

Çölyak Hastalığı

Coeliac Disease

Öz

Çölyak hastalığı genetik yatkınlığı olan bireylerde tahıllarda bulunan bir protein olan gliadine karşı immünolojik olarak gelişen inflamatuvar yanıt sonucu intestinal villuslarda hasar ve klinik olarak malabsorpsiyona neden olan kronik otoimmün bir hastalıktır. Ülkemizde çölyak hastalığı seroprevalansı 1:94, biyopsi ile tanı konulan hasta prevalansı ise 1:212'den yüksektir. Çölyak hastalığı klasik olarak kronik ishal, batın distansiyonu ve büyüme geriliği ile seyreden tipik malabsorpsiyon sendromu bulguları ile ortaya çıkabilir; ancak son yıllarda bu klasik tablodan çok, gastrointestinal sistem dışı semptomlarla ortaya çıkan atipik form daha sık görülmektedir. Malabsorpsiyonu düşündürülen semptom ve bulguları olan hastalarda ilk basamakta hastalığa spesifik serolojik testler istenerek tarama yapılır. Çölyak hastalığında kesin tanı endoskopik olarak alınan duodenal biyopsilerin histopatolojik olarak incelemesiyle konulabilir. Günümüzde çölyak hastalığının tedavisi ömür boyu glutensiz diyetdir. Diyet tedavisi kısa sürede klinik bulgularda, uzun dönemde ise histopatolojik bulgularda düzelmeyi sağladığı gibi, çölyak hastalarında daha sık görülen intestinal lenfoma ve adenokarsinoma riskini de azaltmaktadır.

Abstract

Celiac disease, an autoimmune enteropathy that primarily affects the small intestine in genetically predisposed individuals, and caused by ingestion of dietary gluten which is found in grain products. The inflammatory response leads to intestinal villi damage and malabsorption. Prevalence of celiac disease is increasing worldwide. In our country seroprevalence of celiac disease is 1:94 and biopsy-proved disease prevalence is over 1:212. Celiac disease present itself as a malabsorption syndrome and failure to thrive but in recent years, milder or atypical symptoms such as chronic abdominal pain, short stature, delayed puberty or unexplained elevation of transaminase enzymes might be the presenting symptoms. In children with signs and symptoms of malabsorption or with symptoms suspicious of celiac, celiac specific serologic tests should be followed by endoscopically obtained duodenal biopsies. Lifelong gluten free diet is the only known effective treatment. Exclusion of gluten from the diet leads to histological and clinical remission and prevents the development of long term complications such as intestinal lymphoma and adenocarcinoma.

Uzm. Dr. Bilge Şahin AKKELLE,
Prof. Dr. Deniz ERTEM
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji
ve Beslenme Bilim Dalı

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**

Prof. Dr. Deniz ERTEM
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji
ve Beslenme Bilim Dalı, Pendik
İstanbul.

Tel/phone: +90 216 625 45 45
mail: denizertem@marmara.edu.tr

Anahtar Kelimeler:

Çölyak hastalığı, gluten, çocuk.

Keywords:

Celiac disease, gluten,
children.

Geliş Tarihi - Received
03/12/2016
Kabul Tarihi - Accepted
02/01/2017

Giriş ve Epidemiyoloji

Çölyak hastalığı genetik yatkınlığı olan bireylerde gluten içeren yiyeceklerin alımı ile tetiklenen bir otoimmün enteropatidir (1). Karın ağrısı, ishal ve büyüme gelişme geriliği olarak bilinen klasik semptom triadı ile hastalık kronik malabsorpsiyonun en sık nedenlerinden biridir. Tarihte ilk defa Samuel Gee tarafından 1888 yılında tanımlanmış olan bu hastalık daha sıklıkla çocuk yaş grubunda bulgu veren ve tedavide glutensiz diyetin yaşam boyu devam etmesi gereken bir hastalıktır. Erken epidemiyolojik çalışmalar hastalığın daha çok Avrupa ve Kuzey Amerika'da ve beyaz ırkta yaygın olduğuna işaret ederken, son zamanlarda coğrafi farklılıklar olsa da, hastalığın tüm dünyada sıklığının arttığını göstermektedir (2). Tarihsel gelişim sürecinde insanoğlunun et, sebze ve meyve ile beslenmekteyken buğday ile tanışması, geliştirilen buğday tarımı ve göç akımları hastalığın dünya genelinde yaygınlaşmasına sebep olmuştur. Normal popülasyonda hastalığın sıklığı Kuzey Amerika'da 1/100-1/200, Güney Amerika'da 1/67-1/681, Avrupa ülkelerinde 1/88-1/262, Afrika ülkelerinde 1/18-1/355, Orta Doğuda 1/87-1/166, Hindistan'da 1/100-1/310, Avustralya'da 1/87-1/251 olarak bildirilmektedir (3). Günümüzde tanısal olanakların yaygınlaşması sonucu çölyak hastalığı tanısı daha sıklıkla konulmakla birlikte, henüz tanı almamış olan hastaların çölyak buzdacağının büyük bir kısmını oluşturduğu ve her tanı konulan çölyak hastasına karşılık iki tanı almamış hastanın bulunduğu düşünülmektedir (4). Türkiye'de 2006-2008 yılları arasında, 6-17 yaş 20,190 sağlıklı okul çocuğunda yapılan taramada çölyak seropozitifliği 1:94, biyopsi ile tanı konulan çölyak hasta sıklığı ise 1:212 olarak tespit edilmiştir (5). Ancak bu çalışmada seropozitif saptanan çocukların ancak %50'sine endoskopi yapılabildiği dikkate alındığında, ülkemizde gerçek çölyak hastalığı sıklığının 1:212'den yüksek olduğu ön görülebilir.

Türkiye'de pediatrik yaş grubunda çölyak seroprevalansı 1/94, çölyak hastalığı sıklığı ise 1/212'dir (5).

Çölyak hastalığı için genel topluma oranla daha yüksek risk taşıyan gruplar bulunmaktadır. Aile bireylerinden birinde (ebeveyn veya kardeş, yani birinci derece akrabalarda) biyopsi ile kanıtlanmış Çölyak hastalığının bulunması önemli bir risk faktörüdür ve normal popülasyona göre riski 10 kattan fazla artırır (Tablo 1). Ailesinde birden fazla çölyak hastası olanların birinci derece akrabalarındaki prevalans %17.2-% 21.3 arasında bildirilmek-

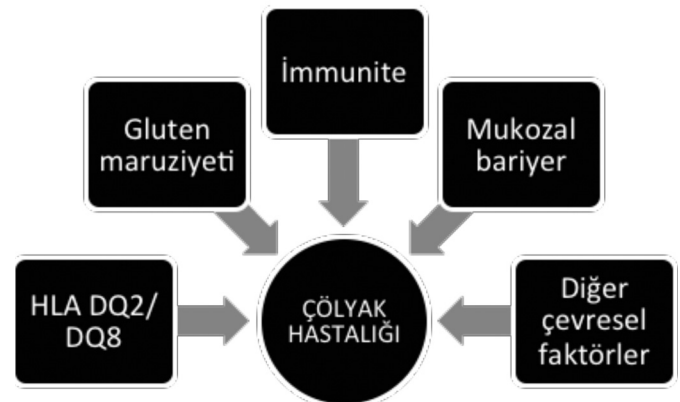
tedir (6,7). Bazı otoimmün hastalıklarda da (tip 1 DM ve otoimmün tiroidit) risk artmıştır. Tip1 DM olan çocuklarda çölyak hastalığı sıklığı %3-12 arasında bildirilmektedir (8). Ayrıca Down, Turner ve Williams sendromu gibi kromozomal bozukluklarda da sıklığın arttığı bildirilmektedir. En sık görülen primer immün yetersizlik olan selektif IgA eksikliği çölyak hastalarında 10-20 kat daha sık görülmektedir (8). Selektif IgA eksikliği olan çölyak hastalarında IgA dayalı serolojik testlerin yanlış negatif sonuç vereceği unutulmamalıdır.

Tablo 1. Çölyak hastalığı açısından yüksek risk grupları.

Risk Grupları	Sıklık
Birinci derece akrabalar	%10-20
Otoimmün hastalıklar:	
• Tip 1 DM	%3-12
• Otoimmün tiroid hastalıkları	%3
• Otoimmün karaciğer hastalıkları	%13.5
Kromozomal bozukluklar:	
• Down Sendromu	%5.5
• Turner Sendromu	%6.5
• Williams Sendromu	%9.5
Selektif IgA eksikliği	%3

Patogenez

Çölyak hastalığı buğday, arpa, çavdar, yulaf gibi tahıllarda bulunan prolin aminoasiti açısından zengin bir depo proteini (prolamin) olan glutenin gliadin komponentine karşı genetik yatkınlığı bulunan bireylerde gelişen otoantikorların gastrointestinal mukozada oluşturduğunu immünolojik hasar (intestinal villuslarda inflamasyon ve atrofi) ile karakterize bir hastalıktır. Çölyak hastalığının gelişmesinde immünolojik, genetik ve çevresel faktörler birlikte rol oynar (Şekil 1).



Şekil 1. Çölyak Hastalığı gelişimde etkili olan faktörler.

Hastalığın majör tetikleyici faktörü olan gluten buğdaydaki temel protein fraksiyonudur (%90) ve gliadin ve gluteninden oluşur. Gliadin gastrointestinal sistemdeki proteolitik enzimlere karşı dirençli, doku transglutaminaz enzimiyle deamidasyona uygun bir proteindir (9). Gliadin peptidlerinin doku transglutaminaz enzimiyle deamidasyonu, gliadinin HLA DQ2 yüzey belirteci taşıyan aktive makrofajlara (antijen sunan hücreler) bağlanmasını kolaylaştırarak, T hücrelerinin aktivasyonu ve inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına neden olur. İnce bağırsak mukoza ve submukozasında meydana gelen kronik inflamasyon, intestinal villuslarda destrüksiyona neden olarak, emilim yüzeyinin azalmasına ve sindirim enzimlerinin yetersizliğine yol açarak klasik malabsorpsiyon semptomlarına sebep olur (10,11).

Hastalığın gelişiminde rol oynayan beslenme faktörleri incelendiğinde, çölyak otoantikörlerinin katı gıda olarak tahılların beslenmeye erken eklendiği (yaşamın ilk 3 ayında) ve daha geç eklendiği gruplar arasında da farklılık gösterdiği saptanmıştır (12).

İntestinal epitel çölyak hastalığı patogenezinde kritik bir rol oynamaktadır. Mukozal bütünlüğün bozulmasıyla gliadinin transselüler ve paraselüler yollarla epitelin bazal yüzeyine geçişi ve immün sistemin aktivasyonu kolaylaşır (13).

Hastalığın genetik komponenti monozigotik ikizler üzerinde yapılan çalışmalardan yola çıkılarak ortaya konmuştur (14). Çölyak hastalarının %95'den fazlasının HLA DQ2 ve/veya HLA DQ8 doku gruplarından en az birini taşıdığı bilinmektedir (15), ancak bu HLA doku gruplarını taşıyor olmak hastalığın oluşumu için tek başına yeterli değildir (Tablo 2).

Tablo 2. Çölyak hastalığı gelişimine katkıda bulunan faktörler (16).

Faktörler	Mekanizma
Gluten	T hücre cevabı oluşturması Sitokin üretimini artırma, intestinal hasarı indüklemeye
Glutene maruziyet zamanı	Erken çocuklukta intestinal bağışıklığın zayıf olması
HLA DQ2/HLA DQ8	Gluten prezantasyonu
MYO9Bo	Bağırsakta artmış permeabilite
Pro otoimmün genetik altyapı	TH1/TH2 dengesinin TH1 lehine kayması
Viral enfeksiyonlar	Aktif tolerans gelişmesinde defekt olması IFN üretimi
Doku hasarı	TTG miktarında artma
Emzirmenin erken sonlandırılması	Enfeksiyonlara karşı korunmada zayıflık
Cinsiyet	Hormon ilişkili pro-otoimmün durum

Klinik

Çölyak hastalığı en sık erken çocukluk döneminde besin, vitamin ve eser elementlerin malabsorpsiyonuna ait yakınma ve klinik bulgulara neden olan bir hastalıktır. Erişkin yaş grubunda kadın cinsiyette iki kat fazla görülmesine karşın pediatrik popülasyonda cinsiyet farklılığı yoktur. Bir malabsorpsiyon sendromu olan hastalık kronik, intermittan veya persistan ishal, kronik karın ağrısı, karın şişliği, halsizlik, solukluk, anemi, kilo kaybı, büyüme geriliği, boy kısalığı, iştahsızlık bazen de kabızlık gibi gastrointestinal sistemi ilgilendiren semptomlara yol açabilir. Son yıllarda hastalığın kliniğinde değişiklik olduğu, ciddi malabsorpsiyon semptomlarından çok kronik açıklanamayan karın ağrısı, dispepsi, şişkinlik gibi hafif semptomların yanı sıra açıklanamayan transaminaz yüksekliği, açıklanamayan kemik kırıkları, gecikmiş puberte, püstüler cilt lezyonları gibi gastrointestinal sistem dışı semptomlarla ortaya çıktığı gözlemlenmektedir. Son yıllarda yeni tanı alan hastaların %50'sinin gastrointestinal semptomlar ile başvurmadığı görülmektedir (17,18). Ancak bunun gerçek bir klinik değişkenlik mi, yoksa hastalıkla ilgili farkındalığın artması sonucu mu olduğu net değildir. Dermatitis herpetiformis, gecikmiş puberte, amenore, tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, rekürren aftöz stomatit, kolay kemik kırıkları, osteopeni, osteoporoz, açıklanamayan karaciğer fonksiyon bozukluğu, dişlerde mine kusurları ve nöropsikiyatrik problemler gibi geniş bir yelpazede ekstraintestinal bulgular çölyak hastalığını akla getirmelidir (19) (Tablo 3).

Çölyak hastalığı klinik fenotipe göre,

- Klasik çölyak hastalığı
- GİS dışı çölyak hastalığı
- Sessiz/subklinik çölyak hastalığı
- Potansiyel çölyak hastalığı
- Latent çölyak hastalığı
- Çölyak dışı gluten hassasiyeti başlıklarında sınıflandırılabilir (Tablo 4).

Sessiz/subklinik çölyak hastalığı, serolojik testlerin pozitif olduğu ve intestinal biyopsi bulgularının çölyak hastalığı ile uyumlu olduğu hastalardır ve bu hastalar genellikle risk grubundaki hastaların rutin taranması sırasında tanı alan hastalardır. Diyet tedavisi başladıktan sonra hastaların geriye dönük olarak daha önce fark etmedikleri semptomların düzeldiğini ifade ettiklerinden, bu gruptaki hastaların asemptomatik olarak adlandırılması aslında doğru değildir.

Tablo 3. Çölyak hastalığının olası klinik semptomları.

Tipik Semptomlar	Kronik ishal Büyüme geriliği Abdominal distansiyon	
Atipik Semptomlar	1) Malabsorpsiyona sekonder olanlar: - Anemi - Boy kısalığı - Osteopeni - Hepatik steatoz	2) Malabsorpsiyondan bağımsız olanlar: - Dermatitis herpetiformis - Diş mine kusurları - Ataksi - Alopesi - Primer bilier siroz - Hipertransaminazemi - Rekürren aftöz stomatit - Myastenia gravis - Rekürren perikardit - Psöriasis - Polinöropati - Epilepsi - Vaskülit - Kardiomyopati - Hipo/hipertiroidizm

Tablo 4. Çölyak hastalığının farklı fenotiplerine ait temel özellikler.

Karakteristik özellikler	Klasik	GIS dış	Sessiz / subklinik	Potansiyel
Malabsorbsiyon semptomları (kilo kaybı, steatore, vitamin eksiklikleri vb.)	+	±	-	-
GIS dışı semptomlar (açıklanamayan KC hastalığı, cilt, eklem, nöropsikiyatrik hastalıklar)	±	+	-	-
Çölyak spesifik seroloji (+)	+	+	+	+
Tipik intestinal histopatoloji (villus atrofi)	+	+	+	-
Glutensiz diyet tedavisinden sonra mukozal iyileşme ve semptomlarda düzelme	+	+		

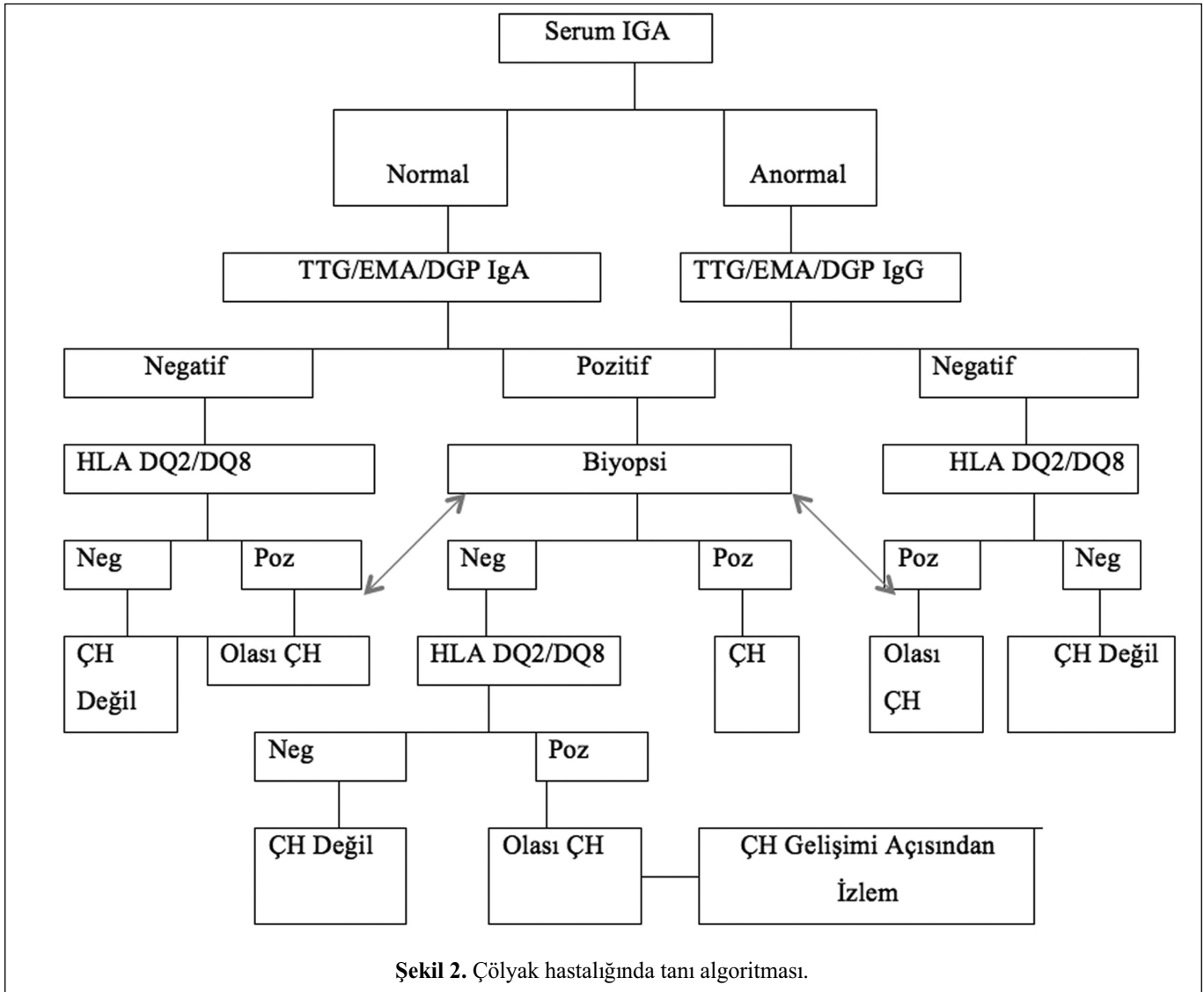
Latent çölyak hastalığı, yaşamın bir döneminde çölyak hastalığına ait gerek serolojik gerekse histopatolojik özellikleri taşıyan hastaların diyet tedavisi alıp düzeldikten sonra diyet tedavisinde yaptıkları kaçaklara / diyet tedavisine uymamalarına rağmen minimal semptomatik veya tamamen asemptomatik olduğu klinik tablodur.

Potansiyel çölyak hastalığı ise serolojik testleri pozitif olduğu halde histopatolojik bulguların tamamen normal olduğu hastalardır ve bunların gluten maruziyetinin devam etmesi durumunda çölyak hastalığını destekleyen histopatolojik bulgular geliştirebileceğinden potansiyel grup olarak adlandırılır (8). Gluten tüketmeye devam eden potansiyel çölyak hastalarının üç yıllık takiplerinde olguların %5-10'unda çölyak ile uyumlu histopatolojik bulguların geliştiği gözlenmiştir (20,21). Bunlar da risk gru-

bunda olup serolojik olarak tarama sırasında tespit edilen hastalardır.

Tanı

Çölyak hastalığını destekleyen klinik bulguları olan hastalarda tanı, çölyak hastalığına özgü serolojik testler ve ince bağırsak biyopsisinde tipik histopatolojik bulguların saptanmasıyla konulabilir (22,23) (Şekil 2). Bu nedenle tanısal testler mutlaka gluten içeren besinler tüketilirken yapılmalıdır. Aksi takdirde yanlış negatif sonuç saptanabilir. Klinik bulgular (tipik veya atipik) çölyak hastalığını düşündüren her hastada mutlaka çölyak hastalığına spesifik serolojik testler istenmelidir. Serolojik testler pozitifse endoskopi yapılarak distal duodenum biyopsilerinin alınarak histopatolojik olarak incelenmesi ge-



Şekil 2. Çölyak hastalığında tanı algoritması.

reklidir. Serolojik testlerin negatif çıktığı olgularda yüksek ihtimalle çölyak hastalığı düşünülüyorsa, malabsorpsiyon ayırıcı tanısı için yine endoskopi yapılması ve duodenal biyopsi alınması gereklidir. Kesin tanı için diğer kriter, glutensiz diyet tedavisi başlandıktan sonra klinik bulgular ve serolojik testlerde düzelme saptanmasıdır (23).

Kimler test edilmelidir?

- Malabsorpsiyonu düşündürülen semptom, bulgu veya laboratuvar kanıtı olan çocuklar,
- Çölyak hastalığı açısından yüksek risk taşıyan bireyler (Tablo 1),
- Başka bir etiyoloji ile açıklanamayan, çölyak hastalığını düşündürecek klinik semptom veya bulguları olan bireylerde (Tablo 3) çölyak hastalığı araştırılmalıdır.

Nasıl test edilmelidir?

Ayırıcı tanıda çölyak hastalığı düşündürülen semptom ve bulguları olanlarda tercih edilecek ilk serolojik test anti-tTG IgA ve IgG olmalıdır. Testin güvenilir sonuç verme-

si için çocuğun gluten içeren ürünleri (pratik olarak günde en az 1 dilim buğday ekmeği) tüketirken yapılması gereklidir. Anti-tTG'nin bakılabiliyorsa EMA IgA ile birlikte değerlendirilmesinin tanısal değeri daha yüksektir. Ancak EMA IgA'nın doğru olan IFA yöntemi ile bakılması durumunda tanısal değeri arttırması mümkündür. Serolojik testlerin pozitif olduğu hastalarda kesin tanı ancak endoskopik olarak alınacak distal duodenum biyopsilerinin histopatolojik olarak incelemesi sonucunda konulabilir.

Özel durumlarda değerlendirme

- Yüksek riskli grupta yer alan ancak asemptomatik bireylerde, anti-tTG IgA değeri, laboratuvarın referans üst limitin 3 kat ve daha üzerinde ise endoskopi yapılarak bağırsak biyopsisi alınmalıdır. Anti-tTG daha düşük değerlerde çıkan hastalarda, bir başka serolojik test (anti-EMA) bakılması önerilir. EMA pozitif çıkarsa hastaya endoskopik biyopsi yapılmalı, negatif çıkarsa hastanın klinik ve serolojik değerlendirmesi bir süre sonra tekrar edilerek karar verilmelidir.

- Serum IgA eksikliği olan bireylerde serolojik değerlendirme IgG tipi antikorlar ile yapılmalıdır.
 - İki yaşından küçük çocuklarda anti-tTG ve anti-EMA antikorları duyarlılığı düşük olduğundan anti-tTG IgA ve DGP IgG birlikte istenerek değerlendirme yapılmalıdır.
 - Endoskopik inceleme yapılmadan serolojik testlere dayanarak glutensiz diyet başlanan çocuklarda anti-tTG ve anti-EMA antikorları pozitif ise hastanın diyeti tam uygulamadığı düşünülerek endoskopik inceleme yapılmalı ve biyopsi alınmalıdır.
- Serolojik testleri negatif olan hastalarda iki yol izlenebilir: Birinci yol glutensiz diyet bozulmadan HLA DQ2 ve DQ8 doku gruplarının bakılmasıdır. Her iki doku grubu da negatif çıkan hastada çölyak hastalığı ekarte edilmiş olur. Her iki doku grubu da pozitif çıkan hastalarda %96-98 çölyak hastalığı tanısı kesinleşmiş olur. Serolojik testleri negatif çıkan hastalarda ikinci yol, glutensiz diyetin en az 1-2 ay bozularak, hastanın semptom açısından takip edilmesidir. Semptom geliştiğinde hemen, asemptomatik seyreden olgularda ise 6 ay sonra serolojik testler tekrarlanmalıdır. Ancak bunun dezavantajı hızlı büyüme döneminde olan çocuklarda glutensiz diyetin bozulmasıyla intestinal mukozada meydana gelen değişikliklerin büyüme üzerine yapacağı olumsuz etkilerdir.
- Biyopsi ile kanıtlanan dermatitis herpetiformis olan hastada daha ileri bir incelemeye gerek kalmadan çölyak hastalığı tanısı konulabilir.

Seroloji

Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testler glutenin bir komponenti olan gliadine ve bağ doku komponentine karşı gelişen antikorlardır. Tüm serolojik testlerde IgA ve IgG otoantikör düzeyleri bakılır. Çölyak hastalarında selektif IgA eksikliği sık görüldüğünden hastalığa özgü serolojik testler istenirken mutlaka serum IgA düzeyinin de bakılması, serum IgA eksikliği olanlarda IgA tipi antikorların negatif çıkacağından IgG tipi antikor sonucu dikkate alınmalıdır (23).

Gliadine karşı gelişen antikorlar anti-gliadin ve anti-deaminated gliadin peptid (DGP) antikorlarıdır. Anti-gliadin antikorları ÇH ile ilişkisi ilk tespit edilen antikordur ancak düşük sensitivite ve spesifitesi nedeniyle günümüzde geliştirilmiş duyarlılığı yüksek testler nedeniyle serolojik taramalarda (özel durumlar dışında) tercih edilen bir test olmaktan çıkmıştır (23).

Bağ dokusu komponentlerine karşı oluşan antikorlar ise anti-doku transglutaminaz (tTG) ve anti-endomisyum

(EMA) antikorlarıdır. Anti endomisyum antikoru (EMA) 30 yıla yakın süredir tanısal test olarak kullanılmaktadır. Doku transglutaminaz antijenine karşı hastada oluşan antikorlar indirekt immünfloresan (IFA) yöntem kullanılarak tespit edilir. Duyarlılığı (%95) ve özgüllüğü (%99) çok yüksek olan bu test, her merkezde bulunmayan bir ekipman ve personel gerektirip, pahalı olması ve zaman gerektiren bir yöntem olması testin belli başlı kısıtlamalarıdır. EMA testinin 1/10 ve üzerinde titrede pozitif saptanması tanıyı destekleyen anlamlı bir bulgudur. Çölyak hastalarında doku transglutaminaz enzimine karşı gelişen otoantikörlerin yeni jenerasyon kantitatif ELISA yöntemi kullanılarak saptanması son 20 yıldır kullanılan, duyarlılığı ve özgüllüğü %98 civarında olan bir tanısal yöntemdir. Anti-tTG IgA antikoru (tTG), EMA testine göre daha basit ve yaygın olarak kullanılan bir yöntemle analiz edildiğinden ucuzdur ve daha yaygın olarak kullanılır. Bu nedenle günümüzde çölyak hastalığının araştırılmasında tercih edilen ilk serolojik test anti-tTG bakılmasıdır. İnsan kaynaklı antijenlerin kullanıldığı son jenerasyon kitlerin kullanıldığı testlerle yüksek titrede (kite özgü tanısal limitin 5 katından fazla titre) antikor saptanan olgularda yanlış pozitif sonuç çok nadirdir. Bu nedenle gerek tarama amacıyla gerekse malabsorpsiyon semptomları olan hastalarda Çölyak hastalığını araştırmak için günümüzde istenmesi gereken ilk test anti-tTG IgA'dır. Selektif IgA eksikliği olan hastalarda ve 2 yaşından küçük çocuklarda testin güvenilirliği azalmaktadır (24). Selektif IgA eksikliğinin çölyak hastalarında genel popülasyona göre daha sık görüldüğü dikkate alınarak, anti-tTG istendiğinde IgA ve IgG antikorlarının birlikte istenmesi daha pratiktir. Çölyak hastalarından elde edilen serumda saptanan gliadine karşı gelişen antikorlar, gliadin molekülü üzerinde kısıtlı sayıda spesifik epitoplara bağlanırken, gliadinin deamidasyonu antijen-antikör bağlanmasını arttıran bir faktördür. Bu nedenle deamide gliadine özgü antikorları test eden kitlerle tanısal kesinliğin arttığı görülmüştür. Son dekatta geliştirilen deamide gliadin peptid (DGP) IgA ve IgG antikorları özellikle 2-3 yaşın altındaki EMA ve tTG antikorlarının tanısal değerinin azaldığı küçük çocuklarda gerek tanısal test olarak gerekse diyet uyumun takibinde başarıyla kullanılmaktadır. DGP antikoru, çocuklarda erken evre (henüz villus atrofi gelişmemiş = Marsh evre 1 ve 2) Çölyak hastalarını yakalamada diğer serolojik testlere göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (25). Tanısal güvenilirliği olan bu çok sayıda serolojik testlerin, Çölyak hastalarının yaklaşık %10'unda negatif olabileceği unutulmamalıdır (Tablo 5).

Tablo 5. Çölyak serolojik testlerinin karşılaştırılması (3,26).

Seroloji	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif Prediktif Değer	Negatif Prediktif Değer
Anti Gliadin IgA	55-100	71-100	0.3-1.0	0.7-1.0
Anti tTG IgA	77-100	91-100	> 0.9	> 0.95
Anti EMA IgA	86-100	98-100	0.98-1.0	0.8-0.95
Anti tTG IgA + Anti EMA IgA	98-100	98-100	> 0.9	> 0.95

Genetik

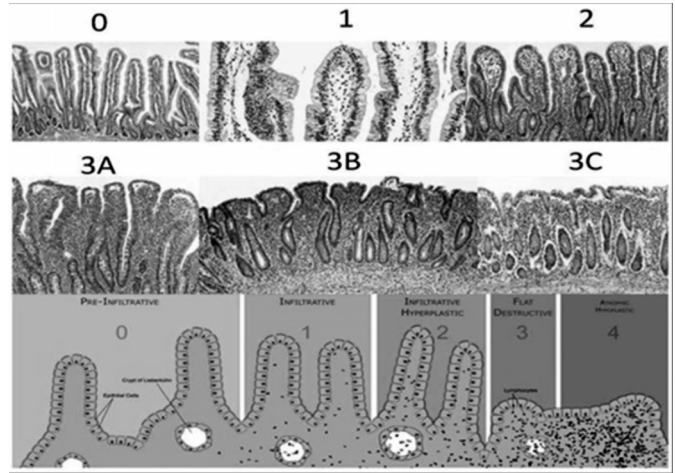
Human lökosit antijeni (HLA) tip 2 haplotipleri olan DQ2 ve DQ8 pozitif antijen sunan hücreler, gliadin epitoplarnı tanıyıp bunları T hücrelerine sunmasıyla başlayan immün yanıtta anahtar rol oynarlar. Çölyak hastalarının hemen hemen tümü HLA DQ2 veya DQ8 doku gruplarından birini taşırlar. Çölyak hastalarının %95'i HLA DQ2 pozitifdir, bu nedenle spesifik HLA heterodimerlerinin negatif olması hastalığın dışlanması açısından yüksek bir güvenilirliğe sahiptir. Ancak tüm toplumlarda bireylerin yaklaşık %25-30'ünün bu genotiplerden birini taşıdığı bilgisi dikkate alındığında, çölyak hastalığının tanısında kullanılan serolojik testlere genetik testlerin (HLA-DQ) eklenmesi tanısal performansı arttırmadığı gibi maliyeti yüksek bu genetik testlerin seçili olgularda istenmesi gerektiği unutulmamalıdır. Tanıyı koymakta zorluk çekilen serolojisi negatif ve/veya histopatolojik bulguların diagnostik olmadığı olgularda tercih edilebilir. HLA-DQ genetik testin kullanılabileceği diğer bir hasta grubu ise biyopsi yapılmadan sadece serolojiye bakarak diyet tedavisi başlanmış olan gelişme çağındaki çocuklarda tanıyı kesinleştirmek için / dışlamak için istenebilir. HLA DQ2'nin tek başına pozitifliği %91, HLA DQ2 ve DQ8'in birlikte pozitif olması %96 sensitiviteye sahiptir.

Histopatoloji

Günümüzde çölyak hastalığının tanısında ince bağırsak biyopsisi hala altın standart olarak kabul edilmektedir. Çölyak hastalığında endoskopik olarak distal duodenumdan alınan biyopsilerde beklenen tipik bulgular: intraepitelial lenfositlerde artış (> 20/100 enterosit), kript hiperplazisi, villuslarda basıklaşma veya silinmedir (villus atrofisi) (26). Çölyak hastalığında gluten maruziyetine bağlı olarak histopatolojik bulgular zaman içinde artarak daha ciddi intestinal hasar meydana geldiğinden, intestinal mukozal lezyonları derecelendiren histopatolojik sınıflamalar (Marsh-Oberhuber sınıflaması) kullanılmaktadır (Tablo 6 ve Şekil 3). Ancak yukarıda sayılan hi-

Tablo 6. Marsh evrelemesi.

Evre	Histolojik Bulgular
0	Normal mukoza
1	İntraepitelial lenfosit artışı (>20 lenfosit/100 enterosit)
2	Kriptlerde proliferasyon / hipertrofi
3	Değişik derecelerde villus atrofisi
3a	Parsiyel villus atrofisi
3b	Subtotal villus atrofisi
3c	Total villus atrofisi



Şekil 3. Çölyak hastalığında Marsh evrelemesine göre histopatolojik bulgular.

stopatolojik bulguların hiç biri çölyak hastalığı için patognomonik değildir. Ülkemiz gibi enfeksiyonların sık görüldüğü toplumlarda kronik giardiasis, çölyak hastalığına benzer şekilde villus atrofisine neden olabilir ve giardia tedavisi ve kontaminasyonun ortadan kalkması ile mukoza tamamen normale döner. Yine ülkemizde akraba evlilikleri siktir ve konjenital bazı immünolojik hastalıklar gastrointestinal sistemde villus atrofisine neden olabilir. Crohn hastalığı, bakteriyel aşırı çoğalma villuslarda inflamasyon ve atrofiye neden olabilecek diğer patolojilerdir. Bu nedenle histopatolojik bulguların serolojik ve klinik bulgularla birlikte değerlendirilmesi, arada kalın olgularda genetik testlerden destek alınması gerekebilir.

Tedavi ve İzlem

Çölyak hastalığında standart tedavi ömür boyu gluten içeren tahıl ürünleri olan buğday, arpa ve çavdar diyetten çıkarılması ve hastalığın prognozu hakkında hastaların bilinçlendirilmesi ve diyetle uyumsuzluk durumunda uzun dönemde meydana gelebilecek komplikasyonlar açısından bilgilendirilmesidir. Hastaların %95'inden fazlasında yulaf zararsız olabilir ancak yulafın işlenmesi sırasında gluten içeren diğer tahıl ürünleri ile %10-15'e varan oranlarda kontaminasyon gösterildiğinde tüketilmesi önerilmez. Gluten içermeyen gıda terimi 2012 yılında 1 kilogram besindeki gluten miktarının 20 mg'dan (< 20 kısım/milyon = 20 ppm) az olması olarak tanımlanmıştır (27). Pratik olarak ifade edilecek olursa, 20 ppm'den az gluten içeren (yani glutensiz) 1 dilim ekmekte (28 gm) en fazla 0.57 miligram gluten olabilir anlamına gelmektedir. Günde 50 mg gibi az miktarda gluten kaçığı yaklaşık 3 ay içinde hastaların intestinal mukozasında hasar yol açacaktır. Bu nedenle diyetle uyumun bir diyetisyen tarafından takibi ve hastaların Çölyak hastalığı dernekleri gibi kuruluşlarla iletişimde olmaları sağlanarak glutensiz diyet konusunda bilinçlenmeleri sağlanmalıdır. Glutensiz beslenme sadece ekmek, makarna, pasta, kek, puding, bisküvi ve börek ile sınırlı kalmayan bir diyet olduğundan yaşam şeklinde düzenlemeler gerektirecektir. Birçok ticari ürünün için kıvam arttırıcı olarak kullanılan ürünler (çorbalar, hazır gıdalar, soslar) gluten içerdiğinden hastaların bilgilendirilmesi ve etiket okuma konusunda uyarılmaları gereklidir. Glutensiz diyet tedavisinde kaçak, semptomların hafif seyrettiği olgularda daha sık görülmektedir. Tedaviye iyi yanıt vermeyen hastalarda ilk düşünülmesi gereken diyetle uyumsuzluk ve gluten içeren besinlerin farkında olmadan tüketilmesidir. Günümüzde farklı markalarla pazarlanan birçok glutensiz ürün marketlerde bulunmaktadır.

Katı bir glutensiz diyet uygulayan hastaların %70'inde semptomlar 2 hafta içinde geriler, klinik (semptomatik) iyileşmeyi sırasıyla serolojik ve histopatolojik remisyon takip eder. Glutensiz diyetle uyum ile düzelen emilim fonksiyonları daha hızlı bir büyümeyi sağlarken, besinlerden alınan vitamin ve eser element büyümeyi yakalamanın sağlanacağı bu dönemde yetersiz kalabilir. Bu nedenle yeni tanı olan çocuk hastalarda bazal değerlendirilmeden sonra ilk 3 ay süresince glutensiz diyet tedavisine demir, folik asit, vitamin D ve vitamin B12 başta olmak üzere vitamin ve mineral desteği verilmelidir.

Bazı adolesanlarda çölyak hastalığının geçeceği gibi yanlış bir düşünce gelişebilmektedir. Bu nedenle ergen-

lik dönemde çölyak hastalarının tekrar uyarılması ve diyetin ömür boyu süreceği konusunda bilgilendirilmesi gerekebilir. Glutensiz diyetle uyumun, semptomların düzelmesi ve yaşa uygun büyüme-gelişmenin sağlanmasına ek olarak, uzun dönemde hastalığa ait morbidite ve mortalite üzerine de önemli etkileri bulunmaktadır. Sıkı bir glutensiz diyet tedavisi uygulamayan hastalarda anemi, vitamin D ve çinko eksikliği, uzun dönemde osteoporoz gibi komplikasyonlar gelişebilir. Diyet tedavisine uymayan hastalar uzun dönemde intestinal lenfoma, B ve T hücreli non-Hodgkin lenfoma, ince bağırsak adenokarsinom açısından genel popülasyona göre artmış risk altındadırlar (28). Üreme çağındaki Çölyak hastalarında diyetle uyumsuzluğun infertilite, spontan abortus, prematüre doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek doğumu riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (29).

Hastalar tedavinin ilk 6 ayında diyet tedavisine yanıt alınana kadar 1-2 ayda bir klinik semptom ve laboratuvar bulgularda düzelme açısından takip edilmeli, diyetle uyum konusunda iş birliği sağlandıktan sonra takip araları açılarak yılda 2-3 kez poliklinik kontrolü çoğu zaman yeterlidir. Hastalarda diyetle uyum sözel olarak sorgulanacağı gibi ilk 6-12 ay glutensiz diyet tedavisinden sonra diyetle uyum serum anti-tTG IgA ve anti-DGP IgA antikor düzeyleri bakılarak değerlendirilmelidir.

Refrakter Çölyak Hastalığı Nedir?

En az 12 ay süren glutensiz diyet tedavisine rağmen süregelen ya da tekrarlayan malabsorpsiyon semptomlarına eşlik eden villöz atrofi durumu refrakter çölyak hastalığı (RÇH) olarak tanımlanır. RÇH tanısını koyabilmek için benzer tabloya neden olabilecek glutensiz diyetle uyumsuzluk ve ince bağırsağı ilgilendiren diğer patolojilerin (otoimmün enteropati, tropikal sprue, CVID vb.) ekarte edilmesi gereklidir. Patogenezi kesin aydınlatılmamış olmakla birlikte gluten maruziyeti ile başlayan immünolojik reaksiyonun otoimmüniteye dönüşmesi, üzerinde en çok durulan hipotezdir. RÇH olgularının %30-50'sinde glutensiz diyetle yanıtı yoktur. Çoğu RÇ hastalarında klinik, histopatolojik bulgular çölyak hastalığına benzer ancak bazı RÇ hastalarında klinik bulgular ciddidir ve çoğunlukla protein kaybettiren enteropatiye neden olan ülseratif jejunit ile ilişkilidir. RÇ hastalarının tedavisinde steroid kullanımı semptomların gerilemesine yardımcı olur ancak histolojik iyileşme üzerine etkisi bulunmamaktadır. İmmün süpresif ilaçlar ise histolojik iyileşmeye kısmen katkıda bulursa da, lenfomaya dönüşümü kolaylaştırabilir. RÇ hastalığı tanısı konulduktan sonra 5 yıl içinde enteropati ilişkili T hücreli lenfoma gelişimi riski %10-50 arasında değişmektedir (30).

Tablo 7. ÇH tedavisinde yeni tedavi yaklaşımları (3).

Mekanizma	Terapötik Ajan	Çalışma Aşaması
Toksik gliadinin hidrolizi	ALV003 ---- Glutenenaz ve endoproteaz	Faz 2
	AN-PEP ---- Prolil endopeptidaz	Faz 2
	Laktobasil	Araştırma
	VSL#3 ---- Liyofilize bakteri	Araştırma
Gliadinin absorpsiyonunun engellenmesi	Larazotid ---- V.cholerae'nın zonula occludens toksininden saflaştırılmış heksapeptit	Faz 2
	Sentetik polymer poly	Araştırma
	Anti gliadin IgY	Araştırma
tTG2 inhibitör	Dihidroizoxazole	Araştırma
	Arylβ-aminoethyl ketone	Araştırma
Peptit aşılama	Nexvax2 ---- Buğday α-gliadin, ω-gliadin ve β-hordein'den ayrıştırılmış 3deamide peptit	Faz 1
	Kancalı kurt (Necator americanus) inokülasyonu	Faz 2
İmmün cevabın modülasyonu	HLA DQ2 bloker	Araştırma
	IL bloker	Araştırma
	NKG2D antagonist	Araştırma
İntestinal yapının restorasyonu	R-spondin-1	Araştırma

Çölyak Hastalığında Glutensiz Diyet dışındaki Yeni Tedavi Seçenekleri Nelerdir?

Çölyak hastalığının tedavisinde son yıllarda diyet tedavisi dışında yeni tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir. Bunların büyük kısmı diyetle alınan gluteni hidrolize ederek zararsız hale getirmek, absorpsiyonunu önlemek, deamidasyonunu bloke ederek toksik olmayan hale getirmeyi hedefler. Ayrıca aşılama, HLA DQ2 blokajı, interlökin blokajıyla immünitenin modüle edilmesini hedefleyen tedaviler de gündemde bulunmaktadır (Tablo 7). Bu tedavilerin henüz hiç biri diyet tedavisinin yerini almamıştır ancak yakın gelecekte faz 2 çalışmalarının sonuçlarına göre yapılacak faz 3 çalışmaları çölyak hastalığının tedavisinde diyet dışı seçenekleri sunması beklenmektedir.

Kaynaklar

- Ludvigsson J, Leffler DA, Bai J, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62 (1): 43-52.
- Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Int Rev Immunol* 2011; 30: 219-31.
- Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2012; 42: 6036-59.
- Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med* 2010; 42: 587-95.
- Dalgıç B, Sarı S, Baştürk B, et al. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 (8): 1512-17.
- Freeman HJ. Risk factors in familial forms of celiac disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1828-31.
- Book L, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence of celiac disease among relatives of sib pairs with celiac disease in U.S. families. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 377-81.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54 (1): 136-60.
- Arentz-Hansen H, Körner R, Molberg O, et al. The intestinal T cell response to alpha gliadin in adult celiac disease is focused on a single deaminated glutamine targeted by tissue transglutaminase. *J Exp Med* 2000; 191: 603-12.
- Reilly NR, Fasano A, Green PH. Presentation of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2012; 22: 613-21.
- Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108 (5): 656-76.
- Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA* 2005; 293: 2343-51.
- Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet* 2009; 373: 14880-493.

14. Nistico L, Fagnani C, Coto I, et al. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut* 2006; 55: 803-808.
15. Sollid LM. Molecular basis of celiac disease. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 53-81.
16. Stepniak D, Koning F. Celiac disease –sandwiched between innate and adaptive immunity. *Hum Immunol* 2006; 67: 460-68.
17. Bottaro G, Failla P, Rotolo N, et al. Changes in coeliac disease behaviour over the years. *Acta Paediatr* 1993; 82: 566-68.
18. Garampazzi A, Rapa A, Mura S, et al. Clinical pattern of coeliac disease is still changing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 611-14.
19. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636-51.
20. Auricchio R, Tosco A, Piccolo E, et al. Potential celiac children: 9-year follow-up on a gluten-containing diet. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 913.
21. Lionetti E, Castellaneta S, Pulvirenti A, et al. Prevalence and natural history of potential celiac disease in at-family-risk infants prospectively investigated from birth. *J Pediatr* 2012; 161: 908.
22. Bai JC, Fried M, Corazza GR, et al; World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines on Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47 (2): 121-26.
23. Lebowitz B, Rubio-Tapia A, Assiri A, Guandalini S. Diagnosis of Celiac Disease. *Gastrointest Endoscopy Clin North Am* 2012; 22: 661-77.
24. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of coeliac disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 1981-2002.
25. Kurppa K, Lindfors K, Collin P, et al. Antibodies against deamidated gliadin peptides in early-stage celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 673-78.
26. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (celiac sprue). *Gastroenterology* 1992; 102: 330-54.
27. Murch S, Jenkins H, Auth M, et al. Joint ESPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Arch Dis Child* 2013; 98: 806-11.
28. Ludvigsson JF. Mortality and malignancy in coeliac disease. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2012; 22: 705-22.
29. Ciacci C, Cirillo M, Auremma G, et al. Celiac disease and pregnancy outcome. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 718-22.
30. Malamut G, Murray JA, Christophe C. Refractory celiac disease. *Gastrointest Endoscopy Clin North Am* 2012; 22: 759-72.