sprue. Iv. The Response of the Whole Length of the Small Bowel to a Gluten-Free Diet. Gastroenterology 1964; 47:573-89.
- 8- Williamson D. Celiac Disease. In: Marsh MN, editor. Celiac disease : Methods and protocols. Totowa, N.J.: Humana Press; 2000. p. xi, 288 p.
- 9-Ivarsson A, Persson LA, Nystrom L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. Acta Paediatr 2000; 89:165-71
- 10- Barker JM, Liu E. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions, Adv Pediatr. 2008; 55:349-65.
- 11- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and notat-risk groups in the United States: a large multicenter study, Arch Intern Med. 2003;163(3):286-92.
- 12- Maki M, Mustalahti K, Kokonen J, et al. Prevalence of Celiac disease among children in Finland, N Engl J Med. 2003;348(25):2517-24.
- 13- Mahmud FH, Murray JA, Kudva YC, et al. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus in a North American community: prevalence, serologic screening, and clinical features, Mayo Clin Proc. 2005;80(11):1429-34.

- 14- Valentino R, Savastano S, Tommaselli AP, Dorato M, Scarpitta MT, Gigante M, Micillo M, Paparo F, Petrone E, Lombardi G, Troncone R. Prevalence of coeliac disease in patients with thyroid autoimmunity, *Horm Res.* 1999;51(3):124-7
- 15- Almeida PL, Gandolfi L, Modelli IC, Martins Rde C, Almeida RC, Pratesi R. Prevalence of celiac disease among first degree relatives of Brazilian celiac patients, *Arq Gastroenterol.* 2008;45(1):69-72.
- 16- Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Danesi HM, Culasso F, Mazzanti L, Petri A, Bona G. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome, *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(12):5495-8.
- 17- Hansson T, Dahlbom I, Rogberg S, Nyberg BI, Dahlström J, Annerén G, Klareskog L, Dannaus A. Antitissue transglutaminase and antithyroid autoantibodies in children with Down syndrome and celiac disease, *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(2):170-4.
- 18- Ciclitira PJ, Johnson MW, Dewar DH, Ellis HJ. The pathogenesis of coeliac disease, *Mol Aspects Med.* 2005;26(6):421-58.
- 19- Dewar DH, Amato M, Ellis HJ, Pollock EL, Gonzalez-Cinca N, Wieser H, Ciclitira PJ. The toxicity of high molecular weight glutenin subunits of wheat to patients with coeliac disease, *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18(5):483-91
- 20- Ciclitira PJ, Ellis HJ. Investigation of cereal toxicity in coeliac disease, *Postgrad Med J.* 1987;63(743):767-75.
- 21- McGough N, Cummings JH. Coeliac disease: a diverse clinical syndrome caused by intolerance of wheat, barley and rye, *Proc Nutr Soc.* 2005;64(4):434-50.
- 22- Sturges RP, Ellis HJ, Ciclitira PJ. Cereal chemistry, molecular biology, and toxicity in coeliac disease, *Gut.* 1991;32(9):1055-60.
- 23- Tahtam AS, Marsh MN, Wieser H, Shewry PR. Conformational studies of peptides corresponding to the coeliac-activating regions of wheat alpha-gliadin, *Biochem J.* 1990;270(2):313-8.
- 24- Shan L, Molberg Ø, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, Sollid LM, Khosla C. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue, *Science.* 2002;297(5590):2275-9.
- 25- Qiao SW, Bergseng E, Molberg Ø, Xia J, Fleckenstein B, Khosla C, Sollid LM. Antigen Presentation to Celiac Lesion-Derived T Cells of a 33-Mer Gliadin Peptide Naturally Formed by Gastrointestinal Digestion, *J Immunol.* 2004;173(3):1757-62

- 26- Arentz-Hansen H, Körner R, Molberg O, et al. The intestinal T cell response to alphagliadin in adult celiac disease is focused on a single deamidated glutamine targeted by tissue transglutaminase, *J Exp Med*. 2000;191(4):603-12.
- 27- Ciccocioppo R, Di Sabatino A, Corazza GR. The immune recognition of gluten in coeliac disease, *Clin Exp Immunol*. 2005;140(3):408-16
- 28- Kagnoff MF, Paterson YJ, Kumar PJ, Kasarda DD, Carbone FR, Unsworth DJ, Austin RK. Evidence for the role of a human intestinal adenovirus in the pathogenesis of coeliac disease, *Gut*. 1987;28(8):995-1001.
- 29- Dewar, D., S.P. Pereira, and P.J. Ciclitira, The pathogenesis of coeliac disease. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004. 36(1): p. 17-24.
- 30- Houlston RS, Ford D. Genetics of coeliac disease, *QJM*. 1996;89(10):737-43.
- 31- Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, et al. The first large population based twin study of coeliac disease, *Gut*. 2002;50(5):624-8.
- 32- Molteni N, Celiac disease associated with epilepsy and intracranial calcification: Report of two patients. 1988.
- 33- Murray, J.A., The widening spectrum of celiac disease. *Am J Clin Nutr*, 1999. 69(3)
- 34- Green, P.H. and B. Jabri, Coeliac disease. *Lancet*, 2003. 362(9381): p. 383-91
- 35- Mäki M, M.K., Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med*, 2003
- 36- Naluai, A.T.N., S. Gudjonsdottir, A. H. Louka, A. S. Ascher, H. Ek, J., et al., Genome-wide linkage analysis of Scandinavian affected sib-pairs supports presence of susceptibility loci for celiac disease on chromosomes 5 and 11. *Eur J Hum Genet*, 2001. 9(12): p. 938-44.
- 37-van Heel DA, West J. Recent Advances In Coeliac Disease, *Gut* 2006;55:1037-1046.
- 38- Kutlu T, Brousse N, Rambaud C, Le Deist F, Schmitz J, Cerf-Bensussan N. Numbers of T cell receptor (TCR) alpha beta+ but not of TcR gamma delta+ intraepithelial lymphocytes correlate with the grade of villous atrophy in coeliac patients on a long term normal diet, *Gut*. 1993;34(2):208-14.
- 39- Groh V, Steinle A, Bauer S, Spies T. Recognition of stres-induced MHC molecules by intestinal epithelial gammadelta T cells, *Science*. 1998;279(5357):1737-40.
- 40- Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease, *J Clin Invest*. 2007;117(1):41-9.

- 41- Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I, Tommasini A, Goldblum SE. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease, *Lancet*. 2000;355(9214):1518-9.
- 42- Sollid LM. Molecular basis of celiac disease, *Annu Rev Immunol*. 2000; 18:53-81.
- 43-Briani C, Samaroo D, Alaeidini A. Celiac disease: from gluten to autoimmunity, *Autoimmun Rev*. 2008;7(8):644-50.
- 44- Koning F, Schuppan D, Cerf-Bensussan N, Sollid LM. Pathomechanisms in celiac disease, *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(3):373-87.
- 45- Fasano A, Shea-Donohue T. Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nature clinical practice Gastroenterology & Hepatology*. 2005;2(9):416-22.
- 46- Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *Journal of Cell Science*. 2000;113 Pt 24:4435-40.
- 47- El Asmar R, Panigrahi P, Bamford P, Berti I, Not T, Coppa GV, et al. Hostdependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure. *Gastroenterology*. 2002;123(5):1607-15.
- 48- Madara JL, Trier JS. Structural abnormalities of jejunal epithelial cell membranes in celiac sprue. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1980;43(3):254-61.
- 49- Clemente MG, De Virgiliis S, Kang JS, Macatagney R, Musu MP, Di Pierro MR, et al. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. *Gut*. 2003;52(2):218-23.
- 50-Green PH, Jabri B. Coeliac disease, *Lancet*. 2003;362(9381):383-91.
- 51- Parnell ND, Ciclitira PJ. Review article: coeliac disease and its management, *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(1):1-13.
- 52- Feighery C. Fortnightly review: coeliac disease, *BMJ*. 1999;319(7204):236-9.
- 53- Rodrigo L. Celiac disease, *World J Gastroenterol*. 2006;12(41):6585-93.
- 54- Abdulkarim AS, Murray JA. Review article: The diagnosis of coeliac disease, *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(8):987-95.
- 55- Lagerqvist C, Ivarsson A, Juto P, Persson LA, Hernell O. Screening for adult coeliac disease- which serological marker(s) to use? *J Intern Med*. 2001;250(3):241-8.

- 56- Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewell D. Coeliac disease in primary care: case finding study, *BMJ*. 1999;318(7177):164-7.
- 57- Gillett HR, Freeman HJ. Serological testing in screening for adult celiac disease, *Can J Gastroenterol*. 1999;13(3):265-9.
- 58- James MW, Scott BB. Endomysial antibody in the diagnosis and management of coeliac disease, *Postgrad Med J*. 2000;76(898):466-8.
- 59- Ladinser B, Rossipal E, Pittschieler K. Endomysium antibodies in coeliac disease: an improved method, *Gut*. 1994;35(6):776-8.
- 60- Corrao G, Corazza GR, Andreani ML, Torchio P, Valentini RA, Galatola G, Quaglino D, Gasbarrini G, di Orio F. Serological screening of coeliac disease: choosing the optimal procedure according to various prevalence values, *Gut*. 1994;35(6):771-5.
- 61- Weiss B, Bujanover Y, Avidan B, Fradkin A, Weintraub I, Shainberg B. Positive tissue transglutaminase antibodies with negative endomysial antibodies: low rate of celiac disease, *Isr Med Assoc J*. 2004;6(1):9-12.
- 62- Rittmeyer C, Rhoads JM. IgA deficiency causes false-negative endomysial antibody results in celiac disease, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996;23(4):504-6.
- 63- Baudon JJ, Johanet C, Absalon YB, Morgant G, Cabrol S, Mougnot JF. Diagnosing celiac disease: a comparison of human tissue transglutaminase antibodies with antigliadin and antiendomysium antibodies, *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(6):584-8.
- 64- Spada C, Riccioni ME, Urgesi R, Costamagna G. Capsule endoscopy in celiac disease, *World J Gastroenterol*. 2008;14(26):4146-51.
- 65- Freeman HJ. Pearls and pitfalls in the diagnosis of adult celiac disease, *Can J Gastroenterol*. 2008;22(3):273-80.
- 66- Cellier C, Delabesse E, Helmer C, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet* 2000; 356:203-8
- 67- Demir, H., Yuce, A., Kocak, N., Ozen, H., Gurakan, F., Celiac disease in Turkish children: presentation of 104 cases. *Pediatr Int*, 2000. 42(5): p. 483-7.
- 68- Farrell RJ, K.C., Diagnosis of celiac disease. 2001.
- 69- Mearin M.L., Celiac disease among children and adolescent. 2007

- 70- Mora, S., Barera, G., Beccio, S., Proverbio, M. C., Weber, G., Bianchi, C Chiumello, G., Bone density and bone metabolism are normal after long-term gluten-free diet in young celiac patients. *Am J Gastroenterol*, 1999. 94(2): p. 398-403
- 71- Ventura, A., G. Magazzu, and L. Greco, Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology*, 1999. 117(2): p. 297-303
- 72-Green, P.H. and B. Jabri, Coeliac disease. *Lancet*, 2003. 362(9381): p. 383-91.
- 73- Cronin CC, High prevalence of celiac disease among patients with insulin-dependent diabetes mellitus. 1997.
- 74- Shaoul, R. and A. Lerner, Associated autoantibodies in celiac disease. *Autoimmun Rev*, 2007. 6(8): p. 559-65.
- 75-Beyrouti R, Mansour M, Kacem A, Derbali H, Mrissa R. Recurrent cerebral venous thrombosis revealing celiac disease: an exceptional case report. *Acta Neurol Belg* 2017; 117: 341-343 [PMID: 27680734 DOI: 10.1007/s13760-016-0698-y]
- 76- Poulin W, Gaertner S, Cordeanu EM, Mirea C, Andrès E, Stephan D. Stroke revealing celiac disease associated with multiple arterial thrombotic locations. *Presse Med* 2015; 44: 537-538 [PMID: 25887453 DOI: 10.1016/j.lpm.2015.01.007]
- 77- Bahloul M, Chaari A, Khlaf-Bouaziz N, Kallel H, Chaari L, Ben Hamida C, Chelly H, Rekik N, Bouaziz M. [Celiac disease, cerebral venous thrombosis and protein S deficiency, a fortuitous association?]. *J Mal Vasc* 2005; 30: 228-230 [PMID: 16292200 DOI: 10.1038/ ajg.2008.48]
- 78- Baryshnikov EN, Krums LM, Vorob'eva NN, Parfenov AI. [Lower extremity deep vein thrombosis associated with gluten-sensitivity celiac disease]. *Ter Arkh* 2010; 82: 52-54 [PMID: 20387677]
- 79- Lee ES, Pulido JS. Nonischemic central retinal vein occlusion associated with celiac disease. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 157 [PMID: 15704767 DOI: 10.4065/80.2.157]
- 80- Doğan M, Peker E, Akbayram S, Bektas MS, Basaranoglu M, Cesur Y, Caksen H. Cerebral venous sinus thrombosis in 2 children with celiac disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011; 17: 466-469 [PMID: 20530061 DOI: 10.1177/1076029610369799]
- 81- Zoubeidi H, Ben Salem T, Ben Ghorbel I, Houman MH. Central retinal vein occlusion revealing celiac disease. *Eur J Case Reports Int Med* 2016; 3 [DOI: 10.12890/2016_000492]
- 82- Ozge A, Karakelle A, Kaleağasi H. Celiac disease associated with recurrent stroke: a coincidence or cerebral vasculitis? *Eur J Neurol* 2001; 8: 373-374 [PMID: 11422441 DOI: 10.1046/j.1468- 1331.2001.00233.x]

- 83- Millichap JG. Celiac Disease and Stroke. *Pediatr Neurol Briefs* 2004; 18: 64 [DOI: 10.15844/pedneurbriefs-18-8-10]
- 84- El Moutawakil B, Chourkani N, Sibai M, Moutaouakil F, Rafai M, Bourezgui M, Slassi I. [Celiac disease and ischemic stroke]. *Rev Neurol (Paris)* 2009; 165: 962-966 [PMID: 19144365 DOI: 10.1016/j.neurol.2008.09.002]
- 85- Ashrafi F, Darakhshandeh A, Heidarpour M, Tavakoli T, Najafian J. Pericardial effusion in celiac disease: A case report. *Int J Prevent Med* 2014; 5: 356-359 [PMID: 10689737]
- 86- Ashrafi F, Darakhshandeh A, Heidarpour M, Tavakoli T, Najafian J. Pericardial effusion in celiac disease. *Int J Prev Med* 2014; 5: 356-359 [PMID: 24829721]
- 87- Riccabona M, Rossipal E. [Pericardial effusion in celiac disease--an incidental finding?]. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112: 27-31 [PMID: 10689737]
- 88- Nenna R, Ferri M, Thanasi E, Luparia R, Versacci P, Anaclerio S, Bonamico M. P0444 The heart in coeliac disease children and adolescents. An ultrasonographic study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: S224-S225 [DOI: 10.1097/00005176-200406001-00568]
- 89- Namendys Silva SA, Posadas Calleja JG, Domínguez Cherit G. [Myocardial depression in a patient with celiac disease. A clinical case report and literature review]. *Rev Gastroenterol Mex* 2005; 70: 63-66 [PMID: 16170965]
- 90- Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, Pieroni M, Fioravanti G, Gentiloni N, Maseri A, Gasbarrini G. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation* 2002; 105: 2611-2618 [PMID: 12045166 DOI: 10.1161/01.CIR.0000017880.86166.87]
- 91- Menezes TM, Motta ME. Celiac disease prevalence in children and adolescents with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *J Pediatr (Rio J)* 2012; 88: 439-442 [PMID: 23093320 DOI: 10.2223/JPED.2219]
- 92- Goel NK, McBane RD, Kamath PS. Cardiomyopathy associated with celiac disease. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 674-676 [PMID: 15887437 DOI: 10.4065/80.5.674]
- 93- De Bem RS Da Ro Sa Utiyama SR, Nisihara RM, Fortunato JA, Tondo JA, Carmes ER, Souza RA, Pisani JC, Amarante HM. Celiac disease prevalence in Brazilian dilated cardiomyopathy patients. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1016-1019 [PMID: 16758314 DOI: 10.1007/s10620-006-9337-4]
- 94- Di Lenarda A, Chicco D, Moretti M, Andrea T, Valentina B, Tarcisio N, Sinagra G. Prevalence of organ-specific autoantibodies and coeliac disease in patients with sporadic and inherited dilated cardiomyopathy and their relatives. *J Am College Cardiol* 2007; 49: 60A-60

- 95- Barrio JP, Cura G, Ramallo G, Diez M, Vigliano CA, Katus HA, Mereles D. Heart transplantation in rapidly progressive end-stage heart failure associated with celiac disease. *BMJ Case Rep* 2011; 2011: bcr1220103624 [PMID: 22696747 DOI: 10.1136/bcr.12.2010.3624]
- 96- Chuaqui B, Garrido J, Casanegra P. Actin-deficient cardiomyopathy coexisting with celiac disease: a chance association? *Pathol Res Pract* 1986; 181: 604-614 [PMID: 3786252 DOI: 10.1016/S0344-0338(86)80155-8]
- 97- Mikolašević I, Zaninović-Jurjević T, Zaputović L, Mavrić Ž, Mulc S, Licul V, Štimac D, Tomulić V, Mijandrušić-Sinčić B. Celiac disease (gluten-sensitive enteropathy) and dilated cardiomyopathy. In *Kongres Hrvatskoga Kardiologog Društva* 2012; 7 (Suppl 1): 63-64
- 98- Lerner A, Matthias T. Celiac disease: Intestinal, heart and skin interconnections. *Int J Celiac Dis* 2015; 3: 28-30 [DOI: 10.12691/ijcd-3-1-6]
- 99- Curione M, Barbato M, Viola F, Francia P, De Biase L, Cucchiara S. Idiopathic dilated cardiomyopathy associated with coeliac disease: the effect of a gluten-free diet on cardiac performance. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 866-869 [PMID: 12643296 DOI: 10.1016/S1590-8658(02)80258-4]
- 100- Picchi A, Pasqualini P, D'Aiello I, Cortese B, Micheli A, Limbruno U. Acute ST-elevation myocardial infarction in a 15-year-old boy with celiac disease and multifactorial thrombotic risk. *Thromb Haemost* 2008; 99: 1116-1118 [PMID: 18521517 DOI: 10.1160/TH08-01-0021]
- 101- Heikkilä K, Koskinen OA, Agarwal A, Tikkinen KA, Mäki M, Kaukinen K. Associations of coeliac disease with coronary heart disease and cerebrovascular disease: A systematic review and metaanalysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; 25: 816-831 [PMID: 26111459 DOI: 10.1016/j.numecd.2015.05.004]
- 102- Ozturk K, Altun B, Kurt O. Arterial stiffness in patients with celiac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 1479-1480 [PMID: 26513522 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000477]
- 103- Ludvigsson JF, James S, Askling J, Stenestrand U, Ingelsson E. Nationwide cohort study of risk of ischemic heart disease in patients with celiac disease. *Circulation* 2011; 123: 483-490 [PMID: 21262996 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.965624]
- 104- Lebwohl B, Emilsson L, Fröbert O, Einstein AJ, Green PH, Ludvigsson JF. Mucosal healing and the risk of ischemic heart disease or atrial fibrillation in patients with celiac disease; a populationbased study. *PLoS One* 2015; 10: e0117529 [PMID: 25635403 DOI: 10.1371/journal.pone.0117529]

- 105- Lebwohl B, Emilsson L, Fröbert O, Einstein AJ, Green PH, Ludvigsson J. Su1437 Mucosal Healing and Risk of ischemic heart disease in celiac disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology* 2014; 146: S-469
- 106- Bayar N, Çekin AH, Arslan Ş, Çağırıcı G, Erkal Z, Çay S, Köklü E, Küçükseymen S. Assessment of Left Atrial Function in Patients with Celiac Disease. *Echocardiography* 2015; 32: 1802-1808 [PMID: 25923824 DOI: 10.1111/echo.12963]
- 107- Yayla Ç, Yüksel M, Yayla KG, Açıkgöz SK, Akboga MK, Kaplan M, Coskun O, Akpınar MY, Yalinkiliç ZM, Turak O, Kayaçetin E. PP-138 Assessment of Tp-e interval and Tp-e/QT Ratio in Patients with Celiac Disease. *Am J Cardiol* 2016; 117: S88
- 108- Sutherland GR, Hatle L, Claus P, D'hooge J, Bijmens BH. *Doppler Myocardial imaging—a textbook*. Hasselt, Belgium: BSWK; 2006.
- 109- Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M et al. Two- dimensional strain—a novel software for real-time quantitative echo- cardio- graphic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17: 1021–9.
- 110- Pirat B, Khoury DS, Hartley CJ, Tiller L, Rao L, Schulz DG et al. A novel feature- tracking echocardiographic method for the quantitation of regional myocardial function: validation in an animal model of ischemia-reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:651–9.
- 111- Alharthi MS, Jiamsripong P, Calleja A, Sengupta PP, McMahon EM, Khandheria B et al. Selective echocardiographic analysis of epicardial and endocardial left ven- tricular rotational mechanics in an animal model of pericardial adhesions. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:357–62.
- 112- Kim DH, Kim HK, Kim MK, Chang SA, Kim YJ, Kim MA et al. Velocity vector imaging in the measurement of left ventricular twist mechanics: head-to-head one way comparison between speckle tracking echocardi- ography and velocity vector imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22:1344–52
- 113- Chen J, Cao T, Duan Y, Yuan L, Yang Y. Velocity vector imaging in assessing the regional systolic function of patients with post myocardial infarction. *Echocardio- graphy* 2007; 24:940–5.
- 114- Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P et al. Myocar- dial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2:80–4.

- 115-Manovel A, Dawson D, Smith B, Nihoyannopoulos P. Assessment of left ventricular function by different speckle-tracking software. *Eur J Echocardiogr* 2010;11: 417–21.
- 116 -Brown J, Jenkins C, Marwick TH. Use of myocardial strain to assess global left ventricular function: a comparison with cardiac magnetic resonance and 3-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 2009; 157:102–5.
- 117- Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:789–93.
- 118-AmundsenAJ, De Boeck BW, Melman PG, Sieswerda GT, Doevendans PA, Cramer MJ. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound* 2007; 5:27.
- 119- Korinek J, Wang J, Sengupta PP, Miyazaki C, Kjaergaard J, McMahon E et al. Two-dimensional strain—a Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: validation in vitro and in vivo. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:1247–53.
- 120-Korinek J, Kjaergaard J, Sengupta PP, Yoshifuku S, McMahon EM, Cha SS et al. High spatial resolution speckle tracking improves accuracy of 2-dimensional strain measurements: an update on a New method in functional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20:165–70
- 121- Gjesdal O, Hopp E, Vartdal T, Lunde K, Helle-Valle T, Aakhus S et al. Global longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischaemic heart disease. *Clin Sci (Lond)* 2007; 113:287–96
- 122- Holland MR, Houle H, Prater D, Thomenius K, Thomas JD. Improving accuracy and vendor interoperability in advanced ventricular mechanics derived from 2D and 3D echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*.
- 123- Louise Emilsson, MD; Bert Andersson, MD, PhD; Peter Elfstrom, MD, PhD; Peter H.R. Green, MD, PhD; Jonas F. Ludvigsson, MD, PhD. Risk of Idiopathic Dilated Cardiomyopathy in

29 000 Patients With Celiac Disease J Am Heart Assoc. 2012;1: e001594 doi: 10.1161/JAHA.112.001594.)

124-Perk G, Kronzon I (2009) Non-Doppler two dimensional strain imaging for evaluation of coronary artery disease. Echocardiography 26: 299–306.

125-Tsai WC, Liu YW, Huang YY, Lin CC, Lee CH, et al. (2010) Diagnostic value of segmental longitudinal strain by automated function imaging in coronary artery disease without left ventricular dysfunction. J Am Soc Echocardiogr 23: 1183–1189.

126-Kalay N, Celik A, Inanc T, Dogan A, Ozdogru I, et al. (2011) Left Ventricular Strain and Strain Rate Echocardiography Analysis in Patients with Total and Subtotal Occlusion in the Infarct-Related Left Anterior Descending Artery. Echocardiography 28: 203–209.

127-Kimura K, Takenaka K, Pan X, Ebihara A, Uno K, et al. (2011) Prediction of coronary artery stenosis using strain imaging diastolic index at rest in patients with preserved ejection fraction. J Cardiol.

128-Nesbitt GC, Mankad S, Oh JK (2009) Strain imaging in echocardiography: methods and clinical applications. Int J Cardiovasc Imaging 25 Suppl 1: 9–22.

