

ÇÖLYAK HASTALIĞINDA OTOİMMÜN TİROİD HASTALIĞI SIKLIĞI

PREVALANCE OF AUTOIMMUNE THYROID DISEASE IN CELIAC DISEASE

Dr. Tuncer KILIÇ^a,
Dr. Atilla AYBAR^a,
Dr. Ünal KILIÇ^a,
Dr. Emel Özge KARAKAYA^a,
Dr. Aylin Bolat DEMİREZER^b,
Dr. Reyhan ERSOY^a,
Dr. Osman ERSOY^b,
Dr. Bekir ÇAKIR^a,

^a Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, ANKARA

^b Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, ANKARA

Yazışma Adresi / Correspondence:

Doç. Dr. Reyhan Ersoy

Atatürk Eğitim ve Araştırma

Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma

Hastalıkları Kliniği

Bilkent, ANKARA

Tel 0312 2912525

Fax: 0312 2912705

E-mail: reyhanersoy@yahoo.com.tr

ÖZET: Çölyak Hastalığı, genetik yatkınlığı olan hastalarda gliadin tarafından tetiklenen immünolojik bir hastalıktır. Otoimmün tiroid hastalıklarının Çölyak hastalığında sık görüldüğü bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı bölgemizdeki Çölyak hastalığına sahip hastalarda tiroid fonksiyon testlerini ve otoimmün tiroid belirteçlerini değerlendirerek otoimmün tiroid hastalığı sıklığını belirlemektir.

Çalışmaya Ocak 2007 ile Eylül 2008 tarihleri arasında Gastroenteroloji Kliniği, Endoskopi ünitesinde yapılan endoskopilerde alınan duodenal biyopsi sonucu Çölyak hastalığı tanısı konulan 40 hasta alındı.

Çalışmaya alınan hastaların 29'u kadın, 11'i erkek ve yaş ortalaması 38,9 (18-77) idi. Bu çalışmada Çölyak hastalığına otoimmün tiroid hastalığının eşlik etme sıklığı %27,5 olarak bulundu (11/40) ve tiroid hastalığı tespit edilen hastaların hepsi kadın idi. Otoimmün tiroid hastalığı saptanan hastaların 3'ünde tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk tespit edildi.

Sonuç olarak Çölyak hastalığı olan bireylerde otoimmün tiroid hastalığı sıklığının yüksek olması ve bu bireylerde tiroid fonksiyon bozukluğu gelişebileceğinden, bu hastaların tiroid hastalığı yönünden değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Çölyak hastalığı, otoimmün tiroid hastalığı, endoskopi

ABSTRACT: Celiac is an immunological disease induced by gliadine in susceptible individuals. It is well known that autoimmune thyroid diseases are common in patients with celiac disease. The aim of this study is to determine the frequency of autoimmune thyroid disease among patients with celiac disease in our region by evaluating thyroid function tests and autoimmune thyroid markers.

Forty patients, diagnosed with celiac disease by endoscopic duodenal biopsy in our Gastroenterology Clinics Endoscopy Unit between January 2007- September 2008, were included in the study.

Of all patients, 29 were female and 11 were male. Their mean age was 38,9 years (18-77). In the present study, frequency of autoimmune thyroid disease accompanied to celiac disease were 27.5% (n=11) of the patients. The patients who had autoimmune thyroid disease were women. Also thyroid function disorder was detected in three patients with autoimmune thyroid disease. As a result, it is important to examine celiac patients in terms of thyroid disease owing to the fact that autoimmune thyroid disease incidence is high and thyroid function disorder may develop among these patients.

Key words: Celiac disease, autoimmune thyroid disease, endoscopy

Turkish Medical Journal 2010;4(3):109-114

GİRİŞ

Çölyak Hastalığı (ÇH), gluten içeren buğday, arpa, çavdar ve yulafli gıdaların tüketilmesi ile tetiklenen ve immün mekanizma ile oluşan enteropatidir.¹ Çeşitli otoantikörlerin varlığı, poligenik kalıtım, hedef organlarda mononükleer hücre infiltrasyonu ve HLA birlikteliği otoimmün patogeneze işaret eden faktörlerdir. ÇH ile otoimmün hastalıkların birlikteliği daha önce birçok çalışmada araştırılmıştır. Otoimmün tiroid hastalıklarının ÇH'da sık görüldüğü bilinmektedir.² ÇH ile otoimmün tiroid hastalığı birlikteliği %5,4 ile 29,7 arasında değişmektedir.³⁻⁶

Bu çalışmanın amacı bölgemizdeki Çölyak hastalığına sahip hastalarda tiroid fonksiyon testlerini ve otoimmün tiroid belirteçlerini değerlendirerek otoimmün tiroid hastalığı sıklığını belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2007 ile Eylül 2008 tarihleri arasında Gastroenteroloji Kliniğine başvuran ve yapılan endoskopide alınan duodenal biyopsi sonucu ÇH ile uyumlu olan 40 hasta kabul edildi. Hastaların verileri geriye dönük olarak hastane bilgisayarından ve hasta dosyalarından elde edilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların ÇH'na ait antikor düzeyleri (Endomizyum antikor (EMA), Antigliadin İgA (AGA), Antigliadin İgG (AGG)), otoimmün tiroid hastalığı belirteçleri (Anti tiroid peroksidaz (TPO), Anti tiroglobulin (TG)) ve tiroid fonksiyon testleri (serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4), tiroid stimüle edici hormon (TSH)) değerlendirildi.

EMA, AGA veya AGG değerlerinden birinde pozitiflik saptanan hastalar seropozitif ÇH ve bu belirteçlerin üçünde negatif olduğu hastalar seronegatif ÇH olarak kabul edildi.

EMA, AGA ve AGG ELİSA yöntemi ile çalışıldı.

Anti TPO veya Anti TG değerlerinden birinde pozitiflik saptanan hastalar serolojik olarak otoimmün tiroid hastalığı kabul edildi. Anti TPO için 10 IU/mL'nin üzerindeki değerler ve Anti TG için 20 IU/mL'nin üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edildi. Anti TPO ve Anti TG kemiluminesans yöntemi ile çalışıldı.

Tiroid fonksiyonları TSH, sT3 ve sT4 kullanılarak değerlendirildi. TSH, sT3 ve sT4 kemiluminesans yöntemi ile çalışıldı.

Üst gastrointestinal sistem endoskopileri Fujinon Gastroskop EG-450 WR5 ile yapılmıştır. ÇH için duodenum ikinci kısmından biyopsi alınmıştır. Duodenal biyopsiler histopatolojik olarak Marsh sınıflamasına göre değerlendirilmiştir.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (Ortalama, Standart sapma) kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 29'u kadın, 11'i erkek ve yaş ortalaması 38,9 (18-77) idi.

Seropozitif ÇH 31 hastada (% 77,5) ve seronegatif ÇH 9 (% 22,5) hastada saptandı. Seropozitif hastalardaki antikorların dağılımı; 27 hastada EMA (% 67,5), 20 hastada AGA (% 50) ve 21 hastada ise AGG (% 52,5) pozitif idi ve tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Çalışma grubunda EMA, AGA ve AGG'nin dağılımı

	Hasta sayısı n (%)
EMA Pozitif	27 (67,5)
AGA Pozitif	20 (50)
AGG Pozitif	21 (52,5)
EMA, AGA VE AGG herhangi biri pozitif	31 (77,5)

Otoimmün tiroid hastalığı 11 hastada (% 27,5) saptandı. TPO ve TG antikorlarının dağılımı tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Otoimmün tiroid hastalığı olan hastalarda Anti TPO ve Anti TG değerlerinin dağılımı

	Hasta sayısı
Sadece Anti TPO pozitif	5
Sadece Anti TG pozitif	1
Anti TPO ve TG pozitif	5
Toplam	11

Otoimmün tiroid hastalığı olan 11 hastadan 3'ünde (%27,2) TSH yüksek idi. Tiroid antikorları ile TSH arasındaki ilişki tablo 3'de gösterilmiştir. TSH düzeyleri

miştir.^{10, 15, 19} ÇH ile otoimmün tiroid hastalığı birlikteliği %5,4 ile 29,7 arasında değişmektedir.³⁻⁶

	TSH (Normal)	TSH (Yüksek)	Toplam
Anti TPO ve Anti TG negatif	27	2	29
Anti TPO ya da Anti TG pozitif	8	3	11
Toplam	35	5	40

yüksek olan 3 hastanın sT3 ve sT4 düzeyleri normal sınırdıydı. Otoimmün tiroid hastalığı saptanmayan 29 hastadan 2'sinde (%6,9) TSH yüksekliği saptandı. Bu hastaların sT3 ve sT4 düzeyleri normaldi.

Çölyak hastalığı olan hastaların 5'inde (%12,5) TSH yüksekliği tespit edildi. Bu hastaların hepsi seropozitif ÇH'sı idi ve sT3 ile sT4 düzeyleri normal idi. Seronegatif ÇH olanların hepsinde TSH normal idi. Çölyak antikorlarına göre TSH dağılımı tablo 4'de gösterilmiştir.

Bu çalışmada tiroid oto antikorları hastaların % 27,5'inde (40 hastanın 11'i) pozitif saptandı. Ansaldi ve ark.⁶ yaptıkları çalışmada 343 ÇH'da otoimmün tiroid belirteçlerinin %26,2 pozitif bulunurken; Ch'ng ve ark.⁴ bu oranı 383 ÇH'da %6 buldu. 43 ÇH ile yapılan başka bir çalışmada otoimmün tiroid hastalığı %23,2 bulundu. Collin ve ark.³ ise bu oranı %5,4 (18/335) buldular. Counsell ve ark.⁵ yaptığı kontrollü çalışmada ise otoimmün tiroid hastalığı %29,7 bulunmuş olup, kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmaktaydı.

ÇH ve otoimmün tiroid hastalığının birlikteliğinin ortak genetik bir kökene (HLA haplotipleri) ve benzer

	TSH (Normal)	TSH (Yüksek)	Toplam
EMA, AGA ve AGG negatif	9	0	9
EMA, AGA veya AGG pozitif	26	5	31
Toplam	35	5	40

Otoimmün tiroid hastalığı olan hastaların hepsi seropozitif ÇH'sı idi. Ayrıca seronegatif ÇH kabul edilen hastaların hiçbirinde otoimmün tiroid hastalığı saptanmadı. Seronegatif ve seropozitif ÇH'da tiroid otoantikorlarının dağılımı tablo 5'de gösterilmiştir.

immün tetiklenme mekanizmalarıyla ilgili olabileceği düşünülebilir.²³ HLA DQ2 (HLA-DQA1*05-DQB1*02) ve DQ8 (HLA-DQA1*03-DQB1*0302) hem otoimmün tiroid hastalığı hem de ÇH'da görülmektedir.^{11, 24, 25} Hadithi ve ark.'nın yaptığı çalışmada 104 tiroid hastasının 53'ünde HLA DQ2 pozitif bulundu¹¹ Çölyak

	TSH (Normal)	TSH (Yüksek)	Toplam
Anti TPO ve Anti TG negatif	9	20	29 (%72,5)
Anti TPO ya da Anti TG pozitif	0	11	11 (%27,5)
Toplam	9 (%22,5)	31 (%77,5)	40 (%100)

TARTIŞMA

ÇH'da artmış otoimmün tiroid hastalığı prevalansı pek çok çalışmada gösterilmiştir.^{3,7,22} Bu çalışmaların çoğu kesitsel çalışmalardır.^{3,6,20,21} Bir kısım çalışmanın kontrol grubu yoktur.^{11,14,16,22} Bir kısım çalışmada ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunama-

hastalarının büyük çoğunluğunda HLA DQ2 pozitifliği vardır.²⁵ Paylaşılmış ortak HLA kökeni otoimmün tiroid hastalığının ÇH'da artmış prevalansını açıklamak için mantıklı görünmektedir. Bizim çalışmamız geriye dönük çalışma olduğundan HLA gruplarına bakılamamıştır fakat ileriye dönük çalışmalarla Türk popülas-

yonundaki durum araştırılabilir.

Başka potansiyel bir açıklama T lenfosit asosiy antijen 4 (CTLA-4) ekspresyonu artışı ile yapılabilir. CTLA-4 T hücreproliferasyonunu kontrol eden bir T hücre yüzey molekülüdür. Graves hastalığı, hipotiroidizmde CTLA-4 ekspresyonunda artış görülmüştür.^{26,27} ÇH'da da CTLA-4 ekspresyonunda artış olmaktadır.^{28,29} Bu şekilde paylaşılmış ortak genetik risk faktörleri varlığı ile de ÇH ile tiroid hastalığının birlikteliğini açıklayabiliriz.

Bu çalışmada tüm Çölyak hastalarından 5 tanesinde (%12,5) TSH yüksekliği saptandı. Bu hastaların hepsinde sT3 ve sT4 normal değerlerde idi. Otoimmün tiroid hastalığı olan 11 hastadan 3 tanesinde (%27,2) TSH yüksekliği vardı. Literatürde ÇH'na eşlik eden tiroid bozukluğu olarak hipotiroidizm ön plandadır. Çeşitli çalışmalarda hipotiroidizm oranı % 0,1 ile 19,2; hipertiroidizm ise %0 ile 5,8 arasında değişmektedir.^{4,6,30,31} Bu çalışmada tiroid fonksiyon bozukluğu subklinik hipotiroidizm olarak karşımıza çıktı. Kotze ve ark.'nın³ 43 ÇH ile yaptığı çalışmada ise %19,2 hipotiroidi varken, %21,2'sinde subklinik hipotiroidi bulundu. Counsell ve ark.'nın⁵ yaptığı çalışmada 107 ÇH grubunun %10,3'ünde hipotiroidi, %3,7 sinde ise hipertiroidi saptandı. Kontrollü bir çalışmada; 1964 ile 2003 yılları arasında ÇH tanısı almış 14021 hasta tarandı hipotiroidizm, hipertiroidizmin ve tiroiditin ÇH ile ilişkili olduğu saptandı.³⁰

Çalışmamızda otoimmün tiroid hastalığı belirteçleri pozitif olan 11 hastanın 8'i ötiroidikti. Otoimmün tiroid belirteçlerinin ÇH'da varlığının klinik önemi tam olarak bilinmemektedir. Anti TPO ve TG antikorları varlığı tiroid dokusu hasarı varlığı manasına gelmemektedir. Ancak bu antikorların yüksek olduğu kişiler muhtemel bir tiroid hastalığının gelişimi açısından takip edilmelidir. Çoğu zaman hedef hücreye karşı bir immün cevap varlığında o endokrin bez progresif olarak haraplanır ve ana bulgu olarak hipofonksiyon oluşur.³² Satagna-Guidetti¹² otoimmün tiroid hastalığı olan 16 kişinin 3'ünde 1 yıl sonra tiroid fonksiyon bozukluğu geliştiğini bildirdi. Bu nedenle pozitif otoimmün serolojisi olan hastaların takibinin yararlı olabileceğini söyleyebiliriz. Bu sayede çölyak hastalarındaki artmış tiroid otoimmünitesinin varlığının klinik bir öneme sahip olup olmadığı hakkında fikir sahibi olabiliriz.

Ultrason ile anormal tiroid paterninin (difüz hipoejojenite) otoimmün tiroid hastalığı ile birlikteliği bildirilmiştir. Azalmış tiroid ejojenitesi diffüz lenfositik tiroiditlerde olur ve otoimmün tiroid hastalığına işaret edebilir.³³ Bizim çalışmamızda hastaların mevcut tiroid ultrason sonuçları değerlendirmeye alınmadı, bu yüzden tiroid dokusunun mevcut durumu hakkında değerlendirme ve yorum yapılmadı.

Çölyak ve tiroid hastalığı kadınlarda daha ağırlıklı görülen hastalıklardır.³² Satagna ve Guidetti'nin çalışmasında ÇH'na eşlik eden otoimmün tiroid hastalığı kontrol grubuna göre 3 kat daha fazlaydı ve her iki grupta da kadınlar erkeklerden daha fazla etkilenmekteydi.¹² Bizim yaptığımız çalışmada 40 ÇH'dan 29'u kadın, 11'ise erkek idi. Otoimmün tiroid hastalığının eşlik ettiği grubun ise %100'ü (11) kadındı. Bu nedenle çölyak hastalarına otoimmün tiroid hastalığı yönünden tarama kararı alınmasında kadın cinsiyeti etkili bir faktör olabilir.

Çalışmamızdaki tüm hastaların yaş ortalaması 38,9 idi. Otoimmün tiroid hastalığının eşlik ettiği 11 hastanın yaş ortalaması ise 42,4; eşlik etmeyen 29 hastanın ise 37,6 idi. Ventura ve ark. ÇH'da otoimmün tiroid hastalığı prevalansının yaşla arttığını gösterdi.¹⁰ Diğer bir çalışmada da yine ÇH'na tiroid hastalığı eşlik edenlerin yaş ortalamasının (48 yıl) eşlik etmeyen grubun yaş ortalamasına (44 yıl) göre biraz daha az olduğu gösterilmiştir.¹¹ Başka bir çalışmada ÇH tanısı alan kişilerden klinik hipotiroidizmi olanların yaş ortalamasının, tiroid tutulumu olmayanların yaş ortalamasından daha yüksek olduğu gösterilmiş (sırasıyla 48,5 ve 35,8).³⁴ Bizim hasta grubumuzun yaş ortalamasının daha düşük olması nedeniyle otoimmün tiroid hastalığı prevalansının da daha düşük olması beklenirdi. Hasta grubumuzun yaş ortalaması 38,9 ve otoimmün tiroid hastalığı prevalansının %27,5 olması itibarıyla beklenenin aksine daha yüksek bir değere sahiptik. Bunun da sebebi klinik rutinimizde çölyak hastalarını otoimmün tiroid hastalığı açısından taramamız ve bu nedenle de bu hastalara erken tanı koymuş olmamız olabilir. Hastalığın subklinik formunun uzun sürmesi tanıda gecikmelere yol açmaktadır. Genetik yatkınlık yanında tanıdaki bu gecikmelerin dolayısıyla da uzamış gluten maruziyetinin otoimmün tiroid hastalığını arttırdığı düşünülebilir.^{10, 35} Kotze ve ark.'nın³⁴ çalış-

masında ise glutensiz diyet verilen hastalarda ÇH belirteçlerinin kaybolduğu ancak tiroid belirteçlerinde bir gerileme olmadığı görülmüştür. Bu yüzden ÇH'da gluten alımının mevcudiyetinin otoimmün tiroid hastalığı gelişimi açısından bir risk faktörü olmadığı düşünülebilir. Bu da etiopatogenezde tartışılan mekanizmalardan ikisi olan ortak immün mekanizma ve genetik faktör lehine yorumlanabilir.

Daha geniş hasta grupları ve prospektif çalışmalarla Türk popülasyonundaki ÇH prevalansı, buna otoimmün tiroid hastalıklarının eşlik edip etmediği ve

altında yatan etiyolojik faktörler; ortak HLA pozitifliği, immüniteyi tetikleyen ortak etkenlerin varlığı, ya da bilinmeyen başka etkenler araştırılıp ortaya konmalıdır.

Sonuç olarak; ÇH' da otoimmün tiroid hastalıklarının artmış olduğu gösterilmiştir. Ancak bu artmış tiroid otoimmünetisinin klinik bir öneminin olup olmaması konusunda prospektif araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu konudaki araştırmalar da toplumda sık görülen bir hastalık olan ÇH eşlik eden otoimmün hastalıkların taranması ya da taranmaması gerektiği konusunda bize yol gösterecektir.

KAYNAKLAR

1. Lindgren S, Sjöberg K, Eriksson S. Unsuspected celiac disease in chronic cryptogenic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 661-4.
2. Shaoul R, Lerner A. Associated autoantibodies in celiac disease. *Autoimmun Rev* 2007 Sep; 6(8): 559-65.
3. Collin P, Salmi J, Hallstrom O, Reunala T, Pasternack A. Autoimmune thyroid disorders and coeliac disease. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 137-40.
4. Ch'ng LC, Jones MK, Kingham JG. Celiac Disease and Autoimmune Thyroid Disease. *Clin Med Res* 2007;5(3) :184-92.
5. Counsell CE, Taha A, Ruddell WS. Coeliac disease and autoimmune thyroid disease. *Gut* 1994;35:844-6.
6. Ansaldo N, Palmas T, Corrias A, et al. Autoimmune thyroid disease and celiac disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 63-6.
7. Berti I, Trevisiol C, Tommasini A, et al. Usefulness of screening program for celiac disease in autoimmune thyroiditis. *Dig Dis Sci* 2000; 45(2): 403-6.
8. Volta U, Ravaglia G, Granito A, et al. Celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis. *Digestion* 2001; 64: 61-5.
9. Kaukinen K, Collin P, Mykkanen AH, Partanen J, Maki M, Salmi J. Celiac disease and autoimmune endocrinologic disorders. *Dig Dis Sci* 1999;44:1428-33.
10. Ventura A, Magazzu G, Greco L, and the SIGEP study group. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with coeliac disease. *Gastroenterology* 1999;117:297-303.
11. Hadithi M, de Boer H, Meijer JW, et al. Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and vice versa. *World J Gastroenterol* 2007; 13(11): 1715-22.
12. Sategna-Guidetti C, Volta U, Ciacci C, et al. Prevalence of Thyroid Disorders in Untreated Adult Celiac Disease Patients and Effect of GlutenWithdrawal: An Italian Multicenter Study. *Am J Gastroenterol* 2001;96: 751-7.
13. Hakanen M, Luotola K, Salmi J, Laippala P, Kaukinen K, Collin P. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2001;46: 2631-5.
14. Midhagen G, Jarnerot G, Kraaz W. Adult coeliac disease within a defined geographic area in Sweden. A study of prevalence and associated diseases. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 1000-4.
15. Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyrilainen O, Pasternack A. Coeliac disease—associated disorders and survival. *Gut* 1999; 35: 1215-8.
16. Counsell CE, Taha A, Ruddell WS. Coeliac disease and autoimmune thyroid disease. *Gut* 1994;35: 844-6.
17. Sategna-Guidetti C, Bruno M, Mazza E, et al. Autoimmune thyroid diseases and coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10: 927-31.
18. Cuoco L, Certo M, Jorizzo RA, et al. Preva-