

## Çölyak hastalığı; 5 yıllık takip, antikor-patoloji korelasyonu

Celiac disease: 5-year follow-up antibody-pathology correlation

Nurettin TUNÇ<sup>1</sup>, Abdurahman ŞAHİN<sup>1</sup>, Sibel ORHAN<sup>2</sup>, Mehmet YALNIZ<sup>1</sup>, Ulvi DEMİREL<sup>1</sup>, Orhan Kürşat POYRAZOĞLU<sup>1</sup>, İbrahim Halil BAHÇECİOĞLU<sup>1</sup>.Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, <sup>2</sup>İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ

**Giriş ve Amaç:** Bu çalışmanın amacı çölyak hastalığı tanısı ile takip edilen hastaların klinik, laboratuvar ve patolojik özelliklerinin araştırılmasıdır. **Ge-rec ve Yöntem:** Kliniğimizde çölyak hastalığı tanısı ile takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Anti-gliadin antikor immunoglobulin A, anti-endomisyum, doku transglutaminaz immunoglobulin A ve immunoglobulin G antikorları kaydedildi. Hastaların tanı anında klinik ve laboratuvar özellikleri patolojik Marsh sınıflamasına göre gruplara ayrılarak gruplar arası farklılıklar saptanmaya çalışıldı. **Bulgular:** Çalışmaya kliniğimizde takip edilen toplam 174 hasta alındı. Hastaların 107'si (%61,5) kadın, 67'si (%38,5) erkekti. Ortalama tanı yaşı 30,67 (min/mak:18/73)'tü. Tanı anında hastaların %24'ünde anemi, 118 hastanın 24'ünde (%20,3) vitamin B12 eksikliği, 110 hastanın 27'sinde (%24,5) folik asit eksikliği mevcuttu. D vitamini eksikliği 84 hastanın 63'ünde (%75) saptandı. Kemik mineral dansitometresi bakılan 53 hastanın %49,1'inde (26/53) osteoporoz, %41,5'inde osteopeni (22/53) saptandı ve %9,4'ü normaldi. Endoskopik biyopsi sonuçları Marsh sınıflamasına göre; 17'si (%14) sınıf 1, 20'si (%16,5) sınıf 2, 71'i (%58,6) sınıf 3 ve 13'ü (%10,7) sınıf 4 grubundaydı. Marsh 1'de sırasıyla anti-gliadin antikor immunoglobulin A, anti-endomisyum, doku transglutaminaz immunoglobulin A, doku transglutaminaz immunoglobulin G pozitiflik oranları %22,2, %50, %54,5 ve %20 iken Marsh 4'te pozitiflik oranları sırası ile %100, %100, %81,8 ve %87'ye çıkmaktadır. Antikor pozitifliğinin Marsh 1'den Marsh 4'e giderek arttığı gözlemlendi. **Sonuç:** Marsh 1 hastalarında düşük oranda antikor pozitifliği saptanması bu grup hastaların bir kısmının çölyak olmayabileceğini düşündürmektedir. Marsh 1 saptanan olguların kesin çölyak hastalığı tanısı öncesi, diğer hastalıklar yönünden irdelenmesi gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Çölyak hastalığı, Marsh skoru, antikor korelasyonu

## GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH) genetik olarak yatkın kişilerde gluten alımına bağlı olarak ince barsaklarda histopatolojik anormallikler ile karakterize, malabsorbsiyona neden olan otoimmün bir hastalıktır (1,2).

ÇH global olarak 100 ile 170 hastada bir kişiyi etkilemektedir. Görülme sıklığı farklı coğrafik bölgelere göre değişmektedir. ÇH primer gelişmiş ülkelerde (kuzey Avrupa) görülür. Belirti ve bulgularının çeşitliliği nedeniyle etkilenenlerin yaklaşık %80-85'i tanı almamıştır. Son zamanlarda özellikle eriş-

**Background and Aims:** The aim of this study is to investigate the clinical, laboratory, and pathological findings of patients who were clinically diagnosed and followed with celiac disease. **Materials and Methods:** Patients with a diagnosis of celiac disease who were followed in our center were evaluated retrospectively. Anti-gliadin immunoglobuline A, anti-endomysium, and tissue transglutaminase immunoglobuline A and immunoglobuline G antibodies were recorded. Clinical and laboratory characteristics of patients at the time of diagnosis of celiac disease were studied to determine the differences between groups according to the Marsh pathological classification. **Results:** A total of 174 patients with celiac disease who were followed in-clinic were recruited into the current study. One-hundred and seven patients (61.5%) were female, and 67 (38.5%) were male. The mean age at the time of diagnosis was 30.67 (min/max: 18/73). Twenty-four percent of patients had anemia at the time of diagnosis. Vitamin B12 deficiency was found in 24 of 118 patients (20.3%). Folic acid deficiency was found in 27 of 110 patients (24.5%). Vitamin D deficiency was found in 63 of 84 (75%) patients. Bone mineral density measurements were available for 53 patients; 26 patients (49.1%) had osteoporosis, 22 patients (41.5%) had osteopenia, and 9.4% of patients had normal bone mineral densities. Endoscopic biopsy results according to Marsh classification were as follows: 17 patients (14%) were in class 1, 20 patients (16.5%) were in class 2, 71 (58.6%) were in class 3 and 13 (10.7%) were in class 4. While Marsh 1 Anti-gliadin immunoglobuline A, anti-endomysium, tissue transglutaminase immunoglobuline A, and tissue transglutaminase immunoglobuline G positivity rates were 22.2%, 50%, 54.5%, and 20%, respectively, in the Marsh 1 group, positivity rates were increased to 100%, 100%, 81.8%, and 87%, respectively in the Marsh 4 group. Antibody positivity increased gradually from Marsh 1 to Marsh 4. **Conclusion:** Lower rates of antibody positivity in patients with Marsh class 1 suggest that this group of patients might be misdiagnosed with Celiac disease. Celiac disease must be confirmed strictly in Marsh class I patients. This group of patients must be examined closely before a definite diagnosis of celiac disease is made.

**Key words:** Celiac disease, Marsh score, correlation of antibody

kin popülasyonda ortaya çıkan ÇH ile giderek artan sıklıkta (10 katı kadar artış) karşılaşmaktayız (3). Farkındalık artışı ve tanı yöntemlerinin ilerlemesi ÇH sıklığının özellikle sessiz ve atipik prezente olanların artışına yol açmıştır (4).

Kronik diyare, abdominal distansiyon, malabsorbsiyon gibi klasik semptomlar genellikle erken yaşlarda, çocukluk döneminde sıklıkla görülürken, klasik olmayan semptomlar ise daha ileri yaşlarda görülür. Gastrointestinal semptomlar hafiftir veya bulunmayabilir, vücudun herhangi bir kısmı ile

İlgili semptomlar bulunabilir veyahut hiçbir semptom görülmeyebilir. ÇH aktif ağır malabsorbsiyon bulguları (ishal, kilo kaybı, gelişme geriliği) görülebileceği gibi, asemptomatik de olabilir. Ancak semptomatik olanlar her zaman ishalin baskın olduğu tipik çölyak semptomları ile başvurmayabilir. Hastaların yarıya yakın bir kısmı anemi, osteoporoz, dermatitis herpetiformis, nörolojik problemler veya diş mine defektleri gibi gastrointestinal sistem (GIS) dışında atipik bulgularla başvurmaktadır (5,6).

Tanı genellikle kanda antikor testleri ve intestinal biyopsi sonuçlarının kombinasyonu ile konulur, spesifik genetik testler ise tanıya yardımcıdır. Ancak tanı her zaman kolay değildir. Kanda otoantikor negatifliği nadir olmayıp çoğu hastada barsaklarda normal villüs yapısıyla beraber sadece minimal değişiklikler vardır. Bu nedenle hastalık başladıktan sonra tanı almaları için geçen süre yılları olabilir.

Bu çalışmada ÇH tanısı koyduğumuz hastaların başvuru anındaki klinik ve demografik özelliklerini ortaya koymayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak.2010- Ocak.2016 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran endoskopik biyopsi ve/veya çölyak antikorları (doku transglutaminaz, anti-endomisiyum) pozitif olan çölyak hastalığı teşhisi konulmuş olan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların başvuru sırasında yaş, cinsiyet, semptom gibi demografik, epidemiyolojik, biyokimyasal, serolojik ve endoskopik biyopsi sonuçları değerlendirildi.

Serolojik değerlendirmede; anti-endomisiyum antikorunu (EMA) titrasyonu 10 u/ml, anti-gliadin antikor (AGA) titrasyonu ve anti doku transglutaminaz antikorunu (anti-tTG) 10 u/ml üzeri pozitif kabul edildi. Bu testlerden herhangi biri pozitif olan hasta serolojik pozitif kabul edildi.

Histopatolojik sınıflama için Marsh sınıflaması kullanıldı. Marsh sınıflaması; intraepitelyal lenfosit (IEL) artışı (her 100 enterositte 30 ve daha fazla lenfosit varlığı) villöz atrofi, kript hiperplazisi varlığına göre;

Marsh I: kript hiperplazisi ve villöz atrofi olmaksızın sadece IEL artışı olması,

Marsh II: IEL artışı ve kript hiperplazisi olması,

Marsh III: IEL artış, kript hiperplazisi ve parsiyel villöz atrofi,

Marsh IV: IEL lenfosit artışı, kript hiperplazisi ve subtotal/total villöz atrofi olması şeklinde sınıflandırıldı (7).

Kemik mineral dansitometresi (KMD), T skoru: lumbar L1-L4 düzeyinden ölçülmüştü ve -1'in altındaki değerler normal, -1 ile -2,5 arası osteopeni, -2,5'in üstü değerler osteoporoz olarak değerlendirildi.

B<sub>12</sub> vitamin düzeyi 200 pg altındaki değerler eksiklik olarak ve 200 üstü değerler normal olarak değerlendirildi (8).

D vitamin eksikliği yaz ayları; 20 iu altı ve kış aylarında 10 iu altı eksik olarak değerlendirildi.

## İstatistiksel analiz

Tüm verilerin istatistiksel analizi SPSS 22.00 paket programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar kategorik değişkenler için yüzde, sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Grup oranlarının karşılaştırılmasında ki kare ve Fisher's exact test kullanıldı. Grup ortalamalarının karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenler için Student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U ile Wilcoxon işaret testleri kullanıldı. İki den fazla grupta değişkenlerin ortalamaları karşılaştırılırken parametrik değişkenlerde ANOVA yöntemi, nonparametrik değişkenlerde Kruskal Wallis testi kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya kliniğimizde takip edilen toplam 174 hasta alındı. Hastaların 107'si (%61,5) kadın (K), 67'si (%38,5) erkekti (E). Ortalama tanı yaşı 30,67 (min/max:18/73) idi.

**Tablo 1. Hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri**

	Ortalama	Minimum	Maximum
Yaş (yıl)	30,67	18	73
Hematokrit	39,382	23,6	53,1
Hemoglobin (gr/dl)	12,950	6,3	17,7
Platelet	295,77	108	528
AST (u/l)	26,16	12	58
ALT (u/l)	24,04	7	139
GGT (u/l)	17,56	1	172
ALP (u/l)	105,95	34	493
Albümin (gr/dl)	4,368	2,0	5,6
Vitamin B <sub>12</sub> (pg/dl)	333,54	74	1686
Folat (ng/dl)	7,52	1	24
Demir	58,74	6	182
TIBC	345,75	94	514
Ferritin	33,38	1	358
Kemik mineral dansitometresi	-2,46	-0,2	-7,6

AST: Aspartat aminotransferaz. ALT: Alanin aminotransferaz. GGT: Gama glutamil transpeptidaz. ALP: Alkalen fosfataz. TIBC: Total demir bağlama kapasitesi.

Hastaların biyokimyasal incelemesinde ortalama glukoz: 101 (53/458) gr/dl, üre: 25,14 (7/189) gr/dl, kreatinin: 0,62 (0,3/3,6) gr/dl, aspartat aminotransferaz (AST): 26,6 (12/58) u/L, alanin aminotransferaz (ALT): 24,04 (7/139) u/L, alkalen fosfataz (ALP): 105,9 (34/493) u/L normal sınırlarda olmakla beraber anormal yüksek değerlere sahip hastalarda mevcuttu.

Ortalama hemoglobin; 12,9 gr/dl (min/max: 6,3/17,7), ortalama platelet (PLT): 295.000 (108.000/528.000) olup tanı anında hastaların yaklaşık dörtte birinde (%24) anemi mevcuttu. Kadınların %29,2'sinde (31/107), erkeklerin ise %16'sında (10/67) anemi saptanmıştı (p>0,05). Ortalama demir: 58 (min/max: 6/182) mikrogram/dl, ferritin: 33,38 (min/max: 1/358) ng/dl olarak saptandı.

Tanı anında B<sub>12</sub> vitamin düzeyi bakılan 118 hastanın 24'ünde (%20,3) (E/K:11/13) vitamin B<sub>12</sub> eksikliği, 110 hastanın 27'sinde (%24,5) folat eksikliği mevcuttu.

Tanı anında D vitamini düzeyi çalışılan 84 (K/E: 52/32) hastanın 63'ünde (%75) D vitamini eksikliği saptanmış olup bunların 20'si (%31,7) erkek, 43'ü (%68,3) kadındı (p<0,05).

Osteoporoz (OP) açısından değerlendirilen 53 hastanın %49,1'inde (26/53) OP mevcuttu. 18 erkeğin 13'ünde (%72,9) ve 35 kadının 13'ünde (%37,1) OP saptanmıştı (p<0,05). %41,5'inde osteopeni (22/53) ve %9,4'ü normaldi. OP D vitamini eksikliği birlikteliği açısından OP saptanan hastaların %56 (9/16)'sında, osteopeni olanların %88,2 (15/17)'sinde ve KMD normal olanların %75 (3/4)'ünde D vitamini eksikliği mevcuttu.

Çölyaklı hastalarımızın demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Endoskopik biyopsi sonuçlarına ulaşılan hastaların Marsh sınıflamasına göre 17'si (%14) sınıf 1, 20'si (%16,5) sınıf 2, 71'i (%58,6) sınıf 3 ve 13'ü (%10,7) sınıf 4 grubundaydı. Seroloji sonuçlarına ulaşılabilen hastaların pozitiflik oranları; AGA immünglobulin A (IgA) 46/60 (%76), EMA 49/62 (%79), tTG IgA 71/88 (%79), tTG immünglobulin G (IgG)

47/75 (%62,6) idi. Marsh sınıflamasına göre biyokimyasal ve serolojik özellikler Tablo 2'de özetlenmiştir.

## TARTIŞMA

Sudheer D. Chakravarthi arkadaşları (9), Erzurum (10) ve Şanlıurfa (11) bölgesinde yapılan çalışmalarla uyumlu olarak çölyak hastalarımızın yaş ortalaması 30 olup, hastalık kadınlarda erkeklere göre biraz daha sık olarak görülmektedir.

D vitamini eksikliği çölyak hastamızda oldukça yüksek oranda bulunmuştur (%75).

Hindistan çalışmasında (9) %62 düşük KMD, %18 OP ve %46 osteopeni mevcuttu. Erkeklerin %79'unda (19/24), kadınların %46,6'sında (14/30) düşük KMD saptanmıştı. Bizim çalışmamızda vakaların %90,6'sında düşük KMD vardı; bunların %49,1'inde OP, %41,5'inde osteopeni saptanmıştı. Aynı çalışmada D vitamini düzeyi %20,3 hastada düşük saptanmış olup KMD ve D vitamini eksikliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştı. Bizim çalışmamızda OP ve D vitamini eksikliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Buna karşın osteoporoz hastaların yarısında (%49,1) mevcut olup erkek hastaların %72,9'unda osteoporoz varken kadınlarda bu oran %37,1'dir (p<0,05).

B<sub>12</sub> eksikliği beklenenin aksine %20,3 gibi düşük oranlarda bulunmuştur. Buna karşın demir emilim eksikliğinin de katkıda bulunması nedeniyle anemi hastaların dörtte birinde saptanmıştır, kadınlarda daha sık olmakla beraber erkeklere göre istatistiki olarak anlamlı bulunamadı.

Endoskopik biyopsi sonuçlarına ulaşılan hastaların Marsh sınıflamasına göre sınıflandırılması neticesinde hastaların büyük çoğunluğu sınıf 3 (%58,6) olup diğer Marsh sınıflarının ortalamasının ise %10,7-16,5 arasında olduğu saptandı.

Çölyak hastalığı tanısında öncelikle serolojik kan testlerine bakılır ve duyarlılıkları histolojik lezyonlar ile koreledir. İnce barsakta minör hasara sahip hastalarda kan testleri seronegatif olabilir ve çölyak hastalığı tanısı atlanabilir. Villöz atrofi

**Tablo 2.** Marsh sınıflamasına göre serolojik ve biyokimyasal özellikler

	AGA IgA*	EMA+	tTG IgA*	tTG IgG	ALT**	AST*	ALP*
Sınıf-1 (17/121)	2/9	4/8	6/11	2/10	15 (12-139)	22 (16-41)	55 (34-94)
Sınıf-2 (20/121)	11/13	10/13	13/16	9/14	21 (12-54)	22 (16-52)	81,5 (38-261)
Sınıf-3 (71/121)	26/31	30/36	43/50	29/43	22 (7-73)	27 (14-48)	85,5 (37-409)
Sınıf-4 (13/121)	7/7	5/5	9/11	7/8	22 (10-58)	24 (18-38)	114 (34-302)
<b>Total</b>	<b>46/60</b>	<b>49/62</b>	<b>71/88</b>	<b>47/75</b>	<b>21 (7-139)</b>	<b>25,5 (14-52)</b>	<b>84 (34-409)</b>

\* Pozitif hasta sayısı/Toplam bakılan hasta sayısı, \*\*Ortanca (minimum-maksimum)

AGA: Anti-gliadin antikor. IgA: Immünglobulin A. EMA: Endomisyum antikor. tTG: Doku transglutaminaz antikor. IgG: Immünglobulin G. ALT: Alanin aminotransferaz. AST: Aspartat aminotransferaz ALP: Alkalen fosfataz.

bulunanlarda, anti-endomisyal (EMA) IgA antikorları çölyak hastalığı tanısında %90 sensitivite, %99 spesifiteye sahiptir. Antitransglutaminaz serolojisinin de %99 sensitivite, %90 spesifiteye sahip olduğu bildirilmesine karşın, günümüzde anti EMA ile benzer karakteristiklere sahip olduğu düşünülmektedir. Hem antitransglutaminaz hem de anti EMA; klasik semptomu olan ve komple villöz atrofi olanlarda yüksek sensitivitede tanısallığa sahipken parsiyel villöz atrofi olanlarda %30-89 pozitif olup, normal villüsleri olup minör mukozal lezyon (duodenal lenfositoz) olanlarda ise %50'den azında saptanır (12). Daha kolay bakılabildiği için öncelikle doku transglutaminaz testi yapılmalı, şüphe devam ederse anti EMA bakılmalıdır.

Çalışmamızda seroloji sonuçlarına ulaşılabilen hastaların pozitiflik oranları; AGA IgA 46/60 (%76), EMA 49/62 (%79), tTG IgA 71/88 (%79), tTG IgG 47/75 (%62,6) olup bu antikorların pozitiflik oranlarının Marsh sınıfı ile beraber arttığı gözlenmekteydi. Endoskopik patoloji sonuçlarına göre Marsh 1 de sırasıyla AGA IgA, EMA, tTG IgA, tTG IgG pozitiflik oranları %22.2, %50, %54.5 ve %20 iken Marsh 4'te pozitif-

lik oranları sırası ile %100, %100, %81.8 ve %87'ye çıkmaktadır. Antikor pozitifliğinin Marsh 1'den Marsh 4'e giderek yükselmesi Marsh 1'de olan hastaların bir kısmında çölyak dışı IEL artışı ve villöz atrofiye yol açabilen tropical sprue, ince barsak bakteriyel aşırı çoğalması, otoimmün enteropati, hipogamaglobulinemik sprue, ilaç ilişkili enteropati (olmesartan), Whipple hastalığı, kollajenöz sprue, Crohn hastalığı, eozinofilik enterit, intestinal lenfoma, intestinal tüberküloz, infeksiyöz enterit (giardiazis), malnütrisyon (12) gibi hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Marsh skoru artışıyla antikor pozitiflik oranları artış göstermektedir.

Anemi, osteoporoz ve D vitamini eksikliği olan genç yetişkinlerde çölyak hastalığı ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Marsh 1 hastalarında düşük oranda antikor pozitifliği saptanması bu grup hastaların bir kısmının ÇH olmayabileceğini düşündürmektedir. IEL artışı ÇH dışında pek çok hastalıkta da görülebilen bir bulgu olduğundan patoloji sonucu Marsh 1 saptanan olguların kesin ÇH tanısı öncesi, diğer olası hastalıklar yönünden ciddi bir şekilde irdelenmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Farrel RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002;346:180-8.
2. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357:1731-43.
3. Fasano A. Where have all the American celiacs gone? *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:20-4.
4. Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF, et al. Trends in the incidence and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950-2001. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:19-27.
5. Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PH. Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med* 2006;119:355.e9-14.
6. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al and; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:656-77.
7. Ludvigsson JF, Brandt L, Montgomery SM, et al. Validation study of villous atrophy and small intestinal inflammation in Swedish biopsy registers. *BMC Gastroenterology* 2009;9:19.
8. Gümürdülü Y, Serin E, Ozer B, et al. Predictors of vitamin B-12 deficiency: Age and Helicobacter pylori load of antral mucosa. *Turk J Gastroenterol* 2003;14:44-9.
9. Chakravarthi SD, Jain K, Kochhar R, et al. Prevalence and predictors of abnormal bone mineral metabolism in recently diagnosed adult celiac patients. *Indian J Gastroenterol* 2012;31:165-70.
10. Uyanıkoğlu A, Coşkun M, Binici DN, Öztürk Y. The incidence of endoscopic celiac (gluten) disease in the Erzurum area in an adult population. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2013;1:13-6.
11. Uyanıkoğlu A, Aydoğan T, Nar H, et al. Şanlıurfa yöresi çölyak hastalarının demografik ve laboratuvar özellikleri. *Güncel Gastroenteroloji* 2014;18:339-41.
12. Hopper AD, Hadjivassiliou M, Butt S, Sanders DS. Adult celiac disease. *BMJ* 2007;335:558-62.