

ÇÖLYAK HASTALIĞI

Erdoğan ASLAN,¹ Reşat DABAK,¹ Emel AHISHALI,² Can DOLAPÇIOĞLU,² Oya UYGUR BAYRAMIÇLI²

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Aile Hekimliği, ²Gastroenteroloji Bölümü

Çölyak hastalığı tüm dünyada yaygın olarak görülen genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin fizyopatogenezinde rol aldığı, sistemik otoimmün bir hastalıktır. En önemli kaynakları buğday, arpa ve çavdar olan gluten maddesinin ağızdan alınması sonrasında, genetik yatkınlığı bulunan kişilerde otoimmünite tetiklenir ve çölyak hastalığı meydana gelir.^[1] Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) sıklığı yaklaşık %0,5-1 arasıdayken Avrupa'da ise modern serolojik tarama testleri uygulanarak yapılan nüfus temelli birkaç tarama çalışması ile sıklığı 1:150 ile 1:300 arasında bulunmuştur.^[2-4] Villöz atrofi ile sonuçlanabilen ince bağırsak mukoza enflamasyonu ile ilişkili olan bu hastalık hemen hemen her yaşta başlayabilen farklı gastrointestinal ve ekstraintestinal semptomlara neden olabilir. Tedavisi diyetten gluten içeren gıdaların çıkarılmasıdır ve bu diyetle sıklıkla ince bağırsak patolojisi de düzelir.^[5]

Fizyopatoloji

İmmünolojik Faktörler

Gerçekte temel karbonhidrat kaynaklarından olan tahılların yapısında çeşitli depo proteinleri de bulunur. Albüminler, globülinler ve prolaminler olarak üçe ayrılmakta olan bu proteinlerden albümin ve globülinler daha çok çiçekli bitkilerde bulunurken, alkolde çözülebilen prolaminler sadece çim bitkilerinde görülmektedir. Prolamin proteinleri toksik etki yapımlarıyla tanınmakta ve buğday, arpa, çavdar ve yulaf gibi bitkilerde bulunmaktadır. Çölyak hastalığında asıl sorumlu olan glutenin alkolde çözülebilen fraksiyonu prolaminlerdir. Glutende bulunan gliadin, glutamin

ve prolinden zengin 30-75 kd'luk bir proteindir. Elektroforezde alfa, beta, gama ve epsilon gliadin olmak üzere dört majör tipe ayrılır ve bunların hepsi kliniği tetikleyebilir. Bu nedenle çölyaklı bireyler buğday, arpa ve çavdara duyarlı iken, farklı bitki ailelerinden olan pirinç, mısır, soya, baklagiller ve darı gibi bitkilere duyarlılık göstermezler.^[6]

Ağızdan alınan gluten maddesinin suda çözünmeyen ve toksik olan gliadin fraksiyonu mide, pankreas ve ince bağırsak tarafından sindirilemez. Sindirilemeyen bu gliadin peptidleri ince bağırsak epiteliyal bariyerini geçerek, muhtemelen ince bağırsak infeksiyonları sırasında ya da ince bağırsaklarda permeabilitenin arttığı durumlarda ince bağırsak lamina propriasında bulunan, antijen sunan hücrelerle etkileşir. Bu etkileşim sonrasında hem doğal hem de adaptif immün yanıt gelişir ve primer olarak üst ince bağırsak kısımlarında olmak üzere epitelde ve lamina propriada kronik enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve villöz atrofi ile kendini gösteren bir enflamasyon meydana gelir.

Lamina propriada gliadin-reaktif CD4+ T hücrelerinin aracılık ettiği adaptif immün yanıt sonucunda T hücreleri proenflamatuvar sitokinleri özellikle de interferon gamayı üretir.^[7,8] Doku transglutaminazı bir ince bağırsak enzimidir ve gliadin peptidlerini deamine ederek onların immün yanıt oluşturmalarını artırır.^[9] Peşpeşe gelişen enflamatuvar kaskad ile kriptom hiperplazisi ve villöz hasar yapan metalloproteinazlar ve diğer doku hasarı yapan medyatörler serbest kalır.^[10]

Başvuru tarihi: 10.9.2007 Kabul tarihi: 15.1.2008

İletişim: Dr. Reşat Dabak. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği, 34865 Kartal, İstanbul.

Tel: +90 - 216 - 441 39 00 / 1149 e-posta: resat_dabak@hotmail.com

Gliadin peptidleri ince bağırsak epitelinde doğal immüneyi uyararak enterositlerden IL-15 salınımını aktive eder, bu durum intraepitelyal lenfosit aktivasyonu ile sonuçlanan ve bir *natural-killer* markeri olan NK-G2D reseptör aktivasyonuna yol açar.^[11] İnfeksiyonlar sırasında ya da başka bir stres faktörünün etkisiyle gelişen bu aktivasyon enterositlerin ölümüne neden olan toksik etkili MIC-A yüzey antijeninin salgılanmasına neden olur ve antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunan HLA DQ2 ya da DQ8 ile etkileşime yol açar.^[12,13] Lamina propria ve epitelyumdaki bu süreçler arasındaki etkileşimin mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır.

Genetik Faktörler

Çölyak hastalığı kompleks genetik özelliğe sahip multifaktöriyel bir rahatsızlıktır ve çölyak enteropatisi genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi sonucu gelişir. Genetik faktörlerden hem HLA hem de non-HLA genler hastalıkta önemli rol oynarlar.^[14] Monozigot ikizler arasındaki konkordans hızı (%75) ve birinci derece aile üyeleri arasındaki yaklaşık %10 olan etkilenme oranı genetik faktörlerin önemini göstermektedir.^[15] Çölyak hastalığının patogenezindeki genetik etki onun ailesel oluşuyla belirlenir.^[16] HLA DQ2 ya da DQ8 genleri olmayan kişilerde çölyak hastalığı gelişmez.^[14] Bununla birlikte bu alellere sahip çok sayıda hasta çölyak hastalığına sahip değildir; bu nedenle HLA DQ2 ve DQ8 alelleri çölyak hastalığının gelişmesi için gereklidir ancak yeterli değildir. Pratik olarak çölyak hastalarının tümü HLA DQ2 ya da DQ8 taşırlar ve bu moleküllerin yokluğunda negatif prediktif değer %100'dür.^[17]

Kardeşlerde ve tek yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalarda çölyak hastalığının genetik komponentine HLA genlerinin katkısı %50'den daha az bulunmuştur.^[15]

Çölyak hastalığında rolü olan MYO9B ve CTLA4 genleri gibi birkaç tane non-HLA gen tanımlanmış ancak bu genlerin katkısı henüz tam aydınlatılamamıştır.^[18-20] Ayrıca bazı çalışmalarda ümit vaadeden tTG, FAS, MMP-1 ve 3, TCR $\alpha\beta\gamma\delta$, IL12 β , CD28, CD80, CD86, KIR, LILR, STAT 1, PGPEP1, IRF1, DPPIV, TGM2, NOS2, ya da IFN γ gibi genlerle çölyak hastalığı arasındaki ilişki henüz doğrulanmamıştır.^[21]

Çevresel Faktörler

Çevresel faktörlerin çölyak hastalığı gelişimindeki önemi epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir. Koruyucu bir etkisi olan anne sütü bırakıldıktan sonraki gluten alımı açık bir biçimde kritik bir çevre faktörü olarak görünmektedir.^[22,23] Hayatın dördüncü ayından önce gluten alımının başlaması çölyak hastalığı gelişimini arttıran bir risk faktörüken yedinci ayından sonra gluten maruziyetinde bu risk azalmaktadır. Belirli gastrointestinal infeksiyonlar örneğin rotavirüs infeksiyonu süt çocuklarında çölyak hastalığı gelişimini arttırır.^[24]

Emzirme, Gluten Miktarı ve Gluten Alımının Başladığı Yaş

İsveç'te 1980'lerin ortalarında iki yaş altındaki çocuklarda çölyak hastalığının insidansında üç kat artış görülmüştür.^[25] Bu durum süt çocuklarında 4-6 ayda emzirme dışındaki gluten alımındaki önerilerin değişmesiyle kısmen açıklansa da seksenli yıllarda bebek mamalarındaki gluten oranında artmıştır. 1996 da İsveç'li araştırmacılar emzirme devam ederken dördüncü aydan itibaren gluten alımının kademeli olarak artırılmasını önermişler ve yakın zamanda çölyak hastalığının sıklığı dramatik olarak azalmıştır.^[17] Her ne kadar emzirmenin çölyak hastalığından korunmadaki ya da en azından hastalık gelişimini geciktirmedeki etkisi net olmasa da güncel Avrupa kaynakları gluten alımı süresince emzirmeyi önermektedirler.^[22]

İnfeksiyonlar

İsveçliler arasında ilginç olarak yazın doğan çocuklarda çölyak hastalığı riski daha fazla bulunmuştur ve bunda kışın infeksiyonların daha fazla olmasının katkısının olduğu düşünülmüştür.^[26] Bu durum iki şekilde açıklanmaya çalışılmaktadır. İlk düşünülen mekanizmaya göre infeksiyonlar sırasında ince bağırsak geçirgenliğinin artması ile immünojenik olan gluten peptidlerinin epitelyal bariyeri geçmesi reaksiyon dizisini başlatır. İkinci düşünülen mekanizmaya göreyse adenovirüs infeksiyonları sırasında üretilen proteinler ile gluten proteinleri arasında var olan bir benzerlik reaksiyonu dizisini başlatmaktadır. 1987'de Kagnoff ve arkadaşları^[27] adenovirüsün çölyak hasta-

lığı gelişiminde bir rolü olduğunu öne sürmüşlerdir. Son zamanlarda yapılan ileriye dönük bir çalışmada ise görülmüştür ki çoklu rotavirüs infeksiyonları çölyak hastalığı riskini arttırmaktadır.^[28]

İlaçlar

Yapılan bazı çalışmalarda interferon ile yapılan hepatit C tedavisi sırasında başlayan çölyak hastalığı olguları bildirilmiştir.^[29-31] Bu tedavi muhtemelen epitelyal geçirgenliği ve proenflamatuvar sitokin üretimini arttırmaktadır.^[32] Bu hastalarda glutensiz diyet verilmeden sadece tedavinin kesilmesiyle semptomlar azalmakta birkaç ay içinde ise histolojik anormallikler durmaktadır.^[33]

Epidemiyoloji

Çölyak hastalığı dünya çapında gizli bir halk sağlığı sorunudur. Avrupalı ve Avrupa soyundan gelen nüfuslarda yapılan çok sayıda çalışmada çoğu tanı konulmamış olgu olmak üzere etkilenme oranı %0,3-1 bulunmuştur.^[4,23,34] Tatar ve ark.nın^[35] Türkiye’de sağlıklı erişkin kan donörlerinde yaptıkları çalışmada doku transglutaminaz sıklığı %1,3 olarak bulunmuştur. Demirçeken ve ark.^[36] Türkiye’de 2008 yılında, daha önceden çölyak hastalığı olmayan 1000 çocuk üzerinde yaptıkları ileriye dönük çalışmalarında çölyak hastalığı sıklığını 1:111 bulmuşlardır. Farklı gruplarda Türkiye’de yapılan çölyak hastalığı için tarama çalışmaları Tablo I’de gösterilmiştir. Muray ve ark.nın^[37] 2003 yılında yaptığı başka bir çalışmada ise Kuzey Amerika’da hastalık sıklığının son 50 yılda 10 kat arttığı gösterilmiştir. Güncel tarama programlarına giren hastalıkların sıklığı göz önüne alındığında, örneğin doğumsal duyma azlığı (1/1000), doğumsal hipotiroidi (1/3400) ve fenilketonüri (1/18000), çölyak hastalığının bu sıklığının belirgin olarak yüksek olduğu ve risk gruplarının belirlenip taranmasının önemi açıkça görülmektedir.

Tablo I. Farklı gruplarda Türkiye’de yapılan çölyak hastalığı için tarama çalışmaları

Tarama yöntemi	Sayı	Sıklık
Doku transglutaminaz antikor*	2000	1:77
Doku transglutaminaz antikor*	1263	1:158
Doku transglutaminaz antikor*	1000	1:111

* Serumda bakılmıştır.

Çölyak hastalığı erişkinler arasında erkeklere göre kadınlarda 2-3 kat daha sık görülmektedir ve bunun nedeni olarak otoimmün hastalıkların kadınlarda daha sık görülmesi ve bu otoimmün hastalıkların çoğunun çölyak hastalığı ile birlikte olması düşünülmektedir. Kadınlar arasındaki bu baskınlık 65 yaşından sonra azalmaktadır.^[38] Muray^[37] ile Elsürer’in^[39] yaptığı çalışmalarda kadın/erkek oranı yaklaşık 2:1 olarak bulunmuştur.

Hastalık çocuklarda ve erişkinlerde herhangi bir yaşta görülebilir. Elsürer ve ark.^[39] Türkiye’de yaptıkları çalışmada erişkin hastalarda başlangıç yaşını kadınlar için 4. dekadın başları erkekler için ise 4. dekadın sonları olarak bulmuşlardır.

Klinik Özellikler

Çölyak hastalığı gastrointestinal sisteme sınırlı olmayan multisistemik bir hastalıktır ve klinik prezentasyonu hastanın yaşı, hastalığın boyutu ve süresi ile sindirim sistemi dışındaki belirtilerin varlığına bağlı olarak büyük oranda değişkenlik gösterir. Hastalık primer olarak proksimal ince bağırsak segmentini etkilemesine rağmen bazı hastalarda ince bağırsakların tümü tutulabilir. Hastalığın bu yerleşimi sıklıkla vitamin ve mineral malabsorpsiyonuna yol açar. Diyare hastalığın distal ince bağırsaklara doğru progrese olması nedeniyle gelişir. Süt çocukları ve küçük çocuklarda genellikle diyare, karın şişliği ve büyüme geriliği ile kendini göstermekle birlikte kusma, irritable, iştahsızlık ve kabızlıkta bu yaş grubunda yaygın olarak görülür.

Daha büyük çocuklarda ve adolesanlarda ise sıklıkla anemi, boy kısalığı ve nörolojik semptomlar başta olmak üzere diyare, kabızlık, kilo kaybı, güçsüzlük, kısa boy, mide gazı şikayetleri, karın ağrısı ve kusma ile de başvurular olmaktadır.^[40] Erişkinlerdeki klasik başvuru şekli karında ağrı ya da rahatsızlık duygusunun eşlik edebildiği diyaredir. Bununla birlikte geçen son on yılda olguların yarısından azında asıl başvuru semptomu diyaredir. ABD’de çölyak hastalarının daha az oranda şiddetli gastrointestinal semptomlarla başvurduğunu gösteren çalışmalar vardır.^[41-43] Erişkinlerdeki daha az yaygın diğer başvuru şekilleri ise karın ağrısı, kabızlık, zayıflama, nörolojik semptomlar, dermatitis herpetiformis, hipoprote-

inemi, hipokalsemi ve karaciğer enzim yüksekliğidir. Hastaların önemli bir bölümü daha önceden irritable bağırsak sendromu ve aşırı kilolu tanılmasına sahiptir ve bu nedenle obezitenin varlığı çölyak hastalığını dışlamamaktadır.^[44,45] Hastaların bir kısmı uzun bir zamandır semptomatiktir ve çölyak hastalığı tanısı almadan önce çeşitli cerrahi prosedürlere maruz kalmış ve hastaneye yatırılmışlardır.^[38,46,47] Çölyak hastalığının erişkin prezentasyonu artık çocuklarınkinden daha yaygındır, kadınlarda üç kat daha sık görülür, yeni tanı alan çölyak hastalarının %25'i 60 yaşından büyük olan hastalardır, subklinik ve atipik formlara daha sık rastlanmaktadır ve çoğu olgu geniş serolojik testler sonucunda tanı almaktadır.

Çölyak hastalığı tüm yaş grupları için atipik klinik özellikler gösterebilir. Bu durumda genellikle gastrointestinal semptom ya çok azdır ya da yoktur. Subklinik çölyak hastalığında ince bağırsak biyopsisinde veya serolojideki pozitiflik dışında hiç fiziksel bulgu yoktur. Bu hastalar risk gruplarının taranmasıyla veya dispepsi veya reflü gibi başka bir endikasyon nedeniyle yapılan biyopsiler sayesinde tanı alırlar. Demir eksikliği anemisi, azalmış kemik mineral yoğunluğu, kronik yorgunluk, irritable bağırsak, dispepsi, infertilite, gebelik kayıpları, transaminaz yüksekliği, pıhtılaşma bozukluğu, kısa boy, pubertede gecikme, eklem ağrısı, aftöz stomatit, folat ya da çinko eksikliği, diş minesini hipoplazisi, periferik nöropati ve ataksi gibi açıklanamayan nörolojik bulgular çölyak hastalığının atipik klinik özelliklerindedir.^[41,42,48]

Çölyak hastalığının nadir görülen bir prezentasyonu da hastaların %10-20 kadarını etkileyebilen ve varlığında çölyak hastalığı tanısı koyduran ve derinin çölyak hastalığı denilen dermatitis herpetiformistir. Bu hastalık genellikle sırt, kalça, diz ve dirseklerde görülen şiddetli kaşıntı oluşturan, deriden kabarık simetrik papüloveziküler bir deri lezyonu olarak görülmektedir. Dermatitis herpetiformisli hastalar genellikle gastrointestinal veya malabsorbsiyon belirtileri göstermeseler de, serolojik ve histolojik özellikleri çölyak hastalarınınki ile benzerdir ve glutensiz diyetle yanıt verirler; ayrıca dermatitis herpetiformiste kullanılan dapson dozu glutensiz diyetle azalabilmektedir.^[49]

Ürtiker, herediter anjiyonörotik ödem, kutanöz vaskülit, eritema nodozum, psöriyazis, vitiligo, Behçet hastalığı, oral liken planus, dermatomyozit ve piyoderma gangrenozum çölyak ile birlikte olabilen diğer kutanöz hastalıklardır.

Otoimmün hastalıklar genel nüfusa göre çölyaklı hastalarda 3-10 kat daha sık görülmektedir. Glutene maruziyet süresi arttıkça otoimmün hastalık oluşma riski de artmaktadır. Otoimmün hastalıklardan romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, otoimmün karaciğer hastalığı, Turner sendromu, Williams sendromu, Addison hastalığı, alopesi areata, Sjögren sendromu, kolanjit, primer bilyer siroz, otoimmün tiroid hastalığı, periferik nöropati, psöriyazis ve kardiyomyopati durumlarında çölyak hastalığı sıklığı artmıştır.

Green^[50] ile Holmes^[51] yaptıkları çalışmalarda, çölyak hastalığında non-Hodgkin lenfoma, özofagusun skuamöz hücreli karsinomu, melanom ve ince bağırsak adenokarsinomunun genel nüfusa göre görülme riskinin artmış olduğunu göstermişlerdir. Tedavi edilmemiş çölyak hastalarında ince bağırsak adenokarsinomu ve enteropati ile ilişkili T hücreli lenfoma sıklığında bir artış bildirilmiştir.^[38,52]

Çölyak hastalarının birinci ve ikinci dereceden akrabaları, Down sendromlu hastalar, tip 1 diyabet ve Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıklara sahip kişiler, irritable bağırsak sendromu, tiroid hastalığı, kronik açıklanamayan karın şişkinliği, diyare, yorgunluk ve konstipasyon durumları çölyak hastalığı için tarama endikasyonlarını oluşturur. Ayrıca idyopatik osteoporozlu hastaların da çölyak hastalığı açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (Tablo II).^[2]

Tanı

Tanı testleri glutensiz diyetle başlamadan önce yapılmalıdır çünkü diyetten glutenin çıkarılması ile serolojik testler negatifleşebilir ve endoskopik bulgular kaybolabilir. Hastalığın tanısı şüphelenilen ya da yüksek riskli kişilerde ilk olarak serolojik testlerin uygulanması, pozitif sonuçların üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve duodenumun ikinci kısmından multipl biyopsilerle doğrulanması sonrasında glutensiz diyetle verilen pozisi-

Tablo II. Amerikan Gastroenteroloji Birliği'nin çölyak hastalığı taraması için önerileri

Çölyak hastalığı için yüksek risk taşıyan aşağıdaki hastalıkların herhangi birine sahip olan hastalar	Aşağıdaki hastalıklardan çölyak hastalığına bağlı olabilecek bulguları olan hastalıkların değerlendirilmesi sırasında taranması
Otoimmün hepatit	Otoimmün tiroid hastalığı
Down sendromu	Serebellar ataksi
Prematür başlangıçlı osteoporoz	Çölyak hastalarının I. ya da II. dereceden akrabaları
Primer biliyer siroz	İrritabl bağırsak sendromu
Açıklanamamış karaciğer transaminaz yüksekliği	Periferik nöropati
Açıklanamamış demir eksikliği anemisi	Tekrarlayan migren
	Seçici immünglobulin A eksikliği
	Çocuklarda kısa boy
	Sjögren sendromu
	Turner sendromu
	Tip 1 diabetes mellitus
	Açıklanamamış gecikmiş puberte

tif yanıtla konmaktadır. Tanı için hem karakteristik patolojik bulgular hem de glutensiz diyeteye yanıt gerekmektedir. Çünkü çölyak hastalığındaki patolojik bulgular başka hastalıklarda da görülebilmektedir. Hastaların bir kısmında klinik, serolojik ve endoskopik veriler tanı için yeterli olmayabilir, bu durumda genetik çalışmalar bize yol gösterebilir.^[1]

Serolojik Testler

Serolojik testlerin tipik endikasyonları; açıklanamayan abdominal distansiyon, kronik malabsorbsiyonlu ya da malabsorbsiyonsuz diyare, irritable bağırsak sendromu, malabsorbsiyon nedeniyle oluşabilecek laboratuvar sonuçları örneğin; folat eksikliği ve demir eksikliği anemisi, çölyaklı kişilerin birinci derece akrabaları, otoimmün hastalıklar ve çölyak ile ilişkisi bilinen diğer hastalıklardır. En duyarlı antikör testleri IgA sınıfındandır. Şu an uygulanabilen testler antigliadin antikorları, konnektif doku antikorları örneğin antiretikülün ve antiendomisyal antikorlar ve direkt olarak lamina propriada gliadinin deaminasyonundan sorumlu olan doku transaminazına karşı gelişen antikorlardır. Bunların içinde tanı için standart olanı yaklaşık %100'lük doğruluk oranıyla endomisyal IgA antikorlarıdır. Hem doku transglutaminaz hem de endomisyal antikorların duyarlılığı %90'ın üzerindedir ve çölyak hastalığının taranması için en iyi belirteçlerdir.^[53] Bu iki antikörün titresi ince bağırsak mukoza hasarı ile

koreledir.^[54] IgA eksikliği olan çölyak hastalarında ise bu iki antikordan IgG ye karşı gelişen alt tiplerinin taranması gerekmektedir ve çölyak hastalarında bu testlerin spesifitesi %100'e yakındır.^[55]

Endoskopik Biyopsi ve Histoloji

Çölyak hastalığının tanısında hala ince bağırsak biyopsisi altın standarttır. Pozitif tarama test sonuçlarını doğrulamak için uygulanabileceği gibi test sonuçları negatif çıktığında eğer klinik olarak hala çölyak şüphesi varsa biyopsi mutlaka yapılmalıdır. Biyopsi ve seroloji negatif bile gelse eğer klinik şüphe devam ediyorsa testler birkaç yılda bir tekrarlanmalıdır.^[56]

Çölyak hastalığındaki histolojik bulgular kendine özgüdür ancak spesifik değildir. Bulgular hemen hemen normal olan villöz yapıda intraepitelyal lenfositozdan kript hiperplazisi ve total villöz atrofiye kadar değişen geniş bir yelpazeye sahiptir. Bu yelpazedeki bir histolojiye sahip olan hastalar glutensiz diyeteye başlamalı ve en geç altı ay içinde klinik olarak yanıt alınmalıdır; aksi takdirde bu histolojiyi özellikle de villöz atrofiyi yapan diğer nedenler araştırılmalıdır (Tablo III). Bu hastalıklar aynı zamanda çölyak hastalığının ayırıcı tanısına giren hastalıklardır. Çölyak hastalığından glutensiz diyeteye yanıtsız olmaları ve tipik çölyak kliniğine sahip olmamaları ile ayrılabilirler.^[1,48]

Tablo III. Çölyak hastalığı dışında villöz atrofi yapabilen diğer nedenler

Giyardiyazis
Kollajenöz spru
Yaygın-değişken immün yetmezlik
Otoimmün enteropati
Radyasyon enterit
Whipple hastalığı
Tüberküloz
Tropikal spru
Eozinofilik gastroenterit
HIV enteropatisi
İnce bağırsak lenfoması
Zollinger–Ellison sendromu
Crohn hastalığı
Gluten dışı diğer yiyeceklerin intoleransı (örneğin süt, soya, tavuk, ton balığı,...)

Radyoloji

Çölyak hastalığında tanı koydurucu bir radyolojik bulgu yoktur. İnce bağırsak baryumlu grafileri, enterokliziste ve bilgisayarlı tomografide çölyak hastalığında görülebilen bulgular olmakla birlikte bu bulgular hastalığın komplike olup olmamasına göre değişmektedir. Komplike olmayan hastalarda özellikle jejunumda ince bağırsak dilatasyonu, kıvrımlarda artma, hava-sıvı seviyeleri ve flokülasyon görülebilenken, komplike hastalarda geçici, obstüksiyon yapmayan, asemptomatik intussepsiyon ile premalign bir lezyon olan ülseratif jejunoleite bağlı duvar kalınlaşması ve ülserler görülebilmekte, ayrıca malign dönüşüme bağlı lenfadenopatiler ve malign oluşumlar seçilebilmektedir.^[57]

HLA DQ2 ve DQ8'in Tanıdaki Rolü

HLA DQ2 ya da DQ8 genleri olmayan kişilerde çölyak hastalığı gelişmez.^[14] Bununla birlikte bu alellere sahip çok sayıda hasta çölyak hastalığına sahip değildir. Bu moleküllerin yokluğunda negatif prediktif değer %100'dür.^[17] Çölyak taraması için kullanımı ekonomik olmadığı gibi normal nüfusta çıkabilen yüksek pozitif değerler de bunu engellemektedir. Genetik testler çölyak hastalığının tanısından çok hastalığı dışlamak için daha elverişli gibi görünmektedir. Klinik olarak şüpheli ve yüksek riskli olan ancak seroloji ve histolojisi negatif çıkmış bir hastada eğer HLA sonuçla-

rı da negatif çıkarsa çölyak hastalığından uzaklaşılır.

Tedavi

Günümüzde çölyak hastalığının tek geçerli tedavi yöntemi diyetten gluten içeren gıdaların çıkarılmasıdır. Buğday, arpa ve çavdar ile bunları içeren bira gibi alkoller, ilaçlar içilmemelidir. Hazır gıdaların içerikleri iyi okunmalı stabilize edici maddelere dikkat edilmelidir. Un olarak mısır, pirinç, soya, patates ve diğer ticari glutensiz unlar ve makarnalar tüketilmelidir. Başlangıçta süt ve süt ürünleri de tüketilmemelidir. Ticari laktosuz veya laktazlı sütler kullanılabilir.

Hastaların tedaviye uyumu kolay olmamaktadır. Bu hastalar çölyakla ilişkili sivil toplum kuruluşları ve diyetisyenle birlikte doktorun gözetiminde multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmelidir.

Hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla farmakolojik tedaviler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Deneysel olarak gluteni enzimatik olarak parçalama, buğday ununu enzimatik olarak detoksifiye etme, ince bağırsak geçirgenliğini azaltma ve gluten reaktif patojenik hücrelerin immün modülasyonuna yönelik peptidleri kullanma çalışmalarını yürütülmektedir.^[8]

Komplikasyonlar

Çölyak hastalığı, primer olarak malignansilerin özellikle de non-Hodgkin lenfomanın sıklığında ki üç ile altı kat artış nedeniyle, mortalite artışıyla ilişkilidir. Çölyaklı hastalarda orofarinks, özofagus ve ince bağırsak adenokarsinomu riski artmıştır ancak bu artışın nedeni tam olarak bilinmemiştir de glutensiz diyetle riskin azaldığı bilinmektedir.^[5] Ayrıca ülseratif jejunoleit ve kollajenöz spru gibi kötü prognozlu hastalıklar malignite dışındaki önemli komplikasyonlardır.

Özet

Çölyak hastalığı tüm dünyada yaygın olarak görülen genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin fizyopatogenezinde rol aldığı, sistemik otoimmün bir hastalıktır. Glutende bulunan gliadin çölyak hastalığından sorumludur. Fizyopatolojisinde

immünolojik, genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Çölyak hastalığı tüm dünyada gizli bir halk sağlığı sorunudur, sıklığı %0,3-1 arasında değişmektedir. Hastalık erişkinlerde erkeklere göre kadınlarda 2-3 kat daha sık görülmektedir. Çölyak hastalığı gastrointestinal sisteme sınırlı olmayan multisistemik bir hastalıktır ve klinik prezentasyonu hastanın yaşı, hastalığın boyutu ve süresi ile sindirim sistemi dışındaki belirtilerin varlığına bağlı olarak büyük oranda değişkenlik gösterir. Hastalık primer olarak proksimal ince bağırsak segmentini etkilemesine rağmen bazı hastalarda ince bağırsakların tümü tutulabilir. Tanı klinik, serolojik ve patolojik bulgulara dayanarak konmaktadır. Tek geçerli tedavi yöntemi diyetten gluten içeren gıdaların çıkarılmasıdır.

Kaynaklar

- Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357(17):1731-43.
- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163(3):286-92.
- Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006;131(6):1981-2002.
- Ivarsson A. The Swedish epidemic of coeliac disease explored using an epidemiological approach--some lessons to be learnt. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(3):425-40.
- Presutti RJ, Cangemi JR, Cassidy HD, Hill DA. Celiac disease. *Am Fam Physician* 2007;76(12):1809-10.
- Shewry PR, Napier JA, Tatham AS. Seed storage proteins: structures and biosynthesis. *Plant Cell* 1995;7(7):945-56.
- Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol* 2002;2(9):647-55.
- Gianfrani C, Troncone R, La Cava A. Autoimmunity and celiac disease. *Mini Rev Med Chem* 2008;8(2):129-34.
- Arentz-Hansen H, Körner R, Molberg O, Quarsten H, Vader W, Kooy YM, et al. The intestinal T cell response to alpha-gliadin in adult celiac disease is focused on a single deamidated glutamine targeted by tissue transglutaminase. *J Exp Med* 2000;191(4):603-12.
- Mohamed BM, Feighery C, Kelly J, Coates C, O'Shea U, Barnes L, et al. Increased protein expression of matrix metalloproteinases -1, -3, and -9 and TIMP-1 in patients with gluten-sensitive enteropathy. *Dig Dis Sci* 2006;51(10):1862-8.
- Mention JJ, Ben Ahmed M, Bègue B, Barbe U, Verkarre V, Asnafi V, et al. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology* 2003;125(3):730-45.
- Meresse B, Chen Z, Ciszewski C, Tretiakova M, Bhagat G, Krausz TN, et al. Coordinated induction by IL15 of a TCR-independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease. *Immunity* 2004;21(3):357-66.
- Hüe S, Mention JJ, Monteiro RC, Zhang S, Cellier C, Schmitz J, et al. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity* 2004;21(3):367-77.
- Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(9):843-51.
- Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut* 2002;50(5):624-8.
- Bevan S, Popat S, Braegger CP, Busch A, O'Donoghue D, Falth-Magnusson K, et al. Contribution of the MHC region to the familial risk of coeliac disease. *J Med Genet* 1999;36(9):687-90.
- Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2008;103(1):190-5.
- Hunt KA, McGovern DP, Kumar PJ, Ghosh S, Travis SP, Walters JR, et al. A common CTLA4 haplotype associated with coeliac disease. *Eur J Hum Genet* 2005;13(4):440-4.
- van Belzen MJ, Mulder CJ, Zhernakova A, Pearson PL, Houwen RH, Wijmenga C. CTLA4 +49 A/G and CT60 polymorphisms in Dutch coeliac disease patients. *Eur J Hum Genet* 2004;12(9):782-5.
- Núñez C, Márquez A, Varadé J, Martínez A, Polanco I, Maluenda C, et al. No evidence of association of the MYO9B polymorphisms with celiac disease in the Spanish population. *Tissue Antigens* 2006;68(6):489-92.
- van Heel DA, Hunt K, Greco L, Wijmenga C. Genetics in coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(3):323-39.
- Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J*

- Clin Nutr 2002;75(5):914-21.
23. Carlsson A, Agardh D, Borulf S, Grodzinsky E, Axelsson I, Ivarsson SA. Prevalence of celiac disease: before and after a national change in feeding recommendations. *Scand J Gastroenterol* 2006;41(5):553-8.
 24. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, 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(19):2343-51.
 25. Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, Hernell O. The Swedish coeliac disease epidemic with a prevailing twofold higher risk in girls compared to boys may reflect gender specific risk factors. *Eur J Epidemiol* 2003;18(7):677-84.
 26. Ivarsson A, Hernell O, Nyström L, Persson LA. Children born in the summer have increased risk for coeliac disease. *J Epidemiol Community Health* 2003;57(1):36-9.
 27. Kagnoff MF, Paterson YJ, Kumar PJ, Kasarda DD, Carbone FR, Unsworth DJ, et al. Evidence for the role of a human intestinal adenovirus in the pathogenesis of coeliac disease. *Gut* 1987;28(8):995-1001.
 28. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2006;101(10):2333-40.
 29. Bardella MT, Marino R, Meroni PL. Celiac disease during interferon treatment. *Ann Intern Med* 1999;131(2):157-8.
 30. Adinolfi LE, Durante Mangoni E, Andreana A. Interferon and ribavirin treatment for chronic hepatitis C may activate celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96(2):607-8.
 31. Cammarota G, Cuoco L, Cianci R, Pandolfi F, Gasbarrini G. Onset of coeliac disease during treatment with interferon for chronic hepatitis C. *Lancet* 2000;356(9240):1494-5.
 32. Watson CJ, Hoare CJ, Garrod DR, Carlson GL, Warhurst G. Interferon-gamma selectively increases epithelial permeability to large molecules by activating different populations of paracellular pores. *J Cell Sci* 2005;118(Pt 22):5221-30.
 33. Durante-Mangoni E, Iardino P, Resse M, Cesaro G, Sica A, Farzati B, et al. Silent celiac disease in chronic hepatitis C: impact of interferon treatment on the disease onset and clinical outcome. *J Clin Gastroenterol* 2004;38(10):901-5.
 34. Mearin ML, Ivarsson A, Dickey W. Coeliac disease: is it time for mass screening? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(3):441-52.
 35. Tatar G, Elsurer R, Simsek H, Balaban YH, Hascelik G, Ozcebe OI, et al. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population. *Dig Dis Sci* 2004;49(9):1479-84.
 36. Demirçeken FG, Kansu A, Kuloğlu Z, Girgin N, Gürüz H, Ensarı A. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turk J Gastroenterol* 2008;19(1):14-21.
 37. Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950-2001. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1(1):19-27.
 38. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol* 2001;96(1):126-31.
 39. Elsurer R, Tatar G, Simsek H, Balaban YH, Aydinli M, Sokmensuer C. Celiac disease in the Turkish population. *Dig Dis Sci* 2005;50(1):136-42.
 40. D'Amico MA, Holmes J, Stavropoulos SN, Frederick M, Levy J, DeFelice AR, et al. Presentation of pediatric celiac disease in the United States: prominent effect of breastfeeding. *Clin Pediatr (Phila)* 2005;44(3):249-58.
 41. Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S74-8.
 42. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S68-73.
 43. Lo W, Sano K, Lebowitz B, Diamond B, Green PH. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2003;48(2):395-8.
 44. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease, June 28-30, 2004. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S1-9.
 45. Leffler D, Saha S, Farrell RJ. Celiac disease. *Am J Manag Care* 2003;9(12):825-31.
 46. Dickey W, McConnell JB. How many hospital visits does it take before celiac sprue is diagnosed? *J Clin Gastroenterol* 1996;23(1):21-3.
 47. Ciacci C, Cavallaro R, Romano R, Galletta DS, Labanca F, Marino M, et al. Increased risk of surgery in undiagnosed celiac disease. *Dig Dis Sci* 2001;46(10):2206-8.
 48. Dewar DH, Ciclitira PJ. Clinical features and diag-

- nosis of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S19-24.
49. Oxentenko AS, Murray JA. Celiac disease and dermatitis herpetiformis: the spectrum of gluten-sensitive enteropathy. *Int J Dermatol* 2003;42(8):585-7.
50. Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, Goyal R, Jabri B, Neugut AI. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med* 2003;115(3):191-5.
51. Holmes GK, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN. Malignancy in coeliac disease--effect of a gluten free diet. *Gut* 1989;30(3):333-8.
52. Card TR, West J, Holmes GK. Risk of malignancy in diagnosed coeliac disease: a 24-year prospective, population-based, cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(7):769-75.
53. Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S38-46.
54. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Prevalence of antitissue transglutaminase antibodies in different degrees of intestinal damage in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2003;36(3):219-21.
55. Korponay-Szabó IR, Dahlbom I, Laurila K, Koskinen S, Woolley N, Partanen J, et al. Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. *Gut* 2003;52(11):1567-71.
56. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003;362(9381):383-91.
57. Buckley O, Brien JO, Ward E, Doody O, Govender P, Torreggiani WC. The imaging of coeliac disease and its complications. *Eur J Radiol* 2008;65(3):483-90.