



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GASTROENTEROLOJİ BİLİM
DALI POLİKLİNİĞİNE SON 5 YILDA BAŞVURAN ERİŞKİN ÇÖLYAK
HASTALARININ KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ

Dr. Mustafa MERTER

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2013



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GASTROENTEROLOJİ BİLİM
DALI POLİKLİNİĞİNE SON 5 YILDA BAŞVURAN ERİŞKİN ÇÖLYAK
HASTALARININ KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ

Dr. Mustafa MERTER

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Macit GÜLTEN

BURSA – 2013

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş	1
Gereç ve Yöntem.....	23
Bulgular.....	25
Tartışma ve Sonuç.....	29
Kaynaklar.....	35
Teşekkür	41
Özgeçmiş	42

ÖZET

Bu retrospektif çalışmada 49 çölyak hastasının dosyaları taranmıştır. Hastaların başvuru anındaki yaşları, cinsiyetleri, şikayetleri, komorbid durumları, laboratuvar parametreleri, serolojileri, kemik mineral dansiteleri ve histopatolojik bulguları incelenmiştir. Yaş ortalaması 39 yıldır. Kadın/Erkek oranı 3,2'dir. Hastaların şikayetleri incelendiğinde en sık diyare (%55), kilo kaybı (%44) ve İBS (irritabl barsak sendromu) benzeri semptomlar (%32) ile başvurduğu görülmüştür. Hastaların %11'inin başvuru anında herhangi bir şikayeti olmamıştır. 2 hastada kriptojenik karaciğer sirozu, 1 hastada konjenital hepatik fibroz, 1 hastada sarkoidoz, 1 hastada psöriazis ve ailevi akdeniz ateşi birlikteliği mevcuttur. Hastaların başvuru anında %79'unda anemi mevcuttur (n=37). Hastaların %82'sinde demir eksikliği mevcuttur (n=36). Hastaların %84'ünde vitamin D eksikliği mevcuttur (n=16). Hastaların %44'ünde osteopeni (n=7), %44'ünde osteoporoz (n=7) mevcuttur. Hastaların glutensiz diyet öncesi çalışılan serolojik testleri taranmıştır. Hastaların %83'ünde Ig A AGA (anti gliadin antikoru) pozitifdir (n=34). Hastaların %95'inde Ig G AGA pozitifdir (n=38). Hastaların %70'inde Ig A EMA (anti endomisyum antikoru) pozitifdir (n=28). Hastaların %32,5'inde Ig G EMA pozitifdir (n=13). Hastaların %85'inde Ig A tTG(doku transglutaminazı) pozitif saptanmıştır (n=11). Hastaların %30'unda Ig G tTG pozitif saptanmıştır (n=4). Hastaların hepsinde HLA DQ2 pozitifdir. Hastaların patoloji raporları taranmıştır. Hastaların %87,8'inde Marsh evre 3 tutulum mevcuttur. Yaklaşık %1 oranında görülen çölyak hastalığı ile ilgili Türkiye'de erişkin hasta grubunda yapılan yayın sayısı oldukça azdır. Bu çalışma ile erişkin hastalarda çölyak hastalığının ne kadar geniş spektrumda klinik tablolarla karşımıza çıkabildiği göstermek istedik.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, çölyak hastalığının klinik bulguları

SUMMARY

Clinical and Laboratory Features of Adult Celiac Patients Who Were Consulted to Uludag University Gastroenterology Polyclinic at Last 5 Years

In this retrospective study, we investigated 49 celiac patients' files. At presentation patients' age, sex, symptoms, comorbid conditions, laboratory parameters, serology, bone mineral density, and histopathologic findings were examined. The average age was 39 years. Female/male ratio was 3.2 . When we observed patients' presenting symptoms, the most frequent symptoms were diarrhea (55%), weight loss (44%) and IBS (irritable bowel syndrome) like symptoms (32%). 11% of the patients did not have any symptoms at all. Two patients had cryptogenic liver cirrhosis, one patient had congenital hepatic fibrosis, one patient had sarcoidosis, and one patient had both psoriasis and Familial Mediterranean Fever. At presentation there were anemia in 79% (n=37), vitamin D deficiency in 84% (n=16), osteopenia in 44% (n=7), and osteoporosis in 44% (n=7) of the patients. Patients' serological parameters studied before gluten free diet were investigated. 83% of the patients was positive for IgA AGA (anti gliadin antibody) (n=34), 95% was positive for IgG AGA (n=38), 70% was positive for IgA EMA (Endomysial Antibody) (n=28), 32,5% was positive for IgG EMA (n=13), 85% was positive for IgA tTG (Tissue Transglutaminase Antibodies) (n=11), and 30% was positive for IgG tTG (n=4). HLA-DQ2 was positive in all patients. Histopathologic findings were investigated. There was Marsh stage 3 involvement in 87.8% of the patients. Celiac disease prevalence is approximately 1% and there is very few data about adult celiac disease in Turkey. The aim of this study is to describe clinical and laboratory properties of adult celiac disease.

Key words: celiac disease, clinical presentations

GİRİŞ

Çölyak hastalığı buğday, arpa, çavdarda bulunan gluten proteinin yenmesi sonrası ortaya çıkan ince barsak malabsorpsiyonu, ince barsak villöz atrofisi ile karakterize olan, glutensiz diyet ile klinik ve histolojik olarak iyileşen, glutenin tekrar yenmesi ile tekrarlayan bir hastalıktır. Non tropikal sprue, çölyak sendromu, erişkin çölyak hastalığı, idiopatik steatore ve primer malabsorpsiyon gibi tanımlamalar kullanılsa da sıklıkla çölyak hastalığı terimi kullanılmaktadır.

Çölyak hastalığı klinik olarak atipik çölyak hastalığı, sessiz çölyak hastalığı ve klasik ya da tipik çölyak hastalığı olmak üzere 3 farklı şekilde ortaya çıkar. Atipik çölyak hastalığında sadece ekstraintestinal semptomlar mevcuttur (anemi, osteoporoz ve infertilite gibi). Sessiz çölyak hastalığında semptom yoktur fakat serolojik olarak pozitifdir. Klasik ya da tipik çölyak hastalığı ise malabsorpsiyon ve gastrointestinal semptomlar ile karakterizedir.

Tarihçe

Çölyak hastalığı ilk olarak M.S. birinci yüzyılda Kapadokyalı Aretaeus tarafından tanımlanmıştır (1). 1888 yılında Samuel Gee çölyak hastalığının birçok klinik özelliğini tanımlamış ve diyet ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir (2). 20. yüzyılın ortalarında Willem Karel Dicke, buğdaygiller ile çölyak hastalığı arasındaki ilişkiyi göstermiştir (3). 2. dünya savaşı sonrasında van de Kamer buğdaydaki glutenin intestinal hasara yol açtığını göstermiştir (4). Paulley 1954'de çölyak hastalığının karakteristik intestinal lezyonlarını göstermiştir (5). 1950'lerin sonunda Rubin ve ark. Çölyak hastalığının erişkinlerde de görülebileceğini göstermiştir (6). 1965'de çölyak hastalığında ailesel yatkınlığın olduğu görülmüştür (7). 1978'de intestinal dokuda gliadine karşı hücrel immün reaksiyon gösterilmiştir (8).1986'da Howell ve ark. Çölyak hastalığı ile HLA(human leukocyte antigen)-DQ2 haplotipleri arasında

ilişki olduğunu göstermişlerdir (9). 1992'de Marsh histolojik sınıflama sistemi geliştirilmiştir (10). 1997'de doku transglutaminaz enziminin otoantijen olduğu gösterilmiştir (11). 1998'de Molberg ve ark. doku transglutaminazının gliadini modifiye ederek T hücre yanıtını arttırdığını ortaya koymuşlardır (12). 2000 yılında doku transglutaminazı tarafında deamide edilen gliadin peptidlerinin (DGP) baskın T hücre epitopu olduğu saptanmıştır (13). Bu keşif, DGP'lerin anti gliadin antikorunun serolojik olarak daha kesin saptanmasına olanak tanıdı. Anti endomisyum ve anti doku transglutaminaz antikorları ile yapılan epidemiyolojik çalışmalarda çölyak hastalığının prevalansının daha yüksek saptanması bu alana ilgiyi arttırdı. Bu artış ise glutenaz, doku transglutaminaz inhibitörleri ve immün tabanlı tedavileri gibi yeni tedavilerin araştırılmasına neden olmuştur (14).

Epidemiyoloji

Çölyak hastalığı genel olarak beyaz ırk hastalığıdır. Siyah ırkta nadir görülür. Çölyak hastalığı belirgin bir coğrafik dağılım gösterir. En sık olarak batı Avrupa'da izlenir. Yapılan çalışmalarda çölyak hastalığı prevalansı Amerika ve Avrupa'da %0,5 ile %1 arasında saptanmıştır (15-18). Ancak gerçek prevalansın daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada çölyak hastalığı açısından pozitif serolojisi olan ve villöz atrofi bulunan fakat asemptomatik olan hastaların, klasik çölyak hastalığı tanısı olanların yedi katı kadar olduğu saptanmıştır (17). Kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat kadar daha sık görülür.

Birinci derece akrabalarında çölyak hastalığı olan bireylerde prevalans %10-15'e kadar çıkmamaktadır. Monozigotik ikizlerde %70-100 arasında oranlar izlenmiştir.

Ülkemizde de çölyak hastalığı prevalansı ile ilgili çalışmalar son on yılda giderek artmıştır. Ertekin ve ark. tarafından 1263 okul çağı çocuk üzerinde yapılan çalışmada çölyak hastalığı prevalansı 1/158 olarak saptanmıştır (19). Yine 2000 kan donörü üzerinde yapılan bir başka çalışmada anti doku transglutaminaz antikorları ile tarama yapılmış ve

serolojik olarak %1,3'ünde pozitiflik saptanmıştır (20). Bu çalışmada donörlerin %97'si erkekmiş. Yine ülkemizde 906 hasta üzerinde yapılan çalışmada prevalans %1 olarak saptanmıştır (21). Bu çalışmalar ışığında ülkemizdeki prevalansın Avrupa ile benzer olduğu söylenebilir.

Patogenez:

Histopatoloji

Çölyak hastalığı intestinal mukozayı etkiler. Submukoza, muskularis propria ve seroza genellikle etkilenmez. Çölyak hastalığı mukozayı çok geniş bir spektrumda tutabilir. Bu geniş spektrum hastalığın farklı klinik tablolarla karşımıza çıkmasını açıklayabilir. Tedavi edilmemiş şiddetli çölyak hastalarının intestinal mukozalarını histolojik olarak incelediğimizde villüs yapısının tamamen ortadan kalktığını, kriptlerin hiperplazik olarak düzleşmiş intestinal yüzeye açıldığını gözlemleriz. Kript hiperplazisi villüslerdeki kaybı telafi etmeye çalıştığı için mukozal kalınlık olması gerekene göre daha az azalmıştır. İntestinal mukozadaki bu histolojik değişiklikler sindirim ve absorpsiyon için gereken yüzeyin azalmasına sebep olur.

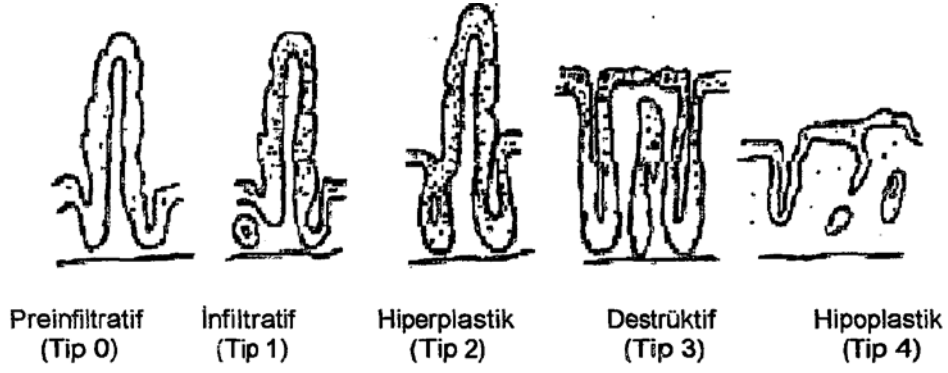
Absorptif hücreler arasındaki sıkı bağlantılarda da yapısal bozukluklar meydana gelir ve bu bozukluk mukozal bariyerin geçirgenliğinin artmasına sebep olur (22). Absorptif hücrelerdeki endoplazmik retikulum dağınık görünümündedir. Bu sindirim enzimlerinin sentezinin azaldığının bir göstergesidir. Absorptif hücreler hem sayıca azalmıştır hem de fonksiyonel olarak zayıflamıştır.

Absorptif hücrelerin aksine kript hücreleri sayıca artmıştır ve kriptler derinleşmiştir. Kriptlerdeki mitoz sayısı belirgin derecede artmıştır. Kript hücrelerinin histolojik ve elektron mikroskopik görüntüsü normaldir. Çölyak hastalarında epitelyal hücre kinetiği ile ilgili çalışmalarda villüs atrofisi teriminin yanlış bir adlandırma olduğu, çünkü kriptlerde enteropoezisin arttığına dair kanıtlar bulunduğu saptanmıştır. Wright ve ark. çölyak hastalarında kriptlerde normale göre hücrelerin altı kat daha hızlı çoğaldığını ve hücre siklus zamanının kısaldığını ve bunun hücrelerin prematüre kaybını

ifade ettiğini göstermişlerdir (23). Bu deneysel veri villüslerin kılınmasındaki esas mekanizmanın gliadin ile ilgili toksik hasara bağılı olarak maturasyon aşamasındaki enterositlerin erken kaybı ve buna bağılı olarak kompensatuar olarak replikasyondaki artış olduğunu desteklemektedir.

Tutulan ince barsak segmentinde lamina proprianın sellülaritesi artmıştır. Bu infiltrasyonun büyük bir kısmını plazma hücreleri ve lenfositler oluşturmaktadır. Ig A, M ve G üreten plazma hücrelerinin sayısı iki ile altı kat arasında artmıştır. Ig A üreten hücreler daha baskındır (24). Bu hücreyel infiltrasyona polimorfonükleer hücreler, eozinofiller ve mast hücreleri de katkıda bulunur. Absorptif epitelde alan başına düşen intraepitelyal lenfosit sayısında (İEL) artış mevcuttur (6). Normal ince barsak mukozasında lamina propria'de CD4+ T hücreler baskın iken İEL'lerde CD8+ T hücreler çoğunluktadır. Çölyak hastalarında bu dağılım korunmakla birlikte hücre yoğunluğunda artış mevcuttur.

Marsh M.N. 1992 yılında çölyak hastalığında intestinal mukozal lezyonları sınıflandırmıştır ve bu sınıflama halen günümüzde kullanılmaktadır (25). Bu sınıflamaya göre 0 ile 4 arasından toplam 5 evre mevcuttur (Şekil-1). Evre 0'da normal mukoza mevcuttur, preinfiltratif evre olarak tanımlanmıştır. Evre 1'de İEL'de artış ve lamina propriada lenfosit infiltrasyonu mevcuttur. Evre 2'de kript hiperplazisi ve evre 3'de villus atrofi gelişmiştir. Evre 3 kendi içinde 3 alt gruba ayrılmıştır; 3-A: Parsiyel villus atrofi, 3-B: Subtotal villus atrofi, 3-C: Total villus atrofi. Evre 4'de total mukozal atrofi mevcuttur. Evre 4 çok dirençli çölyak hastalığının bir göstergesidir ve enteropati ilişkili prelenfoma evresi olduğu kabul edilmektedir (26).



Şekil-1: Marsh sınıflaması (25)

İnce barsağın ne kadarının tutulduğu bireyler arasında farklılık gösterir ve hastalığın şiddeti ve klinik semptomları ile direkt ilişkilidir. Proksimal barsak genellikle tutulur. Nadiren proksimal barsak tutulumu olmadan distal tutulumu olabilir.

Tanı için İEL'lerde artış tek başına yeterli değildir. Bu bulgu nonspesifiktir ve bakteriyel aşırı çoğalma, peptik duodenit, H.Pylori enfeksiyonu ve otoimmün hastalıklar gibi pek çok durumda karşımıza çıkabilir. Tanıyı doğru bir şekilde koyabilmek için villuslardaki kısalmanın, kript hiperplazisinin, sitolojik olarak anormal hücre yüzeylerinin ve lamina propria'daki hücre artışının gösterilmesi gerekmektedir.

Glutensiz diyet ile intestinal yapıda düzelme olur. İlk düzelme ilk birkaç gün içinde yüzey absorptif hücrelerinin histolojik görünümünde olur. İEL sayısı azalır. Villüs yapıları normale döner, lamina propria'nın sellülaritesi azalır. İnce barsağın distal kısmı proksimal kısmına göre daha hızlı iyileşir (25,27). Bazı hastalarda iyileşme için aylar hatta yıllar gerekebilir, hatta hafif derecede anormallikler devam edebilir. Bu durum glutensiz diyetle uyumsuzluğa bağlı olabilir (28). Ağır çölyak vakalarında sindirim sistemi dışında diğer organ sistemlerinde de patolojik değişiklikler olabilir.

Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın kişilerde çevresel (gliadin) olarak tetiklenmiş immünolojik bir hastalıktır. Çevresel, genetik ve immün faktörlerin karışık ilişkisi sonucu çok geniş spektrumda klinik bulgular karşımıza çıkmaktadır.

Çevresel Faktörler

Çölyak hastalığı, tanımlanmış bir çevresel faktörün tetiklediği bir otoimmün hastalık modelidir.

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 dört gruba ayrılır. Gluten terimi prolamin ve glutenin için kullanılır. Toksikite çalışmalarının çoğu prolamin için yapılmış olsa da glutenin'in intestinal mukozaya hasar verdiğini destekleyen çalışmalar da mevcuttur (29).

Buğday prolaminleri gliadin olarak adlandırılır. Diğer tahıllardaki prolaminler kaynaklarına göre adlandırılırlar. Çavdardakilere secalin, arpadakilere hordein, yulaftakilere avenin ve mısırdakilere zein adı verilmiştir.

Gliadin, moleküler ağırlığı 20 ile 75 kd arasında değişen dört polipeptid zincirden oluşmuştur. Bunlara α -, β -, γ - ve ω -gliadinler denilir ve bu dört fraksiyon da çölyak hastalarında toksiktir (30). 2000 yılında Anderson ve ark. α -gliadin'in 56. ile 76. aminoasitlerini ihtiva eden deamide edilmiş bir peptid saptamışlar ve bu peptidin çölyak hastalığında T-hücre aktivasyonundan sorumlu dominant epitop olabileceğini göstermişlerdir (13). Fakat gliadin'e spesifik T-hücre yanıtı bundan daha kompleks ve çeşitlidir. Çölyak hastaları farklı gluten peptidlerine karşı da reaksiyon verebilir. İntrasellüler doku transglutaminazının salınması gluten peptidlerinin deamidasyonuna yol açar ve bu durum da deamide gluten peptidlerine karşı olan T-hücre yanıtını artırır.

Çölyak patogeneğinde bir diğer hipotez de gliadin protein motifleri ile enterik patojenlerin immünolojik olarak benzerlik göstermesidir. Bu benzerlik nedeniyle gluten antijenlerine karşı immünolojik reaksiyon geliştiği öne sürülmektedir. Bu hipotezi desteklediği düşünülen bir çalışmada α -gliadin'in bir aminoasit bölgesi ile Adenovirus 12'nin bir zarf proteininin benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir (31). Başka bir çalışmada da çölyak hastalarında Adenovirus 12 enfeksiyonunun prevalansının anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (32).

Yulaftaki prolamin fraksiyonlarının buğdaydakilerle aynı aminoasit sekanslarına sahip olmasına rağmen yulafın çölyak hastaları tarafından iyi tolere edilmesi henüz açıklanamamıştır. Muhtemelen yulafta daha az oranda toksik prolamin düzeyi mevcut olduğu ve bu nedenle tolere edildiği düşünülmektedir.

İnfantların diyetine glutenin ilk girdiği yaşın gluten intoleransında rol oynadığı düşünülmektedir. Bir çalışmada doğumdan sonraki ilk 3 ayda diyetle glutene maruz kalanlarla doğumdan sonraki 4 ile 6 ayda maruz kalan infantlar karşılaştırılmış ve maruz kalanlarda çölyak hastalığı riskinin 5 kat fazla olduğu saptanmış (33).

Genetik faktörler

Yapılan çalışmalarda çölyak hastalarının ailelerinde de çölyak hastalığının sık görülmesi patogeneizde genetik faktörlerin önemini göstermektedir. Birinci derece akrabalarında çölyak hastalığı olan bireylerde çölyak hastalığı prevalansı %8 ile %18 arasında değişmektedir ve bu oran monozigotik ikizlerde %70'e kadar ulaşmaktadır (34). Howell ve ark. çölyak hastalığının spesifik HLA-DQ2 haplotipleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (9). HLA klas II molekülleri glikolize transmembran heterodimerleridir ve üç alt gruba ayrılırlar (DQ, DR ve DP). 6. Kromozomun p kolunda MHC (majör histocompatibility complex)'in HLA klas II bölgesinde kodlanırlar. Çölyak hastalığı mukozasından gliadine spesifik HLA-DQ2 sınırlı T-hücre klonlarının izole edilmesi çölyak hastalığı ile genetik yatkınlık arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur (35).

HLA-DQ2 normal popülasyonun %35'inde, çölyak hastalarının ise %90'ından fazlasında mevcuttur. HLA-DQ8 ise hemen hemen kalan hastaların tamamında mevcuttur. HLA-DQ2 alleli için homozigot olan bireylerde çölyak hastalığı gelişme ihtimali daha yüksektir.

İmmün Faktörler

Çölyak hastalığı patogenezinde gliadin ve prolaminlere karşı hem hücresel hem de humoral immün cevabın etkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Çölyak hastalığı olan hastalarda, lamina propriada immuglobulin üreten B-hücrelerinin sayısında iki ile altı kat arası artış olduğu saptanmıştır

(23). Ayrıca tedavi edilmemiş çölyak hastalarının serumlarında gliadin ve majör fraksiyonlarına karşı oluşmuş immunglobulin A ve G tipinde antikorlar mevcuttur (13). Antigliadin antikorlarının patogeneizde rolü olmadığı, muhtemelen geçirgenliği bozulmuş intestinal epitelden geçen tam olarak sindirilmemiş antijenik gluten peptidlerinin pasajına karşı gelişmiş bir reaksiyon olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Birçok normal bireyde de artmış antigliadin Ig A ve Ig G düzeyleri mevcuttur (36). Çölyak hastalarında ayrıca β -lactoglobulin, kazein ve ovalbumin gibi başka besin proteinlerine karşı gelişmiş antikorlar da mevcuttur (37).

Daha spesifik otoantikorların tanımlanması hastalığın patogenezinin anlaşılmasına katkıda bulunmuştur. Endomisyuma (düz kasların etrafındaki bağ dokusu) karşı oluşan Ig A tipindeki antikorlar çölyak hastalığı için patognomiktir ve nadiren normal bireylerde bulunur (38). Hedef otoantijenin endomisyumdaki doku transglutaminazı olduğu saptanmıştır (11). Gliadin bu enzim için substrat görevi yapmaktadır. Doku transglutaminazı gliadindeki nötral glutamin rezidülerini deamide ederek onları negatif yüklü glutamik asit rezidülerine çevirir, bu rezidüler aynı zamanda HLA-DQ2 heterodimerlerinin antijen bağlayan nonapeptid bölgesinin 4, 6 ve 7. pozisyonlarında da bulunurlar ve bu durum antijen prezentasyonunu kolaylaştırır (12, 13, 39). Doku transglutaminazı tarafından oluşturulan deamide gliadin peptidleri, gliadin spesifik T-hücre klonlarının proliferasyonunda anahtar rol oynarlar.

Gliadinin glutamin kaynağı olmasının yanı sıra doku transglutaminazı, gliadinin veya doku transglutaminaz-gliadin komplekslerinin ekstrasellüler matriks ile çapraz reaksiyona girmesini sağlayan yeni antijenik epitoplara oluşturur (40). T-hücre yanıtının sağlayan baskın epitoplardan birisi de α -gliadinin deamide glutamin rezidüsüdür (13). Doku transglutaminazı ayrıca epitel diferansiyasyonunda önemli olan TGF- β 'nin biyoaktivasyonunda da gereklidir.

İnce barsak mukozasında epitel ve lamina propria'da intraepitelyal lenfosit artışının varlığı çölyak patogenezinde hücrel immün yanıtın önemini göstermektedir. Tedavi edilmemiş çölyak hastalarında intestinal mukozadaki T-hücrelerinin çoğu aktive olmuştur ve IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-6,

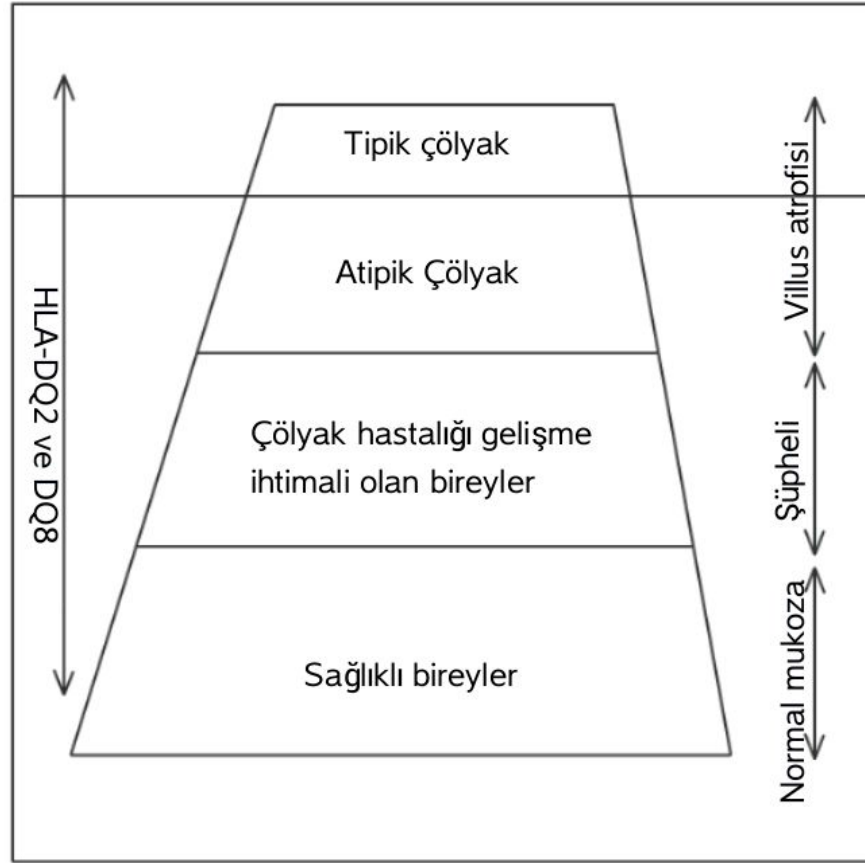
ve TGF- β gibi potent proinflamatuvar sitokinleri salgırlarlar (41). oğunluğu CD4+ olan aktive olmuş T-hücreler normalde lamina propriada bolca bulunurlar, buna karşın ölyak hastalığındaki intarepitelyal lenfositlerin çoğunluğu CD8+ T-hücrelerdir (42,43).

Yapılan alışmalar IL-15'in ölyak patogenezinde doğal ve kazanılmış immün yanıtın oluşmasında anahtar rol aldığını göstermektedir (26,44,45). Makrofaj ve enterositlerden salgılanan bu proinflamatuvar sitokin, tedavi edilmemiş ölyak hastalarının mukozalarından çok miktarda artmış olarak saptanmıştır. IL-15'in aşırı artışının sebebi bilinmemektedir. IL-15, İEL'lerin migrasyonu arttırır ve apoptozunu engeller. Dendritik hücrelerin antijen sunma kapasitesini arttırır (45). Gliadin peptidlerine yanıt olarak IL-15, lamina propriada adaptif CD4+ T-hücre yanıtını tetikler ve ayrıca İEL'lerden IFN- γ salınımını arttırarak direkt hücre hasarına neden olur (44).

Klinik

Geçmişte ölyak hastalığı çocukluk ağı hastalığı olarak kabul edilirdi fakat artık erişkin yaş grubunda da çok sayıda ölyak hastalığı tanısı konulmaktadır ve yaş ortalaması 45 civarındadır. Geçtiğimiz 50 yıl içinde semptomlar da değişmiştir. Diyare artık daha az görölmektedir. Hastaların vücut kitle indeksleri de daha yüksek olarak saptanmaktadır ve hatta obez hastalar dahi mevcuttur. Çölyak hastalığı ayrıca yaşamın ileri dönemlerinde de görölmektedir. Vakaların yaklaşık %25'i 60 yaşın üzerinde tanı almaktadır (46).

Hastaların bir kısmı asemptomatiktir. Bir alışma esnasında, rutin tarama yapıldığında veya başka hastalıklar (tip 2 DM, otoimmün tiroit hastalığı, anemi etyolojisi) araştırılırken tanı almaktadırlar. Çölyak hastalığı saptanan bireylerin buz dağının görünen kısmı olduğu, sessiz ve atipik ölyak hastalarının ve genetik yatkınlığı olan bireylerin buz dağının görünmeyen kısmını oluşturduğu sanılmaktadır (şekil-2).



Şekil-2: Çölyak buzdağı (47)

Çocuklarda çölyak hastalığı

Çölyak hastalığının presentasyonu çocuklarda yaşla birlikte değişkenlik gösterir. Çok küçük çocuklarda diyare, karında şişlik ve büyüme ve gelişme geriliği gibi klasik çölyak hastalığı bulguları görülürken daha büyük çocuklar ve adolesanlarda ağrı, kusma ve kabızlık gibi atipik çölyak hastalığı bulguları daha sık görülür. Anemi, nörolojik semptomlar ve artrit gibi ekstraintestinal bulgular da nadir değildir. Asemptomatik hastalarda sıkça görülebilir (48).

Asemptomatik çölyak hastalığı

Semptomu olmayan ya da minimal non spesifik semptomu olan ve tarama testleri sonucu anti gliadin veya anti tTG antikoru pozitif saptanan hastalardır. Serolojik testlerin yaygınlaşması sonucu sayıları giderek artmaktadır. Çoğunlukla birinci ya da ikinci derece akrabalarında çölyak

hastalığı olan ya da tip 1 diabetes mellitus veya otoimmün karaciğer hastalığı gibi çölyak hastalığı ile ilişkili hastalıkları olan hastalarda yapılan tarama sonucu tanı konulmaktadır. Ayrıca bu hastaların intestinal mukozalarında villus atrofi ve kript hiperplazisi gibi patolojik değişiklikler de izlenmektedir. Fakat çölyak hastalığının kliniğini göstermemektedirler.

Gastrointestinal Bulgular

Klinik bulgular hastadan hastaya çok değişkendir. Semptomların çoğu intestinal malabsorpsiyon ile ilişkilidir ve çölyak için spesifik değildir. Birçok erişkin diyare, steatore, şişkinlik ve kilo kaybı ile prezente olur. Diyare genellikle epizodiktir ve geceleri, sabah erken saatte ve postprandiyal sık görülür. Şiddetli tutulumu olan hastalarda günde 10 kereden fazla defekasyon olur. Yüksek yağ içeriği nedeniyle dışkı açık sarı-kahverengindedir ve yağlı görünümündedir. Barsağın proksimal kısmına sınırlı olan hastalarda steatore nadir görülür.

Kilo kaybının miktarı; hastalığın şiddeti, barsağın tutulumunun yaygınlığı ve hastanın gıda alımı ile ilişkilidir. Bazı hastalar şiddetli malabsorpsiyonları olmasına rağmen iştahlarının aşırı artmasına bağlı olarak çok az kilo kaybederler ya da hiç kaybetmezler. Nadir olarak hızlı ve şiddetli kilo kaybı olan hastalarda anoreksiya gelişebilir. Ağır vakalarda hipoproteinemiye bağlı sıvı retansiyonu nedeniyle kilo kaybı maskelenebilir. Anemi olmadan da hastalarda halsizlik ve yorgunluk olabilir. Nadiren hipokalemiye bağlı kas güçsüzlüğü görülebilir.

Müphem karın ağrıları ve karında şişkinlik oldukça sıktır ve yanlılıkla irritabl barsak sendromu (İBS) tanısı konulmasına neden olabilir. Diyareik tip İBS ile ılımlı çölyak hastalığını ayırt etmek oldukça güçtür ve bu nedenle bu hastalarda çölyak için serolojik inceleme yapılmalıdır.

Şiddetli karın ağrısı nadir görülür ve karakteristik değildir. Şiddetli karın ağrısının varlığı intusepsiyon, ülseratif jejunit veya intestinal lenfoma gibi komplikasyonları düşündürmelidir.

Çok miktarda gaz nedeniyle abdominal distansiyon sık görülen bir şikayettir. Bulantı ve kusma komplike olmayan çölyak hastalığında nadir

görülür. Rekürren aftöz stomatit hastaların çoğunda görülür ve ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Bu hastalar diyetle çok iyi yanıt verir.

Ekstraintestinal Bulgular

Çölyak hastalarının yaşı ilerledikçe gastrointestinal sistemle direkt ilişkisi olmayan şikayetleri ortaya çıkabilir. Bu ekstraintestinal semptomlar sıklıkla besin malabsorpsiyonundan kaynaklanır ve tüm organ sistemlerini etkileyebilir. Anemi, osteopeni, menstürel düzensizlikler ve nörolojik tutulumlar gibi ekstraintestinal semptomlar bazen hastayı intestinal semptomlardan daha fazla rahatsız edebilir.

Anemi

Anemi çölyak hastalığında sık görülen bir bulgudur. Genellikle proksimal barsak tutulumuna bağlı demir ve folik asit eksikliğine bağlıdır, şiddetli vakalarda ileal tutulumla bağlı vitamin B12 eksikliği nedeniyle de anemi gelişebilir. Yine şiddetli vakalarda K vitamini eksikliğine bağlı cilt ve müköz membranlarda kanama, hematüri, gastrointestinal ve vajinal kanama, epistaksis olabilir ve anemi daha da derinleşebilir. Erişkin hastaların yarısından hiposplenizm, splenik atrofi, trombositoz, deforme eritrositler görülebilir. Hastaların çoğunda glutensiz diyet ile hiposplenizm düzelir (49).

Osteopeni

Osteopeni çölyak hastalığının en sık komplikasyonudur. İnsidansı yaş ile birlikte artar. Tedavi edilmemiş çölyak hastalarının %70'inden fazlasında osteopeni (50) ve %25'inden fazlasında osteoporoz meydana gelir (51). Osteopeni kalsiyum absorpsiyonunun bozulması, vitamin D eksikliği ve intraluminal kalsiyum ve magnezyumun emilmemiş yağ asitleri ile birleşmesi nedeniyle meydana gelir. İntestinal inflamasyona bağlı inflamatuvar mediatörlerin salınımı da bu duruma katkıda bulunur.

Hastalar özellikle sırt, göğüs kafesi ve pelviste kemik ağrısı ile başvurabilir. Kalsiyum ve magnezyum eksikliği paresteziye, kas kramplarına ve hatta tetaniye bile yol açabilir. İlerleyen dönemde sekonder hiperparatiroidizm gelişebilir ve bu durum osteopeniyi şiddetlendirebilir.

Sessiz çölyak hastalarında osteopeni daha az görülür ve %30 civarındadır (52).

Nörolojik Bulgular

Periferik ve santral sinir sistemindeki lezyonlar nedeniyle ortaya çıkan nörolojik semptomlar çölyak hastalarında nadir görülür ve patogenezi anlaşılamamıştır. Non herediter ataksilerde çölyak hastalığına sıkça rastlanır ve bazı hastalarda ataksi tek başına başvuru bulgusu olabilir. Bu anormalliklere gluten ataksisi ismi verilmiştir ve muhtemelen periferik sinirlere spinal kordun posterior kolonuna ve cerebellum'a karşı gelişen immünolojik hasar nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir (53). Kas güçsüzlüğü, paresteziler ve his kaybı nadir de olsa gelişebilir.

Çölyak hastalarında bu nörolojik bulgular spesifik vitamin eksiklikleri ile ilişkilendirilememiştir. Vitamin replasmanının bazı vakalarda semptomları düzelttiği gösterilmiştir fakat genellikle periferik nöropati ve ataksi vitamin eksikliği ile ilişkili değildir ve glutensiz diyetle de yanıt vermez (54).

Çölyak hastalığı ile epilepsi ve bilateral parieto-okspital kalsifikasyon arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (55). Epileptik nöbetler genellikle kompleks parsiyel nöbet şeklindedir. Bir seride çölyak hastalığı olan çocuk ve genç erişkinlerin %5'inde epilepsi olduğu saptanmıştır (56). Epilepsinin sebebi bilinmemektedir ve prognoz glutensiz diyetin ne kadar erken başlandığı ile ilişkilidir.

Jinekolojik ve Fertilite Problemleri

Jinekolojik ve obstetrik problemler kadın hastalarda sık görülür. Hastaların üçte birinde amenore mevcuttur ve menarş yaşı gecikmiştir. Tedavi edilmemiş vakalar infertilite ile prezente olabilir ve hatta glutensiz diyet sonrası hastaların gebe kalmaları sık rastlanılan bir durumdur (57).

Tekrarlayan spontan abortusu olan, intrauterin gelişme geriliği olan hastalarda sessiz çölyak hastalığının prevalansının yüksek olduğu saptanmıştır (58).

Erkeklerde impotansa veya düşük sperm sayısına bağlı sekonder infertilite görülebilir (58). Ayrıca malabsorpsiyon ve folik asit eksikliği de infertiliteye katkıda bulunabilir. Gonadal fonksiyonların hipotalamik ve pitüiter regülasyonundan anormallikler ve glutensiz diyet sonrası düzelen gonadal androjen rezistansı görülebilir (59).

Çölyak dışı gluten sensitivitesi

Glutenin alınması ile semptomların oluştuğu fakat histolojik ve serolojik olarak çölyak hastalığının ve buğday allerjisinin ekarte edildiği durumlardır. Prevalansının çölyak hastalığında daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Semptomları çölyak hastalığı ile benzerdir ve glutensiz diyet ile geriler. HLA DQ 2 ve 8 negatiftir (60).

Tanı

Klinik semptomlar gibi laboratuvar bulguları da hastalar arasında değişkenlik gösterir. Serum endomisyal antikor(EMA) veya doku transglutaminaz (tTG) Ig A ve ince barsak biyopsisi en güvenilir testlerdir. Ayrıca gaita testleri, hematolojik ve biyokimyasal testler, radyolojik testler de tanı da yardımcıdır fakat spesifik değildir ve diğer malabsorpsiyon sendromlarında da görülebilirler.

Seroloji

Çölyak hastalığında birçok serolojik marker mevcut fakat en değerlileri Ig A EMA ve Ig A tTG'dir. Ig A EMA ve Ig A tTG doku transglutaminazına karşı oluşan antikorlardır, Ig A ve Ig G AGA (anti gliadin antikor) ise gliadin'e karşı gelişmiş antikorlardır (64). Bu antikorların özellikleri tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo-1: Çölyak hastalığında serolojik parameterlerin özellikleri (62-66).

Serolojik Test	Sensivite (%)	Spesifite (%)	Pozitif prediktif Değeri (%)	Negatif prediktif değeri (%)
Ig A EMA	85-98	97-100	98-100	80-95
Ig A tTG	95-100	97-100	80-95	100
Ig A AGA	75-90	82-95	28-100	65-100
Ig G AGA	69-85	73-90	20-95	41-88

Ig A EMA

İndirekt immünfloresan yöntem ile saptanır. Hedef antijen tTG'dir. Oldukça sensitif ve spesifik bir testtir. Glutensiz diet ile antikor seviyeleri düşebilir ve hatta negatifleşebilir (67).

tTG antikorları

Elisa yöntemi ile saptanır. Bu nedenle daha kolay uygulanabilir ve daha ucuzdur. Oldukça sensitif ve spesifiktir. Yanlış pozitiflik oldukça az görülür ve bu durum da potansiyel çölyak hastalığına işaret edebilir. Ig A tTG seviyeleri glutensiz diyet ile düşer ve yarılanma ömrü yaklaşık 6-8 hafta kadardır. Ayrıca Ig G ve Ig M tipinde antikorlar da mevcuttur. Ig A eksikliğinde kullanılabilirler fakat sensitif ve spesifik değillerdir.

Antigliadin Antikorları

Çölyak hastalığında sıklıkla yükselmiştir fakat sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür. Pozitif prediktif değeri düşüktür. Normal bireylerde de saptanabilir ve hatta yüksek titrelerde bile olabilir. Artık tanıda kullanılması pek önerilmemektedir. Ig A eksikliği olan hastalarda Ig AGA faydalı olabilir.

Tanıda serolojik testlerin katkısı oldukça büyüktür. Klinik şüphesi düşük olan hastalarda serum Ig A EMA ve Ig A tTG'nin negatif olmasının negatif prediktif değeri oldukça yüksektir ve ince barsak biyopsisine gerek yoktur. Yanlış negatif sonuçlar genellikle erken çocukluk dönemi, hafif derecede çölyak enteropatisi olanlarda ve Ig A eksikliği olanlarda görülür.

Orta veya yüksek derecede klinik şüphe varsa Ig A EMA ve Ig A tTG pozitifliği tanı için yeterlidir. Fakat kesin tanı için yine ince barsak biyopsisi önerilir.

Spesifik serolojik testlerin bulunması çölyak hastalığının epidemiyolojisini değiştirmiştir. Sessiz çölyak hastalığının prevalansı artmıştır. Fakat toplumun Ig A EMA ve Ig A tTG ile taranmasının faydası gösterilememiştir (68). Bu serolojik testlerin tarama amaçlı olarak ılımlı gastrointestinal semptomları olanlarda, demir eksiliği olanlarda ve irritable barsak sendromu benzeri semptomu olanlarda kullanılması önerilmektedir.

Genetik test

Daha önce de bahsedildiği üzere çölyak hastalarının neredeyse hepsinde HLA DQ2 veya DQ 8 pozitifdir. Bu nedenle çölyak enteropatisi benzeri bulguları olan fakat antikorların negatif olduğu hastalarda çölyak hastalığını ekarte etmek için kullanılabilir. Fakat pozitif değer tanı açısından çok az değeri vardır. Avrupa toplumunda HLA DQ2 veya DQ8 yaklaşık %40 oranında pozitifdir (69).

İnce barsak biyopsisi

Klinik olarak şüphelenilen ve serolojik testleri pozitif olan hastalarda kesin tanı için ince barsak biyopsisi alınmalıdır. Biyopsiler endoskopi esnasında duodenum'un 2. ve 3. kısımlarından çok sayıda (6-8 adet) alınmalıdır.

Gluten yükleme testi

Geçmişte gluten yükleme testi tanı için önemli bir basamak olarak kabul edilirdi fakat şu anki pratikte glutensiz diyetle rağmen tanının şüpheli olduğu nadir vakalarda kullanılmaktadır. Ayrıca kesin tanı konulmadan glutensiz diyet başlanan ve serolojinin negatif olduğu vakalarda düşünülebilir.

Gluten yükleme testine başlarken dikkatli olunmalıdır çünkü nadiren de olsa hastalar çok düşük miktarda glutene bile aşırı derecede duyarlı olabilirler. Düşük miktarda gluten ile başlanıp miktar 3 günde bir arttırılır. Günlük 10 gr glutenin 6 hafta kadar alınması genellikle yeterli olur. 6 hafta glutenli diyetten sonra seroloji ve ince barsak biyopsisi tekrarlanır. Eğer seroloji ve biyopsi negatif ise hasta en az 6 ay normal diyet ile takip edilir.

Gaita tetkiki

Malabsorpsiyonun tipik bulgularının olmadığı durumlarda mikroskopik olarak sudan III ve IV boyaması gaitada yağ varlığı gösterilebilir. Ayrıca van de Kamer metodu ile 3 günlük gaitada kantitatif yağ ölçümü yapılabilir.

Hematolojik ve Biyokimyasal testler

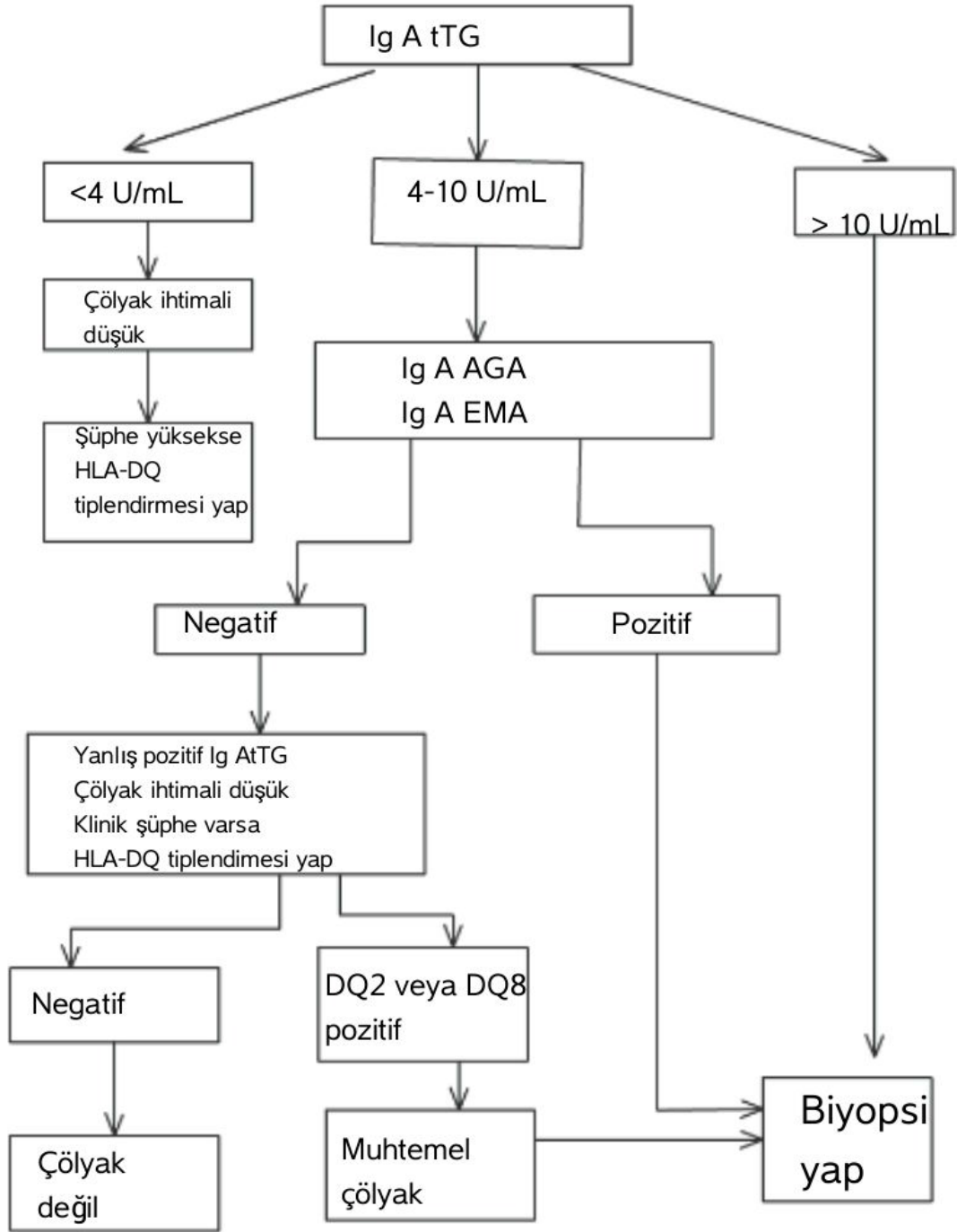
Tedavi edilmemiş vakalarda demir eksikliği, folik asit eksikliği ve vitamin D eksikliği gibi çok çeşitli biyokimyasal ve hematolojik anormallikler görülebilir. Bu anormallikler malabsorpsiyona bağlı nutrisyonel eksikliklerdir. Demir eksikliği hem erişkinde hem de çocuklarda sıktır.

Periferik kan yaymasında hedef hücreler, siderositler, Heinz cisimcikleri, ekinositler ve Howell-Jolly cisimcikleri görülebilir ve bu bulgular dalak atrofisine bağılı olabilir.

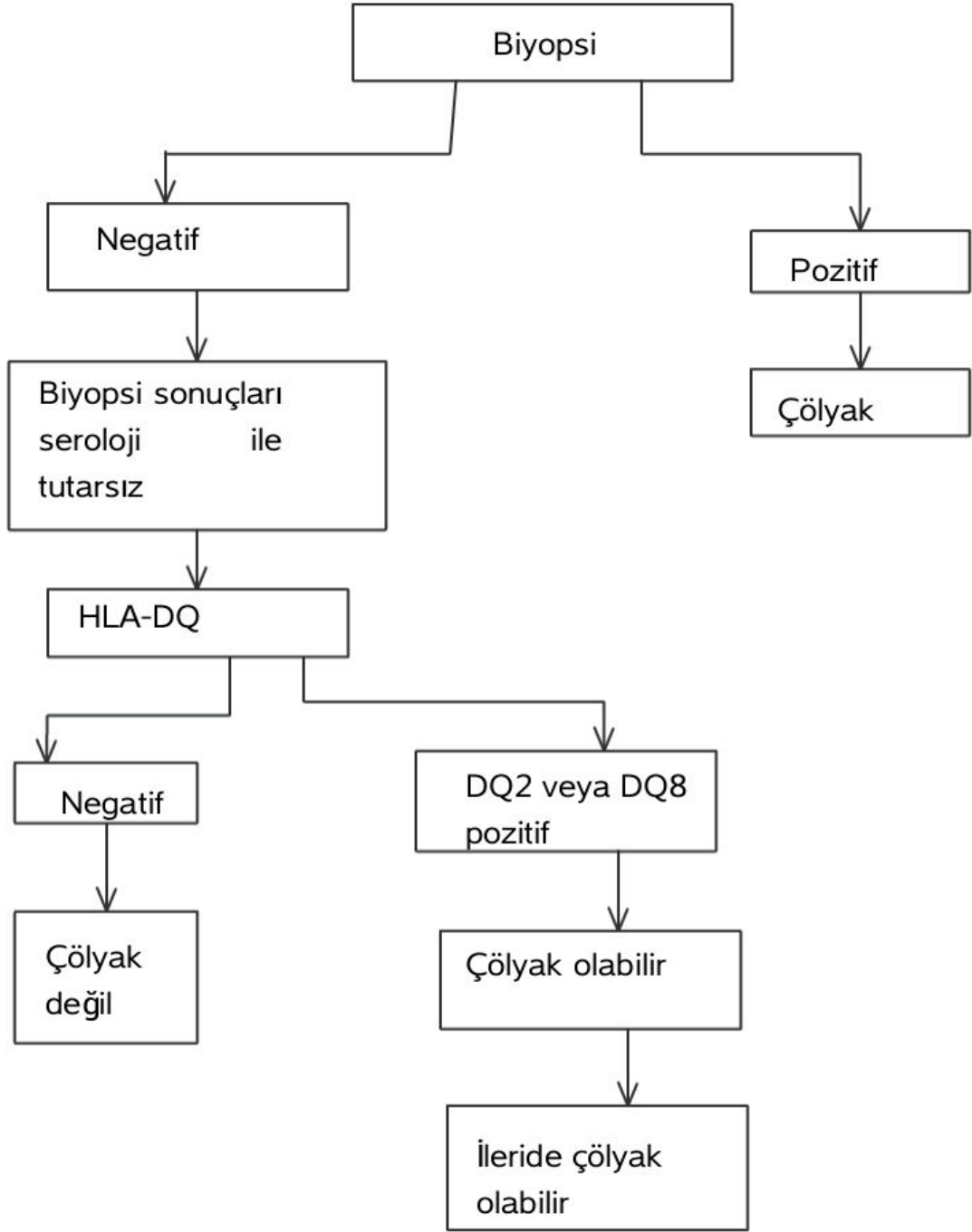
Tedavi edilmemiş hastaların % 9 ile 40'ında normalin iki katına kadar artmış aminotransferaz seviyeleri görülebilir ve glutensiz diyet ile genellikle düzelir.

Radyoloji

Baryumlu grafiler tanıda yardımcı olabilir fakat sensitif ve spesifik değildir. Bilgisayarlı tomografi ve MR (manyetik rezonans görüntüleme) daha çok ayırıcı tanıda yardımcıdır fakat çölyak hastalığı ile ilişkili olarak splenik atrofi, asit ve mezenterik lenfadenopati izlenebilir.



Şekil-3A: Mayo klinik Ig A eksikliği olmayan hastalarda çölyak hastalığı tanı algoritması



Şekil-3B: Mayo klinik çölyak hastalığında biyopsiden sonraki tanı algoritması

Çölyak hastalığı ile ilişkili hastalıklar

Çölyak hastalığı ile ilişkili çok sayıda hastalık mevcuttur. Özellikle otoimmün hastalıklar ile birliktelik sıktır. Çölyak hastalığı ile kesin ve muhtemel ilişkisi olan hastalıklar tablo-2'de gösterilmiştir.

Dermatitis herpetiformis (DH) hastalarının çok büyük bir kısmında çölyak serolojisi pozitifdir ve biyopsi de çölyak hastalığı ile uyumludur. Tedavide dapson verilebilir fakat glutensiz diyet kalıcı remisyon sağlar. DH hastalarında çölyak sık görülse de çölyak hastalarının çok az bir kısmında DH mevcuttur. Bunun nedeni henüz bilinmemektedir.

Tip 1 diabetes mellitus'lu (DM) hastaların yaklaşık %3 ile 8'inde çölyak hastalığı mevcuttur ve çölyak hastalarının da %5'i tip 1 DM'tur (70-73).

Çölyak hastaların otoimmün tiroid hastalığı sık görülmektedir. Hipotiroidizm hipertiroidizmden daha sık görülmektedir.

Tablo-2: Çölyak ile ilişkili hastalıklar (74)

Kesin ilişkili	Muhtemel ilişkili
Dermatitis herpetiformis	Addison hastalığı
Tip 1 DM	Otoimmün hemolitik anemi
Down sendromu	Otoimmün karaciğer hastalığı
Serebral kalsifikasyon ve epilepsi	Kaviter akciğer hastalığı
İdiopatik pulmoner fibrozis	Konjenital kalp hastalığı
Hipotiroidizm ve hipertiroidizm	Kistik fibrozis
İdiopatik pulmoner hemosiderozis	İmmün trombositopenik purpura
Ig A eksikliği	İridosiklit veya koroidit
Ig A nefropatisi	Makroamilazemi
İnflamatuar Barsak Hastalığı	Myestania gravis
Mikroskopik Kolit	Polimiyozit
Rekürren perikardit	Şizofreni
Romatoid artrit	Sjögren sendrom
Sarkoidoz	Sistemik lupus eritematozis
	Sistemik ve kutanöz vaskülit

Tedavi

Tedavinin esasını glutensiz diyet oluşturmaktadır. Hastalar bu konuda deneyimli bir diyetisyene yönlendirilmelidir. Glutensiz diyet tedavisi hastalarda ömür boyu devam edilmelidir ve bu nedenle zahmetli ve pahalı bir tedavidir.

Tedavinin başlangıç döneminde yüzey epitel hücrelerinin kaybına bağlı olarak hastalarda laktaz yetmezliği mevcuttur ve bu dönemde süt ve süt ürünlerinin verilmemesi önerilir. Glutensiz diyetin ilk 48. saatinden itibaren hastalarda klinik yanıt izlenebilir. İlk bir hafta içinde enterosit boyutunda artış izlenir. Villus yapısının normale dönmesi daha uzun sürer ve 2-3 ay sonra alınan biyopsilerde izlenebilir. Bazı hastalarda klinik ve histolojik yanıtın alınması 2 yıla kadar uzayabilir. Bu hastalarda muhtemelen glutensiz diyete uyumsuzluk mevcuttur.

Hastalarda malabsorpsiyona bağlı demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliği sık görülür ve tanıdan sonra replasmanları verilmelidir. Özellikle steatoresi belirgin olan hastalarda daha sık görülmek üzere vitamin D eksikliği ve buna bağlı hipokalsemi, osteopeni ve osteoporoz görülebilir. Hastalara bu nedenle tanıdan sonraki 1 yıl içinde kemik mineral dansitesi ölçümü yaptırılmalıdır ve hastalara uygun kalsiyum ve vitamin D tedavileri verilmelidir. Hipokalsemisi dirençli olan hastalarda hipomagnezemi gelişmiş olabilir. Magnezyum tedavisi verilmelidir. Yine hastalara vitamin A, tiamin, riboflavin, niasin, pridoksin, vitamin C ve vitamin E içeren multivitaminler günlük olarak önerilebilir.

Steroidlerin, glutenin biyopsi örnekleri üzerindeki zararlı etkileri önlediği in vitro çalışmalarda gözlenmiştir (75). Steroid tedavisi çölyak hastalığından semptomlarda hızlı bir düzelme sağlayabilir fakat bu etkisi kalıcı değildir ve yan etkiler sık izlenir (47). Bu nedenle steroid tedavisi şiddetli diyare, dehidratasyon, asidoz, hipokalemi gibi bulguların izlendiği ağır vakalarda glutensiz diyet etkili olana kadar önerilmektedir.

Glutensiz gıdalara ulaşmanın zor ve pahalı olması ve glutensiz diiyete uymanın zahmetli olması nedeniyle çölyak hastalığı için yeni tedaviler geliştirilmektedir. Bu tedavilerden oral pretezlar (prolyl endopeptidaz), kancalı kurt enfeksiyonu (*necator americanus* ile), gluten aşılması, zonulin reseptör antogonistleri, Rhoa inhibisyonu faz 2 aşamasında olanlardan bazılarıdır (77). Bunların dışında henüz prelinik aşamada olan pek çok tedavi mevcuttur.

Bu çalışmanın amacı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine Ocak 2008 ile Nisan 2013 arasında başvuran çölyak hastalarının epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerini tanımlamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 22/05/2013 tarihinde 2013-9/13 nolu karar ile onay alınmıştır. Bu retrospektif çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD polikliniğine Ocak 2008 ile Nisan 2013 tarihleri arasında ayaktan başvuran çölyak hastaları dahil edilmiştir. Hastaların dosyaları geriye dönük olarak taranmıştır. Gastroskopileri ve serolojik testleri hastanemizde yapılmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların cinsiyetleri, şikayetlerinin başladığı zamanki yaşları, başvuru şikayetleri ve eşlik eden hastalıkları taranmıştır.

Başvuru esnasında anemi varlığı değerlendirilmiştir. Kadınlarda 12 gr/dl'nin ve erkeklerde 13 gr/dl'nin altı değerler anemi olarak kabul edilmiştir. Hastaların başvuru esnasındaki vitamin B12, folik asit ve ferritin değerleri taranmıştır ve hastanemiz referans değerlerinin altında olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Hastaların başvuru esnasında veya takiplerinde yapılan kemik mineral dansitesi ölçümleri taranmıştır. Femur ve/veya lomber total T skoru -1'in üzerinde olanlar normal, -1 ile -2,5 arasında olanlar osteopenik ve -2,5'in altında olan hastalar osteoporotik olarak kabul edilmiştir. Hastaların başvuru esnasında veya takipleri esnasında bakılan vitamin D düzeyleri taranmış ve herhangi bir zamanda hastaların vitamin D eksikliği olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Hastaların başvuru esnasında, henüz daha glutensiz diyet başlanmadan önce çalışılan AGA, EMA, tTG Ig G ve Ig A antikorları taranmıştır. Negatif ya da pozitif olup olmadığı değerlendirilmiştir. Hastaların HLA DQ allelleri taranmış ve HLA DQ 2 ve 8 varlığı araştırılmıştır. HLA DQ8 HLA DQ3'ün subtipidir. Bazı hastalarda HLA DQ3 varlığı gösterilmiş fakat HLA DQ8'in varlığı için ileri çalışma yapılmamıştır. Bu hastalar ayrı bir grup olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların patoloji raporları taranmıştır. Hastanemiz Patoloji AD'da Marsh sınıflaması yapılmamaktadır. Bu nedenle raporlar incelendikten sonra giriş kısmında belirtilen ölçütler doğrultusundan Marsh sınıflaması yapılmıştır. Hastalardan gastroskopi esnasında duodenumdan alınan biyopsi sayıları da taranmıştır.

Toplanan veriler frekans analizi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel analiz SPSS 12.0 programı ile yapılmıştır.

BULGULAR

Ocak 2008 ile Nisan 2013 arasında Uludağ üniversitesi Gastroenteroloji BD polikliniğine başvuran hastalar taranmıştır. Gereç ve yöntem kısmında belirtilen kriterlere göre toplam 47 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 39, ortanca yaş 36 yıl olarak hesaplanmıştır. Yaş dağılımı 18-79 arasındadır. Cinsiyet açısından hasta grubu değerlendirildiğinde belirgin bir kadın hakimiyeti mevcuttu. Hastaların %76,5'si (n=36) kadın, %23,5'si (n=11) erkek idi. Kadın/erkek oranı 3,2 idi.

Hastaların başvuru anındaki şikayetleri değerlendirildi. 4 hastanın dosyalarında anamnez bilgilerine ulaşılamadı. 43 hasta değerlendirildi. Hastaların %11'inin başvuru anında herhangi bir yakınması yoktu. Bu hastalar osteoporoz etyolojisi ve anemi etyolojisi araştırılırken tanı alan hastalardı. Şikayeti olan hastaların %14'ünde (n=6) halsizlik, %55'inde diyare (n=24), %44'ünde kilo kaybı (n=19), %11'inde karın ağrısı (n=5), %14'ünde iştahsızlık (n=6), %21'inde bulantı (n=9), %16'sında kusma (n=7), %7'sinde konstipasyon (n=3), %11'inde dispepsi (n=5) yakınmaları mevcuttu. Hastaların %32'sinde gaz ve şişkinlik gibi irritabl barsak sendromu benzeri şikayetleri mevcuttu. Hastaların başvuru şikayetleri tablo-3'de özetlenmiştir.

Tablo-3: Çölyak hastalarımızın başvuru şikayetleri

Şikayetler:	Yüzdesi:
Şikayet yok	%11
Diyare	%55
Kilo kaybı	%44
İBS benzeri semptomlar	%32
Bulantı	%21
Kusma	%16
Halsizlik	%14
İştahsızlık	%14
Karın ağrısı	%11
Dispepsi	%11
Konstipasyon	%7

Hastaların dosyaları komorbid durumları açısından tarandı. 2 hastanın dosyasında bu bilgilere ulaşılamadı. Kalan 45 hastanın 32 tanesinde herhangi bir komorbid durum yoktu. 2 hastada kriptojenik karaciğer sirozu, 1 hastada konjenital hepatik fibroz, 1 hastada sarkoidoz, 1 hastada psöriazis ve ailevi akdeniz ateşi birlikteliği mevcuttu. Yine birer adet olmak üzere komorbid durum olarak tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, infertilite ve hepatosteatozu olan hastalarımız mevcuttu.

Hastaların başvuru anında %79'unda anemi mevcuttu (n=37). Kadınlarda anemi ilk başvuruda %86 oranında görülürken erkeklerde bu oran %54.5 idi. Hastaların glutensiz diyet öncesi demir, total demir bağlama kapasitesi ve ferritin değerleri tarandı. Bu tetkikler toplam 44 hastadan çalışılmıştı. Hastaların %82'sinde demir eksikliği mevcuttu (n=36). Yine glutensiz diyet öncesi hastaların vitamin B12 değerleri tarandı. 42 hastada vitamin B12 düzeyine bakılmıştı. Hastaların %21'inde vitamin B12 eksikliği mevcuttu (n=9). Hastaların glutensiz diyet öncesi folik asit değerleri tarandı. 44 hastada folik asit çalışılmıştı. Hastaların %48'inde folik asit eksikliği mevcuttu (n=21).

Hastaların glutensiz diyet öncesi vitamin D düzeyleri tarandı. 19 hastada vitamin D düzeyi çalışılmıştı. Hastaların %84'ünde vitamin D eksikliği mevcuttu (n=16). Hastaların başvuru anında veya takipleri boyunca herhangi bir zamanda yapılan kemik mineral dansitesi ölçümleri tarandı. 16 hastaya kemik mineral dansitesi ölçümü yapılmıştı. Hastaların %12'si normaldi (n=2), %44'ünde osteopeni (n=7), %44'ünde osteoporoz (n=7) mevcuttu. Osteopenisi yada osteoporozu olan hastalardan vitamin D düzeyi çalışılanların hepsinde vitamin D eksikliği vardı (n=10).

Hastaların başvuruda ya da takiplerinde bakılan TSH (Tiroid stimule edici hormon) değerleri tarandı. 35 hastada TSH değerine bakılmış. Hastaların %88.5'inde TSH değeri normal (n=31), %5.5'inde TSH baskılı, %5.5'inde TSH referans değerlerin üzerinde saptanmış. 7 hastada anti-TPO (tiroid peroksidaz) çalışılmış ve 3 hastada pozitif saptanmış. 5 hastada anti-tiroglobulin çalışılmış ve 3 hastada pozitif saptanmış.

Hastaların glutensiz diyet öncesi tanıya yönelik çalışılan serolojik testleri tarandı. 41 hastada Ig A AGA çalışılmış. Hastaların %83'ünde Ig A AGA pozitif (n=34). 40 hastada Ig G AGA çalışılmış. Hastaların %95'inde Ig G AGA pozitif (n=38). 40 hastada Ig A EMA çalışılmış. Hastaların %70'inde pozitif (n=28). 40 hastada Ig G EMA çalışılmış. Hastaların %32,5'inde Ig G EMA pozitif (n=13). 13 hastada Ig A tTG çalışılmış. Hastaların %85'inde pozitif saptanmış (n=11). 13 hastada Ig G tTG çalışılmış. Hastaların %30'unda pozitif saptanmış (n=4). Hastalarımızın serolojik parametreleri tablo-4'da belirtilmiştir.

Tablo-4: Hastalarımızın serolojik parametreleri

	Ig A AGA	Ig G AGA	Ig A EMA	Ig G EMA	Ig A tTG	Ig G tTG
%	83	95	70	32,5	85	30

Hastaların HLA-DQ subtipleri tarandı. 19 hastaya HLA-DQ subtiplendirmesi yapılmış. Hastaların hepsinde HLA DQ2 pozitif idi. HLA DQ8 HLA-DQ3'ün subtipidir. Hastalarımızda HLA-DQ3 pozitif olanların hepsinde HLA-DQ8 subtipi çalışılmamıştır. Hastalarımızın %47'sinde HLA-DQ8 negatif olarak saptanmıştır (n=9). %15'inde HLA-DQ8 pozitif olarak saptanmıştır

(n=3). Hastaların %37'sinde HLA-DQ3 pozitifdir fakat HLA-DQ8'in pozitif olup olmadığı bilinmemektedir (n=7).

Hastaların patoloji raporları taranmıştır. 41 hastanın patoloji raporuna ulaşılmıştır. Hastaların alınan biyopsi sayıları ve Marsh evreleri değerlendirilmiştir. 5 hastanın patoloji raporunda kaç adet biyopsi alındığı belirtilmemiştir. Alınan biyopsi sayılarının ortancası 4'dü. Hastaların patoloji raporları Marsh sınıflamasına göre incelendi. Hastaların %2.4'ünde evre M0 (n=1), %7.3'ünde evre M1, %2.4'ünde evre M2, %46'sında evre M3a, %5'inde evre M3b, %36,5'inde evre M3c çölyak ile uyumlu bulgular saptanmıştır. Toplamda hastaların %87.8'inde Marsh evre 3 tutulum mevcuttur.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu retrospektif çalışmada hemen her yaş grubundan ve cinsiyetten hasta olsa da hasta prototipi 39 yaşında kadın hastadır. Bizim hasta grubumuzda ortanca yaş 36 yıl ve yaş ortalaması 39 yıldır. Amerika'da 1032 çölyak hastası üzerinde yapılan bir çalışmada erkek çölyak hastalarında yaş ortalaması 55 ve kadın hastalarda 50 olarak saptanmıştır (48). İngiltere'de 264 çölyak hastası üzerinde yapılan bir çalışmada da hastaların yaş ortalaması 44,9 olarak saptanmıştır (78). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise 59 çölyak hastası incelenmiş ve yaş ortalaması 40 olarak saptanmıştır (79). Bu verilerin ışığında ülkemizde erişkin çölyak hastalığının daha erken yaşlarda ortaya çıktığı düşünülebilir. Bu durum çevresel ve irksal faktörlerle ilgili olabilir.

Bizim hasta grubumuzda kadın dominansı mevcuttu. Kadın/erkek oranı 3,2 idi. Yine ülkemizde yapılan (79), Amerika'da (48) ve İngiltere'de (78) yapılan çalışmalarda da benzer şekilde kadın dominansı mevcuttu ve kadın/erkek oranları birbirine yakın idi.

Hastalarımızın başvuru anındaki en sık şikayetleri diyare ve kilo kaybı idi. Klasik çölyak hastalığı ile özdeşleşmiş şikayetler olan diyare ve kilo kaybı hastalarımızın sadece yarısında mevcuttu (diyare %55, kilo kaybı %44). İlginç bir şekilde hastalarımızın %32'sinde İBS benzeri semptomlar mevcuttu. Ayrıca hastalarımızın %7'sinde başvuru anında konstipasyon şikayeti olması dikkat çekiciydi. Amerika'da yapılan bir çalışmada hastaların en sık başvuru şikayeti halsizlik (%82) ve karın ağrısı (%77) olarak saptanmış. Aynı çalışmada bizim çalışmamızdakine benzer şekilde İBS benzeri semptomlar (%37) ve konstipasyon (%7) oranında saptanmış (48). Halsizlik şikayetinin bizim hasta grubumuzda daha az olması bu şikayetin en büyük sebebi olan aneminin yaş ortalaması daha genç olan hasta grubumuzda daha iyi tolere edilmesiyle açıklanabilir. Ayrıca diyare, kilo kaybı, bulantı ve kusma gibi semptomları ön plandayken halsizlik şikayeti hasta tarafından ifade edilmemiş ya da hekim tarafından sorgulanmamış olabilir.

Hastalarımızda bulantı, kusma, karın ağrısı, İBS benzeri semptomlar ve kabızlık gibi şikayetlerin sık görülmesi ve hastaların %11'inde hiç bir şikayetin olmaması erişkin çölyak hastalarında klinik spektrumun ne kadar değişken ve renkli olduğunu ve klasik çölyak hastalığından farklı olduğunu göstermektedir.

Hastaların kormorbit durumları incelendiğinde 2 hastada kriptojenik karaciğer sirozu mevcuttu. Başvuru anında çölyak hastalarının yaklaşık %42'sinde hafif ya da orta derecede transaminaz yüksekliği olduğu bilinmektedir (80). Hastaların büyük bir çoğunluğunda glutensiz diyet ile transaminaz seviyeleri gerilemektedir. Çölyak hastalığı karaciğeri pek çok farklı biçimde etkilemektedir. Çölyak hastalığı ile primer bilier siroz, primer sklerozan kolanjit ve otoimmün hepatit arasındaki ilişki tanımlanmıştır. Nadir olarak da olsa hastalarda kriptojenik karaciğer sirozu ve non-alkolik karaciğer yağlanması görülmektedir (81). Yapılan çalışmalarda kriptojenik hepatiti ve kriptojenik karaciğer sirozu olan hastalarda %4 ile %10 arasında çölyak hastalığının varlığı gösterilmiştir (82-84). Çölyak hastalığında karaciğer hasarının patogenezi henüz anlaşılammıştır. Bizim çalışmamız ve literatür ışığında kriptojenik karaciğer sirozu olan hastaların çölyak hastalığı açısından araştırılması önerilir. Bu hastalar erken tanı aldıklarında glutensiz diyet ile karaciğer hastalığının progresyonu büyük oranda engellenebilir (85).

Bir hastamızda sarkoidozis ve çölyak hastalığı birlikteliği mevcuttu. Sarkoidozis nonkazeifiye granulomlarla seyreden multi sistemik bir hastalıktır. Göz, akciğerler, lenf nodları, barsak ve daha pek çok doku ve organ tutulumuyla seyreder. Sarkoidozis etyolojisi açısından birçok faktör suçlanmaktadır (otoimmünite, enfeksiyöz nedenler, genetik vb). Literatürde çölyak hastalığı ve sarkoidozis birlikteliği ile ilgili pek çok vaka sunumu mevcuttur. Yapılan bir çalışmada çölyak hastalığının sarkoidozis riskini 4 kat kadar arttırdığı gösterilmiştir (86). Yine 866 çölyak hastası üzerinde yapılan bir çalışmada da 10 hastada sarkoidozis saptanmıştır ve bu hastaların 7 tanesinde sarkoidozis tanısı önce konulmuştur (87). Patogenezlerine otoimmünite ve genetik yatkınlığın olduğu bu iki hastalıktan birinin varlığında diğerinin de olabileceği akılda tutulmalıdır.

Bir hastamızda psöriazis ve ailevi akdeniz ateşi (FMF) ile çölyak hastalığı birlikteliği mevcuttu. Literatürde psöriazis ile çölyak hastalığının ilişkili olduğuna dair pek çok epidemiyolojik çalışma mevcuttur. İsrail'de 12500 hasta üzerinde yapılan kontrollü bir çalışmada psöriazis hastalarında çölyak hastalığı prevalansının normal popülasyona göre 2,6 kat arttığı gösterilmiştir (88). Ayrıca çalışmalarda çölyak hastalığı ile ilişkili otoantikörlerin pozitif olduğu hastalarda psöriazisin daha ağır seyrettiği gösterilmiştir. FMF ile çölyak hastalığı arasında bir ilişki olduğuna dair literatürde bir yayına rastlanmadı. Türkiye'de yapılan bir çalışmada 50 FMF hastasında çölyak hastalığı için tarama yapılmış ve hiçbir hastada çölyak tanısı konulamamış ve bu çalışmada kontrol grubunda 17 çölyak hastasında FMF gen mutasyonu taranmış; 4 hastada FMF gen mutasyonuna rastlanmış fakat kliniği olmayan bu hastalardaki mutasyon varlığı normal popülasyonda farklı bulunmamış (89). Psöriazis tanısı olan hastaların çölyak hastalığı açısından incelenmesi önerilir.

Çölyak hastalığında infertilitenin varlığı bilinmektedir. Hatta kadın hastalarda glutensiz diyeti takip eden bir kaç ay içinde hamile kalınması tipiktir. Bizim bir hastamızda da infertilite mevcuttu. Kadın hastamız infertilite açısından araştırılmış ve etyolojik bir neden bulunamamıştı. Maalesef bu hastamız çölyak hastalığı tanısını postmenapozal dönemde şikayetlerinin başlaması üzerine almış. Açıklanamayan infertilitesi olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda %5 ile %6,5 oranında anti-tTG ve anti EMA antikörleri pozitif olarak saptanmıştır (90,91). Bizim hastamız ve literatürdeki çalışmalar açıklanamayan infertilitenin varlığında çölyak hastalığının akılda tutulması gerektiğini ve hasta asemptomatik olsa bile çölyak serolojisinin çalışılması gerektiğini göstermektedir.

Anemi çölyak hastalığında başvuru esnasında en sık karşılaşılan laboratuvar anormalliklerden birisidir. Çölyak hastalığındaki anemiye çoğunlukla demir ve/veya vitamin eksikliği neden olmaktadır ve kronik hastalık anemisi de buna katkıda bulunmaktadır (92). Bizim çalışmamızda anemi %79 oranında saptanmıştır. Ülkemizde yapılan benzer bir çalışmada

anemi %74.5 oranında saptanmış (79). Amerika'da yapılan bir çalışmada da hastaların %63'ünde başvuru anında anemi saptanmış (48). Aneminin bizim hasta grubumuzda daha sık görülmesi beslenme şekliyle ilişkili olabilir. Demirin diyetten en değerli kaynağı olan kırmızı etin ekonomik sebepler nedeniyle toplumumuzda daha az tüketilmesi zaten malabsorpsiyonu olan hastalarda anemiye katkı sağlamış olabilir. Hasta prototipimiz olan 40 yaş altı premenopozal kadın hastaların çoğunlukta olması menstürel kayıpların da anemi oranının yüksek olmasında etkili olduğunu düşündürebilir. Aneminin natürüne bakıldığında anemisi olan hastalarımızın bir tanesi hariç hepsinde demir eksikliği mevcuttu. Demir eksikliği olmayan hastamızda ise folik asit eksikliği mevcuttu. Bizim hasta grubumuzda anemi hemen hemen tamamen demir ve vitamin eksikliğine bağlı idi. Kronik hastalık anemisi olarak kabul edeceğimiz bir hastamız yoktu.

Vitamin D eksikliği çölyak hastalarında sık görülen bir durumdur. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında erişkin çölyak hastalarında %54 ile %71 arasında vitamin D eksikliği bildirilmektedir (51,93). Ülkemizde erişkin çölyak hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada ise %69 oranında vitamin D eksikliği saptanmıştır (79). Bizim çalışmamızda %84 olarak saptanmıştır. Bu oranın bizim hasta grubumuzda fazla olması örtünme şekline ve süt tüketim alışkanlıklarına bağlı olabilir. Çölyak hastalarından %10 oranında laktoz intoleransı bildirilmektedir. Bu da süt tüketimini azaltan bir diğer faktördür. Çölyak hastalarında vitamin D düzeyine bakılması eksiklik saptanması halinde replasman yapılması önerilmektedir.

Osteoporozis çölyak hastalığında sık görülen bir patolojidir. Yapılan çalışmalarda çölyak hastalarında %70 civarında osteopeni ve %25 civarında osteoporoz saptandığı belirtilmektedir (50,51) Literatür çölyak hastaların kemik mineral ölçümleri ile ilgili pek çok yayın bulunmaktadır ve çoğunluğunda benzer oranlar saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da incelenen yirmi premenopozal kadın hastada lomber bölge OP oranı %40, osteopeni oranı %35 iken femur boynu düzeyinde OP % 25 ve osteopeni ise %60 oranında görülmüştür (79). Bizim hasta grubumuzda osteoporoz %44 ve osteopeni %44 oranında görülürken sadece %12 hastada kemik mineral

dansitesi ölçümü normaldir. Hasta grubumuzda premenapozal kadın hastaların çoğunlukta olmasına ve yaş ortalamasınının 39 olmasına rağmen osteoporoz oranınının yüksek olması dikkat çekicidir. Bu veriler ışığında özellikle genç hastalarda osteoporoz veya osteopeni varlığında çölyak hastalığının araştırılması önerilebilir. Ayrıca ileride gelişebilecek kemik fraktürlerinin önlenmesi amacıyla çölyak hastalarına kemik mineral dansitesi ölçümü yapılması ve patoloji saptanan hastaların erken tedavi edilmesi önerilir.

Otoimmün tiroid hastalığı ve çölyak hastalığı arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada çölyak hastalarında otoimmün tiroid hastalığı ihtimali 3 kat kadar artmış olarak bulunmuştur (94). Bir çalışmada da otoimmün tiroid hastalığı olan hastalarda çölyak hastalığı %2 oranında saptanmıştır ve bu hastalarda glutensiz diyet ile otoantikor titrelerinde düşme olmamıştır (95). Bizim çalışmamızda da 3 hastada tiroid otoantikor pozitifliği saptandı. 2 hastada hipotiroidizm ve 2 hastada hipertiroidizm saptanmıştır. Fakat hastalarımızın sadece 7 tanesinde otoantikor bakılmıştır. Çölyak hastalarında diğer otoimmün hastalıkların varlığı unutulmamalıdır. Hasta ötiroid olsa bile tiroid otoantikorlarının bakılması ileride gelişebilecek aşikar tiroid hastalığı açısından takipte yarar sağlayacaktır.

Çölyak hastalığının tanısında ve taramasında seroloji önemli bir yer tutmaktadır. Sensivitesi ve spesifitesi en yüksek serolojik parametreler Ig A tTG ve Ig A EMA olarak bildirilmektedir (62-66). Fakat bizim çalışmamızda en sensitif parametre Ig G AGA olarak çıkmıştır. Sonra sırasıyla en sensitif parametreler Ig A tTG ve Ig A AGA'dır. Literatüre bakıldığında Ig G AGA'nın artık tanıda pek yeri olmadığı, sadece Ig A eksikliği olan hastalarda faydalı olabileceği belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda bu oranların farklı çıkmasının muhtemelen en önemli nedeni Ig A ve G tTG'nin hastanemizde bir dönem çalışılmaması olabilir. Fakat yine de bizim hasta grubumuz için en sensitif parametrenin Ig G AGA olması bu parametrenin hala tanıda yeri olabileceğini düşündürmektedir.

HLA-DQ tiplendirmesi, klinik şüphenin yüksek olduğu fakat serolojik ve patolojik olarak çölyak hastalığı ile uyumlu bulguların olmadığı hastalarda

tanıda oldukça değerlidir. HLA-DQ2 çölyak hastalarının %90'ından fazlasında mevcuttur. HLA-DQ8 ise hemen hemen kalan hastaların tamamında mevcuttur. Bizim hasta grubumuzda ise HLA-DQ2 alleli hastalarımızın tamamında mevcuttu. Buna karşın HLA-DQ2 hastaların %47'sinde negatif idi. Bu bulgular özellikle HLA-DQ2'nin varlığında patoloji ve seroloji negatif dahi olsa klinik şüphe devam ettiği sürece çölyak hastalığının ekarte edilemeyeceğini, hastaların gluten yükleme testi sonrası yeniden patolojik ve serolojik olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Hastaların %87.8'inde ileri evre (Marsh evre 3) histopatolojik bulgular mevcuttu. Ülkemizde yapılan bir çalışmada hastaların %76.3'ünde ileri evre bulgular saptanmış (79). Amerika'da yapılan bir çalışmada ise erişkin hastaların %98'inde ileri evre çölyak ile uyumlu bulgular saptanmış ve bu çalışmada ileri evre histopatolojik değişiklikler ile yüksek Ig A tTG arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (96). Bu veriler çölyak hastalığında histopatolojik incelemenin önemini belirtmektedir. Fakat histopatolojik evre hastalığının şiddeti arasında ilişki olduğuna dair yeterli bilgi yoktur.

Sonuç olarak erişkinlerde çölyak hastalığının çok geniş spektrumda karşımıza çıkabileceğini, birçok otoimmün hastalıkla birliktelik gösterebileceğini akılda tutmak gerekir. Toplumda sık görülen bu hastalığı özellikle osteoporozu olan, demir eksikliği olan, otoimmün tiroid hastalığı olan ve diyareik tip İBS tanısı olan hastalarda araştırılması önerilir. Hekimlerimizin çölyak hastalığı konusunda bilgi eksikliği olması %1-2 prevalansı olan bu hastalığın çok daha az sayıda tanı almasına, atipik çölyak hastalarının atlanmasına ve tanı için eksik ya da yanlış tetkiklerin kullanılmasına neden olmaktadır. Yine bu bilgi eksikliği çölyak hastalığı ile ilişkili pek çok hastalığın tanısının da atlanmasına ve çölyak hastalığı tanısı alan hastaların eksik takip edilmesine sebep olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Adam F. The extant Works of Aretaeus of Cappodocian. London: Sydenham Society; 1856
2. Gee S. On the celiac affection. *St Barth Hosp Rep* 1888;24:17-20.
3. Dickey W. Coeliac disease Investigations of the harmful effects of certain types of cereal on patients suffering from coeliac disease. Utrecht: Utrecht University; 1950.
4. Van de Kamer JH, Weijers NA, Dicke WK. Coeliac disease: IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action in patients with coeliac disease. *Acta Paediatr* 1953;42:223-31.
5. Paulley JR. Observations on aetiology of idiopathic steatorrhea. *BMJ* 1954;2:1318-21.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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
10. Marsh MN. Mucosal Pathology in Gluten Sensitivity. In: Marsh MN, editor. *Coeliac Disease* Oxford: Blackwell Scientific publications; 1992: 136-91.
11. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997;3:797-801.
12. Molberg O, McAdam SN, Korner 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.
13. Anderson RP, Degano P, Godkin AJ, et al. In vivo antigen challenge in celiac disease identifies a single transglutaminase-modified peptide as the dominant α -gliadin T-cell epitope. *Nat Med* 2000;6:337-42.
14. Sollid LM, Khosla C: Future therapeutic options for celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2(3):140-7.
15. West J, Logan RF, Hill PG, et al. Seroprevalence, correlates and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut* 2003;52(7):960–5.
16. Fasano A, Berti I, Gerrarduzzi 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(3):286–92.

17. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, et al. The coeliac iceberg in Italy: A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:29-35.
18. Rossipal E. Incidence of coeliac disease in children in Austria. *Z Kinderheilkd* 1975;119:143-9.
19. Ertekin V, Selimoglu MA, Kardas F, et al. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:689-91.
20. Tatar G, Elsurer 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.
21. Gursoy S, Guven K, Simsek T, et al. The prevalence of unrecognized adult celiac disease in Central Anatolia. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(6):508-11
22. Madara JL, Trier JS. Structural abnormalities of jejunal epithelial cell membranes in celiac sprue. *Lab Invest* 1980;43:254-61.
23. Wright NA, Watson AJ, Morley AR, et al. Cell production rate in mucosa of untreated coeliac disease. *Gut* 1972; 13:846.
24. Baklien K, Brandtzaeg P, Fausa O. Immunoglobulins in jejunal mucosa and serum from patients with adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1977;12:149-59.
25. 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;102:330-54.
26. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet* 2000;356:203-8.
27. Rubin CE, Brandborg LL, Flick AL, et al. Biopsy studies on the pathogenesis of celiac sprue. In: Wolstenholme GEW, Cameron MP, ed. *Intestinal Biopsy*, Boston: Little, Brown; 1962:65-81
28. Grefte JM, Bouman JG, Grond J, et al. Slow and incomplete histological and functional recovery in adult gluten-sensitive enteropathy. *J Clin Pathol* 1988;41:886-91.
29. 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.
30. Ciclitira PJ, Ellis HJ. Investigation of cereal toxicity in coeliac disease. *Postgrad Med J* 1987;63:767-75.
31. Kagnoff MF, Paterson YJ, Kumar PJ, et al. Evidence for the role of a human intestinal adenovirus in the pathogenesis of coeliac disease. *Gut* 1987;28:995-1001.
32. Arato A, Kosnai I, Szonyi L, Toth M. Frequent past exposure to adenovirus 12 in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:1101-2.
33. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA* 2005;293(19):2343-51.

34. Ellis A. Coeliac disease: Previous family studies. In: McConnel RB, ed. *The Genetics of Coeliac Disease*, Lancaster, England: MTP Press 1981:197-200.
35. Lundin KE, Scott H, Hansen T, et al. Gliadin-specific, HLA-DQ($\alpha 1^*0501, \beta 1^*0201$) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. *J Exp Med* 1993;178:187-96.
36. Uibo O, Uibo R, Kleimola V, et al. Serum IgA anti-gliadin antibodies in an adult population sample: High prevalence without celiac disease. *Dig Dis Sci* 1993;38:2034-7.
37. Hvatum M, Scott H, Brandtzaeg P. Serum IgG subclass antibodies to a variety of food antigens in patients with coeliac disease. *Gut* 1992;33:632-8.
38. Chorzelski TP, Beutner EH, Sulej J, et al. IgA anti-endomysium antibody: A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol* 1984;111:395-402.
39. van de Wal Y, Kooy Y, van Veelen P, et al. Selective deamidation by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T cell reactivity. *J Immunol* 1998;161:1585-8.
40. Szabolcs M, Sipka S, Csorba S. In vitro cross-linking of gluten into high-molecular-weight polymers with transglutaminase. *Acta Paediatr Hung* 1987;28:215-27.
41. Nilsen EM, Lundin KE, Krajci P, et al. Gluten-specific, HLA-DQ-restricted T cells from coeliac mucosa produce cytokines with Th1 or Th0 profile dominated by interferon- γ . *Gut* 1995;37:766-76.
42. Halstensen TS, Scott H, Fausa O, Brandtzaeg P. Gluten stimulation of coeliac mucosa in vitro induces activation (CD25) of lamina propria CD4+ T cells and macrophages but no crypt-cell hyperplasia. *Scand J Immunol* 1993;38:581-90.
43. Brandtzaeg P, Halstensen TS, Kett K, et al. Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: Humoral immunity and intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterology* 1989;97:1562-84.
44. Mention JJ, Ben Ahmed M, Begue B, et al. Interleukin 15: A key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology* 2003;125:730-45.
45. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *Lancet* 2003;362:30-7.
46. Beaumont DM, Mian MS. Coeliac disease in old age: "A catch in the rye." *Age Ageing* 1998;27:535-8.
47. Evans KE, Sanders DS. Celiac disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012; 41(3):639-50.
48. Reilly NR, Fasano A, Green PH. Presentation of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2012;22(4):613-21.
49. O'Grady JG, Stevens FM, Harding B, et al. Hyposplenism and gluten sensitive enteropathy: Natural history, incidence, and relationship to diet and small bowel morphology. *Gastroenterology* 1984; 87:1326-31.

50. Corazza GR, Di Sario A, Cecchetti L, et al. Bone mass and metabolism in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1995;109:122-8.
51. Kempainen T, Corazza GR, Di Sario A, Cecchetti Kroger H, Janatuinen E, et al. Osteoporosis in adult patients with celiac disease. *Bone* 1999;24:249-55
52. Vasquez H, Mazure R, Gonzalez D, et al. Risk of fractures in celiac disease patients: A cross-sectional, case-control study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:183-9.
53. Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Chattopadhyay AK, et al: Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet* 1998;352:1582-5.
54. Lewis PD, Pallis CA. Neurological complications of coeliac disease and tropical sprue. In: Lewis PD, Pallis CA, ed. *The neurology of gastrointestinal disease*, London: WB Saunders; 1974:138-56.
55. 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.
56. Ferroir JP, Fénelon G, Billy C, et al. Epilepsy, cerebral calcifications, and celiac disease. *Rev Neurol (Paris)* 1997;153:354-6.
57. Collin P, Vilksa S, Heinonen PK, et al. Infertility and coeliac disease. *Gut* 1996;39:382-4.
58. Gasbarrini A, Torre ES, Trivellini C, et al. Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptoms of coeliac disease. *Lancet* 2000;356:399-00.
59. Farthing MJ, Rees LH, Dawson AM. Male gonadal function in coeliac disease: III. Pituitary regulation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983;19:661-71.
60. Lundin KE, Alaedini A. Non-celiac gluten sensitivity. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012;22(4):723-34.
61. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357:1731-43.
62. Stern M. Comparative evaluation of serologic tests for celiac disease: A European initiative toward standardization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:513-9.
63. Dieterich W, Laag E, Schopper H, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:1317-21.
64. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:1322-8.
65. Carroccio A, Vitale G, Di Prima L, et al. Comparison of anti-transglutaminase ELISAs and an anti-endomysial antibody assay in the diagnosis of celiac disease: A prospective study. *Clin Chem* 2002;48:1546-50.
66. Gillett HR, Freeman HJ. Comparison of IgA endomysium antibody and IgA tissue transglutaminase antibody in celiac disease. *Can J Gastroenterol* 2000;14:668-71.
67. Kapuscinska A, Zalewski T, Chorzelski TP, et al. Disease specificity and dynamics of changes in IgA class anti-endomysial antibodies in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:529-34.

68. Kumar PJ. European and North American populations should not be screened for celiac disease. *Gut* 2003;52:170-1.
69. Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2008;103:190-95.
70. Sjoberg K, Eriksson KF, Bredberg A, et al. Screening for coeliac disease in adult insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1998;243:133-40.
71. Talal AH, Murray JA, Goeken JA, Sivitz WI. Celiac disease in an adult population with insulin-dependent diabetes mellitus: Use of endomysial antibody testing. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1280-4.
72. Cronin CC, Feighery A, Ferriss JB, et al. High prevalence of celiac disease among patients with insulin-dependent (type I) diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2210-2.
73. Collin P, Reunala T, Pukkala E, et al. Coeliac disease-associated disorders and survival. *Gut* 1994;35:1215-8.
74. Mulder CJ, Tytgat GN. Coeliac disease and related disorders. *Neth J Med* 1987;31:286-99.
75. Katz AJ, Falchuk ZM, Strober W. Gluten-sensitive enteropathy: Inhibition by cortisol of the effect of gluten protein in vitro. *N Engl J Med* 1976;295:131-5.
76. Zipser RD, Patel S, Yahya KZ et al. Presentations of adult celiac disease in a nationwide patient support group. *Dig Dis Sci* 2003;48(4):761-4.
77. Mukherjee R, Kelly CP, Schuppan D. Nondietary therapies for celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012;22(4):811-31.
78. 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
79. Harmancı Ö. Erişkin yaş grubunda çölyak hastalığının klinik özellikleri (Yan dal uzmanlık tezi). Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2008.
80. Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M. Prevalence of hypertransaminasaemia in adult coeliac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology* 1995;22:833-6.
81. Mounajjed T, Oxentenko A, Shmidt E, et al. The liver in celiac disease: clinical manifestations, histologic features, and response to gluten-free diet in 30 patients. *Am J Clin Pathol* 2011;136(1):128-37.
82. Lindgren S, Sjoberg K, Eriksson S. Unsuspected coeliac disease in chronic "cryptogenic" liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:661-4.
83. Volta U, De Franceschi L, Lari F, et al. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet* 1998;352:26-9.
84. Volta U, Granito A, De Franceschi L, et al. Anti tissue transglutaminase antibodies as predictors of silent coeliac disease in patients with hypertransaminasaemia of unknown origin. *Dig Liver Dis* 2001;33:420-5.
85. Cantarero Vallejo MD, Gómez Camarero J, Menchén L. Liver damage and celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99(11):648-52.

86. Ludvigsson JF, Wahlstrom J, Grunewald J. Coeliac disease and risk of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2007;24(2):121-6.
87. Hwang E, McBride R, Neugut AI. Sarcoidosis in patients with celiac disease. *Dig Dis Sci* 2008;53(4):977-81.
88. Birkenfeld S, Dreiherr J, Weitzman D. Coeliac disease associated with psoriasis. *Br J Dermatol* 2009;161(6):1331-4.
89. Kuloğlu Z, Ozçakar ZB, Kirsacıoğlu C. Is there an association between familial Mediterranean fever and celiac disease? *Clin Rheumatol* 2008;27(9):1135-9
90. Machado AP, Silva LR, Zausner B. Undiagnosed celiac disease in women with infertility. *J Reprod Med* 2013;58(1-2):61-6.
91. Khoshbaten M, Rostami Nejad M, Farzady L. Fertility disorder associated with celiac disease in males and females: fact or fiction? *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37(10):1308-12.
92. Bergamaschi G, Markopoulos K, Albertini R. Anemia of chronic disease and defective erythropoietin production in patients with celiac disease. *Haematologica* 2008;93(12):1785-91
93. Lerner A, Shapira Y, Agmon-Levin N. The clinical significance of 25OH-Vitamin D status in celiac disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012;42(3):322-30.
94. Sategna-Guidetti C, Volta U, Ciacci C. Prevalence of thyroid disorders in untreated adult celiac disease patients and effect of gluten withdrawal: an Italian multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001;96(3):751-7.
95. Mainardi E, Montanelli A, Dotti M. Thyroid-related autoantibodies and celiac disease: a role for a gluten-free diet? *J Clin Gastroenterol* 2002;35(3):245-8.
96. Donaldson MR, Book LS, Leiferman KM. Strongly positive tissue transglutaminase antibodies are associated with Marsh 3 histopathology in adult and pediatric celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(3):256-60.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitim sürecimde desteğini benden esirgemeyen çok değerli tez danıőmanım, Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Macit Gülten'e sabrı ve içtenliği için teşekkür ederim.

Asistanlık sürecim boyunca bugünlere gelmemde emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Rıdvan Ali olmak üzere tüm İç Hastalıkları AD, Kardiyoloji AD, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD ve Radyoloji AD öğretim üyelerine teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tüm eğitim hayatım boyunca bana rehberlik eden ve destek veren babam Prof. Dr. Feridun Merter'e ve aileme teşekkür ederim.

Asistanlığım esnasında tanıştığım hayatıma renk ve neőe katan eşim Özlem Merter'e tüm desteği için teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Ankara'da doğdum. İlkokulu Malatya İnönü Üniversitesi Kampüs İlkokulunda okudum. Ortaokulu Malatya Anadolu lisesinde okudum. Liseyi İzmir Fen Lisesinde okudum. 2001 yılında Kazandığım Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2007 yılında mezun oldum. Kasım 2007 ve Mart 2008 tarihleri arasında Konya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Üroloji AD'da araştırma görevlisi olarak çalıştım. Kasım 2008'de Uludağ Üniversitesi İç hastalıkları AD'da çalışmaya başladım. Halen araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evliyim ve bir kızım var.

Araş. Gör. Dr. Mustafa MERTER
Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları AD