

# Asemptomatik bireylerde gluten sensitif enteropati seroprevalansı

The prevalence of glutene sensitive enteropathy in asymptomatic person

Necati YENİCE<sup>1</sup>, Mübeccel GÜMRAH<sup>1</sup>, Ahmet KOZAN<sup>2</sup>

SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi, 3. İç Hastalıkları Kliniği<sup>1</sup>, İstanbul

SSK Samsun Bölge Hastanesi, Biyokimya Kliniği<sup>2</sup>, İstanbul

**Giriş ve amaç:** Gluten sensitif enteropati bazı tahıl ürünlerinin diyetle alımı sonucu malabsorbsiyon tablosunun geliştiği otoimmün ve familial özellikli bir hastalıktır. Buğday, arpa ve çavdarın içerdiği bitkisel protein glutene karşı ömür boyu süren intoleransla karakterizedir. Bu çalışmada ishal ve karın ağrısı gibi semptomlar tarif etmeyen ve başka herhangi bir sistemik hastalığı olmayan bireylerde antikor pozitifliği taranarak Gluten Sensitif Enteropati'nin Türk toplumundaki seroprevalansı araştırıldı. **Gereç ve yöntem:** Çalışmaya 2002-2004 yılları arasında genel dahiliye polikliniğine ayaktan başvuran ve bilinen herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 255 kadın, 150 erkek toplam 405 kişi alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin yaş aralığı 15-95, yaş ortalaması 45,7 idi. Bu bireylerde Gluten Sensitif Enteropati taramasında yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip olan anti endomisyum IgA antikorunu (anti-EMA) immunfloresans yöntemi ile çalışıldı. **Bulgular:** Çalışmaya alınan 405 kişiden sadece 19 yaşında bir erkekte EMA pozitifliği tespit edildi. (seroprevalans: 0,002 p< 0,001) **Sonuç:** Çalışmanın sonucu olarak ülkemizde, Gluten Sensitif Enteropati'nin Batı toplumlarına göre nadir görülen bir klinik tablo olduğu söylenebilir.

**Anahtar sözcükler:** Gluten enteropatisi, asemptomatik bireyler

**Background/aim:** Gluten-sensitive enteropathy is an autoimmune and familial illness that develops after malabsorption, which is due to dietary intake of some grain products. It is characterized by life-long intolerance to gluten protein, which is found in wheat, rye, and barley. In this study, seroprevalence of asymptomatic gluten-sensitive enteropathy in the Turkish community was explored by investigating positivity and antibody in individuals who have no systemic illness and no symptoms such as diarrhea and abdominal pain. **Materials and methods:** 405 individuals without any known systemic illness were followed as outpatients between 2002-2004. Mean age was 45.7, range 15-95 years old. Anti-endomysium antibodies (anti EMA) were studied with immunofluorescence assay, which has a high specificity and sensitivity for screening gluten-sensitive enteropathy. **Results:** Antibody positivity was determined in only one 19-year-old boy among the 405 cases, and seroprevalence as 0.002, p<0.001. **Conclusion:** The results of this study suggest that gluten-sensitive enteropathy is a rare clinical problem in our country compared to western society.

**Key words:** Gluten enteropathy, asymptomatic person

## GİRİŞ VE AMAÇ

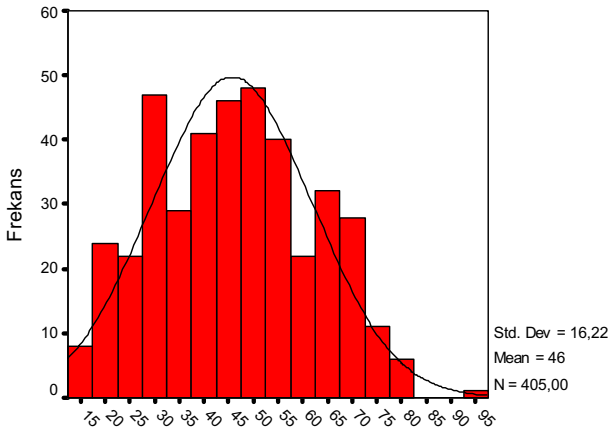
Gluten Sensitif Enteropati (GSE) insanlarda en sık görülen besin kökenli ince barsak hastalığıdır. Bazı tahıl ürünlerinde bulunan bitkisel protein glutene karşı intolerans sonucu malabsorbsiyon tablosu gelişir ve diyetten buğday, arpa, çavdar gibi tahıl ürünlerinin çıkarılmasıyla genellikle hızlı bir klinik düzelmeye sağlanır. Patogenezinde, glutenin suda çözülmemen, alkolde çözülebilen fraksiyonu olan prolaminlerin ince barsak mukozasıyla teması sonucu bir dizi immunolojik mekanizmanın tetiklenmesi suçlanır. Birtakım genetik faktörlerin de etkili olduğu ileri sürülmektedir. Hastaların %95'i DQ allelerini içerir. Hastalık patolojik olarak ince barsak mukozasını tutar. Mikroskopik olarak incelendiğinde ince barsak villuslarında kayıp tespit edilir. Kript hücrelerinde ar-

tışla birlikte kriplerde kabalaşma ve mukozada incelmeye tespit edilir (1-8).

GSE seroprevalansı, asemptomatik hastaların serum antikor pozitifliklerinin tespit edilmeye başlamasından sonra artma göstermiştir. Türk toplumunda asemptomatik GSE seroprevalansını gösteren bir çalışma, sağlıklı kan donörlerinde doku transglutaminaz antikorunu (h-tTG) taranarak yapılmış ve sonuç 1/140 bulunmuştur (9). Bu çalışmada ishal, karın ağrısı, halsizlik, kilo kaybı gibi spesifik semptomları ve bilinen herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, genel dahiliye polikliniğine ayaktan başvuran bireylerin serum örneklerinde GSE açısından spesifite ve sensitivitesi %100 olarak bilinen anti-EMA immunfloresans yöntemi ile çalışıldı (10-14).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2001 Ocak-2004 Mayıs tarihleri arasında genel dahiliye polikliniğine ayaktan başvuran, ishal, karın ağrısı, halsizlik yakınması olmayan, anamnezinde GSE, Crohn Hastalığı, Ülseratif Kolit, Mikroskopik Kolit tanısı ve bilinen herhangi bir sistemik hastalığı (diyabet ve diğer endokrin hastalıklar, romatolojik hastalıklar, hematolojik hastalıklar, immun yetmezlik gibi) olmayan 150 erkek, 255 kadın olmak üzere 405 kişi alındı. Çalışmaya alınan bireyler ile bire bir konuşuldu, çalışma hakkında bilgi verildi ve rızaları alındı. Tüm grup için yaş aralığı 15-95, yaş ortalaması ise  $45,72 \pm 16,21$  idi (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışmaya alınan bireylerin yaş dağılımları

Çalışmaya dahil edilen hastalardan alınan kan örneklerinden elde edilen ortalama 200 mikrogram /lt serumda İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda İndirekt İmmunofloresans Yöntem (IFA) ile anti-EMA çalışıldı. IFA kiti olarak ise Binding Site (İngiltere) kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 150 erkek, 255 kadın toplam 405 kişiden sadece 19 yaşında bir erkekte anti-EMA pozitifliği tespit edildi. Serumunda anti EMA pozitif bulununca antigliadin antikorları (anti AGA ve anti AGG) da aynı kitle IFA yöntemi ile çalışıldı. Anti AGA pozitif bulundu. Bu kişiye endoskopi yapılarak duodenum 2. kısımdan biyopsi alındı. Biyopsi materyalinin patolojik incelemesinde villus atrofisine rastlanmadı. Hasta his-

tolojik açıdan negatif, seropozitif latent GSE olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan 405 kişi, cinsiyet farkı gözetmeksizin değerlendirildiğinde GSE seroprevalansı %0,02 bulundu. Cinsine göre ayırılırsa prevalans erkeklerde %0,07 kadınlarda %0,00 idi ( $p < 0,001$ ) (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışmaya alınan bireylerin istatistiksel analizi

Cinsiyet	Çalışmaya alınan kişi sayısı	anti EMA pozitifliği bulunan kişi sayısı	Seroprevalans
Erkek	150	1	0,07 (%0,7)
Kadın	255	0	0,000 (%0)
Toplam	405	1	0,002 (%0,02)

## TARTIŞMA

GSE prevalansı asemptomatik bireylerde antikor taramalarının yaygınlaşmasıyla artma göstermektedir. GSE klinik olarak, klasik, latent ve potansiyel tip olarak 3 ayrı formda incelenebilir (7-8). Klasik tip kronik ishal ve karın ağrısı ile seyrederek. Latent tip asemptomatiktir, serum antikor pozitifliğine rağmen normal ince barsak mukozası mevcuttur. Potansiyel tip de asemptomatiktir, serum antikor pozitifliği ve genetik uyumluluk birlikte olabilir (1-3, 7-8).

GSE'nin laboratuvar tanısı en sık anti EMA, anti AGA, anti AGG, anti retikülin IgA ve IgG ve anti tTG 'ın serumda tespitiyle yapılır (10-19). Anti tTG için guinea pig (gp- tTG) ve human tTG (h-tTG) olmak üzere farklı kitler kullanılabilir. Çeşitli çalışmalarda anti tTG'da bildirilen yalancı pozitiflik oranları daha çok gp- tTG çalışılan vakalarda görülmüştür. h- tTG kullanılmasıyla yalancı pozitiflik azalmakta, spesifite artmaktadır (13). GSE tanısında kullanılan antikorların sensitivite ve spesifiteleri için, farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda anti EMA için farklı sensitivite sonuçları bulunmasına rağmen spesifiteleri benzerdir (Tablo 2).

Ülkemizde semptomatik klasik tip GSE prevalansına ait sayısal bir veri yoktur. Asemptomatik 5054 sağlıklı kan donörünün serumlarında ELISA yöntemiyle anti-tTG çalışılmış ve prevalans 1/140 (37/5054) olarak bulunmuştur (9). İtalya'da yapılan geniş katılımlı bir çalışmada asemptomatik 3483 kişinin serumlarında anti EMA çalışılmış ve

**Tablo 2.** Gluten Sensitif Enteropati taramasında kullanılan antikörlerin sensitivite ve spesifiteleri

Çalışmanın yapıldığı ülke	Serumda çalışılan antikor ve yöntem	Sensitivite	Spesifite
İtalya (14)	Anti EMA-IFA	%100	%100
	Anti gp-tTG ELISA	%100	%90
	Anti h-tTG ELISA	%100	%95
	Anti-AGA ELISA	%66	%74
İngiltere (15)	Anti EMA-IFA	%89	%100
ABD (16)	Anti EMA-IFA	%57-90	%100

prevalans binde 4,9 olarak bildirilmiştir (18). Finlandiya'da 7-16 yaş arası çocukların alındığı bir çalışmada serum tTG ELISA çalışılmış ve prevalans %1,5 bulunmuştur (19). ABD'de risk grubu olarak kabul edilen semptomatik bireylerle risk grubu dışında tutulan hastaların birlikte değerlendirildiği bir çalışmada serum anti EMA araştırılan 13145 kişiden, risk grubunda olmayan 4126 kişide anti EMA prevalansı 1/133 bulunmuş ve bu çalışma asemptomatik GSE'nin ABD'de hiç de nadir olmadığını ve Avrupa ülkeleri ile benzer olduğunu göstermiştir (20).

Bu çalışmada serumda anti EMA çalışılarak asemptomatik GSE'nin Türkiye'deki seroprevalansının araştırılması amaçlandı. Vaka sayımız ülkemizden bildirilen diğer çalışmaya göre azdı. O çalışmada serum anti tTG çalışılmıştı ve ortaya çıkan 1/140 değeri Avrupa Ülkeleri ve ABD'de yapılan çalışmaların sonuçlarıyla paralellik gösteriyordu (9,18-20). Biz farklı olarak spesifite ve sensitivitesi anti-tTG'den kısmen daha yüksek olan anti EMA -IFA çalıştık. Yöntemin pahalı olması vaka sayımızı artırmamıza engel oldu. Buna rağmen çalışmaya alınan 405 kişi baz alındığında ortaya çıkan 0,002 lik prevalans diğer Avrupa Ülkeleri ve ABD'de yapılan çalışmalarda bulunan oranlardan daha düşüktü. Bu durum Türkiye gibi tahıl ürünleri tüketiminin çok yüksek olduğu bir toplumda asemptomatik GSE'nin sanıldığı kadar yaygın olmadığını göstermektedir. Asemptomatik seropozitif bireylere gastroduodenoskopi yapılarak alınan ince barsak biyopsileri villüs kaybı açısından histolojik olarak incelenmelidir. Serumlarında anti EMA pozitif bulunan bireylerde doğrulama testi olarak anti h-tTG, anti AGA ve anti AGG de çalışılarak sensitivite artırılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Marsh MN. Gluten major histocompatibility complex and the small intestine: A molecular and immunobiologic approach to the spectrum gluten sensitivity. *Gastroenterology* 1992 102 Jan; (1): 330-54.
2. Van de Wal Y, Kooy Y, Van Veelen P. Coeliac disease: It takes three to tango!. *Gut* 2000 May; 46 (5): 734-7.
3. Godkin A, Jewell D. The pathogenesis of coeliac disease. *Gastroenterology* 1998 Jul; 115 (1): 206-10.
4. Shewry P, Napier JA, Tatham AS. A seed storage proteins: Structures and biosynthesis. *Plant cell* 1995 Jul; (7): 945-56.
5. Maki M, Collin P. Coeliac disease. *Lancet* 1997 Jun; 14: 349 (9067): 1755-9.
6. Nehra V. New Clinical Issues in Coeliac Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1998 Jun; 27 (2): 453-65.
7. Bell S, Gren HR, Kagnoff MF. American Gastroenterology association medical position statement: Coeliac sprue. *Gastroenterology* 2001 Jun; 120: 1522-41.
8. Farrel RJ, Kelly CP. Coeliac Sprue. *N Engl J Med* 2002 Jan; 17: 346 (3): 180-8.
9. Karaaslan H, Bektaş M, Bozkaya H, ve ark. Gönüllü Kan Donörlerinde Gluten Enteropatisi Seroprevalansı. 20. Ulusal Gastroenteroloji Haftası Bildiri Kitapçığı; SB. 03/6 sayfa: 18
10. Lerner A, Kumar V, Iancu TC. Immunological diagnosis of childhood coeliac disease: Comparison between antigliadin, antireticulin and endomysial antibodies. *Clin Exp Immunol* 1994 Jan; 95 (1): 78-82.
11. Laadhar L, Bouaziz N, Ben Ayed M, et al. Determination of anti transglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease in children: Results of five years prospective study. *Ann Biol Clin (Paris)* 2004 Jul-Aug; 62 (4): 431-6.
12. Boudon JJ, Johanet C, Absalon YB, et al. Diagnosing coeliac disease: Comparison of human tissue transglutaminase antibodies with antigliadin and endomysium antibodies. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004 Jun; 158 (6): 584-8.
13. Corracio A, Vitale G, Diparma L, et al. Comparison of anti transglutaminase ELISA's and endomysial antibody assay in the diagnosis of coeliac disease: A prospective study. *Clin Chem* 2002 Sep; 48 (9): 1546-50.
14. Corracio A, Diparma L, Falci C, et al. predictive value of serological tests in diagnosis of coeliac disease. *Ann Ital Med Int* 2002 Apr-Jun; 17 (2): 102-7.
15. Pearce AB, Sinclair D, Duncan HD, et al. Use of the anti endomysial antibody test to diagnose coeliac disease in clinical practice. *Clin Lab* 2002; 48 (5-6): 319-25.
16. Murray A, Herlein J, Mitros F. Serologic Testing for Coeliac Disease in United States: Results of a Multilaboratory Comparison Study. *Clin Diagn.Lab Immunol* 2000 Jul; 7 (4): 584-7.
17. Kotze LM, Utiyama SR, Nishihara RM, et al. Comparison of IgA class reticulin and endomysial antibodies for the diagnosis and dietary control in coeliac disease. *Arq Gastroenterol* 1999 Oct-Dec; 36 (4): 177-84.
18. Volta U, Bellantani S, Bianchi FB, et al. High prevalence of coeliac disease in Italian general population. *Dig Dis Sci* 2001 Jul; 46 (7): 1500-5.
19. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, et al. Prevalance of Coeliac Disease among Children in Finland. *N Engl. J Med* 2003 Jun; 19: 348 (25): 2517-24.
20. Fasano A, Berti I, Geraruzzi t, et al. Prevalence of coeliac disease in at risk and not at risk groups in the United States. A large multicenter study: *Gastroenterology* 2004 Jan; 126 (1): 359-61.