TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

OTOİMMÜN TİROİD HASTALARINDA GLUTEN ENTEROPATİSİ SIKLIĞI

Dr. İffet DAĞDELEN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Sevim GÜLLÜ

ANKARA

2010

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini paylaşan ve bana büyük emeği geçen değerli Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi hocalarıma, tez çalışmamda bana büyük destek olan ve deneyimlerini esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Sevim GÜLLÜ'ye, birlikte büyük bir uyum ve zevkle çalıstığımız başta benden yardımlarını esirgemeyen Uzm.Dr.Kemal Ağbaht'a ve tüm uzmanlarıma, başta Dr. Evrim Kahramanoğlu Aksoy , Dr. Zeynep Kendi Çelebi ve İnt. Dr. Salih Salihoğlu olmak üzere beraber çalıştığımız tüm sevgili asistan doktor, intörn doktor ve hemşire arkadaşlarıma, İmmünoloji Laboratuarı sorumlusu Prof. Dr. Hüseyin Tutkak'a ve tüm İmmünoloji Laboratuarı çalışanlarına, yoğun asistanlık eğitimim süresince desteğini yanımda hep hissettiğim sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr.İffet DAĞDELEN

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

T4	Tiroksin
T3	Triiodotironin
fT4	Serbest Tiroksin
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	Tiroid stimülan hormone
TNF-α	Tümör nekroze edici faktör- alfa
TİİAB	Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
BKİ	Beden kitle indeksi
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
TG	Trigliserid
IDL	Orta dansiteli lipoprotein
AKŞ	Açlık kan şekeri
IFN-γ	İnterferon- gamma
Tg	Tiroglobulin
TPO	Tiroid peroksidaz
Anti-Tg	Anti-tiroglobulin
Anti-TPO	Anti-tiroid peroksidaz
TSH-R	TSH reseptörü
TRAB	Tiroid reseptör antikoru
TBII	TSH reseptör bağlanmasını inhibe eden immunoglobulin
TSI	TSH reseptör stimule eden immunoglobulin
LT4	Levotiroksin
LT3	Liyotironin
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
USG	Ultrasonografi
RAI	Radyoaktif İyot
İEL	İntraepitelial Lenfosit
örn	örneğin
tTG	Doku transglutaminaz
anti- tTG	Doku transglutaminaz antikoru
EmA	Anti-endomisyal antikor

AGA	Anti-gliadin antikor
ARA	Anti-retikulin antikor
KMD	Kemik Mineral Dansitometri
OR	Odd's ratio
CI	Confidence Interval
MNG	Multinodüler guatr
ÖMNG	Ötiroid multinodüler guatr
TMNG	Toksik multinodüler guatr
MBq	Megabecquerel
APG	Açlık plazma glukozu
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
TG	Trigliserid
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
GSE	Gluten sensitif enteropati
ÇAF	Çeyrekler Arası Fark
HT	Hipertansiyon
KTS	Karpal Tünel Sendrom
APC	Antijen sunan hücre
TCR	T hücre reseptörü
cv	varyasyon katsayısı
AD	Anlamlı Değil
GFD	Glutensiz Diyet

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

TABLOLAR DİZİNİ

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı (ÇH) buğday, çavdar, arpa ve yulaftaki "gluten" ortak adı verilen depo proteinlere karşı gelişen inflamatuar T hücre cevabına bağlı ortaya çıkan kronik hasarla meydana gelir. Gluten enteropatisi olarak da bilinen bu hastalık tipik otoantikorlarla ve ince barsak mukozasının histolojik değişiklikleriyle karakterizedir. İnce barsağın özellikle proksimal bölgesinde inflamasyon, villöz atrofi ve kript hiperplazisi oluşur. Hastalığın seyri için genetik, immünolojik ve çevresel faktörler önemlidir (1). Çölyak hastalığı daha önceden nadir bir hastalık olarak kabul edilirken günümüzde tüm ırkları etkileyen ve tüm dünyada görülebilen bir koşul olarak kabul edilmektedir.

Hastalık genel populasyondaki %1-2 ortalama prevalansla insanlarda en sık görülen genetik hastalıktır ve yaşam boyu devam eden tek gıda alerjisidir. Avrupa'da ve ABD'de üçer milyon insanın hastalıktan etkilendiği kabul edilmektedir (2). Hastalığın dünyada dağılımı homojendir, ancak Kuzey Afrika'da bir topluluk olan Sahrawi Cumhuriyeti'nde halkın %5'inde ÇH görülmekte olup bu en yüksek prevalans değeridir. Orta Doğu toplumunda da yaygın olan hastalık özellikle Türkiye'nin güneyinde, Lübnan, Suriye, Filistin ve Irak'ta görülmektedir. Güney Asya'da halen ÇH prevalansına yönelik yeterli bilgi yoktur (3).

Hastalık kadınlarda erkeklere göre iki ila üç kat fazla görülür. Hastalığın kliniği heterojendir. Tipik semptomlar kronik diyare ve abdominal distansiyon iken; çoğu hastanın semptomları hafif şiddettedir ya da hiç semptom yoktur. Hastalığın en fazla görülen klinik belirtileri tekrarlayan barsak alışkanlığı değişikliği atakları (diyare ve/veya konstipasyon), abdominal distansiyon, abdominal ağrı, gastroözefageal reflü, kilo kaybı, yorgunluk, anemi, osteoporoz ve malnutrisyondur (3). Son üç dekatta çölyak hastalarının klinik görünümü değişmiş, çoğu hastaya yetişkin dönemde anemi, osteoporoz, otoimmün hastalık, nedeni bilinmeyen nörolojik sendromlar, gecikmiş puberte, nonspesifik artrit, depresyon, ataksi, diş eti hiperplazisi, infertilite ve kronik hipertransaminazemi problemlerinin nedeni araştırılırken tanı konulur olmuştur (4). Diyarenin genellikle mevcut olan bir semptom olduğu düşünülse de yetişkin hastaların yaklaşık yarısı daha çok konstipasyondan şikayet eder, %30'unun beden kitle indeksi artmıştır (3).

Ana tanısal yaklaşım; hasta normal diyet uygularken yapılan duodenal biyopsideki bulgularla ve hasta glutenden fakir diyet uygularken belirgin klinik iyileşme olmasıyladır. Yeni sensitif ve spesifik serolojik testlerle asemptomatik veya semptomatik hastalara ince barsak biyopsisi

yapılabilmekte ve tanı konabilmektedir. Anti doku transglutaminaz antikoru (anti-tTG)'nun sensitivitesi %90'ın üzerinde ve spesifitesi %95 civarındadır. Bu antikorun varlığı villöz atrofinin derecesiyle ilişkilidir. Çeşitli çalışmalar anti-tTG testinin sensitivitesinin normal duodenal biyopsisi olan ve hafif histolojik değişikliği olan hastalarda daha düşük olduğunu göstermiştir. Anti-tTG antikorların IgA izotipinin ölçümü klinik pratikte tercih edilmektedir ancak Çölyak hastalarının %1,7-2,6'sında IgA eksikliği görülmektedir, bu genel populasyona göre 10-15 kat daha fazladır. Bu nedenle IgA eksikliği olan hastalarda anti-tTG'nin IgG tipine bakılması tavsiye edilmektedir (5).

Biyopsi örnekleri üst GİS endoskopisi sırasında duodenumun ikinci parçasından, ampulla Vateri'nin yakınından alınır. ÇH lezyonları çoğunlukla irregüler ve yamalı dağılım gösterdiği için en az 4 ya da 6 farklı örnek alınmalıdır (2). Normal bir ince barsak mukozası normal villöz yapı ile karakterizedir. Villüs/kript oranı 4/1'dir ve intraepiteliyal lenfosit sayısı her 100 enterosite karşılık 30'dan azdır. Duodenal biyopsi bulguları deneyimli bir patolog tarafından detaylıca modifiye Marsh sınıflandırmasına göre yorumlanmalıdır (6,7,8,9).

Tablo 1.1 Modifiye Marsh Sınıflandırması

Marsh sınıfı	Histolojik bulgular
Marsh 0	İntraepitelial lenfosit (İEL) sayısı her 100 enterosite karşılık 30'dan küçük
Marsh1	İntraepitelial lenfosit (İEL) sayısı her 100 enterosite karşılık 30'dan büyük(intraepitelyal lenfositoz)
Marsh 2	İntraepitelyal lenfositoz ve kript hiperplazisi (kriptlerin uzaması ve dallanması)
Marsh 3a (parsiyel villöz atrofi)	İntraepitelyal lenfositoz, kript hiperplazisi ve villüs/kript oranı 1/1'den daha düşük
Marsh 3b (subtotal villöz atrofi)	Villüsler bariz atrofik fakat yine de görülebilen villüsler mevcut
Marsh 3c (total villöz atrofi)	Villüsler yok veya tam gelişmemiş
Marsh 4	Mukozanın total hipoplazisi (nadir görülür)

Tedavide buğday, arpa, çavdar ve yulafı içeren besin maddeleri yasaklanır ve glutensiz diyete hayat boyunca devam edilir (3). Çölyak hastalarından glutenden fakir diyete tam uyum sağlamayanların mortalitesinin diyete tam uyum sağlayanlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (10). Çölyak hastalığının tip 1 DM, otoimmün tiroid hastalığı, kollajen doku hastalığı, Addison hastalığı, pernisiyöz anemi, alopesi ve otoimmün hepatit gibi bazı otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir (11,12). Otoimmün tiroiditli hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda gluten enteropatisi sıklığı %2-4,8 arasında bulunmuştur; arada bir ilişkinin olmadığını belirten çalışma da mevcuttur (13). Tanı sonrası hastaların diyetinden glutenin çıkarılması semptom varsa geriletmekte ilişkili olduğu otoimmün hastalıkta da, örneğin hipotiroidili hastalarda ilaç absorbsiyonunu arttırarak belirgin klinik yarar sağlanmaktadır. Yaptığımız çalışmanın amacı Türkiye'de otoimmün tiroiditli (Graves' hastalığı ve Hashimoto tiroiditi) hastalardaki gluten enteropatisi prevalansının, otoimmün olmayan tiroid hastalarına göre ve genel populasyona göre prevalansın artıp artmadığının araştırılmasıdır.

2.GENEL BiLGiLER

2.1. Otoimmün tiroid hastalıkları

Otoimmün tiroid hastalıkları Hashimoto tiroiditi, Graves' hastalığı, postpartum tiroidit, gebeliğe bağlı olmayan ağrısız tiroidit, tiroide bağlı oftalmopatiden oluşan geniş spektrumu içerir. Bu hastalıklar arasındaki farklılık değişik tipte antitiroid antikorların üretimine bağlıdır. Otoimmün tiroid hastalıklarından Hashimoto hastalığı ve Graves' hastalığı en çok görülen endokrin hastalıklardandır (14,15).

2.1.1. Hashimoto tiroiditi

Hashimoto tiroiditi hipotiroidinin en sık nedeni olup tiroid bezinin otoimmün bir hastalığıdır. İlk kez 1912'de Hashimoto tarafından 4 kadında tiroid bezinin büyümesi ve lenfoid dokuya (struma lenfomatoza) dönüşmesiyle tanı almıştır (16). Hashimoto tiroiditinin yıllık yaklaşık insidansı kadınlarda 4/1000, erkeklerde 1/1000'dir. Hastalık bazı toplumlarda örneğin Japonya'da ve ABD'de muhtemelen genetik faktörler ve yüksek iyotlu diyete bağlı olarak daha yaygın görülür (17). Down sendromu, Turner sendromu, Klinefelter sendromu gibi kromozomal bozukluğu olan hastalarda daha fazla görülür (18,19). Ailede tiroid hastalığı hikayesi genellikle mevcuttur (20,21). Hashimoto tiroiditi klinik özelliklerinden biri hipotiroidi gelişmesidir. Ortalama tanı konma yaşı 45-65 olup yaş arttıkça hipotiroidi prevalansı artar (22).

2.1.1.i. Histoloji

Hashimoto tiroiditinde tiroidin belirgin lenfositik infiltrasyonu, germinal merkez oluşumu, tiroid follikülerinin atrofisi, oksifil metaplazisi, kolloid yokluğu, orta derecede fibrozis görülür. Hashimoto tiroiditinin ilerlemiş evresi olan atrofik tiroiditte fibrozis daha geniş, lenfositik infiltrasyon daha az, tiroid follikülleri neredeyse kaybolmuştur (14).

2.1.1.ii. Patogenez

Çoğu otoimmün hastalıkta olduğu gibi Hashimoto tiroiditi oluşma riski genetik ve çevresel faktörler tarafından belirlenir (14). HLA-DR polimorfizmleri, beyaz ırkta özellikle HLA-DR3, -DR4, -DR5, Hashimoto tiroiditinde en sık belirtilen genetik risk faktörleridir. Bir T hücre düzenleyici gen olan CTLA-4'ün polimorfizmlerinin de Hashimoto tiroiditiyle zayıf bir

ilişkisi mevcuttur. Bu genetik ilişkiler diğer otoimmün hastalıklarda da mevcuttur. Bu durum Hashimoto tiroiditinin tip 1 DM, Addison hastalığı, pernisiyöz anemi, vitiligo gibi diğer otoimmün hastalıklarla olan bağlantısını açıklar. HLA-DR ve CTLA-4 polimorfizmleri Hashimoto tiroiditine olan genetik yatkınlığın yarısını oluşturur. Diğer katkıda bulunan genler henüz tanımlanmamıştır (23).

21. kromozomdaki bir gen Hashimoto tiroiditi ve Down sendromu arasındaki ilişkiden sorumlu olabilir. Hastalığın kadınlarda daha fazla görülmesinin nedeni muhtemelen seks steroidlerinin immün cevap üzerindeki etkisine bağlıdır, fakat X-kromozom genetik faktörüne de bağlı olabilir. Bu durum Turner sendromunda Hashimoto tiroiditinin daha fazla görülmesini açıklayabilir (24). Çevresel faktörler de halen tam anlamıyla açıklanmamıştır. Yüksek iyot alımı immünolojik etki ya da direkt tiroid toksik etkisiyle Hashimoto tiroiditine neden olabilir (25). Konjenital rubella sendromunda Hashimoto tiroiditi sıklığı fazladır, diğer enfeksiyonların benzer etkisine ilişkin kanıt yoktur (26). Viral tiroidit de Hashimoto tiroiditine neden olmaz (27).

Hashimoto tiroiditinde lenfositik infiltrat aktive olmuş CD4+ ve CD8+ T hücreleri ve B hücrelerinden oluşur. Tiroid hücre harabiyeti daha çok CD8+ T hücrelerin perforine bağlı hücre nekrozu ya da granzim B'ye bağlı apoptoza neden olmasıyla oluşmaktadır (28). Aynı zamanda T hücrelerin oluşturduğu TNF (tümör nekroz faktör), IL-1, IFN-γ (interferon gamma) gibi sitokinler tiroid hücrelerinin Fas gibi ölüm reseptörlerini aktive ederek bu hücrelerin apoptozuna neden olur. Bu sitokinler aynı zamanda direkt olarak tiroid hücre fonksiyonunu bozar, HLA sınıf I ve sınıf II molekülleri, CD40 gibi adezyon molekülleri, nitrik oksit benzeri diğer proinflamatuar moleküllerin bizzat tiroid hücreleri tarafından salgılanmasına neden olur (29,30,31). Tedavi amaçlı IFN-α gibi sitokinlerin yüksek dozda uygulanması da Hashimoto tiroiditi riskini arttırır. IFN-α kullanılan hastaların neredeyse %20'sinde tiroid antikoru, %5'inde klinik hipotiroidi tespit edilir (32-36)

Anti-tiroglobulin (anti-Tg) ve anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) tiroid otoimmünitesi için kullanışlı belirteçlerdir, mevcut olan otoimmün cevabı arttırmak gibi patojenik etkileri de mevcuttur (37). Anti-TPO antikorları komplemanı fikse eder, kompleman membran atak komplekleri oluşur (38). Anti-Tg ve anti-TPO'nun transplasental geçişi fetal tiroide etkide bulunmaz, bu da T-hücre aracılı immunitenin tiroid hasarını başlatmak için gerekli olduğunu gösterir (39).

TSI (Tiroid stimule eden immünglobulin) tiroid bezi üzerindeki TSH reseptörlerine bağlanabilir ve TSH etkisini taklit edip tiroid hormonlarının salgılanmasını arttırabilir. Hashimoto tiroiditli hastaların %20'sine yakınında TSH-R (TSH reseptör) engelleyici antikor mevcuttur, antikor TSI'nın aksine TSH'nın bağlanmasını engeller ve hipotiroidizme neden olur. Bu antikor Asyalı hastalarda tiroid atrofisine neden olur. Ayrıca transplasental pasajla geçici neonatal hipotiroidizme neden olabilir (40,41).

2.1.1.iii. Klinik

Hastalığın iki majör formu mevcuttur. Biri guatrlı otoimmün tiroidit, diğeri atrofik otoimmün tiroidittir. İkisinde de ortak patolojik özellik lenfositik infiltrasyon ve serolojik özellik artmış anti-TPO ve anti-Tg düzeyleridir (42). Guatr ve/veya primer hipotiroidizm tipik klinik özelliklerdir. Hipotiroidi başlangıcı sinsidir. Hastalar semptomların olduğunu ötiroidizm tekrar sağlandığında hissedebilirler ve hipotiroidizm semptomlarından çok guatrdan şikayetçi olabilirler.

Guatr çok büyük olmayabilir, fakat genellikle irregüler ve serttir. Piramidal lobu palpe etmek çoğu kez mümkündür. Komplike olmayan Hashimoto tiroiditi nadiren ağrıya neden olur (43).

Hashimoto tiroiditinin geç evresinde olan ya da atrofik tiroiditli hastalarda hipotiroidi belirti ve bulguları mevcuttur. Cilt kurudur ve terlemede azalma, epidermisin incelmesi, stratum korneumun hiperkeratozu görülür. Dermal glikozaminoglikan içeriğinin artmasıyla su dermiste tutulur ve gode bırakmayan cilt kalınlaşmasına (miksödem) neden olur (44,45). Tipik klinik tablo karoten birikimi nedeniyle sarıya yakın soluk ve şişmiş yüz, ödemli göz kapakları ve gode bırakmayan pretibial ödemdir (46). Tırnak uzaması gecikir, saçlar kuru, kırılgandır ve çabuk dökülür. Diffüz alopesi yanı sıra kaşların dış 1/3'ünde de dökülme görülür.

Konstipasyon, daha çok miksödeme bağlı olan hafif kilo alımı (iştah azalmasına rağmen), libido azalması ve uzun süreli hastalıkta oligomenore, amenore ya da menoraji görülebilir (47,48,49). Fertilite azalmış, düşük yapma olasılığı artmıştır. Prolaktin düzeyleri genellikle hafif miktarda artmıştır ve bu da libido ve fertilite değişikliğini etkileyebilir ve galaktoreye neden olabilir (50).

Myokardiyal kontraktilite ve kalp debisi azalmıştır,nabız hızı düşer ve bradikardi oluşur. Armış periferik vasküler rezistans hipertansiyona özellikle diyastolik hipertansiyona neden olabilir (51,52,53). Kan akımı ciltten başka yöne çevrilmiştir, bu nedenle ekstremiteler soğuktur (54). Hastaların neredeyse %30'unda perikardiyal effüzyon oluşur, ancak nadiren kardiyak fonksiyonu etkiler (55). Kardiyomyopati nadirdir. Sıvı birikimi diğer seröz kavitelerde ve orta kulakta olabilir, iletim tipi işitme kaybına neden olabilir (56). Pulmoner fonksiyon genellikle normaldir, ancak plevral effüzyon, respiratuar kas fonksiyonlarının kaybı ve uyku apnesi nedeniyle dispne oluşabilir (57,58).

Karpal tünel ve diğer tuzak nöropatiler yaygındır. Kaslarda katılık, kramp ve ağrıyla kas fonksiyonlarında kayıp görülür. Tendon reflekslerinde yavaş relaksasyon ve psödomyotoni görülebilir (59). Bellek ve konsantrasyon bozulmuştur. Geri dönebilen serebellar ataksi, demans, psikoz ve miksödem koması Hashimoto tiroiditinde nadiren görülen nörolojik problemlerdir (60). Hashimoto ensefalopatisi nadir görülen ve myoklonus, EEG'de yavaş-dalga aktivitesi, konfüzyon, koma ve ölüme ilerleyebilen bir sendromdur. Steroide cevap verir ve hipotiroidi oluşmadan da meydana gelebilir (61,62). Vokal kordlarda ve dilde ödeme bağlı boğuk ses ve konuşmada beceriksizlik görülebilir (63).

Hashimoto tiroiditinde hipotiroidi karakteristik fonksiyonel bozukluk olsa da erken dönemdeki inflamatuar süreç tiroid folliküler hasara ve tiroid hormon salınımına neden olacak kadar çok apoptozu içerebilir ve Hashitoksikoz olarak adlandırılan geçici hipertiroidiye yol açabilir. Bu hastalardan bazılarının hafif artmış radyoaktif iyot alımı olabilir, çok az sayıdaki hasta da hipotiroidi ve Graves' hastalığı arasında dönemler atlatabilir. Bunun nedeni değişiklik gösteren TSH-R engelleyici antikor ve TSI üretimi olabilir (64). Bu antikorlara ortak olarak TSH reseptör antikoru (TRAB) adı verilir.

Hashimoto tiroiditiyle beraber vitiligo, pernisiyöz anemi, Addison hastalığı, alopesi areata, tip 1 DM gibi diğer otoimmün hastalıklar ve bunların semptom ve bulguları görülebilir (65-69). Daha az görülen otoimmün hastalıklar çölyak hastalığı, dermatitis herpetiformis, kronik aktif hepatit, romatoid artrit, Sistemik lupus eritematozus ve Sjögren sendromu'dur (70-74).

2.1.1.iv. Laboratuar

Klinik ya da subklinik hipotiroidi tanısı alan her hastada etiyoloji için Hashimoto tiroiditli hastaların %90-95'inde mevcut olan anti-TPO araştırılmalıdır (75,76).

Eğer hipotiroidi ile seyreden guatrın sebebi hakkında kuşku varsa TİİAB (tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi) yapılıp Hashimoto tiroiditi tanısı kesinleştirilebilir (77). Diğer anormal laboratuar bulguları artmış CPK (kreatin fosfokinaz), kolesterol ve trigliseridler, anemi (genellikle normositer ya da makrositer)dir (78,79).

Hashimoto tiroiditinde asimetrik sert guatr nodüler guatrla ya da tiroid karsinomuyla karışabilir (80,81). Bu nedenle tiroid ultrasonografisi (USG) yapılmalıdır. Hashimoto tiroiditinde tipik olarak diffüz hipoekojenite, heterojenite ve psödonodüllerle karakterize görünüm vardır. TİİAB fokal nodülleri araştırmak için yararlıdır**.**

2.1.1.v. Ayırıcı tanı

Hipotiroidi yapan diğer nedenler dışlanmalıdır. İatrojenik hipotiroidizm radioiyot tedavisinden sonraki 3-4 ay içinde hücre yıkımından çok, geri dönebilir radyasyon hasarına bağlı oluşabilir (82). Subtotal tiroidektomiden sonra oluşan hafif hipotiroidi, artan TSH düzeyleriyle kalan tiroid dokusu stimule olduğundan aylar içinde düzelebilir. İyot eksikliğine bağlı hipotiroidi endemik guatra neden olabilen, iyot alımı çok az olduğunda ya da beraberinde tiyosiyanat tüketimi veya selenyum eksikliği olması halinde ortaya çıkan bir durumdur (83). Kronik iyot fazlalığı da guatra ve hipotiroidiye neden olabilir. Bu durum otoimmün tiroiditli hastalarda ve amiodaron kullanan hastaların yaklaşık %13'ünde görülür (84). Diğer ilaçlardan lityum da hipotiroidiye neden olabilir (85). Diğer ön hipofiz hormon eksiklikleriyle birlikte TSH eksikliği nedeniyle sekonder hipotiroidi görülebilir. Sekonder hipotiroidide TSH düzeyleri düşük, normal ya da immünoaktif ancak biyolojik olarak inaktif TSH formu nedeniyle hafif artmış olabilir (86).

2.1.1.vi. Tedavi

Tedavide sıklıkla kullanılan ajan Levotiroksin(LT4)'dir. Eğer rezidüel tiroid fonksiyonu hiç yoksa günlük LT4 replasman dozu genellikle 100-150 µg/gündür. Çoğu hastada daha düşük dozlar da rezidüel tiroid dokusu nedeniyle yeterlidir. Altmış yaşından küçük,kısa süreli hipotiroidili veya kalp hastalığı olmayan erişkin hastalarda 50-100 µg/gün dozla tedaviye başlanabilir. Doz TSH düzeyine göre belirlenir. Normal TSH düzeyine ulaşmak tedavinin hedefi iken ideal olan TSH'nın referans aralığın alt ½'sinde değerde olmasıdır. TSH cevabı kademelidir, tedavi başlangıcından iki ay sonra ya da herhangi bir LT4 dozu değişiminden 6-8 hafta sonra TSH ölçülmelidir. TSH yüksekse LT4 dozu 12,5-25 µg arttırılmalı, TSH düşükse

aynı şekilde doz azaltılmalıdır (87). Tedavinin klinik etkileri genellikle geç ortaya çıkar. Hastalar TSH seviyesi normale geldikten 3-6 ay sonra semptomların geçtiğinden bahsederler. Suprese TSH'sı olan hastanın artmış atrial fibrilasyon ve azalmış kemik dansitesi riski mevcuttur. T4/T3 kombinasyonunu kullanan hastaların sadece T3 kullanan hastalara göre kendilerini daha iyi hissettiğini gösteren çalışmalara dayanarak LT4'ü liyotironinle (triiodotironin) (LT3) birlikte kullanmak fikri doğmuş, ancak uzun dönemde fayda görülmemiştir (88). LT3'ün tek başına kullanılması da kısa yarı ömrü, günde 3-4 kez kullanmak gerektiği ve T3 değerinin gün içinde değişiklik göstermesi nedeniyle önerilmemektedir.

TSH düzeyi normal olup stabilleştikten sonra da TSH'nın takip ölçümleri belli aralıklarla önerilmektedir. Yıllar boyu normal TSH değeri sağlanmışsa takip aralığı 2-3 yıla uzatılabilir. Tedaviye uyumun devamlılığı çok önemlidir. Birkaç doz atlandıktan sonra hasta farklılık hissetmez ve doz atlamaya başlayabilir. Normal kilodaki bir hastanın günde ≥200 µg LT4 almasına rağmen TSH yüksekliği olması hastanın tedaviye uymadığını gösterir. Bu hastalarda sürekli değişen yüksek TSH düzeyi, normal ya da yüksek serbest T4 düzeyi görülür. T4'ün uzun yarı ömrü olduğu için (7 gün) doz kaçıran hastalara atladıkları dozların en fazla üçünü bir defada alabileceği belirtilmelidir. LT4 gereksinimini değiştiren nedenler arasında Çölyak hastalığı gibi malabsorbsiyon durumları, ince barsak cerrahisi, östrojen tedavisi, T4 emilimini ya da atılımını engelleyen ilaçların (kolestiramin, ferröz sülfat, kalsiyum, lovastatin, alüminyum hidroksit, rifampisin, amiodaron, karbamazepin, fenitoin) alımı bulunmaktadır (89).

2.1.2. Graves' Hastalığı

Graves' hastalığı diffüz guatrla birlikte hipertiroidi ve/veya oftalmopatinin bulunduğu otoimmün bir tiroid hastalığıdır (90). İlk kez Robert Graves tarafından 1835 yılında guatr, çarpıntı ve ekzoftalmus ilişkisi bildirilmiştir. Graves' hastalığı tirotoksikoz nedenlerinin %60-80'ini oluşturur, prevalans daha çok iyot alımına bağlı olarak populasyona göre değişir. Graves' hastalığı kadınların %2'sine yakınında mevcut olabilmekte iken erkeklerde 10 kat daha az görülmektedir. Genellikle 20-50 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır (91-92).

2.1.2.i. Patogenez

Hashimoto tiroiditinde olduğu gibi HLA-DR ve CTLA-4 polimorfizmleri gibi genetik faktörler ve çevresel faktörler hastalık oluşumunu arttırır (93). Graves' hastalığının monozigotik ikizlerden diğerinde de oluşma riski %20-30, dizigotik ikizlerde <%5' tir. Stres muhtemelen immun sistem üzerinde nöroendokrin etki göstermektedir, önemli bir çevresel faktördür (94). Sigara Graves' hastalığı için minör bir risk faktörü, Graves' oftalmopatisi için majör bir risk faktörüdür (95). İyot alımında ani artış ve Graves' hastalığı riskinin üç katına çıktığı postpartum dönem diğer risk faktörleridir (96).

Graves' hastalığındaki hipertiroidizm nedeni tiroid beziyle birlikte kemik iliği ve lenf nodunda sentezlenen TSI (TSH reseptör stimule eden immunoglobulin)'dır (97). Bu antikorlar TBII (TSH bağlanmasını engelleyici immunoglobulin) tetkikiyle tespit edilebilir. Özellikle Graves' hastalığı olan gebelerde TSI nın plasentayı geçmesi ve neonatal tirotoksikoza neden olması mümkün olduğu için TBII tetkikiyle gebenin takip edilmesi önemlidir (98). Anti-TPO vakaların %80'ine yakınında mevcuttur ve otoimmünitenin ölçülebilir bir göstergesidir (99). T hücre aracılı sitotoksisite de tiroid fonksiyonunu etkilediği için TSI seviyesi ve tiroid hormon düzeyleri arasında direkt korelasyon yoktur. Uzun dönemde Graves' hastalarının yaklaşık %15'inde spontan hipotiroidi oluşabilir.

Sitokinler tiroid ilişkili oftalmopatide büyük rol oynarlar. Ekstraoküler kaslar aktive T hücreler tarafından infiltre edilirler, IFN-γ, TNF-α ve IL-1 fibroblast aktivasyonuna, glikozaminoglikan sentezinin artmasına, su tutulumuna ve bu nedenle karakteristik oküler kas ödemine neden olur. Hastalığın geç döneminde fibrozis ve kas hasarı oluşur (100). Tiroid oftalmopatisinin patogenezi çok net olmasa da sadece orbital fibroblastların sitokinlere duyarlı olması ve TSH-R'nin önemli bir orbital otoantijen olması muhtemel nedenlerdir. TSH-R farelere enjekte edildiğinde otoimmün hipertiroidi tetiklenmekte ve oftalmopati oluşmaktadır. Oftalmopatili hastalarda orbital kasa ve fibroblast antijenine karşı çeşitli otoantikorlar bulunmuştur, ancak bu antikorlar daha çok hastalığa sekonder T hücre aracılı otoimmün cevap olarak ortaya çıkmaktadır (101).

2.1.2.ii. Klinik

Belirti ve bulgular tüm tirotoksikozlarda olan ve sadece Graves'e özgü olan özelliklerden oluşur. Klinik tirotoksikozun şiddetine, hastalığın süresine, tiroid hormon fazlasına olan

hassasiyete ve hastanın yaşına göre değişir (102). Artmış iştaha rağmen açıklanamayan kilo kaybı görülebilir. Hastaların %5'inde ise kilo alımı olur. Diğer belirgin özellikler hiperaktivite, sinirlilik, irritabilite ve bazı hastalarda çabuk yorulmadır. Uykusuzluk ve konsantrasyon güçlüğü yaygındır. Hastaların parmaklarını gerdiklerinde ya da parmak uçlarını palmar bölgeye dokundurduklarında belirginleşen ince tremor sık görülür. Genellikle görülen nörolojik bulgular hiperrefleksi, kas yorgunluğu, fasikulasyon olmadan proksimal myopatidir (103). Kore nadir görülür. Tirotoksikoz bazen Asyalı erkeklerde yaygın olan hipokalemik periyodik paralizi ile ilişkilidir (104). Yaşlılarda tirotoksikoz kliniği hafif ya da maskelenmiştir. Hastalar genellikle yorgunluk ve kilo kaybıyla başvururlar ve bu duruma apatetik tirotoksikoz denir (105). Apatetik tirotoksikoz yaşlılarda yanlışlıkla depresyon olarak değerlendirilebilir (106).

En fazla görülen kardiyovasküler bulgu sıklıkla supraventriküler taşikardi nedeniyle oluşan sinüs taşikardisidir. Yüksek kardiyak debi güçlü nabza, artmış nabız basıncına, aortik sistolik üfürüme neden olur ve yaşlılarda ya da daha önceden kardiyolojik rahatsızlığı olanlarda göğüs ağrısının artmasına yol açar (107). Atrial fibrilasyon, yaşı 50'den büyük olan hastalarda daha fazladır. Tirotoksik durumun tedavisi hastaların %50'sinden daha azında atriyal fibrilasyonu normal sinüs ritmine döndürür. Bu durum altta yatan kardiyolojik hastalığı düşündürür.

Deri genellikle nemli ve sıcaktır. Hasta aşırı terlemeden ve sıcak intoleransından bahsedebilir. Palmar eritem, onikolizis, daha az olarak pruritus, ürtiker ve diffüz hiperpigmentasyon görülebilir. Saçlar incelir ve hastaların %40'ında diffüz alopesi oluşabilir. Bu durum ötiroidi sağlandıktan sonra da aylarca sürebilir. Gastrointestinal geçiş zamanı kısalmıştır, diyare ve hafif steatore görülebilir. Kadınlar genellikle oligomenore veya amenoreden şikayetçidirler, erkeklerde seksüel disfonksiyon ve nadiren jinekomasti görülebilir. Tiroid hormonlarının kemik üzerinde direkt etkisiyle osteopeni, hastaların %20'sinde hafif hiperkalsemi ve daha sıklıkla hiperkalsiüriye rastlanır. Tirotoksikoz hikayesi olan hastalarda kırık riskinde hafif artış mevcuttur.

Graves' hastalığında tiroid genellikle normal büyüklüğünün iki-üç katı büyüklüğe ulaşmıştır. Kıvamı serttir, ancak multinodüler guatrdan daha yumuşaktır. Bezin vaskülaritesinin artması ve hiperdinamik sirkülasyona bağlı olarak bez üzerinde thrill ya da üfürüm olabilir (89).

Sempatik aktivite artışına bağlı olarak göz kapağı retraksiyonu ve bu nedenle sabit bakış görünümü olabilir. Graves' hastalığında hastalığa özgü özel göz bulguları mevcuttur. Bu

durum Graves' oftalmopatisi veya tiroid ilişkili oftalmopati olarak isimlendirilir. Göz bulgularının olduğu hastaların %10'unda Graves' mevcut değildir. Genellikle bu hastalarda Hashimoto tiroiditi veya tiroid otoantikorları mevcuttur. Graves' oftalmopatisi hastaların %75'inde Graves' hastalığı tanısından bir yıl önce ya da bir yıl sonra ortaya çıkar. Çoğu Graves' hastasında oftalmopati bulgusu çok azdır. Ancak USG veya Bilgisayarlı tomografi (BT) ile büyümüş ekstraoküler kaslar ve diğer silik bulgular görüntülenebilir (108). Hastaların %10'unda unilateral bulgular görülür. Oftalmopatinin erken belirtileri gözde kumlanma hissi, rahatsızlık ve göz yaşarmasıdır. Hastaların üçte birinde proptozis mevcuttur. Proptozis ekzoftalmometre ile ölçülebilir. Çok şiddetli hallerde, özellikle göz kapakları uyku sırasında kapanmıyorsa, proptozis korneal hasara neden olabilir. Periorbital ödem ve kemozise sık rastlanır. Hastaların %5-10'unda kas ödemi çok fazladır ve tipik olarak hasta yukarı ve laterale doğru bakarken diplopi oluşur. En ciddi klinik bulgu göz küre apeksinde optik sinir sıkışması ve bunun papilödem ve periferal alan defektine ve eğer tedavi edilmezse kalıcı görme kaybına neden olmasıdır (109).

Graves' hastalığında orbital değişikliklerin yayılımını ve aktivitesini tespit etmek için çok sayıda skorlama sistemi kullanılır. ''NO SPECS'' sırasıyla göz değişikliklerinin baş harflerinden oluşmuş bir sınıflama ismidir.

0:No signs or symptoms (semptom ya da belirti yok),
1:Only signs (lid retraction or lag) (göz kapağı geri çekilmesi ya da geç kalması)
2:Soft tissue involvement (periorbital edema) (periorbital ödem)
3:Proptosis (>22 mm) (proptozis)
4:Extraoculer muscle involvement(diplopia) (ekstraoküler kas tutulumu)
5:Corneal involvement (kornea tutulumu)
6:Sight loss (görme kaybı)

Her ne kadar ''NO SPECS'' sınıflaması kullanışlı olsa da göz tutulumunu açıklamakta yeterli değildir, hastalar genellikle bir sınıftan diğerine atlamazlar. Graves' göz tutulumu aktifse ve şiddetliyse bir oftalmoloğa yönlendirmek önerilir. Göz kapağı açıklık genişliği, floresan boyayla kornea boyanması, ekstraoküler kas fonksiyonu değerlendirmesi (örn:Hess perdesi ile), intraoküler basınç ölçümü, görme alanı, görme keskinliği ve renkli görme değerlendirmesi gibi objektif ölçümler yapmak gerekir.

Tiroid dermopati Graves' hastalığı olanların <%5'inde ve neredeyse her zaman hafif ya da şiddetli oftalmopatiyle birlikte görülür. Her ne kadar daha çok bacağın anterior ve lateral yüzlerinde görülüp pretibial miksödem adını alsa da deri değişiklikleri özellikle yaralanmadan sonra her yerde olabilir. Tipik lezyon inflame olmayan , koyu pembe ya da mor renkli endüre plak ve turuncu cilt görünümüdür. Nodüler tutulum olabilir ve bu durum nadiren tüm alt bacağa ve ayağa yayılıp elefantiazise benzeyebilir. Tiroid akropasisi Graves' hastalığı olanların <%1'inde olan bir tür parmakta çomaklaşmadır. Tiroid akropasisi tiroid dermopatisi ile o kadar güçlü ilişkilidir ki eğer beraberinde cilt tutulumu ya da oküler tutulum yoksa çomaklaşmanın başka bir sebebi aranmalıdır (110).

2.1.2.iii. Laboratuar

Graves' hastalığında TSH düzeyi supresedir, total ve serbest tiroid hormon düzeyleri artmıştır. Sadece T3 artması (T3 toksikozu) %2 ila %5 hastada görülür. Anti-TPO antikor ölçümü yararlıdır. TBII ya da TSI da tanıyı destekler ancak rutinde önerilmez. Tirotoksikozda tanı güçlüğüne neden olan ilgili anormal laboratuar bulguları bilirubin, karaciğer enzimleri ve ferritinin artmasıdır. Mikrositer anemi ve trombositopeni de görülebilir (15).

2.1.2.iv. Ayırıcı tanı

Graves' hastalığı tanısı kesinleşmiş tirotoksikozu olan, palpasyonla diffüz guatrı olan, oftalmopatisi, pozitif anti-TPO veya Trab ve genellikle ailede ya da kendisinde otoimmün hastalık olan hastalarda basittir. Tirotoksikozlu ancak bu özellikler olmayan hastalarda en güvenilir tanısal metod tiroidin radyonükleid (^{99m}Tc, ^{123}I, ^{131}I) taramasıdır. Bu şekilde Graves' hastalığının diffüz yüksek iyot alımını nodüler tiroid hastalığı, destrüktif tiroidit, ektopik tiroid dokusu ve faktisiyöz tirotoksikozdan ayırmak mümkün olur (99). Sekonder hipertiroidide de TSH sekrete eden pitüiter tümöre bağlı diffüz guatr mevcuttur. Suprese olmayan TSH düzeyi ve pituiter tümörün BT ya da MR'da görülmesiyle bu hastalar tanınır.

Tirotoksikoz klinik özellikleri diğer hastalıkların bazı yönlerine, örneğin panik atağa, maniye, feokromositomaya ve kilo kaybı nedeniyle malignensiye benzeyebilir. TSH ve T3 değerleri normalse tirotoksikoz tanısı ekarte edilir.

2.1.2.v. Klinik seyir

Tedavi edilmedikçe klinik özellikler genellikle kötüleşir. Daha önceki yıllarda tatmin edici tedaviler yapılmıyorken mortalite %10-30 arasında seyretmekteydi. Graves' hastaları spontan relaps ve remisyonlar yaşayabilirler. Nadiren TSH-R antikorları nedeniyle hipo ve hipertiroidizm arasında dalgalanma yaşanabilir. Antitiroid ilaçlarla remisyona giren hastaların %15'i 10-15 yıl sonra destrüktif otoimmün olay nedeniyle hipotiroidi geliştirirler (111).

Oftalmopati klinik seyri tiroid hastalığını takip etmez (112). Oftalmopati tipik olarak ilk 3-6 ayda kötüleşir, 12.-18. aylara kadar plato çizer, bu dönemde özellikle yumuşak doku değişikliklerine bağlı olarak spontan iyileşme görülebilir (113). Hastaların %5'ine yakınında ise fulminan seyir görülür. Akut dönemde optik sinir kompresyonu ya da korneal ülserasyon mevcutsa müdahale gerekebilir. Ekstraoküler kasların fibrozisine bağlı hastalığın geç döneminde diplopi görülebilir. Bazı çalışmalar radyoaktif iyot tedavisinin hipertiroidili hastalarda özellikle sigara içiyorlarsa göz tutulumunu arttırdığını göstermiştir (114,115). Antitiroid ilaçlar ve cerrahinin oftalmopati klinik seyri üzerinde ters etkisi yoktur. Tiroid dermopati genellikle Graves' hipertiroidisi gelişiminden bir ila iki yıl sonra oluşur, kendiliğinden iyileşebilir (110).

2.1.2.vi Tedavi

Graves' hastalığı hipertiroidizmi antitiroid ilaçlar kullanarak, radyoaktif iyot tedavisiyle ya da tiroidektomiyle tedavi edilebilir. Antitiroid ilaçlar Avrupa ve Japonya'da çoğu merkezde en çok kabul gören tedavidir, radyoaktif iyot tedavisi ise Kuzey Amerika'da çok kullanılır (15).

En çok kullanılan antitiroid ilaçlar tionamidlerdir (propiltiourasil, karbimazol, karbimazolün aktif metaboliti olan metimazol). Hepsi TPO'nun fonksiyonunu engeller, iyodun oksidasyonunu ve organifikasyonunu azaltır. Bu ilaçlar aynı zamanda tiroid antikor düzeylerini de bilinmeyen mekanizmalarla azaltır ve remisyon yüzdesini arttırırlar. Propiltiourasil ayrıca T4'ün T3'e deiodinasyonunu engeller, ancak bu etkinin yararı çok şiddetli tirotoksikoz dışında azdır. Propiltiourasilin yarılanma ömrü 90 dakika olup metimazolün ise 6 saattir.

Antitiroid ilaç dozları çeşitlilik gösterir. Karbimazol ya da metimazolun tedavisine günde 2-3 kez 10-20 mg'la başlanır. Ötiroidi sağlandıktan sonra ilaç tek dozda verilebilir. Propiltiourasil

her altı-sekiz saatte bir 100-200 mg dozunda verilir. Az iyot alımı olan yerlerde bu ilaçların daha düşük dozları kullanılabilir (116). Tirotoksikoz geriledikçe başlangıç ilaç dozları titre edilebilir. LT4 replasmanı da yüksek dozlarla birlikte ilaca bağlı hipotiroidizmi engellemek için verilebilir. Bu tedavi "bloke edip yerine koyma" tedavisidir. Titrasyon rejimine göre daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi daha iyi olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (117). Titrasyon rejimi antitiroid ilaç tedavisinin dozunu az tutmak ve tedavi cevabını iyi değerlendirmek açısından daha fazla tercih edilir.

Tiroid fonksiyon testleri ve klinik belirtileri tedaviye başlandıktan sonra her 3-4 haftada bir kontrol edilir, doz serbest T4 düzeylerine göre titre edilir. Çoğu hastada tedaviye başlandıktan ancak 6-8 hafta sonra ötiroidi sağlanır. TSH düzeyleri genellikle birkaç ay boyunca süprese kalır ve bu nedenle tedavi cevabı için güvenilir değildir.

Ilaçların idame dozları genellikle karbimazol ya da metimazol için 2,5-10 mg, propiltiourasil için 50-100 mg'dır. LT4'lü rejimde antitiroid ilacın ilk dozu sabit kalır ve LT4 dozu normal fT4 (serbest T4) düzeyi sağlanacak şekilde değiştirilir. TSH supresyonu ortadan kalktığında TSH düzeyleri de tedaviyi değerlendirmek amaçlı kullanılabilir.

Antitiroid tedaviye 18-24 ay devam edilir. Remisyon %30-%50 oranında görülür. Bilinmeyen nedenlerle remisyon yüzdeleri farklı coğrafyalarda değişiklik gösterir. Şiddetli hipertiroidizmi olan ve büyük guatrı olan hastalarda tedavi bittikten sonra relaps genellikle görülür. Bütün hastalar relaps için ilk yıl içinde sıkı bir şekilde ve takip eden yıllarda ise en azından düzenli olarak takip edilmelidir (118).

Propranolol (6 saatte bir, 20-40 mg) ya da atenolol gibi daha uzun etkili beta blokörler özellikle erken dönemde antitiroid ilaçlar etkisini göstermeden adrenerjik semptomları kontrol etmek için yararlı olabilir. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda warfarin gereksinimi gözden geçirilmelidir. Digoksin kullanılıyorsa tirotoksik durumda daha fazla dozlar genellikle gereklidir.

Radyoaktif iyot (RAI) tedavisi tiroid hücrelerin progressif hasarına neden olur ve ilk tedavi seçeneği olarak ya da antitiroid ilaç kullanımından sonra relaps halinde kullanılabilir. Tedavi sonrası tirotoksik kriz için küçük bir risk mevcuttur, ancak tedaviden en az bir ay önce antitiroid tedavi uygulanmasıyla bu risk azaltılabilir. Bu tedavi şekli RAI tedavisi öncesi tiroid hormon depolarını azaltmaktadır, yaşlı hastalarda veya kalp hastalarında özellikle

kullanılmalıdır. Antitiroid ilaçlar optimum iyot alımını sağlamak için RAI tedavisinden en az üç gün önce kesilmelidir (119).

Ötiroidiyi sağlayan, yüksek relaps insidansı ya da hipotiroidiye yol açmayan optimal RAI dozunu hesaplamak güçtür. Bazı hastalar kaçınılmaz olarak tek doz ardından relaps yaşarlar. Çünkü radyasyon tedavisinin biyolojik etkileri kişiden kişiye değişiklik gösterir. Hipotiroidi doğru dozimetre kullanılsa bile sıklıkla önlenemez. Pratik yaklaşım klinik özelliklere, örneğin, tirotoksikoz şiddeti, guatrın büyüklüğü, radyoaktif iyot alımına göre belli bir doz vermektir (120). ^{131}I dozu genellikle 185 MBq (Megabecquerel) (5 mCi) ve 555 MBq (15 mCi) arasında değişir. Eksik tedavi ya da erken relaps erkeklerde ve <40 yaş hastalarda daha sıktır. Çoğu hekim ötiroidiyi sağlamak yerine tiroid ablasyonunu hedeflemekte bu nedenle 5-10 yıl içinde hipotiroidi oluşmakta ve LT4 kullanımı mutlaka gerekmektedir.

RAI sonrası güvenlik için ilk günlerde çeşitli önlemler alınmalıdır. Hastalar birkaç gün çocuklarla ve gebelerle yakın, uzun süreli temastan rezidüel izotop geçişi ve bezden fazla radyasyon yayılımı nedeniyle kaçınmalıdır. Nadiren radyasyon tiroiditine bağlı 1-2 hafta hafif ağrı olabilir. Hipertiroidi radyoaktif iyot tam olarak etkin olana kadar, 2-3 ay daha sürebilir. Bu nedenle bu sürede β adrenerjik blokörler ya da antitiroid ilaçlar semptomları kontrol etmek için kullanılabilir (121). Persistan hipertiroidi ilk RAI dozundan genellikle 6 ay sonra ikinci doz RAI ile tedavi edilebilir. RAI sonrası hipotiroidi riski doza bağlıdır ve sıktır. Tedavi öncesi hastalar bu olasılık açısından bilgilendirilmeli ve ilk yıl sıkı takibe alınmalıdır.

Gebelik ve emzirme dönemi RAI için kesin kontraendikasyonlardır. Hastalar tedaviden altı ay sonra güvenle hamile kalabilirler (114). Şiddetli oftalmopatisi olan hastalarda RAI tedavisinde dikkatli olmalıdır, bazı hekimler RAI tedavisi döneminde 40 mg/gün prednizon kullanılmasını ve iki-üç ay içinde azaltılarak kesilmesini oftalmopatinin alevlenmesini engellemek için önermektedirler (122). Kanser riski RAI sonrası erişkinlerde artmamıştır, ancak çocuklarda ve adolesanlarda teorik olarak artmış malignensi nedeniyle genellikle RAI'den kaçınılır (123).

Tiroidektomi antitiroid ilaçlar sonrası relaps oluşan ve RAI tedavisini istemeyen hastalarda bir seçenektir. Bazı uzmanlar genç hastalarda özellikle guatr çok büyükse cerrahiyi önermektedir. Tedavi öncesi antitiroid ilaçlarla tirotoksikozun kontrolü tirotoksik krizi önlemek için gereklidir. Cerrahinin en önemli komplikasyonları kanama, laringeal ödem, hipoparatiroidizm ve rekürren larengeal sinir hasarıdır. Tecrübeli cerrahlar tarafından yapılırsa nadir görülür.

Oftalmopati eğer hafifse tedavi gerektirmez ve genellikle spontan olarak iyileşir. Genel önlemler arasında titiz tiroid hormon düzeyi kontrolü, sigarayı bırakma ve oftalmopatinin gelişim aşamalarını anlatma olmalıdır. Gözlerdeki rahatsızlık yapay gözyaşı (örn, %1 metilsellüloz) ve yanları çerçeveyle kapalı koyu renk camlı güneş gözlüğü kullanarak hafifletilebilir. Periorbital ödem yüksek yastıkta yatma veya bir diüretiğe yanıt verebilir. Uyku sırasında kornea açık kalıyorsa gözkapakları bantlanabilir. Hafif miktarda diplopi gözlük camına prizma yerleştirmekle iyileştirilebilir. Optik sinir tutulumu ya da kornea hasarına yol açan şiddetli oftalmopati oftalmoloğun acil müdahalesini gerektirir. Hastaların 2/3'ünde 40-80 mg prednizon gibi yüksek doz glukokortikoid kullanarak ve bazen siklosporinle kombine ederek fayda sağlanabilir (122,124). Glukokortikoid dozları her bir ila iki haftada bir 5 mg azaltılır, ancak doz azaltma genellikle konjestif semptomların tekrar ortaya çıkmasına yol açar. Bir gram Metilprednizolonun 250 ml serum fizyolojik içinde 2 saatte günlük infüze edildiği 1 haftalık pulse steroid tedavisini takiben oral steoid rejimi de kullanılır. Göz hastalığı stabilleştikten sonra cerrahi, diplopinin geçmesi ve gözlerin görüntüsünün değiştirilmesi için gerekli olabilir. Orbital duvardan kemik yapının çıkarılmasıyla yağın ve ödemli ekstraoküler kasların yer değiştirmesini sağladığı için orbital dekompresyon yapılabilir. Transantral yol eksternal insizyon gerektirmediği için genellikle tercih edilir. Proptozis yaklaşık 5mm geriler. Fakat diplopi kalabilir, ya da kötüleşebilir. Alternatif olarak retrobulber doku dekompresyonu kemik doku çıkarmadan yapılabilir. Orbitaların eksternal radyoterapisi özellikle yeni oluşan oftalmopatilerde kullanılmaktadır (125).

Tiroid dermopati genellikle tedavi gerektirmez fakat kozmetik probleme yol açabilir ya da ayakkabı giymede zorluğa yol açabilir. Cerrahi müdahale önerilmez. Eğer gerekliyse topikal glukokortikoid merhem ile üzerine pansuman yapılır (126). Oktreotid hem oftalmopati hem de dermopatide yararlı olabilmektedir (127).

2.2. Gluten enteropatisi (Çölyak hastalığı)

Çölyak hastalığı (ÇH) buğday, arpa, çavdar ve yulaf içindeki gluten, gliadin, secalin ve hordein adlı depo proteinlere inflamatuar T hücre cevabı tarafından oluşturulan kronik bir hastalıktır. Tipik otoantikor ve ince barsak mukozasının histolojik değişiklikleriyle karakterizedir (128). Genetik, immünolojik ve çevresel faktörler hastalığın ekspresyonu için önemlidir. Genetik olarak eğilimli insanlarda glutenin sindirimi sırasında kontrol edilemeyen ve ince barsak mukozasının yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü bozan T hücre bağımlı inflamatuar cevap ortaya çıkar (129-131). ÇH bir zamanlar nadir bir hastalık olarak düşünülüyorken günümüzde çocuk ve erişkinlerdeki en yaygın hipersensitivite reaksiyonu olarak kabul görmektedir (1).

ÇH ilk kez Kapadokyalı Aretaeus tarafından ikinci yüzyılda tanımlanmıştır (132). 1888'de Londra'da St. Bartholomew Hastanesi'nde çalışan bir doktor olan Samuel Gee çocukluk dönemi ÇH'nın klinik özelliklerinin kapsamlı bir anlatımını yapmıştır (133). Gluten tüketimi ve ÇH semptomları arasındaki ilişki Alman pediatrist Willem-Karel Dicke (1905-1962) tarafından fark edilmiştir. II. Dünya Savaşı'nın sonunda , 1944-45 kışında, açlık döneminde hastaneye ekmek gibi normal yiyecek gelmesi zorlaşmıştır. Bu dönem ve diyetle ilgili çalışmalar daha az tahıl ve daha fazla lale soğanı gibi alışılmamış yiyecek yemenin hastaların klinik durumunu iyileştirdiğini ve buğdaydan fakir diyetin ÇH'li çocuklarda yararlı etkileri olduğunu ortaya çıkarmıştır (134).

II. Dünya savaşından sonra Dicke, biyokimyager Van de Kamer ve pediatrist Weyers'le birlikte çalışmasını genişletmiş, gliadinlerin, örn. glutenin alkol çözünürlüklü bölümünün yağ malabsorbsiyonuna neden olduğunu göstermeyi başarmıştır. Endoskopik ince barsak mukoza biyopsisinin bulunması ÇH'nın karakteristik ince barsak histopatolojisinin doğrulanmasına neden olmuştur (1).

ÇH en fazla görülen genetik hastalıklardan biridir, ancak önemsenmemekte ve genellikle teşhis edilememektedir. Çalışmalar ÇH'nın beyaz populasyonda çocuklarda ve erişkinlerde %0,5-1 prevalansla görülen bir hastalık olduğunu göstermiştir (135). Kadınlarda iki-üç kat daha yaygın görülür. En az %0,5 prevalansı olduğu düşünülürse Avrupa'da 2,5 milyon ÇH vakasına karşılık gelir. Bu vakaların %85'i bilinmemektedir ve tedavi görmemektedir. Amerika'da yapılan büyük çalışmalarda Avrupa'da belirtilen prevalansa benzer bir prevalans gösterilmiştir ve bu durum ÇH'nın Amerika'da daha önce bilinenin aksine daha büyük bir

problem olduğu fikrini vermiştir (2). Brezilya'da sağlıklı kan vericilerinde 1/681 ve Arjantin'de genel populasyonda 1/167 tanı konmamış ÇH prevalansı gösterilmesiyle Güney Amerika'da da sık bir durum olduğu saptanmıştır (136,137).

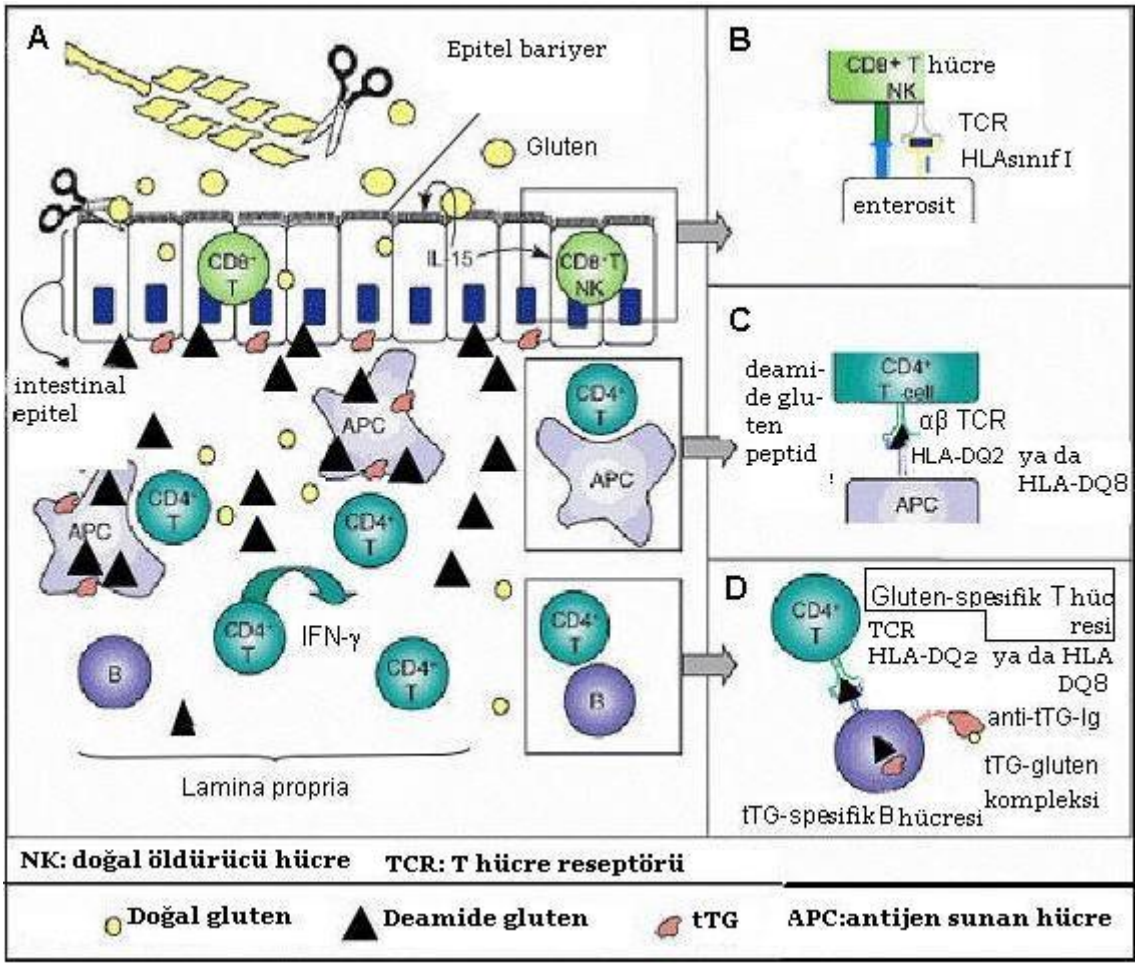
ÇH daha çok beyaz ırkta görülür. Hintli, Pakistanlı ve İranlı Asyalılarda daha çok tanımlanmıştır. Ancak Afrikalı yerliler, Japonlar ve Çinlilerde nadirdir ya da hiç görülmez (138). Basit serolojik testler kullanmaya başlandıktan bu yana buğdayın yüzyıllardır ana yiyecek olduğu Orta Doğu, Kuzey Afrika ve Hindistan'daki farklı ülkelerdeki ÇH prevalansının Batı ülkeleriyle aynı olduğu görülmüştür. Klinik çalışmalar nonspesifik semptomlarla veya semptomsuz prezentasyon gösterme oranının Orta Doğu'da Avrupa'dakine benzer olduğunu göstermiştir. Gelişmekte olan toplumlarda kronik diyare veya demir eksikliği anemisi ÇH için şüphe işareti olmalıdır (139).

G. Tatar ve ark. nın 1999'da Türk populasyonunda tTG antikor mevcudiyeti ile ilgili yaptığı araştırmada 2000 sağlıklı kan vericisinden 26'sında anti-tTG tespit edilmiş, sağlıklı bireylerde antikor %1,3 prevalansında bulunmuştur. Çalışma Türk populasyonunda ÇH prevalansının Batı toplumuna göre daha fazla olduğunu göstermiştir (140). H. Karaaslan ve ark. nın Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kan bankasına müracaat eden 5054 gönüllü kan donörü serumunda anti-tTG IgA tetkik etmesiyle hastaların 37 (%0, 7)'sinde antikor tespit edilmiştir. Bu değer de tahıl tüketiminin fazla olduğu ülkemizde gluten enteropatisinin nadir olmadığını göstermektedir (141).

2.2.1. Patogenez

ÇH tetikleyicileri buğday, arpa ve çavdar gibi tahıllardaki spesifik immunojenik peptidlerdir. Bu peptidler gastrik ve pankreatik enzimler tarafından sindirime karşı rezistandır ve ince barsak mukozal hücrelerin arasındaki bağların zayıflamasına ve intestinal geçirgenliğin artmasına bağlı lamina propriaya doğru hareket ederler. Aktif ÇH'nda lamina proprianın CD4(+) T lenfositler tarafından ve ince barsak epitelinin CD8(+) lenfositler tarafından infiltrasyonu görülür. HLA'ya bağlı gluten peptidlerin T hücreleri tarafından tanınması onların aktivasyonuna ve antikor üreten B hücrelerin klonal ekspansiyonuna neden olur. CD4(+) T hücreler tarafından ortama salınan IFN-γ ve TNF-α gibi sitokinler inflamatuar mekanizmaları tetikler ve ince barsak lezyonunu meydana getirir (142). IL-15 sitokin ekspresyonu intraepitelial lenfositlerin sayısının artmasında, epitelial hücre harabiyetinde ve mukozal hasarda ana rolü üstlenmektedir (143).

Doku transglutaminaz 2 (tTG) vücudun çeşitli dokularında bulunmaktadır ve immün cevapta önemli yere sahiptir. Çapraz bağlayıcı etkisi nedeniyle yara iyileşmesinde, apoptozda hücre membranını güçlendirmede ve ekstrasellüler matriksi stabilize etmede görev yapar. Ek olarak bu enzim glutamin uzantılarını deamine eder. Glutaminden zengin gluten peptidleri tTG için mükemmel substrattır. Deamine olmuş ve negatif yüklü peptidlerin HLA-DQ2 ve DQ8 moleküllerine yüksek affinitesi mevcuttur ve bu durum ÇH'ndaki immün cevapta anahtar basamağı oluşturur (144).



Şekil 2.2.1.i Çölyak hastalığı patogenezi (145 nolu referanstan izin alınmıştır.)

En fazla yatkınlık yaratan genler HLA sınıf II grubundan HLA-DQ2 hastaların %90'ında, HLA-DQ8 hastaların %80-90'ında görülmektedir. Bu genetik belirteçler önemli olsa da yeterli değildir çünkü ÇH olan hastaların önemli bir yüzdesi DQ2 ve DQ8 negatiftir (146). Bu durum başka genotiplerin muhtemelen HLA sınıf I grubundan MICA, MICB ve diğerlerinin ÇH oluşumuna katkıda bulunabileceği anlamına gelmektedir (3). Congia ve arkadaşları normal miktarın iki katı HLA-DQ2 varlığının hastalığın daha erken ortaya çıkması ve daha

şiddetli seyretmesine yatkınlık kazandırdığını göstermişlerdir (147). B. Vermeulen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da DR3DQ2-DR5DQ7 ve DR5DQ7-DR7DQ2 genotipli çocuklarda ÇH daha erken yaşta ve daha şiddetli tabloyla ortaya çıkmıştır (148).

2.2.2. Serolojik testler

Tanı için kullanılan serolojik testlerden AGA (anti-gliadin antikoru) IgA' nın sensitivite ve spesifitesi %50 civarında çok düşük olduğu için artık kullanılmamaktadır.

Dieterich ve arkadaşları tarafından 1997'de antiendomysial antikorlara karşı otoantijen olarak geliştirilen tTG %98 sensitivite ve %96 spesifite ile klinik kullanim için ilk olarak tercih edilmektedir (149). Diğer taraftan EmA (Antiendomysium antikoru)'nın da %100'e yakın spesifitesi ve %90'ın üzerinde sensitivitesi mevcuttur. Antiretikulin antikorun(ARA) ise sensitivitesi %87, spesifitesi %100'dür (150,151).

Bu antikorların varlığı villöz atrofi derecesi ile korrelasyon göstermektedir. Çeşitli çalışmalar anti-tTG tetkikinin sensitivitesinin normal duodenal biyopsili veya hafif histolojik değişikliği olan hastalarda düştüğünü göstermiştir (152). Klinik pratikte tTG antikorun IgA izotipinin ölçümü genellikle yapılmaktadır. Ancak IgA eksikliği, ÇH bulunanlarda genel populasyona göre 10-15 kat daha fazla görülmektedir. IgA eksikliği bulunduğunda anti-tTG'nin IgG sınıfının ölçülmesi önerilmektedir (153). ÇH'nin tanısı sadece serolojik belirteçlere dayalı konmamalıdır. Duodenal mukozadaki karakteristik değişikliklerin tanımlanması glutenden fakir diyete başlanmadan önce gereklidir. ÇH'nda serolojik testler tanıyı kesinleştirmek için ince barsak biyopsisine ihtiyacı olanları belirlemek amacıyla kullanılır (3).

2.2.3. Histolojik bulgular

Duodenal biyopsi bulguları detaylı olarak tecrübeli ve ÇH ile ilgilenen bir patolog tarafından modifiye Marsh kriterlerine göre yorumlanmalıdır. Modifiye Marsh kriterleri hastalığı dört evreye ayırır. Biyopsi örnekleri üst GİS endoskopi sırasında duodenumun ikinci bölümünden, ampulla Vateri'ye yakın yerden alınmalıdır. ÇH lezyonları genellikle irregüler ve yamalı dağılım yaptığı için en az dört-altı adet ve yeterli miktarda örnek elde edilmelidir.

ÇH olan bireylerde modifiye Marsh sınıflamasına göre normal duodenal biyopsi olduğunda evre 0, intraepitelial lenfosit (İEL) yüzdesi artıp %30'un üzerine çıktığında evre 1, kript hiperplazisi ve lamina propriada inflamatuar infiltratlar olduğunda evre 2 olarak adlandırılır.

Bu evrelerin hepsinde villuslar korunmuştur. Evre 3'te villöz atrofi başlar, evre 3 üç ayrı kategoriye bölünür:hafif (A), orta (B), total ya da subtotal (C). Son olarak evre 4'te mukozanın total hipoplazisi görülür ve çok nadirdir. Duodenal biyopsi değerlendirmesinde modifiye Marsh sınıflamasının kullanılması şüpheli ya da asemptomatik vakaları tanımlamada çok yardımcı olur. Sınıflama ÇH risk grubu olarak belirtilen kronik diyareli veya refrakter demir eksikliği anemili hastalarda mutlaka kullanılmalıdır.

Tanı aşamasında duodenal biyopsi halen çoğu yazar tarafından altın standart test olarak kabul görmektedir. Histolojik çalışmanın sonucu negatif olup serolojik test pozitifse ve ÇH şüphesi kuvvetliyse biyopsi tekrar gastrointestinal bir patolog tarafından gözden geçirilmeli ve sonra da ek biyopsi gerekliliği düşünülmelidir. Histolojik bulgular belirsizse HLA tiplendirmeyle devam etmek yararlıdır. Genel populasyonun %40'ında HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 mevcutken, ÇH olanların yaklaşık %90-95'inde mevcuttur (154).

Hasta GFD (glutensiz diyet) uyguladığında belirgin klinik düzelme olması kesin tanı koydurur. Serum antikorları mukozal cevabın güvenilir bir göstergesi olmasa da genellikle altı ila on iki ay içinde kaybolur. Eğer hastaların klasik klinik semptomları yoksa ikinci bir biyopside histolojik iyileşme olması tanıyı destekler (155).

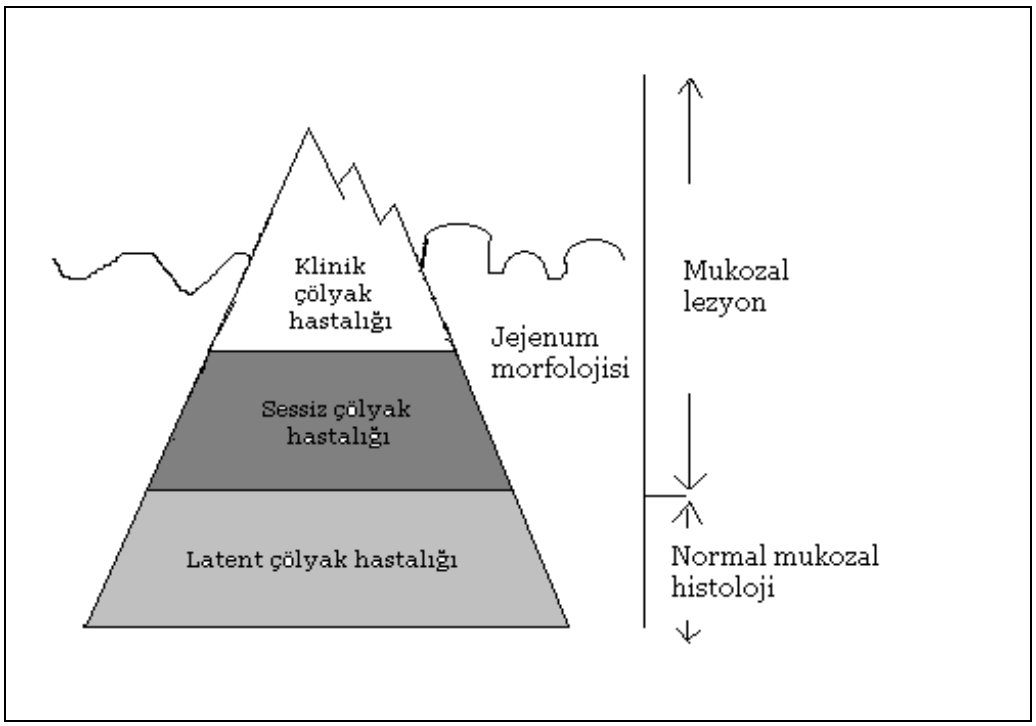
2.2.4. Klinik

ÇH değişik klinik görünüm ve semptomlar nedeniyle genellikle doktorlar tarafından atlanır. Bütün Çölyak hastaları aynı değildir, bazılarında hayatlarının çok erken döneminde hastalık gelişirken bazılarında yıllardır glutenli diyet alıyorken hastalık ortaya çıkabilir. Klasik semptomlar malabsorbsiyon, kronik diyare ve gelişme geriliğidir. Karın ağrısı ve gastrointestinal şikayetin olmadığı bitkinlik, demir eksikliği anemisi, gecikmiş puberte, nonspesifik artrit, depresyon, ataksi, düşük Kemik Mineral Dansitometrisi (KMD) ve diş minesi hipoplazisini içeren çok heterojen bir klinik tablo görülebilir (135). Bu nedenle tanı konması çok zordur ve nadiren tanı konur. Klinik değişikliklere neyin yol açtığı bilinmemektedir fakat genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol alabileceğini gösterir kanıtlar mevcuttur.

ÇH klinik spektrumunu anlatmak için ilk kez 1991'de Richard Logan tarafından tanımlanan buzdağı modeli kullanılabilir. Buzdağının tepesinde klinik tanısı konmuş, kronik diyare, karında kramp tarzında ağrı, distansiyon, tekrarlayan ya da sürekli dispepsi, GÖR

(gastroözefageal reflü), diyare ve/veya konstipasyonla giden değişmiş barsak alışkanlığı, kilo kaybı ve malabsorbsiyon gibi belirgin gastrointestinal semptomları olan hastalar vardır. Bu hastalardaki durum klasik ÇH'dır (133,156) . Semptomlar tipik olarak diyete glutenin girmesiyle bebeklikte ya da çocuklukta başlar ancak daha geç yaşta da ortaya çıkabilir. Özellikle küçük çocuklarda görülen ciltte kanama, hipokalsemik tetani, hipoalbuminemi ve ödemden oluşan çölyak krizi günümüzde nadir görülür (157).

Hastalık sıklığı ABD'de ve tüm dünyada artmaktadır (148,158). Bu durumda sorulacak soru ‘‘Gerçekten daha fazla insanda ÇH oluşuyor mu yoksa bu durum hastalık hakkında daha fazla bilgiye sahip olup hafif semptomlarla dahi doktorların hastalığı yakalamasına mı bağlı?’’ olmalıdır.



Şekil 2.2.4.i Çölyak Buzdağı ve Gluten Sensitivite Değişimi (159 no’lu referanstan izin alınmıştır.)

‘‘ÇH buzdağı’’nın su altındaki seviyesinde anlaşılamamış ya da tanı konmamış Çölyak hastaları vardır. Bu hastaların semptomları olsun ya da olmasın ince barsak mukozasında tipik ÇH histolojik değişiklikleri mevcuttur. Bu durumda gastrointestinal semptomlar hiç olmayabilir ya da daha az belirgin olabilir, kronik demir eksikliği anemisi, osteoporoz, kısa boy, kilo alamama, infertilite ve düşük riskinde artma gibi gastrointestinal sistem dışı bulgular

ağır basar. Yaş ilerledikçe atipik prezentasyon daha fazla görüldüğü için ÇH günümüzde gastrointestinal olaydan çok multisistemik bir hastalıktır (160).

ÇH buzdağının en alt seviyesinde anti-EMA veya anti-tTG antikoru taşıyan, HLA DQ2 ya da HLA DQ8 genotipinde ÇH için genetik yatkınlığı olan, hayatları boyunca ÇH kliniği görülebilecek latent Çölyak hastaları yer alır (161,162).

2.2.5. Tedavi

Tedavinin temeli GFD (glutensiz diyet)'ye hayat boyu dikkatli şekilde uymaktır. Hasta içinde buğday, arpa, çavdar ve yulaf olan bütün besinlerden kaçınmalıdır. Genellikle onların yerine geçen pirinç ve mısır gibi tahılların direkt kendisinin ya da bunlardan yapılan unun alınması tercih edilir. GFD hastalar için gerekli tek tedavidir. Çok dengeli, vitamin ve mineralden zengin , çok sağlıklı ve eksiksiz bir diyettir (3).

GFD'ye başlandığında sekonder laktaz eksikliği olabileceği için süt ve süt ürünlerinden kaçınılmalıdır. Bir ila iki aylık GFD sonrası süt ve süt ürünlerine kademeli olarak, tüketim sonrası hastanın şikayeti olmadıkça tekrar başlanabilir. Laktoz intoleransı sıklıkla glutene bağlıdır ve genellikle üç aylık GFD'ye tam uyum sonrası yok olur (163). Çölyak hastalarında osteoporoz prevalansı daha fazladır ve bu nedenle diyetle kalsiyum ve proteinin yeterli alımı önemlidir.

Bira alkolsüz de olsa, üretiminde arpa, çavdar gibi çeşitli gluten içeren tahıllar kullanıldığı için, kesinlikle kullanılmamalıdır. Aynı şey malt damıtma yöntemiyle elde edilen tüm viski çeşitleri için de geçerlidir. Hastaların %70'i GFD'den sonraki ikinci haftada semptomların azaldığını belirtir. Histolojik iyileşmenin hızı ve derecesi önceden kestirilemez. Klinik iyileşmeye göre her zaman daha geçtir ve genellikle tedavi başlangıcından üç ila altı ay sonra değişiklik gözlenebilir. Çocuklarda histolojik tam düzelme görülürken yetişkinlerde hastaların yarısında bu durum elde edilir. Şiddetli demir eksikliği anemisi halinde aneminin iyileşme süresinin azaltılması için birkaç ay intravenöz ya da intramüsküler yolla demir preparatlarının verilmesi önerilir (3).

Diyete uyum her yaşta zordur çünkü buğday unu çoğu yiyecekte bulunur. Diyet tedavisine cevap vermeyen hastalar pankreas enzim yetersizliği, bakteriyel üreme, lenfositik kolit ve T hücre klonal proliferasyonlu refrakter kolit açısından tekrar gözden geçirilmelidir (164,165).

2.3. Otoimmün tiroidit-gluten enteropati arasındaki ilişki

Çölyak hastalığı ile daha fazla görülen hastalıklar demir eksikliği anemisi (166), osteoporoz (167,168) , transaminaz yüksekliği durumları (169,170) ; periferik nöropati, serebellar ataksi, epilepsi, multipl skleroz, migren gibi nörolojik hastalıklar (171,172); NHL, enteropati ilişkili T hücreli lenfoma, ince barsak adenokanseri, özefagus ve orofarengeal adenokanser gibi malignitelerdir (173,174).

Diğer taraftan dermatitis herpetiformis gibi dermatolojik hastalıklar (175), tip 1 DM (176), otoimmün tiroidit (177,178), Addison hastalığı (179,180), otoimmün hepatit (181,182), dermatomyozit ve Sjögren sendromu (183) gibi otoimmün hastalıklarda ÇH prevalansı artmıştır. Prospektif çalışmalarda ÇH prevalansı tip 1 DM olan hastalarda %1 ile %19 arasında, otoimmün tiroid hastalığı olanlarda %2 ile %5 arasında, primer biliyer sirozu olan hastalarda %3 ile %7 arasında bulunmuştur (184).

Literatürde otoimmün tiroiditli bireylerde çölyak hastalığı prevalansını araştıran çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda otoimmün tiroidit hastalarında ÇH prevalansı %0 ile %7,8 arasında bulunmuştur (6,11,12,185-198). Fanciulli ve ark.'nın yaptığı çalışma dışındaki çalışmalarda otoimmün tiroidit hastalarında ÇH'nın artmış olduğu gösterilmiştir (13). Tablo 2.3.1'de çalışmaların adları ve prevalans bulguları belirtilmektedir.

Türkiye'de erişkin otoimmün tiroditli bireylerde yapılan iki çalışmadan ilki olan Erzurum Atatürk Üniversitesi Cerrahi Servisi'nden Akçay'ın yaptığı 280 Graves' hastası ve 120 Hashimoto tiroiditi olmak üzere toplam 400 hasta üzerinde yapılan çalışmada AGA IgA ve IgG'ye bakılmış, 22 hastada (%5,5) antikor saptanmış, ancak antikor pozitifliği olan hastalara endoskopi yapılmamıştır. AGA pozitifliği olan hastaların çoğuna birden fazla endokrin organın lenfositik infiltrasyonu, organ spesifik antikorlar, genellikle endokrin organ fonksiyon bozukluğu ile karakterize poliglandular endokrin sendrom tanısı konmuştur (195).

Tablo 2.3.1 Otoimmün tiroid hastalığı olanlarda çölyak hastalığı prevalansı

Araştırıcı (yayım tarihi)	Araştırılan populasyon	ÇH prevalansı
Collin ve ark. (1994) (185)	83 otoimmün tiroid hastalığı	%4,8
Sategna-Guidetti ve ark. (1998) (186)	152 otoimmün tiroid hastalığı	%3,3
Cuoco ve ark. (1999) (187)	92 otoimmün tiroid hastalığı	%4,3
Valentino ve ark. (1999) (188)	150 otoimmün tiroid hastalığı	%3,3
Berti ve ark. (2000) (189)	172 otoimmün tiroid hastalığı	%3,5
Volta ve ark. (2001) (190)	220 otoimmün tiroid hastalığı	%3,2
Larizza ve ark. (2001) (191)	90 otoimmün tiroid hastalığı	%7,8
Meloni ve ark. (2001) (192)	297 otoimmün tiroid hastalığı	%4,4
Mainardi ve ark. (2002) (193)	100 otoimmün tiroid hastalığı	%2
Ravaglia ve ark. (2003) (194)	223 >65 yaş otoimmün tiroid hastalığı	%3,6
Akçay(2003) (195)	400 otoimmün tiroid hastalığı	%5,5
Ch'ng ve ark. (2005) (196)	115 Graves' hastalığı	%4,5
Fanciulli ve ark. (2005) (13)	231 otoimmün tiroid hastalığı	%0
Mankai ve ark. (2006) (197)	161 Graves' hastalığı	%1,86
Hadithi ve ark. (2007) (6)	104 Hashimoto tiroiditi	%4,8
Güliter ve ark. (2007) (11)	136 otoimmün tiroid hastalığı	%5,9
Spadaccino ve ark. (2008) (198)	276 otoimmün tiroid hastalığı	%5,4

Güliter ve ark. 'nın Kırıkkale Üniversitesi'nde gerçekleştirdiği çalışmada 136 yeni otoimmün tiroiditli hasta ve 119 sağlıklı kan vericisinin kanı anti-tTG IgA için tetkik edilmiş, antikor pozitifliği tespit edilen hastalardan duodenum ikinci kısımdan endoskopik mukozal biyopsi alınmıştır. Sekiz otoimmün tiroidit hastası (%5,9) ve bir kontrol grubu kan vericisi (%0,8)nde antikor bulunmuştur (OR: 7,38; 95% CI: 0,91-59,85; P:0,04). Altı otoimmün

tiroidit hastası ve bir kontrol vakası biyopsi alınmasını kabul etmiş, histopatolojik inceleme sonucunda dört otoimmün tiroiditli ve bir kontrol vakasında histolojik değişiklikler bulunmuş, iki otoimmün tiroiditli hastada normal duodenal histoloji gözlenmiştir. Sonuç olarak, Türk hastalarında otoimmün tiroiditlilerde ÇH riskinin arttığı ve otoimmün tiroiditlilerde serolojik araştırmanın ÇH erken tanısı için yararlı olabileceği belirtilmiştir (11).

3. OLGULAR, GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Olgular

Çalışmaya 2008-2009 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda takip edilmekte olan veya yeni tanı almış tiroid hastalığı olan olgular dahil edilmiştir. Otoimmün olmayan tiroid hastalığı olan grup kontrol grubu olarak alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

a-18 yaşından büyük olmak,

b-Hashimoto veya Graves hastalığı tanısını almış olmak,

c-Çalışma öncesi hastaların yazılı onam formu vermesi,

d-İnflamatuar barsak hastalığı veya başka bir malabsorbsiyonla seyreden barsak hastalığı tanısı almamış olmak.

Çalışmaya katılmayı kabul eden olguların tutulan kayıtlarında; hastanın cinsiyeti, yaşı, tiroid hastalığı, tiroid hastalığının tanı konma yaşı, tiroid hastalığı tanısı konulduğunda bakılan ve en son tiroid antikoru değerleri, USG bulguları, hasta LT4 kullanıyorsa kullandığı doz ve süre ve ek hastalıkları belirlendi. APG (açlık plazma glukozu), serum LDL (düşük dansiteli lipoprotein), serum HDL (yüksek dansiteli lipoprotein), serum TG (trigliserid) sonuçları kaydedildi. Olgulardan düz biyokimya tüpüne 10 ml periferik venöz kan alınarak örnekler toplandı. Kan örnekleri alındıktan sonra santrifüj edildi, analiz edilene kadar -70 ˚C'de saklandı. Daha sonra bu serum örneklerinden anti-tTG IgA ve IgG çalışıldı. Ayrıca, seropozitif gelenlere endoskopi eşliğinde duodenum biyopsisi yapıldı. Patoloji preparatları gastroenteroloji alanında uzman bir patolog tarafından değerlendirildi.

3.2. Tanımlar

A)Hashimoto tiroiditi: Hashimoto tiroiditi tanısı anti-TPO (>34 IU/ml) ve/veya anti-Tg (>115 IU/ml) pozitifliği ile birlikte yükselmiş serum TSH düzeyi (>4,5 mIU/L) veya ultrason bulgularında diffüz hipoekojenite ya da hipoekojen alanlarla birlikte fokal nonhomojen pattern veya tiroid biyopsi sonucuna göre,

B) Graves' hastalığı: Tıbbi öykü, düşük TSH düzeyi (<0,34 mIU/L), artmış fT4 düzeyi (>22 pmol/L), tiroid sintigrafisinde diffüz artmış aktivite, yüksek Trab düzeyi

(>15 U/L) değerlerine ve göz bulgularına göre tanı kondu.

C) Toksik multinodüler guatr (TMNG), guatrın beraberinde subklinik hipertiroidi ya da tirotoksikoz ve tiroid sintigrafisinde birden fazla alanda heterojen artmış iyot alımı halinde tespit edildi. Semptom olmadan, tiroid fonksiyonu genellikle normal, fizik muayenede ya da USG'de birden fazla nodül var ise ötiroid multinodüler guatr (ÖMNG) tanısı kondu.

D) Ötiroid nodüler guatr (ÖNG) fizik muayenede ya da USG'de tek nodülün tespitiyle, ötiroid diffüz guatr (ÖDG) tiroid bezinin diffüz olarak büyümesiyle birlikte nodül varlığı ya da tiroid fonksiyon bozukluğu yoksa teşhis edildi.

3.3. ELISA yöntemiyle anti-tTG IgA ve gerekirse anti-tTG IgG değerlendirilmesi

Örnekler ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle anti-tTG IgA Orgentec 540S (Almanya,Mainz) kitiyle test edildi. ELISA testi için içinde insan rekombinan doku transglutaminazının bağlı olduğu mikrokuyucuklar kullanıldı. Bu antijene karşı antikorlar serum içinde varsa, mikrokuyucuklara bağlandı. Mikrokuyucuğun yıkanmasıyla bağlanmayan serum antikorları uzaklaştırılmış oldu. Horseradish peroxidase (bayırturpu peroksidazı) (HRP)'e bağlı anti-human IgA vakanın tespitlenmiş antikoruna immunolojik olarak bağlanıp çift antikor-antijen kompleksi oluşturdu. Mikrokuyucukların yıkanmasıyla kompleks oluşturmamış anti-human IgA'lar uzaklaştırıldı. Kompleks oluşturan anti-human IgA'nın varlığında hidrolize uğrayan enzim substatı mavi renk vermekteydi. Asit eklenmesiyle bu tepkime sarı renk vererek sonlandırıldı. Sarı rengin intensitesi fotometrik olarak 450 nm'de ölçüldü. Rengin miktarı direkt olarak vaka serum örneğindeki IgA antikoru konsantrasyonu ile ilişkiliydi. Anti-tTG IgA düzeyi 12 U/ml'den fazla olan hastalar serolojik olarak pozitif kabul edildi [Bu kitin cut-off değeri 10 U/ml, cv (varyasyon katsayısı)ise %6,6'dır]. IgA eksikliği olan hastaları tespit etmek için ise nefelometri yöntemiyle serum IgA düzeylerine Siemens (Almanya,Marburg) kitiyle bakıldı. IgA<0,7 g/lt olan vakalarda IgA eksikliği olduğu kabul edildi (Bu kitin normal aralığı 1,37-1,85 g/l, cv ise %6,4'tür). Ig A eksikliği olan hastalarda anti-tTG IgG ölçümü anti-tTG IgG Orgentec 540S (Almanya, Mainz) kitiyle yine ELISA yöntemiyle yapıldı. Anti-tTG IgG düzeyi 12 U/ml'den fazla olan hastalar serolojik olarak pozitif kabul edildi (Bu kitin cut-off değeri 10 U/ml, cv ise %6,6'dır).

3.4. Endoskopi yapılması

Anti-tTG IgA ya da IgG mevcut olan hastalara endoskopi eşliğinde duodenal biyopsi önerisinde bulunuldu. Öneriyi kabul eden hastalara özefagus, mide ve duodenum iç yüzeyinin görsel olarak incelenmesine yarayan endoskopi işlemi yapıldı. Bu yöntem hastanın boğaz bölgesine uyuşturucu sprey sıkıldıktan ve kol bölgesinden takılan damar içi kateterden sakinleştirici ilaçlar yapıldıktan sonra ince ve kıvrılabilen bir tüpün ağız yolu ile yutturulması ile gerçekleştirildi. Hastalardan endoskopi eşliğinde duodenum biyopsisi örnekleri alındı.

3.5. Biyopsi preparatlarının değerlendirilmesi

Gastroenteropatoloji alanında tecrübeli bir patolog tarafından örnekler incelenip Marsh kriterlerine göre değerlendirildi.

3.6. İstatistiksel yöntem

İstatistiksel değerlendirmeler, Statistical Package for Social Sciences for Windows Version 11.5 (SPSS Inc; Chicago, USA) paket programı ile yapıldı. Sonuçlar normal dağılıma uyuyorsa ortalama±standart sapma (Ort±SS), uymuyorsa ortanca ve çeyreklikler arası fark 25, 75 (ÇAF 25,75) olarak verildi. Sayısal değişkenlerin analiz karşılaştırması normal dağılım durumuna göre t-Test, MannWhitney-U, Anova ve Kruskall-Wallis testlerinden biriyle değerlendirildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde ise ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirildi, $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 291 (%85,6) otoimmün tiroiditli ve 49 (%14,4) otoimmün olmayan tiroid hastalığı olan birey katıldı.

Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1' de verilmiştir.

Hastaların çalışma sırasındaki yaşı 46,8±12,4 (18-83), tanı anındaki yaşı (9-80) olarak bulundu. Otoimmün tiroiditli hastaların tanı yaşı ortalama 40,2±12,1; otoimmün olmayan tiroid hastalarının tanı yaşı ortalama 44,3±11,8 idi. Otoimmün tiroid hastalarının tanı yaşı daha düşüktü (p:0,033).

Otoimmün olmayan tiroid hastalıklı vakaların 39'u (%79,6) kadınken, otoimmün tiroiditli vakaların 267'si (%91,8) , tüm vakaların 306'sı (%90) kadındı. Otoimmün tiroid hastalarında kadın yüzdesi anlamlı olarak daha fazlaydı (p:0,017).

Otoimmün tiroid hastalığı olanların 270'si Hashimoto tiroiditi (%92,8), 21'i Graves' (%7,2), otoimmün olmayan tiroid hastalığı olanların 34'ü (%69,3) ÖMNG, 6'sı (%12,2) TMNG, 3'ü ÖDG (%6,1), 6'sı (%12,2) otoantikor negatif hipotiroidi hastasıydı. Otoantikor negatif hipotiroidi hastalarının tiroid USG bulguları ve otoantikor düzeyleri Hashimoto tiroiditiyle uyumlu değildi.

Otoimmün grupta 201 hasta (%75,6) LT4 tedavisi alıyorken, otoimmün olmayan tiroid hastalarından 10(%23,8)' u LT4 alıyordu. LT4 alımı açısından iki grup arasında fark mevcuttu (p<0,01).

Ortalama Levotiroksin dozu 75 µg/gün, ÇAF (Çeyrekler Arası Fark) $_{25\text{-}75}$(0-100) idi.

Otoimmün tiroidit hastalarında tanı anında ortalama TSH 6.22 (1.48-10.69) µIU/ml, otoimmün olmayan tiroid hastalarında 0.74 (0.44-2.44) µIU/ml olup arada anlamlı fark mevcuttu (p<0.001). Otoimmün tiroidit hastalarının çalışma anındaki ortalama TSH değeri 2.31 (1.00-4.20) µIU/ml, otoimmün olmayan grubun 1.04 (0.78-2.23) µIU/ml idi. Çalışma anındaki TSH değerleri açısından da arada yine anlamlı fark mevcuttu (p: 0.002).

Tablo 4.1 Otoimmün ve otoimmün olmayan hastaların demografik özellikleri

	Otoimmün tiroid hastalığı olanlar (n=291)	Otoimmün olmayan tiroid hastalığı olanlar (n=49)	p değeri
Yaş	45,8±12,3	52,9±11,1	<0,001
Tanı anında yaş	40,2±12,1	44,3±11,8	0,033
Cinsiyet(kadın, %)	267(%91,8)	39(%79,6)	0,009
BKİ (kg/m^2)	28,4±5,9	30,5±5,6	A.D
Levotiroksin kullanımı(%)	201(%75,6)	10(%23,8)	<0,001
Tanıda TSH (µIU/ml)	6.22 (1.48-10.69)	0.74 (0.44-2.44)	<0.001
Son TSH (µIU/ml)	2.31 (1.00-4.20)	1.04 (0.78-2.228)	0.002

A.D: Anlamlı Değil, BKİ: Beden Kitle İndeksi, TSH: Tiroid stimülan hormon

Sonuçlar ortalama±SD ve ortanca($ÇAF_{25-75}$) olarak verilmiştir.

Hastaların laboratuar tetkikleri Tablo 4.2' de verilmiştir. APG(açlık plazma glukozu) otoimmün olmayan grupta daha yüksekken (p<0,001), LDL otoimmün grupta daha yüksekti (p=0,009).

Tablo 4.2 Otoimmün ve otoimmün olmayan hastaların laboratuar özellikleri

	Otoimmün tiroid hastalığı olanlar (n=291)	Otoimmün olmayan tiroid hastalığı olanlar(n=49)	p değeri
APG(mg/dl)	87 (81-95)	94 (88-104)	<0,001
LDL (mg/dl)	118 (95-135)	105 (89-121)	0,009
HDL (mg/dl)	49(41-59)	46 (40-55)	A.D
TG (mg/dl)	121 (87-167)	134 (102-170)	A.D
Vitamin B12 (pg/ml)	293 (213-431)	297 (231-418)	A.D
Ferritin (ng/ml)	17 (7-37)	17 (4-36)	A.D
Tiroid volümü(ml)	22 (13-31)	40 (20-62)	<0,001

APG: Açlık Plazma Glukozu, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL:Yüksek Dansiteli

Lipoprotein, TG:Trigliserid, A.D: Anlamlı Değil, Sonuçlar ortanca($ÇAF_{25-75}$) olarak belirtilmiştir.

Tiroid volümleri hesaplandığında otoimmün olmayan hastalarda tiroid volümü daha fazlaydı ($p<0,001$). Vitamin B12 ve Ferritin düzeyleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu.

Hastalarda ÇH oranları tablo 4.3'te verilmiştir. Anti-tTG IgA antikoru otoimmün tiroiditli hastaların beşinde (%1,7) (dördü kadın) mevcuttu ve otoimmün olmayan tiroiditli hastaların hiçbirinde mevcut değildi. IgA düzeyine göre IgA eksikliği tespit edilen 17 (%5) hastanın anti-tTG IgG düzeyine bakıldı, birinde anti-tTG IgG mevcuttu, bu hasta Hashimoto tiroiditi hastasıydı. Toplam altı otoimmün tiroiditli hastada (%2,2) anti-tTG antikoru mevcuttu, bu hastaların hepsi Hashimoto tiroiditi hastasıydı.

Dört hasta endoskopiyi ve duodenal biyopsiyi kabul etti. Bir hasta endoskopiyi kabul etmedi. Bir hastaya anstabil anjina pektorisi olması nedeniyle endoskopi yapılamadı. Üç (%1, 1) hastanın histolojik bulguları diffüz İEL artışı gösteren düzleşmiş ince barsak mukozası, ileri dönem (tipIII) GSE (gluten sensitif enteropati) ile uyumlu nitelikteydi. Bir hastanın histolojik bulguları normaldi.

Tablo 4.3 Hashimoto tiroiditi, Graves' hastalığı ve Otoimmün olmayan tiroid hastalarında Çölyak Hastalığı

	Hashimoto tiroiditi (n=270,%)	Graves' hastalığı (n=21,%)	Otoimmün olmayan tiroid hastalığı(n=49)
Semptomatik ÇH	3 (%1,1)	0	0
Latent ÇH	1 (%0,3)	0	0
Endoskopi yapılamayanlar	2 (%0,7)	0	0
ÇH (toplam)	6 (%2,2)	0	0
ÇH: Çölyak Hastalığı			

Antikor testi pozitif olan altı hastanın özellikleri Tablo 4.4'te belirtilmiştir. Hastaların dördünde vitamin B12 eksikliği, ikisinde demir eksikliği olup folik asit eksikliği, D vitamini

eksikliği, osteopeni, osteoporoz, SLE, ısrarlı AST-ALT yüksekliği, migren ve depresyon hastaların ÇH ile ilişkili olabilecek diğer hastalıklarıdır. 49 yaşında kadın hasta dışında tüm hastalarda malabsorbsiyonu düşündüren bulgular mevcuttu.

Tablo 4.4 Çölyak hastalarının özellikleri

	Tanı/ Cinsiyet	Yaş	Tanı anında yaşı	Tiroid statusu	Anti-tTG (U/ml.)	Biyopsi sonucu	ÇH ile ilişkili olabilecek ek hastalıklar	Diğer ek hastalıklar
Hasta1	Hashimoto/ kadın	42	41	Ötiroid	206,4 (IgA)	TİP III GSE	Demir eksikliği anemisi, Vit. B12 eksikliği anemisi	
Hasta2	Hashimoto/ kadın	36	36	Ötiroid	200,0 (IgA)	TİP III GSE	Folik asit eksikliği, Vit. B12 eksikliği, D vit eksikliği, Migren Depresyon	
Hasta3	Hashimoto/ kadın	28		Ötiroid	922,5 (IgA)	TİP III GSE	Demir eksikliği	
Hasta4	Opere Hashimoto/ kadın	70	52	Ötiroid	203,1 (IgA)	Normal	Osteopeni, Vit. B12 eksikliği	HT, ASKH, TİP2 DM, HL
Hasta5	Hashimoto/ erkek	56	46	Hipotiroid	13,97 (IgA)	Yapılmadı	Vit. B12 eksikliği	KBH, ASKH, HT,UAP
Hasta6	Hashimoto/ kadın	49	42	Ötiroid	33,22 (IgG)	Kabul etmedi	SLE, Postmenopozal osteoporoz, Israrlı AST-ALT yüksekliği	

GSE: Gluten Sensitif Enteropati, Anti-tTG:Doku transglutaminaz antikoru, Vit:Vitamin, KTS: Karpal Tünel Sendromu, SLE: Sistemik Lupus Eritematozus, HT:Hipertansiyon, ASKH: Aterosklerotik kalp hastalığı, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı HL:Hiperlipidemi, TİP 2 DM: TİP2 Diyabetes Mellitus, UAP: Anstabil Angina Pectoris

Hastalarda eşlik eden klinik özellikler Tablo 4.5' te verilmiştir. Hastaların daha önceden tanı almış olan hastalıklarını incelediğimizde otoimmün olmayan grupla otoimmün grup karşılaştırıldığında otoimmün olmayan tiroid hastalarında HT sıklığı daha fazlaydı (p:0,021).

Ferritin değeri 15 ng/ml'den daha düşük olan hastalar demir eksikliği tanısını almışlardı. Otoimmün tiroiditli hastalarda demir eksikliği daha fazlaydı (p:0,016). Demir eksikliği olan hastaların yaş ortalaması. 48,7±10,3 idi. Bu hastalardan otoimmün tiroiditi olan hastaların yaş ortalaması 42,4±10,4 iken otoimmün olmayan tiroid hastalarının yaş ortalaması 48,3±8,5 idi, aradaki fark anlamlı değildi.

160 pg/ml'den daha az vitamin B12 düzeyi olan hastalara vitamin B12 eksikliği tanısı konmuştu. Otoimmün bir hastalık olan tip 1 DM, otoimmün gastritte sık görülen vitamin B12 eksikliği, tip 2 DM ve otoimmün gastritin histolojik bulgusu olan kronik atrofik gastrit açısından hastalar değerlendirildiğinde otoimmün olan ve olmayan tiroid hastaları arasında fark bulunamadı.

Hiperprolaktinemi, opere Cushing sendromu, panhipopituitarizm gibi diğer endokrin hastalıklar, otoimmün bir hastalık olan vitiligo ve pruritus, seboreik dermatit gibi diğer cilt hastalıkları otoimmün grupta ve otoimmün olmayan grupta benzer oranlarda görülüyordu.

DM tip 1, vitiligo, kronik atrofik gastrit, romatolojik hastalıklar, otoimmün pankreatit, alerjik astım gibi otoimmün hastalıklar açısından iki grup karşılaştırıldığında otoimmün tiroiditli hastaların 64'ünde (%22) otoimmün hastalıklar mevcutken otoimmün olmayan tiroid hastalarının dördünde (%8,2) otoimmün hastalıklar mevcuttu. Otoimmün tiroidit hastalarında otoimmün hastalık yüzdesi daha fazlaydı (p:0,016).

Hashimoto tiroiditli hastaların ikisi sarkoidoz, biri ANA (+)'liği, biri ANA (++)'liği, biri mikst kollajen doku hastalığı, biri Behçet hastalığı, biri Still hastalığı, biri Ankilozan spondilit, üçü RA (Romatoid Artrit), ikisi Sjögren sendromu, biri SLE (Sistemik Lupus Eritematozus), Graves' hastalarından biri sarkoidoz olmak üzere toplam 15 (%5,1) otoimmün tiroiditli hasta , bir ÖMNG hastası mikst kollajen doku hastalığı ve bir ÖMNG hastası FMF nedeniyle Klinik İmmünoloji ve Romatoloji bölümünde takip edilmekteydi. Romatolojik hastalıklar açısından karşılaştırıldıklarında otoimmün olan ve otoimmün olmayan grup arasında anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 4.5 Otoimmün olan ve olmayan tiroid hastalıklarına eşlik eden diğer klinik durumlar

	Otoimmün tiroid hastalığı (n= 291)	Otoimmün olmayan tiroid hastalığı (n=49)	p değeri
Vitamin B12 eksikliği (n,%)	50 (%17,2)	6 (%12,2)	AD
Demir eksikliği (n,%)	60 (%20,6)	3 (%6,1)	0, 016
Tüm otoimmün hastalıklar* (n,%)	64 (%22)	4 (%8,2)	0,016
HT (n,%)	58 (%19,9)	17 (%34,7)	0, 021
Dislipidemi (n,%)	48 (%16,5)	12 (%24,5)	AD
DM TİP 1 (n,%)	2 (%0,7)	0 (%0)	AD
DM TİP 2 (n,%)	29 (%10)	8 (%16,3)	AD
Hepatosteatoz (n,%)	6 (%2,1)	3 (%6,1)	AD
Osteoporoz (n,%)	32 (%11,0)	8 (%16,3)	AD
Vitiligo (n,%)	5 (%1,7)	0 (%0)	AD
Kronik atrofik gastrit (n,%)	24 (%8,2)	2 (%4,1)	AD
Malignensi (n,%)	6 (%2,1)	1 (%2,0)	AD
Romatolojik hastalık (n,%)	15 (%5,1)	2 (%4,1)	AD
Vitiligo dışındaki cilt bulguları (n, %)	13 (%4,5)	0 (%0)	AD
Depresyon (n,%)	17 (%5,8)	4 (%8,2)	AD
D vitamini eksikliği (n,%)	28 (%9,6)	6 (%17,2)	AD
Otoimmün pankreatit (n,%)	1 (%0,3)	0 (%0)	AD
PKOS (n,%)	3 (%1,0)	0 (%0)	AD
Obezite(n,%)	45 (%15,5)	12 (%24,5)	AD
Allerjik astım (n,%)	18 (%6,2)	0 (%0)	AD
Diğer endokrin hastalıklar** (n, %)	4 (51,4)	0 (%0)	AD
Nörolojik hastalıklar*** (n,%)	6 (%2,1)	0 (%0)	AD

***:** DM tip 1, vitiligo, kronik atrofik gastrit, romatolojik hastalıklar, otoimmün pankreatit, alerjik astım

****:** Hiperprolaktinemi, opere Cushing sendromu, panhipopituitarizm

***: Parkinson hastalığı, demans, fasiyel paralizi, periferik nöropati, esansiyel tremor

HT:Hipertansiyon, PKOS:Polikistik Over Sendromu, AD:Anlamlı Değil

Hashimoto tiroiditi hastalarının biri Parkinson hastalığı, ikisi demans, biri fasiyel paralizi, biri periferik nöropati, biri esansiyel tremor nedeniyle takip edilmekteydi. Otoimmün olmayan tiroid hastalarının hiçbirinde bilinen nörolojik hastalık mevcut değildi.

Malignensi açısından karşılaştırıldıklarında Hashimoto tiroiditli hastaların üçünde opere mesane Ca, birinde opere meme Ca, birinde opere over Ca, birinde Hodgkin lenfoma olmak üzere toplam altı hastada (%2,2), Graves'li hastaların hiçbirinde (%0), ÖMNG'li bir hastada (%3) opere mesane Ca mevcuttu, otoimmün olan ve otoimmün olmayan tiroid hastaları arasında farklılık yoktu.

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada ülkemizde otoimmün tiroiditli hastalarda Çölyak Hastalığı (ÇH) prevalansı araştırılmıştır. Çalışma 291'i otoimmün tiroiditli olmak üzere toplam 340 hasta üzerinde yapıldı ve otoimmün tiroiditli hastalarda ÇH prevalansı %2,2 bulunurken otoimmün olmayan tiroid hastalarının hiçbirinde bulunmadı. Çalışmamızda otoimmün tiroidit ve kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Daha önce sağlıklı bireylerde gösterilen ÇH prevalansı değerlerine dayanarak ve bizim çalışmamızda otoimmün tiroiditli olgularda %2,2 ÇH oranı saptanırken kontrol grubunda hiçbir vakada rastlanmaması sonuçlarına göre otoimmün tiroiditli hastalarda, özellikle Hashimoto tiroiditli hastalarda ÇH'nın genel populasyondan daha fazla görüldüğü söylenebilir.

Çalışmada saptanan ÇH tanılı hastaların dördünde vitamin B12 eksikliği (%66,6), ikisinde demir eksikliği (%33) olup otoimmün tiroiditli grupta oranlar sırasıyla %20,6 ve %17,2 idi. Malabsorbsiyonu düşündüren bulgular tahmin edildiği üzere Çölyak hastalarında daha fazla görülüyordu.

Geçen dekatta geliştirilen anti-Ttg, EmA gibi serolojik testler hem ÇH için riskli gruptaki (Çölyak hasta yakınları, tip 1 DM gibi otoimmün hastalığı olanlar ve Down sendromu gibi ÇH ile ilişkili hastalığı olanlar) hem de genel populasyondaki bireyleri taramaya yarayan ve invazif olmayan tetkiklerdir. Tarama tetkikleri Avrupa ülkelerinde sağlıklı çocuk ve yetişkinlerde hastalığın 1/80-1/300 arasında yüksek prevalansı olduğunu göstermiştir (199). Türkiye'de 2000 sağlıklı kan vericisi üzerinde yapılan çalışmada serolojik test olumluluğu prevalansı %1,3 bulunurken (140), 5054 kan vericisi üzerinde yapılan diğer çalışmada prevalans %0,7 bulunmuştur (141). ÇH'nı erken evrede saptamak önemlidir, çünkü GFD ÇH'nin ülseratif jejunoileit, intestinal lenfoma ve neoplazm gibi ciddi komplikasyonlarını önlemeye yardımcı olur.

GFD aynı zamanda primer sklerozan kolanjit (200), artrit (201), nedeni açıklanamayan nörolojik hastalık (202) gibi ilişkili otoimmün hastalığın iyileşmesine de katkıda bulunur.

Otoimmün tiroid hastalığı tiroid disfonksiyonu ve tiroglobulin, tiroid peroksidaz gibi tiroid doku spesifik komponentlere karşı serum otoantikor varlığını kapsar. Hashimoto tiroiditi yüksek serum otoantikor konsantrasyonuna (TG ve/veya TPO) hipotiroidinin veya guatrın eşlik etmesiyle tanı alır (14). Otoimmün tiroidit hastalığı ve ÇH arasındaki ilişki ilk kez üç

dekad önce tanımlanmıştır (203). O dönemden beri ÇH otoimmün tiroiditli hastalarda, özellikle Hashimoto tiroiditli hastalarda %1,9-%7,8 arasında sıklıkla genel populasyona göre daha fazla sıklıkta bulunmuştur (186-198). Otoimmün tiroiditli hastalarda ÇH sıklığının artmadığını gösteren çalışma da mevcuttur (13). Türkiye'de otoimmün tiroiditi olan yetişkin bireylerde yapılan iki çalışmanın ilkinde serolojik prevalans %5,5 bulunmuştur, serolojik olarak pozitif olan hastalara endoskopi yapılmamıştır (195). S. Güliter ve ark. nın 136 otoimmün tiroiditi olan hasta ve 119 sağlıklı kan vericisi üzerinde yaptıkları çalışmada serolojik prevalans otoimmün tiroiditlilerde %5,9, kontrol grubunda %0,8 bulunarak otoimmün tiroiditli hastalarda ÇH'nın arttığı gösterilmiştir (p:0,04). Endoskopiyi kabul eden otoimmün tiroiditli bireylerin patoloji sonuçlarına göre histolojik prevalans %2,9'dur (11).

Benzer çalışmalara bakılacak olursa, Collin ve ark. (185) 'nın yaptığı çalışmada 83 Finlandiyalı otoimmün tiroidit hastasında ARA IgA, EmA IgA, AGA IgA ve IgG ve malabsorbiyon için çeşitli biyokimyasal testler kullanılarak ÇH araştırılmıştır. Birinde daha önce ÇH tanısı olan toplam üç hastada ÇH tespit edilmiş, ÇH %4,8 sıklıkta bulunmuştur. Soliter tiroid nodülü olan 25 hastanın birinde antikor tespit edilip ÇH sıklığı %4 bulunmuştur. Yaş ve cinsiyet eşlenikli 249 sağlıklı kan vericisinden bir hastaya hastalık tanısı konmuş, ÇH sıklığı %0,4 bulunmuştur. Tanı konulan hastaların hepsinde EmA, AGA IgA antikoru tespit edilmiş, ancak hiçbirinde gastrointestinal semptom ya da ÇH'yi düşündüren anormal biyokimyasal bulguya rastlanmamıştır.

Cuoco ve arkadaşları (187) 92 otoimmün tiroiditli hastaya, 90 otoimmün olmayan tiroid hastası ve 236 sağlıklı kan vericisine EmA ve AGA tetkiki yapmıştır. Antikor bulunan hastalara duodenal biyopsi uygulanmış, bu hasta grupları birbiriyle karşılaştırılmıştır. Sonuçta otoimmün tiroiditli hastaların dördünde (%5,4), otoimmün olmayan tiroid hastalarının birinde (%1,1) ve sağlıklı kan vericilerinin birinde (%0,4) ÇH saptanmıştır. Otoimmün tiroidit hastaları ÇH açısından otoimmün olmayan gruptan farklı bulunmazken sağlıklı gruba göre farklı bulunmuşlardır (sırasıyla p:0,18 ve p:0,009). Berti ve arkadaşları (189) 172 otoimmün tiroid hastası, 46 otoimmün olmayan tiroid hastası , 396 gastrointestinal sistem dışı malignensisi olan, 56 kalp hastalığı olan hastada ve 4000 sağlıklı kan vericisinde EmA'ya bakmıştır. Otoimmün tiroid hastalarının altısında (%3,4) antikor pozitifliği bulunmuş, bunların beşi endoskopik biyopsiyi kabul etmiştir. Biyopsi yapılan hastaların hepsinde total villöz atrofi bulunmuştur. Otoimmün olmayan tiroid hastalarının hiçbirinde EmA tespit edilmemiştir. EmA gastrointestinal sistem dışı malignensisi olan hastaların üçünde

(%0,75), sağlıklı kan vericilerinin 10'unda (%0,25) tespit edilmiştir. Bu hastalara yapılan duodenum biyopsisinde total villöz atrofi görülmüştür. Karşılaştırma yapıldığında ÇH prevalansı, otoimmün tiroid hastalarında otoimmün olmayan tiroid hastalarına, çalışmadaki diğer hasta gruplarına ve sağlıklı bireylere göre daha fazla bulunmuştur ($p<0,0001$). Volta ve ark. (190) 220 otoimmün tiroiditli, 50 tiroid nodüllü ötiroid hasta ve 250 sağlıklı kan vericisinin serumlarını anti-tTG ve EmA yönünden incelemiştir. Otoimmün tiroid hastalarının yedisinde (%3,2) pozitif seroloji ve villöz atrofi görülmüş, tiroid nodülü olan hastaların hiçbirinde seroloji pozitif bulunmamıştır. Sağlıklı kan vericilerinin birinde(%0,4) çölyak hastalığı bulgularına rastlanmış, otoimmün tiroid hastalarında ÇH prevalansı diğer gruplara göre daha fazla bulunmuştur. Ancak sağlıklı kan grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmüştür ($p:0,022$).

Ravaglia ve ark.(194) nın yaptığı çalışmada ise 65 yaşından genç otoimmün tiroid hastalarıyla kontrol grubu arasında ÇH açısından farklılık bulunmamıştır. ÇH prevalansı otoimmün tiroiditli 65 yaşın üzerindeki hastalarda artmış bulunmuştur. Yaptığımız çalışmada ise ÇH tespit edilen hastaların yaşları 23-70 arasında değişmektedir. 65 yaşın üzerindeki tek hastanın duodenum histolojik bulguları ise normaldir. Buna göre ÇH prevalansı artışı 65 yaşın üzerindeki otoimmün tiroid hastalarıyla sınırlı değildir.

Çalışmamızda Graves' hastalarının hiçbirinde ÇH tespit edilmemiş olup ÇH tanısı alan tüm hastalar Hashimoto tiroiditi hastasıdır. Bu daha önceki çalışmalarda (196,197) belirtilen Graves' hastalığının ÇH prevalansını arttırdığı görüşünü desteklememektedir. Ancak bu durum çalışmamızdaki Graves hastalarının sayısının azlığından kaynaklanabilir.

ÇH'nın GFD ile tedavi edilmesi hastalığın görülen belirtilerini azaltır, genel sağlık ve hayat beklentisi bakımından yararlar sağlar. Aynı zamanda tip 1DM'lu hastalarda glisemik kontrolü arttırır, hipotiroidi ve osteoporoz ilaçlarının emilimini arttırır. Ancak otoimmün hastalığın oluşma ihtimalini azaltıp azaltmadığı ve doğal gidişini etkileyip etkilemediği tam olarak bilinmemektedir.

Cooper ve ark. yaptıkları çalışmada GFD'nin otoimmün hastalık oluşumunu engellemediğini ve hastalık seyrinde atopinin belirgin azalması dışında çok az etkilerinin olduğunu düşünmüşlerdir (183). Sategna-Guidetti ve ark. GFD'nin subklinik hipotiroidili hastalardaki patolojiyi tersine döndürebildiğini göstermişlerdir (204). Viljamaa ve ark. ÇH'nda gluten maruziyeti süresinin otoimmün hastalık oluşumu riskiyle hiç ilişkisinin olmadığını

göstermiştir (205). Ventura ve ark. diyabet ve tiroid ilişkili antikorların GFD ile yok olma eğiliminde olduğunu tespit etmiştir. Diyabet ilişkili antikorlar ÇH tanısı anında %11,1; 6 ay sonra %5,6; 12-24 ay sonra %0 yüzdede bulunmuştur. Tiroid ilişkili antikorlar ÇH tanısı anında %14,4; 6 ay sonra %11,1; 12-24 ay sonra %2,2 yüzdede görülmüştür (206).

Ancak Mainardi ve ark. GFD ile tiroid antikorları arasında korrelasyon bulmamıştır (193). Volta ve ark. ÇH bulunan ve beraberinde otoimmün kolestatik karaciğer hastalığı (yedi primer biliyer siroz, bir primer sklerozan kolanjit, bir otoimmün kolanjit) olan toplam dokuz hastada GFD ile kolestaz açısından klinik ve biyokimyasal iyileşmeye rastlamamıştır (207). GFD'nin otoimmün hastalık gelişimini etkilemesi için belki de erken, hastalık tam yerleşmeden önce başlanması gereklidir .

Demir eksikliğinin tiroid peroksidazın aktivitesini kısıtlayarak tiroid hormon sentezini azalttığı ve hipotiroidiye neden olduğu bilinmektedir (208). Çalışmamızda hastaların daha önceden tanı alan hastalıklarını incelediğimizde demir eksikliği otoimmün tiroiditli grupta daha fazla görülmüştür (p:0,016). Erdal ve ark (209). nın subklinik hipotiroidili Hashimoto tiroiditi hastalarında eser element eksikliklerini değerlendirdiği çalışmada da Hashimoto tiroiditli hastalarda kontrol grubuna göre serum demir düzeyi daha az bulunmuştur (p:0,03). Bunun nedeni eşlik eden otoimmün gastrit, ÇH ya da hipotiroidiye bağlı barsak hareketi değişiklikleri olabilir. Graves' hastalığının demir eksikliğiyle ilişkisi bilinmemektedir. Graves' hastalarıyla Hashimoto tiroiditi hastalarını karşılaştırdığımızda demir eksikliği Hashimoto tiroiditli hastalarda daha fazla görülmüştür (p:0,045).

Otoimmün tiroiditli hastalarda pernisyöz anemi genel populasyona göre daha sık görülür (65, 210). Ness-Abramof R ve ark. nın yaptığı çalışmada vitamin B12 eksikliği otoimmün tiroid hastalarının %28'inde saptanmış, bu hastaların %31'inde pernisyöz anemi tespit edilmiştir. Çalışmamızda otoimmün gastritin de bir bulgusu olan vitamin B12 eksikliği açısından otoimmün grupla otoimmün olmayan grup karşılaştırılmış, arada farklılık bulunmamıştır. Otoimmün gastritin histolojik bulgusu olan kronik atrofik gastrit otoimmün grupta daha fazla görülmüştür. Ancak iki grup arasında fark yoktur.

Otoimmün hastalıkların otoimmün tiroiditle birlikteliğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (211-215). Bir otoimmün hastalığa sahip bireyin diğer otoimmün hastalıklar için de eğiliminin olduğu bilinmektedir. Bunun nedeni B ve T lenfositler arasındaki dengesizlik ve bazı antijenlere reaksiyon göstermekte artış ya da otoantijenlere tolerans geliştirmekte

başarısızlıktır (216). Çalışmamızda da tüm otoimmün hastalıklar açısından hastalar değerlendirildiğinde, otoimmün tiroidit hastalarında otoimmün hastalık sıklığı daha fazla bulunmuştur (p:0,016).

Otoimmün tiroiditi romatolojik hastalıklar ile ilişkili gösteren çalışmalar mevcuttur (217-222). Ancak çalışmamızda, otoimmün grupta romatolojik hastalık sıklığı otoimmün olmayan gruba göre anlamlı farklı bulunmamıştır.

Hipertansiyon açısından değerlendirdiğimizde otoimmün olmayan tiroid hastalarında sistemik HT daha fazla sıklıkta bulunmuştur (p:0,021). Bunun nedeni otoimmün olmayan tiroid hastalarının daha yaşlı olması ve esansiyel HT'un yaşlı hastalarda daha fazla görülmesi olabilir.

IgA eksikliği 0,07 g/lt'den daha az IgA ile tanımlanır ve normal populasyonun 1/600' ünde bulunur (223). İnsanlarda en sık görülen immün yetmezliğidir ve genellikle asemptomatiktir. Otoimmün hastalığı olanlarda daha sıktır. IgA eksikliği ÇH' nda %2-3 oranında (153), tip 1 DM' li hastalarda %3 oranında belirtilmiştir (224). Otoimmün tiroid hastalarında IgA eksikliğine ilişkin bilgi yoktur. Çalışmamızda IgA<0,7 g/lt olan 14'ü (%4,8) otoimmün tiroid hastası olmak üzere toplam 17 (%5) hastada IgA eksikliği düşünülmüştür. Bu hastalara ek olarak anti-tTG IgG tetkiki yapılmıştır. IgA eksikliği Avrupa İmmün Yetmezlik Topluluğu (ESID)'nun belirttiği üzere IgA<0,07 g/lt alınacak olursa, bir (%0,3) otoimmün tiroid hastasında IgA eksikliği bulunacaktır (198).

Sonuç olarak çalışmamızda ÇH prevalansı otoimmün tiroidit hastalarında %2,2 olarak görülmektedir. Bu prevalans normal populasyona göre yüksek olsa da maliyet-yarar oranı düşük olacağı için tüm otoimmün tiroidit hastalarının ÇH için taranmasının uygun olmayacağı kanaatindeyim. Ancak demir eksikliği, vitamin eksiklikleri, hipoalbuminemi, dirençli osteoporoz, erken yaşta ortaya çıkan kemik yoğunluğu sorunları gibi malabsorbsiyon düşündürecek durumlar ya da diğer otoimmün hastalıkların varlığında ÇH açısından tarama yapılabilir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda otoimmün tiroid hastalarında ÇH prevalansını, sağlıklı bireylere ve otoimmün olmayan tiroid hasta grubuna göre prevalansın artıp artmadığını araştırdık. Çalışmanın sonunda, otoimmün tiroid hastalarında ÇH prevalansı %2,2 bulundu, bu sonuç genel populasyondaki prevalansın 2-3 katıydı. Otoimmün olmayan tiroid hastalarında ÇH tespit edilmedi. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da otoimmün tiroid hastalarında ÇH prevalansı otoimmün olmayan tiroid hastalarına göre artmış bulundu. Demir eksikliği ve otoimmün hastalıklar otoimmün tiroiditli hastalarda daha fazla sıklıkta görüldü (p:0,016 ve p:0,016). Vitamin B12 eksikliği otoimmün grupta otoimmün olmayan gruba göre daha fazla görülse de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ÇH tespit edilen hastalarda sıklık sırasına göre vitamin B12 eksikliği, demir eksikliği, kemik mineral bozukluğu (osteopeni/osteoporoz) ve diğer hastalıklar (çinko eksikliği, folik asit eksikliği, ısrarlı AST-ALT yüksekliği, depresyon ve migren) görüldü. Bu bulguların çoğu malabsorbsiyonu düşündürüyordu.

Daha önce yapılan çalışmalara dayanarak çalışmamızla otoimmün tiroiditli hastalarda ÇH'nın sağlıklı bireylere göre arttığı gösterilmiştir. Ancak maliyet-etkinlik düşünülecek olursa tüm otoimmün tiroid hastalarını taramak mümkün değildir. Malabsorbsiyon düşündüren bulguları olan ya da ek otoimmün hastalığı olan otoimmün tiroiditli hastaları anti-tTG ya da EMA ile tarama uygun olacaktır. Otoimmün tiroid hastalığının beraberinde ÇH tespiti ve sonrasında tedavisi çeşitli yararlar sağlar. Hastada tipik gastrointestinal semptomlar varsa azaltır, malabsorbsiyon sonucu oluşan demir, vitamin B12, çinko eksikliğini, kemik yoğunluk sorunlarını ve hipoalbuminemiyi geriletir . Aynı zamanda daha etkili bir tiroid hormon replasmanına olanak sağlar.

ÖZET

Otoimmün tiroiditli hastalarda gluten enteropatisi sıklığı

Otoimmün tiroiditli hastalarda çölyak hastalığını taramanın yararlı olabileceği düşünülmektedir. Böylece ÇH'nın semptomları önlenecek ve diğer otoimmün hastalıkların oluşma riski sınırlanacaktır. Bu çalışmanın amacı, otoimmün tiroiditli hastalarda ÇH prevalansını araştırmak ve otoimmün tiroiditli hastalarla otoimmün olmayan tiroid hastaları arasında ÇH prevalansı açısından anlamlı bir fark olup olmadığını göstermektir.. Tek merkezde tiroid hastalığı tanısı alan 340 hasta randomize şekilde çalışmaya katılmıştır. 291 otoimmün tiroid hastası 49 otoimmün olmayan tiroid hastası ile karşılaştırılmıştır. Hastalarda anti-tTG IgA varlığı araştırılmış, IgA eksikliği tespit edilenlerde anti-tTG IgG varlığı araştırılmıştır. Seropozitif olan hastalara endoskopi eşliğinde duodenum biyopsisi yapılmış, histolojik bulgular ÇH açısından değerlendirilmiştir. Anti- tTG varlığı (ÇH) ve histolojik olarak kanıtlanmış ÇH prevalansı otoimmün tiroid hastalığı grubunda daha yüksek oranda bulunmuş, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Daha önce bilinen hastalıklar incelendiğinde demir eksikliği ve otoimmün hastalıklar otoimmün grupta, HT otoimmün olmayan grupta daha fazla saptanmıştır (sırasıyla p:0,016, p:0,016 ve p: 0,021). ÇH tespit edilen hastalarda vitamin B12 eksikliği, demir eksikliği, kemik mineral bozukluğu (osteopeni/osteoporoz), çinko eksikliği, folik asit eksikliği gibi malabsorbsiyon bulguları görülmüştür.

Daha önce bu konuda Türkiye'de yapılmış olan tek çalışmada ÇH prevalansı otoimmün tiroiditlilerde sağlıklı bireylere göre anlamlı farklı bulunmuştur. Ülkemizde sağlıklı bireyler üzerinde yapılan çalışmalardaki ÇH prevalansı örnek alınırsa çalışmamızda otoimmün tiroiditli hastalarda normal bireylere gore 2-3 kat fazla ÇH prevalansı tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, çalışmamız malabsorbsiyonu düşündüren bulguları olan ya da ek otoimmün hastalığı olan otoimmün tiroiditli hastaları ÇH açısından tarama yararlılığını desteklemiştir.

Anahtar sözcükler: Otoimmün tiroidit; Gluten enteropatisi; Çölyak hastalığı

SUMMARY

The prevalance of gluten enteropathy in autoimmune thyroiditis patients

In the literature, it's acclaimed that it would be useful to screen CD in autoimmune thyroiditis patients to prevent symptoms of probable CD and to restrict risk of other autoimmune diseases. The aim of this study is to determine CD prevalance in autoimmune thyroiditis patients and to show if there is any significant difference in CD prevalance between autoimmune thyroiditis patients and non-autoimmune thyroid patients. 291 autoimmune thyroiditis and 49 non-autoimmune thyroid patients, in total 340 patients diagnosed as having thyroid disease in one center were enrolled into the study randomizedly. Anti-tTG IgA was studied in their serum. Patients with IgA deficiency were further studied for anti-tTG IgG. Seropositive patients were examined for endoscopy guided duodenum biopsy. Histological findings were evaluated for CD. Seropositivity for anti-tTG and histologically proven CD were found out to be more prevalent in the autoimmune thyroiditis group, but the difference between the autoimmune and non-autoimmune group was nonsignificant. When other diseases were checked, iron deficiency and autoimmune diseases were detected in the autoimmune thyroiditis group more frequent while HT was detected in the non-autoimmune group more (p:0,016, p:0,016 and p:0,021, respectively). CD patients had vitamin B12 deficiency, iron deficiency, bone mineral density defect (osteopenia/osteoporosis), zinc deficiency or folic acid deficiency pointing to malabsorbtion.

In the earlier study made in Turkey on that subject, CD prevalence was found to be significantly more in autoimmune thyroiditis patients than non-autoimmune thyroid disease patients. In our study, autoimmune thyroiditis patients had CD 2-3 fold more prevalent than the healthy subjects in Turkey.

In coclusion, our study supported the usefulness of screening autoimmune thyroiditis patients having malabsorbtion signs and symptoms or another autoimmune disease for CD.

Key words: Autoimmune thyroiditis, gluten enteropathy, Celiac disease

KAYNAKÇA

1- M. Luisa Mearin, MD, PhD. Celiac Disease Among Children and Adolescents. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. March 2007.

2- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fornaroli F, Wasserman SS, Murray JA, Horvath K. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. Arch Intern Med. 2003 Feb 10;163(3):286-92.

3- Luis Rodrigo. Celiac disease. World J Gastroenterol 2006 November 7;12(41):6585-6593.

4- Sanders DS, Hurlstone DP, Stokes RO, Rashid F, Milford-Ward A, Hadjivassiliou M, Lobo AJ. Changing face of adult coeliac disease: experience of a single university hospital in South Yorkshire. Postgrad Med J. 2002 Jan;78(915):31-3.

5- Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) and "Club del Tenue" Working Groups on Coeliac Disease. Gut. 1998 Mar;42(3):362-5.

6- Muhammed Hadithi, Hans de Boer, Jos WR Meijer, Frans Willekens, Jo A Kerckhaert, Roel Heijmans,Amado Salvador Peña, Coen DA Stehouwer, Chris JJ Mulder. Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and vice versa. World J Gastroenterol 2007 March 21; 13(11): 1715-1722.

7- United European Gastroenterology. When is a coeliac a coeliac? Report of a working group of the United European Gastroenterology Week in Amsterdam, 2001. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001 Sep;13(9):1123-8.

8- Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). Gastroenterology. 1992 Jan;102(1):330-54.

9- Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. Am J Clin Pathol. 2002 Sep;118(3):459-63.

10- Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Ciacci C, Cottone M, Sategna Guidetti C, Usai P, Cesari P, Pelli MA, Loperfido S, Volta U, Calabró A, Certo M; Club del Tenue Study Group. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. Lancet. 2001 Aug 4;358(9279):356-61.

11- Sefa Guliter, Fahri Yakaryilmaz, Zübeyde Özkurt, Reyhan Ersoy, Derya Uçardag, Osman Çağlayan, Pınar Atasoy. Prevalence of coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis in a Turkish population. World J Gastroenterol 2007 March 14;13(10): 1599-1601.

12- Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyriläinen O, Pasternack A. Coeliac disease-associated disorders and survival. Gut. 1994 Sep;35(9):1215-8.

13- Fanciulli G, Tomasi PA, Caucci F, Lai E, Sanciu F, Delitala G. Screening for celiac disease in patients with autoimmune thyroid disease: from research studies to daily clinical practice. Ann Ital Med Int. 2005 Jan-Mar;20(1):39-44.

14- Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. N Engl J Med. 1996 Jul 11;335(2):99-107.

15- Weetman AP. Graves' disease. N Engl J Med. 2000 Oct 26;343(17):1236-48.

16- Hashimoto H. Struma lymphomatosa. Arch Klin Chir. 1912;97:219-48.

17- Laurberg P. Iodine intake--what are we aiming at?. J Clin Endocrinol Metab. 1994 Jul;79(1):17-9.

18- Popova G, Paterson WF, Brown A, Donaldson MD. Hashimoto's thyroiditis in Down's syndrome: clinical presentation and evolution. Horm Res. 2008;70(5):278-84.

19- Fukuda I, Hizuka N, Kurimoto M, Morita J, Tanaka S, Yamakado Y, Takano K. Autoimmune thyroid diseases in 65 Japanese women with Turner syndrome. Endocr J. 2009;56(8):983-6.

20- Phillips D, McLachlan S, Stephenson A, Roberts D, Moffitt S, McDonald D, Ad'Hiah A, Stratton A, Young E, Clark F, et al. Autosomal dominant transmission of autoantibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase. J Clin Endocrinol Metab. 1990 Mar;70(3):742-6.

21- Phillips DI, Prentice L, McLachlan SM, Upadhyaya M, Lunt PW, Rees Smith B. Autosomal dominant inheritance of the tendency of develop thyroid autoantibodies. Exp Clin Endocrinol. 1991 May;97(2-3):170-2.

22- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clin Endocrinol (Oxf). 1995 Jul;43(1):55-68.

23- Kopp P. Perspective: genetic defects in the etiology of congenital hypothyroidism. Endocrinology. 2002 Jun;143(6):2019-24.

24- de Kerdanet M, Lucas J, Lemee F, Lecornu M. Turner's syndrome with X-isochromosome and Hashimoto's thyroiditis. Clin Endocrinol (Oxf). 1994 Nov;41(5):673-6.

25-Harach HR, Escalante DA, Onativia A, Lederer Outes J, Saravia Day E, Williams ED. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis. Acta Endocrinol (Copenh). 1985 Jan;108(1):55-60.

26-Ziring PR, Gallo G, Finegold M, Buimovici-Klein E, Ogra P. Chronic lymphocytic thyroiditis: identification of rubella virus antigen in the thyroid of a child with congenital rubella. J Pediatr. 1977 Mar;90(3):419-20.

27-Volpé R. A perspective on human autoimmune thyroid disease: is there an abnormality of the target cell which predisposes to the disorder?. Autoimmunity. 1992;13(1):3-9.

28-Del Prete GF, Vercelli D, Tiri A, Maggi E, Mariotti S, Pinchera A, Ricci M, Romagnani S. In vivo activated cytotoxic T cells in the thyroid infiltrate of patients with Hashimoto's thyroiditis. Clin Exp Immunol. 1986 Jul;65(1):140-7.

29- Todd I, Pujol-Borrell R, Hammond LJ, Bottazzo GF, Feldmann M. Interferon-gamma induces HLA-DR expression by thyroid epithelium. Clin Exp Immunol. 1985 Aug;61(2):265-73.

30- Londei M, Bottazzo GF, Feldmann M. Human T-cell clones from autoimmune thyroid glands: specific recognition of autologous thyroid cells. Science. 1985 Apr 5;228(4695):85-9.

31- Bottazzo GF, Pujol-Borrell R, Hanafusa T, Feldmann M. Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. Lancet. 1983 Nov 12;2(8359):1115-9.

32- Burman P, Tötterman TH, Oberg K, Karlsson FA. Thyroid autoimmunity in patients on long term therapy with leukocyte-derived interferon. J Clin Endocrinol Metab. 1986 Nov;63(5):1086-90.

33- Gisslinger H, Gilly B, Woloszczuk W, Mayr WR, Havelec L, Linkesch W, Weissel M. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism during long-term treatment with recombinant interferon-alpha. Clin Exp Immunol. 1992 Dec;90(3):363-7.

34- Imagawa A, Itoh N, Hanafusa T, Oda Y, Waguri M, Miyagawa J, Kono N, Kuwajima M, Matsuzawa Y. Autoimmune endocrine disease induced by recombinant interferon-alpha therapy for chronic active type C hepatitis. J Clin Endocrinol Metab. 1995 Mar;80(3):922-6.

35- Atkins MB, Mier JW, Parkinson DR, Gould JA, Berkman EM, Kaplan MM. Hypothyroidism after treatment with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. N Engl J Med. 1988 Jun 16;318(24):1557-63.

36- Hoekman K, von Blomberg-van der Flier BM, Wagstaff J, Drexhage HA, Pinedo HM. Reversible thyroid dysfunction during treatment with GM-CSF. Lancet. 1991 Aug 31;338(8766):541-2.

37- Kohno Y, Yamaguchi F, Saito K, Niimi H, Nishikawa T, Hosoya T. Anti-thyroid peroxidase antibodies in sera from healthy subjects and from patients with chronic thyroiditis: differences in the ability to inhibit thyroid peroxidase activities. Clin Exp Immunol. 1991 Sep;85(3):459-63.

38- Weetman AP, Cohen SB, Oleesky DA, Morgan BP. Terminal complement complexes and C1/C1 inhibitor complexes in autoimmune thyroid disease. Clin Exp Immunol.1989 Jul;77(1):25-30.

39- Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. Endocr Rev. 1994 Dec;15(6):788-830.

40- Tamai H, Nozaki T, Mukuta T, Morita T, Matsubayashi S, Kuma K, Kumagai LF, Nagataki S. The incidence of thyroid stimulating blocking antibodies during the hypothyroid phase in patients with subacute thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab. 1991 Aug;73(2):245-50.

41- Takasu N, Yamada T, Takasu M, Komiya I, Nagasawa Y, Asawa T, Shinoda T, Aizawa T, Koizumi Y. Disappearance of thyrotropin-blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. N Engl J Med. 1992 Feb 20;326(8):513-8.

42- Amino N, Hagen SR, Yamada N, Refetoff S. Measurement of circulating thyroid microsomal antibodies by the tanned red cell haemagglutination technique: its usefulness in the diagnosis of autoimmune thyroid diseases. Clin Endocrinol (Oxf). 1976 Mar;5(2):115-25.

43- Zimmerman RS, Brennan MD, McConahey WM, Goellner JR, Gharib H. Hashimoto's thyroiditis. An uncommon cause of painful thyroid unresponsive to corticosteroid therapy. Ann Intern Med. 1986 Mar;104(3):355-7.

44- Matsuoka LY, Wortsman J, Carlisle KS, Kupchella CK, Dietrich JG. The acquired cutaneous mucinoses. Arch Intern Med. 1984 Oct;144(10):1974-80.

45- Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA. Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid. Endocr Rev. 1989 Aug;10(3):366-91.

46- Heymann WR. Cutaneous manifestations of thyroid disease. J Am Acad Dermatol. 1992 Jun;26(6):885-902.

47- Shafer RB, Prentiss RA, Bond JH. Gastrointestinal transit in thyroid disease. Gastroenterology. 1984 May;86(5 Pt 1):852-5.

48- Koutras DA. Disturbances of menstruation in thyroid disease. Ann N Y Acad Sci. 1997 Jun 17;816:280-4.

49- Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Paunkovic J, Paunkovic N, Duntas LH. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 1999 May;50(5):655-9.

50- Notsu K, Ito Y, Furuya H, Ohguni S, Kato Y. Incidence of hyperprolactinemia in patients with Hashimoto's thyroiditis. Endocr J. 1997 Feb;44(1):89-94.

51- Arem R, Rokey R, Kiefe C, Escalante DA. Oct Cardiac systolic and diastolic function at rest and exercise in subclinical hypothyroidism: Effect of thyroid hormone therapy.Thyroid 1996 Oct 6(5):397-402.

52- Klein I. Thyroid Hormone and High Blood Pressure. In: Laragh JH, Brenner BM , Kaplan NM , editors. Endocrine mechanisms in hypertension. Vol.2 New York:Raven Press; 1989 p.61-80.

53- Ridgway EC, Cooper DJ, Walker H, Rodbard D, 1981 Peripheral responses to thyroid hormone before and after L-Thyroxine therapy in patients with subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1981 Dec 53(6):1238-1242.

54- Klein I, Ojamaa K. Thyroid Hormone and Blood Pressure Regulation. In:Laragh JH , Brenner BM , editors. Hypertension, Pathophysiology, Diagnosis and Managment. 2nd ed. New York: Raven Press;1995.p.2247-62.

55- Klein I. Thyroid Hormone and The Cardiovascular System. Am J Med 1990;88:631-7.

56- Brüssel T, Matthay MA, Chernow B. Pulmonary manifestations of endocrine and metabolic disorders. Clin Chest Med. 1989 Dec;10(4):645-53.

57- Rosenow F, McCarthy V, Caruso AC. Sleep apnoea in endocrine diseases. J Sleep Res. 1998 Mar;7(1):3-11.

58- Cakir M, Samanci N, Balci N, Balci MK. Musculoskeletal manifestations in patients with thyroid disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2003 Aug;59(2):162-7.

59- Aszalós Z. Some neurologic and psychiatric complications in endocrine disorders: the thyroid gland. Orv Hetil. 2007 Feb 18;148(7):303-10.

60- Mocellin R, Walterfang M, Velakoulis D. Hashimoto's encephalopathy : epidemiology, pathogenesis and management. CNS Drugs. 2007;21(10):799-811.

61- Schiess N, Pardo CA. Hashimoto's encephalopathy. Ann N Y Acad Sci. 2008 Oct;1142:254-65.

62- Choutet P, Lamisse F, Ginies G, Perrotin D, Ployet MJ, Weill D. Laryngeal edema and alveolar hypoventilation as primary manifestations of hypothyroidism. Sem Hop. 1980 Apr 18-25;56(15-16):782-4.

63- Gupta MK. Thyrotropin receptor antibodies: advances and importance of detection techniques in thyroid diseases. Clin Biochem. 1992 Jun;25(3):193-9.

64- Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Jul;88(7):2983-92.

65- Ness-Abramof R, Nabriski DA, Braverman LE, Shilo L, Weiss E, Reshef T, Shapiro MS, Shenkman L. Prevalence and evaluation of B12 deficiency in patients with autoimmune thyroid disease. Am J Med Sci. 2006 Sep;332(3):119-22.

66- Broniarczyk-Dyła G, Lewiński A, Zerek-Meleń G, Sewerynek E, Woźniacka A. Abnormalities of structure and function of the thyroid in patients with alopecia areata. Przegl Dermatol. 1989 Sep-Dec;76(5-6):416-21.

67- Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, Hall AJ. Autoimmune diseases co-occurring within individuals and within families: a systematic review. Epidemiology. 2006 Mar;17(2):202-17.

68- Hunger-Battefeld W, Fath K, Mandecka A, Kiehntopf M, Kloos C, Müller UA, Wolf G. Prevalence of polyglandular autoimmune syndrome in patients with diabetes mellitus type 1. Med Klin (Munich). 2009 Mar 15;104(3):183-91.

69- Buysschaert M. Coeliac disease in patients with type 1 diabetes mellitus and auto-immune thyroid disorders. Acta Gastroenterol Belg. 2003 Jul-Sep;66(3):237-40.

70- Zettinig G, Weissel M, Flores J, Dudczak R, Vogelsang H. Dermatitis herpetiformis is associated with atrophic but not with goitrous variant of Hashimoto's thyroiditis. Eur J Clin Invest. 2000 Jan;30(1):53-7.

71- Amenduni T, Bellitti P, Carbone A, De Sanctis D, Santospirito EV, Colucci R, Minnaja G, Bruno R. Unusual association of Hashimoto's thyroiditis with autoimmune hepatitis. Thyroid. 2007 Dec;17(12):1307-8.

72- Valerio Nobili, Christos Liaskos, Giovannelli Luigi, Roberto Guidi, Paola Francalanci, Matilde Marcellini. Autoimmune Thyroiditis Associated with Autoimmune Hepatitis. Thyroid. Oct 2005, Vol. 15, No. 10: 1193-1195.

73- Macejová Z, Benhatchi K, Lazúrová I. Chronic autoimmune thyroiditis and connective tissue system diseases.Vnitr Lek. 2006 Sep;52(9):801-4.

74- Punzi L, Betterle C. Chronic autoimmune thyroiditis and rheumatic manifestations. Joint Bone Spine. 2004 Jul;71(4):275-83.

75- Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. N Engl J Med. 2003 Jun 26;348(26):2646-55.

76- Singer PA. Thyroiditis. Acute, subacute, and chronic. Med Clin North Am. 1991 Jan;75(1):61-77.

77- del Palacio A, Trueba JL, Cabello A, Gutiérrez E, Moya I, Fernández Miranda C, García Albea E, Ricoy JR. Thyroid myopathy. Effect of treatment with thyroid hormones. An Med Interna. 1990 Mar;7(3):120-2.

78- Neves C, Alves M, Medina JL, Delgado JL. Thyroid diseases, dyslipidemia and cardiovascular pathology. Rev Port Cardiol. 2008 Oct;27(10):1211-36.

79- Edward G. Sims. Hypothyroidism Causing Macrocytic Anemia Unresponsive to B_{12} and Folate. J Natl Med Assoc. 1983 April; 75(4): 429–431.

80- Antonaci A, Consorti F, Mardente S, Giovannone G. Clinical and biological relationship between chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid carcinoma. Oncol Res. 2009;17(10):495-503.

81- Mariotti S, Pisani S, Russova A, Pinchera A. A new solid-phase immunoradiometric assay for anti-thyroglobulin autoantibody. J Endocrinol Invest 1982, 5:227–233.

82- Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. Lancet. 2004 Mar 6;363(9411):793-803.

83- Triggiani V, Tafaro E, Giagulli VA, Sabbà C, Resta F, Licchelli B, Guastamacchia E. Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2009 Sep;9(3):277-94.

84- Ursella S, Testa A, Mazzone M, Gentiloni Silveri N. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in clinical practice. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2006 Sep-Oct;10(5):269-78.

85- Lazarus JH. Lithium and thyroid. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009 Dec;23(6):723-33.

86- Lania A, Persani L, Beck-Peccoz P. Central hypothyroidism. Pituitary. 2008;11(2):181-6.

87- Clarke N, Kabadi UM. Optimizing treatment of hypothyroidism. Treat Endocrinol. 2004;3(4):217-21.

88- Bunevicius R, Jakubonien N, Jurkevicius R, Cernicat J, Lasas L, Prange AJ Jr. Thyroxine vs thyroxine plus triiodothyronine in treatment of hypothyroidism after thyroidectomy for Graves' disease. Endocrine 2002 Jul;18(2):129-33.

89- Anthony S. Fauci MD Dan L. Longo MD,Dennis L. Kasper MD, Eugene Braunwald MD, J. Larry Jameson MD, PhD Joseph Loscalzo MD, PhD, Stephen L. Hauser MD. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th edition(2008).

90- Volpe R. Autoimmune thyroiditis. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. Warner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. 6th edition. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1991:921-33.

91- Denise L. Jacobson, Stephen J. Gange, Noel R. Rose and Neil M. H. Graham. Epidemiology and Estimated Population Burden of Selected Autoimmune Diseases in the United States. Clinical Immunology and Immunopathology Volume 84, Issue 3, September 1997, Pages 223-243.

92- Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG. The epidemiology of autoimmune thyroid disease.In Volpe R,ed.Autoimmune endocrinopathies.Vol. 15 of Contemporary Endocrinology. Totowa, N.J.: Humana Pres,1999:141-62.

93- Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L. What is the evidence of genetic factors in the etiology of Graves' disease? A brief review. Thyroid. 1998 Aug;8(8):727-34.

94- Chiovato L, Pinchera A. Stressful life events and Graves' disease. Eur J Endocrinol. 1996 Jun;134(6):680-2.

95- Bartalena L, Bogazzi F, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Martino E. Cigarette smoking and the thyroid. Eur J Endocrinol. 1995 Nov;133(5):507-12.

96- Barclay ML, Brownlie BE, Turner JG, Wells JE. Lithium associated thyrotoxicosis: a report of 14 cases, with statistical analysis of incidence. Clin Endocrinol (Oxf). 1994 Jun;40(6):759-64.

97- Weetman AP, McGregor AM, Wheeler MH, Hall R. Extrathyroidal sites of autoantibody synthesis in Graves' disease. Clin Exp Immunol. 1984 May;56(2):330-6.

98- Davies TF, Roti E, Braverman LE, DeGroot LJ. Thyroid controversy--stimulating antibodies. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Nov;83(11):3777-85.

99- Carnell NE, Valente WA. Thyroid nodules in Graves' disease: classification, characterization, and response to treatment. Thyroid. 1998 Aug;8(8):647-52.

100- Gunji K, Kubota S, Swanson J, Kiljanski J, Bednarczuk T, Wengrowicz S, Salvi M, Wall JR. Role of the eye muscles in thyroid eye disease: identification of the principal autoantigens. Thyroid. 1998 Jun;8(6):553-6.

101- Many MC, Costagliola S, Detrait M, Denef F, Vassart G, Ludgate MC. Development of an animal model of autoimmune thyroid eye disease. J Immunol. 1999 Apr 15;162(8):4966-74.

102- Kendall –Taylor P. Thyrotoxicosis. In: Grossman A,ed. Clinical endocrinology. Oxford, England: Blackwell Science ,1998:328-58.

103- Olson BR, Klein I, Benner R, Burdett R, Trzepacz P, Levey GS. Hyperthyroid myopathy and the response to treatment. Thyroid. 1991;1(2):137-41.

104- Kung AW. Clinical review: thyrotoxic periodic paralysis: a diagnostic challenge. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:2490-2495.

105- Nordyke RA, Gilbert FI Jr, Harada AS. Graves' disease. Influence of age on clinical findings. Arch Intern Med. 1988 Mar;148(3):626-31.

106- Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, Landrin I, Kadri N, Menard JF, Bercoff E. Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. J Am Geriatr Soc. 1996 Jan;44(1):50-3.

107- Dahl P, Danzi S, Klein I. Thyrotoxic cardiac disease. Curr Heart FailRep. 2008;5:170-176.

108- Villadolid MC, Yokoyama N, Izumi M, Nishikawa T, Kimura H, Ashizawa K, Kiriyama T, Uetani M, Nagataki S. Untreated Graves' disease patients without clinical ophthalmopathy demonstrate a high frequency of extraocular muscle (EOM) enlargement by magnetic resonance. J Clin Endocrinol Metab. 1995 Sep;80(9):2830-3.

109- Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. Clin Endocrinol (Oxf). 1997 Jul;47(1):9-14.

110- Fatourechi V, Pajouhi M, Fransway AF. Dermopathy of Graves disease (pretibial myxedema). Review of 150 cases. Medicine (Baltimore). 1994 Jan;73(1):1-7.

111- Tamai H, Kasagi K, Takaichi Y, Takamatsu J, Komaki G, Matsubayashi S, Konishi J, Kuma K, Kumagai LF, Nagataki S. Development of spontaneous hypothyroidism in patients with Graves' disease treated with antithyroidal drugs: clinical, immunological, and histological findings in 26 patients. J Clin Endocrinol Metab. 1989 Jul;69(1):49-53.

112- Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, Koornneef L, Berghout A, van der Gaag R. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. Arch Intern Med. 1990 May;150(5):1098-101.

113- Perros P, Crombie AL, Kendall-Taylor P. Natural history of thyroid associated ophthalmopathy. Clin Endocrinol (Oxf). 1995 Jan;42(1):45-50.

114- Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, Bruno-Bossio G, Nardi M, Bartolomei MP, Lepri A, Rossi G, Martino E, Pinchera A. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med. 1998 Jan 8;338(2):73-8.

115- Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Bartolomei MP, Nardi M, Martino E, Pinchera A. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy. Ann Intern Med. 1998 Oct 15;129(8):632-5.

116- Maugendre D, Gatel A, Campion L, Massart C, Guilhem I, Lorcy Y, Lescouarch J, Herry JY, Allannic H. Antithyroid drugs and Graves' disease--prospective randomized assessment of long-term treatment. Clin Endocrinol (Oxf). 1999 Jan;50(1):127-32.

117- Weetman AP, Pickerill AP, Watson P, Chatterjee VK, Edwards OM. Treatment of Graves' disease with the block-replace regimen of antithyroid drugs: the effect of treatment duration and immunogenetic susceptibility on relapse. Q J Med. 1994 Jun;87(6):337-41.

118- Vitti P, Rago T, Chiovato L, Pallini S, Santini F, Fiore E, Rocchi R, Martino E, Pinchera A. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. Thyroid. 1997 Jun;7(3):369-75.

119- McDermott MT, Kidd GS, Dodson LE Jr, Hofeldt FD. Radioiodine-induced thyroid storm. Case report and literature review. Am J Med. 1983 Aug;75(2):353-9.

120- Farrar JJ, Toft AD. Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: current issues. Clin Endocrinol (Oxf). 1991 Sep;35(3):207-12.

121- Chiovato L, Fiore E, Vitti P, Rocchi R, Rago T, Dokic D, Latrofa F, Mammoli C, Lippi F, Ceccarelli C, Pinchera A. Outcome of thyroid function in Graves' patients treated with radioiodine: role of thyroid-stimulating and thyrotropin-blocking antibodies and of radioiodine-induced thyroid damage. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Jan;83(1):40-6.

122- Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Panicucci M, Pinchera A. Studies on the occurrence of ophthalmopathy in Graves’ disease. Acta Endocrinol (Copenh.) 120: 473–478.

123- Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. Clinical review 99: The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Nov;83(11):3767-76.

124- Chou FF, Wang PW, Huang SC. Results of subtotal thyroidectomy for Graves' disease. Thyroid. 1999 Mar;9(3):253-7.

125- Garrity JA, Fatourechi V, Bergstralh EJ, Bartley GB, Beatty CW, DeSanto LW, Gorman CA. Results of transantral orbital decompression in 428 patients with severe Graves' ophthalmopathy. Am J Ophthalmol. 1993 Nov 15;116(5):533-47.

126- Schwartz KM, Fatourechi V, Ahmed DD, Pond GR. Dermopathy of Graves' disease (pretibial myxedema): long-term outcome. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Feb;87(2):438-46.

127- T. C. Chang, S. C. Kao, and K. M. Huang. Octreotide and Graves' ophthalmopathy and pretibial myxoedema. BMJ. 1992 January 18; 304(6820): 158.

128- Arentz-Hansen H, Körner R, Molberg O, Quarsten H, Vader W, Kooy YM, Lundin KE, Koning F, Roepstorff P, Sollid LM, McAdam SN. The intestinal T cell response to alpha-gliadin in adult celiac disease is focused on a single deamidated glutamine targeted by tissue transglutaminase. J Exp Med. 2000 Feb 21;191(4):603-12.

129- Babron MC, Nilsson S, Adamovic S, Naluai AT, Wahlström J, Ascher H, Ciclitira PJ, Sollid LM, Partanen J, Greco L, Clerget-Darpoux F; European Genetics Cluster on Coeliac Disease. Meta and pooled analysis of European coeliac disease data. Eur J Hum Genet. 2003 Nov;11(11):828-34.

130- van Heel DA, Hunt K, Greco L, Wijmenga C. Genetics in coeliac disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005 Jun;19(3):323-39.

131- Vader W, Stepniak D, Kooy Y, Mearin L, Thompson A, van Rood JJ, Spaenij L, Koning F. The HLA-DQ2 gene dose effect in celiac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten-specific T cell responses. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Oct 14;100(21):12390-5.

132- Adams F.The extent Works of Aretaeus the Cappadocian. London: London Syndenham Society;1856. p. 350.

133- Gee SJ. On the coeliac affection.St. Bartholomew's Hospital Report 1888;24:17-20.

134- van Berge-Henegouwen GP, Mulder CJ. Pioneer in the gluten free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten free diet. Gut. 1993 Nov;34(11):1473-5.

135- Green PH, Jabri B. Celiac disease. Lancet. 2003 Aug 2;362(9381):383-91.

136- Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. Am J Gastroenterol. 2000 Mar;95(3):689-92.

137- Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S, Castelletto R, Echeverría R, Sugai E, Vazquez H, Mauriño E, Bai JC. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. Am J Gastroenterol. 2001 Sep;96(9):2700-4.

138- Masjedizadeh R, Hajiani E, Hashemi J, Shayesteh AA, Moula K, Rajabi T. Celiac disease in South-West of Iran. World J Gastroenterol. 2006 Jul 21;12(27):4416-9.

139- Malekzadeh R, Sachdev A, Fahid Ali A. Coeliac disease in developing countries: Middle East, India and North Africa. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005 Jun;19(3):351-8.

140- Tatar G, Elsurer R, Simsek H, Balaban YH, Hascelik G, Ozcebe OI, Buyukasik Y, Sokmensuer C. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population. Dig Dis Sci. 2004 Sep;49(9):1479-84.

141- Karaaslan H., Bektaş M, Bozkaya H, Soykan İ, Bahar K, Özden A. Gönüllü Kan Donörlerinde Gluten Enteropatisi Prevalansı. NGW Kuşadası 2003,oral presentation.

142- 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 Sep 27;297(5590):2275-9.

143- Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, Vacca L, Raia V, Auricchio S, Picard J, Osman M, Quaratino S, Londei M. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. Lancet. 2003 Jul 5;362(9377):30-7.

144- Molberg O, McAdam SN, Sollid LM. Role of tissue transglutaminase in celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000 Mar;30(3):232-40.

145- Sollid LM, Jabri B. Is celiac disease an autoimmune disorder? *Curr Opin Immunol.* 2005; 17: 595–600.

146- Torres MI, López Casado MA, Ríos A. New aspects in celiac disease. World J Gastroenterol. 2007 Feb 28;13(8):1156-61.

147- Congia M, Cucca F, Frau F, Lampis R, Melis L, Clemente MG, Cao A, De Virgiliis S. A gene dosage effect of the DQA1*0501/DQB1*0201 allelic combination influences the clinical heterogeneity of celiac disease. Hum Immunol. 1994 Jun;40(2):138-42.

148- Vermeulen BA, Hogen Esch CE, Yuksel Z, Koning F, Verduijn W, Doxiadis II, Schreuder GM, Mearin ML. Phenotypic variance in childhood coeliac disease and the HLA-DQ/DR dose effect. Scand J Gastroenterol. 2009;44(1):40-5.

149- Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. Nat Med. 1997 Jul;3(7):797-801.

150- Hill PG, Forsyth JM, Semeraro D, Holmes GK. IgA antibodies to human tissue transglutaminase: audit of routine practice confirms high diagnostic accuracy. Scand J Gastroenterol. 2004 Nov;39(11):1078-82.

151- Collin P, Kaukinen K, Vogelsang H, Korponay-Szabó I, Sommer R, Schreier E, Volta U, Granito A, Veronesi L, Mascart F, Ocmant A, Ivarsson A, Lagerqvist C, Bürgin-Wolff A, Hadziselimovic F, Furlano RI, Sidler MA, Mulder CJ, Goerres MS, Mearin ML, Ninaber MK, Gudmand-Høyer E, Fabiani E, Catassi C, Tidlund H, Alainentalo L, Mäki M. Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease: a biopsy-proven European multicentre study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005 Jan;17(1):85-91.

152- Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Prevalence of antitissue transglutaminase antibodies in different degrees of intestinal damage in celiac disease. J Clin Gastroenterol. 2003 Mar;36(3):219-21.

153- Collin P, Kaukinen K, Välimäki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. Endocr Rev. 2002 Aug;23(4):464-83.

154- Dewar D, Pereira SP, Ciclitira PJ. The pathogenesis of coeliac disease. Int J Biochem Cell Biol. 2004 Jan;36(1):17-24.

155- Sategna-Guidetti C, Grosso S, Bruno M, Grosso SB. Reliability of immunologic markers of celiac sprue in the assessment of mucosal recovery after gluten withdrawal. J Clin Gastroenterol. 1996 Sep;23(2):101-4.

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

157- Wolf I, Mouallem M, Farfel Z . Adult celiac disease presented with celiac crisis: severe diarrhea, hypokalemia, and acidosis. J Clin Gastroenterol. 2000 Apr;30(3):324-6.

158- Dickey W, McMillan SA. Increasing numbers at a specialist coeliac clinic: contribution of serological testing in primary care. Dig Liver Dis. 2005 Dec;37(12):928-33.

159- Parnell ND, Ciclitira PJ, Review article: coeliac disease and its management. Aliment Pharmacol Ther. 1999 Jan;13(1):1-13.

160- NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease. NIH Consens State Sci Statements. 2004 Jun 28-30;21(1):1-23.

161- Collin P, Helin H, Mäki M, Hällström O, Karvonen AL. Follow-up of patients positive in reticulin and gliadin antibody tests with normal small-bowel biopsy findings. Scand J Gastroenterol. 1993 Jul;28(7):595-8.

162- Salmi TT, Collin P, Järvinen O, Haimila K, Partanen J, Laurila K, Korponay-Szabo IR, Huhtala H, Reunala T, Mäki M, Kaukinen K. Immunoglobulin A autoantibodies against

transglutaminase 2 in the small intestinal mucosa predict forthcoming coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther. 2006 Aug 1;24(3):541-52.

163- Ojetti V, Nucera G, Migneco A, Gabrielli M, Lauritano C, Danese S, Zocco MA, Nista EC, Cammarota G, De Lorenzo A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. High prevalence of celiac disease in patients with lactose intolerance. Digestion. 2005;71(2):106-10.

164- Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, Murray JA. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. Am J Gastroenterol. 2002 Aug;97(8):2016-21.

165- Culliford AN, Green PH. Refractory sprue. Curr Gastroenterol Rep. 2003 Oct;5(5):373-8.

166- Collin P, Mäki M. Associated disorders in coeliac disease: clinical aspects. Scand J Gastroenterol. 1994 Sep;29(9):769-75.

167- Delcò F, El-Serag HB, Sonnenberg A. Celiac sprue among US military veterans: associated disorders and clinical manifestations. Dig Dis Sci. 1999 May;44(5):966-72.

168- Bernstein CN, Leslie WD. The pathophysiology of bone disease in gastrointestinal disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003 Aug;15(8):857-64.

169- Farre C, Esteve M, Curcoy A, Cabré E, Arranz E, Amat LL, Garcia-Tornel S. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. Am J Gastroenterol. 2002 Dec;97(12):3176-81.

170- Bardella MT, Valenti L, Pagliari C, Peracchi M, Farè M, Fracanzani AL, Fargion S. Searching for coeliac disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Dig Liver Dis. 2004 May;36(5):333-6.

171- Luostarinen L, Himanen SL, Luostarinen M, Collin P, Pirttilä T. Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well treated coeliac disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003 Apr;74(4):490-4.

172- Hadjivassiliou M, Davies-Jones GA, Sanders DS, Grünewald RA. Dietary treatment of gluten ataxia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003 Sep;74(9):1221-4.

173- Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekström K, Ekbom A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. Gastroenterology. 2002 Nov;123(5):1428-35.

174- Viljamaa M, Kaukinen K, Pukkala E, Hervonen K, Reunala T, Collin P. Malignancies and mortality in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis: 30-year population-based study. Dig Liver Dis. 2006 Jun;38(6):374-80.

175- Reunala TL. Dermatitis herpetiformis. Clin Dermatol. 2001 Nov-Dec;19(6):728-36.

176- Kaukinen K, Salmi J, Lahtela J, Siljamäki-Ojansuu U, Koivisto AM, Oksa H, Collin P. No effect of gluten-free diet on the metabolic control of type 1 diabetes in patients with diabetes and celiac disease. Retrospective and controlled prospective survey. Diabetes Care. 1999 Oct;22(10):1747-8 .

177- Ansaldi N, Palmas T, Corrias A, Barbato M, D'Altiglia MR, Campanozzi A, Baldassarre M, Rea F, Pluvio R, Bonamico M, Lazzari R, Corrao G. Autoimmune thyroid disease and celiac disease in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003 Jul;37(1):63-66.

178- Counsell CE, Taha A, Ruddell WS. Coeliac disease and autoimmune thyroid disease. Gut. 1994 Jun;35(6):844-6.

179- Zelissen PM, Bast EJ, Croughs RJ. Associated autoimmunity in Addison's disease. J Autoimmun. 1995 Feb;8(1):121-30.

180- Myhre AG, Aarsetøy H, Undlien DE, Hovdenak N, Aksnes L, Husebye ES. High frequency of coeliac disease among patients with autoimmune adrenocortical failure. Scand J Gastroenterol. 2003 May;38(5):511-5.

181- Rubio-Tapia A, Murray JA. Liver involvement in celiac disease. Minerva Med. 2008 Dec;99(6):595-604.

182- Volta U. Liver dysfunction in celiac disease. Minerva Med. 2008 Dec;99(6):619-29.

183- Cooper BT, Holmes GK, Cooke WT. Coeliac disease and immunological disorders. Br Med J. 1978 Mar 4;1(6112):537-9.

184- Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. Clin Med Res. 2007 Oct;5(3):184-92.

185- Collin P, Salmi J, Hällström O, Reunala T, Pasternack A. Autoimmune thyroid disorders and coeliac disease. Eur J Endocrinol. 1994 Feb;130(2):137-40.

186- Sategna-Guidetti C, Bruno M, Mazza E, Carlino A, Predebon S, Tagliabue M, Brossa C. Autoimmune thyroid diseases and coeliac disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1998 Nov;10(11):927-31.

187- Cuoco L, Certo M, Jorizzo RA, De Vitis I, Tursi A, Papa A, De Marinis L, Fedeli P, Fedeli G, Gasbarrini G. Prevalence and early diagnosis of coeliac disease in autoimmune thyroid disorders. Ital J Gastroenterol Hepatol. 1999 May;31(4):283-7.

188- 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.

189- Berti I, Trevisiol C, Tommasini A, Città A, Neri E, Geatti O, Giammarini A, Ventura A, Not T. Usefulness of screening program for celiac disease in autoimmune thyroiditis. Dig Dis Sci. 2000 Feb;45(2):403-6.

190- Volta U, Ravaglia G, Granito A, Forti P, Maioli F, Petrolini N, Zoli M, Bianchi FB. Coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis. Digestion. 2001;64(1):61-5.

191- Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, De Silvestri A, Asti M, Badulli C, Autelli M, Coslovich E, Martinetti M. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. J Pediatr. 2001 Nov;139(5):738-40.

192- Meloni GF, Tomasi PA, Bertoncelli A, Fanciulli G, Delitala G, Meloni T. Prevalence of silent celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis from Northern Sardinia. J Endocrinol Invest. 2001 May;24(5):298-302.

193- Mainardi E, Montanelli A, Dotti M, Nano R, Moscato G. Thyroid-related autoantibodies and celiac disease: a role for a gluten-free diet?. J Clin Gastroenterol. 2002 Sep;35(3):245-8.

194- Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Volta U, Arnone G, Pantieri G, Talerico T, Muscari A, Zoli M. Increased prevalence of coeliac disease in autoimmune thyroiditis is restricted to aged patients. Exp Gerontol. 2003 May;38(5):589-95.

195- Akçay MN, Akçay G. The presence of the antigliadin antibodies in autoimmune thyroid diseases. Hepatogastroenterology. 2003 Dec;50.

196- Ch'ng CL, Biswas M, Benton A, Jones MK, Kingham JG. Prospective screening for coeliac disease in patients with Graves' hyperthyroidism using anti-gliadin and tissue transglutaminase antibodies. Clin Endocrinol (Oxf). 2005 Mar;62(3):303-6.

197- Mankaï A, Chadli-Chaieb M, Saad F, Ghedira-Besbes L, Ouertani M, Sfar H, Limem M, Ben Abdessalem M, Jeddi M, Chaieb L, Ghedira I. Screening for celiac disease in Tunisian patients with Graves' disease using anti-endomysium and anti-tissue transglutaminase antibodies. Gastroenterol Clin Biol. 2006 Aug-Sep;30(8-9):961-4.

198- Spadaccino AC, Basso D, Chiarelli S, Albergoni MP, D'Odorico A, Plebani M, Pedini B, Lazzarotto F, Betterle C. Celiac disease in North Italian patients with autoimmune thyroid diseases. Autoimmunity. 2008 Feb;41(1):116-21.

199- Catassi C, Rätsch IM, Fabiani E, Ricci S, Bordicchia F, Pierdomenico R, Giorgi PL. High prevalence of undiagnosed coeliac disease in 5280 Italian students screened by antigliadin antibodies. Acta Paediatr. 1995 Jun;84(6):672-6.

200- Brazier F, Delcenserie R, Sevestre H, Delamarre J, Capron J. Primary sclerosing cholangitis and celiac disease: Beneficial effect of gluten free diet on the liver. Eur J Gastroenterol Hepatol 6:183-186, 1994.

201- Pinals RS. Arthritis associated with gluten-sensitive enteropathy. J Rheumatol. 1986 Feb;13(1):201-4.

202- Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GA, Lobo AJ, Stephenson TJ, Milford-Ward A. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness?. Lancet. 1996 Feb 10;347(8998):369-71.

203- T. J. Robinson. Coeliac disease and goitre. Postgraduate Medical Journal(February 1977) 53, 95-96.

204- Sategna Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, Aimo G, Mengozzi G. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. Gut. 2001 Oct;49(4):502-5.

205- Viljamaa M, Kaukinen K, Huhtala H, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Collin P. Coeliac disease, autoimmune diseases and gluten exposure. Scand J Gastroenterol. 2005 Apr;40(4):437-43.

206- Ventura A, Neri E, Ughi C, Leopaldi A, Città A, Not T. Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. J Pediatr. 2000 Aug;137(2):263-5.

207- Volta U, Rodrigo L, Granito A, Petrolini N, Muratori P, Muratori L, Linares A, Veronesi L, Fuentes D, Zauli D, Bianchi FB. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. Am J Gastroenterol. 2002 Oct;97(10):2609-13.

208- Zimmermann MB, Köhrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. Thyroid. 2002 Oct;12(10):867-78.

209- Erdal M, Sahin M, Hasimi A, Uckaya G, Kutlu M, Saglam K. Trace element levels in hashimoto thyroiditis patients with subclinical hypothyroidism. Biol Trace Elem Res. 2008 Summer;123(1-3):1-7.

210- Morel S, Georges A, Bordenave L, Corcuff JB. Thyroid and gastric autoimmune diseases. Ann Endocrinol (Paris). 2009 Mar;70(1):55-8.

211- Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, Holder RL, Carr-Smith JD, Heward JM, Manji N, Allahabadia A, Armitage M, Chatterjee KV, Lazarus JH, Pearce SH, Vaidya B, Gough SC, Franklyn JA. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. Am J Med. 2010 Feb;123(2):183.

212- Przybylik-Mazurek E, Kotlinowska B, Kasztelnik M, Stefańska A, Huszno B. Autoimmunological and allergic disorders with Hashimoto and Graves disease. Przegl Lek. 2006;63(9):719-22.

213- Artantaş S, Gül U, Kiliç A, Güler S. Skin findings in thyroid diseases. Eur J Intern Med. 2009 Mar;20(2):158-61.

214- Lahner E, Centanni M, Agnello G, Gargano L, Vannella L, Iannoni C, Delle Fave G, Annibale B. Occurrence and risk factors for autoimmune thyroid disease in patients with atrophic body gastritis. Am J Med. 2008 Feb;121(2):136-41.

215- Ohara H, Nakazawa T, Ando T, Joh T. Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol. 2007 May;42 Suppl 18:15-2.

216- Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes**.** N Engl J Med. 2004 May 13;350(20):2068-79.

217- Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions. Arthritis Rheum. 2009 Mar;60(3):661-8.

218- Papadopoulos KI, Hörnblad Y, Lilijebladh H, Hallengren B. High frequency of endocrine autoimmunity in patients with sarcoidosis. Eur J Endocrinol 1996;134:331-6.

219- Lazúrová I, Benhatchi K, Rovenský J, Kozáková D, Wagnerová H, Tajtáková M, Shoenfeld Y, Macejova Z. Autoimmune thyroid disease and autoimmune rheumatic disorders: a two-sided analysis. Ann N Y Acad Sci. 2009 Sep;1173:211-6.

220- Hansen BU, Ericsson UB, Henricsson V, Larsson A, Manthorpe R, Warfvinge G. Autoimmune thyroiditis and primary Sjögren's syndrome: clinical and laboratory evidence of the coexistence of the two diseases. Clin Exp Rheumatol. 1991 Mar-Apr;9(2):137-41.

221- Weetman AP, Walport MJ. The association of autoimmune thyroiditis with systemic lupus erythematosus. Br J Rheumatol. 1987 Oct;26(5):359-61.

222- Lange U, Boss B, Teichmann J, Klett R, Stracke H, Bretzel RG, Neeck G. Thyroid disorders in female patients with ankylosing spondylitis. Eur J Med Res. 1999 Nov 22;4(11):468-74.

223- Etzioni A. Immune deficiency and autoimmunity. Autoimmun Rev 2003;2:364–369.

224- Cerutti F, Urbino A, Sacchetti C, Palomba E, Zoppo M, TovoPA. Selective IgA deficiency in juvenile-onset insulin dependent diabetes mellitus. Pediatr Med Chir 1988;10:197–201.