

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ÇÖLYAK HASTALARINDA SİSTOLİK VE DİYASTOLİK FONKSİYONLARIN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. SÜMEYYE FATMA ÖZER

UZMANLIK TEZİ

**KONYA, 2018**



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ÇÖLYAK HASTALARINDA SİSTOLİK VE DİYASTOLİK FONKSİYONLARIN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. SÜMEYYE FATMA ÖZER

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DR. ÖĞR. ÜYESİ ABDULLAH İÇLİ

**KONYA, 2018**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık tez çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, tez danışmanım, saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Abdullah İÇLİ'ye,

Eğitimimin her aşamasında katkıları olan, mesleki yeteneklerimizin gelişmesi için örnek olan, deneyimlerini bizimle paylaşan hocalarım Prof. Dr. Mehmet Akif DÜZENLİ, Prof. Dr. Ahmet SOYLU, Prof. Dr. İlknur CAN, Doç. Dr. Hakan AKILLI, Doç. Dr. Alpay ARIBAŐ, Dr. Öğr. Üyesi Yakup ALSANCAK, Dr. Öğr. Üyesi A. Seyfettin GÜRBÜZ'e

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda çalışan; koroner yoğun bakım ünitesi, kardiyoloji servisi, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve koroner anjiyografi hemőire, teknisyen ve sekreterlerine,

Hastaların yönlendirilmesinde yardımcı olan Gastroenteroloji bilim dalından Uzm. Dr. Ramazan DERTLİ'ye,

Son olarak; hayatımın her döneminde yanımda olan, her zaman ilgi, sevgi ve desteklerini hissettiğim annem, babam ve kardeşime,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

NİSAN 2018

DR. SÜMEYYE FATMA ÖZER

## ÖZET

### ÇÖLYAK HASTALARINDA SİSTOLİK VE DİYASTOLİK FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sümeyye Fatma Özer, Uzmanlık Tezi, KONYA, 2018

**Amaç:** Çölyak hastalarında, transtorasik ekokardiyografi ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları ve dolayısıyla subklinik miyokard hasarını değerlendirmeyi amaçladık.

**Yöntem:** Çalışmaya, gastroenteroloji kliniğinde biyopsi ve serolojik testler ile çölyak tanısı kesinleştirilen 60 hasta alındı. Ekokardiyografik değerlendirme konvansiyonel ekokardiyografi yöntemleri, doku doppler görüntüleme ve speckle tracking yöntemi ile yapıldı. Hastalar, demografik özellikler, laboratuvar bulgular, klinik özellikler, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), sol ventrikül global longitudinal strain (LV GLS), mitral anüler plan sistolik yer değiştirme (MAPSE), mitral erken diyastolik akım (E) ve mitral geç diyastolik akım (A) hızı, lateral ve septal Em, lateral ve septal E/Em açısından kontrol grup ile kıyaslandı.

**Bulgular:** Çölyak grubunun yaş ortalaması 35 bulundu. Hastaların kadın:erkek oranı 2:1 idi. Çölyak grubunda MAPSE ( $p<0,001$ ), lateral Em ( $p<0,001$ ) ve LV GLS ( $p=0,002$ ), kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu. Lateral E/Em ise anlamlı yüksek tespit edildi ( $p<0,001$ ). Mitral E ve A hızları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0,450$  ve  $p=0,189$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda, çölyak hastalarında subklinik miyokard hasarının doku doppler ve strain çalışmaları ile tespit edilebildiğini ve MAPSE'nin bu yöntemlerle korele olarak miyokard hasarının tespitinde yol gösterici değer olduğunu ortaya koyduk.

**Anahtar Kelimeler:** Çölyak hastalığı, MAPSE, doku doppler ekokardiyografi, global longitudinal strain

## ABSTRACT

**Objective:** We aimed to evaluate transthoracic echocardiography in left ventricular systolic and diastolic functions and therefore subclinical myocardial damage in celiac patients.

**Materials and Methods:** Sixty patients who were diagnosed as celiac diagnosed with biopsy and serological tests were included in the gastroenterology clinic. Echocardiographic evaluation was performed using conventional echocardiography, tissue doppler imaging and speckle tracking. Patients demographic characteristics, laboratory findings, clinical features, left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular global longitudinal strain (LV GLS), mitral annular plan systolic displacement (MAPSE), mitral early diastolic flow (E) and mitral late diastolic flow (A) velocity, lateral and septal Em, lateral and septal E / Em were compared with the control group.

**Results:** The average age of the celiac group was 35. Patients had a female to male ratio of 2: 1. In the celiac group, MAPSE ( $p < 0.001$ ), lateral EM ( $p < 0.001$ ) and LV GLS ( $p = 0.002$ ) were significantly lower than the control group. Lateral E / Em was significantly higher ( $p < 0.001$ ). No significant difference was found when comparing Mitral E and A velocities ( $p = 0,450$  and  $p = 0,189$ ).

**Conclusion:** In our study, we found that subclinical myocardial damage in celiac disease patients can be detected by tissue doppler and strain studies, and that MAPSE is a guiding factor in the detection of myocardial damage as a correlate of these methods.

**Keyword:** Celiac disease, MAPSE, tissue doppler echocardiography, global longitudinal strain

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım.....	2
2.2. Tarihçe.....	2
2.3. Epidemiyoloji.....	3
2.4. Etiyolojik Sebepler.....	4
2.4.1. Genetik.....	4
2.4.2. Çevresel etkenler.....	5
2.4.3. İmmün sistem.....	5
2.5. Histopatoloji.....	7
2.6. Klinik.....	8
2.6.1. Klasik/semptomatik ÇH.....	8
2.6.2. Klasik olmayan/GİS dışı bulgularla seyreden, atipik ÇH.....	9
2.6.3. Sessiz (silent) ÇH.....	9
2.6.4. Potansiyel çölyak hastalığı.....	9
2.7. Tarama.....	10
2.8. Tanı.....	11
2.8.1. Seroloji.....	11
2.8.2. Genetik.....	13
2.8.3. Endoskopi ve histoloji.....	13
2.9. Tedavi ve İzlem.....	14
2.10. Çölyak Hastalığı ile İlişkili Hastalıklar.....	15
2.10.1. Dermatolojik hastalıklar.....	15
2.10.2. Karaciğer hastalıkları.....	16

2.10.3. Endokrin patolojiler .....	16
2.10.3.1. Tip I diyabet .....	16
2.10.3.2. Tiroid hastalıkları .....	16
2.10.3.3. Addison hastalığı .....	16
2.10.4. Romatolojik hastalıklar .....	17
2.10.5. Nörolojik hastalıklar .....	17
2.11. Çölyak ve Kardiyovasküler Hastalıklar .....	17
2.12. Sol Ventrikül Fonksiyonlarının Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi .....	19
2.12.1. Sistolik değerlendirme .....	19
2.12.2. Diyastolik değerlendirme .....	22
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	23
3.1 Hasta Verileri .....	23
3.2 Ekokardiyografik Değerlendirme .....	24
3.3 İstatiksel Analiz .....	27
<b>4. BULGULAR</b> .....	28
4.1. Çalışma Grubunun Bazal Sosyodemografik, Klinik ve Biyokimyasal Özellikleri ....	28
4.2. Çalışma Grubunun Ekokardiyografik Özellikleri .....	30
4.3. Korelasyon Analizi Sonuçları .....	35
4.4. Regresyon Analizi Sonuçları .....	41
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	42
<b>6. SONUÇ</b> .....	46
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	47



**TABLolar**Sayfa

<b>Tablo 2.1.</b> Çölyak hastalığında GİS bulguları.....	9
<b>Tablo 2.2.</b> Çölyak hastalığında GİS dışı bulgular .....	10
<b>Tablo 2.3.</b> Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testler .....	12
<b>Tablo 2.4.</b> Çölyak hastalığında kullanılan serolojik testlerin güvenilirliği .....	13
<b>Tablo 2.5.</b> Marsh-Oberhuber evreleme sistemi (Modifiye Marsh).....	14
<b>Tablo 3.1.</b> Çalışmaya alınma ve dışlama kriterleri .....	24
<b>Tablo 4.1.</b> Kontrol ve hasta gruplarının bazal sosyodemografik ve klinik özellikler.....	29
<b>Tablo 4.2.</b> Kontrol ve hasta gruplarının bazal hematolojik ve biyokimyasal özellikleri	30
<b>Tablo 4.3.</b> Kontrol ve hasta gruplarının ekokardiyografik özellikleri .....	32
<b>Tablo 4.4.</b> LV GLS, MAPSE ve lateral duvar E/Em oranının bazal sosyodemografik ve klinik özellikler ile korelasyonu .....	35
<b>Tablo 4.5.</b> LV GLS, MAPSE ve lateral duvar E/Em oranının bazal hematolojik ve biyokimyasal özellikler ile korelasyonu .....	37
<b>Tablo 4.6.</b> LV GLS, MAPSE ve lateral duvar E/Em oranının ekokardiyografik özellikler ile korelasyonu.....	42
<b>Tablo 4.7.</b> Çalışma grubunda çölyak hastalığı varlığı ile bağımsız ilişkili değişkenleri saptamaya yönelik tek ve çok değişkenli binomial regresyon analizi sonuçları.....	43

## ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 2.1. Çölyak hastalığında buz dağı modeli .....	4
Şekil 2.2. Çölyak hastalığında inflamasyon ve oksidatif hasar .....	7
Şekil 3.1. Mitral kapak üzerinden E ve A dalgaları .....	25
Şekil 3.2. MAPSE ölçümü .....	26
Şekil 3.3. Lateral duvar Sm, Em (e'), Am ölçümleri .....	26
Şekil 3.4. İinferior duvar İVRZ ölçümü .....	27
Şekil 4.1. MAPSE'nin hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırması.....	33
Şekil 4.2. LV GLS hasta ve kontrol grupta karşılaştırılması .....	33
Şekil 4.3. Lateral duvar E/Em oranı hasta ve kontrol grup karşılaştırması .....	34

## KISALTMALAR

<b>Ark.</b>	Arkadaşları
<b>AGA</b>	Anti Gliadin A
<b>APC</b>	Antijen Sunucu Hücre
<b>ARA</b>	Anti Retikülin Antikor
<b>CTLA</b>	Sitotoksik T Lenfosit İlişkili
<b>ÇH</b>	Çölyak Hastalığı
<b>DDE</b>	Doku Doppler Ekokardiyografi
<b>DGP</b>	Anti-Deamide Gliadin Peptid
<b>DM</b>	Diyabetes Mellitus
<b>DŞÇ</b>	Diyastol Sonu Çap
<b>EDV</b>	Diyastol Sonu Volüm
<b>EF</b>	Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>ELISA</b>	Enzim Bağımlı İmmünosorbent Deneyi
<b>EMA</b>	Anti Endomisyal Antikor
<b>ESPGHAN</b>	Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji,Hepatoloji ve Beslenme Derneği
<b>ESV</b>	Sistol Sonu Volüm
<b>EZ</b>	Ejeksiyon Zamanı
<b>GİS</b>	Gastrointestinal Sistem
<b>HDL</b>	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>HLA</b>	İnsan Lökosit Antijen
<b>IFA</b>	İmmün Flouresan Deneyi
<b>IFN</b>	İnterferon
<b>Ig</b>	İmmünglobulin
<b>IKY</b>	İmmün Kromotografik Yöntem
<b>İEL</b>	İntraepitelyal T Lenfositleri
<b>İVKZ</b>	İnterventriküler Kasılma Zamanı
<b>İVRZ</b>	İnterventriküler Gevşeme Zamanı
<b>İVS</b>	İnterventriküler Septum
<b>JASE</b>	Amerikan Ekokardiyografi Derneği Dergisi
<b>KMP</b>	Kardiyomiyopati
<b>LDL</b>	Düşük Dansiteli Lipoprotein

<b>LV</b>	Sol Ventrikül
<b>LV GLS</b>	Sol Ventrikül Global Longitudinal Strain
<b>LVEF</b>	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>MAPSE</b>	Mitral Anüler Plan Sistolik Yer Değiştirme
<b>MI</b>	Miyokard İnfarktüsü
<b>MÖ</b>	Milattan Önce
<b>MR</b>	Manyetik Rezonans
<b>PW</b>	Pulsed Wave
<b>RVOT</b>	Sağ Ventrikül Çıkış Yolu
<b>SSÇ</b>	Sistol Sonu Çap
<b>Th</b>	Yardımcı T Hücresi
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tümör Nekrozis Faktör alfa
<b>TSH</b>	Tiroid Stimüle Edici Hormon
<b>tTG</b>	Doku Transglutaminaz

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı, buğday içeriğindeki gluten ve arpa, çavdar, yulaf gibi diğer tahıl ürünlerinde bulunan, gluten benzeri proteinlere karşı, genetik olarak duyarlı kişilerde, ince barsak mukoza hasarına yol açarak emilim bozukluğuna sebep olan, kronik, inflamatuvar, multisistem, otoimmün bir hastalıktır (1).

Sıklığı bölgesel farklılık göstermekle birlikte, dünya genelinde %1 (16) olup, Türkiyede yapılan çalışmalar da bu oranı desteklemektedir (22,23).

Multisistem bir hastalık olmasından dolayı, deri, karaciğer, tiroid, kemik, jinekolojik, pulmoner, romatolojik, sinir sistemi patolojileri gibi gastrointestinal sistem (GİS) dışı pek çok organ patolojisi ile karşımıza çıkabilir (64,67).

Yapılan çalışmalar çölyak hastalarında kardiyovasküler olay, iskemiden kaynaklı ölüm ve iskemik kalp hastalığı sıklığının arttığını göstermiştir (123,124). Yine bu grupta yapılan çalışmalarda dilate kardiyomiyopati, idiyopatik kardiyomiyopati ve valvüler kardiyomiyopati prevalansının arttığı gösterilmiştir (143,144).

Non-invaziv, pratik, kolay ulaşılabilir ve ucuz bir yöntem olması nedeniyle miyokard fonksiyon bozukluklarını değerlendirmede en sık kullanılan yöntem transtorasik ekokardiyografidir. Ekokardiyografi ile sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede çeşitli yöntemler olmakla birlikte, doppler görüntüleme ve speckle tracking ile ölçülen strain ve strain hız metodları, dokusal ve sol ventrikül geometrisindeki bölgesel ve global değişimleri hesaplayarak prelinik öngörü sağlayan yöntemlerdir. Ancak bu gibi yöntemler; deneyim gerektiren, her yerde olmayan ve nispeten zaman alıcı yöntemlerdir. Bu yüzden benzer işlevselliğe sahip başka eko parametrelerini kullanmak günlük pratiğimizde faydalı olacaktır.

Çalışmamızda, çölyak hastalarında sağlıklı gruba göre olası subklinik miyokard hasarını öngördürmede ekokardiyografinin rolünü değerlendirmeyi ve kolay, herkes tarafından ölçülebilir parametrelerle bu değerlendirmenin yapılıp yapılamayacağını araştırmayı amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Tanım**

Çölyak hastalığı (ÇH), başlıca buğday içeriğindeki gluten olmak üzere, arpa, çavdar yulaf gibi diğer tahıl ürünlerinde bulunan gluten benzeri proteinlere karşı genetik olarak duyarlı kişilerde kalıcı intolerans şeklinde gelişen, ince bağırsak mukoza hasarına yol açarak emilim bozukluğuna sebep olan, kronik, inflamatuvar, multisistem, otoimmün bir hastalıktır.(1,2)

Gluten duyarlı enteropati, çölyak sprue, nontropical sprue olarak da adlandırılır; ancak en sık kullanılan ismi çölyak hastalığıdır. (1,2)

### **2.2. Tarihçe**

Çölyak hastalığından ilk olarak, Kapadokyalı Aretaeus tarafından MÖ birinci yüzyılda yazılan tıp kitaplarında “koiliakios” olarak bahsedilmiştir. Konya Çatalhöyük'teki kalıntılarda hastalığa ilişkin bulgulara rastlanmıştır (2). Bugünkü bilinen şeklini ise 1888 yılında Samuel Gee tanımlamıştır (3). Sprue terimi Felemenkçedeki spruw (pamukçuk) kelimesinden gelir ve hastalıkta sık görülen aftöz lezyonlar nedeniyle kullanılmıştır (4). İkinci dünya savaşı sırasında, Hollandalı pediatrist olan Willem Karel Dicke, azalan buğday tüketimi ile beraber çölyaklı çocuklarda semptomların azaldığını, savaş bitiminde tekrar şikayetlerinin arttığını keşfetmiş ve glutenin çölyak hastalığı üzerine etkisini tespit etmiştir (5). Hastalığa özgü intestinal lezyonlar Paulley tarafından 1954 yılında tanımlanmıştır (6). Ardından Rubin ve arkadaşları tarafından hastalığın erişkinlerde de görülebileceği gösterilmiştir (7). 1965'te ailesel yatkınlık, 1978'de gliadine karşı gelişen hücreyel immün reaksiyon tespit edilmiştir (8,9). Howell ve ark. 1986'da HLA (human leukocyte antigen)-DQ2 ile çölyak hastalığı arasındaki ilişkiyi göstermiş, 1992'de Marsh histolojik sınıflama sistemi geliştirilmiştir (10,11). 1997'de Dietrich tarafından doku transglutaminazın otoantijen rolü gösterilmiştir (12). 1998 yılında da bu enzimin deamidasyon yaparak gluten peptitlerini daha antijenik hale getirdiği Molberg tarafından gösterilmiştir (13).

### 2.3. Epidemiyoloji

Çölyak hastalığı coğrafi bölgelere göre belirgin değişiklikler gösterir. Dünya genelinde prevalansı %1 olarak belirlenmiştir. En sık batı Avrupa'da görülmektedir. Avrupa'nın diğer bölgelerinde daha seyrek görülmektedir. Finlandiya'da Maki ve arkadaşları tarafından yapılan okul çocukları üzerindeki bir tarama çalışmasında Çölyak hastalığının prevalansı 1:99 olarak saptanmıştır (16). Korponay-Szabo ve arkadaşları tarafından Macaristan'da yapılan bir çalışmada da Çölyak hastalığı prevalansı 1:85 olarak tespit edilmiştir (17). Amerika'da ise çölyak hastalığı prevalansı 1:300 olarak bulunmuştur (18). İtalya, İsveç, Avusturya gibi Avrupa'nın diğer bölgelerinde de benzer oranlar tespit edilmiştir (19-21). Danimarka'da ise bu oran 40 kez daha düşüktür (21). Erzurum'da 1263 sağlıklı okul çocuğu üzerinde yapılan bir seroprevalans çalışmasında Çölyak hastalığı oranı 1:115 olarak tespit edilmiştir (22). Türkiye'de sağlıklı kişilerde yapılan doku transglutaminaza karşı antikor sıklığı %1,3 oranında bulunmuştur (23). Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde yapılan geniş bir çalışmada, 6-17 yaş arası seropozitif bireylere biyopsi yapılmış ve tanı alan çölyak hastalığı prevalansı %0,47 olarak belirlenmiştir (24). Japonya ve Güney Doğu Asya gibi batı tipi beslenme alışkanlığının gelişmediği ülkelerde nadir görülür (25).

Görülme yaşı 10-40 arasında sıklık göstermekle birlikte, 1 yaşından 8. dekada kadar değişkenlik gösterir. Kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha fazla görülür (3,26). Genel olarak beyazlarda görülür, siyah ırkta nadirdir. Monozigot ikizlerde ve birinci derece akrabalar arasında 10 kat daha fazla görülür. (27,28,29). Çölyak hastalığında asemptomatik veya hafif semptomatik hastalar, ciddi malabsorbtif semptomları olan hastalardan çok daha fazladır. Bu yüzden epidemiyolojisi buz dağına benzetilir (30) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Çölyak hastalığında buz dağı modeli (Catassi 2000'den yararlanılmıştır)

## 2.4. Etiyolojik Sebepler

### 2.4.1. Genetik yatkınlık

Çölyak hastalığı için en iyi tanımlanmış genetik risk faktörü, insan lökosit antijen (HLA) DQ8 ve HLA-DQ2 de dahil olmak üzere MHC sınıf II proteinlerini kodlayan genlerdir (31-33). Etkilenen kişilerin %90'ından fazlasında HLA-DQ2 molekülü, geri kalanında ise HLA-DQ8 molekülü tespit edilmiştir. HLA genotiplerinin çölyak hastalığı riski sıklığı %30 iken, bunların yalnızca %1-3'ünde hastalık geliştiği görülmektedir (34,40). HLA, çölyak hastalığından sorumlu olan temel faktörlerden biridir. Ancak tüm sorumlu HLA'lar değildir. Çok sayıda genetik faktör, çölyak hastalığının gelişiminden sorumludur. Yapılan çalışmalarda tek yumurta ikizlerinde %70-100, HLA benzer kardeşlerde %30-50 ve birinci derece akrabalarda %10-15 hastalığa yakalanma riski tespit edilmiştir. HLA DQ2 geni hastaların sadece %40'ında hastalığın ortaya çıkmasından sorumlu bulunmuş ve başka lokusların da etkili olabileceği ortaya konulmuş (35,41,42,43). Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında, çölyak hastalığına yatkınlık oluşturan 39 non-HLA lokus tanımlandı (36). Bu genlerden biri, kromozom 19'daki myosin IXB (MYO9B) genidir ve bu gen, glutensiz diyetle yanıt verme potansiyelini tahmin eder (37). HLA-DQ2 ve DQ8, antijen sunan hücrelerde yer alan heterodimerler için kodlanmıştır (38). İntestinal mukozadaki antijen spesifik T lenfositlerine gluten peptidleri sunar. Böylece proliferasyon ve sitokin üretimi uyarılır (39). Başka bir çalışmada tespit edilen



diğer bir gen, 2q33 kromozomda bulunan CTLA-4/CD28 (sitotoksik lensfosit ilişkili) genleridir. Bu genler ile çölyak hastalığı, tip I diyabetes mellitus (DM), Addison hastalığı ve otoimmün tiroidit gibi otoimmün hastalıklar arasında ilişki tespit edilmiştir (44,45).

#### **2.4.2. Çevresel etkenler**

Çölyak hastalığında çevresel faktörler de önemlidir. Buğday proteinin sindirimi sonucu ortaya çözünürlük karakterlerine göre ayrılan proteinler ortaya çıkar. Bunlar; prolaminler (etanolde çözünür), glutenin (kısmi olarak asit ve alkali solüsyonlarda çözünür), globülinler (%10 NaCl'de çözünür), minör albüminler (suda çözünür) olmak üzere dörde ayrılır. Prolamin ve glutenine, gluten denir. Buğday prolaminlerine gliadin denilir. Çavdardakilere secalin, arpadakilere hordein, yulaftakilere avenin ve mısırdakilere zein denilir.

Gliadin, moleküler ağırlığı 20 ile 75 kd arasında değişen dört polipeptid zincirden oluşmuştur. Bunlara  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - ve  $\omega$ -gliadinler denilir ve bu dört fraksiyon da çölyak hastalarında toksik etki oluşturur (56,57).

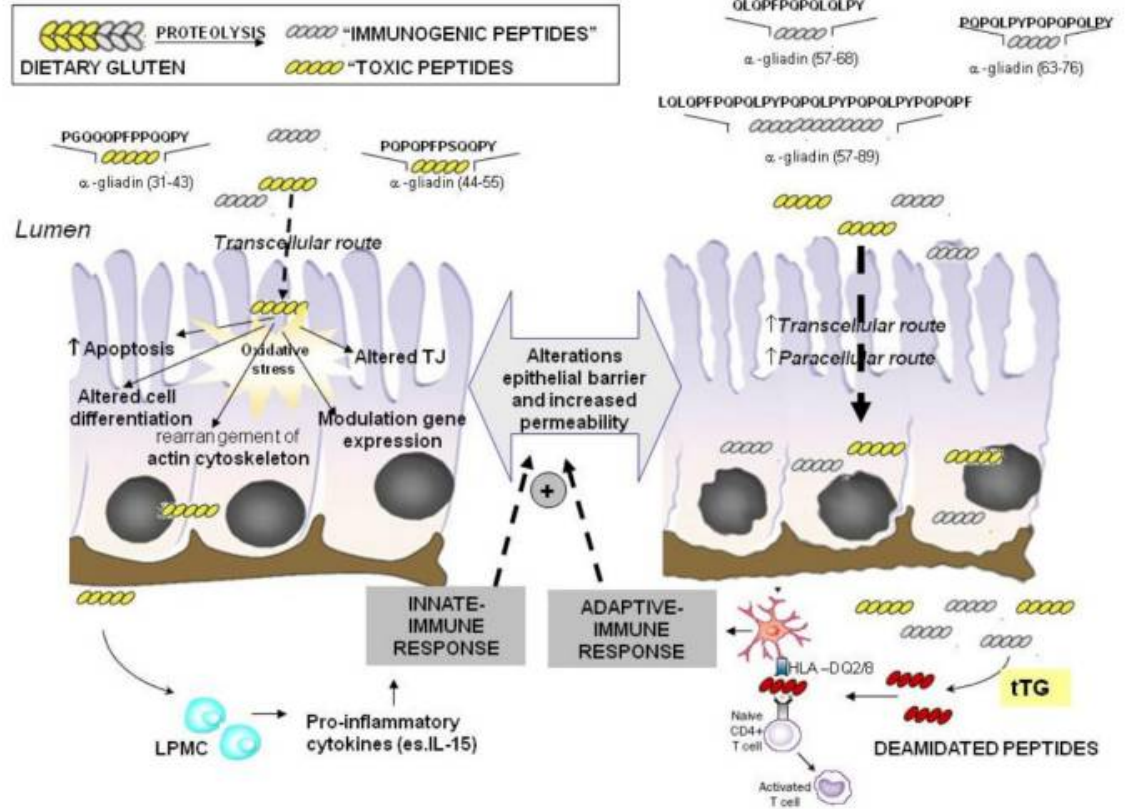
Hayatın ilk yılındaki beslenme şekli ve rotavirüs gibi viral enfeksiyonlar, hastalığın gelişimine neden olabilir. Çocuklarda rotavirüs enfeksiyon sıklığındaki artışın, Çölyak hastalığı gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir (49,51). Sütle beslenme ya da emzik kullanma da intestinal florayı etkileyerek hastalığın gelişmesine sebep olabilir (52). Ayrıca çölyaklı hastalarda artmış Gram negatif bakteriler ve azalmış Bifidobakteriler tespit edilmiştir (53). Diğer bir tartışılan konu da yiyeceklerdeki ağır metaller ve bakteri transglutaminazıdır (54,55).

Yapılan çalışmalar anne sütünün çölyak hastalığına karşı koruyucu olduğunu gösteriyor. Ancak ek gıdalara geçişin 4-7. Aylarda olması gerektiği, böylece anne sütünün koruyucu immünite oluşmasına destek sağlayacağı öngörülüyor (74,75).

#### **2.4.3. İmmün sistem**

Çölyak hastalığında sistemik immün aracılı bir bozukluk görülür (46). Buna yol açan birinci mekanizma, gluten kaynaklı peptidlere, uygun olmayan immün cevap gelişmesidir. Prolaminlerin, HLA-DQ2 ya da DQ8'in CD+ T lenfositleri uyarmasına sebep olan kritik epitoplar içerdiği gösterilmiştir. Çölyak hastalığının patogenezinde, fizyolojik olarak gliadin gibi makromoleküllere geçirgen olmayan intestinal epitelyal bariyerdeki

bozulma görülür. Genetik olarak çölyak hastalığına yatkın kişilerde, gliadin, intestinal hücrelerle etkileşerek, enterositler arasındaki sıkı bağlantıların (zonula okludens) parçalanmasını tetiklemektedir. Zonula okludenslerin bozulması, zonula okludens düzenlenmesine katılan ve artmış bağırsak geçirgenliğinden sorumlu bir peptid olan “zonulin”in up-regülasyonunu belirler. Böylece gliadin peptidleri, intestinal epitelden geçer. Antijen sunucu hücreler (APC) üzerinde yerleşen HLA DQ2 ve/veya HLA DQ8 heterodimerleri, bağlanma noktasında negatif yüklü aminoasitleri ile peptidleri bağlar. Gluten peptidleri yüksüzdür, bu yüzden de gluten peptidlerinin HLA DQ2 veya DQ8’e bağlanmaları zayıftır. Doku transglutaminaz 2 (tTG2) enzimi, deamidasyon ile glutamini negatif yüklü glutamik asite çevirir (Şekil 2.2). Glutamik aside dönen glutamin, HLA DQ2 veya DQ8’e yüksek afinite ile bağlanır. Bu şekilde, antijen sunucu hücreler, deamine gliadini lamina propria bulunan T lenfositlerine sunarak aktivasyonuna sebep olur. Aktive edilmiş CD4+ T lenfositleri, yüksek miktarda interferon gama (IFN- $\gamma$ ) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi proinflamatuvar sitokin salgılar. Bu sitokinler Th1 (T yardımcı 1) hücrelerini ve Th2 hücrelerini uyarırlar. Th2 hücreleri, B hücrelerini aktive ederek antigliadin ve anti-dokutransglutaminaz antikollarının salgılanmasına sebep olurlar. (47,48). T lenfositleri tarafından tanınmayan bazı gliadin peptidleri, hem APC’leri hem de bağırsak epitel hücrelerini aktive eder. Özellikle CD8+ T lenfositleri, interlökin-15 (IL-15) tarafından aktive edilir. Bu yüzden, artmış CD8+ hücreler, çölyak hastalığının bir işareti olarak kabul edilir (49). Gliadine spesifik T hücre cevabının, hücre dışı boşlukta bulunan bir enzimin hareketi ile artırıldığı bulunmuştur (50).



Şekil 2.2. Çölyak hastalığında inflamasyon ve oksidatif hasar (Ferretti 2012'den yararlanılmıştır)

## 2.5. Histopatoloji

Çölyak hastalığı intestinal mukozayı etkiler. Mukozayı çok geniş bir spektrumda tutabilir. Bu da hastalığın farklı klinik bulgularla ortaya çıkmasına sebep olur. Fizyolojik olarak, enterositlerin yüksekliği 29-34  $\mu\text{m}'\text{dir}$ . Çölyaklı hastalarda, villusların azaldığını, kript hiperplazisini ve mukozal yüzeyde incelmeye olduğunu görürüz. T hücreleri genelde lamina propriada yer alır; ancak intraepitelyal lenfositlerin sayısı oldukça değişkendir. Normalde 100 epitel hücresi başına 20'den az lenfosit bulunur. Lenfosit yoğunluğu 25-29/100 arasında ise sınırda, 30/100'ün üstünde ise patolojik kabul edilir (58,59). Çölyak hastalarından alınan doku örneklerinde 4 temel bulgu göze çarpmaktadır:

- 1) Enterosit yüksekliğinde azalma,
- 2) Kript hiperplazisi
- 3) Villus atrofisi
- 4) Artan intraepitelyal T lenfositleri (İEL)

Patolojik sınıflama yapmak için Marsh-Oberhuber sınıflaması kullanılmaktadır (60,61).

## **2.6. Klinik**

Eskiden çölyak hastalığı çocukluk çağı hastalığı olarak bilinirdi. Ancak günümüzde erişkinlerde de sıklıkla görülebilmektedir. Yaş ortalaması 45 civarındadır. Diyare artık daha az görülmektedir ve vücut kitle indeksi daha yüksek insanlar görülmektedir. İleri yaşlarda da çölyak hastalığına rastlamak mümkündür. Vakaların %25'i 60 yaşın üzerindedir (76).

Hastalığın kliniği çok değişken olabilmektedir. Proksimal ince barsakta meydana gelen emilim bozukluğu nedeniyle gastrointestinal (GİS) ve GİS dışı semptomlar görülmektedir. Yağlı, sık, bol miktarda dışkılama en önemli özelliğidir. Serolojik testlerin sayesinde, çok hafif bulguları olan hastalarda bile tanı konulabilmektedir. Toplum taramalarında, semptomatik olgulardan çok asemptomatik olgular dikkati çekmektedir. Bu da kliniğin buz dağı modeline benzetilmesine sebep olmuştur (62). Klinik olarak 4 farklı şekilde izlenebilmektedir:

### **2.6.1. Klasik/semptomatik ÇH:**

Sıklıkla süt çocukları ve küçük çocuklarda görülür. İlk 6-24 ayda diyetle gluten alımı başladıktan sonra gelişir. Kusma, karın ağrısı, karın şişliği, kas zayıflığı, iştahsızlık, hipotoni, kronik ishal, cıvık dışkılama, büyüme gelişme geriliği tipik bulgularıdır ve malabsorbsiyon ile seyreder. Alınan gluten miktarına ve kişinin immün yanıtına göre ortaya çıkış süresi değişkenlik gösterir. Soluk, cıvık, kötü kokulu ishal, en sık görülen bulgudur. İştahsızlık ve malabsorbsiyona bağlı olarak kilo alımı ve boy uzaması yaşlarına göre geri kalır. D vitamini ve kalsiyum eksikliğine bağlı olarak rikets gelişebilir ve karşımıza bu tablo ile gelebilirler. Çocuk çekinik, huzursuz, mutsuz olabilir. (3,63-65) (Tablo 2.1).

**Tablo 2.1.** Çölyak hastalığında GİS bulguları

<b>Çölyak Hastalığında GİS Bulguları</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>İshal veya kabızlık</b></li><li>• <b>Karında şişkinlik</b></li><li>• <b>Karın ağrısı</b></li><li>• <b>Kilo kaybı</b></li><li>• <b>Bulantı, kusma</b></li><li>• <b>Atrofik glossit, aftöz ülserler</b></li><li>• <b>Refrakter gastroözofageal reflü</b></li></ul>

### **2.6.2.Klasik olmayan/GİS dışı bulgularla seyreden, atipik ÇH:**

Genellikle 5-7 yaş üstü çocuklar ve erişkinlerde görülür. Tekrarlayan karın ağrısı, şişkinlik, bulantı-kusma, gastroözefageal reflü, kabızlık gibi GİS bulgularının yanı sıra, tedaviyle düzelmeyen demir eksikliği anemisi, osteoporoz ve osteopeni, kronik artrit, diş mine tabakası bozuklukları, boy kısalığı, pubertede gecikme, kardiyomiyopati, karaciğer fonksiyon bozukluğu, nörolojik bozukluklar gibi patolojiler ortaya çıkabilir (3,64-67). Dermatitis herpetiformis, lineer IgA dermatozu, ürtiker, kutanöz vaskülit, psöriazis, eritema nodozum, herediter anjionöritik ödem, vitiligo, alopesi areata, demir, çinko, vitamin B12 ve demir eksikliklerine bağlı deri bozuklukları daha çok genç erişkinlerde görülür. Açıklanamayan demir eksikliği olan erişkinlerde daha belirgindir. Demir eksikliğine sekonder ilk planda anemi gelişmemiş olabilir. Yaş ilerledikçe değişik immün yanıtlara bağlı olarak tiroidit veya nöropati de gelişebilir (68-70) (Tablo 2.2).

### **2.6.3.Sessiz (silent) ÇH:**

Sağlam görülen bir kişide tesadüfen çölyak hastalığının saptanmasıdır. Bu kişiler asemptomatiktir. Bu yüzden, 1. derece akrabalarında çölyak hastalığı saptanmış ya da çölyak hastalığı ile beraber görülen diğer hastalıklara sahip kişiler risk grubundadır ve belli aralıklarla araştırılmalıdır. Bu grupta çölyak hastalığı sıklığı % 4-5 olarak tespit edilmiştir. Semptomatik:Asemptomatik olgu oranının 1:7 olduğu öngörülmektedir (3,64,65,71,72).

### **2.6.4.Potansiyel ÇH:**

EMA ve/veya Anti-tTG pozitif olduğu halde, ince barsak biyopsileri normal veya minimal değişiklik olan (İEL artışı), genotipleri HLA-DQ2 veya DQ8 ile uyumlu olan

olgulardır. Başlangıçta hiçbir bulguları olmamasına rağmen, ilerleyen yaşlarda tipik çölyak bulguları gösterebileceğinden izlenmesi gerekir (3,63,73).

**Tablo 2.2.** Çölyak hastalığında GİS dışı bulgular

<b>Çölyak Hastalığında GİS Dışı Bulgular</b>	
<b>Dermatolojik</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dermatitis herpetiformis</li></ul>	<b>İmmünolojik</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• IgA eksikliği</li></ul>
<b>Endokrinolojik</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Otoimmün tiroidit</li><li>• Vit D/Kalsiyum eksikliği, osteopeni, osteoproz</li><li>• Tip I DM</li></ul>	<b>Nöropsikiyatrik</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Depresyon</li><li>• Migren</li><li>• Periferik nöropati</li><li>• Ataksi</li></ul>
<b>Jinekolojik</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• İnfertilite</li><li>• Tekrarlayan düşükler</li><li>• Endometriozis</li></ul>	<b>Kardiyak</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Miyokardit</li><li>• İdiyopatik dilate kardiyomiopati</li><li>• İskemik kalp hastalığı</li></ul>
<b>Romatolojik</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sjögren Sendromu</li><li>• Romatoid artrit</li></ul>	<b>Hematolojik</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Anemi (Demir, B12, Folat eksikliği)</li><li>• Hiposplenizm</li></ul>
<b>Pulmoner</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• İdiyopatik pulmoner hemosiderozis</li></ul>	<b>Renal</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• IgA nefropatisi</li></ul>
<b>Genetik</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Down, Turner, Williams Sendromu</li></ul>	<b>Diğer</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Karaciğer enzim yüksekliği ve kronik hepatit</li><li>• Saç dökülmesi</li><li>• İntestinal lenfoma</li></ul>

## 2.7. Tarama

Erken tanı hastalığın seyrinde pozitif yönde rol oynar. Bu yüzden tarama yapmak önemlidir.

ESPGHAN (Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği ) 'ın 2015 yılında yayınlanan kılavuzuna göre şu iki gruba tarama yapılmalıdır:

- 1) Kronik ve aralıklı diyarenin başka şekilde açıklanamayan belirti ve bulguları, gelişme geriliği, kilo kaybı, büyümede duraklama, gecikmiş puberte, amenore, demir eksikliği anemisi, bulantı ve kusma, kronik karın ağrısı, kramp ve

distansiyon, kronik konstipasyon, kronik yorgunluk, tekrarlayan aftöz stomatit, dermatitis herpetiformis benzeri döküntü, minör travmalarla ortaya çıkan kırık/osteopeni/osteoporoz ve anormal karaciğer biyokimyası olan kişiler

- 2) Tip I DM, Down sendromu, otoimmün tiroidit, Turner sendromu, Williams sendromu, selektif IgA eksikliği, otoimmün hepatit ve birinci derece akrabalarda çölyak olan yüksek riskli asemptomatik kişiler

Taramada, doku transglutaminaz (tTG) IgA bakılmalı, IgA eksikliği mevcut ise IgG bakılmalıdır. Antikor pozitifliği mevcut ise biyopsi yapılmalıdır (77).

İlk testte antikor negatifliği saptanması çölyak tanısını dışlamaz, test tekrarlanmalıdır. Ancak testin ne sıklıkta tekrarlanması gerektiğine dair görüş birliği yoktur (77).

Çölyak hastalarının yakın akrabalarına risk belirlemek amaçlı HLA doku taraması yapılabilir. Şüpheli histolojik ve serolojik tanısı olan hastalarda HLA DQ2 ve DQ8 negatif ise tanı dışlanabilir (78).

## **2.8. Tanı**

Çölyak hastalığında klinik çok çeşitlidir. Tanı koymak için klinik bulgulardan, serolojiden ve patolojiden yararlanılır. Genetik değerlendirme tanı koydurmaktan çok dışlama amacıyla kullanılır.

### **2.8.1. Seroloji**

Serolojik testlerin keşfi ile Çölyak hastalığının tanısının konulmasına büyük katkılar sağlanmıştır. Kullanılan testler içindeki anti-gliadin (AGA) IgA ve IgG antikorlarının hedef antijeni gliadindir. Anti-endomisyal antikoru (EMA) ve doku transglutaminaz (tTG) antikorlarının ise hedef antijeni, doku transglutaminaz antijenidir. Bu testler oldukça sensitif ve spesifik testlerdir (79,80). Yanlış negatiflikleri engellemek için çölyak taramasını gluten içeren diyet alırken yapmak gerekir. Standardizasyon belirlemek için yapılan çalışmalarda, doku transglutaminaza karşı oluşan antikorların, anti-gliadinlere oranla daha üstün olduğu belirlenmiştir. Günümüzde anti-gliadin antikorlarının tanıda kullanımı önerilmemektedir (81).

EMA testi en duyarlı testtir ve immünfloresan yöntemi ile bakılır (82). Ancak uygulanması daha zor ve maliyeti daha yüksek olduğundan ön planda anti-tTG antikorları kullanılır. Anti-tTG antikorlarına ELISA, immünokromatografi gibi farklı yöntemlerle bakılabilir. Ucuz, hızlı, kolay ulaşılabilen ve güvenilirliği yüksek olduğundan, taramada ve şüpheli olguların saptanmasında önerilen ilk testtir (83) (Tablo 2.3 ve 2.4).

2 yaş altındaki çocuklarda EMA ve anti-tTG IgA antikorlarının güvenilirliği düşük, yalancı negatiflik oranı yüksektir. Bu yaş grubunda anti-deamide gliadin peptid (DGP) antikorlarının tanısal değeri daha iyidir. Bu nedenle 2 yaş altındaki çocuklarda ek tetkik olarak kullanılabilir (83,84).

Tanısal testleri kullanırken serum IgA eksikliğine de dikkat etmek gerekir. IgA eksikliği olan bireylerde IgG grubu antikorlara bakmak gerekir (85). IgA düzeyi normal olan bir kişide sonuç negatif çıkıyorsa çoğunlukla ileri tetkik yapmaya gerek yoktur. Antikorlar negatif, ancak klinik kuvvetli bir şekilde Çölyak hastalığını düşündürüyorsa ileri inceleme için ince barsak biyopsisi ve HLA-DQ taraması yapılması önerilmektedir. Histolojik inceleme bulguları Çölyak ile uyumlu; ancak HLA-DQ negatifliği mevcutsa çölyak tanısından uzaklaşılır (85).

Hastalara glutensiz diyet uygulanınca serolojik belirteçler negatifleşir. Glutensiz diyet sırasında IgG AGA 6-12 ay içerisinde kademeli olarak azalır. Bu nedenle diyet etkinliğinin takibinde IgG AGA önemli görülmektedir (86).

**Tablo 2.3.** Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testler

Serolojik testler	Yöntem
Antigliadin Antikor (AGA)	ELISA
Anti Endomisyum Antikor (EMA)	IFA, ELISA
Antiretikülin Antikor (ARA)	IFA
Doku Transglutaminaz Antikor (tTG)	ELISA, IKY
Deamide Gliadin Peptid (DGP) Antikor	ELISA



**Tablo 2.4.** Çölyak hastalığında kullanılan serolojik testlerin güvenilirliği

ÇH Antikorları	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
<b>AGA IgG</b>	75-100	42-98
<b>AGA IgA</b>	53-100	65-100
<b>EMA IgA</b>	75-98	96-100
<b>tTG IgA</b>	98.5	98
<b>DGP IgA</b>	97	93

### 2.8.2. Genetik

Çölyak hastalığı için birden fazla genetik faktör düşünülmeyle birlikte en önemli genetik testler HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 haplotiplerinin bulunmasıdır (31). Bu testler tanı koyduruculuktan çok dışlama amacıyla kullanılmaktadır. Çölyak hastalarının %99'undan fazlasında HLA-DQ2/DQ8 pozitif çıkacağından, bu testlerin negatif bulunması hastalığı dışlamada büyük önem taşır. Toplumun %30-50'sinde HLA genleri bulunmaktadır; ancak bunların yalnızca %10'unda hastalık ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden de HLA genlerinin tanı koyduruculuk özelliği zayıftır (87).

### 2.8.3. Endoskopi ve histoloji

Endoskopide, kıvrımların yokluğu, taraklı kıvrımlar, mukozada kıvrımlar arasında mozaik şekil gibi bulgular, tanıda Çölyak hastalığının düşünülmesini sağlar. Ancak bu gözlemlerin güvenilirliği total veya subtotal villöz atrofi olan hastalarla sınırlıdır. Bu yüzden endoskopi tek başına tanı koydurmaz, beraberinde mutlaka biyopsi alınması gereklidir. Tanıda altın standart ince barsak biyopsisidir (88).

Biyopsinin ne zaman yapılacağı ile ilgili görüş ayrılıkları vardır. Amerikan Gastroenteroloji Derneği, şüphelenilen tüm olgulara biyopsi yapılmasını önermektedir (89). ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü, seroloji pozitifse ya da serolojik sonuçlar açık olarak tanısal değilse ama klinik şüphe mevcutsa biyopsi yapılmasını önermektedir (90). ESPGHAN ise pozitif seroloji veya kuvvetli klinik şüphe varsa biyopsi yapılmasını önermektedir (91).

Özetle, anti doku transglutaminaz ve/veya anti endomisyum antikorları pozitif bulunan bütün olgulara, tanıyı kesinleştirmek için ince barsak biyopsisi yapılmalıdır.

Biyopsiyi gluten içeren diyet alan hastalara yapmak ve yamalı tutulumlar olabileceğinden, duodenum ve bulbusu da içeren, en az 4-6 arası biyopsi materyali almak tanı koymayı kolaylaştıracaktır (3,4,11,63,92).

Duodenal villöz atrofi, kript hiperplazisi, intraepitelyal lenfositlerde artış, çölyak hastalığında görülen histolojik değişikliklerdir. Mukozadaki bu değişiklikler Marsh tarafından sınıflandırılmış (11) ve Oberhuber tarafından modifiye edilmiştir (60). Günümüzde patolojik sınıflandırma için Modifiye Marsh (Marsh-Oberhuber) sınıflandırılması kullanılmaktadır (Tablo 2.5).

**Tablo 2.5.** Marsh-Oberhuber evreleme sistemi (Modifiye Marsh)

Lezyon tipi	Preinfiltratif	İnfiltratif	İnfiltratif-Hiperplastik	Düz-destrüktif	Düz-destrüktif	Düz-destrüktif	Total atrofik-hipoplastik
<b>Evre</b>	Marsh 0	Marsh 1	Marsh 2	Marsh 3a	Marsh 3b	Marsh 3c	Marsh 4
<b>IEL/100 enterosit</b>	<40	>40	>40	>40	>40	>40	<40
<b>Kript hiperplazisi</b>	-	-	+	+	+	+	+
<b>Villus atrofsi</b>	-	-	-	hafif	orta	total	total

## 2.9. Tedavi ve İzlem

Çölyak hastalığının tek uzun süreli ve kanıtlanmış tedavisi, glutensiz diyettir (83). Gluten birçok yiyecek, içecek ve ilaçta bulunmaktadır ve hastalar hayat boyu glutensiz diyet yapmak zorundadır. Bu sebeple tedaviye başlamadan önce tanı muhakkak kesinleştirilmelidir (93).

Buğday, arpa ve çavdarın diyetten yaşam boyu çıkarılması gerekmektedir. Yulaf unu, hafif hastalığı olanlarda tüketilebilir; ancak ağır hastalığı olanlarda kesinlikle tüketilmemelidir (94,95). Pirinç, mısır, patates, et, yumurta, soya fasülyesi, baklagiller, balık, meyve ve sebzeler gluten içermez. Hazır gıdalardaki ve ilaçlardaki katkı maddeleri gluten içerebilir.

Tanıdan sonraki 3 ay laktozsuz diyet önerilir. Demir, kalsiyum, folik asit, B12 ve D vitamini eksikliklerine sık rastlanır ve replase edilmesi önerilir. Hiposplenizm nedeni ile pnömokok aşısı önerilir (96).

Çoğu hastada tedavi ile ilk iki haftada semptomlarda düzelme olur. Bu nadiren 6 aya kadar uzayabilir. Histolojik düzelme ise 6-24 ay içinde meydana gelir (97).

İzlemde, diyetle uyumun takibi, doku transglutaminaz IgA antikor tayini ile değerlendirilir. tTG yarı ömrü 6-8 haftadır ve glutensiz diyetle tTG antikor seviyesi 3-12 ayda normal seviyesine ulaşır (96).

Glutensiz diyet hazırlanması, yiyeceklerin hazırlanması sırasında kullanılan ürünlerin gluten ile kontaminasyon olasılıklarının bilinmesi ve hastaların ve yakınlarının bu konularda eğitilmesi ve psikolojik destek verilmesi de tedavinin önemli bir parçasıdır (63,98).

Refrakter çölyak hastalarında, steroid, siklosporin, azatiopürin, alemtuzumab, kladribin, infliksimab gibi immünsüpresif ilaçlar verilebilir. Gerek duyulursa total parenteral beslenme yapılabilir (99).

## **2.10. Çölyak Hastalığı ile İlişkili Hastalıklar**

Çölyak hastalığı ile ilişkili çok sayıda hastalık mevcuttur. Otoimmün hastalıklar ile birlikteliği sıktır. Deri, karaciğer hastalıkları, bağ dokusu hastalıkları, endokrin ve nörolojik hastalıklarla ilişkisi bulunmaktadır.

### **2.10.1. Dermatolojik hastalıklar**

Dermatitis herpetiformis ve çölyak hastalığı birlikteliği çok karakteristiktir ve hastaların yaklaşık %25'inde herhangi bir yaşta görülebilir. Genetik, çevresel faktörler ve immün disregülasyon, hastalığın ortaya çıkmasında rol oynar. Tanı, deriden yapılan biyopsi ile konulur. Tedavi, glutensiz diyettir (100,101).

### **2.10.2. Karaciğer hastalıkları**

Çölyak hastalarında karaciğerin etkilenmesi sık görülür (102). Çölyak hastalığı olan erişkinlerin yaklaşık %40'ında transaminaz yüksekliği görülür (103). Transaminaz yüksekliği olan hastaların %9'unda ise çölyak hastalığı tespit edilmiştir (104).

Çölyak hastalığı olan kişilerde primer biliyer siroz, otoimmün hepatit ve primer sklerozan kolanjit birlikteliği görülebilmektedir. Primer biliyer sirozu olan hastalarda çölyak hastalığı prevalansı %3-7 arasındadır (105). Çölyaklılarda primer biliyer siroz prevalansı ise %3 civarında tespit edilmiştir ve sağlıklı popülasyona göre risk 3-20 kat artmıştır (106). Otoimmün hepatitlerde çölyak hastalığı prevalansı %3-6 arasındadır (107). Çölyak hastalarında primer sklerozan kolanjit riski 4 kat artmıştır (108). Yapılan çalışmalarda glutensiz diyet ile otoimmün hepatit ve primer sklerozan kolanjite iyileşme sağlanmıştır (109, 110).

### **2.10.3. Endokrin patolojiler**

#### **2.10.3.1. Tip I diyabet**

Tip 1 diyabet, çölyak hastalığı ile ilgili en sık görülen ve yaygın olarak araştırılan bozukluklardan biridir (111). Çölyak hastalığı %1-19 arasında değişen bir oranla Tip 1 diyabetli hastalarda görülmektedir (112). Tip 1 diyabetli hastaların yaklaşık %5-10'unda çölyak hastalığına bağlı antikolar görülmektedir ve bu hastaların %75'ine varan oranlarda ince barsak biyopsi pozitifliği görülmektedir (113).

#### **2.10.3.2. Tiroid hastalıkları**

Çölyak hastalığı olan bireylerde tiroid hastalıklarının (Hashimoto ve Graves) artmış sıklığı izlenmektedir (112). Bu iki hastalık HLA-DQ2 ve DQ8 tarafından temsil edilen genetik risk faktörlerine sahiptir. HLA-DQ2 ve DQ8 haplotipleri Hashimoto ile ilişkili iken, HLA-DQ2 haplotipi Graves ile ilişkilidir. Bu nedenle Çölyak hastalığı ile Hashimoto ilişkisi Graves'e göre daha güçlüdür (114).

#### **2.10.3.3. Addison hastalığı**

Çölyak hastalığı prevalansı, Addison hastalığı olanlarda %5-12 saptanmıştır (115).

#### **2.10.4. Romatolojik hastalıklar**

Sjögren Sendromu, ekzokrin bezlerde, infiltrasyon ve fonksiyon bozukluğu ile karakterize, otoimmün bir hastalıktır. Sjögren Sendromu olan kişilerde, çölyak hastalığının prevalansı %4,5-15 civarında tespit edilmiştir (116).

#### **2.10.5. Nörolojik hastalıklar**

Çölyak hastalığı ile bazı nörolojik bozukluklar arasında bağlantı olduğu tespit edilmiştir (117). Ataksi bu hastalıklardan biri olmakla birlikte en sık görülen patoloji epilepsidir. Prevalansı %1,2-5 arasında değişkenlik gösterir (118, 119). Çölyak hastalığı ile epilepsi ve bilateral parieto-okspital kalsifikasyon arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (120). Epileptik nöbetler genellikle kompleks parsiyel nöbetler şeklindedir (121). Ayrıca çölyaklılarda periferik nöropati riskinin 3,4 kat arttığı izlenmiştir (122).

### **2.11. Çölyak ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi**

Otoimmün olaylarla kıyaslandığında çölyak hastalığında kardiyovasküler olaylar daha az görülmektedir. Ancak çölyak hastalarında kardiyovasküler olay, iskemiden kaynaklı ölüm ve iskemik kalp hastalığı sıklığının arttığı görülmüştür (123,124). Yapılan bir çalışmada, çölyaklı hastalarda koroner arter hastalığı riskinin 2 kat arttığı, anjina ve kalp yetmezliği riskinin ise %30-40'a çıktığı görülmüştür (124). Amerikan Kalp Derneği'nin 2009'da yayınladığı raporda çölyak hastalarında kardiyovasküler hastalık insidansının %5,7 olduğu bildirilmiştir (123). İtalya'da 187 miyokarditli hasta (110 tanesinde kalp yetmezliği, 77 tanesinde kardiyak aritmi mevcut) üzerinde yapılan bir çalışmada, 9 hastada çölyak pozitifliği ve otoimmün miyokardit (5 hastada kalp yetmezliği ve 4 hastada ventriküler aritmi) tespit edilmiş. Bu hastalara glutensiz diyet verildiğinde kardiyak fonksiyonların iyileştiği ve aritmilerin azaldığı izlenmiştir (125).

Çölyak hastalığında, kardiyovasküler olaylar ve kalp yetmezliğine yol açan mekanizmalar net değildir. Ortaya atılan hipotezlerden biri kronik inflamasyondur. Kronik inflamasyonun, ateroskleroz ve vasküler hasara yol açtığı düşünülmektedir (126). Çölyak hastaları ile ilgili yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, endotelial disfonksiyon ve makrovasküler hastalıkların iyi bilinen bir göstergesi olan karotis intima media kalınlığındaki artışla ilişkisi ortaya koyulmuştur (127).

Kardiyak hasarı gösteren başka bir mekanizma da gliadin tarafından tetiklenen otoimmün mekanizmadır (128). Glutensiz diyet ile oligoelementlerin emiliminin daha iyi olduğu, bunun da miyokardiyal kontraktilite ve elektriksel stabilite üzerinde yararı olduğu görülmüştür. Ayrıca, tTG antikorlarının vasküler sistemin işleyişini bozabilecek anti-anjiyogenik etkiye sahip olduğuna dair kanıtlar vardır (129). Tedavi edilmediğinde ya da glutensiz diyete uyum kısıtlılığında, malabsorbsiyon ve dolayısıyla folat eksikliği ve yüksek serum homosistein düzeyleri ortaya çıkabilir (130, 131). Bu da kardiyovasküler hastalık patolojisinde rol oynar. Çölyak hastalarında görülen villöz atrofi, tiamin, riboflavin, selenyum, magnezyum, kalsiyum ve karnitin gibi maddelerin emilimini engelleyebilir (132).

Bir meta-analizde, birleşik sonlanım noktası olarak miyokard infarktüsü (MI), ölüm ve inme belirlenmiş ve Çölyak hastalarında %10 artmış risk tespit edilmiştir (133).

West ve ark. nın 3790 Çölyak hastası ile yaptığı bir çalışmada, hipertansiyon ve hiperlipidemi tanı riskinde, genel popülasyona göre belirgin azalmanın olduğu; bundan dolayı da MI riskinde %15'lik azalmanın görüldüğü belirtilmiştir. Ancak bu çalışmada atriyal fibrilasyon riskinde artış görülmüş ve inme riskinde de buna bağlı olarak %30'luk artış izlenmiştir (134).

Tedavi edilmeyen çölyak hastalarında aortik fonksiyon bozulabilir. Aortik strain ve distensibilite, tedavi edilmemiş hastalarda daha düşük, aortik stiffness ise daha yüksektir. Kardiyovasküler risk faktörleri olmayan çölyaklı hastalarda aortik stiffnessin sebebi anormal homosistein, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein ve insülin seviyeleri ve inflamasyona bağlanmıştır (135,136).

Ekokardiyografi ile değerlendirme yapılan bir çalışmada perikardiyal efüzyon insidansının çölyak hastalarında arttığı görülmüştür. Yüksek antikor titresi, selenyum eksikliği ve viral enfeksiyonlara bağlı damar disfonksiyonun perikardiyal efüzyon etiolojisinde rol alan faktörler olduğu düşünülmektedir (137,138).

Çölyak hastalarında otoimmün miyokardit (139), granülositik miyokardit (140) ve viral miyokardit görülebilmektedir ve kalp yetmezliği tedavisi ve glutensiz diyet ile bunların düzeldiği görülmüştür (141).

Çölyak hastalığı ile ilişkili kardiyomiyopati, hem bir gastroenterolog hem de bir kardiyolog içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektiren ciddi ve potansiyel olarak

ölümcül bir durumdur (142). Bu hastalarda, dilate kardiyomiyopati (143), idiyomatik kardiyomiyopati ve iskemik veya valvüler kardiyomiyopati prevalansı artmıştır (144). Kardiyomiyopatinin önlenmesi için glutensiz diyeteye uymak zorunludur (145). Glutensiz diyetten sonra, anormal sol ventrikül boyutları ve azalan ejeksiyon fraksiyonu da dahil olmak üzere azalan kardiyak fonksiyon, belirgin olarak düzelebilir ve hatta tamamen geri dönüşebilir (146).

Çölyaklı hastalarda, elektromekanik parametrelerin ölçümü, kardiyak tutulumun belirlenmesi için fayda sağlar (147). Tedavi edilmeyen hastalarda, sağlıklı bireylere göre atrial ileti gecikmeleri fazladır ve bu, atrial fibrilasyona yol açabilir (148).

## **2.12. Sol Ventrikül Fonksiyonlarının Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi**

Sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi, hastaların tanı, tedavi, takip ve prognozunun değerlendirilmesinde önem taşır. Transtorasik ekokardiyografi, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmek için en sık tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Tekrarlanabilir olması, hasta için risk içermemesi ve invazif olmaması bunda etkindir.

Ekokardiyografi, kalbin gerçek zamanlı görüntülerini üretmek için ultrason dalgalarını kullanır. Transtorasik 2D ekokardiyografi ile sol ventrikül boyutu, miyokardiyal duvar hareketleri değerlendirilebilir.

### **2.12.1. Sistolik değerlendirme**

Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla kantitatif, semi-kantitatif ve kalitatif yöntemler kullanılabilir. Kalitatif görsel değerlendirme; genellikle normal, hiperdinamik veya depresif olarak rapor edilir. Sol ventrikül (LV) sistolik fonksiyonunun derecesini sınıflandırmak için LV ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) kullanılır.

LV fonksiyonlarını görsel değerlendirmede Amerikan Kardiyoloji Derneği kılavuzları 16 segment modelini önermişlerdir. Bu, her bir miyokard segmentinin duvar kalınlaşması ve endokardiyal hareketlerin görsel değerlendirilmesine olanak sağlayan bir modeldir. Bu semi-kantitatif skorlama sisteminde değerlendirme şu şekilde yapılmaktadır:

1-normal veya hiperkinetik,

2-hipokinetik (azalmış kalınlaşma),

3-akinetik (yok veya ihmal edilebilir kalınlaşma)

4-diskinetik (sistolik incelme veya germe) kullanılmasını önermektedir.

LVEF'nin nicel değerlendirilmesi için de çeşitli yöntemler önerilmiştir. LV kavitesinin alan izlerini kullanan disklerin çift modlu yöntemi (modifiye Simpson yöntemi), LV hacim ölçümü ve EF ölçümü için tercih edilen 2D yöntemidir. Önceki doğrusal yöntemlerle karşılaştırıldığında, modifiye Simpson yöntemi, daha az geometrik varsayımlarla şekil bozulmalarını düzeltir.

Bu kantitatif yöntemlerden bir diğeri doku doppler ekokardiyografidir (DDE). DDE'de elde edilen primer bilgi, "strain" ve "strain hızı (strain rate)" yanında, uzaklık ve yer değiştirmenin de hesaplanabileceği doku hızıdır. Speckle tracking modunda primer bilgi, hızın sonradan hesaplandığı doku hareketinden elde edilir. Bu tekniklerin herhangi biriyle iki nokta arasındaki uzaklığın değerlendirilmesi, miyokardiyal strain ve strain hızının hesaplanmasına olanak sağlar. Bu analiz, herhangi bir apikal veya kısa aks görüntülerde sol ventrikülün çevresini tümü ile içerecek şekilde genişletilebilir.

Doku doppler görüntülemenin ilk kullanımlarından birisi; parasternal uzun aks, kısa aks veya apikal dört boşluk görüntüsünde sol ventrikülün tamamını kuşatarak, miyokardiyumun ilgili bölgelerini renklendirmek suretiyle oluşmuştur. Dopplere dayalı bir teknik olduğu için açığa bağımlıdır fakat yüksek zamansal çözünürlüğe sahiptir. Renkli doppler görüntüleme, tüm ventrikül çevresini kapsayacak şekilde kullanıldığında miyokardiyal kasılma ile renk kesişmesindeki fazik değişim gözlemlenebilir. Parasternal uzun aks görüntüde, anterior septum ve posterior duvar birlikte hareket ettiğinden, normal bir hareket için farklı renklerle renklendirilirler. Aynı zamanda bir M-mod hattı, ventrikül boyunca yönlendirilebilir ve doku hareketinin renkli doppler M-mod kayıtları elde edilebilir. Bu tekniğin, duvar hareket bozukluklarının zamanlamasını tanımlamakta bazı faydaları olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, mitral anülüse veya miyokardiyuma sample volüm yerleştirilerek doku hızı ile ilgili kantitatif veri elde edilebilir.

Strain ve strain hızın hesaplanması için kullanılan doku doppler görüntüleme ve speckle tracking gibi metodlar, sabit transduser pozisyonundan ziyade komşu miyokardiyal segmenti referans almak suretiyle miyokardiyal bölgenin değerlendirilmesine imkan sağlar ve kardiyak siklus esnasında ventriküler şekille ilgili olarak daha doğru bilgi verir. Strain; longitudinal, sirkumferensiyel ve radial kasılmaları temsil eden üç dikey düzlemin



herhangi birinde hesaplanabilir. Strain, iki nokta arasındaki uzunluğun normalleşmiş değişikliği olarak tanımlanır. Negatif strain, segmentin kısılmasını ifade ederken, pozitif strain segmentin uzamasını ifade eder. Benzer şekilde normal kasılma, sırasıyla erken veya geç diyastolik doluşa bağlı bifazik diyastolik strain ile takip edilen negatif longitudinal strain olarak tanımlanmaktadır.

Strain miyokardiyal segmentler arasında değişkenlik gösterir. Miyokardiyal hızlar ve yer değiştirmeler büyüklük olarak, tabandan apekse doğru, taban parametreleri apikal değerlerden daha yüksek olacak şekilde derecelendirilir. Bunun tersine, uzun aksa paralel hareket olarak tanımlanan longitudinal strain, apekten tabana daha az değişkenliğe sahiptir. Sol ventrikülün çevresinde; inferior ve septal duvar ile karşılaştırıldığında anterior ve lateral duvarlarda daha büyük strain değerleri görülür. Normal longitudinal strain ortalama %20'dir ve radial strainin yaklaşık yarısı kadardır. Hem strain hem de strain hızı, miyokardiyal fonksiyon bozukluğunu duvar kalınlaşmasına göre değerlendirme metoduna göre daha hassas ve erken gösterir. Bu nedenle hipertansiyon, diyabetes mellitus, glikojen depo hastalıkları, kardiyak amiloidoz gibi sistemik hastalıklarda, hipertrofik kardiyomyopati, dilate kardiyomyopati, nakil sonrası rejeksiyon gibi primer miyokard hastalıklarında, hibernasyon, stunning miyokard, stres ile tetiklenen iskemileri göstermede, bu ve benzer hastalıkların erken tanısında değerlidir (14).

Sol ventrikül fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan bir diğer yöntem de M-Mod tekniği kullanılarak mitral anülüsün yer değiştirmesinin ölçülmesine dayanır (181). Mitral anüler hareket ya da atriyoventriküler yer değiştirme olarak da tanımlanan mitral anüler düzlem sistolik yer değiştirme (MAPSE) ile ilgili yapılan çalışmalar ejeksiyon fraksiyonuna (EF) alternatif kullanılabilir yöntem olarak göstermiştir (182,183). Bir çalışmada, <7 mm olan MAPSE değerinin, ciddi sol ventrikül disfonksiyonunu saptamak için %92 duyarlılık ve %67 özgüllük gösterdiği belirtilmiştir. Başka bir çalışmada ise <12 mm MAPSE değerinin EF<%50 olan hastaların saptanmasında %90 duyarlılık ve %88 özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir (184,185). MAPSE'nin, üç boyutlu ekokardiyografi ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile de korelasyon gösterdiğini belirten çalışmalar da mevcuttur (184).

### 2.12.2. Diyastolik değerlendirme

Sol kalp yetmezliğinin bir sebebi ve kardiyovasküler olayların güçlü bir ön gördürücüsü olarak diyastolik disfonksiyon iyi bilinmektedir. 40 yaş üzerindeki erişkinlerin %25'ten fazlasında diyastolik disfonksiyon bulunmakta ve kalp yetersizliği olgularının %50'sinden çoğunda birincil sebep olarak görülmektedir. Doppler tekniklerinin diyastolik fonksiyonun belirlenmesi amacıyla kullanıldığı bilinmektedir (14).

Diyastolik disfonksiyonun tanımlanması için Amerikan Ekokardiyografi Derneği ve Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Derneği şu değerlere bakılmasını önermişlerdir:

-E / e '(Em) > 14; mitral halka erken diyastolik hızın (E) erken mitral hıza (e ' ) oranıdır.

-Septal e' hızı <7 cm / s veya Lateral e' hız <10 cm / s

-TR hızı > 2.8 m / s; Bu kriter, önemli pulmoner hastalığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

-LA maksimum hacim indeksi > 34mL / m<sup>2</sup> (sporcularda uygulanmamalıdır, hafif mitral kapak darlığı veya regürjitasyonu olan veya atriyal fibrilasyonu olan hastalar).

Diyastolik disfonksiyonun var olup olmadığını belirlemek için aşağıdaki kurallar uygulanır:

-Bir hasta için ölçülebilir parametrelerin < %50'si yukarıdaki kriterleri karşılıyorsa, diyastolik fonksiyon normal kabul edilir.

-Eğer ölçülebilir parametrelerin > %50'si yukarıdaki kriterleri karşılıyorsa, diyastolik disfonksiyon mevcut olarak kabul edilir.

-Ölçülebilir parametrelerin yüzde 50'si yukarıdaki kriterleri karşılırsa, diyastolik disfonksiyonun tanısı belirsizdir.

Diyastolik fonksiyonun, bunlara ek spesifik göstergeleri mevcuttur:

- Transmitral Doppler akış hızı modelleri
- Pulmoner venöz Doppler akış modelleri
- Doku Doppler hızları
- Renk M modu akış yayılma hızı (Vp)

Amerikan ekokardiyografi derneği dergisinin (JASE) 2016 yılında yayınlanan diyastolik kalp yetmezliği değerlendirme kılavuzunda E/e' <8 ise normal, E/e' >14 ise bozulmuş

diyastolik fonksiyon mevcuttur. Arada kalan değerler içinse yukarıda bahsedilen ek gosterjelere bakmak uygun olacaktır (186).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi etik kurulundan etik kurul onayı alındıktan sonra, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda prospektif olarak , "Helsinki Bildirgesi" son versiyonu ve "İyi Klinik Uygulamalar Yönergesine" uygun olarak yürütüldü.

#### 3.1. Hasta Verileri

Çalışmaya 01.12.2017-01.03.2018 tarihleri arasında gastroenteroloji kliniğinden kardiyoloji kliniğine yönlendirilen, biyopsi ve serolojik tetkiklerle tanı almış 65 lyak hastası ve sağlıklı gönüllülerden oluşan 60 kişi onam vermek suretiyle alındı. Çalışmaya alınan hastalardan 5'i çalışmaya alım kriterlerini karşılamadığı ve/veya dışlanma kriterlerine sahip olması nedeniyle (2 hastada gebelik mevcut, 1 hastanın geirilmif koroner revaskularizasyon öyküsü mevcut, 1 hastada yeni tanı kalp yetmezliği mevcut, 1 hastada atrial fibrilasyon mevcut) alışma dışı bırakıldı (Tablo 3.1).

Çalışmaya alınan hastalarda cinsiyet, yaş, boy, ağırlık, vücut kitle indeksi, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, kalp hızı, komorbid faktörler (koroner arter hastalığı), hipertansiyon, sigara, diyabetes mellitus, aile öyküsü, hiperlipidemi, ilaç kullanım öyküsü değerlendirildi. Transtorasik eko-kardiyografi ile mitral anüler plan sistolik yer değiştirme (MAPSE), sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları, interventriküler septum kalınlığı, posterior duvar kalınlığı, sol atrium çapı, aortik anülüs çapı, pulmoner arter çapı, pulmoner, mitral, aort ve triküspid yetmezliği, aortik velosite, sistolik pulmoner arter basıncı, mitral E hızı, mitral E hızı akselerasyon ve deselerasyon zamanı, mitral A hızı, mitral A hızı akselerasyon ve deselerasyon zamanı, Simpson 4 boşluktan end diyastolik volüm (EDV), end sistolik volüm (ESV) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF), doku doppler ile lateral Sm, Em, Am, izovolümetrik relaksasyon zamanı, izovolümetrik kontraksiyon zamanı (İVKZ), ejeksiyon zamanı (EZ) ve izovolümetrik relaksasyon zamanı (İVRZ), septal Sm, Em, Am, İVKZ, EZ, İVRZ, inferior duvar Sm, Em, Am, İVKZ, EZ, İVRZ lmleri global longitudinal strain değerleri ile karşılaştırıldı.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar demografik özellikleri açısından sorgulandı, fizik muayeneleri yapıldı ve kan ölçümleri alındı.

**Tablo 3.1.** Çalışmaya alınma ve dışlama kriterleri

<b>Çalışmaya Alınma Kriterleri</b>	<b>Çalışmadan Dışlanma Kriterleri</b>
18 yaş ve üzeri olmak	Atriyal fibrilasyon
Çalışma için onamı olmak	Majör kapak patolojisi
Sinüs ritminde olmak	EF < %50
EF $\geq$ %50	Kronik böbrek hastalığı olması
	Karaciğer yetmezliği olması
	Protez kapak
	Serebrovasküler hastalık öyküsü
	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
	EKO'da yetersiz görüntü kalitesi
	Gebelik
	Koronar revaskülarizasyon öyküsü

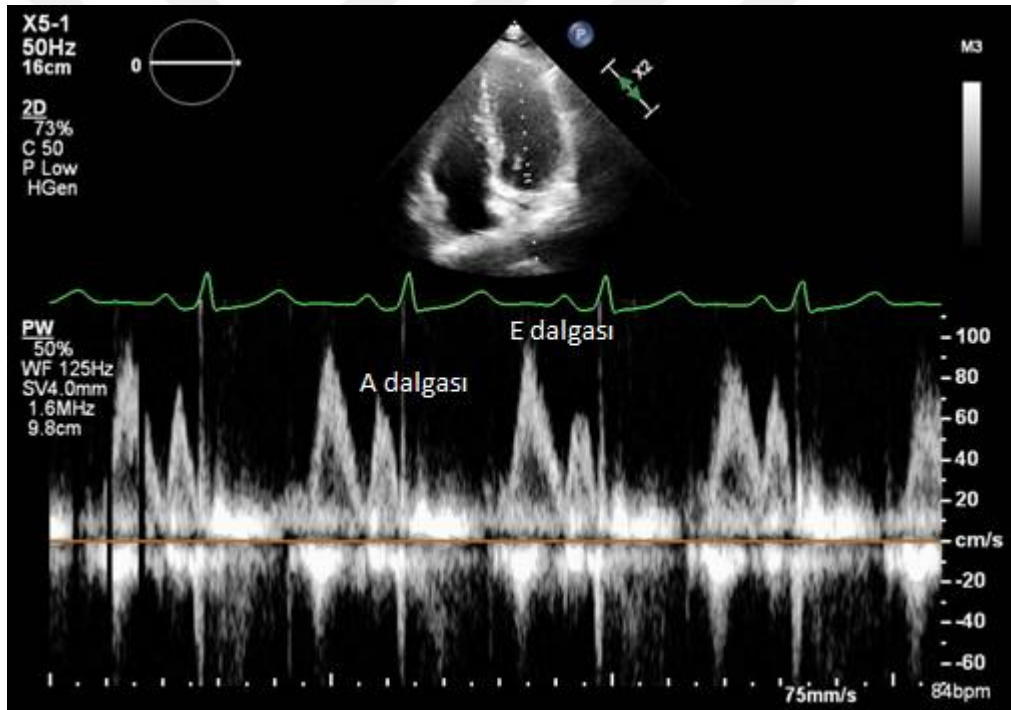
### 3.2. Ekokardiyografik Değerlendirme

Çalışmaya katılan tüm hastalara sol lateral dekübit pozisyonda iken Philips Epiq 7C ultrason sistemi (Bothell, WA) ve 5-1 MHz transdüser kullanılarak transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Eko ölçümleri hastaların demografik ve klinik özelliklerini bilmeyen kardiyolog tarafından alındı. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin kılavuzunda yer alan standart görüntüler ve tekniklere uyuldu. Parasternal uzun, kısa aks, apikal 2 boşluk (2B), apikal 4 boşluk (4B), apikal uzun eksen görüntüleri elde edildi. Apikal 4B pencereden modifiye Simpson yöntemi ile EDV, ESV ve EF hesaplandı. Mitral kapak giriş yolu akımı, apikal 4 boşluk görüntüde, pulsed wave (PW) dopplerle, mitral kapak uçlarının 1 cm distalinden, erken diyastolik dalga (E), geç diyastolik dalga (A), E dalga akselerasyon (AZ) ve deselerasyon (DZ) zamanı 5-10 kardiyak siklusta ölçülerek ortalamaları alındı. Apikal 4 boşluk görüntüde anüler düzlemde mitral kapağın lateral kenarına örneklem hacmi yerleştirilerek PW doku doppler görüntüleme ile diyastolde e' dalgası hızı ölçüldü. Mitral E dalga hızının lateral e' (Em) hızına oranından E/Em hesaplandı.

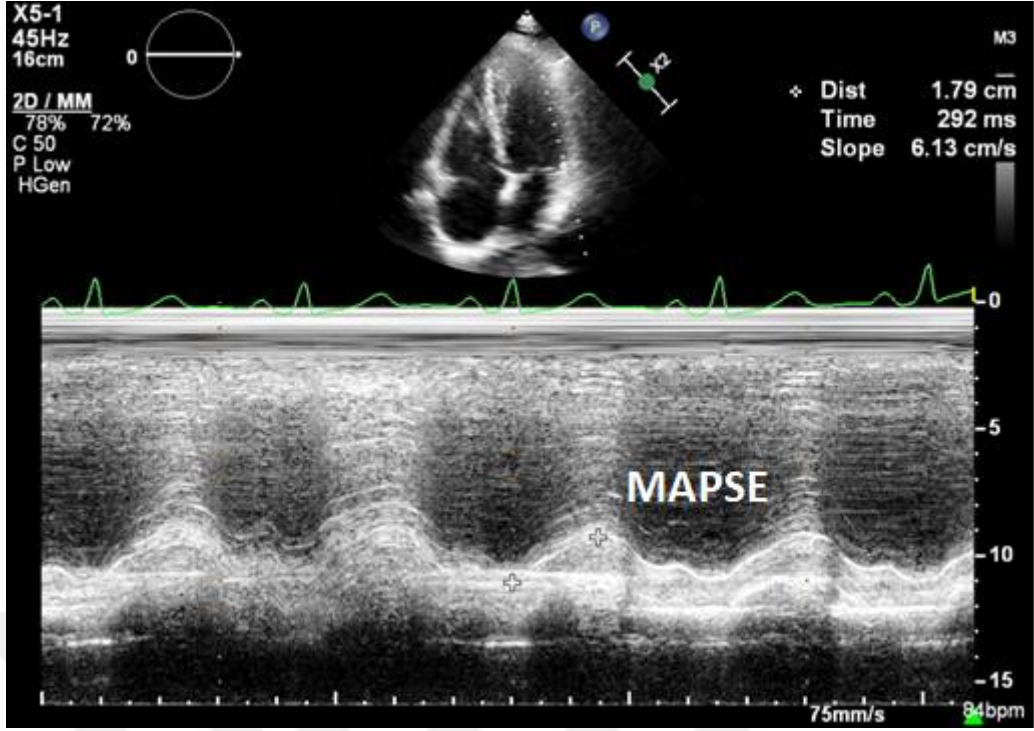
Apikal dört boşluk kesitlerden doku doppler incelemeyle örnek hacim lateral, septal ve inferior duvar mitral anülüse yerleştirilerek pik sistolik mitral anüler velosite (Sm), erken diyastolik mitral anüler velosite (Em), geç diyastolik mitral anüler velosite (Am) zamanları 5-10 kardiyak siklusta ölçülerek ortalamaları alındı.

MAPSE ölçümleri, apikal dört boşluk görüntülerden M-Mod yöntemi ile alındı. M-çizgisi medial ve lateral anulus içinden yerleştirildi ve anülüsün hareketinin kolay tanımlanması için doku-kan sınırını içerdi. Hareketin oluşu, QRS kompleksinin ucunda ölçülen, halkanın uç-diyastolik pozisyonu olarak tanımlandı. Pik, maksimum sistolik gezi noktası olarak tanımlandı.

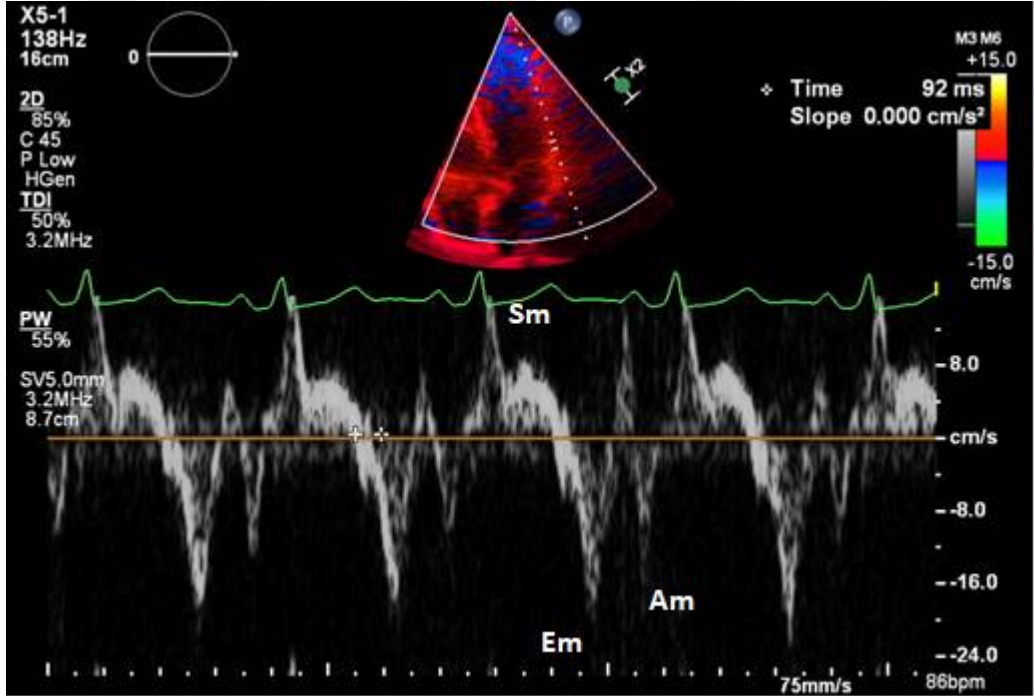
Strain ölçümleri ve diğer ölçümlerde referans olarak JASE'nin önerileri dikkate alındı.



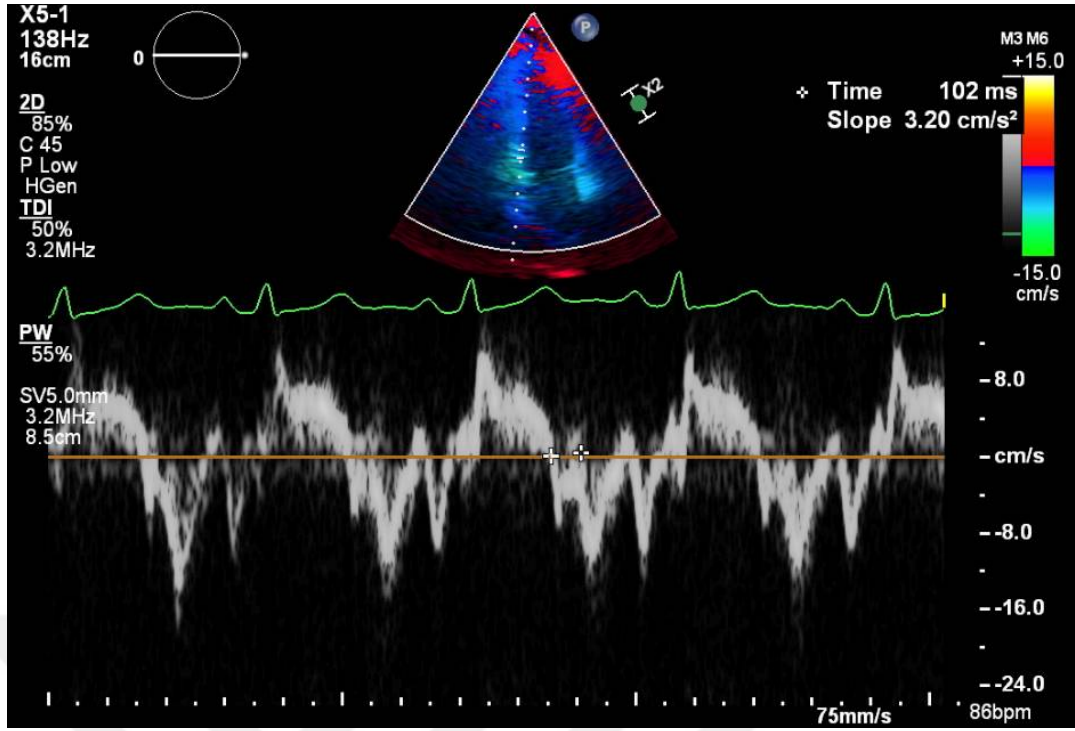
Şekil 3.1. Mitral kapak üzerinden E ve A dalgaları



Şekil 3.2. MAPSE ölçümü



Şekil 3.3. Lateral duvar Sm, Em, Am ölçümleri



Şekil 3.4. İinferior duvar İVRZ ölçümü

### 3.3 İstatistiksel Analiz

Çalışmaya alınan hasta verileri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 22.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Çalışmada kontrol ve hasta gruplarında sosyodemografik, klinik ve ultrasonografik verilerin dağılımının normalliği ve varyansın homojenliği Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren veriler ortalama ve standart sapma ile; normal dağılım göstermeyen veriler ise ortanca ve interquartil range (IQR) değerleriyle gösterilmiştir. Kategorik veriler sıklık ve yüzde ile ifade edilmiş ve ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenler için ikili karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t-testi; normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki sayısal değişkenin arasındaki ilişkinin analizi için normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson korelasyon analizi; normal dağılım göstermeyen değişkenler için Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Çölyak hastalığı varlığı ile bağımsız ilişkili faktörlerin belirlenebilmesi amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli binomial regresyon analizleri kullanılmıştır. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde yüzde doksan beşlik güven aralığında çalışılmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışma Grubunun Bazal Sosyodemografik, Klinik ve Biyokimyasal Özellikleri

Çalışma grubunun bazal sosyodemografik ve klinik özellikleri Tablo 1’de gösterilmektedir. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi’ne başvuran ve çalışmaya dahil edilme ve çıkarılma kriterlerini sağlayan toplam 120 gönüllü alınmıştır. 120 kişiden 60’ı çölyak hastalığı tanısı almış bireylerden oluşmuş (35,00 [18,00] yaş, %33,3 erkek) ve bunlar hasta grubunu oluşturmuştur. Diğer 60 kişi ise dışlama kriterlerine uyan ve bilinen çölyak hastalığı olmayan kişilerdir ve kontrol grubunu (37,50 [12,00] yaş, %33,3 erkek) oluşturmuştur.

Hasta grubu ve kontrol grubu arasında bazal sosyodemografik ve klinik özellikler açısından yapılan karşılaştırmada; gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) ve sistolik kan basınçları, istirahat kalp hızı, koroner arter hastalığı, aile öyküsü ve hipertansiyon varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Buna karşın; diyastolik kan basıncı ( $p=0.012$ ) ve ilaç kullanma oranı ( $p=0.009$ ) hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Sigara kullanma oranı ise kontrol grubunda hasta grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p=0.015$ ).

Çalışma grubunun bazal hematolojik ve biyokimyasal özellikleri Tablo 2’de gösterilmektedir. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında bazal hematolojik özellikler açısından yapılan karşılaştırmada; gruplar arasında beyaz küre, nötrofil, lenfosit sayıları ve hemoglobin düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Buna karşın; platelet sayısı hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek olarak bulunmuştur ( $p=0.008$ ). Hasta ve kontrol grupları nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranı açısından da karşılaştırılmış ve nötrofil/lenfosit oranı açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken; platelet/lenfosit oranının hasta grubunda anlamlı biçimde yüksek olduğu görülmüştür ( $p=0.023$ ).

Hasta ve kontrol gruplarının bazal biyokimyasal özellikleri karşılaştırıldığında; iki grup arasında kolesterol düzeyleri, kreatinin düzeyleri ve elektrolit seviyeleri benzer olarak bulunmuştur. Bunlara ek olarak; kan ferritin, 25-OH vitamin D ve tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeyleri açısından da iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.



**Tablo 4.1.** Kontrol ve hasta gruplarının bazal sosyodemografik ve klinik özellikleri (n=120). ADE anjiyotensin dönüştürücü enzim, ARB anjiyotensin-II reseptör blokörü, KB kan basıncı, VKİ vücut kitle indeksi. \* p değeri < 0.05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

Değişkenler	Hasta (n= 60)	Kontrol (n= 60)	p Değeri
Yaş, yıl	35.00 (18.00)	37.50 (12.00)	0.896
Cinsiyet: erkek, n (%)	20 (33.3)	20 (33.3)	1.000
VKİ, kg/m <sup>2</sup>	23.15 (5.0)	24.90 (6.1)	0.265
Sistolik KB, mmHg	105.00 (14.00)	100.00 (15.00)	0.197
Diyastolik KB, mmHg	70.00 (20.00)	70.00 (10.00)	0.012*
Kalp hızı, /dk	76.50 (16.00)	73.50 (9.00)	0.124
Koroner arter hastalığı, n (%)	0	0	NA
Hipertansiyon, n (%)	7 (11.7)	2 (3.3)	0.163
Sigara, n (%)			0.015*
Kullanmıyor	49 (81.7)	36 (60.0)	
Kullanıyor	11 (18.3)	24 (40.0)	
Diabetes mellitus, n (%)	1 (1.7)	0	1.000
Aile öyküsü, n (%)	14 (23.3)	21 (35.0)	0.228
Hiperlipidemi, n (%)	1 (1.7)	1 (1.7)	1.000
Alkol kullanımı, n (%)	1 (1.7)	0	1.000
Diğer komorbiditeler, n (%)	21 (35.0)	11 (18.3)	0.062
İlaç kullanımı, n (%)	25 (41.7)	11 (18.3)	0.009*
Asetilsalisilik asit, n (%)	2 (3.3)	0	1.000
ACE inhibitörü/ ARB, n (%)	6 (10.0)	1 (1.7)	0.400
Beta blokör, n (%)	3 (5.0)	3 (5.0)	0.343
Kalsiyum kanal blokörü, n (%)	4 (6.7)	0	0.290
Diüretik, n (%)	3 (5.0)	0	0.538
Statin, n (%)	1 (1.7)	0	1.000
Diğer ilaçlar, n (%)	23 (38.3)	11 (18.3)	1.000

**Tablo 4.2.** Kontrol ve hasta gruplarının bazal hematolojik ve biyokimyasal özellikleri (n=120). HDL yüksek- dansiteli lipoprotein, LDL düşük- dansiteli lipoprotein, TSH tiroid stimüle edici hormon.\* p değeri< 0.05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

Değişkenler	Hasta (n= 60)	Kontrol (n= 60)	p Değeri
Beyaz küre sayısı, x10 <sup>3</sup> /µL	7.33± 1.85	6.94±1.75	0.471
Nötrofil sayısı, x10 <sup>3</sup> /µL	4.30± 1.37	4.16±1.36	0.365
Lenfosit sayısı, x10 <sup>3</sup> /µL	2.23 (0.67)	2.03 (0.73)	0.937
Hemoglobin, g/dl	13.55 (2.10)	13.30 (1.27)	0.690
Platelet sayısı, x10 <sup>3</sup> /µL	272.50 (117.50)	258.00 (55.00)	0.008*
Kan üre nitrojeni, mg/dl	1.65 (1.51)	1.73 (1.82)	0.761
Kreatinin, mg/dl	0.73 (0.13)	0.70 (0.10)	0.057
Sodyum, mEq/l	139.00 (3.00)	139.00 (2.00)	0.917
Potasyum, mEq/l	4.40 (0.40)	4.50 (0.27)	0.247
Total kolesterol, mg/dl	178.00 (66.00)	187.50 (32.25)	0.341
Trigliserit, mg/dl	104.00 (118.00)	121.00 (71.25)	0.159
HDL- kolesterol, mg/dl	47.15 (22.38)	53.45 (9.27)	0.375
LDL- kolesterol, mg/dl	111.42± 32.77	109.98± 20.35	0.687
Ferritin, ng/ml	22.80 (31.60)	18.60 (25.07)	0.400
25-OH vitamin D, ng/ml	14.98 (14.29)	17.70 (15.38)	0.829
TSH, mIU/l	1.64 (1.54)	1.62 (1.36)	0.761
Nötrofil/Lenfosit Oranı	1.80 (0.77)	1.79 (1.17)	0.423
Platelet/Lenfosit Oranı	130.00 (45.18)	110.30 (51.70)	0.023*

#### 4.2. Çalışma Grubunun Ekokardiyografik Özellikleri

Çalışma grubunun ekokardiyografik özellikleri Tablo 3'te gösterilmektedir. Hasta ve kontrol grupları ekokardiyografik özellikler açısından karşılaştırıldığında; gruplar arasında sol ventrikül diyastol sonu çapı (DSC), sistol sonu çapı (SSÇ), diyastol sonu hacmi, sistol sonu hacmi ve Simpson yöntemi ile ölçülen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. İnterventriküler septum ve arka duvar kalınlıkları ile sol atriyum çapları da iki grup arasında benzer olarak bulunmuştur. Benzer şekilde; sağ ventrikül çıkım yolu çapları ve sistolik pulmoner arter basınçları da iki grup arasında benzer olarak ölçülmüştür. Hasta ve kontrol grupları arasında kalp kapak fonksiyonları açısından da anlamlı farklılık saptanmamıştır.

**Tablo 4. 3.** Kontrol ve hasta gruplarının ekokardiyografik özellikleri (n=120). AAZ A akselerasyon zamanı, ADZ A deselerasyon zamanı, DSC diyastol sonu çapı, EAZ E akselerasyon zamanı, EDZ E deselerasyon zamanı, EZ ejeksiyon zamanı, GLS global longitudinal strain, İVKZ izovolumik kontraksiyon zamanı, İVRZ izovolumik relaksasyon zamanı, İVS interventriküler septum, LV sol ventrikül, LVEF sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, MAPSE mitral anüler plan sistolik yer değiştirme, RVOT sağ ventrikül çıkım yolu, SPAB sistolik pulmoner arter basıncı, SSC sistol sonu çapı.

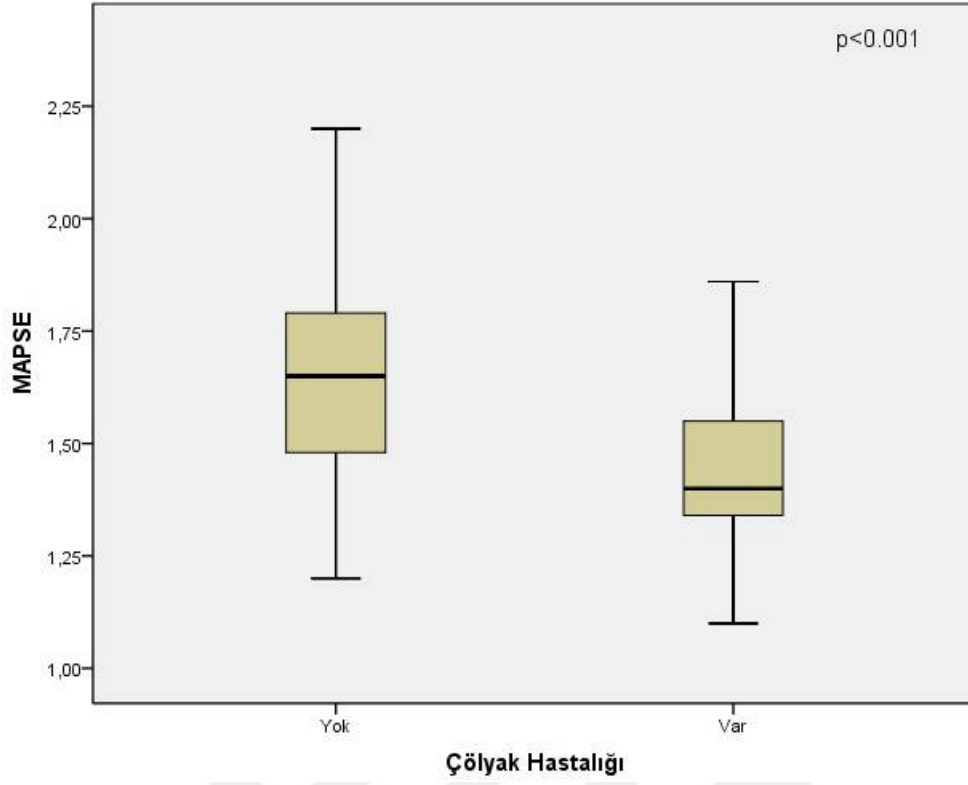
\* p değeri < 0.05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

Değişkenler	Hasta (n= 60)	Kontrol (n= 60)	p Değeri
DSC, cm	4.37± 0.44	4.36± 0.43	0.925
SSC, cm	2.75 (0.50)	2.70 (0.40)	0.114
İVS kalınlığı, cm	0.85 (0.15)	0.90 (0.20)	0.165
Arka duvar kalınlığı, cm	0.90 (0.20)	0.90 (0.15)	0.286
Sol atriyum çapı, cm	3.00 (0.61)	2.98 (0.48)	0.770
Aortik anülüs, cm	2.00 (0.30)	2.00 (0.30)	0.779
Ana pulmoner arter çapı, cm	1.60 (0.40)	1.60 (0.35)	0.106
RVOT çapı, cm	2.00 (0.50)	2.00 (0.39)	0.786
Aortik zirve akım hızı, m/s	1.28 (0.20)	1.34 (0.33)	0.353
SPAB, mmHg	23.00 (7.00)	24.50 (6.00)	0.107
Mitral E, m/s	0.78± 0.16	0.80± 0.15	0.450
Mitral EAZ, ms	102.58± 21.24	107.22± 19.64	0.217
Mitral EDZ, ms	144.00 (39.00)	151.00 (44.25)	0.252
Mitral A, m/s	1.40 (0.21)	1.65 (0.32)	0.189
Mitral AAZ, ms	74.00 (29.75)	94.00 (17.00)	<0.001*
Mitral ADZ, ms	81.00 (21.50)	85.00 (25.00)	0.160
LV diyastol sonu hacmi, ml	64.15 (19.48)	60.45 (18.30)	0.367
LV sistol sonu hacmi, ml	23.50 (8.55)	21.60 (7.10)	0.197
Simpson LVEF, %	63.00 (4.38)	63.95 (4.35)	0.125
MAPSE, mm	1.48±0.16	1.60± 0.21	<0.001*
Diyastolik duvar stresi, kPa	0.34 (0.12)	0.34 (0.10)	0.929
Lateral Sm, m/s	7.75 (1.88)	8.05 (1.88)	0.261
Lateral Em, m/s	14.50 (4.45)	17.05 (5.45)	<0.001*
Lateral Am, m/s	8.50 (2.83)	7.90 (1.95)	0.3
Lateral İVKZ, ms	77.00 (31.00)	85.00 (22.00)	0.689
Lateral EZ, ms	268.00 (45.25)	271.00 (27.00)	0.272
Lateral İVRZ, ms	88.00 (20.00)	88.00 (18.00)	0.835
Lateral E/Em	5.55 (2.00)	4.70 (1.60)	<0.001*
Septal Sm, m/s	7.15± 0.84	7.11± 1.00	0.802
Septal Em, m/s	10.80 (3.13)	11.05 (2.90)	0.443
Septal Am, m/s	8.55 (3.80)	8.35 (2.88)	0.263
Septal İVKZ, ms	81.00 (18.00)	77.00 (18.00)	0.137
Septal EZ, ms	262.67±32.37	264.70± 20.11	0.680
Septal İVRZ, ms	88.00 (27.25)	97.00 (20.25)	0.006*

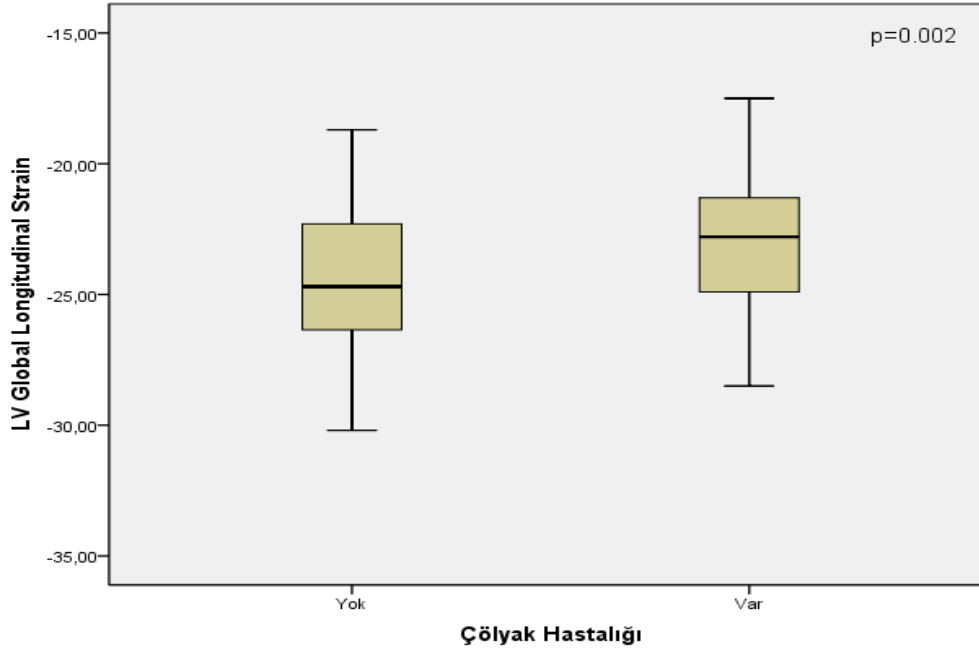
Septal E/Em	7.20 (2.65)	7.00 (1.97)	0.694
Inferior Sm, m/s	8.20 (1.32)	8.35 (1.90)	0.767
Inferior Em, m/s	13.60 (7.38)	15.20 (7.23)	0.8
Inferior Am, m/s	10.45 (4.05)	9.10 (4.00)	0.31
Inferior İVKZ, ms	81.00 (18.00)	81.00 (18.00)	0.817
Inferior EZ, ms	266.00 (37.25)	266.00 (31.00)	0.627
Inferior İVRZ, ms	92.00 (34.25)	93.50 (27.00)	0.388
Inferior E/Em	5.78 (2.27)	5.37 (2.54)	0.257
LV GLS, %	-23.15± 2.44	-24.67± 2.84	0.002*
Pulmoner yetmezlik, n (%)			0.582
Yok	54 (90.0)	51 (85.0)	
Hafif	6 (10.0)	9 (15.0)	
Aortik yetmezlik, n (%)			0.619
Yok	57 (95.0)	59 (98.3)	
Hafif	3 (5.0)	1 (1.7)	
Triküspit yetmezliği, n (%)			1.000
Hafif	59 (98.3)	60 (100.0)	
Ciddi	1 (0.7)	0	
Mitral yetmezlik, n (%)			0.662
Yok	45 (75.0)	48 (80.0)	
Hafif	15 (25.0)	12 (20.0)	

**Tablo 4. 3.** Kontrol ve hasta gruplarının ekokardiyografik özellikleri (n=120) (Devamı)

Buna karşılık; mitral anüler plan sistolik yer değiştirme (MAPSE) değeri kontrol grubunda, hasta grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olarak bulunmuştur ( $p<0.001$ ) (Şekil 1). Sol ventrikül global longitudinal strain (LV GLS) ölçümleri sonucunda da LV GLS değerlerinin kontrol grubunda hasta grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür ( $p=0.002$ ) (Şekil 2).

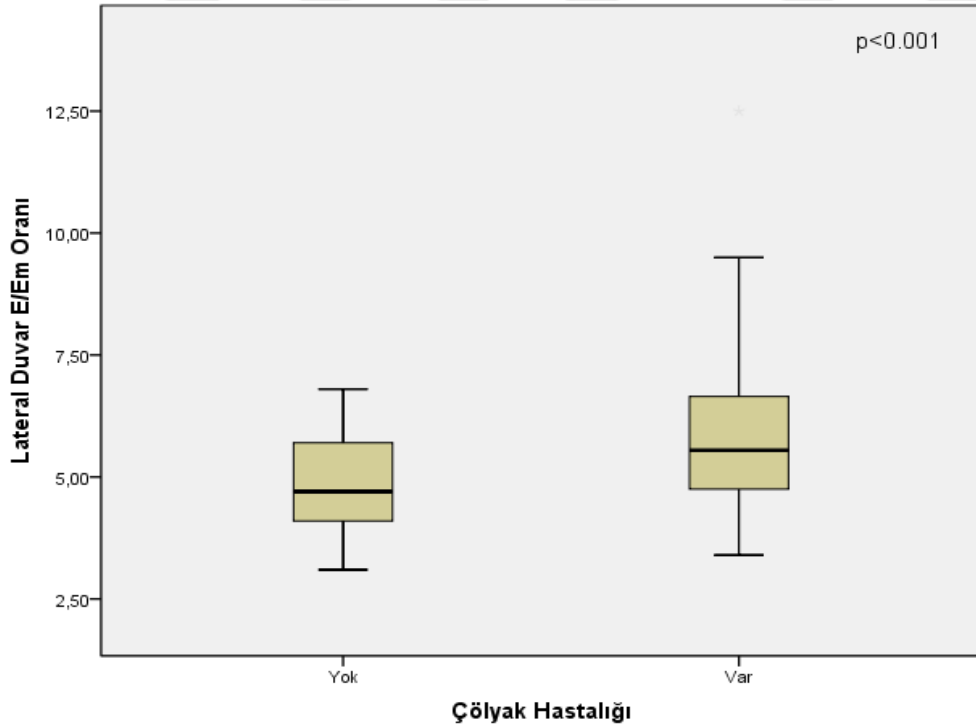


Şekil 4.1. MAPSE hasta grupta daha düşük bulunmuştur.



Şekil 4.2. LV GLS kontrol grubunda daha yüksek tespit edilmiştir.

Hasta ve kontrol grupları sol ventrikül diyastolik fonksiyonları açısından karşılaştırıldığında; mitral E ve A velositeleri ve diyastolik duvar stresi açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Buna karşılık mitral A akselerasyon zamanı kontrol grubunda, hasta grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha uzun olarak saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Çalışma grubunda sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla; lateral, septal ve inferior duvarlarda doku doppler yöntemi ile mitral anülüs hızları (Em, Am, Sm) ölçülerek bu ölçümler de hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılmıştır. Yapılan analizler sonucunda hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla lateral duvar Em velositesinin anlamlı biçimde düşük olduğu ( $p<0.001$ ) ve E/Em oranının ise anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulunmuştur ( $p<0.001$ ) (Şekil 3). Septal duvardan yapılan ölçümlerde hasta ve kontrol grubu arasında sadece septal duvar İVRZ açısından anlamlı farklılık saptanmış olup; septal İVRZ hasta grubunda daha kısa olarak ölçülmüştür ( $p=0.006$ ). İnférieur duvardan yapılan ölçümlerde de sadece inferior duvar Am velositesi açısından farklılık saptanmıştır ve inferior Am velositesi hasta grubunda daha yüksek olarak bulunmuştur ( $p=0.031$ ). Ölçülen diğer diyastolik fonksiyon parametreleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.



Şekil 4.3. Lateral duvar E/Em oranı hasta grupta daha yüksek tespit edilmiştir.

### 4.3. Korelasyon Analizi Sonuçları

Hasta ve kontrol grupları arasında farklı bulunan ekokardiyografik parametrelerden LV GLS, MAPSE ve lateral duvar E/Em oranlarının bazal sosyodemografik ve klinik özellikler ile olan korelasyonu Tablo 4'te gösterilmektedir. Yapılan analizler sonucunda, LV GLS değerlerinin çalışma grubunda VKİ ( $p=0.025$ ), sistolik kan basıncı ( $p<0.001$ ), diyastolik kan basıncı ( $p=0.001$ ), istirahat kalp hızı ( $p=0.011$ ) ve sigara kullanım miktarı ( $p=0.016$ ) ile anlamlı negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Lateral duvar E/Em oranının ise sistolik ( $p=0.006$ ) ve diyastolik ( $p=0.006$ ) kan basınçları ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. MAPSE değerleri ile bazal sosyodemografik ve klinik özellikler arasında ise anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.

**Tablo 4.4.** LV GLS, MAPSE ve lateral duvar E/Em oranının bazal sosyodemografik ve klinik özellikler ile korelasyonu ( $n=120$ ). KB kan basıncı, LV GLS sol ventrikül global longitudinal strain, MAPSE mitral anüler plan sistolik yer değiştirme, VKİ vücut kitle indeksi.

\* p değeri < 0.05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

Değişkenler		LV GLS	MAPSE	Lateral E/Em
Yaş, yıl	r	-,175	-,051	,115
	p değeri	,056	,581	,210
VKİ, kg/m <sup>2</sup>	r	-,204	-,045	,162
	p değeri	,025*	,628	,076
Sistolik KB, mmHg	r	-,336	,013	,251
	p değeri	,000*	,886	,006*
Diyastolik KB, mmHg	r	-,304	-,138	,250
	p değeri	,001*	,133	,006*
İstirahat kalp hızı, /dk	r	-,232	-,123	-,030
	p değeri	,011*	,182	,748
Sigara kullanımı, paket/yıl	r	-,371	-,128	-,144
	p değeri	,016*	,418	,363

LV GLS, MAPSE ve lateral duvar E/Em oranlarının bazal hematolojik ve biyokimyasal özellikler ile olan korelasyonu Tablo 5'te gösterilmektedir. Yapılan analizler

sonucunda LV GLS değerlerinin çalışma grubunda hemoglobin ( $p=0.001$ ), duvar E/Em oranlarının bazal sosyodemografik ve klinik özellikler ile olan korelasyonu Tablo 5'te gösterilmektedir. Yapılan analizler sonucunda, LV GLS değerlerinin çalışma grubunda VKİ ( $p=0.025$ ), sistolik kan basıncı ( $p<0.001$ ), diyastolik kan basıncı ( $p=0.001$ ), istirahat kalp hızı ( $p=0.011$ ) ve sigara kullanım miktarı ( $p=0.016$ ) ile anlamlı negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Lateral duvar E/Em oranının ise sistolik ( $p=0.006$ ) ve diyastolik ( $p=0.006$ ) kan basınçları ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. MAPSE değerleri ile bazal sosyodemografik ve klinik özellikler arasında ise anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.

Yapılan analizler sonucunda LV GLS değerlerinin çalışma grubunda hemoglobin ( $p=0.001$ ), kreatinin ( $p=0.031$ ) ve ferritin ( $p=0.004$ ) düzeyleri ile anlamlı negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. LV GLS değerlerinin, platelet/lenfosit oranıyla ise anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür ( $p=0.013$ ). Lateral duvar E/Em oranının da kan potasyum düzeyi ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur ( $p=0.020$ ). MAPSE değerleri ile bazal hematolojik ve biyokimyasal özellikler arasında ise anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

LV GLS, MAPSE ve lateral duvar E/Em oranlarının ekokardiyografik özellikler ile olan korelasyonu Tablo 6'da gösterilmektedir.

Yapılan analizler sonucunda LV GLS değerlerinin çalışma grubunda Simpson yöntemi ile llen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ( $p=0.014$ ), aortik zirve akım hızı ( $p=0.008$ ), mitral E velositesi ( $p<0.001$ ) ve MAPSE ( $p=0.001$ ) değerleri ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Buna karşılık; LV GLS değerlerinin sol ventrikül SSC ( $p=0.007$ ), sistol sonu hacmi ( $p=0.033$ ) ve arka duvar kalınlığı ( $p=0.022$ ) ile ise anlamlı negatif korelasyon gösterdiği görülmüştür. LV GLS değerlerinin doku doppler parametreleri ile korelasyonuna bakıldığında da; LV GLS değerleri ile lateral Em ( $p<0.001$ ), septal Em ( $p=0.001$ ), inferior Em ( $p<0.001$ ) velositeleri ve lateral ( $p=0.038$ ), septal ( $p<0.001$ ), inferior ( $p=0.001$ ) duvar ejeksiyon zamanları arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. Diğer taraftan; LV GLS değerleri ile inferior duvar E/Em oranları arasında ise anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ( $p=0.010$ ).



**Tablo 4.5.** LV GLS, MAPSE ve lateral duvar E/Em oranının bazal hematolojik ve biyokimyasal özellikler ile korelasyonu (n=120).HDL yüksek- dansiteli lipoprotein, LDL düşük- dansiteli lipoprotein, TSH tiroid stimüle edici hormon.

\* p değeri< 0.05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

Değişkenler		LV GLS	MAPSE	Lateral E/Em
Beyaz küre sayısı, x10 <sup>3</sup> /µL	r	-,161	,062	-,124
	p değeri	,079	,501	,177
Nötrofil sayısı, x10 <sup>3</sup> /µL	r	-,082	,118	-,112
	p değeri	,370	,199	,224
Lenfosit sayısı, x10 <sup>3</sup> /µL	r	-,174	-,073	-,029
	p değeri	,058	,431	,752
Hemoglobin, g/dl	r	-,298	-,023	,117
	p değeri	,001*	,804	,204
Platelet sayısı, x10 <sup>3</sup> /µL	r	,114	-,126	-,034
	p değeri	,214	,171	,714
Kan üre nitrojeni, mg/dl	r	,100	-,092	,012
	p değeri	,280	,324	,901
Kreatinin, mg/dl	r	-,197	,019	-,106
	p değeri	,031*	,834	,248
Sodyum, mEq/l	r	-,040	-,046	,025
	p değeri	,665	,617	,784
Potasyum, mEq/l	r	,043	-,048	,212
	p değeri	,643	,600	,020*
Total kolesterol, mg/dl	r	-,182	-,053	,142
	p değeri	,056	,578	,137
Trigliserit, mg/dl	r	-,065	,162	,082
	p değeri	,500	,090	,394
HDL- kolesterol, mg/dl	r	-,012	-,075	-,094
	p değeri	,902	,439	,326
LDL- kolesterol, mg/dl	r	-,091	-,076	,138
	p değeri	,346	,428	,150
Ferritin, ng/ml	r	-,273	-,083	,028
	p değeri	,004*	,394	,773
25-OH-Vitamin D, ng/ml	r	-,175	-,165	-,027
	p değeri	,126	,149	,816
TSH, mIU/l	r	,100	-,092	,012
	p değeri	,280	,324	,901
Nötrofil/lenfosit oranı	r	-,015	,105	-,043
	p değeri	,873	,254	,640
Platelet/lenfosit oranı	r	,226	-,054	,055
	p değeri	,013*	,555	,550

MAPSE değerleri ile yapılan analizlerde; MAPSE değerlerinin mitral E velositesi ( $p=0.017$ ), lateral duvar Sm ( $p<0.001$ ) ve Em ( $<0.001$ ) velositeleri, septal duvar Sm velositesi ( $p=0.015$ ) ve inferior duvar Sm velositesi ( $p=0.042$ ) ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bunlara ek olarak MAPSE değerleri ile lateral duvar ( $p=0.008$ ) ve inferior duvar ( $p=0.029$ ) ejeksiyon zamanları arasında da anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Diğer taraftan MAPSE değerleri ile lateral duvar E/Em oranı arasında ise anlamlı negatif bir korelasyon olduğu gorlmştr ( $p=0.004$ ).

Lateral duvar E/Em oranı ile yapılan analizlerde; lateral duvar E/Em oranının mitral E ( $p<0.001$ ) ve A ( $p=0.005$ ) velositeleri, septal duvar E/Em oranı ( $p<0.001$ ) ve inferior duvar E/Em oranı ( $p<0.001$ ) ile anlamlı pozitif korelasyon gosterdiği saptanmıştır. Buna karşılık; lateral duvar E/Em oranı ile lateral duvar Em velositesi ( $p<0.001$ ), septal duvar Em velositesi ( $p=0.045$ ) ve inferior duvar Em velositesi ( $p=0.004$ ) arasında ise anlamlı negatif korelasyon bulunduğu gorlmştr.

**Tablo 4.6.** LV GLS, MAPSE ve lateral duvar E/Em oranının ekokardiyografik özellikler ile korelasyonu (n=120). \* p değeri< 0.05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

Değişkenler		LV GLS	MAPSE	Lateral E/Em
DŞÇ, cm	r	-,159	,102	-,088
	p değeri	0,83	,268	,341
SSÇ, cm	r	-,243	-,036	,029
	p değeri	,007*	,693	,750
İVS, cm	r	-,139	,085	,149
	p değeri	,129	,355	,104
Arka duvar kalınlığı, cm	r	-,209	-,020	,166
	p değeri	,022*	,826	,071
Sol atriyum çapı, cm	r	-,070	,062	,083
	p değeri	,451	,503	,366
Aortik anülüs, cm	r	-,286	,099	-,048
	p değeri	,002*	,281	,606
Ana pulmoner arter çapı, cm	r	-,022	-,082	,036
	p değeri	,811	,376	,693
RVOT çapı, cm	r	-,048	-,072	,099
	p değeri	,606	,433	,282
Aortik zirve akım hızı, m/s	r	,242	,157	,129
	p değeri	,008*	,086	,160
sPAB, mmHg	r	,089	,026	,052
	p değeri	,335	,781	,571
Mitral E, m/s	r	,340	,217	,329
	p değeri	,000*	,017*	,000*
Mitral EAZ, ms	r	,103	-,056	-,121
	p değeri	,265	,540	,190
Mitral EDZ, ms	r	-,142	,133	,039
	p değeri	,121	,147	,671
Mitral A, m/s	r	-,133	-,046	,257
	p değeri	,147	,617	,005*
Mitral AAZ, ms	r	,015	,173	-,202
	p değeri	,872	,059	,027*
Mitral ADZ, ms	r	-,073	,047	,048
	p değeri	,429	,609	,601
MAPSE, mm	r	,287	-	-,263
	p değeri	,001*	-	,004*
Diyastolik duvar stresi, kPa	r	,111	,146	-,113
	p değeri	,226	,111	,218
Lateral Sm, m/s	r	-,005	,316	-,114
	p değeri	,957	,000*	,000*
Lateral Em,m/s	r	,323	,388	-,620
	p değeri	,000*	,000*	,000*
Lateral Am, m/s	r	-,167	,147	,143
	p değeri	,068	,109	,119
Lateral İVKZ, ms	r	,146	-,033	,021
	p değeri	,113	,721	,817
Lateral EZ, ms	r	,190	,240	,018
	p değeri	,038*	,008*	,845
Lateral İVRZ, ms	r	-,042	-,158	-,027
	p değeri	,646	,084	,769
Lateral E/Em	r	-,061	-,263	-
	p değeri	,506	,004*	-
Septal Sm, m/s	r	,162	,221	,020
	p değeri	,911	,736	,827

Septal Em, m/s	r	,312	,112	-,183
	p değeri	,001*	,222	,045*
Septal Am, m/s	r	-,141	,133	,145
	p değeri	,124	,148	,115
Septal İVKZ, ms	r	-,152	-,123	,023
	p değeri	,098	,181	,801
Septal EZ, ms	r	,316	,151	,033
	p değeri	,000*	,099	,722
Septal İVRZ, ms	r	-,010	-,031	,020
	p değeri	,911	,736	,827
Septal E/Em	r	,003	,060	,506
	p değeri	,973	,516	,000*
İnferior Sm, m/s	r	,088	,186	-,102
	p değeri	,338	,042*	,266
İnferior Em, m/s	r	,451	,132	-,260
	p değeri	,000*	,150	,004*
İnferior Am, m/s	r	-,171	-,025	,170
	p değeri	,062	,789	,063
İnferior İVKZ, ms	r	,017	,014	-,081
	p değeri	,857	,880	,378
İnferior EZ, ms	r	,293	,200	-,022
	p değeri	,001*	,029*	,815
İnferior İVRZ, ms	r	-,040	-,097	,003
	p değeri	,668	,292	,977
İnferior E/Em	r	-,235	,004	,532
	p değeri	,010*	,964	,000*
Simpson LVEF, %	r	,223	,054	,123
	p değeri	,014*	,559	,182
LV diyastol sonu hacmi, ml	r	-,145	,094	-,029
	p değeri	,114	,305	,755
LV sistol sonu hacmi, ml	r	-,195	,075	-,064
	p değeri	,033*	,417	,490

**Tablo 4.6.** LV GLS, MAPSE ve lateral duvar E/Em oranının ekokardiyografik özellikler ile korelasyonu (n=120). \* p değeri < 0.05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.  
(Devamı)

#### 4.4. Regresyon Analizi Sonuçları

Çalışma grubunda çölyak hastalığı varlığının bağımsız ilişkili olduğu değişkenlerin belirlenebilmesi amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli binomial regresyon analizleri yapıldı (Tablo 7). Yapılan analizler sonucunda çalışma grubumuzda değerlendirilen değişkenlerden diyastolik kan basıncı ( $p=0.017$ ), simpson yöntemiyle ölçülen LVEF ( $p=0.012$ ), MAPSE ( $p<0.001$ ) ve kreatinin ( $p=0.007$ ) düzeylerinin çölyak hastalığı varlığı ile bağımsız ilişkili olduğu görülmüştür.

**Tablo 4.7.** Çalışma grubunda çölyak hastalığı varlığı ile bağımsız ilişkili değişkenleri saptamaya yönelik tek ve çok değişkenli binomial regresyon analizi sonuçları. KB kan basıncı, LVEF sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LV GLS sol ventrikül global longitudinal strain, MAPSE mitral anüler plan sistolik yer değiştirme. \* p değeri < 0.05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

Değişkenler	Tek Değişkenli Binomial Regresyon Analizi			Çok Değişkenli Binomial Regresyon Analizi		
	B± SE	OR (95% CI)	p value	B± SE	OR (95% CI)	p value
Sistolik KB, mmHg	0.024±0.014	1.025 (0.996-1.054)	0.088	0.000± 0.028	1.000 (0.947-1.056)	0.995
Diyastolik KB, mmHg	0.056± 0.023	1.057 (1.011-1.105)	0.014*	0.073± 0.030	1.075 (1.013-1.141)	0.017*
Sigara kullanımı	-0.540± 0.386	0.583 (0.274-1.241)	0.162	-0.737± 0.510	0.478 (0.176-1.299)	0.148
Simpson LVEF, %	-0.109± 0.059	0.897 (0.799-1.007)	0.066	-0.224± 0.089	0.799 (0.672-0.952)	0.012*
MAPSE, mm	-5.294±1.203	0.005 (0.000-0.053)	<0.001*	-5.961± 1.440	0.003 (0.000-0.043)	<0.001*
Lateral E/Em	0.418± 0.136	1.519 (1.165-1.981)	0.002*	0.226± 0.193	1.253 (0.859-1.829)	0.242
LV GLS	-0.220± 0.075	1.246 (1.076-1.443)	0.003*	-0.124±0.109	1.132 (0.913-1.402)	0.258
Kreatinin, mg/dl	-4.058± 1.896	0.017 (0.000-0.711)	0.032*	-7.103±2.622	0.001 (0.000-0.140)	0.007*
Trigliserit, mg/dl	-0.003± 0.003	0.997 (0.991-1.003)	0.309	-	-	-

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda çölyak hastaları ve kontrol grubunda demografik, biyokimyasal ve ekokardiyografik özellikler bakılmış, sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla kullanılan LV GLS, MAPSE, lateral E, lateral E/Em değerleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

Çölyak hastalığı genetik olarak yatkın kişilerde, diyetle gluten alımına bağlı olarak ortaya çıkan, otoimmün, inflamatuvar, sistemik bir hastalıktır (1) ve görülme yaşı sıklıkla 10-40 yaş arasındadır (3). İngilterede (149), Türkiyede (150) ve İsveçte (26) yapılan çalışmalarda; hastalığın kadınlarda, erkeklere kıyasla 2 ila 3 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca monozigot ikizlerde ve birinci derece akrabalarda görülme sıklığı artmaktadır (28). Çalışmamızda hasta grubumuzun yaş ortalaması 35'tir ve genel popülasyonla uyumludur. Çölyak hastalığına sahip bireylerin K:E oranı literatürle benzerlik göstermektedir ve 2:1 olarak bulunmuştur. Ayrıca alınan hastalardan ikisi monozigot ikizdir.

Çölyak hastalığında ortaya çıkan patolojilerden biri demir eksikliği anemisidir. Diyetle alınan demirin emilimi proksimal ince barsakta gerçekleşir. Çölyak hastalığında ince barsağın proksimal kısmı büyük oranda tutulur. Dolayısıyla çölyak hastalığında demir emilim bozukluğu sık karşımıza çıkan bir durumdur. Glutensiz diyet yapıldığında demir emilimindeki bozukluğun büyük oranda düzeldiği ve aneminin azaldığı izlenmiştir (151). Avrupa ve Amerikada yapılan çalışmalarda, aneminin, Çölyak hastalarında tek belirti olarak ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (152). Demir ve arkadaşlarının 104 çölyaklı hasta üzerinde yaptığı çalışmada anemi oranı %52,9 tespit edilmiştir (153). Yine Türkiyede yapılan başka bir çalışmada, klasik semptomları olan çölyak hastalarında anemi oranı %89 tespit edilmiştir (154). Aneminin, yüksek debi ve tekrarlayan kan transfüzyonlarına bağlı olarak demir yükünü artırması nedeniyle kardiyak fonksiyonları bozduğu, sol ventrikülde dilatasyon ve eksantrik hipertrofiye ve dolayısıyla kardiyomiyopatiye sebep olduğu bilinmektedir (157). Kardiyomiyopatiye sekonder, hastaların yaşam kaliteleri düşmekte ve hastaneye başvuruları artmaktadır. Çalışmamızda 11 hastada (%18) anemi tespit edilmiştir. Diğer çalışmalara oranla anemi oranının düşük olmasının sebebi hastaların glutensiz diyete

iyi uyum göstermelerine bağı olabilir. Her ne kadar diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında anemi oranı dūřuk olsa da, aneminin kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları üzerindeki negatif etkilerinden dolayı, bu oranın çalışmamızın sonuçlarını etkileyebileceği dūřünülebilir.

Buna ek olarak ölyak hastalığının otoimmün bir patoloji olduğu dūřünüldüđünde , sık görülen patolojilerden biri de tip 1 diyabetes mellitustur (156). Yapılan çalışmalarda tip 1 DM'nin kalp yetmezliği gelişmesinde risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Lind ve ark.nın tip 1 diyabetli hastalarda kalp yetmezliği gelişme riskini araştırdığı İsveç kökenli bir çalışmada kalp yetmezliği insidansını arttığı ve bunun glisemik kontrol ile ters orantılı olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada, kan basıncı, sigara kullanımı, BMI ve miyokardiyal enfarktüs gibi komorbiditeler için daha fazla ayarlama yapıldıktan sonra bile, glisemik kontrolü zayıf olan hastalarda kalp yetmezliği riskinin 4 kat fazla olduğu tespit edilmiştir (158). Rosengren ve ark. tarafından yapılan kayıt tabanlı başka bir çalışmada tip 1 diyabetli hastaların %3'ü, ortalama 7,9 yıl boyunca takip edilmiş ve kalp yetmezliği insidansı diyabetik kişilerde 1000'de 4 iken kontrol grubunda 1000'de 0,97 tespit edilmiş (159). Yaptığımız çalışmada 60 kişilik ölyak popülasyonunda %1,6 (n=1) tip 1 diyabetli hasta bulunmaktadır. Daha geniş popülasyonlu bir ölyak grubunda yapılacak olan bir çalışmada tip 1 diyabetli hasta sayısının artacağı ve buna bağı olarak kontrol grubuna oranla daha kötü sistolik ve diyastolik fonksiyonların elde edileceği dūřünülebilir.

Bu bilgilere ek olarak, ölyak hastalığıyla kalp yetmezliğinin patogenezindeki ortak yollardan en dikkat çekenin kronik inflamasyon olduğu görülmektedir. Kalp yetmezliği ve inflamasyon arasındaki ilişkiye ait ilk veriler, c-reaktif proteinin, konjestif kalp yetmezliğiyle pozitif korelasyon gösterdiğine dair olan çalışmayla bildirilmiştir (160). Yine bununla ilgili Levin ve ark.nın yaptığı başka bir çalışmada TNF-  $\alpha$  seviyesindeki artışla kalp yetmezliği görülmeleri arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (161). İlk olarak tümör hücreleri üzerinde inhibitör etki yapmasından dolayı adını alan bu faktör miyokardiyal hücrelerde de üretilmektedir ve miyokardiyal hücrelerin apoptozuna neden olduğu bilinmektedir (162). VEST çalışmasının bir analizinde, yüksek TNF-  $\alpha$  seviyelerinin NYHA'ya göre sınıflanmiş fonksiyonel evre ile doğrudan ilişkili olduğu ve en yüksek TNF-  $\alpha$  seviyelerinin kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur (163). Son verilere göre yeni başlangıçlı kalp yetmezliği hastalarında TNF-  $\alpha$  düzeyleri artmiş olmakla birlikte, bunun ileri derecede sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında bozulmaya sebep olduğu görülmüştür (164). TNF-  $\alpha$ 'nın etkisi TNFR1 ve TNFR2 reseptörleri aracılığıyla

görülmektedir. Miyokard enfarktüsü olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, TNFR1'in, kalp yetmezliği ve ölüm için en güçlü bağımsız risk faktörü olduğu görülmüştür (165).

Ayrıca kronik inflamasyonun ateromatöz süreci tetiklemesi de miyokardiyal hasar oluşmasına sebep olan başka bir mekanizmadır. Endotel tüm damarların iç yüzeyini döşeyen epitel tabakadır ve buradan üretilen faktörlerin dengesi sayesinde hemostaz korunur. TNF, vasküler endotelyal disfonksiyonda ve ateromatik plağın ilerlemesinde temel mediatördür. Endotel hücrelerinde, proinflamatuvar aktivasyon yapar ve subendotel tabakaya yapışmayı ve monosit geçişini kolaylaştırır. Hiperkolesterolemi, oksidatif stres ve bozulmuş hemostazın olaya eşlik etmesiyle aterotromboz ve sonuç olarak damar tıkanıklığı ve miyokardiyal enfarktüs gelişmektedir (166, 167).

Çölyak hastalarında deamine gliadin, HLA DQ2 veya DQ8'e yüksek afinite ile bağlanır ve T lenfositlerinin aktivasyonuna neden olur. Aktive edilmiş CD<sup>+</sup> T lenfositleri ise yüksek miktarda TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinler salgılar. Çölyak hastalığında kardiyak hasarın oluşmasında bu salgılanan sitokinlerin endotel hasarına yol açarak ateroskleroza tetiklediği ve iskemik kalp hastalıkları ve kalp yetmezliğine sebep olduğu düşünülebilir.

Benzer şekilde kronik inflamasyonla giden Behçet hastalığı, romatoid artrit ve SLE gibi hastalıklarda da ateroskleroz, kalp yetmezliği, miyokardit, perikardit sıklığının normal popülasyona göre arttığı izlenmiştir (155,168,169,170). Bu hasta grubunda yapılan ekokardiyografilerde sol ventrikül disfonksiyonun bozulduğuna dair veriler mevcuttur. Demirelli ve arkadaşları tarafından 30 Behçet hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, mitral anülüs üzerinden alınan pulsed-doku doppler ve speckle tracking yöntemiyle sol ventrikül longitudinal strain ölçülmüş ve speckle tracking ekokardiyografinin Behçet hastalarında subklinik sol ventrikül disfonksiyonunu belirlemede kullanılabileceği gösterilmiştir (171). Romatoid artritli (RA) hastalarda ekokardiyografi fonksiyonlarının değerlendirildiği ve 59 RA hastasını içeren bir başka eko çalışmasında ise speckle tracking yöntemiyle global sağ ve sol ventrikül fonksiyonları ölçülmüş ve kontrol grubuna göre anlamlı düşük tespit edilmiştir (172). Romatoid artritli hastaları içeren bir başka çalışmada ise pulsed wave doppler ile diyastolik fonksiyonlar değerlendirilmiş ve E/A oranı hasta grubunda daha düşük çıkmıştır (173).



Çalışmamızda diyastolik fonksiyonlar açısından değerlendirildiğinde lateral e' ve lateral E/e' önceki çalışmalarla benzerlik göstermiş ve hasta grupta diyastolik fonksiyonun bir göstergesi olarak lateral e' kontrol gruba göre düşük (<0,001), lateral E/e' ise yüksek bulunmuştur (<0,001). Türkiye'de çölyak hastalarında eko değerlendirmesi ile ilgili yapılan bir çalışmada hasta grupta septal ve lateral Sm, Em, Em/Am kontrol gruba göre düşük, IVRZ ise yüksek tespit edilmiştir (187).

Kronik inflamasyon ile seyreden hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek için pulsed wave doku doppler ve speckle tracking ile ölçülen strain değerleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, son zamanlarda sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirmek için bu yöntemler kadar etkili, basit ölçüm yöntemleri de kullanılmaya başlanmıştır. Bu ölçüm yöntemlerinden biri olan ve çalışmamızda da kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı farklılık tespit ettiğimiz MAPSE ile ilgili Norveçte yapılan kapsamlı bir çalışmada; kalp hastalığı, hipertansiyon ve diyabet olmayan 1266 kişinin sol ventrikül fonksiyonları global longitudinal strain ve MAPSE ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmada MAPSE'nin global longitudinal strain ile korele olduğu ve sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir (174). Adel ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise iskemik ve dilate kardiyomyopati olan 170 (104 iskemik KMP, 66 dilate KMP) erkek hasta çalışmaya alınmış ve MAPSE'nin sol ventrikül disfonksiyonunu göstermede işlevsel olduğu gösterilmiştir. (175).

Yine başka bir çalışmada kardiyak amiloidoz hastası olan 41 kişi değerlendirilmiş, bu hastaların 9'u takiplerde ölmüştür. Hayatta kalan hastalar ve ölen hastaların ekokardiyografik değerleri karşılaştırıldığında, ölen grupta MAPSE ve global longitudinal strain düşük olarak bulunmuştur (176). Bundan başka, tip 2 diyabetliler (177) , obez hastalar (178), hipertrofik KMP hastaları (179) ve evre 3-5 kronik böbrek yetmezliği (180) olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda da MAPSE'nin sol ventrikül disfonksiyonunu göstermedeki öneminden bahsedilmiştir.

Çalışmamızda, çölyak hastalarında sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla modifiye Simpson AP4B EF, MAPSE, speckle tracking yöntemiyle global longitudinal strain değerlerini kontrol grubu ile karşılaştırdık. Benzer inflamatuvar ve kronik hastalıklar üzerinde yapılan daha önceki çalışmalarla paralel olarak MAPSE (p<0,01) ve GLS (0,002) değerlerinde anlamlı farklılık tespit ettik. Burdan yola

çıkarak, Simpson yöntemi ile bakılan EF değerleri normal olan ve kardiyak semptomları olmayan hastalarda, subklinik olarak miyokard hasarının olduğu ve bu durumun MAPSE ve GLS ile tespit edilebileceği düşünülebilir. Çalışmamızda rutinde kullanılmayan bir ölçüm yöntemi olan MAPSE'yi kullanmamızın nedeni, MAPSE'nin kolay uygulanabilir ve deneyim gerektirmeyen bir ölçüm yöntemi olmasıdır. Bilindiği gibi spackle tracking yöntemi ile GLS bakılması ekokardiyogi uyuglayıcısı için tecrübe gerektirmektedir. Ayrıca bu yöntem her eko cihazında yazılım olarak yüklü değildir. MAPSE ise M-mod gibi temel eko ölçüm yöntemi ile bakılabildiğinden herkes tarafından yapılabilir.

#### Kısıtlılıklar

Çalışmamızda inflamatuvar bir belirteç olan ve çölyak ve kalp hastalıkları patogenezinde ortak rol oynadığı düşünülen TNF- $\alpha$  düzeylerini ölçemediğimizden, çalışmamızın sonuçlarının inflamatuvar süreçlerden etkilenip etkilenmediğini değerlendiremedik. Ayrıca hasta popülasyonumuzda diyabet, romatolojik hastalıklar gibi kardiyak fonksiyonları etkileyebilecek ek hastalıkları olan hastaların sayısı yetersizdi. Hasta popülasyonu artarsa bu hastaların da sayısının artacağı ve sonuçların etkilenebileceği düşünülebilir. Hastalara klinik ve kardiyovasküler olay açısından takip yapılmaması ve diyetle uyan hastalarla diyet uyumsuzluğu olan hastalar arasında ekokardiyografik olarak farkın belirlenememesi yine çalışmamızın kısıtlılıkları arasında değerlendirilebilir.

## 6. SONUÇ

Erken dönem başlangıçlı ve toplumsal sağlık yükü açısından önemli bir popülasyon olan çölyak hastalarında, subklinik miyokard disfonksiyonunu öngördüren, kolay bir ekokardiyografik parametrenin biliniyor olması, prognostik, önleyici ve tedavi edici yaklaşımlar açısından yol gösterici olabilir.

## 7. KAYNAKLAR

- 1) Chou R, Blazina I, Bougatsos C, Mackey K, Grusing S, Selph S. Rockville. Screening for Celiac Disease: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017 Mar.
- 2) Demirçeken FG. Gluten Enteropatisi (Çölyak Hastalığı): Klasik Bir Öykü ve Güncel Gelişmeler. Turk J Gastroenterol 2003; 14 (Suppl): 18. 17.
- 3) Farrell RJ, Kelly CP. Celiac Sprue. N Engl J Med 2002; 346: 180-8.
- 4) Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue and refractory sprue. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease 7th Edition. 2002; 1817-42.
- 5) Dicke WK. Coeliakie [thesis]. Utrecht (the Netherlands): University of Utrecht:1950.
- 6) Paulley L. Observations on the aethiology of idiopathic steatorrhea. BMJ 1954; 2: 1318.
- 7) Rubin CE, Branborg LL, Phelps PC, et al. Apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. Gastroenterology 1960;38:28-49.
- 8) MacDonald WC, Dobbins IWO, Rubin CE. Studies of the familial nature of celiac sprue using biopsy of the small intestine. N Engl J Med 1965;272:448-56.
- 9) Ferguson A, MacDonald TT, McClure JP, et al. Cell-mediated immunity to gliadin within the small-intestinal mucosa in coeliac disease. Lancet 1975;1:895-7.
- 10) Howell MD, Austin RK, Kelleher D, et al. An HLA-D region restriction fragment length polymorphism associated with celiac disease. J Exp Med 1986;164:333-8
- 11) Marsh MN. Mucosal Pathology in Gluten Sensitivity. In: Marsh MN, editor. Coeliac Disease Oxford: Blackwell Scientific publications; 1992: 136-91.
- 12) Dieterich, W., Ehnis, T., Bauer, M., Donner, P., Volta, U., Riecken, E.O. et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. Nature Medicine 1997; 797-801.
- 13) Molberg, O., McAdam, S.N., Korner, R., Quarsten, H., Kristiansen, C., Madsen, L. et al Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. Nature Medicine 1998; 713-717.
- 14) Armstrong WF, Ryan T. Feigenbaum's Echocardiography. 7th edition. Lippincott Williams and Wilkins; 2011.
- 15) Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr 2016; 29:277.
- 16) Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, Ilonen J, Laurila K, Dahlbom I, Hansson T, Höpfl P, Knip M. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. N Engl J Med. 2003 Jun 19;348(25):2517-24.
- 17) Korponay-Szabo I R, Kovacs JB, Czinner A, et al. High prevalence of silent celiac disease in preschool children screened with IgA/IgG antiendomysium antibodies. J pediatr Gastroenterol Nutr 1999; 28: 26-30.
- 18) Working Group report of the first World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 35: 78-88.
- 19) Volta U, Bellentani S, Bianchi FB, et al. High prevalence of celiac disease in Italian general population. Dig Dis Sci 2001; 46: 1500-5. 17.

- 20) Cavell B, Stenhammar L, Ascher H, et al. Increasing incidence childhood celiac disease in Sweden. Results of national study. *Acta Paediatr* 1992; 81: 589-92. 18.
- 21) Weile B, Cavell B, Nivenius K, et al. Striking differences in the incidence of childhood celiac disease between Denmark and Sweden: A plausible explanation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21: 64-8.
- 22) Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardafı F, Aktafl E. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 689-91.
- 23) Tatar G, Elsurur R, Simsek H, et al. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population. *Dig Dis Sci* 2004;49:1479-84.
- 24) Dalgic B, Sari S, Basturk B, et al, Turkish Celiac Study Group. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1512-7.
- 25) Cummins AG, Roberts-Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the Asia- Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1347-1351.
- 26) Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, et al. The Swedish coeliac disease epidemic with a prevailing twofold higher risk in girls compared to boys may reflect gender specific risk factors. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 677-84.
- 27) Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at risk and not at risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 286-92. 43.
- 28) Hill I, Fasano A, Schwartz R, et al. The prevalence of celiac disease in at risk groups of children in the United States. *J Pediatr* 2000; 136: 86-90. 44.
- 29) Mustalahti K. Unusual manifestations of celiac disease. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 711-6.
- 30) Yönel O, Özdil S. Çölyak Hastalığı. *Güncel Gastroenteroloji* 2014; Sayı: 18/1
- 31) Trynka G, Wijmenga C, van Heel DA. A genetic perspective on coeliac disease. *Trends Mol Med* 2010; 16: 537-550
- 32) Romanos J, van Diemen CC, Nolte IM, Trynka G, Zhernakova A, Fu J, Bardella MT, Barisani D, McManus R, van Heel DA, Wijmenga C. Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 834-840, 840.e1-3
- 33) Dieli-Crimi R, Cénit MC, Núñez C. The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications. *J Autoimmun* 2015; 64: 26-41
- 34) Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med* 1989; 169: 345-350
- 35) Kuja-Halkola R, Lebwohl B, Halfvarson J, Wijmenga C, Magnusson PK, Ludvigsson JF. Heritability of non-HLA genetics in coeliac disease: a population-based study in 107 000 twins. *Gut* 2016; 65: 1793-1798
- 36) Dubois PC, Trynka G, Franke L, Hunt KA, Romanos J, Curtotti A et al. Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nat Genet* 2010; 42: 295-302
- 37) Wolters VM, Verbeek WH, Zhernakova A, Onland-Moret C, Schreurs MW, Monsuur AJ, Verduijn W, Wijmenga C, Mulder CJ. The MYO9B gene is a strong risk factor for developing refractory celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1399-1405, 1405.e1-2
- 38) Qiao SW, Sollid LM, Blumberg RS. Antigen presentation in celiac disease. *Curr Opin Immunol* 2009; 21: 111-117
- 39) Ráki M, Schjetne KW, Stamnaes J, Molberg Ø, Jahnsen FL, Issekutz TB, Bogen B, Sollid LM. Surface expression of transglutaminase 2 by dendritic cells and its potential role for uptake and presentation of gluten peptides to T cells. *Scand J Immunol* 2007; 65: 213-220
- 40) Branski D, Troncone R, Celiac disease: a reappraisal. *J Pediatr* 1998; 133: 181-7.

- 41) Neuhausen SL, Weizman Z, Camp NJ, et al. HLA DQA1DQB1 genotypes in Bedouin families with celiac disease. *Hum Immunol* 2002; 63: 502-7.
- 42) Salazar de Souza J, Ramos de Almeida JM, Monteiro MV, Magalhaes Ramalho P. Late onset coeliac disease in the monozygotic twin of a coeliac child. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1987; 76: 172-74.
- 43) Clot F, Babron MC. Genetic of celiac disease. *Mol Genet Metab* 2000; 71: 76-80.
- 44) King AL, Moodie SJ, Fraser JS, Curtis D, et al. CTLA4/CD28 gene region is associated with genetic susceptibility to coeliac disease in UK families. *J Med Genet* 2002; 39: 51-4.
- 45) Braun J, donner H, Siegmund T, et al. CTLA4 promotor variants in patients with Grave's disease and Hashimoto's thyroiditis. *Tissue Antigens* 1998; 51: 563-6.
- 46) du Pré MF, Sollid LM. T-cell and B-cell immunity in celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29: 413-423
- 47) Lionetti E, Catassi C. New Clues in Celiac Disease Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Treatment. *Int Rev Immunol* 2011;30:219-231.
- 48) Björck S, Lindehammer SR, Fex M, Agardh D. Serum cytokine pattern in young children with screening detected coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 2015; 179: 230-235
- 49) Troncone R, Jabri B. Coeliac disease and gluten sensitivity. *J Intern Med* 2011; 269: 582-590
- 50) Matthias T, Neidhöfer S, Pfeiffer S, Prager K, Reuter S, Gershwin ME. Novel trends in celiac disease. *Cell Mol Immunol* 2011; 8: 121-125
- 51) Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, Taki I, Norris JM, Erlich HA, Eisenbarth GS, Rewers M. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2333-2340
- 52) Silano M, Agostoni C, Guandalini S. Effect of the timing of gluten introduction on the development of celiac disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1939-1942
- 53) Sanz Y, De Pama G, Laparra M. Unraveling the ties between celiac disease and intestinal microbiota. *Int Rev Immunol* 2011; 30: 207-218
- 54) Elli L, Rossi V, Conte D, Ronchi A, Tomba C, Passoni M, Bardella MT, Roncoroni L, Guzzi G. Increased Mercury Levels in Patients with Celiac Disease following a Gluten-Free Regimen. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 953042
- 55) Lerner A, Matthias T. Possible association between celiac disease and bacterial transglutaminase in food processing: a hypothesis. *Nutr Rev* 2015; 73: 544-552
- 56) Vader W, Kooy Y, Van Veelen P, et al. The gluten response in children with celiac disease is directed toward multiple gliadin and glutenin peptides. *Gastroenterology* 2002;122:1729-37.
- 57) Ciclitira PJ, Ellis HJ. Investigation of cereal toxicity in coeliac disease. *Postgrad Med J* 1987;63:767-75.
- 58) Hayat M, Cairns A, Dixon MF, O'Mahony S. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal? *J Clin Pathol* 2002; 55: 393-394
- 59) Veress B, Franzén L, Bodin L, Borch K. Duodenal intraepithelial lymphocyte-count revisited. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 138-144
- 60) Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185-1194
- 61) Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992; 102: 330-354

- 62) Demirçeken FG. Gluten Enteropatisi (Çölyak Hastalığı): Klasik Bir Öykü ve Güncel Gelişmeler. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14 (Suppl): 18. 17.
- 63) Maki M, Lohi O. Celiac Disease. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4th ed. Ontario: B.C. Decker, 2004: 932-43.
- 64) Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 63651.
- 65) Fasano A, Catassi C. Coeliac disease in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 467-78
- 66) Maki M, Kakkonen K, Lahdeaho ML, et al. Changing pattern of childhood celiac disease in Finland. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 408-12.
- 67) Metha G, Taslaq S, Littreford S, et al. The changing face of the celiac disease. *Br J Hosp Med (Lond)* 2008; 69: 84-7.
- 68) Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005; 128 (4 Suppl 1): S74-8.
- 69) Jones S, D'Souza C, Haboubi NY. Patterns of clinical presentation of adult coeliac disease in a rural setting. *Nutr J* 2006; 5: 24.
- 70) Mukherjee R, Egbuna I, Brar P, et al. Celiac disease: similar presentations in the elderly and young adults. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 3147-53. Epub 2010.
- 71) Mustalahti K. Unusual manifestations of celiac disease. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 711-6.
- 72) Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, et al. The Swedish coeliac disease epidemic with a prevailing twofold higher risk in girls compared to boys may reflect gender specific risk factors. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 677-84.
- 73) Metha G, Taslaq S, Littreford S, et al. The changing face of the celiac disease. *Br J Hosp Med (Lond)* 2008; 69: 84-7.
- 74) Guandalini S. The influence of gluten: weaning recommendations for healthy children and children at risk for celiac disease. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. 2007; 60: 139-51; discussion 151-5.
- 75) Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child* 2006; 91: 39-43. Epub 2005.
- 76) Beaumont DM, Mian MS. Coeliac disease in old age: "A catch in the rye.". *Age Ageing* 1998;27:535-8. 47
- 77) Crowe SE. In the clinic. Celiac disease. *Ann Intern Med* 2011;154:ITC51-ITC5-15.
- 78) Karell K, Louka AS, Moodie SJ, et al; European Genetics Cluster on Celiac Disease. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1\*05-DQB1\*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 2003;64:469-77.
- 79) Kelly CP, Feighery CF, Gallagher RB, et al. Mucosal and systemic IgA anti-gliadin antibody in celiac disease. Contrasting patterns of response in serum, saliva, and intestinal secretions. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 743-48.
- 80) Gary D, Vogin MD. Gluten in pharmaceutical products. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2702-4.
- 81) Kaukinen K, Lindfors K, Collin P, Koskinen O, Maki M. Coeliac disease diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 1205-16.
- 82) Hill ID, Dirks MH, Liptak GS. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 1-19.

- 83) Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136-60.
- 84) Barbato M, Maiella G, Di Camillo C, Guida S, Valitutti F, Lastrucci G, et al. The anti-deamidated gliadin peptide antibodies unmask celiac disease in small children with chronic diarrhoea. *Dig Liver Dis* 2011;436:465-9.
- 85) Kurppa K, Collin P, Lindfors K, Maki M, Kaukinen K. Spontaneous negative seroconversion of endomysial antibodies does not exclude subsequent celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 576-9.
- 86) Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 1322-28.
- 87) Anderson RP, Henry MJ, Taylor R, Duncan EL, Danoy P, Costa MJ, et al. A novel serogenetic approach determines the community prevalence of celiac disease and informs improved diagnostic pathways. *BMC Med* 2013;11:188. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-11-188>
- 88) Farrell RJ, Kelly CP: Diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3237-3246.
- 89) Ciclitira PJ, King AL, Fraser JS. AGA technical review on Celiac Sprue. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2001; 120: 1526-40.
- 90) NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease. NIH Consens State Sci Statements. 2004; 21: 1-23.
- 91) Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909-11.
- 92) Bonamico M, Mariani P, Thanasi E, Ferri M, Nenna R, Tiberti C, et al. Patchy villous atrophy of the duodenum in childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38(June 1996):204-7.
- 93) Gary D, Vogin MD. Gluten in pharmaceutical products. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2702-4.
- 94) Catassi C, Fabiani E, Iacono G, et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2007;85:160-6.
- 95) Schmitz J. Lack of oats toxicity in coeliac disease. *BMJ* 1997;314:159-60.
- 96) Schmitz F, Herzig KH, Stüber E, et al. On the pathogenesis and clinical course of mesenteric lymph node cavitation and hypoplasia in coeliac disease. *Int J Colorectal Dis* 2002;17:192-8.
- 97) Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med* 2012;367:2419-26.
- 98) Demirçeken FG. Gluten Enteropatisi (Çölyak Hastalığı): Klasik Bir Öykü ve Güncel Gelişmeler. *Türk J Gastroenterol* 2003; 14 (Suppl): 18. 17.
- 99) Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut* 2010;59:547-57.
- 100) Hervonen K, Hakanen M, Kaukinen K, Collin P, Reunala T. First-degree relatives are frequently affected in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2002;37(1):51-5.
- 101) Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. Vol. 23, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2009. p. 633-8.
- 102) Anania C, De Luca E, De Castro G, Chiesa C, Pacifico L. Liver involvement in pediatric celiac disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5813-5822

- 103) Bardella MT, Vecchi M, Conte D, Del Ninno E, Fraquelli M, Pacchetti S, Minola E, Landoni M, Cesana BM, De Franchis R. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999; 29: 654-657
- 104) Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. *Hepatology* 2007; 46: 1650-1658
- 105) Kingham JG, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences. *Gut* [Internet]. 1998;42(1):120-2.
- 106) Floreani A, Betterle C, Baragiotta A, Martini S, Venturi C, Basso D, et al. Prevalence of coeliac disease in primary biliary cirrhosis and of antimitochondrial antibodies in adult coeliac disease patients in Italy. *Dig Liver Dis.* 2002;34(4):258-61.
- 107) Villalta D, Girolami D, Bidoli E, Bizzaro N, Tampona M, Liguori M, et al. High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected by anti-tissue transglutaminase autoantibodies. *J Clin Lab Anal.* 2005;19(1):6-10.
- 108) Volta U, Rodrigo L, Granito A, Petrolini N, Muratori P, Muratori L, et al. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(10):2609-13.
- 109) Nastasio S, Sciveres M, Riva S, Filippeschi IP, Vajro P, Maggiore G. Celiac disease associated autoimmune hepatitis in childhood: long-term response to treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2013;56(6):671-4.
- 110) Cadahía V, Rodrigo L, Fuentes D, Riestra S, de Francisco R, Fernández M. Celiac disease (CD), ulcerative colitis (UC), and primary sclerosing cholangitis (PSC) in one patient: a family study. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005;97(12):907-13.
- 111) Akirov A, Pinhas-Hamiel O. Co-occurrence of type 1 diabetes mellitus and celiac disease. *World J Diabetes* 2015; 6: 707-714
- 112) Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res* 2007; 5: 184-192
- 113) Bao F, Yu L, Babu S, Wang T, Hoffenberg EJ, Rewers M, Eisenbarth GS. One third of HLA DQ2 homozygous patients with type 1 diabetes express celiac disease-associated transglutaminase autoantibodies. *J Autoimmun* 1999; 13: 143-148
- 114) Stazi AV, Trinti B. Selenium status and over-expression of interleukin-15 in celiac disease and autoimmune thyroid diseases. *Ann Ist Super Sanita* 2010; 46: 389-399
- 115) O'Leary C, Walsh CH, Wieneke P, O'Regan P, Buckley B, O'Halloran DJ, et al. Coeliac disease and autoimmune Addison's disease: a clinical pitfall. *QJM.* 2002;95(2):79-82.
- 116) Iltanen S, Collin P, Korpela M, Holm K. Celiac Disease and Markers of Celiac Disease Latency in Patients With Primary Sjogren's Syndrome. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 1999;94(4):1042-6.
- 117) Bushara KO. Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128: S92-S97
- 118) Grossman G. Neurological complications of coeliac disease: what is the evidence? *Pract Neurol* 2008; 8: 77-89
- 119) Gobbi G. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. *Brain Dev* 2005; 27: 189-200
- 120) Gobbi G, Bouquet F, Greco L, et al. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. The Italian Working Group on Coeliac Disease and Epilepsy. *Lancet* 1992;340:439-43.
- 121) Ferroir JP, Fénelon G, Billy C, et al. Epilepsy, cerebral calcifications, and celiac disease. *Rev Neurol (Paris)* 1997;153:354-6.
- 122) Ludvigsson JF, Olsson T, Ekbom A, Montgomery SM. A population-based study of coeliac disease, neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(11):1317-27.



- 123) Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119:480–486.
- 124) Gajulapalli RD, Pattanshetty D. Coronary artery disease prevalence is higher among celiac disease patients. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:A115.
- 125) Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, et al. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation*. 2002;105:2611–2618.
- 126) Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2129–2138.
- 127) Dickey W, Kearney N. Overweight in celiac disease: prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2356–2359.
- 128) Peracchi M, Trovato C, Longhi M, et al. Tissue transglutaminase antibodies in patients with end-stage heart failure. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2850–2854.
- 129) Myrsky E, Kaukinen K, Syrjanen M, Korponay-Szabo IR, Maki M, Lindfors K. Coeliac disease-specific autoantibodies targeted against transglutaminase 2 disturb angiogenesis. *Clin Exp Immunol*. 2008;152:111–119.
- 130) Dickey W, Ward M, Whittle CR, et al. Homocysteine and related B-vitamin status in coeliac disease: effects of gluten exclusion and histological recovery. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43:682–688.
- 131) Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288:2015–2022.
- 132) Curione M, Barbato M, Viola F, et al. Idiopathic dilated cardiomyopathy associated with coeliac disease: the effect of gluten free diet on cardiac performance. *Digest Liver Dis*. 2002;34:867–871.
- 133) Emilsson L, Lebowitz B, Sundström J, Ludvigsson JF. Cardiovascular disease in patients with coeliac disease: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2015 Oct;47(10):847-52.
- 134) West J, Logan RF, Card TR, Smith C, Hubbard R. Risk of vascular disease in adults with diagnosed coeliac disease: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Jul 1;20(1):73-9.
- 135) Sari C, Ertem AG, Sari S, Efe TH, Keles T, Durmaz T, Ertem S, Bozkurt E. Impaired aortic function in patients with coeliac disease. *Kardiol Pol* 2015; 73: 1108-1113
- 136) Korkmaz H, Sozen M, Kebapcilar L. Increased arterial stiffness and its relationship with inflammation, insulin, and insulin resistance in celiac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 1193-1199
- 137) Ashrafi F, Darakhshandeh A, Heidarpour M, Tavakoli T, Najafian J. Pericardial effusion in celiac disease. *Int J Prev Med* 2014; 5: 356-359
- 138) Riccabona M, Rossipal E. [Pericardial effusion in celiac disease--an incidental finding?]. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112: 27-31
- 139) Namendys Silva SA, Posadas Calleja JG, Domínguez Cherit G. [Myocardial depression in a patient with celiac disease. A clinical case report and literature review]. *Rev Gastroenterol Mex* 2005; 70: 63-66
- 140) Mazurkiewicz L, Bilinska ZT, Witkowski A, Walczak E, Wagner T, Grzybowski J, Bieganski A, Michalak E, Wozniwicz B, Ruzyllo W. 351 Unexpected granulocytic myocarditis detected with endomyocardial biopsy manifesting as severe heart failure with conduction disease in a young patient with silent celiac disease. *Eur J Heart Failure* 2004; 3: 89
- 141) Mazurkiewicz L, Bilińska ZT, Witkowski A, Grzybowski J, Michalak E, Bieganski A, Walczak E, Wagner T, Wozniwicz B, Ruzyllo W. [Myocardial microabscesses detected by endomyocardial biopsy in a patient with dilated cardiomyopathy and celiac disease: a case report]. *Kardiol Pol* 2006; 64: 733-736

- 142) Boskovic A, Kitic I, Prokic D, Stankovic I. Cardiomyopathy associated with celiac disease in childhood. *Case Rep Gastrointest Med* 2012; 2012: 170760
- 143) Gelfond D, Fasano A. Dilated cardiomyopathy and type I diabetes in a patient with celiac disease. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2006; 43: E43
- 144) Vizzardi E, Lanzarotto F, Carabellese N, Mora A, Bertolazzi S, Benini F, Nodari S, Dei Cas L, Lanzini A. Lack of association of coeliac disease with idiopathic and ischaemic dilated cardiomyopathies. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68: 692-695
- 145) Mikolašević I, Zaninović-Jurjević T, Zaputović L, Mavrić Ž, Mule S, Licul V, Štimac D, Tomulić V, Mijandrušić-Sinčić B. Celiac disease (gluten-sensitive enteropathy) and dilated cardiomyopathy. In *Kongres Hrvatskoga Kardiološkog Društva* 2012; 7 (Suppl 1): 63-64
- 146) Goel NK, McBane RD, Kamath PS. Cardiomyopathy associated with celiac disease. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 674-676 [PMID: 15887437]
- 147) Saylan B, Cevik A, Kirsaciloglu CT, Ekici F, Tosun O, Ustundag G. Subclinical cardiac dysfunction in children with coeliac disease: is the gluten-free diet effective? *ISRN Gastroenterol* 2012; 2012: 706937
- 148) Efe TH, Ertem AG, Coskun Y, Bilgin M, Algul E, Beton O, Asarcikli LD, Erat M, Ayturk M, Yuksel I, Yeter E. Atrial Electromechanical Properties in Coeliac Disease. *Heart Lung Circ* 2016; 25: 160-165
- 149) Harmancı Ö. Erişkin yaş grubunda çölyak hastalığının klinik özellikleri (Yan dal uzmanlık tezi). Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2008.
- 150) Sanders DS, Hurlstone DP, Stokes RO. Changing face of adult coeliac disease: experience of a single university hospital in South Yorkshire. *Postgrad Med J* 2002;78(915):31-3
- 151) Bodé S, Gudmand-Høyer E. Symptoms and haematologic features in consecutive adult coeliac patients. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31:54-60.
- 152) Corazza GR, Valentini RA, Andreani ML, D'Anchino M, Leva MT, Ginaldi L, De Feudis L, Quaglino D, Gasbarrini G. Subclinical coeliac disease is a frequent cause of iron-deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol.* 1995;30:153-156.
- 153) Demir H, Yüce A, Kocak N, Ozen H, Gürakan F. Celiac disease in Turkish children: presentation of 104 cases. *Pediatr Int* 2000;42:483-487.
- 154) Zarife Kuloğlu, Ceyda Tuna Kırsaçoğlu, Aydan Kansu, Arzu Ensari and Nurten Girgin. Celiac Disease: Presentation of 109 Children. *Yonsei Med J.* 2009 Oct 31; 50(5): 617–623.
- 155) Novel myokine: irisin may be an independent predictor for subclinic atherosclerosis in Behçet's disease. Icli A, Cure E, Cumhuri Cure M, Uslu AU, Balta S, Arslan S, Sakiz D, Kucuk A. *J Investig Med.* 2016 Apr;64(4):875-81.
- 156) Ivarsson A, Persson LA, Nystrom L, Ascher H, Cavell B, Danielsson L, Dannaeus A, Lindberg T, Lindquist B, Stenhammar L. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr.* 2000;89:165-171.
- 157) Dimitrios Farmakis, Filippos Triposkiadis, John Lekakis, and John Parissis. Heart failure in pathophysiology, clinical phenotypes, and management. *Eur J Heart Fail.* 2017 Apr;19(4):479-489.
- 158) Lind M., Bounias I., Olsson M., Gudbjörnsdóttir S., Svensson A.-M., Rosengren A. Glycaemic control and incidence of heart failure in 20,985 patients with type 1 diabetes: An observational study. *Lancet Lond. Engl.* 2011;378:140–146.
- 159) Rosengren A., Vestberg D., Svensson A.-M., Kosiborod M., Clements M., Rawshani A., Pivodic A., Gudbjörnsdóttir S., Lind M. Long-term excess risk of heart failure in people with type 1 diabetes: A prospective case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:876–885.
- 160) Elster SK, Braunwald E, Wood HF. A study of C-reactive protein in the serum of patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* 1956; 51: 533-541.

- 161) Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990; 323: 236-241
- 162) Kapadia SR, Oral H, Lee J, Nakano M, Taffet GE, Mann DL. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor- $\alpha$  gene and protein expression in adult feline myocardium. *Circ Res*. 1997; 81: 187-195.
- 163) Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation*. 2001; 103: 2055- 2059.
- 164) Chrysohoou C, Pitsavos C, Barbetseas J, et al. Chronic systemic inflammation accompanies impaired ventricular diastolic function, detected by Doppler imaging, in patients with newly diagnosed systolic heart failure (Hellenic Heart Failure Study). *Heart Vessels*. 2009; 24: 22-26.
- 165) Valgimigli M, Ceconi C, Malagutti P, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  receptor 1 is a major predictor of mortality and new-onset heart failure in patients with acute myocardial infarction: the Cytokine-Activation and Long-Term Prognosis in Myocardial Infarction (C-ALPHA) study. *Circulation*. 2005; 111: 863-870.
- 166) Libby P, Ridker PM, Hansson GK: Inflammation in atherosclerosis from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: 2129–2138.
- 167) Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC, Virmani R: Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2007;115:1051–1058.
- 168) James DG, Thomson A. Recognition of the diverse cardiovascular manifestations in Behcet's Disease. *Am Heart J* 1982; 103:45.
- 169) Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:722–732.
- 169) Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:722–732.
- 170) Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, Gambari PF, Puato M, Ghirardello A, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003 Nov; 62(11):1071–7. Epub 2003/10/30. eng.
- 171) Demirelli S, Degirmenci H, Bilen H, Ermis E, Duman H, Arisoy A, Bakirci EM, Ipek E, Askin L. Left ventricular mechanics in Behcet's disease: a speckle tracking echocardiographic study. *Bosn J Basic Med Sci*. 2014 Aug 15;14(3):160-4.
- 172) Fine NM, Crowson CS, Lin G, Oh JK, Villarraga HR, Gabriel SE. Evaluation of myocardial function in patients with rheumatoid arthritis using strain imaging by speckle-tracking echocardiography. *Ann Rheum Dis*. 2014 Oct;73(10):1833-9.
- 173) Di Franco M, Paradiso M, Mammarella A, Paoletti V, Labbadia G, Coppotelli L, Taccari E, Musca A. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis. Evaluation By echo Doppler transmitral flow and pulmonary venous flow: relation with duration of disease. *Ann Rheum Dis*. 2000 Mar;59(3):227-9.
- 174) Støylen A, Mølmen HE, Dalen H. Relation between Mitral Annular Plane Systolic Excursion and Global longitudinal strain in normal subjects: The HUNT study. *Echocardiography*. 2018 May;35(5):603-610.
- 175) Adel W, Roushdy AM, Nabil M. Mitral Annular Plane Systolic Excursion-Derived Ejection Fraction: A Simple and Valid Tool in Adult Males With Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Echocardiography*. 2016 Feb;33(2):179-84.

- 176) Liu D, Hu K, Störk S, Herrmann S, Kramer B, Cikes M, Gaudron PD, Knop S, Ertl G, Bijmens B, Weidemann F. Predictive value of assessing diastolic strain rate on survival in cardiac amyloidosis patients with preserved ejection fraction. *PLoS One*. 2014 Dec 26;9(12):e115910.
- 177) Loncarevic B, Trifunovic D, Soldatovic I, Vujisic-Tesic B Silent diabetic cardiomyopathy in everyday practice: a clinical and echocardiographic study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 Nov 29;16(1):242.
- 178) Taşolar H, Mete T, Çetin M, Altun B, Ballı M, Bayramoğlu A, Otlu YÖ. Mitral annular plane systolic excursion in the assessment of left ventricular diastolic dysfunction in obese adults. *Anatol J Cardiol*. 2015 Jul;15(7):558-64.
- 179) Doesch C, Sperb A, Sudarski S, Lossnitzer D, Rudic B, Tülümen E, Heggemann F, Schimpf R, Schoenberg SO, Borggreffe M, Papavassiliu T. Mitral annular plane systolic excursion is an easy tool for fibrosis detection by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015 Jun-Jul;108(6-7):356-66.
- 180) Gromadziński L, Pruszczyk P. Echocardiographic changes in patients with stage 3-5 chronic kidney disease and left ventricular diastolic dysfunction. *Cardiorenal Med*. 2014 Dec;4(3-4):234-43. doi: 10.1159/000369106. Epub 2014 Nov 21.
- 181) Keren G, Sonnenblick E, Le Jemtel T. Mitral annulus motion: relation to pulmonary venous and transmitral flows in normal subjects and in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1988;78:621-9.
- 182) Alam M, Høglund C, Thorstrand C, Philip A. Atrioventricular plane displacement in severe congestive heart failure following dilated cardiomyopathy or myocardial infarction. *J Intern Med* 1990;228:569-75
- 183) Alam M, Thorstrand C. Effects of acute myocardial infarction on the displacement of the atrioventricular plane: an echocardiographic study. *J Intern Med* 1989;226:251-6.
- 184) Qin JX, Shiota T, Tsujino H, Saracino G, White RD, Greenberg NL, et al. Mitral annular motion as a surrogate for left ventricular ejection fraction: real-time three-dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging studies. *Eur J Echocardiogr* 2004;5:407-15
- 185) Soeki T, Fukuda H, Shinohara H, Sakabe K, Onose Y, Sawada Y, Tamura Y. Mitral inflow and mitral annular motion velocities in patients with mitral annular calcification: evaluation by pulsed Doppler echocardiography and pulsed Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr* 2002;3:128-34.
- 186) Akin FE, Sari C, Ozer-Sari S, Demirezer-Bolat A, Durmaz T, Keles T, Ersoy O, Bozkurt E. The evaluation of left ventricular functions with tissue doppler echocardiography in adultswith celiac disease. *Saudi J Gastroenterol*. 2016 Mar-Apr;22(2):116-21.



