

Çölyak Hastalığı

Dr. Ayhan Gazi KALAYCI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
SAMSUN

- ✓ Çölyak hastalığı infansi ve çocukluk döneminde görülen malabsorbsiyonun en sık nedenidir. İnce barsak mukozasında meydana gelen hasar glutene duyarlılık sonucu oluşmaktadır. Semptomlar mukozal hasarın derecesi ile ilişkili olmamasına rağmen hasarın yaygınlığı ile ilişkilidir. Son on yıl içinde çölyak hastalığı ile ilgili bilgilerimizde önemli değişiklikler olmuştur. Çölyak hastalığının fazlaca ekstraintestinal bulgusu tanımlanmış ve hastalığın otoimmün bozukluklarla ilişkisi gösterilmiştir. Glutensiz diyetin çölyak hastalığında komplikasyonları önlediği yönünde veriler vardır. Bu veriler ışığında hastaların subklinik formlarının tanımlanması önemlidir. İnce barsak biyopsisi hastalığın tanısında en önemli testtir. Bununla beraber biyopsiye karar verilecek hastalarda ve risk gruplarının taranmasında yaşam boyu glutensiz diyet başlamadan önce antikör testlerinin yapılması son derece yardımcıdır.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, çocukluk dönemi

✓ **Celiac Disease**

Celiac disease is one of the common causes of malabsorption during infancy and childhood. The lesions of the small intestinal mucosa are secondary to a permanent intolerance to gluten. The symptoms are not related to the degree of mucosal pathology but to the extent of the mucosal lesion. During the last decade significant changes have occurred in our concepts of celiac disease. Extraintestinal manifestations of celiac disease have been increasingly recognized, and the strict association with diseases recognized as autoimmune disorders is well established. There is evidence that a strict gluten-free diet is protective against the complications of celiac disease; hence it is important that even the subclinical forms be diagnosed early. Small bowel biopsy remains the gold standard for diagnosis of celiac disease; however antibody tests are useful adjunct in deciding whom to biopsy and for screening groups at risk before initiating a lifelong gluten-free diet.

Key words: Celiac disease, childhood

Çölyak hastalığı (gluten sensitif enteropati), glutene duyarlılık sonucu gelişen anormal ince barsak mukozası ile karakterize bir proksimal ince barsak hastalığıdır. Hem çocukluk hem de erişkin yaş grubunda görülebilir ve yaşam boyu devam eder. Glutenin diyetten uzaklaştırılması ile ince barsak mukozasında düzelme ve klinik olarak tam remisyona sağlanmaktadır⁽¹⁾.

Hastalığın klinik bulguları ilk kez 1888 yılında Samuel Gee tarafından tanımlan-

mıştır. Buğday ununun hastalığın oluşmasındaki zararlı etkisi ise 1940'lı yılların sonlarında Dicke ve ark⁽²⁾ tarafından saptanmıştır. Bunun hemen ardından Kemer ve ark⁽³⁾, buğday gluteninin alkolde eriyen bir komponenti olan "gliadin" in malabsorbsiyonundan sorumlu esas etken olduğunu göstermişlerdir. Peroral ve endoskopik ince barsak biyopsi tekniklerinin gelişmesi ile bu hastalığın daha önce cerrahi örneklerle gösterilebilen karakteristik histopatolojik bulguları

doğrulanmış ve barsak biyopsisi hastalığın tanısında yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır⁽⁴⁾.

Epidemioloji

Avrupada yapılan çok merkezli bir çalışmada çölyak hastalığının Avrupadaki sıklığı 1/1000 olarak bulunmuştur⁽⁵⁾. Hastalığın prevalansı en yüksek İsveç'te (1/250) saptanırken Danimarka'da 1/4000 olarak bildirilmiştir. Kuzey Afrika ve Güney Amerika'ya ait benzer oranlar verilmiştir. Fakat aktif tarama programları uygulandığında çok farklı rakamlar ortaya çıkmaktadır. Catassi ve ark⁽⁶⁾ İtalya'da hiçbir semptomu olmayan okul çocuklarında subklinik veya gizli çölyak hastalığı prevalansını araştırmış ve 3.3/1000 (1/305) bulmuştur. Son zamanlarda Not ve ark.⁽⁷⁾ Amerika Birleşik Devletleri'nde sağlıklı kan donörlerinde 8/2000 (1/250) oranında antiendomium antikor pozitifliği saptamış ve bu ülkede çölyak hastalığının zannedildiği kadar nadir olmadığına işaret etmiştir. Yurdumuzda ise çölyak hastalığı ile ilgili çok fazla çalışma yoktur ve hastalığın ülkemizde görülme oranı da bilinmemektedir.

İngiltere'de ve Avrupanın diğer bölgelerinde 1970'li yıllarda hastalığın insidansında belirgin bir azalma gözlenmiştir. Bu düşüşün klasik çölyak hastalığında görülen gerçek bir azalmaya mı yoksa hastalığın ortaya çıkışındaki bir gecikmeye mi bağlı olduğu günümüzde bile açıklığa kavuşmamıştır. Bu konuda hastalığın prevalansını veya başlama yaşını etkileyebilecek çevresel faktörler suçlanmıştır. Bunlar içinde en önemli açıklama bebek beslenmesi konusunda yaşanan önemli değişiklik olmuş ve uzun süreli anne sütü ile beslenme ile çölyak hastalığının gelişme riskinin azalması arasında ilişki bulunmuştur⁽⁸⁾. Ayrıca enfeksiyonlar içinde Adenovirus tip 12 suçlanmıştır. Adenovirus 12'nin yapısal proteinleri arasında sayılan

"Elb proteini"nin aminoasit yapısı gluten peptidine çok benzerdir. Bu etkenle enfekte olan bir bireyde gliadinle karşılaşma sonrası immunolojik cross-reaktivite ile enteropati gelişebileceği ileri sürülmüş fakat deneysel olarak gösterilememiştir⁽⁹⁾.

Genetik

Genetik faktörler bazı bireylerde ince barsak hasarını oluşturan immün yanıtı predispoze edebilir. Çölyak hastalığı ile 6. kromozom üzerindeki major histokompatibilite kompleksinin HLA class II D bölgesi arasında bir ilişki olduğu kuvvetle muhtemeldir. Çölyak hastalarının %90-95'inde en önemli haplotipler DR3-DQ2 ve DR5/7DQ2'dir. DQ heterodimer'i olmayan az bir kısım çölyak hastası ise DR4 ve DQ8 taşırlar ve bu da genetik heterojeniteyi göstermektedir. Çölyak hastalarının birinci derece yakınlarında %5-15, monozigot ikizlerinde %70, benzer HLA yapısına sahip kardeşlerinde ise %30 oranında çölyak hastalığı görüldüğü rapor edilmiştir⁽¹⁰⁾.

Patogenez

Son zamanlarda çölyak hastalığının immunolojik kaynaklı bir ince barsak enteropatisi olduğu ve mukozal lezyonların hücrel ve humoral immün sistemin aşırı uyarılması sonucu geliştiği genel olarak kabul edilmektedir. Gliadinin oluşturduğu ilk olaylardan biri, sınıf II HLA taşıyan antijen sunucu hücrelerin lamina propriadaki T hücrelerini aktive etmesiyle barsak mukozasında mononükleer hücrelerde artış olması ve salgılanan IL2, IL4, IL10, interferon gamma, TNF-alfa gibi sitokinler yanısıra reaktif oksijen radikallerin etkisiyle sitopatik olayların gelişmesidir⁽¹¹⁻¹³⁾.

Çölyaklı hastalarda barsak mukozasının diğer bir özelliği de epitel hücrelerinin lenfositik infiltrasyonudur. İntraepitelyal len-

fositlerin (İEL) %90'dan fazlası CD8, %10'dan azı ise CD4 lenfositlerdir. Normal mukozadaki intraepitelyal T lenfositleri ya alfa/beta (hücrelerin %90'ından fazlası) veya gamma/delta (hücrelerin %10'undan azı) hücre reseptörü eksprese ederler. Gamma/delta T hücre reseptör oranı hem tedavi edilen ve hem de tedavi edilmeyen çölyak hastalarında artmaktadır⁽¹⁴⁾, fakat bunun patogenezdaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Burada İEL'lerin hasarın oluşmasında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Çünkü İEL'ler T helper 1 ve sitotoksik hücre fonksiyonlarını düzenleyen sitokin profiline sahip hücrelerdir ve potansiyel olarak litik özellik taşırlar.

Hastalığın patogenezinde humoral immunitenin de rolü olduğu düşünülmektedir. Çölyak hastalarında gliadinin etkisiyle özellikle hücre dışı nonkollajenöz proteinlere karşı otoantikolar (antiretikülin ve antiendomisum antikoları) gelişmektedir⁽¹⁵⁾. Fakat bu antikoların mukozal hasarın oluşmasındaki rolü tam olarak gösterilememiştir. Antigliadin antikoların antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksik reaksiyonlarla mukoza hasarına yol açtığı düşünülmüş, ancak bazı hastalarda bu antikoların bulunmaması ve bazı sağlıklı bireylerde de saptanabilmesi nedeniyle patogeneзде primer rolünün olmadığı kabul edilmiştir^(16,17).

Histolojik Bulgular

Genetik olarak duyarlı kişilerin glutenle karşılaşmasından sonra ince barsağın proksimalinde farklı şiddette histolojik değişiklikler ortaya çıkar. Bu yapısal değişikliklerin glutene karşı gelişen hücresel immün yanıtı ve duyarlılaşmış lamina propria lenfositlerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Sonuçta ortaya çıkan mukoza lezyonları preinfiltratif, infiltratif, hiperplastik ve destrüktif tip olmak üzere sınıflandırılırlar⁽¹⁾.

Preinfiltratif lezyon (Tip 0): Bu dönemde esas olarak histoloji normaldir. Böyle hastalarda jejunum mukozasının değişmeden mi kaldığı yoksa zamanla lezyonda ilerleme mi olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Preinfiltratif lezyonun yüksek titrede lokal antigliadin antikor üretimi ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır.

Infiltratif lezyon (Tip 1): Normal mukoza yapısının korunmasına rağmen villus epiteli küçük lenfositlerle infiltratordur. Hastalarda gastrointestinal semptomlar, malabsorbsiyon ve barsak permeablitesinde anormallik yoktur.

Hiperplastik lezyon (Tip 2): Kriptlerde hipertrofi ve villus epitelinin lenfositlerle infiltrasyonu ile karakterizedir ve bu dönemde barsak permeablitesi bozulmaktadır.

Destruktif lezyon (Tip 3): Kriptlerde hipertrofi, lamina propria şişme ve epitel yüzeyinde düzleşme ile karakterizedir. Tutulan barsak segmenti fazla ise malabsorbsiyon bulguları belirgindir.

Başka hastalıklarda da görülebilen bu histopatolojik değişiklikler (Tablo I) çölyak hastalığı için patognomonik değildir ve çölyak tanısında jejunumdaki lezyonların glutene bağlı olduğunu göstermek önemlidir.

Çölyak hastalığındaki mukoza lezyonları,

Tablo I. Villus Atrofisine Neden olan Diğer Durumlar.

- İnek sütü veya soya protein duyarlılığı
- Eozinofilik gastroenteropati
- Geçici gluten duyarlılığı
- Postenterit diyaresi
- Ağır *Giardia lamblia* enfestasyonu
- Bakteriyel overgrowth
- Tropikal sprue
- HIV
- İnfant döneminde inatçı ishaller
- Protein kalori malnütrisyonu
- İntestinal lenfoma
- Primer immün yetmezlik

erken dönemde görülen epitelin küçük ve çok sayıda lenfosit ile infiltrasyonundan, hiperplastik lezyona (villus atrofi yokken kript hiperplazisi) ve düzleşmiş mukoza görünümüne kadar farklılık gösterebilir⁽¹¹⁾. Bugün için gluten enteropati tanısı sadece glutenli diyetle beslenen ve düzleşmiş mukoza gösteren hastalara sınırlı kalmamaktadır. Normal diyetle beslenirken İEL artışı gösteren ve jejunum mukozası normal olan bazı hastalarda glutensiz diyet sırasında lenfosit sayısının azaldığı ve diyetle gluten eklendiğinde yeniden arttığı görülmektedir.

Dermatitis herpetiformis ve çölyaklı hastaların birinci derece yakınlarında olduğu gibi bazı hastalarda gastrointestinal hiçbir bulgu saptanamazken bazılarında klasik olarak ishal bulgusu görülmektedir⁽¹⁸⁾. Hastalığın daha şiddetli formları muhtemelen genetik yapıya, çevresel faktörlere ve araya giren enfeksiyonlara bağlıdır. Hastanın hayatı boyunca gluten enteropati tablosu değişiklik gösterebilir. Gluten duyarlılığı olan bazı bireylerde hayatın bir döneminde normal mukoza saptanırken daha sonraki bir dönemde düzleşmiş jejunum mukozası görülebilmektedir. Böyle hastalar için "latent çölyak hastalığı" terimi kullanılmaktadır⁽¹⁹⁾.

Çölyak hastalığında tutulan bölge sadece jejunum değildir. Lenfositik gastritis adı verilen farklı bir form da tanımlanmıştır⁽²⁰⁾. Ayrıca tedavi edilmemiş çölyak hastalarından alınan rektal mukoza örneklerinde hücresel immunitenin aktive olduğu ve immüno-sitokimyasal olarak CD3 ve gamma/delta pozitif T lenfositlerinin arttığı gösterilmiştir⁽²¹⁾. Gluten challenge villus atrofi sine neden olan diğer durumları ekarte etmek için yapılmaktadır. Rektal mukozanın kolay elde edilebilir olması nedeniyle gluten challenge rektal yolla yapılmaktadır. Tedavi altındaki hastalarda glutenin lokal olarak verilmesinden sonra inflamatuvar değişiklikler olduğu gösterilmiştir

tir⁽²²⁾. Bu hastaların kardeşlerinin yaklaşık yarısında rektal gluten challenge'de reaksiyon olması oldukça ilginçtir⁽²³⁾.

Klinik Bulgular

Klasik Form

Çölyak hastalığında klinik bulgular hayatın erken döneminde görülebileceği gibi yıllar sonrada ortaya çıkabilir. Hastalık tipik olarak ishal ve büyüme geriliği gibi bulgularla ilk iki yıl içinde ortaya çıkar. İştahsızlık, apati ve irritabilite sık görülür. Kusma bazen belirgin semptom olarak ortaya çıkabilir⁽⁵⁾.

Hastalığın klasik formunda pis kokulu, köpüklü, açık renkli ve bol miktarda dışkılama olur. İshal, tekrarlayan ataklar şeklinde görülür ve günde 3-4 kez olabilir. Kolon dilatasyonu sonucunda nadirde olsa kabızlık görüldüğü bildirilmiştir⁽¹⁾. İnce barsaktaki mukoza hasarı nedeniyle enzim aktivitesinde azalma olmakta ve sonuçta sekonder laktöz ve sükröz intoleransı gelişebilmektedir. Çölyak hastalığında görülebilen klinik bulgular Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II. Çölyak Hastalarında Tanı Anında Görülen Bulgular ve Görülme Oranları⁽¹⁾.

Bulgu	%
İshal	45
Abdominal distansiyon	23
Kusma	32
Halsizlik	32
Kilo kaybı	31
İrritabilite	30
İştahsızlık	25
Karın ağrısı	23
Büyüme geriliği	14
Uyku bozuklukları	9
Kaslarda zayıflık	7
Solukluk	7
Kabızlık	3
Ağızda ülserasyon	2

Ekstraintestinal Bulgular ve Atipik Formlar

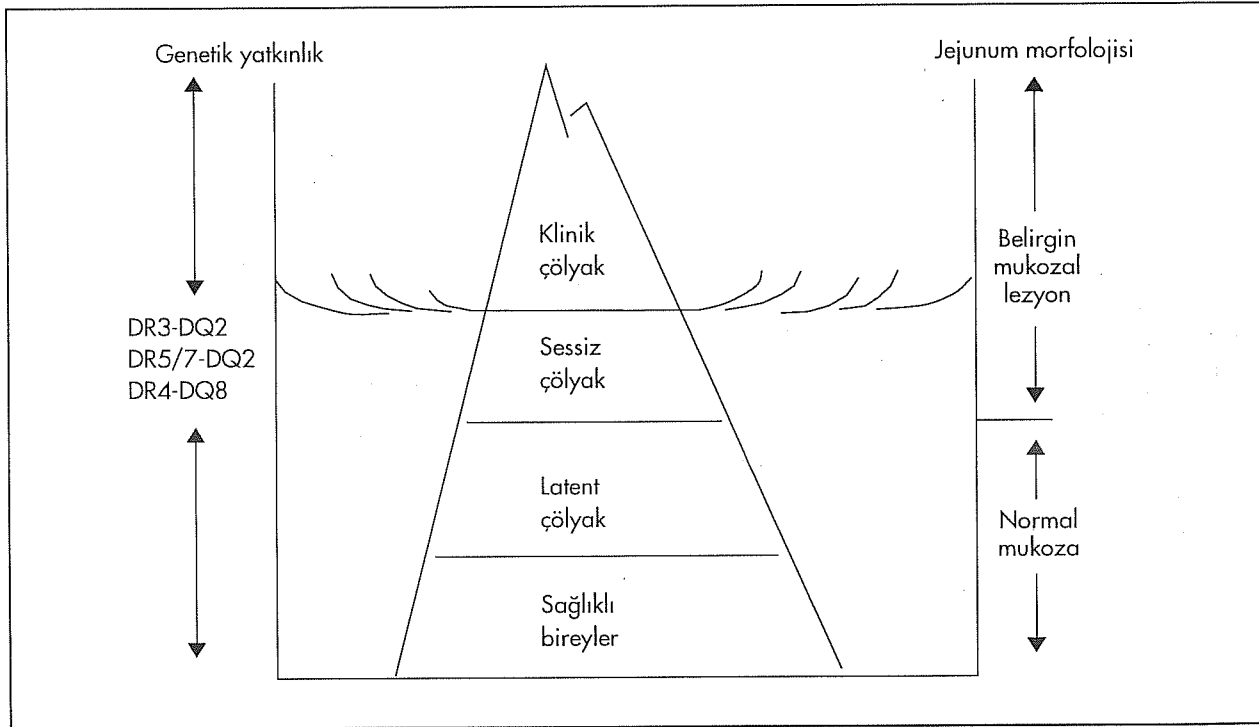
Klinik olarak gastrointestinal semptomların egemen olduğu klasik tip yanısıra ekstraintestinal semptomlarla kendini gösteren atipik formlar (gizli/sessiz çölyak hastalığı) görülebilir. Böyle hastalarda proksimal ince barsakta sınırlı bir mukoza hasarı olabilir ve bu nedenle gastrointestinal semptomlar hiç olmayabilir ya da çok silik olabilir. Büyümede gerilik bazen tek semptom olabilir^(10,24,25). Şekil 1'de çölyak hastalığının spektrumu şematize edilmiştir.

Klasik bulguları olmayan hastalarda bazen demir veya folat emilim eksikliğine bağlı anemi veya kalsiyum malabsorpsiyonu sonucu oluşan osteopeni, hastalık için tek ipucu olabilir^(4,26). Bunun yanında normal diyet alırken jejunum mukozası normal olup İEL artışı gösteren ve glutensiz diyetten sonra

İEL sayısı azalan "latent" formlar görülebilir. Bu grup genellikle çölyaklı hastalarının birinci derece akrabalarından ya da gluten sensitif enteropati ile ilişkili başka bir hastalığı olan bireylerden oluşmaktadır ve ancak tarama testleri ile saptanabilir. Bu nedenle glutenli diyetle beslenen ve barsak villusları normal olan kişilerde de gluten duyarlılığı olabilir. Böyle kişilerde hayatın herhangi bir döneminde kript hiperplazisi ve villus atrofi gelişebilir^(5,27).

Çölyakla İlişkili Hastalıklar

Dermatitis herpetiformisli hastaların büyük bir kısmında çölyak hastalığında görülen barsak mukoza anormallığı saptanmıştır⁽²⁸⁾. Tiroid hastalıkları, addison hastalığı, pernisiyöz anemi, otoimmün trombositopeni, sarkoidoz, insüline bağımlı diyabet^(29,30) ve alopesi⁽³¹⁾ gibi çoğunlukla otoimmün pa-



Şekil 1. Çölyak hastalığı buzulu ve gluten duyarlılığının spektrumu.

togeneze sahip hastalıkların, çölyaklı hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Çölyak hastalarında otoimmün hastalık gelişme riski, direk olarak glutenle karşılaşma süresi ile korelasyon göstermektedir⁽³²⁾. Çölyak hastalığı ile otoimmün hastalıklar arasındaki ilişki, hastaların B8 ve DR3 gibi benzer haplotiplere sahip olması ile açıklanabilirse de çölyak hastalığı ile otoimmünite arasında daha kompleks bir ilişki olduğu düşünülmektedir.

Genel popülasyona kıyasla çölyak hastalığında daha fazla görülen diğer hastalıklar ise Down sendromu ve selektif IgA eksikliği⁽³³⁾ dir. Çölyak hastalığı yönünden taranması gereken gruplar Tablo III'te gösterilmiştir.

Tablo III. Çölyak Yönünden Taranması Gereken Gruplar.

<p>"Atipik" bulgularla seyreden durumlar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Boy kısalığı • Aftöz stomatit • Diş mine hipoplazisi • İnfertilite • İnatçı konvülsiyonlar • Açıklanamayan anemiler • Açıklanamayan aminotransferaz yüksekliği • Osteoporoz • Alopesi • Lenfoma <p>"Riskli" gruplar (ilişkili hastalıklar):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Çölyak hastalarının birinci derece yakınları • Otoimmün endokrinopati • IgA eksikliği • İnsüline bağımlı DM • Kollajen doku hastalığı • Down sendromu

Tanı

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Kurumu 1989 yılında orjinal tanı kriterlerini gözden geçirerek tanı için iki kriterin gerekli olduğunu belirlemiştir⁽³⁴⁾.

1. Tanı için zorunlu kriterler

a. Yeterli miktarda gluten alırken karakteristik mukoza hasarının olması

b. Diyetten gluten çıkarıldığında klinik olarak tam remisyona sağlanması

2. Tanıyı destekleyen kriterler

a. İmmünotokimyasal olarak CD3 ve gamma/delta pozitif T lenfosit artışı (Gluten challenge)

b. Seroloji (antigliadin, antiendomisin ve antiretikülin antikör pozitifliği)

c. Genetik uygunluk (DR3-DQ2, DR5/7DQ2)

Gluten challenge:

Gluten challenge (glutenli diyet tekrar verildikten sonra mukozal değişikliklerin oluşması), barsakta mukoza düzleşmesine neden olan diğer durumları ekarte etmek için yapılmaktadır. Oral ya da rektal yolla gluten verildikten sonra barsak mukoza örneklerinde CD3 ve gamma/delta pozitif T lenfositlerinde artış olması esasına dayanır⁽²¹⁾. Rektal mukozanın kolay elde edilebilir olması nedeniyle gluten challenge'in rektal yolla yapılması tercih edilir. Mukoza düzleşmesine neden olan diğer bozuklukların çoğu ilk 2 yıl içinde görüldüğünden, iki yaşın altında tanı alan bütün hastalara gluten challenge önerilmektedir. Gluten challenge sıkı bir izlem altında yapılmalı ve altı yaşından önce ve erken puberte döneminde yapılmamalıdır.

Antigliadin Antikorlar (AGA):

AGA, tedavi almayan çölyaklı hastaların barsak sekresyonlarında ve serumda bulunmaktadır. AGA IgA ve IgG antikorları tanı için genellikle ELISA ile yapılmaktadır. Çölyak hastalığında AGA testinin duyarlılığı ve özgüllüğü hasta popülasyonuna göre değişiklik göstermektedir. Çölyak hastalığının tanısında AGA IgG'nin duyarlılığı yüksek olmasına rağmen romatoid artrit, Sjögren sendromu,

sarkoidoz, pemfigus ve atopik egzema gibi çeşitli otoimmün hastalıklarda da pozitif olabilmektedir. Bu nedenle hem IgA ve hem de IgG tipi AGA'nın tayin edilmesi testin duyarlılığını ve özgüllüğünü artırmaktadır⁽³⁵⁾. Tek başına IgA bakılması ise total IgA eksikliğinde yanlış negatif sonuç verebileceği için sakıncalıdır. Glutensiz diyet sırasında AGA'nın negatifleşmesi ve gluten alınmasından sonra yeniden pozitif olması olası bir mukoza relapsını gösterir^(36,37).

Antiendomium Antikoru (EMA):

İlk kez 1983'de tanımlanan EMA, düz kas fibrillerinin etrafındaki kollajen dokuya karşı gelişmektedir⁽³⁸⁾. EMA IgA, çölyak hastalığında en spesifik antikor olup duyarlılık ve özgüllüğü hemen hemen %100'dür. Hastalığın tanısında tarama testi olarak kullanılması önerilen antikor testinin EMA olmasına rağmen bu testin kullanımını sınırlayan iki faktör vardır: Birincisi, iki yaşın altındaki çocuklarda duyarlı olmaması, ikincisi ise selektif IgA eksikliği olan çölyak hastalarında yanlış negatif sonuç verebilmesidir⁽³⁹⁾. EMA titresini mukozadaki hasarın şiddeti ile ilişkilidir ve glutensiz diyetten sonraki 6 ay veya bir yıl içinde negatifleşir⁽⁴⁰⁾. Bir serolojik çalışmada gösterilmiştir ki; bütün antikor testlerinin (AGA IgG ve IgA, EMA) pozitif veya negatif olması ile %99 oranında çölyak hastalığının olup olmadığı belirlenebilmektedir⁽⁴¹⁾.

Antiretikülin Antikor:

İlk olarak 1971'de tanımlanan R1 retikülin antikorları sıçanların böbrek, karaciğer ve midelerinde indirek immunofloresan yöntemiyle tesbit edilmiştir⁽⁴²⁾. Bu antikorlar oldukça duyarlı olup gizli çölyak hastalarının saptanmasında ve yüksek riskli grubun taranmasında güvenli olarak kullanılabilirler⁽⁴³⁾.

Tedavi

Çölyak hastalığının tedavisi gluten içeren gıdaların diyetten tamamen çıkarılması ile yapılır. Semptomu olsun ya da olmasın tüm hastalarda glutensiz diyet önerilmektedir. Pirinç, patates ve mısır toksik değildir ve buğday bileşikleri yerine kullanılabilir. Diğer diyet kısıtlaması nadiren gereklidir. Çünkü hastalarda gelişebilecek sekonder laktoz intoleransı glutensiz diyetten başlandıktan hemen sonra düzelmektedir. Diyetten başlandıktan 2-4 hafta sonra süt genellikle tolere edilebilir. Diyetten uyulmaması sonucu veya araya giren enfeksiyonların etkisiyle gelişebilen ve hayatı tehdit eden çölyak krizinde kortikosteroidler kullanılabilir. Glutenin diyetten çıkarılmasına yanıt dramatiktir ve büyüme hızında artış gözlenir. Yaklaşık olarak 6 aydan sonra jejunum histolojisinde düzelme olur. Tedaviye yetersiz yanıtın nedeni genellikle diyetten tam olarak uyulmamasıdır. Fakat nadiren de olsa böyle durumlarda diğer gıda proteinlerine duyarlılık, lenfoma ve immün yetmezlik gibi hastalıklar da düşünülmelidir⁽⁶⁾.

Geliş tarihi : 02.11.1999

Yayına kabul tarihi : 28.01.2000

Yazışma adresi:

Dr. Ayhan Gazi KALAYCI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Walker-Smith JA. Celiac disease. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB. Pediatric Gastrointestinal Disease. 2nd Ed. Mosby-Year Book Inc. St. Louis 1996; 840-862.
2. Dicke WK, Weijers HA, van de Kamer JH. Celiac disease: II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. Acta Paediatr Scand 1953; 42: 34-42.

3. van de Kamer JH, Weijers HA, Dicke WK. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1953; 42: 223-228.
4. Trier JS. Celiac sprue. *N Engl J Med* 1991; 325: 1709-1719.
5. Branski D, Troncone R. Celiac disease: A reappraisal. *J Pediatr* 1998; 133: 181-187.
6. Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994;343:200-203.
7. Not T, Horvath K, Mill I, et al. Coeliac disease risk in USA: High prevalence of antigliadin and antiendomysium antibodies in healthy blood donors in the USA. Seventh International Symposium on Coeliac Disease, Tampere, Finland, 1996.
8. Auricchio S, Follo D, de Ritis G, et al. Does breast feeding protect against the development of clinical symptoms of celiac disease in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983; 2: 428-433.
9. Kagnoff MF, Austin RK, Hubert JJ, et al. Possible role for a human adenovirus in the pathogenesis of celiac disease. *J Exp Med* 1984; 160: 1544-1557.
10. Nehra V. New clinical issues in celiac disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27: 453-465.
11. 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: 330-304.
12. Halstensen TS, Brandtzaeg P. Activated T lymphocytes in the celiac lesion: nonproliferative activation (CD25) of CD4+ $\alpha\beta$ cells in the lamina propria but proliferation (Ki-67) of $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ cells in the epithelium. *Eur J Immunol* 1993; 23: 505-510.
13. Maiuri L, Picarelli A, De Marco G, et al. Pattern of cytokine expression by treated coeliac intestinal mucosa upon in vitro gliadin challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22: 414.
14. Halstensen TS, Scott H, Brandtzaeg P. Intraepithelial T cells of the TCR $\gamma\delta$ CD8- and V δ 1/J δ 1+ phenotypes are increased in coeliac disease. *Scand J Immunol* 1989; 30: 665-672.
15. Maki M, Hallström O, Marttinen A. Reaction of human non-collagenous polypeptides with coeliac disease autoantibodies. *Lancet* 1991; 338: 724-725.
16. Kenrick KG, Walher-Smith JA. Immunoglobulins and dietary protein antibodies in childhood coeliac disease. *Gut* 1970; 11: 635-640.
17. Kieffer M, Frazier PJ, Daniels NWR, et al. Wheat gliadin fraction and other cereal antigens reactive with antibodies in the sera of coeliac patients. *Clin Exp Immunol* 1982; 50: 651-660.
18. Arranz E, Ferguson A. Intestinal antibody pattern of celiac disease: occurrence in patients with normal jejunal biopsy histology. *Gastroenterology* 1993; 104: 1263-1272.
19. Troncone R. The SIGEP working group on latent coeliac disease in Italy. *Acta Paediatr* 1995; 84: 1252-1257.
20. Wolber R, Owen D, Del Buono L, et al. Lymphocytic gastritis in patients with coeliac sprue or sprue like intestinal disease. *Gastroenterology* 1990; 98: 310-315.
21. Ensari A, Marsh MN, Loft DE, et al. Morphometric analysis of intestinal mucosa. V. Quantitative histological and immunocytochemical studies of rectal mucosae in gluten sensitivity. *Gut* 1993; 34: 1225-1229.
22. Loft DE, Marsh MN, Sandle GI, et al. Studies of intestinal lymphoid tissue. XII. Epithelial lymphocyte and mucosal responses to rectal challenge in celiac sprue. *Gastroenterology* 1989; 97: 29-37.
23. Troncone R, Greco L, Mayer M, et al. Rectal gluten challenge reveals gluten sensitization not restricted to celiac HLA in siblings of children with celiac disease. *Gastroenterology* 1996; 111: 318-324.
24. Cacciari E, Salardi S, Lazzari R, et al. Short stature and celiac disease: a relationship to consider even in patients with no gastrointestinal tract symptoms. *J Pediatr* 1983; 103: 708-711.
25. Altuntaş B. Kısa boylu çocuklarda monoseptomatik çöliyak hastalığı araştırılmasında antigliadin antikorlarının değeri. Ankara Üniversitesi

- Tıp Fakültesi Pediatrik Gastroenteroloji Yan Dal Uzmanlık Tezi. Ankara 1995.
26. Kalaycı AG, Kansu A, Girgin N, Uysal Z, Ensari A. Çocukluk çağında sadece demir eksikliği anemisi ile presente olan çölyak hastalığı. Çocuk Sağ ve Hast Derg (basımda)
 27. Maki M, Collin P. Coeliac disease. Lancet 1997; 349:1755-1759.
 28. Brow JR, Packer F, Weinstein WM, et al. The small intestinal mucosa in dermatitis herpetiformis. Gastroenterology 1971; 60: 355-361.
 29. Maki M, Hallström O, Huupponen T, et al. Increased prevalence of celiac disease in diabetes. Arch Dis Child 1984; 59: 739-742.
 30. Rensch MJ, Merenich JA, Lieberman M, et al. Gluten-sensitive enteropathy in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Ann Intern Med 1996; 124: 564-567.
 31. Naveh Y, Rosenthal E, Ben-Arich Y, et al. Celiac disease-associated alopecia in childhood. J Pediatr 1999; 134: 362-364.
 32. Ventura A, Maguzzu G, Greco L. Autoimmune disorders in coeliac disease: relationship with duration of exposure to gluten (abstract). J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997; 24: 463.
 33. Cataldo F, Marino V, Bollaro G, et al. Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency. J Pediatr 1997; 131: 306-308.
 34. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, et al. Revised criteria for the diagnosis of coeliac disease. Arch Dis Child 1990; 65: 909-911.
 35. Bode S, Gudmand-Hoyer E. Evaluation of gliadin antibody test for diagnosis coeliac disease. Scand J Gastroenterol 1994; 29: 148-153.
 36. Mayer M, Greco L, Troncone R, et al. Early prediction of relapse during gluten challenge in childhood celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1989; 8: 474-479.
 37. Kilander Af, Nilsson LA, Gillberg L. Serum antibodies to gliadin in coeliac disease after gluten withdrawal. Scand J Gastroenterol 1987; 22: 29-34.
 38. Chorzelski TP, Sulej J, Tschorzewska H, et al. IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. Ann N Y Acad Sci 1983; 420: 325-329.
 39. Crabbe PA, Heremans JF. Selective IgA deficiency with steatorrhea. Am J Med 1967; 42: 319-325.
 40. Ferreira M, Lloyd Davies S, Butler M, et al. Endomysial antibody: Is it the best screening test for coeliac disease? Gut 1992; 33: 1633-1638.
 41. Burgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, et al. Antigliaden and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. Arch Dis Child 1991; 66: 941-945.
 42. Seah PP, Fry L, Hoffbrand AV, et al. Tissue antibodies in dermatitis herpetiformis and adult coeliac disease. Lancet 1971; 1: 834.
 43. Collin P, Hallstrom O, Maki M, et al. Atypical celiac disease found with serological screening. Scand J Gastroenterol 1990; 25: 245-249.

