

**İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları ABD**

**ÇÖLYAK HASTALIĞINDA
OTOİMMÜN ANTİKOR SIKLIĞI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Erkan ÇAĞLAR

Tez danışmanı: Prof. Dr. Ahmet Dobrucalı

İstanbul – 2008

ÖNSÖZ

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim dalı`ndaki eğitimim sırasında değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tüm öğretim üyelerine ve asistanlığım sırasında yakınlığını ve yardımlarını her zaman hissettiğim tezimi yöneten sayın hocam Prof. Dr. Ahmet Dobrucalı`ya teşekkür etmeyi bir borç bilirim. Tezimin oluşmasında katkıları bulunan Endokrinoloji Diabet ve Metabolizma bilim dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Pınar Kadıoğlu`na, asistanlık süremde bana hem bir eğitmen hemde ağabeylik yapan sayın Yrd. Doç. Dr. Serdar Uğurlu`ya, uzmanlık eğitimim boyunca bana yol gösteren başasistanlarımıza, desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarıma, İç Hastalıkları Anabilim dalı hemşire, sekreter ve personeline, özellikle yardımlarından dolayı gastroenteroloji, endokrinoloji poliklinik ve merkez laboratuvar çalışanlarına ve asistanlık eğitimimde bana her zaman destek olan aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1.Giriş veAmaç.....	1
2.Genel Bilgiler	
a.Çölyak Hastalığı	3
b.Çölyak Hastalığının Diğer Hastalıklarla Birlikteliği.....	5
c.Otoantikörler	7
3.Hastalar ve Yöntem	10
4.Bulgular	14
5.Tartışma	17
6.Sonuç.....	22
7.Özet	23
8.İngilizce Özet (Summary)	24
9.Kaynaklar.....	25
10.Ek-1 (Hastaların Tanı Sırasındaki Şikâyetleri Biyopsi ve Laboratuvar Sonuçları)	29

KISALTMALAR

ANA: Anti nkleer antikor

Anti-ICA: Adacık hcre antikor

Anti-GAD: Anti-glutamat dekarboksilaz

Anti-TG: Anti-tiroglobulin

Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz

ASMA: Dz kas antikor

LKM: Bbrek-karaciğer mikrozomal antikor

AMA: Anti-mitokondrial antikor

Anti-ds DNA: Çift sarmal DNA antikor

Anti-Sm: Smith antikor

Anti-SSA: Sjgren sendromu-A antikor

Anti-SSB: Sjgren sendromu-B antikor

FT4: Serbest tiroksin hormonu

TSH: Tiroid uyarıcı hormon

GKD: Gluten kısıtlı diyet

Anti-t TG: Doku transglutaminaz antikor

GİRİŞ ve AMAÇ

Çölyak hastalığı ince barsak mukozasını tutan otoimmün kökenli bir hastalıktır. Buğday, arpa ve çavdarda bulunan gluten isimli bitkisel proteine yönelik hücrel ve humoral immün sistem aktivasyonun oluşturduğu villüs hasarının sonucunda ortaya çıkan malabsorpsiyon tablosu ile karakterizedir. Günümüzde çölyaklı bireylerin doğuştan genetik bir yatkınlığa sahip olduğu ve bunun uygun çevresel koşullar altında hastalığa dönüştüğü kabul edilmektedir (1). Olayın başlangıcında barsak hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların lümenindeki antijenik yapıların geçişine izin verecek şekilde bozulması, bu antijenlerin mukozadaki immün sistemle (antijen sunan hücreler vb.) aşırı temasına yol açar. Bunun sonucunda oluşan immün cevabın villüs harabiyetine neden olurken aynı zamanda başka otoimmün hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabileceği düşünülmektedir (2). Çölyak hastalığı ile otoimmün hastalıklar arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Sistemik lupus eritematosiz, Sjögren sendromu gibi sistemik otoimmün hastalıkların çölyak hastalığı ile birlikteliği gösterilmiştir (3). Ayrıca çölyak hastalığında otoimmün etyolojiye sahip endokrinolojik hastalıkların görülme sıklığının da artmış olduğu bilinmektedir. Bunlardan otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı), tip 1 diabetes mellitus (tip1 DM) ve Addison hastalarında çölyak hastalığı sıklığının normal populasyondan fazla olduğu görülmüştür (4-8). Bu birlikteliğin hastalıkların tedavisi yönünden de önemli olduğu bilinmektedir. Örneğin çölyak hastalığı ile birlikte olan tip 1 DM' de özellikle iyi bir kan şekeri regülasyonu için çölyak hastalığının tedavi edilmesi yani glutensiz diyet uygulanması gerekmektedir. Hashimoto tiroiditi veya Graves hastalığı bulunan bireylerde tedaviye yeterince cevap alınamaması eşlik edebilecek bir çölyak hastalığını düşündürmelidir (2). Aynı hastalıklarda bulunabilecek transaminaz yüksekliğinin bir nedeni subklinik çölyak hastalığı olabilir (1). Hepatobiliyer sistemin otoimmün hastalıklarından otoimmün hepatit ve primer biliyer sirozun, çölyak hastalığı ile birlikteliği gösterilmiştir (9,10).

Bu alışmamızda İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi gastroenteroloji polikliniğinde izlenen ve dışarıdan katılan ölyak hastalarında otoantikörlerin sıklığının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda ölyak hastalığında sağlıklı kontroller ve otoimmün hipotiroiditli hastalar ile karşılaştırmalı olarak, anti-GAD, anti-ICA, anti-TPO, anti-TG, FANA, anti-ds DNA, anti-SSA, anti-SSB, anti-Sm, AMA, ASMA, LKM sıklığını araştırdık.

ÇÖLYAK HASTALIĞI

Çölyak hastalığı(ÇH) esas olarak gastrointestinal sistemi (GİS) etkileyen ve gluten entoleransı ile giden kalıcı bir hastalıktır. Ana hasar ince barsak mukozasında ve submukozasında kronik inflamasyona sekonder ortaya çıkmaktadır. Hastalığın başlangıç yaşı çoğunlukla çocukluk çağı ve adölesan dönemi olmakla beraber erişkin yaşlarda da ortaya çıkabilir. Çölyak hastalığının toplumda görülme sıklığı %0.1-1 arasında değişmektedir (11, 12). Avrupa ve Amerika'da ortalama 3 milyon insan hastalıktan etkilenmektedir (13-15). Ülkemizdeki sıklığı 2000 sağlıklı donörde yapılan taramada %1.3 saptanmıştır (16). Aynı yumurta ikizlerinde çölyak hastalığının birlikte gözükme sıklığı %70, bunun yanında HLA özdeş kardeşlerde hastalığın birlikte görülme oranı %30 saptanmıştır. Çölyak hastalarının 1. derece akrabalarında hastalığın prevalansı %10 olarak rapor edilmektedir (12). Çölyaklı hastaların %95'inden fazlasında HLA DQ2 ve HLA DQ 8 haplotipleri bulunmaktadır (17). Bunların yanında HLA B8 ve HLA DR3 haplotipleride çölyaklı bireylerde artmış sıklıkta görülmektedir (12). Down sendromu, Turner sendromu ve selektif IgA eksikliğinde gluten entoleransına yatkınlık olduğu bilinmektedir (18).

Çölyak hastaları klasik semptomlar olan karın ağrısı, dispepsi veya ishal şikâyetleri ile başvurabileceği gibi atipik semptomlar da görülebilir. Atipik klinik başvuru şekilleri içinde gelişme geriliği, infertilite, tekrarlayan düşükler, anemi, osteoporoz bulunmaktadır. Bu formdaki hastalar daha çok ileri yaştaki çölyaklı bireylerdir (19).

Çölyak hastalığı çevresel tetikleyicisinin bilinmesi ile diğer otoimmün hastalıklardan ayrılır. Çölyak hastalığı genetik ve immünolojik yatkınlığı olan kişilerde glutenin tetiklediği ve diğer çevresel faktörlerinde katkıda bulunması sonucunda ortaya çıkan bir hastalıktır. Gluten buğday, arpa ve çavdarda bulunan ve gastrointestinal traktusta kısmen parçalanan bir bitkisel proteindir. Gluten ince barsakta amino asitlere ve peptidlere parçalanmaktadır. Bu enzimatik parçalanma sonrası ortaya çıkan 33 amino asitli α -gliadin intestinal epitel

hücrelerinde IL-15'in ekspresyonunu artırmaktadır. IL-15 tarafından aktive olmuş lenfositler epitel hücrelerinde destrüksiyona ve mukozal hasara neden olmaktadır. Enfeksiyon veya başka bir sebeple intestinal permeabilitedeki artış sonrası lamina propriaya ulaşan gliadin burada doku transglutaminaz tarafından deamide edilerek antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki HLA DQ2 veya HLA DQ8 ile CD4+ T lenfositlerine sunulmaktadır. T lenfositlerinden salınan sitokinler doku hasarına, villus atrofisine ve B lenfositlerinin antikor üretimine neden olmaktadır (11)

Tanı için öncelikle hastalığın varlığından şüphelenmek gerekir (19). Hastalığın tanısı serolojik ve histopatolojik yöntemlerle konur (20). Mukozal tutulum yama tarzında olabileceğinden proksimal ince barsağın değişik kısımlarından doku örneği alınması önemlidir (21). Hastalardan alınan duodenal biyopsilerde genel olarak total veya subtotal villus atrofisi, intraepitelyal lenfosit artışı ve kript hiperplazisi görülmektedir.

Klinik pratikte çölyak hastalığı taraması için değişik serolojik tetkikler kullanılmaktadır. Antigliadin IgA, IgG sensitivite ve spesifite düşüklüğü nedeniyle giderek daha az kullanılmaktadır. Endomisyum antikorlarının (EMA) spesifitesi %95, sensitivitesi ise %90 dolayındadır. Doku transglutaminaz antikorunun (anti-tTG) spesifite ve sensitivitesi endomisyum antikorlarına benzerdir (22). Bu antikorlar glutensiz diyet altında negatifleşmektedir (23).

Hastalığın tedavisi hayat boyu gluten kısıtlı diyettir (GKD). Bu nedenle hastaların diyetlerinden buğday, çavdar, yulaf ve arpa çıkartılmalı bunların yerine mısır ve pirinç konulmalıdır (24,25). Yetersiz klinik veya histolojik yanıt hastaların %7-30'unda görülmektedir. Bunun en sık görülen nedeni diyete uyumsuzluktur (11). Diyete sıkıca uyulmasına rağmen şikâyetler devam ediyorsa tanı gözden geçirilmeli, villus atrofisi yapan diğer hastalıklar açısından hasta değerlendirilmelidir (11). Anti-endomisyal antikorun ve anti-tTG'nin tanıdan 1 yıl sonra bile persiste etmesi diyete uyumun kötü olduğunu gösterir.

Tedaviye iyi yanıt vermeyen hastalar birlikte olabilecek ekzokrin pankreas yetersizliği, lenfositik kolit, refrakter sprue ve klonal T hücre proliferasyonu yönünden araştırılmalıdır (26,27).

ÇÖLYAK HASTALIĞININ DİĞER OTOİMMÜN HASTALIKLARLA BİRLİKTELİĞİ

Dermatitis herpetiformis

Çölyaklıların % 4,5-25'inde görülmektedir (28,29). Kronik, kaşıntılı, simetrik, vesikülobüllöz formda bir dermatittir. Genellikle ön kol, diz, uyluk, el bileği ve kafa derisinde ortaya çıkmaktadır. Florasans mikroskopta dermal papillaların uçlarında lineal, granüler IgA birikimi karakteristiktir. Gluten kısıtlı diyet sonrasında derinin iyileşmesi yaklaşık 1-2 yıl kadar sürebilir (30).

Tip 1 Diabetes Mellitus (Tip 1 DM)

Çölyaklı bireylerde tip 1 DM sıklığı %5-10 arasında değişebilen oranlarda rapor edilmektedir. Bu hastaların yarısında herhangi bir GİS semptomu bulunmamakta veya hafif sindirim sorunları görülmektedir. Tip 1 DM ve çölyak hastalığı birlikte bulunanlarda glutensiz diyetin diabetin sistemik komplikasyonlarının üzerine nasıl bir etkisi olduğu henüz belli değildir (19). Bir çalışmada 335 çölyaklı hasta ve aynı sayıdaki kontrol grubunda tip 1 DM sıklığı çölyaklılarda %5.4 iken kontrol grubunda %1.5 olarak rapor edilmiştir (p=0.0094) (28). Tersine tip 1 DM'li hastalarda çölyak hastalığı sıklığı %1.8-4.1 arasında değişen oranlarda bulunmuştur (31-33). Türkiye'de yapılan bir çalışmada, 122 tip 1 DM'li hastada anti-endomisyum IgA antikorları aranmış ve üç hastada pozitif saptanmıştır (%2.45). Üst gastrointestinal endoskopi incelemesi sonrasında bu 3 diabetli hastaya çölyak hastalığı tanısı konulmuştur (31).

Otoimmün tiroid hastalıkları (OTH)

Gluten enteropatisi olan kişilerin %2-3'ünde Hashimoto tiroditi veya Graves hastalığı görülmektedir. Bu genel popülasyona göre 5-10 misli artmış bir sıklığı gösterir. Çölyaklı

hastalarda tiroid otoantikorları %10-15 kadar gözlenmektedir (34). Yapılan çalışmalarda yetişkin çölyaklılarda OTH sıklığı %3.5 (kontrol grubunda %2.7; p=0.11) (28), çölyaklı çocuklarda ise %26.2 (kontrol grubunda %10; p<0.001) olarak rapor edilmiş (35). Tersine OTH olanların %4-10 kadarında çölyak hastalığı bulunabilmektedir. 220 otoimmün tiroditli, 50 ötiroidik tiroid nodülü olan hasta ve 250 sağlıklı bireyin katıldığı bir çalışmada anti-tTG ve anti-endomisyum antikorlarının sıklığı araştırılmış, 7 otoimmün tiroditli hastada (%3,2) anti-tTG pozitif saptanırken, sağlıklı grupta antikor sıklığı %0.4 olarak bulunmuştur (p=0.022). Çalışmada 31 Hashimatolu bireyin yalnızca birinde (%3) çölyak hastalığı bulunduğu rapor edilmiştir ve normal İtalyan toplumuna göre Hashimatolu bireylerde çölyak hastalığı gelişme riskinin 5 kat daha fazla olduğu vurgulanmıştır (36,37).

Karaciğer hastalıkları

Karaciğer enzim (AST ve ALT) yüksekliği özellikle çocukluk çağındaki çölyaklılarda ortaya çıkmaktadır. ÇH olan 114 çocuk hastada yapılan çalışmada tanı sırasında %32 oranında AST/ ALT yüksekliği saptanmış, AST/ALT yüksekliğinin glutensiz diyet sonrasında ortalama 1 yıl içinde düştüğü rapor edilmiştir (38). Yüzelliye tip 1 otoimmün hepatitli, 24 tip 2 otoimmün hepatitli, 62 primer biliyer sirozlu, 20 kronik hepatit B ve 80 hepatit C'li hastada anti-endomisyum ve anti-gliadin antikorlarının tarandığı bir çalışmada sadece otoimmün hepatitli hasta grubundaki 8 hastada anti-endomisyum antikor pozitifliği saptanmış, endomisyum antikor pozitif 8 hastanın 5'inde ince barsak biyopsisi çölyak ile uyumlu bulunmuştur (9). Gluten kısıtlı diyetin otoimmün hepatitli hastalarda etkisi açık değildir (39-40). Ancak serum transaminaz yüksekliği ile giden reversibil karaciğer hasarı varlığında gluten kısıtlı diyetin prognozu iyi yönde etkilediği bildirilmektedir (41). Nonalkolik karaciğer yağlanması çölyak hastalığı önemli bir risk faktörüdür. Hepatostetozun etyolojisi araştırılırken çölyak hastalığı unutulmamalıdır (19).

Konnektif Doku hastalıkları

ÇH'nin Sjögren sendromu, sistemik lupus eritamosuz (SLE), psöriazis ve diğer bağ dokusu hastalıkları ile birlikteliği ile ilgili çeşitli çalışmalar ve vaka bildirimleri bulunmaktadır. Anti-gliadin ve endomisyal antikor sıklığının araştırıldığı SLE'li 103 hastanın katıldığı bir çalışmada 24 hastada (%23) anti-gliadin antikorları pozitif bulunmuş, ancak bu hastaların hiç birinde endomisyal antikor pozitifliği görülmemiştir. Anti-gliadin pozitifliği olan hastalardan alınan ince barsak biyopsilerinde çölyakla ilgili bir bulguya rastlanmamıştır (12). Yapılan bir diğer çalışmada 34 Sjögrenli hastada ve 28 kişiden oluşan kontrol grubunda çölyak hastalığı sıklığı araştırılmış, 5 Sjögrenli'de çölyak hastalığı saptanmıştır (%14,7) (42). 335 ÇH'li ile yaş ve cinsiyet uyumlu 335 kontrolün karşılaştırıldığı bir çalışmada çölyaklı grupta 24 hastada (%7.2) konnektif doku hastalığı saptanırken, kontrol grubundaki sıklık %2.7 bulunmuştur (p=0.011). Çölyak grubunda 11 hastada (%3.3) Sjögren sendromu [kontrol grubunda 1 hasta (%0.3), (p=0.0059)], 7 hastada romatoid artrit (RA) [kontrol grubunda 7 hasta (%2), (p>0.05)] ve 1 hastada (%0.3) ise SLE tespit edilmiştir [kontrol grubunda SLE'li hasta yok, (p>0.05)] (28).

OTOANTİKORLAR

Otoimmünite, immün tolerans mekanizmalarının biri veya birkaçının bozulması sonucunda immün sistemin kendi vücut dokularını antikorlar veya T lenfositler aracılığı ile yıkıma uğratmasıdır. Otoimmün hastalıklar; bir tarafta organa özgül [Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, primer otoimmün kolanjit, primer pulmoner hipertansiyon, tip 1 diabetes mellitus (tip 1 DM) vd.]diğer tarafta sistemik otoimmün hastalıklar [SLE, sistemik skleroz (SSc), mikst bağ dokusu hastalığı (MBDH), polimiyozit/dermatomyozit, RA, romatoid vaskülit, Sjögren sendromu (SS), ilaçla ilişkili lupus, diskoid lupus, pausartiküler juvenil kronik artrit vd.] olarak geniş bir spektrum

gösterir. Otoimmün hastalığın mekanizmasından bağımsız olarak bu hastalıkların hepsinde dolaşan otoantikörler vardır (43).

Antinükleer antikörler (ANA) sitoplazmik ve nükleoler self antijenlere karşı gelişmiş otoantikörlerdir. ANA'lar otoimmün kökenli bağdoku hastalıkları için tanısallık ve prognostik öneme sahiptir. Ancak diğer inflamatuvar kökenli hastalıklarda ve yaşlılarda da bulunabilmektedir. Klinik şüphe yoksa artmış ANA titrelerinin ANA birliktelikli hastalıklardaki pozitif prediktif değeri %4 gibi düşük bir seviyededir (44). ANA'lar, organ spesifik otoimmün hastalıklarda, sistemik otoimmün hastalıklarda ve bazı enfeksiyonlarda pozitif bulunabilir (45-46)

Çift sarmal DNA'ya (Anti-dsDNA) karşı oluşmuş antikörler SLE için spesifiktir. SLE'li hastaların %60-83'ünde bu antikör saptanır. Anti-ds DNA titrelerinin takibi aynı zamanda hastalık aktivasyonun belirlenmesinde önemlidir (47).

Anti-Smith (Anti-Sm) antikörleri SLE hastalarının %5-30'unda saptanırlar. Anti-Sm antikörleri SLE için oldukça spesifik olduğundan tanı kriterleri içerisinde yer alır (48) ancak takip için uygun bir test değildir.

Anti-SSA ve anti-SSB antikörleri Sjögren sendromlu (SS) hastalarda sık saptanan antikörlerdir. Primer Sjögren sendromlu hastalarda anti-SSA antikörleri %70-97, anti-SSB antikörleri ise %70-95 oranında pozitif saptanır (49). SLE birlikte olan SS/SLE, subakut kutanöz lupus, neonatal lupus ve primer bilyer sirozda anti-SSA antikörleri saptanabilir (50). SLE'li hastaların %10-60'ında anti-SSA, %15'inde anti-SSB tespit edilebilir (51).

Adacık hücre antikörü [Islet cell antibody- (ICA)] tip 1 DM'li hastalarda en sık belirlenen antikördür (52). ICA ve glutamat dekarboksilaz (GAD) antikörleri ile diğer metabolik ve genetik faktörlerin varlığının kombinasyonu, sağlıklı bireylerde gelişebilecek tip 1 DM için güçlü prediktörlerdir (53). Yeni tanı konulan tip 1 DM'li kişilerin %75-85'inde ICA, %60 kadarında ise anti-GAD pozitif bulunmaktadır (54,55).

Anti-TPO, anti-TG ve anti-TSH reseptör antikör testleri otoimmün tiroid hastalıklarının (OTH) tanısında temel oluşturmaktadır (56). Saptanabilen anti-TPO'nun OTH için risk olduğu bilinmelidir. Hashimoto tiroiditinde anti-TPO %95'in üzerinde pozitif bulunurken, Graves hastalarında bu oran % 85'lerdedir. Anti-TG antikoru Hashimoto tiroiditinde %75, Graves hastalarında %40-50 dolayında pozitif bulunmaktadır (57). Anti-TG'nin genel populasyondaki sıklığı % 10 civarındadır (58).

Anti mitokondrial antikör (AMA) primer bilier sirozlu (PBS) hastaların %90'nından fazlasında pozitif bulunurken (59) normal sağlıklı popülasyonun %0.5 kadarında pozitif saptanmaktadır (60). AMA paterni ya da titreleri herhangi bir klinik önem taşımamaktadır (61). Düz kas otoantikoru [Anti-smooth muscle antibody-(ASMA)] kronik otoimmün aktif hepatitli hastalarda %70-90 pozitiflikte bulunur, %12 sıklıkla da sağlıklı bireylerde pozitif bulunabilir (62,63). Viral enfeksiyonlarda, özellikle infeksiyöz hepatitlerde ASMA %80 kadar pozitif saptanabilir (64). ANA ve ASMA otoantikörleri tip 1 otoimmün hepatit için belirleyicidir. Böbrek/karaciğer mikrozomal antikör [anti-liver/kidney microsomal antibody-1 (LKM-1)] tip 2 otoimmün hepatitli hastalarda %100'e yakın pozitif saptanmaktadır (65,66).

HASTALAR ve YÖNTEM

Histopatolojik ve/veya serolojik kriterlere göre tanı almış 31 ÇH hastası, serum FT4, TSH, anti-TPO ve anti-TG düzeylerine göre tanısı konulmuş (67) 34 otoimmün hipotiroidizimli (OTH) hasta çalışmaya alındı. Sağlıklı kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet uyumlu 29 sağlık personeli seçildi. Tüm gruplarda 18 yaş üstü bireyler alındı. Çalışmaya onay vermeyen bireyler çalışmaya alınmadı.

Tüm bireylerden 8 saatlik açlık sonrası sabah 10 cc venöz kan alındı. Alınan kanlar 2000 devirde 10 dakika santrüfuj edilerek serum elde edildi. Çalışma tamamlanıncaya kadar serumlar -80 santigrad derecede saklandı. Hasta ve kontrollerden yaşları, hastalık süreleri ve aldıkları tedavi soruldu ve hastane kayıtları incelendi. Hasta, hastalıklı kontrol grubu ve sağlıklı kontrol grup sayıları tamamlandıktan sonra Euroimmun marka ticari kit (EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG: Germany) kullanılarak aşağıda açıklanan yöntemlerle anti-GAD IgG, anti-ds DNA IgG, anti-SSA IgG, anti-SSB IgG, anti-Sm IgG, anti-TPO IgG, anti-TG IgG, AMA-LKM IgG, ASMA IgG, ANA IgG ve ICA IgG çalışıldı.

A-Elisa yöntemiyle;

Bu yöntemle hastaların serumlarında, semikantitatif ve kantitatif IgG subgrubundan antijenlere karşı oluşan antikorlar araştırıldı. Anti-GAD, anti-ds DNA, anti-SSA, anti-SSB, anti-Sm, anti-TPO, anti-TG çalışıldı.

Örnek inkübasyon: 100 mikrolitre kalibratör pozitif kontrol ve hasta serumlarının bulunduğu mikro kuyucuklara konularak oda sıcaklığında 30 dakika inkübasyona bırakıldı.

1.Yıkama (el ile): 3 defa 300 mikrolitre yıkama solüsyonuyla her bir odacık yıkandı.

Konjugat inkübasyonu: 100 mikrolitre enzim konjugatı her odacığa konuldu ve 30 dakika oda sıcaklığında bekletildi.

2.Yıkama: Odacıklar boşaltılarak yukarıda tarif edildiği gibi yıkama tekrarlandı.

Substrat inkübasyon: 100 mikrolitre kromojen substrat solüsyonu her mikro kuyucuğa konuldu. 15 dakika oda sıcaklığında ışıktan korunarak bekletildi.

Reaksiyonun durdurulması: 100 mikrolitre stop solüsyonu her mikro kuyucuğa ayrı ayrı konuldu.

Ölçüm: Ölçümden önce küçük kuyucuklar hafifçe sallanılarak solüsyonun homojen bir şekilde dağılması sağlandı. Stop solüsyonu eklendikten 30 dakika sonra renk yoğunluğu 450 nm dalga boyundaki ışıpta fotokromatik ölçüm yapıldı. Semikantitatif analizde ratio < 1.0 altında negatif, ratio \geq 1.0 ise pozitif olarak değerlendirildi. Kantitatif analizde ticari kitte belirtilen eşik değerler pozitif kabul edildi. Anti-TPO titresi \geq 50 IU/ml ise pozitif olarak alındı. Anti-TG titreleri \geq 100 IU/ml üstünde ise pozitif olarak kabul edildi.

Anti-GAD elisa testi: Bu test hasta serumlarında glutamik asit dekarboksilaza karşı oluşmuş otoantikörün kantitatif tayinini için kullanıldı.

Örnek inkübasyonu: 25 mikrolitre kalibratör pozitif kontrol, negatif kontrol ve hasta serumların bulunduğu mikro kuyucukların her birine transfer edildi. Mikro kuyucuklar iyice sarılıp oda sıcaklığında 1 saat kadar 500 rpm'de sallandı.

1.Yıkama (el ile): Odacıklar boşaltılarak her yıkamada 300 mikrolitre yıkama solüsyonu ile kuyucuklar 3 defa yıkandı.

GAD inkübasyon: 100 mikrolitre biotin işaretli GAD her bir odacığın içine konuldu. Örnekler yine 1 saat oda sıcaklığında 500 rpm'de sallandı.

2.Yıkama (el ile): Kuyucuklar boşaltılıp yukarıda tarif edilen şekilde tekrardan yıkama işlemi yapıldı.

Substrat inkübasyonu: Her bir mikro kuyucuğa 100 mikrolitre kromojen substrat eklendi. 20 dakika oda sıcaklığında güneş ışığından korunarak bekletildi.

Reaksiyonun stoplanması: 100 mikrolitre stop solüsyonu her mikro odacığa aynı hızda ve aynı yöntemle konuldu.

Ölçüm: Ölçümden önce kuyucuklar hafif sallanılarak örneklerin homojen dağılması sağlandı. Fotokromatik ölçümle renk dansitesi 450 nm'de reaksiyon durdurucu solüsyonunun eklenmesinden 5 dakika sonra okundu. Kantitatif analizde serum örneklerindeki bulunan GAD titreleri ticari kitte belirtilen eşik değeri alındı (≥ 10 IU/mlt ise pozitif olarak değerlendirildi). Elisa testlerinin yıkama aşamaları manüel yapılmış, okuma işlemleri ise Tecan Sunrise Touch Screen cihazında okutulmuştur.

B-immunflorasans yöntemi ile;

Bu yöntem ile hasta serumlarında AMA-LKM IgG, ANA IgG, ICA IgG ve ASMA IgG arandı. ANA testi için substrat olarak insan Hep 20-10 ve maymun karaciğer hücreleri, ASMA için sıçan mide hücreleri, ICA için maymun pankreas hücreleri ve AMA-LKM testi için sıçan karaciğer hücreleri kullanıldı.

İFA için: 1/100 örnek serumlar 4 dakika vortekste karıştırılarak dilüsyonlar hazırlandı. Dilüe hasta serumları, substratların bulunduğu biochip slaytlara temas ettirilerek asma damla yöntemi ile oda sıcaklığında 30 dakika kadar inkübe edildi. Biochip slaytları 5 dakika PBS ve Tween kullanılarak yıkandı. Biochip slaytları 20 mikrolitre florasan işaretli anti-human globulinle temas ettirilerek 30 dakika oda sıcaklığında asma damla yöntemi ile inkübe edildi. Biochip slaytları PBS-Tween ile çalkalandı ve ayrı bir küvette 10 damla evans blue ve 150 mililitre PBS kullanılarak hazırlanmış ortamda 5 dakika kadar tekrar yıkandı. Küvetten çıkartıldıktan sonra arkadan kurutularak üstüne 10 mikrolitre emmeding medium damlatıldı. Biochip slaytlarındaki substratların üstüne lameller kapatıldı. Biochipler Euroimmun marka Eurostar mikroskopunda 40X büyütmede bakılmıştır. Sonuçlar pozitif veya negatif şeklinde değerlendirilmiştir.

Çalışmanın ana değerlendirme ölçütü otoantikörlerin sıklığı olmuştur. Değerlendirme sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizleri, bilgisayarda istatistik paket programı (SPSS 13.0 for Windows, SPSS, Inc, Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı. Devamlılık

gösteren değerler için ANOVA kullanılmış olup sonuçlar ortalama standart sapma ($\text{ort} \pm \text{sd}$), median, çeyrekler arası aralık (interquartile range-IQR) olarak verildi. Kategorik değerler için ise kıkare (χ^2) kullanılmıştır.

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi bütçe araştırma projeleri birimi tarafından desteklenmiş olup (Proje no: 781), İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından onaylanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan ÇH'li hastaların ortalama yaşı çölyaklı grupta 38.32 ± 12.58 , OHT'li hasta grubunda 39.79 ± 11.48 ve sağlıklı kontrollerde 36.13 ± 10.02 'idi ($p=0.525$). Çölyaklı hasta grubunun 20'si kadın 11'i erkek, OHT hastalarının 24'ü kadın 10'u erkek, sağlıklı kontrollerin ise 22'si kadın 7'si erkekti ($p=0.629$). Çölyaklı hastaların başvurusu sırasındaki bulguları tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo-1:Çölyak hastalarının tanı öncesi şikâyetleri

Şikâyet	Hasta sayısı	(%)
Anemi	24	77.4
İshal	24	77.4
Karın ağrısı	23	74.2
Atralji	19	61.3
Kabızlık	15	48.4
Oral aft	10	32.3

Çölyaklı hasta grubunda median glutensiz diyet (GKD) uygulama süresi ve tanı sonrası geçen süre sırası ile 18 [%25-%75 IQR; (9-48)] ay, 30 [%25-%75 IQR; (18-60)] ay bulundu. FT4 ve TSH değerleri OHT'li hastaların poliklinik dosya kayıtlarından alındı. Median FT4 ve TSH sırası ile 1.04 [%25-%75 IQR; (0.89-1.12)] ng/dL, 8.9 [%25-%75 IQR; (5.66-21.60)] mIU/mL olarak saptandı.

Antikor pozitiflik sıklıkları tablo-2'de görülmektedir.

Tablo 2: Gruplardaki antikor pozitiflik oranları

	ÇH	OHT	SK	x²	P
	n:31	n:34	n:29		
ANA n (%)	4 (12.9)	9 (26.5)	4 (13.8)	2.536	0.281
ICA n (%)	1 (3.2)	1 (2.9)	-	0.918	0.632
AMA-LKM	2 (6.5)	-	-	4.153	0.125
ASMA n (%)	1 (3.2)	2 (5.9)	2 (6.9)	0.434	0.805
SSA n (%)	2 (6.5)	-	-	4.153	0.125
SSB n (%)	2 (6.5)	-	-	4.153	0.125
TG n (%)	-	23 (67.7) *§	2 (6.9)	40.81	<0.001
TPO n (%)	3 (9.7)	29 (85.3) *§	2 (6.9)	55.72	<0.001
SM n (%)	-	-	-	-	-
GAD n (%)	1 (3.2)	-	-	2.05	0.358
ds DNA n (%)	-	-	-	-	-

ÇH: Çölyak hastalığı

OHT: Otoimmün hipotiroidili hastalar

SK: Sağlıklı kontroller

* Otoimmün hipotiroiditli hastalarla çölyak hastalarının karşılaştırılması p = <0.05

§ Otoimmün hipotiroiditli hastalarla sağlıklı kontrollerin karşılaştırılması p = <0.05

Çölyaklı hastaların gluten dışındaki ek hastalıkları tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo-3: Çölyaklılardaki çeşitli sistemlere ait diğer hastalıkların sıklığı

Çölyakla birlikte ek hastalık	Hasta sayısı	(%)
Karaciğer fonksiyon bozukluğu*	6	19.1
Dermatitis Herpetiformis	2	6.5
Alerjik hastalıklar (Astım bronşiale, anaflaksi)	2	6.5
Endokrinopati [§]	2	6.5
Psöriazis	1	3.2
Sarkoidoz	1	3.2

*Bir hastada etyolojisi bilinmeyen kronik karaciğer hastalığı, diğer 5 hastada ise daha sonra bir sebebe bağlanmamış transaminaz yüksekliği saptandı.

[§] Bir hastada hipogonadotropik hipogonadizm, diğer hastada ise diabetes insipidus vardı.

ÇH'li hastaların klinik ve demografik özellikleri ek-1'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda ÇH'de diğer otoimmün hastalıklara özgü antikor sıklıklarını araştırdık. ÇH'nin diğer otoimmün kökenli hastalıklarla birlikteliği bilinen bir konu olmakla birlikte, otoimmün hastalıklara özgü otoantikorların çölyak hastalığındaki sıklığı fazla araştırılmamıştır. Diğer sistemlere ait otoimmün hastalıkların çölyaklılarda artmış sıklıkta görülmesini açıklamaya çalışan iki hipotez bulunmaktadır. Bu hipotezlerden ilki genetik olarak hassas çölyaklıların tedavisiz kalması durumunda glutenin tetiklediği otoimmünitenin self antijenlere karşı da cevap vermeye başlamasıdır. Bu da diğer sistemlere ait otoimmün hastalıkların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Literatürde ÇH, Crohn hastaları ve sağlıklı çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada ek otoimmün hastalık sıklığı çölyaklılarda sağlıklı gruptan anlamlı şekilde yüksek bulunurken, Crohn hastalıklı çocuklardaki otoimmün hastalık sıklığı kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Çölyaklı hastaların tanı yaşı büyüdükçe birlikte bulunan otoimmün hastalık sıklığının arttığı görülmüş, bunun glutene maruz kalma süresi ile bağlantılı olduğu düşünülmüştür (27). İkinci hipotez ise hem çölyak hem de diğer otoimmün hastalıklara eğilim yaratan genler arasındaki dengesiz bağlantıya dayanmaktadır (linkage disequilibrium; HLA antijenlerinin birinin diğer bir antijenle birlikte bulunma olasılığı antijenlerin görülme sıklıklarının çarpımı ile bulunabilir. Ancak bazı antijenler tahmin edilenden daha farklı sıklıkta bulunabilir. Bu durum linkage disequilibrium olarak adlandırılır.). Bu düşünceyi destekleyen başka bir çalışmada 422 erişkin çölyaklı ve 605 sağlıklı kontrolde ek hastalık varlığı taranmış ve çölyaklılardaki otoimmün hastalık sıklığının kontrol grubundan 3 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Bu çalışmada ilave otoimmün hastalık sıklığının yaşla artmakta olduğu ancak gerçek gluten maruziyet süresi ile ilişkisiz olduğu belirtilmiştir (68).

Otoimmün tiroid hastalıklarının (OTH) çölyakla birlikteliği iyi bilinen bir konudur. Genetik olarak hassas kişilerde glutenin tetiklediği otoimmünite aynı zamanda OTH

gelişimine neden olabilir. OTH'de belirgin bir HLA grubunun ağırlığı gösterilmemiş olmakla birlikte çölyak hastaları arasında HLA DQ2 haplotipine sahip olanlarda OTH'nin daha sık görüldüğü bilinmektedir (34). Collin ve arkadaşları OTH sıklığını çölyak hastalarında %3.5, kontrol grubunda ise %2.7 olarak saptamışlardır. İki grup arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (28). Ansaldi ve arkadaşları ise 343 ÇH ve 230 kontrolün katıldığı çalışmalarında OTH sıklığını çölyak hasta grubunda %26.2, sağlıklı kontrollerde ise %10 olarak bulmuş ve iki grup arasında anlamlı fark tespit etmişlerdir ($p<0.001$) (35). Hakanen ve arkadaşlarının 79 ÇH ve 184 sağlıklı kontrolden oluşan benzer bir araştırmasında anti-TPO pozitifliği sırası ile %11.4, ve %5.1 sıklıkta saptanmıştır. Aynı çalışmada anti-TG antikor sıklığı ÇH'li grupta %8.8, sağlıklı kontrol grubunda ise %5.1 bulunmuş, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (34). Collin ve arkadaşlarının çalışması retrospektif yöntemle, diğer iki çalışma ise vaka-kontrol yöntemiyle yapılmıştır. Bizim çalışmamızda çölyaklı bireyler ile sağlıklı kontrollerdeki anti-TPO ve anti-TG sıklıkları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Gerek Hakanen ve arkadaşlarının antikor pozitiflikleri açısından anlamlı fark görmemeleri, gerekse Collin ve arkadaşlarının çölyaklı bireylerde klinik otoimmün tiroid hastalıklarının artmamış olduğunu bildirmeleri çalışmamızla uyumludur. Çölyaklı hastalarda görülen otoimmün tiroid hastalıkları daha çok subklinik şekildedir. Çölyak hastalığına eşlik edebilecek otoimmün tiroid hastalıkları için yalnız otoantikor pozitifliği değerlendirilmemeli, tiroid ekojenite ve volümü de incelenmelidir.

Çölyaklılarda glutensiz diyetle düzelebilen hafif parankimal hasardan, karaciğer yetmezliğine kadar değişebilen şiddette karaciğer fonksiyon bozuklukları görülebilmektedir. Otoimmün karaciğer hastalıkları çölyak hastalığıyla birlikte bulunabilir, ancak semptomsuz olması, spesifik antikorlarının bulunmaması ya da çölyak hastalığına sekonder hepatit olarak tanı almasından ötürü fark edilmeyebilir. Çölyaklı bireylerde akut hepatit tablosu bulunduğunda ilk önce otoimmün kökenli karaciğer fonksiyon bozukluğundan şüphe

edilmelidir. Tersine otoimmün hepatitli hastalarda subklinik çölyak hastalığı bulunabileceğinden, bu durumda çölyak tanısı için gereken testler mutlaka yapılmalıdır. Utiyema ve arkadaşları çölyaklı bireyler, yakın akrabaları, inflamatuvar barsak hastaları ve sağlıklı kontrollerde AMA, LKM ve SMA sıklıklarını araştırdıkları çalışmalarında çölyaklı bireylerle, sağlıklı kontroller arasındaki antikor sıklıklarını istatistiksel olarak farklı bulmamıştır (69). Çalışmamızda da ÇH grubunda bu antikorların anlamlı bir artış göstermediği görülmüştür. Retrospektif analizimizde çölyaklı hastalarımızın 1'inde etyolojisi bilinmeyen kronik karaciğer hastalığı, 5 hastada ise etyolojisi saptanmayan transaminaz yüksekliği tespit ettik (6/31 hasta, %19). Başka bir çalışmada 114 ÇH'li çocuk da %32 oranında, bilinen bir karaciğer hastalığına bağlı olmayan karaciğer enzim yüksekliği olduğu bildirilmiştir (38). Çölyaklılarda %5-10 sıklıkta AST/ALT yüksekliği görülebileceğinden sebebi bilinmeyen transaminazemi durumunda ÇH araştırılmalıdır.

Çölyaklılarda tip 1 DM gelişme riski normal populasyondan daha fazladır. Değişik ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda bu birlikteliğin oranı muhtemelen genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak farklı bulunmuştur. Glutenin genetik olarak hassas kişilerde tetiklediği otoimmünite saklı durumda kalan otoantijenlere karşı antikorların oluşumuna neden olabilir (anti-insülin, anti-B cell vb.) (1). Bu hipotez çölyaklılardaki yüksek tip 1 DM sıklığını açıklayabilir. Literatürde çölyak hastalarında ICA sıklığı ortalama %3 civarındadır ve bu antikoru sıklığı bakımından çölyaklılarla sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark bildirilmemektedir (70,71). Çalışmamızda sadece 1 çölyaklı hastada (%3.2) hem ICA hemde anti-GAD pozitifliği saptanmıştır. Otoimmün hipotirodik tiroiditli (OHT) 1 hastada ICA pozitifliği tespit edilmiştir. Sağlıklı kontrollerde ICA ve anti-GAD pozitifliği saptanmamış, her üç çalışma grubu arasında her iki otoimmün antikor sıklığı bakımından anlamlı fark bulunmamıştır. Aygün ve arkadaşları ÇH'nin tip 1 DM'li hastalarda normal popülasyona göre

artmış sıklıkta olduğunu bildirmişlerdir (%2.45) (31). Bizim çalışmamızda hiçbir çölyaklı hastada tip 1 DM saptanmamıştır.

Literatürde çölyaklılarda yüksek oranda ANA pozitifliği rapor edilmektedir. Utiyama ve arkadaşları 56 ÇH, 118 1.derece akrabaları ve 101 sağlıklı kontrol üzerinde yaptıkları çalışmada ANA sıklığını ÇH grubunda %9 saptamışken, sağlıklı kontrollerin hiç birinde ANA pozitifliği görmemişlerdir (p=0.002) (69). Çalışmamızda ANA sıklığının ÇH hasta grubunda %12(4/31), sağlıklı kontrol grubunda ise %13.8(4/29) olduğu görülmüştür. İki grup arasında anlamlı fark yoktur. OTH'de ANA sıklığının araştırıldığı çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bazı çalışmalarda OTH'lilerdeki ANA sıklığı sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek saptanırken (72), bazı çalışmalarda da Hashimoto hastalarındaki ANA sıklığı sağlıklı kontrollerden farklı bulunmamıştır (73). Bizim serimizde OHT'lilerle sağlıklı kontrollerdeki ANA sıklığı arasında fark saptamadık.

Çalışmamızda grupların hiç birinde anti-ds DNA pozitifliği görülmemiştir. Bu konuda literatürde değişik sonuçlar bildirilmiştir. Örneğin Lerner ve arkadaşları ÇH hastalarında anti-ds DNA sıklığını %23(8/35) olarak bildirilirken (74), başka bir çalışmada Hashimoto hastalarında anti-ds DNA sıklığının kontrol grubundan anlamlı ölçüde yüksek bulunduğu saptanmıştır (%50, p=0.0001) (75).

Çalışmamızdaki her üç grupta Sm antikoru pozitif olan hasta saptanmamıştır. Literatürde çölyaklı hastalarda Sm antikorunun araştırıldığı başka bir çalışma yoktur.

Literatürde SLE ile çölyak birlikteliğini gösteren vakalar bildirilmiştir. SLE'li hastalarda %10 oranında malabsorpsiyon görülebilmektedir. Daha önceki çalışmalar SLE'li hastalarda HLA B8, HLA DR2 ve DR3 haplotiplerinin daha sık olduğunu göstermiştir. İki hastalığın benzer doku gruplarında görülmesi birlikteliği açıklayabilir (12). Bizim çalışmamızda retrospektif analizde 1 ÇH'li hastada (%3) SLE saptanmış olup, bu hastada ANA, SSA, SSB antikorları pozitif

bulunmuştur. Literatürde 335 ÇH ve 335 kontrolün tarandığı retrospektif bir analizde ÇH grubunda sadece 1 hastada (%0.2) SLE saptanmıştır (28).

Sjögren sendromu ile ÇH birlikteliği de sıkça işlenen konular arasındadır. Çölyak hastalığıyla %100'e yakın sıklıkta birlikte olan HLA DQ2 alleli, HLA DR3 ile dengesiz bağlantıda bulunabilir (linkage disequilibrium). HLA B8 ve DR3 haplotipleri Sjögren sendromlu hastalarda görülebilir. Epitelyal HLA DR antijeni Sjögrenlilerin tükürük bezlerinde ve çölyaklıların ince barsak epitelinde bulunmaktadır. Sjögren ve ÇH olan hastaların dolaşımında anti-tTG ve anti-SSA/SSB bulunabilmektedir (42). Hansen ve arkadaşları anti-SSB antikor sıklığını otoimmün tiroid hastalarında sağlıklı bireylere göre yüksek saptamış, ancak anti-SSA sıklığını farklı bulmamıştır (76). Bizim çalışmamızda SSA/SSB antikor sıklığı çölyak hastalarının %6.4'ünde(2/31) saptanmış olup gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Biz OHT'li hasta grubunda hiçbir hastada anti-SSA ve anti-SSB saptamadık. Antikor pozitifliği olan 2 hastadan biri SLE'li diğeri Sjögren sendromluydu. Patinen ve arkadaşları çölyaklı bireylerin %40'ında ağız kuruluğu tespit etmiş ve Sjögren sendromu eşlik etmese de çölyaklı hastalarda siyaladenit olabileceğini bildirmiştir (77). Bir başka çalışmada 34 Sjögrenli hastada ve 28 kişiden oluşan kontrol grubunda ÇH sıklığı araştırılmış ve Sjögren hastalarındaki ÇH sıklığı %14.7 bulunmuştur (42). Tersinden bakıldığında çölyaklılarda Sjögren sendromu sıklığı %3.3 olarak rapor edilmiş ve sağlıklı kontrollerden anlamlı şekilde yüksek olduğu belirtilmiştir (p=0.0059) (28). ÇH'li grubumuzda 1 hastada (%3) Sjögren sendromu saptandı.

SONUÇ

Çölyaklı hastalarda genetik ve çevresel faktörlere bağı olarak otoimmün hastalıkların sıklığı artmıştır. Biz çalışmamızda çölyak hastalığında diğer otoimmün hastalıklara özgü otoantikörlerin görülme sıklığının artmamış olduğunu saptadık. Çölyaklıların glutensiz diyet yapması ve hasta sayımızın az olması buna neden olmuş olabilir. Ancak çalışmamızda çölyaklılarda diğer iki gruba karşı artmış bir otoimmün hastalık sıklığı dikkatimizi çekmiştir. Bu nedenle çölyak hastalarında ek otoimmün hastalık varlığından şüphelenildiğinde sadece otoimmün antikörlere bağı kalmayıp hastanın klinik ve diğer laboratuvar yöntemleri ile incelenmesi uygun bir yaklaşımdır.

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda çölyak hastalığında sağlıklı kontroller ve otoimmün hipotiroidili hastalar ile karşılaştırmalı olarak anti-GAD, adacık hücre antikoruna (ICA), anti-TPO, anti-TG, FANA, anti-ds DNA, anti-SSA, anti-SSB, anti-Sm, AMA, ASMA, LKM sıklığını araştırmak istedik.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmaya yaş ve cinsiyet uyumlu 31 çölyak hastası, 34 otoimmün hipotiroidili ve 29 sağlıklı birey alınmıştır. Bu kişilerin kanlarından elde edilen serumlarda ELISA yöntemiyle anti-GAD, anti-SSA, anti-SSB, anti-Sm, anti-ds DNA, anti-TPO ve anti-TG; immünflorasans metoduyla AMA-LKM, ASMA, ANA ve ICA çalışıldı. Klinik bilgiler ve FT4-TSH sonuçları hasta dosyalarının retrospektif analizi ile elde edildi. Gruplara ait veriler SPSS 13.0 programında değerlendirildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmada χ^2 yöntemi kullanıldı.

Bulgular: Çölyak hastalarında anti-GAD, anti-SSA, anti-SSB, anti-Sm, anti-ds DNA, AMA-LKM, ASMA, ANA, ICA antikor sıklıkları diğer gruplarla karşılaştırıldığında farklı bulunmadı. Anti-TPO ve anti-TG pozitiflikleri otoimmün hipotiroidili hastalarda diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksek saptandı (<0.001).

Sonuç: Önceden yapılmış çalışmalarda çölyak hastalarında diğer sistemlere ait otoimmün hastalık sıklıklarının arttığı bildirilmiştir. Biz çölyak hastalarında çeşitli otoimmün hastalıklara özgü antikorların sıklığında artma saptamadık.

SUMMARY

Objective: In our study, we investigated the frequency of anti-GAD, islet cell antibody (ICA), anti-TPO, anti-TG, FANA, anti-ds DNA, anti-SSA, anti-SSB, anti-Sm, ASMA, AMA-LKM in celiac disease when compared with healthy controls and autoimmune hypothyroid patients.

Materials and Methods: Age and sex compatible 31 celiac patients, 34 autoimmune hypothyroid patients and 29 healthy subjects were included in the study. Anti-SSA, anti-SSB, anti-Sm, anti-ds DNA, anti-GAD, anti-TPO and anti-TG were studied by ELISA method and AMA-LKM, ASMA, ANA and ICA were studied by immunofluorescence method. Clinical data and the results of FT4-TSH were collected from the patients files by retrospective analyses. SPSS 13.0 program was used for the data regarding the groups, χ^2 method was used in comparison within the groups.

Results: Frequency of the anti-SSA, anti-SSB, anti-GAD, anti-Sm, anti-ds DNA, AMA-LKM, ASMA, ANA, ICA, antibodies were not significantly different in groups. Positivity of anti-TPO and anti-TG was found significantly higher (<0.001) in autoimmune hypothyroid patients compared with other groups.

Conclusion: In previous studies, increased frequency of autoimmune disease regarding other systems has been reported in celiac patients. We found that frequency of autoimmune antibodies specific for different autoimmune diseases was not higher in celiac disease.

KAYNAKLAR

- 1-Fasano A. Systemic autoimmune disorders in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006; 22: 674-79.
- 2-Dickson BC, Streutker CJ, Chetty R. Coeliac disease: an update for pathologists. *J Clin Pathol.* 2006; 59: 1008-16.
- 3-Mukamel M, Rosenbach Y, Zahavi I, Mimouni M, et al. Celiac disease associated with systemic lupus erythematosus. *Isr J Med Sci.* 1994; 30: 656-658.
- 4- Velluzzi F, Caradonna A, Boy MF, Pinna MA, et al. Thyroid and celiac disease: Clinical, serological, and echograph study. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93: 976-979.
- 5- Sategna-Guidetti C, Bruno M, Mazza E, Carlino A, et al. Autoimmune thyroid diseases and coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998; 10: 927-931.
- 6-Vitoria JC, Castano L, Rica I, Bilbao JR, et al. Association of insulin-dependent diabetes mellitus and celiac disease: A study based on serologic markers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998; 27: 47-52.
- 7- Galli-Tsinopoulou A, Nousia-Arvanitakis S, Dracoulacos D, Xefteri M, et al. Autoantibodies predicting diabetes mellitus type I in celiac disease. *Horm Res.* 1999; 52: 119-124.
- 8- Betterle C, Lazzarotto F, Spadaccino AC, Basso D, et al. Celiac disease in North Italian patients with autoimmune Addison's disease. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154: 275-9.
- 9- Volta U, De Franceschi L, Molinaro N, Cassani F, et al. Frequency and significance of anti-gliadin and anti-endomysial antibodies in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 1998; 43: 2190-2195.
- 10- Kingham JG, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: A study of relative prevalences. *Gut.* 1998; 42: 120-122.
- 11- Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1731- 43.
- 12- Rensch MJ, Szykowski R, Shaffer RT, Fink S, et al. The prevalence of celiac disease autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96: 1113-5.
- 13 -Lo W, Sano K, Lebowl B, Diamond B, Green PH. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci.* 2003; 48: 395-398.
- 14- Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease--active, silent, latent, potential. *Gut.* 1993; 34: 150-151.
- 15- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 286-292.

- 16-** Tatar G, Elsurer R, Simsek H, Balaban YH, et al. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population. *Dig Dis Sci.* 2004; 49: 1479-1484.
- 17-** Kaukinen K, Partanen J, Mäki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 695-9.
- 18-** Collin P, Kaukinen K, Valimäki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev.* 2002; 23: 464-483.
- 19-** Rodrigo L. Celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2006; 7: 6585-93.
- 20-** Dewar D, Pereira SP, Ciclitira PJ. The pathogenesis of coeliac disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004; 36: 17-24.
- 21-** 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; 102: 330-354.
- 22-** Yachha SK, Poddar U. Celiac disease in India. *Indian J Gastroenterol.* 2007; 26: 230-7.
- 23-** 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; 23: 101-4.
- 24-** Peräaho M, Kaukinen K, Mustalahti K, Vuolteenaho N, et al. Effect of an oats-containing gluten-free diet on symptoms and quality of life in coeliac disease: a randomized study. *Scand J Gastroenterol.* 2004; 39: 27-31.
- 25-** Ojetti V, Nucera G, Migneco A, Gabrielli M, et al. High prevalence of celiac disease in patients with lactose intolerance. *Digestion.* 2005; 71: 106-110.
- 26-** Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet.* 2000; 356: 203-208.
- 27-** Venture A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology.* 1999; 117: 297-303.
- 28-** Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, et al. Coeliac disease associated disorders and survival. *Gut.* 1994; 35: 1215-8.
- 29-** Reunala TL. Dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol.* 2001; 19: 728-736.
- 30-** Griffin M, Casadio R, Bergamini CM. Transglutaminases: nature's biological glues. *Biochem J* 2002; 368: 377-396.

- 31-** Aygun C, Uraz S, Damci T, Osar Z, et al. Celiac disease in an adult Turkish population with type I diabetes mellitus. *Dig Dis Sci.* 2005; 50: 1462-6.
- 32-** Collin P, Salmi J, Hallstrom O, Oksa H, et al. High frequency of coeliac disease in adult patients with type-I diabetes. *Scand J Gastroenterol.* 1989; 24: 81-4.
- 33-** Sjoberg K, Eriksson KF, Bredberg A, Wassmuth R, et al. Screening for coeliac disease in adult insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med.* 1998 ; 243: 133-40.
- 34-** Hakanen M, Luotola K, Salmi J, Laippala P, et al. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease. *Dig Dis Sci.* 2001; 46: 2631-5.
- 35-** Ansaldi N, Palmas T, Corrias A, Barbato M, et al. Autoimmune thyroid disease and celiac disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 37: 63-6.
- 36-** Volta U, Ravaglia G, Granito A, Forti P, et al. Coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis. *Digestion.* 2001; 64: 61-5.
- 37-** Zettinig G, Weissel M, Flores J, Dudczak R, et al. Dermatitis herpetiformis is associated with atrophic but not with goitrous variant of Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Clin Invest.* 2000; 30: 53-7.
- 38-** Farre C, Esteve M, Curcoy A, Cabre E, et al. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 3176-3181.
- 39-** Jacobsen MB, Fausa O, Elgjo K, Schrupf E. Hepatic lesions in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol.* 1990; 25: 656-62.
- 40-** Vajro P, Fontanella A, Mayer M, De Vincenzo A, et al. Elevated serum aminotransferase activity as an early manifestation of gluten-sensitive enteropathy. *J Pediatr.* 1993; 122: 416-9.
- 41-** Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, Molteni N, et al. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology.* 1995; 22: 833-6.
- 42-** Iltanen S, Collin P, Korpela M, Holm K, et al. Celiac disease and markers of celiac disease latency in patients with primary Sjogren's syndrome. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 1042-6.
- 43-** Davidson, A, Diamond, B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med.* 2001; 345: 340.
- 44-** Dinser R, Braun A, Jendro MC, Engel A. Increased titres of anti-nuclear antibodies do not predict the development of associated disease in the absence of initial suggestive signs and symptoms. *Scand J Rheumatol.* 2007; 36: 448-51.
- 45-** Shoenfeld Y. Introduction to autoantibodies-the smoke and the fire. *Autoimmunity.* 2005; 38: 1-2.
- 46-** Solomon, DH, Kavanaugh, AJ, Schur, PH. Evidence based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum.* 2002; 47: 434-44.
- 47-** Hahn BH. Antibodies to DNA. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1359-68.

- 48-** Migliorini P, Baldini C, Rocchi V, Bombardieri S. Anti-Sm and anti-RNP antibodies. *Autoimmunity*. 2005; 38: 47-54.
- 49-** Franceschini F, Cavazzana I. Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies. *Autoimmunity*. 2005; 38: 55-63.
- 50-** Sheldon J. Laboratory testing in autoimmune rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004; 18: 249-69.
- 51-** Reveille JD. Predictive value of autoantibodies for activity of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004; 13: 290-7.
- 52-** Bieniasz J, Wasikowa R. ICA incidence in relatives of patients with diabetes type 1. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw*. 2001; 7: 21-6.
- 53-** Pánczél P, Külkey O, Luczay A, Bornemisza B, et al. Detection of antibodies against pancreatic islet cells in clinical practice. *Orv Hetil*. 1999; 140: 2695-701.
- 54-** Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*. 2002; 48: 436-72.
- 55-** Karagüzel G, Simşek S, Değer O, Okten A. Screening of diabetes, thyroid, and celiac diseases-related autoantibodies in a sample of Turkish children with type 1 diabetes and their siblings. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; Epub ahead of print.
- 56-** Tozzoli R, Villalta D, Bizzaro N, Tonutti E, et al. Laboratory diagnosis of autoimmune thyroid disease. *Recenti Prog Med*. 2001; 92: 609-17.
- 57-** Ogawa H, Sakurami T, Imura H. Thyroglobulin-binding and anti-thyroglobulin antibody-secreting lymphocytes in human peripheral blood (author's transl). *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi*. 1980; 56: 157-63.
- 58-** Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, et al. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003; 13: 3-126.
- 59-** Talwalkar JA, Lindor KD: Primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 2003; 362: 53–61.
- 60-** Mattalia A, Quaranta S, Leung PS, Bauducci M, et al. Characterization of antimitochondrial antibodies in health adults. *Hepatology*. 1998; 27: 656-661.
- 61-** Joshi S, Cauch-Dudek K, Heathcote EJ, Lindor K, et al. Antimitochondrial antibody profiles: are they valid prognostic indicators in primary biliary cirrhosis? *Am J Gastroenterol*. 2002; 97: 999-1002.
- 62-** Holborow EJ, Hemsted EH, Mead .Smooth muscle autoantibodies in infectious mononucleosis. *Br Med J*. 1973; 3: 323-5.

- 63-** Choudhuri G, Somani SK, Baba CS, Alexander G. Autoimmune hepatitis in India: profile of an uncommon disease. *BMC Gastroenterol.* 2005 ; 5: 27.
- 64-** Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Fairfax A, Swana G, et al. Classification of smooth muscle autoantibodies detected by immunofluorescence. *J Clin Pathol.* 1976; 29: 403.
- 65-** Homberg JC ,Abauf N, Bernard O,Shamsul I, et al. Chronic active hepatitis associated with anti liver/kidney microsome antibody type 1. A second type of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 1987; 7: 1333-39.
- 66-** Bianchi FB, Muratori L. Primary and secondary autoimmunity in hepatology. *Ann Ital Med Int.* 2000; 15: 56-62.
- 67-** Pirich C, Mullner M, Sinzinger H. Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants. *J Clin Epidemiol.* 2000; 53: 623-9.
- 68-** Sategna Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, Aimo G, et al. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut.* 2001; 49: 502-5.
- 69-** da Rosa Utiyama SR, da Silva Kotze LM, Nisihara RM, Carvalho RF, et al. Spectrum of autoantibodies in celiac patients and relatives. *Dig Dis Sci.* 2001; 46: 2624-30.
- 70-** Volta U, De Franceschi L, Molinaro N, Tetta C, et al. Organ-specific autoantibodies in coeliac disease: do they represent an epiphenomenon or the expression of associated autoimmune disorders? *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1997; 29: 18-21.
- 71-** Laadhar L, Ben Hariz M, Zitouni M, Sellami-Kallel M, et al. Prevalence of diabetes-related autoantibodies in celiac disease .*Ann Endocrinol.* 2006; 67: 588-90.
- 72-** Yılmaz Ö, Atabey N, Toptaş F, Bahar İH, et al. Romatik hastalıkların tanısında antinükleer antikörlerin ve patern değerlendirilmesinin yeri ve önemi. *Ege Tıp Derg.* 1993; 32: 85-103.
- 73-** Petri M, Karlson EW, Cooper DS, Ladenson PW. Autoantibody tests in autoimmune thyroid disease: a case-control study.*J Rheumatol.* 1991; 18: 1529-31.
- 74-** Lerner A, Blank M, Lahat N, Shoenfeld Y. Increased prevalence of autoantibodies in celiac disease. *Dig Dis Sci.* 1998; 43: 723-6.
- 75-** Pedro AB, Romaldini JH, Americo C, Takei K. Association of circulating antibodies against double-stranded and single-stranded DNA with thyroid autoantibodies in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis patients.*Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006; 114: 35-8.
- 76-** Hansen BU, Ericsson UB, Henricsson V, Larsson A, et al. Autoimmune thyroiditis and primary Sjogren's syndrome: clinical and laboratory evidence of the coexistence of the two diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 1991; 9: 137-41.
- 77-** Patinen P, Aine L, Collin P, Hietanen J, et al. Oral findings in coeliac disease and Sjogren's syndrome. *Oral Dis.* 2004; 10: 330-4.

Ad/soyad	Cinsiyet	Yaş	Hastalık süresi; GKD süresi	Endomisyum antikor	Gliadin antikor	Doku biyopsisi	Anemi	OA	Atralji	İshal	Kabızlık	Karın ağrısı	Ek hastalık
Z.O.	k	39	36ay; 12 ay	IgA: 2.6 (0-10) IgG: 2.5 (0-10)	IgG: 20 (0-12) IgA: 2.9 (0-12)	Kronik lenfoplasmositer hücre artışı ile giden, villus atrofi	var Hgb:10.1 gr/dl	var	var	yok	var	var	Behçet hastalığı
Z.C	e	47	30ay; 30 ay	IgA:1.6 (<6) IgG:8(+) (<6)	yok	Hafif derecede duodenit	yok	yok	yok	var	yok	yok	
B.S.	k	50	24ay; 12 ay	IgA:185 (0-10) IgG:23 (0-10)	IgA:186 (0-12) IgG:211 (0-12)	Parsiyel villus atrofi	var Hgb:9.8 gr/dl	yok	yok	yok	var	var	AST: 80, ALT: 150
R.B.	k	48	84 ay; 84 ay	IgA: 1/10, zayıf pozitif	IgA: negatif	Orta derecede villus atrofi, hafif intraepitelyal lenfosit artışı, hafif kript hiperplazisi	var Hgb:11.2 gr/dl	var	var	var	var	var	Anaflaksi
K.A.	k	27	12ay; 12 ay	IgA:52.4 (0-10) IgG: N (0-10)	IgA:13.3 (0-12) IgG:N (0-12)	Total villus atrofi, yoğun lenfosit infiltrasyonu	var Hgb:8.3 gr/dl	yok	yok	var	var	var	
S.Y.	k	53	36ay; 18 ay	IgA:negatif	Data yok	Villuslar deforme, intraepitelyal lenfositoz(20/100), minimal kript hiperplazisi, mononükleer hücre infiltrasyonu	yok	var	var	var	var	var	Astım bronşiale
A.A	k	49	252 ay; 252 ay	IgA:+++ (1:320) IgG++ (1:100)	IgA:++ (1:160) IgG:++ (1:100)	İntraepitelyal lenfosit artışı(40/100), villus atrofi,	var Hgb:9.5 gr/dl	var	var	var	yok	var	Psöriazis

Ek-1: Çölyak hastalarının demografik ve klinik özellikleri

H.T	E	60	48ay; 48 ay	Anti endomisyum IgA: +	IgA>500 (>180, +) IgG>270 (>180, +)	Villus atrofi, kript hiperplazisi, intraepitelyal lenfosit artışı, psödostrafikasyon	var Hgb:11.8 gr/dl	yok	var	var	yok	var	
H.K	K	50	84ay; 84 ay	IgA:pozitif IgG:negatif	IgA:negatif IgG:pozitif	Villus atrofi, intraepitelyal lenfosit artışı(45/110)	var Hgb:10.5 gr/dl	yok	var	var	yok	yok	AST: 630, ALT: 730, toksik hepatit tanısı konulmuş ve biyopsi kronik hepatitle uyumlu bulunmuş.
K.T.	k	68	60ay; 60 ay	Data ya ulaşamadı	Dataya ulaşamadı	Şiddetli villus atrofi, intraepitelyal lenfosit artışı	var Hgb:5.5 gr/dl	yok	yok	var	yok	yok	
O.Ö	k	44	156 ay; 60 ay	Data ya ulaşamadı	IgA:159 (<50)	Orta dereceli lenfosit infiltrasyon, villuslarda atrofi, kriptlerde fokal hiperplazi	var Hgb:7.0 gr/dl	yok	var	var	yok	yar	Sistemik lupus eritematozus
S.Ö	e	43	24ay; 14 ay	IgA:140 (0-10) IgG: 13 (0-10)	IgA:19 (0-12) IgG:36 (0-12)	Aktif duodenit,total villus atrofi, lenfosit artışı(72/100), kript hiperplazisi	var Hgb:11.9 gr/dl	yok	yok	var	var	var	
C.G	k	38	36 ay; 36 ay	IgA:7.5 (<1.1) IgG:1.8 (<1.1)	IgA:568 (<150) IgG:711 (<150)	Total villus atrofi, intraepitelyal lenfosit(65/100) artışı,kript hiperplazisi	var Hgb: 9.5 gr/dl	yok	var	yok	var	yok	AST: 55, ALT: 67
H.T	e	18	6 ay; 6 ay	IgA:106 (0-10)	IgG:24 (0-12)	Subtotal villus atrofi, kript hiperplazisi, intraepitelyal lenfosit artışı	var Hgb:3.9 gr/dl	yok	yok	var	yok	yok	Hastanın gelişme geriliği ve hipogonadotropik hipogonadizmi var
M.D.	K	25	24 ay; 12 ay	IgA:101.18 (0-10) IgG:7.8 (0-10)	IgA:56.78 (0-12) IgG:44 (0-12)	Total ve subtotal villus atrofi,kript hiperplazisi, intraepitelyal lenfositoz,stromal lenfoplasmositer hücre artışı	yok	yok	var	var	yok	var	Sarkoidoz, sarkoidozun GIS tutulumu, santral diabetes insipidus

G.O	k	36	60 ay; 6 ay	endomisyum IgA:+	Data yok	Kronik aktif, duodenit, villus atrofisi	var Hgb:10.8 gr/dl	var	var	var	var	var	AST: 60, ALT: 65
A.G	e	51	12 ay; 12 ay	IgA: 72 (0-10) IgG:23 (0-10)	IgA:80 (0-10) IgG:101 (0-10)	Villus atrofisi, lenfoid agregat varlığı	var Hgb:10.1 gr/dl	yok	yok	yok	var	var	
P.U.	k	33	9 ay; 9 ay	Data yok. Anti tTG:8.4 (<1.0)	IgA:49.74 (<24) IgG: 2.78 (<24)	İntraepitelyal lenfositöz, subtotal villus atrofisi.	var Hgb:10.6 gr/dl	yok	var	yok	yok	yok	Sjögren sendromu AST:58, ALT: 62
V.B	e	34	48 ay; 36 ay	IgA: 6.5 (<1.1) IgG:1.8 (<1.1)	IgA:4.2 (<1.1) IgG: 4 (<1.1)	Parsiyel villus atrofisi, villuslarda kısalma küntleşme, 56/100 lenfosit artışı	var Hgb:9.6 gr/dl	yok	yok	yok	yok	yok	Dermatitis herpetiformis
A.I	e	47	36 ay; GKD'siz	IgA:+ (1/10 titrede)	IgA: 14 (<5) IgG:5 (<10)	İntraepitelyal lenfosit hücre artışı(20/100), villus atrofisi, kriptlerde distorsiyon, hiperplazi	yok	yok	yok	var	var	var	Laktöz intoleransı
N.C	k	45	24 ay; GKD'siz	IgA: 2.007 (0-10) IgG:58.061 (0-10)	IgA:3.413 (0-12) IgG:135.3 (0-12)	Kronik aktif duodenit, orta derecede villus atrofisi	var Hgb:10.6 gr/dl	var	var	var	var	var	
B.C	k	26	24 ay; 4 ay	Data yok	Data yok	İntraepitelyal lenfosit artışı, kr onik iltihabi mukoza	var Hgb:11.1 gr/dl	var	yok	var	yok	var	Dermatitis herpetiformis
S.Ö	k	40	108 ay; 60 ay	IgA:+ IgG:+	IgA:+ IgG:-	Total villus atrofisi ile seyreden kronik atrofik duodenit	var Hgb:10.1 gr/dl	yok	var	var	var	var	

M.Ö	e	33	24 ay; 24 ay	IgA: ++ IgG:+++	IgA:+ IgG:++	Antikor pozitifliklerine bakılarak diyetle başlamış, endoskopi yaptırmamış	yok	yok	var	var	yok	yok	Psikolojik yakınmalar, uyku düzensizlikleri, laktoz intoleransı
K.Ö	k	22	60 ay; 60 ay	IgA:+ IgG:+	IgA:+ IgG:+	Orta lenfosit infiltrasyonu, villus atrofişi fokal kısalma	var Hgb:11.5 gr/dl	var	var	var	var	var	
E.Ö	e	18	60 ay; 60 ay	IgA:+ IgG:+	IgA:+ IgG:+	Villus atrofişi, hafif lenfosit infiltrasyonu, kript hiperplazisi	var Hgb: 9.7 Gr/dl	var	var	var	var	var	
E.B	k	18	18 ay; 16 ay	IgA:172.9 (0-10) IgG: 31.7 (0-10)	IGA:6.7 (0-10) IGG:10.4 (0-10)	Totale yakın villus atrofişi, kript hiperplazisi intraepitelyal lenfositler (57/100)	var Hgb:7.5 gr/dl	var	var	var	yok	var	
E.C	k	28	12 ay; 6 ay	Anti T TG: 97.5 (0-15)	IgA: 5.4 (0-12) IgG: 19.9 (0-12)	Non spesifik kronik inflamasyonla uyumlu	yok	yok	var	var	yok	var	
S.K	k	28	7 ay; 7 ay	IgA:193.8 (0-12) IgG:18.1 (0-12)	IgA:193.8 (0-12) IgG:64.1 (0-12)	Total villus atrofişi, belirgin kript hiperplazisi, intraepitelyal lenfosit artışı	var Hgb:11.1 gr/dl	yok	yok	yok	yok	yok	
B.H.	k	34	18 ay; 18 ay	IgG:+1/10 titrede	IgG:136.5 (0-12)	Total villus atrofişi(marshe 3C) hafif intraepitelyal lenfosit artışı	var Hgb:10.3 gr/dl	yok	var	var	var	var	
H.S	e	37	3 ay; 3 ay	IgA:114.0 (0-12) IgG: 31.0 (0-12)	IgA:114 (0-10) IgG:31.0 (0-10)	villus atrofişi, kript hiperplazisi, intraepitelyal lenfosit artışı	var Hgb:10.8 gr/dl	yok	yok	var	yok	var	AST: 67, ALT: 56