

**T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**DAHİLİYE ANABİLİM DALI
Anabilim Dalı Başkanı
Prof.Dr.Ali DEMİR**

**HASHİMOTO TİROİDİTLİ VE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ BULUNAN
HASTALARDA
ASEMPTOMATİK ÇÖLYAK HASTALIĞI PREVELANSININ
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Elif ÇİFCİ

UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Doç .Dr. Ertuğrul KAYAÇETİN
KONYA
2009**

Uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen SÜMTF İç Hastalıkları A.B.D başkanı sayın Prof. Dr. Ali DEMİR'e; tez konumun belirlenip, araştırmalarımı yürütmemde ve sonuçlarının derlenmesinde yol gösteren sayın tez danışmanım Doç. Dr. Ertuğrul KAYAÇETİN'e; Prof.Dr.İsmet AYDOĞDU'ya, Doç.Dr.M Sait GÖNEN'e; uzmanlık tezimin yazımında desteğini esirgemeyen, yol göstericilerim olan uzm. Dr.Melih ANIL'a ve uzm. Dr. Yalçın SOLAK'a; istatistik bilgilerinin hesaplanmasında yardımcı olan uzm. Dr. Mehmet UYAR'a, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D'na mensup tüm hocalarıma ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma desteklerinden dolayı; en önemlisi tüm hayatım boyunca hep yanımda olan bana destek olup bugünlere gelmemde en çok rol sahibi olan sevgili annem, babam ve kardeşim ile güzel eşine teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Elif ÇİFCİ

İçindekiler

Kısaltmalar.....	4
Giriş.....	6
Genel bilgiler.....	8
Çölyak hastalığı.....	8
Demir eksikliği anemisi.....	26
Hashimoto tiroiditi.....	34
Materyal medot.....	40
Bulgular.....	46
Tartışma ve sonuçlar.....	50
Özet.....	60
Abstract.....	61
Kaynaklar.....	62

Kısaltmalar:

AGA:Antigliadin antikor

APC:Antijen sunan hücreler

ARA:Antiretikülin antikor

DEA: Demir Eksikliği Anemisi

DIT:Diiyodotirozin

EMA:Antiendomisyal antikor

ESPGHAN:European society of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition

GİS:Gastrointestinal sistem

HMW:High molecular weight

HT: Hashimoto Tiroiditi

İBS:İrritable barsak sendromu

İEL:İntraepitel lenfosit

IgA:Immünglobulin A

IgG:Immünglobulin G

LMW:Low molecular weight

MCH:Ortalama eritrosit konsantrasyonu

MCHC:Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu

MCV:Ortalama eritrosit hemoglobini

MIT:Monoiyoditirozin

NASPHGAN:North american society of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition

NHL:Non Hodgkin Lenfoma

PBS:Fosfat tampon salin çözültisi

RDW:Red cell distrubition width

rT3:Reverse T3

SDBK:Serum demir bağlama kapasitesi

SLE:Sistemik lupus eritematozus

sT3:Serbest T3

sT4:Serbest T4

T3:Triiyodotirozin

T4:Tetraiyodotirozin

TDBK:Total demir bağlama kapasitesi

Tgab:Tiroglobulin antikoru

t-gp-TG:Kobay doku transglutamazı

t-h-TG:Rekombinant insan doku transglutamazı

Tmab:Tiromikrozomal antikor

TSH:Tiroid stimulating hormon

TRH:Tirotropin releasing hormon

t-Tg:anti-doku transglutaminaz antikoru

Zot:Zonula occuludens toksin

ASHİMOTO TİROİDİTLİ VE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ BULUNAN HASTALARDA ASEPTOMATİK ÇÖLYAK HASTALIĞI PREVALANSININ ARAŞTIRILMASI

I) Giriş

Çölyak hastalığı, barsak villuslarının çeşitli prolaminlere karşı gösterdiği otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın bir diğer adı ise gluten enteropatisidir. Prolamin yapısındaki glukoproteinlere karşı olan alerji en fazla sıra ile buğday, çavdar ve arpada bulunmaktadır. Hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Çölyak hastalığı asemptomatik olabileceği gibi şiddetli malabsorbsiyon kliniği ile de kendini gösterebilmektedir. Çocukluk çağından itibaren geniş bir klinik tablo ile ortaya çıkmaktadır.

Çölyak hastalığının tanısında öncelikle otoantikör titrelerine bakılır. Bu antikörler antiendomisyal IgA, antiendomisyal IgG, antiigliadin IgG, antiigliadin IgA ve antitissue transglutaminazdır. Otoantikör düzeyleri pozitif olan hastaların duodenum II. kısımdan biyopsi alınır ve patolojik değerlendirme Marsh sınıflamasına göre yapılır.

Çölyak hastalığının tedavisinde glutensiz diyet verilmelidir. Diyette önemli olan hastanın hassasiyet gösterebileceği tahıllardan uzak durmasıdır. Diyetten çıkarılan besinler; buğday, arpa, yulaf, çavdar, ırmik, malt ve bunların nişastaları, hidrolize sebze, bitki proteinleri ve bunlardan yapılmış sirkeler, soya sosu, değişik aroma ve kıvam artırıcılar ve bütün bunlardan yapılmış ürünlerdir. Çölyak hastalığının tedavisinde ayrıca dikkat edilmesi gereken ikinci bir nokta malabsorbsiyona bağlı komplikasyonların tedavi edilmesidir.

Hashimoto tiroiditi tiroid bezinin otoimmün bir hastalığıdır. Tiroid bezinin yıkımı ile seyretmektedir. Programlı hücre ölümü tiroid bezinin destrüksiyonunda önemli rol oynamaktadır. Tiroid bezinde yaygın lenfositik infiltrasyon göze çarpmaktadır. Baskılayıcı T lenfosit hücrelerindeki bozukluk sonucunda tiroid bezi mikrozomal ve tiroglobulin antijenlerine karşı antikörler üretilmektedir. Hastalığın başlangıcında antitiroglobulin antikörleri belirgin olarak yüksektir. Tirotropin engelleyici antikörlerin varlığı ise tiroid stimulating hormon (TSH) reseptörüne bağlanmasını bloke etmektedir. Hashimoto tiroiditi sıklıkla başka otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterir. Hastaların laboratuvar bulgularında TSH, tiromikrozomal

antikoru ve tiroglobulin antikoru yüksektir; buna karşılık serbest T3 ve serbest T4 değerleri düşüktür. Tiroid ultrasonografisinde tiroid bezi parankimi heterojendir. Hastaların bir kısmı subklinik hipotiroidi veya ötiroidi ile başvururlar. Hashimoto tiroiditinin Çölyak hastalığı ile bağlantılı olduğu, bu bağlantının her iki hastalığın da otoimmün zeminde gelişmesiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir.

Bu çalışmada ele alınacak bir diğer hastalık ise demir eksikliği anemisidir. Demir eksikliğini, demir eksikliği anemisinden ayrı ele almak gerekmektedir. Bazı hastalarda vücut demir düzeylerini gösteren laboratuvar değerleri demir eksikliğini göstermesine rağmen anemi görülmeyebilir. Demir eksikliğinin nedenleri arasında diyetle bağlı faktörler, artmış demir ihtiyacı, kan kaybı ve azalmış demir emilimi sayılabilir. Demir eksikliği anemisinin kliniği diğer anemilerdeki gibidir. Sıklıkla hastalarda yorgunluk, efor dispnesi ve baş dönmesi mevcuttur. Ayrıca demir eksikliği anemisine özgü kaşık tırnak, glossit, angüler stomatit, pika, özofagus cepleri veya darlıklarına bağlı disfaji de bu klinik tabloya eklenebilir.

Demir eksikliği anemisinde MCV(ortalama eritrosit hacmi) hastalığın erken dönemlerinde normaldir. Hastalık ilerledikçe çevresel kan yaymasında hipokromi ve mikrositoz artar. Demir eksikliğinde önce kemik iliğindeki demir depoları tükenir bunu takiben hemoglobin ve MCV düşüşü görülür. Serum demir düzeyi, ferritin ve hemoglobin değerleri düşer. Serum demir bağlama kapasitesi hastalarda yüksek veya normal bulunabilmektedir. Tedavide oral yoldan demir verilmesi en ucuz ve en kolay yoldur. Eğer hastalarda demir malabsorbsiyonu varsa veya oral demir tedavisi, yan etkileri nedeniyle tolere edilemez ise intravenöz yoldan demir tedavisi yapılabilmektedir.

Bu çalışmanın amacı, her ikisi de otoimmün birer hastalık olan Hashimoto tiroiditi ve çölyak hastalığının birlikte görülme sıklığı ile çölyak hastalığının bir komplikasyonu olarak kabul edilen demir eksikliği anemisinin birlikteliğini saptamaktır. Çölyak hastalığı yönünden asemptomatik olan hastalarda tanı koymanın ve tarama yapmanın önemi bulgular üzerinden tartışılacaktır.

II) Genel Bilgiler

II-1:Çölyak Hastalığı

Çölyak Hastalığı buğday, arpa ve çavdar gibi tahıllarda bulunan gluten veya glutenle ilişkili protein alımından sonra gelişen, malabsorpsiyon ile seyreden otoimmün bir hastalıktır(1). Doğuştan gelen yatkınlık ve çevresel koşulların etkileşimi ile ortaya çıkmaktadır(2). Önceden yalnızca çocukluk çağında ortaya çıkan ve nadir görülen bir hastalık olarak bilinirken, günümüzde her yaşta teşhis edilebilen ve sık görülen bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Glutensiz katı bir diyetten sonra klinik ve histolojik düzelme görülürken, yeniden gluten alınırsa klinik tablo tekrarlamaktadır(1,3). Histopatolojisinde ince barsak mukozasında intraepitelyal lenfosit artışı, kript hiperplazisi, villus atrofisi ile karakterize değişiklikler görülür. Tanıda gliadin antikor (AGA), endomisyum antikor (EMA) ve doku transglutaminazı (tTG) antikorlarının pozitif olması ve bu antikorların glutensiz diyetle kaybolması önemlidir. Bu laboratuvar bulgularına karşın çoğu hastanın kliniği atipik veya sessiz seyirlidir(3).

II-1-a) Tarihçe:

Hastalık ilk kez 2.yüzyılda Kapadokya'lı Arataeus tarafından tanımlanmıştır. Sprue terimi ise 18. yüzyılda hastalarda görülen ağız lezyonlarının Hollanda dilinde aftöz hastalık anlamına gelen 'spruw' kelimesinden köken almaktadır(1). Samuel Gee ise ilk kez 1888'de hastalığın geniş bir yaş yelpazesinde görülebileceğini ve diyetle ilişkisi olabileceğini belirtmiştir(4). II. Dünya Savaşında ekmeklerde tahıl kullanımı azalınca çölyak hastalığı olan çocuklarda klinik düzelme olmuş ve bu çocuklarda savaş bitip normal hayata geçilmesiyle semptomların yeniden başladığı görülmüştür(5). 1950'de Dicke hastalığın patogenezinde çavdarın da rolü olduğunu göstermiştir(6). 1953'de Von De Kremer hastalığın nedeninin buğdaydaki glutene bağlı olduğunu ortaya koymuştur. 1954'de ise Paulley çölyak hastalarında karakteristik intestinal lezyonları tanımlamıştır. Son 10-15 yılda genetik, immünolojik ve moleküler çalışmalardaki ilerlemeler nedeniyle çölyak hastalığının patogenezinin aydınlatacak gelişmeler olmuştur. 1986'da Howell ve arkadaşları çölyak hastalığının spesifik HLA klas DQ II haplotipleri ile ilişkisi olduğunu tespit etmişlerdir. 1997'de Dieterich çölyak otoantijeni araştırmasında doku transglutaminaz enzimi üzerine dikkatleri çekmiştir(5).

II-1-b) Prevalans:

Çölyak hastalığı, çoğunlukla beyaz ırkta görülür. Her ne kadar hastalık Hindistan ve Pakistan’lılarda belgelenmiş olsa da, Afrika ırkları, Japonlar ve Çinliler arasında nadir görüldüğü ya da olmadığı varsayılır. Çölyak hastalığı prevalansı coğrafi değişiklikler göstermektedir. Batı Avrupada yüksek prevalans bildirilmesine karşın diğer Avrupa ülkelerinde düşük prevalans bildirilmektedir(5). Amerika Birleşik Devletler halkının büyük çoğunluğunun Avrupa kökenli olmasına karşın çölyak hastalığının sık görülmemesi şaşırtıcıdır(7). Sık görülmemesi nedeniyle Amerika Birleşik Devletler’inde çölyak hastalığının prevalansı ve insidansına ilişkin kesin bilgi bulunmamaktadır.

Önceleri çölyak hastalığının oldukça seyrek olduğu ve prevalansının 1:1000 ile 1:8000 arasında olduğu düşünülürdü. Daha sonraları ise serolojik, genetik ve moleküler tanı yöntemlerinin gelişmesi hastalığın prevalansının daha sık olduğunu göstermiştir(5). Ancak tüm bu gelişmelere karşın halen hastaların çoğunluğunun minimal semptomlara sahip olması veya asemptomatik olması nedeniyle birçok hastaya tanı konulamamakta ve hastalığın gerçek prevalansı bilinmemektedir(1). Güncel çalışmalarla çölyak hastalığının batı toplumlarındaki prevalansı 1:250 ve 1:67 arasında belirlenmiştir(8).

II-1-c) Etiyopatogenez:

Günümüzde etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, çölyak hastalığı olan bireylerin doğuştan genetik bir yatkınlığa sahip olduğu ve bunun uygun çevresel koşullar altında hastalığa dönüştüğü kabul edilmektedir(9). Glutenin alkol-solübl fraksiyonu gliadin ve onun subünitleri antijenik yapıdan sorumlu yapılardır. Adenoviruslerin bazı şuşları ile hastaların bu antijenik yapı ile benzerlik göstermesi hastalardaki çevresel faktörleri desteklemektedir(10).

Çölyak hastalığı, hem çevresel (gluten, secalin, hordein ve avanın), hem de genetik faktörlerin (MHC genleri) etkili olduğu multifaktöriyel bir hastalıktır. Yapılan açılım analizleri çölyak hastalarının birinci dereceden akrabalarının %10-15, HLA benzer kardeşlerinin %30-50 , monozigotik ikizlerinin ise %70-100 oranında bu hastalığa yakalanma riski taşıdığını ortaya koymuştur. Hastalığın oluşumunda rol oynayan gen ya da lokusların bulunmasına yönelik genetik çalışmalara göre HLADQII haplotipinin hastalıkla önemli bir ilişkisi olduğu görülmüştür(9). HLADQII haplotipi ile çölyak hastalığı arasındaki sıkı ilişki bilimsel olarak ortaya konmuş olsa da, bu lokus ancak hastaların %40 kadarını açıklamakta ve bu bulgu da çölyak hastalığında rol alan başka lokuslarında varlığını gündeme getirmektedir. Bu lokusların bulunması için değişik topluluklarda bağıntı analizi ve aday gen yöntemleri uygulanarak genom analizleri

yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda LMP, TAP ve CTLA-4 gibi lokusların da bu hastalık üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir. Ancak değişik topluluklarda yapılan çalışmaların çelişkili sonuçlarda verdiği unutulmamalıdır(9).

Çölyak hastalığının patolojisinde önemli bir yer tutan gluten, buğday ve diğer tahıllarda bulunan bir protein olup, alkolde çözülebilen prolamin kısmıyla hastalığa yol açmaktadır. Gliadinde bulunan glutamin ve prolinden zengin peptid yapıları gluten toksisitesinden sorumludur(6,11).

Çölyak hastalığında tahılların toksisitesi tablo 1’de gösterilmiştir(6).

Tablo 1: çölyak hastalığındaki patolojik prolaminler

TAHİL	PROLAMİN	İÇERİK	TOKSİSİTE
Buğday	Gliadin	%36 G,%17-23 P	+++
Arpa	Hordein	%36 G,%17-23 P	++
Çavdar	Sekalin	%36 G,%17-23 P	++
Yulaf	Avenin	Yüksek G , Düşük P	+
Mısır	Zein	Düşük G -	
Pirinç	?	Düşük G -	
G:glutamin P: prolamin			

Prolin artıklarının pozisyonu, tahıl proteinlerinin bu hastalardaki toksisitesinde ve patogeneizde önemli rol oynamaktadır(12). Gliadinler düşük pH’daki elektroferezde α , β , γ ve ω olmak üzere dört gruba ayrılmaktadır. α , β ve γ gliadinlerde zincirler arasında disülfid bağı varken, ω gliadinleri sistein içermedikleri için disülfid bağına sahip değildirler. Gluteninler sodyumdodeklisulfat-poliacrilamid gel elektroforezindeki hareketlerine göre yüksek molekül ağırlıklı (High molecular weight =HMW) ve düşük moleküler ağırlıklı (Low molecular weight =LMW) olmak üzere alt gruplara ayrılır. Aminoasit dizilimlerine göre de prolaminler, sülfürden zengin, sülfürden fakir ve orta derecede sülfür içerenler olmak üzere 3 gruba ayrılır. HMW gluteninler ve ω gliadinler sülfürden fakir prolaminleri yansıtırken, α , β ve γ sülfürden zengindir(13). Bu proteinlerin hepsi çölyak hastalarında değişik ölçülerde toksik etki göstermektedir.

Çölyak hastalığı otoimmün komponenti olan T-hücre ile ilişkili inflamatuvar bir hastalıktır(5). Hücrel ve humoral immünitinin aşırı uyarılması sonucunda mukoza hasarı

olmaktadır. Patogenezde ilk ortaya çıkan glutene karşı artan aşırı geçirgenliktir. Gliadin ve/veya diğer peptidlerin henüz açıklanamamış bir mekanizma ile intestinal bariyerden geçerek antijen sunan hücrelerin (APC) bulunduğu barsak mukozasının lamina propria bölümüne ulaştığı gösterilmiştir. Burada zonulin adı verilen bir proteinin etkili olduğu ileri sürülmüştür. Fizyolojik koşullarda barsak epiteli makromoleküllere geçirgen değildir. Çölyak hastalığında ise parasellüler alana geçişte artış vardır. Son yayınlarda, zonulinin 'tight junction' geçirgenliğinden sorumlu olduğu ve çölyak hastalığının akut döneminde yapısının bozulmasının geçirgenlikteki artışa neden olduğu bildirilmektedir. Gliadin antijeninin zonulinin yüzey reseptörüne bağlanması sonucunda protein kinaz C'nin aktive olduğu ve 'tight junction'ın yapısal proteinleri ile bağlantılı olan ve epitelyal geçirgenliği düzenlediği düşünülen hücre içi aktin filamentlerin polimerizasyonunu arttırdığı gösterilmiştir(6,14,15). Zonula occludens olarak da bilinen tight junctionların barsak geçirgenliğini nasıl düzenlediğine dair dolaylı kanıtlar *Vibrio cholerae* ait bir enterotoksin olan zonula occludens toksininin (zot) tetiklediği intrasellüler olayların aydınlatılması ile elde edilmiştir(16,17). Benzer bir olayın tight junctionların fizyolojik koşullara adapte olmasında söz konusu olabileceği düşüncesinden hareketle zot'un fonksiyonel ve immünolojik olarak yakın benzerlik taşıyan endojen bir ligandın etkilerini taklit ettiği ileri sürülmüştür. Ve sonuçta ökaryotik analogu olan zonulin keşfedilmiştir. Zonulinin etkisi ile tight junctionlar açılır. Oluşan hidrostatik basınç farkları doğrultusunda ise su lümene sızar(18,19). Barsak epitel geçirgenliğindeki bu artışın çölyak hastalığının diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilmesinin de nedeni olduğu düşünülmektedir(6).

Çölyak hastalığı patolojisindeki diğer önemli bir özellik de epiteldeki lenfosit infiltrasyonudur. Bu infiltrasyonun midede (lenfositik gastrit) ve kolonda (lenfositik kolit) gösterilmesi, intraepitelyal T hücre infiltrasyonunun gastrointestinal sistemin tüm bölümlerini etkilediğini göstermektedir. İntestinal epitelde CD8 T lenfositler, lamina propiada ise CD4 T lenfositler bu reaksiyonda rol oynamaktadır(5). İntraepitel lenfositlerin %90'dan fazlası CD8, %10'dan azı ise CD4'tür(6). Lamina propriadaki doku transglutaminaz enzimi, (+) yüklü glutaminleri deaminasyona uğratarak, (-) yüklü glutaminik asit parçacıklarına ayırmaktadır. Bunlar da antijen sunan hücre (APC) yüzeyinde bulunan HLA DQII/DQVIII lokuslarına artmış affinite ile bağlanır. Bu lokusların gliadin ile bağlanması sonucunda CD4 T lenfositleri aktive olup interferon gama salgılamakta ve intestinal mukoza hasarı başlamaktadır(5).

Matriks proteinleri ile sitokinlerin üretimi yoluyla mukozal yıkıma neden olan otoimmün reaksiyonların başladığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(6,20,21). Teda-

vi edilmemiş çölyak hastalarında humoral immünitinin de uyarıldığı tespit edilmiştir. Bu hastaların barsak mukozalarında IgA sekrete eden plazma hücrelerinin sayısındaki artış dikkat çekmektedir(22). Bununla birlikte mukozal IgM üretimi de önemli derecede artmıştır ve sitokinlerin uyardığı epitel hücrelerinin sekretuar komponentlerinin aktifleştiği de gösterilmiştir. Ayrıca gliadinin tetiklediği ekstrasellüler matriksin nonkollajenöz proteinlerine karşı antikor üretimi ile retükülün antikorlar (ARA) ve endomisial antikorlar (EMA) önemli ölçüde artmaktadır(6,23).

II-1-d) Klinik:

Çölyak hastalığı kliniği geniş bir spektruma sahiptir. Çocuklarda sıklıkla gastrointestinal yakınmalar ön planda iken erişkinlerde klinik daha siliktir ve gastrointestinal sistem dışı bulgular ön plandadır(24). Çölyak hastalığı sıklıkla proksimal ince barsağı tutan bir hastalık olmasına karşın bazı kişilerde tüm barsağı da tutabilmektedir. İnce barsağın proksimal tutulumu; sıklıkla demir, folik asit, kalsiyum, yağda eriyen vitaminlerin emilimini bozacağı için demir eksikliği anemisi, folat eksikliği ve azalmış kemik mineral dansitesi ile sonuçlanmaktadır(6). Hastalarda beraberinde sekonder laktaz eksikliği de olabilmektedir(24).

Semptomlar herhangi bir yaşta başlayabilmektedir. Semptomların başlangıç yaşı bebeklik dönemden 4.dekada kadar uzayabilir. Çölyak hastalığı çok uzun yıllar belirtisiz seyredebileceği gibi malabsorbsiyona bağlı çok ağır bir tablo ile de karşımıza çıkabilmektedir. Sessiz kliniği ve atipik prezentasyonu ile birçok hastada çölyak hastalığı tanısı gözden kaçmaktadır. Bu nedenle hastalık bir buzdağına benzetilmektedir. Klinisyenin çok dikkatli olması ile birçok hasta asemptomatik ve/veya latent fazda iken yakalanabilmektedir.

Klinik tablo 3 forma ayrılmaktadır.

- 1) Klasik form : Hastaların günde 3-5 kez olan ince barsak tipi ishali vardır. İshalle birlikte gaz, abdominal şişkinlik, ağrı gibi semptomlar da görülür(10). Serolojileri pozitifdir. Barsak biyopsilerinde mukoza hasarı çeşitli derecelerde mevcuttur(25).
- 2) Atipik (silent/sessiz) form: Gastrointestinal bulgular silik veya yoktur. Buna karşılık gastrointestinal sistem dışı bulguları ön plandadır(10). Hastaların serolojisi ve barsak mukoza bulguları pozitifdir(25).
- 3) Asemptomatik form: Hastaların semptomu yoktur. Sadece seroloji ve barsak mukoza bulguları pozitifdir(10).

Bir başka sınıflama ise Prof. Dr. Sema Aydoğdu'nun ölyak hastalığı tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar yazısında karşımıza çıkmaktadır. Ivor D.Hill'in makalesinden alıntı yaptığı sınıflama ise:

1. 'Silent' (sessiz) hastalarda klinik herhangi bir bulgu olmamakla birlikte, tipik ince barsak mukoza değışiklikleri saptanmaktadır. Hastalar GİS dışı bulgularla başvurmaktadır.
2. 'Semptomatik' (aktif) hastalar; pozitif serolojik test ve hasta mukoza taşırlar. Bu grup hastalar semptomatiktir. GİS dışı bulguları da vardır.
3. 'Latent' (gizli) ölyak hastaları ise negatif serolojik test ve normal mukoza göstermekle birlikte zaman içerisinde glutenli diyetle mukozal hasar geliştirebilmektedirler. İlerisi için riskli hasta grubudur(25).

Çölyak hastalığı olan çocuklarda büyüme geriliğinin eşlik ettiği kronik, kontrol edilemeyen ve nedeni bulunamayan diyare, kronik yinelenen karın ağrısı, karın şişliği, kusma, daha az sıklıkta da konstipasyon en önemli gastrointestinal sistem yakınmalarıdır(25).

İnfanlarda ise tanı kolay konmaktadır. Tipik hikaye kusmanın beraberinde görüldüğü veya görülmeyen hayatın 1. veya 2. yılında tahılların gıdalara eklenmesi ile belirgin hale geçen steatorenin bulunmasıdır. Kramp tarzında bir karın ağrısı olmakta ve çocukta gelişme geriliği, irritabilite, apati, hipotoni, kas güçsüzlüğü ve abdominal distansiyon gelişmektedir. Gastrointestinal bulgular silik olsa bile gluten sensitivitesi olasılığı yüksek etnik kökeni veya gelişme geriliği olan tüm çocuklarda ölyak hastalığı düşünölmeli ve tarama testleri ile araştırılmalıdır(26). İlk yapılan çalışmalar anne sütü ile beslenmenin kliniği geciktirdiğini gösterse de, yeni çalışmalar anne sütü veya glutenli gıdaların diyete eklenmesinin semptomların ortaya çıkışını etkilemediğini düşöndürmektedir(27). Beslenme yetersizliği ve anemi, daha büyük çocuklardaki başlangıç belirtileridir(26). Erken tanı sayesinde rikets gelişimi artık bir komplikasyon olmaktan çıkmıştır. Çoğu birey adölesan çağda spontan remisyona girmektedir. 2. dekatta ise ölyak hastalığı daha seyrek olarak görölmektedir(1).

Erişkinlerde ise klinik daha çok ekstragastrointestinal bulgularla ortaya çıkmaktadır. İşhal ve kilo kaybı daha az iken anemi, osteoporoz gibi bulgular daha belirgindir.

Gastrointestinal bulguların bulunduğu erişkinlerde çocuklardaki gibi diyare, steatore, gaz ve kilo kaybı görölebilmektedir. Ancak farklı olarak diyare epizodiktir ve gece veya sabah erken diyaresi vardır. Günde 10'dan fazla dışkılama olabilmektedir. Dışkıda yağ oranı yüksek olduğu için suda yüzer tarzdadır ve rengi sıklıkla açık gridir. Hastalık proksimal ince barsakta sınırlı olduğu durumlarda steatore görölmeyebi-

lir(26). Hastalar şişkinlik ve karında rahatsızlık hissi nedeniyle yanlışlıkla irritable barsak sendromu olarak değerlendirilebilmektedir. Kilo kaybı ise lezyonun kapladığı alana ve ciddiyetine göre değişmektedir. Lezyonun ciddiyetine göre elektrolit ve vitamin malabsorbsiyon kliniği de ortaya çıkabilmektedir(26).

Çölyak hastalığındaki ekstragastrointestinal bulgular daha geniş bir yelpazede yer almaktadır. Hayati organları tutan ve nutrisyonel malabsorbsiyona bağlı olan semptomlar ağırlıktadır. Bu klinik yelpaze anemi semptomlarını, osteopenik kemik hastalığını, nörolojik semptomları veya menstruasyon anomalilerini kapsamaktadır(26).

Çölyak hastalığı olan bireylerde malabsorbsiyona bağlı klasik semptomlar arasında hastanın zayıf olması sayılmaktadır. Ancak Çölyak hastalarında Aşırı kilo: prevalans, klinik özellikler ve glutensiz diyetin etkileri isimli çalışmada Dickey W. ve arkadaşları 10 yıl boyunca izledikleri 371 çölyak hastasını retrospektif olarak incelediklerinde 143'ünün aşırı kilolu olduğunu tespit etmişlerdir. Hastaların 10 yıllık süreçte glutensiz diyetle verdikleri yanıt incelendiğinde; glutensiz diyetle uyan hastaların %81'inin 2 yıl sonra kilo aldığını, bunların %82'sinin tanı anında aşırı kilolu olan gruptan olduğu saptanmıştır. Çalışmada diyetten glutenin çıkarılması ile aşırı kiloluların bile kilo alması, potansiyel morbidite sebebi olduğu ve standart glutensiz diyetin hastaya göre modifiye edilmesi öngörülmüştür. Ayrıca aşırı kilolu hastalarda da çölyak hastalığının atipik formu karşımıza çıkabilmektedir(28).

Anemi, proksimal ileumda emilimin bozulmasıyla ortaya çıkan folat ve demir eksikliğine bağlıdır. Şiddetli ileal tutulumu olanlarda bu duruma vitamin B12 eksikliği de eklenmektedir(29). Demir eksikliği anemisi glutensiz diyet ile kolaylıkla düzelebilmektedir (1).

İntestinal K vitamini emiliminin bozulması durumunda, hastalarda hemoraji görülebilmektedir. Bu hastalarda hemoraji; hematüri, vaginal kanama, gastrointestinal kanama, deri ve mukoza kanamaları şeklinde kendini göstermektedir (26).

Tedavi edilmeyen hastalarda kemik mineral dansitesi daima düşüktür ve hastaların %25'inde osteoporoz vardır. İdiyopatik osteoporozlu hastaların ise %12'sinde anti-gliseril fosfat fosfatidil transferaz antikorları pozitif olarak bulunmaktadır(30). Bu durumun nedeni yağda eriyen vitaminlerin emiliminin bozulmasına bağlı gelişen vitamin D eksikliğidir. Bir diğer neden ise inefektif kalsiyum transportuna bağlı kalsiyum emiliminin bozulması sonucu osteopenik kemik hastalığı gelişimidir(31). Semptomatik hastalarda görülen kemik hastalıklarının kliniği daha şiddetlidir. Özellikle alt ekstremite, kalça ve pelviste olmak üzere kemik ağrıları görülür. Kalsiyum ve magnezyum eksikliği, parestezi ve hatta tetanilere neden olabilmektedir. Fickling ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada

Çölyak hastalarında patolojik kırıkların nadir olduğu düşünülmektedir(32). Uzun süreli kalsiyum malabsorbsiyonun bir diğer sonucu ise sekonder hiperparatiroidizm gelişmesidir(1).

Nörolojik bulgular şiddetli hastalıkta ortaya çıkabilir ancak patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Semptomlar içinde ataksi en sık görülenidir. Ataksinin serebellum, spinal kordun posterior kolumunun ve periferik sinirlerin hasarı sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu durum gluten ataksisi terimi ile açıklanmaktadır(26). Duyu kaybının yanı sıra kas güçsüzlüğü ve parestezi de görülebilmektedir. Periferik nöropati ve ataksinin herhangi bir vitamin malabsorbsiyonu ile ilişkili olduğu saptanmamıştır ve glutenin kesilmesine karşın düzelme olmamıştır. Çölyak hastalığının kompleks parsiyel epilepsi ve bilateral parietookipital kalsifikasyon ile ilişkisi de bilinmektedir. Gelişen epilepsinin patogenezi bilinmemekte, ancak diyete erken başlamakla epilepsi prognozunun daha iyi olduğu düşünülmektedir(26). Hastaların bir kısmında huzursuzluk ve depresyon gibi psikiyatrik semptomlar bulunabilmekte ve bu semptomlar glutensiz diyet tedavisi ile düzelmektedir(33).

Çölyak hastalığı birçok otoimmün hastalıkla birliktelik göstermektedir. Bu durum HLA haplotiplerinin benzer olması ile açıklanmaktadır(25).

Diabetes Mellitus (DM) Tip I'in ve otoimmün tiroiditin çölyak hastalığı ile birlikteliği özellik arzemektedir. DM tip I hastaların %8'inden fazlasının ince barsak biyopsisinde çölyak hastalığına özgül değişiklikler tespit edilmiştir. Çölyak hastalığı ile birlikteliği gösterilen diğer otoimmün hastalıklar; otoimmün tiroidit, irritabl barsak hastalığı, otoimmün hepatit, otoimmün kolanjit, otoimmün anemi, trombositopeni, nötropeni, Addison hastalığı, alopesi, sarkoidoz, dermatitis herpetiformis, SLE, infertilite, Sjögren sendromu, polimiyozitis, primer bilier siroz ve sklerozan kolanjitis örnek gösterilmektedir(6).

Çölyak hastalığında yeni tanı alan bireylerin %50'sinde gastrointestinal sistem dışı bulgular görülür. Gastrointestinal sistem dışı bulgular içinde en sık rastlanılan dermatitis herpetiformisdir. Gluten için hedef organın deri olduğu özel bir durumdur. Dermatitis herpetiformis özellikle ekstremitelerin dış yüzlerinde simetrik olarak oluşan yoğun kaşıntılı papüloveziküler lezyonlardır. Bu hastalarda hiçbir gastrointestinal sistem yakınması olmamasına karşın, ince barsakta Marsh sınıflamasına göre evre I lezyonlar görülmektedir. Tanı normal görünüşlü deri alanından alınan biyopsi örneğinde immünflöresan yöntemle IgA'nın granüler depolanmasının gösterilmesi ile konulmaktadır(6). Dermatitis herpetiformis, izole serum IgA eksikliği, Turner sendromu, Williams sendromu gibi durumlarda çölyak hastalığının görülme sıklığında belirgin

artış vardır(25). Down sendromunda ise çölyak hastalığı prevalansı %4–16 olarak bildirilmektedir. Tanı anında bu hastaların çoğu yine asemptomatiktir(6).

Ayrıca IgA nefropatili ve serebellar ataksili hastaların bir kısmında glutenin diyetten çıkarılması ile bulguların kaybolduğu da bildirilmiştir. Çölyak hastalığı olan bireylerin yaklaşık %3'ünde selektif IgA eksikliği tespit edilmiştir. Bu oran genel popülasyona göre 15 kat fazladır(6). İrritable barsak sendromu ile çölyak hastalığı birlikteliği sık görülmektedir. İrritable barsak sendromu insidansının yüksek olduğu düşünüldüğünde bu hastaların çölyak hastalığı açısından taranması çölyak hastalığı tanısı sıklığını arttıracaktır(5). Sanders ve arkadaşları irritable barsak sendromu olan 300 hastanın 66'sında transglutaminaz pozitifliği bulurken bu hastaların 14'ünde biyopsi ile çölyak hastalığı tespit etmişlerdir(34). Benzer şekilde bir başka çalışmada O'Leary ve arkadaşları 150 çölyak hastasının 30'unda irritable barsak sendromu tespit etmişlerdir(35). Diğer bir çalışmada ise özofajit ve dispepsi ile çölyak hastalığı arasındaki ilişki araştırılmış ancak anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir(36). Bununla beraber Çakır ve arkadaşlarının 2007'de yayınlanan çalışmasında, 71 çölyak hastası ile aynı dönem içinde kliniğe başvuran kronik karın ağrısı, kusma ve gastrointestinal kanaması olan 229 hastaya endoskopi yapılmış ve çölyak hastalığında reflü özofajit sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir(37).

Çölyak hastalığı ile malignite ilişkisi de araştırılan konulardan biri olmuştur. Yapılan bir çalışmada, 381 çölyak hastasının 19 yıllık takibinde 43 hastada malignite tespit edilmiştir. Bu 43 hastanın 27'sinde malignite çölyak hastalığı tanısından önce, 7 tanesinde çölyak hastalığı ile yaklaşık eş zamanlı tanı anında, 9 tanesinde ise çölyak hastalığı tanısından sonra tespit edilmiştir. 27 malignensinin 9 tanesi NHL, 4 tanesi ince barsak, 3 tanesi kolon, 3 tanesi meme, 3 tanesi özofagus, 5 tanesi akciğer kanseri olarak bildirilmiştir. Çalışmaya göre çölyak hastalığında malignite riskinin normal topluma göre arttığı, hastaların ise en sık non hodgin lenfoma riski altında olduğu belirlenmiştir. Malignite gelişen hastaların çoğunluğunda önceden çölyak hastalığı tanısı olmadığı için erken tanının önemi ve böylece malignite riskinin azaltılabileceği vurgulanmıştır(38).

II-1-e) Tanı:

Çölyak hastalığı tanısında 3 önemli aşama vardır: Çölyak hastalığından şüphelenilmesi, testlerle gösterilmesi ve patolojik tanı ile kesinleştirilmesidir.

20 yıl öncesine kadar genel kanı hastalığın gastrointestinal semptomlarla giden tek formu olduğu yönündeydi. Çölyak hastalığının tanısı çocukluk çağında katı gıdalara geçme ile başlayan kronik ishal, abdominal şişkinlik ve kilo kaybı üzerine kurulu semptomların araştırılması üzerineydi(39). Tanı için glukoz tolerans testi, D-xylose testi, ve fekal yağ testi gibi nonspesifik testler yapılmaktaydı(39).

Ancak 1969'da ESPGHAN (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)'ın çölyak hastalığı için hazırladığı kılavuzla yaklaşım değişti(39). Bu kılavuza göre:

- i. Glutenli diyet sırasında anormal mukoza,
- ii. Glutensiz diyetle mukozada iyileşme,
- iii. Tekrar gluten verilince mukozada kötüleşme görülmesi tanı için önem kazandı.

1990 'da yapılan araştırmalar doğrultusunda ESPGHAN kriterleri değiştirildi. Buna göre :

1. Biyopside anormal mukozanın gösterilmesi
2. Glutensiz diyetle semptomların kaybolması
3. Asemptomatik hastalarda mukozanın düzeldiğinin gösterilmesi için 2. biyopsinin alınması gerektiği vurgulandı.

Yine geçtiğimiz 20 yıl içinde çeşitli serolojik testler geliştirilmiş ve hastalığın heterojen formları olduğu görülmüştür. Hastalığın analizi için geliştirilen serolojik testlerin başlıcaları ise gliadin, endomisyum antikoru ve doku transglutamaz antikoru olmuştur(39). NASPHGAN serolojik testler negatif gelse bile semptomatik çocuklara biyopsi yapılmasını önermektedir. Çölyak hastalığında klinikle birlikte serolojik testler ve biyopsi kesin tanıya yol göstermektedir(26).

Serolojik testler klinikte, ön testlerde muhtemelen Çölyak Sprue hastalığı olduğundan şüphelenilen, glutensiz diyetle düzelmeye gösteren hastaların değerlendirilmesinde ve asemptomatik hastaların taranmasında kullanılır. Çölyak Sprue şüphesi düşük olan hastalarda hem IgA EMA hem de IgA tTG negatifse yüksek oranda hastalığın olmadığı düşünülür ve ince barsak biyopsisine gerek duyulmayabilir.

Tanıda IgA EMA en yüksek kesinliğe sahiptir ancak IgA anti-tTG testinden daha pahalı ve daha az yaygınlıkta bulunur. AGA testleri tanıda daha az doğruluğa sahiptir (1). Çünkü IgA EMA ve IgA anti-tTG testlerinin spesifitesi çok yüksektir, pozitif prediktif değerleri düşük riskli popülasyonda bile yüksektir. Bunun aksine IgA ve IgG

AGA'nın spesifitesi düşüktür ve düşük riskli popülasyonda düşük bir pozitif prediktif değere sahiptir(26).

AGA testinin pozitif veya negatif sonucu ince barsak biyopsisi ihtiyacını ortadan kaldırmamaktadır. Çünkü AGA testleri yüksek oranda yanlış pozitifliğe sahiptir. IgA AGA halen glutensiz diyetle tedavi edilen hastaların takibinde en çok kullanılan testtir(40).

Klinik tanıda kullanılan antikorlardan IgA EMA ve IGA tTG antikorları temel olarak doku transglutaminazı hedef alırken; IgA AGA ve IgG AGA'nın ise hedefi gliadindir(26). EMA'lar bağ dokuyu çevreleyen düz kas hücrelerine bağlanmaktadır. Serum IgA EMA, endomisyuma bağlanarak ve indirek immünfloresanla karakteristik boyanma paterni göstermektedir(26). Tedavi edilmemiş hastalarda IgA EMA % 90 veya daha fazla sensitivite ve yaklaşık % 100 spesifisiteye sahiptir. Glutensiz diyetle antikor seviyeleri düşmektedir. Tedavi edilen hastalarda antikor seviyeleri sıklıkla negatifleşmektedir(41). IgA EMA serolojik testi glutensiz diyet uygulayan hastalarda genellikle 6-12 ay sonra negatifleşmektedir(42).

Anti-doku transglutaminaz antikorunun hedef antijeni ise doku glutaminazıdır(26). IgA anti tTG'in Çölyak hastalığı tanısında oldukça sensitif ve spesifik olduğu kanıtlanmıştır. Bir çalışmada Çölyak hastalığı olduğu biyopsi ile kanıtlanmış hastaların % 98'inde anti-tTG bulunurken; kontrol vakalarında bu oran % 5 olarak saptanmıştır(43). Testlerde kullanılan doku transglutaminazının rekombinant insan doku transglutaminazı (t-h-TG) ve kobay doku transglutaminazı (t-gp-TG) olmak üzere iki tipi vardır. T-TG IgA, erişkin ve çocuklarda benzer oranlarda yüksek sensitivite (%92-100) ve spesifisite (%91-100) taşıdığından günümüzün en etkin serolojik işaretleyicisidir(5).

Bazı çalışmalarda ise insan t-TG'sinin spesifitesi ve sensitivitesinin yüksekliğinden dolayı, asemptomatik veya semptomatik çölyak hastalarında başlangıç testi olarak kullanılabilceği, sonuç pozitif ise ikinci basamak olarak EMA'ya bakılabileceği ve bu testinde pozitif olması halinde tanıyı doğrulamak için biyopsi yapılması önerilmektedir(5).

Çölyak hastalığı düşünülen tüm hastalarda tanı, duodenum ikinci veya üçüncü kısmından alınan biyopsi ile kesinleştirilmelidir(5). Biyopsi gastroskopi ile alınmaktadır ve gastroskopik bulgular arasında duodenal katlantıların azalması, taraklaşma, mukozal düzleşme ve mozaik görünüm vardır(26). Daha az sıklıkta ise vaskülarite artışı ve mukozal nodülerite görülebilmektedir. Mukoza frajildir. Ancak bu bulguların hiçbiri çölyak için spesifik ya da sensitif değildir. Tanı biyopsinin histopatolojik ince-

lenmesi ile konulmaktadır(26). Her gün değişik endikasyonlar nedeni ile pek çok gastroskopik işlem yapılmaktadır. Çölyak hastalığının diğer gastrointestinal sistem hastalıklarla olan ilişkisi göz önünde bulundurularak gastroskopi sırasında rutin biyopsi önerilmektedir ve Amerika'da rutin gastroskopilerin %76'sında duodenal biyopsi alınmaktadır(44).

Çölyak hastalığında gastroskopik olarak alınan barsak örneklerinde gözlenen histopatolojik değişiklikler aşağıda özetlenmiştir.

A) Enterositler

Normal barsak villusu yapısı gözlenen hastalarda enterositler de normal görünümde olabilirken, çölyak hastalığının ileri evrelerinde düz bir mukoza ile küboidal, bazofilik ve vakuollü epitel hücreleri görülebilir(45).

B) Kript hiperplazisi

Çölyak hastalığında seyri sırasında görülen ilk yapısal değişiklik kript hiperplazisidir. Başlangıçta uzamış kriptler normal görünümlü villuslarla kaplıdır, daha sonra hastalık daha da ilerlediğinde villuslar kısalır ve kaybolarak düz bir mukoza görünümü ortaya çıkabilir. Kript hiperplazisinin mesenşimal hücreler ve intraepitelyal lenfositlerden salınan hepatosit büyüme faktörü ve keratinosit büyüme faktörü ile tetiklenebileceği bildirilmektedir. Hastalığın ileri dönemlerinde kollegenaz ve stromalizin gibi matriks metalloproteinlerinin de villüs atrofisinin oluşmasında rolü olduğu düşünölmektedir(45).

C) Villus atrofisi

Çölyak hastalığındaki duodenal ve jejunal histopatolojik bulgular temelde villus atrofisine dayanmaktadır. Villus atrofisi mikroskop ile kolayca belirlenebilen aşık bir özelliktir. Villus atrofisi şiddetli çölyak hastalığının göstergesidir. Villus atrofisindeki evrelendirme halen tartışmalıdır.

Oberhuber aşağıda özetlenen evrelendirmeyi önermektedir.

1. 'Hafif' villus atrofisinde az veya orta derecede kısalmış villuslar vardır.
2. 'Belirgin' villus atrofisinde görülebilen ancak oldukça kısa villuslar vardır.
3. 'Düz mukoza yada total' villus atrofisinde villuslar görülmez ve tamamen düz bir yüzey vardır(45).

Çölyak hastalığında histopatolojik bulguların sınıflandırılmasında daha çok Modifiye Marsh sınıflaması tercih edilmektedir.

Modifiye Marsh sınıflaması evreleri aşağıda özetlenmiştir:

Evre 0: Pre-infiltratif evre olarak bilinmektedir. Mukoza normal görünümündedir. Çok az miktarda intraepitelyal lenfosit gözlenir. 100 enterosite 40 dan az lenfosit düşer. İnce barsak mukozasında villus / kript oranı 3/1 ve üzerindedir(46).

Evre 1: İnfiltratif lezyonların olduğu evredir. Normal mukoza görünümündeki epitel villuslarında küçük lenfosit infiltrasyonu vardır(46). Diyete cevap veren çölyak hastalığı tanısı alan bireylerin %25'i Evre 1'dedir. Takipte bu bireylerin %15'inin villuslarının düzleştiği görülmüştür. İntraepitel lenfosit oranı 8–10 lenfositte birdir(47). Evre 1'de her 100 enterosite karşın 30'dan fazla lenfosit mevcuttur(5). Her 100 epitel hücresi için 60 ile 168 lenfosit görülür(45). Villuslar ve kriptler normaldir(48).

Evre 2: Hiperplazik lezyonların görüldüğü evredir. Kript hiperplazisi ve intraepitel lenfositler tarafından infiltre edilen epitelin görüldüğü mukoza ile karakterizedir(46). Orta dozda gluten ile bu lezyon indüklenebilmektedir(49). Villüsler hafif kısalmış ve küntleşmiştir. Kriptler bu kaybı kompanse etmek için hipertrofiye uğramıştır ve hafif yükselmiştir. Çölyak hastalığı açısından herhangi bir kesinlik taşımamaktadır ancak serolojik pozitiflik (EMA, tTG) ile birlikte tanı koydurucu özellik taşımaktadır(5). Gluteniz diyeti düzenli almayan hastalarda ya da hastalığın henüz tam anlamıyla gelişmediği bireylerde saptanabilir(45).

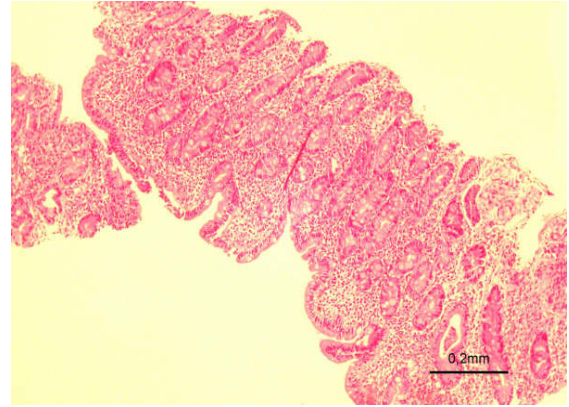
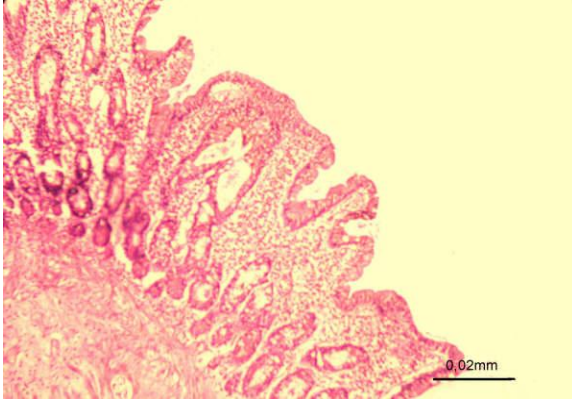
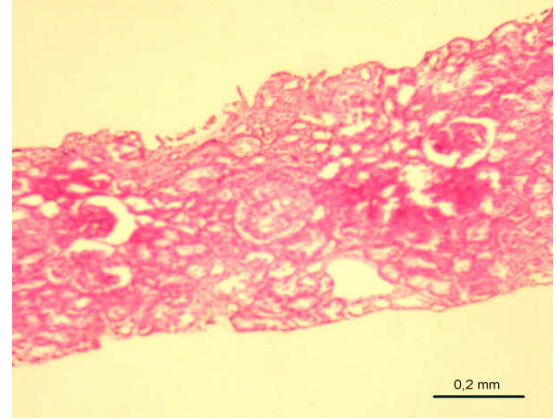
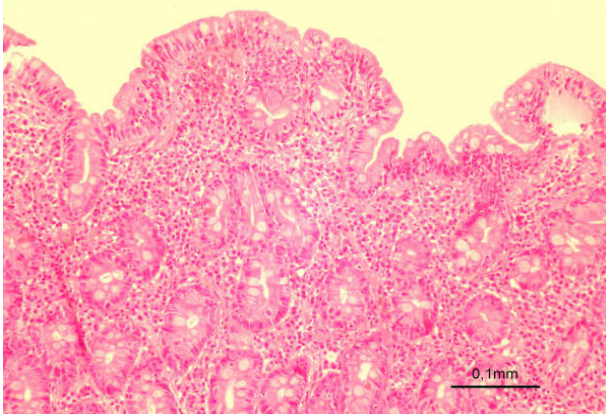
Evre 3: Destruktif lezyonların olduğu evredir. Mukoza düzleşir ve lenfosit infiltrasyonu belirginleşir(46). Bu evrede mukoza, kript hiperplazisi ve lamina propiyada lenfosit infiltrasyonu ve ödem vardır. Bu patolojik görünüm çölyak hastalığı için karakteristiktir. Ancak intraepitel lenfosit infiltrasyonu ve villus atrofisi glutene bağlı olmayabilir, bu nedenle diğer olası nedenlerin de araştırılması gerekir(48). Seropozitiflik çölyak hastalığı şüphesini artırmaktadır. Bu aşamada tanısal sorun varlığı halinde HLA tipleri de değerlendirilerek karara varılmalıdır(5).

Evre 3 kendi arasında evre IIIA, IIIB, IIIC olarak da ayrılmaktadır. Buna göre :

- **evre IIIA** da parsiyel (hafif) villöz atrofi,
- **evre IIIB** de subtotal (belirgin) villöz atrofi,
- **evre IIIC** de total villöz atrofi (düz mukoza) vardır.

Evre 4: Düz mukoza, normal kript yüksekliği ve normal intraepitel lenfosit sayısı ile karakterizedir, çok nadir hipoplastik lezyonlar görülebilir. Aşırı zayıf çocuklarda

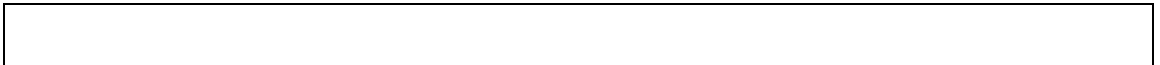
bulunan Kwashiorkor malnutrisyonuyla paralel özellikler gösteren lezyonların olduğu evre olarak kabul edilmektedir. Bir diğer görüş ise evre 4'ün sebebi bilinmeyen, geri dönüşü olmayan bir lezyon olduğudur(45).

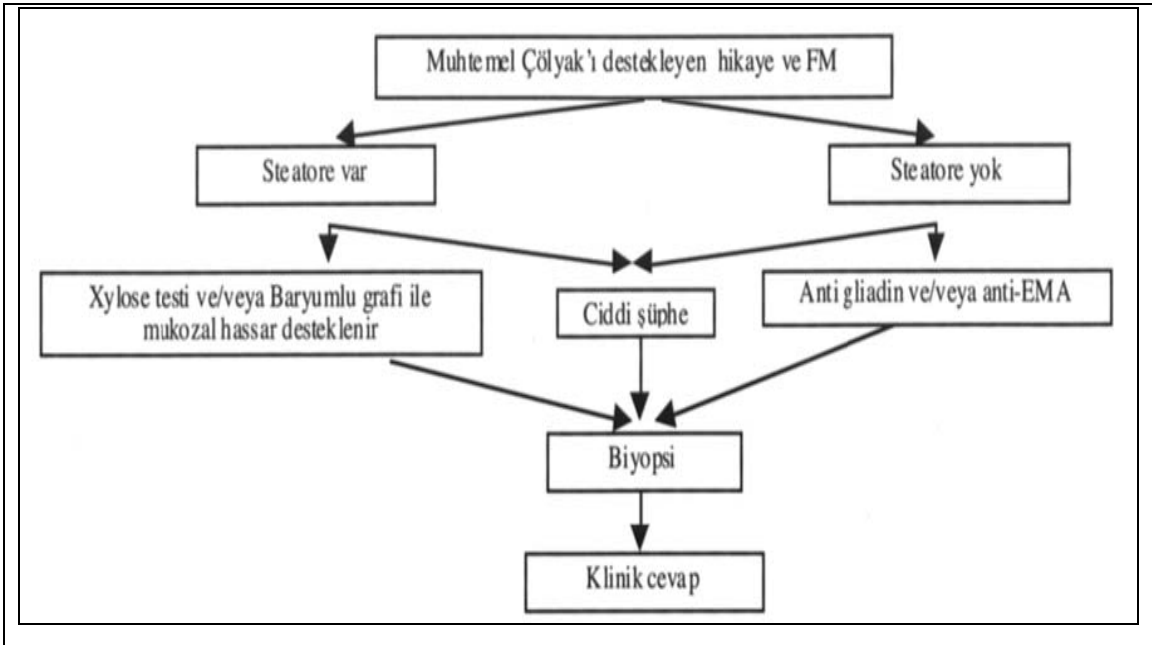


Resim 1-2-3-4: Olguların bazılarının patolojik incelemedeki mikroskopik fotoğrafları

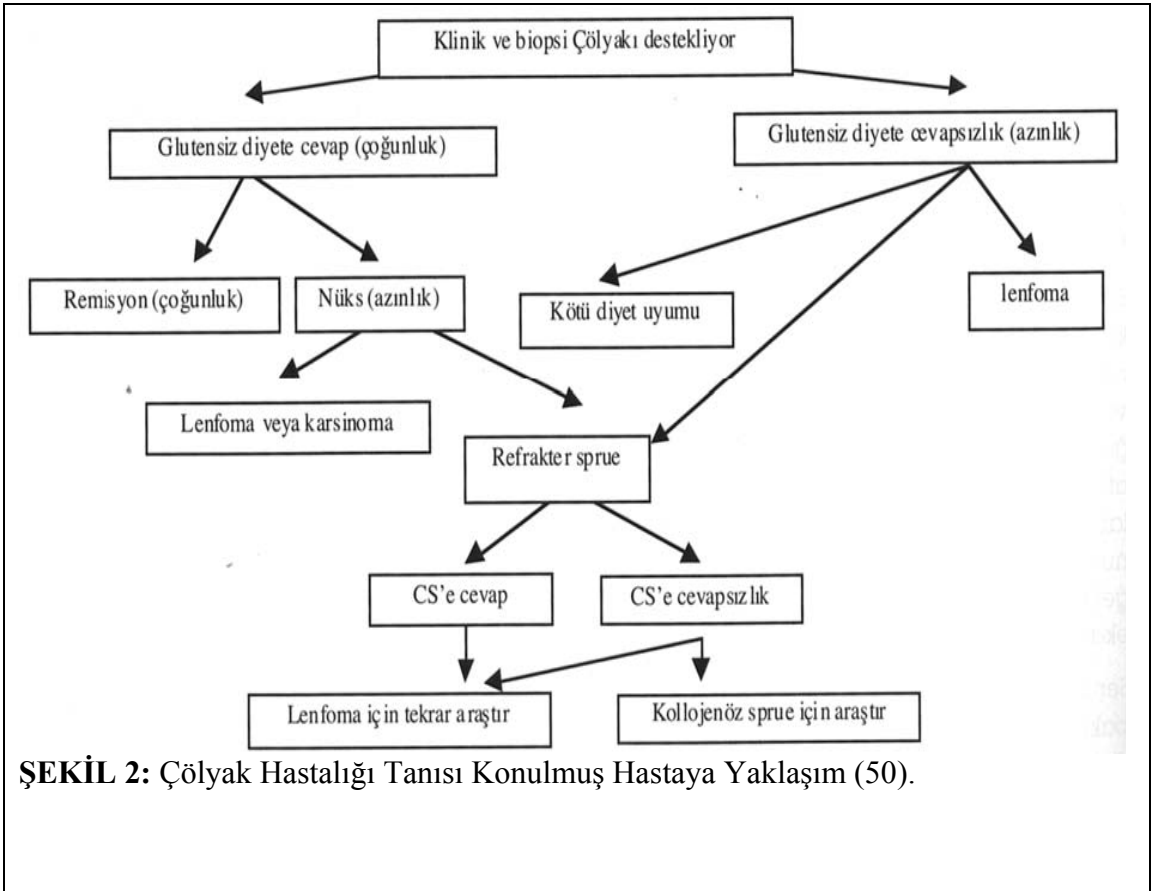
Tüm bu bulgulara ek olarak lamina propria da lenfosit, plazma hücresi, eosinofil infiltrasyonu, goblet hücre kaybı, enterositlerde mitotik aktivitenin artışı da eşlik edebilir(25).

Muhtemel çölyak hastasına yaklaşım ve Çölyak hastalığı tanısı almış hastaya yaklaşım şekil 1ve şekil 2de gösterilmiştir(50).





ŞEKİL 1: Muhtemel Çölyak Hastasına Yaklaşım (50)



ŞEKİL 2: Çölyak Hastalığı Tanısı Konulmuş Hastaya Yaklaşım (50).

Refrakter Çölyak hastalığı 6 aylık gluten tedavisine cevap vermeyen semptomatik hastaları içerir. Bu hastalarda glutensiz diyetle rağmen villöz atrofi devam eder. Bu hastalarda da villöz atrofi yapabilecek diğer hastalıkların (disakkaridaz yetersizliği, pankreatik yetersizlik, bakteriyel over growth, mikroskopik kolit vb.) araştırılması gerekir(51). Refrakter Çölyak hastalığı yetişkinler arasında sık görülmesine karşın çocuklarda oldukça nadirdir(1).

Bir diğer ender görülen durum ise kollajenöz Çölyak hastalığıdır. Bu bireyler önceleri Çölyak hastalığı ile uyumlu semptomlara ve biyopsi bulgularına sahip olabilir; ancak semptomları glutensiz diyetle cevap vermez ve zamanla lamina propriyada yoğun kolajen birikmesi emici epitelyumun hemen altında meydana gelir. Çölyak hastalığı ve mikroskobik kolit (lenfositik ve kollajenöz kolit) arasında ayırıcı tanıya gidilmelidir(1).

II-1-f) Tedavisi :

Çölyak hastalığının tek tedavisi glutenden arındırılmış diyetdir. Diyetle yer alacak besinler süt, yoğurt, peynir ve pirinç, pirinç unu ile yapılmış sütlü tatlılar, her türlü et yemekleri, sebze yumurta ve omletler, pirinç ve pirinç unu konmuş tatlılar, bal, marmelat, pekmez, patates, sebze çorbaları, mısır, soya içeren tahıllı yemekler, kek ve çörekler, meyve sularıdır. Diyetle olmaması gereken besinler ise; buğday unu konmuş tatlılar, bulgur konmuş yemekler, irmik unu, şehriye, yufkadan yapılan yemekler, börekler, gluten içeren çikolatalar, bozadır(52). Bir çok yiyecek, içecek ve ilaçlarda gluten bulunabilir çünkü gluten yiyecek endüstrisinde sıkılaştırıcı ve stabilize edici olarak kullanılmaktadır(5).

Gerçekte gluten içeren hububatların diyetten tamamen çıkarılması pek çok hasta için zordur. Glutensiz diyet pahalıdır ve gluten gıda endüstrisinde çok geniş yer alan maddedir. Çünkü buğday unu pek çok gıda içinde bulunmaktadır. Diyetle uyum zor olduğu için, hastalığın tanısı tedaviye başlamadan önce net koyulmalıdır (5).

Hastalar glutensiz bir diyetle başladıktan sonra birkaç hafta içerisinde iyileşmektedir. Tam klinik düzelmeye ulaşılması haftalar alabildiği halde, hastaların çoğunda 48 saat içerisinde semptomatik iyileşme görülmektedir. Enterosit yüksekliğindeki artış glutenin kesilmesinden sonraki birkaç hafta içerisinde belirginleştiği halde villüslerin normale dönmesi epey zaman alabilmektedir. Değişiklikler 2 hatta 3 ay boyunca tekrar biyopsi yapıldığında belli olmayabilir. Bazı hastalarda, histolojik iyileşme 2 yıla kadar çıkabilir, bu yavaş ve kısmi iyileşmenin ana sebebi glutene istem dışı maruz kalmaktır. Çocuklarda normale dönüş çok yaygın olduğu halde, glutensiz diyetle devam eden yetişkinlerin yaklaşık % 50'sinde biyopsiler sadece kısmi iyileşme göstermekte; daha az zarar görmüş distal bağırsak maksimal olarak zarar görmüş proksimal bağırsaktan daha çabuk iyileşmektedir(1).

Pink ve arkadaşlarının 1962de Lancette yayınlanan çalışmalarında; glutensiz diyet alan hastalarda normale yakın düzelmeyi 2 hafta içinde gözlemlemişler. %30 hastada diyetle cevap alınamamış ve bu olgularda da lenfoma ve pankreatik yetmezlik tespit

edilmiştir(53). Histolojik iyileşme daha uzun sürmektedir ancak glutensiz diyete rağmen 2 yıla kadar histolojik iyileşme görülmeyen olgularda villöz atrofi yapan diğer sebepler araştırılmalıdır(53,54).

Laboratuvar çalışmaları kortikosteroidlerin çölyak hastalarında glutenin zararlı etkilerini önlediğini göstermiştir. Anti-inflamatuvar etkilerinin yanı sıra kortikosteroidler su ve sodyumun mukozal taşınmasında yerel olarak faydalı etkiye sahip olabilmektedir. Çölyak hastalığı kortikosteroidlerle tedavi edilebilmesine rağmen, tedavi durdurulduğunda etkisi nadiren devam etmektedir. Bundan dolayı kortikosteroidler çölyak hastalığının rutin tedavisinde kullanılmayabilir fakat ciddi ishal, su kaybı, kilo kaybı, asidoz, hipokalsemi ve hipoproteinemi ile karakterize akut çölyak krizi olan ciddi derecede hasta bireylerde kullanılmaktadır. Bu bireyler glutensiz diyet etkisini gösterene kadar kısa süreli kortikostereoidlerden fayda sağlayabilmektedir. Kortikosteroid tedavisi refrakter Çölyak hastalığında da gerekli olabilmektedir. Hastalığı kontrol altında tutmak için günlük 10 mg prednizolon veya daha fazlası gerekliyse kortikosteroid dışında azatiyoprin veya 6-merkaptopürin de kullanılabilir. Siklosporin tedavisinin refrakter çölyak hastalığı benzeri hastalığı olan nadir kişilerde hayat kurtarıcı olduğu bildirilmesine ve kortikosteroid direncinin tersine dönmesiyle sonuçlanabilmesine rağmen, yararları hala kanıtlanmamıştır(1). Refrakter çölyak hastalığında glutensiz diyete yanıtın zayıf veya hiç olmaması parenteral beslenme, steroid, azotioprin ve siklosporin kullanılmasını endike kılmaktadır (7).

Gillet ve arkadaşları, refrakter Çölyak hastalığı olan ve immünosupresif tedaviye cevap vermeyen hastalarda TNF alfa antikoru (infliximab) tedavisinin oldukça etkin olduğunu bildirmiştir(55).

Brar ve arkadaşları ise refrakter çölyak hastalığında budesonidin ilk başlangıç tedavide kullanımını önermişlerdir. 29 refrakter çölyak hastasının yüzde 76'sı budesonide cevap vermiştir ve yan etki izlenmemiştir. Bu çalışmada diğer immünsüpresan ajanların da eklenmesiyle yüksek cevap oranlarına ulaşılmıştır. Budesonidin tam etkisinin değerlendirilebilmesi için prospektif plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır(56).

II-1-g) Destekleyici Tedavi:

Ciddi Çölyak hastalığı olan bireylerde glutensiz diyete ek olarak malabsorpsiyonun sebep olduğu nutrisyonel eksikliklerin düzeltilmesi gerekmektedir. Anemisi olan hastalar demir ve folat tedavisi almalıdırlar. Nadiren vitamin B12 tedavisi gerekir.

Purpurası, ekimozu ve kanaması olan hastalarda protrombin zamanında uzama olabilir ve vitamin K verilmesi gerekebilir. Şiddetli diyare ve dehidratasyonu olan hastalar intravenöz sıvı ve elektrolit desteğine ihtiyaç duyarlar. Hipokalsemili ve klinik ve radyolojik olarak osteopenik kemik hastalığı aşık olan hastalara 2-3g/gün kalsiyum ve oral vitamin D verilmesine ihtiyaç vardır. Çölyak hastalığının komplikasyonu olarak gelişen osteopenik kemik hastalığı üzerinde bifosfanatların rolüne ait veri bulunmamaktadır(26).

Yeni tanı konmuş, klinik olarak malabsorbsiyonu belirgin olan hastalarda vitamin A, tiamin, riboflavin, niasin, pridoksin, vitamin C ve E'den oluşan multivitamin preparatların kullanılması uygun olur. İntestinal absorpsiyon normale döndükten sonra uzun süreli vitamin desteğine gerek duyulmamaktadır(57).

Çölyak hastalığı olan hastalarda mortalite oranları normal topluma göre 1.9-3.8 kat daha fazladır. Mortalite genellikle daha sonra gelişen maligniteler sonucu ortaya çıkmaktadır(58).

Corrao ve arkadaşları 1072 erişkin çölyak hastasını ve 3384 birinci derece akrabalarını takip etmişlerdir. Bu prospektif cohort çalışmada ana ölüm nedeni Non Hodgkin lenfoma olarak tespit edilmiştir. Çalışmada standartize mortalite oranı kullanılmış ve glutensiz diyet yapanlarda mortalite oranı 0.5 iken yapmayanlarda bu oran 6.0 olarak tespit edilmiştir. Çalışma, standartize mortalite oranı artışını tanı yetersizliğine ve diyet alımındaki yetersizliğe bağlamıştır(58).

II-II) DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Demir eksikliği klinik tıpta en sık rastlanılan durumlardan biridir. Amerika'da yapılan çalışmalarda; erişkin kadınların %14'ünde, erkeklerin %5'inde serum demiri düşük saptanmıştır. Benzer çalışmalarda kadınların %4-6'sıyla, erkeklerin %3'ünde demir eksikliğine bağlı anemi (DEA) bulunmuştur. Günümüzde dünya nüfusunun %10-30'unda demir eksikliği olduğu tahmin edilmektedir(59).

Anemi, prevalansı gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre yüksektir. Bu oran DSÖ'ye göre, Avrupa'da %14, Türkiye'de %25'tir(60).

Vücuttaki demirin %60'ı eritrositlerde bulunmaktadır. Eritrositlerin yaşam süresinin 4 ay olduğu düşünülürse, sürekli eritropoez ile ilişkili günde yaklaşık 30 mg demir gerekmektedir. Demir vücuda iki şekilde sağlanmaktadır.

1) Gıdalar ile: Gıdalarla alınan demirden 0,5-2mg/gün barsaktan emilmektedir.

2) Vücuttaki demirin yeniden kullanımı ile (61).

Demir eksikliği ve demir eksikliğine bağlı anemi eş anlamlı değildir. Pek çok insanda demir depo değerleri normalden düşük olmakla birlikte anemi yoktur. Anemi, demir eksikliğinin geç bir bulgusudur. Anemi, kemik iliği demir depolarının tamamen boşalmasından sonra ortaya çıkar. Ancak MCV (Ortalama eritrosit hacmi [mean corpuscular volume = MCV]) normalin altına inmeden önce periferik kan yaymasında mikrositer eritrositler görülebilir. Mikrositozun yokluğu demir eksikliği anemisini dışlamaz(59).

Demir eksikliği varlığında; ortalama eritrosit hacmini gösteren MCV değeri 80 femtolitrenin altına düştüğünde hücre mikrositik ve her bir eritrosite düşen ortalama hemoglobulin konsantrasyonunu gösteren MCHC değeri de 31 g/dL altına indiğinde hücre hipokromik hal alır(62). Demir eksikliğinin gelişmesi uzun bir süreç olduğu için erken dönemlerde hücreler normokrom -normositer olabilir. Bu gelişim evreleri tablo 2'de gösterilmiştir(62).

Tablo 2: Demir eksikliğinin gelişim evreleri

	Normal Dönem	Prelatent Dönem	Latent Dönem	Demir eks. Erken Dönem	Demir eks. Geç dönem
İlik demiri	N	↓	-	-	-

Serum ferritini	N	↓	<12	<12	<12
Transferin saturasyonu	N	N	<16	<16	<16
Eritrosit serbest protoporfirin	N	N	↑	↑↑	↑
Hemoglobulin	N	N	N	8-14	<8
MCV	N	N	N	N, ↓	↓
Epityel değişim	N	-	-	-	+

II-2-a) Demir metabolizması:

Bir erişkinin vücutu ortalama 3-5 g demir içerir ve bunun 2/3'ü de hemoglobinin içindedir. Demir vücutta fonksiyonel ve depo demiri olarak 2 major grupta bulunur. Depo demiri 0.3-1.5 g arasındadır. Normal bir diyetteki demirden alınabilecek maksimum biyoyararlılık 4 mg/gün olarak belirtilmektedir. Demir absorpsiyonu başlıca duodenum ve üst jejunum bölgesinde hem ya da ferro şeklinde olmaktadır, bu bölgenin asidik ortamı ferro (iki değerli) halindeki demirin emilimine yardımcıdır(62). Demirin emiliminin regülasyonu mukozanın yapısı, demir depolarının durumu ve eritropoetin salınımının kontrolü altındadır(61). Demirin "Hem" şekli ise gastrik asiditeden ve gıda içeriğinden etkilenmeden emilir. Demir depoları ile demir emilimi arasında ters orantı bulunmaktadır. Ferrik (3 değerlikli) demir ise ancak mide asiti ile 2 değerli ferro haline indirgendikten sonra emilebilir(62).

Ferrik demir pH>2 olan ortamda çözünmemektedir ve biyoyararlanımı söz konusu olamamaktadır. Bu nedenle ferrik demir midede çözünür halde iken duodenumda pH yükseleceğinden uygun şelasyon yapacak ajan yoksa çökmektedir. Askorbik asit, sitrat ve diğeri organik asitler ferrik demir ile çözünür şelatlar oluştururken fitat, tannat, ve fosfatlar ise dönüşümsüz şelatlar oluşturmaktadır(61).

Total veya subtotal gastrektomi varlığında ve hızlı barsak geçişlerinde emilim bozuklukları olabilir. Günde yaklaşık 1 mg demir idrar, dışkı, ter, cilt ve gastrointestinal sistemden dökülen hücrelerle kaybedilir. Menstrüel aylık kayıp ayrıca bir 20 mg ek gerektirir, gebelik içinde 500-1000 mg bir artmış gereksinim olur(62).

Total demir bağlama kapasitesi (TDBK) transferrinin indirekt ölçümüdür ve demirin bağlanacağı miktarı gösterir. Plazmada normalde bulunan total demir miktarı 3

mg'dır. Depo demir bölgelerinden plazma ile iliğe taşınan günlük demir miktarı da 20-30 mg'dır. Demirin normal değerleri laboratuarlara göre farklılıklar gösterse de sınırları 70-200 µg/dL ve TDBK'nın da kadın ve erkek için normal değerleri sırasıyla 240-435'dir(62).

Transferrin saturasyonu %20-45 arasında normal kabul edilir. Transferrin saturasyonunun %5'in altında olması ise hemen daima demir eksikliği anemisine işaret etmektedir. Transferrin bir beta-1-globulin olup majör demir taşıma proteindir ve 1/3'ü ferrik demir ile saturedir(62). Transferrin saturasyonunun %15'in altına inmesi halinde normal eritropoez sürdürülemez ve hem sentezi sürdürüldüğü halde hem'e demir katılamamaktadır. Bu durumda protoporfirin birikmektedir(61).

Serum ferritini başlıca intraselüler demir depo proteindir ama az miktarda plazmada da bulunabilmektedir. Çoğu kez serum miktarı ile tüm demir deposu arasında uyum vardır. Serum ferritini ayrıca bir akut faz reaktandır. Serum ferritininin demir eksikliğine işaret eden değeri < 10-12 µg/dL'dir. Serum ferritini hipotiroidi ve C vitamini eksikliğinde de demir eksikliği kadar belirgin olmamakla beraber düşük bulunabilir(62).

II-2-b) Demir eksikliğinin nedenleri:

Demir eksikliğinin erişkin erkeklerde en sık, erişkin kadınlarda ise ikinci sıklıkta görülen sebebi sindirim sisteminden olan kayıplardır(59). Erişkin kadınlardaki demir eksikliğinin en sık nedeni ise adet kanamalarıdır. Bir adet döneminde ortalama olarak 35 ml (20-80ml arasında değişmekte) kan kaybedilmektedir(59).

Demir eksikliği temel olarak 3 nedenle oluşur; yetersiz demir alımı, demir malabsorpsiyonu veya emilenden fazla demirin kaybedilmesi.

1. Artmış Gereksinim

Gebelik,süt verme ve süt çocukluğu dönemlerinde görülür.

Her gebelik yaklaşık 500-700 mg ek demir ihtiyacına neden olur; kan hacmini arttırmak için ek olarak 450 mg demir ihtiyacı doğmaktadır. Ortalama olarak gebelik süresince günde 2,5 mg demir emilimine ihtiyaç vardır(59).

2. Artmış Demir Kaybı sistemlere göre özetlenecek olursa

• Üreme Sistemi

Menoraji-metroraji, intrauterin kontraseptif araçlar nedeniyle

• Sindirim Sistemi

Kanama, özofajit, özofagus varisleri, eroziv özofajit, hiatal herni, peptik ülser,inflamatuvar barsak hastalığı, hemoroidler, mide ve barsak kanserleri, herediter anjiyodisplazi, hemorajik telenjiyektaz(Rendu-Osler-Weber Send.), salisilat ve non-

steroidal antiinflamatuvar ilaçların kullanımı, divertikülozis, ülseratif kolit ve parazitözler (ankilostomiazis, flistosomiazis, trikurazis) nedeniyle

• Üriner Sistem

Kronik böbrek yetersizliği, hemodializ, hemoglobinüri ve paroksizmal gece hemoglobinürisi nedeniyle

• Kronik Kan Verenler (Donörler)

Her bir unite kan 250 mg demir içermektedir. Donörler serum ferritin değerleri ile kontrol edilmelidirler.

• Hemostaz Bozuklukları

• Solunum Sistemi

İdiyopatik pulmoner fibrozis, iyi işlemeyen yapay kalp kapağı, idiyopatik pulmoner hemosideroz, koşucu anemisi nedeniyle

3. Yetersiz Demir Alımı

• Besinsel

Vejetaryen diyet ve yaşlılık

• Emilim bozuklukları

Aklorhidri, mide cerrahisi, çölyak hastalığı varlığında Emilim bozuklukları görülür(59).

II-2-c) Klinik:

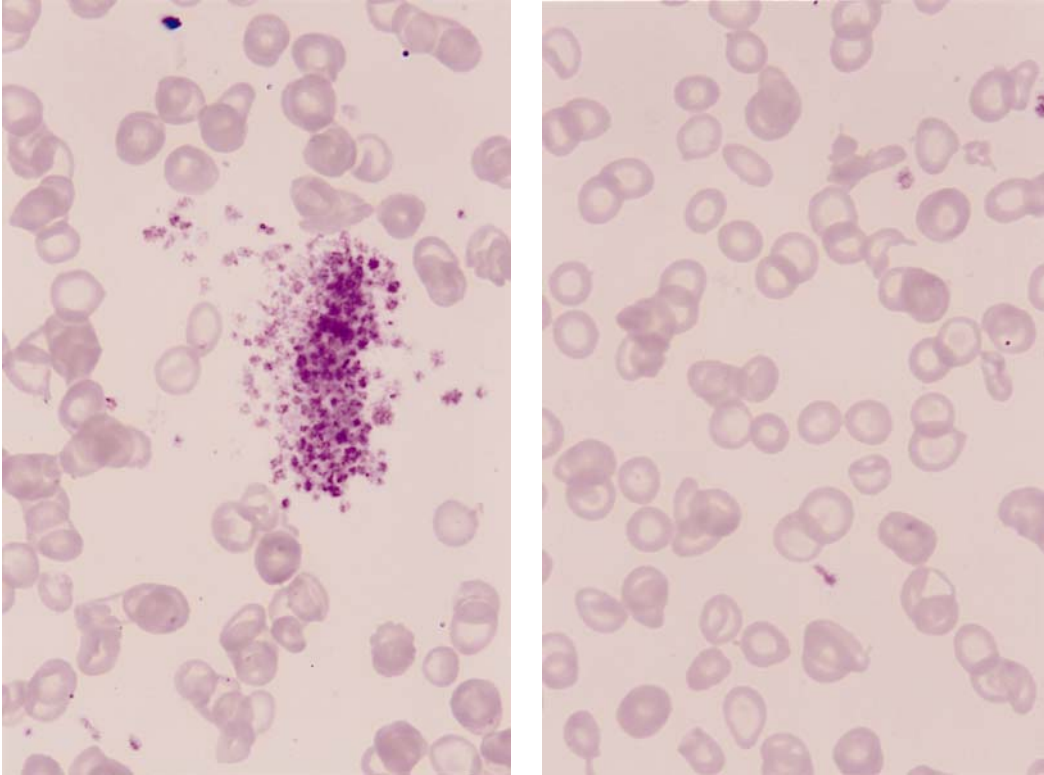
Hastalığın kliniği temel olarak diğer anemilerle aynıdır. Sık görülen klinik belirtiler yorgunluk, efor dispnesi ve baş dönmesidir. Ayrıca demir eksikliği anemisine özgü kaşık tırnak, glossit, angüler stomatit, pika, özofagus cepleri veya darlıklarına bağlı disfaji de kliniğe eklenebilir.

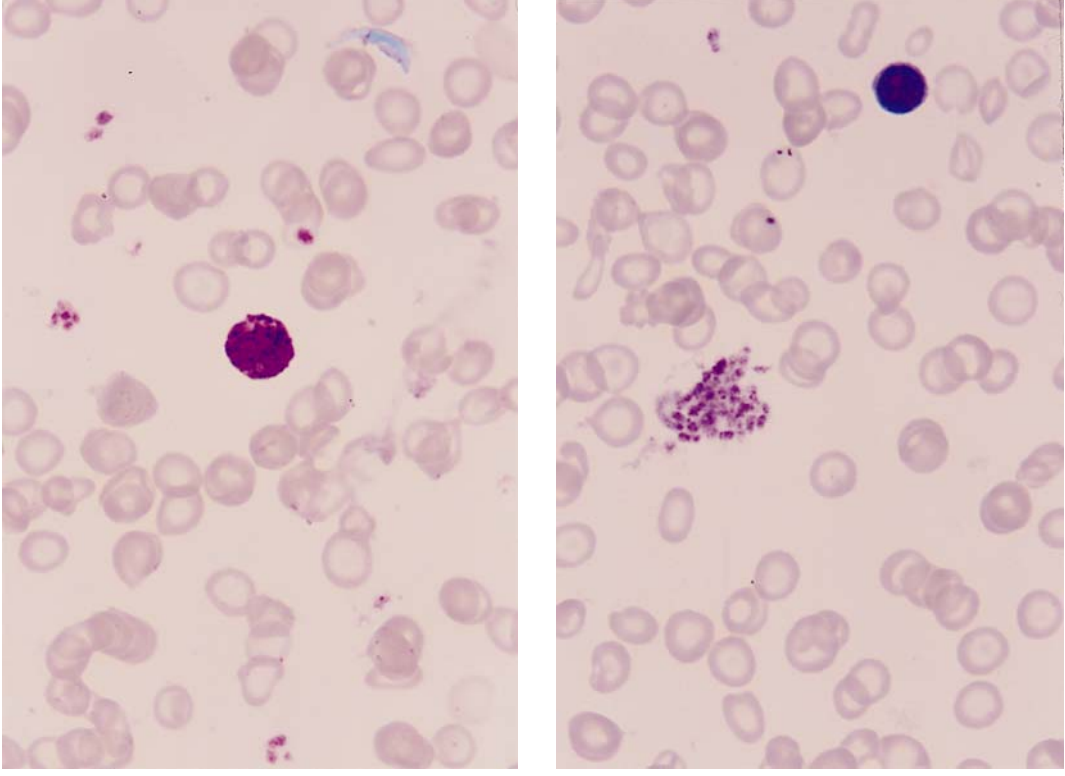
Pika demir eksikliğinin hem sebebi hem de bir bulgusu olabilir(59). Pika normalde yenilmeyen maddelerin alışkanlık halinde yenilmesidir. Pikaya özgü örnekler arasında jeofaji (toprak veya kil yenmesi), pagofaji (buz), amilofaji (çamaşır kolası) sayılabilir. Tek tip besinin tüketilmesi (çiğ patates, havuç, tahıl) de bir pika olabilmektedir. Pika kültürel bir fenomen olabilir ve demir eksikliğini indükleyebilir. Çamaşır kolası ve kil demir emilimini azaltmaktadır(59). Pika anemiden önce de başlayabilmektedir. Belirtiler tedavi ile birkaç gün içinde düzelebilir(61).

Uzun süredir demir eksikliği anemisi olan çocuklarda büyüme ve gelişme sırasında kırmızı serinin artışına bağlı olarak, talasemi ya da konjeital hemolitik anemide olduğu gibi kafatasında diploe genişlemesi olmaktadır. Uzun kemiklerde de değişiklikler gözlenebilmektedir(61).

II-2-d) Laboratuvar bulguları:

Aneminin derecesi değişkendir. Semptomlar gelişmişse hemoglobulin düzeyi genellikle 8 g/dl altındadır. Anemi süresine ve aneminin ağırlığına bağlı olarak MCV, MCH, MCHC değerleri normalden düşük olmaktadır. Demir eksikliğinin erken döneminde ise MCV normaldir. Demir eksikliği ilerledikçe eritrosit sayısı azalmaktadır ve bununla birlikte MCV (<80 fL ; mikrositoz) ve ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) (< 28 pg; hipokromi) azalmaktadır. Orta, ağır anemide mikrositik hipokromik eritrositlerin yanı sıra periferik formülde hedef hücreleri, poikilosit (kuyruklu eritrosit), ve uzun, hipokromik eliptosit şeklinde eritrosit ‘kalem hücresi’ grlebilmektedir(61).





Resim 5-6-7-8: demir eksikliğine bağlı anemide gözlenen mikrositer periferik yayma örnekleri

Demir eksikliğinde RDW olarak adlandırılan matematiksel tanım artmıştır. RDW (red cell distribution width= kırmızı küre dağılım aralığı) eritrositlerin çapları arasındaki değişkenliği gösterir(59). RDW demir eksikliğinde %15'in üzerindedir(61). Retikülosit sayısı ya da oranı normal ya da hafif yüksek bulunabilmektedir. Retikülosit içi hemoglobulin değeri demir eksikliğini erkenden duyarlı bir veridir. Tedaviye karşıda çok duyarlıdır ve tedavinin 4.günde yanıt verir.

Hastaların lökosit sayısı ise genellikle normaldir. Uzun süren demir eksikliğinde granülosit sayısında hafif azalma görülebilmektedir. Parazit enfeksiyonuna bağlı demir eksikliği anemisi gelişmiş hastalarda ise eozinofili görülebilmektedir. Trombositoz ise demir eksikliği olan hastaların %50 ila %75 inde bulunur(61).

Serum ferritin düzeyinde azalma; 12-15 $\mu\text{g/L}$ 'nin altında olması kesin demir eksikliği tanısı koydurmalıdır. Serum düzeyindeki azalma kesinlikle anlamlıdır çünkü serum ferritin düzeyinde azalmaya yol açan diğer iki durum hipotiroidi ve azalmış askorbik asit düzeyidir. Öte yandan serum ferritininde artma demir eksikliği aleyhine değildir. Eritrosit içi ferritin; demir eksikliği anemisinde ve kronik hastalık anemisinde düşüktür. Ayrıca ferritin akut faz reaktanı olduğu için demir eksikliği anemisi olduğu halde enfeksiyona bağlı olarak normalde bulunabilmektedir(61).

Serum demiri diüurnal bir ritm gösterir. Venöz kan örneği sabah 8 saatlik açlığı takiben alınmalıdır. Oral demir preparatı kullanan hastalarda ilacın kesildikten 24 saat,

parenteral demir kullanan hastalarda ise ilacın kesilmesinden 2-3 hafta sonra kan örneği alınmalıdır(61).

Serum demir bağlama kapasitesindeki (serum total transferrin düzeyi) artışı; gebelik, oral kontraseptif ilaç kullanımı ve demir eksikliğinde görülmektedir. Buna karşılık inflamasyon, enfeksiyon, habis hastalık, karaciğer hastalığı, nefrotik sendrom ve malnütrisyonunda azalma gözlenmektedir(61).

Transferrin saturasyonunda azalmanın %10'un altında olması kesin demir eksikliği tanısı koydurmaktadır.

Hastalığın ayırıcı tanısında: kronik hastalık anemisi, hemoglobinopatiler, sideroblastik anemi, konjenital diseritropoietik anemi, myeloproliferatif hastalıklar, miksödem anemisi, megaloblastik anemi, hemolitik anemi, kronik intravasküler hemoliz, hipoplastik/aplastik anemi vardır(61). Bunların ayırıcı tanısına yönelik laboratuvar bulguları tablo 3 de gösterilmektedir(59).

Tablo 3: Demir eksikliği anemisinin ayırıcı tanısı

	Serum demiri	Transferrin	Serum transferin saturasyonu	Ferritin
Demir eksikliği anemisi	↓	↑	↓ ↓	↓
Kronik hastalık anemisi	↓	↓	↓	↑
Kombine anemi	↓	↓	↓	normal veya ↓
Sideroblastik anemi	↑	Normal veya ↑	↑	↑

II-2-e) Tedavi:

Temel tedavi demir eksikliğine yol açan nedenin ortadan kaldırılmasıdır(60).

Tedavide yaklaşım 4 aşamadan oluşmalıdır.

- 1) Nedeni bulma
- 2) Nedeni yok etme
- 3) Etkin tedaviyi verme
- 4) Tedaviye yanıtı takip etme.

Demir depolarını doldurmaya yönelik en etkin ve en ucuz yöntem oral demir replasmanıdır. Çoğunlukla oral yolla alınan demir tedavisine yanıt iyidir. Oral ferro,

(2+) değerli demir tuzları genelde seçilecek standart tedavidir, zira ferrik (3+) tuzlardan daha iyi emilmektedirler. Günlük doz 3 kez 200 mg ferro sülfat alınımıdır. Bu da günlük toplam 195 mg elemental demir demektir(59).

Demirin portakal suyu ya da etli gıdalarla birlikte alınması emiliminin artmasına yol açmaktadır. Buna karşılık tahıl, çay ya da süt ile birlikte alınması emilimini önlemektedir. Demir emilimi en iyi mide boşken olmaktadır. Bu nedenle aç alınması önerilmektedir. Gastrik irritasyona yol açabilmektedir. Bulantı ve epigastrik ağrı doz ile ilişkilidir(61). Oral tedaviye tolerans sağlamak için düşük doz ilaçla başlanıp 1-2 hafta içinde doz günde 2-3 tablete çıkılabilmektedir(59). Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde en erken veri retikülosit artışıdır. Retikülosit sayısının 5-10 gün içinde artması ile hemoglobinin 3-4 hafta içinde 2g/dl yükselmesi beklenmelidir(59). Etkili bir demir tedavisinde hemoglobin konsantrasyon artışı günde 1 g/L veya 3 haftada 20 g/L olmaktadır. Demir depolarını doldurmak için tedaviye en az 3 ay devam edilmelidir. Hemoglobin artışı aneminin ağırlığı ile orantılıdır, ağır anemilerde artış daha hızlıdır. Epitel dokuya ait belirtilerden dil, tırnak değişimleri tedaviye başladıktan kısa süre sonra görülmektedir. Bir iki haftada filiform papillalarda rejenerasyon gelişmektedir. Kaşık tırnak 3 ayda normale gelebilmektedir(62).

Beklenen yanıtın alınamaması durumunda :

- 1) Demir eksikliği tanısında hata
- 2) Kombine anemi mevcuditeyi (folik asit eksikliği, kobalamin eksikliği, bakır eksikliği, kurşun zehirlenmesi, tiroid hormon yetmezliği, böbrek yetmezliği, inflamasyon ve karaciğer hastalığı)
- 3) Kronik hastalık anemisi
- 4) Tedaviye uyumsuzluk
- 5) Demir emilimini engelleyen bir gastrointestinal kanama veya devam eden kan kaybı düşünülmelidir(59,61).

Parenteral demir tedavisi, kronik düzeltilemeyen kanama, emilim sorunu, yüksek demir açığı, oral demir tedavisine tolerans gösterememe, hemodializ gibi devamlı demir ihtiyacı gösteren, otolog transfüzyon için büyük miktarlarda kan verilen durumlarda uygulanmaktadır(59,61).

En sık kullanılan preparat genellikle ml'de 50 mg demir içeren demir dextrandır(59). Diğerleri ise demir sorbitol ve 3-hidroksi sükroz bileşikleridir(61). İntramusküler veya intravenöz olarak verilebilmektedir. Tedavi başlangıcında öncelikle hipersensivite reaksiyonunu gözlemlemek amacı ile 0,5 ml intramusküler uygulanmalı 1 saat içinde yan etki gözlenmezse tam dozla devam edilmelidir. Başlıca yan etki-

ler enjeksiyon yerinde ağrı ve ciltte boyanmadır. Ayrıca anafilaktik reaksiyonlar da görülebilmektedir(59).

İntravenöz uygulamada ise intramuskuler uygulamanın yarattığı lokal rahatsızlık gözlenmemektedir ancak anafilaktik reaksiyon insidansı daha yüksektir(59).

Verilecek demir (Vd) dozu aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$Vd = (15 - \text{hasta hb g/dl}) \times \text{hastanın vücut ağırlığı (kg)} \times 2,2$$

Bu değere ayrıca depoları doldurmak için kadınlarda 600 mg ve erkeklerde 1000 mg kadar eklenmelidir(62).

Demir eksikliği anemisinde kan transfüzyonu; hemoglobin konsantrasyonu dekompansementasyon oluşturacak düzeye inmedikçe, anjina oluşturmadıkça ya da birlikte bulunan kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve diğer akciğer hastalıklarında hipoksiye bağlı bir bozulma gelişmedikçe, beraberinde devam eden ciddi bir kanama olmadıkça gerekli değildir(62).

II-3) HASHİMOTO TİROİDİTİ

Tiroid terimi Yunancada kalkan şekilli anlamına gelen thyreoides kelimesinden köken almaktadır. Tiroid bezini ilk olarak Galen (M.S. 129-198) tarif etmiştir. Tiroid ismini ise ilk olarak Thomas Wharton kullanmıştır(63).

Tiroid bezi, embriyoner yaşamın birinci ayının sonunda ortaya çıkmakta ve farinksin I. ve II. bronşial keseleri arasında bir yerden oluşarak tiroglossal duktus boyunca inmekte ve boynun alt kısmındaki lokalizasyona yerleşmektedir. Tiroid dokusu aşağı doğru inerken takılırsa bu duruma ektopik tiroid dokusu denmektedir. Tiroidin iki lobu ve arasında isthmusu bulunmaktadır. Tiroid bezi yaklaşık 20 gr ağırlığındadır(64). Tiroid bezinin anatomik, sintigrafik ve ultrasonografik boyutları tablo 4’de verilmiştir(65).

Tablo 4: Tiroid bezinin normal boyutları

	Anatomik (cm)	Sintigrafik (cm)	Ultrasonografik(cm)
Uzunluk	3,5-4,5	4-5	4-5
Genişlik	1,5-2	1,5-2,3	1,5-2
Derinlik	1-1,5	-----	1,2-2

Tiroid loblarının arasında bu dokunun hücreleri, kalsitonin hormonunu salgılayan C hücreleri ve parafoliküler hücreler bulunmaktadır. Kanlanması üst kısımda eksternal

karotis arterin dalı olan üst tiroid dalları, alt kısmında subklavian arterin dalı olan alt tiroid dalları ile olmaktadır(64).

Lenfatik drenaj subkapsüler bir pleksus aracılığı ile parakapsüler bölge, pretrakeal alan, internal juguler ve rekürren sinir komşuluğundaki lenf bezlerine olur. İstmusun üzerinde ve trakeanın önünde palpe edilen lenf bezine “Delphian Nodu” denir ve genellikle malignite veya tiroiditle birlikte görülür(66).

Tiroid bezinin histolojik yapısı incelendiğinde foliküllerden oluştuğu görülmektedir, ve her bir folikülün ortasında lümeni vardır. Lümen etrafında da bir sıra epitel hücresi vardır. Folikül lümeni içinde kolloid adı verilen bir madde bulunur. Kolloid yapısı içinde iyodlanmış bir glikoprotein olan tiroglobulin önemli yer tutmaktadır(64). Follikül hücrelerinin yaptığı tiroglobulin lümene atılmakta ve içinde iyodlanmış ve henüz iyotlanmamış tirozin molekülleri yer almaktadır(64).

Günlük yaklaşık 100 mikrogram iyod alınması gerekir. Bu iyodun 1/3’ü tiroid dokusunda tutulur. İyod aktif transportla hücre içine girer(64).

Tiroglobulin tüm tiroid hormonlarının prekürsörüdür. Makromoleküler bir glikoproteindir. Aminoasit, karbonhidrat ve iyod içerir. Tiroglobulin follikül lümenindeki kolloidin önemli bir parçasıdır. Tirozinlerin iyodinasyonu için substrat görevi görmesine rağmen tirozin içeriği yüksek değildir. Tiroglobulinin hem biyosentez hem de follikül lümenine geçişi TSH kontrolündedir. TSH 8. kromozomu uyarır, tiroglobulin iyodlanır ve kolloid içine salınır(65).

İyod peroksidaz enzimi ile okside olur ve tiroglobulinlerin içindeki tirozin kalıntılarına bağlanır. Tekrar peroksidaz enzimi ile iyodinasyon işlemi olur. İyodotirozinleri oluşturur. İyodotirozinler, monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozinler (DIT) olarak adlandırılır. İyodotirozinler eşleşerek (coupling) (MIT+DIT) ile triiyodotirozini (T3) ve (DIT+DIT) ile tetraiyodotirozini (T4)’ü (tiroksin) meydana getirir(64,65). Follikülde lümene doğru olan mikrovilluslar tiroglobulin endositozunu sağlarlar. Kana verilen T3 ve T4’tür. Kanda ayrıca inaktif olan reverse T3 (rT3)’de mevcuttur(67). İyodun tiroid dokusuna taşınması ve tiroksinin oluşumuna kadar geçen evreler, adenohipofizin tirotroflarından salınan Tiroid stimulating hormonuna bağlıdır. TSH hormonu salınımı ise hipotalamustan salgılanan Tirotropin releasing hormon kontrolü altındadır. Bu iki faktör dışında dışarıdan iyod alımı ve bazı ilaçlar gibi dış etkenler de rol oynamaktadır(67).

Aktif olan tiroid hormonu triiodotironin (T3)’dir. Tiroksin (T4) T3’ün prekürsörü olarak kabul edilmektedir. Plazmadaki T3 ve T4 genellikle belirli proteinlere bağlı bulunur. T3’ün %0.4ü, T4’ün de %0.04’ü serbest olarak dolaşmaktadır. Hücre içine

girebilen ve biyolojik aktivitesi olan bu serbest fraksiyondur(65). Tiroid hormonlarının büyük kısmı kanda çeşitli proteinlere bağlı dolaşırlar. Bunlar tiroksin bağlayan globulin, tiroksin bağlayan prealbumin ve albumindir. Bağlama kapasitesi en büyük olan tiroksin bağlayan globulindir ve karaciğerde sentezlenir(64).

Reseptöre bağlanan T3 bazı proteinlerin yapımı için gerekli olan mesajcı RNA yapımını arttırır. Oluşumuna katkıda bulunduğu proteinler arasında büyüme hormonu, malik enzim, alfa-gliserofosfat dehidrogenaz, membrana bağlı Na^+/K^+ ATPase sayılabilir(64).

Tiroid hormonlarının etkileri:

1. Beyin, dalak ve testisler hariç tüm dokularda oksijen kullanımını arttırır. Eritropoetin yapımını arttırır.
2. Kalp, iskelet dokusu, yağ dokusunda katekolaminlere olan hassasiyeti ve katekolaminlerin etkilerini reseptör aracılığıyla arttırır. Bu durumun en iyi örneği kalp üzerindedir. Beta adrenerjik baskılanma tiroid hormonunun bu etkisini engeller.
3. Fetusun gelişmesi sırasında santral sinir sistemi ve iskelet sisteminin normal gelişiminde önemli role sahiptir. 15. neonatal günden önceki tiroid hormonu yetersizliğine bağlı gelişen sorunlar tedavi ile geri dönüşümlüdür.
4. Kas iskelet sistemi üzerinde de etkileri vardır. Tirotoksikozda protein döngüsü artmıştır, adale doku kaybı veya myopati gelişebilir. Kreatinüri gelişebilir. Hipotiroidizmde ise kemik dönüşümü azalmakta trabeküler kemik kitlesi ve korteks kalınlığı artmaktadır.
5. Kortizol yapım ve klirensini arttırır fakat plazma kortizol düzeyi değişmez. Prolaktinde artma, anovulasyon ve menoraji gelişebilir.
6. Yağ metabolizması üzerine en önemli etkisi kolestrol sentez ve degradasyonunu arttırmasıdır. Yıkım hızı daha fazla arttığında için kolestrol düzeyi düşmektedir.
7. Barsak motilitesinde artışa yol açar(68).

II-3-a) Tarihçesi:

Japon cerrah Hakeru Hashimoto 1912 yılında 4 kadın hastada 'struma lenfomatoza' adını verdiği kronik bir tiroid hastalığını tarif etmiştir(69). Bundan 40 yıl sonra ise hastaların plazmasında gama globulin fraksiyonunun yüksek olduğu ve immünolojik bir anormalliğin eşlik ettiği tespit edilmiştir(70). Hashimoto tiroiditinde hastalığın otoimmünite ile ilişkisi hasta serumuna sağlıklı insan tiroid ekstresi katıldığında presipitasyon halkasının gözlenmesi ile ortaya çıkmıştır(71).

II-3-b) Prevalans:

Hashimoto tiroiditi toplumda %2'lik oran ile yaygın olarak görülen bir hastalıktır. İnsidansı bir yıl için %0.3-1.5 olarak bildirilmiştir. Sıklıkla 30-50 yaşları arasında görülür(72).

Ortalama insidansı erkeklerde yıllık %0.08, kadınlarda ise yılda %0.35tir. Down sendromu ve gonadal disgenesisi olan hastalarda artan sıklıkla görülür(73).

II-3-c) Patogenez:

Tiroid bezinde yaygın lenfositler infiltrasyonunun olduğu bir otoimmün tiroid hastalığıdır. Supresör T hücrelerindeki defekt sonucunda yardımcı T hücreleri, B lenfositleri uyarmakta ve hücrel immün cevap olarak tiroid mikrozomal ve tiroglobulin antijenlerine karşı antikorlar üretilmektedir(72). Otoimmün mekanizmanın çeşitliliği nedeni ile heterojen bir fenotipe sahiptir. Bunlar guatr ve hipotiroidinin birlikte olduğu Hashimoto tiroiditi veya guatrlı tiroidit, tiroid bezinde atrofi ve hipotiroidinin birlikte olduğu atrofik tiroidittir. Otoimmün sürecin tiroid fonksiyonunu kademeli olarak azaltmasından ötürü normal tiroid hormonu seviyesinin TSH'da bir miktar yükselme ile kompensatuvar olarak idame ettirildiği ve minör semptomların sadece bazı hastalarda görüldüğü dönem "subklinik hipotiroidi", TSH'nın 10 mU/L'nin üzerine çıkıp semptomların daha belirgin olduğu dönem ise "klinik hipotiroidi" olarak tanımlanır(74,75). Bir otoimmün hastalığın en belirgin özelliği mevcut doku harabiyetinin organizmanın kendi dokularınca geliştirilmiş bir immünolojik reaksiyon sonucu ortaya çıkmış olmasıdır. Genel olarak, otoimmün hastalıklarda doku hasarı antikor aracılı ve hücre aracılı olmak üzere iki mekanizma ile meydana gelir. Antikor aracılı olanların bir kısmı ise doku harabiyetinden ziyade belirli organlardaki hücrelerin normal fizyolojik fonksiyonlara müdahalesi ile gelişir. Buna en çarpıcı örnek, reseptörlerine bağlanabilen antikorların hücreleri stimüle ya da inhibe edebilmesidir. Organ spesifik otoimmün hastalıklara örnek Hashimoto hastalığında antikorların TSH reseptörüne bağlanarak hormon sentezini bloke etmesidir(76).

Hashimoto tiroiditinde programlı hücre ölümü yani apoptoz tiroisit destrüksiyonunda önemli rol oynar. Fas reseptörleri ile ligand (FAS1) arasındaki ilişki apoptozu sağlarken bu olay protoonkogen Bcl-2 ile inhibe edilir. Yapılan immün boyamalarda Fas ve Fas 1 ligandının arttığı, Bcl-2 proteinin azaldığı görülür(72).

Hashimoto tiroiditinin birlikte görüldüğü diğer otoimmün hastalıklar; Sjögren sendromu, progresif sistemik skleroz, pernisiyöz anemi, romatoid artrit, myastenia gravis, vitiligo, çölyak hastalığı, lupus eritematozis, otoimmün hepatit, renal tubuler

asidoz, tip 1 DM, hipoparatiroidizm, Addison hastalığı, primer biliyer siroz ve alopesia areata dır(72).

II-3-d) Klinik:

Hashimoto tiroiditinin bulgu ve semptomları genellikle belirsiz olup çoğu hasta hipotiroidi veya ötiroidik durumda başvurmaktadır.

Hipotiroidinin belirti ve bulgularının tümü tiroid hormonunun yetersizliğine bağlıdır. Hipotiroidi, tiroid bezinin progresif ve geri dönüşümsüz hasarına bağlıdır. Ancak bezdeki atrofi TSH reseptörlerine bağlanarak onu bloke eden antikörlara bağlı ise bu antikörların zamanla kaybolması soncunda hastalar kendiliğinden ötiroid hale gelirler(77).

Klinik semptomları arasında üşüme, yorgunluk, halsizlik, saç dökülmesi, ciltte kuruma, konsantrasyon güçlüğü, hafızada yavaşlama, kabızlık, kilo alma, iştahsızlık, menoraji, dispne, seste kabalaşma, pareteziler, kramp girmesi, işitmede iletim tipi azalma vardır(78).

Klinik bulguları ise miksödem olarak adlandırılan yüz, el ve ayaklarda şişlik, alopesi, karpal tünel sendromu, kuru, kaba bir cilt, periferik ekstremiteelerde soğukluk, seröz kaviterlerde efüzyon (perikard, plevra, ortakulak), refleks tendon gevşemesinde gecikme, bradikardi, gode bırakmayan periferik ödemdir(78).

II-3-e) Laboratuvar:

Hormon seviyeleri kesin tanı koydurucu değildir. Ancak fonksiyonel durumu yansıtmada önemlidir. Hafif hipotiroidi geliştiğinde hormon seviyeleri normal bulunabilir. Aşık hipotiroidizm geliştiğinde ise serum T3 düzeyi azalmış, serum TSH değeri ise artmıştır. Eğer, TSH normal ise primer tiroid yetmezliği düşünmek doğru değildir. Tiroid bezinin radyoaktif iyot tutma kapasitesi normal, yüksek ya da düşük olabilir(72).

Hastalarda anti-tiroperoksidaz (antimikrozomal antikörlar) antikörları daima yüksek titrede iken, anti-tiroglobulin antikörları başlangıçta pozitif olup zamanla negatifleşir(72).

Başlangıçta T3, T4, ve TSH normaldir. Tiroid bezi yetersizliği TRH'ya aşırı TSH cevabı olmasıyla ortaya konabilir. Antimikrozomal antikörlar %95'inde ve antitiroglobulin antikörlar %60'ında pozitifdir. Tiroid antikörları pozitif olguların %50-75'i ötiroid iken %25-50'sinde subklinik hipotiroidizm vardır(79).

Ultrasonografide tiroid bezi büyük ve diffüz hipoekojenik patern gösterir(79). Tanıda en önemli yöntem tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisidir (TİİAB). Patolojik olarak incelendiğinde tiroid bezinde yaygın lenfosit infiltrasyonu vardır. Plazma hücre

infiltrasyonu, lenfoid folliküler ve germinal merkezler ile fibrozis oluşmuş olabilir. Tiroid folliküllerinin yapısı bozulmuştur ve bazal membran harap olmuştur. Epitel hücrelerinin sitoplazmalarında oksifilik değişiklikler olabilir ki bu hücrelere 'hurtle=askanazy' hücreleri adı verilmektedir. Bu hücreler patogonomiktir. Hashimoto hastalarının tiroid bezi soluk ve sert olarak büyümüştür. Yüzeyi ince ve nodüler, kesiti soluk sarı renklidir(72).

Ayırıcı tanıda ötiroid guatrın diğer sebeplerinden ayırımında en önemli kriterler, yüksek titrede ve kalıcı otoantikör pozitifliği ve tiroid ince iğne aspirasyon biyopsi sonucudur. Klinik seyirde hipotiroidizm ile birlikte bulunuşu da önemlidir(72).

II-3-f) Tedavi:

Tiroid hormonu tedavisi ile, hipotirodizm kontrole alınmaktadır. Mevcut guatrın büyümesi önlenmekte, tiroid glandındaki büyümenin derecesi küçültülmektedir. Bu amaçla L-Tiroksin (L-T4) replasman tedavisine 25-50 mikrogramla başlanmalı ve kademeli olarak ihtiyaca göre 150-200 mikrograma kadar arttırılmadır(72).

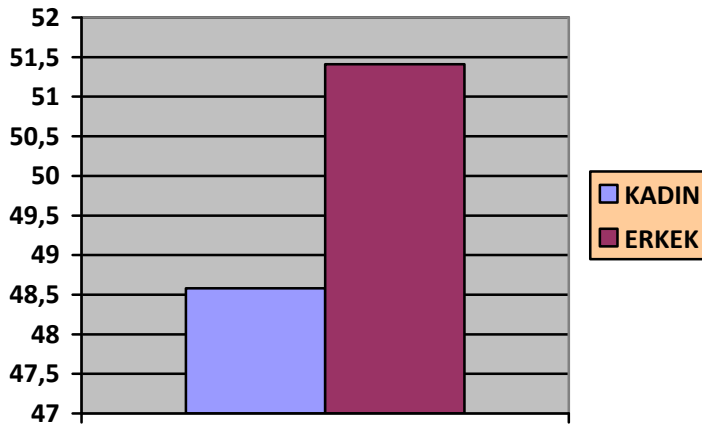
TSH normale geldiğinde bu dozda devam edilmelidir. Tedavi süresince hastalar kontrole çağırılmalıdır. Tiroide yönelik cerrahi tedavi ancak çok büyük ve basıya sebep olan guatrın varlığında düşünölmelidir. Cerrahiden sonra hemen tiroid hormon replasman tedavisine başlanmalıdır(72).

III) Materyal metod

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi etik kurul onayı alındı. SÜMTF Endokrinoloji, Hematoloji polikliniklerine ve kan merkezine başvuran katılımcılar onamları alınarak çalışmaya dahil edildi.

Bu hastaların 103 (%48.58)' ü kadın, 109 (%51.41)' u erkekti. (Tablo5), (Grafik 1):
Tablo5: Olguların gruplara göre cinsiyet yüzde dağılımı

	Kadın	Erkek	Toplam
Hashimoto tiroiditi	42	31	73
Demir eksikliği anemisi	37	32	69
Kontrol Grubu	3	67	70
Toplam	103	109	212



Grafik 1: Cinsiyet yüzde dağılımı

Olguların çalışmaya dahil edilme kriterleri 3 grup için ayrı ayrı belirlendi. 1 yıl boyunca hasta ve sağlıklı olgular 3 ayrı grupta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınmama kriterleri; malignensi, gebelik, olgunun gastroduodenoskopiye kabul etmemesi, kronik bir hastalığının, enfeksiyonunun olması idi. Hashimoto tiroiditi olan 73 hasta endokrinoloji kliniğine başvuran hastalar arasından, demir eksikliğine bağlı anemi tanısı alan 69 hasta hematoloji kliniğine başvuran hastalardan ve 70 kontrol olgusu ise kan merkezine başvuran kan donörlerinden rastgele seçildi. Hashimoto tiroiditi hastalarının ek

bir komorbid hastalıkları yoktu. Seçilen gruplardaki olguların venöz kan örnekleri alınarak SÜMTF hematoloji, biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvarında, gastroduodenoskopi ile alınan biyopsi örnekleride patoloji laboratuvarında incelendi. Hashimoto tiroiditi olan olgulara radyoloji kliniğinde tiroid ultrasonografisi yapıldı. Venöz kan örnekleri tüm hastalardan alındı. Gastroduodenoskopi ise sadece mikrobiyolojide immünfloresan yöntemle çalışılan gluten paneli pozitif kabul edilen olgulara yapıldı.

Venöz kan örneklerinden hematoloji laboratuvarına giden numunelerde hemogram çalışıldı. Çalışılan tüpün içinde K₃ EDTA sıvısı vardır. Numune, Coulter GenS Sistemde yaklaşık 50 saniyede çalışıldı. İoton III Diluent sıvısı ile eritrosit sayımı yapıldı. Olgulardan alınan venöz kanda hemogloblin düzeyi bakıldı.

Hemogloblin düzeyi 12,1-17,2 gr/dL arası normal referans aralığı kadın ve erkek için eşit referans olarak kabul edildi ve hemogloblin seviyesi 12,1gr/dL altındaki gelen örneklerden, SÜMTF biyokimya laboratuvarında demir, serum demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeyi çalışıldı. Serum demiri, demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeylerine göre demir eksikliği anemisi tanısı konuldu.

Demir ve serum demir bağlama kapasitesi serumda spektrofotometrik yöntemle DXC-800 Beckman Coulter cihazı ile çalışıldı. Ferritin düzeyi ise Kemiluminesans yöntemi ile İmmulite 2000 cihazında çalışıldı. Ferritin aynı zamanda bir akut faz reaktanıdır ve birçok durumda yükselebilmektedir. Sadece ferritin değeri < 5ng/mL olan olguları kabul ettik. Çalışmamıza kabul edilen demir eksikliği anemisi olan hastaların demir değeri referans değerinin altındaki hastalardı. Serum demir bağlama kapasitesi ise normal veya yüksek olan hastalardı. Demir, SDBK, ferritin için referans değerleri tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: Demir, SDBK ve ferritin için referans aralıkları

	Normal referans aralıkları
Demir	50-170 µg/dL
Serum demir bağlama kapasitesi(SDBK)	70-390 mcg/dL
Ferritin	>5 ng/MI

Endokrinoloji polikliniğine başvuran 73 Hashimoto tiroiditi hastası subklinik, ötiroid veya klinik hastalardan seçildi. Hastaların ek komorbid hastalıkları yoktu. Yaşları 18-45 arasında idi.

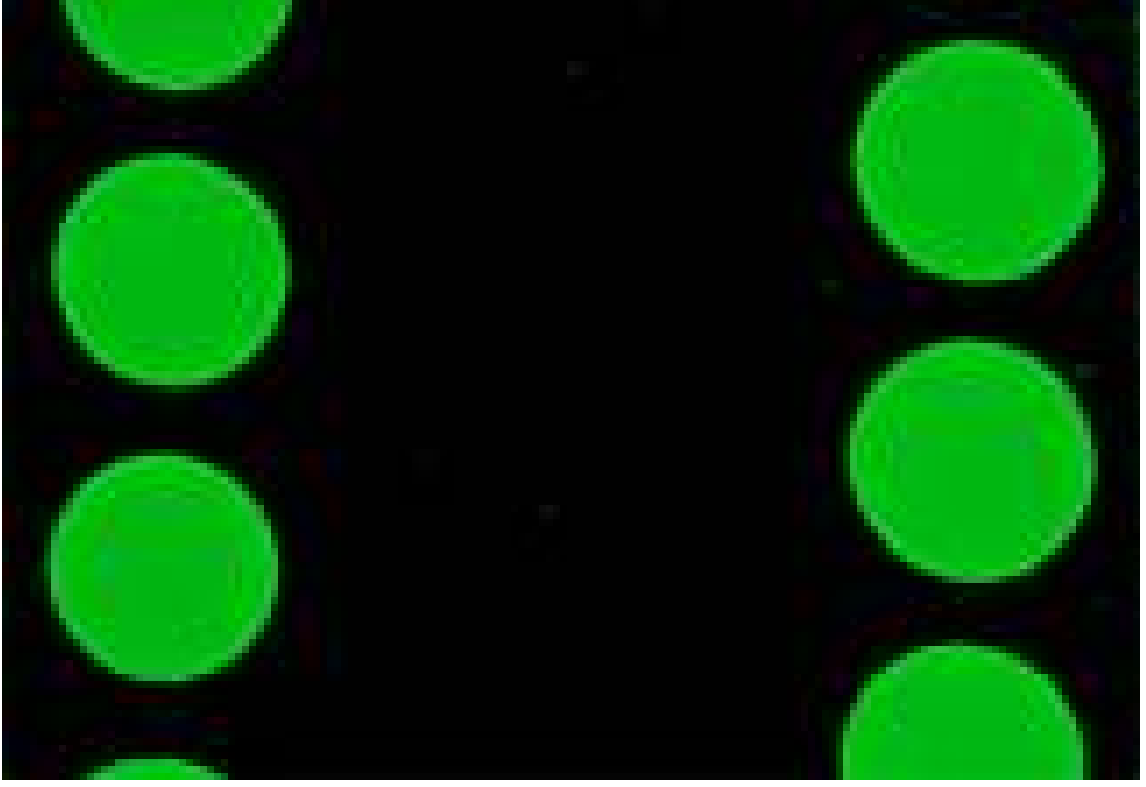
Olguların sT3, sT4, TSH, tiroglobin antikoru ve tiromikrozomal antikoru biyokimya laboratuvarında venöz kan örneğinde serumda kemiluminesans yöntemi ile Immulite 2000 cihazında çalışıldı. Serbest T3 ve Serbest T4 ile TSH ve tiromikrozomal antikoların referans değerleri tablo 7’de verildi.

Tablo 7: TSH,sT3,sT4, Tgab,Tmab için referans aralıkları

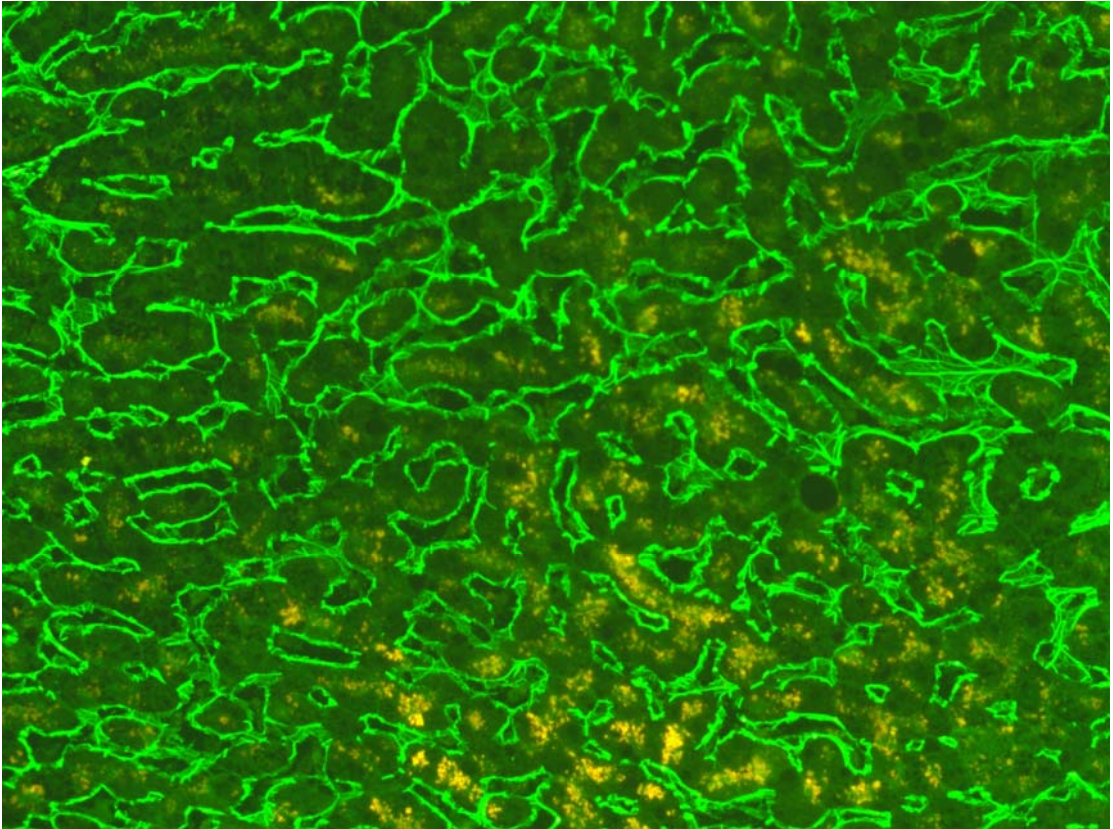
	Normal referans aralıkları
Serbest T3	1,57-4,71 pg/mL
Serbest T4	0,85-1,78 ng/dL
TSH	1,4-4 µIU / mL
Tg ab	0-115 IU/mL
Tm ab	0-34 IU /mL

Hastaların tiroid dokusuna SÜMTF radyoloji kliniğinde LOGIQS6 ultrasonografi cihazı ile bakıldı. Hashimoto tiroiditinde ultrasonografik görünüm tipik olarak heterojen görünümdür. Bu nedenle Hashimoto hastalığı için tiroid dokusu heterojen görünümlü olgular çalışmaya dahil edildi.

Hashimoto tiroiditi olan hastalarla, demir eksikliğine bağlı anemisi olan hastaların ve kontrol grubunun venöz kan örneklerinde gluten paneli çalışıldı. Gluten paneli; anti gliadin IgA ve IgG ile anti endomisyum IgA ve IgG’yi kapsamaktadır. Bu amaçla Gliadin IgA ve IgG Kitleri (Euroimmune, Almanya) kullanıldı. Bir paket PBS (Fosfat Tuz Tamponu) 1 lt distile su içerisinde çözüldü. Üzerine 2ml Tween 20 ilave edildi. Hasta serumları sıralanıp vortekslendi. Serumlar PBS(fosfat tampon salin çözeltisi) ile 1:10 oranında dilüe edilmek üzere 10µl hasta serumu ile 100µl PBS karıştırıldı. Serum, 10 alanı bulunan lam üzerine önce pozitif kontrol ve sırasıyla hasta serumları 25µl pipetlendi. Lamın üzeri geniş lamel ile kapatıldı. 30 dakika oda ısısında inkübe edildi. PBS ile 5 dakika yıkama yapıldı. Hazırlanan 1’e 5 oranında konjugat, 20µl lam kuyucuklara pipetlenip üzerine lamel kapatıldı. 30 dakika oda ısısında inkübe edildi. PBS ile 5 dakika yıkama yapıp lameller gliserol ile kapatıldı. İmmun Floresan Mikroskop(Eurostar, Almanya) ile değerlendirildi. Her hasta için, 4 alan immünfloresan yöntemi ile incelendi. Bu alanlar anti-endomisyum IgA ve IgG ile anti-gliadin IgA ve IgGdir. Kesitler maymun karaciğeri ve buğdaydan oluşmuştur. Maymun karaciğerinde endomisyum antikoru, buğdayda ise gliadin antikoru araştırıldı. Gluten paneli immünfloresan mikroskop ile manuel yöntemle çalışıldıktan sonra değerlendirildi.



resim9: Immunfloresan mikroskopta antigliadian IgA ve IgG pozitifliği görölmektedir(çalışmamızdan alınan örnek).



Resim 10: Immunfloresan mikroskopta antiendomisyum IgG ve IgA pozitifliği görölmektedir(çalışmamızdan alınan örnek).

Gluten paneli pozitif kabul edilen hastalara SÜMTF gastroenteroloji kliniğinde Fujinon EG-450 WR5 isimli gastroduodenoskopi cihazı ile gastroduodenoskopi yapı-

larak duodenum II. kısımdan multiple biyopsiler alındı. Alınan biyopsilerin histopatolojisi SÜMTF patoloji kliniğinde makroskopik ve mikroskopik olarak incelendi. Alınan örnekler 1 gün %10 luk fosfat tamponlu formaldehid içerisinde tesbit edildi. Uygun doku örnekleri alınarak ototeknikon takibine alındı. Ototeknikonda aşağıdaki prosedür uygulandı.

1. Formalin : 30 dk
2. Alkol %60 : 30 dk
3. Alkol %70 : 1 saat
4. Alkol %80 : 1 saat
5. Alkol %90 : 1 saat
6. Alkol : %95 : 1 saat
7. Absolü Alkol : 1 saat
8. Absolü Alkol : 2 saat
9. Xylol : 2 saat
10. Parafin 62 C : 1 saat
11. Parafin : 1 saat
12. Parafin: 1 saat
13. Parafin : 1 saat

Takip sonrası dokular parafine gömüldü ve mikrotom ile 0,4 mikron kalınlığında kesilerek etüve alındı. Daha sonra hematoksilin+ eozin ile boyandı. Boyama tekniği:

1. Ksilol : 5dk
2. Ksilol : 5dk
3. Alkol absolü : 2dk
4. Alkol %95 : 1dk
5. Alkol %80 : 1dk
6. Suda yıkama : 1dk
7. Hematoksilin : 5dk
8. Suda yıkama : 1dk
9. Asit alkol (HCl=10 cc) : 15-20sn
10. Suda yıkama : 1dk
11. Amonyaklı su : 30sn
12. Suda yıkama : 2dk
13. Eozin : 2-3dk
14. Alkol %70 : 1dk
15. Alkol %80 : 1dk

16. Alkol %95 : 1dk
17. Alkol %100 : 1dk
18. Ksilol : 2dk
19. Ksilol : 5dk
20. Ksilol : 5dk

Preparatlar boyandıktan sonra entellan uygulanarak lamel ile kapatıldı ve ışık mikroskopu ile incelendi.

Bu incelemeler sonucunda hastalara çölyak hastalığı tanısı konularak uygun diyet verildi. Hastalar çölyak hastalığının takipleri için SÜMTF Gastroenteroloji kliniğine yönlendirildiler.

Bu çalışmanın istatistiksel olarak değerlendirilmesinde ‘pearson ki kare testi’ kullanıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV) BULGULAR

Selcuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi endokrinoloji ve hematoloji polikliniklerine başvuran hastalar onamları alınarak çalışmaya dahil edildi.

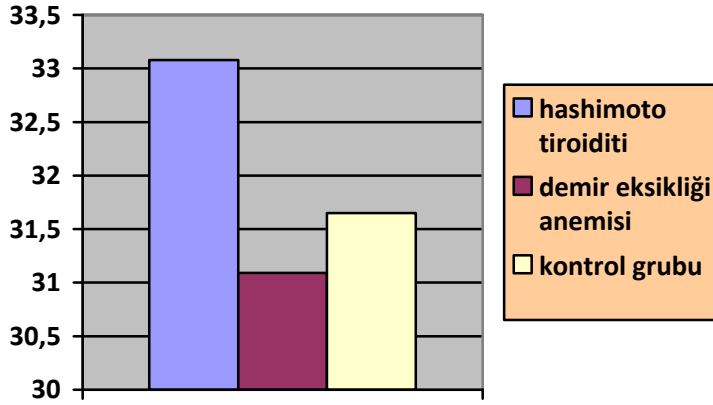
Bu hastaların ve kontrol grubunun 103 (%48.58)' ü kadın, 109 (%51.41)' u erkekti. (Tablo 5, Grafik 1)

Olguların yaş dağılımı 18–45 yaş arasındaydı.

Gruplardaki yaş ortalamalarının karşılaştırılması (Tablo8), (Grafik 2)

Tablo 8: Grupların yaş ortalamaları ve standart sapmaları

	N	Ortalama±SS
Hashimoto tiroiditi	73	33.08 ±8,29
Kontrol grubu	70	31.09±7,29
Demir eksikliği anemisi	69	31.65±8,69

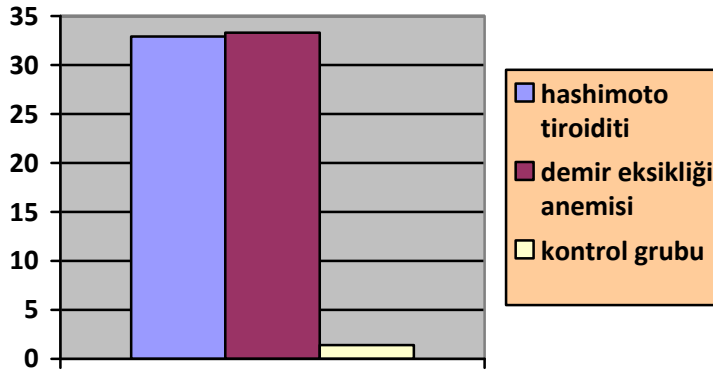


grafik 2: Yaş ortalamasının gruplara göre dağılımı.

Yapılan çalışmada, tüm hastaların serumlarından gluten paneli çalışıldı. Panelde 4 antikor çalışıldı. Antikorların tümü negatif gelen olgular hariç, antikorlardan en az biri pozitif gelen tüm olgulara gastroduodenoskopi yapıldı. Duedonum 2. kısmından biyopsi alındı. Hastaların biyopsisi Marsh sınıflamasına göre sınıflandırıldı. Elde edilen bulgularda stage 1 dahil ve üstü olanlar çölyak hastası kabul edilirken; biopsi sonucu negatif gelenler, Marsh sınıflamasına göre stage 0 gelenler, biopsi sonucunda herhangi bir patolojik bulgu saptanmayanlar ve biopsi yapılmayanlar çölyak hastası olmayanlar olarak kabul edildi (Tablo 9).

Tablo9: Çölyak hastası olanlar ve olmayanların sayısını gösteren tablo

	Çölyak hastası olanlar	Çölyak hastası olmayanlar	Toplam	Ki-kare	P degeri
HT	24(%32,9)	49(%67,1)	73	26,85	$\leq 0,005$
KONTROL	1(%1,4)	69(%98,5)	70	26,85	$\leq 0,005$
DEA	23(%33,3)	46(%66,7)	69	26,85	$\leq 0,005$

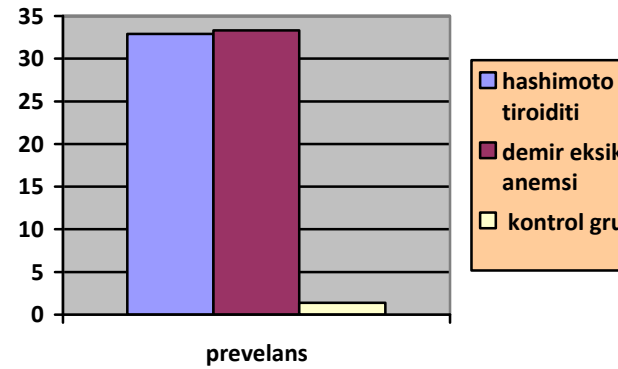


Grafik 3: Çölyak hastalarının yüzde oranı

Çölyak hastalığının prevelans değerleri tablo 10 ve grafik 4'deki veriler elde edildi.

Tablo10 : gruplara göre prevelans değerleri

	Prevelans
HT	%32,9
DEA	%33,3
KONTROL	%1,4



Grafik4: Gruplara göre prevalans değerleri

Çalışmaya alınan olguların serumlarındaki gliadin antikorlarının sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri sırası ile tablo 11-12-13-14 deki gibi gösterilmiştir.

Tablo 11:

	Biopsi (+)	Biopsi (-)	
Antigliadin IgA (+)	57	38	95
Antigliadin IgA (-)	6	111	117
Toplam	63	149	212

Spesifite : % 74 pozitif prediktif değer : %60
Sensitivite: %90 negatif prediktif değer: %94,8

Tablo 12:

	Biopsi (+)	Biopsi (-)	
Antigliadin IgG (+)	58	42	100
Antigliadin IgG (-)	5	107	112
Toplam	63	149	212

Spesifite: %71,8 pozitif prediktif değer: % 58
Sensitivite : % 92 negatif prediktif değer : % 95,5

Tablo 13:

	Biopsi (+)	Biopsi (-)	
Antiendomisyum IgA (+)	63	45	108
Antiendomisyum IgA (-)	0	104	104
Toplam	63	149	212

Spesifite : %69,7 pozitif prediktif değer : %58,3

Sensitivite : % 100 negatif prediktif değer: %100

Tablo 14:

	Biopsi (+)	Biopsi (-)	
Antiendomisyum IgG (+)	63	45	108
Antiendomisyum IgG (-)	0	104	104
Toplam	63	149	212

Spesifite: %67,7 pozitif prediktif değer: %58,3

Sensitivite: % 100 negatif prediktif değer: %100

V) TARTIŞMA VE SONUÇ:

Çalışmamızda hashimoto tiroiditi veya demir eksikliği anemisi olan erkek ve kadın hastalarda asemptomatik çölyak hastalığının prevalansını araştırmayı amaçladık.

Çölyak hastalığı genetik yatkınlığı olan bir insanda geri dönüşümlü ince barsak mukozal atrofisi ile karakterize kalıcı gluten duyarlı bir enteropatidir(80). Hastalık ilk kez milattan sonra 2.yy da Kapadokyalı Arataeus tarafından tanınmıştır(1). Ancak

Samuel Gee, 1888de ilk kez malabsorbsiyonla birlikte olan klasik tabloyu ‘the celiac affection’ olarak tanımlamıştır(80).

Kilo kaybı ve steatore ile klasik malabsorbsiyon bulguları gösteren hasta sayısının çölyak hastaları arasında küçük bir oranda olduğu artık bilinmektedir. Çölyak hastalığı çoğu olguda kronik diyare, abdominal gerginlik, ve yorgunluk gibi belirsiz semptomlarla seyreder. Bazılarında hiçbir semptom vermez(80).

16 yılı aşkın süre önce Anne Ferguson isimli bir araştırmacı çölyak hastalarını değerlendirdiğinde hastalığı buzdağına benzetmiştir. Buzdağının üstünde aşikar çölyak hastaları ve altında sessiz, latent ve potansiyel çölyak hastaları vardır. Aşikar çölyak hastalığında erişkin ve çocukluk yaş grubunda tipik semptomlar ve seroloji pozitifliği vardır. Sessiz çölyak hastaları glutensiz diyetle normale dönen karakteristik barsak değişiklikleri olup klinik semptomları olmayan hastalardır. Normal diyetle normal ince barsak mukozasına sahip ancak geçmişte veya gelecekte glutensiz diyetle normale dönebilen anormal biyopsi bulguları olan hastalar latent çölyak hastalarıdır. Pozitif seroloji ile aile öyküsünün eşlik ettiği anormal intestinal histolojisi olan hastalar potansiyel çölyak hastasıdır(81).

Prevalans çalışmalarında Avrupa’da belirlenen en sık prevalansın Batı İrlanda’da (1/300), en düşük prevalansın ise (1/1776) İskoçya’da olduğu bildirilmiştir(26). İtalya’da yapılan bir prevalans çalışmasında otoimmün tiroiditi olan 65 yaş üstü Hashimoto tiroiditli hastalarda prevalans: %3,6 , Hashimoto tiroiditli 65 yaş altı hastalarda %0,6, kontrol grubunda ise %0,3 bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(82). Bizim çalışmamızda ise İtalya’da yapılan çalışmanın aksine hastalar 18-45 yaş arasındaydı.

Türkiye’de hastalığın prevalansı üzerine yeterli ve sağlıklı veri olmamakla birlikte Elsürer ve ark. 2005de yayınlanan makalelerinde daha önce yaptıkları çalışmalarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada sağlıklı kan donörlerinde doku transglutaminaz antikolları ile yaptıkları bir taramanın sonucunu bildirmiş ve Türk erişkin yaş grubunda prevalansı 1/111 (%1.3) olarak bildirmişlerdir(83). Ankara’da yapılan ve 2008’de yayınlanan bir ön çalışmada Türk çocukları örnek grubunda saptanan çölyak hastalığı sıklığı (1:111 veya %0.9) olarak Avrupa, Orta Doğu ülkeleri ve ABD verileri ile benzer bulunmuştur(84).

Çölyak hastalığında lenfositler enterositler arasında yer alır. İntraepitelyal lenfositlerde bir artış olması, ince barsak mukozasında glutenin hasar yapıcı etkilerinin ilk ve en sensitif göstergesidir. Normal ince barsakta lenfositlerin epitelyal hücrelere oranı 6-40/100'dür. Aksine çölyak hastalarının çoğunda bu oran 40/100'ün üzerindedir. Ancak intraepitelyal hücre artışı çölyak hastalığı için spesifik değildir ve çölyak hastalığı tanısından önce ekarte edilmesi gereken diğer durumlarda da olabilir. Ayırıcı tanıda giardiyazis, tropikal sprue, protein hipersensivitesi, otoimmün enteropati, ince barsak allograft rejeksiyonu ve greft versus host hastalığı bulunur(85,86). Bu nedenle biz olgularımıza tanı koyarken evre 0'ı tanı dışı bıraktık.

Olgularımızdan demir eksikliği anemisi olan 69 olgunun 23'ünde, 73 hashimoto tiroiditi olan olgusunun 24'ünde, 70 kontrol olgusunun ise 1'inde çölyak hastalığı bulundu. İstatiksel olarak ki kare testine göre Demir eksikliği anemisi ve Hashimoto tiroiditi ile kontrol grubu arasında çölyak sıklığı açısından anlamlı fark saptanmıştır.($p \leq 0,005$)

Kontrol grubundaki çölyak hastalığı oranı %1.4'tir. Demir eksikliği anemisi olan hastalarda oran %33.3 ve hashimoto tiroiditindeki oran % 32.9'tü.

Çölyak hastalığının birçok hastalıkla birliktelik gösterdiği artık bilinen bir gerçektir. Ayrıca hastalığın otoimmün endokrinolojik birçok hastalıkla birlikteliği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir(87,88). Birliktelik gösterdiği diğer hastalıklar arasında anemi, tip I diabetes mellitus, otoimmün tiroid hastalığı, kollajen doku hastalığı, otoimmün hepatit, otoimmün kolanjit vardır. Down Sendromu ve Ig A eksikliği olan hastaların birinci ya da ikinci dereceden yakınları arasında da yaygın olduğu kabul edilmektedir(89).

Son yıllarda çeşitli hastalıklarla gluten enteropatisinin birlikteliği çok araştırılmıştır. Bu durum tablo 15'de gösterilmiştir(90,91,92,93,94).

Tablo 15:Çeşitli hastalıklarla çölyak hastalığı arasındaki ilişki.

Çalışmanın yazarı	Çalışmadaki olgu sayısı	Çölyak hastaları sayısı(%)	Çalışmanın yapıldığı ülke
AKTAY AN.	208 TİP 1 DM	9 (%4.6)	USA
HANSEN D.	106 TİP 1 DM	11 (%10.4)	DANİMARKA
SPEİKERKOETTER	205 TİP 1 DM	7 (%3.7)	ALMANYA

U.			
LARİZZA D.	90 Otoimmün tiroidit	7 (%7.8)	İTALYA
MELONY GF.	207 Otoimmün tiroidit	13 (%4.7)	İTALYA

Görüldüğü gibi Tip 1 diabetli hastalarda çölyak hastalığı %4-10 arasında görülürken otoimmün tiroiditte sıklık % 5-8 arasında değişmektedir. Bu çalışmalar bu tip hastaların çölyak açısından taramalarının yapılması gerektiğini göstermiştir(90,91,92,93,94).

Çalışmamızda Hashimoto tiroiditi, demir eksikliği anemisinde ve kontrol grubunda çölyak hastalığı oranının yüksek olması bölgede tahıl tüketiminin yoğun olması ile ilişkilendirildi.

Serolojik taramaların yaygın olarak uygulanmasından önce, otoimmün tiroid hastalıkları ile çölyak hastalığı birlikteliğinin prevalansını bildiren az sayıda çalışma vardı. Çölyak hastalığı ve otoimmün tiroid hastalıkları arasında ilişki olup olmadığına dair doğru bir bakış açısı için tüm otoimmün tiroid hastaları çölyak hastalığı açısından taramalıdır. Aynı şekilde çölyak hastalığıda subklinik otoimmün tiroid hastalığı açısından daha yakın izlenmelidir. Bu gibi çalışmaların kontrollü yapılması gerekmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalara bakıldığında çalışmaların yapısı ve sonuçları birbirinden farklı olsa da tiroid bezinin etkilenmesi çölyak hastalarının %10-15'inde belirgin görünmektedir ve bu kontrol gruplarına göre daha yüksek bir sayıdır(95). Bu ilişkinin tamamen immunogenetik ortaklıktan mı yoksa glutenin etki süresi ile otoimmün hastalık oluşumu arasındaki sıkı ilişki nedeniyle ileri sürülen gluten etkisi mi olduğu net değildir(89).

Siurala ve ark. 1966 yılında yaptıkları çalışmalarında hipertirodizi olan 32 hastada mukozal biopsi yapmış ancak villöz atrofi gösterememişlerdir(96). Daha sonra aynı çalışma grubu bu sefer 1968 yılında spontan hipotirodizi ve otoimmün tiroiditi olan hastalarda bir çalışma yapmış ancak sadece 6 hastada villöz atrofi gösterebilmişlerdir. Bununla birlikte hastalar diyete cevapsız kalmıştır. Bu çalışma otoimmün tiroidit ve çölyak arasındaki birlikteliği ilk kez açıklayan çalışmadır(97).

Birkaç yıl sonra Kuitunen ve ark. ise 1971de yaptıkları çalışmada 32 otoimmün tiroid hastalığı olan çocuktan ince barsak biopsisi yapmış ve sadece 2'sinde (%6) çölyak ile uyumlu bulgular tespit etmişlerdir(98).

Ventura ve ark. gluten maruziyet süresi ile otoimmün hastalık prevalansı arasındaki ilişki üzerine çalışmışlardır. Otoimmün durumun gelişiminin çölyak hastalığının tespit edildiği yaşla yani glutene maruziyet süresi ile ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir. Çölyak hastalığı tanısı erken çocukluk döneminde alanlarda otoimmün hastalık oranı %5.1 iken kontrol grubunda %2.8' idi. İstatistiksel olarak farklı değildi. Aksine glutensiz diyetle 10 yaş ve sonrasında başlayan çölyak hastalarında bu otoimmün hadiselerin oranı anlamlı olarak yüksekti(89,95).

Valentino ve ark. 2002de yayımlanan Hashimoto tiroiditli hastalarda potansiyel çölyak hastalığının markerları isimli çalışmalarında, hastaların %50'sinde CD3 + intraepitel hücre dansitesinin arttığını saptamışlardır. Çölyak için daha ilginç olan bulgu ise hastaların %46'sında $\gamma\delta+$ intraepitel Thücre dansitesinde artış olmasıdır. Benzer bulgular otoimmün endokrinolojik hastalıklarda da saptanmıştır. Çalışmalarının sonucunda Hashimoto tiroiditli hastaların bir grubunda mukozal değişiklikler olduğunu, bunların belirgin mukozal değişiklikler olmadığını ve serolojinin tipik olmadığını, ancak bu hastaların ileride çölyak hastalığı geliştirebileceğini, bu nedenle takip edilmeleri gerektiğini vurgulamışlardır(87).

Toscano ve ark. 2000'de yayımlanan çalışmalarında tiroid peroksidaz ve diğer endokrin antikorların tedavi edilmemiş çölyak hastalarında tedavi edilmişlere göre daha yüksek titrede olduğunu bulmuşlardır. Oran %52.6'ya karşın %20 olarak belirtilmiştir(95,99).

2001 yılında 297 Sardunya'lı İtalyan otoimmün tiroiditli hastada antiigliadin IgG ve IgA çalışılmış ve pozitif gelen olguların endomisyal antikor titrelerine bakılmış. 14 olguda EMA paneli pozitif bulunmuş. EMA paneli pozitif gelen ve jejunal biopsi yapılan 13 (%4.3) hastada çölyak hastalığı ile uyumlu görüntüler saptanmıştır(92). Yine 2001'de 220 İtalyan otoimmün tiroiditli hastanın 7 (%3.2)'sinde doku transglutaminaz antikor pozitif bulunmuş ve bunların hepsinde biopsi ile çölyak hastalığı tanısı konmuştur(100). Kuzey İtalya'da yapılan bir diğer çalışmada ise 276 Hashimoto tiroiditli hastanın %5.4'ünde klinik, sessiz veya latent çölyak hastalığı tespit edilmiştir. Bu prevalans oranı kronik tiroiditi olan vakalarda daha sıklı. İtalya'da yapılan prevalans çalışmalarında klinik veya sessiz çölyak hastalığı prevalansı %3.6 olarak bulundu. Ve genel popülasyondan 60 kat fazla olduğu tahmin edilmektedir. Otoimmün tirodit ve çölyak arasındaki ilişki uzun zamandan beri bilinmektedir. İtalyada 1994'den 2001'e kadar yapılan çeşitli araştırmalarda toplam 1214 hasta çölyak hastalığı için çeşitli

immunolojik testlerle değerlendirilmiştir. Klinik, latent veya sessiz çölyak hastalığının bu vakaların %2-4.8 'inde mevcut olduğu gösterilmiştir(101).

Çalışmamızda Hashimoto tiroiditi olan 73 olgunun %32.9'unda çölyak hastalığı saptandı.

Anemi çölyak hastalığının en sık bulgularından biridir ve tek yansıması olabilir. Aneminin nedeni vitamin B12 ve folik asit eksikliği veya gizli kan kaybına bağlı olabilir. Demir eksikliği çölyak hastalığında aneminin en önde gelen sebebidir. Çölyak hastalığının subklinik ve sessiz prezentasyonunun en sık ekstraintestinal belirtisidir(85). Erişkinlerde çocuklara oranla daha yüksek olmak üzere, subklinik çölyak hastalığında demir eksikliği anemisi prevalansı %46'lara kadar rapor edilmiştir(102). Çölyak hastalığında demir eksikliği anemisinin prevalansı %3-5'tir. Öte yandan ABD'de demir eksikliği anemili hastaların %3'ünde çölyak hastalığı bulunmuştur(85,103). Refrakter demir eksikliği anemisi olan hastalarda çölyak hastalığı prevalansı %20'lere kadar yükselmektedir(102). Bu nedenle demir eksikliği anemisinin tanısal algoritminde çölyak hastalığının taraması yer almaktadır. Çölyak hastalığında demir eksikliği anemisinin patogenezi multifaktöryeldir. Bunun nedenlerine bakacak olursak;

- 1) Asıl sebep diyetle alınan demirin gastrointestinal sistemden malabsorbsiyonudur. Demir, çölyak hastalığında genellikle etkilenen proksimal duodenumdan absorbe edilememektedir.
- 2) Gastrointestinal sistemden gizli kanama da demir eksikliğine katkıda bulunan önemli bir faktördür. Çölyak hastalarının %40-50'sinde gizli kanama bildirilmiştir.
- 3) Bir diğer faktör ise daha az önemi olmakla birlikte hasarlı enterositlerden demir kaybıdır(85).

Yapılan bir çalışmada, Thorvardur ve arkadaşları villus kaybının derecesine göre çölyak hastalarında %25-54 oranında gizli gastrointestinal sistem kanaması tespit etmiştir(102).

Glutensiz diyetin anemiyi ve demir eksikliğini düzelttiği gösterilmiştir ki bu da demir tedavisini gereksiz kılar. Çölyak hastalığı ve demir eksikliği anemisi olan 26 erişkin hastada glutensiz diyetin anemiyi %94, demir eksikliğini ise %55 düzelttiği gösterilmiştir(104).

Demir eksikliği anemisi olan erişkinlerde yapılan çölyak hastalığı prevalans çalışmalarında hastalık sıklığı %2.6 ve % 11.8 olarak bildirilmiştir(105,106,107).

Corroccio ve ark. yaptıkları çalışmada demir eksikliği anemisi olan erişkinlerde çölyak hastalığı prevalansını %5.8 bulmuştur. Ancak refrakter anemisi olan subgrupta prevalans %20 bulmuştur(106).

2004'de Aydemir ve ark yaptıkları çalışmaya 39 demir eksikliği anemisi hastasını ve 35 kişilik kontrol grubunu dahil etmişlerdir. Demir eksikliği anemisi olan 39 hastanın 4 (%10.2)'ünde çölyak hastalığı ile uyumlu bulgular saptanırken kontrol grubunda çölyak hastalığı ile uyumlu bulgu saptanmamıştır(108).

2005'de Samsun'da Ayhan Kalaycı ve ark.'nın demir eksikliği anemisi olan 2-16 yaş arasındaki çocuklarda yaptıkları prevalans çalışmalarında 2 yaş üzerinde prevalans %4.4 olarak saptanmıştır(105).

Annibale B ve ark. yaptıkları çalışmada demir eksikliği anemisi olan 190 hastada çölyak hastalığı prevalansını araştırmışlardır. 26 hastaya (%13.7) biyopsi ile çölyak hastalığı tanısı koymuşlardır. Hasta seçiminde sıkı kriterler uyguladıkları için prevalansı yüksek bulduklarını ifade etmişlerdir. Mikrositer anemi yapan diğer nedenler ve kan kaybı olan hastaların çalışma dışı bırakılması, hastaların gastroenteroloji kliniğine hematoloji kliniğinden yönlendirilmesi, hastaların demir tedavisine dirençli olması çalışmada prevalansın yüksek çıkmasına sebep olarak gösterilmiştir(104).

Çalışmamızda demir eksikliği anemisi olan hastalarda prevalansı % 33,8 olarak bulduk. Çalışmaya dahil ettiğimiz demir eksikliği anemisi olan hastaların gastrointestinal kanaması, hipermenore öyküsü, kronik böbrek yetmezliği öyküsü, malignite öyküsü veya diğer komorbid hastalık ve demir eksikliğine yol açabilecek herhangi bir hastalık öyküsü yoktu. Hastalar daha önce demir replasman tedavisine yanıt alınamayan refrakter demir eksikliğine bağlı anemisi bulunan hastalardan seçildi. Bu nedenle prevalansın bu grupta yüksek olduğunu düşünmekteyiz.

Çölyak hastalığı tanısı koymada çoğu klinik algoritimde serolojiyi takiben ince barsak biyopsisi ile tanının doğrulanması gereklidir. Klinisyenler glutensiz diyetin serolojiyi etkileyeceğini bilmelidir. Klinikte kullanılan serolojik testlerin çoğu çeşitli antijenik determinantlara karşı antikorları arayan immünoassay veya immunfloresan yöntemlerdir. Antijenik determinantlar :

1) IgA ve IgG antigliadin antikor (AGA)

2) IgA ve IgG antiendomisyal antikor (EMA)

3) IgA ve IgG anti-tTG antikoru

4) Antiretikülin antikoru (ARA)

EMA çölyak hastalığı için serolojik testlerin altın standardıdır. EMA'nın sensitivitesi ve spesitivitesi çok yüksektir. (IgA ve IgG için %100) fakat pahalıdır. Deneyimli bir uzman gerektirmektedir(48).

ARA düşük sensitivitesinden dolayı klinikte kullanılmamaktadır. Son yıllarda EMA ve antijen hedefli t-TG antikoru ortaya çıkmıştır(48).

EMA mukozal remodeling ve lamina propiada CD+4 lenfosit aktivasyonu sonucu ortaya çıkar. Mukozal hasarın ılımlı olduğu durumlarda EMA'nın doğruluk oranı düşer(6). t-TG çölyak hastalığını karakterize eden predominant ve muhtemelen tek otoantijendir. Ancak erken dönem çalışmalarda bildirilen t-TG antikorunun sensitivitesinin AGA'dan yüksek olduğu tezi sonraki çalışmalarla desteklenmemiştir. Çoğu araştırmacı AGA veya t-TG antikoru ile başlangıç serolojik testi yapmayı, pozitifse EMA testini uygulamayı tavsiye etmektedir. IgA eksikliği olan hastalarda test sonuçlarının yanlış çıkabileceği akılda tutulmalı bu grup hastalarda IgG antikoru aranmalıdır(48).

Koning ve ark. yaptıkları çok merkezli bir çalışmada 144 çölyak hastası ile 127 kontrol grubunu incelemiş ve IgA –tTG antikorlarının sensitivitesinin %94 ve spesifitesinin %99 olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada endomisyal antikor sensitivitesi %89 ve spesifitesi % 98 olarak bulunmuştur(109).

İtalya'da Tommasini ve ark. okul çağındaki 3188 çocukta yaptıkları cross-sectional çalışmada anti-t-TG ab pozitif çıkan çocukların ebeveynlerinden izin alınarak ince barsak biopsisi yapmış ve sonuç olarak biopsilerle 30 çocukta (1/106) çölyak hastalığı tanısı konulmuştur. Aileden biopsi izni alınamayan 3 anti t-TG ab IgA pozitif çocuk vardı. Ve onların da hasta olduğunu farzedilirse yukarıdaki oran 1/96 çıkacaktır(110).

Serolojik testlerin sensitivite ve spesifite yüzdeleri tablo16'da verilmiştir(5).Tablo 16:Serolojik testlerin ortalama sensitivite ve spesifite yüzdeleri

Serolojik test	Sensitivite %	Spesitivite %
IgA AGA	75-90	82-95
IgG AGA	69-85	73-90

IgA EMA	85-98	97-100
Hayvan tTG	95-98	94-97
İnsan tTG	93-96	99-100

Trier J ve ark 136 Çölyak hastası ve 207 kontrol grubunun olduğu çalışmalarında anti-t-TG nin sensitivite ve spesifitesi sırayla % 95 ve % 94 olarak bulmuşlardır(112).

Tedavi edilmemiş hastalarda serum AGA IgA ve IgG sıklıkla yüksektir ve birkaç yıldır yardımcı tanı testi olarak kullanılmaktadır. Fakat bu testler sadece orta derecede sensitivite ve spesifiteye sahiptir. IgA AGA'un spesifite (%68-100) ve sensitivitesi (%52-97), IgG AGA'a (sensitivitesi % 50-96, spesifitesi % 36-92) göre sınırdadır yüksektir(26).

Corroccio A ve ark yaptıkları çalışmada ise EMA %100 spesifik ve sensitif bulunurken tTG antikor sensitivitesi %100, spesitivitesi %90 larda bulunmuştur. Burada anti human tTG daha sensitif görülmektedir(112). Bu tablo 17'de gösterilmiştir(112).

Tablo 17: Corroccio A ve ark çalışmasının sonuçları

	SERUM EMA	SERUM anti-pg- Ttg	SERUM anti-h- Ttg
Çölyak hastaları(N)	24/24	24/24	24/24
Kontrol(N)	0/183	15/183	6/183
Sensivite(%)	100	100	100
Spesivite (%)	100	92	97
Pozitif prediktif Değer %	100	92	97
Negatif prediktif Değer %	100	60	80

Bir çalışmada 98 kronik karaciğer hastasının 13 ünde domuz tTG ELİSA testi ile yalancı pozitiflik bulundu. Araştırmacı burada domuz karaciğer proteinlerinin yalancı pozitifliğe yol açtığını söyleyip transaminaz yüksekliği olan hastalarda çölyak taramasında insan kaynaklı tTG kitlerinin kullanılmasını tavsiye etmektedir(113).

Tanutti toplam 1163 çölyak hastası ve 6316 kontrol grubu arasında yaptığı çalışmada, tTG antikorunun sensitivitesi ve spesifitesi biraz daha yüksek bulunmuştur. Bu testlerde büyük sorun glutensiz diyetli hastalarda testler negatif çıkabilmektedir. Bu

sorun özellikle EMA testinde daha fazladır. Bu çalışmada hastalığın taranmasında öncelikle tTG testinin yapılması pozitif çıkanların EMA ile kontrol edilmesi tavsiye edilmiştir. (tablo 18) (114).

Tablo18:Fransa ve italya’da yapılan çok merkezli bir çalışmanın sonuçları

	EMA	Anti-pg tTG	AGA IgA	AGA IgG
Sensitivite(%)	92,1	94,6	70,1	67,3
Spesifite (%)	99,8	99,2	93,5	82,7

Biz yaptığımız çalışmada AGA IgA sensitivitesi %90, spesifitesi % 74 ; AGA IgG sensitivitesi %92.0 spesifitesi % 71.8 ; EMA IgA sensitivitesi% 100 , spesifitesi % 69.7 ve EMA IgG sensitivitesi % 100, spesifisitesi % 67.7 olarak bulduk. Çalışmamızda EMA’nın sensitivitesi AGA’dan yüksek iken spesivisiteleri düşüktür.

Ventura ve ark. yaptıkları çalışmada çölyak hastalığının beraberliğinin görüldüğü diğer hastalıklarda, hastalara tarama testlerinin uygulanmasının endike olduğunu dayanarak vurgulamaktadır(115).

İzole boy kısalığı, otoimmün tiroidit, infertilite, düşük öyküsü olan kadınlar, nedeni bilinmeyen ve oral tedaviye yanıtız demir eksikliği anemisi, kalıcı dişlerde enamel (diş minesi) hipoplazi, osteoporozis çölyak hastalığı açısından değerlendirilmesi gereken diğer durumlardır. Özellikle çölyak hastalarının birinci derece akrabaları, tip I diabetli ve Down sendromlular serolojik testler negatif bulunsa bile, yüksek risk taşımaları nedeni ile aralıklı değerlendirilmeleri gereken gruplardır(6).

Çölyak tanısını ekarte etmek için Green ve Murray yayınladıkları editöre mektupta çölyak hastalıkları genellikle atipik ve sessiz seyir göstermeleri, başka hastalıklarla birlikte asemptomatik bulunmaları, toplumdaki prevalansının beklenenden fazla olması nedeniyle ve özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki yüksek giardiazis oranı nedeniyle, başka endikasyonlarla endoskopi yapılan hastalarda rutin olarak duodenal biyopsiler alınması gerekliliği üzerinde durmuşlardır(44).

Demir eksikliği anemisi ve Hashimoto tiroiditi hastalarında çölyak hastalığı sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ancak kontrol grubu ile fark anlamlı idi.($p \leq 0,005$) Bunun nedeni her iki grupta biyopsi yapılan ve pozitif gelen olgu sayısı daha fazla idi.

Çalışmamızın sonucunda Hashimoto tiroiditi veya demir eksikliği anemisi olan hastalarda çölyak hastalığı prevalansının yüksek oluşu dikkat çekicidir. Bu nedenle

benzer sonuçlara ulaşan diğer çalışmaların sonuçları gibi Hashimoto tiroiditi ve demir eksikliği anemisi olan hastalarda tarama testi yapılması gerekmektedir.

VI) ÖZET

Bu çalışmanın amacı otoimmün kökenli bir hastalık olan Hashimoto tiroiditi ile demir eksikliği anemisi olan hastalarda gluten enteropatisi sıklığını araştırmak, aralarında anlamlı birliktelik olup olmadığını tespit etmektir. Çalışmamızda SÜMTF endokrinoloji, hematoloji poliklinikleri ile kan merkezine başvuran 73 Hashimoto tiroiditi, 69 demir eksikliği anemisi olan hasta ve 70 kontrol olgusu incelenmiştir. Hastalara çalışma hakkında sözel bilgi verildi ve yazılı onamları alındı.

Çalışma gruplarının venöz kan örneklerinde, SÜMTF mikrobiyoloji laboratuvarında gluten paneli çalışıldı. Gluten paneli; anti-gliadin IgA ve IgG ile anti-endomisyum IgA ve IgG'yi kapsamaktadır. Gluten paneli pozitif kabul edilen hastaların SÜMTF gastroenteroloji kliniğinde yapılan gastroduodenoskopi ile duodenum II. kısımdan alınan biyopsilerini histopatolojisi SÜMTF patoloji kliniğinde incelendi. Marsh sınıflaması esas alındı. Gluten enteropatisi ile uyumlu olanlar belirlendi. Böylece hastalara hem serolojik hemde histopatolojik olarak çölyak hastalığı tanısı konuldu.

Hashimoto tiroiditi olan olguların % 32,9'una; demir eksikliği anemisi olan olguların % 33,3'üne ve kontrol grubunun % 1,4'üne çölyak hastalığı tanısı konuldu.

Bu çalışmanın sonuçları, demir eksikliği anemisi olan hastaların ve hashimoto tiroiditli hastaların gluten enteropatisi yönünden serum gluten paneli ile taranması gerektiğini desteklemektedir. Böylece Hashimoto tiroiditi ve demir eksikliğine bağlı anemisi olan hastalara, asemptomatik gluten enteropatisi tanısı hastalık semptomatik hale gelmeden konulabilir. Tedavi ile hastalığın ilerlemesi ve komplikasyonların gelişmesi engellenebilir. Bu yaklaşım hastaların yaşam kalitesini arttıracak, sağlık maliyetini en az düzeye çekecektir

VII) ABSTRACT

The aim of this study is to determine the prevalence of gluten entropathy in patients with Hashimato throiditis and iron deficiency anemia and to explore the relationship between these conditions. 73 patients with Hashimato throiditis, 69 patients with iron deficiency anemia and 70 healthy controls from SUMTF(Selçuk University Meram Medical Faculty) were enrolled in the study. All patients were informed about the study and written informed consent was taken.

Gluten panel; consisting anti-gliadin IgA and IgG, anti-endomisyum IgA and IgG, was studied from venous blood samples in SUMTF microbiology laboratory. Patients with positive gluten panels were taken into biopsy procedure form the II. part of duodenum guided with gastroduodenoscopy in SUMTF gastroenterology endoscopy unit. Each biopsy specimen was examined at the pathology departmant according to Marsh Classification. Gluten entropathy was diagnosed both serologically and histopathologically in each patient.

Gluten entropathy was diagnosed in 32.9 % of the patients with Hashimato throiditis, 33.3% of the patients with iron deficiency anemia and 1.4% of the controls.

Results of this study support the screening of patients with Hashimato throiditis and iron deficiency anemia by serum gluten panel serologically. Asymptomatic gluten entropathy can be diagnosed and treated early in patients with Hashimato throiditis and iron deficiency anemia by screening. Thus quality of life of this patients may be better and the treatment procedure may be cost effective.

VIII) KAYNAKLAR:

1. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac Sprue and Refractory sprue. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleissenger MH. Gastrointestinal and Liver Disease., Philadelphia: Saunders Co, 2006 8th. Ed.; 2277-2307
2. Micheal N Marsh. Gluten ,major histocompatibility complex and the small intestine Gastroenterology 1992;102:330-354
3. Feighery C, Coeliac disease- clinical review. BMJ 1999;319: 236-39
4. Gee Samuel. On the coeliac affection. St Barth Hosp Rep 1888; 24: 17

5. Ahmet Erdil, Yüksel Ateş Gluten Enteropatisinde Son Gelişmeler Güncel Gastroenteroloji dergisi mart 2005 sayı:9/1:18-28
6. Sema Aydoğdu, Gökhan Tümçör Çölyak Hastalığı Güncel Pediatri 2005 cilt 3 sayı 1/2:47-53
7. Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE (eds): Bockus Gastroenterology, 5th . Philadelphia: WB Saunders, 1995. Chapter 59 :1027-1046
8. Daniel A. Leffler, Ciaran P. Kelly Çölyak Hastalığının Değerlendirilmesi Ve Tanısı İle İlgili Bir Güncelleme Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology Yıl: 2006 / Cilt: 1 / Sayı: 2:69-77
9. Cemal Ün, Sema Aydoğdu Çölyak Hastalığının Moleküler Genetik Temelleri, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003, Cilt 46(1): 75-79
10. İç Hastalıkları Nobel tıp kitabevi prof. Dr. Kemalletin Büyükoztürk Editörlüğünde. Prof. Dr. Yılmaz Çakaloğlu 1. Baskı sayfa 846
11. Schuppan D. Current Concepts of Celiac Disease Pathogenesis. Gastroenterology 2000;119:234-242
12. G.Robbins, P.D. Howdle, Çölyak Hastalığındaki Gelişmeler . Current Opinion in Gastroenterology 2005 vol 21(2)-no24:64-73
13. Davidson AGF, and Bridges MA Celiac disease: A critical review of aetiology and pathogenesis Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry 1987;163(1):1-40
14. Lu R, Wang W, Uzzau S, Vigorito R, Zielke HR, Fasano A. Affinity purification and partial characterization of the zonulin/zonula occludens toxin receptor from human brain. J Neurochem 2000;74(1):320-326
15. Alessio Fasano, Carlo Catassi Current Approaches to Diagnosis and Treatment of Celiac Disease: An Evolving Spectrum Gastroenterology 2001;120:636-651
16. Fasano, A., Baudry, B., Pumphin, D.W., Wassermann, S.S., Tall B.D., Ketley, J.M. et al. Vibrio Cholerae produces a second enterotoxin, which affects intestinal tight junctions. Proc Natl Acad Sci USA, 1991. 88:5242-5246.
17. Fasano A., Fiorentini C., Donelli G., Uzzau S., Kaper J.B., Margaretten K., et al Zonula occludens toxin modulates tight junctions through protein kinase C-dependent actin reorganization, in vitro. J Clin Invest, 1995. 96:710-720
18. Wang, W., Uzzau, S., Goldblum, S.E., Fasano, A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal of intestinal tight junctions. J Cell Sci, 2000. 113:4435-4440

19. A.Fasano, T.Not, W.Wang, S.Uzzau, I.Berti, A.Tommasini, S.Goldblum Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet*, 2000. 355:1518-1519.
20. Øyvind Molberg, Stephen N. Mcadam, Roman Körner, Hanne Quarsten, Christel Kristiansen, Lars Madsen et. al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognised by gut derived cells in celiac disease. *Nat Med* 1998 ;4:713-717
21. Clemente MG, De Virgiliis S, Kang JS, Macatagney R, Musu MP, Di Pierro MR et. al. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function *Gut* 2003;218-223
22. Kett K, Scott H, Fausa O, Brandtzaeg P. Secretory immunity in celiac disease: cellüler expression of immunoglobulin A subclass and joining chain. *Gastroenterology* 1990;99:386
23. Picarelli A, Maiuri L, Frate A, Greco M, Auricchio S, Londei M. Production of antiendomysial antibodies after in vitro gliadin challenge of small intestinal biopsy samples from patients celiac disease. *Lancet* 1996;348:1065-1067
24. Washington üniversitesi tedavi el kitabı. Ceviri editör: Dr. Tevfik pınar 30. bas-kı. Sayfa:370
25. Sema Aydoğdu Çölyak hastalığı tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar *Pediatric Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Dergisi*, 2005,2:29-36
26. Ebru Uz, Cansel Türkay Çölyak hastalığı *Güncel Gastroenteroloji Eylül* 2006:214-224
27. Auricchio S, Follo D, de Ritis G, Giunta A, Marzorati D, Prampolini L, et al. Does breast feeding protect against the development of clinical symptoms of celiac disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*1983;2:428-433
28. Dickey W.,Kearney N. Çölyak hastalarında aşırı kilo: prevelans; klinik özellikler ve glutensiz diyetin etkileri *Am J. Gastroenterol.*2006;101:2356-2359
29. Perter H, Jabri. Coeliac disease. *Lancet* 2003; 362: 383-392
30. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002;346:180–188
31. Scotta M, Salvatore S, Salvatoni A, et al. Bone mineralization and body composition in young patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1331-1334
32. Fickling W, McFarlane X, Bhalla A, et al. The clinical impact of metabolic bone disease in coeliac disease. *Postgrad Med J* 2001; 77: 33-36

33. Siqueira J, Fallo D, Ritis G, et al. Neurological manifestations of celiac disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004 Dec;62:969-972
34. Sanders ve arkadaşları Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care *The Lancet* Volume 358, Issue 9292, 2001, November(3):1504-1508
35. Clare O'Leary, Peter Wieneke, Sarah Buckley, Paud O'Regan, Corneilius C. Cronin, Eamonn M.M. Quigley, Fergus Shanahan Celiac disease and irritable bowel-type symptoms *The American Journal of Gastroenterology* 2002 Volume 97,(6):1463 – 1467
36. Collin P, Mustalahti K, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Pehkonen E, Kaukinen K. Should we screen reflux oesophagitis patients for coeliac disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004 Sep;16(9):917-920
37. Murat Çakır, Gökhan Tümgör, Hasan Ali Yüksekaya, Semiha Terlemez, Raşit Vural Yağcı, Sema Aydoğdu Çölyak hastalarında reflü özafajit sıklığı *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007; 50: 91-95
38. Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, Goyal R, Jabri B, Neugut AI Risk of malignancy in patients with celiac disease, *Am J Med* 2003; 115:191-195.
39. A. Fasano, C. Catassi Current Approaches to Diagnosis and Treatment of Celiac Disease: An Evolving Spectrum *Gastroenterology*, Volume 120(3):636-651
40. Scott H, Fausa O, Ek J, Valnes K, Blystad L, Brandtzaeg P Measurements of serum IgA and IgG activities to dietary antigens: A prospective study of the diagnostic usefulness in adult coeliac disease *Scand. J. Gastroenterol.* 1990;25(3):287-292.
41. Not T, Horvath K, Hill ID, Partanen J, Hamed A, Magazzu G, Fasano A. Coeliac disease risk in the USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 494-498
42. Kapuscinska Alicja, Zalewski Tadeusz, Chorzelski Tadeusz P, Sulej Jadwiga, Buetner Ernst H, Kumar Vijay et. al Disease specificity and dynamics of changes in IgA class anti-endomysial antibodies in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterolgy Nutr* 1987; 6: 529-534
43. Yardley, John H., Dubois, Raymond N., Lazenby, Audrey J., Hendrix, Thomas R., Bayless, Theodore M., Giardiello, Francis M Lymphocytic enteroclitis in patients with “refractory sprue.” *JAMA* 1989;262:935-937

44. Gren PH, Murray JA. Routine duodenal biopsies to exclude celiac disease? *Gastrointestinal Endoscopy* 2003; 58:92-95
45. G.Oberhuber Histopathology of celiac disease *Biomed& pharmacother* 2000;54:368-372
46. Öztürk Sibel, Serinöz Ebru , Keklik Tülay, Ensari Arzu , Kuzu Işınsu, Kansu Aydan ve ark Histopathological assessment in cases with gluten-sensitive enteropathy: Significance of typing. *The Turkish Journal of Gastroenterology* . 2000, Volume 11, (2):150-154
47. M N Marsh, I Bjarnason, J Shaw, A Ellis, R Baker, T J Peter. Studies of intestinal lymphoid tissue.XIV. HLA status, mucosal morphology,permability and epithelial lymphocyte populations in first degree relatives of patients with celiac disease. *Gut* 1990;31:32-36
48. Chand N Celiac disease current concepts in diagnosis and treatment *journal clinical gastroenterology* 2006 ,40(1): 3-14
49. Micheal N Marsh. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine *Gastroenterology* 1992;102:330-354
50. Murat ÖKSÜZ, Fahit Yüksel İŞIKSAL. Çölyak hastalığı ve immünopatogenez güncel gastroenteroloji dergisi 2003,7/1:4-14
51. Ryan BM, Kelleher D. Refractory celiac disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 243-251.
52. SÜMTF DİYET POLİKLİNİĞİ 29/12/2008
53. Pink IJ, Creamer B. Response to a gluten-free diet of patients with the coeliac syndrome. *Lancet* 1967; 1: 300-304
54. J M Grefte, J G Bouman, J Grond, W Jansen, J H Kleibeuker Slow and incomplete histological and functional recovery in adult gluten sensitive enteropathy. *J Clin Pathol* 1988; 41: 886-891.
55. H. Gillett, I. Arnott, M. McIntyre, S. Campbell, A. Dahele, M. Priest, R. Jackson, S. Ghosh Successful infliximab treatment for steroid-refractory celiac disease: a case report. *Gastroenterology* 2002; 122: 800-805
56. Robins Gery G, Howdle Peter D Recent advances in celiac disease *Current opinion in gastroenterology* 2009 vol25(2):100-109
57. Per Brandtzaeg. The changing immunological paradigm in coeliac disease *Immunology Letters*. 2006;105:127–139

58. G.Corrao, G.Corazza, V.Bagnardi, G.Brusco, C.Ciacci, M.Cottone, C.Guidetti, P.Usai, P.Cesari, M.Pelli Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study *Lancet* 2001; 358:356-361.
59. William f. Kern, çeviri editörü: prof. Dr. Burhan Ferhanoğlu PDQ Hematology Oklahoma University pathology department medical center 2005:(p)49-58
60. Ahmet Nesimi Kişioğlu, Ersin Uskun, Sema Kırbıyık, Ertan Uzun, Mumin Polat, Duran Canatan Bir dağlık bölge sakinlerinde anemi çalışması: kekik işçileri Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi (STED). 2004; 13(7): 252-255.
61. İç hastalıkları kitabı cilt 1, Prof. Dr. Kemalettin Büyükoztürk editörlüğünde Prof. Dr. Sevgi Kalayoğlu-Beşışık sayfa: 603-608
62. İstanbul üniversitesi Cerrahpaşa tıp fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri no:25 Anemiler kitabı Prof. Dr. Birsen ÜLKÜ Demir eksikliği anemisi: klinik hematolojinin ABCsi Anemiler sempozyumu 2001 ;sayfa: 23-32
63. Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC: Principles of surgery, 7th ed. McGraw-Hill New York.1999;36:1661-1687
64. İç hastalıkları kitabı cilt 1, Prof. Dr. Kemalettin Büyükoztürk editörlüğünde prof. Dr. Senay Molvalılar sayfa: 365
65. Koloğlu endokrinoloji temel ve klinik II. Baskı 2005 Prof. Dr. Gürbüz Erdoğan editörlüğünde Prof. Dr Selahattin Koloğlu ve Prof.dr. Gürbüz Erdoğan sayfa 157-158
66. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Anatomy of the thyroid gland. In Surgical Anatomy and Technique. Springer-Verlag. New York 1995;31-44
67. Koloğlu endokrinoloji temel ve klinik II. Baskı 2005 Prof. Dr. Gürbüz Erdoğan editörlüğünde prof. Dr Selahattin koloğlu ve prof.dr. gürbüz erdoğan sayfa 161
68. Koloğlu endokrinoloji temel ve klinik II. Baskı 2005 Prof. Dr. Gürbüz Erdoğan editörlüğünde Prof. Dr Selahattin Koloğlu ve Prof.dr. Gürbüz Erdoğan syf 169-171
69. Hashimoto, H. Zur Kenntniss der lymphomatosen veränderung der schilddrüse (struma lymphomatosa). *Arch Klin Chir*, 1912. 97:219-248.
70. Fromm, G.A., Lascano, E.F., Bur, G.E., Escalente, D. Tiroiditis cronica inespecifica. *Rev Assoc Med Arg*, 1953. 67:162-170
71. Roitt, I.M., Campbell, P.N., Doniach, D., Hudson, R.V. Auto-antibodies in Hashimoto's thyroiditis (lymphadenoid goitre). *Lancet*, 1956. 2:820-821
72. Koloğlu endokrinoloji temel ve klinik II. Baskı 2005 Prof. Dr. Gürbüz Erdoğan editörlüğünde Prof.Dr.Nilgün Başkal sayfa:271

73. Williams textbook of endocrinology H. Kronenberg, S. Melmed, K. Polonsky, P. Larsen section III page 299-445
74. Col, N.F., Surks, M.I., Daniels, G.H. Subclinical thyroid disease: clinical applications. JAMA, 2004. 291:239-243.
75. Ladenson, P.W., Singer, P.A., Ain, K.B., Bagchi, N., Bqos, S.T., Levy, E.G., Smith, S.A., Daniels, G.H., Cohen, H.D. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. Arch Intern Med, 2000. 160:1573-1575
76. Chiovato, L., Vitti, P., Santini, F., Lopez, G., Mammoli, C., Bassi, P., Giusti, L., Pinchera, A. Incidence of autoantibodies blocking thyrotropin effect in vitro in patients with euthyroid or hypothyroid autoimmune thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab, 1990. 71:40-45.
77. N Takasu, T Yamada, M Takasu, I Komiya, Y Nagasawa, T Asawa, et. al. Disappearance of thyrotropin-blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. N Engl J Med, 1992. 326:513-518.
78. Koloğlu endokrinoloji temel ve klinik II. Baskı 2005 Prof. Dr. Gürbüz Erdoğan editörlüğünde Prof.Dr. Alim Uzunalimoğlu sayfa 211-216
79. Hacettepe iç hastalıkları kitabı prof. Dr. Ünal yasavul editörlüğünde 2003 sayfa 438-441
80. C J R Goddard and H R Gillet Complications of celiac disease:all patients at risk? postgraduate medical journal 2006 ;82:702-712
81. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease: active, silent, latent and potential. Gut 1993;34:150-151
82. Giovanni Ravaglia, Paola Forti, Fabiola Maioli, Umberto Volta, Giorgia Arnone, Gaia Pantieri, et. al. Increased prevalence of celiac disease in autoimmune thyroiditis is restricted to aged patients Experimental gerontology 2003, 38:589-595
83. Rengin Elsurer, ve ark. Celiac disease in the turkish population Digestive disease and sciences. 2005, 50(1) :136-142
84. Demirçeken FG, Kansu A, Kuloğlu Z, Girgin N, Güriz H, Ensari A. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children Turk J Gastroenterol 2008; 19 (1): 14-21
85. Chand N, Mihas AA Celiac disease: Current concepts in diagnosis and treatment Journal clinical gastroenterology 2006, 40:3-14
86. Rossi T. Celiac Disease Adolescent medical clinic 2004,15:91-103

87. Valentino R, Savastano S, Maglio M, Paparo F, Ferrara F, Dorato M, et. al
Markers of potential celiac disease in patients with Hashimoto's thyroiditis
European journal of endocrinology 2002, 146:479-483
88. Kaukinen K, Collin P, Mykkänen AH, Partanen J, Mäki M, Salmi J. Celiac disease and autoimmune endocrinologic disorders *Digestive diseases and sciences* 1999 ,44: 1428-1433
89. Ventura 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
90. Aktay AN, Lee PC, Kumar V, Parton E, Wyatt DT, Werlin SL The Prevalence and Clinical Characteristics of Celiac Disease in Juvenile Diabetes in Wisconsin
Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition: October 2001 - Volume 33 - Issue 4 - pp 462-465
91. Hansen D; Bennedbæk F N; Hansen L K; Høier-Madsen M; Hegedüs L; Jacobsen B B; et. al. High prevalence of coeliac disease in Danish children with type I diabetes mellitus. *Acta Paediatrica*. 2001 Nov;90(11):1238-1243
92. Meloni G. F. ; Tomasi P. A. ; Bertocelli A. ; Fanciulli G. ; Delitala G. ; Meloni T.; Prevalence of silent celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis from Northern Sardinia. *Journal of Endocrinological Investigation*.2001 May;24(5):298-302.
93. Larizza, Daniela ; Calcaterra, Valeria ; De Giacomo, Costantino ; De Silvestri, Annalisa ; Asti, Margherita ; Badulli, Carla ; Autelli, Michele Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease *The Journal of Pediatrics* 2001 Nov;139(5):738-740
94. Spiekerkoetter U.; Seissler J.; Wendel U General screening for celiac disease is advisable in children with type 1 diabetes. *Hormone and Metabolic Research* 2002 Apr;34(4):192-195
95. Pekka Collin, Katri Kaukinen, Matti Välimäki, Jorma Salmi Endocrinological disorders and celiac disease *endocrine reviews* August 2002 , 23(4) :464-483
96. A. Bozzani, M. G. Camboni , L. Tidone , P. Cesari , F. Delia Mussia , M. Quatrini Gastrointestinal tract in hyperthyroidism before and after treatment. *Scand J Gastroenterol* 1966(1):79–85
97. Siurala M, Varis K, Lamberg BA 1968 Intestinal absorption and autoimmunity in endocrine disorders. *Acta Med Scand* 184:53–64

98. Kuitunen P, Mañenpaññ J, Krohn K, Visakorpi JK 1971 Gastrointestinal findings in autoimmune thyroiditis and nongoitrous juvenile hypothyroidism in children. *Scand J Gastroenterol* 6:335–341
99. Toscano V, Conti FG, Anastasi E, Mariani P, Tiberti C, Poggi M, Montuori M. Importance of gluten in the induction of endocrine autoantibodies and organ dysfunction in adolescent celiac patients *American journal of gastroenterology* 2000,95: 1742-1748
100. Umberto Volta, Giovanni Ravaglia, Alessandro Granito, Paola Forti, Fabiola Maioli, Nunzio Petrolini, et al. Celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis . *Digestion* 2001. 64:161-165
101. Spadaccino AC, Basso D, Chiarelli S, Albergoni MP, D'Odorico A, Plebani M. Et al. Celiac disease in North Italian patients with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity* 2008 41(1):116-121
102. Thorvardur R Halfdanarson, Mark R. Litzow, and Joseph A Murray Hematological manifestations of celiac disease *Blood* 2007,107(2):412-421
103. Karnam, Umprasaana S.; Felder, Lewis R.; Raskin, Jeffrey B., et al.. Prevalence of occult celiac disease in patients with iron deficiency-anemia: a prospective study *South med journal* 2004,97:30-34
104. Annibale B.; Severi C.; Chistolini A.; Antonelli G.; Lahner E.; Marcheggiano A. et al Efficacy of gluten free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients *American journal gastroenterology* 2001,96:132-137
105. Kalayci AG, Kanber Y, Birinci A, Yildiz L, Albayrak D.. The prevalence of celiac disease as detected by screening in children with iron deficiency anemia *Acta Paediatrica*, 2005; 94:678-681
106. Carroccio A, Iannitto E, Cavataio F, Montalto G, Tumminello M, Campagna P et al. Sideropenic anemia and celiac disease : one study, two points of view. *Digestive diseases and sciences* 1998 ;43: 673-678
107. Unsworth D. J., Lock R. J. ; Harvey R. F.. Improving the diagnosis of celiac disease in anemic women *British journal hematology* 2000;111:898-901
108. Aydemir S, Kadioğlu G, Bayraktaroğlu T, Üstündağ Y, Özeltekin İ, Borazan A, ve ark. Demir eksikliği anemili olgularda çölyak hastalığı prevalansı. *Türkiye Klinikleri J gastroenterohepatolojidergisi* 2004.;15:101-105
109. Norbert Krauss, Detlef Schuppan. Monitoring nonresponsive patients who have celiac disease *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 2006, 16:317-327

110. A Tommasini, T Not, V Kiren, V Baldas, D Santon, C Trevisiol, I Berti et. al. Mass screening for celiac disease using antihuman transglutaminase antibody assay Archives of Disease in Childhood 2004,89:512-515
111. Trier J. Celiac Sprue and Refractory sprue. Gastrointestinal and Liver Disease. 7th. Ed., Philadelphia: Saunders Co, 2000; 1817- 1841
112. Antonio Carroccio, Giustina Vitale, Lidia Di Prima, Nadia Chifari, Salvatore Napoli, Cristina La Russa.et.al. Comparison of Anti-Transglutaminase ELISAs and an Anti-Endomysial Antibody Assay in the Diagnosis of Celiac Disease: A Prospective Study Clinical Chemistry 2002, 48:(9):1546–1550
113. A Carroccio, L Giannitrapani, M Soresi, T Not, G Iacono, R Di.et.al Guinea pig transglutaminase immunolinked assay does not predict coeliac disease in patients with chronic liver disease Gut 2001; 49:506-511
114. E Tonutti, D Visentini, N Bizzaro, M Caradonna, L Cerni, D Villalta, R Tozzoli, and the French–Italian Laboratory Study Group on Coeliac Disease The role of antitissue transglutaminase assay for the diagnosis and monitoring of coeliac disease: a French–Italian multicentre study J Clin Pathol 2003;56:389–393
115. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. Gastroenterology 1999 ;117: 297
116. Gren Peter H.R., Murray J A. Routine duodenal biopsies to exclude celiac disease? Gastrointestinal Endoscopy 2003; 58:92-95