



## Çölyak Hastalarında Anti-Siklik Sitrüline Peptit Antikor, Anti-Nükleer Antikor ve Romatoid Faktör Varlığının Araştırılması

Mehtap Ekin<sup>1</sup>, Nurullah Çiftçi<sup>2</sup>, Halil Haldun Emiroğlu<sup>3</sup>, Hüseyin Korkmaz<sup>4</sup>, Ugur Arslan<sup>1</sup>

1 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Konya, Türkiye

2 Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Kars, Türkiye

3 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji AD. Konya, Türkiye

4 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D. Gastroenteroloji Bölümü. Konya, Türkiye

Geliş: 21.08.2024; Revizyon: 06.02.2025; Kabul Tarihi: 06.02.2025

### Öz

**Amaç:** Çölyak hastalığı, özellikle genetik yatkınlığı olan kişilerde çavdar, arpa ve buğday gibi tahılların içinde bulunan glutenin neden olduğu bir hastalıktır. Sistemik otoimmün bir hastalık olan çölyak hastalığının prevalansı ortalama % 0,5-1 gibi bir orana sahiptir. Tanı için yapılan serolojik testler yetersiz kalmakta ve kesin tanı için biyopsi yapılması gerekmektedir. Bu çalışmanın amacı kesin çölyak tanılı çocuk ve yetişkin hastaların ve sağlıklı gönüllülerin serumlarında anti-siklik sitrülin peptit antikor, anti-nükleer antikor ve romatoid faktör düzeylerinin varlığı araştırılarak çölyak hastalığı ile bu testler arasında bir ilişkinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

**Yöntemler:** Hastanemiz Gastroenteroloji ve Hepatoloji Polikliniği'nde izlenen kesin çölyak hastalığı tanısı 95 hasta ve kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. 'Anti-Nuclear Antibody (ANA)' testi indirekt immunofloresan yöntem ile 'Anti-Cyclic Citrulinated Peptide (anti-CCP)' testi, ELISA yöntemi ile (Ig G) ve 'Rheumatoid Factor (RF)' testi ise nefelometrik yöntem ile çalışıldı. Grupların RF, Anti-CCP ve ANA sonuçları Pearson ki-kare, Yates süreklilik düzeltmeli ki-kare ve Fisher exact testleri ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan kontrol grubunun hiçbirinde RF pozitifliği görülmezken, hasta grubunda 95 kişiden 39'unda (%41,1) RF pozitifliği saptanmış ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Kontrol grubunda 11 (%11,6), hasta grubunda ise 22 (%23,2) örnekte ANA pozitifliği tespit edilmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,055$ ). Anti-CCP düzeyleri kontrol grubunun birinde (%1,1), hasta grubunun üçünde (%3,2) pozitif olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,621$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada kesin çölyak hastalığı tanısı almış hastalarda serum RF düzeylerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır. Anti-CCP ve ANA düzeylerinin kesin çölyak tanılı hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Bu verilere dayanarak RF'nin, çölyak hastalığının tanısında ileriye dönük önemli bir belirteç olabileceği ve çölyak hastalığına eşlik edebilecek RA ve/veya diğer otoimmün hastalıklar açısından önceden uyarıcı olabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Anti-Nükleer Antikor, Anti-Siklik Sitrüline Peptit Antikor, Çölyak Hastalığı, Romatoid Faktör

DOI: 10.5798/dicletip.1657552

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Nurullah Çiftçi, Kafkas üniversitesi sağlık uygulama ve araştırma hastanesi tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarı Kars, Türkiye e-mail: ciftcinurullah72@gmail.com

## The Investigation of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody, Anti-Nuclear Antibody and Rheumatoid Factor in Celiac Patients

### Abstract

**Objective:** Celiac disease is a condition caused by gluten found in grains like rye, barley, and wheat, particularly in individuals with a genetic predisposition. The prevalence of celiac disease, an autoimmune disorder, averages around 0.5-1%. Serological diagnostic tests are not always sufficient, necessitating biopsies for accurate diagnosis. This study aims to examine the presence of anti-cyclic citrulline peptide antibodies, anti-nuclear antibodies, and levels of rheumatoid factor in the serum of pediatric and adult patients diagnosed with celiac disease, as well as in healthy volunteers.

**Methods:** The study included samples from ninety-five patients with celiac disease and a control group. The anti-nuclear antibody test was conducted using the indirect immunofluorescence method, 'Anti-Cyclic Citrullinated Peptide (anti-CCP)' test was performed using the ELISA method (IgG), and 'the Rheumatoid Factor (RF)' test was carried out using the nephelometric method. The results of the RF, anti-CCP, and 'Anti-Nuclear Antibody (ANA)' tests were compared using Pearson chi-square, Yates continuity corrected chi-square, and Fisher exact tests.

**Results:** Of the patient samples, 41.1% tested positive for RF, while no positivity was found in the control group samples, a statistically significant difference ( $p < 0.001$ ). ANA positivity was observed in 22 (23.2%) of the patient samples and 11 (11.6%) in the control group, though this difference was not statistically significant ( $p = 0.055$ ). Similarly, anti-CCP positivity was present in 1.1% of the control group and 3.2% of the patients, with no significant difference ( $p = 0.621$ ).

**Conclusion:** The study revealed a notable disparity in serum RF levels between celiac patients and healthy individuals. However, there was no significant difference in anti-CCP and ANA levels. This data suggests that RF could potentially be a significant marker for diagnosing celiac disease and may serve as an early indicator for rheumatoid arthritis (RA) and other autoimmune conditions.

**Keywords:** Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody, Anti-Nuclear Antibody, Celiac Disease, Rheumatoid Factor.

### GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH), diğer adıyla glutene duyarlı enteropati buğday ve arpa çavdar gibi gluten içeren tahılların alınması ile tetiklenen immünolojik bir hastalıktır<sup>1</sup>. Çölyak hastalığı, genetik olarak duyarlı bireylerde çoğunlukla ince bağırsağı etkileyen kronik bir otoimmün hastalıktır. Buğday, çavdar ve arpadaki ana protein fraksiyonu olan glutenin tüketilmesi sonucu oluşur<sup>2</sup>. Hastalarda sıklıkla görülen semptom ishaldir, bunu şişkinlik, düzensiz bağırsak hareketleri ve yorgunluk takip eder. Kısırlık, osteoporoz, migren, nöropsikiyatrik semptomlar ve anormal karaciğer testleri gibi daha az yaygın semptomlarda görülmektedir<sup>3</sup>. Sessiz semptomlar hayatın ilk üç yılında, tahıl diyetine girmesiyle ortaya çıkabilmektedir. Seksenli yaşlarda geç başlangıç bildirilmiş olmasına rağmen, hastalığın semptomatik ikinci piki erişkinlerde 30'lu yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Hastalık asemptomatik olabildiği gibi, karın ağrısı, şişkinlik, kilo kaybı, ishal gibi malabsorbsiyon semptomları ile kendini

gösterebilir<sup>4</sup>. Ortalama %0,5-1'lik prevalansa sahip olan çölyak hastalığının primer tedavisi, glutensiz diyettir. Çok zor bir diyet olmasına rağmen, çoğu hastada semptomatik iyileşme sağladığı raporlanmaktadır<sup>5,6</sup>.

Hastalığın etiyolojisi tam olarak bilinmemesine rağmen hastalığa çevresel, immünolojik ve genetik faktörlerin neden olduğu düşünülmektedir. Kesin tanı koymak için hastalığın spesifik laboratuvar bulgusu olmadığından, klinik bulgular, bazı laboratuvar testleri ve ince bağırsak biyopsisi ile tanı konulabilmektedir<sup>7</sup>. Bu çalışmanın amacı, hastanemiz çocuk ve yetişkin gastroenteroloji ve hepatoloji polikliniğine başvuran kesin çölyak tanılı hastaların ve sağlıklı gönüllülerin serumlarında Anti-CCP, ANA ve RF düzeylerini ölçerek, çölyak hastalığı ile bu testler arasında bir ilişkinin olup olmadığını belirlemektir.

## YÖNTEMLER

Çalışma grubu çocuk ve yetişkin gastroenteroloji ve hepatoloji polikliniğine başvuran ve kesin çölyak tanısı alan 95 hasta ve kontrol grubu olarak 95 örnek çalışmaya dahil edildi. Çölyak hastalarının rutin amaçlı alınan kan numunelerinden artan serum örnekleri ve sağlıklı kontrollerden alınan kanlar 4000 rpm'de, 15 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serum ependorf tüplere aktarılıp çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı. Çalışma öncesinde -80 °C'de bekletilen numuneler oda sıcaklığına gelene kadar bekletildi.

ANA analizi için Mozaik Hep-20-10/ Maymun Karaciğer hücreleri içeren Euroimmun (Lubeck/Almanya) kiti kullanıldı. Hasta örnekleri 10 µL hasta serumu+990 µL tampon çözeltisi olacak şekilde 1/100 oranında seyreltildi. Dilüsyon yapılan serum örneklerinden 30 µL kite özgü olan treylere damlatıldıktan sonra içinde Hep-20-10 hücreleri ve primat karaciğeri ile kaplı Biochip slaytlar treylerin üzerine ters çevrilerek dikkatli bir şekilde yapıştırıldı ve 30 dk oda sıcaklığında inkübe edildi. İnkübasyondan sonra slaytlar sale içerisinde konulan tampon çözeltisinde 5 dk bekletilerek yıkama işlemi yapıldı. Yıkama işleminden sonra örneklerin üzerine 25 µL floresan işaretli anti-human globulin aktarıldı 30 dk karanlık ortamda oda ısısında inkübasyona bırakıldı. Tekrar yıkama işlemi yapıldı ve kitin içerisinde çıkan özel lamellere (62 mm×23 mm) 10µL'lik gliserol damlatılarak yapıştırıldı. Sonuçlar floresan mikroskop (EUROStar III Plus, Almanya) kullanılarak, karanlık ortamda 20x ve 40x'lik büyütmede alanında uzman iki kişi tarafından değerlendirildi.

Anti-CCP testi Euroimmun (Lubeck/Almanya) firmasının Anti-CCP mikro Elisa kiti kullanılarak yapıldı. 990 µL buffer+10 µL hasta serumu konularak 1:100 oranında seyreltme işlemi yapıldı. Reaktif kutusundan çıkan kalibratörler,

pozitif kontrol ve negatif kontrol kitin talimatına göre seyreltilmeden kullanıldı. Sırası ile kalibratörler (CAL1-5), pozitif kontrol, negatif kontrol ve dilüe edilen serum örnekleri 100 µL antijen kaplı kuyucuklara aktarılıp oda ısısında 60 dk inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonra örnekler yıkama cihazında (BİOTEK, ABD) otomatik olarak 3 kez yıkandı. Yıkama işleminden sonra antijen kaplı kuyucuklara kullanıma hazır halde bulunan konjugattan 100 µl pipetlendi ve oda ısısında 30 dk bekletildi. İnkübasyondan sonra 3 defa daha yıkama işlemi yapıldı ve örneklerin üzerine 100 µL kromojen/substrat (TMB/H2O2) solüsyonu ilave edildi ve karanlık ortamda 30 dk bekletildi. Son olarak kuyucuklara 100 µl stop solüsyonu (sülfirik asit) ilave edildi ve 30 dk içerisinde 450 nm dalga boyunda spektrofotometre cihazı ile okuma yapıldı.

Romatoid Faktör analizi nefelometrik yöntem ile Becman Coulter Immage 800 cihazında çalışıldı. Çalışmaya hazır hale getirilen numuneler cihazın, her biri dokuz hasta olacak şekilde raklarına ve numaralarına göre godolenip (sample cup) dizildi. Sonuçlar, nefelometrik yöntem ile kalibrasyon eğrisine göre otomatik olarak değerlendirildi. Kalibrasyon eğrisi sonucuna göre referans aralığı 0- 20 IU/mL baz alındı ve 20'den küçük değerler negatif kabul edildi.

Tüm istatistiksel analizler R 3.6.0 (www.r-project.org) programı yardımıyla gerçekleştirildi. İstatistiksel analizler öncesinde verilerin normalliği Shapiro-Wilk normallik testi ve Q-Q grafikleri yardımıyla, grup varyanslarının homojenliği ise Levene varyans homojenlik testi ile kontrol edildi. Çalışma gruplarının yaşlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma (minimum – maksimum) şeklinde sunulurken, gruplar arası kıyas bağımsız örneklem t-testi ve Welch t-testi yardımıyla test edildi. Grupların cinsiyet dağılımları ile RF, Anti-CCP ve ANA sonuçları 2×2 çapraz tablo tasarımında gözlemlere

düşen beklenen değerleri dikkate alarak Pearson ki-kare, Yates süreklilik düzeltmeli ki-kare ve Fisher exact testleri ile karşılaştırılırken, tanımlayıcı istatistikleri sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi. Fakat Anti-CCP sonucu hem kontrol hem de hasta grubunda tüm bireylerde negatif olduğu için istatistiksel olarak test edilemedi. İstatistiksel analizlerde anlam seviyesi %5 olarak alındı.

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonu'nun 12.06.2019 tarih ve 2019/154 numaralı kararı ile kabul edilmiştir. Ayrıca, bu çalışma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Koordinatörlüğü tarafından 19.202.051 proje numarası ile desteklenmiştir.

### BULGULAR

Bu çalışmaya, hastanemiz çocuk ve yetişkin gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve kesin

çölyak tanısı almış 95 hasta, 95 kontrol grubunda olmak üzere toplam 190 kişi dâhil edildi. Her bir gruptaki 95 kişinin 68'i (%71,6) çocuk, 27'si (%28,4) yetişkindi.

Kontrol grubundakilerin genel yaş ortalaması 17,60 ( $\pm 12,41$ , 3-52), hasta grubundakilerin yaş ortalaması 18,29 ( $\pm 15,17$ , 2-61) olarak hesaplandı ve yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p=0,730$ ). Çocukların, kontrol grubunda yaş ortalaması 10,69  $\pm$  4,47, hasta grubunda yaş ortalaması 10,1  $\pm$  4,30 iken, yetişkinlerin kontrol grubunda yaş ortalaması 35  $\pm$  8,15, hasta grubunda yaş ortalaması 39,15  $\pm$  12,38 olarak hesaplandı (Tablo I). Gruplara göre hem çocuklar hem de yetişkinlerin yaş ortalamaları benzerdi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla,  $p=0,370$  ve  $p=0,153$ ).

**Tablo I:** Hasta ve kontrol grubunun yaş özellikleri

Yaş	Kontrol (n=95)	Hasta (n=95)	p-değeri
<b>Çocuk (n=68)</b>	10,69 $\pm$ 4,47 (3 – 20)	10,01 $\pm$ 4,30 (2 – 19)	0,370 <sup>1</sup>
<b>Yetişkin (n=27)</b>	35 $\pm$ 8,15 (25 – 52)	39,15 $\pm$ 12,38 (19 – 61)	0,153 <sup>2</sup>
<b>Genel</b>	17,60 $\pm$ 12,41 (3 – 52)	18,29 $\pm$ 15,17 (2 – 61)	0,730 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bağımsız örneklem t-testi <sup>2</sup> Welch t-testi

Kontrol grubundakilerin %44,2'si erkek, %55,8'i kadinken, hasta grubundakilerin %31,6'sı erkek %68,4'ü kadındı. Benzer şekilde, kontrol grubundaki çocukların %48,5'i, hasta grubundakilerin ise %36,8'si erkekti. Kontrol grubundaki yetişkinlerin %33,3'ü, hasta

grubundakilerin ise %18,5'i erkekti. Grupların hem geneli hem de çocuklar ve yetişkinler arasındaki cinsiyet dağılımları benzerdi (sırasıyla,  $p=0,073$ ,  $p=0,165$  ve  $p=0,352$ ) (Tablo II).

**Tablo II:** Çalışmaya katılan bireylerin cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Kontrol (n=95)	Hasta (n=95)	p-değeri
<b>Çocuk (n=68)</b>	33 (%48,5) / 35 (%51,5)	25 (%36,8) / 43 (%63,2)	0,165 <sup>3</sup>
<b>Yetişkin (n=27)</b>	9 (%33,3) / 18 (%66,7)	5 (%18,5) / 22 (%81,5)	0,352 <sup>4</sup>
<b>Genel</b>	42 (%44,2) / 53 (%55,8)	30 (%31,6) / 65 (%68,4)	0,073 <sup>3</sup>

<sup>3</sup> Pearson ki-kare testi <sup>4</sup> Yates süreklilik düzeltmeli ki-kare testi

Romatoid faktör için yapılan çalışmada nefelometri cihazında çizilen kalibrasyon eğrisine göre 0-20 U/mL referans aralığı kabul edildi. 20'den büyük değerlerde RF pozitif ve 20'den küçük değerler negatif kabul edildi.

Kontrol grubundaki 95 kişiden hiçbirinde RF pozitifliği görülmezken, hasta grubundaki 95 bireyden 39'unda (%41,1) RF pozitifliği saptandı ( $p<0,001$ ). Hasta grubundaki çocuklarda %23,5, yetişkinlerde ise %85,2 olarak RF pozitifliği tespit edildi (Tablo III).

**Tablo III:** Hasta ve kontrol grubunun serum RF pozitifliği

Romatoid Faktör	Kontrol (n=95)	Hasta (n=95)	p-değeri
<b>Çocuk (n=68)</b>	0	16 (%23,5)	0,001 <sup>4</sup>
<b>Yetişkin (n=27)</b>	0	23 (%85,2)	<0,001 <sup>4</sup>
<b>Toplam</b>	0	39 (%41,1)	0,001 <sup>4</sup>

<sup>4</sup> Yates süreklilik düzeltilmeli ki-kare testi

Anti-CCP için yaptığımız mikro ELISA çalışmasının sonucunda cut-off değerinin referans aralığı 0-5 RU/mL kabul edildi. 5'in üstündeki değerler pozitif olarak altındaki değerler negatif olarak kabul edildi. Kontrol grubundaki örneklerin birinde (%1,1), hasta örneklerinin üçünde (%3,2) Anti-CCP pozitif olarak saptandı (Tablo 4). Saptanan tüm örnekler çocuk yaş grubunda tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,621).

**Tablo IV:** Hasta ve kontrol grubunun serum Anti-CCP pozitifliği

Anti-CCP	Kontrol (n=95)	Hasta (n=95)	p-değeri
<b>Çocuk (n=68)</b>	1 (%1,5)	3 (%4,4)	0,619 <sup>5</sup>
<b>Yetişkin (n=27)</b>	0 (%0)	0 (%0)	Hesaplanamaz <sup>5</sup>
<b>Genel</b>	1 (%1,1)	3 (%3,2)	0,621 <sup>5</sup>

<sup>5</sup> Fisher exact testi ≠ Hesaplanamaz

ANA pozitifliği kontrol grubunda 11 (%11,6), hasta grubunda ise 22 (%23,2) örnekte tespit edildi ve aralarında anlamlı bir fark tespit edilmedi (p=0,055). Çocuk yaş grubundaki 68 örneğin, kontrol grubunda 10'u (%14,7), hasta grubunda ise 21'i (%30,9) pozitif ve ANA pozitiflik oranları hasta grubunda anlamlı bir şekilde daha yüksekti (p=0,041). Yetişkinler arasında, kontrol ve hasta grubunda ANA pozitiflik oranı %3,7 ile eşit oranda saptandı (Tablo 5) ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark hesaplanmamıştır (p=0,999).

**Tablo V:** Hasta ve kontrol grubunun serum ANA pozitifliği

ANA	Kontrol (n=95)	Hasta (n=95)	p-değeri
<b>Çocuk (n=68)</b>	10 (%14,7)	21 (%30,9)	0,041 <sup>4</sup>
<b>Yetişkin (n=27)</b>	1 (%3,7)	1 (%3,7)	0,999 <sup>5</sup>
<b>Genel</b>	11 (%11,6)	22 (%23,2)	0,055 <sup>4</sup>

<sup>4</sup> Yates süreklilik düzeltilmeli ki-kare testi <sup>5</sup> Fisher exact testi

Anti nükleer antikor çalışmamızda görsel değerlendirmede floresan mikroskopta 1/100

ve üzerinde floresan veren paternler pozitif olarak kabul edildi. Çalışmamızda, hasta grubundaki 95 örneğin 23'ünde pozitiflik saptanmıştır. Pozitif olan hastalarımızda ince granüler (İG) altı örnekte, kaba granüler (KG) üç örnekte, afew dots bir örnekte saptanmıştır. Miks paternlerden granüler+granüler kromozom (GGK) altı örnekte, GGK+afew dots üç örnekte, sentromer+İG, nükleer dots+İG ve İG+nükleer dots bir örnekte pozitif olarak tanımlandı. Kontrol grubumuzda ise 95 bireyin 11'inde pozitiflik tespit edilmiştir. Pozitif olanlarda ise homojen (5), GGK (2), İG (1), KG (1), Homojen+afew dots (1) ve setromer+ ince granüler (1) paternleri görüldü.

## TARTIŞMA

Çölyak hastalığı nüfusun %1'ini etkilemektedir ve en yaygın gastrointestinal hastalıklardan biridir. Birçok vaka, hastaların spesifik olmayan bağırsak dışı hastalıklar göstermesi nedeniyle göz ardı edilmektedir. Çölyak hastalığı, çeşitli şekillerde ortaya çıkabildiği için "klinik bukalemun" olarak adlandırılmıştır<sup>8</sup>. ANA, bağ dokusu otoimmünitesi olan bireyleri taramak ve takip etmek için kullanılan testlerden biridir. Yapılan bir çalışmada, çölyak hastalarında ve birinci derecede akrabalarında geniş bir otoantikör spektrumu araştırılmıştır ve veriler sağlıklı kontroller ve diğer enflamatuvar bağırsak hastalıkları olan hastalar ile karşılaştırılmıştır. Gluten alan çölyak hastalarının tamamında ve birinci derece akrabalarının %16,1'inde anti-endomysium antibodies (EMA) saptanırken, ANA pozitif oranı çölyak hastalarında %8,9, birinci derece akrabalarında %5,1 olarak bildirilmiştir. Çalışma sonunda, ANA pozitif vakaların hiçbirinin sistemik lupus eritematozus (SLE) veya diğer otoimmün hastalıklarla klinik korelasyon göstermemiştir<sup>9</sup>. Iltanen ve arkadaşlarının Sjögren sendromlu hastalarda, çölyak hastalığı ve ince bağırsak mukozal enflamasyonunun oluşumunu incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada, Sjögren

sendromlu 34 hasta ve 28 bireyden oluşan kontrol grubu değerlendirilmiş ve hastaların 22'sinde RF pozitif, 31'inde ANA pozitif olarak tespit edilmiştir. Yaptıkları çalışma sonucunda Sjögren sendromlu hastaların %14'ünün gluten duyarlı enteropatiye sahip olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada Sjögren sendromunun muhtemelen ÇH ile bağlantılı olarak ortaya çıkan bir durum olduğu vurgulanmıştır<sup>10</sup>. 2019 yılında yapılan bir çalışmada biyopsi ile tanı koyulan çölyak hastalarının serumundaki ANA sıklığı araştırılmıştır. Bu çalışmada, 161 numunenin 14'ünde(%8,7) ANA pozitif olarak saptanmıştır. Bu hastalarda İG, KG ve homojen+nükleer dots paternleri gözlemlenmiştir<sup>11</sup>. Bizim araştırmamızda ANA testi çalışılan 95 hastanın 23'ü (%24,2) pozitif olarak saptanmıştır. Pozitif ANA paternleri İG, KG, afew dots, GGK, nükleer dots, nükleer mebran, setromer olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızdaki tüm hasta gruplarında ANA pozitiflik oranı (%24,2) diğer çalışmalardan daha yüksek olmasına rağmen kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Ancak, hasta grubundaki 68 çocuktan 21'i (%30,9), kontrol grubundaki örneklerin 10'u (%14,7) ANA pozitif ve Çocuklardaki ANA pozitiflik oranları hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksekti (p=0,041). Buna göre ANA pozitifliğinin gerçek anlamı henüz anlaşılmamış olmasına karşın çocuk çölyak hastalığı olan bireylerde ANA testi, çölyak hastalığındaki adaptif otoimmünitenin bir belirteci veya risk altındaki bireyleri değerlendirmek için faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Otoimmün hastalıklar ailesine ait olan romatoid artrit (RA) ve ÇH, tanı amaçlı kullanılan belirteçler bakımından farklılık gösterebilir de epidemiyolojik olarak benzer insidans artışı ve ilişkili antikörlere sahiptirler. Klinik olarak çölyak hastalığında ekstra intestinal romatizmal belirtiler gözlemlenirken, RA'da gastrointestinal belirtiler mevcuttur. Çölyak

hastalığında glutensiz diyetle romatizmal belirtilerin düzelmesinde olumlu yanıt alınırken, RA hastalığı için diyetin tartışmalı bir konu olduğu vurgulanmıştır<sup>12</sup>. Yang ve ark tarafından yapılan çalışmada, RA seropozitif hastalarda buğday proteine karşı antikörlarının varlığını ve Çölyak hastalarında RA tanısı belirteçlerin varlığı araştırılmıştır. Eklem ağrısı veya gastrointestinal semptomları olan 844 kişiden toplanan serum numunelerinde, ÇH paneli (IgA anti-transglutaminaz ve IgG deamidagliadin peptidleri ), RA paneli (Anti-CCP ve Anti-RF) ve buğday antikörl paneli (IgG / IgA ile 14 buğday proteini) çalışılmıştır. 128 RA hastasının, 10'unda (%7,8) bir veya daha fazla ÇH'ına spesifik antikörlar saptanmıştır. Elde edilen veriler sonucunda RA'da ve buğdayla ilişkili bozukluklarla örtüşen serolojik testlerin pozitif olabileceği bildirilmiştir<sup>13</sup>. Caio ve ark tarafından yapılan çalışmada, çölyak hastalığı tanısı için kullanılan serolojik testlerin prevalansı değerlendirmeye alınmıştır. Geniş kapsamlı bu çalışmada, 2005-2013 tarihleri arasında 67 RA, 52 Sjögren sendromu, 42 Sistemik skleroz, 35 SLE, 15 karışık bağ doku hastalığı, 11 Polimiyozit ve 10 Dermatomiyoit tanısı konmuş 232 hastanın serumlarında IgA anti-transglutaminaz (TTG IgA), IgG deamidagliadin peptidleri (DGP) ve IgA anti-endomisyom (EMA) antikörları çalışılmıştır. Ölçülen testler sonucunda en sık saptanan antikörl olan 16 hastada DGP IgG testi ve yedi hastada TTG IgA testi pozitif olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada, yüksek çölyak hastalığı antikörl prevalansı tespit edilmiş olup romatolojik şikâyetlerle kliniğe başvuran kişilerde çölyak hastalığı taramasının önemi vurgulanmıştır<sup>14</sup>. 2020 yılında yapılan bir çalışmada, RA ve ÇH öyküsü olan 38 yaşındaki bir hasta ÇH ve akro-osteoliz açısından değerlendirmiştir. Hastanın serum RF ve Anti-CCP değerleri pozitif, C-reaktif protein değerleri yüksek çıkmış olup RA kriterleri karşılanmıştır. Kilo kaybı, ishal, pozitif anti-gliadin IgG, anti-gliadin IgA ve duodenum biyopsi sonuçlarına

göre de ÇH doğrulanmış ve hastada uzun zamandır devam eden ve kontrol altına alınamayan ÇH mevcut olduğu bildirilmiştir. Çalışma sonucunda, ÇH bu hastada akro-osteolizin birincil nedeni olduğu sonucuna varılmıştır<sup>15</sup>. Çölyak hastalığı olan bireylerin RA hastalığı riski taşıyıp taşımadığını belirlemek amacıyla 2019 yılında Fayyaz ve ark. tarafından yapılan kesitsel çalışmada, ÇH tanısı almış kişilerin RA otoantikörleri (RF ve Anti-CCP) değerlendirilmiş olup, elde edilen veriler üzerinde betimsel analiz yapılmıştır. Çölyak hastalığı bulunan 16 hastanın RF ve Anti-CCP değerleri pozitif çıkmış olup (%35), bu durumun RA artrit ve aktif ÇH hikâyesi olanlar için önemli olduğu vurgulanmıştır<sup>16</sup>. Bu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda, 95 ÇH'sının 39'unda (%41,1) RF pozitifliği görülmüş, kontrol grubunda ise RF pozitifliği görülmemiştir. Çocuk hastaların 16'sında (%23,5) RF pozitifliği varken kontrol grubunda saptanmamıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre çölyak hastalığı ile RF testi arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle, polikliniğe çölyak şüphesi veya tanısı ile gelen hastalardan çölyak belirteçlerinin yanı sıra hastanın tanısında RF testinin de bir parametre olarak çölyak hastalığına sekonder bir otoimmün hastalığın ön belirteci olarak kullanılabilmesi ve prediktif bir değerinin olabileceği kanaatindeyiz.

Yaptığımız literatür taramasında çölyak hastalarında Anti-CCP düzeylerini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 49 ÇH'sında, RA belirteçleri 10 (%20) örnekte saptanmıştır. Hem ÇH hem de RA belirteçlerini taşıyan 10 hastanın 5'inde (%10) anti-CCP IgG/IgA ve 5'inde (%10) anti-RF IgM pozitifliği bildirilmiştir<sup>13</sup>. Farklı bir çalışma da 77 yetişkin çölyak hastasının 24'ünde anti-CCP ve/veya RF pozitifliği saptanmıştır. Bu hastaların beşinde sadece anti-CCP pozitifliği bildirilmiştir<sup>17</sup>. Fayyaz ve ark. tarafından yapılan çalışma da 45

ÇH'sının 16'sında romatoid artrit serolojik testleri pozitif olarak bulunmuştur. Bu hastaların 15'i RF (%33) pozitif, üçü (%6) ise Anti-CCP pozitif olarak bulunmuştur<sup>17</sup>. Bizim çalışmamızda kontrol grubundaki Anti-CCP pozitiflik oranı %1,1 ve hasta grubunun pozitiflik oranı %3,2 bulunmuş olup bu oranlar benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. 68 çocuktan kontrol grubunda anti-CCP pozitif oranı %1,5 ve hasta grubunun pozitif oranı %4,4 olup aralarında anlamlı fark yoktu ( $p=0,619$ ). Yirmi yedi yetiştikten kontrol ve hasta grubunda Anti-CCP'si pozitif olan hiç kimse yoktu. Yaptığımız çalışma, ülkemizde Anti-CCP antikoru ve çölyak hastalığı arasındaki ilişkiyi araştıran ender çalışma olmasından dolayı elde ettiğimiz verilere dayanarak Anti-CCP antikorunun çölyak hastalığında eklem ağrısı ile ilgili belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı ve çölyak hastalığına eşlik edecek otoimmün hastalık için prediktif değer olup olmayacağına dair kesin bir bilgi verememektedir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre çölyak hastalığı ile RF testi arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Çölyak hastalarında RF, Anti-CCP ve ANA pozitifliği açısından hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. ANA pozitifliğinin gerçek anlamı henüz anlaşılmamış olmasına karşın çocuk çölyak hastalığı olan bireylerde ANA testi, çölyak hastalığındaki adaptif otoimmünitenin bir belirteci veya risk altındaki bireyleri değerlendirmek için faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır. Benzer şekilde çölyak şüphesi veya tanısı ile gelen hastalardan çölyak belirteçlerinin yanı sıra hastanın tanısında RF testinin de bir parametre olarak çölyak hastalığına sekonder bir otoimmün hastalığın ön belirteci olarak kullanılabilmesi ve prediktif bir değerinin olabileceği kanaatindeyiz.

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonu'nun 12.06.2019

tarih ve 2019/154 numaralı kararı ile kabul edilmiştir.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Koordinatörlüğü tarafından 19.202.051 proje numarası ile desteklenmiştir.

**Declaration of Conflicting Interests:** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** This study was supported by Selçuk University Scientific Research Projects Coordination Office with project number 19.202.051.

### KAYNAKLAR

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43-52.
2. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. *The Lancet*. 2022;399(10344):2413-26.
3. Leibold B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, presentation, and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology*. 2021;160(1):63-75.
4. Yönel O, Özdiş S. Çölyak hastalığı. *Güncel Gastroenteroloji*. 2014;18(1):93-100.
5. Aydın Ö, Kahramanoğlu-Aksoy E, Akpınar MY, Göktaş Z. Yetişkin çölyak hastalarının glutensiz diyetle uyumu. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 2019;47(1):51-8.
6. Sue A, Dehlsen K, Ooi CY. Paediatric patients with coeliac disease on a gluten-free diet: nutritional adequacy and macro-and micronutrient imbalances. *Current gastroenterology reports*. 2018;20:1-12.
7. Demirçeken FG. Gluten enteropatisi (çölyak hastalığı): Klasik bir öykü ve güncel gelişmeler. *Güncel Gastroenteroloji*. 2011;15(1):58-72.
8. Rashid M, Lee J. Serologic testing in celiac disease: Practical guide for clinicians. *Canadian Family Physician*. 2016;62(1):38-43.
9. Utiyama SRdR, Kotze LMdS, Nisihara RM, et al. Spectrum of autoantibodies in celiac patients and relatives. *Digestive diseases and sciences*. 2001;46:2624-30.
10. Iltanen S, Collin P, Korpela M, et al. Celiac disease and markers of celiac disease latency in patients with primary Sjögren's syndrome. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(4):1042-6.
11. Almeida RM, da Silva ZDL, Leite FB, de Medeiros Nóbrega YK. Antinuclear antibodies patterns in patients with celiac disease. *Biomed J*. 2019;13(3):1059-62.
12. Lerner A, Matthias T. Rheumatoid arthritis-celiac disease relationship: Joints get that gut feeling. *Autoimmunity reviews*. 2015;14(11):1038-47.
13. Yang Y, Deshpande P, Krishna K, et al. Overlap of characteristic serological antibodies in rheumatoid arthritis and wheat-related disorders. *Disease markers*. 2019;2019(1):4089178.
14. Caio G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC medicine*. 2019;17:1-20.
15. Hosseini ME, Heidary M, Hosseini SME, Alesaedi S, Abari IS. Does Celiac Cause Acro-Osteolysis: A Case Report Study. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2020;22(5):e89955.
16. Fayyaz B, Gunawan F, Rehman HJ. 'Preclinical' rheumatoid arthritis in patients with celiac disease: A cross-sectional study. *Journal of community hospital internal medicine perspectives*. 2019;9(2):86-91.
17. Ghazzi M, Melayah S, Adaily N, Ghedira I. Frequency of serological markers of rheumatoid arthritis in adult patients with active celiac disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2022;36(3):e24249.