

Çölyak hastalarında glutensiz diyetle uyumun öngörülmesinde nötrofil-lenfosit oranının önemi

Importance of neutrophil-lymphocyte ratio in predicting compliance with gluten-free diet in celiac patients

© Cengiz KARACAER¹, © Hawa SERT², © Mukaddes TOZLU³

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ³Gastroenteroloji Bilim Dalı, Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, ²Hemşirelik Bölümü, Sakarya

Giriş ve Amaç: Glutensiz diyetle uyum, çölyak hastalığı tedavisinin temel taşıdır. Bu çalışmanın amacı, çölyak hastalarında nötrofil lenfosit oranının önemini belirlemektir. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2014-2019 yılları arasındaki veriler kullanılarak gerçekleştirildi. Klinik, endoskopik ve serolojik kriterlere göre çölyak hastalığı tanısı alan 166 hastanın demografik ve klinik verileri hastane bilgi sistemi veri tabanı geriyeye dönük olarak incelenerek değerlendirildi. Çalışma öncesi yerel etik kurulundan izin alındı. Alıcı işlem karakteristiği eğri analizi, glutensiz diyet uyumu ve glutensiz diyet uyumsuzluğunu ayırt etmek için maksimum hassasiyet ve özgüllük ile nötrofil lenfosit oranı sayımının optimal kesme değerlerini tanımlamak için kullanıldı. **Bulgular:** Tanı anında nötrofil lenfosit oranı açısından glutensiz diyetle uyum ile glutensiz diyetle uyumsuzluk arasında anlamlı fark vardı [1.56 (0.51) ve 2.32 (0.86), $p < 0.001$]. Ortalama trombosit hacmi değeri, glutensiz diyet uyumlu grupta 6.83 (0.87) iken glutensiz diyet uyumsuz grupta 7.91 (1.76) idi ($p=0.058$). İki grup arasında platelet lenfosit oranı açısından da anlamlı bir fark görülmedi ($p=0.104$). Alıcı işlem karakteristiği eğrisi analizine göre, sırasıyla %87 ve %52 duyarlılık ve özgüllük ile glutensiz diyetle uyumsuz hastalar için optimum nötrofil lenfosit oranı kesme değeri 1.585 olarak alındı. Nötrofil lenfosit oranının glutensiz diyet uyumunda bağımsız bir prediktif faktör olup olmadığını belirlemek için yapılan bağımlı değişkenlerin ikili lojistik regresyonu, glutensiz diyetle uymama olasılığı, glutensiz diyetle uyumlu hastalara göre 7.386 kat daha yüksekti. **Sonuç:** Nötrofil lenfosit oranı, uygun maliyetli ve kolay hesaplandığı için sistemik inflamasyonun önemli bir ölçüsüdür. Nötrofil lenfosit oranı, diyet uyumu ile ilişkili olabilir ve çölyak hastalarında glutensiz diyet uyumsuzluğunu öngörebilir.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, glutensiz diyet, nötrofil lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı

Background and Aims: Gluten-free diet compliance is the keystone of celiac disease treatment. The aim of this study was to determine the importance of neutrophil-lymphocyte ratio in celiac patients. **Materials and Methods:** This study was conducted between 2014 and 2019 at the Sakarya Training Research Hospital. The demographic and clinical data of the included 166 celiac disease patients, who were diagnosed by clinical, endoscopic, and serological criteria, were examined. The medical files of the celiac disease patients from the hospital information database were retrospectively examined. The study was approved by the local ethics committees. The receiver operating characteristic curve analysis was performed to identify the optimal cut-off values of the neutrophil-lymphocyte ratio count with the maximum sensitivity and specificity required to differentiate the compliance to gluten-free diet and non-compliance to gluten-free diet. **Results:** A significant difference was noted between patients showing compliance with gluten-free diet and non-compliance with gluten-free diet in terms of neutrophil-lymphocyte ratio at diagnosis 1.56 (0.51) vs. 2.32 (0.86), ($p < 0.001$). The mean platelet volume value was 6.83 (0.87) in the gluten-free diet compatible group and 7.91 (1.76) in the gluten-free diet noncompliant group ($p=0.058$). No significant difference was noted in platelet-to-lymphocyte ratio between the two groups ($p=0.104$). The receiver operating characteristic curve analysis suggested that the neutrophil-lymphocyte ratio cut-off value for patients with non-compliance gluten-free diet was 1.585, with the sensitivity and specificity of 87% and 52%, respectively. Using the logistic regression of the dependent variables, which was performed to determine whether compatible gluten-free diet was an independent predictive factor for neutrophil-lymphocyte ratio, the possibility of compatible gluten-free diet was 7.386-times greater in patients with non-compliance to gluten-free diet than in those with compliance to gluten-free diet. **Conclusion:** Neutrophil-lymphocyte ratio is an important measure of inflammation, and it is economical and easy to determine. The neutrophil-lymphocyte ratio may be associated with dietary compliance and can predict gluten-free diet incompatibility in celiac disease patients.

Key words: Celiac disease, gluten-free diet compliance, neutrophil to lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio

GİRİŞ

Gluten intoleransı veya çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak duyarlı bireylerde gluten tüketiminin tetiklediği otoimmün bir hastalık olarak tanımlanır (1). 2018 yılında

yapılan sistemik bir metanaliz çalışmasında dünya genelinde birçok popülasyonda ÇH prevalansının serolojik test sonuçlarına göre %1.4, biyopsi sonuçlarına göre ise %0.7

İletişim: Cengiz KARACAER

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya

E-mail: karacaerc@yahoo.com

Karacaer C, Sert H, Tozlu M, et al. Importance of neutrophil-lymphocyte ratio in predicting compliance with gluten-free diet in celiac patients. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2020;19:150-155. DOI: 10.17941/agd.833065

Geliş Tarihi: 29.11.2020 • **Kabul Tarihi:** 17.12.2020

olduğu bildirilmiştir (2). Geleneksel olarak pediatrik bir hastalık olarak bilinmesine rağmen, günümüzde her yaşta etkileyebildiği görülmektedir.

ÇH bir buzdağı olarak temsil edilir ve asemptomatik bireylerin prevalansı yüksektir. Klasik gıda emilim bozukluğu semptomlarından sessiz ve gizli fenotiplere kadar geniş bir klinik spektrum sergiler (3). Semptomatik seyreden hastalarda yaşam kalitesini oldukça etkiler. Hastalığın ortaya çıkışı geniş bir yaş aralığında olabilir. Son yıllarda hekimler arasında farkındalığın artması, gelişmiş laboratuvar ve tanı araçlarının artması nedeniyle tanılarda artış yaşanmaktadır.

ÇH teşhisi; anti-doku transglutaminaz immünoglobulin A antikoları (tTG IgA), anti-endomysium antikoları-IgA (EMA) veya anti-gliadin antikoları (AGA) gibi çölyak spesifik en az bir serolojik testin bir kombinasyonu ve ince bağırsak biyopsilerinde modifiye edilmiş Marsh grade 2 veya daha fazlası histolojik değişikliklerin gösterilmesi ve çölyak hastalığına özgü seroloji ile ilgili verilerin yokluğunda, ince bağırsak biyopsilerinde modifiye edilmiş Marsh grade 2 veya daha fazla histolojik değişikliklerin varlığının bir kombinasyonu ve glutensiz bir diyetin (GD) başlatılmasından sonra klinik ve/veya histolojik iyileşmenin gösterilmesi gibi kriterlerden herhangi birinin mevcut olması durumunda konulmaktadır (4,5).

Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle ölçülen temel bir hemogram testidir. NLR, sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılabilen basit ve ucuz bir belirteçtir. NLR'nin sistemik inflamasyonun bir belirteci olarak değeri son zamanlarda ülseratif kolit, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, ailesel Akdeniz ateşi (FMF) ve akut pankreatit gibi çeşitli hastalıklarda araştırılmıştır (6,7).

Hastanın diyet uyumunun belirlenmesi ÇH tedavisinin başarısı için çok önemlidir. Hastanın ifadeleri ile birlikte objektif bir gösterge gereklidir. Bu çalışmada, NLR'nin bu amaçla kullanılıp kullanılmayacağını belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma; 2014-2019 yılları arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi gastroenteroloji polikliniğine başvuran hastaların demografik ve klinik verileri, hastane bilgi sisteminden elde edilerek, retrospektif olarak gerçekleştirildi. Klinik, endoskopik ve serolojik kriterlere göre ÇH tanısı konulan 45'i erkek 121'i kadın olmak üzere toplam 166 hasta çalışmaya alındı.

Hastaların ishal, karın ağrısı, kilo kaybı, karında şişkinlik, aftöz stomatit gibi semptomları kayıt edildi. Antigliadin, antiendomysial IgA ve doku transglutaminaz IgA; semptomatik hastalarda, gluten duyarlı enteropati, gluten duyarlılığı olan asemptomatik hastalarda, demir eksikliği anemisi, kronik diyare, kabızlık, halsizlik, kilo alamama veya malabsorpsiyon düşünülen durumlarda çalışıldı. Antikor düzeyi pozitif ve negatif olan hastalara üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve patoloji sonuçlarına göre ÇH tanısı konuldu. Tanı konulan hastaların fizik muayene bulguları, eşlik eden otoimmün hastalıkları, tanıya kadar geçen süre ve hastalığın yaşı, komplikasyonları kayıt edildi.

Dahil etme kriterleri; ÇH veya diğer klinik endikasyonlar (açıklanamayan anemi, büyüme gelişme geriliği, disfaji, mide ekşimesi ve epigastrik ağrı) için üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan 18 yaşın üzerindeki hastalardı.

Dışlama kriterleri; immün supresif tedavi, malignite, nörolojik/nöropsikiyatrik patoloji, alerji/mastositoz öyküsü ve nonspesifik inflamasyonun histopatolojik bulguları veya duodenal biyopsilerdeki diğer hastalıklara atfedilebilen özellikler olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

NLR manuel olarak hesaplandı. Bu nedenle hastalar diyet uyumları göz önünde bulundurularak 2 gruba ayrıldı. Birinci grubu GD ile uyumlu olan 42 hasta ve ikinci grubu ise GD ile uyumlu olmayan 57 hasta oluşturdu.

Etik Onay

Çalışmaya başlamadan önce Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin alındı (Etik Komite No:71522473/050.01.04/572). Çalışmanın Helsinki Bildirgesi'ne uygunluğuna özen gösterildi.

İstatistik Yöntem

Tüm istatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 24.0 Package (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) uygulandı. Tüm sonuçlar frekanslar, yüzdeler, ortalama±SD ve medyan [IQR] olarak gösterildi. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testi kullanıldı. Sürekli verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılan tüm veriler Student's t-testi kullanılarak analiz edilirken, normal dağılmayan veriler Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edildi. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi kullanılarak test edildi. Alıcı işlem karakteristiği (ROC) eğri analizi, GD'ye uyumu ve GD'ye uyumsuzluğu ayırt etmek için maksimum hassasiyet ve özgüllük ile NLR sayımının optimal kesme değerlerini tanımlamak için kullanıldı. P değerinin <0.05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 45'i erkek 121'i kadın olmak üzere toplam 166 hasta dahil edildi. ÇH'nin demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de özetlendi. ÇH, GD uyumlu ve uyumsuz hastalar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.392$, $p=0.779$, sırasıyla). Tanıda NLR açısından GD'ye uyum ile GD'ye uyumsuzluk arasında anlamlı fark vardı [1.56 (0.51) vs. 2.32 (0.86), $p < 0.001$]. Ortalama trombosit hacmi (MPV) değeri GD uyumlu grupta 6.83 (0.87) iken GD uyumsuz grupta 7.91 idi ($p=0.058$). Platelet lenfosit oranı (PLR) açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.104$). Karın ağrısı, ishal, halsizlik, şişlik en sık görülen semptomlardı. ÇH'da en sık görülen semptomlar Tablo 2'de yer almaktadır. İki grup karşılaştırıldığında EMA IgA (42.4)/(57.6), EMA IgG (9.5)/(12.5), tTG IgA (11.9)/(56.1), AGA IgA (19)/(66.7), AGA IgG (14.3)/(63.3) anlamlı olarak bulundu (GD'ye uyumlu/GD'ye uyumsuz, %) (sırasıyla, $p=0.001$, 0.036, 0.001, 0.001, 0.001) (Tablo 2).

Çölyak hastalarımıza eşlik eden en yaygın otoimmün hastalıklar otoimmün tiroidit (%14.5), romatoid artrit (%5.4), fibromiyalji (%5.4), astım (%6.6), hipertansiyon (%3.6), tip 1 Diyabetes mellitus (DM) (%2.4) ve bir hasta da total IgA eksikliği tespit edildi (Tablo 3).

NLR ile yaş, cinsiyet, çölyak yaşı arasında bir ilişki bulunmadı. Alıcı işlem karakteristiği (ROC) eğrisi analizine göre, sırasıyla %87 ve %52 duyarlılık ve özgüllük ile GD ile uyumsuz hastalar için optimum NLR kesme değeri 1.585 olarak alındı [Area under curve (AUC): 0.797, %95 güven aralığı: 0.704-0.891, $p=0.001$] (Şekil 1).

Bu bulgulara göre, GD uyum sınırı için NLR <1.585 olarak tanımlandığında, ÇH hastalarının 52'si (%34.3) GD uyumlu iken, 98'inde (%59.0) ise GD'ye uyumsuzluk mevcuttu ($p=0.001$).

GD'ye uyumluluğun, NLR için bağımsız bir prediktif faktör olup olmadığını belirlemek için yapılan bağımlı değiş-

Tablo 1. Çölyak hastalarında demografik ve laboratuvar parametreler

Parametreler	GD Uyumlu ÇH Ortanca (IQR)	n	GD Uyumsuz ÇH Ortanca (IQR)	n	p
Yaş	40.0 (23.25)		37.5 (13.50)		0.392
Cinsiyet (%)					
Erkek	23.8	10	26.3	15	0.779
Kadın	76.2	32	73.7	42	
MPV, fL	6.83 (0.87)	42	7.91 (1.76)	51	0.058
PLR, %	142.50 (87.25)	42	121.50 (46.75)	54	0.102
NLR, %	1.56 (0.51)	42	2.32 (0.86)	54	0.001
Albümin, g/L	4.40 (0.50)	36	4.40 (0.70)	45	0.863
RDW, %	16.00 (1.75)	42	17.00 (5.00)	51	0.769
Çölyak yaşı, ay	64.00 (84.50)	32	36.00 (59.50)	40	0.085
AST, IU/L	21.50 (9.25)	41	22.00 (6.50)	56	0.444
ALT, IU/L	17.50 (23.50)	41	20.00 (18.00)	56	0.855
WBC, $10^3 \mu\text{L}$	5.62 (3.23)	42	5.89 (2.86)	51	0.217
Platelet, $10^3 \mu\text{L}$	267.00 (108.00)	42	276.00 (149.50)	52	0.332
Glukoz, mg/dL	93.00 (18.50)	41	91.00 (12.00)	53	0.323
	Ortalama\pmSS		Ortalama\pmSS		
BMI	25.27 \pm 6.57	29	22.66 \pm 4.51	38	0.074
Prealbumin, g/dl	2.10 \pm 0.4	11	2.27 \pm 0.37	11	0.551
Hemoglobin, g/dL	13.00 \pm 2.15	42	12.68 \pm 1.80	52	0.454
Lenfosit, $10^3 \mu\text{L}$	2.11 \pm 0.46	42	2.03 \pm 0.63	54	0.467

ÇH: Çölyak hastalığı, GD: Glutensiz diyet, MPV: Ortalama trombosit volümü, PLR: Trombosit lenfosit oranı, NLR: Nötrofil lenfosit oranı, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, WBC: Beyaz kan hücresi, PLT: Trombosit, BMI: Vücut kitle indeksi.

Mann Whitney-U Testi, Ortanca, IQR: Çeyrekler arası aralık, SS: Standart sapma.

kenlerin ikili lojistik regresyonunda, GD'ye uyum olasılığı, glutensiz diyetle uyumsuz hastalarda GD'ye uyuma göre

7.386 kat daha yüksekti (Nagelkerke's R², 22.7%; Odds ratio, 7.3 p <0.001) (Tablo 4).

Tablo 2. Çölyak hastalarında görülen semptomlar

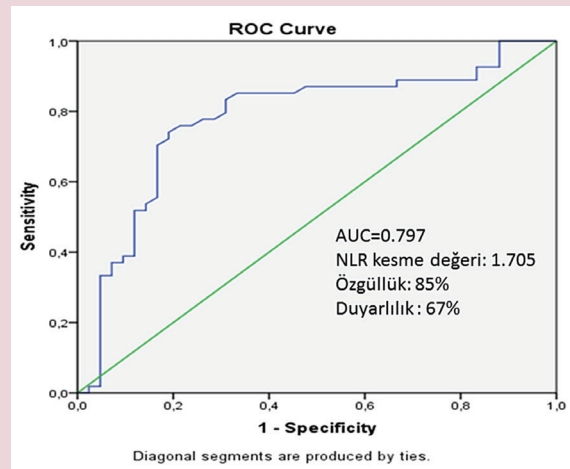
Parametreler	GD Uyumlu ÇH n (%)	GD Uyumsuz ÇH n (%)	p
İshal	13 (31)	23 (40.4)	0.322
Bulantı&Kusma	22 (52.4)	23 (40.4)	0.228
Kilo kaybı	13 (31)	20 (35.1)	0.378
Zayıflık	21 (50)	26 (45.6)	0.528
Konstipasyon	10 (23.8)	14 (24.6)	0.869
Karın ağrısı	19 (45.2)	18 (31.6)	0.255
Şişkinlik	25 (59.5)	35 (61.4)	0.256
Demir eksikliği anemisi	25 (59.5)	33 (57.9)	0.990
Transaminaz yüksekliği	2 (4.8)	1 (1.8)	0.358
Dermatitis herpetiformis	1 (2.4)	2 (3.5)	0.920
B12 eksikliği	20 (47.6)	29 (50.9)	0.516
AGA IgA	8 (19)	38 (66.7)	0.001
AGA IgG	6 (14.3)	19 (63.3)	0.001
EMA IgA	42 (42.4)	57 (57.4)	0.000
EMA IgG	4 (9.5)	7 (12.5)	0.036
tTG IgA	5 (11.9)	32 (56.1)	0.001
tTG IgG	8 (19)	16 (28.1)	0.092

ÇH: Çölyak hastalığı, GD: Glutensiz diyet AGA: Anti gliyadin antikoru, EMA: Anti endomisyal antikoru, tTG: Doku transglutaminaz, IgA: İmmünglobulin A, IgG: İmmünglobulin G.

Tablo 3. Çölyak hastalarındaki komorbiditeler

Parametreler	n (%)
Otoimmün tiroidit	24 (14.5)
Fibromyalji	9 (5.4)
Diyabetes mellitus Tip 1	4 (2.4)
Hipertansiyon	6 (3.6)
Koroner arteriyel hastalık	2 (1.2)
KOAH/Astım	11 (6.6)
Sjögren sendromu	2 (1.2)
FMF	2 (1.2)
Behçet hastalığı	1 (0.6)
Lupus	1 (0.6)
IgA eksikliği	1 (0.6)
Romatoid artrit	9 (5.4)

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, FMF: Ailesel Akdeniz ateşi, IgA: İmmünglobulin A



Şekil 1. Eğri altında kalan alan (AUC)=0.797. ROC eğri analizi, %87 duyarlılık ve %52'lik özgüllük ile glutensiz diyetle uyumsuz hastalar için optimum NLR kesme değerini 1.585 olarak önermiştir [AUC: 0.797, %95 CI (Güven aralığı); 0.704-0.891, p <0.001].

Tablo 4. Çölyak hastalarında glutensiz diyetle uyumsuzluk tanısını tahmin etmede NLR eşik değerinin etkisini gösteren model katsayılarının omnibus testleri ve lojistik regresyon analizi

Step 1*	B	E.	Wald	OR	95%CI		P
					Lower	Upper	
NLR kesme sınırı							
NLR>1.858	2.000	0.509	15.402	7.386	2.721	20.048	0.001
Constant	1.145	0.434	6.964	0.318			0.008
a. Araştırılan değişken 1. Basamakta belirtilmiştir: NLR kesme sınırı=1.585, CI: Güven aralığı OR: Risk Oranı							
Model Katsayılarının Omnibus Testleri							
Step 1	Step		Ki-kare	df			Sig
	Block		17.840	1			0.001
	Model		17.840	1			0.001

TARTIŞMA

Bu çalışmada kliniğimizde ayaktan takip edilen 166 çölyak hastasının GD ile NLR uyumu arasındaki ilişki değerlendirildi. Çalışmada 1.585'lik NLR kesim noktası üzerindeki artışın GD uyumsuzluğunu %85 duyarlılık ve %67 özgüllük ile 7.3 kat artırabileceği belirlendi. Çalışmamızda glutensiz diyetle uyumlu grupta NLR 1.56 (0.51) iken diyet uyumsuz grupta 2.32 (0.86) olup anlamlı fark vardı (p <0.001). Çalışmamızda MPV ve PLR değerlerinde her iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla, p=0.058, p=0.104).

Ağın M ve arkadaşlarının çalışmasında, kontrol grubu ve irritabl bağırsak sendromlu çölyak hastalarında tanı anındaki nötrofil ve NLR sayılarının diyet sonrası değerlere göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Tanı anındaki MPV değerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu, ayrıca glutensiz diyet ile MPV değerlerinin de arttığı gösterilmiştir (8).

Daha önceki çeşitli çalışmalarda NLR'nin bir inflamatuvar belirteç olduğu gösterilmiştir. Çelikkalek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, aktif ülseratif kolit hastalarında inaktif ülseratif kolit hastalarına göre NLR'nin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (9). Wang Q ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir meta-analiz çalışmasında NLR ve PLR'nin akut pulmoner emboli hastalarında prognozu tahmin etmede umut verici biyobelirteçler olduğu ileri sürülmüştür (10). Cengiz H ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise, subakut tiroidit hastalarında yaygın olarak kullanılan akut faz reaktanları olan NLR ve PLR değerlerinin eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein parametreleri ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (11).

Hastalığın gelişmesinden sorumlu olan ana çevresel faktör glutendir. Gluten, peptidazlar tarafından tam olarak sindirilmez ve 33 amino asit uzunluğunda büyük peptitler oluşur (12). ÇH'nın baskın otoantijeni olan enzim doku transglutaminaz (TTG) tarafından gliadin moleküllerinin deamidasyonu nedeniyle adaptif bir bağışıklık reaksiyonu oluşur. ÇH'da gliadin-tTG etkileşiminin uygulanabilirliğine işaret ettiği ve gliadinin kritik ve sıralı deamidasyonunu katalize ederek, tTG'nin HLA-DQ2/DQ8 için güçlü bir şekilde artan afiniteyi belirlediği gösterilmiştir (13). HLA testi, aile üyelerini değerlendirirken de yararlı olabilir, çünkü HLA-DQ2 ve HLA-DQ8'in yokluğu hemen hemen her zaman ÇH'yi dışlar ve %99'dan fazla negatif tahmin değerine sahiptir. ÇH'a, başta tip 1 DM olmak üzere çeşitli otoimmün hastalıklar eşlik edebilir (HLA-DQ2 ve/veya DQ8) (14). Çölyak hastaları arasında otoimmün tiroidit ve tip 1 DM'nin yaygın olarak görüldüğü bildirilmektedir (15).

Kayar Y ve arkadaşlarının yaptıkları 230 çölyak hastasının dahil edildiği çalışmada 72 (%31.3) hastada otoimmün hastalık saptanmış; bunların 39'u (%17) Hashimoto tiroiditi, 16'sı (%7) astım ve 10'u (%4.3) tip 1 DM olarak tespit edilmiştir (16). Bizim bu çalışmamızda da en sık görülen komorbiditeler; %14 otoimmün tiroid hastalıkları, %5.4 romatoid artrit ve %2.4 ile tip 1 DM idi. Hastalarda %27 oranında ishal bulunurken, diğer gastrointestinal bulgular şişkinlik (%20), aftöz stomatit (%18), bağırsak alışkanlığında değişiklik (%15), kabızlık (%13) ve gastroözofageal reflü (%12) idi. Çalışmamızda GD uyumlu/uyumsuz gruplarda semptom sıklığının; ishal 31/40.4, bulantı ve kusma 52.4/40.4, kilo kaybı 31/35.1, yorgunluk 50/45.6, karın ağrısı 45.2/31.6, kabızlık 23.8/24.6 ve şişkinlik 59.5/61.4 olduğu saptandı. Jericho H ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da benzer semptomlar tespit edilmiştir (17).

Çalışmamızın geriye dönük retrospektif bir çalışma olması, sonuçları nispeten doğrulayabilecek küçük bir örneklem büyüklüğüne sahip olması ve tek merkezli bir çalışma olması kısıtlayıcı yönlerini oluşturmaktadır.

Çalışmamızı güçlü kılan yönleri; literatürleri taradığımız kadarı ile benzer çalışma olmaması, çalışmamızda kontrol grubunun çölyak hastalarından oluşması ve glutensiz diyet uyumluluğunun hematolojik parametrelerle objektif olarak belirlenmesidir.

Bu nedenle, bulgularımızı daha geniş bir ÇH kohortunda harici olarak çapraz doğrulamak için daha spesifik olarak tasarlanmış ileriye dönük randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, NLR, uygun maliyetli ve kolayca hesaplandığı için sistemik inflamasyonun önemli bir ölçüsü olarak kullanılabilir. Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma ÇH'da NLR ve GD arasında bir korelasyon gösteren sınırlı sayıdaki çalışmalardan biridir. Sonuçlarımız, NLR'nin diyet uyumu ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ve ÇH'da GD uyumsuzluğunu öngörebileceğini göstermektedir.

“Tüm yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.”

Etik onay; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi, no: 71522473/050.01.04/572.

KAYNAKLAR

1. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol* 2011;30:219-31.
2. Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global prevalence of celiac disease: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:823-36.e2.
3. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2017;8:27-38.
4. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62:43-52.
5. Alkhoury N, Morris-Stiff G, Campbell C, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio: a new marker for predicting steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2012;32:297-302.
6. Özer S, Yılmaz R, Sönmezgöz E, et al. Simple markers for subclinical inflammation in patients with Familial Mediterranean Fever. *Med Sci Monit* 2015;21:298-303.
7. Sahin C, Varim C. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume and red cell distribution width measures in bells palsy. *Open Access Maced J Med Sci* 2017;5:14-8.
8. Agin M, Kayar Y, Dertli R, et al. The effect of gluten-free diet on mean platelet volume, neutrophil and neutrophil/lymphocyte ratio in children with celiac disease. *Ann Med Res* 2020;27:1710-4.
9. Celikbilek M, Dogan S, Ozbakir O, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *J Clin Lab Anal* 2013;27:72-6.
10. Wang Q, Ma J, Jiang Z, Ming L. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Int Angiol* 2018;37:4-11.
11. Cengiz H, Varim C, Demirci T, Cetin S. Hemogram parameters in the patients with subacute thyroiditis. *Pak J Med Sci* 2020;36:240-5.
12. Shan L, Molberg Ø, Parrot I, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002;297:2275-9.
13. Molberg O, Mcadam SN, Körner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 1998;4:713-7.
14. Medrano LM, Dema B, López-Larios A, et al. HLA and celiac disease susceptibility: new genetic factors bring open questions about the HLA influence and gene-dosage effects. *PLoS One* 2012;7:e48403.
15. Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol* 2014;14:194.
16. Kayar Y, Dertli R. Association of autoimmune diseases with celiac disease and its risk factors. *Pak J Med Sci* 2019;35:1548-53.
17. Jericho H, Sansotta N, Guandalini S. Extraintestinal manifestations of celiac disease: effectiveness of the gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65:75-9.