

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SAĞLIKLI KAN BAĞIŞÇILARINDA ÇÖLYAK HASTALIĞI
SEROPREVALANSI

Uzmanlık Tezi

Dr. Türkan BIÇAKÇIOĞLU

TRABZON 2016

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SAĞLIKLI KAN BAĞIŞÇILARINDA ÇÖLYAK HASTALIĞI
SEROPREVALANSI

Uzmanlık Tezi

Dr. Türkan BIÇAKÇIOĞLU

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Mehmet ARSLAN

TRABZON 2016

ÖNSÖZ

Dâhiliye Gastroenteroloji Anabilim Dalı eğitimim boyunca bilgi, beceri ve tecrübe sahibi olmamda katkı ve desteklerinden dolayı sayın tez hocam Prof. Dr. Mehmet ARSLAN'a, Mikrobiyoloji Anabilim Dalında Prof. Dr. Neşe KAKLIKKAYA'ya, İş Sağlığı ve Güvenliği Anabilim Dalı istatistik çalışmalarında Prof. Dr. Gamze ÇAN'a, Mikrobiyoloji Laboratuvarı ve Kan Bankasındaki çalışmalarımıza destek veren tüm çalışanlara, çalışmalarımıza katılıp özveri ile isimlerimi saymadığım tüm doktor arkadaşlarıma, beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan manevi desteklerini benden esirgemeyen eşim ve çocuklarıma çok teşekkür ederim.

Dr. Türkan BIÇAKÇIOĞLU

Bu tez, BAP TTU-2015-5232 kodlu proje olarak
KTÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

Sağlıklı Kan Bağışçılarında Çölyak Hastalığı Seroprevalansı

Çölyak hastalığı (ÇH),gluten hipersensitivitesinin neden olduğu bir hastalıktır. Diyetteki ve ile ilişkili proteinlere karşı hassasiyet nedeniyle ince bağırsakta immünolojik bir enflamasyondur. Bozulmuş ince bağırsak mukozası glutensiz diyetle iyileşir ve glutenin yeniden verilmesiyle nükseder. Sıklıkla çölyak sprue veya gluten sensitif enteropati olarak adlandırılır. Hastalık insidansı çoğu ülkede %0,5-1,0 arasında bulunmaktadır. Değişik klinik bulgular ve tanı-tarama yöntemleri hakkındaki bilgi birikiminin artması hastalıktan etkilenen bireylerin erken tanı almasına ve uygun müdahalesine olanak sağlamıştır.

Bu çalışmanın amacını, bölgemizin ÇH açısından serolojik prevalansını saptamak ve bu yolla literatüre katkı sağlamak olarak belirledik.

Çalışmaya Haziran 2015 – Ocak 2016 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi kan bankasına başvuran kan donörlerinde yaş ve cinsiyet dağılımına uygun olarak toplam 1365 gönüllü dahil edildi. Gönüllülerin demografik özellikleri kaydedilerek serum örnekleri alındı. Serum örneklerinde doku glutaminaz IgA (tTG IgA) düzeyine bakıldı, tüm tTG IgA pozitif saptanan bireyler ile bölgemizdeki “çölyak hastalığı” prevalansı saptandı.

Çalışmalar sonucunda 1281 erkek, 84 kadından oluşan grupta tamamı erkek olan 19 kişide tTG IgA pozitif bulundu. Pozitif saptanan 19 katılımcının %31.6' sı (n=6) 18-29 yaş grubunda ,%42.1'i (n=8) 30-39 yaş grubunda, %26.3'ü (n=5) ise 40-49 yaş grubundadır.Bu bulgulara göre bölgemizdeki sağlıklı kan vericilerinde ÇH prevalans %1,4 olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamız kan bankasına başvuran sağlıklı gönüllüler üzerinden yapıldığından toplumu yansıtmadığı akılda tutulmalıdır.Bulunan prevalans sıklığı literatüre benzer olmakla birlikte,cinsiyet yönünden kadın sayısı erkeklere göre düşük kalmıştır. Bu da sonuçlar üzerine etki etmiş olabilir. Bulgularımız ilerde yapılacak ÇHile ilgili çalışmalar için bir önveri sağlamış olup, bölgemizde toplum tabanlı çalışmalarla bu verilerin desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çölyak hastalığı, seroprevalans, kan donörleri, seroloji

SUMMARY

Seroprevalence of Celiac Disease in Healthy Blood Donors

Celiac Disease (CD) is disease caused by gluten hypersensitivity. It is an immunological inflammation in small intestines due to sensitivity to gliadin in the diet. Altered small intestine mucosa is healed with gluten free diet, whereas it relapses with re-ingestion of gluten. Prevalence of the disease often ranges between 0.5-1.0%.

The aim of this study is to assess serological prevalence of CD in healthy blood donors our hospital.

A total of 1365 healthy blood donors were included in the study between June 2015-January 2016. Tissue glutaminase IgA(tTG IgA) levels were measured in serum samples, after informed consent was obtained.

A total of 19 individuals who were all males identified as tTG IgA positive among the study group consisted of 1281 males and 84 females. 31.6 % (n=6), 42.1% (n=8) and 26.3% (n=5) of these 19 patients were in group aged between 18-29, 30-39 and 40-49; respectively. The prevalence of CD among healthy blood donors in our region was found 1.4% in this study.

It must be noted that our study was conducted among healthy blood donors who are mainly man. Therefore it may not represent the whole community around. Although the prevalence we found was similar to the literature, the number of women included was fairly low. However, this data may provide important information about the prevalence of CD in our region with all drawbacks. Community pooled studies are needed to assess real life prevalence of CD.

Key Words: Celiac sprue, seroprevalence, blood donors, serology

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Çölyak Hastalığı.....	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etyoloji.....	5
2.1.3.1. Tetikleyiciler	6
2.1.3.2. Genetik Faktörler.....	8
2.1.3.3. Çevresel Faktörler	11
2.1.4. Klinik Bulgular	13
2.1.5. Tanı	24
2.1.5.1. Seroloji	26
2.1.5.3. Endoskopi.....	29
2.1.5.4. Histopatoloji	31
2.1.6. Tedavi	34
2.1.7. Çölyak Hastalığı Komplikasyonları	36
2.1.8. ÇH Komplikasyonları.....	37
3. MATERYAL VE METOD	38
3.1. Hastalar.....	38
3.2. Metod	38
4. BULGULAR.....	39

5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	44
7. KAYNAKLAR	45



KISALTMALAR LİSTESİ

- AGA : Antigliadin antikor
ÇH : Çölyak hastalığı
DGP : Deamide gliadin peptid
tTG : Doku transglutaminaz



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Çölyak Hastalığı Etyolojik Faktörler	6
Şekil 2. Buğday Glüten Proteinlerin Sınıflandırılması	7
Şekil 3. Çölyak Buzdağı ve Glüten Duyarlılığı Dağılımı	13
Şekil 4. Çölyak Hastalığı Tanısal Test Algoritmi	28
Şekil 5. Çölyak Hastalığı Olan Hastanın Kapsül Endoskopiyle Görüntülenmesi, Bulgular Belirgin Villöz Küntleşme ve Mukozal Katlantıyı Göstermekte..	30
Şekil 6. Çölyak Hastasındaki Duodenal Mukozal Katlantıların Endoskopik Görünümü	30
Şekil 7. Yüksek rezolüsyonlu iScan(Pentax, Japan) Endoskopik Görüntü Duodenum Mukozasındaki Yamalı Düzensiz Görüntüyü Gösteren Teknik	31
Şekil 8. Çölyak Hastalığının İzlenmesi	35

TABLolar LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. Çölyak Hastalığı ile İlişkili Aday Gen. Bölgeleri ve Fonksiyonları.....	11
Tablo 2. Çölyak Hastalığında Tahılların Toksisitesi	12
Tablo 3. Çölyak Hastalığının Klinik Tipleri	14
Tablo 4. Tip-1 ve Tip-2 Refrakter sprue	17
Tablo 5. Çölyak Hastalığı ile İlişkili Semptomlar ve Durumlar	18
Tablo 6. ÇH Klinik Spektrumu	19
Tablo 7. Farklı Klinik Durumlarda ÇH Prevalansı	20
Tablo 8. ÇH'nda Ekstraintestinal Bulgular ve Sebepleri.....	23
Tablo 9. ÇH ile Benzerlik Gösteren Diğer Durumlar	24
Tablo 10. ÇH Tanı Algoritmi	25
Tablo 11. ÇH Tanısında Kullanılan Serolojik Testlerin Duyarlılıkları	27
Tablo 12. Modifiye Marsh Sınıflaması	32
Tablo 13. Seronegatif Hastalarda Histopatolojik Olarak ÇH Benzeri Olabilecek (Detaylı Klinik Araştırma Gerektirebilen Durumlar)	33
Tablo 14. ÇH'nda Yeni Terapötik Yaklaşımları.....	37
Tablo 15. Katılımcıların Yaş ve Cinsiyet Dağılımları	39
Tablo 16. Katılımcıların Bölge, Cinsiyet Ve Yaşa Göre tTG IgA Durumunun Karşılaştırılması.....	39
Tablo 17. Katılımcıların Bölgelere Göre Yaş ve Cinsiyet Dağılımları.....	40

1. GİRİŞ

Çölyak Hastalığı (ÇH), buğday, arpa, yulaf ve çavdarda bulunan gluten hipersensitivitesi sonucu gelişen, malabsorbsiyonla karakterize, ince barsak villuslarında total veya kısmi atrofi yapan, genetik ve immünolojik faktörlerin rol oynadığı bir hastalıktır (5). İnflamatuvar cevap sonrası, ince bağırsakta villus atrofisi, kript hiperplazisi ve lenfositik infiltrasyon oluşmaktadır. Beslenme ile gluten proteinlerinin alımından sonra klinik ve histolojik ilerleme görülmektedir (3). ÇH prevalansının, hastaların çoğunluğunun asemptomatik olması ile birlikte toplum taramalarına dayanarak %1 kadar yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Kitle toplum taraması konusu ve asemptomatik hastaların tedavisinin faydaları hala açık değildir. Tip 1 diyabetli hastalar ve çölyaklıların birinci derece akrabaları gibi belirli grupların ÇH açısından daha yüksek riske sahip oldukları saptanmıştır (1). Yine yapılan çalışmalarda, hastalığın yaşlanmaya paralel olarak klinik açıdan belirginleştiği, kadınlarda daha sık görüldüğü, tek yumurta ikizlerinde ve birinci derece akrabalar arasında sıklıkla görüldüğü tespit edilmiştir (2,4).

ÇH'nin oluşması, hem genetik yatkınlığa hem de bir çevresel faktör olan glutenle temasa bağlıdır. Hastalığa maruz kalan kişi gluten içeren gıdalar ile beslendiğinde bağışıklık sistemi, bu maddeyi yabancı bir madde olarak görür ve bunun sonucunda bağışıklık sistemi bu maddeye karşı antikor üretmeye başlar. Sonuçta ince bağırsakta emilim sistemi bozulmuş olur (20).

Klinik bulgular, değişken çevresel, genetik ve immün etkenlere bağlı olarak çeşitlilik gösterir. İshal klasik formda çocuklarda en sık gözlenen semptom olup, erişkinlerde çocuklardakine oranla daha nadirdir. Bununla birlikte başvuruda ek olarak anemi, osteoporoz, dermatitis herpetiformis, diyabetes mellitus, gelişme geriliği, nonspesifik transaminaz yüksekliği gibi ekstraintestinal bulgular saptanabilir. Tipik semptomları olmaksızın hastalık bu bulgularla da ortaya çıkabilir. Otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, otoimmün tiroidit gibi otoimmün hastalıklar da Çölyak hastalarında genel popülasyona oranla daha sık görülmektedir.

ÇH tanısı, serolojik testler ve ince bağırsak biyopsisi ile konur. Karakteristik değişikliklerin varlığı ve glutensiz diyetle iyileşmenin görülmesi ile başlar, hastalıkta

tanının desteklenmesinde, risk gruplarının taranmasında ve glutensiz diyetle cevabın değerlendirilmesinde kan testlerinden faydalanılır.

Glutensiz diyet ÇH'nın kanıtlanmış tek tedavisidir. Ömür boyu ve sıkı olarak yapılması gerekir. Diyetle kısıtlanan başlıca gıdalar, buğday ve çavdar unu ile yapılan her türlü yiyecek, boza, bira, bira mayası, her türlü hazır çorba, ketçap, sos, önerilen ana tahıl grubu mısır ve pirinçtir. Diyetle devam edilmemesi halinde, uzun vadede hastalar özofagus, mide, farinks ve intestinal maligniteler açısından yüksek risk grubuna girmektedirler.

Genetik ve serolojik testlerdeki gelişmelerin sonucunda, ÇH'nın tanısı ve tanımı değişmiş, nadir görülen enteropatiden daha sık görülen multisistem hastalığına dönüşmüştür. Serolojik tanı testlerindeki bu gelişmeler, ÇH'nın tipik olmayan bulgularını taşıyan hastalara da tanı konulmasını kolaylaştırmıştır (5).

İnce bağırsak biyopsileri, bugüne kadar ÇH tanısı için referans standart olarak kabul edilmiştir. Ancak, serolojik testlerin tanısallık değeri ile ilgili bulgular ve HLA tip tayininin tanısallık amaçla kullanılması bu durumu değiştirmiştir. Aynı zamanda, ÇH tanısı için histolojik bulgular da birkaç nedenden dolayı sorgulanmıştır: histolojik bulgular ÇH için spesifik değildir, lezyonlar yama şeklinde olabilir, sadece duodenum bulbusunda olabilir, yorum dokunun hazırlanmasına bağlıdır ve gözlemciler arasında yüksek düzeyde değişkenliğe eğilimlidir (10-11). Bu nedenle ÇH tanısı, sadece ince bağırsak biyopsilerinin sonuçlarına değil, aynı zamanda klinik ve aile verilerinden elde edilen bilgilere, spesifik ÇH antikor testlerine ve HLA tip tayinine de bağlı olabilir (12).

ÇH'nın toplum içindeki yüksek prevalansı hassas serolojik testlerin artan oranda kullanımı ile bu hastaları daha erken tanınmasını sağlayacaktır. Serolojik antikor testindeki ilerlemeler, gelecekte toplum için kesin tarama programlarının geliştirilmesi olasılığını güçlendirir.

Bu çalışmanın amacı, bölgemizin ÇH açısından serolojik prevalansını saptamak ve bu yolla literatüre katkı sağlamak olarak belirlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

ÇH, buğday, arpa, yulaf ve çavdarda bulunan gluten hipersensitivitesi sonucu gelişen, malabsorbsiyonla karakterize, ince barsak villuslarında total veya kısmi atrofi yapan, genetik ve immünolojik faktörlerin rol oynadığı bir hastalıktır (5). Bu hastalık gluten sensitif enteropati veya çölyak sprue olarak da adlandırılmaktadır. ÇH'nın semptom ve şiddetinin çeşitliliği yaşam boyunca herhangi bir zamanda başlayabileceğini gösterir. Klasik formu kronik ishal, yağlı dışkılama ve kilo kaybı ile seyreden ciddi malabsorpsiyon sendromu olarak bilinen ÇH daha az yaygındır. Klinik bulguların çeşitliliği ÇH'nın erken teşhisi için önemli bir sorundur. Tanıda uzun süreli gecikme gelişme geriliği, malnutrisyon ve uzun dönemde bağırsak maligniteleri gibi ciddi komplikasyonlar ile sonuçlanabilir. Bu nedenle ÇH erken tanı ve tedavi ile ciddi komplikasyonların gelişmesi önlenabilir (13).

2.1.1. Tarihçe

MÖ 2.yüzyılda Kapadokyalı hekim Aretaeus (MÖ 50-130), 8 ciltlik kitabında, karın ağrılı ve ishelli yetişkin bir hastasını "KOILIAKOS" adı ile yayınladı. Hastalığın ismi Greekçe (Yunanca) karın anlamına gelen "KOELIA" sözcüğünden kaynaklanıyordu. 19.yüzyılın başlarında Dr. Mathew Baillie, geçmeyen ishal, karın şişliği ve kilo kaybı olan yetişkinlerin pirinçle beslenmekten yarar gördüğünü yayınladı. Ondan 75 yıl sonra 1888'de İngiliz çocuk hekimi Samuel Gee ÇH'nın ilk modern tanımını yapar ve unlu gıdaların az tüketilmesinin gerektiğini bildirir. Hasta çocukların midye mevsiminde iyileştiğini ve mevsim sonu sorunun tekrarladığını yayınladı. Sidney Haas ise 1920'li yıllarda çölyaklıların muz diyetinden yarar gördüğünü bildirir. Tüm bu yayınlarda önerilen diyetler aslında ekmek, kraker vb. glutenli gıdaları dışlıyordu. O yıllarda sorunun karbonhidratlardan kaynaklandığı düşünülüyordu. ÇH'nın çerçevesi çizilmekle birlikte, tahılların protein kısmından kaynaklandığı henüz bilinmiyordu.

ÇH' nın gizemi II. Dünya Savaşı'nda çözülür. Hollandalı çocuk hekimi Willem Karel Dicke II. Dünya Savaşı sürecince kıtlık dönemlerinde çölyaklı çocukların iyileştiğini, Müttefik uçaklarının ekmek atmaya başlaması ile yeniden hastalandıklarını gözlemler. II. Dünya Savaşı sona ererken, ÇH da artmaya başlar. Dr. Dicke, savaş boyu gözlemlerini, sona ermesinin ardından yaşananlarla birleştirerek sorumlunun gluten olacağını ileri sürer ve ÇH' nın gizemini çözen hekim olarak tarihe geçer.

Savaşın ardından 1950'li yılların ortasında Alman Profesör Margot Shiner ince bağırsak biyopsi tekniği geliştirir. Ardından Crospy kapsülü geliştirilir ve çölyakla ince bağırsak hasarı ilişkilendirilir. 1960'lı yılların sonlarında hasarlı bağırsağın glutensiz diyetle düzeldiği saptanır ve 1969 yılında Avrupa Çocuk Gastroenteroloji Derneği (ESPGHAN) ÇH tanı kriterlerini yayımlar. Glutensiz diyetten önce, diyet esnasında ve diyet bozularak olmak üzere toplam 3 biyopsi ile tanı konabileceğini bildirir. Aynı dönemde Dr. Berger gıdaya karşı kanda oluşan anti-gliadin , Dr. Seah ise anti-retikulin antikolları tespit eder. Giderek 80'li yıllarda ÇH daha iyi anlaşılmaya başlanır, tip-1 diyabet (çocukluk diyabeti, insülin gerektiren diyabet), Down sendromu ile birlikteliği ortaya konur. 1990'a gelindiğinde Avrupa Çocuk Gastroenteroloji Derneği (ESPGHAN) tanı kriterlerini yeniler. Özel kan testleri, ince bağırsak biyopsi bulguları ve glutensiz diyetle yanıtın tanıda yeterli olduğu bildirilir. 90'lı yıllardaki çalışmalar hastalığa özel genlerin (HLA-DQ2/DQ8) ve tTG önemini ortaya koyar (14).

2.1.2. Epidemiyoloji

ÇH, ciddi malabsorbsiyonun klasik semptomları olan hastalardan daha fazla sayıda asemptomatik veya hafif semptomu olan hastalar mevcuttur. Tanı konmamış çölyak hastalarının bilinen çölyak hastalarına oranının 7-10/1 olduğu düşünülmektedir.

ÇH, dünya popülasyonunun %0.6 ile %1'ini etkilemektedir (15). ÇH özellikle Kuzey Avrupalı beyazlarda görülür. Son yıllarda Kuzey Afrika ve Ortadoğu gibi gelişmekte olan ülkelerde sık görüldüğü tespit edilmiştir (16).

ABD’de 1981 ve 2000 yılları arasında 381 çölyak hastasının 43’ünde malignite gelişmiş. 9’unda tanıdan sonra 7’sinde tanı zamanında 27’sinde tanıdan önce malignite gelişmiş. Bu hastaların 9’unda Non-Hodgkin lenfoma, 3’ünde ince bağırsak, 3’ünde kolon, 3’ünde özefagus, 5’inde meme, 5’inde akciğer kanseri tespit edilmiş. Bu çalışmaya göre ÇH’nda malignite riskinin normal topluma göre arttığı, bu hastaların en sık Non-Hodgkin lenfoma riski altında olduğu bildirilmiştir. Malignite gelişen hastaların çoğunluğu tanıdan önce olduğu için erken tanının önemli olduğu, erken tanının malignite riskini azalttığı vurgulanmıştır (16).

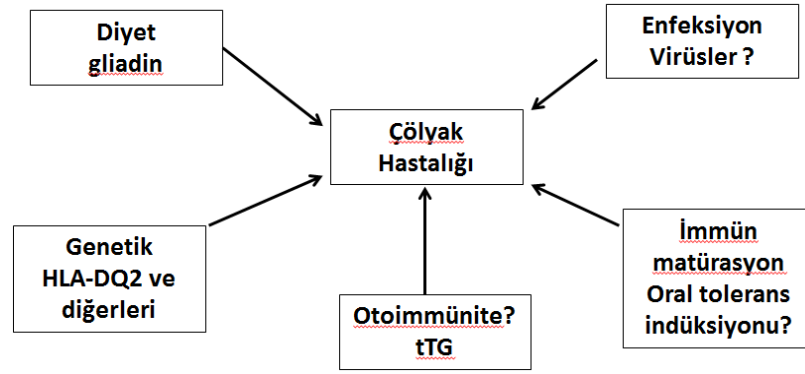
Türkiyede sağlıklı kan vericilerinde tTG’ a karşı antikor sıklığı %1.3 olarak bulunmuştur. Klinik olarak, aşikar hastalık sıklığı hakkında kesin bilgi yoktur (18).

Türkiye’nin çeşitli bölgelerinden 6-17 yaş arası 20.190 öğrencinin tarandığı önemli bir çalışmada antikor pozitifliği ile birlikte biyopsi ile tanı alan ÇH prevalansı %0.47 olarak belirlenmiştir (19).

2.1.3. Etyoloji

ÇH, ince bağırsakta villuslar vasıtasıyla gerçekleştirilen emilimin bozulmasına neden olur. ÇH olan kişiler, buğday, arpa ve çavdar hatta bir dereceye kadar da yulafta bulunan bir protein olan, gluten’e karşı aşırı hassasiyet gösterirler. Hastalığa maruz kalanlar gluten içeren gıdalarla beslendiklerinden, ince bağırsakların iç yüzeyini örten hücrelerden oluşmuş olan ve mukoza diye adlandırılan kısımda meydana gelen immünolojik reaksiyonlar (bağışıklık sistemi tarafından oluşturulan iltihabi reaksiyon) sonucunda bu bölgede bulunan emici hücrelerde harabiyet oluşmaktadır. Bu harabiyet sonucu, ince bağırsakta emilimin yapıldığı villuslarda işleyiş bozulmakta, önce ishal ve zamanla bağırsakta emilme bozuklukları görülmektedir. Bundan dolayı, ÇH emilim bozukluğu ile giden bağırsak hastalıkları arasında sınıflandırılmaktadır.

ÇH’ nın patogeneğinde intestinal mukozanın glutene hassasiyeti yatmaktadır. ÇH, genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel ajanların (gliadin) tetiklediği bir immün bozukluk olarak düşünülmektedir. Klinik bulgular, değişken çevresel, genetik ve immün etkenlere bağlı olarak çeşitlilik gösterir (Şekil 1).



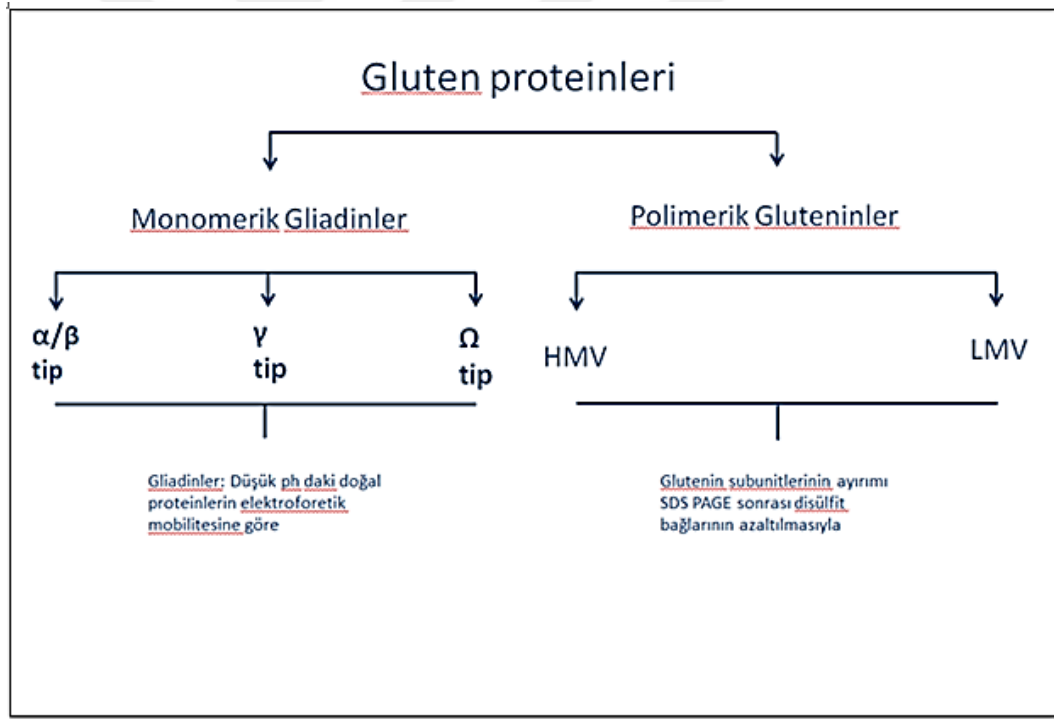
Şekil 1. ÇH etyolojik faktörler (47)

2.1.3.1. Tetikleyiciler

ÇH'nin oluşması hem genetik yatkınlığa hem de bir çevresel faktör olan glutenle temasa bağlıdır. Hastalığa maruz kalan kişi gluten içeren gıda ile beslendiğinde bağışıklık sistemi, bu maddeyi yabancı bir madde olarak görür ve bu maddeye karşı antikor üretmeye başlar. Bunun sonucunda, ince bağırsakta emilim sistemi bozulmuş olur. Yapılan çalışmalarda ÇH'na yakalanan kişilerin kanında anti-gliadin antikor (AGA) dışında, kişinin kendi dokularına karşı oluşmuş antikorlara rastlanmıştır. Bunlardan biri ince barsağın iç yüzeyini döşeyen emici hücrelerin (enterositler) yapısında bulunan bir maddeye karşı oluşan anti-endomisyal antikorlar (EMA), diğeri de hücrede bulunan bir enzime karşı oluşmuş olan anti-transglutaminaz antikorlarıdır (20).

Tahıllardaki depo proteinleri etanolde çözünebilen prolaminler ve polimerik gluteninler olmak üzere başlıca iki gruba ayrılmaktadır. Prolaminler, buğdayda gliadinler, çavdarda sekalinler, arpada hordeinler, yulafta aveninler ve çölyak hastalarına toksik olmayan mısırdaki ise zeinler olarak adlandırılmaktadırlar (22). Buğdayda, depo proteinlerinin büyük bir kısmını gluten proteinleri oluşturmaktadır (toplam proteinin %80-85'i). Gluten proteinleri ise tahıl tanesindeki depo proteinlerinin prolaminler alt sınıfına dahildir. Gluten proteinleri su veya tuzlu suda çözünmez nitelikte olup, monomerik gliadinler ve polimerik gluteninler olmak üzere iki fraksiyondan oluşmaktadır (23). Ayrıca gliadinler α , β , γ ve ω olarak alt fraksiyonlara ayrılmaktadır (22). Yapılan çalışmalar sonucunda, gliadin fraksiyonunun çölyak hastaları için toksik, glutenin fraksiyonunun ise daha az toksik

olduğu belirlenmiştir. Gliadinlerden de α -gliadinler en toksik olanıdır. β - ve γ -gliadinler biraz daha düşük toksisiteye sahip iken, ω -gliadinler en düşük toksisiteye sahip gliadin fraksiyonudur (21). Yulaf prolaminlerinin toksisitesi halen tartışma konusu olmakla birlikte glutensiz diyetle yulafın rolü hakkında henüz bir fikir birliği bulunmamaktadır. Ancak prolaminlerin, yulaftaki toplam proteinin %10'nu oluştururken, buğday'da %70'ini oluşturması bazı çölyak hastalarının neden buğdaydan daha fazla miktarda yulafta tolere edebildiklerini açıklamaktadır. Prolaminler buğday, arpa, çavdar veya yulaf unlarından hazırlanan ekmek, bisküvi, kek, pasta vb fırıncılık ürünlerinin yanı sıra et, sos, çorba vb hazır gıdalarda da bulunmaktadır. Bu tarz ürünlerde gluten; inceltici, kıvam artırıcı, su veya yağ tutucu olarak görev yapmaktadır. Ayrıca buğday nişastası ve gluten bazı ilaçların yapısında da yer alabilmektedir (24) (Şekil 2).



Şekil 2. Buğday gluten proteinlerin sınıflandırılması (25)

ÇH genetik faktörlere bağlı bir hastalık olup, aile içi genlerin geçişi ile oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda, hastaların %10 kadarında ailede ÇH olan başka bireyler bulunduğu gözlemlenmiştir. Birinci derece akrabası ÇH olanlarda (%10) ve

biri hasta olan eş yumurta ikizlerinin diğesinde (%75) hastalığın görülme sıklığının artmış olması ÇH' nın genetik ögesini güçlendirmektedir (20).

ÇH, *HLA-DQA1* ve *HLA-DQB1* lokuslarındaki alleller ile kodlanan HLA sınıf II protein molekülleri DQ2 ve DQ8 varyantları ile kuvvetli derecede ilişkilidir. Bu *HLA-DQ* sekans varyantları ÇH'na duyarlılıkta en önemli genetik etkidir. Çölyak hastalarının büyük çoğunluğu (>90%) *HLA-DQ2* haplotipine, küçük bir yüzde ise DQ2 molekülünün yarısına aittir. DQ2 ve DQ8 bağırsak mukozasındaki immün sistemin spesifik CD4+ T-helper hücrelerine glutenin gliadin alt birimlerini sunarak ÇH' na duyarlılığa neden olurlar (26-29).

2.1.3.2. Genetik Faktörler

Moleküler mekanizması: ÇH nın ortaya çıkmasından iki ana immün yanıt sorumludur: Kazanılmış immün yanıt (HLA-spesifik) ve doğal immün yanıt (HLA tipinden bağımsız).

Kazanılmış immün yanıt: tTG, vücuttaki tüm dokularda bulunan bir enzimdir, vücudu yara iyileşmesi ve kemik büyümesi yoluyla korumaktadır. Gluten alımı ile tTG bağırsakta gliadini, gluten peptitlerini negatif yükleyerek deamine eder. Lamina propria'daki antijen sunan hücrelerin (APC) yüzeyindeki HLA proteinleri olan DQ2 ve DQ8'in her ikisi de, bu negatif yüklü deamine olmuş gluten peptitlerine tercihli olarak bağlanır. CD4 yüzey göstergesi taşıyan gluten-reaktif T-helper hücreleri APC'ler üzerindeki DQ2 veya DQ8'e bağlı deamine gluten peptitlerinin tanınması ile aktive olur ve interferon gamma'yı (IFN- γ) da içeren sitokinleri üretir. Sonraki enflamatuvar yanıt, villus zedelenmesine neden olan ek sitokinlerin ve kimyasalların salınımına yol açar. Enflamasyona yanıt olarak bağırsak dokusundaki plazma hücreleri AGA ve EMA ve otoimmün antikor olan tTG'ları salgılar (26-28).

Doğal immün yanıt: CD4+ T-helper hücreleriyle ilişkili kazanılmış immün mekanizmaya ek olarak, intraepitelyal CD8+ sitotoksik T lenfositlerle ilişkili bir doğal yanıt da ÇH'nın patogenezinde rol oynar. ÇH'a sahip kişilerde, gluten CD8+ sitotoksik T lenfositlerden interlökin-15 sitokininin aşırı üretimine neden olur. Artan stres molekülleri CD8+ T hücrelerinin yüzeyindeki aktifleşen NK reseptörlerinin ekspresyonlarını arttırarak T hücrelerine NK benzer özellikler kazandırır. Bu nedenle

T hücrelerinin bağırsak epitelyal hücrelerine gelişi güzel bir şekilde saldırması sonucu bağırsak zedelenmesi ortaya çıkar (30-32).

HLA temelli genler: İki HLA geni olan HLA-DQA1 ve HLA-DQB1'deki allelik varyantların spesifik çiftleri ÇH ile birinci dereceden ilişkilidir. HLA-DQA1 ve HLA-DQB1, 6.kromozomun p21 bölgesinde bulunmaktadır. HLA-DQA1 ÇH ile ilişkili HLA heterodimerlerinin α zincirini kodlarken, HLA-DQB1 ÇH'yla ilişkili HLA heterodimerlerinin β zincirini kodlamaktadır. HLA-DQ2 ve DQ8 proteinleri APC'lerin yüzeyinde bulunan heterodimerlerdir. DQ2 ve DQ8 proteinlerinin her ikisi de HLA-DQA1 ve HLA-DQB1 genlerinin spesifik sekans varyantları ile kodlanan sırasıyla bir α ve bir β zincirden yapıldır. DQ2 çölyak hastası bireylerin %90'ından fazlasında ve genel popülasyonun %20-30'unda bulunurken; DQ8 çölyak hastalıklı bireylerin %5-10'unda, genel popülasyonun yaklaşık %10'unda bulunmaktadır (28-29, 33).

DQ2'ye sahip çölyak hastaları, cis formunda (DQA1 ve DQB1'in aynı kromozom üzerinde bulunması) ÇH'a duyarlılık haplotipi DR3-DQ2'ye sahiptir (HLA-DRB1*0301; HLA-DQA1*0501; HLA-DQB1*0201). DQ2'nin trans şeklinde (DQA1 ve DQB1'den birinin diğer homolog kromozom üzerinde bulunması) ÇH duyarlılık haplotipleri DR5-DQ7 (HLA-DRB1*11/12; HLA-DQA1*0505; DQB1*0301) ve DR7-DQ2 (HLA-DRB1*07; HLA-DQA1*0201; HLA-DQB1*0202) açısından heterojendir. DQ8'e sahip çölyak hastaları DR4-DQ8 ÇH'na duyarlılık haplotipine (HLA-DRB1*04; HLA-DQA1*03; HLA-DQB1* 0302) sahiptir (28-29).

HLA-DQ2 ve -DQ8 heterodimerleri ÇH' nın ortaya çıkması için gerekli fakat yeterli değildir, bu durum sağlıklı popülasyonlarda da görülmektedirler (30). Bu nedenle insan genomunda ÇH ile ilişkili başka risk faktörlerinin olduğu düşünülmektedir. Genotipleme yöntemlerindeki gelişmeler sonucunda insan genomundaki varyasyonlarla ilgili bilgi birikimini arttırmakta ve ile ilişkilendirilen aday gen sayıları gün geçtikçe çoğalmaktadır.

HLA temelli olmayan aday genler: HLA-DQ2 haplotipi çölyakla ilişkili çok önemli bir lokustur. Ancak bu lokusun hastalığın ortaya çıkmasında rol oynayan tek lokus olmadığı, hastaların sadece %40'ında sorumlu olduğu ve başka lokusların da etkide bulunduğunu düşündürmektedir (34).

HLA temelli olmayan genler ÇH'na genetik olarak yatkınlık açısından HLA genlerinden daha fazla katkıda bulunmakta ve bununla birlikte, bu yatkınlık pek çok sayıdaki genlere dayandırılmaktadır. Bu genlerden her biri hastalık gelişimine ılımlı derecede katkıda bulunarak etkilerini göstermektedir. Düşük etki boyutu ve popülasyonlar arasındaki genetik heterojenlik nedeniyle, HLA olmayan ÇH' na yatkın genlerinin araştırılması samanlıkta iğne aramaya benzemektedir (35). Bununla birlikte, bu süreç son zamanlardaki genom-çaplı ilişki çalışmaları (GWAS) uygulamaları ile kolaylaştırılmış ve bu uygulamalarla ilişkilerin bulunması için bütün genom boyunca binlerce tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs) kalıtım modeline dayalı olmayan bir yaklaşım ile test edilebilmektedir (36). Günümüze dek ÇH ile ilişkili çok farklı lokus bulunmuştur. CELIAC1'den CELIAC13'e kadar olan lokuslar mercek altına alınmıştır. Bunlardan CELIAC1 HLA lokusu iken, geri kalan 12'si HLA'ya bağlı olmayan ve halen üzerinde çalışılan gen bölgeleridir. ÇH ile ilgili aday gen bölgeleri Tablo I'de özetlenmiştir.

Değişik ülkelerdeki pek çok araştırmacı, günümüze kadar farklı popülasyonlarda hastalığın oluşmasına etki eden genetik faktörleri ve polimorfizmleri belirleyerek HLA temelli olmayan faktörleri açığa çıkarmaya çalışmıştır. Şu ana kadar HLA temelli olmayan 12 farklı CELIAC lokusu belirlenmiş olmasına rağmen, bunlardan çoğunun ÇH'yla kesin ilişkisi halen tartışmalı ve araştırmaya açıktır. Bazı araştırmacılar belli popülasyonlarda aday genler veya kromozomal bölgeler ile ÇH arasında ilişkili bulmakta iken, aynı aday genlerin bazı popülasyonlarda negatif sonuç verdiği pek çok çalışma günümüzde yapılmaktadır. Bunun sebebini ise ÇH'yla ilişkili lokusların popülasyonlar arasında farklılık gösterebilmesi olarak açıklamaktadırlar (37).

Tablo 1. ÇH ile ilişkili aday gen bölgeleri ve fonksiyonları (40)

Lokus	Aday Gen	Fonksiyon
5q31-33	CELLAC2	İmmün düzenleme ve inflamasyonda
2q33	CELLAC3 (CTLA4, CD28 ve ICOS)	CTLA4: T hücre yanıtında inhibitör etki CD28: T hücre yanıtının artırılması ICOS: T hücre yanıtının artırılması
19p13.1	CEL1AC4 (MY09B)	İmmünojenik gluten peptitlerinin geçirilmesine izin verebilen çiftleşmemiş bir bağırsak engeline neden olmaktadır
15q11-q13	CELIACS	Bilinmiyor
4q27	CELIAC6 (IL2, IL21)	IL2: T hücre çoğalmasının artırılması IL21: T ve NK hücre fonksiyonlarının düzenlenmesi
1q31	CELIAC7 (RGS1)	GTPaz aktive edici protein gibi davranarak, hücre sinyallerinin düzenlenmesi
2q11-q12	CELIACS (IL18R1, RAGAP)	ILI 8 reseptörünün a ve [^] -zincirleridir. ILI 8, pro-inâamaruar bir sitoküdir.
3p21	CELIAC9 (CCR1, CCR2, CCR3 ve CCR5)	Enfiyamasyon bölgesine immün sistemde görevli hücrelerin toplanması
3q25-q26	CELLAC10 (IL12A)	Th1 farklılaşmasını düzenleyen n,12'nin alt ünitesi
3q28	CELIAC 11 (LPP)	Hücre şeklinin korunmasında olası bir rol
6q25.3	CELIAC 12 (TAGAP)	Sitoiskelet değişimlerinin ayarlanmasında
12q24	CELIAC 13 (SH2B3)	T hücre sinyalleriyle ilişkili adaptör molekül

2.1.3.3. Çevresel Faktörler

ÇH'nın nedenini oluşturan esas etken buğdayda bulunan gluten proteininin gliadin adlı alt fraksiyonudur. Ancak çölyak hastaları sadece buğday değil, gliadinlerin homoloğu olan prolaminleri de içeren tritikale, çavdar ve arpa ürünlerinin tüketiminden de sakınmak zorundadır (22). Son yapılan araştırmalar mukozal hasarlarda prolaminler gibi gluteninde mukozal hasara yol açabileceği göstermektedir (38).

Tablo 2. ÇH'nda tahılların toksisitesi (39)

Tahıl	Prolamin	İçerik	Toksisite
Buğday	Gliadin	%36 G, %17-23 P	+++
Arpa	Hordein	%36 G, %17-23 P	++
Çavdar	Secalin	%36 G, %17-23 P	++
Yulaf	Avenin	Yüksek G,düşük P	+
Mısır	Zein	Düşük G --	
Pirinç	?	Düşük G --	

G: glutamin P: prolin

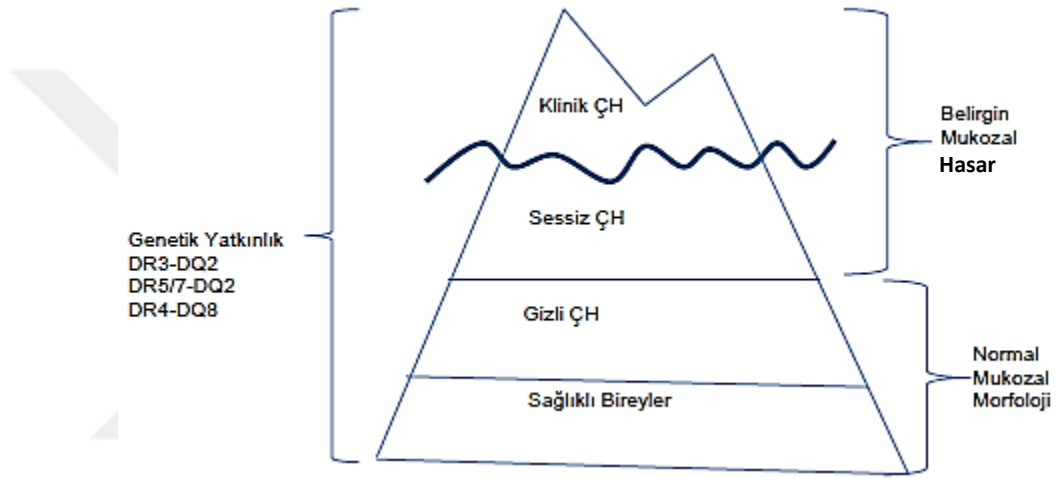
Ayrıca bazı ilaçlar kişinin gutene duyarlılığının artmasında rol alabilir. Cammatora ve ark. ÇH'a yatkın kişilerde interferon alfa tedavisi ile ÇH'nın aktive olabileceğini göstermişlerdir (41).

İntestinal infeksiyonlar ince bağırsak permeabilitesinde geçici bir artış ile tTG (tTG) enziminin salınması ve up-regülasyonu gluten immünotoksitesini arttırabilir. Çomak şeklindeki bakteriler ÇH olan çocukların intestinal epitellerinde tanımlanmış olmakla birlikte bu kolonizasyon koinsidental olabilir (42). Longitudinal çalışmaların sonuçları genetik olarak yatkın çocuklarda ÇH gelişme riskini arttırabildiğini göstermektedir (43). Rotavirüs nötralizan protein VP-7 ve tTG arasındaki homoloji, rotavirus infeksiyonunun ÇH gelişimindeki rolünü açıklayabilir (44).

Bebek besleme alışkanlıklarındaki değişim İsveç'teki ÇH sıklığının yükselme ve azalmasını açıklayabilir. Bu vaka kontrol çalışmasının sonucunda, anne sütü ile beslenen infantlarda diyetle az ve orta düzeyde eklenen glutenin, ilerleyen çocukluk çağında ÇH'a karşı bağımsız koruyucu bir faktör olduğu ve eklenme zamanının ÇH gelişimi ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte daha sonra yapılan prospektif çalışmada bu durum doğrulanamamıştır. Çocuğun immünitesi gelişmeden önce bu hastalığın gelişimini ortaya çıkaracak ve bu şekilde primer korunma stratejilerini tanımlayacak diyetle faktörlerin saptanması için geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır (45).

2.1.4. Klinik Bulgular

ÇH kliniği oldukça farklı ve değişken olabilir. ÇH'nın gastrointestinal sistem ve gastrointestinal sistem dışı belirtileri büyük oranda proksimal ince bağırsakta gelişen emilim bozukluğuna bağlıdır. Serolojik testlerin sayesinde asemptomatik bireyler bile tanı alabilmektedir. Toplum taramaları ile semptomatik olgulardan çok fazla sayıda asemptomatik olguların saptanması hastalığın “buz dağı” modeline benzetilmesine sebep olmuştur (13) (Şekil 3).



Şekil 3. Çölyak buzdağı ve gluten duyarlılığı dağılımı (46)

Semptomatik veya *klasik* ÇH malabsorbsiyon sendromu ile birlikte olan veya olmayan diyareyi yansıtırken *asemptomatik*, *atipik* ve *sessiz* ÇH'da gastrointestinal sistem semptomları yoktur veya siliktir.

ÇH aşağıda Tablo 3'de gösterildiği üzere, klasik form, atipik form, sessiz veya asemptomatik form, potansiyel form ve refrakter form olmak üzere 5 grupta incelenir (48).

Tablo 3. ÇH'nın klinik tipleri

ÇH Klinik Tipleri	Tanım
Tipik / Belirtili / Klasik ÇH	Tipik gastrointestinal sistem belirtileri ve malabsorpsiyon bulguları (+) seroloji (+), histopatoloji (+)
Atipik / Klasik Olmayan ÇH	Gasrointestinal sistem dışı belirtiler ve bulgular (+) seroloji (+), histopatoloji (+)
Sessiz / Belirtisiz ÇH	Belirti ve bulgu (-) seroloji (+), histopatoloji (+)
Potansiyel ÇH	Belirti ve bulgu (-) seroloji (+), histopatoloji (-)(ya da çok hafif) İleride ÇH geliştirme potansiyeline sahip, genetik olarak ÇH'ne yatkın bireyler
Refrakter ÇH	12 aydan daha uzun süre glutensiz diyetle rağmen klinik ve histopatolojik bulguların gerilemediği durum

Klasik ÇH: Klasik formunun ana özelliği malabsorpsiyon sendromu bulgularının mevcut olmasıdır. Klasik formda hastalarda steatore, kilo kaybı, şişkinlik, çeşitli vitamin ve besinlerin eksiklikleri mevcuttur. Daha çok süt çocukları ve küçük çocuklarda, yaşamın 6. ve 24. aylarında diyetle gluten alımı başladıktan sonra ortaya çıkar. Diyetteki gluten miktarına ve bireyin immünolojik yanıtına göre haftalar, aylar içerisinde gelişir. Bu hastalarda en sık görülen bulgular büyüme ve gelişme geriliği, anormal gaita, kusma, abdominal distansiyon, kas güçsüzlüğü, hipotoni, iştah azlığı ve irritabilitedir. İshal halen en sık görülen bulgudur, akut veya sinsi başlayabilir. Dışkı karakteristik olarak soluk, açık renkli, cıvık ve kötü kokuludur.

Yetişkinlerde görülen klasik formda vakaların ancak yarısında diyare, şişkinlik ve abdominal rahatsızlık hissi mevcut olup, ayrıca diyare ani başlangıçlı olup sıklıkla kronik, steatore ise yetişkin yaş grubunda daha az sıklıkta görülür (49).

Klasik olmayan ÇH: Klasik olmayan form, çoğunlukla 5-7 yaş üstü büyük çocuklar ve erişkinlerde görülür. Bir başka deyişle, atipik formda gastrointestinal semptomlar bulunmaz. Atipik form daha çok yetişkinlerde görülmekte olup tüm yetişkin hastaların yaklaşık yarısında gastrointestinal sisteme ait semptomlar bulunmaz (50).

Atipik formda ekstraintestinal bulgular olan hematolojik, psikiatrik, endokrin, renal, nörolojik, romatolojik, dermatolojik ve kardiyovasküler semptomlar sıklıkla bulunur (38).

Boy kısalığı, pubertede gecikme, diş mine tabakası bozuklukları, aftöz stomatit, tedaviye cevap vermeyen veya nedeni kesin belli olmayan demir eksikliği anemisi, osteoporoz veya osteopenik kemik hastalıkları, kronik artrit, kardiyomiyopati gibi kalp kası bozuklukları, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk, nörolojik bozukluklar gibi bulgular yanında, tekrarlayan karın ağrısı, bulantı-kusma, şişkinlik gibi irritabl bağırsak hastalığını düşündüren dispeptik yakınmalar, gastroözofageal reflü ve kabızlık gibi atipik intestinal yakınmalar ile saptanır (51).

Dermatitis herpetiformis ise daha çok genç erişkinlerde görülen ve ÇH'nin dermatolojik eşdeğeri olan, ekstremitelerde, kalçada, yüzde, boyunda ve gövdede makülopapüler döküntülerle seyreden bir tablodur. İmmünolojik aracılıklı başka deri bulgularının (linear IgA dermatozu, ürtiker, herediter anjionörotik ödem, kutanöz vaskulit, psöriazis, eritema nodozum, vitiligo, alopesi areata gibi) yanısıra yetersizlikle ilgili mukokutanöz bulgular da (demir, çinko, vitamin B12 ve folik asit eksikliklerine bağlı) ÇH'de görülür. Atipik bulguları ve yakınmaları olan bireylerin çoğunda gastrointestinal belirtiler yoktur. Açıklanamayan demir eksikliği olan erişkinlerde ÇH çocuklardan daha yüksek sıklıkta saptanmıştır (52-54). Demir eksikliği anemi ile birlikte olabilir veya henüz anemi gelişmemiştir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte gliadin peptidlerine karşı farklı immün yanıtların oluşması ve bu tip reaksiyonların daha da artması sonucunda otoimmünitenin belirgin ön planda olduğu tiroidit ve nöropati gibi farklı klinik tablolar daha fazla saptanmaktadır (53).

Sessiz ÇH: Sessiz ÇH, uygulamada çölyak hastalarıyla ilgili yapılan taramalarda, hastaların 1. derece yakınlarında sağlam görünen bir çocuk veya erişkinde tesadüfen, tipik çölyak enteropatisine rastlanmaktadır. Bu vakalar aynı zamanda asemptomatiktirler. Bundan dolayı, hastanın birinci derece yakınları da belirli aralıklarla araştırılmalıdır. Bu grupta ÇH %4-5 sıklıkta bildirilmektedir (51).

Son yıllarda sessiz çölyaklıların da çoğunda hafif, gözden kaçabilen hastalık bulgularının olduğu ve bazı psikiyatrik değişikliklerin olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla böyle olgulara tamamen asemptomatik demek doğru olmayacaktır. Semptomatik 1 olguya karşılık 7 asemptomatik ya da sessiz olgu olduğu öngörülmektedir (55).

Potansiyel ÇH: EMA ve/veya Anti-tTG pozitif olduğu halde, ince bağırsak biyopsileri normal veya minimal değişiklik gösteren (İEL artışı= İELosis gibi)

olgulardır. Bu olguların genotipleri de DQ-2 veya DQ-8 gibi çölyak ile uyumlu doku gruplarından. Önceleri hiçbir bulguları olmamasına karşın sonraki yıllarda tipik gluten enteropatisi olma riski taşırlar. Bu nedenle izlenmeleri gerekir (50, 56-57).

Kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha yüksek oranda görülür, bununla birlikte erkeklerde klinik tablo daha ağır olarak ortaya çıkar. Tanı sırasında pik yaş dördüncü ve beşinci dekatlarda 72 olmasına rağmen, İngiltere’de yapılan popülasyon temelli tarama çalışmalarında 7 yaşındakilerin ve erişkinlerin %1’inde ÇH saptanması, ÇH’nin çocuklarda geliştiğini ve erişkin döneme kadar tanı konulamamış olduğunu göstermektedir (58-59).

Refrakter ÇH: Glutensiz diyetle rağmen klinik ve histolojik olarak yanıt olmamasıdır (173). Refrakterlik, en sık diyetle uyumsuzluk, ilk biyopsinin yanlış yorumlanması, yavaş histolojik iyileşme ve villöz atrofinin ÇH dışı nedenlere bağlı olabilir. Ayırıcı tanı da anti-enterosit antikorların varlığı ile kolayca tanınır. Kontrol biyopsilerde, villüsler da tekrar büyüme olursa bu durum da refrakter ÇH ile ilişkili değildir. Bu olaya diyare açısından bakıldığında, eş zamanlı irritabl bağırsak hastalığı, pankreatik yetmezlik, mikroskobik kolit ve laktoz malabsorpsiyonu ile ilişkili olabilir (174). Refrakter ÇH, hastaların %5’ini etkileyebilir (175, 176).

Tanımlanamayan sprue olarak adlandırılan refrakter sprue’nun 2 klinik kategorisi vardır (144-145).

- Glutensiz diyetle cevap vermeyen hastalar
- Glutensiz diyetle başlangıçta klinik iyileşme gösterip belirli bir remisyon sonrası glutensizliğe karşı direnç gösteren

Refrakter sprue 2 immünolojik kategoriye bölünür (146-150);

- Tip1 IEL normal olanlar
- Tip 2 IEL aberan ve premalign olanlar (T-cell reseptör ve immünofenotip tetkikiyle belirlenen) Tip 2 klinik olarak ülseratif jejunit gösteren enteropati ilişkili T-cell lenfoma geliştirebilmektedir (147).
- Tanıda biyopsi, CT, MRI ve 18-FDG PET kullanılabilir (151, 152).
- Tip 1- tip2 ayırımı takip ve prognoz açısından önemlidir (153).

Tip1 olanlar tip2 ye göre daha hafif klinik ve daha iyi prognoz gösterirler (154-157).

Tip 2 olanlar daha ağır klinik bulgular ile buna bağlı malabsorpsiyon ve ölüm görülebilmektedir. Bir alt grup hastada ise “kollajenöz sprue” adı verilen subepitelyal kollajen birikimi görülür (158).

Refraktor sprue sebebi kesin bilinmemektedir. Bazı hastalarda glüten dışı besinlere karşı hassasiyet oluşturduğu düşünölmektedir (159).

Refraktor sprue hastaları parenteral beslenme dahil yakinen takip edilerek sıkı diyet altında izlenmelidir. Tedavi immünsupresyon yani klasik olarak yüksek doz glikokortikoidlerdir. Azatiyoprin, 6-merkaptopurin ve tiyopurin (tiyoguanin) gibi immün modölatörlerde tedaviye eklenmesi gerekebilmektedir (160-163).

Tablo 4. Tip-1 ve Tip-2 refrakter sprue (175-177)

ÇH'nın karşılaştırılması	Tip-1	Tip-2
Yanıtsız Villöz atrofi	+	+
İlişkili otoimmün hastalıklar	-	-
Aberran T-hücre Fenotipi	≤%10 IEL	>%50 İEL
Clonal TCR-γ gen tekrar düzenlenmesi	+	++
Kromozomal anormallikler	-	+
HLA-DQ2 Homozigotluğu	nadir	Sık
İlişkili ülseratif jejunoleit	Nadir	Sık
İmmünsüprese edici ajanlara yanıt (steroidler, budezonid, azatiyopurin vs.)	+	-
Aşıkâr EATL gelişme riski	düşük	5 yılda %37-60
Mortalite oranı	Hafifçe artmış	5 yıllık sağkalım <%50

Tablo 5. ÇH ile ilişkili semptomlar ve durumlar (60-61)

Klasik prezentasyon
Abdominal distansiyonla birlikte Kronik diyare, büyüme geriliği, anoreksi ve irritabilite
Atipik prezentasyon
Persistan kusma ve bulantı Tekrarlayan karın ağrısı, abdominal distansiyon Kronik diyare ve persistan konstipasyon İstemsiz kilo kaybı Büyeme geriliği, puberte gecikmesi Kronik halsizlik Açıklanamayan anemi (Demir eksikliği, folik asit eksikliği) Dermatititis Herpetiformis
Diğer ilişkili semptomlar ve bulgular
Osteoporoz, açıklanamayan kırıklar Dental enamel hipoplazi Aftöz stomatit Polinöropati, epilepsi Serebellar ataksi
İlişkili hastalıklar ve sendromlar
Tip I DM Otoimmün tiroditis Otoimmün karaciğer Hastalıkları Sjögren sendromu Allopesi areata IgA eksikliği Down sendromu Turner sendromu Williams sendromu

Tablo 6. ÇH klinik spektrumu (50)

Yaygın görülenler	Daha az yaygın olanlar	İlişkili durumlar	Komplikasyonlar
Erişkinler	Genel Özellikler	Kesin ilişkili	Refrakter sprue
Demir eksikliği anemisi	Kısa boy	Dermatitis Herpetiformis	Enteropati ile ilişkili T hücreli lenfoma
Diyare	Gecikmiş puberte	IgA eksikliği	Orofarinks özofagus ince bağırsak karsinomu
Çocuklar	Gastrointestinal özellikler	Tıp 1 Diabetes mellitus	Ülseratif jejunoileit
Diyare	Rekürren aftöz stomatit	Otoimmün tiroid hastalığı	Kollajenöz sprue
Gelişme geriliği	Rekürren Karın Ağrısı	Sjögren sendromu	
Karında şişkinlik	Steatore	Mikroskopik kolit	
	Ekstraintestinal Özellikler	Romatoid Artrit	
	Folat eksikliği anemisi	Down sendromu	
	Osteopeni veya osteoporoz	IgA Nefropatisi	
	Dental-enamel Hipoplazisi	Muhtemel ilişkili	
	K vitamini eksikliği	Konjenital kalp hastalığı	
	Hipertransaminezemi	Rekürren perikardit	
	Trombositoz (Hiposplenizm)	Sarkidoz	
	Polinöropati	Kistik fibrozis	
	Ataksi	Fibrozan alveolit	
	Epilepsi (Serebral kalsifikasyonlu veya kalsifikasyonsuz)	Akciğer kaviteleri	
	İnfertile	Pulmoner hemosideroz	
	Tekrarlayan düşük	İnflamatuvar bağırsak hastalığı	
	Anksiyete ve depresyon	Otoimmün hepatit	
	Folliküler keratoz	Primer biliyer siroz	
	Allopesi	Addison hastalığı	
		Sistem lupus eritematosus	
		Vaskülit	
		Polimiyozit	
		Myastenia Gravis	
		Şizofreni	

Tablo 7. Farklı klinik durumlarda ÇH prevalansı (62)

Klinik Durum	Prevalans
ÇH olan birey ile birinci derece akrabalık	% 10–15
ÇH olan birey ile ikinci derece akrabalık	% 2,6–5,5
Tip–1 Diyabetes Mellitus	% 5
Otoimmün tiroid hastalığı	% 3
Semptomatik demir eksikliği anemisi (DEA)	% 10–15
Aseptomatik DEA	% 2–9
Mikroskobik kolit	% 15–27
İrritabl bağırsak sendromu	% 3
Osteoporoz	% 1–3
Nedeni bilinmeyen transaminaz yüksekliği	% 1,5–9
Otoimmün hepatit	% 3–6
Primer biliyer siroz	% 0–6
Down sendromu	% 3–12
Kronik yorgunluk sendromu	% 2
Nedensiz infertilite	% 2–4

Yetişkinlerde ve çocuklarda ÇH'nin 'klasik' prezentasyonu, klinik tablosu malabsorpsiyonla birlikte olan diyare, besinsel yetmezlikler ve kilo kaybı veya gelişimde yetersizliktir. Buna karşın klasik bulguların yokluğunda, ÇH'nin test edilmesini tetikleyecek diğer bazı semptom ve tanılar vardır.

Osteopeni/Osteoporoz: Azalmış kemik mineral dansitesi, ÇH'nin sık rastlanan bir komplikasyonu olup çölyak hastalarının %70 kadarını etkiler (63).

ÇH prevalansını, kemik mineral dansitesi azalmış olan olgularda araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. 266'sı osteoporozlu, 574'ü osteoporozu olmayan toplam 840 bireyden oluşan bir Amerikan çalışmada, osteoporozlu hastaların %3.4'ünde ve osteoporeozu olmayanların %0.2'sinde ÇH belirlenmiştir. Bu çalışma ile osteoporozu olan ve olmayan bireyleri değerlendirerek osteoporozlu olgularda daha yüksek bir ÇH hızı saptanmıştır (64).

Birleşik Krallık'ta yürütülen benzer bir çalışmada dual enerji X-ray absorptometriye tabi tutulan 978 hastada, kemik mineral dansitesi normal olan olguların %0.7'sinde, osteopenililerin %1.2'sinde ve osteoporozluların %2.1'inde ÇH saptanmıştır. Buna karşın farkına varılmamış ÇH olan kişilerdeki gastrointestinal

semptomlar veya anemiye ait bulgular, hastaların acilen teste tabi tutulmalarını düşündürmektedir. Bu çalışma ile osteopeni ve osteoporozu olan olgularda ÇH hızlarında bir artış bulundu ancak ÇH tanısı almış olanların çoğunda gastrointestinal semptomlar veya aneminin de var olduğu belirlenmiştir (65).

Nutrisyonel anormallikler: ÇH, demir eksikliği anemisi olan bireylerde daha siktir. Kalaycı ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada (66), demir eksikliği anemisi olan ve hiçbir abdominal semptomu olmayan 135 çocuğu prospektif taramışlar, altısında (%4.4) tanı konmamış ÇH saptamışlar. Demir eksikliği anemisi olan 150 kişiden oluşan bu çalışmada olguların %5'inde ÇH belirlenmiş ve olguların tümü oral demir tedavisine refrakter kalmışlar.

Açıklanamamış veya refrakter demir eksikliği anemisi için değerlendirilmesi gereken ardışık 150 (67) ve 103 erişkinden (68) ibaret iki çalışmada da ÇH'nın benzer oranları (sırası ile %5 ve %9) bulunmuş. Kayda değer olan nokta, ilk çalışmada ÇH olan tüm olguların oral demir destek tedavisine refrakter olmalarıymış. Benzer şekilde, tarama ile sekonder hiperparatiroidizm olduğu saptanan 97 ardışık bireyin dördünde (%4.1) ÇH saptanmış. Bu durumun ÇH'na bağlı olduğu düşünülmüş ve sekonder hiperparatiroidisi olan olguların %4'ünde ÇH olduğu saptanmış (69).

Fertilite: Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalar ÇH ve fertilite arasındaki etkileşimin aydınlanmasına yardımcı olmuştur. İsveç ulusal kayıtlarından elde edilen verilere dayalı bir çalışma, 1964'le 2001 arasında ÇH tanısı almış kadınların doğurduğu 2078 çocuğu tanımlamış. Total olarak 1149 kadına doğum yapmadan önce ve 929 kadına da doğumdan sonra tanı konmuştu. Verilerinin İsveç ulusal kayıtlarından elde edildiği bu çalışma ile, tanı konanlarda değil ama tanı konmamış çölyak hastalarında artmış fetal risk komplikasyonları belirlenmişti(70).

Down sendromu: Önceki çalışmalarda Down sendromunun %6-8'lik bir prevalansla, ÇH için güçlü bir risk faktörü olarak belirlenmiş (71,72). Bu çalışma ile Down sendromlu hastalarda ÇH insidansında %6'lık bir artış saptanmış.

Gastrointestinal semptomlar: ÇH'nın gastrointestinal semptomlarla ilişkisini destekleyen bir çalışmada, non spesifik abdominal ağrıdan dolayı cerrahi servisine kabul edilmiş 300 birey, 300 eşleşmiş kontrol ile kıyaslamalı değerlendirilmiş. Abdominal ağrının olduğu grupta, biyopsi ile doğrulanmış ÇH olan

9 olgu saptanmış. Bu çalışma, abdominal ağrı nedeni ile cerrahi servisine kabul edilen hastalarda ÇH riskinin artmış olduğunu göstermişti (73).

Otoimmün bozukluklar: ÇH'nın otoimmün tiroid hastalığı ile ilişkisini destekleyen ve aksi yönde sonuçları olan güncel kanıtlar yayınlanmıştır. Graves hipertiroidizmi olan ve bir tiroit kliniğine 9 aydır devam eden 111 olgudan oluşan bir çalışmada kişiler ÇH için taramaya alınmışlar. Kıyaslamalar sağlıklı kontroller ile yapılmış. Altı tane ÇH olgusu tanımlanmış. Bunlardan beşi (%4.5) Graves grubundan ve biri (%0.9) kontrol grubundanmış. Bu çalışma graves hastalığı olan 111 bireyde ÇH riskinde artış olduğunu tespit etmiş (74).

Tip 1 Diyabetes Mellitus, ÇH ile ilişkilendirilmiştir ve bazı mevcut veriler bu popülasyonda tanı ve tedaviyi desteklemektedir. Buysschaert ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 10'unda (%2.5) ÇH bulunan 400 tip 1 diabetik hastayı taramışlar. Toplam 10 hastadan 8'i semptomsuz olmakla beraber, hastaların tümünde malabsorbsiyonu destekleyen anlamlı laboratuvar bulguları varmış. Bu çalışma, anemi, demir, vitamin B12 veya vitamin D yetmezliği dahil laboratuvar anormalliklerinin belirlendiği tip 1 diabetiklerin tümünde semptomlar göz önünde tutulmaksızın ÇH insidansının artmış olduğunu tespit etmiş (75).

Enflamatuvar bağırsak hastalığı: New York'ta bir çalışmada, ÇH olan 455 olgudan 10'unda enflamatuvar bağırsak hastalığı (%2.2; beş Ülseratif kolit ve beş Crohn hastalığı) belirlenmiş. Bu, Ülseratif kolit için 3.56 olan ve Crohn hastalığı için 8.49 olan uyarlanmış prevalans hızına ait oranları temsil etmiş. Bu çalışma ile enflamatuvar bağırsak hastalığı olan kişilerde ÇH insidansının artmış olduğunu saptanmış (76). İkinci bir çalışmada yeni tanı konmuş Crohn hastalığı olan 27 olgudan 5'inde (%18.5) biyopsi ile doğrulanmış ÇH tespit edilmiştir. Bu çalışma Crohn hastalığı tanısının yeni konduğu bireylerde ÇH' na ait %18.5'lik bir hızı belirlemiştir (77).

Karaciğer hastalığı: Villalta ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ÇH yönünden otoimmün hepatiti olan ardışık 47 hastayı sağlıklı ve kronik hepatit C kontroller ile kıyaslamalı olarak değerlendirmiş. Kontrol gruplarının hiçbirinde olmamasına karşın 47 otoimmün hepatit hastasının üçünde (%6.4) ÇH saptanmış, bu da ÇH belirlenmiş olan popülasyon prevalansından daha yüksek (%0.5-1) bulunmuş.

Bu çalışma otoimmün hepatitin olduğu kişilerde ÇH insidansının artmış olduğunu göstermiştir (78).

Dermatitis Herpetiformis: Dermatitis Herpetiformis tanısı alan hastaların 2/3'ünde glutene benzer enteropati görülmüş. Dermatitis Herpetiformis'li hastalarda tTG'a karşı antikorun bulunması ÇH ile arasındaki patojenik ilişkiyi kanıtlamışlar. Bu çalışma ile Dermatitis Herpetiformis'li hastaların glutensiz diyetten fayda görebileceği düşünülmüş (79).

Tablo 8. ÇH'nda ekstraintestinal bulgular ve sebepleri (80-83)

Hematopoetik Sistem
Anemi : Demir, folat, vitamin B12 veya pridoksin eksikliği Hemoraji: K vitamin eksikliği, nadiren folik asit eksikliğine bağlı trombositopeni Trombositoz: Hiposplenizm
İskelet Sistemi
Osteoporoz: Kalsiyum ve vitamin D malabsorbsiyonu Patolojik kırıklar: Osteopeni, osteoporoz Osteoartropati: Bilinmiyor
Kas Sistemi
Atrofi: Malabsorbsiyon nedeniyle malnutrisyon Tetani: Kalsiyum, vitamin D, magnezyum malabsorbsiyonu Güçsüzlük: Genel kas atrofisi, hipokalemi
Sinir Sistemi
Periferik nöropati: Tiamin ve B12 vitamin eksikliği Nöbetler: Bilinmiyor Demyelinate SSS lezyonları: Bilinmiyor Ataksi: Bilinmiyor
Endokrin Sistem
Sekonder Hiperparatiroidizm: Kalsiyum ve vitamin D malabsorbsiyonuna bağlı hipokalemi amenore, infertilite, impotans, menarşın gecikmesi: Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon, malnutrisyon
Karaciğer
Artmış karaciğer enzimleri
Cilt
Foliküler hiperkeratozis, Dermatitis: Vitamin A ve vitamin B kompleks malabsorbsiyonu Peteşi ve Ekimoz: Hipoproteinemi ve trombositopeni Ödem: Hipoproteinemi Dermatitis Herpetiformis: Bilinmiyor

Tablo 9. ÇH ile benzerlik gösteren diğer durumlar (190)

Geçici gluten intoleransı Geçici besine duyarlı enteropatiler
İnek sütü duyarlılığı enteropatisi Soya ve diğer besin proteinlerine intolerans
Gastroenterit ve postenterit sendromları Eozinofilik enteropati Mikrovillüs atrofisi Kazanılmış hipogamaglobulinopati (HIV) Birincil bağışıklık yetmezliği Bakteriyel aşırı üreme Protein enerji malnutrisyonu İnce bağırsak lenfoması

2.1.5. Tanı

ÇH kesin tanısı günümüzde Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Nutrisyon Topluluğunun (ESPGHAN) önerileri doğrultusunda konulmaktadır (85).

ÇH için ESPGHAN tanı kriterleri (1990);

- ÇH düşündürülen öykü ve klinik bulguların olması
- ÇH düşündürülen serolojik inceleme sonuçları
- ÇH ile uyumlu histolojik bulgular
- Glutensiz diyet sonrası kesin klinik ve serolojik düzelme yanıtı
- Olguların iki yaşından büyük olması
- ÇH ile benzerlik gösteren diğer durumların ayırt edilmesi

Tablo 10. ÇH tanı algoritmi (86)

IgA-TG2	Total IgA	IgG-TG2-	IgG-DGP	EMA	HLA	Biyopsi ÇH benzeri histoloji	ÇH Durumu
Gluten içeren diyetle beslenen hastada IgA-TG2 veya IgA-DGP, veya IgG-DGP, EMA pozitif ve biyopside villöz atrofi varsa							Çölyak Hastalığı (ÇH)
Yukardaki koşulları tam sağlamayan hastalar için ise							
+	Normal veya bilinmiyor	bilinmiyor	bilinmiyor	bilinmiyor	bilinmiyor	+	Villöz atrofi varsa kesin ÇH yoksa muhtemel ÇH
+	bilinmiyor	bilinmiyor	bilinmiyor	+	+	+	Villöz atrofi varsa kesin ÇH yoksa muhtemel ÇH
+	bilinmiyor	bilinmiyor	bilinmiyor	+	+	-	Potensiyel ÇH
+ (genellikle düşük titrede)	bilinmiyor	bilinmiyor	bilinmiyor	-	-	-	ÇH değil
-	Normal	-	-	-	+	-	ÇH değil
-	Normal	-	-	-	-	-	ÇH değil
-	Normal	-	-	-	-	+	Belirgin değil ama gluten içeren diyet sırasında seroloji tekrar edilmeli, Glutensiz diyetle cevaba bakıp villöz atrofinin başka sebebi değerlendirilmeli
-	Normal	-	-	-	+	+	Belirgin değil ama gluten içeren diyet sırasında seroloji tekrar edilmeli, Glutensiz diyetle cevaba bakıp villöz atrofinin başka sebebi değerlendirilmeli
-	Düşük/Yok	+	+	-	+	+	IgA eksikliği ve biopsi de VA varsa ÇH yoksa muhtemel ÇH
-	Düşük/Yok	-	-	-	-	-	IgA eksikliği ÇH değil
-	Düşük/Yok ‡	-	-	-	+	+	Enfeksiyon sonrası diare, kombine immün yetmezlik sendromu
*Biyopside ÇH tipi histoloji = villöz atrofi, ±kript hiperplazi intraepitelyal lenfositosisle beraber, IELs≥25/100 enterosit. †Duodenum biyopsisi lezyon sadece jejunumdaysa negatif olabilir. ‡Hasta glutensiz diyet yapmamışsa, ÇH, Çölyak Hastalığı; DGP, deamide gliadin peptid; EMA, endomisyum antijen; HLA, human lökosit antijen; IEL, intraepitelyal lenfosit; TG2, transglutaminaz 2; VA, villöz atrofi (Marsh 3).							

2.1.5.1. Seroloji

Genel bir kural olarak tanı testleri serolojik değerlendirmeye başlamalıdır. tTG IgA, 2 yaşın üzerindeki kişilerde çölyak tanısındaki ilk tercih edilecek testtir. Ayrıca IgG-tTG, IgG-DGP, EMA ve HLA tanı performansında kullanılacak testlerdir (87).

EMA ve tTG antikor testi en yüksek tanısal doğruluğa sahiptir. IgA ve IgG AGA testleri, IgA tTG ve IgA DGP testlerine göre düşük tanısal doğruluk ve sık negatif pozitifliği nedeniyle hastalığın taranmasında ve tanısal olarak başlangıçta tavsiye edilmemektedir. IgA EMA, IgA tTG, IgA DGP ve IgG DGP seviyeleri tedaviyle düştüğü için bu testler diyetle verilen cevabı izlemede kullanılır (88).

IgA EMA: EMA'ları düz kas hücreleri etrafındaki bağ dokusuna bağlanırlar (89-96). Test substratı olarak insan göbek kordonu kullanılmakta EMA'ları immün floresan yöntemde karakteristik bir boya paterni vermektedir (97-98). IgA EMA tedavi edilmemiş hastalarda orta derecede sensitivite ve yüksek spesifite gösterir (89-96). Serum IgA EMA düzeyleri glutensiz diyetle düşer ve tedavi edilmiş hastada negatif olur (94).

AGA: Tahıllardaki proteinin gliadin içeriğine karşı oluşur. ELISA tekniğiyle serumda bakılan bu test ucuz ve kolaylıkla kullanılabilen bir test olmasına karşılık normal bireylerde ve başka sebeple oluşan gastrointestinal inflamasyonlarda da pozitif sonuç verebildiğinden ÇH için özgün değildir. AGA testinin ikinci jenerasyonu olan DGP testi kullanılmaktadır (99-100).

IgA DGP : Sentetik gliadin peptidleri tTG ile modifiye olmuş gliadinleri taklit ederek DGP'lere karşı antikor oluşturur. Beş yaşından küçük çocuklarda güvenilirliği düşüktür. Diyetteki antijene karşı immüniteyi yansıttığından glutensiz diyetle başladıktan sonra tTG'den daha hızlı düşer. Bu nedenle ÇH'nın takibinde kullanılabilir (101).

tTG Antikor: EMA'lar tTG tarafından yönlendirilen antijenlerdir (9). tTG, EMA için bir otoantijen olan rekombinan tTG kullanımı ELISA yöntemi ile ölçülebilen geliştirilmiş bir testtir. tTG doku yaralanması sırasındaki strese cevap olarak ekstrasellüler olarak salınan sitoplazmik bir enzimdir. tTG, glutaminin deamidasyonunu sağlayarak glutamik asit ve amonyak oluşturur. tTG-gliadin

kompleksi gluten spesifik T hücrelerini uyararak tTG antikor üretimini sağlar. Glutensiz diyet kullanan çölyak hastalarında tTG antikor düzeyleri düşmeye başlar (101).

IgA tTG ELISA testi immünfloresan yöntemli IgA EMA testine göre daha kolay uygulanabilen daha çok ulaşılabilen ve daha ucuz olan testtir. IgA tTG testi human tTG kullanılmasıyla eskiden kullanılan non-human tTG testlerine göre tanısal değeri daha yüksektir (102).

tTG, ÇH tanısı için yüksek duyarlılığa sahip olup, tarama testi olarak kullanılması önerilir. IgA eksikliği olan olgularda tTG IgG bakılması önerilmektedir.

Tablo 11. ÇH tanısında kullanılan serolojik testlerin duyarlılıkları (99-100,103-104)

Serolojik Testler	Sensitivite	Spesifite
IgA EMA	%85-98	%97-100
IgA tTG	%90-98	%95-97
IgA DGP	%94	%99
IgG DGP	%92	%100

Antikorların hastalığın patogenezindeki rolü: AGA, ÇH'nin patogenezinde başlıca sebep olarak gözükmemektedir. Pek çok sağlıklı kişide IgA ve/veya IgG AGA seviyeleri yüksektir. IgA EMA'lar sensitif enteropati olmayan kişilerde nadiren bulunur. ÇH olan kişilerden bu antikorları olmayanların klinik bulguları antikorları pozitif olanlardan farklı değildir. Buna rağmen, endomisyum içindeki hedef otoantijenler yani tTG antikorlarının hastalığın patogenezinde önemli yeri olduğuna dair bulgular vardır. Üstelik tTG, gliadin peptidlerini HLA DQ2 ve DQ8 ile tanımlanan antijen belirten hücrelerin yardımcı T-hücre aktivasyon iyileşme eğilimini enzimatik olarak değiştirmektedir. ÇH olan kişilerde betalaktoglobulin, kazein ve ovalbumin gibi besin protein antikorlarının serumdaki seviyeleri yüksektir (105).

Serolojik testlerin klinik uygulamaları: ÇH tanı ve takibinde serolojik testlerin kullanımıyla klinik durumları 3 kategoride inceleyebiliriz.

1. Düşük ihtimalli ÇH olanlar; İrritable bağırsak sendromu, infertilite veya osteoporoz incelemesi yapılan hastalar
2. Orta veya yüksek ihtimalli ÇH olanlar

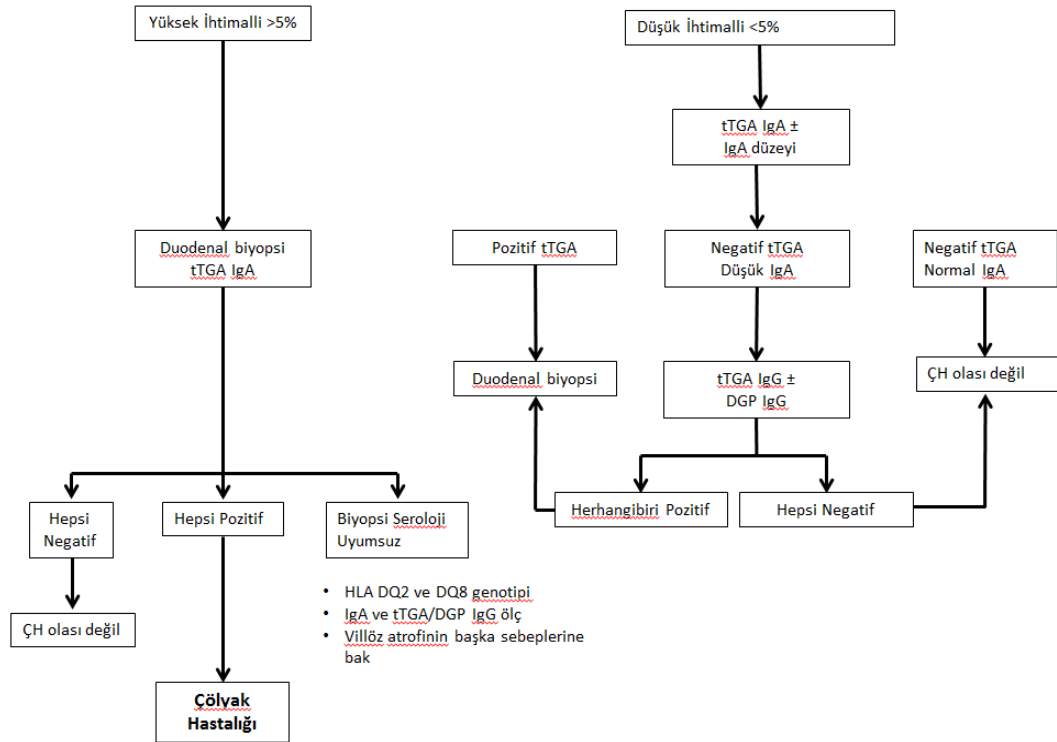
3. Glutensiz diyete cevap verenler ve yan etkileri izlenenler

Düşük ihtimalli ÇH olanlar: ÇH tanı ihtimali %5'ten az olduğu düşünülen bu grupta en yüksek tanısal doğruluk gösteren IgA EMA testidir ancak ulaşılabilirliği ve maliyeti nedeniyle IgA tTG ELISA testi tercih edilir. AGA testinin tanısal değeri düşüktür (89-92).

Daha öncede belirtildiği gibi IgA tTG ile IgA EMA testlerinin sensitivite ve spesifite benzerdir. Testlerin negatif olması durumunda hastalığında negatif öngörülme ihtimali yüksek olacağından biyopsiye gerek kalmaz.

Orta veya yüksek ihtimalli ÇH olanlar: ÇH tanı ihtimali %5'ten fazla olan bu grupta tanıda seroloji ve biyopsi kullanılır. ÇH, dermatitis herpetiformis, down sendromu, selektif IgA eksikliği ve otoimmün hastalıklar (tip1 diyabetes mellitus, tiroid hastalığı, otoimmün karaciğer hastalığı gibi) ile sıklıkla ilişkilidir. Bu tip hastalığı olanlarla aile hikâyesi olanlar yüksek riskli olarak değerlendirilmelidir. Ağır diyare, kilo kaybı veya dirençli anemisi olanlar da yüksek riskli olarak görülmelidir.

Glutensiz diyete cevap verenler ve yan etkileri izlenenler: Bu grup hastalarda serolojik testler yararlıdır (106).



Şekil 4. ÇH tanısal test algoritmi (107)

2.1.5.3. Endoskopi

ÇH tanısında endoskopik değerlendirme;

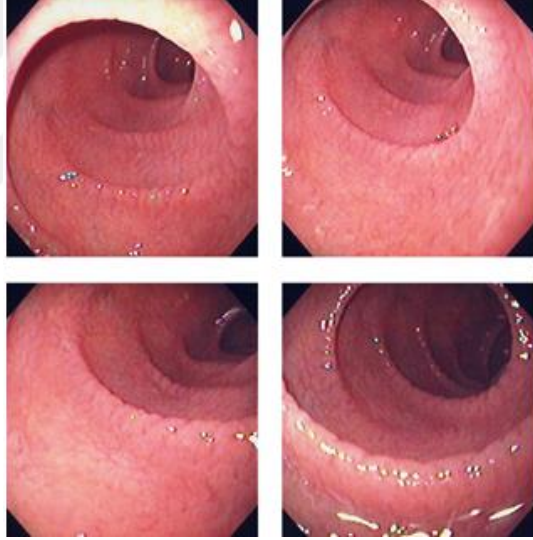
- Duoenum distal kısmından biyopsi
- Distal duodenumun endoskopik değerlendirilmesi
 - Yüksek rezolüsyonlu endoskopi
 - Su immersiyon tekniği
 - Görüntü iyileştirme teknikleri
 - Magnifiye endoskopi
 - Zumlu kromoendoskopi
 - Duodenal bulbus biyopsileri
- Konfokal endomikroskopi
- Video kapsül endoskopi
- İnce bağırsak enteroskopisi (108)

Duodenum görüntülerinde değişik özellikler tanımlanmıştır. Duodenal katlantıların azalması, görünür fissürler, mukozal düzleşme ve taraklaşma tipik görüntülerdir. Tanı için duodenum orta ve distal kısmından en az 4 adet biyopsi alınması tavsiye edilir. Boyama tekniği ve yüksek rezolüsyonlu magnifiye endoskopi villöz atrofi olan yerlerin belirlenmesinde faydalıdır.

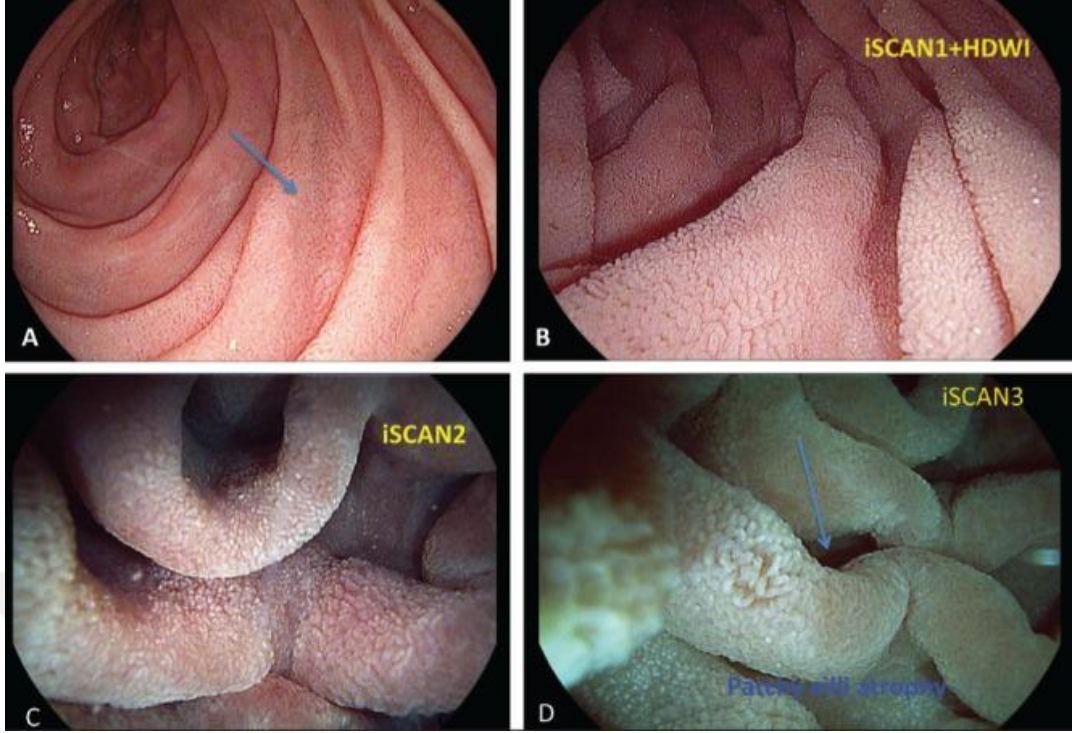
İnce bağırsak görüntülemesine spesifik olan video kapsül endoskopi klasik endoskopi olmak istemeyen hastalar ile serolojik testleri pozitif olmayan hastalarda ayırıcı tanı desteği için uygulanabilir (109-112).



Şekil 5. ÇH olan hastanın kapsül endoskopiyle görüntülenmesi, bulgular belirgin villöz küntleşme ve mukozal katlantıyı göstermekte (113)



Şekil 6. Çölyak hastasındaki duodenal mukozal katlantıların endoskopik görünümü (114).



Şekil 7. Yüksek rezolüsyonlu iScan(Pentax, Japan) endoskopik görüntü duodenum mukozasındaki yamalı düzensiz görüntüyü gösteren teknik **A** Normal duodenum 2.kısım beyaz ışık endoskopisi **B to D** iScan su immersiyon tekniğiyle beraber yüksek rezolüsyonlu sanal kromoendoskopide normal ve atrofik villus geçiş bölgelerinin görüntülenmesi. Biyopsi ile kanıtlanmış ÇH (115).

Oral ksiloz ve/veya laktüloz emilim testi, fekal yağ incelemesi, ince bağırsak radyolojik görüntüleme ÇH olanlarda anormal olmalarına rağmen ÇH tanısında tavsiye edilmez (116-117).

Tükrük ve gaita testleri de ÇH tarama, tanı veya izlenmesinde serolojik testlere göre düşük tanısal değerleri nedeniyle tavsiye edilmez (118).

2.1.5.4. Histopatoloji

ÇH’ da, mukozal lezyonların sınıflandırılmasındaki en önemli ilerleme Marsh tarafından yapılmış (119), Oberhuber tarafından modifiye edilen bu sınıflandırma Corazza ve Villanacci tarafından sadeleştirilmiştir (120, 121). Rostami ve Villanacci mikroskobik enteriti (lenfositik duodenosis, lenfositik enteropati) tanımladıkları yayınlarında histoloji raporunu belirlemişlerdir (122-124,135). Eğer

biyopsi öncesi serolojik test yapılmadıysa histolojik rapor tanıda önem kazanmaktadır.

Villöz atrofi bulgusu ÇH için spesifik değildir. ÇH, villöz atrofinin en önemli sebebi olsa da (Tablo -13 de diğer sebepler belirtilmiştir) ÇH için spesifik serolojik testler tanıda önem arz etmektedir. Biyopsiler uygun teknikle yapılmalı villöz yükseklik ve kript derinliği oranını doğru verecek şekilde yapılmalıdır.

Patoloji raporunda belirtilmesi gerekenler,

- Biyopsi sayısı ve alım şekli (125)
- Yapısal özellikler (normal, parsiyel, subtotal veya total villöz atrofi)
- Lamina propria içeriğinin yorumu (ÇH de lenfositler, plazma hücreleri ve eozinofiller, nadir nötrofiller varken kriptit ve kript abseleri diğer patolojileri gösterir)
- Brunner bezlerinin varlığı
- Kript hiperplazisi, villöz yükseklik ve kript derinlik oranı (3:1) Plazma hücreleri yokluğu bir immün bozukluğa delalet eder (126)
- IEL değerlendirme (immünokimyasal boyama)

Tablo 12. Modifiye Marsh sınıflaması (127)

Modifiye Marsh (Oberhuber)	Histolojik kriterler			Corazza
	Artmış IEL (Intraepitelyal lenfosit)*	Kript hiperplazi	Villöz atrofi	
Type 0	H	H	H	Hiçbiri
Type 1	E	H	H	Grade A
Type 2	E	E	H	
Type 3a	E	E	E (parsiyel)	Grade B1
Type 3b	E	E	E (subtotal)	
Type 3c	E	E	E (total)	Grade B2

*>40 intraepitelyal lenfosit/100 enterosit (modifiye Marsh (Oberhuber); >25 intraepitelyal lenfosit/100 enterosit (Corazza).

Table 13. Seronegatif hastalarda histopatolojik olarak ÇH benzeri olabilecek (detaylı klinik araştırma gerektirebilen durumlar)

Duodenal histoloji: normal yapı ve artmış IEL ($\geq 25/100$ enterosit) veya villöz atrofi+artmış IEL ($\geq 25/100$ enterosit)		
İmmün bozukluklar	Değişken immün yetmezlik sendromu Glomerulonefrit Hipogammaglobulemi IgA eksikliği	
Otoimmün hastalıklar bu hastalarda ÇH olabilir, bu nedenle seroloji ve HLA tetkiki yapılmalıdır *	Otoimmün enteropati (erişkin ve çocuk) Graves hastalığı* Hemolitik anemi Hashimoto tiroiditi* Multiple skleroz Psöriasis	Romatoid artrit, Sjögren sendromu* Sistemik lupus eritematoz Timoma-ilişkili otoimmün enteropati Tip 1 diabetes mellitus*
Hipersensitivite/non-gluten protein intoleransı	Non-çölyak gluten hassasiyeti Protein intoleransı (inek sütü, soya, yumurta, yer fıstığı, tahıl)	
Enfeksiyon	AIDS Cryptosporidium Giardiasis <i>Helicobacter pylori</i> gastrit† Postenfeksiyöz diare	İnce bağırsak bakteri aşırısı artışı Tropikal sprue Tuberküloz (artmış atipik TB) Viral Whipple hastalığı
İlaçlar	Kemoterapi NSAİD Olmesartan Mycophenolate mofetil	
Neoplazi	Enteropati-ilişkili T-cell lenfoma İmmünproliferatif ince bağırsak hastalıkları Refraktör CD tip 2 CD 4 T-cell proliferasyon	
Other	Abetalipoproteinemi Kollagenöz kolit Kollagenöz duodenit Crohn hastalığı	Eosinofilik gastroenterit Glikojen depo hastalığı Mikroskopik kolit Radyasyon enteriti İnce bağırsak iskemi

*Açıklama için Oslo tanımlamalarına bakınız † sıklıkla.

2.1.6. Tedavi

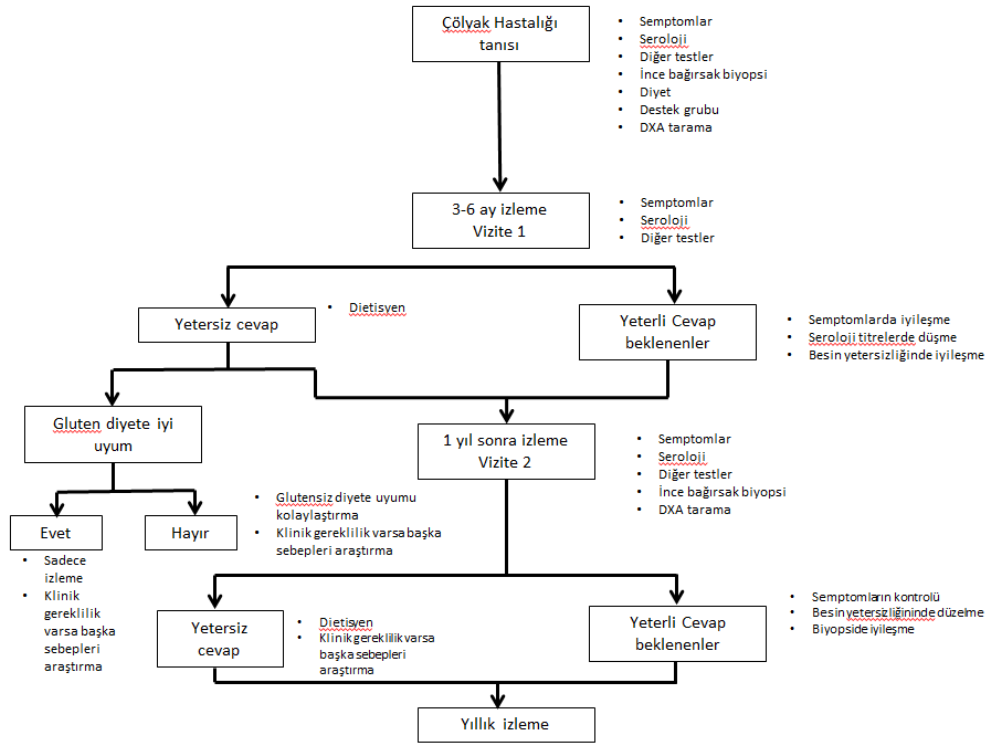
Glutensiz diyet ÇH'nın kanıtlanmış tek tedavisidir. Ömür boyu ve sıkı olarak yapılması gerekir. Bu hastalarda az miktarda bile alınan glutenin de zararlı etkileri vardır. Gluten çok sayıda gıdanın ve ilaçların içinde bulunmaktadır.

Glutensiz diyete uyumsuzluk çölyak hastalarında yaşam kalitelerini düşürmekte ve komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu nedenle hastalara diyetisyen desteği yanında sosyal ve psikolojik destek verilmesi önemlidir (128).

Diyete gluten içermeyen diğer tahılların eklenebileceğini düşünülmüş bunlardan biri olan yulaf güvenilir bir seçenek olarak kabul edilmekle birlikte, yapılan iki çalışmada yulafta bulunan avenin adlı depo proteinin bazı çölyak hastalarında immün yanıtı tetiklediği bildirilmiştir (130-131). Ayrıca yulaf ürünlerinin diğer tahıl ürün üreticileri ve dağıtım sistemiyle aynı olması gerek üretim gerekse taşıma aşamasından tüketiciye ulaşıncaya kadar geçen aşamalarda buğday, arpa ve çavdar gibi tahıllardaki gluten ile kontamasyonu sık olmaktadır. Bu yüzden yulafın çölyak hastalarında kullanımını konusunda kesin bir fikir birliği yoktur (128-129).

Glutensiz diyet cevabının izlenmesi: Tedaviye cevabın hızı değişkenlik gösterir. Yaklaşık %70 hastada 2 hafta içinde ciddi klinik iyileşme sağlanır. Tedavi başlangıcından itibaren 4 ile 6 hafta içinde hastaların tam kan sayımı, folik asit, vitamin B12, demir, karaciğer biyokimyası ve serolojik testlerinin izlenmesi önemlidir.

Çölyak hastaları rezidüel veya yeni semptomlar ile yan etki ve komplikasyonları açısından belirli aralıklarla klinik ve serolojik testlerle ÇH tecrübesi olan klinisyenlerce takip edilmelidir (130-131).



Şekil 8. ÇH izlenmesi

Glutenin yeniden verilmesi: National Institutes of Health (NIH)'e göre glutenin yeniden verilmesi gerekli değildir. European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN) kılavuzunda semptomları iyileşme gösteren, histolojik ve serolojik testlerinde düzelme olanlarda, glutenin yeniden verilmesi zorunlu görülmemektedir. Bu kılavuza göre, sadece biyopsisiz olası tanısı olanlar ile biyopsi de atipik ya da şüpheli olan enteropati hastalarında gluten yeniden verilebilir. Gluten yeniden verilmesi, kontrol biyopsi sonrası yapılabilir. Nüks ihtimalinin 5 ile 7 yıl sonrasında olabileceği göz önüne alınırsa, kontrol biyopsileri 3 ile 6 ay sonrasında yapılmalıdır. Gluten yeniden verilmesinin nadir tehlikesi, fulminan diyare ve dehidrasyon, asidoz ve metabolik bozukluklardır. Bu durum gliadin şok olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalar glikokortikoid ile tedavi edilmelidirler (133).

Genç çocuklarda yeniden verilmesinin insülin bağımlı diabetes mellitus gibi otoimmün bozukluk gelişmesini artırdığına inanılmaktadır (134).

Tedaviye cevapsız olgular: 2 yıllık glutensiz diyet tedavisine rağmen kalıcı semptomları veya serolojik ve/veya histolojik anormallikleri olan kişilerdir.

Hastaların büyük çoğunluğu tedaviye cevap vermekle beraber yaklaşık %5 kadarı tedaviye dirençlidir (135).

Bu hastalar 5 ana gruba ayrılabilir;

- Diyete az uyum ya da bilmeden diyetle gluten alımı
- Klinik ve histolojik olarak ÇH özellikleri gösterip başka hastalıkları olanlar
- Eş zamanlı hastalıkları olanlar
- Refraktor sprue
- Ülseratif jejunit veya intestinal lenfoma (136-143)

2.1.7. ÇH'da Yeni Terapötik Yaklaşımlar

ÇH'nın tedavisinde en etkin ve güvenilir yöntem glutensiz diyete sıkı bir şekilde uymaktır. ÇH patogenezinin, daha iyi anlaşılması ile birlikte tedavisinde birçok terapötik strateji geliştirilmiştir. Önümüzdeki yıllarda bunların klinik geçerliliği test edilecektir. Bu tedaviler arasında özellikle glutene oral toleransı indükleyen immün tedaviler etkinliği artırırken yan etkileri azaltan kombinasyon tedavileri ümit vericidir. Bununla birlikte, glutensiz denen gıda ürünlerindeki çok az miktarlarda gluten kontaminasyonu, bu ürünlerin yüksek maliyetleri ve çeşitlerinin sınırlı olması nedeniyle bu tedaviye uyum kolay olmamaktadır. Bu nedenle, son yıllarda alternatif veya yardımcı tedavi yöntemleri üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bu yeni tedavi yöntemleri sıkı glutensiz diyete ihtiyacı azaltmaya yöneliktir. Ancak, umut veren bu terapötik stratejilerin potansiyel yan etkileri ve maliyetleri açısından klinik pratiğe geçirilmeleri kolay olmayacaktır.

Bu tedaviler hastalığın patogenezi ile ilgili olarak üçe ayrılmaktadır:

1. İntraluminal,
2. Epitelyal,
3. Subepitelyal

Tablo 14. ÇH’ında yeni terapötik yaklaşımları (164)

İntraluminal terapiler
Buğday çeşitleri ve genetik modifikasyonu Unun işlemden geçirilmesi Oral enzim tedavisi Gluten peptidlerinin intraluminal bağlanması Nötralizan gluten antikoları
Epitelyal terapiler
İntestinal geçirgenliğin azaltılması
Subepitelyal terapiler
Adaptif immün cevabın baskılanması Transglutaminaz inhibitörleri HLA-DQ2 inhibitörleri Glutene karşı tolerans geliştirilmesi ve immün modülasyon
İmmün sistem hücrelerini hedef alan terapiler
IL-15 antagonistleri Kemik iliği transplantasyonu Mezenkimal kök hücre tedavisi

2.1.8. ÇH Komplikasyonları

İtalya ve İsviçre’de yapılan çalışmaların sonuçlarına göre ÇH’de mortalite iki kat artmıştır (165, 166).

Tanıda gecikme ve diyetle uyum sağlayamama ölüm oranlarını arttırmaktadır ve Non-Hodgkin Lenfoma ana ölüm nedenidir (165). Çocukluk döneminde tanı konulan çocuklarda uzun dönemli mortalite 3 kat daha fazladır (167). Bununla birlikte dermatitis herpetiformisli hastalarda artmış ölüm veya kanser riski yoktur (168).

Erişkin hastalarda IL-15 aracılığı ile refrakter ÇH, ülseratif jejunoleit ve enteropati ilişkili T hücreli lenfoma gelişebilir (169). Bu hastalıklar birbirlerinin devamıdır ve intraepitelyal lenfositlerin ve kromozomal tekrar düzenlenmenin etkisi (170,171) ile kendi kendine devam eden glutenden bağımsız doku hasarı ve sonucunda da enteropati ilişkili T hücreli lenfomanın neoplastik T hücre klonunun kontrolsüz çoğalmasına yol açar (172).

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Hastalar

Çalışma Haziran 2015- Ocak 2016 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından yürütülmüştür. KTÜ Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve Halk Sağlığı Anabilim Dalı destek vermiştir. Örneklem büyüklüğü ile %80 güven düzeyinde 0.5 sapma ile beklenen en yüksek prevalansın 2.0 olduğu düşünülerek en az 1286 kişi olarak hesaplanmıştır (132). Çalışmaya 18 yaş üzeri toplam 1365 hasta dahil edilmiştir. KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Kan Bankasına başvuran sağlıklı kan donörlerine çalışma hakkında detaylı bilgi verildikten sonra, gönüllü olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Gönüllülerden bilgilendirilmiş gönüllü onam formu doldurularak onayları alınmıştır.

3.2. Metod

Tarama metodu olarak maliyet ve etkinliği en iyi olan tTG yöntemi seçilmiştir. Çalışmaya alınan kişiler sağlıklı donörlerden oluşmuş olup bu kişilerin demografik bilgileri sorgulandıktan sonra olgulardan jelli biyokimya tüpüne 2 ml kan alınmıştır. Daha sonra bu kan örnekleri 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri -20°C’de donduruldu. KTÜ Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında serum örneklerinde Anti-tTG IgA düzeylerine bakıldı (anti-tissue Transglutaminase ELİSA (IgA) Test instruction EUROİMMÜN Medizinische Labordiagnostika AG ·Germany). Anti-tTG IgA \geq 20 olanlar pozitif olarak kabul edildi. Anti-tTG IgA pozitif olarak saptanan bireylerin düzeylerine ELİSA yöntemi ile bakıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya Haziran 2015 ile Ocak 2016 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Kan Bankasına başvuran sağlıklı kan donörlerinden toplam 1365 gönüllü dahil edildi. Gönüllülerin bölgelere göre yaş ve cinsiyet dağılımı tabloda gösterilmiştir.

Tablo 15. Katılımcıların yaş ve cinsiyet dağılımları

	Cinsiyet		Toplam
	Kadın	Erkek	
Yaş grubu	n(%)	n(%)	n(%)
18-29	47(56,0)	500(39,0)	547(40,1)
30-39	22(26,2)	444(34,7)	466(34,1)
40-49	12(14,3)	259(20,2)	271(19,9)
50 ve üzeri	3(3,6)	78(6,1)	81(5,9)
Toplam	84(6,2)	1280(93,8)	1365(100,0)

Çalışmaya katılan 1365 kişiden 19'u (%1,4) tTG IgA pozitif bulunmuştur. Pozitif olan 19 katılımcının tamamı erkek olup %31,6'sı (n=6) 18-29 yaş grubunda, %42,1'i (n=8) 30-39 yaş grubunda, %26,3'ü (n=5) ise 40-49 yaş grubundadır.

Tablo 16. Katılımcıların bölge, cinsiyet ve yaşa göre tTG IgA durumunun karşılaştırılması

	tTG IgA durumu			P
	Negatif	Pozitif	Toplam	
Doğum yeri	n (%)	n (%)	Toplam	P
Bölge içi	1158 (98,6)	17 (1,4)	1175 (100,0)	1,000
Bölge dışı	188 (98,9)	2 (1,1)	190 (100,0)	
Cinsiyet				
Kadın	84 (100,0)	0 (0,0)	84 (100,0)	0,625
Erkek	1262 (98,5)	19 (1,5)	1281 (100,0)	
Yaş (ort. ± ss)	33,1 ± 9,6	32,4 ± 7,6	1365 (100,0)	0,990

Bölge içi katılımcıların %1,4 tTG IgA pozitif, bölge dışı katılımcıları %1,1 tTG IgA pozitif bulduk, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=1.000).

Katılımcıları yaşa göre değerlendirdiğimizde, tTG IgA pozitif grupta yaş ortalaması $32,4 \pm 7,6$, tTG IgA negatif grupta yaş ortalaması $33,1 \pm 9,6$ saptandı, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.99).

Cinsiyete göre değerlendirdiğimizde ise kadınların hiçbirinde tTG IgA pozitiflik görülmezken, erkeklerin %1.5' unda pozitiflik görülmüştür, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,625).

Tablo 17. Katılımcıların bölgelere göre yaş ve cinsiyet dağılımları

		YAŞ GRUBU								TOPLAM	
		18-29		30-39		40-49		50 ve üzeri			
	Cinsiyet	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E
BÖLGE	Doğu Karadeniz	33	392	19	405	12	236	3	75	67	1108
	Doğu Karadeniz Dışı	14	108	3	39	0	23	0	3	17	173

Doğu Karadeniz Bölgesi dışında doğmuş olanların (n=190) %1,1'i (n=2), Doğu Karadeniz Bölgesi'nde doğmuş olanların (n=1175) ise %1,4'ü (n=17) tTG IgA testi pozitif çıkmıştır.

4. TARTIŞMA

ÇH her ne kadar genetik olarak yatkın bireylerde çocukluk çağında başlasa da, tanı yaşı asemptomatik ve atipik vakalar nedeni ile adölesan ve erişkin yaşlara kayabilmektedir. Çocuklukta 6 ay- 2 yaş, erişkinlerde 40–50 yaş tanının en sık konduğu yaşlardır. Bu çalışmamızda ÇH saptanan olgularımızın yaş ortalamasının $32,4\pm 7,6$ olması asemptomatik hastalar da dikkate alındığında tanı yaşının beklenenden daha ileri yaşlara doğru kayabileceğini düşündürmektedir. Literatüre bakıldığında; Yap ve arkadaşlarının 2015 yılında Malezya’da yaptıkları bir çalışmada 562 kişilik sağlıklı deney grubunda ÇH açısından serolojisi pozitif bulunan kişilerin yaş ortalaması $24\pm 2,4$ olduğu bulunmuş, Shahbazkhani ve arkadaşlarının 2003 yılında İran’da yaptığı çalışmada 2000 kişilik çalışma grubunda tTG IgA pozitif bulunanların yaş ortalaması 38.6 bulunmuştur. Literatürde tespit edilen bu çalışmalar da yaptığımız çalışmayı destekler niteliktedir (179,184).

Geçmiş yıllarda ÇH nadir bir hastalık olarak düşünülmesine rağmen serolojik testlerin ortaya çıkması ile prevalansının dünya genelinde %0,3-%1,2 olduğu gösterilmiştir (84). Bu çalışmamızda tarama sonucu ÇH prevalans oranını %1,4 olarak saptadık.

Leja ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı bir genotip ve serolojik test kombine çalışmada ÇH prevalansı %0.35-%0.49 olarak saptanmıştır (178). Malezya’da Yap ve arkadaşlarının 2015 yılında sağlıklı ortalama yaşları $24 \pm 2,4$ olan 562 kişilik grupta yaptıkları bir çalışmada prevalans %1,25 olarak bulunmuştur. Çalışmada sağlıklı genç grupta AGA IgA/IgG ve tTG IgA/IgG testleri yapılmış, çalışma sonucunda araştırmacılar bilinenden daha yüksek oranda ÇH olabileceğini düşünmüşlerdir (179). Çalışmamıza bakıldığında bulduğumuz %1.4’lük prevalans değeri, dünya genelinde gösterilen prevalanstan yüksek bulunduğundan bu yönüyle çalışmamızın Yap ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumlu olduğu kabul edilebilir.

Mardini ve arkadaşlarının 2015 yılında Amerika’da yaptığı ve ırksal farklılıkları da gözeten bir çalışmada Amerikan nüfusunda %0,79 serolojik pozitiflik varken hispanik olmayan kişilerde 4-8 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. tTG ve EMA IgA bakılan bu çalışmada Hispanik olmayan beyazlarda %1,08, Meksika

kökenlilerde %0,22, hispanik olmayan siyahlarda %0,22 diğer hispaniklerde %0,38 ve diğer ırklarda %0,15 bulunmuştur (180). Bu çalışmanın aksine bizim çalışmamızda ırk farklılıkları gözlemlenmediğinden ÇH prevalansı açısından bölgemizde bu şekilde bir ayrıma ulaşılamamıştır. Çalışmamızda bölge içi ve bölge dışı olarak yaptığımız gruplamaya göre bölge içi katılımcılarda tTG IgA %1.4 pozitif iken bölge dışında bu oran %1.1 olarak bulunmuş ancak bulunan bu farklılık istatistik olarak anlamlı kabul edilmemiştir (p=1.000). Bu açıdan yapılacak yeni ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Birleşik Arap Emirliklerinde Abu Zeid ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı bir çalışmada sağlıklı 573 bayan ve 624 erkek toplam 1197 tTG tTG IgA antikoru bakılıp pozitif bulunanlara EMA IgA testi yapılmıştır. Sonuç olarak 14 kişide pozitiflik bulunmuş olup bunlardan 13 tanesi bayan, 1 tanesi erkektir. Kadınlarda 1/44 erkeklerde 1/624 istatistik değerleri bulunan çalışmada ortalama prevalans %1,17 (14/1197) olarak tespit edilmiştir (181). Yapılan bu çalışma, çalışmamızla karşılaştırıldığında Birleşik Arap Emirliklerinde sayıca kadınlar lehine pozitiflik saptanırken, çalışmamızda pozitif gönüllülerin tamamı erkek olarak tespit edilmiştir. Aksine Shahbazkhani ve arkadaşlarının 2003 yılında İranda yaptığı çalışmada IgA pozitif bulunan 49 vakanın 38 inin erkek, 11 inin kadın olduğu bulunmuştur. ÇH prevalansında bölgesel çalışmalarda cinsiyet açısından farklılıklar olabileceği gibi, çalışmaların gönüllü katılımcı sayıları sınırlı olduğundan daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Belçika'da çocuklar ve adolesan yaş grubu için 2012 yılında Vijgen ve arkadaşlarının yaptığı 1-19 yaş arası sağlıklı 1159 çocukta tTG IgA ve total IgA değerlerine bakılarak yapılan bir çalışmada ise prevalans %0,86 bulunmuştur (182).

Amerika'da Katz ve arkadaşlarının 3850 kişiyle yaptığı tTG-IgA testiyle yapılan bir tarama çalışmasında prevalans %0,86 (34/3850) olarak bulunmuştur. Amerika'da prevalans 2000 kişide 1'in altında olduğu düşünülürken Avrupa diğer bölgelerde yapılan değişik tarama testlerinde prevalans daha yüksek olduğundan yola çıkarak yapılan tarama çalışması sonucunda çalışma bölgesinde 126'da 1 kişinin teşhis edilemediği düşünülmüştür(183). Bu veri dikkate alındığında ÇH için tTg IgA testiyle yapılan taramaların asemptomatik hastalarda dikkate alındığında diğer yöntemlerle yapılan taramalara nazaran daha sensitive olduğu düşünülmüştür.

Ek olarak sağlıklı kan donörlerinde çalışmamıza yakın bölgelerden biri olan İran'da Shahbazkhani ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı çalışmada H prevalansı minimum %0.6 olarak tespit edilmiştir.(184) Suriye'de yapılan benzer bir çalışmada ise %1.5 oranında H saptanmıştır (185). Yine Tunus'ta 2006 yılında Bdioui ve arkadaşlarının sağlıklı kan donörlerinde yaptığı bir çalışmada %0.15 H raporlanmıştır(186).

Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında; Ertekin ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı çalışmada 1263 sağlıklı okul ağı çocuğunda 11 kişinin IgA serolojisi pozitif olup, H prevalansının %0.87 bulunduğu açıklanmıştır (187). Sonraki yıllarda Dalgıç ve arkadaşlarının 2011 yılında sağlıklı okul çocuklarında 20.000'nin üstünde katılımcı ile yaptığı kapsamlı çalışmada H serolojik prevalansının %0.48 olduğu açıklanmıştır (188).

Ülkemizde erişkinlerde yapılan çalışmalar çoğunlukla sağlıklı kan vericilerinde ve risk grubunda yapılan çalışmalar olup, sağlıklı kan vericilerinde bu hastalığın sıklığı %0.71 olarak saptanmıştır (189).

Sınırlılıkta, çalışmamız kan bankasına başvuran sağlıklı gönüllüler üzerinden yapıldığından toplumu tam olarak yansıtmamaktadır. Dolayısı ile cinsiyet yönünden kadın sayısı erkeklere göre düşük kalmıştır. Bu da sonuçlar üzerine etki etmiş olabilir.

Sonuç olarak, H bilinenden daha sıklıkla bulunmakta ve prevalansı da tüm dünyada artan bir hastalıktır. Semptomatik hastaların dışında gastrointestinal dışı bulgularla ve asemptomatik hastalarında var oluşu sebebiyle serolojik tarama testlerinin tanıda önemi çok büyüktür. Hastalığın kesin tanısı karışabilecek çok yakın hastalıklar ve yetersiz klinik bilgiler nedeniyle zor gözükmekte ise de doğru bir algoritma ile tanı konması kolaylaşacaktır. Tanı konulamamış ve tedavi edilememiş hastalarda ilerleyen dönemlerde ciddi komplikasyonlara neden olabileceğinden hastalığa daha fazla önem verilmesi gerekmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

KTÜ Tıp Fakültesi kan bankasına bağış için başvuran sağlıklı donörlerde ÇH prevalansını %1,4 olarak saptadık. Bu sonuçlarla bilinenden daha yüksek oranda bu hastalığın varolduğu kanaatine vardık. Hastalığın prevalansının yüksekliği, artış eğilimi, 2 yaş üzeri tüm yaş gruplarında görülebilmesi, asemptomatik seyredebileceği, tanı konulamaması, ilerde masraflı tedaviler gerektiren komplikasyonlar olması ve bunlardan dolayı mortalitenin artması hastalığın daha önemle ele alınması gerektiğini düşündürmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Jones R.B, Robins G.G, Howdle P.D. Çölyak hastalığındaki ilerlemeler. *Current Opinion in Gastroenterology* . 2006; Cilt (1).
2. Dursun G. Vitiligolu olgularda serolojik testlerle çölyak hastalığı araştırılması. [Tez]. İstanbul; 2009.
3. Nijeboer P, Bontkes HJ, Mulder CJ, et al. Non-celiac gluten sensitivity. Is it in the gluten or the grain? *J. Gastrointestin Liver Dis.* 2013; 22:435-40.
4. Baskın Y, Ellidokuz E.Genetik. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics.* 2015; 8(3): 8-13.
5. Husby S1, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease .*Journal Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54(4): 572.
6. Greco L, Romino R, Coto I, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut.* 2002; 50(5): 624-8.
7. Lundin KE, Sollid LM, et al.T lymphocyte recognition of a celiac disease-associated cis- or trans-encoded HLA-DQ alpha/beta-heterodimer. *J İmmünol* 1990; 145(9): 3151.
8. Van de Wal Y et al. Small intestinal T cells of celiac disease patients recognize a natural pepsin fragment of gliadin. *Proc.Natl.Acad.Sci. USA.* 1998; 95(17): 10050-4.
9. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease.*Nat Med.* 1997; 3(7): 797-801.
10. Sjöström H, Lundin KE, Molberg O, et al. Identification of a gliadin T-cell epitope in coeliac disease: general importance of gliadin deamidation for intestinal T-cell recognition. *Scand Journal İmmünol.* 1998; 48(2): 111-5.
11. Mothes T. Deamidated gliadin peptides as targets for celiac disease-specific antibodies. *Adv.Clin.Chem.* 2007; 44: 35-63.
12. Corazza GR, Villanacci V, Zambelli C,et al. Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5(7): 838-43.
13. Tavakkoli H,Haghdani S, Adilipour H, et al. Serologic celiac disease in patients with inflammatory bowel disease. *Journal Res.Med.Sci.* 2012 Feb; 17(2): 154–158.

14. Aydoğdu S, Karakoyun M. İnsanđolunun Evrimsel Sağlık Formu ölyak Hastalığı. In: Oktay A, Yağdı T, editor. Ege Üniversitesi Basımevi Bornova. İzmir; Haziran 2013. 10-15.
15. Biagi F, Klersy C, Balduzzi D, Corazza GR. Are we not over-estimating the prevalence of coeliac disease in the general population? *Ann.Med.* 2010; 42: 557-61.
16. Gren PH, Fleischhaur AT, Bhagat G, et al. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *American Journal of Medicine.* 2003; 115: 191-5.
17. Alarida K, Harown J, Ahmaida A, et al. Coeliac disease in Libyan children: a screening study based on the rapid determination of anti-transglutaminase antibodies. *Digestive and Liver Diseases.* 2011; 43: 688-91.
18. 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. *Digestive Diseases Sciences.* 2004; 49: 1479-84.
19. Dalgic B, Sari S, Basturk B, et al. Turkish Celiac Study Group. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *The American Journal Gastroenterol.* 2011; 106: 1512-7.
20. Dobrucalı A. Gluten enteropatisi [internet]. 12.Nisan.2016. Erişim adresi: <http://www.drahmetdobrucali.com/hastaliklar/gluten-enteropatisi-colyak-hastaligi>.
21. Özkaya B. Tahılların neden olduğu alerjiler ve önemi-2. *Food Hi-Tech.* 1999; 82-88.
22. Ciclitira P. J, Ellis H. J, Lundin K. E. A. Gluten-free diet—what is toxic? *Practice&Research Clinical Gastroenterology.* 2005; 19(3): 359-371.
23. Goesaert H, Brijs K, Veraverbeke W.S, et. al. Wheat flour constituents: how they impact bread quality and how to impact their functionality. *Trends in Food Science & Technology.* 2005; 16: 12-30.
24. Denery-Papini S, Nicolas Y, Popineau Y. Efficiency and limitations of immünochemical assays for the testing of gluten-free foods. *J. of Cereal Science.* 1999; 30: 121-131.
25. Tatham AS, Shewry PR. Allergens to wheat and related cereals. *Clin.Exp.Allergy.* 2008; 38(11): 1712-26.
26. Treem WR. Emerging concepts in celiac disease. *Curr Opin Pediatr.* 2004; 16: 552-559.
27. Alaedini A, Gren PH. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann.Intern.Med.* 2005; 142: 289-298.

28. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3: 843-851.
29. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat.Rev.İmmünol.* 2002; 2: 647-655.
30. Sollid LM, Jabri B. Is celiac disease an autoimmune disorder? *Curr.Opin. İmmünol.* 2005; 17: 595-600.
31. He S, Mention JJ, Monteiro RC, et al. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *İmmunity.* 2004; 21: 367-377.
32. Jabri B, Kasarda DD, Green PH. Innate and adaptive immunity: the yin and yang of celiac disease. *İmmünol Rev.* 2005; 206: 219-231.
33. Liu E. Genetic testing for celiac disease. *Med.Lab.Obs.* 2006; 38: 10-13.
34. Erdil A, Ateş Y. Gluten enteropatisinde son gelişmeler. *Güncel Gastroenteroloji* 2005; 9: 18-28.
35. Catassi C, Fasano A. Celiac disease. *Curr.Opin.Gastroenterol.* 2008; 24: 687-691.
36. Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am.J.Gastroenterol.* 2008; 103: 190-195.
37. Soya S, n C. Çölyak hastalığındaki moleküler ve genetik gelişmeler. *ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2014; 57: 274-282.
38. Dursun G. Vitiligolu olgularda serolojik testlerle lyak hastalığı araştırılması. [Tez]. İstanbul;2009.
39. Demir H, Yüce A. Çölyak hastalığı ve otoimmnite. *Katkı Pediatri Dergisi.* 2002; 23(4): 389-94.
40. Tjon JM, van Bergen J, Koning F. Celiac disease: how complicated can it get? *İmmnogenetics.* 2010; 62: 641-651.
41. Cammarota, G, et al. Onset of coeliac disease during treatment with interferon for chronic hepatitis C. *Lancet.* 2000; 356(9240): 1494-5.
42. Forsberg, G, et al. Presence of bacteria and innate immunity of intestinal epithelium in childhood celiac disease. *Am.J.Gastroenterol.* 2004; 99(5): 894-904.
43. Stene, L.C. et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmnity in early childhood: a longitudinal study. *Am.J.Gastroenterol.* 2006; 101(10): 2333-40.

44. Zanoni G, et al. In celiac disease, a subset of autoantibodies against transglutaminase binds toll-like receptor 4 and induces activation of monocytes. *PLoS.Med.* 2006; 3(9): 358.
45. Ivarsson, A, et al. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am.J.Clin. Nutr.* 2002; 75(5): 914-21.
46. Maki M, Collin P. *Lancet.* 1997; 349: 1755-9.
47. Schupan D. *Gastroenterology.* 2000; 119: 232-242.
48. Ozaslan E, Koseoğlu T, Kayhan B. Coeliac crisis in adults: report of two cases. *Eur. J. Emerg. Med* 2004; 11: 363-365.
49. Hopper AD, Hadjivassiliou M, Butt S, et. al. Adult coeliac disease. *BMJ.* 2007; 335: 558-562.
50. Farrell, R.J. , C.P. Kelly. Celiac sprue. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346(3): 180- 8.
51. Fasano, A, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163(3): 286-92.
52. Jones, S, D'Souza C. N.Y. Haboubi, Patterns of clinical presentation of adult coeliac disease in a rural setting. *Nutr. J.* 2006; 5: 24.
53. Mukherjee R, et al. Celiac disease: similar presentations in the elderly and young adults. *Dig. Dis. Sci.* 2010; 55(11): 3147-53.
54. Green P.H. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology.* 2005; 128: 74-8.
55. Mustalahti K. Unusual manifestations of celiac disease. *Indian J. Pediatr.* 2006; 73(8): 711-6.
56. Mehta G, et al. The changing face of coeliac disease. *Br. J. Hosp. Med.* 2008; 69(2): 84-7.
57. Hill I.D, et al. 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): 1-19.
58. West J, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut.* 2003; 52(7): 960-5.
59. Bingley P.J, et al. Undiagnosed coeliac disease at age seven: population based prospective birth cohort study. *BMJ.* 2004, 328(7435): 322-3.

60. Husby S, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54(1): 136-60.
61. Kneepkens C.M. , J.H. Hoekstra. Chronic nonspecific diarrhea of childhood: pathophysiology and management. *Pediatr Clin. North. Am.* 1996, 43(2): 375-90.
62. SE, C. Celiac Disease. *Clinical gastroenterology: Nutrition and gastrointestinal disease.* D. MH. ed. 2008.
63. Meyer D, Stavropolous S, Diamond B, et al. Osteoporosis in a North American adult population with celiac disease. *Am.J.Gastroenterol.* 2001; 96: 112-119.
64. Stenson WF, Newberry R, Lorenz R, et al. Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 393-399.
65. Sanders DS, Patel D, Khan FB, et al. Case-finding for adult celiac disease in patients with reduced bone mineral density. *Dig. Dis. Sci.* 2005; 50: 587-592.
66. Kalayci AG, Kanber Y, Birinci A, et al. The prevalence of coeliac disease as detected by screening in children with iron deficiency anaemia. *Acta. Paediatr.* 2005; 94: 678-681.
67. Hershko C, Hoffbrand AV, Keret D, et al. Role of autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori* ve coeliac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. *Haematologica.* 2005; 90: 585-595.
68. Grisolano SW, Oxentenko AS, Murray JA, et al. The usefulness of routine small bowel biopsies in evaluation of iron deficiency anemia. *J.Clin. Gastroenterol.* 2004; 38: 756-760.
69. Jorde R, Saleh F, Sundsfjord J, et al. Coeliac disease in subjects with secondary hyperparathyroidism. *Scand.J.Gastroenterol.* 2005; 40: 178-182.
70. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A. Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a populationbased cohort study. *Gastroenterology.* 2005; 129: 454-463.
71. Sciberras C, Vella C, Grech V. The prevalence of coeliac disease in Down's syndrome in Malta. *Ann. Trop. Paediatr.* 2004; 24: 81-83.
72. Carnicer J, Farre C, Varea V, et al. Prevalence of coeliac disease in Down's syndrome. *Eur. J. Gastroenterol Hepatol.* 2001; 13: 263-267.
73. Sanders DS, Hopper AD, Azmy IA, et al. Association of adult celiac disease with surgical abdominal pain: a case-control study in patients referred to secondary care. *Ann. Surg.* 2005; 242: 201-207.

74. Ch'ng CL, Biswas M, Benton A, et al. Prospective screening for coeliac disease in patients with Graves' hyperthyroidism using anti-gliadin and tissue transglutaminase antibodies. *Clin. Endocrinol* . 2005; 62: 303-306.
75. Buysschaert M, Tomasi JP, Hermans MP. Prospective screening for biopsy proven coeliac disease, autoimmunity and malabsorption markers in Belgian subjects with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2005; 22: 889-892.
76. Yang A, Chen Y, Scherl E, et al. Inflammatory bowel disease in patients with celiac disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005; 11: 528-532.
77. Tursi A, Giorgetti GM, Brandimarte G, Elisei W. High prevalence of celiac disease among patients affected by Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005; 11: 662-666.
78. Villalta D, Girolami D, Bidoli E, et al. High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected by antitissue transglutaminase autoantibodies. *J. Clin Lab Anal* 2005; 19: 6-10.
79. Otley, C, R.P. Hall. 3rd, Dermatitis herpetiformis. *Dermatol Clin*. 1990; 8(4): 759-69.
80. Farrell, R.J, C.P. Kelly. Diagnosis of celiac sprue. *Am. J. Gastroenterol*. 2001; 96(12): 3237-46.
81. Chand, N, A.A. Mihas. Celiac disease: current concepts in diagnosis and treatment. *J. Clin. Gastroenterol*. 2006; 40(1): 3-14.
82. Shamir, R. Advances in celiac disease. *Gastroenterol Clin. North. Am*. 2003; 32(3): 931-47.
83. JP, R.F.K. Celiac Sprue and Refractory Sprue, in Sleisenger and Fortrans *Gastrointestinal And Liver Disease*, L.S.F. Mark Feldman, Lawrence J. Brandt, Editor. Saunders elsevier: Philadelphia. 2006; 2277-2306.
84. Fasano, A, C. Catassi. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology*. 2001; 120(3): 636-51.
85. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch. Dis. Child*. 1990; 65(8): 909-11.
86. Ludvigsson J. F, Bai J.C, Biagi F, et. al. Authors of the BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group, Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014; 63: 1210-1228 .
87. Özlem Y. Serological Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterohepatol-Special Topics*. 2015; 8(3): 38-45.

88. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Celiac Disease. 2004.
89. Maki M. The humoral immune system in coeliac disease. *Baillieres Clin. Gastroenterol.* 1995; 9: 231.
90. Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch. Dis. Child.* 1991; 66: 941.
91. Chorzelski T.P, Beutner E.H, Sulej J, et al. IgA anti-endomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br. J. Dermatol.* 1984; 111: 395.
92. Ferreira M, Davies SL, Butler M, et al. Endomysial antibody: is it the best screening test for coeliac disease? *Gut.* 1992; 33: 1633.
93. Grodzinsky E, Hed J, Skogh T. IgA antiendomysium antibodies have a high positive predictive value for celiac disease in asymptomatic patients. *Allergy.* 1994; 49: 593.
94. Kapuscinska A, Zalewski T, Chorzelski T.P, et al. Disease specificity and dynamics of changes in IgA class anti-endomysial antibodies in celiac disease. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1987; 6: 529.
95. Kumar V, Lerner A, Valeski J.E, et al. Endomysial antibodies in the diagnosis of celiac disease and the effect of gluten on antibody titers. *Immünl Invest.* 1989; 18: 533.
96. Unsworth DJ, Brown DL. Serological screening suggests that adult coeliac disease is underdiagnosed in the UK and increases the incidence by up to 12%. *Gut.* 1994; 35: 61.
97. Kárpáti S, Meurer M, Stolz W, et al. Ultrastructural binding sites of endomysium antibodies from sera of patients with dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Gut.* 1992; 33: 191.
98. Valeski JE, Kumar V, Beutner EH, et al. Immunology of celiac disease: tissue and species specificity of endomysial and reticulin antibodies. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1990; 93: 1.
99. Sugai E, Vázquez H, Nachman F, et al. Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease. *Clin. Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4: 1112.
100. Prince H.E. Evaluation of the INOVA diagnostics enzyme-linked immunosorbent assay kits for measuring serum immunoglobulin G (IgG) and IgA to deamidated gliadin peptides. *Clin. Vaccine Immunol.* 2006; 13: 150.

101. Liu E, et al. Natural history of antibodies to deamidated gliadin peptides and transglutaminase in early childhood celiac disease. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45(3): 293-300.
102. Tonutti E, Visentini D, Bizzaro N, et al. The role of antitissue transglutaminase assay for the diagnosis and monitoring of coeliac disease: a French-Italian multicentre study. *J. Clin. Pathol.* 2003; 56: 389.
103. Kelly CP. Coeliac disease: Non-invasive tests to screen for gluten sensitive enteropathy and to monitor response to dietary therapy. 1995.
104. Kelly CP, Feighery CF, Gallagher RB, et al. Mucosal and systemic IgA anti-gliadin antibody in celiac disease. Contrasting patterns of response in serum, saliva, and intestinal secretions. *Dig. Dis. Sci.* 1991; 36: 743.
105. Hvatum M, Scott H, Brandtzaeg P. Serum IgG subclass antibodies to a variety of food antigens in patients with coeliac disease. *Gut.* 1992; 33: 632.
106. Kelly C.P, LaMont J.T, Ginsburg C.H. Diagnosis of celiac disease. 2015.
107. Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108: 656.
108. M Iacucci , S Ghosh . Routine duodenal biopsies to diagnose celiac disease. 2013; 7: 385-385.
109. Shah VH, Rotterdam H, Kotler DP, et al. All that scallops is not celiac disease. *Gastrointest Endosc.* 2000; 51: 717.
110. Cammarota G, Martino A, Pirozzi GA, et al. Direct visualization of intestinal villi by high-resolution magnifying upper endoscopy: a validation study. *Gastrointest Endosc.* 2004; 60: 732.
111. Hurlstone DP, Sanders DS. High-magnification immersion chromoscopic duodenoscopy permits visualization of patchy atrophy in celiac disease: an opportunity to target biopsies of abnormal mucosa. *Gastrointest Endosc.* 2003; 58: 815.
112. Lo A, Guelrud M, Essensfeld H, Bonis P. Classification of villous atrophy with enhanced magnification endoscopy in patients with celiac disease and tropical sprue. *Gastrointest Endosc.* 2007; 66: 377.
113. Spada C, Riccioni M.E, Urgesi R, et al. Capsule endoscopy in celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(26): 4146–4151.
114. <http://s0www.utdlab.com/contents/image.do?imageKey=GAST%2F65969>
115. *Can. J. Gastroenterol.* 2013; 27(7): 385.

116. Shanahan F, Weinstein WM. Extending the scope in celiac disease. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 782.
117. Kurien M, Evans KE, Aziz I, et al. Capsule endoscopy in adult celiac disease: a potential role in equivocal cases of celiac disease? *Gastrointest Endosc.* 2013; 77: 227.
118. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108: 656.
119. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity. *Gastroenterology.* 1992; 102: 330–54.
120. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur. J. Gastroenterol Hepatol.* 1999; 11: 1185–94.
121. Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease. *J Clin Pathol* 2005;58:573–4.
122. Rostami K, Villanacci V. Microscopic enteritis: novel prospect in coeliac disease clinical and immuno-histogenesis. Evolution in diagnostic and treatment strategies. *Dig. Liver Dis.* 2009; 41: 245–52.
123. Kurppa K, Collin P, Viljamaa M, et al. Diagnosing mild enteropathy celiac disease: a randomized, controlled clinical study. *Gastroenterology* 2009; 136: 816–23.
124. 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: 112–19.
125. Arguelles-Grande C, Tennyson CA, Lewis SK, et al. Variability in small bowel histopathology reporting between different pathology practice settings: impact on the diagnosis of coeliac disease. *J. Clin. Pathol.* 2012; 65: 242–7.
126. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, et al. Coeliac disease: the histology report. *Dig. Liver Dis.* 2011; 43: 385–95.
127. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108: 656.
128. Branski D, Fasano A. NIH Consensus Conference Report. *Frontiers in CeliacDisease.* Karger Med &Scientific Publishers. 2008.
129. Van Heel, D.A, J. West. Recent advances in coeliac disease. *Gut.* 2006; 55(7): 1037-46.

130. Rostom A, Murray J.A, Kagnoff M.F. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006; 131: 1981.
131. Herman ML, Rubio-Tapia A, Lahr B.D, et al. Patients with celiac disease are not followed up adequately. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10: 893.
132. openepi.com (12.04.2016)
133. Krainick HG, Debatín F, Gautlér E, et al. Additional research on the injurious effect of wheat flour in celiac disease.I. Acute gliadin reaction (gliadin shock). *Helv. Paediatr Acta*. 1958; 13: 432.
134. Ventura A, Magazzù G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology*. 1999; 117: 297.
135. Selby P.L, Davies M, Adams J.E, et al. Bone loss in celiac disease is related to secondary hyperparathyroidism. *J. Bone Miner Res*. 1999; 14: 652.
136. Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, et al. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am. J. Gastroenterol*. 2002; 97: 2016.
137. Leffler DA, Dennis M, Hyett B, et al. Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. *Clin. Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 445.
138. Dewar DH, Donnelly SC, McLaughlin SD, et al. Celiac disease: management of persistent symptoms in patients on a gluten-free diet. *World J. Gastroenterol*. 2012; 18:1348.
139. Leffler DA, Dennis M, Edwards George JB, et al. A simple validated gluten-free diet adherence survey for adults with celiac disease. *Clin. Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7: 530.
140. Kelly CP, Green PH, Murray JA, et al. Larazotide acetate in patients with coeliac disease undergoing a gluten challenge: a randomised placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37: 252.
141. Leffler DA, Kelly CP, Green PH, et al. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015; 148: 1311.
142. Shah VH, Rotterdam H, Kotler DP, et al. All that scallops is not celiac disease. *Gastrointest Endosc*. 2000; 51: 717.
143. Fine KD, Meyer RL, Lee EL. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology*. 1997; 112: 1830.

144. Trier J.S, Falchuk Z.M, Carey M.C, Schreiber D.S. Celiac sprue and refractory sprue. *Gastroenterology*. 1978; 75: 307.
145. Ryan BM, Kelleher D. Refractory celiac disease. *Gastroenterology*. 2000; 119: 243.
146. Mulder CJ, Wahab PJ, Moshaver B, et al. Refractory coeliac disease: a window between coeliac disease and enteropathy associated T cell lymphoma. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 2000; 32.
147. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet*. 2000; 356: 203.
148. Cellier C, Patey N, Mauvieux L, et al. Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. *Gastroenterology*. 1998; 114: 471.
149. Bagdi E, Diss TC, Munson P, Isaacson PG. Mucosal intra-epithelial lymphocytes in enteropathy-associated T-cell lymphoma, ulcerative jejunitis, and refractory celiac disease constitute a neoplastic population. *Blood*. 1999; 94: 260.
150. Olausson RW, Løvik A, Tollefsen S, et al. Effect of elemental diet on mucosal immunopathology and clinical symptoms in type 1 refractory celiac disease. *Clin. Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3: 875.
151. Hadithi M, Mallant M, Oudejans J, et al. 18F-FDG PET versus CT for the detection of enteropathy-associated T-cell lymphoma in refractory celiac disease. *J. Nucl. Med*. 2006; 47: 1622.
152. Van Weyenberg SJ, Meijerink MR, Jacobs MA, et al. MR enteroclysis in refractory celiac disease: proposal and validation of a severity scoring system. *Radiology*. 2011; 259: 151.
153. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am. J. Gastroenterol*. 2013; 108: 656.
154. Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M, et al. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience. *Gut*. 2007; 56: 1373.
155. Malamut G, Afchain P, Verkarre V, et al. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology*. 2009; 136: 81.
156. Gao Y, Kristinsson SY, Goldin LR, et al. Increased risk for non-Hodgkin lymphoma in individuals with celiac disease and a potential familial association. *Gastroenterology*. 2009; 136: 91.

157. Rubio-Tapia A, Kelly DG, Lahr BD, et al. Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience. *Gastroenterology*. 2009; 136: 99.
158. McCashland TM, Donovan JP, Strobach RS, et al. Collagenous enterocolitis: a manifestation of gluten-sensitive enteropathy. *J. Clin. Gastroenterol*. 1992; 15: 45.
159. Baker A.L, Rosenberg I.H. Refractory sprue: recovery after removal of nongluten dietary proteins. *Ann. Intern. Med*. 1978; 89: 505.
160. Rolny P, Sigurjonsdottir H.A, Remotti H, et al. Role of immunosuppressive therapy in refractory sprue-like disease. *Am. J.Gastroenterol*. 1999; 94: 219.
161. Vaidya A, Bolanos J, Berkelhammer C. Azathioprine in refractory sprue. *Am. J. Gastroenterol*. 1999; 94: 1967.
162. Mauriño E, Niveloni S, Cheriñavsky A, et al. Azathioprine in refractory sprue: results from a prospective, open-label study. *Am. J. Gastroenterol*. 2002; 97: 2595.
163. Tack GJ, van Asseldonk DP, Van Wanrooij RL, et al. Tioguanine in the treatment of refractory coeliac disease--a single centre experience. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 36: 274.
164. Cengiz C. Çölyak hastalığında yeni terapötik yaklaşımlar. *Güncel Gastroenteroloji*. 2010; 14(4): 198-201.
165. Corrao G, et al., Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet*. 2001; 358(9279): 356-61.
166. Peters U et al. Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort. *Arch. Intern. Med*. 2003; 163(13): 1566-72.
167. Solaymani-Dodaran M, J. West, R.F. Logan. Long-term mortality in people with celiac disease diagnosed in childhood compared with adulthood: a population-based cohort study. *Am. J. Gastroenterol*. 2007; 102(4): 864-70.
168. Lewis N.R, et al. No increase in risk of fracture, malignancy or mortality in dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008. 27(11): p. 1140-7.
169. Mention J.J, et al. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology*. 2003; 125(3): 730-45.
170. Verkarre V, et al. Recurrent partial trisomy 1q22-q44 in clonal intraepithelial lymphocytes in refractory celiac sprue. *Gastroenterology*. 2003; 125(1): 40-6.

171. Cellier C, et al. Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. *Gastroenterology*. 1998; 114(3): 471-81.
172. Cellier C, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet*. 2000; 356(9225): 203-8.
173. Corazza G.R, et al. Autoimmune enteropathy and villous atrophy in adults. *Lancet*. 1997; 350(9071): 106-9.
174. Fine K.D. in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology*. 1997; 112(6): 1830-8.
175. Rubio-Tapia A, et al. Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience. *Gastroenterology*. 2009; 136(1): 99-107.
176. Al-Toma A, et al. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience. *Gut*. 2007; 56(10): 1373-8.
177. Malamut G, et al. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology*. 2009; 136(1): 81-90.
178. Leja M, Shums Z, Nikitina-Zake L, et al. Prevalence estimation of celiac disease in the general adult population of Latvia using serology and HLA genotyping. *United European Gastroenterol J*. 2015; 3(2): 190-9.
179. Yap T.W, Chan W.K, Leow A.H, et al. Prevalence of serum celiac antibodies in a multiracial Asian population--a first study in the young Asian adult population of Malaysia. *PLoS One*. 2015; 10(3): 0121908.
180. Mardini H.E, Westgate P, Grigorian A.Y. Racial Differences in the Prevalence of Celiac Disease in the US Population: National Health and Nutrition Examination Survey. *Dig. Dis. Sci*. 2015; 60(6): 1738.
181. Abu-Zeid Y.A, Jasem W.S, Lebwohl B, et al. Seroprevalence of celiac disease among United Arab Emirates healthy adult nationals: a gender disparity. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(42): 15830-6.
182. Vijgen S, Alliet P, Gillis P, et al. Seroprevalence of celiac disease in Belgian children and adolescents. *Acta. Gastroenterol Belg*. 2012; 75(3): 325-30.
183. Katz K.D, Rashtak S, Lahr B.D, Melton L. Et al. Screening for celiac disease in a North American population: sequential serology and gastrointestinal symptoms. *Am. J. Gastroenterol*. 2011; 106(7): 1333-9.
184. Shahbazkhani, B, et al. High prevalence of coeliac disease in apparently healthy Iranian blood donors. *Eur. J. Gastroenterol Hepatol*. 2003; 15(5): 475-8.

185. Challar M.H, J.M, Sitzmann F.C. Prevalence of asymptomatic celiac disease in a syrian population sample. JABMS. 2004(6): 155-60.
186. Bdioui F, Sakly N, Hassine M, Saffar H. Prevalence of celiac disease in Tunisian blood donors. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2006; 33-36.
187. Ertekin, V, et al. Prevalence of celiac disease in Turkish children. J. Clin. Gastroenterol. 2005; 39(8): 689-91.
188. Dalgic B, et al. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. Am. J. Gastroenterol. 2011; 106(8): 1512-7.
189. Karaaslan H, Bozkaya H, Soykan İ, et al. Gönüllü kan donörlerinde enteropatisi seroprevalansı, 20. Ulusal Gastroenteroloji Haftası. Turk J. Gastroenterol. 2003; 18.
190. Demirçeken F.G. Gluten Enteropatisi (Çölyak Hastalığı): Klasik Bir Öykü ve Güncel Gelişmeler . Güncel Gastroenteroloji. 2011; Syf:63.