

Çölyak Hastalığı

Sema Aydoğdu*, Gökhan Tümğör**

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Prof.Dr.

** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Uzm.Dr.

Çölyak, gluten içeren buğday, arpa, çavdar ve yulafli gıdaların tüketilmesi ile tetiklenen ve immun mekanizma ile oluşan enteropatidir. İlk olarak 1888 yılında Samuel Gee tarafından tanımlanmış, 1950 yılında Dicke hastalığın patogenezinde buğday ve çavdarda bulunan gluten isimli proteinin rolü olduğunu göstermiştir (1). Çölyak hastalığı (ÇH) yaşam boyu süren tek gıda alerjisidir. Günümüzde insanoğlunun en sık rastlanan genetik hastalığı olarak kabul edilmektedir. Olgular asemptomatik olabildiği gibi, tanı gecikmesinde ölüme kadar varabilen geniş bir klinik yelpaze ile karşımıza gelebilmektedir. ÇH tanı öncesi yüksek morbidite ve mortaliteye neden olurken, tanı konulduktan sonra hastalık olmaktan çıkarak bir yaşam biçimi haline gelmektedir.

Beyaz ırkta, özellikle çocukluk çağında, görülme sıklığı son verilere göre, 1/300 ile 1/80 arasında değişmektedir (2). Geniş klinik spektrumu göz önüne alındığında, ÇH sıklığının sadece epidemiyolojik çalışmalarla tespitinin zor olduğu ortaya çıkmaktadır. Günümüz verilerine göre her tanı alan hastaya karşın 5–7 tanı almamış çölyaklının bulunduğunu unutulmamalıdır (3).

Çölyak patogenezinde genetik, çevresel ve immünolojik faktörler rol oynamaktadır. Hastalık ailesel özellik taşımakta ve sıklıkla aynı ailede birden fazla hasta görülebilmektedir. Çalışmalarda hastalarının birinci derece akrabalarında %10–12 oranında çölyak hastalığı saptandığı bildirilmektedir (4–6). ÇH'nin insan lökosit antijenleri (HLA) ile güçlü bir bağlantısı vardır. Kuzey Avrupa'daki hastaların %90'ında HLA-DQA1*05, DQB1*02 (DQ2) ve %10'unda HLA-DQA1*03, DQB1*02 (DQ8) haplotipleri tespit edilmiştir (7,8). Bu genler kromozom 6p21.3'te lokalizedir. Enterosit yüzeyinde gliadin ile kompleks oluşturarak bu antijenin CD4+ T lenfositlere sunumunda ve "mucosal remodeling" oluşumunda rol oynarlar. HLA DQ2 genel popülasyonda %20-30 sıklıkta saptanırken, çölyaklılarda bu oran %86-100'e ulaşmaktadır. Ayrıca DQ2 negatif tüm çölyaklılar DQ8 pozitifdir (2,3,9). DQ2'nin homozigotluğu erken başlangıçlı ve klasik ÇH ile ilişkilidir (3). ÇH multigenik bir hastalıktır, 15, 5, 11 nolu kromozomlarda hastalık ile ilgili alanlar bildirilmesine karşın, DQ2, DQ8 varlığı esansiyeldir (10,11).

Sonuçta DQ2 ve DQ8'in yüksek sensitivitesi fakat düşük spesifitesi, düşük pozitif prediktif değeri ancak yüksek negatif prediktif değeri vardır.

Patofizyoloji

Gluten, buğday ve diğer tahıllarda bulunan bir protein olup alkalde çözülebilen prolamin kısmıyla hastalığa yol açmaktadır.

Gliadinde bulunan glutamin ve prolinden zengin peptid sekansları gluten toksitesinden sorumludur (12,13) (Tablo 1).

Gluten enteropatisinde, hücresele ve humoral immünitenin aşırı uyarılmasına bağlı mukozal hasarının olduğu ve glutene spesifik T hücreleri tarafından üretilen gama interferonun (γ -INF) aktive olduğu bilinmektedir (14,15). Genetik predispozisyonu olan kişilerde doku transglutaminazı (tTG) ile gliadinin deamidasyonu sonrasında HLA DQ2/DQ8 T hücreleri tarafından gliadin peptidlerinin tanınmasının arttığı ve matriks proteinleri ve sitokinlerin üretimi yoluyla mukozal yıkıma neden olan otoimmün reaksiyonların başlatıldığı bildirilmektedir (16,17). Gliadin ve/veya peptidlerinin henüz açıklanamamış bir mekanizma ile intestinal bariyerden geçerek antijen sunan hücrelerin bulunduğu intestinal mukozanın lamina propria bölümüne ulaştığı gösterilmiştir. Fizyolojik koşullarda barsak epiteli makromoleküllere geçirgen değildir (18). ÇH'nda parasellüler alana geçişte artış olduğu gösterilmiştir (19,20). Son yayınlarda, zonulin adı verilen bir proteinin 'tight junction' geçirgenliğinden sorumlu olduğu ve ÇH'nin akut döneminde yapısının bozulmasının geçirgenlikteki artışa neden olduğu bildirilmektedir (21). Gliadin antijeninin zonulinin yüzey reseptörüne bağlanması sonucunda protein kinaz C'nin aktive olduğu ve 'tight junction'ın yapısal proteinleri ile bağlantılı olan ve epitelyal geçirgenliği düzenlediği düşünülen hücre içi aktin filamentlerinin polimerizasyonunun arttığı gösterilmiştir (21-23). Barsak epiteli geçirgenliğindeki bu artışın çölyak hastalığının diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülme sıklığının artmasının da nedeni olduğu düşünülmektedir (24).

ÇH patolojisindeki diğer önemli bir özellik de epiteldeki lenfosit infiltrasyonudur. Bu infiltrasyonun midede (lenfositik gastrit) ve kolonda (lenfositik kolit) gösterilmesi, intraepitelyal T hücre infiltrasyonunun gastrointestinal sistemin tüm bölümlerini etkilediğini göstermektedir (25,26). Intraepitelyal lenfositlerin %90'dan fazlası CD8, %10'dan azı CD4'tür.

Tedavi edilmemiş çölyak hastalarında humoral immünitenin de uyarıldığı tespit edilmiştir. Bu hastaların barsak mukozalarında IgA sekrete eden plazma hücrelerinin sayısındaki artış dikkat çekicidir (27). Bununla birlikte mukozal IgM üretiminin de önemli derecede arttığı ve sitokinlerin uyardığı epitel hücrelerinin sekretuar komponentlerinin aktifleştirdiği de gösterilmiştir. Ayrıca gliadinin tetiklediği ekstrasellüler matriksin nonkollajenöz proteinlerine karşı antikor üretimi ile retükülin (ARA) ve antiendomisial antikorlar (EMA) önemli ölçüde artmaktadır (28).

Çölyak Hastalığı Histopatolojik Bulguları

Günümüz bilgilerine göre; tüm çölyak şüphesi taşıyan hastalarda tanı ince barsak biyopsisi ile konmalı ve kesinleştirilmelidir (2). Hiçbir koşul altında bu ilke çiğnenmemelidir. Çünkü ÇH tanısı kişinin tüm yaşamını etkileyen ve değiştiren bir durumdur. ÇH tanısı öykü, fizik bakı, biyokimyasal, serolojik ve histopatolojik bulguların sentezi ile konmalıdır. Aksi tavırlar tıbbi etik sorunlar yaratacaktır, unutulmamalıdır. İnce barsak kapsül biyopsisi, daha büyük doku alma ve daha doğru tanıya ulaşma olanağı sağlamakla birlikte, son yıllarda endoskopik olarak duodenumun 2. 3. ve 4. kısmından (olabildiğince distalden) alınan çok sayıda biyopsi örneğinin de tanı da yeterli olacağı görüşü egemendir (3).

ÇH'de ince barsak mukozasının histopatolojik değerlendirilmesi Marsh sınıflamasına göre yapılmaktadır (29). Şekil 1'de normal İB mukozası görülmektedir.

Marsh-I lenfositik enterit olarak adlandırılır, intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir. Her 100 enterosite karşın >30 lenfosit varlığı ile belirlenir. Villüs boyları henüz kısalmamıştır. ÇH için spesifik değildir, inek sütü alerjisi, giardiasis, diğer enteropatilerde de saptanabilir. Seropozitiflik varlığında ÇH şüphesini artırır. Bu aşamada tanısız sorun varsa HLA tipleri ile birlikte değerlendirilmelidir (Şekil 2).

Marsh-II lenfositik enteritle birlikte kript hiperplazisi vardır. Villüsler hafif kısalmış ve küntleşmiştir. Kriptler bu kaybı kompanze etmek için hipertrofiye uğramıştır. ÇH açısından kesinlik göstermez. Ancak serolojik pozitiflik (EMA, TTG) ile birlikte tanı koydurucu özellik taşırlar (Şekil 3).

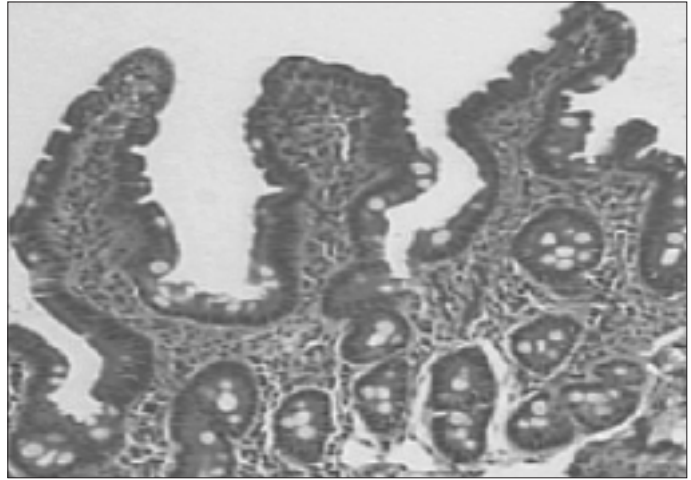
Marsh-IIIA parsiyel villöz atrofi (Şekil 4), Marsh-IIIB subtotal villöz atrofi (Şekil 5) ve Marsh-IIIC total villöz atrofi (Şekil 6) ile

karakterizedir. ÇH şüphesinde tanıyı destekleyen en güçlü histopatolojik bulgulardır. Tüm bu bulgulara lamina propriada lenfosit, plazma hücre, eosinofil infiltrasyonu, goblet hücre kaybı, enterositlerde mitotik aktivitenin artışı gibi bulgularda eşlik edebilir. Histopatolojik olarak Marsh-I, II ve seronegatif olan hastalarda HLA tiplerinin belirlenmesi, biyopsinin yinelenmesi tanısız sorunu çözebilir. Çok şüpheli durumlarda glutensiz diyet ardından serolojik ve histopatolojik değerlendirmelerin yinelenmesiyle kesin tanıya ulaşılabilir (3).

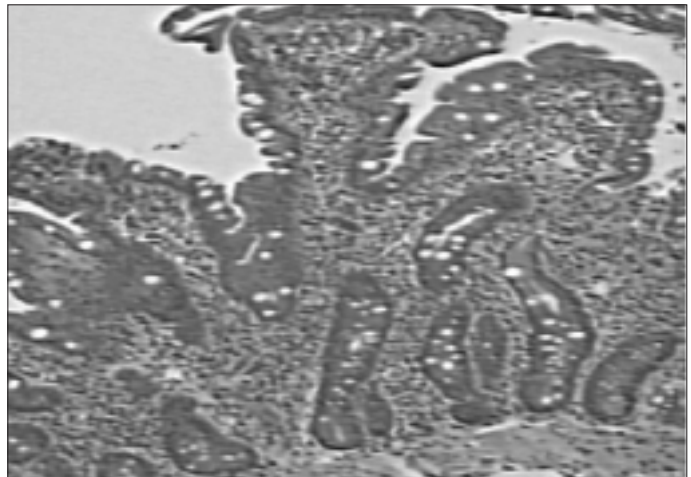
ÇH'da histopatolojik değişiklikler ince barsakta diffüz yayılım göstermez, çoğunlukla yama tarzındadır ve değişikliklerin şiddeti de bölgeler arasında farklılıklar gösterebilir. Atrofik bir alanın hemen yanı normal olabilir veya daha hafif bulgular gösterebilir. Bu nedenle endoskopik olarak lezyonlu bölgelerden biyopsi almaya özen gösterilmelidir (2,3,30).

Terminoloji

Son yıllarda gelişen teknoloji ile çölyak hastalığı konusunda araştırmalar artmış ve yeni tanı yöntemleri ile hastalığın tanınması kolaylaşmıştır. Çölyak hastaları üç klinik varyasyonla karşımıza çıkabilmektedir. Semptomatik aktif form, sessiz form ve latent form (1). Bu klinik tabloların özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.



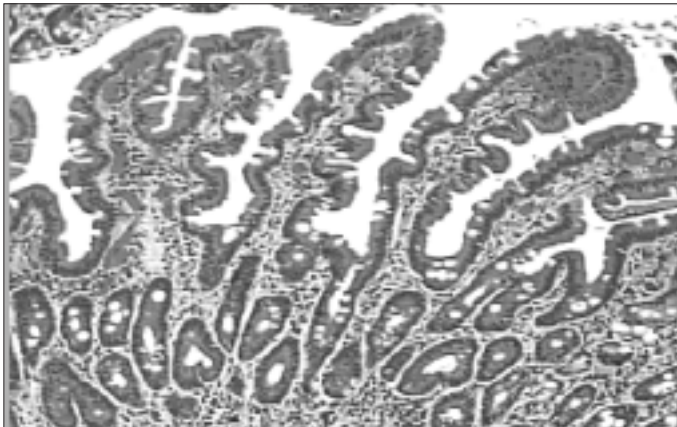
Şekil 2: Marsh-I Lenfositik enterit.



Şekil 3: Marsh-II Lenfositik enterit + kript hiperplazisi.

Tablo 1: Çölyak Hastalığında Tahılların Toksikitesi (13)			
Tahıl	Prolamin	İçerik	Toksosite
Buğday	Gliadin	%36 G, %17-23 P	+++
Arpa	Hordein	%36 G, %17-23 P	++
Çavdar	Sekalin	%36 G, %17-23 P	++
Yulaf	Avenin	Yüksek G, düşük P	+
Mısır	Zein	Düşük G	-
Pirinç	?	Düşük G	-

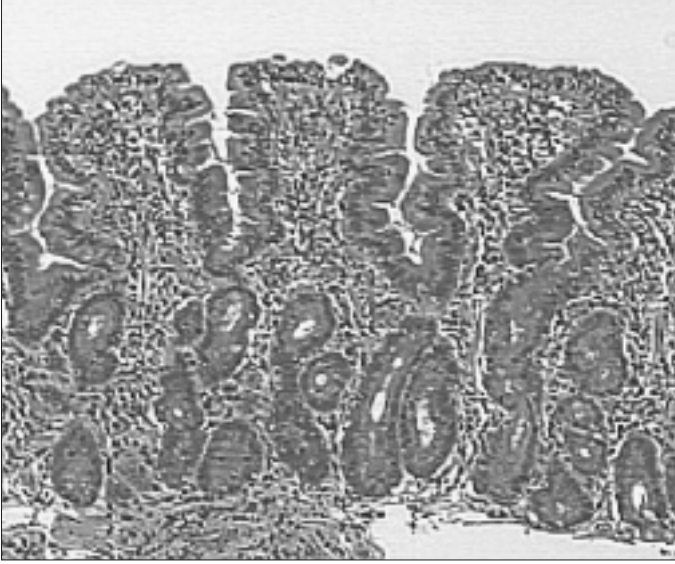
G:glutamin, P:Prolamin



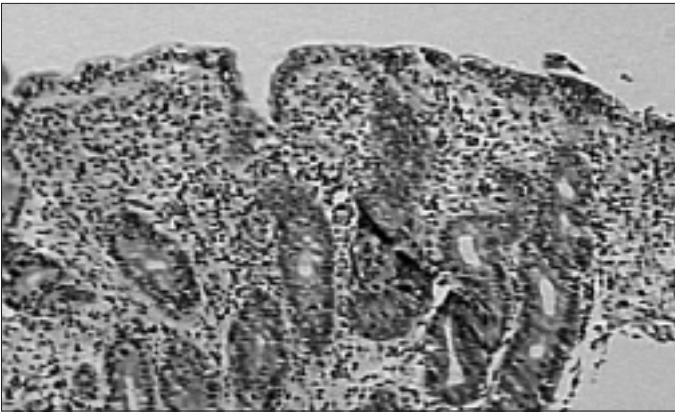
Şekil 1: Normal ince barsak mukozası

Klinik Bulgular

Çölyak hastalığı proksimal ince barsağı (İB) tutan bir hastalık olması yanında bazı kişilerde tüm barsağı da tutabilmektedir. İnce barsağın proksimal tutulumu; sıklıkla demir, folik asit, kalsiyum, yağda eriyen vitaminlerin emilimi bozulacağı için demir eksikliği anemisi, folat eksikliği ve azalmış kemik mineral dansitesi ile sonuçlanacaktır (10). İshal semptomatik çölyak hastalığının



Şekil 4: Marsh-III A Parsiyel villöz atrofi.



Şekil 5: Marsh-III B Subtotal villöz atrofi.



Şekil 6: Marsh-III C Total villöz atrofi.

en belirgin özelliklerinden olup çoğunlukla hastalığın distal İB da tutması nedeniyledir. Yalnızca proksimal İB tutulumunda hastalarda genellikle ishal yakınması olmaz çünkü distal İB'ta yağ ve karbonhidrat sindirim ürünleri emilerek kompensasyon sağlanabilmektedir.

Çölyak hastalığı özellikle çocukluk çağında kronik ishal nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır (31). Kliniğimizde yapılan çalışmada çölyaklı hastaların en sık başvuru semptomu ishal olarak saptandı. Bunu sırasıyla büyüme gelişme geriliği, boy kısalığı ve karın ağrısı izlemekte idi (32). Altuntaş ve arkadaşları, çocuklarda kronik ishal etiolojisinde en sık neden olarak çölyak hastalığını (%30) saptamışlardır (33). ÇH klasik formu, 6–24 aylık çocuklarda diyete glutenin girmesi ile gastrointestinal semptomların başlamasıdır. Süt çocukları ve küçük çocuklarda tipik olarak kronik ishal, anoreksi, karın şişliği, karın ağrısı, kilo alım yetersizliği veya kilo kaybı ve kusma yakınmaları gözlenmektedir. Ciddi malnütrisyon ve kaşeksi geç tanı alan çocuklarda görülmektedir. İrritabilite gibi davranış değişiklikleri sıkır. Bazı bebeklerde ciddi sulu diyare, karın şişliği, dehidratasyon, hipotansiyon, letarji, hipokaleminin egemen olduğu elektrolit değişiklikleri ile karakterize çölyak krizi gelişebilir (2).

Gastrointestinal semptomlarla gelen çölyaklı büyük çocuklarda başlangıç semptomu herhangi bir yaş olabilmektedir. Çölyak hastalığında glutenin diyetle alınması ile hastalık bulguları arasında latent bir periyot vardır. Bu periyodun nedeni tam açıklanamamaktadır. Aylar hatta bazen yıllar sürebilmektedir. Amerika ve Almanya'da erişkinlerde yapılan bazı çalışmalarda klinik bulgular ile tanı arasında bazen 11 yıl bile geçebileceği bildirilmektedir (34,35). Büyük çocuklardaki gastrointestinal semptomlar ishal, bulantı ve kusma, karın ağrısı, şişkinlik, kilo kaybı ve konstipasyondur.

Özellikle geç çocukluk döneminde barsak dışı yakınmalar belirgin oranda artmaktadır. Kısa boy en sık rastlanılan barsak dışı bulgulardan biri olup kısa boylu hastaların yaklaşık %10'unun jejunal biyopsilerinde total villöz atrofi saptandığı da bildirilmektedir (36). Mikrosefali (37), periferik nöropati, ataksi, epilepsi, serebral kalsifikasyon ve migren ÇH ile birlikteliği bildirilen diğer durumlardır (38-40).

Çölyak Hastalığı ile İlgili Hastalıklar

ÇH'nın diğer bazı hastalıklarla birlikte görülme oranı artmıştır (Tablo 2). Yeni tanı alanların %50'si GİS dışı bulgularla karşımıza gelmektedir (3). Bunlar içinde en sık rastladığımız dermatitis herpetiformis'dir. Dermatitis herpetiformis, gluten için hedef organın deri olduğu özel bir durumdur. Dermatitis herpetiformis özellikle

Tablo 2: Çölyak hastalığında klinik sınıflama.

<p>Semptomatik, aktif form (Klinik var, ince barsak mukozası hasta) Tipik (klasik) GİS bulguları ile gelen çölyak GİS dışı bulgularla gelen çölyak</p>
<p>Sessiz (silent) form (Klinik var/yok, ince barsak mukozası hasta) GİS dışı bulgularla gelenler Hiçbir yakınması olmayanlar</p>
<p>Latent form (Klinik yok, mukoza normal, ilerisi için riskli)</p>

ekstremitelerin dış yüzlerinde simetrik olarak oluşan yoğun kaşıntılı papüloveziküler lezyonlarla karakterizedir Böyle hastalarda hiçbir GİS yakınması olmamasına karşın, ince barsakta özellikle Marsh-I (intraepitelial lenfosit artışı) histopatolojik değişiklikler saptanmaktadır. Tanısı normal görünüşlü deri alanından alınan biyopsi örneğinde immünflöresan yöntemle IgA'nın granüler depolanmasının gösterilmesi ile konulmaktadır (41). Ayrıca IgA nefropatili ve serebellar ataksili hastaların bazılarında glutenin diyetten çıkarılması ile bulguların kaybolduğu da bildirilmiştir (38,42). Çölyaklı hastaların yaklaşık %3'ünde selektif IgA eksikliği tespit edilmiştir. Bu oran genel popülasyona göre 15 kat fazladır. Down sendromunda çölyak prevalansı %4-16 olarak bildirilmektedir. Tanı anında bu hastaların çoğu asemptomatiktir (1).

ÇH ile diğer otoimmün hastalıkların birlikteliği de sıklıkla (43). Bu durum HLA haplotiplerinin benzer olması ile açıklanmaktadır (44,45). Özellikle Tip I diabetes mellitus'un (46) ve otoimmün tiroidit'in çölyak ile birlikteliği dikkat çekicidir (45,47). Tip I diabetes mellituslu hastaların %8'inden fazlasının ince barsak biyopsisinde çölyak hastalığı için spesifik değişiklikler tespit edilmiştir (1). ÇH ile birlikteliği gösterilen diğer otoimmün hastalıklar; otoimmün hepatitler (48), otoimmün kolanjit (49), otoimmün anemi, trombositopeni, nötropeni (50), Addison hastalığı (51), irritabl barsak hastalığı (52), alopesi (53) ve sarkoidozdur (54) (Tablo 3).

Tanı

Tarihsel öneme sahip antigliadin antikor (AGA) IgA ve IgG çok değişken ve düşük spesifiklik (özgünlük) ve sensitivite (du-

yarlılık) göstermeleri nedeni ile günümüzde kullanımları sınırlıdır (2,3). AGA IgA ve IgG'nin duyarlılığı benzer şekilde %52-100 arasında değişmektedir. AGA IgA'nın özgünlüğü %92-97 arasında değişirken, AGA IgG'nin daha düşüktür ve %50 dolayındadır. AGA IgG özefajit, gastrit, inek sütü alerjisi, kistik fibrozis, Crohn hastalığı gibi durumlarda da pozitif bulunabilir (2,30). Endomisiyal antikor (EMA) lamina propria CD4+ T lenfosit aktivasyonu ve "mukozal remodeling" sonucu ortaya çıkmaktadır. Mukozal hasarın ılımlı olduğu durumlarda EMA'nın doğruluk oranı düşmektedir (10,55).

Doku transglutaminazı (t-TG), EMA'nın antijenik bir determinantıdır. Doku transglutaminazının rekombinant insan doku transglutaminazı (t-h-TG) ve kobay doku transglutaminazı (t-gpTG) olmak üzere iki tipi vardır. tTG IgA, erişkin ve çocuklarda benzer oranlarda yüksek duyarlılık (%92-100) ve özgünlük (%91-100) taşıdığından günümüzün en etkin serolojik işaretleyicisidir (Tablo 4). Ayrıca EMA'dan farklı olarak ELISA bazlı bir testtir ve çalışandan kaynaklanan hata payı yoktur (2,10,30). Bazı çalışmalarda insan tTG'sinin spesifitesi ve sensitivitesinin yüksekliğinden dolayı asemptomatik veya semptomlu çölyak hastalarında başlangıç testi olarak kullanılabilmesi, sonuç pozitif ise ikinci basamak olarak EMA'ya bakılabileceği ve bu testinde pozitif olması halinde tanıyı doğrulamak için biyopsi yapılması önerilmektedir (56). Son çalışmalarda hastaların EMA ve tTG'den biri ile değerlendirilmesi durumunda %20'ye varan oranda tanı dışı kalan hastaların olabileceğini göstermiştir. Bu nedenle günümüzde EMA ve tTG'nin birlikte kullanımı önerilmektedir (10).

Tablo 3: Çölyak Hastalığının Klinik Bulguları (41).

Sık rastlanılan özellikler	Daha az sıklıkta rastlanan özellikler	İlgili Hastalıklar
Erişkin Demir eksikliği anemisi İshal	Genel özellikler Kısa boy Gecikmiş ergenlik	Kesin ilğısi olan hastalıklar Dermatitis herpetiformis IgA eksikliği Tip I diyabet
Çocuklar İshal Büyüme geriliği Karın şişkinliği	Gastrointestinal bulgular Tekrarlayan aftöz stomatit Tekrarlayan karın ağrısı Steatore	Otoimmün tiroit hastalıkları Sjögren sendromu Mikroskobik kolit Romatoid artrit Down sendromu IgA nefropatisi
	Barsak dışı bulgular Folat eksikliği anemisi Osteopeni veya osteoporoz Dental-enamel hipoplazi Vitamin K eksikliği Hipertransaminazemi Trombositoz (hiposplenizm) Artralji ve artropati Polinöropati Ataksi Epilepsi Tekrarlayan düşükler Anksiyete ve depresyon Foliküler keratoz Alopesi	Birlikteliği muhtemel hastalıklar Konjenital kalp hastalığı Tekrarlayan perikardit Sarkoidoz Kistik fibrozis Fibroz alveolit Akciğer kavimleri Pulmoner hemosiderozis İnflamatuvar barsak hastalığı Otoimmün hepatit Primer biliyer siroz Addison hastalığı Sistemik lupus eritematozus Vaskülit Polimiyozit Myastenia gravis Şizofreni

ÇH ve izole IgA eksikliğinin asemptomatik çölyaklılarda 1/8500 olduğunu, semptomatiklerde ise bu oranın %2 olduğunu göstermektedir. Bu nedenlerle ÇH şüphesi olan, EMA IgA ve TTG IgA negatif bulunan hastalarda EMA IgG1 ve TTG IgG bakılmalıdır. Bu iki test AGA IgG'den daha anlamlıdır. Bu nedenlerle IgA tipi testler kullanılıyorsa yanlış negatif sonuçlardan kaçınmak için ÇH şüphesi olan tüm hastalarda öncelikle serum total IgA düzeyi bakılmalıdır. Ardından hastaya en uygun test seçilmelidir. Yukarıda belirtilen riskli gruplarda seronegatif ÇH olasılığı veya diğer enteropatiler yönünden ince barsak biyopsisi değerlendirilmelidir (2,3,30).

Glutensiz Diyetin Tanısal Önemi

ÇH'da tanı, sıkı glutensiz diyete uyum sonrası yakınmaların kaybolması ile kesinleşir. Sıkı glutensiz diyet sonrası serolojik testlerin negatifleşmesi de tanıyı doğrulayan diğer önemli bir kriterdir. Bu özelliklere sahip hastalarda ikinci bir biyopsiye gerek yoktur (2).

Tedavi

Günümüzde ÇH'nin tek tedavisi ömür boyu sıkı glutensiz diyet uygulanmasıdır. Biyopsi yapılmadan asla glutensiz diyet başlanmamalıdır. Yulafın güvenli olup olmadığı tartışmalıdır ancak buğday, arpa ve çavdarın, yulafa göre prolamin yönünden daha zengin olduğu bilinmektedir. Ayrıca son yıllarda yeni tanı almış hastaların diyetine yulaf eklenilmesi sonrasındaki 6–12 ayda klinik bozulma olmadığı görülmüştür (57,58). Glutensiz diyetin tanımı ülkeler arasında hatta aynı ülke içinde bile değişiklikler göstermektedir. Bazı araştırmacılar gluten ve gluten içeren tüm ürünlerin alımını tamamen yasaklarken, diğerleri ELİSA ile tespit edilemeyecek eser düzeyde gluten alımının (200 ppm (0.02g gluten/kg)) zararlı olmadığını öne sürmüşlerdir (1). Son zamanlarda 200 ppm sınırı, 20 ppm'e çekilmiştir (2).

Glutensiz diyet kimlere uygulanacaktır? ÇH semptomları gösteren, özellikle büyüme geriliği ile birlikte kronik diyaresi olan ve karakteristik ince barsak biyopsi bulguları taşıyan tüm çocuklar tedavi edilmelidir. Riskli gruptan, asemptomatik ancak karakteristik histopatolojik bulgular taşıyan çocuklar da glutensiz diyet tedavisine alınmalıdır (2,30). Tanının hemen ardından çocukların büyük bir kısmı az miktarda laktozu tolere edebilir. Ancak küçük çocuklar ve özellikle ciddi hastalık bulguları gösterenler, diğer bir deyişle ağır mukoza hasarına bağlı olarak laktaz enzim havuzu azalmış olanlar, mukoza düzelene kadar, geçici bir süre (yaklaşık bir ay kadar) laktozsuz diyete alınmalıdır.

Hastaların yaklaşık %70'inde glutensiz diyete başladıktan sonraki iki haftada klinik bulgularda düzelme görülmektedir. Serolojik olarak 6. ayda TTG düzeyinin düşmesi diyete uyumu ve düzelmeyi işa-

ret eder. Histolojik düzelmenin hızı ve derecesi ise önceden tahmin edilemez. Ancak iki-üç ay içinde tekrarlanan biyopsilerde kısmi düzelmeler gözlemlenmiştir (41). Histolojik olarak tam düzelmenin yaklaşık altı ay sonra oluşabileceği bildirilmiştir (59). Yakınmaların geçmemesi durumunda, lenfoma, diğer diyet proteinlerine hassasiyet, immün yetmezlik, irritabl barsak hastalığı, laktoz intoleransı, mikroskopik kolit veya pankreatik yetersizlik düşünölmelidir (41,59).

Çocukluk çağında diyete uyum oranı %45–81 arasında değişmektedir. Bizim 66 hastalık bir seride yaptığımız ve henüz yayınlanmamış olan bir çalışmaya göre bu oran, literatür verilerine benzer bir şekilde %70 bulunmuştur. Glutensiz diyete uyumsuzluk, özellikle adölesan çölyaklılarda sık karşılaşılan bir sorundur ve bu durum, istenen büyüme hızını yakalamayı engellemektedir.

Glutensiz diyet sonrası hastalarda ilk yıl içerisinde hızlı kilo alımı ve boy uzaması gözlenmektedir (60). Yine kliniğimizde yaptığımız çalışmada Glutensiz diyetin başlamasıyla, ilk 3 aydan itibaren kilo ve boyda da anlamlı artışlar görölmüştür. Bu artışlar 3. yılda da devam etmektedir (61). Bu nedenlerle çölyak tanısı alan çocuklar sadece ilk aylarda değil, yıllarca yakın izlemde tutulmalıdır.

Çölyak krizindeki hastaların tedavisinde hızlı sıvı replasmanı yapılmalı ve elektrolit dengesi sağlanmalıdır. Steroid tedavisinin yararlı olduğu bildirilmektedir. Anoreksik ve malabsorpsiyonu belirgin olan glutensiz diyete hızlı yanıt veremeyen ciddi hastalarda da steroidler kısa süre için verilebilmektedir (prednizon her 24 saatte bir 2mg/kg, 1–2 hafta) (59).

Diyete tam veya ara sıra uyumsuzluk, özefagus, mide, barsak gibi GİS kanser riskini genel popölasyonun 10–15 katına çıkarırken, daha düşük olasılıkla otoimmün tiroidit, hepatit, diabet gibi immün kökenli hastalıklara yol açmaktadır (2).

Günümüzde glutensiz gıdalar üreten çok sayıda uluslararası ticari firma bulunmaktadır. Bunların ikisi şu anda ülkemizde de ürünlerini pazarlamaktadır. Ancak dünyanın her yerindeki çölyaklılar geleneksel gıdaları, evde veya dışarıda pişirme tekniklerini iyi öğrenmek, her türlü market ürünlerinin etiketlerini dikkatle okumak zorundadırlar. Çünkü gıda teknolojisinde koruyucu, koyulaştırıcı, yapıştırıcı özellikleri nedeni ile buğday unu yoğun kullanılmaktadır. Böyle bir dünyada sıklığı 1/100 oranlarına varan ÇH tedavisinde diyet dışı tedavi yöntemleri yaklaşık 40 yıldır araştırılmaktadır. Son yıllarda gliadinin bakteriyel enzimlerle detoksifiye edilmesine yönelik çalışmalar sürmektedir (62). Ancak hiç biri şu anda gündelik yaşamda uygulanabilir düzeyde değildir. Bu yazının düzenlendiği 2005'in ilk aylarında Amerikan Pediatrik Gastroenteroloji Derneği'nin (NASPGAN) yayınladığı kılavuzda ÇH tedavisi için halen geçerli tek yönteminin ömür boyu sıkı glutensiz diyet uygulanması olduğu bildirilmektedir (2). Gelecekte diyet dışı daha farklı tedavi yöntemlerinin uygulamaya gireceğine, insanoğlunun bu en yaygın genetik hastalığa daha farklı tedavi yöntemleri geliştireceğine inanmaktayız.

Tablo 4: Tedavi Edilmemiş Çölyak Hastalığında Serolojik Testlerin Sensitivite ve Spesifitesi.

Serolojik Testler	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
Endomisial antikor	57-100	97-100
Kobay tTG kullanılarak yapılan ELİSA	95-98	92-95
İnsan tTG kullanılarak yapılan Dot blot test	96-100	97-99
Antigliadin antikor-IgA	75-94	82-100
Antigliadin antikor-IgG	69-95.5	73-97.8

Kaynaklar

- Hill ID, Bhatnagar S, Cameron DJS, De Rosa S, Maki M, Russell G. Celiac disease: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35(2):578-88.
- Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:1-19.
- Hill ID. Celiac disease – a never ending story. *J Pediatr* 2003;143:289-291.
- Ascher H. Childhood coeliac disease in Sweden. 1st ed. Göteborg:1996;42-3.
- Högberg L, Magnusson FK, Grodzinsky E, Stenhammar L. Familial prevalence of coeliac disease: a Twenty- Year Follow-up Study. *Scand J Gastroenterol* 2003;1:61-5.
- Book L, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalance of celiac disease among relatives of sib pairs with celiac disease in U.S. families. *The American Journal of Gastroenterology* 2003;98:377-81.
- Houltson RS, Ford D. Genetics of coeliac disease. *Q J Med* 1996;89:737-43.
- Sollid LM, Thorsby A. HLA susceptibility genes in celiac disease: Genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology* 1995;105:910-22.
- Ün C, Aydoğdu S. ölyak hastalığının moleküler genetik temelleri. ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003;46:75-9.
- Gren PHR, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003;362:383-91.
- Tuysuz B, Dursun A, Kutlu T, et al. HLA-DQ alleles in patients with celiac disease in Turkey. *Tissue Antigens* 2001;57:540-2.
- Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000;119:234-42.
- Demir H, Yüce A. Çölyak hastalığı ve otoimmünite. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002;23(4):389-94.
- Nilsen EM, Jahnsen FL, Lundin KE, et al. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:551-63.
- Przemioslo RT, Lundin KE, Sollid LM, et al. Histological changes in small bowel mucosa induced by gliadin sensitive T lymphocytes can be blocked by anti-interferon gamma antibody. *Gut* 1995;36:874-9.
- Molberg O, Mnadam SN, Korner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognised by gut derived cells in coeliac disease. *Nat Med* 1998;4:713-17.
- Clemente MG, Virgili SD, Kang JS, et al. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. *Gut* 2003;52:218-23.
- Fasano A. Modulation in intestinal permeability: an innovative method of oral drug delivery for the treatment of inherited and acquired human disease. *Mol Genet Metab* 1998;64:12-8.
- Cooper BT. Intestinal permeability in coeliac disease. *Lancet* 1983;1:658-9.
- Bjarnason I, Peters TJ, Veall N. Intestinal permeability defect in coeliac disease. *Lancet* 1983;1:1284-5.
- Fasano A, Not T, Wang W, et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet* 2000;355:1518-9.
- Wang W, Uzzau S, Goldblum S, et al. Human zonulin, a potential of intestinal tight junctions. *J Cell Sci* 2000;113:4435-40.
- Lu R, Wang W, Uzzau S, et al. Affinity purification and partial characterization of the zonulin/zonula occludens toxin (Zot) receptor from human brain. *J Neurochem* 2000;74:320-6.
- Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of coeliac disease; an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636-51.
- Feeley KM, Heneghan MA, Stevens FM, et al. Lymphocytic gastritis and coeliac disease; evidence of a positive association. *J Clin Pathol* 1998;51:207-10.
- Wolber R, Owen D, DelBuono L, et al. Lymphocytic gastritis in patients with coeliac sprue or spruelike intestinal disease. *Gastroenterology* 1990;98:310-5.
- Kett K, Scott H, Fausa O, et al. Secretory immunity in coeliac disease: cellüler expression of immunoglobulin A subclass and joining chain. *Gastroenterology* 1990;99:386.
- Picarelli A, Maiuri L, Frate A, et al. Production of antiendomysial antibodies after in vitro gliadin challenge of small intestinal biopsy samples from patients with coeliac disease. *Lancet* 1996;348:1065-7.
- Wahab PJ, Meijer JW, Goerres MS, Mulder CJ. Coeliac disease: changing views on gluten-sensitive enteropathy. *Scand J Gastroenterol* 2003;37:60-5.
- Mäki M, Lohi O. Celiac disease. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Schneider BL, Sanderson IR (eds), *Pediatric Gastrointestinal Disease, Pathophysiology, Diagnosis, Management*, 4th edition, Ontario, BC Decker Inc, 2004:932-43.
- Al-Bayatti SM. Etiology of chronic diarrrhea. *Saudi Med J* 2002;23:675-9.
- Can HS, Arıkan , Özgenç F, Yağcı RV, Aydoğdu S. Çölyak hastalığı klinik, laboratuvar ve histolojik bulgularının değerlendirilmesi. 39. Türk Pediatri Kongresi 17-22 Haziran 2003, Kapadokya, Bildiri Özet Kitabı, s.511, 2003.
- Altuntas B, Gul H, Yaralı N, Ertan U. Etiology of chronic diarrrhea. *Indian J Pediatr* 1999;66:657-61.
- Lankisch PG, Martinez Scharmm A, Petersen F, et al. Diagnostic intervals for recognizing celiac disease. *Z Gastroenterol* 1996;34:473-7.
- Gren P, Stavropoulos S, Panagi S, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: Results of a national survey. *Am J Gastroenterol* 2001;96:126-31.
- Cacciari E, Salardi S, Lazzari R et al. Short stature and coeliac disease. a relationship to consider even in patients with no gastrointestinal tract symptoms. *J Pediatr* 1983;103:708-11.
- Bostwick HE, Berezin SH, Halata MS, Jacopson M, Medow MS. Celiac disease presenting with microcephaly. *J Pediatr* 2001;138:589-92.
- Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies JGA, et al. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *Lancet* 1996;347:371-96.
- Arroyo HA, De Rosa S, Ruggieri V, de Davila MT, Fejerman N. Epilepsy, occipital calcifications, and oligosymptomatic celiac disease in childhood. *J Child Neurol* 2002;17:800-6.
- Gabrielli M, Cremonini F, Fiore G, Addolorato G, et al. Association between migraine and coeliac disease: Result from a preliminary case-control and therapeutic study. *The American journal of gastroenterology* 2003;98:625-9.
- Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *The New England Journal of Medicine* 2002;346:180-8.
- Fornasieri A, Sinico RA, Maldifassi P, et al. IgA-antigliadin antibodies in IgA mesengial nephropathy (Berger's disease). *BMJ* 1987;295:78-80.
- Kaukinen K, Collin P, Mykkanen AH, Partanen J, Maki M, Salmi J. Celiac disease and autoimmune endocrinologic disorders. *Dig Dis Sci* 1999;44:1428-33.
- Ventura A, Magazzu G, Greco L, and the SIGEP study group. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with coeliac disease. *Gastroenterology* 1999;117:297-303.
- Guidetti CS, Solerio E, Scaglione N, Aimo G, Mengozzi G. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut* 2001;49:502-5.
- Cronin CC, Feighery A, Ferris JB, Liddy C, Shanahan F et al. High prevalence of celiac disease among patients with insulin-dependent (type I) diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2210-2.
- Counsell CE, Taha A, Ruddell WS. Coeliac disease and autoimmune thyroid disease. *Gut* 1994;35:844-6.
- Bridoux Henno L, Dabadie A, Briard D, Bahon-Riedinger I, Jouan H, Le Gall E. A case of celiac disease presenting with autoimmune hepatitis and erythroblastopeni. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:616-9.
- Sedlack RE, Smyrk TC, Czaja AJ, Talwalker JA. Celiac disease-associated autoimmune cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:3196-8.
- Troncone R, Franzese Adriana, Mazzerella G, et al. Gluten sensitivity in a subset of children with insulin-dependent diabetes mellitus. *The Am J Gastroenterol* 2003;98:590-5.
- Reunala T, Salmi J, Karvonen J. Dermatitis herpetiformis and coeliac disease associated with Addison's disease. *Arch Dermatol*

- 1987;123:930-2.
52. Sanders DS. Coeliac disease and IBS-type symptoms: The relationship exists in both directions. *AJG* 2003;98:707-8.
 53. Corazza GR, Andreani ML, Ventura N, et al. Coeliac disease and alopecia areata:report of a nev association. *Gastroenterology* 1995;109:1333-7.
 54. Douglas JD, Gillon J, Logan RFA, et al. Sarcoidosis and coeliac disease. *Lancet* 1984;2:13.
 55. Ozgenç F, Aksu G, Aydoğdu S, et al. Association between anti-endomy-sial antibody and total intestinal villous atrophy in children with coeliac disease. *J Postgrad Med* 2003;49:21-4.
 56. Horvath K, Hill ID. Anti-tissue transglutaminase antibody as the first line screening for coeliac disease:good-bye antigliadin test? *AJG* 2002;97:2702-4.
 57. Janatuinen EK, Kemppainen TA, Pikkarainen PH, et al. Lack of cellular and immunological responses to oats in adults with coeliac disease. *Gut* 2000;46:327-31.
 58. Hoffenberg EJ, Haas J, Drescher A, et al. A trials of oats in children with newly diagnosed celiac disease. *J Pediatr* 2000;137:361-6.
 59. Trancone R, Auricchio S. Celiac Disease. In: Wyllie R, Hyams JS, eds. *Pediatric gastrointestinal disease*. 2nd Ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1999. p306-4.
 60. Karla KK, Jain N, Mittal SK. Management of coeliac disease. *Indian J Pediatr* 1999;66:32-6.
 61. Midyat L, Saz EU, Özgenç F, Yağcı RV, Aydoğdu S. Glutensiz Diyetin Çölyaklı Hastalarda Büyüme Hızına Etkisi. 39. Türk Pediatri Kongresi 17-22 Haziran 2003, Kapadokya, Bildiri Özet Kitabı, s.433, 2003.
 62. Cerf-Bensussan N, Heyman M. A bacterial enzyme to treat coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:585-6.