



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI

OTOİMMÜN POLİGLANDÜLER ENDOKRİN SENDROMLU HASTALARDA
SEROLOJİK TEST İLE ÇÖLİAK HASTALIĞI SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Uzm. Dr. Ayşen AKKURT KOCAELİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Bursa-2014



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI

OTOİMMÜN POLİGLANDÜLER ENDOKRİN SENDROMLU HASTALARDA
SEROLOJİK TEST İLE ÇÖLİAK HASTALIĞI SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Uzm. Dr. Ayşen AKKURT KOCAELİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Erdinç ERTÜRK

Bursa-2014

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet (Summary).....	iv
Giriş ve Amaç	1
Otoimmün Endokrin Hastalıklar.....	1
Otoimmünitede Çevresel Faktörler.....	2
Otoimmünitede Genetik Faktörler.....	2
Otoimmün Poliglandüler Sendromlar.....	3
Çöliak Hastalığı.....	9
Amaç	17
Gereç ve Yöntem.....	19
Bulgular.....	22
Tartışma ve Sonuç.....	33
Kaynaklar.....	47
Teşekkür.....	52
Özgeçmiş.....	53

ÖZET

Otoimmün poliglandüler sendromlar (OPS) en az iki bezin tutulduğu nadir otoimmün endokrinopatilerdir. Bu çalışmada otoimmün poliglandüler sendromlu hastalarda çöliak hastalığı sıklığını saptayarak bu hastalarda tarama testinin önemini vurgulamayı amaçladık

Çalışmaya 36 tip 2 OPS tanılı hasta ile yaş, cinsiyet ve kilo uyumlu 32 sağlıklı gönüllü alındı. Ayrıca poliglandüler tutulumu saptanmamış 44 tip 1 diyabetes mellitus (DM), 68 Hashimoto tiroiditi ve 17 Addison hastalığı tanısı ile izlemde olan hasta dahil edildi. Otoimmün hastalığı olan tüm hastalardan (n=103) ve kontrol gurubundan (n=32) plazma doku transglutaminaz (dTG) antikorları IgA ve IgG çalışıldı. Çöliak hastalığının olası sistemik sonuçlarını değerlendirmek amacı ile serum parathormon, 25-hidroksikolekalsiferol (25-OH-vit D), B12 vitamini, folik asit, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyleri ve kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yapıldı.

Otoimmün hastalığı olanların 13'ünde (%12.6) dTG pozitifliği saptanırken, sağlıklı hiçbir olguda antikor pozitifliği gözlenmedi. dTG antikor pozitifliği %29.4 ile en yüksek oranda Addison hastalığı olan gurupta görüldü. Otoimmün hastalığı olan hasta gurubunda serum 25-OH-vit D, vitamin B12, folik asit, demir, ferritin seviyelerinin ve kemik mineral yoğunluğunun sağlıklı kontrol gurubuna göre anlamlı olarak daha düşük seviyede olduğu gözlemlendi. Addison, tip 2 OPS ve tip 1 DM hastalığı yanında dTG antikor pozitifliğinin de kemik mineral yoğunluğu üzerinde olumsuz etkili faktör olduğu belirlendi. Hashimoto hastalığı olan kişilerde ile kemik mineral yoğunluğunda azalma saptanmadı.

Kemik mineral yoğunluğunun korunması açısından, hem poliglandüler hem de monoglandüler otoimmün hastalığı olan kişilerde (Hashimoto hastaları hariç) periyodik olarak çöliak hastalığı araştırmasının yapılması gerekli olduğu kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Otoimmün poliglandüler sendrom, doku transglutaminaz antikor, çöliak hastalığı, kemik mineral yoğunluğu

SUMMARY

The Investigation of The Frequency of Celiac Disease in Autoimmune Polyglandular Endocrine Syndrome with Serological Tests.

The autoimmune polyglandular syndromes (APS) are rare endocrinopathies characterized by the coexistence of at least two glandular autoimmune diseases. The aim of this study is to detect the frequency of celiac disease in patients with APS and stress the importance of screening.

Thirty-six patients diagnosed with type 2 APS and age, gender and weight matched 32 healthy volunteers were included to the study. We also included 44 patients with type 1 diabetes mellitus (DM), 68 patients with Hashimoto thyroiditis and 17 patients with Addison's disease none of which had any other glandular involvement. Plasma tissue transglutaminase antibody (tTG) IgA and IgG were studied in all patients with autoimmune diseases (n=103) and healthy subjects (n=32). In order to evaluate the possible systemic consequences of celiac disease serum parathormone, 25-hydroxicholecalciferol, vitamin B12, folic acid, iron, iron binding capacity, ferritin levels and bone mineral density were measured

Tissue transglutaminase was positive in 13 patients (12.6%) with autoimmune diseases but none in control groups. The highest ratio of tTG positivity was detected in patients with Addison disease (29.4%). Serum 25-OH-vit D, vitamin B12, folic acid, iron and ferritin levels and bone mineral density were significantly lower in patients with autoimmune diseases than in control group. In addition to tTG antibody positivity, Addison disease, type 2 APS and type 1 DM were the worse factors acting on bone mineral density. There was no adverse effect of Hashimoto disease on bone mineral density.

It was concluded that in order to preserve bone mineral density, celiac disease should be screened periodically in all patients with

autoimmune polyglandular and also monoglandular diseases (except Hashimoto).

Key words: Autoimmune polyglandular syndrome, tissue transglutaminase antibody, celiac disease, bone mineral density.

GİRİŞ VE AMAÇ

I. Otoimmün Endokrin Hastalıklar

Organizmanın savunma gücünü oluşturan immün sistem, yabancı antijenlere karşı kendini savunurken kendi antijenlerine karşı hiçbir reaksiyon göstermez. Bu immün sistemin klasik özelliklerinden birisidir. Diğer bir deyişle kendinden olma kendinden olmayanı ayırt etme kapasitesidir. Self tolerans denilen bu özelliğin kaybıyla immün sistem antijen ayrımını yapamaz; otreaktif lenfositler aktive olur, klonal ekspansiyona uğrar ve otoantikörler üretirler. Bunun sonucunda gelişen hastalıklar ise otoimmün hastalıklar adıyla anılırlar.

Otoimmün hastalıklar organa özgü ve sistemik olmak üzere 2 gurup olarak sınıflandırılır. Sistemik otoimmünite vücutta her yerde bulunabilen antijenlere karşı oluşmuş immün cevaptır ve klasik örnek birçok dokuda immün saldırı ile giden sistemik lupus eritematozudur. Organa özgü otoimmünite ise özel bir organa, hatta o organda özel bir bölgeye karşı oluşmuş immün cevaptır. Tip 1 diyabetes mellitusta (tip 1 DM) insülin üreten pankreas adacık hücrelerine karşı oluşmuş cevap buna örnektir.

Otoimmün hastalıklar dünya nüfusunun %5-10'unu etkileyen önemli bir sağlık sorunu olup büyük bir kısmını otoimmün endokrin hastalıklar oluşturur. Hemen her endokrin organ, bağışıklık sisteminin otoimmün yanıtındaki hedefi olabilir. Aynı hastada birden fazla organ tutulumuyla beraber otoimmün poliglandüler sendromun (OPS) bir parçası olarak yer alabilir. Otoimmünitenin sık rastlandığı endokrin organlar; tiroid, pankreas adacık hücreleri ve adrenal kortekstir. Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı ve tip 1 diyabet yaygın olarak görülürken Addison hastalığı, ooforit, lenfositik hipofizit ve hipoparatiroidizm daha nadirdir.

Bu hastalıkların etyolojisi ve patogenezi yıllardır belirsiz kalmıştır. Ancak genel olarak etkilenen organa karşı hücrel ve hümoral yanıt sonucu oluşmuş olabileceği düşünülmüştür. Bu düşünce, etkilenen hastalarda otoantikörlerin varlığı, hastalığın immün baskılayıcı ilaçlara cevap vermesi ve

hedef organlarda lenfositik infiltrasyonun gösterilmesi ile desteklenmiştir. Genetik alanındaki gelişmelerle de bu hastalıklar hakkında bilgilerimiz artmıştır (1,2).

II. Otoimmünitede Çevresel Faktörler

Otoimmün endokrin hastalıkları birbirinden ayıran özellikler de vardır. İmmün düzenlemedeki bozukluklar organa özgü otoimmün endokrin hastalıklarının kısmen genetik, kısmen de çevresel faktörlerle ilişkili olduğunu göstermektedir (1,2). Aynı HLA haplotipini taşıyan insanlarda hastalığın düşük penetransı ve klinik bulguların değişkenliği çevresel faktörlerinde rol oynadığını düşündürmektedir (3). Tip 1 DM insidansı son 50 yılda dramatik olarak yılda %3-5 oranında artmaktadır ve bu hızlı artış genetik ile açıklanamaz. İnsidansın yüksek olduğu ülkelerden birisi olan Finlandiya'da diyabet epidemisi olduğu kabul edilmektedir (4). İnsidans artışı özellikle 5 yaş altındaki çocuklarda belirgindir. Gözlemler sonucunda çevresel faktörlerin diyabet riskini arttırdığına dair bir kanıt bulunamamıştır, ancak omega-3 yağ asidinin alımının azalması ya da tahılla erken tanışmanın riski arttırdığını gösteren çalışmalar vardır (5).

III. Otoimmünitede Genetik Faktörler

Epidemiyolojik çalışmalar, otoimmün hastalıklara yatkınlıkta genetik komponentin önemli olduğunu göstermiştir. Otoimmün endokrin hastalıklar (ya da ilişkili oldukları endokrin olmayan hastalıklar) ailesel olma eğilimindedir ve bu hastalıklar aynı hastada ya da aile üyelerinden birinde ortaya çıkabilir. Buradaki kalıtım tarzı basit genetik kurallarına uymaz (6). HLA allellere bakılarak, hastalık gelişimi için rölatif risk belirlenebilir.

Bu hastalıklardaki otoantijenlerin daha çok bilinir hale gelmesiyle birbirinden farklı olduğu anlaşılmıştır; ancak antijenik çapraz reaksiyonlar aynı kişide birbirinden fazla organa özgü otoimmün hastalıkları açıklayamamaktadır (1). Değişik otoantijenlere T hücre alt guruplarının proliferatif cevabı antijene özgüdür (8). Organa özgü otoimmün durumlardan birkaç tanesi aynı hastada ya da hastanın ailesinde bir arada bulunabilir. Bu

da aralarında zayıf da olsa genetik bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir. Örneğin otoimmün hastalıkların ailesel geçişi araştırıldığında özellikle otoimmün tiroid hastalığının ailesel geçişinin belirgin olduğu görülür. Ayrıca otoimmün hastalıkların pek çoğunda güçlü kadın cinsiyet eğilimi olduğu görülür. Bu durumun hormonların etkisiyle ya da bir genin diğer bir gen üzerine etkisi ile açıklanabileceği düşünülmektedir (9). Deneysel hayvan çalışmalarında tip 1 diyabet kalıtımının otoimmün tiroid hastalığı kalıtımından farklı olduğu gösterilmiştir (10). Sonuç olarak otoimmün endokrin hastalıklar birlikte bulunabiliyor olmasına rağmen her birisi ayrı antijen ile ilişkilidir ve genetik olarak ayrı özellikler gösterir (Tablo-1).

Tablo-1: Otoantijenler ve ilgili hastalıklar.

Hastalık	Otoantijen	Doku /hücre
Tip 1 DM	GAD65, İA-2, insülin	Pankreas beta hücreleri
Graves hastalığı	TSH reseptör	Tirositler
Hashimoto tiroiditi	TPO/Tg	Enzim /protein
Hipoparatiroidizm	Ca duyarlı reseptörler	Paratiroid
Addison hastalığı	21-OH, 17-OH, P450 scc	Enzim
Hipogonadizm	17-OH, P450 scc	Leyding /teka hücreleri
Çöliak hastalığı	Transglutaminaz, gliadin	İnce barsak
Pernisiyöz anemi	İntrinsik faktör	Mide esas hücreler
Alopesi areata	Tirozin hidrosilaz	Kıl folikülleri
Vitiligo	Tirozinaz	Melanositler

GAD65 : Glutamik asit dekarboksilaz, İA-2: insülin antikor,TPO: tiroid peroksidaz antikor,Tg: tiroglobülin, Ca: kalsiyum

IV. Otoimmün Poliglandüler Sendromlar

OPS en az iki bezin otoimmün hastalığı ile oluşmuş nadir endokrinopatilerdir (11). Tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki ana alt tipi vardır. Endokrinopatilerin görülme yaşı, hastalıkların karakteristikleri ve genetik geçişteki farklılıklar otoimmün poliglandüler sendrom tipleri birbirinden ayrılır (Tablo-2) (12,13). Adrenal yetmezlik, otoimmün tiroid hastalığı (OİTH)

ve/veya tip 1 diyabet birlikteliği Schmidt sendromu ya da Carpenter sendromu olarak tanımlanmıştır. Erişkinlerde üçüncü bir tip daha tanımlanmıştır ve bu alt tipte tip 1 ve tip 2'den farklı olarak adrenal bezler tutulmamaktadır.

Tablo-2: Otoimmün poliglandüler sendromların karakteristikleri

	OPS tip 1	OPS tip 2
Prevalans	Çok nadir	Kısmen sık
İnsidans	<1:100000/yıl	<1-2:10000/yıl
E/K oranı	3:4	1:3
Başlangıç	Çocukluk	Erişkin
Kalıtım	Monogenik (AIRE geni)	Poligenik
Otoimmün endokrin hastalıklar	Hipoparatiroidizm(%80-85) Addison hastalığı(%60-70) Hipogonadizm (%12) Tiroid hastalığı (%10) Mukokütanöz Kandidiyazis(%70-80)	Tiroid hastalığı(%70-75) Tip 1 DM(%50-60) Addison hastalığı(%40) Hipoparatiroidizm(%3) Kandidiyazis yok
Endokrin olmayan hastalıklar	Çölyak hastalığı, vitiligo, alopesi areata, pernisiyöz anemi, immün hepatit, immün gastrit	

DM:Diabetes mellitus

OPS tip 1, otoimmün poliendokrinopati ya da kandidiyazis ve ektodermal distrofi olarak da bilinir. Genel toplumda OPS tip 1 çok nadirdir. Hastaların birinci derece akrabalarında genetik tarama yapıldığında prevalans beklenenden daha fazla olduğu görülür. Bunun muhtemel sebebi klinik olarak hafif ya da atipik vakaların saptanmasıdır. Genellikle 3-5 yaş arasında çocukluk ya da erken adolesan dönemde ortaya çıkar (14,15). Kadın-erkek oranı 0.8-2.4/1'dir. En yüksek prevalans akrabaların yoğun olduğu toplumlar olan İranlı Yahudiler (1:600-9000) ve Finlilerde (1:25000) bildirilmiştir.

OPS tip 2 prevalansı 1:20000'dir. Kadın-erkek oranı 3:1'dir (16,17). Bu sendromun genellikle 20-60 yaşlar arasında ve daha sıklıkla üçüncü dördüncü dekatta görüldüğü bildirilmiştir. Ailesel kümelenme vardır ve aile üyeleri sıklıkla etkilemiştir (12). OPS tip 2'deki otoimmün hastalıklar genellikle farklı zamanlarda ortaya çıkar. Otoimmün komponentlerin ortaya çıkması için yıllarca geçmesi gerekebilir (17).

IV.A. Genetik

OPS 1 nadir görülen monojenik otozomal resesif bir bozukluktur. Etkilenmiş kişilerin kardeşleri arasında %25 insidans gösterir. Hastalıktan sorumlu bölge 21. kromozomun uzun kolunda haritalandırılmıştır (21q22.3). Kusurlu gen iki bağımsız grup tarafından belirlenmiş ve AIRE (otoimmün regülör gen) olarak adlandırılmıştır (18). Bu gen insülin geni de dahil olmak üzere birçok self antijenin transkripsiyonunu artırır. Self antijen ekspresyonu otoreaktif timositlerin negatif seleksiyonunu ya da delesyonunu sağlar (19). AIRE geninin yokluğunda timusta otoreaktif T hücreleri delesyonu olmaz ve çoklu organ otoimmünitesi oluşur (18).

OPS tip 2 kalıtımı poligeniktir. 6. kromozom üzerindeki genler baskındır. İnsanlarda bu gen üzerinde major histokompatibilite bölgesi vardır. OPS tip 2 bozukluklarının çoğu tek bir organ bozukluğunda tanımlanan HLA haplotipi ile ilişkilidir. HLA-A1, B8, DR3, DR4,DQA1*0501, DQB1*0201'in OPS tip 2 ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

IV.B. Klinik

OPS tip 1'in klinik bulguları genellikle çocuklukta ortaya çıkar. Bu sendromun ana bileşenlerinden olan hastalıklar hayatın ilk 20 yılında ortaya çıkar. Diğer otoimmün bileşen hastalıkların ortaya çıkışı kısa süre sonra olabileceği gibi çok yıllar sonra olabilir. OPS tip 2 erişkin dönemde özellikle de hayatın üçüncü-dördüncü dekadında ortaya çıkar. Diğer otoimmün bileşen hastalıkların ortaya çıkışı da kısa süre sonra olabileceği gibi yıllar sonra da olabilir. Çocukluk çağında görülen OPS tip 2 çok nadir olarak bildirilmiştir (20).

Otoimmün poliglandüler hastalıklar birkaç evrede olmaktadır. Başlangıçta aktif otoimmünite varken hastalık ilerledikçe metabolik

anormallikler görülür. Tip 1 diyabet, OPS'un çok sık görülen bir bileşenidir ve sıklıkla öncelikle görülen bileşendir. Tip 1 DM'lu hastalar diğer endokrin bezler açısından taranmış ve %27 oranında birden çok endokrin bez tutulumu olduğu, %4 oranında vitiligo ve %2 oranında da immün gastrit saptanmıştır (21).

Yapılan bir araştırmada endokrin hastalığı olan 1500 vaka taranmış ve OPS prevalansı %1 olarak bulunmuştur (22). OPS tip 2'de hastalığın ilk bileşeni ve ikinci bileşeninin ortaya çıkışı arasında çok uzun yıllar hatta bazen on yıllar olabilir. En sık birliktelikler tip 1 DM/OİTH (%41), OİTH/Addison hastalığı (%14.6), tip 1 DM/vitiligo (%9.9), tip 1 DM/OİTH/ pernisiyöz anemi(%5.3), hipogonadizm/alopesi(%5.3) ve tip 1 DM/Addison (%3.3) hastalığıdır (21).

OPS'da ayrıca çöliak hastalığı, immün gastrit, pernisiyöz anemi ve alopesi areata da olabilir. Çöliak hastalığı buğday, arpa, çavdar aracılığıyla gluten veya glutenle ilişkili protein alımından sonra ince barsak malabsorpsiyonu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. İmmün gastrit midenin fundus ve korpusunu etkileyen organa özgü otoimmün bir hastalıktır. Gastrik mukoza atrofi, pariyetal hücre kaybı ve submukozal lenfosit infiltrasyonu vardır. Anti pariyetal antikör ve anti intirinsik faktör antikörler pozitif bulunur. Sonuç olarak pernisiyöz anemi ortaya çıkar.

IV.C. Tanı

Otoimmün glandüler bir hastalığın tanısını koymak için organa özgü antikörlerin ve endokrin bezin fonksiyonel yetersizliğinin gösterilmesi gerekmektedir (21-23). Organa özgü antikörlerin ölçümü hastalıkların etyolojisini belirler ve otoimmün poliendokrinopati gelişebilecek hastaları tanımlar. OPS'un bileşenlerini oluşturan hastalıkların her biri için ayrı organa özgü antikörler vardır. Anti-gonadal ve anti-adrenal antikörlerde olduğu gibi antikörler bazen birden fazla bez (steroid üreten hücre) ile çapraz reaksiyon verebilir. Antikörlerin hücreye bağlanmasının hiçbir fonksiyonel etkisi olmayabildiği gibi bazen de stimülatör ya da bloke edici etkisi olabilir. OPS'lu hastaların sağlıklı akrabalarında organa özgü antikörler bulunabilir. Bunlar

yıllarca sessiz kalır ve yıllar sonra otoimmün hastalıkların gelişebileceğinin habercisidir.

Adrenal otoimmünitede antikolar steroid hormon sentezinde görevli enzimlere karşı oluşmuştur. Bu enzimler 21 hidrosilaz (OH), 17 alfa hidrosilaz ve yan zincir ayrılma enzimleridir. Addison hastalığında ana hedef antijen 21-OH'lazdır ve OPS ve adrenal yetmezlik tanılı hastaların %85'inde vardır (24). Addison hastalığında anti-21-OH antikolarının prognostik değeri çok fazladır. Bu antikoran tespiti erken tanı için önemlidir.

Bazı seçilmiş guruplarda klinik bulgular olmaksızın tiroid otoantikolarının varlığı %50'lere kadar çıkabilmektedir. Tiroid antikolarının saptanmasıyla OİTH'nin ortaya çıkması arasındaki süre diğer immün aracılıkla oluşmuş hastalıklardan daha uzundur. Anti tiroid peroksidaz (anti TPO) ve anti tiroglobülin (anti tg) antikolarının yüksek oluşu mutlaka OİTH gelişeceği anlamına gelmez.

OPS şüphesi olan kişilerde tip 1 DM ile ilgili antiidiyotip reaktifler çocukluk başlangıçlı tip 1 DM ile erişkin başlangıçlı tip 1 DM'ü ayırabilirler (25). Çocukluk başlangıçlı tip 1 DM – adacık hücre antikoları, erişkin başlangıçlı tip 1 DM - adacık hücre antikolarından, insan insüline spesifitesiyle ve antiidiyotop aminoasit zincirleriyle ayrılır. Tip 1 DM immünogenetikteki gelişmelerin ve antikor taramalarıyla, önceden tahmin edilebilir durumdadır (26). Tip 1 diyabette HLADR3/DR4 tanımlanmış olduğundan OPS tip 2 için daha az gereklidir (27).

IV.D. Tarama

OPS'lu hastaların birinci derece akrabalarının yedide birinde tanı konulmamış endokrin hastalık olduğu gösterilmiştir (21). Bu nedenle özellikle tip 1 DM ya da adrenal yetmezlik tanılı hastaların akrabaları, organa özgü antikolar ve fonksiyonel testlerle OPS gelişimi açısından taranmalıdır. Primer adrenal yetmezliğinin klinik ve biyokimyasal bulgularının varlığında 21-OH'laz antikolarının varlığı hastalığın otoimmün kökenli olduğunu gösterir. Otoimmün kaynaklı Addison hastalığı tanısı konduğunda diğer otoimmün endokrin hastalıklar açısından tarama önerilir. En sık birliktelik OİTH ve tip 1 DM iledir. Addison hastalığı tanısı konulan bir hastada tiroid peroksidaz,

tiroglobulin, glutamik asit dekarboksilaz 65 (GAD 65) ve adacık hücre antikorları taraması yapılması ve sonuç negatif ise 2-3 yılda bir tekrar edilmesi önerilmektedir (21).

OPS tip 2 erişkin hastalığıdır ve erişkin başlangıçlı tip 1 DM'de insülin ya da insülin reseptör antikorları ölçümünün tanısal değeri düşüktür. GAD 65 ve adacık hücre antikorları pozitif olan vakalarda oral glukoz tolerans testi yapılması önerilir. Kadınlarda 17-OH'laz ve P 450 enzim antikorları varlığı otoimmün primer hipogonadizm için yüksek risklidir ve pozitif prediktif değeri yüksektir. Ayrıca tip 1 DM'li hastaların taramasında doku transglutaminaz antikorları da olmalıdır. Tip 1 DM ve OİTH tanıları var ise 21-OH'laz antikorlarının saptanması gelişebilecek adrenal yetersizliği gösterir. 21-OH'laz pozitif ve kortizol düzeyleri normal ise ACTH uyarı testi ile prelinik adrenal yetmezlik gösterilebilir. Uyarı testine normal cevap saptanırsa bazal ve ACTH uyarısı ile kortizol ölçümleri yıllık olarak takip edilir.

IV.E. Tedavi

Şimdiye dek altta yatan otoimmün sürecin tedavisi ya da geri dönüşürülmesinde aşama kaydedilmiş olan tek otoimmün endokrin hastalık tip 1 DM'dir (28). Tip 1 diyabetiklerde immünoterapi ile beta hücre kaybı engellenerek immün sürecin değiştirilmesi hedeflenmektedir. Bu tedaviler antijene özgü ve özgü olmayan ajanları içerir. Antijene özgü olmayanlar immün sistemin çeşitli parçalarını hedefler. T hücrelerini hedefleyenler anti-CD3 monoklonal antikorlar, anti-timosit globulin ya da siklosporindir (29-31). Beta hücrelerini hedefleyenler ise anti-CD 20 monoklonal antikordur. Antijene özgü tedaviler ise beta hücre antijenlerini hedeflemektedir. Bunlar GAD, insülin B zinciri ve diğer insülin peptidlerine karşı geliştirilmiş aşılardır (32).

OPS hastalarına günümüzde uygulanan tedavi eksik olan hormonu yerine koyma tedavisidir. Hormon eksikliği gösterilmiş olanlarda replasman sürekli olarak yapılmalıdır. Adrenal yetmezliğin erken dönemi olarak ACTH uyarı testine yetersiz yanıt alınan ve artmış bazal plazma ACTH düzeyleri olan hastalar klinik olarak yakın izlenmeli ve her altı ayda bir test tekrarı yapılmalıdır. Stres koşullarında hidrokortizon ya da kortizon asetat ile yerine koyma tedavisi düşünülmelidir. Hipoglisemik ataklar ve insülin gereksiniminin

azalması, tip 1 diyabetiklerde adrenal yetmezliğin en erken belirtilerinden birisidir. Addison hastalıklı hipotiroid bir hastada, levotiroksin tedavisinin kortizol döngüsünü arttırmasından dolayı, steroid yerine koyma tedavisi olmaksızın uygulanması, adrenal krize neden olabilmektedir. Bu durum tiroid hormonu başlanacak her hasta için göz önünde tutulmalıdır.

V. Çöliak Hastalığı

V.A. Tanım

Gluten duyarlı enteropati (GDE) veya çöliak sprue olarak da adlandırılan çöliak hastalığı, insanlarda en sık görülen otoimmün karakterli ve besin kökenli bir ince barsak hastalığıdır (33,34). Buğday gluteninin gliadin fraksiyonu ve arpa ile çavdardaki buna benzeyen, alkolde eriyen proteinlerin (prolaminler) genetik olarak yatkın kişiler tarafından yenmesi sonucu tetiklenen hücresel ve hümoral immün sistem aktivasyonu ile karakterize bir enteropatidir.

Günümüzde çöliaklı bireylerin doğuştan genetik bir yatkınlığa sahip olduğu ve bunun uygun çevresel koşullar altında hastalığa dönüştüğü kabul edilmektedir (35). Çöliak hastalığı hayatın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir. Belirtiler çocukluk yaş döneminde özellikle küçük yaşlarda daha klasik olup, kronik durdurulamayan ishal, büyüme geriliği ve karın şişkinliği ile karakterizedir. Daha ileri yaşlarda gastrointestinal yakınmalarla olabileceği gibi, gastrointestinal sistem dışı bulgularla veya daha hafif şekillerde karşımıza gelebilmektedir (36).

V.B. Prevalans

Klinik belirtilere göre yapılan taramalar sonucunda çöliak hastalığının oldukça seyrek görülen bir hastalık olduğu ve genel populasyonda prevalansının 1: 1000 ile 1:8000 arasında olduğu öne sürülmekte idi. Daha sonraları serolojik tarama metodlarının tesbiti, genetik ve moleküler gelişmeler neticesinde hastalığın düşünülenden çok daha sık görüldüğü anlaşılmıştır (37). Halen hastalığın gerçek prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Hastalık her zaman belirgin klinik bulgularla seyretmemesi, çoğunlukla sessiz veya atipik şekilde olması nedeni ile birçok hastaya tanı

konulamamaktadır (38). Klinik sıklığı 1/3345 olarak görüldüğü halde serolojik taramalarda prevalansının 1/266 olduğu gösterilmiştir (39). Çöliak hastalığı kadınlarda erkeklerden 2-13 kat daha sık görülmektedir (39). Türkiye’de çöliak hastalığı prevalansına ait yeterli ve sağlıklı veriler yoktur. Elsürer ve arkadaşlarının doku transglutaminaz antikoru ile yaptığı bir taramada Türk popülasyonunda çöliak hastalığının prevalansı %1.3 (1/111) olarak bulmuşlardır (40).

Çöliak hastalığının çok sık görülmesine rağmen tüm toplumun çöliak hastalığı için taranmasının maliyet etkin olmadığı görülmüştür. Bunun yerine yüksek risk gruplarının çöliak hastalığı açısından taranması daha uygundur. Tip 1 DM’lu hastalarda sessiz çöliak hastalığının artmış sıklığı bir çok çalışmada belirtilmiştir (28,30). Not ve ark. (41) 2001 yılında yaptıkları bir araştırmada 494 tip 1 DM’lu hasta ve bunların 824 akrabasında anti endomisyal antikor IgA ve intestinal biyopsilerle çöliak hastalığını araştırmışlardır. Hastaların %5.7’sinde ve bunların akrabalarının %1.6’sında çöliak hastalığı tesbit etmişlerdir. Aynı şekilde yapılan başka çalışmalarda da tip 1 DM ile otoimmün tiroidit hastalarında artmış çöliak hastalığı sıklığı tesbit edilmiş ve bu hastalarda çöliak hastalığı yönünden tarama yapılmasının gerektiği belirtilmiştir (41).

Yukardaki hastalıkları olan kişiler dışında, non-spesifik gastrointestinal semptomları olan, gelişme geriliği, gecikmiş puberte, açıklanamayan demir eksikliği anemisi saptanan kişilerde, tekrarlayan düşük yapan kadınlarda çöliak hastalığı taraması yapılmalıdır. Ayrıca dirençli aftöz stomatitis, dental enamel kayıpları olan, otoimmün endokrinopatili, osteoporozlu hastalar ve çölyak hastalarının birinci ve ikinci derece akrabalarının da çöliak hastalığı yönünden taranması gerekli görülmektedir (37).

ABD’de yayınlanan bir çalışmada 1981 ve 2000 yılları arasında izlenen 381 çölyak hastasının 43’ünde malignite geliştiği gösterilmiş. Bu hastaların 9’unda non-Hodgkin lenfoma, 3’ünde ince barsak, 3’ünde kolon, 3’ünde özefagus, 5’inde meme, 5’inde akciğer kanseri tespit edilmiş. Bu çalışmaya göre çöliak hastalığında malignite riskinin normal topluma göre arttığı, bu hastaların en sık Non-Hodgkin lenfoma riski altında olduğu

bildirilmiş. Malignite gelişen hastaların çoğunluğu tanıdan önce olduğu için erken tanının önemli olduğu, erken tanının malignite riskini azalttığı vurgulanmıştır (42). İngiltere’de yapılan bir çalışmada ise toplam 395 çöliak hastasında %13 ince barsak adenokanseri, %29 ince barsak lenfoması tespit edilmiş. Bu lenfomaların %89’u enteropati ilişkili T hücreli lenfoma, %5’inde B hücre lenfoması olarak tespit edilmiş (42).

V.C. İmmün Faktörler

Gliadin ve ilgili prolaminlere karşı hümmoral ve hücrenel kanıtlar mevcuttur. Tedavi edilmemiş hastaların ince barsağında immünglobulin üreten B hücrelerinde artış vardır. Ayrıca tedavi edilmemiş hastaların çoğunda, tedavi edilmiş hastaların bazılarında ve tedavi edilmiş olup subklinik hastalığı olan hastaların bazılarında pürifiye gliadine ve gliadinin tüm bölümlerine karşı IgA ve IgG gösterilebilir. Ancak anti gliadin antikorlar (AGA) çöliak hastalığı patogeneğinde şart değildir. Geçirgenliği bozulmuş barsak epitelinden tam olarak sindirilemeyen gluten proteinlerinin geçişi sırasında nonspesifik yanıt olarak da salgılanabilir. Pek çok normal insanda da bu antikorlar yüksektir. Düz kası çevreleyen konnektif doku yapısı olan endomisyuma karşı gelişen IgA antikorları çöliak hastalığı için patognomoniktir. Endomisyumdaki hedef antijen doku transglutaminaz enzimidir. Patogeneğinde hücre aracılı immün yanıt da önemlidir (43). Tedavi edilmemiş hastalarda ince barsak mukozasındaki T hücreleri aktive olmuştur ve interferon gama ve TNF alfa gibi proinflamatuvar mediatörler salınır. İnce barsak lamina propriasında çoğunlukla CD4 pozitif olan aktive T lenfositler vardır. Tedavi edilmemiş hastalarda fazlaca bulunan intraepitelyal lenfositlerde ise CD8 pozitif bulunmuştur. Bu hücreler mukozal gardiyanlar gibi rol oynar ve gluten toleran kişilerde T helper 1 hücrelerini azaltan IL-4 salgılayarak diyet glutenine kronik maruz kalmayı önler (44). Glutensiz beslenen hastalardaki intraepitelyal lenfositlerin bulunması diyete uymadığını gösterir.

V.D. Klinik Bulgular

Çöliak hastalığının klinik bulguları hastanın yaşına, hastalığın süresine, yaygınlığına ve ekstraintestinal bulguların olup olmamasına göre

büyük değişkenlik gösterir. Hastaların büyük bir kısmı sessiz veya atipik bulgularla gelmesi nedeniyle tanı konulamadığından "Buzdağı Model Teorisi" öne sürülmüştür (45). Buna göre çöliak hastalığı klasik form, atipik form, sessiz veya asemptomatik form, latent form ve refrakter form olmak üzere 5 grupta incelenir.

Tablo-3: Çöliak hastalığının klinik tipleri.

Klinik tip	Özellikler
Tipik/Belirtili/Klasik	Tipik GİS belirtileri ve malabsorbsiyon bulguları(+), Seroloji (+), Histopatoloji (+)
Atipik/Klasik olmayan	GİS dışı belirtiler ve bulgular (+), Seroloji(+), Histopatoloji (+)
Sessiz/Belirtisiz	Belirti bulgu (-), Seroloji (+), Histopatoloji (+)
Latent	Belirti ve bulgu (-), Seroloji (+), Histopatoloji (-)
Refrakter	12 aydan daha uzun süre glutensiz diyete rağmen klinik ve histopatolojik bulguların gerilemediği durum

Klasik formda gastrointestinal semptomlar mevcut iken, atipik formda daha çok ekstraintestinal bulgular mevcuttur. Klasik formunun ana özelliği kronik diyare ile birlikte olsun veya olmasın malabsorsiyon sendromu bulgularının mevcut olmasıdır. Klasik formda hastalarda steatore, kilo kaybı, şişkinlik, çeşitli vitamin ve besinlerin eksiklikleri mevcuttur. Klasik formun olduğu çocuk yaş grubunda klinik bulgular sıklıkla 6-18 aylık iken ortaya çıkar. Bu hastalarda en sık görülen bulgular büyüme ve gelişme geriliği, anormal gaita, kusma, abdominal distansiyon, kas güçsüzlüğü, hipotoni, iştah azlığı ve irritabilitedir. İki yaşından küçük hastalarda hayatı tehdit eden ciddi hipoproteinemi ile birlikte olan ödemle seyreden çöliak krizi görülebilir. Çöliak krizi nadirde olsa yetişkinlerde de bildirilmiştir. Yetişkinlerde görülen klasik

formda vakaların ancak yarısında diyare, şişkinlik ve abdominal rahatsızlık hissi mevcuttur. Diyare ani başlangıçlı olup sıklıkla kroniktir. Steatore ise yetişkin yaş grubunda daha az sıklıkta görülür (46).

Atipik formda ise gastrointestinal semptomlar bulunmaz. Atipik form daha çok yetişkinlerde görülmekte olup tüm yetişkin hastaların yaklaşık yarısında gastrointestinal sisteme ait semptomlar bulunmaz. Atipik formda ekstraintestinal bulgular olan hematolojik, psikiyatrik, endokrin, renal, nörolojik, romatolojik, dermatolojik ve kardiyovasküler semptomlar sıklıkla bulunur. Anemi hem çocuklarda hem de erişkinde sıklıkla görülür ve genellikle proksimal ileumdan bozulmuş demir ve folat emilimine bağlıdır. Şiddetli ileal tutulumu olanlarda vitamin B12 emilimi de bozulmuştur (44). Yaygın hastalığı olanlarda hematüri, epitaksis, vajinal kanama, gastrointestinal kanama ya da deri ve mukozalardan kanamalar görülebilir. Kanama intestinal K vitamini emilim bozukluğuna bağlıdır ve daha önceden var olan anemiyi derinleştirebilir. Demir eksikliği anemisi glutensiz diyetle tamamen düzelir (44).

Tedavi edilmeyen çöliak hastalarının kemik mineral yoğunluğu hemen daima düşüktür ve 1/4'ünde osteoporoz vardır. İnce barsak hastalığına bağlı yağda eriyen vitaminlerin emilim bozukluğuna bağlı vitamin D eksikliği ve inefektif kalsiyum transportuna bağlı kalsiyum emiliminin bozulması sonucu osteopenik kemik hastalıkları gelişir. Kemik hastalıkları genellikle semptomatik çöliak hastalığı olan hastalarda daha şiddetlidir ve çocukluk çağında tanı konmuş olup adolosanda normal diyet alan semptomatik hastalığı olanların 1/3'ünde rapor edilmiştir. Özellikle alt ekstremiteler, kalça ve pelviste olmak üzere kemik ağrıları bulunur. Kalsiyum ve magnezyum eksikliği parastezi, kas krampları ve hatta tetaniye sebep olabilir. Patolojik fraktürlerin nadir olduğu düşünülse de yapılan son bir çalışmada çöliak hastalığı tanısı konmamış veya diyetini yapmayan hastaların %25'inde periferik kemik fraktürlerinin görüldüğü rapor edilmiştir (47). Uzun süreli kalsiyum malabsorpsiyonu sonucu sekonder hiperparatiroidizm gelişir (44).

Şiddetli hastalıkta santral veya periferik sinir sistemi lezyonlarına bağlı nörolojik semptomlar görülebilir fakat patogenezi iyi anlaşılamamıştır. Ataksi

en sık görülen nörolojik semptomudur. Bu anormalliklerin serebellum, spinal kordun posterior kollumunun ve periferal sinirlerin immunolojik hasarı sonucu olduğu düşünülür ve 'gluten ataksi' terimi ile anlatılır. Duyu kaybı ile birlikte kas güçsüzlüğü ve parestezi arasına görülür ve periferal nöropati ve spinal kordun yama tarzında demiyelinizasyonu, serebellar atrofi ve proliferasyon "Wernicke Ensefalopatisi'ni" akla getirir (48). Vitamin B12, tiamin, riboflavin ve piridoksin eksikliğinin nörolojik semptomlara sebep olduğunun ortaya konulamamasına rağmen vitamin A,B,E multivitamin veya kalsiyum içeren preparatların alınmasının semptomlarda düzelmeye sağladığı rapor edilmiştir. Gece körlüğü A vitamini tedavisi için endikasyondur. Periferal nöropati ve ataksi spesifik vitamin eksikliği ile bağlantılı değildir ve gluten kesilmesine cevapsızdır. Çöliak hastalığı ile kompleks parsiyel epilepsi ve bilateral parietookspital kalsifikasyon ilişkisi bilinmektedir. Epilepsinin nedeni bilinmemektedir, ancak prognozu diyetle erken başlanması ile koreledir. Çoğu hasta psikolojik olarak normal olsa da irritabilite, depresyon gibi semptomlar görülür ve bunlar glutensiz diyetle düzelir (48). Jinekolojik ve obstetrik problemler tedavi edilmemiş hastalarda siktir. Tedavi edilmeyen çocuklarda menarşda genellikle 1 yıl kadar gecikme olduğu gösterilmiştir. Doğurgan çağıdaki çöliaklı kadınların 1/3'ünde amenore görülür. Çöliaklı hastalarda görülebilen infertilitenin uygulanan diyet sonrası düzelebildiği gösterilmiştir. İnfertilite bazen hastalığın ilk belirtisi olabilir. Spontan ve tekrarlayan abortuslar, düşük doğum ağırlıklı bebekler, doğumda ters geliş tedavi edilmeyen kişilerde daha siktir ve glutenden fakir diyetle önlenabilir (44). Hastalık prevalansının yüksek olduğu bölgelerdeki gebelerin taranması önerilmektedir.

Tablo-4 : Çöliak hastalığında ekstraintestinal bulgular.

1- Hematopoetik sistem :

- Anemi : Demir, folat, vitamin B12 veya pridoksin eksikliği
- Hemoraji: K vitamin eksikliği, folik asit eksikliğine bağlı trombositopeni
- Trombositoz: Hiposplenizm

2- İskelet Sistemi:

- Osteopeni: Ca ve vitamin D malabsorbsiyonu
- Patolojik kırıklar: Osteopeni
- Osteoartropati: Bilinmiyor

3- Kas Sistemi:

- Atrofi: Malabsorbsiyon nedeniyle malnutrisyon
- Tetani: Ca, vitamin D, magnezyum malabsorbsiyonu
- Güçsüzlük: Genel kas atrofisi, hipokalemi

4- Sinir Sistemi:

- Periferik nöropati: Tiamin ve B12 vitamin eksikliği
- Nöbetler: Nedeni bilinmiyor
- Demiyelanize SSS lezyonları: Nedeni bilinmiyor

5- Endokrin Sistem:

- Sekonder Hiperparatiroidizm: Ca ve vitamin D malabsorbsiyonuna bağlı hipokalsemi
- Amenore, infertilite, impotans, menarşın gecikmesi: Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon, malnütrisyon

6- Karaciğer:

- Serumda artmış karaciğer enzimleri

7- Cilt:

- Foliküler hiperkeratozis, dermatitis: Vitamin A ve Vitamin B kompleks malabsorbsiyonu
 - Peteşi ve ekimoz: Hipoproteinemi ve trombositopeni
 - Ödem: Hipoproteinemi
 - Dermatitis herpetiformis: Bilinmiyor
-

V.D. Çöliak Hastalığına Eşlik Eden Hastalıklar

Çöliak hastalığına bazı otoimmün ve genetik hastalıkların eşlik ettiği bilinmektedir. Çöliak hastalığında otoimmün hastalıklar yaklaşık 10 kat daha sık görülmektedir ve bu birliktelik bazı varsayımlarla açıklanmaya

çalışılmaktadır. Her iki hastalığa karşı yatkınlığa neden olan gen değişimlerinin birlikte kalıtılmaları ya da çöliak hastalığının bazı otoimmün hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabileceği ileri sürülmüştür. Genellikle otoimmün hastalığa eşlik eden çöliak hastalığı hiçbir belirti vermez (sessiz çöliak hastalığı) (49). Bunların içinde en sık rastlanılan dermatitis herpetiformis'tir. Dermatitis herpetiformis, gluten için hedef organın deri olduğu özel bir durumdur. Dermatitis herpetiformis özellikle ekstremitelerin dış yüzeylerinde simetrik olarak oluşan yoğun kaşıntılı papüloveziküler lezyonlarla karakterizedir. Böyle hastalarda hiçbir gastrointestinal sistem yakınması olmamasına karşın, ince barsakta özellikle Marsh-1 histopatolojik değişiklikler saptanmaktadır.

Çöliak hastalığına eşlik eden otoimmün hastalıklardan biri de tip 1 DM'tur. Çöliaklı bireylerde tip 1 DM sıklığı %5-10 arasında değişebilen oranlarda rapor edilmektedir. Bu hastaların yarısında herhangi bir gastrointestinal semptomu bulunmamakta veya hafif sindirim sorunları görülmektedir. Tip 1 DM ve çöliak hastalığı birlikte bulunanlarda glutensiz diyetin diyabetin sistemik komplikasyonlarının üzerine nasıl bir etkisi olduğu henüz belli değildir (50). Bir çalışmada 335 çölyaklı hasta ve aynı sayıdaki kontrol grubu ile karşılaştırılmış; tip 1 DM sıklığı çöliaklılarda %5.4 iken kontrol grubunda %1.5 olarak rapor edilmiştir ($p=0.0094$) (51). Tersine tip 1 DM'lu hastalarda çöliak hastalığı sıklığı %1.8-4.1 arasında değişen oranlarda bulunmuştur (52). Türkiye'de yapılan bir çalışmada, 122 tip 1 DM'lu hastada anti-endomisyum IgA antikorları aranmış ve üç hastada pozitif saptanmıştır (%2.45). Üst gastrointestinal endoskopi incelemesi sonrasında bu 3 diyabetli hastaya çöliak hastalığı tanısı konulmuştur (52).

Çöliak hastalığı olan kişilerin %2-3'ünde Hashimoto tiroditi veya Graves hastalığı görülmektedir. Bu genel popülasyona göre 5-10 misli artmış bir sıklığı gösterir. Çöliaklı hastalarda tiroid otoantikorları %10-15 kadar gözlenmektedir (53). Yapılan çalışmalarda yetişkin çöliaklılarda OİTH sıklığı %3.5 (kontrol grubunda %2.7; $p=0.11$), çöliaklı çocuklarda ise %26.2 (kontrol grubunda %10; $p<0.001$) olarak rapor edilmiştir (54). Tersine OİTH olanların %4-10 kadarında çöliak hastalığı bulunabilmektedir. İkiyüz yirmi otoimmün

tiroditli, 50 ötiroidik tiroid nodülü olan hasta ve 250 sağlıklı bireyin katıldığı bir çalışmada dTG IgA ve anti-endomisyum antikorlarının sıklığı araştırılmış, 7 otoimmün tiroditli hastada (%3.2) dTG IgA pozitif saptanırken, sağlıklı gurupta antikor sıklığı %0.4 olarak bulunmuştur (p=0.022). Bu çalışmada 31 Hashimoto'lu bireyin yalnızca birinde (%3) çöliak hastalığı bulunduğu rapor edilmiş ve normal İtalyan toplumuna göre Hashimoto'lu bireylerde çöliak hastalığı gelişme riskinin 5 kat daha fazla olduğu vurgulanmıştır (55).

Ayrıca bazı genetik hastalıklar da çöliak hastalığına eşlik edebilmektedir. Çöliak hastalığı ile birlikteliği bilinen genetik hastalıklar Down Sendromu, Turner Sendromu, Williams Sendromu ve IgA eksikliğidir. Tablo-5'te çöliak hastalığı ile ilgili hastalıklar verilmektedir.

Tablo-5: Çöliak hastalığı ile birliktelik gösteren hastalıklar.

<ul style="list-style-type: none">▪ Dermatitis Herpetiformis▪ Tip 1 DM▪ Otoimmün Tiroid Hastalığı▪ Addison Hastalığı▪ IgA Eksikliği▪ Otoimmün Hepatit▪ Sjögren Sendromu▪ Down Sendromu	<ul style="list-style-type: none">▪ Skleroderma▪ Alopesi areata▪ Sarkoidoz▪ Epilepsi▪ Kistik fibrozis▪ Romatoid artrit▪ Ig A Nefropatisi▪ Mikroskopik Kolit
---	--

VI. Amaç

Çalışmamızda OPS tanılı hastalarda çöliak hastalığı prevalansını araştırmayı amaçladık. Bu olasılıkları sağlıklı kontrol gurubu ile olduğu gibi monoglandüler yetmezliği olan otoimmün hastalarla karşılaştırmayı amaçladık. OPS'lu hastalarda saptayabileceğimiz çöliak hastalığının klinik tipini ve daha önce tanı alıp almadığını araştırdık.

Aynı zamanda bu hastalarda çöliak hastalığına bağlı olası absorpsiyon sorunlarını saptamaya amaçladık. Bu amaçla serumda ölçebildiğimiz mineral, vitamin eksikliklerine paralel hormonal değişiklikleri değerlendirdik. Özellikle OPS'lu hastalarda çöliak hastalığının kalsiyum metabolizmasına ve kemik mineral yoğunluğuna olası olumsuz etki oluşturup oluşturmadığını inceledik.

Böylelikle çöliak hastalığı tanısı konamamış kişilerin karşılaşılabileceği riskleri tespit etmeye ve bu kişilerin erken tanısının konulması ile olası risklerden korunup korunamayacağını bulmaya çalıştık.

Sonuç olarak bu araştırmada;

- OPS tanılı hastalarda çöliak hastalığı görülme olasılığının yüksek olup olmadığına,
- Sessiz çöliak hastalığının OPS'lu hastalarda herhangi bir risk oluşturup oluşturmadığına ve
- Her OPS tanısı olan hastada çöliak hastalığı yönünden araştırma yapılması gerekli olup olmadığı sonucuna varmaya çalıştık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 15 Ocak 2013 tarih ve 2013-1/21 sayılı yazılı tıbbi araştırma onayı alındıktan sonra başlandı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniklerinde takipli tip 2 OPS tanılı hastalar Ocak 2013-Haziran 2013 ayları arasında poliklinik kontrollerine geldiğinde veya telefon ile çağrılarak bilgilendirilmiş onayları alınarak çalışmaya alındı. Tip 2 OPS'li hastalardaki çöliak hastalığına özgü otoantikör pozitifliği oranlarının sağlıklı kontrol gurubu ile karşılaştırılması yanında diğer otoimmün hastalıkları olan kişilerle de karşılaştırılması hedeflendiği için sağlıklı kontrol gurubunu oluşturacak kişiler yanında; Tip 1 DM hastalığı olan, Addison hastalığı olan ve otoimmün tiroid hastalığı olan kişiler de araştırmaya dahil edildi.

Tip 1 DM, Addison hastalığı, otoimmün tiroid hastalığı, vitiligo, pernisiyöz anemi, hipoparatiroidizm, prematür gonadal yetmezlik tanılarında en az iki tanesi bulunan kişilere OPS tanısı kondu. Erişkin yaşta ortaya çıkmış otoimmün hastalıkları olan ve klinik değerlendirme ile tip 1 OPS olasılığı olmayan toplam 36 tip 2 OPS tanılı hasta çalışmaya dahil edildi. Poliglandüler sendromlu hastaların verilerini karşılaştırmak üzere yaş, cinsiyet ve kilo uyumlu 32 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen sağlıklı gönüllü grupta özellikle absorpsiyon sorunu oluşturabilecek gastrointestinal yakınması olanlar, kemik mineral yoğunluğunu etkileyebilecek hastalığı olanlar veya ilaç kullananlar dahil edilmedi. Kontrol gurubu dışında 44 tip 1 diyabetes mellitus hastalığı olan, 68 Hashimoto hipotiroidisi olan ve 17 Addison hastalığı tanısı ile izlemde olan hasta çalışmaya dahil edildi. Sadece anti-TPO veya anti-tg antikör pozitifliği olan ancak tiroid disfonksiyonu saptanmayan olgular otoimmün tiroid hastası olarak kabul edilmeyerek çalışma kapsamına alınmadı.

Tüm olgular çalışma hakkında bilgilendirilip, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutulduktan sonra imzalatıldı ve çalışmaya dâhil edildi. Tüm

olgular malabsorbsiyon düşündürebilecek semptomlar yönünden ayrıntılı olarak sorgulandı. Olguların vücut ağırlığı ayakkabısız olarak günlük kıyafetler ile hassaslık derecesi 0.1 kg olan baskülle (Siemens ZT-160), boy uzunluğu ise hassaslık derecesi 0.01 m olan stadiometre ile ölçüldü. Beden kitle indeksi (BKİ); vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun karesine (m²) bölünmesi ile hesaplandı.

Hasta guruplarından ve kontrol gurubundan koruyucu solüsyon içeren biyokimya tüpüne (Belliver Industrial Estate, Plymouth PL6 7 BP UK) 5 cc'lik kan örnekleri alındı. Oda sıcaklığında 3000 devirde 15 dakika santrifuj edilen örneklerden elde edilen serumlar epandorf tüplerine konuldu. Tüpler hasta isimleri ile etiketlenerek testlerin yapılacağı güne kadar -20 C'de saklandı. Çalışma için tüm serum örnekleri alındıktan sonra buzdolabındaki tüpler oda ısısında çıkarıldı. ELİSA yöntemi kullanılarak dTG IgA ve IgG (autoimmune diagnostic assays-AIDA-GmbH) topluca çalışıldı. Serum örnekleri 1:100 oranında dilüe edilerek, oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi. Üç kez yıkamayı takiben kromojenik substrat eklenerek optik dansite 450 nm'de okundu. Kit bilgilerine göre <15 IU/ml negatif, ≥15 IU/ml değerler pozitif kabul edildi.

Çöliak hastalığının olası sistemik sonuçlarını değerlendirmek amacı ile hastalar gastrointestinal absorpsiyon yetersizlikleri yönünden değerlendirilmeye çalışıldı. Hastalarda serum parathormon, 25-hidroksikolekalsiferol (25-OH-vitD), B12 vitamini, folik asit, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyleri ölçüldü. Çöliak hastalığında olası düşük kemik mineral yoğunluğunu değerlendirmek amacı ile hastaların dual X-ray absorpsiyometri ile kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yapıldı. Bu ölçüm için Hologic Delthi-w seri no: 70232 kemik dansitometresi cihazı kullanıldı. Ölçüm bölgesi olarak tüm lomber vertebralar, femur boynu ve total femur proksimali değerlendirildi. Kemik mineral yoğunlukları gr/cm² olarak ve toplum bazlı verilere göre hesaplanan Z skorları kayıt edildi. Z skoru -1,0'den daha düşük saptanan kişiler "bulduğu yaş için beklenen değerden düşük kemik mineral yoğunluğu" olarak sınıflandırıldı.

Çalışmada elde edilen tüm veriler SPSS 21.0 veri tabanına kaydedilerek Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından istatistiksel analizler uygulandı. Analiz kısmında betimleyici istatistikler olarak sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma, medyan, minimum ve maksimum, kategorik değişkenler için frekans ve yüzde değerleri verildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren veri için Student –t testi, göstermeyenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Düşük kemik mineral yoğunluğuna etki eden risk faktörleri çoklu lojistik regresyon analizi ile incelendi. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile incelendi. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Çalışma için belirlenen kriterlere uygun, otoimmün hastalığı olan 103 kişi ve sağlıklı kontrol gurubu olarak 32 kişi alındı. Tüm gurubun 105'i (% 77.7) kadın, 30'u (% 22.3) erkek ve yaş ortalamaları 37.8 ± 12.0 yıl idi. Otoimmün hastalığı olanlar "çalışma gurubu" adı altında ve sağlıklı olanlar da "kontrol gurubu" adı altında incelendi.

Otoimmün hastalığı olanların bazılarının tek otoimmün hastalığı var iken birden fazla otoimmün hastalığı olanlar "otoimmün poliglandüler sendrom" olarak guruplandırıldı. Otoimmün hastalık gurubunda en geniş grubu 68 hasta ile Hashimoto hastalığı gurubu oluşturmakta idi. Sonra sırası ile 44 hasta ile Tip 1 DM ve 17 hasta ile Addison hastalığı gurubu oluşturmakta idi. Diğer nadir hastalıklar poliglandüler sendrom ile birlikte saptanan otoimmün hastalıklar idi. OPS'lu hasta gurubunu oluşturan 36 hastanın 30'unda Hashimoto hastalığı, 23'ünde Tip 1 diyabetes mellitus, 11'inde Addison hastalığı, 5'inde vitiligo, 4'ünde Graves hastalığı, 4'ünde primer ovaryen yetmezlik, 3'ünde pernisiyöz anemi, 2'sinde idiyopatik hipoparatiroidi, 2'sinde lenfositik hipofizit saptanmış idi.

Çalışma gurubunda olan hastaların yaş ortalamaları 38.1 ± 12.5 (19-65) yıl, erkek/kadın oranı 17/86 (1/5.1) ve BKİ ortalaması 26.3 ± 5.5 kg/m² idi (Tablo-6). Kontrol gurubunun yaş ortalaması 36.8 ± 10.4 (22-60) yıl, erkek/kadın oranı 13/19 (1/1.5) ve BKİ ortalaması 25.4 ± 3.3 kg/m² idi. Guruplara göre olguların yaş ortalamaları ve BKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmaz iken kontrol gurubunda erkek oranının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görüldü.

Tablo-6: Çalışma ve kontrol guruplarının bazı demografik ve klinik özellikleri.

	Çalışma Gurubu					Kontrol Gurubu
	Tip 1 DM	Addison	Hashimoto	OPS	Tüm	
N	44	17	68	38	103	32
Yaş (yıl)	30.7±10.1	44.9±11.3	41.3±11.3	35.2±10.0	38.1±12,5	36.8±10,4
Cinsiyet (% E)	27.3	17.6	8.8	16.7	16.5	40.6
BKI (kg/m ²)	23.7±3.7	24.6±3.7	27.8±5.8	24.0±3.5	26.3±5.5	25.4±3.3
Kreatinin(mg/dl)	0.9±0.1	0.8±0.1	0.8±0.1	0.7±0.1	0.8±0.1	0.7±0.1
A1c (%)	8.81±1,3					

E: Erkek; BKİ: Beden kitle indeksi; DM: diabetes mellitus; OPS: otoimmün poliglandüler sendrom

Otoimmün hastalığı olanlardaki dTG IgA antikor pozitifliği 103 hastanın 13'ünde (%12.6) saptanırken sağlıklı kontrol gurubunda hiç pozitiflik görülmedi. İstatistiksel değerlendirmede bu farklılık anlamlı bulundu (Tablo-7). dTG IgA pozitifliğinin dTG IgG pozitifliğine göre daha yüksek oranda olduğu görüldü ve dTG IgG (+) olan tüm olguların dTG IgA (+) oldukları görüldü. Doku transglutaminaz IgG pozitifliği çalışma gurubunda 8 hastada (%7.8) pozitif saptanırken, sağlıklı kontrol grubunda hiç pozitif değer saptanmamasına rağmen aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yaş ve cinsiyet yönünden değerlendirildiğinde dTG (+) ile (-) gurup arasında anlamlı farklılık görülmedi. Beden kitle indeksi dTG IgA (+) olan gurupta $23.8 \pm 4.3 \text{ kg/ m}^2$, antikor pozitifliği saptanmayan gurupta ise $26.7 \pm 5.6 \text{ kg/ m}^2$ idi ($p < 0,03$).

Tablo-7: Çalışma ve kontrol guruplarında doku transglutaminaz antikor pozitifliği oranları.

Antikor pozitifliği (%)	Çalışma grubu (n : 103)	Kontrol grubu (n : 32)	P
dTG IgA	12.6	0	0.038
dTG IgG	7.8	0	0.198

dTG IgA: Doku transglutaminaz immünglobulin A; dTG IgG: Doku transglutaminaz immünglobulin G.

Otoimmün hastalığı olanlar; otoimmün hastalıklarına göre alt guruplara ayrılarak incelendi. Doku transglutaminaz antikor pozitifliği %29.4 (5/17) ile en yüksek oranda Addison hastalığı olan gurupta görüldü (Tablo-8). Tip 1 diyabetik hastaların %13.6 sında (6/44), Hashimoto hastalığı olan hastaların ise %8.8 inde (6/68) IgA antikor pozitifliği saptandı. Büyük oranda bu hastalıkların bir hastada görülmesi ile saptanan otoimmün poliglandüler sendrom olarak adlandırılan hastaların oluşturduğu 36 kişilik gurupta IgA pozitifliği %16.7 (6/36) olduğu görüldü. Guruplar arasında istatistiksel farklılık görülmedi. Doku transglutaminaz IgG pozitifliği ise daha düşük oranlar ile gözlemlendi.

Tablo-8: Otoimmün hastalığı olanlarda doku transglutaminaz antikor pozitifliği oranları.

Antikor pozitifliği (%)	Tip 1 DM (n : 44)	Addison (n : 17)	Hashimoto (n : 68)	OPS tip 2 (n : 36)
dTG IgA	13.6	29.4	8.8	16.7
dTG IgG	9.1	17.6	4.4	16.7

dTG IgA: Doku transglutaminaz immünglobulin A; dTG IgG: Doku transglutaminaz immünglobulin G.

Gastrointestinal emilim sorunu varlığını saptayabilmek amacı ile serumda ölçülen bazı parametreler otoimmün hastalığı olanlar ile sağlıklı kontrol gurubu ile karşılaştırıldı (Tablo-9). Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda otoimmün hastalığı olan hasta gurubunda serum 25-OH-vit D, vitamin B12, folik asit, demir, ferritin seviyelerinin sağlıklı kontrol gurubuna göre anlamlı olarak daha düşük seviyede olduğu gözlemlendi.

Tablo-9: Çalışma gurubu ve kontrol gurubunda emilim bozukluğu ile ilgili bazı laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

	Çalışma gurubu (n : 103)	Kontrol gurubu (n : 32)	P
25-OH-vit D (ng/ml)	17.2 ± 7.2	25.4 ± 7.1	<0.001
PTH (pg/ml)	71.2 ± 36.4	57.5 ± 22.4	0.083
Demir (µcg/dl)	51.3 ± 37.3	75.7 ± 41.1	<0.001
DBK (µcg/dl)	251.8 ± 90.3	247.5 ± 94.2	0.2
Ferritin (ng/ml)	31.4 ± 37.3	47.2 ± 53.0	0.013
Vitamin B12 (pg/ml)	304.2 ± 170.9	366.6 ± 150.2	0.023
Folik asit (ng/ml)	7.6 ± 4.0	10.8 ± 3.4	<0.001

PTH: Paratiroid hormon; DBK: Demir bağlama kapasitesi; 25-OH-vit D: 25-hidroksi-kolekalsiferol.

Otoimmün hastalığı olanlar gastrointestinal emilim bozukluğu açısından otoimmün hastalık tipine göre yeniden değerlendirildi (Tablo-10). Addison hastalığı olanlarda serum D vitamini seviyesinin en düşük olduğu ve buna paralel olarak serum parathormon seviyesinin de en yüksek olduğu görüldü. Folik asit ve B 12 vitamini açısından da Addison'lu hastaların serum seviyelerinin diğer otoimmün hastalık guruplarına göre daha düşük olduğu

görüldü. Demir emilimlerini gösteren parametreler açısından gruplar arasında belirgin bir fark gözlenmedi.

Tablo-10: Çalışma gurubu içindeki otoimmün hastalık alt gruplarının emilim bozukluğu ile ilgili bazı laboratuvar parametrelerinin sonuçları.

	Tip 1 DM n : 44	Addison n : 17	Hashimoto n : 68	OPS Tip 2 n : 36
25-OH-vit D (ng/ml)	16.9 ± 7.3	13.7 ± 7.2	18.0 ± 7.0	17.2 ± 7.9
PTH (pg/ml)	64.4 ± 32.6	106.7 ± 40	69.8 ± 36.1	75.2 ± 47.2
Demir (µcg/dl)	54.6 ± 41.6	53.1 ± 44.2	50.3 ± 36.2	49.9 ± 44.3
DBK (µcg/dl)	253.2 ± 92.6	242.1 ± 81.1	246.1 ± 90.1	264.7 ± 87.7
Ferritin (ng/ml)	28.3 ± 30.4	24.3 ± 18.8	31.7 ± 39.2	21.1 ± 14.9
Vitamin B12 (pg/ml)	315.8 ± 184.4	244.1 ± 190.3	312.2 ± 175.1	290.8 ± 183.5
Folik asit (ng/ml)	7.4 ± 3.3	4.5 ± 2.4	8.3 ± 4.2	6.3 ± 3.3

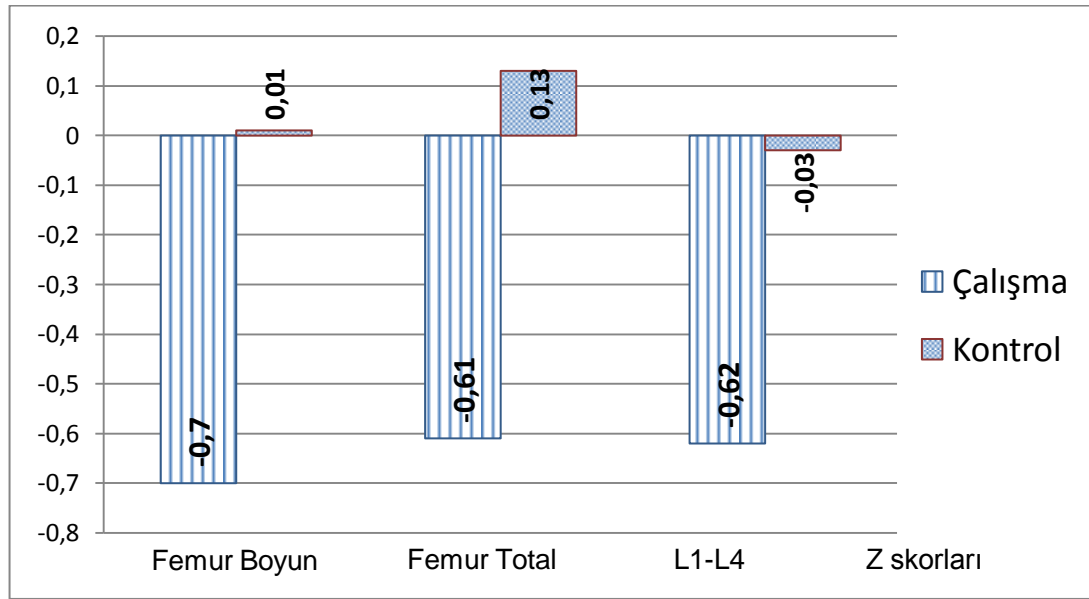
DM: diabetes mellitus; OPS: otoimmün poliglandüler sendrom; PTH: paratiroid hormon; DBK: demir bağlama kapasitesi; 25-OH-vit D: 25-hidroksi-kolekalsiferol.

Hastaların osteoporoz riski açısından kemik mineral yoğunlukları değerlendirildi. Otoimmün hastalığı olan çalışma gurubunda kemik mineral yoğunluğunun sağlıklı kontrol guruba göre anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü (Tablo-11). Kemik mineral yoğunluğu femurdan yapılan ölçümlerde istatistiksel belirgin anlamlı düşük bulunurken, lomber bölgelerden yapılan ölçümlerde istatistiksel anlamlılığın sınırda olduğu görüldü. Çalışma gurubu ile kontrol gurubu arasındaki DEXA ile yapılan Z skoru sonuçları bar grafik şeklinde Şekil-1’de gösterilmiştir.

Tablo-11: Çalışma ve kontrol gurubunun lomber vertebralar ve femur Z skorlarının karşılaştırılması.

	Çalışma gurubu n : 103	Kontrol gurubu n : 32	P
Z skor (femur boyun)	-0.70 ± 1.31	0.00 ± 0.86	0.001
Z skor (femur total)	-0.61 ± 1.24	0.13 ± 0.77	<0.001
Z skor (L1 - L4)	-0.58 ± 1.42	-0.03 ± 1.13	0.049

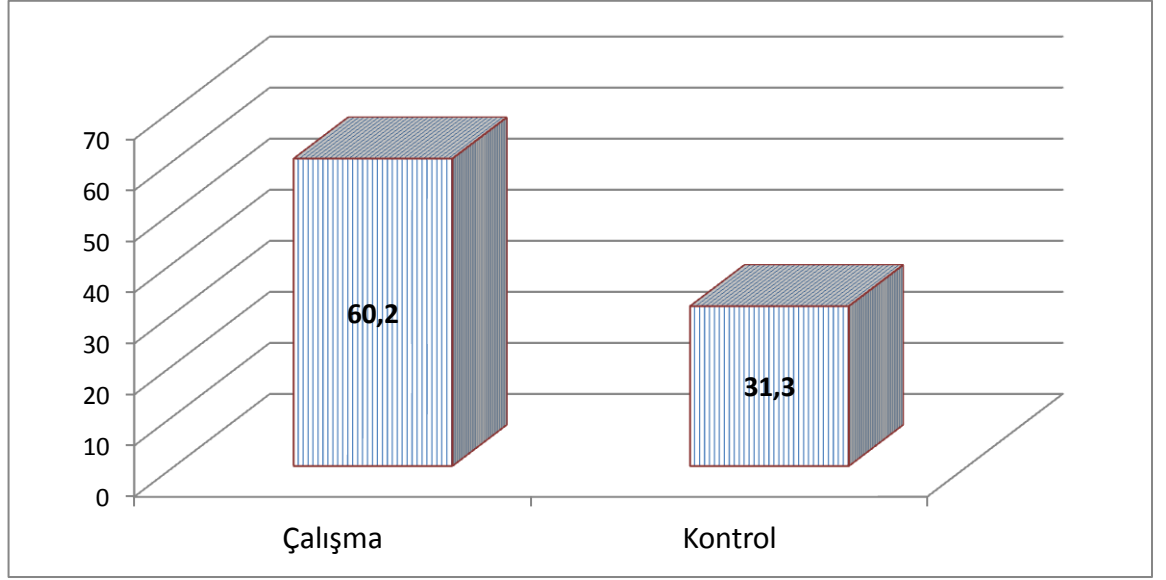
L: lomber.



Şekil-1: Çalışma ve kontrol gurubunun lomber vertebralar ve femur Z skorlarının karşılaştırılması.

Kemik mineral yoğunluğu ölçümü Z skoru sonuçlarından herhangi birinin -1.0 den düşük saptanması durumunda "bulunduğu yaş için beklenen değerden düşük kemik mineral yoğunluğu" olarak değerlendirildi. Bu hastalar sayıldığında bulunduğu yaş için beklenen değerden düşük kemik mineral yoğunluğu; kontrol gurubundaki 32 hastadan 10'unda (%31,3) saptanırken,

otoimmün hastalığı olan gruptaki 103 hastadan 62'sinde (%60,2) saptandı (Şekil-2). İstatistiksel karşılaştırmada aradaki fark anlamlı olduğu görüldü ($p=0.008$).



Şekil-2: Çalışma ve kontrol gruplarında bulunduğu yaş için beklenen değerden düşük kemik mineral yoğunluğu oranları

Kemik mineral yoğunluğu sonuçları otoimmün hastalığı olan grupta hastalık tiplerine göre ayrı ayrı değerlendirildi (Tablo-12). Addison hastalığı olan hastalarda hem femur hem de lomber vertebralar seviyelerindeki kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinin diğer otoimmün hastalıklara göre daha düşük olduğu görüldü. Addison'lu tüm hastaların DEXA ile yapılan Z skoru ölçümlerinden en az birinin -1 den düşük olduğu ve "yaş için beklenen değerden düşük kemik mineral yoğunluğu" oranının %100 olduğu tespit edildi. Diğer otoimmün hastalıklarından tip 2 OPS'lu hastalarda ve tip 1 DM'lu hastalarda da kemik mineral yoğunluğunun çok düşük olduğu ve OPS'lu hastaların %81'inin (29/36) , tip 1 diyabetik hastaların %80'inin (28/35) bulunduğu yaş için beklenen değerden düşük kemik mineral yoğunluğu olduğu tespit edildi. Buna karşılık Hashimoto hastalığı olan grupta kemik mineral yoğunluğu sağlıklı kontrol grubuna çok yakın olduğu görüldü. Yaşı

için beklenen değerden düşük kemik mineral yoğunluğu olanların oranı sağlıklı kontrol gurubunda %31.3 oranında, Hashimoto hastalarında ise % 50.0 oranında idi.

Tablo-12: Otoimmün hastalığı olan grupların lomber vertebralar ve femur Z skorları ve buldukları yaşa göre en az bir ölçümünün -1 den düşük saptanma yüzdesi.

	Tip 1 DM (n : 44)	Addison (n : 17)	Hashimoto (n : 68)	OPS Tip 2 (n : 36)
Z skor (femur boyun)	-1.15 ± 1.09	-1.38 ± 0.86	-0.4 ± 1.5	-1.2 ± 1.2
Z skor (femur total)	-1.10 ± 1.06	-1.6 ± 0.73	-0.4 ± 1.3	-1.2 ± 1.2
Z skor (L1 - L4)	-1.14 ± 1.2	-1.78 ± 0.59	-0.22 ± 1.47	-1.16 ± 1.27
Düşük KMY (%)	79.5	100	50.0	80.6

KMY: Kemik mineral yoğunluğu; DM: diabetes mellitus; OPS: otoimmün poliglandüler sendrom

Gastrointestinal Emilimi değerlendirmek için otoimmün hastalığı olanlar doku transglutaminaz antikoru pozitif ve negatif olanlar olarak iki guruba ayrılarak değerlendirildi (Tablo-13). Doku transglutaminaz pozitifliği olanlarda olmayan hastalara göre serum D vitamini, folik asit, B 12 vitamini ve ferritin seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında dTG IgA (+) olan gurubun belirgin olarak daha düşük olduğu görülmekle birlikte dTG IgA (-) olan gurubun da kontrol gurubuna göre serum seviyelerinde düşüklük gözlemlendi.

Tablo-13: Doku transglutaminaz IgA (+) ve (-) hastalar ile sağlıklı kontrol gurubunun emilim bozukluğu ile ilgili bazı laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

	dTG IgA (+) (n:13)	dTG IgA (-) (n:90)	Kontrol (n:32)	p*	p**
25-OH-vit D (ng/ml)	13.3 ± 7.8	17.8 ± 6.9	25.4 ± 7.1	0.028	<0.001
PTH (pg/ml)	105.9 ± 39.6	67.7 ± 33.1	59.2 ± 22.4	0.002	0.001
Demir (µcg/dl)	35.1 ± 21.2	53.6 ± 38.6	75.7 ± 41.9	0.135	<0.001
DBK (µcg/dl)	231.1 ± 90.4	249.8 ± 91.9	251.8 ± 90.0	0.214	0.115
Ferritin (ng/ml)	22.5 ± 32.0	32.5 ± 38.0	47.2 ± 53.0	0.031	0.009
Vitamin B12 (pg/ml)	270 ± 221	309 ± 166	366 ± 150	0.035	0.020
Folik asit (ng/ml)	3.9 ± 2.2	8.2 ± 3.9	10.8 ± 3.4	<0.001	<0.001

* dTG IgA (+) ile (-) arasındaki p değerleri

** dTG IgA (-) ile kontrol grubu arasındaki p değerleri

PTH: paratiroid hormon; DBK: demir bağlama kapasitesi; 25-OH-vit D: 25-hidroksi-kolekalsiferol

Doku transglutaminaz antikor pozitifliği olan hasta gurubu ile antikor negatif hasta gurubu kemik mineral yoğunlukları açısından karşılaştırıldı (Tablo-14). Antikor pozitifliği olan gurubun Z skorlarının hem lomber vertebralarda hem de femurdan ölçülen bölgelerde antikor negatif otoimmün hastalığa göre çok daha düşük olduğu gözlemlendi. Yapılan istatistiksel değerlendirmede aradaki farkların anlamlı olduğu görüldü. Antikor negatif olan hasta gurubu ile kontrol gurubu arasında yapılan değerlendirmede ise Z skorları açısından tüm vücut bölgelerinde istatistiksel anlamlı fark görüldü. Bulunduğu yaş için beklenen değerden düşük kemik mineral yoğunluğu

antikor pozitif hastaların %76.9'unda saptanırken antikor negatif hastaların %57.8'inde saptandı.

Tablo-14: Doku transglutaminaz IgA (+) ve (-) hastalar ile kontrol gurubunun lomber vertebralar ve femur Z skorları ve buldukları yaşa göre en az bir ölçümünün -1 den düşük saptanma yüzdesi.

	dTG IgA (+) (n:13)	dTG IgA (-) (n:90)	Kontrol (n:32)	p*	p**
Z skor (femur boyun)	-1.2 ± 1.1	-0.5 ± 1.3	0.1 ± 0.9	0.056	0.003
Z skor (femur total)	-1.3 ± 1.3	-0.5 ± 1.2	-0.3 ± 1.1	0.026	0.001
Z skor (L1-L4)	-1.2 ± 1.7	-0.5 ± 1.3	0.1 ± 0.7	0.034	0.034
Düşük KMY (%)	76.9	57.8	31.3	0.031	0.018

* dTG IgA (+) ile (-) arasındaki p değerleri , ** dTG IgA (-) ile kontrol grubu arasındaki p değerleri. KMY: Kemik mineral yoğunluğu.

Doku transglutaminaz pozitif olan gurupla negatif olan guruplar arasında BKİ açısından istatistiksel anlamlı farklılık olması nedeni ile kemik mineral yoğunluğu üzerine etkileri olduğunu saptanan parametreler BKİ de dahil edilerek çoklu lojistik regresyon analizi yöntemi ile karşılaştırıldı. Vücut ağırlığı açısından hastalar BKİ≤25 kg/m² olanlar (n=60) ve BKİ>25 kg/m² olanlar (n=75) şekilde guruplandırıldı. Kemik mineral yoğunluğuna etkilerini gösterdiğimiz tip 1 DM, Addison hastalığı, tip 2 OPS ve dTG antikor pozitifliği ayrı parametreler olarak ele alındı.

Çoklu lojistik regresyon analizi sonucunda kemik mineral yoğunluğu üzerinde etkili en önemli faktörlerin doku transglutaminaz antikor pozitifliği, Addison hastalığı ve Tip 1 DM olduğu gösterildi (Tablo-15). Sağlıklı kontrol gurubu referans kategori olarak ele alındığında doku transglutaminaz antikor pozitifliğinin odds oranı 3.143, Addison hastalığının odds oranı 2.706 ve tip 1 diyabetes mellitusun odds oranı 2.482 olduğu hesaplandı. Yapılan analiz sonucunda beden kitle indeksinin de kemik mineral yoğunluğu üzerinde önemli bir parametre olduğu görüldü.

Tablo-15: Risk faktörleri ile düşük kemik mineral yoğunluğu ile ilişkisini gösteren çoklu lojistik regresyon analizi

	B	SE	P	Odds Ratio	%95 güven aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Tip 1 DM	0.909	0.463	0.050	2.482	1.002	6.151
Addison Hast.	0.996	0.520	0.056	2.706	0.976	7.500
OPS tip 2	0.143	0.489	0.770	1.154	0.442	3.011
dTG IgA (+)	1.145	0.498	0.021	3.143	1.185	8.337
dTG IgA (-)	0.257	0.834	0.758	1.293	0.252	6.629
BKİ*	0.997	0.404	0.013	2.711	1.229	5.982

DM: diabetes mellitus; OPS: otoimmün poliglandüler sendrom
B: lojistik regresyon katsayısı; SE: β 'nin standart hatası
*BKİ \leq 25 kg/m² referans kategorisidir.

Çoklu lojistik regresyon analizi sonucunda bazı parametrelerin kemik mineral yoğunluğu üzerindeki belirgin etkileri olduğu saptanmakla birlikte, bazı parametrelerin de olumsuz etkilerinin belirgin olmadığı gösterildi. Tip 2 otoimmün poliglandüler sendromu varlığının kemik mineral yoğunluğu üzerine olumsuz etkisini gösteren odds oranının 1.154 olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Benzer şekilde doku transglutaminaz antikor negatif otoimmün hastalığı olan kişilerde kemik mineral yoğunluğu üzerinde hesaplanan odds oranının da 1.293 olduğu ve bu oranın da istatistiksel olarak anlamlı bir risk oluşturmadığı hesaplandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çöliak hastalığı çok farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. Ciddi malabsorbtif semptomlarla görülebileceği gibi tamamen sessiz ve ancak çeşitli laboratuvar tetkikleri ile tanısı konulabilen bir formda da görülebilir. Gastrointestinal semptomları belirgin olan hastalarda tanı genç yaşlarda konulabilmekle birlikte gastrointestinal semptomları belirgin olmayan hastalarda ise tanı genellikle gecikmekte ve gastrointestinal sistem dışı semptomlar gelişebilmektedir. Yapılan araştırmalarda asemptomatik veya çöliak hastalığının öncül semptomlarını göstermeyen çok sayıda hastanın tanı almadan yaşamlarını sürdürdükleri görülmüştür. Buna bağlı olarak çöliak hastalığı prevalansını inceleyen araştırmaların sonuçları yapılan araştırmaların tipine göre çok değişkenlik gösterebilmektedir. Erişkin popülasyonda yapılan bir araştırmada klinik belirtilerle saptanan çöliak hastalığı oranı 3345 kişide bir kişi olarak bildirilmiş olmakla birlikte otoimmün testler ve/veya biyopsi yöntemi ile yapılan toplumsal taramalarda bildirilen oranlar çok daha yüksektir (44,56). Bu konuda çok sayıda araştırma yapılmış ve ortalama olarak bildirilen rakamlar her 100-300 kişiden birinde çöliak hastalığı olduğu şeklindedir (44,57). Türkiye’de genel popülasyondaki çöliak hastalık prevalansını araştıran 2 çalışmaya rastladık. Serolojik yöntemler ile yapılan bu 2 araştırmada genel popülasyondaki çöliak hastalığına özgü antikor pozitiflik oranları %1.3 ve %0.7 olarak bildirilmiştir (40).

Günümüzde çöliak hastalığı tanısı için ince barsak biyopsisi ve çeşitli serolojik testler kullanılmaktadır. Bu anlamda klinik pratikte yaygın olarak kullanılan 4 serolojik test vardır. Bunlar endomisyum antikor (EMA), dTG IgA, antigliadin antikor (AGA) IgA ve AGA IgG’ dir. AGA IgA ve IgG’nin duyarlılığını ve özgünlüğü araştıran çalışmalarda bildirilen rakamlar %52–100 arasında değişmektedir. Çöliak hastalığı tanısında AGA IgA ve AGA IgG için bildirilen çok değişken duyarlılık ve özgünlük oranları nedeni ile kullanımları

sınırlıdır (58,59). Doku transglutaminaz IgA antikor ölçümünün ise çöliak hastalığı tanısında duyarlılık ve özgünlük oranlarının yüksek olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Doku transglutaminaz IgA hem erişkin hem de çocuklarda % 92-100 oranında duyarlılık ve % 91-100 oranında özgünlük gösterdiği bilinmektedir. (58). Yapılan bir meta analizde EMA ve dTG antikorlarının hassasiyet ve özgünlük oranlarının birbirine benzer olduğu ve AGA' na göre çok üstün oldukları kanıtlanmıştır (59). Her iki testte benzer hassasiyet ve özgünlük oranlarına sahip görünmekle birlikte EMA, immunfloresan yöntemiyle yapılan, bu nedenle zaman alıcı, zahmetli, pahalı ve testi yapanın deneyimine dayalı bir testtir. Bu nedenle dTG IgA antikoru çöliak hastalığı taramalarında daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Dahele ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 65 sağlıklı kontrol ve 53 çöliak hastasında EMA IgA, dTG IgA, AGA IgA ve AGA IgG ve total serum IgA seviyeleri çalışılmış. 13 hastada EMA IgA negatif bulunmuş ve bu negatif çıkan hastaların 3'ünde dTG IgA pozitif bulunmuş. Yazar EMA IgA ile birlikte dTG antikorlarının birlikte çalışılması gerektiğini vurgulamıştır(60). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda ise hastaların EMA IgA ve dTG IgA antikorlarından sadece biri ile değerlendirilmesi durumunda % 20'ye varan oranda tanı dışı kalan hastaların olabileceği ve bu nedenle çöliak hastalığı tanısı için EMA IgA ve dTG IgA antikorlarının her ikisinin birlikte kullanımı gerektiği öne sürülmüştür. Yapılan araştırmalarda çöliak hastalığı tanısında dTG IgA antikorlarının hatalı sonuç vermesinde en önemli faktörün selektif IgA yetersizliği olduğu saptanmıştır. Çöliak hastalarında selektif IgA yetersizliği %1.7 ile %2.6 arasında bildirilmiştir. Ig A eksikliği söz konusu olan vakalarda dTG IgG bakılarak karar verilmesi uygun görülmektedir(60-62). Biz çalışmamızda çöliak hastalığı tanısı için yüksek hassasiyet ve özgünlük oranlarına sahip olduğu bilinen dTG IgA antikor ölçümü ile birlikte selektif Ig A eksikliğini göz önüne alarak dTG IgG antikor ölçümünü de tüm hastalarda uyguladık.

Otoimmün bir hastalık olan çöliak hastalığı başka otoimmün hastalıkları olan kişilerde daha yüksek sıklıkta görülmektedir. Otoimmün hastalıkları olan bir kişide birlikte başka bir otoimmün hastalığı görülmeye

olasılığının yüksek olması bazı varsayımlarla açıklanmaya çalışılmaktadır (26). Otoimmün hastalığı olan kişilerde benzer HLA haplotiplerin bulunabildiği gösterilmiştir. Farklı otoimmün hastalıkları olan kişilerde çöliak hastalığı görülme oranı ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Birlikteliği en iyi bilinenler Tip 1 DM, Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve dermatitis herpetiformisdir (51-55).

Otoimmün hastalıkları olan kişilerde yapılan çalışmalarda dTG IgA serolojik testleri ile çöliak hastalığı saptanma prevalansı %4.4-11.6 arasında bildirilmiştir (51-53). Bizim çalışmamızda çalışmaya aldığımız toplam 103 otoimmün hastanın 13'ünde (%12.6) dTG IgA pozitifliği saptadık. Çalışma gurubundaki hastaların hepsinde dTG IgA titresi yüksek değerlerde idi (>15IU/ml). Sağlıklı kontrol gurubundaki hiçbir olguda antikor pozitifliği gözlemedik.

Tip 1 DM'lu hastalarda doku transglutaminaz antikor pozitifliğini araştıran çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Çöliak hastalığı için kullanılan tanısal kriterlere dayanılarak bildirilen prevalans oranları %2 ile %9 arasında değişmektedir (52). Serolojik testlere ek olarak biyopsi ile doğrulanarak yapılan araştırmalarda prevalans oranları genellikle daha düşük, sadece serolojik testlerle yapılan çalışmalarda ise prevalans oranları ise genellikle daha yüksek bildirilmiştir. Bizim çalışmamızdaki 44 tip 1 DM hastasının 6'sında (%13.6) dTg IgA pozitifliği saptanmıştır. Literatürde yayınlanan pozitiflik oranına göre daha yüksek bir orandır.

Hashimoto hastalığı veya Graves hastalığı ile birlikte otoimmün tiroid hastalığı olanlarda yapılan araştırmalarda çöliak hastalığına özgü antikor pozitifliği için bildirilen rakamlar %2-4 arasında değişmektedir. Volta ve ark, otoimmün tiroid hastalığı ile takipli 220 hasta ile yaptıkları araştırmada serolojik testlerden EMA ve dTG IgA kullanılarak hastaların %3.4'ünde (n=7) ÇH tespit edilmiş. Bu hastaların 2'si malabsorpsiyon semptomları ile karakterize olurken 5'inde hiç semptom saptanmamış ve sessiz ÇH olarak değerlendirilmiştir. Otoimmün tiroid hastalığı ile takipli 276 hastayı kapsayan diğer bir çalışmada ise; klinik olarak sessiz (%3.6) veya latent (%1.8) çöliak hastalığı tüm hastaların %5.4'ünde (n=15) tespit edilmiştir (2). Bizim

çalışmamızdaki 68 Hashimoto hastasının 6'sında doku transglutaminaz antikor pozitifliği saptanmış ve antikor pozitifliği oranı %8.8 olarak hesaplanmıştır.

Farklı çalışmalarda Addison hastalığı olan kişilerde bildirilen antikor pozitifliği oranı %5-12.5 arasında değişmektedir. Better'le ve ark, serolojik tanı testlerinden dTG IgA pozitifliğini kullanarak 109 Addison hastasının 6'sında (%5.4) klinik olarak sessiz veya latent çöliak hastalığı saptamışlardır (62). O'Leary ve ark, 41 Addison hastalığı ile takipli hastaların serolojik taramasında 5 hastada antikor pozitif saptamışlardır (63). Bu çalışma % 12.5 ile literatürde Addison hastalarında bildirilen en yüksek çöliak hastalığı oranıdır. Bizim çalışmamızda 17 Addison hastasının 5'inde doku transglutaminaz antikor pozitifliği saptadık. Addison hastalığı olanlarda antikor pozitifliği %29.4 ile en yüksek oranda saptandı. Bu durum çalışmamızdaki 17 Addison hastasından 7'sinde (%41.1) beraberinde başka bir otoimmün hastalık olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda poliglandüler hastalık tanımı altında literatürlerle uyumlu olarak en sık tip 1 DM ve Hashimoto tiroiditi beraberliği gözlemlendi. Poliglandüler sendromlu 36 hastanın 17'sinde (%47.2) tip 1 DM ve Hashimoto tiroiditi birlikteliği vardı. Bu durum her iki hastalıkta da hedef hücrenin T hücre infiltrasyonu sonucu disfonksiyonu olması ile açıklanabilir (21). Literatür taramalarımızda poliglandüler sendromlu hastalarda çöliak prevalansı araştırmaya rastlayamadık. Bu özelliği ile araştırmamızın bir ilk araştırma olduğunu düşünüyoruz. Bu anlamda 36 poliglandüler sendromlu hastanın 6'sında antikor pozitifliği saptandı. Prevalans %16.7 olduğu görüldü. Bu özelliği ile diğer otoimmün hastalığı olanlara benzer oranlarda bir antikor pozitifliği oranı olduğu görülmektedir. Özellikle poliglandüler sendromlu hastaların Addison hastalığı komponenti olanlarda daha yüksek, Hashimoto hastalığı komponenti olanlarda daha düşük oranda antikor pozitifliği olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda otoimmün hastalığı olan kişilerde bulduğumuz doku transglutaminaz antikor pozitifliği prevalanslarının literatürde yayınlanan prevalanslardan biraz daha yüksek olduğu görülmektedir. Türkiye'den

yayınlanmış otoimmün hastalığı olan kişilerde dTG antikor pozitifliğini araştıran çalışmaya rastlayamadık. Bu anlamda genetik bir yatkınlık olma olasılığı tam olarak dışlanamamakla birlikte sağlıklı popülasyonda bildirilen çöliak hastalığı prevalansı oranları Türkiye'den bildirilenlerin dünya literatürü ile uyumlu olduğu görülmektedir. Doku glutaminaz antikor pozitifliği çok yüksek oranda sensitif ve spesifik olmakla birlikte çalışmamızda endoskopi ile biyopsi yapılarak çöliak hastalığı tanısı doğrulanmamıştır. Doku transglutaminaz antikor pozitifliği saptanan hastalara biyopsi ile kesin tanıya ulaşılmadığından çöliak hastalığı prevalansı literatürde yapılan diğer çalışmalara kıyasla daha yüksek saptanmış olabilir.

Literatürde olduğu gibi bizim çalışmamızda da otoimmün endokrinopatili hastalarda çöliak hastalığı görülme oranlarının göz ardı edilemeyecek kadar yüksek olduğu görülmektedir. Sıklıkla asemptomatik olan bu hastaların erken tanınması, tip 1 DM, Addison ve Hashimoto hastalarında metabolik kontrolün daha iyileştirmesini sağlaması yanında çöliak hastalığına bağlı gelişebilecek osteoporoz, anemi ve sekonder malignitelerin erken tanınmasına olanak verebilir. Bu nedenle otoimmün hastalığı olanlarda rutin olarak çöliak hastalığı araştırılması yapılması gerekli olup olmadığı günümüzde tartışma konularından birisidir.

Çöliak hastalığının aşikar formlarında kronik diyare en belirgin semptomdur. Hastalarda kronik diyareye bağlı olarak gelişen malabsorbsiyon temel sorundur. Malabsorbsiyona bağlı olarak çeşitli vitamin, mineral ve protein eksiklikleri ile ilgili klinik tablolar görülebilir. Aşikar klinik belirtileri olmayan çöliak hastalarında ise tipik gastrointestinal belirtiler olmamasına rağmen malabsorbsiyona bağlı komplikasyonlar gelişebileceği gösterilmiştir. Bu anlamda hastaların erken tanı alması uzun süreli malabsorbsiyona bağlı komplikasyonlara maruz kalmaması sağlanmaya çalışılır. Çöliak hastalığı belirtileri olmamasına karşın herhangi bir otoimmün hastalığı olan kişilerde bu tür malabsorbsiyon sonuçları ile karşılaşılabılır.

Çalışmamızda serumdaki bazı mineral ve vitamin seviyeleri otoimmün hastalığı olan kişiler ile sağlıklı kontrol gurubu karşılaştırıldı. İncelediğimiz parametrelerden D vitamini, B12 vitamini ve folik asit seviyelerinin otoimmün

hastalığı olan kişilerde sağlıklı kontrol gurubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu gözlemlendi. Demir absorpsiyonu ile ilgili serum parametrelerinde de kontrol gurubuna göre düşüklük olduğu gözlemlenmekle birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Otoimmün hastalık tipine göre değerlendirdiğimizde özellikle Addison hastalığında gastrointestinal absorpsiyon azalmasının daha belirgin olduğu görülmektedir. Yapılan araştırmalarda Addison'lu hastalarda glukokortikoid replasman tedavisinin sıklıkla gereksinimden daha fazla verilebildiği gösterilmiştir. Gereksinimden daha fazla glukokortikoid verildiğinde barsak mukoza hücrelerinden kalsiyum emilimi azalabilir. Glukokortikoidlerin renal tubuler reabsorpsiyonun inhibe ederek kalsiyum ve fosfat atılımını da artırdıkları bilinmektedir (64). İntestinal absorpsiyon azalması ve renal tubuler kalsiyum atılımını artmasını kompanze etmek üzere paratiroid hormon salgılaması artar. Gelişen sekonder hiperparatiroidi durumu serum kalsiyumunun dengede kalmasını sağlar. Buna bağlı olarak hastaların biyokimyasal olarak serum kalsiyum seviyesinin normal olduğu ancak parathormon seviyesinin yüksek olduğu saptanır. Çalışmamızda Addison hastalarında serum parathormon seviyesinin en yüksek olduğu görülmüştür. Diğer otoimmün hastalığı olan kişiler ile sağlıklı kontrol gurubu arasında belirgin bir fark görülmemektedir.

Ayrıca glukokortikoidlerin karaciğerde vitamin D hidroksilasyonunu inhibe ederek aktif D vitamini oluşumunu azalttığı bilinmektedir. Bizim çalışmamızda tüm otoimmün hastalığı olanlarda sağlıklı kontrol gurubuna göre D vitamini seviyesinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Otoimmün hastalığı olanlar kendi aralarında değerlendirildiğinde ise en belirgin D vitamini düşüklüğünün Addison hastalığı olanlarda olduğu görülmektedir.

D vitamini ve kalsiyum emilim sorunlarına bağlı gelişen sekonder hiperparatiroidizme bağlı gelişebilecek osteoporoz riski açısından hastaların kemik mineral yoğunluklarını değerlendirdik. Kemik mineral yoğunluğu yönünden hastalar yaşlıları ile karşılaştırılması amacı ile Z skorları yönünden karşılaştırıldı. Ayrıca bulunduğu yaş için beklenen değerden düşük kemik

mineral yoğunluğunun herhangi bir ölçümde –1'den az olan hastaların oranı hesaplandı. Otoimmün hastalığı olanların kemik mineral yoğunluğunun sağlıklı kontrol gurubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük seviyelerde olduğu görüldü. KMY azalması lomber vertebralarda olduğu gibi femurdan yapılan ölçümlerde de saptandı. Bulunduğu yaş için beklenen değerden düşük kemik mineral yoğunluğu herhangi bir ölçümde –1'den az olan hasta oranına bakıldığında otoimmün hastalığı olanlarda bu oranın %60.2 ile sağlıklı gurubun hemen hemen 2 katı olduğu görüldü.

Otoimmün hastalık tipine göre kemik mineral yoğunluğu incelendiğinde Addison hastalığı olanların kemik mineral yoğunluğunun daha düşük olduğu görülmektedir. Tip 1 diyabetik hastalarda ve poliglandüler sendromlu hastalarda da kemik mineral yoğunluğu düşük saptanmakla birlikte Hashimoto hastalığında sağlıklı kontrol gurubundan farklı bulunmamıştır. Otoimmün hastalığı olanlarda saptanan düşük kemik mineral yoğunluğu durumunda akla gelen temel neden otoimmün birlikteliği görülebilen çöliak hastalığı ve buna bağlı oluşan malabsorbsiyondur. Ancak yapılan araştırmalar başka nedenlerinde emilim sorunu oluşturabileceği veya emilim sorunu oluşturmadan başka mekanizmalar ile kemik mineral yoğunluğunda azalmaya yol açabileceğini göstermiştir.

Tip 1 diyabetik hastalarda kemik mineral yoğunluğu yaşlarına göre daha düşük olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Yapılan araştırmalar bu hastalarda düşük kemik mineral yoğunluğu dışında kemiğin kırılma riskinin de daha fazla olduğu bildirilmiştir. Diyabetik osteopeninin patogenezi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte bazı faktörler üzerinde durulmaktadır. Tip 1 diyabetik hastalarda azalmış insülin seviyesinin kemik yoğunluğunun azalmasına yol açabildiği öne sürülmektedir (10). Yapılan araştırmalarda yoğun insülin tedavisi uygulanan ve uzun süreli kan şekeri regülasyonu sağlanan hastalarda kemik mineral yoğunluğunun daha iyi olduğu görülmüştür. İnsülin yetmezliği dışında insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) seviyesinin de tip 1 diyabetik hastalarda düşük olduğu ve kemik sağlamlığında önemli bir faktör olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca yapılan araştırmalar tip 1 diyabetik hastalarda görülen osteopenide inflamasyon ilişkili

sitokinlerin rollerinin olduğu gösterilmiştir (65,66). Tip 1 diyabetik hastalarda kemik döngüsünü hızlandırdığı bilinen interlökin-6, tümör nekroz faktör alfa seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Diyabetik hastalardaki metabolik değışikliklerin de kemik mineral yoğunluğu üzerine olumsuz etkisi olabilir. Osmotik diürece bağlı oluşan hiperkalsiüri kemik mineralizasyon defektine yol açabilir. Yapılan araştırmalar kronik komplikasyonlara bağlı olarak gelişen yaygın damar tutulumunun da kemik sağlamlığında olumsuz rolü olduğu gösterilmiştir. Mikrovasküler komplikasyonları sonucu azalmış kan akımı kemik kaybı ve kırılğanlığıyla ilişkili görünmektedir (67). Tip 1 diyabetik hastalarda kemik yoğunluğu üzerinde en olumsuz etki ise tabiî ki renal fonksiyonların kaybı ile oluşur. Diyabetik nefropatinin erken dönemlerinde itibaren hastaların kemik mineral yoğunluğunda belirgin azalmalar ortaya çıkmaya başlar (68).

Bazı çalışmalarda diyabetik olguların kalsiyum dengesi ve D vitamini metabolizması bozukluğu ile ilgili hiçbir veri elde edilmemiş, kemik mineral kaybı ve kan şekeri regölasyonu arasında bir ilişkiye rastlanmamıştır. Yine de eldeki çoğu veri diyabetik osteopenide kemik yapımı ve kemik döngü azalmasının, önemli iki patolojik özellik olduğunu destekler yöndedir. Bu konuda yapılmış çalışmalar diyabetik osteopeninin altında yatan mekanizmanın azalmış osteoblast sayısı ve azalmış osteoid kalitesiyle ilişkili olabileceğini göstermektedir (69). Uzamış hipergliseminin yanısıra insülin azlığı ve IGF-1 azlığı osteoblast proliferasyonunu süprese etmektedir. Ayrıca bu konuyla çelişen bazı çalışmalara da rastlanmıştır. Liu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 39 pubertal ve 33 postpubertal dönemdeki tip 1 diyabetik hastalarda kemik yoğunluğunun sağlıklı kontrol gurubuna göre daha düşük olduğu saptanmış, ancak kemik mineral yoğunluğu ile HbA1c, kemik yapım ürünü olan IGF-1, osteokalsin ve kemik yıkım ürünü olarak ölçülen N-telopeptidler arasında ilişki bulunamamıştır.

Yapılan bir çalışmada tip 1 diyabetik hastalarda metabolik parametrelerin kontrolü ile kemik mineral yoğunluğundaki kayıp oranının azaltılabildiği bildirilmiştir (70). Adölesan dönemdeki tip 1 diyabetiklerde Valerio ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 27 hastada Z skorları

incelenmiş ve DEXA Z skoru ile hasta yaşı, diyabet süresi ile negatif korelasyon saptamışlardır. HbA1C seviyesi arttıkça Z skorunun düştüğünü, metabolik kontrol ile osteopeninin korele olduğunu bildirmişlerdir (71). Bizim çalışmamızda ise diyabetik hastaların metabolik durumunun takiplerinde kullanılan HbA1C ile düşük kemik yoğunluğu arasında istatistiksel anlamlı fark saptamadık. Ancak çalışmaya aldığımız tüm diyabetik hastaların HbA1C seviyelerinin hedef sınırlardan oldukça yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Çalışmaya sadece renal fonksiyonları normal olanlar alındı. Bu nedenle tip 1 diyabetik hastalarımızda (n=44) renal fonksiyon bozukluğuna bağlı kemik yoğunluğundaki azalma düşünülmedi. Ancak hastaların tamamı yoğun insülin tedavisi altında olmasına rağmen kan şekeri regülasyonu iyi değildi. Bu nedenle bu hastalarda saptanan düşük kemik yoğunluğunun glukozüriye sekonder hiperkalsiüriye bağlı olabileceği gibi sitokinlerin rolü, hastanın insülin gereksiniminin karşılanamaması gibi kemik mineral yoğunluğu üzerinde etkileri olan faktörler dışlanamadı.

Hashimoto tiroiditi olan hastalarda kemik mineral yoğunluğunu araştıran kapsamlı bir araştırma olmamakla birlikte Hashimoto hastalarında osteoporoz riski yüksek olmadığına inanılır. Erişkin postmenapozal kadınlarda yapılan 400 olguluk bir çalışmada hipotiroidizm prevalansı yüksek bulunmuş (%24.2) ancak bunun azalmış kemik mineral yoğunluğuyla veya omurga ve omurga dışı kırıklarla herhangi bir ilişkisinin olduğu saptanmamıştır (72). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak Hashimoto tiroiditi olan hastalar ile sağlıklı kontrol gurubu karşılaştırıldığında düşük kemik yoğunluğu açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Hashimoto ile takipli hastaların BKİ'nin diğer otoimmün hastalık guruplarına oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek olmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda en düşük kemik mineral yoğunluğu oranına otoimmün hastalıklar içinde Addison hastalığı ile takipli hastaların sahip olduğu görüldü. Addison hastalarında yapılan çok sayıda çalışmada kemik mineral yoğunluğunun sağlıklı yaşlılarına göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Addison hastalarında azalan kemik yoğunluğu sebebinin replasman amacı ile kullanılan glukokortikoid tedavisinin genel olarak fizyolojik gereksinimden

daha fazla verilmesine bağlı olduğuna inanılmaktadır. Steroidler kemik formasyonunu direkt olarak inhibe ederler. Kemiğin yeniden yapılanma siklusunda aktif formasyon süresi kısalttıklarından osteoblastların sayı ve aktivitelerini de azaltırlar. Böylece kemik matriks yapımı azalır. Serum ostekalsin düzeyi doza bağlı olarak ilk 24 saat içinde düşer. Kemik alkalin fosfatazı azalır. Sistemik steroidler ayrıca androjen ve östrojen sekresyonunu azaltıp parathormon sekresyonunu arttırarak kemik yıkımını hızlandırır. Sonuçta kemik rezorbe olur. Bu etkiler doz ve sreye bağlı olup yüksek doz ve uzun süreli kullanımda etki artar. Bazı alışmalarda Addison hastalarında saptanan osteopeninin glukokortikoid replasman doz ve süresiyle ilişkili olmadığı ne sürülmekle birlikte, fizyolojik gereksinime yakın çok düşük dozların kulanıldığı Addison hastalarında kemik mineral yoğunluğunun sağlıklı kontrollerden farklı olmadığı ve Addison hastalarında görülen osteopenin esas olarak glukokortikoid dozuna bağlı olduğunu gösteren çalışmalar çoğunluktadır (73,74). Çalışmamızda Addison hastalarının belirgin düşük kemik mineral yoğunluğu sebebi; hastaların kullandığı uzun süreli ve fizyolojik dozların üzerinde olması muhtemel glukokortikoid tedavisine bağlanabilir.

Otoimmün hastalıklarda görülen osteopeninin en önemli ortak sebebi otoimmün hastalıklar ile birliktelik gösterebilen liak hastalığı olabilir. liak hastalarında osteoporoz ve osteoporoza sekonder oluşabilen kemik deformitelerinin daha sık grldğu uzun süredir bilinmektedir. liak hastalığında osteoporoz insidansı %3.4 olarak bildirilmiştir. liak hastalığına eşlik eden osteoporozun patogenizi çok iyi anlaşılmamıştır. Kemik kaybının yetersiz kemik oluşumundan mı, yoksa aşırı kemik rezorpsiyonundan mı kaynaklandığı net değildir. liak hastalarında sıklıkla intestinal kalsiyum malabsorpsiyonu vardır. Kalsiyum absorpsiyonunun ancak 12 ay glutensiz diyet sonrası normalleştirdiği gösterilmiştir. liak hastalığında hasarlanan barsak mukozasında dominant sitokinin IFN gama olduğu gösterilmiştir. Ayrıca liak hastalığında yapımı artan sitokinlerden IL-1 alfa, IL-1 beta, IL-6 ve TNF-alfa aracılığı ile kemik rezorpsiyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Bu durum, kalsiyum ve D vitamininin malabsorpsiyonu sonucu gelişen

hiperparatiroidizmi hızlandırarak osteoporoza eğilimi arttırmaktadır (75). Kemik homeostazisi; reseptör aktive edici nükleer faktör kappa B ligandının (RANKL) kemik reabsorbe edici aktivitesi ile zıt etki gösteren osteoprotegerin reseptörü (OPG) arasındaki dinamik bir denge ile sağlanır. Çöliak hastalığında OPG/RANKL oranının düşük olduğu bu da RANKL aracılığıyla osteoklast aktivasyonunu artırarak kemik resorpsiyonunu hızlandırdığı gösterilmiştir (76).

Çalışmamızdaki otoimmün hastalığı olan hastalarda malabsorbsiyon semptomları bulunmamakta idi. Malabsorbsiyon semptomları olmamasına karşın otoimmün hastalığı olan kişilerde yüksek oranda dTG antikor pozitifliği saptandı. Bu hastalarda yaptığımız değerlendirmede kemik mineral yoğunluğunun sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu hatta dTG antikor pozitifliği olmayan diğer otoimmün hastalığı olanlardan daha düşük kemik mineral yoğunluğuna sebep olduğu görüldü. Çalışmamızda kemik mineral yoğunluğuna etkisi olduğunu gösterdiğimiz parametreleri karşılaştırdığımızda düşük kemik yoğunluğuna en çok katkısı olan parametrenin dTG antikor pozitifliği olduğu görüldü (odds oranı 3.143). Bu anlamda düşük beden kitle indeksi, Addison hastalığı, tip 1 DM ve OPS tip 2 hastalarının yüksek oranda kemik mineral yoğunluğu kaybına uğradıkları saptandı.

Malabsorbtif semptomları belirgin olan hastalarda görülen kemik mineral yoğunluğu kaybının, semptomları belirgin olmayan çöliaklı hastalarda da görülebildiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Atipik çöliak hastaları veya tanı almamış olgularda bel ağrısı, yaygın iskelet kas ağrısı, proksimal adeste güçsüzlüğü ve osteomalazi hastalığının olası klinik bulgularıdır (76). Çöliak hastaları osteopeni veya osteoporoz için genel popülasyonla aynı risk faktörlerine (kadın cinsiyet, fiziksel aktivite, yaşam tarzı) sahip olmakla birlikte düşük beden kitle indeksi, diyetle yetersiz kalsiyum alımı, erken menapoz gibi risk faktörleri özellikle önemlidir. Ayrıca çöliak hastalığı tanısının erişkin yaşta geç tanı alması, glutensiz diyetle uyumsuzluk, aktif çöliak hastalığı, laktoz intoleransı ve malnütrisyonla beraber düşük BKİ'nin bu hastalardaki artmış kemik kaybı riskine katkıda bulunabilecek diğer risk faktörleri olabilecekleri bildirilmiştir (77).

Kemik mineral yoğunluğunun en güçlü öngörücülerinden biri vücut ağırlığıdır. Birçok çalışmada obezitenin kemik mineral yoğunluğu ve kemik kalitesinin korunmasında önemli rol oynadığına dair sonuçlar elde edilmiştir (78). Vücut ağırlığı hem yağ kütlesi hem de yağsız kütleye bağımlıdır ve kemik mineral yoğunluğu ile yağ kütlesi arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (79). Kural olmamakla birlikte insülin düzeyleri obez kişilerde obez olmayanlara göre genellikle daha yüksektir. Obezite ve yüksek serum insülin seviyelerinin osteoporozda koruyucu ve hatta önleyici bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (79). Normal kemik mineralizasyonu için zorunlu olduğu vurgulanan insülin bu etkisini direkt ya da indirekt yolla gerçekleştirmektedir. Direkt etki ile 1-25 (OH)₂ D₃ yapımını arttırdığı, kemik matriks sentezini stimüle ettiği ve differansiye osteoblastların fonksiyonunu arttırdığı düşünülmektedir. İndirekt etkisi ise iki temel mekanizmaya bağlıdır. Birincisi seks hormon bağlayıcı globulin sentezini inhibe etmek suretiyle serbest östrojen ve androjen seviyelerini yüksek tutmasıdır. Böylece seks hormonlarının kemik yoğunluğu üzerindeki olumlu etkilerini dolaylı yoldan artırır. Diğeri ise insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ile olan bağlantısıdır. IGF-1 kemik formasyonu için önemli bir düzenleyicidir. Osteoblastların fonksiyonunu uyardığı, kemik kollajen sentezi ve preosteoblastik hücrelerin replikasyonunu arttırdığı kabul edilir. Diğer taraftan insülin hem IGF-1'in karaciğerdeki yapımını arttırmakta, hem de IGF-1'e yapısal benzerlik göstermesi nedeni ile IGF-1 reseptörlerine bağlanabilmektedir. İnsülin böylece dolaylı yoldan IGF-1'in etki mekanizmasını arttırarak da kemik mineral yoğunluğu üzerinde olumlu bir rol oynayabilmektedir. Obeziteye bağlı azalmış seks hormon bağlayıcı globülin etkisi ile serbest seks steroidlerinin konsantrasyonunda artış görülür. Postmenopozal obez kadınlarda androjenlerin östrona periferde dönüştürülmesinde artış vardır. Bu da obez kadınlarda neden daha az osteoporoz olduğunu açıklamaktadır.

Aynı zamanda obez kişilerde leptin seviyesinin yüksek olması kemik kitlesinin devamlılığının sağlanmasında düzenleyici bir rolü olabileceği düşünülmektedir. Leptinin insan osteoblast proliferasyonunu, kollajen

sentezini ve mineralizasyonunu arttırarak kemik oluşumunu teşvik ettiği gösterilmiştir (80). Literatürlerle uyumlu olarak çalışmamızda otoimmün hastalıklardan herhangi biriyle takipli hastalar BKİ yönünden değerlendirildi. $BKİ \leq 25 \text{ kg/m}^2$ altında olanlar (n=60) ve 25 kg/m^2 'nin üzerinde olanlar (n=75) olarak iki gruba ayrılarak yapılan değerlendirmede kemik mineral yoğunluğunun zayıf gurupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü.

Sonuç olarak;

- Otoimmün hastalığı olan kişilerde çöliak hastalığı prevalansı sağlıklı kontrol gurubuna göre daha yüksek oranda görülmektedir.
- Otoimmün poliglandüler sendromlu hastalarda da çöliak hastalığı prevalansı sağlıklı kişilere göre artmış olmakla birlikte, otoimmün monoglandüler hastalığı olanlardan daha fazla değildir.
- Çöliak hastalığı en yüksek olasılıkla Addison hastalığı olanlarda görülmektedir.
- Otoimmün hastalığı olanlarda absorpsiyon parametrelerinde sağlıklı kişilere göre anlamlı düşüklükler saptanır.
- Otoimmün hastalığı olanlarda en belirgin olarak D vitamini seviyesi düşer ve buna bağlı olarak serum parathormon seviyesi yükselir.
- Absorpsiyon eksikliği tüm otoimmün hastalarda olmakla birlikte özellikle Addison hastalığı olanlarda daha belirgindir.
- Otoimmün hastalığı olan kişilerde doku glutaminaz antikor pozitifliği saptanırsa, bu kişilerde absorpsiyon eksikliği daha belirgindir.
- Otoimmün hastalığı olan kişilerde kemik mineral yoğunluğu sağlıklı kişilere göre daha düşüktür.
- Addison'lu, poliglandüler sendromlu ve tip 1 diyabetes mellituslu hastalarda kemik mineral yoğunluğu belirgin düşüktür.
- Hashimoto hastalığı olanlarda kemik mineral yoğunluğu sağlıklı kontrol gurubundan farklı değildir.

- Otoimmün hastalığı olan hastalarda doku transglutaminaz antikör pozitifliği de kemik mineral yoğunluğunun anlamlı derecede düşük olması beklenir.
- Kemik mineral yoğunluğunun korunmasına yönelik destek tedavinin gecikilmeden verilmesi açısından, hem poliglandüler hem de monoglandüler otoimmün hastalığı olan kişilerde (Hashimoto hastaları hariç) çöliak hastalığı araştırmasının periyodik olarak yapılması gerekli olduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Volpé R. Autoimmune endocrinopathies: aspects of pathogenesis and the role of immune assays in investigation and management. *Clin Chem* 1994; 40: 2132-45.
2. Tomer Y. Mechanisms of autoimmune thyroid disease from genetics to epigenetics. *Annu Rev Pathol* 2014; 9: 147-56.
3. Kamradt T, Mitchison NA. Tolerance and autoimmunity. *N Engl J Med* 2001; 344: 655-64.
4. Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet* 2008; 371: 1777-82.
5. Norris JM, Yin X, Lamb MM, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes. *JAMA* 2007; 298:1420-8.
6. Roark CL, Anderson KM, Simon LJ, et al. Multiple HLA epitopes contribute to type 1 diabetes susceptibility. *Diabetes* 2001; 63: 323-31.
7. Cervato S, Mariniello B, Lazzarotto F, et al. Evaluation of the autoimmune regulator (AIRE) gene mutations in a cohort of Italian patients with autoimmune-polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy (APECED) and in their relatives. *Clin Endocrinol* 2009;70: 421-8.
8. Mukuta T, Yoshikawa N, Arreaza G, et al. Activation of T lymphocyte subsets by synthetic TSH receptor peptides and recombinant glutamate decarboxylase in autoimmune thyroid disease and insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1264-72.
9. Viselli SM, Stanziale S, Shults K, et al. Castration alters peripheral immune function in normal male mice. *Immunology* 1995; 84: 337-42.
10. Pettersson A, Wilson D, Daniels T, et al. Thyroiditis in the BB rat is associated with lymphopenia but occurs independently of diabetes. *J Autoimmun* 1995; 8: 493-505.
11. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 2068-79.
12. Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. *Autoimmun Rev* 2014;13: 85-9.
13. Jenkins RC, Weetman AP. Disease associations with autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2002; 12: 977-88.
14. Ponranjini VC, Jayachandran S, Kayal L, Bakyalakshmi K. Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Imaging Sci* 2012;2:62
15. Obermayer-Straub P, Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Clin Rev Allergy Immunol* 2000;18: 167-83.
16. Ten S, New M, Maclaren N. Clinical review 130: Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 2909-22.

17. Förster G, Krummenauer F, Kühn I, Beyer J, Kahaly G. [Polyglandular autoimmune syndrome type II: epidemiology and forms of manifestation]. *Dtsch Med Wochenschr* 1999;124:1476-81.
18. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndrome type II. *Presse Med* 2012;41:e663-70.
19. Anderson MS, Venanzi ES, Chen Z, Berzins SP, Benoist C, Mathis D. The cellular mechanism of Aire control of T cell tolerance. *Immunity* 2005; 23: 227-39.
20. Kumar R, Reddy DV, Unnikrishnan AG, Bhadada SK, Agrawal NK, Singh SK. Polyglandular autoimmune endocrinopathy in type 2 diabetes. *J Assoc Physicians India* 2004; 52: 999-1000.
21. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 11-20.
22. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2983-92.
23. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002; 23:327-64.
24. Falorni A, Laureti S, Santeusanio F. Autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type II. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 369-89.
25. Devendra D, Franke B, Galloway TS, Horton SJ, Knip M, Wilkin TJ. Distinct idiotypes of insulin autoantibody in autoimmune polyendocrine syndrome type 2 and childhood onset type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5266-70.
26. Robles DT, Fain PR, Gottlieb PA, Eisenbarth GS. The genetics of autoimmune polyendocrine syndrome type II. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 353-68.
27. Hrdá P, Sterzl I, Matucha P, Korióth F, Kromminga A. HLA antigen expression in autoimmune endocrinopathies. *Physiol Res* 2004; 53: 191-7.
28. Eisenbarth GS. Update in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2403-7.
29. Herold KC, Gitelman SE, Ehlers MR, et al. AbATE Study Team. Teplizumab (anti-CD3 mAb) treatment preserves C-peptide responses in patients with new-onset type 1 diabetes in a randomized controlled trial: metabolic and immunologic features at baseline identify a subgroup of responders. *Diabetes*. 2013; 62: 3766-74.
30. Weigmann B, Franke RK, Daniel C. Immunotherapy in autoimmune type 1 diabetes. *Rev Diabet Stud* 2012; 9: 68-81.
31. Keymeulen B, Walter M, Mathieu C et al. Four-year metabolic outcome of a randomised controlled CD3-antibody trial in recent-onset type 1 diabetic patients depends on their age and baseline residual beta cell mass. *Diabetologia* 2010; 53: 614-23.
32. Ludvigsson J. Therapy with GAD in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25: 307-15.

33. Farell RJ, Kelly CP. Diagnosis of Celiac Sprue. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3237-46.
34. Abdulkarim AS, Murray JA. Review article: the diagnosis of coeliac disease. *Aliment Pharmacol* 2003; 17: 987-95.
35. King AL, Ciclitara PJ. Celiac disease: strongly heritable, oligogenic, but genetically complex. *Mol Genet Metab* 2000; 71: 70-5.
36. Ün C, Aydoğdu S. Çölyak hastalığının moleküler genetik temelleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 75-9.
37. West J, Lloyd CA, Reader R, et al. Prevalance of undiagnosed coeliac disease in general population of England. *Gut* 2001; 48(suppl 1): A237.
38. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue and refractory sprue. *Sleisenger an Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease 7th Edition*. 2002; 1817-42.
39. Trier J. Celiac Sprue and Refractory sprue. In : Feldman M, Scharschmidt BF, Sleissenger MH. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th. Ed., Philadelphia: Saunders Co, 2010; 1817-41.
40. Elsürer R, Tatar G, Şimşek H, et al. Celiac disease in the Turkish Population. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 136-42.
41. Not T, Tommasini A, Tonini G, Buratti E, et al. Undiagnosed celiac disease and risk of autoimmune disorders in subjects with Type 1 diabetes mellitus *Diabetologia* 2001; 44: 151-5.
42. Howdle PD, Jalal PK, Holmes GK, Houlston RS. Primary smallbowel malignancy in the UK and its association with coeliac disease. *QJM* 2003; 96: 345-53.
43. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003; 362: 383-91.
44. Lahdenperä AI, Fälth-Magnusson K, Högberg L, Ludvigsson J, Vaarala O. Expression pattern of T-helper 17 cell signaling pathway and mucosal inflammation in celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 145-56.
45. American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technical Review on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 1981-2002.
46. Chand N, Mihas AA. Celiac Disease Current Concepts in Diagnosis and Treatment. *Journal Clinical Gastroenterology* 2006; 40: 3-14.
47. Fickling W, McFarlane X, Bhalla A, et al. The clinical impact of metabolic bone disease. *Postgrad Med J* 2001; 77: 33-36.
48. Siqueira J, Fallo D, Ritis G, et al. Neurological manifestations of celiac disease. *Arg Neuropsiquiatr* 2004; 62: 969-72.
49. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in pediatric population. *Gastroenterology* 2005; 128: 68-73.
50. Rodrigo L. Celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006; 7: 6585-93.
51. Collin P, Reunala T, Pukkala E, et al. Coeliac disease associated disorders and survival. *Gut* 1994; 35: 1215-8.
52. Aygun C, Uraz S, Damci T, et al. Celiac disease in an adult Turkish population with type 1 diabetes mellitus. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1462-6.
53. Ansaldi N, Palmas T, Corrias A, et al. Autoimmune thyroid disease and celiac disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 63-6.

54. Hakanen M, Luotola K, Salmi J, et al. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2631-5.
55. Volta U, Ravaglia G, Granito A, et al. Coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis. *Digestion* 2001; 64: 61-5.
56. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6036-59.
57. WGO Practice Guideline. Celiac disease. Review Team: J. Bai, E. Zeballost, M.Fried, GR Corazza, C.Cataassi, L.Greco, H.Cohen, JH Krabshuis. 2012.
58. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et. al European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54:136-60.
59. Xing Y, Morgan SL. Celiac disease and metabolic bone disease. *J Clin Densitom* 2013; 16: 439-44.
60. Dahele A, Kingstone K, Bode J, Anderson D, Ghosh S. Anti-endomysial antibody negative celiac disease: does additional serological testing help? *Dig Dis Sci* 2001; 46: 214-21.
61. Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR. Prevalance and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology(SIGEP) and "Club del Tenue" Working Groups on Coeliac Disease. *Gut* 1998;115: 1322-28.
62. Betterle C, Lazzarotto F, Spadaccino AC, et al. Celiac disease in North Italian patients with autoimmune Addison's disease. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 275-9.
63. O'Leary C, Walsh CH, Wieneke P, et al. Coeliac disease and autoimmune Addison's disease: a clinical pitfall. *QJM* 2002; 95: 79-82.
64. Warriner AH, Saag KG. Glucocorticoid-related bone changes from endogenous or exogenous glucocorticoids. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; 20: 510-6
65. Strotmeyer ES, Cauley JA. Diabetes mellitus, bone mineral density, and fracture risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14: 429-35.
66. Leidig-Bruckner G, Ziegler R Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109: 493-514.
67. Yendt ER, Cohan M, Jarzylo S, Jones G, Rosenberg G. Reduced creatinine clearance in primary osteoporosis in women. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1045-52.
68. Ward DT, Yau SK, Mee AP, et al. Functional, molecular, and biochemical characterization of streptozotocin induced diabetes. *JAM Soc Nephrol* 2001;12:779-90.
69. Thrailkill KM, Lumpkin CK Jr, Bunn RC, Kemp SF, Fowlkes JL. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289(5): 735–45.

70. Abd El Dayem SM, El-Shehaby AM, Abd El Gafar A, Fawzy A, Salama H. Bone density, body composition, and markers of bone remodeling in type 1 diabetic patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71(5):387-93.
71. Valerio G, Del Puente A, Esposito –del Puente A, Buono P, Mozzillo E, Franzese A: The lumbar bone mineral density is affected by long-term poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 2002; 58:266-72.
72. González-Rodríguez LA, Felici-Giovanini ME, Haddock L. Thyroid dysfunction in an adult female population: A population-based study of Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS) - Puerto Rico site. *P R Health Sci J.* 2013;32(2):57-62.
73. Leelarathna L, Breen L, Powrie JK, et al. Co-morbidities, management and clinical outcome of auto-immune Addison's disease. *Endocrine* 2010;38(1):113-7.
74. Koetz KR, Ventz M, Diederich S, Quinkler M. Bone mineral density is not significantly reduced in adult patients on low-dose glucocorticoid replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97: 85-92.
75. Stazi AV, Trecca A, Trinti B. Osteoporosis in celiac disease and in endocrine and reproductive disorders. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 498-505.
76. Krupa-Kozak U. Pathologic bone alterations in celiac disease: etiology, epidemiology, and treatment. *Nutrition* 2014; 30: 16-24.
77. Bianchi ML, Bardella MT. Bone in celiac disease. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1705-16.
78. Zillikens MC, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP, et al. The role of body mass index, insulin, and adiponectin in the relation between fat distribution and bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 2010; 86: 116-25.
79. Reid IR. Relationship among body mass, its components and bone. *Bone* 2002; 31: 547-55.
80. Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE. Leptin Stimulates Human Osteoblastic Cell Proliferation, De Novo Collagen Synthesis, and Mineralization: Impact on Differentiation Markers, Apoptosis, and Osteoclastic Signaling. *J. Cell. Biochem* 2002, 85: 825-36.

TEŞEKKÜR

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'ndaki yan dal uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma şansı bulduğum, bilgi ve deneyimlerini büyük bir özveriyle aktaran, iş disiplini, çalışma azmini ve insani yönlerini örnek aldığım değerli hocalarım, Prof. Dr. Şazi İmamoğlu, Prof. Dr. Ercan Tuncel, Prof. Dr. Erdinç Ertürk ve Prof. Dr. Canan Özyardımcı Ersoy'a,

Tezimin seçimi ve yazım aşamasında en büyük emeğe sahip olan sayın tez hocam Prof. Dr. Erdinç Ertürk'e,

Uzmanlık eğitimim süresince yakınlıklarını ve desteklerini sürekli hissettiğim çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Özen Öz Gül ve Uzm. Dr. Soner Cander'e ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum Uzm. Dr. Pınar Şişman, Uzm. Dr. Elif Güneş, Uzm. Dr. Hande Peynirci'ye,

Tez çalışmalarım ve uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen endokrinoloji poliklinik hemşiresi; İlknur Cömerter ve görevli tüm personele,

Bana daima hoşgörü ve sevgi ile yaklaşarak bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim değerli annem ve babama,

Hayatta; şimdi ve bundan sonra hep en büyük destekçim, sonsuz aşkımla, eşim Doç. Dr. Hasan Kocaeli'ne,

Sonsuz teşekkürler.....

Uzm. Dr. Ayşen Akkurt Kocaeli

ÖZGEÇMİŞ

Ayşen Akkurt Kocaeli

Doğum Tarihi: 14.01.1981

Doğum Yeri: İstanbul

Medeni Durum: Evli.

İlk ve orta öğretimimi Ankara'da tamamladım. 2005 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2005 yılında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesinde İç Hastalıkları uzmanlık eğitimime başladım, 2010 yılında İç hastalıkları uzmanı oldum. 2010 yılında yapılan yan dal uzmanlık sınavı sonrasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda yan dal uzmanlık eğitimime başladım.