

Çölyak Hastalığı

Celiac Disease

Zarife KULOĞLU

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



ÖZET

Çölyak hastalığı (ÇH) oldukça sık görülen bir hastalıktır. Klasik ÇH küçük yaşlarda ortaya çıkarken, atipik hastalık büyük çocuklarda ortaya çıkma eğilimindedir. Değişik klinik bulgular ve tanı- tarama yöntemleri hakkındaki bilgi birikimin artması hastalıktan etkilenen çocukların erken tanı almasına ve uygun müdahalesine olanak sağlamıştır. Serolojik testler daha güvenilir hale gelmesine rağmen, özellikle 2 yaş altındaki çocuklarda testlerle ilgili sorunlar devam etmektedir. Çölyak hastalarının büyük bir kısmı HLA DQ2 veya DQ8 kodlayan genleri taşırlar. Bu genlerin negatifliği ÇH olasılığını dışlamak için yararlı olabilir. Çölyak hastalığına tanı koymak için Glutensiz diyet başlanmadan önce, gluten içeren diyet altında duodenal biyopsi yapılmalıdır. Glutensiz diyet asemptomatik olan hastalar da dahil ÇH tanısı alan tüm çocuklara verilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Çölyak hastalığı

ABSTRACT

Celiac disease is extremely common. The classical presentation tends to occur in younger children, while atypical presentations occur at an older age. Knowledge about the varied clinical manifestations together with CD screening and diagnosis lead to appropriate early diagnosis and intervention in affected children. Although serologic testing has become more reliable, there still remain significant problems with testing, particularly in children under 2 years old. Genes encoding HLA DQ2 or DQ8 are found in the vast majority of those with CD, and negative test results can be useful in ruling out the disorder. All patients should undergo a duodenal biopsy while on a gluten-containing diet in order to diagnose CD before a gluten-free diet (GFD) is recommended. A GFD should be offered to all children diagnosed with CD even when perceived as asymptomatic.

Key Words: Child, Celiac disease

ÇÖLYAK HASTALIĞI

Çölyak hastalığı (ÇH) genetik yatkınlığı olan kişilerde gluten içeren yiyeceklerin yenmesi sonucu ortaya çıkan otoimmün bir enteropatidir. Gluten buğday ve diğer tahıllarda (arpa, yulaf, çavdar) bulunan bir proteindir. Glutenin alkalde çözülebilen prolamın kısmı hastalığa neden olmaktadır. Çölyak hastalığı hem çocuklarda hem de erişkin yaş grubunda görülen ve yaşam boyu devam eden bir hastalıktır (1).

Epidemiyoloji

Nedeni bilinmemekle birlikte hastalık kızlarda erkeklerden daha sık görülür. Kolay ve hızlı tanı yöntemlerinin gelişmesine paralel olarak ÇH sıklığı tüm dünyada giderek artmaktadır. Hastalığın sıklığı bölgesel farklılık göstermektedir. Dünyada ÇH sıklığı %0.05-0.1 olarak bildirilmiştir (2). 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 (3,4).

Patogenez

Hastalığın patogenezinde toksik etki, peptidaz eksikliği, aktin hipotezi, bazı viral enfeksiyonların üzerinde durulmuş, ancak bu faktörlerin patogenezde rolü olmadığı gösterilmiştir. Günümüzde ÇH'nin patogenezinde esas olarak immünolojik mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. Çölyak hastalığının genetik yatkınlığı olan kişilerde glutenin alınmasıyla tetiklenen immünolojik reaksiyonlar sonucu oluştuğu düşünülmektedir (5,6).

Hastalığın oluşumunda genetik faktörlerin önemli rolü olmakla beraber çevresel faktörlerin de önemi büyüktür. Diyete gluten girmediği sürece hastalık görülmez. Bu nedenle hastalığın

görülme sıklığı beslenmede buğdayın önemli yer tuttuğu toplumlarda artmıştır. Anne sütünün uzun süre verilmesi, anne sütü alırken ek gıdaların başlanması pek çok çalışmada yararlı bulunurken, viral enfeksiyonlar, gıda katkı maddeleri, sigara gibi çevresel etmenlerin hastalığın oluşumunda olumsuz etkileri olduğu düşünülmektedir (6). Bugün için önerilen ideal olarak anne sütünün uzun süre verilmesi ve 4-7. aylarda henüz anne sütü alımı devam ederken gluten içeren tahıllı ek gıdalara başlanmasıdır (7). Çölyak hastalarının birinci derece akrabalarında %10-20 arası, monozigot ikizlerde %70, benzer HLA doku yapısına sahip kardeşlerde %30 oranında ÇH görülmesi hastalığın oluşumunda genetik faktörlerin rol oynadığını göstermektedir (8). Çölyak hastalığı ile insan lökosit antijenleri (Doku uygunluk antijenleri, HLA) sınıf II D grubu arasında kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir. HLA DQ2 toplumda %20-30 sıklıkta saptanırken, çölyak hastalarında bu oran %86-100'e ulaşmaktadır. Çölyak hastalarının yaklaşık %95'i DQ2, %5'i ise DQ8 doku grubuna sahiptir. Ancak HLA tam uyumlu kardeşlerin %30-50'sinde hastalığın çıkması HLA dışı faktörlerin de genetik yakınlıkta katkısı olabileceğini düşündürmektedir (9). Glutenin sindirim sistemine alınmasıyla ince bağırsak mukozasındaki immünolojik olaylar zinciri başlamaktadır. İmmünolojik yanıt CD4+ gluten duyarlı T hücrelerinin Th1/Th0 tipi bir enflamatuvar cevabı aktive etmesi ile başlar (40). Doku transglutaminaz (dTG) intrasellüler bir enzim olup mekanik irritasyon veya enflamasyona yanıt olarak enflamatuvar ve endotelial hücrelerden, fibroblastlardan salgılanır. Bu süreç tetiklendikten sonra buğdaydaki gluten gibi glutaminden zengin proteinlerle çapraz bağlantı oluşur. Bunun yanı sıra gluten içindeki glutamin artıkları glutamine deamide olurlar. Deamidasyon gluten peptidlerinde negatif yük oluşturur, bu da bu moleküllerin HLA DQ2 ve DQ8'e bağlanmalarını artırarak T hücrelerinin uyarıcı kapasitesini artırır. Gluten peptidlerinin HLA DQ2 ve DQ8 pozitif hücrelere sunulması ile immünolojik yanıt tetiklenir. Bu immün yanıt villus atrofi, kript hipertrofi ve ince bağırsak yüzey epitelinin hasarı ile sonuçlanır (8,10). Hasarlanma ince bağırsakta en üst düzeydedir, ancak distal bağırsağı da farklı derecelerde etkiler.

KLİNİK BULGULAR

Çölyak hastalığında klinik bulgular oldukça farklı ve değişkendir. Günümüzde ishal, karın şişliği, iştahsızlık gibi hastalık belirtileri gittikçe daha az görülmektedir (11). Serolojik testlerin kullanıma girmesiyle çok hafif bulguları olan hastalara bile tanı konulabilmektedir. Belirtili olgulara göre belirtisiz olguların daha fazla sayıda tanı alması hastalığın "buz dağı" modeline benzetilmesine sebep olmuştur (12).

ÇÖLYAK HASTALIĞININ KLİNİK TİPLERİ

1. Tipik (Klasik) ÇH
2. Atipik ÇH

3. Sessiz ÇH
4. Potansiyel ÇH
5. Latent ÇH

Tipik (Klasik) Çölyak Hastalığı

Daha çok süt çocukları ve küçük çocuklarda, yaşamın 6-24. aylarında, diyete 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 karakterizedir.

Diyetle alınan gluten miktarı ve bireyin immünolojik yanıtına göre haftalar, aylar sonra klinik bulgular ortaya çıkabilir. Dışkı tipik olarak cıvık, yağlı görünümde ve pis kokuludur. Emosyonel olarak bu çocuklar çok huzursuz, huysuz ve mutsuz olabilirler (11-13).

Atipik Çölyak Hastalığı

Genellikle büyük çocuk ve erişkinlerde görülür. Malabsorpsiyon bulguları yoktur. 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 düşündürülen dispeptik yakınmalar ve kabızlık gibi atipik gastrointestinal belirtiler ile karakterizedir (11,13).

Sessiz Çölyak Hastalığı

Sessiz ÇH sağlam görünümü ve herhangi bir yakınması olmayan bir çocukta veya erişkinde ÇH'yi destekleyen yeterli klinik belirti ve bulgu olmadan, ÇH'ye özgül antikörlerin, doku grubunun ve ince bağırsak biyopsi bulgularının saptanmasıdır (11). Son yıllarda sessiz çölyak hastalarının çoğunda hafif, gözden kaçabilen hastalık bulgularının olduğu ve glutensiz diyet sonrası fiziksel ve psikolojik açıdan kendilerini daha iyi hissettikleri gösterilmiştir (13,14).

Potansiyel Çölyak Hastalığı

Potansiyel ÇH EMA ve/veya anti-dTG antikör pozitifliği olduğu halde duodenal biyopsilerde histolojik değişikliklerin görülmemesi olarak tanımlanır. Bu hastalar HLA DQ2 veya HLA DQ8 gibi ÇH ile uyumlu doku gruplarına sahiptirler ve ileri yıllarda ÇH olma riski taşırlar. Bu nedenle bu hastaların izlenmesi gerekmektedir. Yüz altı potansiyel çölyak hastasının 3 yıl süresince izlendiği bir çalışmada hastaların %32'sinde antikör dalgalanması, %30.8'inde ise villus atrofi geliştiği gösterilmiştir (15). Bu hastalarda daha sonra mukozal atrofinin gelişmesinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Düşük miktarda gluten alımının ya da mukozal tutulumun dağınık olmasının ve mukozal biyopsilerin rastgele alınmış olmasının etkisi olabileceği düşünülmektedir.

Latent Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı ile uyumlu HLA grubuna sahip, ancak enteropatisi olmayan, hayatlarının bir döneminde gluten duyarlı ente-

ropatisi gelişen kişilerdir. Bu hastalarda ÇH belirtileri olabilir ya da olmayabilir Benzer şekilde ÇH antikorları pozitif ya da negatif olabilir (13).

ÇÖLYAK HASTALIĞINA EŞLİK EDEN HASTALIKLAR ve SENDROMLAR

Otoimmün hastalıklar, IgA eksikliği ve bazı genetik sendromlarla ÇH'nin birlikteliği bilinmektedir. Tip 1 Diyabet mellituslu (DM) çocuklarda ÇH sıklığı %4.5-7.4 olduğu bildirilmiştir (16). Otoimmün tiroidit olan hastalarda ÇH sıklığının 6-7 kat artmış olduğu gösterilmiştir (17). Çölyak hastalığı ile bir arada görülebilen bir çok genetik sendromdan en iyi araştırılan Down sendromudur. Down sendromunda ÇH sıklığı %3.2-10.3 arasında bildirilmiştir (18). Çölyak hastalığına eşlik eden hastalıklar ve sendromların sıklığı Tablo I'de verilmiştir (19).

ÇÖLYAK HASTALIĞININ TANISI

Çölyak hastalığı tanısı, günümüzde Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneğinin (ESPGHAN) önerileri doğrultusunda konulmaktadır. Dernek 2012 yılında gözden geçirilmiş yeni tanı kılavuzunu yayınlamıştır. Yeni kılavuzun 1999 yılında yayınlanmış mevcut kılavuzun yerini aldığı, ancak yeni kılavuzun uygulama ve sınavması için zamana ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Bu kılavuzda ÇH tanısı için basit bir puanlama siste-

mi önerilmekle birlikte, bu tür puanlama sistemlerinin rutin klinik uygulamaya geçmesi için ileriye dönük (prospektif) çalışmaların yapılması gerekli olduğu vurgulanmıştır. Puanlama sisteminin temel amacı tanısal bulguların değerlendirilmesine katkıda bulunmak ve yeterince değerlendirilmemiş ya da sınırda kalan olguların yanlış tanı almasının önüne geçmektir. Puanlama sistemine göre ÇH tanısı konulması için toplam 4 puan gereklidir (Tablo II) (13).

Tipik ve atipik bulguları ÇH'yi düşündüren olgularda tanı için ilk aşamada serolojik testler yapılmalıdır. Serolojik testler tarama amaçlı kullanılan en değerli yöntemlerdir. Bu testlerle besinlerde-

Tablo I: Çölyak hastalığına eşlik eden hastalıklar ve sendromların sıklığı.

	Sıklık (%)
Otoimmün hastalıklar	
Tip 1 DM	4.5-7.4
Otoimmün hepatit	12-13
Otoimmün tiroidit	7
Sjögren sendromu	4-12
Addison hastalığı	5
Selektif IgA eksikliği	2-8
Genetik sendromlar	
Down sendromu	3.2-10.3
Turner sendromu	6.4
Williams sendromu	9.5

Tablo II: Çölyak hastalığı tanısında ESPGHAN' nın önerdiği basit puanlama sistemi.

	Puanlar
Belirtiler	
Malabsorpsiyon sendromu	2
ÇH ile ilgili diğer belirtiler ya da Tip 1 DM ya da 1. derece yakınlarında ÇH varlığı	1
Belirtisiz	0
Serum antikorları	
EMA pozitifliği ve/veya anti-dTG antikorların normalin üst sınırından 10 kat yüksek olması	2
Anti- dTG antikorların düşük pozitifliği veya izole anti-DGP pozitifliği	1
Serolojik testler yapılmamış	0
Serolojik testler yapılmış ancak tüm ÇH'ye özgü antikorlar negatif	-1
HLA	
Tam HLA-DQ2 (cis ya da trans) veya HLA DQ8 heterodimerlerinin pozitifliği	2
HLA yapılmamış ya da %50 HLA DQ2 pozitifliği (sadece HLA-DQR1-0202)	1
HLA DQ2 ve HLA DQ8 negatifliği	0
Histoloji	
Marsh 3b ya da 3c (subtotal villus atrofi, düz mukoza)	2
Marsh 2 ya da 3a (villus boyu/ kript derinliği oranında orta derecede azalma) ya da Marsh 0-1 ve bağırsak dokusunda dTG antikorların pozitifliği	1
Marsh 0-1 ya da biyopsi yapılmamış	0

Anti-dTG: Anti-doku transglutaminaz, **Anti-GDP:** Anti-deamide gladin peptid.

ki proteinlere ve bağırsak mukozasındaki yapısal proteinlere (endomisyum, retikülin, transglutaminaz) karşı oluşmuş antikorlar aranmaktadır. Yanlış negatiflikleri engellemek için ÇH taraması sadece gluten içeren diyet altında yapılmalıdır. Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testler Tablo III'de verilmiştir. Bu testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü bir çok çalışmada belirlenmiştir (Tablo IV). Standardizasyon belirleme çalışmalarında EMA ve anti-dTG IgA tipi antikorlarının antigliadin (AGA) IgA ve IgG antikorlara karşı üstün olduğu gösterilmiştir (20). Günümüzde antigliadin antikorların ÇH tanısında kullanılması artık önerilmektedir.

Çölyak hastalığı tanısında en duyarlı olan test immünofloresan yöntemi ile bakılan EMA testidir (21). Ancak uygulanmasının daha zor, maliyetinin daha yüksek olması ve özel eğitimli laboratuvar elemanlarına gereksinim duyulması nedeniyle çok gerekli olmayınca tercih edilmemektedir. Anti-dTG antikorları ELISA, immüno-kromatografi yöntemi gibi farklı yöntemlerle çok hızlı ve kolay sonuç vermesi, ucuz olması ve güvenilirliğinin yüksek olması nedeniyle taramada veya şüpheli olguların saptanmasında kullanılması önerilen ilk testtir (13). Testin titresi villüs atrofinin şiddeti ile korelasyon gösterir. Yüksek, özellikle normalin 10 katını aşan anti-dTG antikor düzeyinin villöz atrofiyi düşük ya da sınır değerlerden daha iyi gösterdiği saptanmıştır (22-24).

Gerek EMA gerek anti-dTG IgA yapısındaki antikorların 2 yaş altındaki çocuklarda güvenilirliği düşüktür ve yalancı negatif sonuç alma olasılığı yüksektir. İki yaş altındaki hasta grubunda anti-deamide gliadin peptid (DGP) antikorların tanısallık değeri anti-dTG ve EMA'ya göre daha iyidir (25). Bu nedenle anti-DGP antikorlarının diğer ÇH özgün antikorları negatif ancak ÇH açısından ciddi şüpheli duyulan 2 yaş altındaki çocuklarda ek tetkik olarak kullanılabilmesi önerilmektedir (13).

Tanısal testlerin seçimi ve değerlendirilmesi aşamasında IgA eksikliği de akılda tutulmalıdır. Serum total IgA düzeylerine

bakılarak IgA eksikliğinin dışlanması gereklidir. Immünglobulin A eksikliğinde (serum Ig A düzeyi <0.2 g/L) özellikle Ig G sınıfı antikorların bakılması tercih edilmelidir (26). IgA eksikliği olmayan bir bireyde IgA sınıfı ÇH antikorları negatif ise belirtilere ÇH'nin yol açma olasılığı düşüktür ve 2 yaş altı çocuk, sınırlı gluten alımı, ağır belirtiler, ailevi yatkınlık, risk arttıran durum varlığı, immünsüpresif ilaç kullanımı gibi özel bir durum yoksa ileri tetkik gerekli değildir. Çölyak antikorları negatif, ancak klinik bulgular kuvvetli bir şekilde ÇH'yi düşündürüyorsa, ince bağırsak biyopsisi ve HLA-DQ taraması yapılması önerilmektedir. Histolojik inceleme bulguları ÇH ile uyumlu ancak HLA-DQ2/DQ8 heterodimerlerinin negatif ise ÇH tanısı uzak bir olasılıktır ve diğer olası tanıları düşünmek gereklidir (13).

Çölyak hastalığı tanısında doku gruplarının tanısallık yeri giderek önem kazanmaktadır. HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 ÇH için düşük özgüllüğe (ortalama 54%) sahip olup, ÇH için öngörü değeri düşüktür. Ancak yapılan çalışmalarda ÇH'inde HLA DQ2 ve DQ8'in duyarlılığının yüksek olduğu (ortalama %96.2), her iki allel açısından negatif olan bireyin ÇH olma olasılığının son derece düşük olduğu gösterilmiştir (27,28). Bu nedenle HLA-DQ tiplendirmesinin esas kullanım alanı ÇH'nin dışlanmasıdır. Doku tiplendirmesi ÇH'nin dışlanması ya da tanıdan uzaklaşması için faydalı bir yöntem olarak kabul edilmektedir. HLA tiplendirmesi kuvvetli klinik şüpheli durumda, serolojik testleri negatif veya ince barsak biyopsisinde hafif infiltratif değişiklikler gösteren bireylerde ya da ÇH için risk taşıyan hasta gruplarında serolojik izlem gerekliliğini belirlemek amacıyla kullanılmalıdır. Negatif sonuçlar bu olgularda ÇH olasılığının düşük olduğunu, dolayısı ile ÇH antikor izleminin gerekli olmadığını gösterir. Doku tiplerine bakılması gereken bir diğer hasta grubu ise ince barsak biyopsisi yapılmadan, normalin 10 katı yüksek pozitif antikor düzeyi ile ÇH tanısı konulacak hasta grubudur. Bu hastalarda tanıyı güçlendirmek için HLA-DQ2/HLADQ8 tiplendirmesi yapılması önerilmektedir (13).

Tablo III: Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testler.

Serolojik testler	Yöntem
Antigliadin Antikor (AGA) IgA/IgG	ELISA
Anti Endomisyum Antikor (EMA) IgA/IgG	IFA, ELISA
Antiretikülin Antikor (ARA) IgA/IgG	IFA
Doku Transglutaminaz Antikor (dTG) IgA/IgG	ELISA, İKY
Deamide gliadin peptid (DGP) antikor IgA, IgG	ELISA

ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay, **IFA:** Immuno Fluorescence Assay, **İKY:** Immuno Kromatografik Yöntem.

Tablo IV: Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testlerinin güvenilirliği.

ÇH antikorları	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
AGA IgG	75-100	42-98
AGA IgA	53-100	65-100
EMA IgA	75-98	96-100
dTG IgA	98.5	98
DGP IgA	97	93

Çölyak hastalığı tanısında altın standart yöntem ise ince bağırsak biyopsisidir. Günümüzde pozitif seroloji varsa ya da serolojik testler negatif, ancak kuvvetli klinik şüphe varsa ince bağırsak biyopsi yapılması önerilmektedir (13). Biyopsi hasta gluten içeren diyet alırken yapılmalıdır. Yamalı tutulum olabileceğinden bulbus ve distal duodenumdan çoklu örnek alınmalıdır. Çölyak hastalığında görülen biyopsi bulguları ÇH'yi destekler, ancak patogonomonik değildir. Çölyak hastalığında görülen tipik biyopsi bulguları intraepitelyal lenfosit artışı, kript hiperplazisi ve "düz mukoza" olarak tanımlanan total villus atrofisidir (29). Bu bulgular ÇH için patognomonik değildir, otoimmün enteropati, inek sütü alerjisi, rota virüs enfeksiyonu ve giardiaziste de görülebilir (29). Histopatolojik tanı için Marsh kriterleri esas alınmakla birlikte bazı değişikliklerin yapılması önerilmektedir ve modifiye tanı kriterleri söz konusudur (30,31). Marsh sınıflamasına göre Marsh I lenfositik enterit olarak adlandırılır ve intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir, her 100 enterosite karşın >30 lenfosit varlığı ile belirlenir. Villüs boyları henüz kısalmamıştır. Marsh II'de lenfositik enteritle birlikte kript hiperplazisi vardır. Villüsler hafif kısalmış ve küntleşmiştir. Kriptler bu kaybı kompanze etmek için hipertrofiye uğramıştır. Marsh IIIa parsiyel villöz atrofi, Mars -IIIb subtotal villöz atrofi ve Marsh IIIc total villöz atrofi ile karakterizedir. Tüm bu bulgulara lamina propriada lenfosit, plazma hücresi, goblet hücre kaybı ve enterositlerde mitotik aktivitenin artışı gibi bulgular da eşlik eder (30).

Günümüzde biyopsi yapılmadan ÇH tanısı konulması halen tartışmalıdır. Belirgin klinik bulguları olan ve yüksek titrede (10 kattan yüksek) anti-dTG IgA pozitifliği olan hastalarda, EMA pozitifliği ve HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 heterodimer pozitifliği durumunda, aile ile tartışılarak biyopsi yapılmadan tanı konulabileceği ESPGHAN'ın son kılavuzunda belirtilmektedir. Ancak anti-dTG antikorları düşük titrede pozitif ve EMA testi negatif hastalarda ince barsak biyopsisi yapılması mutlaka gereklidir. Biyopsisiz tanı konulan hastalarda izlemde belirtilerde belirgin gerileme ve ÇH antikorlarında normalleşme dikkate alınmalıdır (13).

Çölyak Hastalığı tanısı almış bireylerde glutensiz diyet altında yeniden histolojik inceleme yapılması gereksizdir. Yakınmaların gerilemesi ve/veya ÇH ilişkili antikorların normalleşmesi tanı için yeterlidir (13).

Gluten yüklemesi (gluten challenge) ÇH tanısı koymak için çoğu olguda gerekli değildir, ancak tanının şüpheli olduğu kimi durumlarda uygulanabilir. İki yaş altındaki çocuklarda negatif seroloji ile tanı almış hastalar dışında gluten yüklemesi testi yapılması gerekli değildir. Gluten uyarısı 5 yaş altında ve pubertal büyüme sırasında yapılmamalıdır. Gluten yüklemesi sırasında diyetle yeterince gluten alındığından emin olunmalıdır. Çölyak hastalığına özgü antikorlar yüklemeye süresince izlenmelidir. Çölyak hastalığına özgü antikorlarında pozitifleşme ve /veya histolojik relaps görülürse hastaya ÇH tanısı konulur. Pozitif seroloji/belirtilerin yokluğunda, 2 yıl sonunda yüklemeye sonlanmış sayılır, ancak relaps ilerleyen zamanda da görülebildiğinden takibe devam edilmelidir (13).

Tanı koyma süresinde hastalığa özgü yukarıda anlatılan tetkiklerin yanı sıra hematolojik, biyokimyasal, radyolojik ve laboratuvar incelemeler de yapılır.

ÇÖLYAK HASTALIĞININ AYRICI TANISI

İnek sütü protein intoleransı, giardiazis, inflamatuvar bağırsak hastalığı, eozinofilik gastroenterit, immün yetmezlik durumlar, bakteriyel aşırı çoğalma başta olmak üzere diğer malabsorpsiyon sendromları ve etiyojisi kesin olarak bilinmeyen daha pek çok durumda ayırıcı tanıda ÇH olasılığı düşünülmelidir (32).

ÇÖLYAK HASTALIĞININ TEDAVİSİ

Tedavi ömür boyu sürecek glutensiz diyetdir. Glutensiz diyetle sıkı bir şekilde uyulması hastalığın prognozu açısından önemlidir. Çölyak hastalarının buğday, arpa, çavdar ve yulaf içeren ürünleri tüketmemesi gereklidir. Toksik prolamın düzeyi en düşük olan yulafın diyetle sokulması konusunda çalışmalar olmakla beraber bu konuda henüz kesin bir fikir birliği yoktur (19).

Glutensiz diyetteki ana tahıl grubunu gluten ve diğer toksik prolamınları içermeyen pirinç ve mısır oluşturur. Tanı alan hastalarda glutensiz diyetin yanısıra eksikliği saptanan vitamin ve diğer besin öğeleri destekleyici tedavi olarak eklenir. Bağırsak epitelinin hasarına bağlı gelişen sekonder disakkaridaz eksikliği için bağırsak mukozası düzelene kadar ilk haftalarda süt, süt ürünleri, meyve ve meyve sularından kaçınılmalıdır (32).

Glutensiz diyet başlandıktan sonra 1-2 haftada klinik bulgular düzelmeye başlarken, mukozal histolojinin düzelmesi 6 ayı bulur. Tanıda pozitif olan özgün antikorlar gluten kesildikten sonra 6 ay-1 yıl arasında negatifleşirler (2).

Glutensiz diyetle uyum oranı, değerlendirme yöntemine ve tanımına bağlı olarak çeşitli çalışmalarda % 42-91 olarak bildirilmiştir (33).

ÇÖLYAK HASTALIĞININ KOMPLİKASYONLARI

Uzun süre tanı almayan veya glutensiz diyetle uymayan hastalarda görülen en önemli komplikasyonlar otoimmün hastalıklar, osteoporoz ve T hücreli lenfoma gibi malignitelerin ortaya çıkmasıdır. Komplikasyonlar tipik olarak yıllar sonra genellikle erişkin yaşlarda ortaya çıkar. Çölyak hastalarında intestinal lenfomanın yanı sıra gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde adenokarsinom gelişme riski de artmıştır (34).

ÇÖLYAK HASTALIĞININ PROGNOZU

Glutensiz diyetle uyum gösteren hastalarda prognoz oldukça iyidir. Yaşam kalitesi diyetle uyum gösteren hastalarda sağlıklı

kişilerden farklı değilken, diyetle uyum göstermeyen hastalarda düşüktür (35).

ÇÖLYAK HASTALIĞININ UZUN DÖNEM İZLEMİ

ÇH tanısı alan çocukların düzenli aralıklarla takibi ve glutensiz diyetle uyumlarının sorgulanması önerilmektedir. Besin eksiklikleri açısından tanıdan 6 ay sonra hastanın yeniden tetkik edilmesi, daha sonra yıllık izlenmesi önerilmektedir (36). Tanı anında kemik mineral dansitesi düşük saptanan hastaların aralıklı olarak izlemi önerilmektedir (37). 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 bildirilmiştir (38).

KAYNAKLAR

- Trancone R, Jabri B. Celiac disease and gluten sensitivity. *J Intern Med* 2011;269:582-90.
- Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Int Rev Immunol* 2011; 30: 219-31.
- 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. *Türk Gastroenterol* 2008; 19: 14-21.
- Dalgıç B, Sarı S, Baştürk A, Ensari A, Eğritaş Ö, Bükülmez A, Barış Z. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1512-7.
- Moore JK, West SR, Robins G. Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27:112-8.
- Dewar D, Pereira SP, Ciclitira PJ. The pathogenesis of celiac disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 17-24.
- Akobeng AK, Heller FR. Assessing the population impact of low rates of breast feeding on asthma, celiac disease and obesity. *Arch Dis Child* 2007; 92: 583-5.
- Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in celiac disease. *Lancet* 2003; 362: 30-7.
- Margaritte-Jeannin P, Babron MC, Bourgey M, Louka AS, Clot F, Percopo S, Coto I, et al. HLA-DQ relative risks for celiac disease in European populations: A study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease. *Tissue Antigens* 2004; 63: 562-7.
- Salvati VM, Mac Donald TT, Vecchio Bianco G Del. Enhanced expression of interferon regulatory factor-1 in the mucosa of children with celiac disease. *Pediatr Res* 2008; 54: 312-8.
- Ravikumara M, Tuthill DP, Jenkins HR. Clinical presentation of coeliac disease. *Arch Dis Child* 2006; 91: 969-71.
- Lindfors K, Koskinen O, Kaukinen K. An update on the diagnosis of celiac disease. *Int Rev Immunol* 2011; 30: 185-96.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, 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.
- Fasono A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636-51.
- Tasco A, Salavati VM, Aricchio R, Maglio M, Borrelli M, Cruzzo A, et al. Natural history of potential celiac disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 320-5.
- Holmes GK. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child* 2002;87:495-8.
- Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, De Silvestri A, Asti M, Badulli C, Autelli M, et al. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. *J Pediatr* 2001;39: 738-40.
- Book L, Hart A, Black J, Feolo M, Zone J, Neuhausen SL. Prevalence and clinical characteristics of celiac disease in Down syndrome in a US study. *Am J Med Genet* 2001; 98: 70-4.
- Kaukinen K, Lindfors K, Collin P, Koskinen O, Maki M. Coeliac disease diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 1205-16.
- Polanco I. Celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 283-7.
- Hill ID, Dirks MH, Liptak GS. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 1-19.
- Dahlbom I, Korponay-Szabo IR, Kovacs JB, Szalai Z, Mäki M, Hansson T. Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:140-6.
- Hill PG, Holmes GK. Coeliac disease: A biopsy is not always necessary for diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:572-5.
- Vivas S, Ruiz de Morales JG, Riestra S, Arias L, Fuentes D, Alvarez N, et al. Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. *World J Gastroenterol* 2009;15:4775-80.
- Barbato M, Maiella G, Di Camillo C, Guida S, Valitutti F, Lastrucci G, et al. The anti-deamidated gliadin peptide antibodies unmask celiac disease in small children with chronic diarrhoea. *Dig Liver Dis* 2011;436:465-9.
- Kurppa K, Collin P, Lindfors K, Maki M, Kaukinen K. Spontaneous negative seroconversion of endomysial antibodies does not exclude subsequent celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 576-9.
- Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1_05-DQB1_02 (DQ2) heterodimer: Results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 2003;64:469-77.
- Vidales MC, Zubillaga P, Zubillaga I, Alfonso-Sánchez MA. Allele and haplotype frequencies for HLA class II (DQA1 and DQB1) loci in patients with celiac disease from Spain. *Hum Immunol* 2004;65:352-8.
- Ensari A. Gluten sensitive enteropathy: Controversies in diagnosis and classification. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 826-36.

30. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U, Gruppo Italiano Patologi Apparato Digerente (GIPAD), Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia Diagnostica/International Academy of Pathology, Italian division (SIAPEC/IAP). Coeliac disease: The histology report. *Dig Liver Dis* 2011; 43: S385-95.
31. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: Time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185-94.
32. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 375: 1731-43.
33. Fric P, Gabrovská, Nevořal J. Celiac disease, gluten-free diet, and oats. *Nutr Rev* 2011; 69: 107-15.
34. Catassi C, Bearzi I, Hólems GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology* 2005; 128: S79-86.
35. Wegner G, Berger G, Sinnreich U, Grylli V, Schober E, Huber WD, et al. Quality of life in adolescents with treated celiac disease: Influence of compliance and age at diagnosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47(5):555-61.
36. Haines ML, Anderson PR, Gibson PR. The evidence base for long term management of celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28:1024-66.
37. Jatla M, Zemel BS, Bierly P, Verma R. Bone mineral content deficits of the spine and whole body in children at time of diagnosis with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 175-80.
38. Moore JK, West SR, Robins G. Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 112-8.