

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

GLUTEN ENTEROPATİ TANISI İLE TAKİP EDİLEN  
HASTALARIN LABORATUAR VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN  
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Filiz BEKDEMİR

İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR  
2012



T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

GLUTEN ENTEROPATİ TANISI İLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN  
LABORATUAR VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Filiz BEKDEMİR

İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI  
Prof. Dr. Ayőegöl HARMANCI ÖZAKYOL

ESKİŞEHİR  
2012



## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Filiz BEKDEMİR'e ait "Gluten enteropati tanısı ile takip edilen hastaların laboratuvar ve klinik özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi" isimli çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 06.12.2012

Jüri Başkanı Prof. Dr. Ayşegül HARMANCI ÖZAKYOL  
İç Hastalıkları AD / Gastroenteroloji BD

Üye Doç. Dr. Hasan ÜSTÜN  
İç Hastalıkları AD / Tıbbi Onkoloji BD

Üye Doç. Dr. Garip ŞAHİN  
İç Hastalıkları AD / Nefroloji BD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun  
...../...../.....Tarih ve ...../..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Ayőegöl HARMANCI ÖZAKYOL'a, tez çalışmama destek veren İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ'a, Gastroenteroloji Bilim Dalı'ndan Uzm. Dr. Tuncer TEMEL'e ve Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Arő. Gör. Özge BOLLUK'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Bekdemir, F. Gluten enteropati tanısı ile takip edilen hastalarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi.Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2012.** Gluten sensitif enteropati, genetik duyarlılığı olan kişilerde glutenli tahıllar olan buğday, çavdar ve arpanın neden olduğu intestinal ve ekstraintestinal sistem belirtileri olan otoimmün özellikler taşıyan sistemik bir hastalıktır. Bu çalışmada Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalında tanı konulan ve takipte olan 69 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların başvuru şikayetleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları, kemik mineral dansitometre incelemeleri, diyet uyumları, diyet uyumunu etkileyen faktörler değerlendirildi. Hastalarımızın 48 tanesi kadın, 21 tanesi erkektir. Hastaların yaş ortalaması  $35,6 \pm 11,4$  ( yaş aralığı 19-81), hastaların ortalama tanı yaşı  $29,6 \pm 13,1$ 'dir. Major semptom diyare olup (%49,3), karın ağrısı (%18,8), kaşıntı (%4,3) diğer başvuru semptomlarıdır. Hastalık farklı laboratuvar bulgularına yol açmakta olup en sık görülenler demir eksikliği anemisi (%63,8), folik asit eksikliği (%39,1), ALT yüksekliği (%11,6), hipokalsemi (%11,6) ve vit B12 eksikliği (%10,1)'dir. Bu çalışmada gluten sensitif enteropatiye otoimmün hastalık eşlik etme sıklığı %24,6 olarak bulundu. En sık otoimmün hastalıklar Tip 1 Diyabetes Mellitus (%5,7) ve otoimmün tiroid hastalığıdır (%7,2). Demir eksikliği anemisi (%60,9) ve osteoporoz (%37,5) en yaygın komorbit durumlardır. En yaygın histopatolojik bulgu intraepitelyal lenfositozdur (%92,3). Semptom başladıktan sonra ortalama tanı alma süresi  $53,5 \pm 63,7$  ay olarak saptandı. Hastaların 24 tanesinin (%34,8) diyet uyumu iyi iken, 38 tanesinin (%55) kısmi diyet uyumu olduğu saptandı. Sonuç olarak gluten sensitif enteropati semptom ve bulgu spektrumunun geniş olması, atipik bulgularla seyredebilmesi, herhangi bir yaşta tanı konabilmesi nedeniyle tüm hekimleri ilgilendiren bir hastalıktır. Tanı gecikmesi hastalığın prognozunu olumsuz etkilemekte olup, uygun semptomlarda doktorlar gluten sensitif enteropatiyi akla getirmelidir.

Anahtar Kelimeler: Gluten sensitif enteropati, anemi, osteopeni-osteoporoz, glutensiz diyet

## ABSTRACT

**Bekdemir,F. Evaluation of clinical and laboratory characteristics of patients with gluten enteropathy retrospectively. Eskisehir Osmangazi University Medical Faculty Department of Internal Medicine Medical Specialty Thesis, Eskisehir, 2012.** Gluten-sensitive enteropathy is a systemic disease which have autoimmune characteristics with intestinal and extraintestinal system indications caused by gluten containing grains such as wheat, rye and barley in people with genetic sensitivity. In this study, 69 patients who have diagnosed and have been following up in Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Gastroenterology, have been analyzed retrospectively. Admission symptoms, physical examination symptoms, laboratory findings, bone mineral densitometry examinations, diet adaptations of the patients and factors which effect the diet adaptations have been evaluated. Of all patients, 48 are female and 21 are male. The average age of the patients is  $35,6\pm 11,4$  (age range 19-81), average diagnosis age of the patients is  $29,6\pm 13,1$ . Major symptom is diarrhea (49,3%). Other presenting symptoms are abdominal pain (18,8%) and pruritus (4,3%). Disease causes different laboratory findings but most frequent findings are iron deficiency anemia (63,8%), folic acid deficiency (39,1%), elevated ALT (11,6%), hypocalcemia (11,6%) and vitamin B12 deficiency (10,1%). In the present study, autoimmune disease accompanied to gluten sensitive enteropathy are 24.6% of the patients. Most frequent autoimmune diseases are Tip 1 Diabetes Mellitus (5,7%) and autoimmune thyroid disease (7,2%). Most frequent comorbid diseases are iron deficiency anemia (60,9%) and osteoporosis (37,5%). Most common histopathological finding is intraepithelial lymphocytosis (92,3%). Average time of diagnosis after beginning of the symptom has been determined as  $53,5\pm 63,7$  months. It has been determined that diet adaptations of 24 patients (34,8%) are good and 38 patients (55%) have partially diet adaptation. As the symptoms and finding spectrum of gluten-sensitive enteropathy are broad and can progress with atypical findings and can be diagnosed in any age, it is a disease that concerns all physicians. Diagnosis delay affects prognosis of the disease negatively and physicians should think about sensitive enteropathy in matching symptoms.

Key Words: Gluten-sensitive enteropathy, anemia, osteopenia-osteoporosis, gluten-free diet.



**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Gluten Sensitif Enteropatinin Tarihçesi	2
2.2. Gluten Sensitif Enteropatinin Epidemiyolojisi	2
2.3. Gluten Sensitif Enteropatide Patofizyoloji	4
2.3.1. Genetik Temel	4
2.3.2. Çevresel Faktörler	4
2.3.3. Gluten Sensitif Enteropatinin Patogenezi	5
2.3.4. Gluten Sensitif Enteropatide Histopatoloji	7
2.4. Klinik Bulgular	9
2.4.1. Erişkinlerde Klinik	10
2.4.2. Gastrointestinal Özellikler	10
2.4.3. Ekstraintestinal Özellikler	10
2.5. Fizik Muayene Bulguları	14
2.6. Gluten Sensitif Enteropatinin Tanısı	15
2.6.1. Antigliadin Antikor Testleri	15
2.6.2. Antiendomisyum Antikoru	15
2.6.3. Doku Transglutaminaz Antikoru	16
2.6.4. HLA Tiplendirme	17
2.6.5. Endoskopi ve İntestinal Biyopsi	17
2.7. Tedavi	18

	Sayfa
2.8. Ayırıcı Tanı	19
2.9. Komplikasyonlar	20
2.10. Takip	21
2.11. Hastalığın Yönetimi	21
2.12. Prognoz	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	39
KAYNAKLAR	40

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

Ab	Antikor
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AGA	Antigliadin antikor
AST	Aspartat aminotransferaz
ALT	Alanin aminotransferaz
ALP	Alkale fosfataz
CMV	Sitomegalovirüs
CCR1	C-C kemokin reseptör tip 1
CCR3	C-C kemokin reseptör tip 3
DM	Diyabetes mellitus
EATL	İntestinal T hücreli lenfoma
EMA	Antiendomisyum antikor
GSE	Gluten sensitif enteropati
Hb	Hemoglobin
HLA	Human lökosit antijen
İEL	İntraepitelyal lenfositöz
IFN	İnterferon
IgA	İmmünglobulin A
IgG	İmmünglobulin G
IL-2	İnterlökin 2
IL 10	İnterlökin 10
IL 15	İnterlökin 15
IL18RAP	İnterlökin 18 reseptör accessory protein
IL-21	İnterlökin 21
ITGA4	İntegrin alfa 4
KMD	Kemik mineral dansitometre
MÖ	Milattan önce
PAR 2	Proteinase-activating reseptör 2
RGS 1	Regulator of G protein signaling
TEER	Transepitelyal elektriksel rezistans

Th1	T helper 1
TNF	Tümör nekrozis faktör
tTG	Doku transglutaminaz antikoru

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
2.1.Gluten sensitif enteropatide buz dağı modeli	3
2.2.Gluten sensitif enteropatinin patogenezi	7
2.3.Gluten sensitif enteropatide histopatolojik değişiklikler	8
2.4.Marsh sınıflaması	18

**TABLÖLAR**

	Sayfa
2.1. Villöz atrofinin ayırıcı tanısı	9
2.2. Antikorların sensitivite ve spesifiteleri	16
2.3. Gluten sensitif enteropatinin ayırıcı tanısı	19
4.1. Hastaların başvuru şikayetleri	24
4.2. Hastaların fizik muayene bulguları	25
4.3. Hastalarda eşlik eden otoimmün hastalıklar	25
4.4. Hastaların histopatolojik bulguları	26
4.5. Hastaların serolojik test sonuçları	26
4.6. Hastaların kemik mineral dansitometre sonuçları	27
4.7. Hastaların cinsiyetlerine göre kemik mineral dansitometre sonuçları	27
4.8. Hastaların laboratuvar bulguları	28

## 1. GİRİŞ

Gluten sensitif enteropati, Çölyak Hastalığı olarak da bilinen, genetik duyarlılığı olan kişilerde, glutenli tahıllar olan buğday, çavdar ve arpanın neden olduğu gastrointestinal sistem (GİS) ve GİS dışı organ belirtileri olan otoimmün özellikler de taşıyan immünolojik kökenli sistemik bir hastalıktır (1). Gluten sensitif enteropati gıda intoleransı ve immünolojik bozukluğun bir arada olduğu yegane hastalıktır. Bugün için hastalığın basit bir malabsorpsiyondan çok daha kompleks, tipik bir enteropatinin yanı sıra bütün sistemleri ilgilendiren bir hastalık olduğu anlaşılmıştır (1-6). Patogenezde çevresel faktör olarak glutenin yanı sıra immünolojik ve genetik faktörler de rol alır (4-6). GSE, MHC sınıf 2 allelleri olan, HLA DQ2 (DQA1\*0501-DQB1\*0201) ve HLA DQ8 (DQA1\*0301-DQB1\*0302) molekülleri ile kuvvetle ilişkilidir (3). Her yaşta görülebileceği gibi klinik semptomları da oldukça geniş bir yelpazede yer alır (1-7).

Hastalığın en yaygın semptomu ishaldir. Tanı serolojik testlerde pozitiflik ve ince barsak biyopsilerinin histopatolojik incelemelerinde tipik bulguların olması ile konur. Tedavisi ömür boyu glutensiz diyetdir. Başlangıçta hastalığın çocukluk çağı hastalığı olarak düşünülmesine rağmen yapılan çalışmalarda hastalığın erişkinlerde daha yaygın olduğu ve atipik semptomlarla da seyrettiği saptanmıştır. Atipik semptomlar arasında demir eksikliği anemisi, folik asit, vitamin B 12 eksikliği, erişkin yaş osteoporozu, infertilite, irritabl barsak sendromu ve multiorgan tutulumlu otoimmün hastalıklar yer almaktadır.

Erişkinlerde gluten sensitif enteropatinin atipik formda gözlenebilmesi, semptom spektrumunun geniş olması nedeniyle tanı gecikmesiyle sıklıkla karşılaşılmaktadır. Çalışmamızda erişkin gluten sensitif enteropatili hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin saptanması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Gluten Sensitif Enteropatinin Tarihçesi

Hastalık tarihte ilk kez M.Ö 2. yy da Anadolu'da Kapadokyalı Artheus tarafından tanımlanmıştır. 1932 yılında Haas tarafından muz diyeti ile tamamen iyileştirilebildiği gösterilmiş (8), 1950 yılında Dicke tarafından gluten ile ilişkisi gösterilmiş (9), 1954 yılında Paulley tarafından villöz atrofinin ve kript hiperplazisinin hastalığın patognomonik bulgusu olduğu gösterilmiştir (10). 1960 yılında Rubin tarafından hastalığın sadece çocuklara özgü olmadığı erişkinlerde de görülebileceği belirtilmiştir (11). 1972 yılında Falchuk ve Stokes tarafından HLA ile ilişkili olduğu (12,13), 1975 yılında Ferguson tarafından hastalığın immün mekanizma ile geliştirildiği gösterilmiş (14), 1992 yılında histolojik değerlendirme için Marsh sınıflaması geliştirilmiş (15), 1992 de Dietrich tarafından doku transglutaminaz enziminin otoantijen olduğu gösterilmiştir (16). 1998 yılında Molberg tarafından doku transglutaminaz enziminin deamidasyon yaparak gluten peptitlerini daha antijenik hale getirdiği anlaşılmıştır (17).

### 2.2. Gluten Sensitif Enteropatinin Epidemiyolojisi

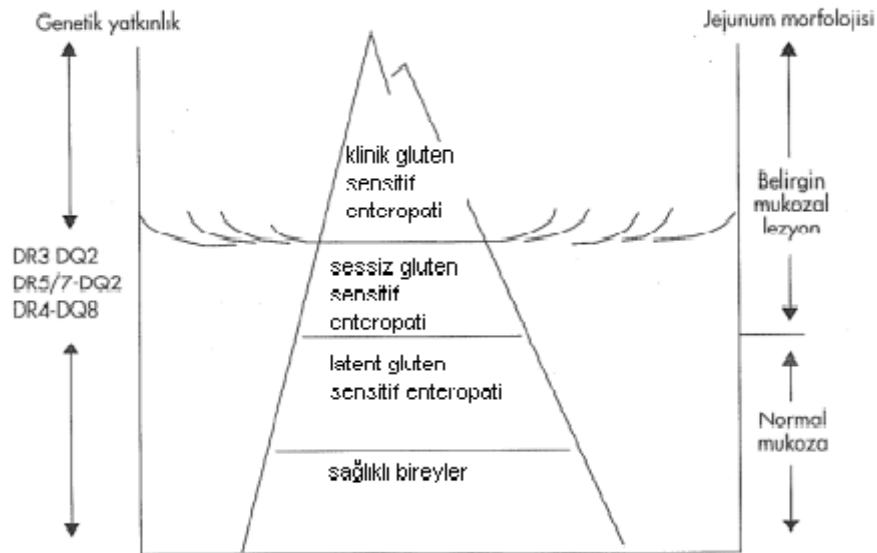
GSE'nin prevalansı coğrafik varyasyon göstermekte olup, diyetle gluten bulunmadığı sürece hastalık ortaya çıkmamaktadır. Bu nedenle İngiltere, Avustralya, Avrupa, Kuzey Amerika gibi buğdayın beslenmede önemli yer tuttuğu ülkelerde çok sık görülürken; buğdayın daha az tüketildiği Çin ve Japonya'da nadir görülmektedir.

Hastalığın patogenezinin ve kliniğinin anlaşılmasına başlamasıyla Türkiye'de de yapılan çalışmalar artmıştır. 2005 yılında Ertekin ve ark. çocuklardaki prevalansı (1263 çocuğu antidoku transglutaminaz ile tarama ve biyopsi ile ispatlanmış olgular) 1/158 olarak bulmuşlardır (18). Ülkemizde 2000 sağlıklı kan bankası donörlerinin katıldığı bir çalışmada anti-tTG IgA veya anti-tTG IgG antikor pozitiflik prevalansı %1,3 olarak bulunmuştur (19). Avrupa'da 1980'lere kadar nadir bir hastalık olarak bilinirken, serolojik yöntemlerin gelişmesi ile sağlıklı toplumlarda yapılan çalışmalarda



prevelansın 1/83-1/500 arasında olduğu gösterilmiştir (20-21).

Gluten sensitif enteropatili olguların çoğu asemptomatik veya minör semptomlarla seyretmektedir. Bu nedenle hastalığın prevelansı buzula benzetilmekte ve sadece su üzerinde kalan kısmı kadar hastanın tanı aldığı varsayılmaktadır. Buzul iddiası 1991 yılında Richard Logan tarafından ileri sürülmüş olup, tanısız olguların tanı konulan olgulardan çok daha fazla olduğu öngörülmektedir. Buzulun görülebilen çok az kısmını klasik gluten sensitif enteropati hastaları oluştururken, asıl önemli kısmı tanı alamayan atipik hastalardan oluşmaktadır. Avrupa'da tanı alan gluten sensitif olguların alamayanlara oranı 1/5-1/13 arasında değişmektedir (21). Sdepanian ve arkadaşlarının yaptığı derlemede bu oran 1/7 olarak saptanmıştır (22).



Şekil 2.1. Gluten sensitif enteropatide buzdağı modeli

ABD ve Avrupa 'dan yapılan son çalışmalarda gluten sensitif enteropati prevelansında 2.5-4 katlık artış saptanmıştır (23-25).

Hastalığın prevelansı toplumda 1/100-1/300 arasında değişmesine rağmen, bazı özel durumlarda daha yüksektir. Prevelans birinci derece akrabalarında GSE olanlarda %10-15, ikinci derece akrabalarda GSE olanlarda %2.6-5.5, Tip 1 DM'de %5, otoimmün tiroid hastalığında %5, Down

Sendromunda %12, lenfositik kolitte %15-27, nedensiz infertilite'de %2-4, otoimmün hepatitte %3-6, osteoporozda %1-3 ve primer biliyer sirozda %0-6 lara ulaşabilmektedir. GSE de cinsiyet dağılımı açısından tipik bir otoimmün hastalık özelliği sergiler ve kadın / erkek oranı 2/1'dir.

### **2.3. Gluten Sensitif Enteropatide Patofizyoloji**

#### **2.3.1. Genetik Temel**

Aile çalışmaları; genetik faktörlerin, gluten sensitif enteropati patogenezinde önemli olduğunu göstermiştir. Hastaların birinci derece akrabalarında hastalığın görülme oranı %10-15 iken, bu oran monozigotik ikizlerde %70'lere kadar ulaşmaktadır (26). Gluten sensitif enteropati ile 6. kromozom üzerindeki major histokompatibilite kompleksinin HLA class 2 D bölgesi arasında bir ilişki olduğu kuvvetle muhtemeldir. Hastaların %95'inde HLA-DQ2 bulunmaktadır. Hastaların %5-10'unda da HLA-DQ8 bulunmaktadır. HLA DQ2 genel popülasyonda %20-30 oranında bulunurken, gluten sensitif enteropatilerde bu oran %86-100'lere kadar çıkar. Ayrıca HLA DQ2 (-) tüm hastalar HLA DQ8(+)'tir (1). Çok merkezli bir çalışmada gluten sensitif hastaların sadece %0.4'ünde hem HLA DQ2 hem de HLA DQ8 (-) olarak saptanmıştır (27). HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 yokluğunun negatif prediktif değeri yaklaşık %100 dür (28,29). Bu heterodimerler hastalığın kalıtımının en az %40 'ından sorumludur (30). Diğer %60'lık kısımdan ise nonHLA genler sorumludur. Yapılan genom çalışmalarında nonHLA lokuslarının da gluten sensitif enteropati gelişimi için artmış riske sahip olduğu gösterilmiştir (31). Non HLA lokuslarının pek çoğu diğer otoimmün hastalıklarla da ilişkilidir (32). Bu lokuslardaki genler integrinleri (ITGA4), kemokinleri, sitokinleri ve onların reseptörlerini (IL2, IL21, IL18RAP,IL12A, CCR1,CCR3), sinyal yollarındaki çeşitli proteinleri (RGS 1, SH2B3, ATXN2, TNFAIP), B hücre (RGS1) ve T hücre aktivatörleri (TAGAP) ve adezyon ve motiliteden sorumlu proteinleri (LPP) kodlar.

#### **2.3.2. Çevresel Faktörler**

Gluten terimi prolamin ve gluteninleri kapsar. Hastalığa yol açan esas

proteinler buğdaydaki gliadin, arpadaki hordein ve çavdardaki secalinlerdir. Arpa, çavdar ve buğday prolaminleri arasındaki moleküler benzerliklerin çok olması nedeniyle arpa ve çavdar da gluten enteropatisi için toksik kabul edilmektedir (31).

Yulaf, diğer gluten içeren tahıllardan relatif olarak daha küçük, toksik prolamin parçası içermektedir. Muhtemelen bu nedenle bazı gluten sensitif enteropatili hastalar yulafı tolere edebilmektedir. Yulaf tüketiminin miktarı ile de hastalığın şiddeti arasında önemli ilişki vardır (32).

Adenovirüs tip 12, campylobacter jejuni, giardia lamblia, enterovirus ve rotavirus da hastalığı tetikleyebilen faktörler arasındadır (33,34).

Ayrıca gebelik, travma, cerrahi girişim gibi ağır stresli durumların, çevresel faktör olarak hastalığı başlatabileceği de ileri sürülmüştür (35,36).

### **2.3.3. Gluten Sensitif Enteropatinin Patogenezi**

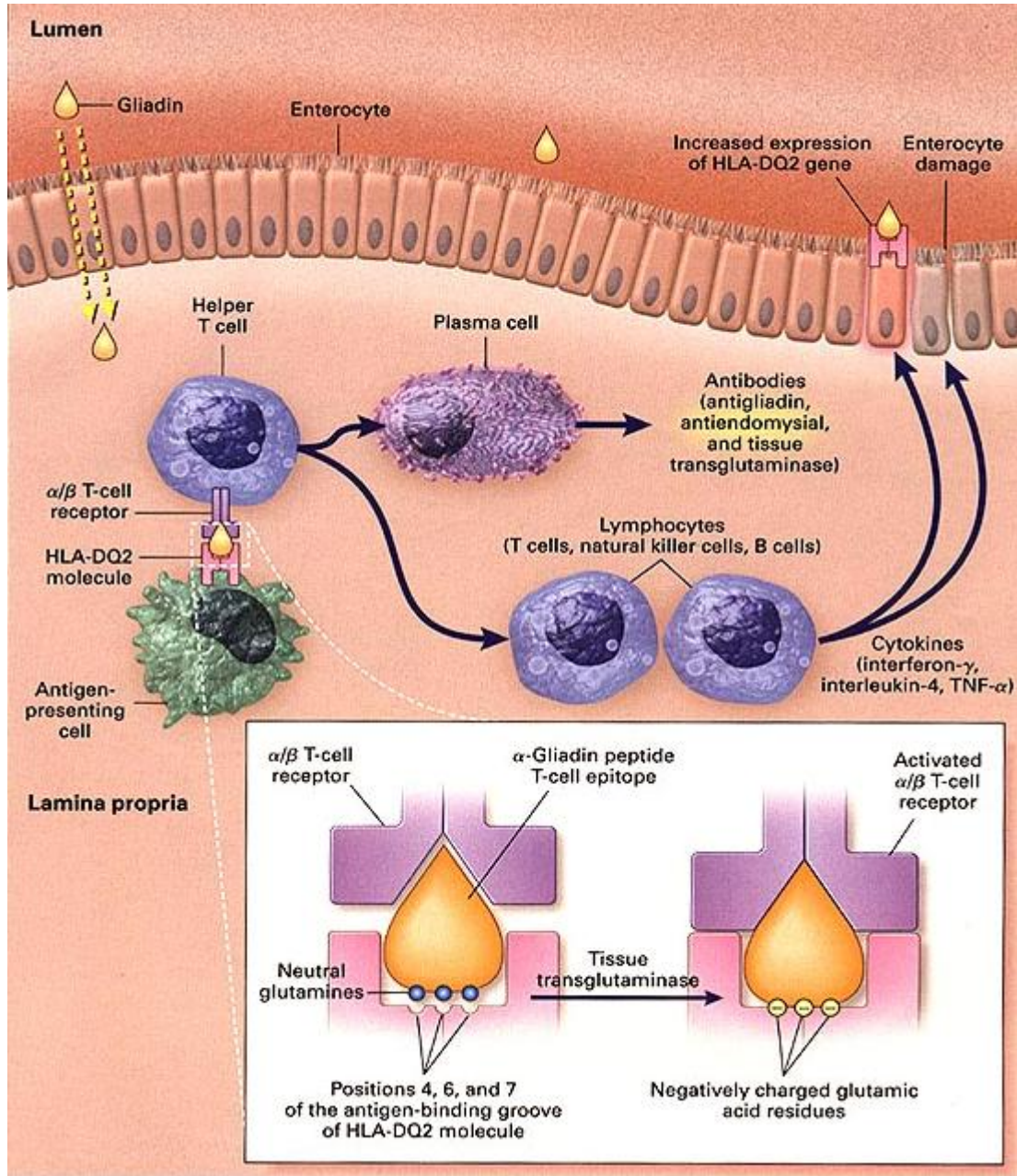
Gluten buğday tanelerinde yer alan bir protein karışımıdır, gliadin ve glutenini kapsar. Benzer proteinlerden olan arpa (hordeins) ve çavdar (secalins) da benzer hasarlanmaya neden olur (37).

Gluteninin içinde bulunan gliadin peptitleri gluten sensitif enteropati için en kuvvetli immunojenik faktördür. Bu peptitler sindirildikten sonra transsellüler ve parasellüler mekanizmalarla barsak epitelyum bariyerini geçerler. Transsellüler mekanizma; intrasellüler veziküller aracılığıyla gerçekleşen IFN $\alpha$ 'nın uyardığı transitozisi kapsar. Peptitlerin parasellüler geçişi, sızıntılı tight junctionlar ile artmış intestinal geçirgenlik sayesinde olduğu düşünülmektedir (38).

Tight junction kontrolünden sorumlu proteinlerden biri zonulindir. Gliadin CXCR3 kemokin reseptörüne bağlandığında zonulin intestinal epitelden salınır. Ex vivo çalışmalarda zonulin düzeylerinin artışıyla transepitelyal elektriksel rezistansta (TEER) azalma olur. Proteinase-activating receptor 2 (PAR2)'nin aktivasyonu yoluyla zonulin TEER' de ve barsak geçirgenliğinde artışa neden olur. PAR 2 de epidermal growth faktör reseptörünü de aktive eder. Hastalığın aktif olduğu kişilerde zonulin mRNA ekspresyonunun artmış olduğu saptanmıştır. Bu protein intestinal

hasarlanmayla ilişkilidir (39). Heyman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalığı aktif olanlarda transferin reseptör CD71 de artmış ekspresyon saptanmıştır. Bu reseptör salgısal IgA ve gliadin kompleksinin oluşmasında ve gliadinin barsak mukozasından taşınmasında rol oynayabilir (40).

Gliadin peptitleri lamina propriada yer alan CD4+T lenfositleri stimule eder. Gliadin epitoplari arasında bireysel immunojenik yanıt farklılıkları vardır.  $\alpha$  gliadin epitoplari hastalığın yaklaşık hepsinden sorumludur (37). Bu epitoplarda baskın olan Gln- ve pro-rich peptitleridir. Bu antijenik peptit tüm gastrik, pankreatik ve intestinal enzimlere dirençlidir, intestinal membrandan içeri alınarak doku transglutaminazı için substrat oluşturur. Doku transglutaminaz bu peptitleri transamidasyon ve deamidasyon reaksiyonuna uğratar. Arta kalan glutaminler glutamik aside dönüşerek negatif yükle yüklenmiş olur. Bu negatif yüklü peptitler ise antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki spesifik HLA-DQ2 ve HLA-DQ8'i bağlar. İntestinal DQ2 ve DQ8 ile sınırlı CD4+T lenfositler deamide gliadin peptitleri tanıyarak enflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarır (41-43). Aktifleşen hücreler Th1 tipi immün cevabı başlatır ve ağırlıklı olarak interferon gamma ve TNF alfa üretimine neden olur. Bu yanıt kemokinlerin ve kemotaktik faktörlerin barsak epiteli içine salınmasına yol açar, ardından meydana gelen kronik enflamasyon barsak villüslerinin yıkımına ve proksimal ince barsak mukozasında emilim yüzeyinin azalmasına yol açar. Barsaktaki salgı yapan oluşumlar ve kript tabakalarında enflamasyon gelişir ve kript yapıları hipertrofiye olur. Sonuçta gluten sensitif enteropatide villüs yapısında bozulma, kriptlerde hiperplazi ve yüzey epiteli içinde kronik inflamatuvar hücrelerde artış (intraepitelyal lenfositler ve lamina propriadaki lenfosit, makrofaj, eozinofiller ve daha az oranda nötrofiller) gibi histopatolojik bulgular görülür (44).

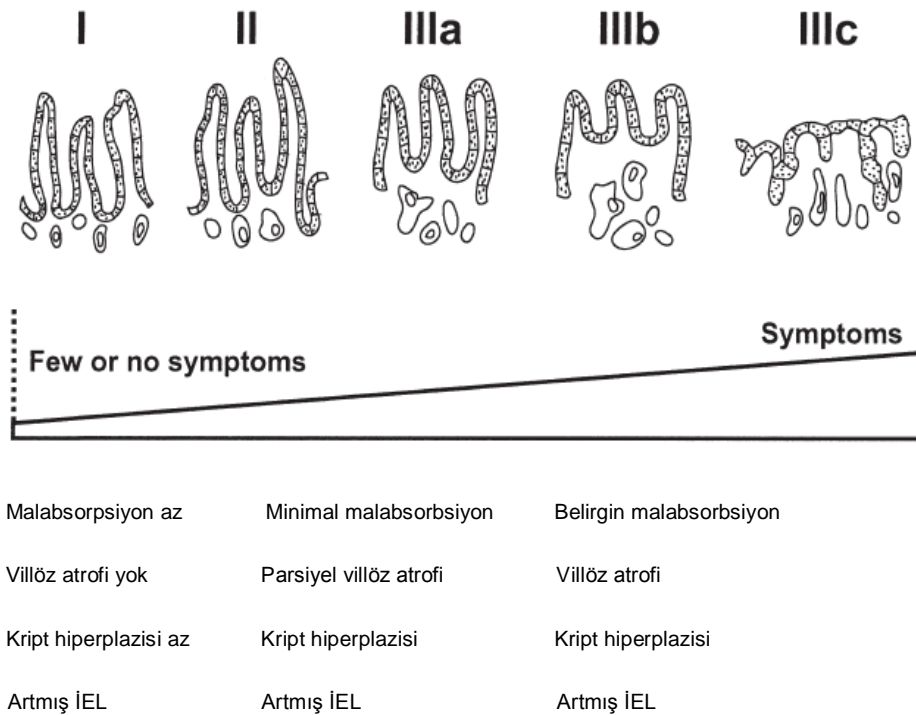


Şekil 2.2. Gluten sensitif enteropatinin patogenezi  
(Feldman:Sleisenger&Fordtran's Gastrointestinal And Liver disease, 8th ed.)

### 2.3.4. Gluten Sensitif Enteropatide Histopatoloji

Hastalık ince barsak mukozasını tutar. Submukoza, muskularis mukoza ve seroza genellikle tutulmaz. Tutulumun boyutu ve ciddiyeti hastalar arasında değişken olabilir. Bu da farklı klinik prezentasyonu açıklar (45).

İntestinal kripler uzamış, intestinal yüzeyler düzleşmiştir. Bu yapısal değişiklikler sindirim ve emilimi bozmaktadır. Villüs atrofisi veya yokluğunu; kript hipertrofisi kompanze etmeye çalışır (46). Total mukoza kalınlığı çoğu vakada azalmıştır. Normal biyopsilerde kolumnar olarak görülen absorptif hücreler GSE'de kuboidal veya squamözdür (47). Elektron mikroskopta absorptif hücrelerin mikrovillileri kısalmış ve kaynaşmış olarak görülür. Sitoplazmik ve mitokondriyal vakuolizasyon ve geniş lizozomları vardır. Lamina propriada çoğunluğu plazma hücreleri ve lenfositlerin oluşturduğu ancak polimorfonükleer lökositler, eozinofiller ve mast hücrelerinin de yer aldığı, sellülarite artmıştır. Ig G, A, M üreten plazma hücrelerinin sayısında 2-6 kat artış görülür. Normal mukozada CD4 lenfositler baskınken, gluten sensitif enteropatide CD8 lenfositler hakimdir (48). Birim absorptif epitelyum uzunluğu başına düşen intraepitelyal lenfosit miktarı artmasına rağmen absorptif yüzey azaldığı için toplam intraepitelyal lenfosit sayısı artmamıştır (47).



Şekil 2.3. Gluten sensitif enteropatide histopatolojik değişiklikler

Villöz atrofi GSE için spesifik olmasının yanında bazı hastalıklarda da villöz atrofi görülebilir.

Tablo 2.1. Villöz atrofi ayırıcı tanısı

Villöz atrofinin ayırıcı tanısı:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gluten sensitif enteropati</li> <li>• Tropikal sprue</li> <li>• Erişkin başlangıçlı otoimmün enteropati</li> <li>• Hipogammaglobulinemi</li> <li>• İdyopatik AIDS enteropati</li> <li>• Eozinofilik gastroenterit</li> <li>• Whipple hastalığı</li> <li>• Abetalipoproteinemi</li> <li>• İntestinal lenfoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tuberküloz</li> <li>• Giardiazis</li> <li>• Crohn hastalığı</li> <li>• Bakteriyel aşırı çoğalma</li> <li>• İnfeksiyöz enterit</li> <li>• Parazitik enfestasyon</li> <li>• İnce barsak iskemisi</li> <li>• Kollajenöz sprue</li> </ul>

## 2.4. Klinik Bulgular

Gluten sensitif enteropati ishal, abdominal distansiyon, kilo kaybıyla seyreden tipik bir malabsorbsiyon tablosu olarak bilinmekteyken, hastalığın fizyopatolojisinin anlaşılmasıyla hastalığın hafif semptomlarla seyredebildiği hatta asemptomatik olabileceği öğrenilmiştir.

GSE'nin kliniği 4 ana başlık altında incelenebilir:

1. Klasik gluten sensitif enteropati
2. Atipik gluten sensitif enteropati
3. Sessiz gluten sensitif enteropati
4. Latent gluten sensitif enteropati

**1. Klasik gluten sensitif enteropati:** Kronik veya tekrarlayan ishal, kilo kaybı, büyüme geriliği, abdominal distansiyon, hipoproteinemi, irritabilite

**2. Atipik gluten sensitif enteropati:** Demir eksikliği anemisi, tekrarlayan karın ağrısı, aftöz stomatit, diş mine defekti, boy kısalığı, pubertede

gecikme, dermatitis herpetiformis, periferik nöropati, folik asit eksikliği, kabızlık, artrit, artralji, osteopeni, osteoporoz, açıklanamayan karaciğer enzim yüksekliği

**3. Sessiz gluten sensitif enteropati:** Hastalar asemptomatik olup serolojik incelemeleri ve HLA belirteçleri incelendiğinde pozitif olarak saptanır. Patolojileri villöz atrofi ile uyumludur. Bu hastalara genellikle tanı, tarama testleriyle konmaktadır.

**4. Latent gluten sensitif enteropati:** Hastalar asemptomatik olabilir veya atipik semptomları bulunabilir. Serolojileri (-) veya (+), HLA markerları (+)'tir. İnce barsak biyopsilerinde villöz atrofi bulunmaz ancak intraepitelyal lenfosit artışı mevcuttur.

#### **2.4.1. Erişkinlerde Klinik**

Eskiden GSE malabsorbsiyonla seyreden çocukluk çağı hastalığı olarak bilinmekteyken, günümüzde tanı genellikle erişkin hayatta konmaktadır (49). Erişkinlerde ortalama tanı yaşı 4. ve 5. dekatlardır (33, 50).

#### **2.4.2. Gastrointestinal Özellikler**

Klinik hastadan hastaya ve tutulan barsak segmentinin uzunluğuna göre değişmektedir. Pekçok erişkinde çocuklarda görülen diyare, steatore, gaz, kilo kaybı gibi gastrointestinal semptomlar bulunmaktadır. Diyare sürekli olmaktan çok epizodiktir. Gece veya sabah diyesi sıktır. Sadece proksimal ince barsak tutulumu olanlarda steatore genellikle yoktur (51).

Hastalarda kilo kaybının miktarı intestinal lezyonun şiddeti ve genişliğinin yanı sıra gıdanın tolere edilebilmesine bağlıdır. Bazı hastalarda iştah fazlalığı olduğu için kilo kaybı daha azdır. Karında şişkinlik ve rahatsızlık hissi yaygın olarak görülür ve hastalar yanlılıkla irritabl barsak sendromu olarak değerlendirilir.

#### **2.4.3. Ekstraintestinal Özellikler**

Besin emilimdeki değişiklikler metabolik defektlere neden olmakta; bu



da tüm sistemleri etkilemektedir. Gastrointestinal semptomlar önemli olmasına rağmen, erişkin yaştaki hastalarda genellikle ekstraintestinal bulgular daha ön plandadır. Tedaviye dirençli demir eksikliği, infertilite, kanama diyatezi, erken yaş osteoporozu, dermatitis herpatiformis sık görülen ekstraintestinal bulgulardır.

- **Anemi ve gluten sensitif enteropati**

Erişkin gluten sensitif enteropatide anemi en yaygın bulgudur. Genellikle demir eksikliği anemisi mevcut olup hipokrom mikrositer özelliğindedir. GSE'nin daha çok proximal ince barsakları etkilemesi nedeniyle duodenumdan demir emilimi gerçekleşemez. Ayrıca tabloya, terminal ileum tutulumu da varsa folik asit ve vitamin B 12 eksikliği eklenebilir. Yaygın hastalığı olanlarda vitamin K emilim bozukluğuna bağlı hematüri, epistaksis, vajinal kanama, gastrointestinal kanama ya da deri ve mukozalardan kanamalar görülebilir.

- **Osteoporoz ve gluten sensitif enteropati**

Tedavi edilmeyen gluten sensitif enteropatili hastaların kemik mineral dansitometresinde hemen daima düşüklük mevcut olup %25'inde osteoporoz mevcuttur. Bu nedenle yeni tanı alan hastaların kemik mineral dansitometresi ölçülmelidir. İdyopatik osteoporozlu hastaların %12'sinde antigliadin antikörler pozitif olarak saptanmıştır (52). Kemik mineral metabolizmasındaki bozukluğun sebebi tam olarak anlaşılamamış olsa da kemik döngüsünde önemli rol oynayan yeni osteoblast ve osteoklast ölümü arasındaki dengenin bozulmuş olabileceği bildirilmiştir (53). Ayrıca ince barsak tutulumu sonucu gelişen steatorenden dolayı yağda eriyen vitaminlerin emilim bozukluğuna bağlı D vitamini eksikliği ve inefektif kalsiyum transportu sonucu gelişen hipokalsemi de osteoporoz gelişimine katkıda bulunabilir (54). Uzun süreli kalsiyum malabsorpsiyonu sonucu sekonder hiperparatiroidizm gelişir (51). Kemik hastalıkları genellikle semptomatik tipte daha şiddetlidir. Periferik fraktürlerin nadir olduğu düşünülse de yapılan bir çalışmada tanı konmamış ve diyetini yapmayan hastaların %25'inde periferik kemik fraktürlerinin olduğu

saptanmıştır (55). Glutensiz diyet sonrası kemik mineral dansitometresi normale yaklaşır ancak tamamen düzelmeyebilir (56,57).

- **Karaciğer ve gluten sensitif enteropati**

Gluten sensitif enteropati ve karaciğer ilişkisi ilk olarak 1974 yılında ortaya konmuştur (58) ve %30 hastada geçici karaciğer enzim yüksekliği görülür (59). Etiyolojisi açıklanamayan kronik karaciğer enzim yüksekliği olan hastalarda sessiz klinik prevalansı yaklaşık %4 olarak bildirilmiştir (60). Karaciğer hasarının mekanizması tam olarak anlaşılamamış olsa da; otoimmünite, barsak geçirgenliğinde artışın sistemik etkileri, sitokinler ve diğer bazı biyolojik mediatörler patogenetik role sahip olarak görülmektedir (61). Sebebi bulunamamış karaciğer enzim yüksekliklerinin yaklaşık %10'unun nedeni GSE'dir (62,63). Volta ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada nedeni bilinmeyen karaciğer enzim yüksekliğinin %9'unun nedeni asemptomatik gluten sensitif enteropati olarak saptanmış (62), 110 hasta ile yapılan başka bir çalışmada kriptojenik hipertansaminazemi hastaların %10'unda sessiz gluten sensitif enteropati saptanmıştır (64). 158 tane erişkin gluten sensitif enteropatili hastanın katıldığı bir çalışmada hastaların %42'sinde karaciğer enzimlerinde yükseklik saptanmıştır. Glutensiz diyetle başladıktan 1-10 yıl içinde %95 oranında karaciğer enzimleri normal seviyeye gerilemiştir (65).

- **Nörolojik sistem ve gluten sensitif enteropati**

Şiddetli hastalıkta santral ve periferel sinir sistemi lezyonlarına bağlı nörolojik semptomlar görülebilir fakat patogenezi iyi anlaşılamamıştır. Ataksi en sık (%17) görülen nörolojik semptomdur. Bu anormalliklerin serebellum, spinal kordun posterior kollumunun ve periferel sinirlerin immünolojik hasarı sonucu olduğu düşünülür ve gluten ataksisi olarak ifade edilir (66). GSE kompleks parsiyel epilepsi ve bilateral paryetooksipital kalsifikasyon ilişkisi bilinmektedir. Ancak prognozu diyetle erken başlanması ile koreledir. Çoğu hasta psikolojik olarak normal olsa da, irritabilite ve depresyon gibi bulgular da görülür. Depresyonun muhtemel mekanizması da triptofan metabolizmasındaki bozukluk sonucu oluşan serotonerjik disfonksiyondur.

Glutensiz diyetle genellikle düzelir (67,68).

- **Genitoüriner sistem ve gluten sensitif enteropati**

Gecikmiş menarş, tekrarlayan düşükler, ve erken menapoz görülebilir. Bazı hastalarda fertilitenin olumsuz etkilendiği bildirilse de genellikle fertilitte pek çok hastada normaldir (69). İnfertilite bazen hastalığın ilk belirtisi olabilir. Spontan ve tekrarlayan abortuslar, düşük doğum ağırlıklı bebekler tedavi edilmeyen kişilerde sıktır ve glutensiz diyetle önlenabilir (51). Amenore fertil çağıdaki kadınların 1/3'ünde görülür.

- **Otoimmün bozukluklar**

Erişkin gluten sensitif enteropatili hastalarda otoimmün bozukluklar normal popülasyona göre 10 kat daha fazla görülür. En sık eşlik eden otoimmün hastalıklar: tip 1 DM, otoimmün tiroid hastalıkları, sjögren sendromu, addison hastalığı, otoimmün karaciğer hastalığı, kardiyomiyopati ve nörolojik bozukluklardır (70). Özellikle tip 1 DM ile olan genetik ilişkisi iyi tanımlanmıştır. Ancak glutensiz diyetin kan şekeri regülasyonu üzerine olumlu etkisi saptanmamıştır (71).

- **Dental enamel defekt ve aftöz ülserasyon**

Gluten sensitif enteropati dental enamel defekt ve aftöz ülserasyonlara da neden olmaktadır. Dental enamel defekt, dişlerdeki yapısal değişiklikler ve mine tabakasındaki renk değişikliklerini kapsamaktadır. Tetrasiklin kullanımı ve fazla florid alımı da dişlerde benzer değişikliklere neden olmaktadır. Gluten sensitif enteropatideki lezyonların nedeni henüz bilinmemektedir. Dişlerin gelişimi esnasında hastalarda gözlenen düşük kalsiyum konsantrasyonu enamel hipoplaziye neden olabilmektedir. Dental enamel defekt gluten sensitif enteropati için spesifik değildir. Ancak saptandığı zaman gluten sensitif enteropatiden şüphelenilmelidir.

Rekürren aftöz stomatit de gluten sensitif enteropatinin başka bir atipik bulgusudur. Hastalık için spesifik değildir ancak dental enamel defekt gibi, saptandığı zaman gluten sensitif enteropatiden şüphelenilmelidir. Oral

lezyonları değerlendirmek kolay olduğu kadar, oral lezyonlar; gluten sensitif enteropatinin erken tanısında ipucu olabilir.

- **Gluten sensitif enteropati ve cilt tutulumu**

Dermatitis herpetiformis, vitiligo ve alopesi areate gluten sensitif enteropatide görülebilen cilt lezyonlarıdır. Ayrıca vitiligo, kutanöz vaskülit, lupus eritematozis, büllöz pemfigoid de görülebilir.

Dermatitis herpetiformis gluten sensitif enteropati tanısı koyduran ve derinin gluten sensitif hastalığı olarak da bilinen, otoimmün bir cilt hastalığıdır. Gluten sensitif hastaların %10-20 'sinde görülür ve hastalığın cilt bulgusudur (72). Dermatitis herpetiformis özellikle diz, kalça, dirsek, sırtta görülen kaşıntılı papuloveziküler lezyonlarla karakterizedir. Biyopside dermal kapiller membranda granüler IgA depozitleri tanısaldır. 2 yıl glutensiz diyet sonrası komplet remisyona sağlanır, yeniden glutene maruziyetten 12 ay sonrasında lezyonlar yeniden ortaya çıkabilmektedir (73). Dermatitis herpetiformisli hastalar genellikle gastrointestinal veya malabsorbsiyon belirtileri göstermeseler de serolojik ve histolojik özellikleri gluten sensitif enteropati ile benzerdir ve glutensiz diyetle yanıt verirler. Dermatitis herpetiformiste spontan remisyona da söz konusudur. 86 hastalık bir kohort çalışmasında 10 hastada medikasyon veya glutensiz diyet uygulanmadan tam remisyona elde edilmiştir (74).

## **2.5.Fizik Muayene Bulguları**

Hafif hastalığı olanlarda fizik muayene genellikle normaldir. Tipik semptomları olanlarda bulgular malabsorbsiyon sonucu ortaya çıkar ve spesifik değildir. Çocuklarda büyüme geriliği sıktır. Dermatitis herpetiformis, hipotrombinemiye bağlı spontan ekimozlar, A vitamini yetmezliğine bağlı foliküler hiperkeratoz, anemiye bağlı solukluk, kaşık tırnak, anguler şelozis görülebilir. Hipoalbuminemiye bağlı ödem seyrek olarak da asit görülebilir.

Ağız içinde aftöz stomatit, dil papillalarında silinme görülebilir. Dişlerde enema tabakası defektleri sıktır. Ekstremitelerde periferik nöropati ve nadiren demiyelinizan spinal kord lezyonlarına bağlı çeşitli duyu kayıpları görülebilir.

Şiddetli kalsiyum eksikliğinde “Chovestak veya Trosseau ” bulguları ortaya çıkabilir. Bu hastalarda osteopeni ile ilişkili kemik hassasiyeti bulunabilir (55).

## **2.6.Gluten Sensitif Enteropatinin Tanısı**

Gluten sensitif enteropatide serolojik testler tanıya yardımcıdır. Kesin tanı için ince barsak biyopsisi altın standarttır (29).

### **2.6.1. Antigliadin Antikor Testleri (AGA IgA)**

Gliadinler buğday depo proteinleridir ve gluten olarak ifade edilirler. Gliadinlere karşı oluşan IgG ve IgA yapısındaki antigliadin otoantikorlar uzun yıllar gluten sensitif enteropatinin tanısında kullanılmışlar, AGA IgA ve IgG'nin hastalık tanısında duyarlılıkları sırasıyla %75-90 ve %69-85 olarak bulunmuştur. Akut gastroenterit, inflamatuvar barsak hastalığı, gastroözafageal reflü, kistik fibrozis yalancı pozitifliğe neden olabilir. Tüm bu olumsuz yönleri ve yeni otoantikorların kullanıma girmesi ile gluten sensitif enteropati tanı ve taramasında AGA tercih edilmemektedir. Tanı almış hastaların glutensiz diyet altında izlemleri sırasında ise AGA IgA kullanılabilir (75).

### **2.6.2. Antiendomisyum Antikoru (EMA IgA)**

EMA'lar konnektif dokuyu çevreleyen düz kas hücrelerine bağlanır. Serum IgA EMA, emdomisyuma bağlanır ve indirek immünfloresanla karakteristik boyanma paterni gösterir. Gluten sensitif enteropati tanı ve taramasında EMA analizi, duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek testlerden biridir. (duyarlılık: %85-98, özgüllük: %97-100). Bir metaanaliz raporunda kullanılan diğer testlerle karşılaştırıldığında EMA'nın en yüksek özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur (76). Ancak EMA testinin gerek özgüllük gerekse duyarlılığının 2 yaş altındaki çocuklarda düşük olması nedeniyle 2 yaş altındaki çocuklarda diğer serolojik testlerle birlikte kullanılmalıdır (77,78). Yapılan çalışmalarda EMA pozitifliğinin villöz atrofinin progresyonu için belirleyici olduğu saptanmıştır (79,80). Enteropati yokluğunda EMA pozitifliği ileride villöz atrofi gelişeceğinin erken bir bulgusu olabilir (81).

### 2.6.3. Doku Transglutaminaz Antikoru (tTG IgA)

Doku transglutaminaz enzimi, proteinlerden bir glutamin molekülü kopararak başka bir proteinin lizin ucu ile kovalen bağ kurulmasında katalizör olarak görev alır. Böylelikle özellikle mekanik setres altındaki dokularda hücre dışı matriks stabilizasyonu sağlanır. Doku transglutaminazı gliadinlerden glutamin molekülünü ayırarak başka proteinlere taşıdığı gibi gliadin molekülünün kendisi de tTG 'a çapraz bağlar aracılığı ile entegre olabilir (82). Ayrıca tTG enzimi gliadin molekülündeki glutaminlerden bir aminoasit kopararak deaminasyon ile glutamik asit uçlarının oluşmasına neden olur. Deamine glutamik asit uçlarının HLA DQ2 ve DQ8 eksprese eden antijen sunucunu hücrelerin bağlanma bölgeleri ile daha kuvvetli bağlanabildiği gösterilmiştir. Geliştirilen ELİSA testleri ile tTG'nin hastalığın tanı ve izleminde EMA testinden daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (83). İnsan kökenli tTG'yi EMA ile kıyaslayan meta analizler hasta bireyleri saptama yani duyarlılık yönünden tTG'yi daha üstün bulmuş olup testin uygulama kolaylığı ve maliyet avantajı da göz önüne alındığında hastalığın tarama ve izleminde tTG testinin kullanımı önerilmektedir (76,84).

Tablo 2.2. Antikorların sensitivite ve spesifiteleri:

Test	Sensitivite(%)	Spesifite(%)
IgA tTGA	95.1	98.3
IgG tTGA	<70	100
IgA EMA	90.2	99.6
IgG EMA	<70	100
IgA AGA	85-90	90
IgG AGA	80-90	80-90

(Rostom, A, et al.GASTROENTEROLOGY 2001;131:1981-2002)

Saptanan antikorların tanıyı desteklemesi yanında, glutensiz diyet alan hastaların diyet uyumlarının izlenmesinde, asemptomatik vakaların ve monosemptomatik gluten sensitif enteropati hastalarının ortaya konmasında antikor tayinleri önemli katkılar sağlamaktadır (85).

Otoantikolar diyete başlangıçtan 3-12 ay sonra negatifleşmekte olup serolojik testlerle hastaların diyete uyumları değerlendirilebilir (86).

**IgA eksikliği:** IgA eksikliği insanlarda en sık görülen immün yetmezliktir ve gluten sensitif hastalarda 10-15 kat daha fazladır. Gluten sensitif hastaların yaklaşık %3'ünde IgA eksikliği bulunmaktadır. Bu hastalarda anti tTG, AGA IgA, EMA IgA yanlış negatif sonuçlara neden olabilir (87), böyle hastalarda antiT IgG, EMA IgG, AGA IgG ölçümü yapılmalıdır. Yine de IgG temelli ölçümlerin sensitivitesi ve spesifitesi daha düşüktür. Klinik şüphe yüksekse ve tekrarlayan ölçümlerde seroloji negatif olarak saptanması halinde HLA tiplendirmesi yapılabilir ve sonuç pozitif ise direk biyopsi ile tanı konabilir (88).

Negatif seroloji gluten sensitif enteropati tanısını ekarte ettirmez. Serolojik testler negatif ancak klinik şüphe fazla ise seri IgA ölçümleri yapılmalıdır (28,29).

#### **2.6.4.HLA Tiplendirme**

Farkında olmadan glutensiz diyet yapan hastaları ayırt etmek ve tanısı net olmayan hastalar için kullanılabilir. HLA DQ2 ve DQ8 negatifliğinin negatif prediktif değeri yaklaşık %100 dür (28,29).

#### **2.6.5.Endoskopi ve İntestinal Biyopsi**

Bazı endoskopik bulgular dikkat çekici olabilir. En sık görülen endoskopik bulgular barsak pililerinde taraksı görünüm, mozaik görüntü, duodenal katlantılarda azalma veya düzleşmedir (89). Bu bulgular gluten sensitif enteropati için spesifik değildir. Tropikal sprue, eozinofilik hipersensitivite, giardiazis, CMV, kriptosporidium gibi fırsatçı enfeksiyonlar da benzer görünümlere yol açabilir. Bu nedenle histopatolojik inceleme yapılması zorunludur (89,90). GSE'de proksimal ince barsak mukozası etkilenir, distal kısımlara doğru tutulumun şiddeti azalır. Bazı hastalarda yama tarzında tutulum da olabilir. Bundan dolayı EMA pozitif olmasına rağmen ince barsak bulguları normal olan kişilerde biyopsi tekrarlanmalıdır (78).

Gluten sensitif enteropatinin histopatolojik sınıflaması Rubin ve

arkadaşları tarafından önerilmiş olup, sınıflamada Marsh histopatoloji ve patofizyolojisi arasında yorum yapmış ve 4 kategoriye ayırmıştır (91):

Marsh Skoru	Modifiye Marsh Skoru
Evre 0: Normal	Evre 0: İntraepitelyal lenfosit artışı < 40/100 ve en az
Evre 1: İnfiltratif (Villus ve kripler normal İntraepitelyal lenfosit artışı mevcut.)	4 villus izlenmeli (>4/100 EC IEL, normal villus)
Evre 2: Kript hiperplazisi (İntraepitelyal lenfosit artışı mevcut. Villuslar normal)	Evre 1: >40/100EC IEL, normal villus ve kripler
Evre 3: Subtotal-total villus atrofi	Evre 2: >40/100EC IEL, kript hiperplazisi, normal villuslar
	Evre 3a: >40/100EC IEL, villuslarda hafif düzleşme, kript hiperplazisi
	Evre 3b: >40/100EC IEL, orta düzeyde villuslarda düzleşme, kript hiperplazisi
	Evre 3c: >40/100EC IEL, total villus düzleşmesi, kript hiperplazisi
	Evre 4: Hipoplazi

Şekil 2.4. Marsh Sınıflaması

İnce barsak biyopsisi tanıda altın standart olmasına rağmen tropikal sprue, giardiazis gibi durumlarda da benzer histopatolojik bulgular olabileceği için, klinik, histopatolojik bulgular ve serolojik testlerin birlikte değerlendirilmesi gerekir.

Biyopsi ve seroloji negatif bile gelse eğer klinik şüphe devam ediyorsa testler birkaç yılda bir tekrarlanmalıdır.

Gluten sensitif enteropatinin tanısı kesin olmalıdır. Çünkü ömür boyu devam edecek bir hastalıktır ve tedavisi de yaşam boyudur.

## 2.7.Tedavi

Ömür boyu glutensiz diyetdir. Glutensiz diyete yanıt hastadan hastaya değişmektedir. Genellikle ilk 2 hafta içinde yanıt alınmaktadır (92). Histopatolojik düzelme 5-12 haftadan önce normale dönmeyebilir, bazı hastalarda bu süre 2 yıla kadar uzayabilir. Eğer glutensiz diyetle düzelme görülmezse, diyet yeniden gözden geçirilmelidir. Glutensiz diyete cevap



vermeyen vakalarda yanlış teşhis, diyetin uygulanmaması ve lenfoma akla gelmelidir. Glutensiz diyetle rağmen yetersiz iyileşme meydana gelirse villöz atrofiyle seyreden diğer hastalıklar veya refrakter gluten sensitif enteropati düşünülmelidir. Devam eden semptomların sebebi irritabl barsak sendromu, pankreas yetmezliği gibi eşlik eden hastalıklar da olabilir (93).

Tedavi edilmemiş hastalarda yüzeysel epitelyum hücrelerinin hasarına sekonder laktaz eksikliği gelişebilir. Bundan dolayı glutensiz diyetin başlangıcında süt ve süt ürünlerinden kaçınılmalıdır (94).

Yeni tanı alan hastalarda görülen vitamin ve mineral eksikliklerinde (folik asit, B12, K, D vitamini, demir, kalsiyum) replasmanı yapılmalı, osteoporoz açısından KMD çektirilmelidir (95).

Hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla farmakolojik tedaviler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Deneysel olarak gluteni enzimatik olarak parçalama, buğday ununu enzimatik olarak detoksifiye etme, ince bağırsağın geçirgenliğini azaltma ve gluten reaktif patojenik hücrelerin immun modülasyonuna yönelik peptitleri kullanma çalışmaları yürütülmektedir (96).

## 2.8 Ayırıcı Tanı

Tablo 2.3. Gluten sensitif enteropati ayırıcı tanısı

Anoreksia nervoza	iskemik enterit
Otoimmün enteropati	Laktoz intoleransı
Bakteriyel aşırı çoğalma	Tropikal sprue
Kollajenöz sprue	Tüberküloz
Giardiazis	Whipple hastalığı
HIV enteropatisi	Zollinger Ellison sendromu
Hipogamaglobulinemi	Eozinofilik gastroenterit
İnfeksiyöz gastroenterit	Radyasyon enteriti
İntestinal lenfoma	

## 2.9.Komplikasyonlar

Major komplikasyonları: Malignite, ülseratif jejunoleit, refrakter gluten sensitif enteropatidir.

Malignite: Uzun süre diyetle uymayan hastalarda ince barsak adenokarsinomu, özofagus ve orofaringeal squamöz hücreli karsinom, nonhodgkin lenfoma sağlıklı populasyona göre daha sık görülür (97). Glutensiz diyet sonrası ortaya çıkan diyare, kilo kaybı, intestinal kanamanın görülmesi durumunda lenfoma düşünülmelidir.

Refrakter gluten sensitif enteropati: 50 yaşından sonra tanı alan hastalarda daha sık (35) olup 30 yaşından önce nadir görülür (98). Refrakter hastalık; diyet uyumuna rağmen yeni başlangıçlı veya persistan diyare, karın ağrısı, kilo kaybı, multipl vitamin eksikliği ve anemisi olan hastalarda akla gelmelidir.

Refrakter hastalık 2 alt başlık altında incelenebilir:

Tip 1 fenotipik olarak normal intraepitelyal T lenfosit artışıyla karakterizedir. Tip 2 fenotipik olarak anormal intraepitelyal T lenfosit artışıyla karakterizedir. Tip 1'de 5 yıllık yaşam beklentisi %80-96 iken, Tip 2'de bu oran %44-58'dir (99). Refrakter hastalıkta tanı anındaki beş faktör artmış mortalite ile ilişkilidir. Bu faktörler albumin $\leq$ 3.2g/dl, hemoglobin $\leq$ 11g/dl, yaş $\geq$ 65, anormal intraepitelyal lenfositoz ve total villöz atrofidir (99). Tip 2 hastalık 5 yıl içinde %60-80 oranında EATL( intestinal T hücreli lenfoma)'ye dönüşüm göstermekte olup (33,99) EATL 'de CD 56 negatiftir.

Tip 2 hastalarda genellikle ülseratif jejenit, >1 cmlik ülserler, mezenterik lenf nodları, ince barsak duvar kalınlığında azalma, ve abdominal lenf nodları mevcuttur (100). Refrakter hastalığın tedavisiyle ilgili bilgiler kısıtlıdır. Bu bilgiler de olgu sunumlarına ve gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır. Tip 1 Refrakter hastalık için tedavide prednizon, budezonid, azathiopürin ve prednizon kombinasyonu kullanılabilir (33,98). Tip 2 refrakter hastalıkta tedavide azathiopürin, prednizon, siklosporin, infliximab, alemtuzumab, IL-10 tedavisi kullanılabilir (77,98). Tip 2'deki yeni tedaviler; anti IL-15 antikoları, cladribine ve otolog kök hücre transplantasyonudur(33).

## 2.10.Takip

Asemptomatik hastalara tanı konulamazsa kalıcı villöz atrofi gelişebilir. Bu da komplikasyonların gelişiminde önemlidir. Bu nedenle glutensiz diyet sonrası biyopsi tekrarı histolojik yanıtı değerlendirmek için altın standarttır. Tanıdan sonraki 6 ayda serolojik yanıt değerlendirilmeli, tanıdan sonraki 1-2.5 yıl içinde de endoskopi ve biyopsi tekrarlanmalıdır. Biyopsi tekrarının amacı histolojik geri dönüşümün gösterilmesidir. Kalıcı mukozal hasar artmış morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir (101). Kalıcı mukozal hasarı olan hastalar refrakter hastalığın latent formu olabilir (98).

## 2.11.Hastalığın Yönetimi

**C** Consultation with skilled dietitian (diyetisyene konsültasyon)

**E** Education about disease (hastalık hakkında bilgilendirme)

**L** Lifelong adherence to gluten-free diet (glutensiz diyete uyum)

**I** Identification & Rx of nutritional deficiencies (nutrasyonel eksikliklerin tanımlanması ve replasmanı)

**A** Access to an advocacy group (ilgili gruplara katılma)

**C** Continuous long-term follow-up by multidisciplinary team (uzun süreli takipte multidisipliner yaklaşım)

(NIH Consensus Development Conference Statement. Celiac Disease 2004: consensus.nih.gov)

## 2.12.Prognoz

Diyete uyum ile prognoz mükemmeldir. Ancak tanı konmamış hastalarda malabsorpsiyon, artmış malignite riski, genç hastalarda artmış intihar girişimi nedeniyle mortalite ve morbiditesi yüksektir.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin 28 Şubat 2011 tarih ve 10 sayılı etik kurul kararı ile onaylanan bu çalışmamızda Ocak 2000 ile Ocak 2012 tarihleri arasında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda tanı konulan ve takipte olan 69 gluten sensitif enteropati hastası retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların başvuru şikayetleri, klasik bulgulardan olan ishal, karın ağrısı, kilo kaybı, karın şişliği, aftöz stomatitin olup olmadığı, bayanlarda tekrarlayan düşükler, menstruel düzensizlikler, infertilite değerlendirildi.

Bazı hastalara asemptomatik olmalarına rağmen demir eksikliği anemisi veya osteoporoz saptanması nedeniyle yapılan ileri incelemeler sonucu gluten sensitif enteropati tanısı konmuştur. Bu nedenle hastaların başvuru anında demir eksikliği anemisi ve osteoporozun olup olmadığı demir eksikliği anemisi varsa aneminin süresi incelenmiştir. Hastaların fizik muayene bulguları, tanı öncesi hangi tanı konulduğu, eşlik eden otoimmün hastalıklar, tanı alana kadar geçen süre ve tanı yaşı, komplikasyonlar, hastalık hakkındaki bilgilendirme incelenmiştir.

İshal, kilo kaybı, şişkinlik şikayeti ile polikliniğe başvuran hastalara diğer hastalıklar dışlandıktan sonra gluten sensitif enteropati açısından antigliadin, antiendomisyal IgA, ve doku transglutaminaz IgA çalışılmıştır. Ayrıca demir eksikliği anemisi veya mixt anemiyle başvuran hastalara anemi etyolojisi açısından açısından antigliadin, antiendomisyal IgA, ve doku transglutaminaz IgA çalışılmıştır. Antikor düzeyleri pozitif olarak gelen ve negatif olarak gelse bile kliniğin gluten sensitif enteropati ile uyumlu olan hastalara üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmıştır.

Gluten sensitif enteropati tanısı alan hastaların Hb değerleri, vitamin B12, folik asit, ferritin düzeyleri, transaminazları, kalsiyum, fosfor düzeyleri standart yöntemler ile ölçülmüştür. KMD ölçümleri Eskişehir Osmangazi üniversitesi Nükleer tıp Anabilim Dalı tarafından Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA, Hologic® QDR 4500) ile yapılmıştır. KMD ölçümünde lomber total (lomber 1–4 vertebra), femur boyun skorları kaydedilmiştir.

Tanı konan hastaların diyet uyumları, diyet sonrası şikayetlerde azalma olup olmadığı, komplikasyonları, akrabalarda gluten sensitif enteropati tanısı olup olmadığı, diyete uyumda yaşanan sıkıntılar, hastalık konusunda bilgilendirilme kaynakları incelenmiştir.

### **3.1.İstatistik**

Tüm veri analizleri SPSS 15.0 programı ile yapılmıştır. Yapılan çalışmaların ve laboratuvar analizlerinin sonuçları aksi belirtilmedikçe ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

#### 4.BULGULAR

Hastalarımızın 48 tanesi (%69,6) kadın, 21 tanesi (%30,4) erkek'tir. 34 hastanın (%49,3) önde gelen şikayeti ishal iken, 13 hastanın (%18,8) karın ağrısı, 3 hastanın (%4,3) kaşıntı, 2 hastanın (%2,9) iştahsızlık, 1 hastanın (%1,4) kemik ağrısı, 1 hastanın gelişme geriliği (%1,4), 1 hastanın konuşma kaybı, 1 hastanın (%1,4) kilo kaybı, 1 hastanın kabızlık (%1,4)'tır. 12 hasta (%17,4) asemptomatiktir. Yapılan ayrıntılı sorgulamada 44 hastada (%63,8) ishal, 44 hastada karın ağrısı (%63,8), 42 hastada (%60,9) gaz şişkinlik, 19 hastada (%27,5) aftöz stomatit, 13 hastada (%18,8) kabızlık, 8 hastada kilo kaybı (%11,6) vardı. Hastaların sadece 1 tanesinde kanama (rektal) vardı, ancak bu hastanın eş zamanlı olarak faktör 8 eksikliği mevcuttu.

Tablo 4.1. Hastaların başvuru şikayetleri

Hastaların başvuru şikayeti	n	%
İshal	34	49,3
Karın ağrısı	13	18,8
Asemptomatik	12	17,4
Kaşıntı	3	4,3
Kabızlık	1	1,4
Konuşma kaybı	1	1,4
Gelişme geriliği	1	1,4
Kilo kaybı	1	1,4
Kemik ağrısı	1	1,4
Kabızlık	1	1,4

48 kadın hastanın yapılan sorgulamasında; 13'ünde (%27,1) menstruel düzensizlik, 9'unda (%18,8) düşük öyküsü, 5'inde (%7,2) nedeni bilinmeyen infertilite saptandı.

Başvuru anında 42 hastada (%60,9) demir eksikliği anemisi, 3 hastada (%4,3) osteoporoz olduğu tanıdan önce bilinmekteydi.

Tablo 4.2. Hastaların fizik muayene bulguları

Fizik muayene bulguları	n	%
Normal	47	68,1
Solukluk	15	21,7
Dermatitis herpetiformis	4	5,8
Nörolojik bulgu	1	1,4
Hepatosplenomegali	1	1,4
Ciltte skleroz	1	1,4

GSE tanısı öncesinde 29 hasta (%42) demir eksikliği anemisi, 27 hasta (%39,1) irritabl barsak sendromu, 4 hasta (%5,8) dermatitis herpetiformis nedeniyle uzun yıllar takip edilmiştir.

Tablo 4.3. Eşlik eden otoimmün hastalıklar

Eşlik eden otoimmün hast	n	%
Dermatitis herpetiformis	4	5,8
Hashimoto tiroiditi	4	5,8
Tip 1 DM	3	4,3
Primer biliyer siroz	2	2,9
skleroderma	1	1,4
Tip1DM+hashimoto tiroiditi	1	1,4
IgA eksikliği	1	1,4
Ülseratif kolit	1	1,4

Hastaların ortalama tanı süresi  $53,5 \pm 63,7$  ay olarak saptandı. En kısa 1 ayda tanı konabilirken en uzun süre 240 aydır. Demir eksikliği anemisi olan hastalar ortalama 48 ay (24-120 ay) sonunda tanı almışlardır.

Hastaların ortalama tanı yaşı  $29,6 \pm 13,1$ , 81 yaşındaki hasta hariç tutulduğunda  $28,9 \pm 11,7$  olarak saptanmıştır. Kadın hastaların ortalama tanı yaşı  $32,7 \pm 9,75$ , erkeklerin  $29,2 \pm 10,9$  olarak saptanmış olup arada fark saptanmamıştır.

65 hastanın yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopilerinden; 26 tanesi (%40) normal iken, 13 tanesinde (%20) duodenum ödemli, 16 tanesinde (%24,6) scalloping (taraksı görünüm) , 6 tanesinde (%9,2) mozaik

görünüm, 4 tanesinde (%6,2) nodüler görünüm saptanmıştır. Alınan biyopsilerin yapılan incelemesi sonucunda 65 hastanın 60 tanesinde (% 92,3) intraepitelyal lenfositoz izlenirken, 38 hastada (%58,5) villöz atrofi, 5 hastada (% 7,7) kript hiperplazisi saptanmıştır.

Tablo 4.4. Hastaların histopatolojik bulguları

Histopatolojik bulgular	n	%
İntraepitelyal lenfositoz	60	92,3
Villöz atrofi	38	58,5
Kript hiperplazisi	5	7,7

55 hastanın çalışılan antiigliadin IgA Ab'larından 37 hastada (%67,2) (+) olarak saptanırken, 18 hastada (%32,8) (-) olarak saptanmıştır. 62 hastanın çalışılan antiendomisyal Ab'larından 46 tanesi (%74,1) (+) olarak saptanırken, 16 hastada (%25,9) (-) olarak saptanmıştır. 37 hastanın çalışılan doku transglutaminaz Ab'larından 31 tanesi (%83,7) (+) olarak saptanırken, 6 hastada (%16,3) (-) olarak saptanmıştır.

Tablo 4.5. Hastaların serolojik test sonuçları

Serolojik testler	n (%)
EMA IgA +	46 (%67)
dTG IgA +	31 (%45)
AGA IgA+	37 (%53)
seronegatif	4 (%6)
çalışılmayanlar	3 (%4)

56 hastanın yapılan KMD sonuçlarına göre 27 hastada (%48,2) osteopeni, 21 hastada (%37,5) osteoporoz saptanmıştır. Osteoporotik hasta grubunda en düşük değerler 81 yaşındaki bir hastaya aittir (L1-4: T skoru:-5, femur boyun T skoru: -4,6). 81 yaşındaki hasta hariç tutulduğunda osteoporotik grubun L1-4 T skoru ortalaması:  $-3,15 \pm 0,82$ , femur boyun T skoru ortalaması  $-2,83 \pm 0,72$  olarak saptanmıştır.



Tablo 4.6. KMD çekilen 56 hastanın sonuçları

KMD	N	%
normal	8	14,3
Osteopeni	27	48,2
osteoporoz	21	37,5

Tablo 4.7.Hastaların cinsiyetlerine göre kemik mineral dansitometre sonuçları

KMD /cinsiyet	normal	osteopeni	osteoporoz
Kadın	7 (%18,4)	20 (%52,6)	11 (%29)
Erkek	1 (%5,5)	7 (%39)	10 (%55,5)

Hastaların ortalama Hb değerleri  $11,6 \pm 2,3$  gr/dl, en düşük Hb değeri:6,9 gr/dl, ortalama değeri  $14 \pm 32$  ng/ml, en düşük ferritin değeri 0,3 ng/ml olarak saptandı.

Tanı anında biyokimyasal incelemede 44 hastada (63,8) demir eksikliği, 27 hastada (39,1) folik asit eksikliği, 7 hastada (%10,1) vit B12 eksikliği saptandı. 20 hastada (%29) alkalin fosfataz yüksekliği, 15 hastada (%78,3) AST yüksekliği, 8 hastada (%11,6) ALT yüksekliği izlendi. Alkalin fosfatazın en yüksek olarak saptandığı hastada eş zamanlı primer biliyer siroz mevcuttu. 8 hastada (%11,6) hipokalsemi, 6 hastada (%8,7) hipofosfatemi, 5 hastada (%7,2) hipoalbuminemi, 4 hastada (%5,8) hipoproteinemi izlendi. Hipoalbuminemisi mevcut olan hastalar arasında en düşük albumin 1,1 olarak izlendi.

Tablo 4.8 Hastaların laboratuvar bulguları

Olguların laboratuvar bulguları	n	%
Demir eksikliği anemisi	44	63,8
Folik asit eksikliği	27	39,1
ALP yüksekliği	20	29
Hipokalsemi	8	11,6
ALT yüksekliği	8	11,6
Vit B 12 eksikliği	7	10,1
Hipofosfatemi	6	8,7
Hipoalbuminemi	5	7,2
Hipoproteinemi	4	5,8

Hastaların 63 tanesi (%91,3) hastalık konusundaki bilgiyi doktordan alırken, diyetisyen, internet ve çölyak dernekleri de diğer bilgi kaynaklarıdır.

24 hasta (%34,8) diyete tam olarak uyduklarını belirtirken, 38 hasta (%55) diyete kısmen uyduklarını, 7 hasta (%10,2) ise diyete uymadıklarını belirtmişlerdir. Diyete uyumu olan hastaların hepsi diyet sonrası şikayetlerde gerileme olduğunu belirtmişlerdir.

Diyete uyumda yaşanan sıkıntılar sorgulandığında; 37 hasta (%53,6) dışarıda yemek yiyememe, 10 hasta (%14,5) dışarıda yemek yiyeme ve glutensiz ürünlerin sınırlı olması, 8 hasta (%11,6) ürünlere ulaşmada zorluk ve yiyeceklerin içeriğini inceleme olarak belirtmişlerdir.

Hastaların 3 tanesinde (%4,3) akrabalarında da aynı hastalık olduğu, 9 tanesinde (%13) tanı konmasa da benzer şikayetlerin olduğu belirtilmiştir.

## 5.TARTIŞMA

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin 28 Şubat 2011 tarih ve 10 sayılı etik kurul kararı ile onaylanan bu çalışmamızda Ocak 2000 ile Ocak 2012 tarihleri arasında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda tanı konulan ve takipte olan 69 gluten sensitif enteropati hastası retrospektif olarak incelendi.

Hastalarımızın 48 tanesi (%69,6) kadın, 21 tanesi (%30,4) erkek olup çalışmamızda kadın hasta oranı daha fazla saptanmıştır. Gluten sensitif enteropati otoimmün bir hastalık olması nedeniyle kadınlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir (47). Ancak yapılan bazı çalışmalarda kadın-erkek oranı eşit olarak saptanmıştır (47,102,103). ABD'de 1138 gluten sensitif enteropati hasta ile yapılan çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi kadın cinsiyet baskın olarak saptanmıştır (104).

Gluten sensitif enteropati çocukluk çağı hastalığı olarak bilinmesine rağmen erişkinlerde de yaygın olarak görülmektedir. Çocukluk çağında tanı konulabildiği gibi herhangi bir yaşta da tanı konabilmektedir. Hastaların yaklaşık %20'si 60 yaşından sonra tanı alabilmektedir (103). Elsürer ve ark.'nın (105) 60 hastayla yaptığı çalışmada 4 hasta 60 yaş ve üzeridir. Bizim çalışmamızda 60 yaş üzerinde tanı alan sadece 1 hasta vardır. Bu hasta da 80 yaşında mixt anemi ve şiddetli osteoporoz tanısı olması nedeniyle yapılan tetkikler sonucu gluten sensitif enteropati tanısı almıştır.

Kronik diyare hastalığının en sık semptomu olup literatüre bakıldığında %85'lere varan oranda görülmektedir (47). Fernâdez ve ark. hastaların %55'inde diyare saptamış olup en sık rastlanan semptomdur (107). Ayrıca bu çalışmada hastaların %22'sinde kilo kaybı mevcuttur. ABD'de 1138 hasta ile yapılan çalışmada hastaların %85'inde ishal saptanmıştır (104). Elsürer ve ark.'nın yaptığı çalışmada ishal %66,7, kilo kaybı %50 olarak saptanmıştır (105). Çağlar ve ark. hastaların %77,4'ünde anemi, %77,4'ünde ishal, %74,2'sinde karın ağrısı, %48,4'ünde kabızlığı başvuru semptomu olarak saptamışlardır (106). Bizim çalışmamızda hastaların %49,3'ünde ilk başvuru şikayeti ishaldir. Ayrıca ayrıntılı sorgulamada hastaların %63,8'inde ishal olduğu ve %11,6'sında kilo kaybı olduğu saptanmıştır.

Fernâdez ve ark. yaptığı çalışmada hastaların %25'i asemptomatik olmasına rağmen gluten sensitif enteropati tanısı konmuştur (107). Bizim çalışmamızda hastaların %17,4'ü asemptomatiktir.

Boy kısalığı ve gelişme geriliği gluten sensitif enteropatinin atipik

semptomlarından biridir. Gelişme geriliğinin ve boy kısalığının; nutrisyonel eksiklikler, serum somatomedin aktivitesinin düşüklüğü ve büyüme hormonu salınımındaki defektlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (108). Bizim çalışmamızda da bir hastanın ilk başvuru şikayeti gelişme geriliği idi. Bu hastanın hiçbir gastrointestinal semptomu yoktu. Gelişme geriliği olması nedeniyle yapılan tetkikler sonucu gluten sensitif enteropati tanısı aldı ve tanı anında da osteoporozu saptandı.

Rekürren aftöz stomatit tanı konmamış gluten sensitif enteropati hastalarının %10-40'ında bulunmaktadır (109,110). Genel popülasyonda rekürren aftöz stomatit prevalansı yaklaşık %20'dir. Veloso ve ark. 25 rekürren aftöz stomatiti mevcut olan hastayla yaptıkları çalışmada 4 hastaya gluten sensitif enteropati tanısı konmuştur (111). İran'da rekürren aftöz stomatit ve gluten sensitif enteropati ile ilgili bir çalışmada rekürren aftöz stomatiti mevcut olan hastaların %2,83'üne gluten sensitif enteropati tanısı konmuştur. Bu oran rekürren aftöz stomatit oranından 3 kat daha fazladır (%0,9) (112). Bizim çalışmamızda da 19 hastada (%27,5) aftöz stomatit saptandı. İlk başvuru semptomu olmadan eşlik eden semptom dağılımına bakıldığında rekürren aftöz stomatit dikkat çeken bir semptomdur.

Gluten sensitif enteropati tüm sistemleri etkilediği gibi fertilitiyi de etkilemektedir. GSE hastalarında infertilite oranı, tekrarlayan düşükler, intrauterin gelişme geriliği daha fazladır (113). United Kingdom 'da yapılan bir çalışmada diyet yapan gluten sensitif enteropati hastalarında spontan abortus oranları, yapmayanlara kıyasla daha düşük olarak saptanmıştır (114). İtalyada yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur (115). Kotze ve ark. yaptığı çalışmada sağlıklı popülasyona göre %6 oranında spontan abortusta artış saptanmıştır (116). Foschi ve ark. spontan abortusun gluten sensitif enteropatinin atipik bir formu olabileceğini belirtmişlerdir (117). Kotze ve ark. spontan abortusla hastalığın ciddiyeti ve nutrisyonel durum arasında ilişki olmadığını saptamışlardır (118). Bizim çalışmamızda da 9 hastada (%18,8) düşük öyküsü saptanmıştır.

Gluten sensitif enteropati hastalarında menarş gecikmektedir ve menopoz daha erken yaşlarda olmaktadır, bu nedenle hastaların fertilitite dönemleri kısalmaktadır (119). Amenore kadın hastaların 1/3'ünde görülmektedir. Kadınlardaki nedeni bilinmeyen infertilitenin %4-8'inin nedeni gluten sensitif enteropatidir. Hastalar glutensiz diyetle başladıktan kısa bir süre sonra fertil hale gelebilmektedirler (47). Bizim çalışmamızda da 48 kadın hastanın 5 tanesinde (%7,2) nedeni bilinmeyen infertilite saptanmıştır. Eser

element ve vitamin eksikliği gebelik komplikasyonlarına ve üreme problemlerine neden olmaktadır. Demir eksikliği artmış fetal-maternal morbidite ve mortalite ile yakında ilişkilidir (120). Folat eksikliği konjenital malformasyonlar, ablasyo plesenta, preeklampsi ile ilişkilidir (121).

Enteropatinin neden olduğu malabsorbsiyon çeşitli hematolojik ve biyokimyasal değişikliklere de neden olmaktadır. Demir eksikliği anemisi çocuklarda ve erişkinlerde en sık rastlanan bulgulardan biridir (47,102). Gluten sensitif enteropati demir eksikliği anemisine neden olan en sık malabsorbsiyon hastalığı olup yaklaşık %10 hasta gastroenteroloji kliniklerine bu nedenle başvurmaktadır (122). Sublinik gluten sensitif enteropati hastalarının %45'inin tek bulgusu demir eksikliği anemisi olabilmektedir (123). Demirin hem absorpsiyonunun azalması hem de kaybın artması demir eksikliği anemisine neden olmaktadır. Emilim yüzeyinin azalması, villuslarda kısalma ve enterositlerdeki demir emilimi için gerekli olan transporterların azalması nedeniyle demir emilimi azalır. Enterositlerdeki hızlı rejenerasyon (eksfolyasyon) ve gizli kan kaybı demir kaybını arttırarak demir eksikliği anemisine neden olmaktadır (123). Genç gluten sensitif enteropati hastaların demir eksikliği anemisi mevcut olanlarında, hemoglobin düzeyleri daha düşüktür ve 3 yıldan daha uzun süreli demir eksikliği anemileri mevcuttur (124). Bizim çalışmamızda en düşük Hb değeri 6,9 gr/dl, en düşük ferritin değeri 0,3 ng/ml olarak saptandı. Elsürer ve ark. demir eksikliği anemisini en sık komorbid durum (%33,3) olarak saptamışlardır (105). Karnam ve ark. 50 yaş üstü demir eksikliği anemisi olan hastaların %2,8'inde gluten sensitif enteropati olduğu saptamışlardır (126). Bizim çalışmamızda 42 (%60.9) hastada tanı konmadan önce demir eksikliği anemisi olduğu bilinmekteydi. Demir eksikliği anemisi olan hastalar ortalama 48 ay (24-120 ay) sonunda tanı almışlardır. Bu yüksek insidans nedeniyle refrakter olsun veya olmasın demir eksikliği anemisi olanlarda mutlaka gluten sensitif enteropati dışlanmalıdır.

Hastalarda demir eksikliği dışında, diğer hematolojik ve biyokimyasal bozukluklar bulunabilmektedir. Fernández ve ark. (107) yaptığı çalışmada hastaların %23,5'inde folik asit eksikliği, %13,2'sinde hipoproteinemi, %11,7'sinde hipoalbuminemi, %3 hastada hipokalsemi saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların %39,1'inde folik asit eksikliği, %11,6'sında hipokalsemi, %7,2'sinde hipoalbuminemi, %5,8'inde hipoproteinemi saptanmıştır.

Dermatitis herpetiformis hastaların yaklaşık %25'ini etkileyebilmekte

ve hastalığın cilt bulgusu olarak bilinmektedir. En sık 30-40'lı yaşlarda ortaya çıkabildiği gibi çocukluk veya daha geç yaşlarda da görülebilmektedir. Dermatitis herpetiformis de gluten sensitif enteropati gibi hastaların yaklaşık tamamında HLA DQ2 veya DQ8 mevcuttur. Kotze ve ark. 157 hastayla yaptığı çalışmada hastaların 18 tanesinde (%11,5) dermatitis herpetiformis saptanmıştır (116). Bizim çalışmamızda da 4 hastada (%5,8) dermatitis herpetiformis saptanmış olup başvuru semptomudur. Dermatitis herpetiformisi olan hastaların %10-20'sinde malabsorbsiyonun klasik semptomları vardır (127). Dermatitis herpetiformisi olan hastaların önemli bir kısmında mukozal biyopsilerin ya hepsi normal ya da çok az bir kısmında duodenal mukozal değişiklik söz konusudur. Ancak bu hastalarda intestinal permeabilitenin artmış olduğu gözlenir (128). Dermatitis herpetiformisin yapılan histopatolojik incelemelerinde dermal papiller kenarda granüler IgA depozitlerinin izlenmesi diagnostiktir. 12 hafta gibi bir sürede de lezyonlar gerileyebileceği gibi ortalama 2 yılda geriler (73). Dermatitis herpetiformiste spontan remisyon da söz konusudur. 86 hastalık bir kohort çalışmada medikasyon veya glutensiz diyet uygulanmadan 10 hastada (%12) spontan remisyon izlenmiştir (74).

Gluten sensitif enteropati tanısı; ancak tanı akla geldiği zaman tanı konabildiği için; hastalara tanı konmadan önce farklı tanıları konabilmekte ve tanı süresi uzamaktadır. Green ve ark. hastaların %36 'sına GSE tanısından önce irritabl barsak sendromu tanısı konduğunu saptamıştır (129). Sistemik bir derlemede ve meta analiz çalışmasında gluten sensitif enteropati hastalarına normal populasyona göre 4 kat daha fazla irritabl barsak sendromu tanısı konmaktadır (130). Bizim çalışmamızda da GSE tanısından önce 27 hastaya (%39,1) irritabl barsak sendromu tanısı konmuştur. 4 hasta (%5,8) dermatitis herpetiformis nedeniyle yapılan tetkikler sonucu gluten sensitif enteropati tanısı almıştır.

GSE; tip 1 DM'li hastalarda ve birinci derece akrabalarında gluten sensitif enteropati tanısı olanlarda, daha fazla görülmektedir. Tip 1 DM hastalarında gluten sensitif enteropati prevalansı %1,4-3,5'tir. Son yapılan çalışmalar bu oranın %5,4-7,4 e çıktığını göstermektedir (118,130). Tip 1 DM tedavi almamış veya tanı konmamış gluten sensitif enteropati hastalarında daha siktir (131). Gluten sensitif enteropati ve Tip 1DM benzer genetik lokusları paylaşmaktadırlar. Organ spesifik antikolar T lenfosit infiltrasyonu, çevresel faktörler her iki hastalığın da patogenezinde yer almaktadırlar (119,131). Hem gluten sensitif enteropati hem de Tip 1 DM tanısı olanların

%60'ı Tip 1DM tanı anında eş zamanlı gluten sensitif enteropati tanısı almaktadır, %40'ı ise Tip 1DM tanısı konduktan 4 yıl içinde gluten sensitif enteropati tanısı almaktadır (131). Elsüner ve ark. 60 hastayla yaptığı çalışmada hastaların 4 tanesinde (%6,7) hem Tip 1 DM hem de gluten sensitif enteropati tanısı vardır (105). Bizim çalışmamızda da literatürlerle uyumlu olarak 4 hastada (%5,7) Tip 1 DM tanısı mevcuttur.

Gluten sensitif enteropatide otoimmün hastalık prevalansı tanı yaşının gecikmesi ve glutene maruziyetin artışıyla artmaktadır (132). Otoimmün hastalıklar Tip 1 DM'ye göre daha fazla oranda görülmektedir. Subklinik ve klinik otoimmün tiroid hastalığı %13,3 ve %10,1 oranında görülmektedir. Gluten sensitif enteropatide otoimmün tiroid hastalığı normal popülasyona göre 10-15 kat daha fazla görülmektedir. Tiroid hastalığının ortaya çıkışıyla glutene maruziyet süresi arasında ilişki saptanmamıştır (133). Leeds ve ark. gluten sensitif enteropati tanısı olan hastalara yıllık tiroid fonksiyon testlerinin yapılmasını önermişlerdir (134). Ayrıca diğer önemli bir faktör diyet uyumu iyi olan hastaların tiroksin emilimleri daha iyi olmakta ve hipotiroidinin klinik kontrolü daha iyi sağlanmaktadır (135). Sategna ve ark. gluten sensitif enteropati hastalarında otoimmün tiroid hastalığını kontrol grubuna göre 3 kat daha fazla ve kadınlarda daha fazla görüldüğünü saptamışlardır (136). Ersoy ve ark. otoimmün tiroid hastalığı olan gluten sensitif enteropati hastalarının %100'ü kadın olarak saptamış ve gluten sensitif enteropati hastalarına otoimmün tiroid hastalığı yönünden tarama kararı alınırken kadın cinsiyetin etkili bir faktör olabileceğini belirtmişlerdir (137). Bizim çalışmamızda da 5 hastada (%7,2) otoimmün tiroid hastalığı saptanmıştır. 5 hastanın 2 tanesi erkektir, bayan hastaların bir tanesinde hem tip 1 DM hem de otoimmün tiroid hastalığı bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda da bayanlarda daha fazla olarak saptanmıştır. Tüm hastaların tiroid fonksiyon testleri çalışılmamış olduğundan otoimmün tiroid hastalığı prevalansı net olarak bilinmemektedir. Kollajen doku hastalıkları da gluten sensitif enteropatide oldukça sık görülmektedir. Bizim çalışmamızda da 1 hastada (%1,4) skleroderma tanısı mevcut idi. Bizim çalışmamızda otoimmün tiroid hastalığı ve Tip 1DM en sık saptanan otoimmün hastalıklardır. Kolombiya'da yapılan bir çalışmada hastaların %30'unda en az bir otoimmün hastalık saptanmıştır. Genel popülasyonda ise bu oran %3'tür (138,139). Bizim çalışmamızda da hastaların 17 tanesinde (%24,6) eşlik eden otoimmün hastalık mevcuttur.

IgA eksikliği gluten sensitif enteropatide normal popülasyona göre 10 kat daha fazla görülür. Yapılan çalışmalarda gluten sensitif enteropati

hastalarının %3'ünde IgA eksikliği görüldüğü belirtilmiştir (140). Kuloğlu ve ark. 109 çocukla yaptıkları çalışmada hastaların %9,1'inde IgA eksikliği saptamışlardır (141). Bizim çalışmamızda sadece 1 hastada IgA eksikliği saptanmıştır (%1,4).

Son yapılan çalışmalar inflamatuvar barsak hastalığı ve gluten sensitif enteropati arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. Kotze ve ark. bir hastada (1/157) ülseratif kolit saptamıştır (116). Kotze ve ark. yaptığı bir çalışmada gluten sensitif enteropati hastalarında inflamatuvar barsak hastalığı gelişme riskinin 8 kat arttığı, ancak inflamatuvar barsak hastalarında gluten sensitif enteropati gelişme riski açısından fark olmadığı belirtilmiştir (116). Bizim çalışmamızda da bir hastanın ülseratif kolit tanısı mevcut idi.

Gluten sensitif enteropatide hastaların yaklaşık 1/3'ünde psikiyatrik bozukluklar özellikle depresyon bildirilmiştir. Depresyonun oluşum mekanizması net olarak bilinememektedir ancak malabsorbsiyon, vitamin B6, triptofan gibi nutrisyonel eksiklikler, kronik hastalık varlığı, tiroid hastalıkları gibi otoimmün hastalıklar patogeneizde rol oynuyor olabilir. Kotze ve ark. çalışmasında depresyon oranı %17,2 olarak saptanmıştır (116). Biz; çalışmamızda hastalarımızı depresyon veya psikiyatrik bozukluklar açısından sorgulamadık ancak bir hastamız depresyon tanısıyla psikiyatri servisinde yatışı esnasında mixt anemi (demir ve vit B12 eksikliği) nedeniyle yapılan tetkikler sonucu gluten sensitif enteropati tanısı almıştır.

Gluten sensitif enteropatinin atipik semptomlarından biri de nörolojik problemlerdir. Bu hastalarda nöropati, ataksi, serebral kalsifikasyonla beraber olan epilepsi, baş ağrısı, depresyon, nöromuskuler komplikasyonlar, serebral vaskülit, demans, otizm görülebilmektedir (142). Ayrıca gluten sensitif enteropati otonomik nöropatiyle de ilişkilidir. Gluten sensitif enteropati tanısı konan hastaların %2,4'ünde otonomik disfonksiyon (143), otonomik disfonksiyonu olan hastaların %19'unda gluten sensitif enteropati tanısı konmuştur (144). Başka bir çalışmada gluten sensitif enteropatili hastaların %25'inde vertigo, halsizlik, presenkop gibi otonomik semptomların olması, sinirlerde otonomik hasarlanmanın olmasının kanıtıdır (145). Otoimmün mekanizmalar, metabolik değişiklikler potansiyel mekanizmalar olmasına rağmen, gluten sensitif enteropati hastalarında otonomik nöropati gelişiminin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (144). Bizim çalışmamızda da bir hasta sağ kolda uyuşma, güç kaybı ve konuşma kaybı şikayetiyle hastaneye başvurmuş, nöroloji bölümünce hospitalize edilen hastanın yapılan tetkiklerinde nörolojik açıdan bir patoloji saptanmamıştır. Mixt anemi



saptanan erkek hastaya üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmış ve endoskopide postbulber bölgede scalloping izlenmiş ve tetkikler sonucu gluten sensitif enteropati tanısı konmuştur. Hastanın mixt anemisine yönelik olarak demir ve vitamin B12 replasmanı başlanmıştır. Tedavi ile şikayetleri ve bulguları gerilemiştir. Bu hastada nörolojik semptom ve bulguların gerilemesinde hem vitamin B12 replasmanı hem de glutensiz diyetin etkili olduğu düşünülmektedir.

Çocukluk çağında tipik semptomların daha sık görülmesi nedeniyle tanı konması kolaylaşmakta ve tanı süresi kısalmaktadır. Ancak erişkinlerde atipik prezentasyonun daha sık olması nedeniyle tanı konması zorlaşmakta ve tanı süresi uzamaktadır. Çeşitli çalışmalarda bu sürenin 11-13 yıla kadar uzayabildiği belirtilmiştir (146). Norström ve ark. tanı gecikmesiyle ilgili yaptıkları çalışmada ortalama tanı gecikmesi 9,7 yıl, median gecikmeyi de 4 yıl (1-14 yıl) olarak saptamışlardır (147). Bizim çalışmamızda da ortalama tanı süresi  $53,5 \pm 63,7$  ay, median gecikme 24 ay (1-240 ay) olarak saptandı. Serolojik testlerin geliştirilmesi ve hastalığın farkındalığında artış oluşmasıyla tanı konma süresinin kısılması beklenmektedir. Tanının fazla zaman kaybı olmadan konulması mortalite ve komplikasyonların en aza indirilebilmesini sağlayacaktır.

Fernández ve ark. ortalama tanı yaşı 36 (yaş aralığı 18-65), tanı konmasına kadar geçen süre ortalama 37,5 ay (1-180 ay) olarak saptamıştır (107). 227 hastalık bir çalışmada ortalama tanı yaşı  $46,4 \pm 1$  yıl, kadınların erkeklere göre daha genç oldukları saptanmış olup kadınların semptom sürelerinin erkeklere göre daha uzun olduğu saptanmıştır (104).

Hastalık insidansında son yıllarda progresif bir artış vardır (148). Tanı testlerindeki gelişmeler, hekimlerin hastalık için şüphe ve bilgilerinin artmış olması etken olabilir (148). Diğer otoimmün hastalıkların insidanslarının artışına paralel olarak gluten sensitif enteropati insidansı da artmaktadır. Bu artışta çevresel faktörler etkili olabilir.

Gluten sensitif enteropatide bazı endoskopik bulgular dikkat çekici olabilmektedir. En sık görülen endoskopik bulgular barsak pililerinde taraksı görünüm (scalloping), duodenal katlantılarda azalmadır. Ancak duodenum mukozasının normal görülmesi hastalığı ekarte ettirmez. Elsürer ve ark. hastaların %55'inde normal endoskopik bulgular, %24,2'sinde duodenum ödemli olarak saptamışlardır (105). Bizim çalışmamızda 65 hastanın; 26 tanesinde (%40) normal endoskopik bulgular, 13 tanesinde (%20) duodenum ödemli, 16 tanesinde (%24,6) scalloping, 6 tanesinde (%9,2) mozaik

görünüm, 4 tanesinde (%6,2) nodüler görünüm saptanmıştır.

Gluten sensitif enteropatide tanıda altın standart biyopsi ve histopatolojik incelemedir. Histopatolojik bulgulardan intraepitelyal lenfositoz, kript hiperplazisi, villüs atrofisi en sık saptananlardandır. Olgularımızın 60 tanesinde (% 92,3) intraepitelyal lenfositoz izlenirken, 38 hastada (%58,5) villöz atrofi izlenmiştir.

Kemik mineral dansitesi, tedavi edilmemiş hastalarda genellikle düşüktür ve bu nedenle tüm hastalara kemik mineral dansitometri incelemesi yapılmalıdır. Yapılan çalışmalarda osteopeni insidansı %30-50, osteoporoz insidansı %5'tir (149). Gluten sensitif enteropati hastalarında osteopeni-osteoporoz patogenezinin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Kalsiyum malabsorbsiyonunun neden olduğu hiperparatiroidizm, vit D malabsorbsiyonu, IL1 ve IL 6 gibi artmış inflamatuvar sitokinler patogeneizde rol oynayan faktörlerdir. Gastrointestinal semptom olmasa da, osteopeni, latent gluten sensitif enteropati hastalarının hemen hepsinde bulunmaktadır. Gluten sensitif enteropati hastalarının kemik mineral dansitesi tanı yaşıyla alakalıdır (150). Tanı yaşının erken olması ve erken glutensiz diyetle başlanmasıyla KMD normale dönebilmektedir. KMD nin normale dönmesi veya stabilize olması tedaviye uyumun iyi olmasıyla çocuk ve adolesanlarda tedavinin ilk yılında mümkün olabilmektedir (150). Gluten sensitif enteropati hastalarının KMD'lerinde varyasyonlar çok çeşitlidir. Bunun sebebi tanı anında villuslardaki atrofi düzeyi ve hastaların beslenmeleri-diyet uyumlarıdır. Bu varyasyonlar hastalar arasındaki kemik mineral dansitometrelerindeki farklılıkları açıklayabilir. Diyet uyumunun iyi olmaması, geç tanı konması, genetik faktörler ve intestinal mukozadaki tekrarlayan inflamatuvar stimuluslar intestinal düzelmeyi geciktirmekte, bu da kemik metabolizmasını etkilemektedir (150). Genel olarak diyet uyumları iyi olan hastalarda KMD'deki bozukluklar hızlı bir şekilde kısmen geri dönmektedir ancak yıllar geçse bile tamamen normale dönmemektedir. Elsürer ve ark. osteoporoz insidansını %16.7 olarak saptamışlardır (105). ABD'de yapılan bir çalışmada hastaların sadece %25'inin KMD'si normal olarak değerlendirilmiş ve erkeklerin kadınlara oranla daha fazla etkilendiği saptanmıştır (151). Bizim çalışmamızda 21 hastada (%37,5) osteoporoz, 27 hastada (%48,2) osteopeni saptanmış ve 8 hastanın (%14,3) BMD'si normal olarak değerlendirilmiştir. Osteoporozu olan hastaların 11 tanesi erkek, 10 tanesi kadındır. 21 erkek hastanın 11 tanesinde osteoporoz mevcuttur. Bizim çalışmamızda da erkekler kadınlardan daha fazla etkilenmişlerdir. Bizim

saptadığımız osteoporoz insidansı literatürlere göre yüksektir. Bu oranın yüksek olmasının sebebi hastalığın erişkinlerde atipik semptomlarla seyretmesi, gastrointestinal semptomların daha geç ortaya çıkması, ve hastaların doğru tanı almasındaki gecikme olabilir.

Tanı anında gluten sensitif enteropati hastalarının %42'sinde karaciğer enzimlerinde yükseklik mevcuttur. Geri dönüşümlü, gluten ile ilişkili karaciğer hasarına çölyak hepatiti denilmektedir. Çölyak hepatitinin özellikleri; karaciğer, dalak gibi herhangi bir kronik karaciğer hastalığının bulgusunun olmaması, gamaglobulin yüksekliğinin olmaması, otoantikörlerin negatif olması ve glutensiz diyetle geriye dönebilen, hafif lobuler portal inflamasyonu, kupfer hücre hiperplazisi veya yağlanmanın bulunmasıdır. Topluma dayalı uzun süre izlem çalışmalarının sonuçları gluten sensitif enteropatinin transaminaz yüksekliğinin önemli bir nedeni olduğunu, gluten sensitif enteropati hastalarında karaciğer hastalığı riskinin artmış olduğunu ortaya koymuştur (152). Finlandiya'da karaciğer transplantasyonu yapılan erişkin hastaların %4,3'ünde gluten sensitif enteropati olduğu gösterilmiştir (153). Bizim çalışmamızda da 15 hastada (%21,7) AST yüksekliği, 8 hastada (%11,6) ALT yüksekliği, 20 hastada (%29) alkalin fosfataz yüksekliği izlendi. Alkalin fosfatazin en yüksek olarak saptandığı hastada eş zamanlı primer biliyer siroz mevcuttu. 250000 hasta ile yapılan epidemiyolojik bir çalışmada; primer biliyer siroz tanısı olan hastalarda gluten sensitif enteropati oranı %6, gluten sensitif enteropati hastalarında primer biliyer siroz oranı %3 olarak saptanmıştır (154). Bizim çalışmamızda da 2 hastamızda eşlik eden primer biliyer siroz tanısı mevcut idi (%2,8).

Gluten sensitif enteropatinin tek tedavisi glutensiz diyettir. Diyete uyumu etkileyen en önemli faktörlerden birisi hastaların bilgilendirilmesidir. Hastalar bilgiyi doktordan, diyetisyenden, teknolojinin gelişmesiyle beraber internetten alabilmektedir. Son zamanlarda hastaların biraraya gelmesiyle beraber dernekler kurulmuştur. Bu dernekler sayesinde hastalar birbiriyle iletişim kurmakta, birbirlerine destek olarak yeni tanı alan hastalar bilgilendirilmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların 27 tanesi hastalık konusundaki bilgiyi doktordan alırken, 36 hasta doktor ve internetten, 3 hasta doktor, internet ve çölyak derneklerinden, 2 tanesi hastalıkla ilgili bilgileri internetten, 1 hasta (%1,4) diyetisyenden aldığını belirtmiştir.

Günlük hayatta buğday, arpa, çavdar ve yulaf ürünleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Yeni tanı alan bir hastanın glutensiz diyete alışması, ailenin bu diyete uyumu, kısa sürede eski alışkanlıklarını bırakması zor ve zaman

isteyen bir iştir. Buğday, arpa, çavdar kesin olarak diyetten çıkarılmalıdır. Gluten içerdiği bilinen makarna, bisküvi, kek gibi ürünlerin de diyetten çıkarılması uygulamada zorlukları da beraberinde getirir. Pastane, fırın ürünlerinin hepsinde un bulunduğu kesinlikle diyetle yer almamalıdır. Ayrıca salata sosu, ketçap, mayonez gibi her türlü sos karışımları, hazır çorbalar, kuru hazır yemekler, sakız, salça, baharat gibi ürünlerde de gluten katkı maddesi olarak kullanılabilirdiğinden diyetle yer almamalıdır. Ülkemizde hastalığın yaygın olarak bilinmemesi de bazı zorlukları beraberinde getirmektedir. Ürün etiketlerindeki yetersiz bilgi, hastalık hakkındaki bilgilendirilmenin yetersiz yapılması, geç tanı konması, fast food yaşam tarzı, glutensiz ürünlerin pahalı olması glutensiz diyetle uyumu zorlaştıran faktörlerdir. Kanada'da yapılan bir çalışmada glutensiz ürünlerin %242 oranında daha pahalı olduğu saptanmıştır (154). Bizim çalışmamızda diyetle uyumu etkileyen faktörler sorgulandığında; 37 hasta (%59,6) dışarıda yemek yiyememek, 10 hasta (%16,1) dışarıda yemek yiyememe ve glutensiz ürünlerin sınırlı olması, 8 hasta (%12,9) ürünlere ulaşmada zorluk ve yiyeceklerin içeriğini incelemek, olarak yanıtlamışlardır. Son yıllarda ülkemizde glutensiz ürünler üretilmeye başlanmıştır. Hastalığın farkındalığında artışla beraber glutensiz ürünlere ve ürünlere ulaşılabilirlik artacak ve böylelikle diyetle uyum kolaylaşabilecektir. Rubio ve ark. 381 gluten sensitif enteropati hastası ile yaptıkları çalışmada hastaların %66'sında diyet uyumunun iyi olduğunu saptanmıştır. Diyet uyumunu değerlendirmek için yapılan reendoskopilerinde diyet uyumu iyi olanlarda düzelmeye olduğu saptanmıştır (155). Bizim çalışmamızda 24 hasta (%34,8) diyetle uyduklarını belirtirken, 38 hasta (%55) diyetle kısmen uyduklarını ifade etmişler, 7 hasta (%10,2) diyetle uymadıklarını belirtmişlerdir.

Mortalite gluten sensitif enteropati hastalarında iki kat artmıştır. Tipik semptomları olan hastalarda mortalite ilk 3 yıl içinde malabsorbsiyona sekonder olarak artmıştır. Ancak kliniği sessiz veya minör semptomları olanlarda mortalite normal popülasyonla benzerdir. En önemli ölüm nedeni malignitelerdir. Çoğunlukla Hodgkin lenfomadır. Bizim çalışmamızda 1 hasta malign mezotelyoma nedeniyle kaybedilmiştir. Bir hastamız da mide kanseri tanısı almıştır.

Gluten sensitif enteropatisi olan hastaların birinci derece akrabalarında hastalık daha fazla görülmektedir. Elsürer ve ark. yaptığı çalışmada; sadece 1 hastanın (1/60) birinci derece akrabalarında gluten sensitif enteropati tanısı

olduğu saptanmış (105). Bizim alışmamızda ise 3 hastanın birinci derece akrabalarında gluten sensitif enteropati tanısı mevcut olup 3 hastanın ikisi kardeştir.

Tipik semptomları olan hastalarda yaşam kalitesi atipik/sessiz kliniği olanlara göre daha fazla etkilenmektedir ve glutensiz diyet semptomatik hastaların yaşam kalitesini daha fazla düzeltmektedir. Asemptomatik hastalarda diyet uyumunun iyi olması yaşam kalitesini düzeltmekte ve mortaliteyi azaltmaktadır (156).

**Sonuç olarak** gluten sensitif enteropati gastrointestinal ve ekstraintestinal sistemleri etkileyen ve değişik semptom ve bulgularla ortaya çıkan, herhangi bir yaşta tanı konabilen sistemik bir hastalıktır.

Erişkinlerde demir eksikliği anemisi, nedeni bilinmeyen infertilite, osteoporoz gibi atipik semptom ve bulgular daha fazla görülmektedir. Gluten sensitif enteropati tüm doktorlara meydan okuyan bir hastalık ve global bir sağlık problemidir. Semptom ve bulgu spektrumun geniş olması ve atipik bulgularla seyredebilmesi nedeniyle tüm hekimleri ilgilendiren bir hastalıktır. Gluten sensitif enteropatinin tanısı kesin olmalıdır. Çünkü mr boyu devam edecek bir hastalıktır ve tedavisi de yaşam boyudur.

Tanının erken konabilmesi için tüm hekimler, hastalığı akıllarına getirmelidir. Hastalar diyet uyumlarının iyi olması konusunda eğitilmeli, eşlik eden otoimmün hastalıklar ve maligniteler açısından takip edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Selimoğlu MA. Çölyak Hastalığı. 1. Baskı. İstanbul: Logos yayıncılık,2008:6.
2. Mehta G, Taslaq S, Littreford S, Bansi DS, Thillainayagam A. The changing face of the coeliac disease. Br J Hosp Med (Lond) 2008;69:84-87.
3. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg EJ, Horvath K, Murray JA, Pivor M, Seidman EG, North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.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.
4. Maki M, Lohi O. Celiac Disease. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR(eds). Pediatric Gastrointestinal Disease. 4th ed. Ontario:B.C.Decker,2004:932-943.
5. Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardaş F, and Aktaş E. Prevalence of celiac disease in Turkish children. J Clin Gastroenterol 2005;39:689-691.
6. Demireken 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. Turk J Gastroenterol 2008;19:14-21.
7. Doğancı T. ocuklarda ölyak hastalığının klinik bulguları. Selimoğlu MA. (Ed). ölyak Hastalığı. 1. Baskı. İstanbul:Logos yayıncılık, 2008:43-48.
8. Haas S. Celiac disease, its specific treatment and cure without nutritonal relapse. JAMA 1932;99:448-452.

9. Dickey W. Coeliac disease. Investigations of the harmful effects of certain types of cereal on patients suffering from coeliac disease. Utrecht: Utrecht University; 1950.
10. Paulley JR. Observations on aetiology of idiopathic steatorrhea. *BMJ* 1954;2:1318-1321.
11. Rubin CE, Branborg LL, Phelps PC, et al. Apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. *Gastroenterology* 1960;38:28-49.
12. Falchuk ZM, Rogentine GN, Strober W. Predominance of histocompatibility antigen HL-A8 in patients with gluten sensitive enteropathy. *J Clin Invest* 1972;51:1602-1605.
13. Stokes PL, Asquith P, Holmes GK, et al. Histocompatibility antigens associated with adult coeliac disease. *Lancet* 1972;2:162-164.
14. Ferguson A, MacDonald TT, McClure JP, et al. Cell-mediated immunity to gliadin within the small-intestinal mucosa in coeliac disease. *Lancet* 1975;1:895-7.
15. Marsh MN. Mucosal Pathology in Gluten Sensitivity. In: Marsh MN, editor. *Coeliac Disease* Oxford: Blackwell Scientific publications; 1992. p. 136-191.
16. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997;3:797-801.
17. Molberg O, McAdam SN, Korner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin Peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 1998;4:713-7.
18. Ertekin V, Selimoglu MA, Kardas F, et al. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:689-91.

19. Tatar G, Elsurer R, Simsek H, et al. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for Celiac Disease screening in the Turkish population. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1479-1484.
20. Swinson CM, Levi AJ. Is coeliac disease underdiagnosed? *Br Med J* 1980;281(6250): 1258-60.
21. Robins G, Howdle PD. Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20(2):95-103.
22. Sdepanian VL, Morais MBD, Fagundes-Neto U. Doença celíaca: a evoluçãodos conhecimentos desde sua centenária descrição original até os dias atuais.*Arq Gastroenterol*. 1999; 36(4):244-57.
23. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology*. 2009;137:88–93.
24. Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med*. 2010;42: 530–538.
25. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(9): 1217–1225.
26. Nehra V, New clinical issues in celiac disease. *Gastroenterol Clin* 1998; 27: 453-65.
27. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, et al. HLA type 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;64:469-477.
28. AGA institute Medical Position Statement on the diagnosis and management oc celiac disease .*Gastroenterology*.2006 ;131(6):1977-1980



29. 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
30. Romanos J, Van Diemen CC, Nolte IM, et al. Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease. *Gastroenterology*. 2009;137:834–840.
31. Vader LW, Stepniak DT, Bunnik EM, et al. Characterization of cereal toxicity for celiac disease patients based on protein homology in grains. *Gastroenterology* 2003;125:1105-13.
32. Holm K, Maki M, et al. Oats in the treatment of childhood coeliac disease: a 2-year controlled trial and a longterm clinical follow-up study *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2006;23;1463.
33. Tack GJ, Verbeek W, Schreurs M, Mulder C. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(4):204–213.
34. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA*. 2005;293:2343–2351.
35. Troncone R, Auricchio s. Celiac disease. In Wyllie R, Hyams JS (eds): *Pediatric Gastrointestinal disease*, 2 nd edition, WB saunders Company, Philedelphia, Pennsylvania, 1999, pp 306-314
36. Kagnoff MF, Austin RK, Hubert JJ, Kasarda DD. Possible role for a human adenovirus in the pathogenesis of celiac disease .*Exp Med* 1984; 160: 1544-1557.
37. Marti T, Molberg O, Li Q, Gray GM, Khosla C, Sollid LM. Prolyl endopeptidase-mediated destruction of T cell epitopes in whole gluten: chemical and immunological characterization. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;312:19–26.

38. Schumann M, Richter JF, Wedell I, et al. Mechanisms of epithelial translocation of the alpha-2-gliadin-33 mer in coeliac sprue. *Gut*. 2008; 57:747–754.
39. Tripathi A, Lammers K, Goldblum S, et al. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin-2. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106:16799–16804.
40. Heyman M, Menard S. Pathways of gliadin transport in celiac disease. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1165:274–8. This study demonstrated a CD71-mediated transcytosis of gliadin peptides to the intestinal mucosa. [PubMed: 19538316]
41. Dickson BC, Streutker CJ, Chetty R. Coeliac disease: an up date for pathologists. *J Clin Pathol* 2006;59(10):1008-16.
42. Monsuur AJ, Wijmenga J. Understanding the molecular basis of celiac disease. What genetic studies reveal. *Ann Med* 2006;38(8):578-91.
43. Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest* 2007;117(1):41-9.
44. Godkin A, Jewell D. The pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115(1): 206-10.
45. Lee SK, Lo W, Memeo L, et al. Duodenal histology in patients with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Gastrointes Endoscopy*. 2003; 57: 187-91.
46. Madara J, Trier J. Structural abnormalities of jejunal epithelial cell membranes in celiac sprue. *Lab Invest* 1980; 243-54.
47. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue and refractory sprue. In Sleisenger & Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology / Diagnosis / Management*. Vol II, 7th ed. M Feldman, LS Friedman, MH Sleisenger (eds). Philadelphia. Elsevier Science, 2002, pp 1818-1841.

48. Baklien K, Brandtzaeg P, Fausa O. Immunoglobulins in jejunal mucosa and serum from patients with adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12: 149-59.
49. De Saussure P, Joly F, Bouhnik Y. Editorial Contribution of autoantibody assays to the diagnosis of adulthood celiac disease. *Joint Bone Spine* . 2005; 72:279–282.
50. Murray JA, Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, et al. Mucosal atrophy in celiac disease: extent of involvement, correlation with clinical presentation, and response to treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6: 186–193.
51. Trier J. Celiac Sprue and Refractory sprue. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleissenger MH. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 7th. Ed., Philadelphia: Saunders Co, 2000; 1817-41.
52. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002;346:180–88.
53. Mustalahti K. Unusual manifestations of celiac disease. *Indian J Pediatr* 2006;73(8):711-6.
54. Valdimarsson T, Toss G, Löfman O, Ström M. Three years' follow-up of bone density in adult celiac disease: significance of secondary hyperparathyroidism. *Scand J Gastroenterol* 2000;35(3):274-80.
55. Fickling W, McFarlane X, Bhalla A, et al. The clinical impact of metabolic bone disease in coeliac disease. *Postgrad Med J* 2001; 77: 33-36.
56. Kalayci AG, Kansu A, Girgin N, Küçük Ö, Aras G. Bone mineral density and importance of a gluten-free diet in patients with celiac disease in childhood. *Pediatrics* 2001;108(5):E89.
57. Mora S, Barera G, Beccio S, Menni L, Proverbi o MC, Bianchi C, et al. A prospective, longitudinal study of the long-term effect of treatment on bone density in children with celiac disease. *J Pediatr* 2001;139(4):516-21.

58. Hagander B, Berg NO, Brandt L, Norden A, Sjolund K, Stenstam M. Hepatic injury in adult coeliac disease. *Lancet*. 1977;2(8032):270-2.
59. Kaukinen K, Hamle L, Collin P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002;123: 2158-59.
60. Lo Iacono O, Petta S, Venezia G, Di Marco V, Tarantino G, Barbaria F, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with abnormal liver tests: is it always celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100(11):2472-7.
61. Rubio-Tapia A, Murray JA. Liver involvement in celiac disease. *Minerva Med* 2008;99(6):595-604.
62. Volta U, De Franceschi L, Lari F, Molinaro N, Zoli M, Bianchi FB. Celiac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasemia. *Lancet*. 1998;352(9121):26–29.
63. Bardella MT, Vecchi M, Conte D, et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology*. 1999;29(3):654–657.
64. Volta U, Granito A, De Franceschi L, Petrolini N, Bianchi FB. Anti tissue transglutaminase antibodies as predictors of silent coeliac disease in patients with hypertransaminasaemia of unknown origin. *Dig Liver Dis*. 2001;33(5):420-5.
65. Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, Molteni N, Bianchi P, Conte D. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology*. 1995;22(3):833–836.
66. Siqueira J, Fallo D, Ritis G, et al. Neurological manifestations of celiac disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004 Dec;62:969-72.
67. Ciacci C, Iavarone A, Mazzacca G, De Rosa A. Depressive symptoms in adult celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33(3):247-50.

68. Pynnönen PA, Isometsa ET, Verkasalo MA, Kahkönen SA, Sipila I, Savilahti E, et al. Gluten-free diet may alleviate depressive and behavioural symptoms in adolescents with celiac disease: a prospective follow-up case series study. *BMC Psychiatry* 2005;17(5):14.
69. Van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut* 2006;55(7):1037-46.
70. Robins G, Howdle PD. Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20(2): 95-103.
71. Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev* 2002;23(4):464-83.
72. Alaedini A, Green PH. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med.* 2005;142(4):289-98.
73. Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23: 633-638.
74. Paek SY, Steinberg SM, Katz SI. Remission in dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Arch Dermatol.* 2011;147:301-305.
75. Selimoglu MA, Karabiber H. Celiac disease: Prevention and treatment. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(1):4-8.
76. Ozgenc F, Aksu G, Aydogdu S, Akman S, Genel F, Kutukculer N, et al. Association between antiendomysial antibody and total intestinal villous atrophy in children with coeliac disease. *J Post grad Med* 2003;49(1):21-4.
77. Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nusslé D, et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child* 1991;66(8):941-7.
78. Catassi C, Fanciulli G, D'Appello AR, El Asmar R, Rondina C, Fabiani E, et al. Antiendomysium versus antigliadin antibodies in screening the

- general population for coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2000;35(7): 732-6.
79. Breyer H, Maguilnik I. Doença celíaca - "Procura e encontratás". *Rev AMRIGS*. 2008;52:138-43.
  80. Ladinser B, Rossipal E, Pittschieler K. Endomysium antibodies in coeliac disease: an improved method. *Gut*. 1994; 35(6):776-8.
  81. Grodzinsky E, Falth-Magnusson K, Hogberg L, et al. IgA endomysium antibodies--an early predictor for celiac disease in children without villous atrophy. *Acta Paediatr* 2008;97:972-6. [PubMed: 18489624]
  82. Schuppan D, Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, et al. Identification of the autoantigen of coeliac disease. *Ann NY Acad Sci* 1998;859:121-6.
  83. Basso D, Guariso G, Fasolo M, Pittoni M, Schiavon S, Fogar P, et al. A new indirect chemiluminescent immuno assay to measure antitissue transglutaminase antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43(5):613- 8.
  84. Tesei N, Sugai E, Vázquez H, Smecuol E, Niveloni S, Mazure R, et al. Antibodies to human recombinant tissue transglutaminase may detect coeliac disease patients undiagnosed by endomysial antibodies. *Aliment Pharma col Ther* 2003;17(11):1415-23.
  85. Corazza GR, Valentini RA, Frisoni M, et al. Gliadin immune reactivity is associated with overt and latent enteropathy in relatives of Celiac patients. *Gastroenterology* 1992; 103: 1517-22.
  86. Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev*. 2002; 23(4):464-83.
  87. Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) and "Club del Tenue" Working Groups on Coeliac Disease. *Gut*. 1998;42(3):362-65.

88. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1977-80.
89. Ravelli AM, Tobanelli P, Minelli L, Villanacci V, Cestari R. Endoscopic features of celiac disease in children. *Gastrointest Endosc* 2001; 54(6):736-42.
90. Savaş N, Akbulut S, Sarıtaş U, Köseoğlu T. Correlation of clinical and histopathological with endoscopic findings of celiac disease in Turkish population. *Dig Dis Sci* 2007;52(5): 1299-303.
91. Gürsan N. Çölyak hastalığının patolojik özellikleri. In: Selimoğlu MA. *Çölyak Hastalığı*. Logos Yayıncılık; 2008. s.146-59.
92. Murray JA, Watson T, Clearman B, Mitros F. Effect of a glutenfree diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2004;79(4):669-73.
93. Per Brandtzaeg. The changing immunological paradigm in coeliac disease *Immunology Letters*. 2006;105:127–39.
94. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac Sprue. *N Engl J Med* 2002; 346(3): 180-188.
95. Gianfroni C, Troncore R, La Cava A., Autoimmunity and celiac disease *Mini Rev Med Chem* 2008;8(2):129-34
96. Catassi C, Fabiani E, Corrao G, Barbato M, De Renzo A, Carella AM, et al; Italian Working Group on Coeliac Disease and Non-Hodgkin's-Lymphoma. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *JAMA* 2002;287(11):1413-9.
97. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut*. 2010;59:547–557.
98. Rubio-Tapia A, Kelly DG, Lahr BD, Dogan A, Wu T, Murray JA. Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience. *Gastroenterology*. 2009;136:99–107.

99. Walker MM, Murray JA, Ronkainen J, et al. Detection of celiac disease and lymphocytic enteropathy by parallel serology and histopathology in a population-based study. *Gastroenterology*. 2010;139(1):112–119.
100. Vahedi K, Mascart F, Mary JY, et al. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1079–1087.
101. Solaymani-Dodarin M, West J, Logan RF. Long-term mortality in people with celiac disease diagnosed in childhood compared with adulthood: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2007;102: 864–870.
102. Farrell RJ, Kelly CP: Celiac sprue. *N Engl J Med* 346(3):180–188, 2002
103. Shand AG, Ciclitira PJ: Celiac disease. *Clin Persp Gastroenterol* 277–283, 2002
104. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H, Neugut AI. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol* 2001;96:126–131.
105. Rengin Elsürer, MD, Gonca Tatar, MD, Halis Simsek, MD, Yasemin H. Balaban, MD, Musa Aydınli, MD, and Cenk Sökmensuer, MD *Digestive Diseases and Sciences*, Vol. 50, No. 1 (January 2005)
106. Erkan Caglar, I Serdal Ugurlu, II Aliye Ozenoglu, III Gunay Can, IV Pinar Kadioglu, V Ahmet Dobrucalil *CLINICS* 2009;64(12):1195-200
107. Fernández A, González L, de la Fuente J. Coeliac disease: clinical features in adult populations. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102: 466-471.
108. Lecornu M, David L, Francois R. Low serum somatomedin activity in celiac disease. *Helv Pediatr Acta* 1978;33:509-516.



109. Biemohd I, Pena AS, Groenland F, et al. Coeliac disease in The Netherlands: demographic data of a patient survey among the members of the Dutch Coeliac Society. *Neth J Med* 1987; 31: 263-8
110. Jokinen J, Peters U, Maki M, et al. Celiac sprue in patients with chronic oral mucosal symptoms. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26: 23-6.
111. Veloso FT, Saleiro JV. Small-bowel changes in recurrent ulceration of the mouth. *Hepatogastroenterology* 1987; 34: 36-7.
112. Akbari MR, Mohammadkhani A, Fakhari H, Jovad ZM, Shahbazkhani B, Nouraie M, Sotovoleh M, Shakeri R, Molekzadeh R; Screening of the adult population in Iran for celiac disease ;comparison of the tissue transglutaminaz antibody and antiendomisyal antibody tests: *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006,18:1181-6
113. Sheiner E, Peleg R, Levy A. Pregnancy outcome of patients with known celiac disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 129: 41-5.
114. Holmes GK, Cooke WT. Coeliac disease, fertility, and pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 65-68
115. Molteni N, Bardella MT, Bianchi PA. Obstetric and gynecological problems in women with untreated celiac sprue. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 37-39
116. Kotze LMS. Doença celíaca em pacientes brasileiros: associações, complicações e causas de morte. Quarenta anos de experiência clínica. *Arq Gastroenterol*. 2009;46(4):261-9.
117. Foschi F, Diani F, Zardini E, Zanoni G, Caramaschi P. Celiac disease and spontaneous abortion. *Minerva Ginecol*. 2002;54:151-9.
118. Kotze LMS. Gynecologic and obstetric findings related to nutritional status and adherence to a gluten-free diet in Brazilian patients with celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:567-74.

119. Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, et al.: Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev* 23:464–483, 2002
120. Seibel MM. The role of nutrition and nutritional supplements in women's health. *Fertil Steril* 1999; 72: 579-91.
121. Nelen WLDM, Blom HJ, Steegers EAP, et al. Homocystein and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 519-24.
122. Uncworth DJ, Lock RJ, Harvey RF: Improving the diagnosis of coeliac disease in anaemic women. *Br J Haematol* 111:898–901, 2000
123. Annibale B, Capurso G, Chistoloni A, et al.: Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med* 111:439–445, 2001
124. Cuoco L, Cammarota G, Jorizzo RA, et al.: Link between *Helicobacter pylori* infection and iron-deficiency anaemia in patients with coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 36:1284–1288, 2001
125. Ackerman Z, Eliakim R, Stalnikowicz R, et al.: Role of small bowel biopsy in the endoscopic evaluation of adults with iron deficiency anemia. *Am J Gastroenterol* 91(10):2099–2102, 1996
126. Karnam US, Felder LR, Raskin JB. Prevalence of occult celiac disease in patients with iron-deficiency anemia: a prospective study. *South Med J* 2004; 97: 30-4.
127. Zone JJ. Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005; 128(4 suppl 1):S87-S91.
128. Smecuol E, Sugai E, Niveloni S, et al. Permeability, zonulin production, and enteropathy in dermatitis herpetiformis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3: 335-341.

129. Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S74-S8.
130. Ford AC, Chey WD, Talley NJ, et al. Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:651–8. This systematic review and meta-analysis showed that the prevalence of biopsy-proved CD in cases meeting diagnostic criteria for irritable bowel syndrome was more than 4-fold that in controls without irritable bowel syndrome by included 14 studies with a total of 2278 subjects that met diagnostic criteria for irritable bowel syndrome. [PubMed: 19364994]
131. Not T, Tommasini A, Tonini G, et al.: Undiagnosed celiac disease and risk of autoimmune disorders in subjects with type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 44:151–155, 2001
132. Utiyama SR, Silva Kotze LM, Nisihara RM, et al.: Spectrum of autoantibodies in celiac patients and relatives. *Dig Dis Sci* 46(12):2624–2630, 2001
133. Hakanen M, Luotola K, Salmi J, et al.: Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 46(12):2631–2635, 2001
134. Leeds JS, Bunn RC, Sanders DS. Is there clinical relevance in testing patients with adult celiac disease for thyroid dysfunction? [abstract]. (Presented at XII International Celiac Disease Symposium; 2006 November 9-11; New York, NY. Abstract D-287, p.100).
135. Jiskra J, Limanová Z, Vanicková Z, Kocna P. IgA and IgG antigliadin, IgA anti- tissue transglutaminase and antiendomysial antibodies in patients with autoimmune thyroid diseases and their relationship to thyroidal replacement therapy. *Physiol Res*. 2003;52:79-88.

136. Sategna-Guidetti C, Volta U, Ciacci C, Usai P, Carlino A, De Franceschi L, Camera A, Pelli A, Brossa C. Prevalence of thyroid disorders in untreated adult celiac disease patients and effect of gluten withdrawal: an Italian multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:751-757.
137. Ersoy R ve ark *Turkish Medical Journal* 2010;4(3):109-114
138. Bai DR, Baer P, Holleran S, Ramakrishnan R, Green PHR. Effect of gender on the manifestations of celiac disease: evidence for greater malabsorption in men. *Scand J Gastroenterol* 2005;40: 183–187.
139. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;84:223–243.
140. Hill ID, Bhatnagar S, Cameron DJS, De Rosa S, Maki M, Russell G. Celiac disease: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35(2):578-88
141. Kuloglu Z, Kirsacıoğlu T, Kansu A, Ensari A, and Girgin N: Celiac disease .presentation of 109 children Departments of Pediatric Gastroenterology, Pathology, Ankara University, School of Medicine, Ankara, Turkey. *Yonsei Med J* 50(5) :617-623,2009
142. Green PH, Alaedini A, Sander HW, Brannagan TH3rd, Latov N, Chin RL. Mechanisms underlying celiac disease and its neurologic manifestations. *Cell. Mol. Life Sci.* 2005; 62(7–8):791–799. [PubMed: 15868404]
143. Gibbons CH, Freeman R. Autonomic neuropathy and coeliac disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005; 76(4):579–581. [PubMed: 15774451]
144. Usai P, Usai Satta P, Lai M, et al. Autonomic dysfunction and upper digestive functional disorders in untreated adult coeliac disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 1997; 27(12):1009–1015. [PubMed: 9466129]

145. Tursi A, Giorgetti GM, Iani C, et al. Peripheral neurological disturbances, autonomic dysfunction, and antineuronal antibodies in adult celiac disease before and after a gluten-free diet. *Dig. Dis.Sci.* 2006; 51(10):1869–1874. [PubMed: 16967315]
146. Gray AM, Papanicolas IN: Impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of coeliac disease: results from a UK population survey. *BMC Health Serv Res* 2010, 10:105.
147. Norström et al.: Delay to celiac disease diagnosis and its implications for health-related quality of life. *BMC Gastroenterology* 2011 11:118.
148. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 1981-2002.
149. Tursi A, Giorgetti GM, Brandimarte G, et al.: Prevalence and clinical presentation of subclinical/silent celiac disease in adults: an analysis on a 12-year observation. *Hepato-Gastroenterology* 48:462–464,2001
150. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology.* 2003;124(3):795-841.
151. Moreno ML, Vasquez H, Mazure R, Smecuol E, Niveloni S, Pedreira S, Sugai E, Maurino E, Gómez JC, Bai JC. Stratification of bone fracture risk in patients with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:127-34.
152. Ludvigsson JF, Elfström P, Broome U, Ekham A, Montgomery SM. Celiac disease and risk of disease a general population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:63-69
153. Kaukinen K, Hamle L, Collin P, Farkkila M, Maki M, Vehmanen P, Partanen J, Höckerstedt K. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology.* 2002;122:881-888

154. Stevens L, Rashid M. Gluten-free and regular foods: a cost comparison. *Can J Diet Pract Res* 2008;69:147–50. [PubMed: 18783640]
155. Alberto Rubio-Tapia, M.D., Mussarat W. Rahim, M.B.B.S., Jacalyn A. See, M.S., R.D., L.D., Brian D. Lahr, M.S., Tsung-Teh Wu, M.D., and Joseph A. Murray, M.D. *Am J Gastroenterol*. 2010 June ; 105(6): 1412–1420. doi:10.1038/ajg.2010.10
156. Nachman F, Maurino E, Vazquez H, et al. Quality of life in celiac disease patients: prospective analysis on the importance of clinical severity at diagnosis and the impact of treatment. *Dig Liver Dis* 2009;41:15–25. [PubMed: 18602354]

