



TC.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OTOLOG SERUM DERİ TESTİNİN GLUTEN ENTEROPATİLİ
HASTALARDA OTOREAKTİVİTEYİ SAPTAMADAKİ ROLÜNÜN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Çağrı Burak UĞURLU

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Semra DEMİR

İSTANBUL 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana destek veren, değerli vaktini bana ayıran, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, eğitimimde büyük emekleri olan başta tez danışmanlarım Doç. Dr. Semra Demir ve Doç. Dr. Aslı çiftcibaşı Örmeci olmak üzere, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, kendilerinden çok şey öğrendiğim, İç Hastalıkları Bilim Dalı'ndan rahmetli Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu, Prof. Dr. Timur Selçuk Akpınar, Dr. Mustafa Altınkaynak, Prof. Dr. Halil Yazıcı, Prof. Dr. Fatih Beşışık, Dr. Bilger Çavuş, Doç. Dr. Murat Köse, Uzm. Dr. Burak Dirim, Uzm. Dr. Simge Erdem, Uzm. Dr. Tarık Tiryaki, Uzm Dr Metban Mastanzade, Uzm Dr. Hülya Hacışahinoğulları ve Uzm Dr. Elif Ece Doğan Sayın Dekanımız Prof. Dr. Tufan Tükek ve İTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm saygıdeğer ve fedakar öğretim üyelerine, Uzmanlık eğitimime katkıda bulunan, birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım, saygıdeğer İç Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlarına, hemşirelerine, asistanlık sürecimde yanımda olan başta Dr. Berkay Dertsiz, Dr. Sinem Öztaşkın, Dr. Büşra Demir, Dr. Melodi Gizem Can, Dr. Berkay Muslu, Dr. Deniz Seyithanoğlu, Dr. Fatih Kemik, Dr. İlteriş Kıkılı, Dr. Erdem Bektaş, Dr.Gökçe Gül Atay, Dr. Gizem Adan olmak üzere mensubu olmaktan gurur duyduğum İstanbul Tıp Fakültesi ailesine ve tüm asistan arkadaşlarıma, Bugünlere gelmemi sağlayan ve hep yanımda olan, canım annem, babam, abim ve yeğenim Deniz'e

Teşekkür ederim.

İçindekiler

<u>TABLolar LİSTESİ</u>	V
<u>ŞEKİLLER LİSTESİ</u>	V
<u>KISALTMALAR LİSTESİ</u>	VI
<u>ABSTRACT</u>	VIII
<u>GİRİŞ VE AMAÇ</u>	1
<u>1. GENEL BİLGİLER</u>	2
<u>1.1.Gluten Enteropatisi</u>	2
<u>1.1.1.Tanımı</u>	2
<u>1.1.2.Tarihçe</u>	2
<u>1.1.3.Epidemiyoloji</u>	3
<u>1.1.4.Etiyoloji</u>	3
<u>1.1.5.Patogenez</u>	4
<u>1.1.6.Genetik Faktörler</u>	5
<u>1.1.7. Klinik Bulgular</u>	6
<u>1.1.8.Tanı</u>	9
<u>1.1.9.Tedavi</u>	13
<u>1.2.Otolog Serum Deri Testi</u>	14
<u>2. GEREÇ VE YÖNTEM</u>	16

2.1.Çalışma Grubunun Seçimi	16
2.2.Klinik, Laboratuvar ve Görüntüleme	16
2.3.İstatistik	17
3. BULGULAR	18
4. TARTIŞMA	27
5. SONUÇ VE ÖNERİLER:	31
KAYNAKLAR	32



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Sadece GE ve ek otoimmün hastalığı olan grupların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırması	18
Tablo 2: Kontrol gruplarının demografik özellikleri.....	22
Tablo 3: Gluten enteropati tüm hastalar ile sağlıklı kontrollerin OSDT sonuçlarının karşılaştırması.....	23
Tablo 4: Sadece gluten enteropatisi olan hastalar ile ek otoimmün hastalığı olanlarda OSDT sonuçlarının karşılaştırması.....	24

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Hastaların gluten enteropati ve ek otoimmün hastalıklarının dağılımı	18
Şekil 23: Sadece GE ve multipl otoimmünitesi olanların otoantikor medyanlarının karşılaştırması.....	20
Şekil 4: Otolog serum testi pozitifliğinin gruplara göre sıklığı.....	23
Şekil 5: Tüm GE hastalarında hastalık süresi ile otolog serum testi arasındaki ilişki	24

KISALTMALAR LİSTESİ

AGA	: Anti Gliadin Antikor
GE	: Gluten Enteropatisi
MO	: Multipl otoimmünite
OSDT	: Otolog Serum Deri Testi
ÇH	: Çölyak Hastalığı
DEA	: Demir eksikliği anemisi
DGP	: Deamid Gliadin Peptid
DH	: Dermatit Herpetiformis
EMA	: Anti Endomisyal Antikor
GFD	: Glutensiz Diyet
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
IgA	: İmmunoglobulin A
IgG	: İmmunoglobulin G
tTG	: Doku Transglutaminaz antikor

ÖZET

Amaç: Gluten enteropatisi tanısı konulmuş olan hastalarda otolog serum deri testinin (OSDT) öneminin belirlenmesidir

Yöntem: Gluten enteropati (GE) tanılı 41 ve GE yanında ek otoimmün hastalığı yani multiple otoimmünitesi (MO) olan 19 hasta, hasta kontrol grubu olarak fonksiyonel dispepsi tanılı 22 ve sağlıklı kontrol grubu olarak 22 kişi çalışmaya dahil edildi. Hastaların son 6 ayı içeren klinik bilgileri ve otoantikörleri da içeren laboratuvar bulguları kaydedildi. Tüm katılımcılara OSDT yapıldı ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: OSDT pozitifliği tüm GE'li 60 hastada %28.3, GE dışında başka otoimmün hastalığı olmayan 41 hastada %17.1, MO grubunda %52.5, fonksiyonel dispepsi grubunda %22.7 ve sağlıklı kontrollerde ise %4.5 pozitif bulundu. GE olan tüm hastalar ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında OSDT pozitifliği GE'li hastalarda daha fazla bulundu [$p=0.032$, $OR(CI)=8.3$ (1.03-66.66)]. İki grup GE hastasını birbiri ile karşılaştırıldığında eşlik eden otoimmünitesi olan hastalarda, sadece GE hastalığı olanlara göre, OSDT pozitifliği oldukça yüksek saptandı [$p=0.004$, $OR(CI)=5.39$ (1.60-18.16)]. OSDT pozitifliği ile yaş, cinsiyet, hastalık süresi, diyet uyumu, ferritin, B12, folat, albumin, hemoglobin, transferrin saturasyonu ve GE ilişkili otoantikörler arasında ilişkili saptanmadı. MO grubunda yapılan ek analizde ($n=19$); ANA, anti TPO, anti Tg antikörleri ile OSDT pozitifliği arasında ilişki bulunmadı.

Sonuç ve Öneriler: Çalışmamız GE'li hastalarda OSDT pozitifliğinin 5.4 kat daha fazla ek otoimmün hastalık varlığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. GE'nin klinik prezentasyon ve eşlik eden otoimmün hastalıklar açısından oldukça zengin olduğu düşünüldüğünde, OSDT pozitifliği ek otoimmün hastalıklar açısından uyarıcı olabilir ve bu açıdan tarama testi olarak kullanılabilir. Bu sonucun ileriye yönelik daha geniş kapsamlı çalışmalar ile doğrulanması önerilir.

Anahtar kelimeler: otolog serum deri testi, gluten enteropatisi, çölyak hastalığı

ABSTRACT

Objective: The aim of the study was to determine the importance of autologous serum skin test (ASST) in patients with the diagnosis of gluten enteropathy.

Method: Forty-one patients with gluten enteropathy (GE) and 19 patients with gluten enteropathy and additional autoimmune diseases namely multiple autoimmunity (MA), 22 patients with functional dyspepsia as patient control group, and 22 healthy controls were included in the study. The clinical information of the patients for the last 6 months and laboratory findings including autoantibodies were recorded. OSDT was performed on all participants and compared between groups.

Results: The frequencies of ASST positivity were 28.3% in 60 patients with all GE, 17.1% in 41 patients with no autoimmune disease other than GE, 52.5% in the MO group, 22.7% in the functional dyspepsia group and 4.5% in healthy controls. When all patients with GE were compared with healthy controls, ASST positivity was higher in patients with GE [$p=0.032$, $OR(CI)=8.3$ (1.03-66.66)]. When the two groups of GE patients were compared with each other, ASST positivity was significantly higher in patients with concomitant autoimmunity compared to those with only GE disease [$p=0.004$, $OR(CI)=5.39$ (1.60-18.16)]. ASST positivity was not associated with age, sex, disease duration, adherence to diet, ferritin, vitamin B12, folic acid, hemoglobin, transferrin saturation and GE related autoantibodies. In the additional analysis performed in the MO group ($n=19$); There was no relation between ANA, anti TPO, anti Tg antibodies with ASST positivity.

Conclusion: Our study showed that OSDT positivity in patients with GE is 5.4 times more associated with the presence of additional autoimmune diseases. Considering the wide range of clinical presentation and accompanying autoimmune diseases of GE OSDT positivity can be a warning sign for additional autoimmune diseases and can be used as a screening test in this respect. This finding should be confirmed by further comprehensive studies.

Key Words: autologous serum skin test, gluten enteropathy, celiac disease

GİRİŞ VE AMAÇ

Gluten enteropatisi (GE), genetik predispozisyonu olan kişilerde, buğday, arpa ve çavdar gibi gluten proteini içeren ürünlerin diyetle alınması ile görülen immünolojik bir yanıtta kaynaklanan, emilim bozukluğu ve bağırsak mukoza hasarı ile karakterize, sistemik ve immünolojik bir hastalıktır (1). GE'sinin dünyadaki prevalansı yaklaşık %1'dir. İnsidansı ise son 50 yıl içinde giderek artmaktadır. Tanı konulan GE hastalığı vakalarının bu hastalığın buzdüğının görünen kısmı olduğu düşünölmektedir (2).

Otolog serum deri testi (OSDT), othereaktivite durumunu tespit etmek için patofizyolojisinde otoimmüitenin yer aldığı kronik spontan ürtikeri olan hastalarda kullanılan bir testtir (3). Ayrıca yeterli veri olmamakla beraber yapılan çalışmalarda kronik spontan ürtiker hastalarında %4.1-%76.5 pozitif bulunmuştur (4). Yine bir çalışmaya dahil edilen bir GE hastada OSDT pozitif bulunmuştur (5). GE otoimmün bir hastalık olduğundan OSDT tanıda destekleyici bir parametre olabilir. Bu konuda tıp literatüründe geniş çaplı bir araştırma bulunmamaktadır.

Bu bilgiler ışığında çalışmamızın amacı Avrupa çölyak hastalığı araştırmaları topluluğu (ESsCD) kılavuzu tanı kriterlerine göre GE tanısı konulmuş olan hastalarda pratik ve ucuz bir yöntem olan otolog serum deri testinin tanıdaki yerinin ve öneminin araştırılmasıdır.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Gluten Enteropatisi

1.1.1. Tanımı

Gluten enteropatisi (GE) buğday, arpa ve çavdar gibi gluten proteini içeren ürünlerin diyetle alınması ile görülen, çoklu organ sistemlerini etkileyebilen, emilim bozukluğu ve bağırsak mukoza hasarı ile karakterize, genetik olarak yatkın bireyleri etkileyen, sistemik ve otoimmün bir hastalıktır. Çölyak hastalığı(ÇH), Çölyak sprue, non-tropikal sprue ve glutene sensitif enteropati olarak da bilinmektedir(1, 2).Çölyak kelimesi Yunanca kökenli olan ve abdomen anlamına gelen koilliakos kelimesinden gelmektedir.

1.1.2. Tarihçe

Gluten enteropatisinin antik çağa kadar dayanan bir geçmişi olduğu düşünülmektedir. GE hastalığından ilk olarak Kapadokya’da yaşamış olan Yunan hekim Aretaeus M.S. ikinci yüzyılda bahsetmiştir(6). Hakkındaki ilk net tanımlama 1888 yılında Samuel Gee tarafından yapılmıştır. Samuel Gee hastaların tedavisinde diyet tedavisinin faydalı olabileceğinden bahsetmiştir(7).

20.yüzyılın GE hastalığında fayda sağlamaya yönelik çeşitli diyetler denenmiştir ancak toksisiteye neden olan bileşenler bu dönemde tam olarak aydınlatılamamıştır. Wim Dicke’nin 1950 yılında yazdığı doktora tezi buğday, arpa ve yulafın diyetten çıkarılmasının hastalıkta iyileşmeyi sağladığından bahsetmektedir.(7) Bu dönemde gluten adı verilen protein içeriğinin toksisitede etkili olduğu gösterilmiştir. Weijers ve Van de Kamer ise dışkı yağı ölçümünün klinik durumu yansıttığını göstermişlerdir.(7) 1954 yılında Paulley GE’li hastaların ince bağırsak örneklerinde histolojik anormalliklerini göstermiştir(7) Dermatitis herpetiformis ile bir ilişki 1955 yılında Samman tarafından öne sürülmüş ve 1965 ve 1968 yıllarında Shuster ve Marks tarafından kanıtlanmıştır(7).

1.1.3.Epidemiyoloji

GE'sinin dünyadaki prevalansı yaklaşık %1'dir (8, 9). Bu hastalık Kuzey Avrupa kökenli beyazlarda daha sık olarak görülmekle birlikte, tüm populasyonlarda ortaya çıkabilmektedir. Sahra-altı Afrika ve Doğu Asya populasyonlarında daha nadir olarak bildirilmiştir(10).

Populasyona dayalı çalışmalar, tanı konulan hastaların GE vakalarının yalnızca buzdüğünün görünen kısmını temsil edebileceğini öne sürmüştür. GE prevalansı ile ilgili yapılan kapsamlı bir meta-analizde hastalığın sero-prevalansı %1,4, biyopsi ile konfirme edilmiş prevalans ise %0,7 saptanmıştır. Bu çalışmada GE sıklığı Güney Amerika'da %0,4, Afrika ve Kuzey Amerika'da %0,5, Asya'da %0,6, Avrupa ve Okyanusya'da %0,8 olarak saptanmıştır (11).

GE insidansı son 50 yıl içinde giderek artmaktadır. Kadın-erkek oranı 1:3 ile 1,5:1 arasında değişmektedir. GE yaşlılar dahil tüm yaş gruplarını etkilemektedir. Hastaların %70'inden fazlası 20 yaşının üstünde teşhis edilmektedir (12).

GE'li hastaların birinci ve ikinci derecedeki akrabalarında hastalığın görülme riski artmıştır(13). GE olma riski birinci derece akrabalarda (% 5-10) çok daha fazladır(14). Tek yumurta ikizlerinde %75 oranında hastalık aynı anda görülmektedir(1).

GE'si için yüksek riskli olan gruplar, GE'si olan hastanın 1.derece akrabaları, Kuzey Avrupa ve Avrupa kökenli olmak, tip 1 diyabet, otoimmün tiroid hastalığı, Down Sendromu, Turner Sendromu, otoimmün karaciğer hastalığı, sjögren sendromu ve IgA eksikliği olan bireylerdir(10, 15)

1.1.4.Etiyoloji

GE'sinin etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, çevresel, immünolojik ve genetik etkenler rol oynamaktadır(2). Buğday, arpa ve çavdarda bulunan glutenin bir komponenti olan gliadin ile hastalığın ilişkisi bilinmektedir. Gliadin duyarlı bireylerde intestinal infamasyonu tetiklemektedir ve uygunsuz immünolojik yanıt nedeniyle bu hastalık ortaya çıkmaktadır.

hastaların birçoğu HLADQ-2 ve HLADQ-8 genini taşımaktadır. Gliadin peptidlerinin bağırsakta submukozayı geçerek, HLADQ-2 ve HLADQ-8'e yüksek afinite ile bağlandığı ve T hücre aktivasyonuna yol açtığı düşünülmektedir(1).

1.1.5.Patogenez

GE'sinin patogenezinde özellikle genetik nedenler, doğal bağışıklık, adaptif bağışıklık ve IL-15 upregülasyonu rol oynamaktadır(16).

Genetik faktörler ve immün sistemdeki değişiklikler bu hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Buğday glutenin protein fraksiyonu olan gliadin, çavdar ve arpadaki benzer prolaminler duyarlı olan kişilerde intestinal inflamasyona yol açarlar. Yüksek prolin içeriği nedeniyle, buğday, arpa ve çavdar içindeki proteinler intraluminal proteolitik sindirim süreçlerine direnir. Bunun sonucunda biriken büyük peptid fragmanları GE'si olan bireylerin mukozasına zarar verebilir ve hastalarda, gliadin fraksiyonlarına karşı olan immün reaksiyonlar lamina propria infiltrasyonu ve villöz atrofiye neden olur(15, 17).

GE'li hastalarda HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 ekspresyonu ile gluten peptidleri antijen bağlama oluklarında sunulabilir ve böylece gluten peptidine özgü mukozal T lenfositleri aktive edebilir. Doğal bağışıklık sistemi, edinilmiş bağışıklık sistemi ile uyumlu olarak GE hastalığının oluşumunda rol oynayabilir. Glutene maruz kalma sonucunda mukozal interleukin-15 ekspresyonunun upregülasyonu meydana gelir. Bu durum epitel hasarı ve artmış mukozal permeabilite ile sonuçlanır. Spesifik gliadin peptidleri epitelyal büyüme faktörü ve IL-15'i indükleyebilir. İntraepitelyal lenfositler ve stres altındaki enterositler tarafından salgılanan IL-15, intestinal epitelyal hücrelerin tahribine yol açabilir (15, 17, 18).

Hücre içi enzim olan doku transglutaminazı, gluten peptidlerini negatif yüklü glutamik asite deamide ederek immünojenitelerini ve intestinal inflamasyonu artırır. Doku transglutaminazı, mekanik nedenler veya inflamasyona yanıt olarak endotel hücreleri ve

fibroblastlar tarafından salınır. Salgılandıktan sonra, buğdaydan elde edilen gluten proteinleri gibi glutamin bakımından zengin proteinleri çapraz bağlar. Deamidasyon, gluten peptidlerinde, HLA-DQ2 ve -DQ8'e bağlanmalarını artıran ve T hücrelerini uyarma kapasitelerini güçlendiren negatif bir yük üretir. İntestinal epitel hücreleri üzerindeki gluten peptid reseptörleri, gluten peptidlerinin T hücresi aktivasyonunun gerçekleştiği lamina propria'ya taşınmasına aracılık edebilir. Lamina propriadaki gama interferon salgılanması ile tetiklenen inflamasyon sonucunda villüs atrofisi gelişebilir(15, 17, 19).

1.1.6.Genetik Faktörler

Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi GE'si için de güçlü bir herediter komponent mevcuttur (ailesel rekürrens yaklaşık %10-15) Monozigotik ikizlerde yüksek konkordans görülmektedir (%75-80)

GE'li hastaların tamamına yakını HLADQ-2 ve HLADQ-8 allelerini eksprese etmekle beraber, DQ2/DQ8 eksprese eden kişilerin küçük bir kısmında GE görülmektedir(2). Yani DQ2/DQ8 yokluğu GE tanısını dışlamaktadır. HLADQ-2 ve HLADQ-8 toplumda yaklaşık olarak %25-35 görülmesine karşın bu HLA uyumlu bireylerin yaklaşık %3'ünde GE görülmektedir.

GE'sinin genetik temeli, sık görülen aile içi oluşum ve insan lökosit antijeni (HLA) DR3-DQ2 ve / veya DR4-DQ8 gen lokusu ile oldukça yakın ilişki ile desteklenir. Hastaların % 99'undan fazlası, çoğu ülkenin genel nüfusunun yüzde 30 ila 40'ına kıyasla HLA DR3-DQ2 ve / veya DR4-DQ8'e sahiptir(20, 21). HLA DQ2 homozigotluğu, GE'si ve enteropati ile ilişkili T hücreli lenfoma için artmış risk ile ilişkilendirilmiştir(22). Kardeşler arasında GE gelişimine HLA katkısının yüzde 36 olduğu tahmin edilmektedir.

HLA-DQA1 ve HLA-DQB1 genlerinin antijen olarak gluten peptidlerinin sunumundaki spesifik rolü, MHC-HLA lokusunu gluten enteropatisinin gelişiminde en önemli genetik faktör haline getirmektedir. Hastalarının çoğunluğu (bazı popülasyonlarda% 90-95), DQA1 * 05 ve DQB1 * 02 alelleri tarafından kodlanan ve aynı kromozomda (cis konfigürasyonu) veya iki homolog kromozomda ayrı ayrı kalıtsal olabilen HLA-DQ2.5 heterodimerleri taşıyıcı (trans konfigürasyonu)(14)

Kalan hastalar (% 5-10) ya DQA1 * 03 ile kodlanan HLA-DQ8 heterodimerlerini DQB1 * 03:02 ile taşırlar ya da HLA-DQ2.2 taşırlar. Bu heterodimerleri taşımayan bazı nadir hastalar (<% 1) DQ2.5 heterodimerinin (DQ7.5) diğer yarısını ifade eder. Homozigot DQ2.5, heterozigot genotipte % 3 riske karşılık % 30'a varan en yüksek GE riskini taşır. HLA-DQ2.5 homozigotluğu daha klasik bir sunum ve karmaşık bir ÇH ile ilişkilidir. İnsan lökosit antijeni (HLA) risk alellerinin varlığı, GE gelişimi için gerekli fakat yeterli bir faktör değildir. GE'sinin patogenezinin anahtarı olmasına rağmen, HLA haplotipleri tek başına genetik riskin yaklaşık% 35-40'ını oluşturmaktadır(14).

GE'si ile ilişkili 100'den fazla HLA dışı gen saptanmıştır(23). GE ile ilişkili olarak tanımlanan ek HLA dışı genomik bölgeler, genetik kalıtımın bir kısmını açıklıyor gibi görünmektedir. Artan sayıda HLA dışı risk alleli, GE riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Hastalığa duyarlılığı etkileyebilecek HLA olmayan genler tanımlanmıştır, ancak etkileri doğrulanmamıştır(24, 25).

1.1.7. Klinik Bulgular

GE hastalığının klinik spektrumu oldukça geniştir. Her yaşta görülebilmektedir. Ancak belirtileri genellikle diyete buğdayın girmeye başladığı 2 yaşlarında veya daha sonra 20-40 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır(15).

Büyüme ve gelişme geriliği, pubertede gecikme, boy kısalığı ve anemiye bağlı solukluğa yol açabilmekte ayrıca malabsorbsiyon sonucunda besinlerin kolonik bakteriyel sindirimine bağlı diyare, abdominal distansiyon, gaz, karın ağrısı ve steatore gibi gastrointestinal semptomlar, güçsüzlük, kaslarda zayıflık, ve yine malabsorbsiyona bağlı kilo kaybı, halsizlik ortaya çıkabilmektedir(26). Malabsorbsiyon gelişen vakalarda kas ve subkutan yağ dokusunda kayıp, vitamin K eksikliğine bağlı kolay morarma, vitamin A eksikliğine bağlı hiperkeratoz, vitamin B12 ve E vitamini eksikliğine bağlı nörolojik bulgular saptanabilmektedir(26).

GE'sinin ekstraintestinal bulguları arasında anemi, döküntü (özellikle dermatitis herpetiformis), osteoporoz, nörolojik bozukluklar (başbağrısı, periferik nöropati, ataksi, epilepsi), psikiyatrik bozukluklar(depresyon, distimi, anksiyete, paranoya), üreme

bozuklukları (infertilite, spontan abortus), diş minesi hipoplazisi, transaminaz yüksekliği ve kardiyomyopati sayılabilir(15, 23).

Dermatit herpetiformis (DH), GE'sinin spesifik kutanöz varyantı olarak kabul edilen cildin enflamatuar bir hastalığıdır. Klinik olarak DH, ekstremitelerin, dirseklerin, sakral bölgelerin ve kalçaların ekstansör yüzlerinde, gövde, kafa derisi ve boyun da dahil olmak üzere tipik anatomik bölgelerde simetrik olarak dağılmış papüller, veziküller ve küçük kabarcıklar dahil olmak üzere polimorfik lezyonlarla kendini gösterir. DH tanısı, papiller dermiste granüler immünoglobulin A birikintileri gösterilerek doğrulanır. Hem DH hem de GE'si, glutene duyarlı bireylerde ortaya çıkar, aynı HLA haplotiplerini (DQ2 ve DQ8) paylaşır ve hastalar glutensiz bir diyetin uygulanmasından sonra iyileşirler. DH otoantijeni, transglutaminaz 3, sıkıca bağlanmış immün komplekslerde aynı yerde biriktirilir. Hemen hemen tüm DH hastaları, villöz atrofidan intraepitelyal lenfositlerin artmış varlığına ve doku transglutaminazına (tTG) karşı dolaşımdaki otoantikörlerin oluşumuna kadar ince bağırsak biyopsisinde tipik GE değişikliklerini göstermektedir. Neredeyse tüm vakalarda yoğun kaşıntı vardır(27). DH'de, tüm hastalar için tercih edilen tedavi, kirlenmemiş yulafraza izin verilen glutensiz bir diyetdir (GFD). Başlangıçta, çoğu hasta döküntü ve kaşıntıyı hızlı bir şekilde kontrol etmek için ek dapsona ihtiyaç duyar. Dapson ortalama 2 yıl sonra durdurulabilir ve tek başına sıkı bir ömür boyu GFD gereklidir. Diyete bağlılık, DH'li hastalar için normal yaşam kalitesi ve mükemmel uzun vadeli bir prognoz sunar(28).

Proksimal bağırsak tutulumunda demir, folat ve kalsiyum emilimi bozulabilmektedir. Vakaların %40'ına kadarında genellikle demir malabsorbsiyonu ve kronik hastalık anemisine bağlı mikrositer anemiye rastlanabilirken daha nadir olarak ise folik asit ve B12 eksikliğine bağlı olarak makrositer anemi görülmektedir. Hastaların %70 kadarını etkileyebilen osteopeni ya da osteoporozu içeren kemik mineral yoğunluğundaki değişiklikler kalsiyum ve vitamin D3 emiliminin bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Hipokalsemi ve D vitamini eksikliği ile birlikte diş minesi hipoplazisi de görülebilmektedir(23).

Aftöz stomatit tanı konulmamış GE'li hastaların yaklaşık %20'sinde tespit edilmiştir. Tedavi edilmemiş çölyak hastalarının yaklaşık %40-50'sinde transaminaz yüksekliği saptanmıştır. Gliadinin intestinal permeabilityyi arttırarak sitokin artışına sebep olması ve portal sisteme geçmesi ile transaminaz yüksekliğine yol açtığı düşünülmektedir(23, 29).

Gluten enteropatisinde üreme fonksiyonları değişiklikler de olabilir. Bunlar geç menarş, amenore, tekrarlayan düşükler, erken doğum, erken menapoz, spermatozoanın sayısı ve hareketliliğindeki değişikliklerdir(23).

GE'si farklı otoimmün ve idiyopatik hastalıklar ile ilişkili olabilmektedir. Bunlar arasında dermatit herpetiformis, tip 1 diabetes mellitus, Hashimoto, selektif IgA eksikliği, alopesi areata, Addison hastalığı, bağ dokusu hastalıkları (başta Sjögren olmak üzere) kromozomal hastalıklar (Down, Turner, William's sendromları), nörolojik hastalıklar (serebellar ataksi, periferik nöropati, oksipital kalsifikasyon olan ve olmayan epilepsi vakaları), hepatik otoimmün hastalıklar (primer biliyer kolanjit, otoimmün hepatit, primer sklerozan kolanjit) ve idiyopatik dilate kardiyomyopati sayılabilir(23).

Anatomik veya fonksiyonel hiposplenizm GE olan erişkin hastaların yaklaşık % 30'unda, komplikasyonlar ile seyreden hastalarda ise % 80'e kadar artan oranlarda görülebilmektedir. Dalak hipofonksiyonu komplikasyon gelişiminin yanı sıra, kapsüllü bakteriyel enfeksiyonlara (Pnömonokok, Haemophilus influenzae, Meningokok) yol açabilir. Bu hastalarda pnömonokok aşısı önerilmektedir(30, 31).

GE ve idiyopatik pulmoner hemosideroz birlikteliği Lane-Hamilton sendromu olarak tanımlanmıştır. Glutensiz diyetle iyi bir prognoz sağlanabilir(32).

GE'nin Klinik Alt Tipleri(23, 33)

Tipik GE: Klasik GE bulguları yani ishal, malabsorpsiyon belirtileri (örneğin, steatore, kilo kaybı veya diğer besin veya vitamin eksikliği belirtileri) ile karakterizedir.

Atipik GE: Genellikle anemi, osteopeni, artrit, artmış transaminazlar, nörolojik semptomlar, infertilite, dış minesini defektleri gibi ekstraintestinal bulgular ile seyrederek..

Subklinik GE: Subklinik form, klinik tanımlama eşliğinin altında belirti ve bulguları olan hastaları içermektedir. GE hastalarının yakınları olması veya diğer risk gruplarında olması nedeniyle taranan hastalardır. Serolojik olarak pozitif, histolojik olarak tespit edilen intestinal mukozal hasarın olduğu gruptur.

Potansiyel GE: Serolojik tarama ve genetik belirteçlerin pozitif olarak saptandığı, mukozada minimal inflamasyon belirtilerinin olduğu, intestinal hasarın olmadığı vakalardır. Potansiyel GE olan hastalarda klasik semptomlar gelişebilir veya tamamen asemptomatik olarak kalabilirler.

Refrakter GE: En az 6-12 ay boyunca glutensiz bir diyetle sıkı sıkıya bağlı kalınmasına rağmen kalıcı veya tekrarlayan malabsorptif semptomlar ve villöz atrofi ile tanımlanır. Ülseratif jejunointestinal, kolajenöz sprue ve bağırsak lenfoması gibi komplikasyonlara yol açabilir.

1.1.8.Tanı

Gluten enteropatisinin tanısı klinik, seroloji ve histopatoloji bulguların kombine edilmesine dayanmaktadır(12). GE tanısını koymak için ince bağırsak biyopsisi gerekmektedir. Değerlendirmede başlangıçta serolojik antikor testleri yararlıdır. Dolayısıyla GE'sinden şüphelenilen tüm hastalara serolojik testler yapılmalıdır.

Rutin kan tetkiklerindeki bazı değerler GE hastalığından şüphelenilmesine neden olabilir. Özellikle klasik tip hastalarında düşük serum hemoglobin, albümin, kalsiyum, potasyum, magnezyum, fosfor, seviyeleri sık görülmektedir. Çoğu hastada demir eksikliğine bağlı mikrositer anemi gelişebilmektedir. Folik asit ve B12 eksikliği görülen vakalarda normositer, makrositer veya dimorfik anemi görülebilmektedir. Ancak bu durum daha nadirdir. Hastalarda kemiğe özgü alkalin fosfatase ve vitamin D3 eksikliği bulunabilir, transaminaz yüksekliği gelişebilir ve hiposplenizmin olan vakalarda belirgin bir trombositoz saptanabilir(23).

Normal IgA seviyeleri olan kişilerde serum doku transglutaminaz IgA antikorunun sentivite ve spesifitesi %95'in üzerindedir. Doku transglutaminaz(tTG) IgA, gluten enteropatisi taraması için genellikle ilk tercih edilen testtir. Anti-endomisyal(EMA) IgA, anti-deamide gliadin peptid IgA antikorları %90'ın üzerinde duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir. Anti-gliadin(AGA) IgA antikorlarının spesifitesi ve sensitivitesi düşük olduğundan gluten enteropatisi tanı ve taramasında kullanılması önerilmemektedir(1, 15).

Gluten enteropatisi olan hastaların %2-3'ünde antikor testlerinde yalancı negatifliğe yol açabilen selektif IgA eksikliği bulunmaktadır(12). Bu hastalarda IgA ölçümü antikorları seroloji paneline eklenmelidir(Anti-doku transglutaminaz IgG, gliadin peptid IgG). Glutensiz diyet yapan hastalarda otoantikorlar 3-24 ay sonra tespit edilemez hale gelir. Diyet uyumunu değerlendirmede kullanılabilirler. Bu nedenle gluten içeren bir diyet ile beslenen hastalarda serolojik testlere bakılmalıdır. Arada kalınan tereddütlü vakalarda, HLA-DQ2 ve DQ8 istenebilir. Negatifliği gösterilirse GE'si dışlanır(1).

Tablo 1-Farklı serolojik testlerin GE tanısındaki duyarlılığı ve özgüllüğü(14)

Antijen	Antikor Tipi	Sensitivite, % (aralık)	Spesifite,%(aralık)
Gliadin	IgA	85 (57–100)	90 (47–94)
	IgG	80 (42–100)	80 (50–94)
Endomisyum	IgA	95 (86–100)	99 (97–100)
	IgG	80 (70–90)	97 (95–100)
Doku Transglutaminaz	IgA	98 (78–100)	98 (90–100)
	IgG	70 (45–95)	95 (94–100)
Deamid gliadin peptid	IgA	88 (74–100)	90 (80–95)
	IgG	80 (70–95)	98 (95–100)

GE hastalığının tanısının konulmasında ince bağırsak biyopsisi altın standarttır. Glutensiz diyet ile beslenen hastalarda ince bağırsak histolojik bulguları normale dönebileceğinden, biyopsi ideal olarak hasta glutenli beslenirken alınmalıdır. Yeni teşhis edilen vakaların yaklaşık 1/3'ü endoskopik olarak normal görülmektedir(10, 12). Bu nedenle şüphe edilen vakalarda görüntü normal izlense dahi biyopsiler alınmalıdır. Duodenum 2.kısımından 4-6 biyopsi, duodenal bulbustan ise 2 adet biyopsi önerilmektedir. Villüs atrofi, intraepitelyal lenfosit artışı, kript hiperplazisi, lamina propriada mononükleer infiltrasyon ince bağırsak biyopsisindeki değişikliklerdendir. Tedavi sonrası ince bağırsak biyopsi histolojik bulgularında düzelme olması tanıyı kesinleştirir(10). Seroloji negatif olsa dahi gluten enteropatisinden şüphe edilen vakalardan duodenal biyopsiler alınmalıdır.

Serolojinin istenmesi gereken, biyopsinin sadece seroloji pozitifliğinde alınacağı durumlar(12)

- İrritabl barsak sendromu - Açıklanamayan karaciğer transaminaz yüksekliği
- Otoimmün hastalık öyküsü ya da ailede gluten enteropatisi öyküsü olmayan kronik gastrointestinal semptomları
- Mikroskopik kolit
- Hashimoto tiroiditi, Graves Hastalığı
- Osteopeni/Osteoporoz
- Açıklanamayan ataksi veya periferik nöropati
- Tekrarlayan aftöz ülserler / diş minesini defektleri
- İnfertilite, tekrarlayan düşük, geç menarş, erken menopoz
- Kronik yorgunluk sendromu
- Nedeni bilinmeyen akut ve kronik pankreatit
- Epilepsi; migren dahil baş ağrıları; duygudurum bozuklukları; veya dikkat eksikliği bozukluğu / kognitif bozukluk
- Hiposplenizm veya fonksiyonel aspleni
- Psöriasis veya dermatitis herpetiformis dışı cilt lezyonları
- Down sendromu veya Turner sendromu
- Pulmoner hemosideroz
- IgA nefropatisi

Seroloji negatif olsa bile endoskopi ve duodenal biyopsi yapılması gereken hastalar(12)

- Kronik (kanlı olmayan) ishal
- Malabsorpsiyon özelliklerine sahip ishal, özellikle kilo kaybı
- Diğer nedenlerin yokluğunda demir eksikliği anemisi
- Ailede öyküsü ile birlikte – gastrointestinal (GI) sistem ilişkili belirtiler olması
- Otoimmün hastalığı veya IgA eksikliği olan hastada GI belirtileri
- Çocuklarda gelişme geriliği
- Deri biyopsisi-kanıtlanmış DH
- Villöz atrofi düşündürülen video kapsül bulguları olan hasta
- Açıklanamayan yüksek çıkışlı ileo-kolostomi

1.1.9.Tedavi

GE için mevcut tek etkili tedavi yaşam boyu glutensiz diyettir. Glutensiz diyet intestinal ve ekstraintestinal semptomların kaybı, otoantikorların negatifleşmesi ve bağırsak villüslerinin yeniden büyümesi gibi patolojik bulguların düzelmesini sağlayabilir(34). Buğday (tritikale,spelt ve irmik dahil), arpa ve çavdar içeren ürünler diyetten çıkarılmalıdır. Arpa içeren biradan kaçınılmalıdır(1). Orta miktarda yulaf (50 g / gün) hastalar tarafından iyi tolere edilmesine rağmen ticari olarak temin edilebilen bazı markalar işleme ve nakliye sırasında yulaf buğday ve diğer tahıl taneleri ile kontamine olabilmektedir. Bu nedenle, güvenilir bir kaynaktan elde edilmedikçe yulaftan kaçınmak akıllıca olacaktır. Pirinç, mısır, patates ve soya fasulyesi dahil olmak üzere diğer birçok karbonhidrat çölyak tarafından iyi tolere edilir (17).Glutensiz diyet için hasta bir beslenme uzmanına yönlendirilmelidir.

Hastalarda ortaya çıkabilen demir ve folik asit eksikliği tedavi edilmelidir. Tedavinin ilk aşamalarında demir, folik asit, çinko, kalsiyum, vitamin A, B6, B12, D ve E içeren diyet takviyeleri verilmelidir. Koagülasyon bozukluğu durumunda K vitamini gerekebilir. GE olan hastalardan %70'inde osteopeni ya da osteoporoz görüldüğünden bütün hastalara kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılmalıdır. Osteoporozu olan hastalarda kalsiyum, vitamin D ve bifosfonat tedavisi başlanabilmektedir. Bu hastalarda barsak endotelinde laktaz aktivitesinin kaybı nedeniyle çoğunda geçici ya da kalıcı laktoz intoleransı sıklıkla mevcut olduğundan ishal ve steatore varlığında laktoz kısıtlaması başlangıçta gerekli olabilir. Bağırsak semptomları glutensiz diyetle düzelinceye dek süt ve süt ürünlerinden kaçınılmalıdır.6-12 ay aralıklarla yapılacak hasta görüşmelerinde diyete uygunluk izlenmelidir(1, 15, 17, 26).

Glutensiz diyetle başladıktan 48 saat ile birkaç hafta içinde semptomlarda iyileşme görülmektedir. Eğer semptomlarda iyileşme görülmezse bunun en sık sebebi diyetten glutenin tam olarak çıkarılmamasıdır. Tam uyumlu hastalarda antikorlar kaybolduğu için glutensiz diyetin başlamasından 6-10 ay sonra serolojik testlere (IgA-tTGA veya IgA EMA) bakılması diyete uygunluğun değerlendirilmesi açısından faydalı olabilmektedir. Semptom ve belirtilerin kaybolması diyete uyulduğunu göstermektedir(17). Ayrıca hiposplenizm ile hastalığın ilişkisi nedeniyle hastalara pnömokok aşısı önerilmelidir(1).

1.2.Otolog Serum Deri Testi

Otolog serum deri testi (OSDT), otuz beş yıldır otoreaktivite durumunu tespit etmek için otoimmün mekanizmlar ile gelişen kronik spontan ürtikeri (KSÜ) olan hastalarda kullanılmaktadır. Bu test bazofil histamin salma aktivitesinin saptanmasını sağlayan bir invivo testtir(35, 36). Tarihsel olarak ilk olarak 1986'da Grattan ve ark. otolog serum deri testini kullanmışlardır (37).

Otoimmün ürtiker için spesifik bir testten ziyade otoreaktivite testi olarak düşünülmelidir. Bazofil histamin salınımı ile tespit edilen IgE'ye veya yüksek afiniteli IgE reseptörüne (FcεRI) karşı gelişen fonksiyonel otoantikorlar için bir belirteç olarak orta derecede özgüllüğe sahiptir. Pozitif OSDT'li KSÜ'li hastalarda HLADR4 ile ilişkili olma, otoimmün tiroid hastalığına ve daha uzun bir hastalık seyrine sahip olma olasılığı daha yüksektir ve bu hastalar H1-antihistamin tedavisine daha az yanıt verebilirler. Ayrıca OSDT pozitifliğinin ürtiker ataklarının şiddeti ve süresi ile korele olduğu saptanmıştır (38, 39).

Ancak bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Otoreaktivite otoimmün ürtikeri tanımlamaz, ancak OSDT pozitif kronik ürtiker hastalarında mast hücre aktive edici otoantikörlerin bir göstergesi olabilir (4).

Kronik ürtiker hastalarında bildirilen OSDT pozitiflik sıklığı çeşitli çalışmalarda % 35 ila 58 arasında bulunmuştur (3, 40, 41). Bu oran değişkenliği, kronik ürtikerli hastaların değişken bir oranında hiçbir otoreaktivite saptanmadığını göstermektedir. Son çalışmalarda, bu otoantikörlerin, alerjik olmayan astım ve rinit, çoklu ilaç alerjisi sendromu ve hatta bazı sağlıklı kişilerde bile yüksek oranda reaktivite gösterdiği saptanmıştır(42)

OSDT pozitif kronik ürtiker hastaları ile otoimmün tiroidit, romatoid artrit (43), Graves hastalığı ve tip 1 diabetes mellitus (44) gibi otoimmün hastalıklar ile ilişkili olabileceğini öne süren çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca sadece bir çalışmada bir GE hastaya OSDT yapılmış ve pozitif bulunmuştur (5). Bazı çalışmalar pozitif OSDT otoimmün hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterirken (40, 45-47) diğerleri bu sonuca varamamıştır (5, 39, 48-50). O'Donnel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 182 hasta incelenmiş, OSDT pozitifliği ile otoimmün tiroid hastalığı arasında ilişki bulunmuştur (40). Kolchir ve arkadaşlarının yaptığı daha güncel bir çalışmada 1119 kronik ürtiker hastası incelenmiş, hastaların %28'inde en az bir otoimmün hastalık saptanmış ve OSDT pozitif hastaların, ek otoimmün hastalığa sahip olma riski 1.7 kat yüksek bulunmuştur (51).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 07.05.2021 tarih ve 199380 sayılı İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi etik kurulu onayı alınarak yapılmıştır

2.1.Çalışma Gruplarının Seçimi

ESsCD kılavuzu tanı kriterlerine göre gluten enteropatisi olarak sınıflandırılan, İstanbul Tıp Fakültesine başvuran, antikor profili ve biyopsi ile tanısı kesinleşmiş 60 GE'li hasta ve hasta kontrol grubu olarak endoskopi ile fonksiyonel dispepsisi tanısı alan 22 hasta ve sağlıklı kontrol grubu olarak da herhangi bir şikayeti olmayan ve otoimmün hastalığı olmayan 22 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılmak istemeyenler, dermatitis herpetiformis ve psöriariz gibi cilt hastalığı olanlar, 18 yaş altı kişiler, kronik ürtiker tanılı hastalar, son 1 hafta içinde antihistaminik ve kortikosteroid kullananlar çalışmaya dahil edilmedi.

GE'li hastalar kendi içerisinde sadece GE olan ve GE'ye ek otoimmün hastalığı olan şekilde iki gruba ayrılarak ek analizler yapıldı.

2.2.Klinik, Laboratuvar ve Görüntüleme

Hastaların demografik bilgileri, hastalık süreleri, ek hastalıkları ve rutin kontrollerde istenmiş olan laboratuvar tetkikleri (kan sayımı, biyokimya, güncel akut faz yanıtı, idrar tetkikleri, serum IgA), antikor profili (anti-doku transglutaminaz IgA, anti-endomisyum IgA, anti-gliadin IgA, diğer otoantikorlar) hastaların muayeneleri sonucunda, dosyalarından ve dijital kayıtlardan elde edildi. Hastaların anti doku transglutaminaz IgA, anti endomisyum IgA antikorlarına bakıldı. Tüm katılımcılara otolog serum deri testi yapıldı.

Otolog Serum Deri Testinin Yapılışı

-Hastadan venöz kan alındı.

-10 dk süreyle 500 g santrifüj ile serum ayrıldı.

- Ön kol iç yüzlerine, intradermal yoldan, insülin enjektörü ile, 45 derecelik açıyla 0,05 ml otolog serum verildi.

-Negatif kontrol olarak 0,05 ml steril serum fizyolojik intradermal olarak uygulandı.

-Uygulamadan 30 dk sonra, negatif kontrolden 1,5 mm veya daha büyük ve eritemli bir endürasyon oluşumu pozitif olarak değerlendirildi

2.3.İstatistik

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde datanın dağılımına göre sürekli değişkenlerin ortalama±standart sapma ya da medyan (minimum-maksimum) ve kategorik değişikliklerin ise frekans değerleri kullanıldı. Kategorik değişiklikler Ki-kare ya da Fisher's exact testi ile karşılaştırıldı. Nicel bağımsız değişkenlerin analizinde normal dağılım olmayanlarda Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri, normal dağılım olanlarda varyans analizi ve student t testi kullanıldı. Korelasyon analizinde yine datanın dağılım özelliğine göre Spearman ya da Pearson analizleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. P değeri <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin analizi için SPSS 22.0 programı kullanıldı.

3. BULGULAR

3.1. Hasta Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 60 GE’li hastanın 41’inde sadece GE kalan 19 hastada ise multipl otoimmün (MO) hastalık olduğu görüldü. 19 hastanın 4’ünde birden fazla ek otoimmün hastalık bulunmaktaydı (Şekil 1). Sadece GE ve MO’li hastaların yaş ortalamaları sırasıyla $39,8 \pm 11,5$ ve $44,8 \pm 14,12$ yıl idi ve anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca cinsiyet, hastalık süresi, diyetle uyum, otoantikör pozitiflikleri ve metabolik parametrelerinden hemoglobin, albumin, TS, ferritin, vitamin B12 ve folat düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 1, Şekil 2). GE’li hastalarda en çok saptanan otoantikör %33,3 oranıyla anti doku transglutaminaz IgA olmuştur (Şekil 3).

Şekil 1: Hastaların gluten enteropati ve ek otoimmün hastalıklarının dağılımı

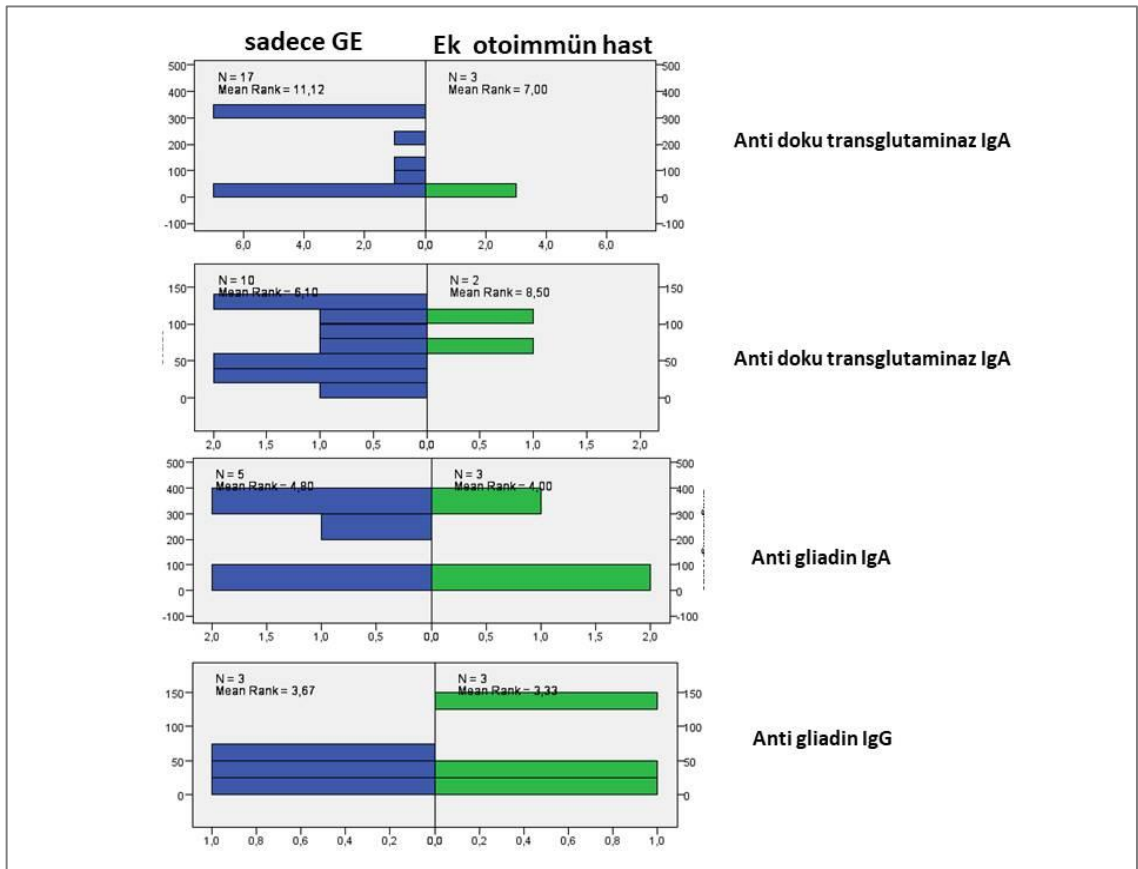
Tablo 1: Sadece GE ve ek otoimmün hastalığı olan grupların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırması

	Sadece GE olan hastalar n=41	Multiple otoimmün hastalığı olanlar n=19	p OR(CI)
Yaş, ortalama \pm SS (yıl)	$39,8 \pm 11,5$	$44,8 \pm 14,12$	AD
Cinsiyet, n/%			
Kadın	25 / 61	14 / 74	
Erkek	16 / 39	5 / 26	AD
Hastalık süresi, medyan (min-max) (ay)	109,73 (1- 360)	120 (0- 300)	AD

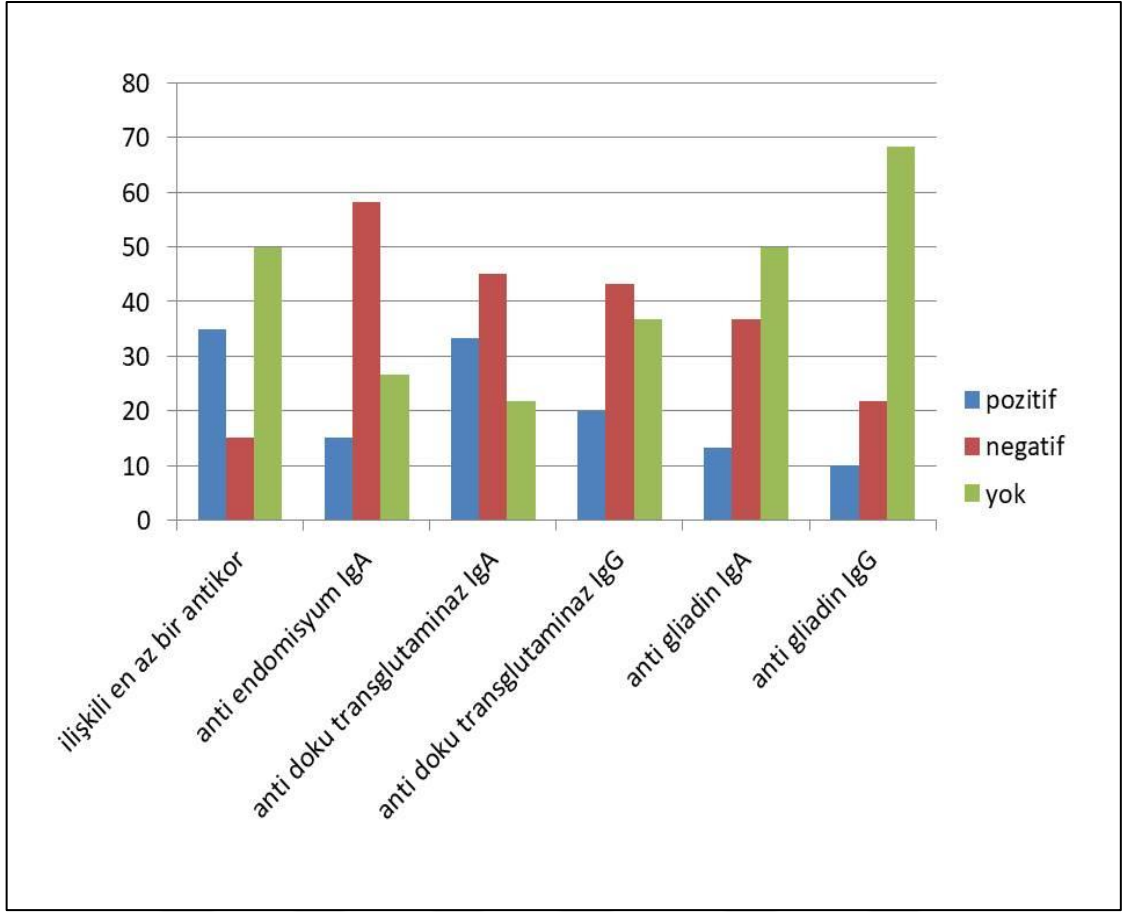
Diyet uyumu, n/%			
Yok	8 / 19,5	3 / 15,8	AD
Kısmi	5 / 12,2	4 / 21	
Tam	28 / 68,3	12 / 63,2	
Anti-endomisyum pozitifliği, n/%	8 / 19,5	1 / 5,3	AD
Anti-dokutransglutaminaz IgA medyan (min-max), (IU/ml)	154,12 (15-300)	21 (21-37)	AD
Anti-dokutransglutaminaz IgG medyan (min-max), (IU/ml)	68,4 (13-133)	95 (79-111)	AD
Anti-gliadin IgA medyan (min-max), (IU/ml)	188,4 (26-300)	31 (13-300)	AD
Anti-gliadin IgG medyan (min-max), (IU/ml)	34 (23-51)	26 (18-141)	AD
Hgb, ortalama±SS (gr/dl)	13,09 ± 1,55	12,92 ± 1,77	AD
Transferrin saturasyonu, ortalama±SS (%)	24,97 ± 11,42	21,92 ± 11,6	AD
Albumin, ortalama±SS (g/dl)	4,46 ± 0,28	4,54 ± 0,28	AD
Ferritin, medyan (min-max) (ng/ml)	26 (1-430)	36 (3-365)	AD
	330.5 (139-1624)	375 (176-689)	AD

B12, medyan (min-max) (pg/ml)			
Folat, medyan (min-max) (ng/ml)	8 (1,3-20)	8 (4,4-20)	AD

SS: standart sapma, Hgb: hemoglobin, AD: Anlamlı değil



Şekil 22: Sadece GE ve multipl otoimmünitesi olanların otoantikor medyanlarının karşılaştırması.



Şekil 3: Hastalarda gluten enteropatisi ile ilişkili otoantikorların sıklığı

3.2. Kontrol Gruplarının Özellikleri:

Çalışmaya hasta kontrol olarak dahil edilen 22 fonksiyonel dispepsili hastanın yaş ortalaması 36.8 ± 13.9 yıldır ve %72.7'si kadındır. Sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması 38.4 ± 15.9 yıl ve %63.'sü kadındır (Tablo 2).

Hastalar ve kontrol gruplarının arasında yaş açısından farklılık yoktur ($p > 0.05$).

Tablo 1: Kontrol gruplarının demografik özellikleri

	Sağlıklı kontrol	Fonksiyonel dispepsi
	n=22	n=22
Yaş, ortalama±SS (yıl)	38.4±15.9	36.8±13.9
Cinsiyet, n/%		
Kadın	14/63.6	16/72.7
Erkek	8/36.4	6/27.3

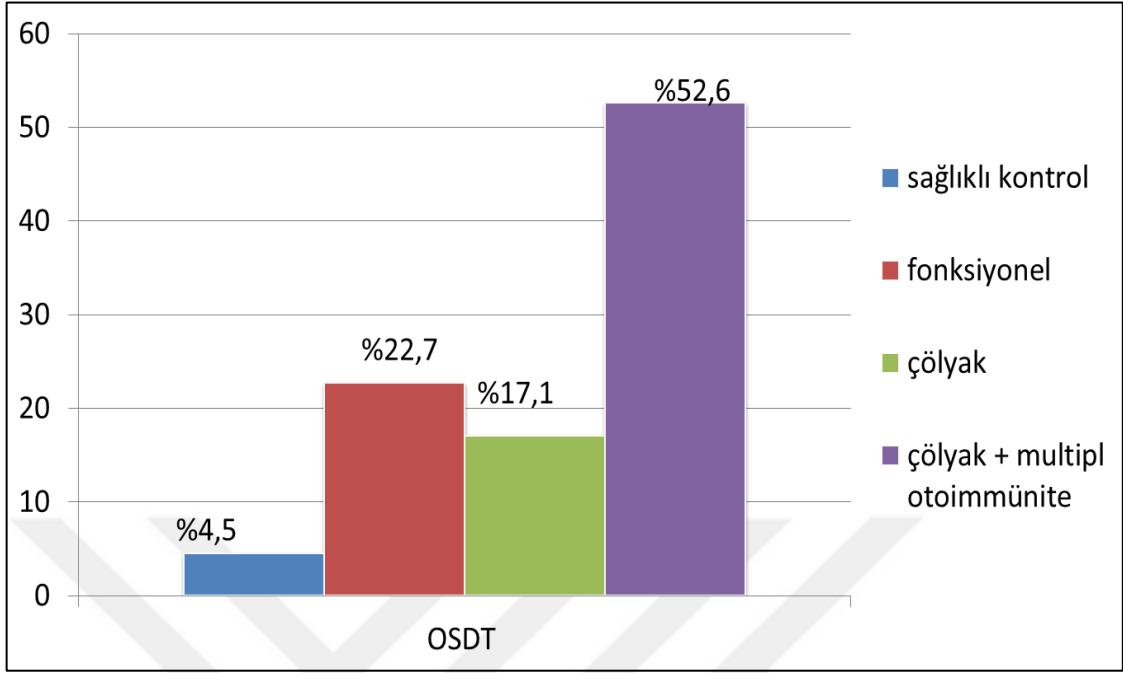
3.3. Otolog serum deri testi pozitiflikleri ve gruplar arası karşılaştırma

OSDT pozitifliği sağlıklı kontrollerde 1, gluten enteropatilerinin 17'sinde (sadece gluten enteropatilerde 7, multipl otoimmünite olanların 10'unda) ve fonksiyonel dispepsisi olan hastaların 5'inde pozitif ve 4 grup arasında anlamlı olarak farklı bulundu ($p=0.002$) (Şekil 4).

Tüm gluten enteropatisi olan hastalarda OSDT pozitifliği sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak fazla bulundu [$p=0.032$, OR(CI)=8.3 (1.03-66.66)] (Tablo 3) ancak fonksiyonel dispepsisi olan hastalar ile fark bulunmadı ($p>0.05$).

Sadece gluten enteropatisi olan hastalar ile ek otoimmün hastalığı olanlar karşılaştırıldığında ek otoimmün hastalığı olanlarda OSDT pozitifliği anlamlı olarak daha yüksek saptandı (Tablo 4) [$p=0.004$, OR(CI)=5.39 (1.60-18.16)].

Sadece gluten enteropatisi olan hastalar ile sağlıklı kontrol ve fonksiyonel dispepsisi olanlar arasında OSDT pozitifliği açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Sağlıklı kontroller ile fonksiyonel dispepsisi olanların OSDT pozitiflikleri farklı değildi ($p>0.05$).



Şekil 4: Otolog serum testi pozitifliğinin gruplara göre sıklığı

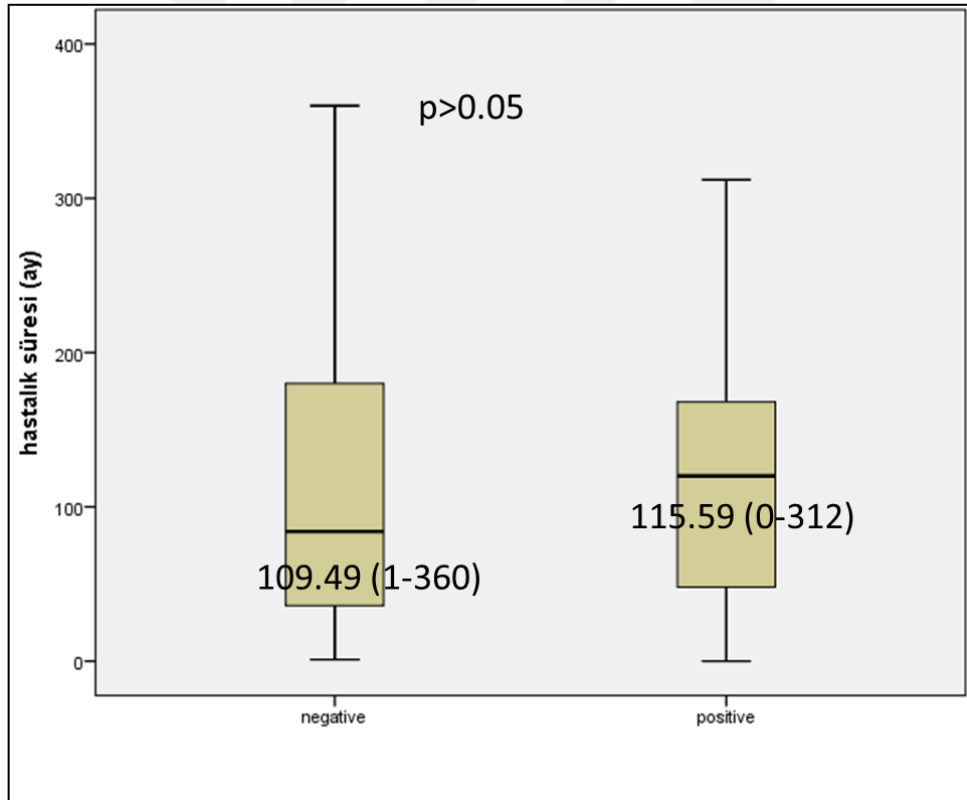
Tablo 2: Gluten enteropatili tüm hastalar ile sağlıklı kontrollerin OSDT sonuçlarının karşılaştırması

Otolog serum deri testi	Sağlıklı kontrol n=22	Gluten enteropatili hastalar n=60	P OR(CI)
Pozitif (n / %)	1 / 4.5	17 / 28.3	0.032
Negatif (n / %)	21 / 95.5	43 / 71.6	8.3(1.03-66.66)

Tablo 3: Sadece gluten enteropatisi olan hastalar ile ek otoimmün hastalığı olanlarda OSDT sonuçlarının karşılaştırması

Otolog serum deri testi	Sadece gluten enteropatisi olanlar n=41	Gluten + ek otoimmün hastalığı olanlar n=19	P OR(CI)
Pozitif (n / %)	7 / 17.1	10 / 52.6	0.004
Negatif (n / %)	34 / 82.9	9 / 47.4	5.39 (1.60-18.16)

3.4. OSDT sonuçlarının otoantikorlar ile ilişkisi



Şekil 3: Tüm GE hastalarında hastalık süresi ile otolog serum testi arasındaki ilişki

Tüm gluten enteropatisi hastaları değerlendirildiğinde OSDT pozitifliği ile hastalık süresi, yaş, cinsiyet, diyet uyumu, ferritin, B12, folat, albümin otoantikor değerleri, hemoglobin, transferrin saturasyonu değerleri arasında ilişki saptanmadı. ($p>0.05$). Tüm gluten enteropatili hastalarda OSDT pozitifliği ile herhangi bir otoantikor pozitifliği arasında ilişki saptanmadı. ($p>0.05$)

Eşlik eden ek otoimmünitesi olan GE hastalarında ($n=19$); ANA, anti TPO, anti Tg antikorlarının otolog serum deri testi ile olan ilişkisi incelendi. ANA 6 hastada pozitif, 8 hastada negatif saptanmış olup OSDT ile ilişkili bulunmadı. ($p>0.05$). Anti TPO 7 kişide pozitif 10 kişide negatif olup OSDT ilişkili bulunmadı. ($p>0.05$). Anti TG 5 kişide pozitif 11 hastada negatif bulunmuş olup yine OSDT ile ilişkili bulunmadı ($p>0.05$).

4. TARTIŞMA

Çalışmamız OSDT'nin otoimmün bir hastalık olan GE'sinde önemini değerlendiren ilk ve geniş kapsamlı çalışmadır. GE'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre ve ek otoimmün hastalığı olanlarda sadece GE olanlara göre OSDT pozitifliği daha yüksek bulundu. Ayrıca, GE'li hastalarda OSDT pozitifliğinin ek otoimmün hastalık gelişme riskini 5.4 kat artırdığı gösterildi. Çalışmamız klinik pratiğe ve literatüre katkı sağlayan önemli sonuçlar elde etmesi sebebi ile oldukça değerlidir.

Gluten enteropatisi buğday, arpa ve çavdar gibi gluten içeren ürünlerin diyetle alınması ile görülen emilim bozukluğu ve bağırsak mukoza hasarı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Farklı otoimmün ve idiyopatik hastalıklar ile ilişkili olabilir. Bunlar arasında dermatitis herpetiformis, tip 1 diyabet, Hashimoto, selektif IgA eksikliği, alopesi areata, Addison, Sjögren ve hepatik otoimmün hastalıklar (primer biliyer kolanjit, otoimmün hepatit, primer sklerozan kolanjit) sayılabilir (20,52). Her GE hastasında hastalıkla ilişkili olduğu bilinen otoantikor pozitifliği saptanamayabilir. Tanı bağırsak patolojisini gösterilmesi ile konulmaktadır. Çalışmamız otoreaktivite bulgusu olarak kabul edilen OSDT'nin GE tanısı ve hastalığın prognozu üzerine etkisini inceleyen ilk çalışmadır.

Çalışmamızda sadece GE si olanlar(n=41), GE'ne eşlik eden en az bir ek otoimmün hastalığı olanlar (n=19), endoskopi ile kanıtlı fonksiyonel dispepsisi olanlar (n=22) ve sağlıklı kontroller (n=22) olmak üzere dört grup bulunmaktaydı. Bu grupların yaş ortalaması, cinsiyet gibi demografik özellikleri kıyaslandığında aralarında anlamlı bir fark yoktu. Gluten enteropatili hastaları kendi içerisinde karşılaştırdığımızda, hastalık süresi, transferrin saturasyonu, demir, albümin, B12, folat, hgb, ferritin gibi nütrisyonel parametrelerinde ve gluten ilişkili otoantikor düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmadı. Çalışmamızdaki bu bulgunun aksine Hadithi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (53) GE ve GE ile birlikte hashimoto hastalığı olan gruplar karşılaştırılmış, GE ve hashimoto olan grupta anti doku transglutaminaz IgA, IgG, anti endomisyum, anti gliadin IgA, IgG gibi otoantikorların daha sık görüldüğü belirtilmiştir.

Normal IgA seviyeleri olan kişilerde serum doku transglutaminaz IgA antikorunun sentivite ve spesifitesi %95'in üzerindedir. Çalışmamızda da hastalarda en çok saptanan otoantikor %33,3 oranıyla anti doku transglutaminaz IgA olmuştur. Glutensiz diyet

otoantikörlerin 3-24 ay sonra negatifleşmesini sağlayabilmektedir (34). Çalışmamızdaki düşük antikör yüzde sebebini bu açıklayabilir. Kesitsel çalışma olması sebebiyle son 6 ayda bakılan çölyak otoantikörleri incelenmiş, hastaların %50sinde antikör bakılmamış olup, %35inde pozitif, %15inde negatif saptanmıştır.

OSDT, kronik ürtikeri olan hastalarda kullanılan bazofillerin histamin salma aktivitesinin saptanmasını sağlayan *invivo* klinik testtir (35, 36). Otoimmün ürtiker için spesifik bir testten ziyade otoreaktivite testi olarak düşünülmektedir. Bazofil histamin salım tahlili ile tespit edilen IgE'ye veya yüksek afiniteli IgE reseptörüne (FcεR1) karşı fonksiyonel otoantikörleri mast hücrelerinde degranülasyona neden olurlar. Bunu göstermek için bir belirteç olarak orta derecede özgüllüğe sahiptir (36). Pozitif OSDT'li kronik ürtiker hastalarında HLADR4 ile ilişkili olma, otoimmün tiroid hastalığına sahip olma olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Otoreaktivite otoimmün ürtikeri tanımlamaz, ancak OSDT pozitif kronik ürtiker hastalarında mast hücre aktive edici otoantikörlerin bir göstergesi olabilir(4). Kronik ürtiker hastalarında bildirilen OSDT pozitifliği prevalansı, çeşitli çalışmalarda% 35 ila 58 arasında değişmektedir (3, 40, 41).

Kronik ürtiker hastalarında otoreaktivite ve otoimmünite arasındaki ilişki (4) incelendiğinde, kronik ürtikerin genetik yatkınlığa sahip olduğunu destekleyen kanıtlar vardır. Bazı hastalarda, özellikle pozitif OSDT yanıtı olanlarda, güçlü HLA ilişkileri(54, 55) ve/veya otoimmün etiyoloji saptanmıştır. Kronik ürtiker hastaları sağlıklı populasyonla karşılaştırıldığında, çarpıcı bir şekilde artan DRB1*04, DQB1*0301/4, DQB1*0302'ye sahiptir. Bu HLA genotipleri, otoimmün hastalıklarla güçlü bir şekilde ilişkilidir (54) OSDT kronik ürtiker hastaları dışında otoimmün tiroidit, romatoid artrit(43), Graves hastalığı ve tip 1 diabetes mellitus(44) gibi otoimmün hastalıklar ile ilişkili olabileceğini öne süren çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca sadece bir çalışmada bir GE'li hastaya OSDT yapılmış ve pozitif bulunmuştur (5). Bazı çalışmalar pozitif OSDT ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterirken(40, 45-47) diğerleri göstermemiştir (5, 39, 48, 49). Kolkhir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (51) 1119 kronik ürtiker hastası incelenmiş, hastaların %28'inde en az bir otoimmün hastalık saptanmış ve OSDT pozitif hastaların, ek otoimmün hastalığa sahip olma riski 1.7 kat yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda otoimmün bir hastalık olan GE hastalığının, OSDT ile ilişkisini araştırdık. GE hastalığı dışında başka otoimmün hastalığı

olmayan 41 hastaya uygulanan test sonucunda %17.1 oranında OSDT pozitifliği elde edildi. Sağlıklı kontrollerde %4.5 olan pozitiflikle kıyaslandığında, artmış orana rağmen istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı. GE ve ek otoimmünitesi olan 19 hastaya uygulanan test sonucunda %52.6 oranında OSDT pozitifliği saptandı. Bu iki grup GE hastalarını tek grup altında birleştirerek sağlıklı kontrolle kıyasladığımızda ise gluten enteropatisi olan hastalarda OSDT pozitifliği sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak fazla bulundu [$p=0.032$, OR(CI)=8.3 (1.03-66.66)]. İki grup GE hastasını birbiri ile kıyasladığımızda ek otoimmünitesi olan grupta, sadece GE hastalığı olanlara göre, OSDT pozitifliği daha yüksek bulundu [$p=0.004$, OR(CI)=5.39 (1.60-18.16)]. Sadece GE'si olanlarda diyet ile birlikte otoantikorlarının negatifleştiğini, ek otoimmün hastalığı olanlarda ise başka otoantikorların varlığının devam ettiğini düşünecek olursak sadece GE olan hastalardaki OSDT pozitiflik oranının düşük olmasını ya da ek otoimmünite ile otoantikor yükünün artması ile de pozitiflik oranında artışı açıklayabiliriz. OSDT pozitifliğinin 5,4 kat ek otoimmün hastalık varlığı ile ilişkili olduğunu gösterdiğimiz bu çalışmaya dayanarak OSDT hastaların rutin takibinde kullanılabileceğini düşünüyoruz. OSDT pozitifliği GE hastalarında ek otoimmün hastalıklar açısından uyarıcı olabilir.

OSDT pozitifliğinin anti-tiroid ve anti nükleer antikor gibi belirteçlerin(56) sıklığının artmasıyla arasında bir ilişki olduğunu öne süren çalışmalar olmasına rağmen bizim çalışmamızda ek otoimmün hastalığı olan GE'li hastalarda ANA, anti TPO, anti Tg antikorları ile ilişki bulunmadı. Ancak hasta sayısının az olması ve bu otoantikorların çalışmadaki diğer hasta gruplarında bakılmadığından kıyaslanamaması bu verinin güvenilirliğini azaltmaktadır.

Tüm gluten enteropatili hastalar değerlendirildiğinde OSDT pozitifliği ile hastalık süresi, yaş, cinsiyet, diyet uyumu, ferritin, B12, folat, albümin otoantikor değerleri, hgB, transferrin saturasyonu değerleri arasında ilişki saptanmadı. ($p>0.05$). Ayrıca OSDT pozitifliği ile herhangi bir GE ilişkili otoantikor pozitifliği arasında ilişki saptanmadı. ($p>0.05$).

Kronik ürtikerde Helicobacter pylori (HP) enfeksiyonunun doğrudan rolü tartışmalıdır. KÜ hastalarında HP enfeksiyonu ile otoreaktivite arasında pozitif(45, 47, 57) veya negatif (58, 59) bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Bakos ve arkadaşları(45) OSDT pozitifliği ile enfekte hastalar arasında pozitif bir korelasyon tanımlamış ve enfekte hastaların çoğunun otoimmün tiroiditi olduğunu da fark etmiştir, bu da HP ile tiroid ve deri gibi otoimmüniteye

duyarlı hedef organlar arasında çapraz reaksiyon olasılığını artırmıştır. Çalışmamızdaki fonksiyonel dispepsi hastalarında OSDT pozitifliği %22,7 bulunmuş olup, bu oran sağlıklı kontrollerde %4,5 idi ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Dispeptik şikayetlerin altında HP infeksiyonu yatabileceğinden, artmış sıklığın bununla ilişkili olabilir. Ayrıca bu hastalarda erken otoreaktivite bulgusu olup ileride gelişebilecek otoimmün hastalıklara da işaret edebilir. Dolayısıyla bu hastaların ileriye dönük takip edilmesi önem arz etmektedir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Çalışmanın kesitsel olması sebebiyle, polikliniklere başvuran hastalarda istenen tetkikler üzerinden değerlendirilebilmiştir. GE ilişkili otoantiklorların hastaların yaklaşık yarısında bakıldığı görülmüştür. Ayrıca tanı anında OSDT yapılmamış olması da diğer bir kısıtlılıktır. ANA, anti TPO, anti Tg antiklorları sadece multipl otoimmün hasta grubunun bir kısmında bakılmış idi. GE hastalarda olmadığı için karşılaştırma yapılamadı.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER:

Çalışmamızda tüm GE hastalarını sağlıklı kontrole kıyasladığımızda ise gluten enteropatisi olan hastalarda OSDT pozitifliği sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak fazla bulundu [p=0.032, OR(CI)=8.3 (1.03-66.66)]. GE dışında otoimmün hastalığı olmayan 41 hastaya uygulanan test sonucunda %17.1 oranında OSDT pozitifliği elde edildi. Sağlıklı kontrollerde %4.5 olan pozitiflikle kıyaslandığında, artmış olmasına rağmen istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı. GE ve ek otoimmünitesi olan 19 hastaya uygulanan test sonucunda %52.6 oranında OSDT pozitifliği saptandı. İki grup GE hastasını birbiri ile kıyasladığımızda eşlik eden otoimmünitesi olan GE grubu, sadece GE hastalığı olanlara göre, OSDT pozitifliği açısından oldukça anlamlıydı. [p=0.004, OR(CI)=5.39 (1.60-18.16)]. GE hastalığının, klinik prezentasyon ve eşlik eden otoimmün hastalıklar açısından oldukça zengin olduğu düşünüldüğünde, OSDT pozitifliği hastalar ek otoimmün hastalıklar açısından uyarıcı olabilir ve bu açıdan tarama testi olarak kullanılabilir. Ancak bu bilginin ileriye dönük daha geniş kapsamlı çalışmalar ile doğrulanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. John M. Inadomi RB, Joo Ha Hwang, Cynthia Ko. Yamada Gastroenteroloji El Kitabı. Korkut PDE, editor 2022.
2. J. Larry Jameson ASF, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e 2018.
3. Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol.* 1999;140(3):446-52.
4. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy.* 2009;64(9):1256-68.
5. Caproni M, Volpi W, Giomi B, Cardinali C, Antiga E, Melani L, et al. Chronic idiopathic and chronic autoimmune urticaria: clinical and immunopathological features of 68 subjects. *Acta dermato-venereologica.* 2004;84(4).
6. Paveley WF. From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease. *Bmj.* 1988;297(6664):1646-9.
7. Losowsky MS. A history of coeliac disease. *Dig Dis.* 2008;26(2):112-20.
8. Choung RS, Larson SA, Khaleghi S, Rubio-Tapia A, Ovsyannikova IG, King KS, et al. Prevalence and Morbidity of Undiagnosed Celiac Disease From a Community-Based Study. *Gastroenterology.* 2017;152(4):830-9.e5.
9. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2012;18(42):6036-59.
10. R. McNally P. *GI/Liver Secrets Plus*, 5e 5th Edition 2020.
11. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(6):823-36.e2.
12. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European gastroenterology journal.* 2019;7(5):583-613.
13. Singh P, Arora S, Lal S, Strand TA, Makharia GK. Risk of Celiac Disease in the First- and Second-Degree Relatives of Patients With Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(11):1539-48.

14. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(5):583-613.
15. Lee Goldman AIS. *Goldman-Cecil Medicine, 2-Volume Set, 26e* 2020.
16. Aboulaghras S, Piancatelli D, Oumhani K, Balahbib A, Bouyahya A, Taghzouti K. Pathophysiology and immunogenetics of celiac disease. *Clin Chim Acta*. 2022;528:74-83.
17. Norton Greenberger RB, Robert Burakoff *Current Diagnosis Treatment Gastroenterology, Hepatology, Endoscopy* 2016.
18. Giacomo Caio UV, Anna Sapone DAL, Roberto De Giorgio,, Carlo Catassi AF. Celiac disease: a comprehensive current review. 2019.
19. Schuppan D, Mäki M, Lundin KEA, Isola J, Friesing-Sosnik T, Taavela J, et al. A Randomized Trial of a Transglutaminase 2 Inhibitor for Celiac Disease. *N Engl J Med*. 2021;385(1):35-45.
20. Liu E, Lee HS, Aronsson CA, Hagopian WA, Koletzko S, Rewers MJ, et al. Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. *N Engl J Med*. 2014;371(1):42-9.
21. Pietzak MM, Schofield TC, McGinniss MJ, Nakamura RM. Stratifying risk for celiac disease in a large at-risk United States population by using HLA alleles. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(9):966-71.
22. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, Peña AS, Crusius JB, Mulder CJ. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(3):315-9.
23. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med*. 2019;17(1):142.
24. Romanos J, van Diemen CC, Nolte IM, Trynka G, Zhernakova A, Fu J, et al. Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease. *Gastroenterology*. 2009;137(3):834-40, 40.e1-3.
25. Hunt KA, Zhernakova A, Turner G, Heap GA, Franke L, Bruinenberg M, et al. Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. *Nat Genet*. 2008;40(4):395-402.
26. Maxine A. Papadakis SJM, M D, Michael W. Rabow. *CURRENT Medical Diagnosis and Treatment* 20212020.
27. Antiga E, Maglie R, Quintarelli L, Verdelli A, Bonciani D, Bonciolini V, et al. Dermatitis Herpetiformis: Novel Perspectives. *Frontiers in immunology*. 2019;10:1290-.
28. Reunala T, Hervonen K, Salmi T. Dermatitis Herpetiformis: An Update on Diagnosis and Management. *American journal of clinical dermatology*. 2021;22(3):329-38.

29. Rubio-Tapia A, Murray JA. Liver involvement in celiac disease. *Minerva medica*. 2008;99(6):595-604.
30. Di Sabatino A, Brunetti L, Carnevale Maffè G, Giuffrida P, Corazza GR. Is it worth investigating splenic function in patients with celiac disease? *World journal of gastroenterology*. 2013;19(15):2313-8.
31. Caraceni P, Benazzi B, Caio G, Zaccherini G, Domenicali M, Volta U. Hyposplenism as a cause of pneumococcal meningoenzephalitis in an adult patient with coeliac disease. *Italian Journal of Medicine*. 2011;5(2):124-7.
32. Pichardo C, Muinos W, Brathwaite C, Hernandez E. Pulmonary Hemosiderosis Associated With Celiac Disease: Lane Hamilton Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(5):e133.
33. Soldera J, Salgado K, Pêgas KL. Refractory celiac disease type 2: how to diagnose and treat? *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2021;67(2):168-72.
34. Moreno ML, Cebolla Á, Muñoz-Suano A, Carrillo-Carrion C, Comino I, Pizarro Á, et al. Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut*. 2017;66(2):250-7.
35. Kumaran MS, Mangal S, Narang T, Parsad D. Autologous Serum and Plasma Skin Tests in Chronic Spontaneous Urticaria: A Reappraisal. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8(2):94-9.
36. Asero R, Pinter E, Tedeschi A. 35 years of autologous serum skin test in chronic spontaneous urticaria: what we know and what we do not know. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2021.
37. Grattan C, Wallington T, Warin R, Kennedy C, Lbradfield J. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria—a clinical, immunological and histological evaluation. *British Journal of Dermatology*. 1986;114(5):583-90.
38. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy*. 2004;59(8):869-73.
39. Fusari A, Colangelo C, Bonifazi F, Antonicelli L. The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergy*. 2005;60(2):256-8.
40. O'Donnell BF, Francis DM, Swana GT, Seed PT, Kobza Black A, Greaves MW. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Br J Dermatol*. 2005;153(2):331-5.
41. Vohra S, Sharma NL, Mahajan VK. Autologous serum skin test: methodology, interpretation and clinical applications. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75(5):545-8.
42. Taskapan O, Kutlu A, Karabudak O. Evaluation of autologous serum skin test results in patients with chronic idiopathic urticaria, allergic/non-allergic asthma or rhinitis and healthy people. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33(6):754-8.
43. Zuberbier T, Henz B, Fiebiger E, Maurer D, Stingl G. Anti-FcεR1α serum autoantibodies in different subtypes of urticaria. *Allergy*. 2000;55(10):951-4.

44. Asero R, Orsatti A, Tedeschi A, Lorini M. Autoimmune chronic urticaria associated with type 1 diabetes and Graves' disease. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(5):1088-9.
45. Bakos N, Hillander M. Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. Wiley Online Library; 2003.
46. Asero R. Sex differences in the pathogenesis of chronic urticaria. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2003;111(2):425-6.
47. Magen E, Mishal J, Schlesinger M, Scharf S. Eradication of *Helicobacter pylori* infection equally improves chronic urticaria with positive and negative autologous serum skin test. *Helicobacter*. 2007;12(5):567-71.
48. Kulthanan K, Jiamton S, Gorvanich T, Pinkaew S. Autologous serum skin test in chronic idiopathic Urticaria: prevalence, Cor-relation and clinical implications. *Asian Pacific journal of allergy and immunology*. 2006;24(4):201.
49. Gaig P, Garcia-Ortega P, Enrique E, Richart C. Successful treatment of chronic idiopathic urticaria associated with thyroid autoimmunity. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2000;10(6):342-5.
50. Yadav S, Kanwar A, Parsad D, Minz R. Chronic idiopathic urticaria and thyroid autoimmunity: perplexing association. *Indian Journal of Dermatology*. 2013;58(4):325.
51. Kolkhir P, Altrichter S, Asero R, Daschner A, Ferrer M, Giménez-Arnau A, et al. Autoimmune diseases are linked to type IIb autoimmune chronic spontaneous urticaria. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2021;13(4):545.
52. Denham JM, Hill ID. Celiac disease and autoimmunity: review and controversies. *Current allergy and asthma reports*. 2013;13(4):347-53.
53. Hadithi M, de Boer H, Meijer JW, Willekens F, Kerckhaert JA, Heijmans R, et al. Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and vice versa. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2007;13(11):1715.
54. O'donnell B, O'neill C, Francis D, Niimi N, Barr R, Barlow R, et al. Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria. *British Journal of Dermatology*. 1999;140(5):853-8.
55. Aydogan K, Karadogan S, Akdag I, Tunali S. HLA class I and class II antigens in Turkish patients with chronic ordinary urticaria. *Clinical and Experimental Dermatology: Experimental dermatology*. 2006;31(3):424-9.
56. Ryhal B, DeMera R, Shoenfeld Y, Peter J, Gershwin ME. Are autoantibodies present in patients with subacute and chronic urticaria? *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*. 2001;11(1):16-20.
57. Hizal M, Tüzün B, Wolf R, Tüzün Y. The relationship between *Helicobacter pylori* IgG antibody and autologous serum test in chronic urticaria. *International journal of dermatology*. 2000;39(6):443-5.

58. Asero R, Lorini M, Suli C, Tedeschi A. NSAID intolerance in chronic idiopathic urticaria: A study of its relationship with histamine-releasing activity of patients' sera. *Allergologia et Immunopathologia*. 2001;29(4):119-22.
59. Brunetti L, Francavilla R, Miniello VL, Platzer MH, Rizzi D, Lospalluti ML, et al. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;114(4):922-7.

