

Erişkin çölyaklı hastalarımızın klinik değerlendirilmesi

The clinic evaluation of adult celiac diseases

Banu Demet COŞKUN¹, Eylem SEVINÇ², Pınar İPEK³, Engin ALTINKAYA¹, Orhan Kürşat POYRAZOĞLU¹, Ahmet KARAMAN¹, Hatice KARAMAN⁴

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Kliniği, ²Pediyatrik Gastroenteroloji Kliniği, ³İç Hastalıkları Kliniği, ⁴Patoloji Bölümü, Kayseri

Giriş ve Amaç: Çölyak hastalığı tanısı almış erişkin olgularımızın klinik bulgularının, laboratuvar verilerinin ve glutensiz diyetle uyumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, gastroenteroloji bölümünde, Ocak 2011-Aralık 2014 tarihleri arasındaki üç yıllık süreçte izlenen yaşları 18-70 yaş arasında değişen, 72'si kadın (%70,6), 102 çölyak hastasının başvuru şikayetleri, laboratuvar sonuçları, endoskopi bulguları ve duodenum biyopsisi sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Çalışmaya alınan 102 olgunun yaş ortalaması 37,6±14,8 idi. Olgularımızın başvuru şikayeti en sık demir eksikliği anemisi (%48), ishal (%40), karın ağrısı- şişkinlik (%42) iken bunu kilo alım yetersizliği/ kilo kaybı (%10) ve dispepsi (%7) izlemektedir. Olgularımızın klinik tiplerinde 49'u (%48) klasik, 50'si (%49,1) atipik, 3'ü (%2,9) asemptomatik çölyak hastalığı alt sınıfındaydı. Laboratuvar bulguları içerisinde en sık demir eksikliği anemisi görülürken olguların %18,6'da karaciğer enzim yüksekliği izlenmiştir. Hastaların üst endoskopilerinde görülen en sık bulgular sırasıyla duodenal ödem, mozaik patern, taraklanma ve pilillerde silinme idi. Hastaların %60'ının diyetle uymadıkları tespit edilmiştir. **Sonuç:** Çölyak hastalığının başvuru şekillerinin diğer ülkelerde olduğu gibi Türkiye'de de değişik olduğu ve atipik bulgularla başvuran hasta oranının artmış olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada çölyak hastalığına bağlı oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi için atipik bulgularla gelen hastalara mümkün olduğunca erken tanının konulması ve diyetle uyum konusunda hastaların bilinçlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, gluten, klinik başvuru

GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH) genetik olarak duyarlı kişilerde buğday içerisinde bulunan gliadin veya arpa, çavdar ve yulaf gibi tahılların içerisinde bulunan gliadine eş prolamine karşı gelişen immün enteropatidir (1). ÇH yaygın bir hastalıktır ve birçok coğrafi bölgelerde popülasyonun 300 veya 100 kişiden birini etkilemektedir. Özellikle 1.derece akrabalarda bu prevalansın %10-15'lere ulaştığı gözlenmiştir (2). Ülkemizin de arasında bulunduğu ortadoğu ülkelerinde prevalans yaklaşık olarak 1/165 (%0,6) saptanmıştır (3). Kadın erkek oranı 2:1'dir. ÇH kliniğine göre klasik, atipik, sessiz ve latent olmak üzere 4 gruba ayrılır. Tipik semptomları kronik ishal ve abdominal distansiyondur. Ancak gastrointestinal sistem (GIS) dışı bulgularla da sıklıkla başvurabilmektedirler. Günümüzde buz dağı benzeri tanı almayan hastaların tanı alan

Background and Aims: To investigate the clinical and laboratory effects of a gluten free diet and to determine diet compliance in celiac patients. **Materials and Methods:** This study was performed in the Department Gastroenterology, Kayseri Training and Research Hospital between January 2011 and December 2014. 102 patients with celiac disease, 72 female (70.6%), were included in the study. All patients were screened for physical examination findings, laboratory tests, as well as endoscopic and duodenal biopsy results. **Results:** The mean age of the 102 patients was 37 years (6±14,8). The most common initial patient complaints were iron deficiency anemia (48%), diarrhea (40%), abdominal pain-bloating (42%), weight loss (%10) and dyspepsia (7%), respectively. We observed that the most common laboratory finding was iron deficiency anemia and 18% had abnormal liver function. The most common finding from patients' upper endoscopy were duodenal edema, mosaic pattern, scalloping and reduction of duodenal pili, respectively. We detected lack of compliance to the gluten free diet in 60% of celiac disease patients. **Conclusion:** We found that application form of celiac disease has changed in Turkey as in other countries and an increased proportion of patients present with atypical symptoms. A diagnosis of celiac disease that presents with atypical symptoms should be made as early as possible to prevent complications and educate patients about compliance to a gluten free diet.

Key words: Celiac disease, clinical presentation, gluten

hastalardan daha fazla olduğu düşünülmektedir (yaklaşık 1:5-7) (2,4).

ÇH tanısı için pozitif seroloji ile birlikte ince bağırsak biyopsisi altın standarttır. Serolojik olarak bakılan anti-transglutaminaz antikor (anti-tTG) immünglobulin A (IgA) ve immünglobulin G (IgG) ve anti-endomisyum antikor IgA (EMA) sensitivitesi %98, spesifitesi %90-99 ile en yüksek tanılabilirliğe sahip 2 testtir. Tedavi, ömür boyu sürecek glutensiz diyetdir. Bu tedaviye sıkı bir şekilde uyulması hastalığın prognozu açısından önemlidir (4). Bu çalışmada Ocak 2011-Aralık 2014 yılları arasında Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji kliniğinde ÇH tanısı koyduğumuz 102 hastanın klinik, laboratuvar bulguları ve izlem sonuçları değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji bölümünde, Ocak 2011-Aralık 2014 tarihleri arasındaki üç yıllık süreçte izlenen yaşları 18-70 yaş arasında değişen 72'si kadın (%70,6) 102 Çölyak hastası; yaş ve cinsiyet dağılımı, başvuru yakınmaları, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları, tam kan sayımı, biyokimyasal değerleri, ferritin, B₁₂ vitamini, folik asit, tiroid fonksiyon testleri, anti-gliadin antikor immunglobulin A (IgA) ve G (IgG), EMA IgA düzeyleri, kemik mineral dansitesi (KMD), endoskopi bulguları, duodenal biyopsi sonuçları, klinik alt tipleri ve ÇH'na eşlik eden diğer hastalıklar açısından değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizlerde Pearson korelasyon, Student-t test kullanılmıştır. (SPSS for Windows 21).

BULGULAR

Çalışmada klinik, serolojik ve ince barsak biyopsisi ile ÇH tanısı konulan 72'si kadın (%70,6), 30'u (%29,4) erkek toplam 102 hasta değerlendirilmiştir. Tanı anında ortalama yaş 37,6±14,8 yıl, kadın ve erkeklerde tanı anında yaş ortalaması (38,7±15 vs 35,7±14,1, p=0,34) olarak bulunmuştur. Çölyaklı hastaların yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Olgularımızın başvuru şikayetleri en sık demir eksikliği anemisi (%48), ishal (%40), karın ağrısı-şişkinlik (%42) iken bunu kilo alım yetersizliği/kilo kaybı (%10) ve dispepsi (%7) izlemektedir. Herhangi bir şikayeti olmayan yalnızca aile öyküsü nedeniyle tarama yapılan 3 hastamızda EMA ve/veya AGA IgA pozitifliği saptandı. Bu hastalar hem endoskopik bulgularının hemde incebağırsak histopatolojilerinin normal olması üzerine asemptomatik ÇH olarak adlandırılmışlardır. Bir hastamıza çölyak krizi ile tanı konulmuştur. Olgularımızın ikisinde (%1,9) Tip 1 diyabet ile birlikte Hashimoto tiroiditi, 1 hastada (%0,9) dermatitis herpetiformis, 1 hastada (%0,9) Sögren sendromu ve 1 hastada (%0,9) vitiligo vardı. ÇH'nın klinik alt tiplerinin görülme sıklığı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Laboratuvar bulguları içerisinde en sık anemi görülürken bunların çoğunluğunu demir eksikliği anemisi (%74,5) oluşturmaktaydı. Aynı zamanda anemili hastaların %27,9'ünde folik asit eksikliği ve %21,2'de vitamin B₁₂ eksikliği izlenmiştir.

Tablo 1. Çölyaklı hastaların yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı

Yaş grupları	Kadın (n)	Erkek (n)	Total (n)
<20	8	4	12
20-29	14	8	22
30-39	18	8	26
40-49	19	7	26
>50	13	3	16
Toplam	72	30	102

Tablo 2. Çölyak hastalığının klinik alt tipleri

	N (%)
Klasik	49 (%48)
Atipik	50 (%49,1)
Asemptomatik	3 (%2,9)

Geriye dönük olarak değerlendirdiğimiz hastalarımızın 20'sinin EMA IgA, anti gliadin antikor A ve G sonuçlarına ulaşılamadı. 9 hastada tüm serolojik testler negatif iken gerikalan 73 hastanın 50'inde EMA IgA ile birlikte AGA IgA ve/veya IgG pozitifliği saptandı. 5 hastada yalnızca EMA IgA pozitif idi. Diğer hastalarda EMA IgA negatif iken Anti gliadin A ve/veya G pozitifliği mevcuttu. Hastalarımızın 19'unda (%18,6) karaciğer enzim düzeylerinde yükseklik (<2-3 normalin üst sınırı) saptandı. Karaciğer enzim yüksekliği saptanan hastalarımızın hepsinde viral ve otoimmün belirteçler negatif idi. Çölyaklı hastaların laboratuvar ve demografik özellikleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Çalışmamızdaki olguların klinik takip süresi en az 3-4 yıldır. Klinik takiplerde hastaların diyet uyumu serolojik testler (EMA, AGA IgA and IgG) ve kendisine sorarak izlendi. Bu çalışmada hastaların yarısında diyet uyumu değerlendirildi ve diyet uyum oranı %40 olarak saptandı. Diyet uyan hastalarda ortalama 1 yıl takip süresince çölyak antikorlarının titrelerinde anlamlı düşme olduğu veya negatifleştiği görüldü.

Kemik mineral dansitesi (KMD) yapabildiğimiz 44 hastamızın 2'i (%4,5) normal, 22'sinde (%50) osteopeni, 6'sında

Tablo 3. Çölyaklı hastaların laboratuvar ve demografik özellikleri

Parametreler	Ortalama±Standart sapma
Yaş	37,6±14,8
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	72/30
VKI (kg/m ²)	24±3
Lökosit (10 ³ /µL)	6,3±2,4
Hemoglobin (gr/dl)	12 (11-13)
Trombosit (10 ³ /µL)	310±110
AST (IU/L)	31,2±18,7
ALT (IU/L)	28±19,8
GGT (IU/L)	84,8±31,5
ALP (IU/L)	90,7±51,5
Kalsiyum (gr/dl)	9,35 (9-9,6)
Fosfor (gr/dl)	3,5 (3-4)
Total protein (gr/dl)	7,2±1,2
Albümin (gr/dl)	3,9±0,6

VKI: Vucut kitle indeksi, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, ALP: Alkalen fosfataz

(%13,6) osteoporoz saptanmıştır. Osteopeni veya osteoporoz saptanan hastalarımızdan hiçbiri postmenapozal dönemde değildi. KMD'si yapılan hastaların %80'inde serum 25(OH) D düzeyi 20 ng/mL'den düşük tespit edilmiştir. Olgularımızın 15'nin endoskopi sonuçlarına ulaşılamadı. Geri kalan olguların 10'da mukozal pililerde tam siliklik, 72 hastada duodenal mukozada mozaik tarzında ödemli ve pililerde taraklanma, 5 hastada ise endoskopik bakılarının normal sınırlarda olduğu görüldü (Resim 1). Çölyak tanısı konulan hastaların duodenal biyopsi sonuçları; hastaların 10'u (%9,8) Marsh-I, 17'si (%16,6) Marsh-II, 18'i (%17,6) Marsch-III, 14'ü (%13,7) Marsh-IIIB, 33'si (%32,5) Marsh-IIIC ve 10'u (%9,8) Marsh-IV evresinde idi.



Resim 1. Duodenum mukozasında taraklanma ve ödem.

TARTIŞMA

Çölyak hastalığı ülkemizde de ender olmayan, ancak klinik bulgularının çeşitliliği nedeniyle gözden kaçabilen bir hastalıktır. En bilinen bulguları gastro-intestinal sisteme ait olsa da hastalar atipik bulgularla da başvurabilmektedirler (1). Yapılan çalışmalarda zamanla ishal ile başvuran hastaların prevalansında azalma olduğu ve atipik semptomlarla tanı konulan ÇH'nın arttığı saptanmıştır (5-7). Nadhem ve arkadaşları; 1980'li yılların başlarında çölyak hastalarının ana başvuru şikayeti %90 ishal iken günümüzde bu oranın %40'lara kadar gerilediğini ve Fe eksikliği anemisi, osteopeni gibi atipik başvuru şikayetlerinin sıklığının arttığını bildirmişlerdir (8). Bizim çalışmamızda da olguların %45'i ishal ile başvururken %55'inin Fe eksikliği anemisi, osteoporoz, dispepsi gibi atipik bulgularla başvurduğu saptanmıştır. Atipik bulgular içerisinde en sık Fe eksikliği anemisi saptanmıştır.

Ülkemizde çölyak hastalarının başvuru esnasındaki bulgularını araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Elsurer ve ark.'nın 60 çölyaklı hastada yaptıkları bir çalışmada en sık

semptom ishal, karın şişkinliği ve kilo kaybı olarak saptanmıştır (9). Çoban ve ark. yaptıkları 40 çölyaklı hastada başvuru şikayetlerini sırasıyla diyare ve halsizlik %80, kilo kaybı %32,5, karın ağrısı %30, bulantı ve kusma %17,5 olarak saptanmıştır (10). Bu çalışmalarını değerlendirdiğimiz zaman ülkemizde de son yılda ÇH'nın klinik prezentasyonunun değiştiğini söyleyebiliriz. Bu durum hastalığın farkındalığının artması ile taramanın yaygınlaşmasına bağlanabilir.

Tedavi edilmeyen ÇH'da emilim bozukluğu sonucu demir eksikliğinin yanı sıra folik asit, vitamin B₁₂, vitamin B₆, bakır ve çinko eksiklikleri de tespit edilmiştir. ÇH'da vakaların %12'sinde vitamin B₁₂ eksikliği saptanmıştır (11,12). Bizim çalışmamızda da vakaların %74'ünde demir, %27,9'ünde folik asit eksikliği ve %21,2'de vitamin B₁₂ eksikliği saptanmıştır. Bu durumda ÇH tanısı koyduğumuz hastaları aynı zamanda serum B₁₂ ve folik asit düzeylerinin bakılması ve eksikliğin yerine konulması gerektiğini göstermektedir.

Çölyak hastaları kalsiyum ve yağda eriyen vitaminlerden D vitamini emilim bozukluğuna bağlı olarak rikets, osteopeni ve osteoporoz ile karşımıza gelebilir (13). Hjelle ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları kesitsel çalışmada gerek yeni tanı almış gerekse takipli ÇH olan olgularda KMD ölçümünün önemine vurgu yapmışlar (14). Bu çalışmada biz hastaların %43'ünün KMD ve vitamin D düzeylerine ulaşabildik. Bu hastaların %80'inde 25 (OH)D düzeyleri düşük saptanmış olup KMD sonuçları; sırasıyla hastaların 2'sinde (%4,5) normal, 22'sinde (%50) osteopeni, 16'sında (%13,6) osteoporoz şeklinde idi.

ÇH'ı olan kişilerde genel popülasyona göre 10 kat fazla otoimmün hastalıklar oluşur. Bu sık görülebilen otoimmün hastalıklar sırasıyla Tip 1 diabetes mellitus (%5-6), tiroid hastalıkları (%5), Sjögren sendromu, Addison hastalığı, otoimmün hepatit, kardiyomyopati ve nörolojik hastalıklardır. Bir hastada hem ÇH hemde otoimmün hastalık gelişir ise genellikle ÇH sessiz olup genellikle ilk tanı otoimmün hastalık olmaktadır. Bu nedenle bu hastalıkları olanların ÇH açısından da taranması önerilmektedir (1,2). Bizim çalışmamızda da olgularımızın ikisinde (%1,9) Tip 1 diabetes mellitus ile birlikte Hashimoto tiroiditi, 1 hastada (%0,9) Sögren sendromu, 1 hastada (%0,9) dermatitis herpetiformis ve 1 hastada (%0,9) vitiligo vardı. Sjögren sendromu olan hastamızın aynı zamanda 1. derece akrabasında da ÇH öyküsü mevcuttu. Bu durum ÇH'nın etyolojisinde genetiğin güçlü bir rolü olduğu görüşünü desteklemektedir.

ÇH'nın sistemik tutulumlarından bir diğeri de karaciğerdir. Bu tutulumda en sık izole karaciğer enzimlerinde yükseklik görülmektedir ve glutensiz diyet ile çoğu hastada normale döndüğü izlenmiştir. ÇH'da anormal karaciğer enzim yüksekliği prevalansını Bardella ve arkadaşları %42 (15), Novacek ve arkadaşları %40 (16), Castillo ve arkadaşları %40,6 olarak

saptamıştır (17). Tersine nedeni açıklanamayan karaciğer enzim yüksekliğinde ÇH'nın prevalansı %9 olarak saptanmıştır (16). Aynı zamanda ÇH'ı otoimmün hepatit, primer biliyer siroz ve primer sklerozan kolanjit gibi otoimmün karaciğer hastalıklarıyla da birlikte olabilir. Bizim çalışmamızda hastaların %18,6'sında karaciğer enzim yüksekliği saptanmıştır. Glutensiz diyetle hastaların yarısında karaciğer enzimlerinde düşme eğilimi gözlenmiştir. Diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik izlenmemiştir.

ÇH'nın tedavisi yaşam boyu glutensiz diyettir. Ancak glutensiz diyet yorgunluk, yaşam kalitesinde azalma ve depresyon

gibi problemlere yol açabildiğinden diyete uyum zorlaşmaktadır. Yapılan çalışmalarda yetişkin ÇH'da kullanılan metoda göre glutensiz diyete uyum oranı %36 ile %96 arasında rapor edilmiştir. Biz çalışmamızda diyete uyum oranını %40 olarak saptadık.

Sonuç olarak; Çölyak hastalığı olan olgularımızı değerlendirerek yaptığımız bu çalışmada; Çölyak hastalığına bağlı oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi için atipik bulgularla gelen hastalara mümkün olduğunca erken tanının konulması ve diyete uyum konusunda hastaların bilinçlendirilmesi gerektiğini vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

1. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:656-676
2. Bai JC, Fried M, Corazza GR, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:121-6.
3. Naiyana G, Hugh JF, Alan T. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2012;18:6036-59.
4. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *JPGN* 2012; 54:136-60.
5. Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF, et al. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950-2001. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:19-27.
6. Lo W, Sano K, Lebowitz B, et al. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2003;48:395-8.
7. Rampertab SD, Pooran N, Brar P, et al. Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med* 2006;119:355.e9-14.
8. Nadhem ON, Azeez G, Smalligan RD, Urban S. Review and practice guidelines of celiac disease in 2014. *Postgrad Med* 2015;127:259-65.
9. Elsurer R, Tatar G, Şimşek H, et al. Celiac disease in the Turkish Population. *Dig Dis Sci* 2005; 136-142.
10. Çoban Ş, Palabıyıklıoğlu M, Örmeci N. Gluten sensitif enteropatili hastalarımızın değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J of Gastroenterohepatol* 2003;14:147-50.
11. Tikkakoski S, Savilahti E, Kolho KL. Undiagnosed coeliac disease and nutritional deficiencies in adults screened in primary health care. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:60-5.
12. Haapalahti M, Kulmala P, Karttunen TJ, et al. Nutritional status in adolescents and young adults with screen-detected celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:566-70.
13. Meyer D, Stavropolous S, Diamond B, et al. Osteoporosis in a North American adult population with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:112-9.
14. Hjelle AM, Apalset E, Mielnik P, et al. Celiac disease and risk of fracture in adults--a review. *Osteoporos Int* 2014;25:1667-76.
15. Bardella MT, Vecchi M, Conte D, et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999;29:654-7.
16. Novacek G, Miehsler W, Wrba F, et al. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:283-8.
17. Castillo NE, Vanga RR, Theethira TG, et al. Prevalence of abnormal liver function tests in celiac disease and the effect of a gluten-free diet in the US population. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1216-22.
18. Nejad MR, Alavian S. Celiac disease and abnormal liver function test. *Int J Prev Med* 2012;3:745-6.
19. Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:315-30.