

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Çölyak Hastalıklı Çocuk Hastalarımızın Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Ahmet BASTURK, Aygen YILMAZ, Reha ARTAN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı, Antalya.

ÖZET

Çalışmamızın amacı Çölyak hastalığı (ÇH) tanılı hastalarımızın klinik, laboratuvar ve uzun süreli izlem bulgularını araştırmaktır. ÇH tanısı ile izlenen 2-18 yaş arasındaki çocuk hastalarımızın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmamız süresince çölyak tanılı 159 hasta çalışmaya alındı. Çalışmamızda olgularımızın en sık başvuru yakınmalarını ishal (% 78) ve karın ağrısı (% 36) oluşturuyordu. Çölyak tanılı olgularımızın 102'sinin doku grupları çalıştırılmış olup doku gruplarına göre dağılımı incelendiğinde, % 76'sında HLA-DQ2 ve HLA-DQ8, % 67'sinde HLA-DQ2 ve % 25'inde de HLA-DQ8 pozitifliği gözlemlendi. Ancak hastalarımızın % 24'ünde ne HLA-DQ2 ne de HLA-DQ8 doku grupları gözlemlendi. Anti-dTG IgA % 78 oranında, anti-dTG IgG pozitifliği % 22 oranında gözlemlenmiştir. Olgularımızın izleminde klinik düzelmeye % 93 oranında gözlemlenmiş olup bunun % 95'i diyetle tam olarak uyanlar idi. Çalışmamızın sonuçları, çocuklarda ÇH'nin başvuru semptomlarının en sık gastrointestinal semptomlar ve büyüme geriliği olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda tedavide en önemli basamağın diyetle uyum olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Çölyak hastalığı, Çocuk, İshal, HLA-DQ.

Retrospective Evaluation of our Pediatric Patients with Coeliac Disease

ABSTRACT

The aim of our study was to investigate the clinical, laboratory and long-term follow-up findings in our patients with the diagnosis of CD. The files of our pediatric patients between the ages of 2-18 years, who were followed up with CD diagnosis were retrospectively investigated. 159 patients with the diagnosis of CD were included in the study. The most common complaints at the admission were diarrhea (78%) and abdominal pain (36%). The distribution of 102 patients with the diagnosis of CD according to the tissue groups was as follows: 76% of the patients were HLA-DQ2 and HLA-DQ8 positive; 67% HLA-DQ2 and 25% HLA-DQ8 positive. However, in 24% of the patients, we observed neither HLA-DQ2 nor HLA-DQ8 tissue groups. The rate of anti-dTG IgA was 78% and the rate of positive anti-dTG IgG was 22%. During the follow-up period, in 79% of the patients, anti-dTG antibodies became negative. In 95% of these patients complied fully with the dietary recommendations. The results of our study showed that the most common symptoms at admission were gastrointestinal symptoms and growth retardation. In addition, the results also indicated that the compliance with the dietary recommendations was the most important step in the treatment.

Key Words: Coeliac disease, Child, Diarrhea, HLA-DQ.

Çölyak hastalığı (ÇH) genetik yatkınlığı olan kişilerde gluten içeren besinlerin alınması sonucu ortaya çıkan otoimmün bir enteropatidir. Gluten buğday ve diğer tahıllarda (arpa, çavdar, yulaf) bulunan bir proteindir. ÇH hem çocuklarda hem erişkin yaş grubunda görülen ve yaşam boyu devam eden bir hastalıktır¹. ÇH'de klinik bulgular oldukça farklı ve değişkendir. Tipik ve atipik klinik şekillerde karşımıza çıkabilmektedir.

Tipik ÇH daha çok süt çocukları ve küçük çocuklarda, yaşamın 6-24. aylarında, diyetle glutenin girmesiyle ortaya çıkan, tipik olarak büyüme-gelişme geriliği, kronik ishal, karın şişliği, karın ağrısı, kusma, iştahsızlık, kas güçsüzlüğü ve hipotoni gibi gastrointestinal sistem (GİS) bulguları ile karakterizedir². Atipik ÇH ise boy kısalığı, puberte gecikmesi, dermatitis herpetiformis, diş mine tabaka bozukluğu, tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, osteoporoz, artrit, aftöz stomatit, açıklanamayan transaminaz yüksekliği, nörolojik bozukluklar gibi belirti ve bulguların yanı sıra irritabl bağırsak hastalığını düşündüren dispeptik yakınmalar ve kabızlık gibi atipik gastrointestinal belirtiler ile karşımıza çıkabilmektedir^{2,3}. ÇH; Gluten sensitif enteropati, gluten enteropatisi, çölyak sprue olarak da isimlendirilmektedir. Bu hastalıkta glutene karşı kalıcı bir intolerans olup, bu intolerans ömür

Geliş Tarihi: 10 Mayıs 2016
Kabul Tarihi: 14 Ekim 2016

Dr. Ahmet BASTURK
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı,
Antalya.
Tel: 0530 416 75 43
E-posta: drahmetbasturk@hotmail.com

boyu devam etmektedir. Çölyak hastalığı çocukluk çağında en sık görülen malabsorbsiyon nedenlerinden biridir. Hastalığın tanısında European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) kriterlerinden oluşan klinik, serolojik testler, ince bağırsak biyopsisi ve glutensiz diyetle cevap kullanılmaktadır³.

Hastalığın sıklığı bölgesel farklılık göstermektedir. Dünyada ÇH sıklığı % 0.05-0.1 olarak bildirilmiştir⁴. Ülkemizde ÇH sıklığı, 2-18 yaş grubundaki 1000 sağlıklı çocukta yapılan bir çalışmada % 0.9, 7-18 yaş grubundaki, 20190 sağlıklı çocukta yapılan bir başka çalışmada ise % 0.47 olarak saptanmıştır^{5,6}. Tedavi ömür boyu sürecek glutensiz diyetdir⁷. ÇH'da, tanı öncesi ve tanıdan sonra diyetle uyulmayan durumlarda yüksek morbidite ve genel popülasyonun 2-4 katına varan mortalite oranlarına sahiptir⁸. Çalışmamızın amacı ÇH tanılı hastalarımızın klinik, laboratuvar ve uzun süreli izlem bulgularını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Akdeniz Üniversitesi Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniğinden ÇH tanısı ile izlenen 2-18 yaş arasındaki çocuk hastalarımızın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastanemiz Pediatrik Gastroenteroloji polikliniğinde anamnez, fizik muayene eşliğinde ÇH düşünülen olgularımızdan tanısal amaçlı olarak doku transglutaminaz antikoru (anti-dTG) IgA, anti-dTG IgG antikorları ve "polymerase chain reaction (PCR)/sequence-specific oligonucleotide probes" (Luminex®) yöntemi ile HLA-DQ2 B1 ve HLA-DQ8 B1 allelleri araştırılmıştır. Kesin tanı için duodenumdan alınan çoklu biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesi yapılmıştır. Histopatolojik inceleme sonucunda intraepitelyal lenfositöz Marsh 1, villus boyu/kript derinliği oranında orta derecede azalma Marsh 2, parsiyel villus atrofi Marsh 3a, subtotal villus atrofi Marsh 3b ve total villus atrofi de Marsh 3c olarak sınıflandırılmıştır³.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 15.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verilmiştir.

Bulgular

Çalışmamız 2010 ile 2015 yılları arasında çölyak tanısı alan 159 hasta ile yapıldı. Çölyak tanılı hastaların ortalama tanı yaşı $6,89 \pm 2,41$ ve K/E oranı 1,45/1 idi. Hastalarımızın ortalama izlem süresi $28 \pm 4,3$ ay idi. Mevsimsel dağılımda sırasıyla ilkbahar % 46, sonba-

har % 23 yaz % 17 ve kış mevsiminde % 14 oranında gözlenmiştir. Çalışmamızda olgularımızın en sık başvuru yakınmasının ishal (% 78), karın ağrısı (% 36), büyüme geriliği (% 39) ve karın distansiyonu (% 38), boy kısalığı (% 16), puberte gecikmesi (% 1), demir eksikliği anemisi (% 2), hipertransaminazemi (% 1) olduğu gözlemlendi. (Tablo I). Çölyak tanılı olgularımızın 102'sinin doku grupları çalıştırılmış olup doku gruplarına göre dağılımı incelendiğinde, % 76'sında HLA-DQ2 ve HLA-DQ8, % 67'sinde HLA-DQ2 ve % 25'inde de HLA-DQ8 pozitifliği gözlemlendi. Ancak hastalarımızın % 24'ünde ne HLA-DQ2 ne de HLA-DQ8 doku grupları gözlemlendi (Tablo II). ÇH'ye eşlik eden hastalıklardan en sık % 13 oranında tip 1 diyabetes mellitus, % 7 oranında hipotiroidi gözlemlenmiş olup 8 hastamızda (% 6) selektif IgA eksikliği, 5 hastamızda (% 4) inflamatuvar bağırsak hastalığı gözlemlenmiştir. Anti-dTG IgA % 78 oranında, anti-dTG IgG pozitifliği % 22 oranında gözlemlenmiştir. Olgularımızın izleminde % 79'da anti-dTG antikorlarında negatifleşme gözlemlenmiştir. Olgularımızın izleminde klinik düzelme % 93 oranında gözlemlenmiş olup bunun % 95'i diyetle tam olarak uyanlar idi. Diyetle uymayanların % 91'de klinik ve laboratuvar düzelme gözlemlenmemiştir. Olgularımızın histopatolojik sınıflamaya göre dağılımı incelendiğinde % 61,2'sini Marsh 3, % 26,7'sini Marsh 2 ve % 12,1'ini de Marsh 1 grubu oluşturuyordu (Şekil 1).

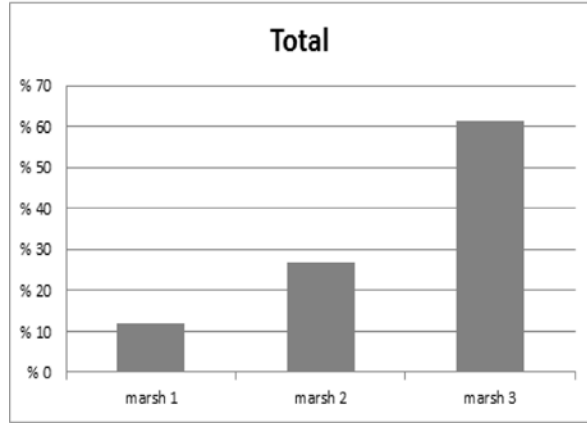
Tablo I. Çölyak hastalarımızın demografik özellikleri ve başvuru yakınmalarına göre dağılımı

Hasta	n, %
Yaş, Ortalama	6,89 \pm 2,41
Cinsiyet (K/E)	94/65
Mevsim	
ilkbahar	73 (46)
yaz	27 (17)
sonbahar	36 (23)
kış	22 (14)
Başvuru yakınmaları	
İshal, n, %	124 (78)
Büyüme geriliği, n, %	62 (39)
Karın distansiyonu, n, %	60 (38)
Kronik karın ağrısı, n, %	57 (36)
Boy kısalığı, n, %	25 (16)
Puberte gecikmesi, n, %	2 (1)
Demir eksikliği anemisi, n, %	3 (2)
Kabızlık, n, %	0 (0)
Hipertransaminazemi, n, %	2 (1)
Tekrarlayan oral aft, n, %	0 (0)

Tablo II. Çölyak hastalarımızın HLA DQ2 ve HLA-DQ8 dağılımı

	HLA-DQ2 ve DQ8 (-)	HLA-DQ2 (+)	HLA-DQ8 (+)	HLA-DQ2 ve DQ8 (+)
Çalışmamız, %	24	67	25	76

Çölyak Hastalarımızın Değerlendirilmesi



Şekil 1.
Çölyak gruplarının histopatolojik sınıflamaya göre dağılımı

Tartışma

Yapılan birçok çalışmada ÇH'nin kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğü bildirilmiştir^{9,10}. Soylu ve ark.¹¹ 37 çölyaklı çocukta yaptıkları çalışmalarda hastalığın kızlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları da literatür ile uyumlu olup kızlarda ÇH sıklığı erkeklerden oldukça fazla gözlenmiştir.

Çölyak hastalığı özellikle çocukluk çağında kronik ishal nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır¹². Yapılmış çeşitli çalışmalarda, çölyak hastalarında en sık başvuru nedeni ishal olarak bildirilmiştir^{13,14}. Çalışmamızda başvuru semptomu olarak en sık ishal saptandı. Çölyak hastalığında boy kısalığı, pubertede gecikme, diş mine tabakası bozuklukları, aftöz stomatit, tedaviye yanıt vermeyen veya açıklanamayan demir eksikliği, kabızlık, geçici karaciğer enzim yüksekliği olabilir^{15,16}. Çalışmamızda yukarıdaki semptomlardan pubertede gecikme, boy kısalığı, demir eksikliği ve karaciğer enzim yüksekliği saptanmıştır.

HLA-DQ B1 ile yapılan çalışmalardan Erriu ve ark.¹⁷ ÇH tanılı hastalarda yaptıkları çalışmada HLA-DQ2 sıklığını % 79,5 ve Zamani ve ark.¹⁸ ÇH tanılı hastalarda yaptıkları çalışmada HLA-DQ2 sıklığını % 75, HLA-DQ8 sıklığını % 14, HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 sıklığını ise % 98 oranında bulmuşlardır. Çalışmamızda olgularımızın % 76'sında HLA-DQ2 ve HLA-DQ8, % 67'sinde HLA-DQ2 ve % 25'inde de HLA-DQ8 pozitifliği gözlemlendi. Ancak HLA-DQ8 sıklığı, literatürde düşük olarak bulunmuş çalışmalardan (Kamerun'da % 0,6, İtalya'da % 2, Macaristan'da % 2,3, Birleşik Devletler'de % 4,2, Finlandiya'da % 6,4 ve Japonya'da % 7,6) farklı olarak % 25 oranında olup daha yüksek saptandı^{19,20}. Daha önce Cattassi ve ark.²¹ tarafından 2009 yılında yapılmış olan ve Türklerde % 22, Kuzey Amerika yerlilerinde % 25,3, Meksikalılarda % 28,3, Buşmenlerde (Güney Afrikada etnik grup)

saptanmış olan % 30 oranında HLA-DQ8 sonuçları ile Rostami-Nejad ve ark.²² tarafından İran toplumunda yapılmış olan çalışmada saptanmış olan % 25,4 ve Perez-Bravo ve ark.²³ tarafından Şili'de yapılmış olan çalışmada saptanmış olan 25,8 sonuçları ile uyumludur.

Çölyak hastalarının yaklaşık % 3'ünde selektif IgA eksikliği tespit edilmiştir²⁴. ÇH ile diğer otoimmün hastalıkların birlikteliği de siktir²⁵. Tip 1 diyabet mellituslu (DM) çocuklarda ÇH sıklığı % 4,5-7,4 olduğu bildirilmiştir²⁶ ve otoimmün tiroidit'in çölyak ile birlikteliği dikkat çekicidir^{27,28}. Çalışmamızda ÇH'ye % 13 oranında tip 1 DM, % 7 oranında hipotiroidi eşlik etmiş olup % 6 oranında selektif IgA eksikliği ve % 4 oranında inflamatuvar bağırsak hastalığı gözlenmiştir.

İzlem sırasında diyet tedavisine yanıt ve ÇH'nin aktivitesini değerlendirmede tanı sırasında kullanılan serolojik testlerden yararlanır. Antikor titrelerindeki düşüşün ve negatifleşmenin tedaviye uyumun ve iyileşmenin dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilebileceği bildirilmiştir²⁹. Çalışmamızda olgularımızın % 79'da anti-dTG antikorlarında negatifleşme gözlenmiştir. Klinik düzelme % 93 oranında gözlenmiş olup bunun % 95'i diyetle tam olarak uyanlar idi. Diyetle uymayanların % 91'de klinik ve laboratuvar düzelme gözlenmemiştir.

Balamtekin ve ark.³⁰ yaptıkları çalışmada Marsh 3'ü gastrointestinal şikayetler ile başvuran olgularda % 41,9 ve gastrointestinal sistem dışı şikayetler ile başvuran olgularda % 27,6 saptanmış iken Marsh 1 ve 2'yi toplamda sırasıyla % 58,1 ve % 72,4 oranında saptamışlardır. Çalışmamızda olgularımızın başvuru semptomuna bakılmaksızın % 61,2'sini Marsh 3, % 26,7'sini Marsh 2 ve % 12,1'ini de Marsh 1 grubu oluşturuyordu.

Çalışmamızın sonuçları, çocuklarda çölyak hastalığının başvuru semptomlarının en sık gastrointestinal semptomlar ve büyüme geriliği olduğunu göstermiştir. Tedavide en önemli basamağın diyetle uyum olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda doku gruplarının ÇH'li çocuklarda farklı toplumlarda farklı sıklıkta gözlemlendiğini ortaya koymuştur.

Kaynaklar

1. Trancone R, Jabri B. Celiac disease and gluten sensitivity. J Intern Med 2011;269:582-590.
2. Ravikumara M, Tuthill DP, Jenkins HR. Clinical presentation of coeliac disease. Arch Dis Child 2006; 91: 969-71.
3. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 54: 136-60.
4. Lionetti E, Cattassi C. New clues in celiac disease, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and treatment. Int Rev Immunol 2011; 30: 219-31.

5. Demirçeken FG, Kansu A, Kuloğlu Z, Girgin N, Güriz H, Ensari A. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turk Gastroenterol* 2008; 19: 14-21.
6. Dalgıç B, Sarı S, Baştürk B, et al. Prevalance of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1512-7.
7. Kaukinen K, Lindfors K, Collin P, Koskinen O, Maki M. Coeliac disease diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 1205-16.
8. Gren PHR, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003; 362: 383-91.
9. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357(17):1731-43.
10. Roma E, Panayiotou J, Karantana H, et al. Changing pattern in the clinical presentation of pediatric celiac disease: a 30-year study. *Digestion* 2009; 80(3): 185-91.
11. Soylu ÖB, Ecevit ÖÇ. Çölyak hastalığı tanısı ile izlenen olguların klinik değerlendirmesi. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2013;3:38-43.
12. Al-Bayatti SM. Etiology of chronic diarrhea. *Saudi Med J* 2002;23:675-9.
13. Ludvigsson JF, Brandt L, Montgomery SM. Symptoms and signs in individuals with serology positive for celiac disease but normal mucosa. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 57.
14. Dickey W, McMillan SA. Increasing numbers at a specialist coeliac clinic: contribution of serological testing in primary care. *Dig Liver Dis* 2005; 37(12): 928-33.
15. Metha G, Taslaq S, Littreford S, et al. The changing face of the celiac disease. *Br J Hosp Med* 2008;69:84-7.
16. Kaukinen K, Hamle L, Collin P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002;122:881-8.
17. Erriu M, Abbate GM, Pili FM, et al. Oral Signs and HLA-DQB1*02 Haplotypes in the Celiac Paediatric Patient: A Preliminary Study. *Autoimmune Dis.* 2013;2013:389590.
18. Zamani M, Modares-Sadegi M, Shirvani F, Zamani H, Emami MH. The involvement of the HLA-DQB1 alleles in the risk and the severity of Iranian coeliac disease patients. *Int J Immunogenet.* 2014 Aug;41(4):312-7.
19. Koskinen L, Romanos J, Kaukinen K, et al. Cost-effective HLA typing with tagging SNPs predicts celiac disease risk haplotypes in the Finnish, Hungarian, and Italian populations. *Immunogenetics* 2009; 61: 247-56.
20. Alarida K, Harown J, Di Pierro MR, Drago S, Catassi C. HLA-DQ2 and -DQ8 genotypes in celiac and healthy Libyan children. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 425-7.
21. Catassi C, Yachha SK. The global village of celiac disease. In: Fasano A, Troncone R, Branski D, editors. *Frontiers in Celiac Disease*. Basel, Karger: *Pediatr Adolesc Med*, 2008: 23-31.
22. Rostami-Nejad M, Romanos J, Rostami K, et al. Allele and haplotype frequencies for HLA-DQ in Iranian celiac disease patients. *World J Gastroenterol.* 2014 May 28;20(20):6302-8.
23. Pérez-Bravo F, Araya M, Mondragón A, et al. Genetic differences in HLA-DQA1* and DQB1* allelic distributions between celiac and control children in Santiago, Chile. *Hum Immunol.* 1999 Mar;60(3):262-7.
24. 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.
25. 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.
26. Holmes GK. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child* 2002;87:495-8.
27. 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.
28. Counsell CE, Taha A, Ruddell WS. Coeliac disease and autoimmune thyroid disease. *Gut* 1994;35:844-6.
29. Moore JK, West SR, Robins G. Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 112-8.
30. Balamtekin N, Uslu N, Baysoy G, et al. The presentation of celiac disease in 220 Turkish children. *Turk J Pediatr.* 2010 May-Jun;52(3):239-44.