

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇÖLYAK HASTALARININ BİRİNCİ DERECE
AKRABALARINDA ÇÖLYAK HASTALIĞI
GÖRÜLME SIKLIĞI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Serap YILDIRMAZ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Yaşar DOĞAN

ELAZIĞ
2010

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Yaşar DOĞAN

Danışman

Uzmanlık Sınav Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Prof. Dr. Denizmen AYGÜN

Doç. Dr. Yaşar DOĞAN

Doç. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

Doç. Dr. Yaşar ŞEN

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesi ve hazırlanmasının her aşamasında desteğini ve yardımını gördüğüm değerli hocam Doç. Dr. Yaşar Doğan'a, uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki hocalarım Prof. Dr. Erdal Yılmaz, Prof. Dr. Denizmen Aygün, Doç. Dr. Saadet Akarsu, Doç. Dr. Metin Kaya Gürgöze, Doç. Dr. Yaşar Şen, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Kılıç ve Yrd. Doç. Dr. Erdal Taşkın'a, serum örneklerinin çalışılmasında yardımlarını esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Bilal Üstündağ'a, istatistiklerinin yapılmasında emeği geçen Fırat Üniversitesi Eğitim Fakültesi öğretim üyesi Doç. Dr. Osman Nafiz Kaya'ya, birlikte çalıştığım süre içinde yardım ve dostluklarını gördüğüm asistan arkadaşlarıma, hemşire, klinik personeli ve intern doktor arkadaşlarıma, son olarak her zaman yanımda olan, beni yalnız bırakmayan, manevi desteklerini ve sevgilerini hep hissettiğim Uğur'a ve aileme teşekkür etmeyi bir borç biliyorum.

FÜBAP Proje No:1692

FÜBAP tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın bireylerde, gluten içeren gıdaların alınması ile ortaya çıkan proksimal ince barsağı tutan ve glutene karşı kalıcı duyarlılık ile karakterize otoimmün bir enteropatidir. Çölyak hastalarının özellikle birinci derece akrabalarında hastalığın görülme riski artmaktadır.

Çölyak tanısı almış olgularımızın birinci derece akrabalarında çölyak hastalığının sıklığının araştırılması amaçlandı. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından çölyak hastalığı tanısı ile izlenmekte olan 195 hastanın birinci derece akrabaları (anne, baba veya kardeşleri) çalışmaya alındı. Toplam 484 akrabanın 113'ü anne (%23,3), 109'u baba (%22,5), 262'si kardeşi (%54,1). İlk etapta serum örneklerinde anti-tTG IgA ve serum IgA çalışıldı. İkinci aşamada anti-tTG IgA antikoru pozitif çıkan olgulara üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapıldı. İnce bağırsak biyopsisi alındı. Mukoza değişikliklerinin tanımlanmasında Marsh skorlaması kullanıldı.

Olguların 46'sında anti-tTG IgA pozitif olarak saptandı (%9,5). Olguların IgA düzeyleri normal sınırlardaydı. Anti-tTG IgA pozitif çıkan olgulardan biyopsiyi kabul eden 34'üne biyopsi yapıldı. Biyopsi yapılanların 23'ünün biyopsi sonucu ÇH ile uyumlu olarak değerlendirildi. Çalışmaya katılan olguların %4,8'i ÇH tanısı aldı. Biyopsi yapılan 34 hastanın biyopsilerinden 11'i Marsh 0, 5'i Marsh I, 4'ü Marsh II, 12'si Marsh III ve 2 hasta Marsh IV olarak değerlendirildi. Biyopsisi çölyak olarak değerlendirilen 23 hastanın üçü anne, biri baba ve 19'u kardeşi.

Sonuç olarak, çalışmamız 195 çölyaklı çocuğun 484 birinci derece akrabasında 23 tanı almamış olguyu tanımlayarak bu grupta yüksek yaygınlığı (%4,8) göstermiştir. Çalışmamız çölyak hastalarının birinci derece akrabalarında kapsamlı bir tarama politikası geliştirilmesinin zorunlu olduğunu desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, birinci derece akraba, doku transglutaminaz IgA, yaygınlık.

ABSTRACT
PREVALANCE OF CELIAC DISEASE AMONG FIRST DEGREE
RELATIVES OF CELIAC DISEASE PATIENTS

Celiac disease is an autoimmune enteropathy which affects proximal small intestine and characteristically seen at people whom have genetic susceptibility and gluten sensivity. Celiac disease risk increases especially at celiac patients' first degree relatives.

The objective of the present study is consequently to determine the prevalance of celiac disease in a group of first degree relatives of our celiac patients. First degree relatives of 195 celiac patients attending Firat University Faculty of Medicine Pediatric Gastroenteology Unit undergo serologic screening. Total 484 family members included 113 mothers, 109 fathers and 262 siblings. Anti-tTG IgA and total serum IgA were used as first level screening. Duodenal biopsy recommended to subjects showing positive results to anti-tTG IgA. Biopsy samples were obtained through an endoscopy procedure. Biopsy specimens were evaluated and classified according to Marsh classification.

Positive anti-tTG IgA was found in 46 first degree relatives (9,5%). Serum IgA levels were normal. Out of 46 serology positive relatives, 34 agreed with endoscopy procedure. Histological changes characteristic of celiac disease was found in 23 subjects. The prevalance of celiac disease among the first degree relatives was 4,8%. Out of 34 subjects that biopsy was taken, eleven were evaluated as Marsh 0, five as Marsh I, four as Marsh II, twelve as Marsh III and two as Marsh IV. Out of biopsy positive subjects three were mothers, one was father and nineteen were siblings.

In conclusion, the present study identified 23 undiagnosed cases of celiac disease among 484 first degree relatives of 195 celiac patients, confirming high prevalance (4,8%) of disease in this specific group. An extensive screening policy is mandatory in these subjects.

Key words: Celiac disease, first degree relatives, tissue transglutaminase IgA, prevalance.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. GENEL BİLGİLER	2
1.1.1. ÇÖLYAK HASTALIĞININ TARİHÇESİ	2
1.1.2. EPİDEMİYOLOJİ	3
1.1.3. PATOGENEZ	4
1.1.3.1. Gliadin	4
1.1.3.2. Viral Etki	5
1.1.3.3. Humoral İmmünite	5
1.1.3.4. Hücrese İmmünite	5
1.1.3.5. Genetik	6
1.1.3.6. Doku Transglutaminaz	7
1.1.4. HİSTOPATOLOJİ	7
1.1.5. KLİNİK	10
1.1.5.1. Klasik (Gastrointestinal) Semptomlar	11
1.1.5.2. Nonklasik (Ekstragastrointestinal) Semptomlar	11
1.1.5.3. Çölyak Hastalığı İle İlişkili Durumlar	12
1.1.5.4. Eşlik Eden Genetik Sendromlar	14
1.1.5.5. Sessiz ÇH	15
1.1.5.6. Potansiyel ÇH	15
1.1.6. TANI	16
1.1.7. TEDAVİ	20

1.1.8. PROGNOZ VE KOMPLİKASYONLAR	23
2. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3. BULGULAR	28
4. TARTIŞMA	32
5. KAYNAKLAR	37
6. ÖZGEÇMİŞ	46

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Çölyak hastalığının epidemiyolojisi	4
Tablo 2. Çölyak hastalığını destekleyen mukoza özellikleri	9
Tablo 3. Çölyak hastalığı için yüksek riske sahip durumlar	15
Tablo 4. Çölyak hastalığının klinik özellikleri	16
Tablo 5. Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testler	18
Tablo 6. Marsh skorlaması	27
Tablo 7. Olguların demografik özellikleri	28
Tablo 8. Olguların anti-tTG IgA ve biyopsi sonuçları	28
Tablo 9. Çalışmaya katılan olguların cinsiyetleri açısından anti-tTG IgA düzeyleri ortalaması t-testi analizi sonuçları	29
Tablo 10. Çalışmaya katılan olguların cinsiyetine göre anti-tTG IgA negatif/pozitifliğinin ki-kare testi analizi sonuçları	29
Tablo 11. Çalışmaya katılan olguların hastaya yakınlık derecesine göre, anti-tTG IgA düzeyi ortalama ve standart sapma değerleri	30
Tablo 12. Çalışmaya katılan olguların hastaya yakınlığına göre, anti-tTG IgA düzeyinin ANOVA ile karşılaştırılması	30
Tablo 13. Çalışmaya katılan olguların hastaya yakınlığına göre, anti-tTG IgA negatifliği / pozitifliğinin ki-kare testi analizi sonuçları	30
Tablo 14. Yaş, biyopsi, anti-tTG IgA düzeyi ve Marsh skoru korelasyon analiz sonuçları	31

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Çölyak hastalığında klinik dağılım	1
Şekil 2. Semptomatik hastada takip edilmesi önerilen algoritma	19
Şekil 3. Riskli asemptomatik çocuklar için önerilen algoritma	20
Şekil 4. Çölyak hastasının yönetimi	23
Şekil 5. Marsh skoru- anti-tTG IgA düzeyi grafiği	31

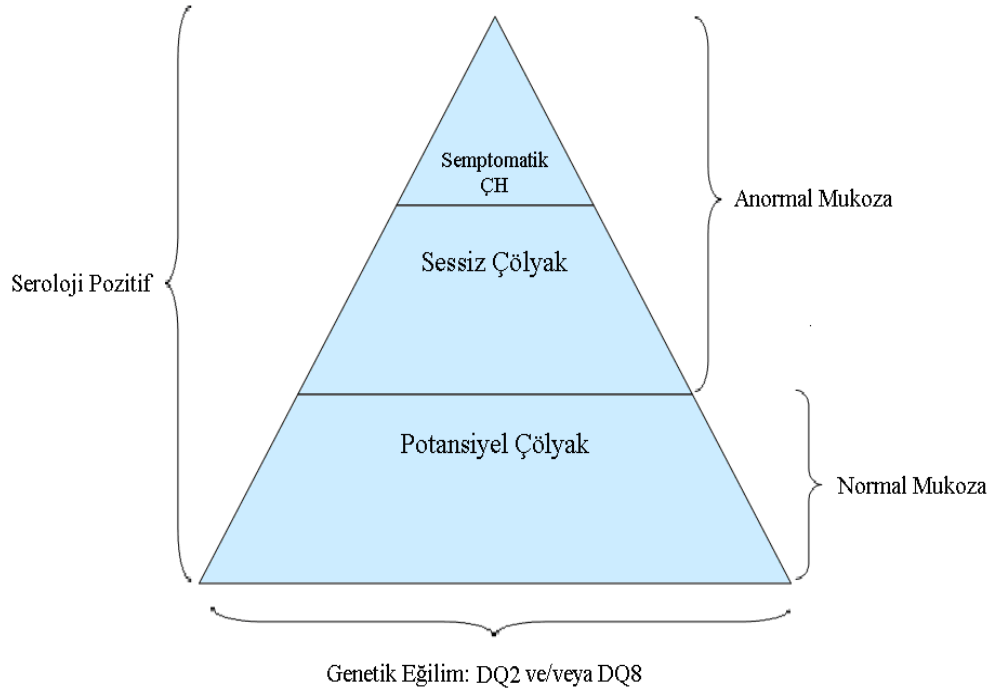
KISALTMALAR LİSTESİ

AA	: Alopesi areata
AGA	: Antigliadin antikoru
Anti-tTG	: Doku transglutaminaz antikoru
ÇH	: Çölyak hastalığı
DH	: Dermatitis herpetiformis
DM	: Diyabetes mellitus
ELİZA	: Enzyme linked immunosorbent assay
EMA	: Antiendomisyum antikoru
ESPGHAN	: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği)
HLA	: Human Leukocytes Antigens (insan lökosit antijenleri)
IEL	: İntraepitelyal lenfosit
IgA	: İmmunoglobulin A
IgG	: İmmunoglobulin G
JRA	: Juvenil romatoid artrit
N	: Örnekleme sayısı
p	: Anlamlılık düzeyi
r	: Korelasyon değeri
RA	: Romatoid artrit
sd	: Serbestlik derecesi
SS	: Standart sapma
t	: t-testi değeri
tTG	: Doku transglutaminaz
X ort	: Ortalama değer

1. GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak yatkın bireylerde, gluten içeren gıdaların alınması ile ortaya çıkan proksimal ince barsağı tutan ve glutene karşı kalıcı duyarlılık ile karakterize otoimmün bir enteropatidir (1, 2). Hasarlı ince bağırsak kısmı tarafından besinlerin yeterince emilemediği, spesifik olmasa da karakteristik ince bağırsak lezyonunun görüldüğü, diyetten tahıl ürünlerinin çıkarılmasından sonra klinik ve histolojik düzelmenin gerçekleştiği bir hastalıktır (1, 3).

Klinik tanı ile elde edilen ÇH görülme sıklığı Avrupa’da 1:1000, Amerika’da 1:10000 oranında iken taramayla elde edilen görülme sıklığı ise Avrupa’da 1:250, Amerika’da 1:111 oranında bulunmuştur (2, 4). Bu da daha önce nadir bir hastalık olduğu düşünülen çölyak hastalığının hem risk grubunda hem de toplumun genelinde çok daha sık olduğunu göstermektedir (5, 6). Toplum taramaları ile semptomatik vakalardan çok daha fazla sayıda asemptomatik olguların saptanması, olguların bir buzdağının tepesine benzetilmesine sebep olmuştur (7-9) (Şekil 1).



Şekil 1. Çölyak hastalığında klinik dağılım

Hastalığın tanısında klinik, serolojik testler, ince bağırsak biyopsisi ve glutensiz diyetle cevap en önemli belirteçlerdir (10).

Hastalığın tedavisi, ömür boyu glutenden kaçma şeklindedir. Glutensiz diyet uygulanır (2, 4).

Hastalığın uzun dönem seyrinde özellikle diyetine uymayan hastalarda gastrointestinal malignite gözlenmesi tedavinin ve tanının önemini bize ispat etmektedir. Çölyak hastalarının özellikle birinci derece akrabalarında ve demir eksikliği anemisi, osteopenik kemik hastalığı, İnsülin bağımlı diyabet (tip 1), karaciğer hastalığı, Down ve Turner sendromu gibi genetik bozukluklar, özellikle tiroid hastalığı gibi otoimmün endokrinopatiler, dermatitis herrpetiformis, ataksi, nöbet, Myastenia gravis gibi nörolojik bozukluklar, IgA eksikliği durumlarında ÇH görülme riski artmaktadır (11). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında lenfoma gelişme riski de 50-100 kat artmaktadır (1, 3-6).

Yapılan aile çalışmalarında birinci derece akrabalarda %2-10 arasında hastalığın gözlemlenmesi nedeni ile çölyak tanısı almış olgularımızın birinci derece akrabalarına tarama testleri uygulayarak bölgemizdeki sıklığının araştırılması amaçlandı.

1.1. GENEL BİLGİLER

1.1.1. ÇÖLYAK HASTALIĞININ TARİHÇESİ

Tarihte ilk kez milattan önce ikinci yüzyılda Anadolu'da Kapadokyalı Aretheus ÇH'dan bahsetmiştir. Hastalığın klinik bulguları günümüze en yakın şekli ile 1887 yılında Samuel Gee tarafından tanımlanmıştır. Midyeyle beslenip gelişme gösteren ancak midye sezonu bittiğinde hastalığı nükseden bir olgu tanımlayarak diyetin önemini vurgulamıştır (1, 12). Haas (13) 1932'de muz diyeti ile hastalığın tamamen iyileştirilebildiğini göstermiştir. Dicke (14) 1953'te hastalığın gluten ile ilişkisini göstermiştir. İkinci dünya savaşında Hollanda'da tahıl kıtlığı ile çölyak hastalığının sıklığının azaldığını, İsveç uçakları ile ekmek atıldıktan sonra tekrar arttığını fark eden Dicke, buğdayın sebep olduğu toksisitenin içinde bulunan gluten kısmından kaynaklandığını göstermiştir (1, 12). Paulley (15) 1954'te ameliyatla elde edilen ince bağırsak biyopsi örneklerinde villöz atrofinin ve kript hiperplazisinin hastalığın patognomonik bulgusu olduğunu göstermiştir. Rubin ve ark. (16) 1960'da hastalığın erişkinlerde de görülebildiğini, çocuklara özgü olmadığını iddia etmişlerdir. Ailesel yatkınlık ilk kez 1965'te Mac Donald (17) tarafından gösterilmiştir. Falchuk (18) ve Stokes (19) 1972'de ÇH'nın HLA ile ilgili olduğunu

göstermiştir. Ferguson ve ark. (20) 1975'te ince bağırsak biyopsi örneklerinde gliadine karşı hücrel immün reaksiyonu göstermişlerdir. Solid ve ark. (21) 1989'da HLA DQ2 alel kombinasyonu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Marsh (22) 1992'de hastalığın histopatolojisi ile patofizyolojisi arasında yorum yapmış ve ilk sınıflama sistemini getirmiştir. Dieterich (23) 1997'de ÇH'da doku transglutaminazın otoantijen rolü olduğunu göstermiştir. Hastalığın tanı kriterleri 1969'da Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) tarafından belirlenmiş, 1990'da bu kriterler tekrar düzenlenmiştir (4, 10).

1.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Çölyak hastalığının epidemiyolojisi tarama amaçlı serolojik testlerin kullanıma girmesiyle son dekatlarda daha çok açıklığa kavuşmuştur. Daha önceleri ÇH'nın ortalama 1:5000 oranında bir sıklıkla oldukça nadir olduğu düşünülmekteydi (24). Bu oranlar ÇH'nın klasik formuna dayalı olarak saptanmaktaydı, ancak günümüzde klasik formun ÇH'nın sadece bir formunu oluşturduğu bilinmektedir. Serolojik testlerin ve biyopsi tekniklerinin gelişimi ile birlikte klasik formun sadece buzdüğünün tepesini oluşturduğu, su altında kalmış buzdüğünün büyük kısmını oluşturan insanlarda atipik, sessiz veya potansiyel ÇH söz konusu olduğu anlaşılmıştır (7-9). Tarama çalışmaları tanı alan her bir çölyaklı hastaya karşılık, tanı alamayan 7-8 hastanın olduğunu ortaya çıkarmıştır. Sıklığı 2,5-15 yaş arasındaki çocuklarda 1/80-1/300 olarak bildirilmektedir. Birçok ülkeden gelen sonuçlar genel toplumda %0,5-1 çölyak yaygınlığı bildirmektedir (8, 25). Ülkemizde ilk kez ÇH yaygınlığını sağlıklı çocuklarda araştıran, Erzurum merkezli 6-17 yaş arası okul çağı çocuklarında yapılan çalışmada ÇH yaygınlığı serolojik olarak 1/115, biyopsi ile kanıtlanmış yaygınlık 1/158 olarak bulunmuştur (26). Dalgıç ve ark.'nın (27) ülkemizin çeşitli bölgelerindeki sağlıklı okul çocuklarında yaptığı taramada ise biyopsiyle kanıtlanmış ÇH yaygınlığı 1/212 olarak bildirilmiştir.

Çölyak hastalığının patogenezinde genetik ve çevresel faktörler etkili olduğu için hastalığın dünyadaki dağılımı ülkeler ve ırklar arasında değişmektedir. Daha çok beyaz ırkta görülmekle birlikte Hintlilerde, Sudanlılarda, Çinlilerde ve Ortadoğulu insanlarda görüldüğü de rapor edilmiştir (2). Siyah ırkta nadir görülmektedir. Hastalık kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Monozigot ikizlerde ve birinci derece akrabalarda yaygınlık on kat yüksektir. Ayrıca Tip 1 diyabetes mellitus,

otoimmün tiroid hastalıkları, Down sendromu, Turner sendromu ve selektif immunglobulin A eksikliği gibi hastalıklarda yaygınlığı normal topluma göre yüksektir (28-31).

Tablo 1. Çölyak hastalığının epidemiyolojisi (32)

Popülasyon	ÇH'nın prevalansı
Kan donörleri	1:100-1:300
Genel toplum	
Klasik tablo	1:3000-1:5000
Semptomatik	1:400-1:2000
Asemptomatik tarama sonuçları	1:100
Yüksek riskli popülasyon	
-Tip 1 DM	%5-10
DRB1*0301/DQB1*0201	
-Otoimmün tiroid hastalığı	%33
-Down sendromu	%8
-Turner sendromu	%7-16
-Çölyaklı hastaların birinci derece akrabaları	%4-6
-Genel toplumda DRB1*0301/DQB1*0201 pozitif olanlar	%3,2

1.1.3. PATOGENEZ

Çölyak hastalığı iyi tanımlanmış çevresel tetikleyici bir etken (gluten), hastalığın oluşumu için genetik HLA kalıtımı (DQ2 veya DQ8) ve çölyak hastalığı olan bireylerin %95'den fazlasında doku transglutaminaz antikorları olmasıyla diğer otoimmün hastalıklardan ayrılır. ÇH'nın patogenezinde enterosit hasarı ve villüs atrofisine neden olan birçok mekanizma öne sürülmüştür (32).

1.1.3.1. Gliadin

Hastalık buğday, arpa ve çavdarda bulunan gluten proteini ile uzun süreli karşılaşma sonucu ortaya çıkar. Glutenin aktivitesi, içinde tekrarlayan aminoasit

dizilimleri olan ve lamina propriadaki lenfositlerin duyarlılaşmasına yol açan gliadin fraksiyonunda bulunur (2). Gluten etanolde çözünen prolaminler (tahıla elastikiyet kazandıran) ve etanolde çözünmeyen gluteninler (tahıla sertlik kazandıran) olarak iki karışımdan oluşur. Hem prolaminler hem de gluteninler çölyak hastalığında toksik etki göstermektedir. Tahıllardaki prolaminler buğdayda gliadin, çavdarda sekalin, arpada hordein olarak adlandırılmıştır. Buğday prolaminleri (gliadinler) yüksek oranda glutamin (%35-37) ve prolin (%17-23) içermektedir. Gliadin jel elektroforezinde α , β , γ ve ω kısımlarına ayrılır. Tüm parçaların toksik olduğu gösterilmiştir ancak, ÇH'dan sorumlu en önemli parça, bağırsakta IL-15'in overekspresyonu sonucu enterositlere direkt toksik etkisi olan A-gliadindir (1, 12, 32, 33).

Yulafın önceleri toksik etkili olduğu düşünülmekteyken son yıllarda yapılan çalışmalar yulaf içeren besinlerin hasat ve işlenme sürecinde gluten ile kontamine olmadığı sürece güvenle kullanılabileceğini desteklemektedir (34).

1.1.3.2. Viral Etki

Çölyak hastalığında toksik etkiye neden olan A-gliadinin aminoasit sırası pro-ser-gln-gln ve gln-gln-gln-pro'dur. Bu aminoasit dizilimi adenovirüs tip 12'nin E1B proteinin bir bölgesiyle eşittir. Hem glutene maruziyetin hem de geçirilmiş adenovirüs enfeksiyonunun çölyaklı hastalarda immün sistemi uyardığı ve ÇH gelişiminde riski arttırdığı öne sürülmüştür (35).

1.1.3.3. Humoral İmmünite

Aktif çölyak hastalarının serumlarında glutene karşı IgA, IgG ve IgM yapısında antikorlar, jejunum mukozasında IgA, IgM ve IgG salgılayan plazma hücrelerinde artış saptanır. IgG AGA'nın subgruplarının rolü üzerine yapılan çalışmalarda IgG1 ve IgG3'ün daha fazla etkisi olduğu iddia edilmiştir. Mukoza yüzeyinde IgG antikorlarının antijen ile tepkimeye girmesi, hücreler arası sıkı bağlantıların bozulmasına, artmış bağırsak geçirgenliğine neden olur. Gluten bağırsak mukozasına girdiğinde hasar oluşturur (4, 36, 37).

1.1.3.4. Hücresel İmmünite

Çölyak hastalığında lenfositlerde gliadin proteinlerine karşı duyarlılaşma söz konusudur. İntraepitelyal lenfositlerin %90'ı CD8(+), %10'undan azı CD4(+)'tir. Normal mukozal T hücrelerinde %90 α/β , %10 γ/δ T hücre reseptörü bulunmaktayken

ÇH'da T lenfositlerde hücrelerin çoğunda γ/δ T hücre reseptörü bulunur. Lamina propriyadaki lenfositlerin çoğunluğu ise CD4(+)’tir (38). İntraepitelyal lenfositlerin bir kısmı CD3 taşırlar. Tedavi olmamış çölyak hastalarında jejunum epitelinde CD45RO göstergesine sahip CD3(+) intraepitelyal lenfositlerin oranı artmıştır (39).

1.1.3.5. Genetik

Monozigotik ikizlerde konkordans %75’lere varmaktadır. Dizigotik ikizlerde ise oran yine %11 kadar yüksektir (40). Yapılan aile çalışmalarında ise etkilenen bir kardeş olduğunda ortalama %10’lara varan ÇH riski bildirilmiştir (41).

Doku uygunluk antijenleri, MHC (Major Histocompatibility Complex) antijenleri veya ilk kez lökositlerde tanımlandığından insan lökosit antijenleri (Human Leukocytes Antigens=HLA) olarak adlandırılmaktadır. HLA gen bölgesi kromozom 6p21 üzerindedir. Bu bölge bütün MHC genlerini içerir. MHC molekülleri 3 sınıfa ayrılmaktadır. Sınıf I HLA-A, HLA-B, HLA-C, sınıf II ise HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP moleküllerini içerir. Sınıf I MHC molekülleri CD8(+) sitotoksik T hücrelerine, sınıf II ise CD4(+) T hücrelerine antijen sunarlar. Çölyak hastalığında antijen sunan hücreler bağırsak lümeninden aldıkları gluten peptidlerini T hücrelerine sunarak immün yanıtın oluşmasına yol açarlar (42).

Çölyak hastalığının HLA serotipleri ile ilişkisi ilk olarak 1970’lerde HLA-B8 (HLA-A8 olarak adlandırılmıştı) ve HLA-DR3’ün (HLA-DW3 olarak adlandırılmıştı) çölyak gelişimi ile ilişkisinin tanımlanmasıyla gündeme gelmiştir (18, 43). Daha sonra ÇH’nın özellikle DQ2 serotipi ile daha yakın ilişkili olduğu anlaşılmıştır. HLA-DQ2 serotipinin DQ2.5 haplotipinin ÇH ile ilişkili olduğu, DQ2.2 haplotipinin ise hastalığın kalıtımında etkisi olmadığı gösterilmiştir. DQ2.5 haplotipinin alelleri DQA1*0501 ve DQB1*0201’den oluşur. DQ2.2 haplotipinin alelleri ise DQA1*0201 ve DQB1*0202’den oluşur. Her bir haplotip bir kromozomda ifade edildiğinden parental genotipe göre DQ2.2 ve DQ2.5 moleküllerinin kombinasyonu olasıdır (44). HLA-DQ2 kalıtımı ÇH gelişimi için güçlü bir risk faktörüdür. Avrupa’da 1000’den fazla çölyak hastası üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %90’dan fazlasında DQ2 serotipi, geri kalanında DQ8 serotipi veya en azından heterodimer DQ2 zinciri tespit edilmiştir(DQA1*0501 veya DQB1*0201 ama her ikisi birlikte değil) (45). Bir bireyde kalıtılan HLA-DQ2 moleküllerinin konfigürasyonu direkt olarak ÇH gelişiminde riski belirler. HLA-

DQ2.5 haplotipi taşıyanlarda homozigotlarda 4-6 kat artmış riskle, ÇH gelişiminde genetik doz etkisi gözlenmiştir. DQ2.5-DQ2.2 heterozigot olan hastalarda bile önemli oranda artmış risk söz konusudur (46, 47). Karinen ve ark.'nın (48) yaptığı çalışmada homozigot DQB1*0201 alelini taşıyanlarda, tanı anında daha ağır klinik ve villus atrofini gözlendiği, hastalığın daha erken yaşta ortaya çıktığı, daha ağır ishal ve daha düşük hemoglobin değeri görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca bu hastalarda villus atrofinin glutensiz diyete cevabı daha yavaştır. DQA1*0501 aleli ise hastalığın ağırlığı ile ilişkili bulunmamıştır.

Gliadin prolinden zengin olduğu için, bağırsakta sindirime intrinsik bir direnç ve tercihen DQ2 moleküllerine bağlanmaya eğilim vardır. Hassas bireylerde gastrik, pankreatik ve ince bağırsak fırçamsı kenar proteazları tarafından sindirime dirençli ve immün sistemi aktive edebilen bir 33 aminoasitlik rezidü (33 mer peptid) tanımlanmıştır. Transglutaminazla etkileşir ve bağırsak kaynaklı insan T hücre serilerinin potent bir indüktörüdür. Bu peptid detoksifiye edilebilirse ek bir tedavi yöntemi geliştirilmiş olabilir (2, 49).

1.1.3.6. Doku Transglutaminaz

Bağırsakta tTG (doku transglutaminaz) epitelin hemen altında, fırçamsı kenarda bulunur. Gliadin epitelyum vasıtasıyla lamina propriaya geçer. tTG, bağırsak mukozasında spesifik glutamin rezidülerinin glutamata dönüşümünü, negatif yükle yüklenmelerini ve dolayısıyla negatif yüklü aminoasitlerin HLA-DQ2'ye daha iyi bağlanmasını sağlayarak anahtar bir rol oynar. CD4(+) T hücreleri deamide gliadin peptidlerini tanır ve enflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarır (24). tTG olmadan gliadinin daha az immünojenik olacağına ve T hücrelerini etkin bir şekilde uyaramayacağına inanılmaktadır. tTG gliadinin çapraz bağlama ve deamidasyonunda primer moleküler bir role sahiptir ancak immünolojik bir rolü olduğunu destekleyecek fazla bir veri yoktur. tTG antikorları, toksik gliadin peptidlerini hedef alan antijen sunan hücrelerin gayriihtiyari tTG-gliadin komplekslerini tutması ve hem gliadin hem de tTG'a karşı immün reaksiyon göstermesi sonucu oluşur. tTG antikorlarının hastalığın patogenezinde rolü olduğuna inanılmaktadır (32).

1.1.4. HİSTOPATOLOJİ

Hastalık proksimalden distale doğru azalan şiddette ince bağırsak mukozasını tutar. Ciddi olgularda lezyonlar ileuma kadar uzanabilir ve rektal mukoza

anormallikleri gözlenmiştir (50). ÇH semptomlarının mukozal lezyonun şiddetiyle değil tutulan bağırsak uzunluğu ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (51).

Jejunum mukozasının disseksiyon mikroskopuyla incelenmesi faydalı olabilir. Çoğu patolog normalden düz biyopsiye değişen oranda anormallik saptayabilir. Normal mukozada parmak benzeri, yaprak benzeri, çatı benzeri villuslar bulunur (50, 52). Villuslar değişik şekil ve boyutlardadır ancak normalde uzunluğu genişliğinden üç kat daha fazladır. Disseksiyon mikroskopunun yararı, yama şeklinde mukoza anormallikleri için tüm örneğin incelenebilmesidir. Bu özellikle dermatitis herpetiformis gibi yama lezyonların sık görüldüğü durumlarda önemlidir (50).

Normal bireylerin jejunum mukozasında, ılıman veya tropikal iklimlerde yaşıyor olmalarına göre farklılıklar bulunur. Normal bireylerde villuslar birleşebilir, bükülebilir ve konvulziyon denilen uzun çatı şeklinde bir yapı oluşturabilir. Tropikal bölgede yaşayan normal bireylerin %5'inden fazlasında villuslarda tamamen bükülmüş görüntü saptanabilir. Tedavi edilmemiş çölyak hastalarında duodenal ve jejunum mukozası düzleşmiş ve özelliksiz olabilir ama sıklıkla derin çukurlarla bölünmüş tepeliklerin oluşturduğu mozaik bir görünüm saptanır (50, 52).

Tedavi edilmemiş çölyak hastalarında üst ince bağırsak mukozasında karakteristik histolojik görüntü, normal villus yapısının kaybı ve normal villus uzunluğunun (kript derinliğinin 5:1-3:1 oranının) azalmasıdır. Hafif parsiyel villus atrofisinden total villus atrofisine değişen oranda genel bir mukozal düzleşme vardır. Kript hiperplazisi ve lamina proprianın plazma hücreleri ve lenfositler tarafından infiltrasyonu nedeniyle mukozanın total kalınlığında artış olabilir. Yüzey epitel hücreleri normal uzun kolumnar şekillerine göre psödostratifiye hal alır. Yüzey enterosit uzunluğu azalmıştır. Normalde kript mitotik aktivite, kriptin alt 1/3'lük kısmındadır, ancak ÇH'da kriptin histolojik görünümü normal olmasına rağmen bu aktivite artmıştır ve kript yüzeyine kadar devam eder. Hücrelerin kriptten yüzeye göçü için gereken 3-5 günlük süre 1-2 güne inmiştir. Aktif hastalıkta intraepitelyal lenfositlerin sayısı yüzey enterositlerinin sayısına oranla artmıştır. Kript apseleri tanımlanmıştır ve küçük ülserler saptanabilir. Bu ülserler ÇH'nın %6-10'unda komplikasyon olarak ortaya çıkabilen ince bağırsak T hücreli lenfoması gelişiminde rol oynayabilir. Kript boyunca goblet hücreleri belirgindir ancak içeriklerini daha çok lümen boşalttıkları ve kollabe oldukları için, fark edilmeleri zordur, sayılarında

belirgin bir azalma olduğu sonucuna varılabilir. Aynı zamanda tedavi edilmemiş çölyak hastalığında ince bağırsakta endokrin salgı yapan hücrelerin sayısının hem azaldığını hem de arttığını bildiren yayınlar vardır (50, 52).

Bazal membran kalınlaşmış olabilir. Bu değişiklik genelde yama şeklindedir ve retikülinden ziyade kollajenle boyanma özelliği gösterir. Bazal membran kalınlaşmasının glutensiz diyete yavaş cevap ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir (50).

Tablo 2. Çölyak hastalığını destekleyen mukoza özellikleri (52)

-
- Proksimal bağırsak tutulumu, distale doğru lezyonlarda azalma
 - Bazı olgularda yama tarzı dağılım
 - Mukoza yapısındaki değişiklikler
 - Villus kısalması
 - Kript hiperplazisi
 - Yüzey epitelyum altındaki bazal membran kalınlaşması
 - Goblet hücrelerinin sayısında azalma
 - Mukozal enflamasyon
 - İEL (intraepitelyal lenfosit) sayısında artma
 - Lamina propriada immun hücrelerin artışı
 - Enterosit değişikliği
 - Kuboidal morfoloji
 - Bazal nükleer oryantasyon kaybı
 - Sitoplazmik vakuolizasyon
-

Lamina propriada plazma hücreleri ve yüzey epitelinde artmış lenfositlerin sayısı olmak üzere, yüzey epitelinde ve altındaki lamina propriada kronik inflamatuvar hücrelerde artış saptanır. Epiteli infiltre eden lenfositlerin büyük kısmı ortak lenfosit antijeni CD3'ü, %70'i supressor/sitotoksik fenotip CD8'i, %5'i helper/indüser CD4

fenotipi taşıyor ve %20'si CD3 pozitif, CD4/CD8 negatiftir. Ayrıca hem tedavi edilmiş hem de edilmemiş çölyak hastalarında kontrol gruba göre daha ilkel gamma/delta T hücre reseptörü taşıyan intraepitelyal lenfositlerin sayısında da artış mevcuttur (50).

Marsh (22) 1992'de hastalığın histopatolojisi ile patofizyolojisi arasında yorum yapmış ve ilk sınıflama sistemini getirmiştir.

Tip 0 Preinfiltratif lezyon: Histolojik olarak bağırsak mukozası normaldir. Villus yapılarında bozulma, villuslarda kısalma, kript hiperplazisi yoktur. 100 epitel hücresi için 30'dan az sayıda lenfosit vardır. Bu hastalar serolojik olarak tespit edilebilir fakat klinik belirtileri yoktur. Bu lezyonlar dermatitis herpetiformisli (DH) hastaların %5'inde gözlenir.

Tip I İnfiltratif lezyon: Bağırsak yapısı normaldir fakat 100 epitel hücresi için 30'dan fazla sayıda lenfosit vardır. Klinik bulgular nadiren gözlenir. Bu lezyonlar DH'li hastaların %40'ında ve çölyak hastalarının birinci derece akrabalarının %10'unda gözlenir.

Tip II İnfiltratif, hiperplastik lezyon: Villus yapısı normaldir fakat kript hiperplazisi gözlenir. IEL sayısı her 100 epitel hücresi için 30'dan fazladır. Klinik bulgular nadiren gözlenir. Bu değişiklikleri gluten provokasyonu tetikleyebilir. Bu bulgular tedavi edilmemiş çölyaklı ve DH'li hastaların %20'sinde gözlenebilir.

Tip III destrüktif lezyon: Klasik çölyak lezyonudur. Artmış IEL sayısı, kript hiperplazisi ve villus atrofisi ile karakterizedir. DH'li hastaların %40'ında ve çölyak hastaların birinci derece akrabalarının %10-20'sinde gözlenebilir. Marsh'ın orjinal sınıflamasında villus atrofisinin yayılımı tanımlanmaz. Villus atrofisinin derecesine göre alt grupları önerilmiştir: parsiyel villus atrofisi (3a), subtotal villus atrofisi (3b) ve total villus atrofisi (3c).

Tip IV Atrofik, hipoplastik lezyon: Glutensiz diyetle cevapsız ve malign komplikasyonlar gelişebilecek küçük bir grup hastada bu son dönem lezyonu olarak kabul edilebilir. Mukoza ve submukozada kollajen depolanımı vardır ve bu genellikle steroid, immunsupresif ajanlar ve kemoterapiye cevapsızdır (1, 22, 50-52).

1.1.5. KLİNİK

Çölyak hastalığı herhangi bir yaşta tanı alabilse de, sıklıkla erken çocukluk döneminde (9-24 ay arası) veya hayatın üçüncü veya dördüncü dekadında tanı alır.

Çocukluk çağında kız/erkek oranı 1/1 olmasına rağmen yetişkinlerde kadınlarda iki kat daha fazla görülmektedir (1, 4).

Çölyak hastalığı geniş bir klinik çeşitlilik gösterir. Bu klinik çeşitliliği altı başlık altında incelemek mümkündür (7, 8, 25).

1. Klasik (gastrointestinal) semptomlar
2. Atipik (ekstragastrointestinal) semptomlar
3. Eşlik eden hastalıklar
4. Eşlik eden genetik sendromlar
5. Sessiz ÇH
6. Potansiyel ÇH

Serolojik testlerin ve pediatrik endoskopik biyopsi tekniklerinin gelişimi ile birlikte klasik tabloyla başvuran olgular dışında, atipik, sessiz veya potansiyel ÇH'nın sözkonusu olduğu olgular olduğu da anlaşılmıştır. Tarama çalışmaları tanı alan her bir çölyaklı hastaya karşılık, tanı alamayan 7-8 hastanın olduğunu ortaya çıkarmıştır (7-9).

1.1.5.1. Klasik (gastrointestinal) Semptomlar

Çocukluk çağının klasik ÇH formu 6-24 ay arasında diyetle glutenin girmesiyle başlar. Tipik olarak iştahsızlık, kronik ishal, karın şişliği, kusma, büyüme geriliği, kas zayıflığı ve hipotoni görülür. Tanıda gecikme olursa ciddi malnütrisyon ve rikets gibi nutrisyonel eksiklikler ortaya çıkar. Ancak inek sütü protein duyarlılığı, giardiazis, bakteriyel ve viral gastroenteritler, inflamatuvar bağırsak hastalığı, immün yetmezlikler, bakteriyel aşırı çoğalma sendromu, ilaçlar ve radyoterapinin de benzer tabloya yol açabileceği akılda tutulmalıdır (7, 8).

Bu yüzyılın başında sıklıkla tanımlanan ancak günümüzde nadir rastlanan çölyak krizi, şiddetli sulu ishal, elektrolit bozukluğu, dehidratasyon, ağır abdominal distansiyon, hipoproteinemi, hipotansiyon ve uykuya meyil ile karakterizedir (7, 53).

1.1.5.2. Nonklasik (ekstragastrointestinal) Semptomlar

Son yıllarda semptomatik ÇH'nın çocuklarda daha ileri yaşta (5-7 yaş) ortaya çıkmasına bir eğilim vardır. Klasik olmayan veya gastrointestinal sistem dışı bulgularla giden ÇH'na klasik tablolardan daha sık rastlandığı gözlenmektedir. Bu çocuklarda tekrarlayan karın ağrısı, bulantı, kusma, şişkinlik, kabızlık ve gastroözofageal reflü gibi atipik intestinal yakınmalar veya boy kısalığı, ergenlikte

gecikme, dental enamel defektleri, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk ve demir eksikliği anemisi gibi ekstraintestinal bulgular gözlenebilir (7, 8, 53).

Dermatitis herpetiformis, ÇH'nın dermatolojik formu olarak kabul edilmektedir. Ekstremitelerde, kalçalarda, yüzde, boyunda ve gövdede makülopapüler döküntülerle karakterize bir hastalıktır. Çocuklarda nadiren görülür (7).

Gastrointestinal yakınması olmayan boy kısalığı ile başvuran çocuk ve adölesanların %8-10'unda ÇH saptanmaktadır. Boy kısalığının diğer nedenleri dışlandığında ÇH riski %19-59'lara çıkmaktadır. Toplum bazlı çalışmalara göre boy kısalığının endokrin nedenleri dışlandığında oranlarda 2-4 kat artış gözlenmektedir. Bu nedenle sebebi belirlenemeyen boy kısalığı olan çocuklarda ÇH düşünülmelidir (54).

Çölyak hastalığı olan çocuklarda, sıklığı erişkinlerden daha az olmak üzere, %1-3 oranında juvenil kronik artrit bildirilmiştir (8, 55). Artrit akut ve erozif olmayan karakterdedir ve genelde glutensiz diyetle geriler (32).

Çölyak hastalarının %20-70'inde dental enamel defektleri görüldüğü bildirilmiştir. İlk olarak diş hekiminin dental enamel defekti saptamasıyla, çölyak hastalığının başlangıç tanısının konulmasında diş hekimi önemli bir rol oynayabilir. ÇH ile ilişkili tekrarlayan ağız içi mukoza ülserlerinin nutrisyonel eksikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir ve genelde glutensiz diyetle geriler (56).

Çölyak hastalarında karaciğer enzim bozuklukları %40'a varan oranda görülebilmektedir ve bu hastaların büyük kısmında tedaviyle karaciğer enzim yüksekliklerinde düşme gözlenir (57).

Çölyak hastalığında anemi sık görülmektedir. Demir eksikliği anemisi ve demir tedavisine dirençli anemi ÇH'nda sık görülen ve hastalığın araştırılmasına yol açan ekstraintestinal bulgulardandır. Erişkinlerde %5-8,5 oranında olmak üzere çocuklardan daha sık gözlenmektedir (7-9).

1.1.5.3. Çölyak Hastalığı İle İlişkili Durumlar

Çölyak hastalığı ile ilişkili durumlar, terim olarak gluten alımına bağlı olduğu düşünülmeyen ancak çölyak hastalığında sıklığı artmış olan durumları ifade etmek için kullanılmaktadır (32). Sayısı gittikçe artmakta olan çalışmalar daha önce

erişkinlerde tanımlanan ÇH ile ilişkili durumların çocuk ve adölesanlarda da görüldüğünü desteklemektedir (53).

Çölyak hastalığı ve otoimmün hastalıkların birlikteliği üzerine yapılan çalışmalar, her iki hastalığa eğilim yaratan genetik bir ilişki olması, yüksek riskli DQ2 genotipi paylaşımları veya otoimmün reaksiyonların ilk beliren otoantijen olan doku transglutaminaz tarafından tetiklenmesi üzerinde yoğunlaşmıştır. Çölyaklı hastaların birinci derece akrabalarında otoimmün hastalıkların altı kat daha fazla görüldüğü, yaşla arttığı ve bu olguların tanı almamış çölyak olabileceği bildirilmektedir (7, 8).

Neuhausen ve ark.'nın (58) yaptığı bir çalışmada çölyak hastaları ve birinci derece akrabalarında beş otoimmün hastalığın (RA, JRA, AA, Tip 1 DM ve hipotiroidizm) sıklığı incelenmiş, çölyak hastalarında otoimmün hastalıkların genel sıklığı %15 olarak normal popülasyona (%3-5) göre daha yüksek saptanmış, çölyak hastalarının %13,5'inde, birinci derece akrabalarının %4,6'sında, bu hastalıklardan en azından birinin olduğu bildirilmiştir.

Üzerinde en çok çalışılan durumlardan biri Tip 1 DM ile çölyak hastalığının ilişkisidir. Tip 1 DM'lu hastaların ortalama %5-10'unda doku transglutaminaz antikor pozitifliği mevcuttur, ince bağırsak biyopsisinde %75'e varan oranda anormal bulgu tespit edildiği bildirilmiştir. ÇH ve Tip 1 DM ortak HLA genotipi paylaşmaktadır. Tip 1 DM için en yüksek riske sahip HLA genotipleri DQ2 ve DQ8 çölyak hastalarının sırasıyla %90 ve %8-10'unda bulunmaktadır. Bundan dolayı iki hastalık arasındaki ilişki daha çok paylaşılan genetiğe bağlanmaktadır. DQ2 homozigot Tip 1 DM'lu hastaların %33'ünde doku transglutaminaz antikor pozitifliği mevcuttur. Buna karşılık olarak, DQ2 ve DQ8 negatif Tip 1 DM'lu hastaların sadece %1'inde çölyak antikorları mevcuttur (28, 32).

Larizza ve ark.'nın (29) yaptığı bir çalışmada, otoimmün tiroid hastalığı olan 90 çocuk ve adölesan çölyak hastalığı açısından incelenmiş ve HLA genotiplemesi yapılmıştır. Çölyak hastalığı ve DQA1*0501, DQB1*02 hastaların 7'sinde (%7,8) saptanmıştır. ÇH'nin prevalansı 1/13 olarak bulunmuştur. Otoimmün tiroid hastalığı olanların ÇH açısından araştırılması önerilmiştir.

Osteoporoz tedavi edilmemiş ÇH'nin iyi bilinen bir komplikasyonudur. Persistan villöz atrofi düşük kemik mineral dansitesiyle ilişkilidir. ÇH ve osteoporoz

ilişkisi üzerine birçok klinik ve epidemiyolojik çalışma yayınlanmıştır. Ancak ÇH'da kemik tutulumunun patogenezi tam olarak açıklayabilecek verilere henüz ulaşılamamıştır. Önceleri kemikteki değişikliklerin, basit bağırsak malabsorpsiyonuna sekonder kalsiyum ve vitamin D eksikliğine bağlı olduğu düşünülmekteydi. Yapılan son çalışmalarda, kemik yapımı ve reabsorpsiyonunu düzenleyen sitokinler ve lokal/sistemik faktörlerin etkileşiminin de dahil olduğu diğer kemik metabolizma bozuklukları nedenleri suçlanmıştır. Hayat boyu glutensiz diyetin kemik kütlelerinde normale yakın iyileşmeyi sağlayacak tek etkili yöntem olduğu öne sürülmektedir. Pediatrik vakalara kıyasla ÇH'na sekonder osteoporozu olan erişkinlerde spontan düzelme gözlenmemektedir ve standart tedavilerin kırık riskini azaltmada etkinliği ile ilgili kesin kanıtlar mevcut değildir. Burada erken tanının komplikasyonları önlemedeki rolü üzerinde durulmaktadır. Erişkinlerde glutensiz diyetle rutin vitamin D eklenmesi de önerilmektedir (7, 8, 53).

Çölyak hastalarında nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar da bildirilmiştir. 111'inin çölyak hastasını oluşturduğu 322 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada, en az bir nörolojik bozukluk bulunma oranı çölyak grubunda %50, kontrol grubunda %20 olarak bulunmuştur. Hipotoni, gelişim geriliği, epilepsi, başağrısı ve ataksinin çölyak hastalarında kontrol grubuna göre daha sık görüldüğü ve saptanan nörolojik bozuklukların büyük kısmında glutensiz diyetle düzelme olmadığı gözlenmiştir (59).

1.1.5.4. Eşlik Eden Genetik Sendromlar

Çölyak hastalığının hem Down sendromu hem de Turner sendromunda sıklığı artmıştır. ÇH ile bir arada görülebilen genetik sendromlardan üzerinde en çok çalışılan Down sendromudur. Down sendromunda ÇH riski %3,2-10,3 arasındadır. Genelde bu çocuklarda semptomlar hafif olduğundan veya Down sendromuna bağlandığından tanı gecikir. Bu hastalarda ÇH'nın tanımlanmasının ve tedavisinin hayat kalitesini arttıracığı belirtilmektedir. Turner ve Williams sendromunda da ÇH sıklığı %5-10 arasında bildirilmektedir. Turner sendromunda büyüme hormonu tedavisi verilmeden önce ÇH'nın araştırılması önerilmektedir (7, 8, 30, 31).

Selektif IgA eksikliği ve ÇH arasında da kuvvetli bir ilişki vardır. Çölyaklı hastaların ortalama %2'sinde IgA eksikliği, IgA eksikliği olanların ise %7,7'sinde ÇH saptandığı bildirilmiştir. Bu nedenle spesifik IgA antikor düzeyleri ölçülürken, total serum IgA düzeylerinin de ölçülmesi önemlidir. Sadece IgG tipi çölyak antikor

pozitifliği olan çocukta ÇH araştırılmadan önce serum IgA eksikliği araştırılmalıdır. Serum IgA eksikliği olan çocuklarda ise IgG tipi çölyak antikor pozitifliği olması veya çölyak hastalığından şüphelenilmesi durumunda biyopsi yapılmalıdır (7, 8, 32). Çölyak hastalığı için riskin arttığı durumlar Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Çölyak hastalığı için yüksek riske sahip durumlar (11)

Akrabalar, özellikle birinci derece

Anemi, özellikle demir eksikliği

Osteopenik kemik hastalığı

İnsülin bağımlı diyabet (tip 1), özellikle çocuklar

Karaciğer hastalığı, özellikle otoimmün hepatit ve primer biliyer siroz

Genetik bozukluklar, Down ve Turner sendromu dahil

Otoimmün endokrinopati, özellikle tiroid hastalığı

Deri hastalıkları, özellikle dermatitis herpetiformis

Nörolojik bozukluklar, ataksi, nöbet, myastenia gravis dahil

Diğerleri, IgA eksikliği dahil

1.1.5.5. Sessiz ÇH

Sağlıklı görünen bir çocukta antikor pozitifliği ile birlikte tipik glutene duyarlı enteropatinin saptanması sessiz ÇH olarak tanımlanır. Risk gruplarında (Tip 1 DM ve çölyaklı hastaların birinci derece akrabaları gibi) ve tarama programları uygulanan genel popülasyonda yüksek oranda sessiz ÇH bildirilmiştir. Yapılan kapsamlı klinik çalışmalar, bu sessiz vakaların, sıklıkla psikofiziksel iyilik hallerinde azalmayla ilişkili hafif dereceli rahatsızlıktan etkilendiklerini göstermektedir (7, 53). Tarama çalışmaları tanı alan her bir çölyaklı hastaya karşılık, tanı alamayan 7-8 hastanın olduğunu ortaya çıkarmıştır (7-9).

1.1.5.6. Potansiyel ÇH

Bağırsak biyopsisi normal veya minimal değişiklik olan (intraepitelyal lenfosit sayısında artış), antiendomisyum ve/veya doku transglutaminaz antikor pozitifliği olan, HLA DQ2 veya DQ8 genotipi taşıyan kişiler potansiyel ÇH olarak tanımlanır. Bu kişiler ilerleyen yıllarda tipik ÇH gelişimi için risk altındadır. Bu açıdan izlenmeleri gerekmektedir (53).

Tablo 4. Çölyak Hastalığının Klinik Özellikleri (32, 53)

Semptomlar	Ekstraintestinal Bulgular	İlişkili Durumlar
Gastrointestinal <ul style="list-style-type: none">• İshal• Karın ağrısı• Karın şişliği• Kabızlık Nutrisyonel eksiklik <ul style="list-style-type: none">• Anemi-Fe eksikliği-Folat eksikliği• Vitamin D eksikliği-Raşitizm-Hipokalsemi• Vitamin K eksikliği-Koagülopati• Büyüme-Boy kısalığı-Gecikmiş puberte	Artrit Aftöz stomatit Dermatitis Herpetiformis Osteoporoz/osteopeni Hipertransaminezemi İnfertilite Tekrarlayan düşükler Nörolojik <ul style="list-style-type: none">• Ataksi• Epilepsi Psikiyatrik <ul style="list-style-type: none">• Anksiyete• Depresyon	Tip 1 DM Otoimmün tiroid hastalığı Down sendromu Turner sendromu Williams sendromu IgA eksikliği IgA nefropatisi

1.1.6. TANI

Malabsorpsiyon için tarama testleri tanıda yardımcı değildir. Çünkü gluten hassas enteropatili çocuklarda normal olabilir. Anemi ve hipoproteinemi görülebilir (2).

Serolojik belirteçler, gliadin, retikülin, endomisyum ve doku transglutaminaz antikorlarını içerir (2). Malabsorpsiyonu olan, vitamin veya mineral eksikliği olan, osteoporoz/osteopeni, infertilite ve diğer klinik bulguların olduğu, çölyak hastalığından şüphelenen kişilerde serolojik testler uygulanmalıdır. Ayrıca Tip 1 DM ve çölyak hastalarının birinci derece akrabaları gibi çölyak hastalığı için yüksek riske sahip kişilerin taramasında da kullanılabilir. Son olarak, tedaviyle antikor düzeylerinin düşmesi beklendiğinden tedaviye cevabı görmek için kullanılabilir (32).

Antiretikülin antikorları: Antiretikülin antikorları 1971’de immun floresans kullanılarak tanımlanmıştır. Çölyak hastalığı için özgün ama duyarlı olmaması, antiendomisyum ve doku transglutaminaz antikorlarının kullanıma girmesiyle antiretikülin antikorlarının yerini alması nedeniyle pratikte kullanılmamaktadır (50).

Antigliadin antikorları: Gliadinlere karşı oluşan antigliadin antikorlar IgA ve IgG yapısındadır. Çölyak hastası çocuklarda antigliadin antikor IgA ve IgG duyarlılıklarının %75-90 ve %69-85 olduğu bulunmuştur. Antigliadin antikorlarının özgünlüğünün IgA için %95,5 ve IgG için %86 olduğu tahmin edilmektedir. Antigliadin antikorları, inek sütü protein enteropatisi, crohn hastalığı, IgA nefropatisi, eozinofilik enterit, tropikal sprue, kistik fibrozis ve dermatitis herpetiformis gibi durumlarda da görülebilir. Bu nedenle artık kullanımı pek tercih edilmemektedir (2, 25, 34, 50, 60).

Antiendomisyum antikoru: Endomisyum, primatların (insan ve maymun gibi omurgalı memeliler) gastrointestinal sisteminde miyofibriller arasında bulunan bir bağ dokusu proteindir. Endomisyuma karşı oluşan bir antikoruun ÇH ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Antiendomisyum antikoru (EMA) analizi için substrat olarak maymun özefagusu veya insan umbilikal kord dokusu kullanılır. Bu dokuların üzerine hasta serumu eklenir ve serumdaki EMA’ların doku ile bağlanması sonucu oluşan immun floresans değerlendirilir. Antiendomisyum antikoru IgA antikoru ailesine bağlıdır. Duyarlılığı %100’e yakın, özgünlüğü %98 civarındadır. Antigliadin ve antiendomisyum antikorlarının ÇH taramasında birlikte kullanımı %100’e varan negatif ve pozitif prediktif değer verir. İki testten herhangi birinin pozitif olması durumunda, hasta tanısal ince bağırsak biyopsisi için yönlendirilmelidir. İkisinin de negatif olması durumunda ise büyük olasılıkla birey çölyak hastası değildir (2, 25, 50, 60).

Doku transglutaminaz antikoru: Antiendomisyum antikoru için antijenin doku transglutaminaz olması, tTG için hem IgA hem de IgG ELİZA geliştirilmesini sağlamıştır. Anti-tTG IgA %95-98 özgünlük ve %92-94 duyarlılığa sahiptir. Günümüzde EMA ve anti-tTG’in %100’e varan biyopsiyle doğrulanma oranlarıyla, çölyak hastası çocukları tanımlamada oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu kabul edilmektedir. Anti-tTG antiendomisyum testine denk yükseklikte duyarlılık ve özgüllüğe sahip ve maliyeti daha düşük olduğundan, gözlemciye bağlı

olmadığından ve insan ya da hayvan dokusu kullanılması gerekmediğinden ilk basamakta kullanılabilir etkin bir tarama testidir. IgA eksikliği olan çölyak hastaları anti-tTG IgG ELİZA pozitifdir. Anti-tTG aynı zamanda Tip 1 DM'i olan, Tip 1 DM'li veya çölyak hastası birinci derece akrabası olan asemptomatik hastaları taramada değerlidir. Biyopsiyle kanıtlanmış çölyak hastalığı tanısı olanlarda %70-83 arasında pozitif prediktif değere sahiptir. Bu semptomatik çölyak hastalığı gelişme riski olan çocukları tanımlamaya ve erken müdahaleye olanak sağlar (2, 25, 34, 50).

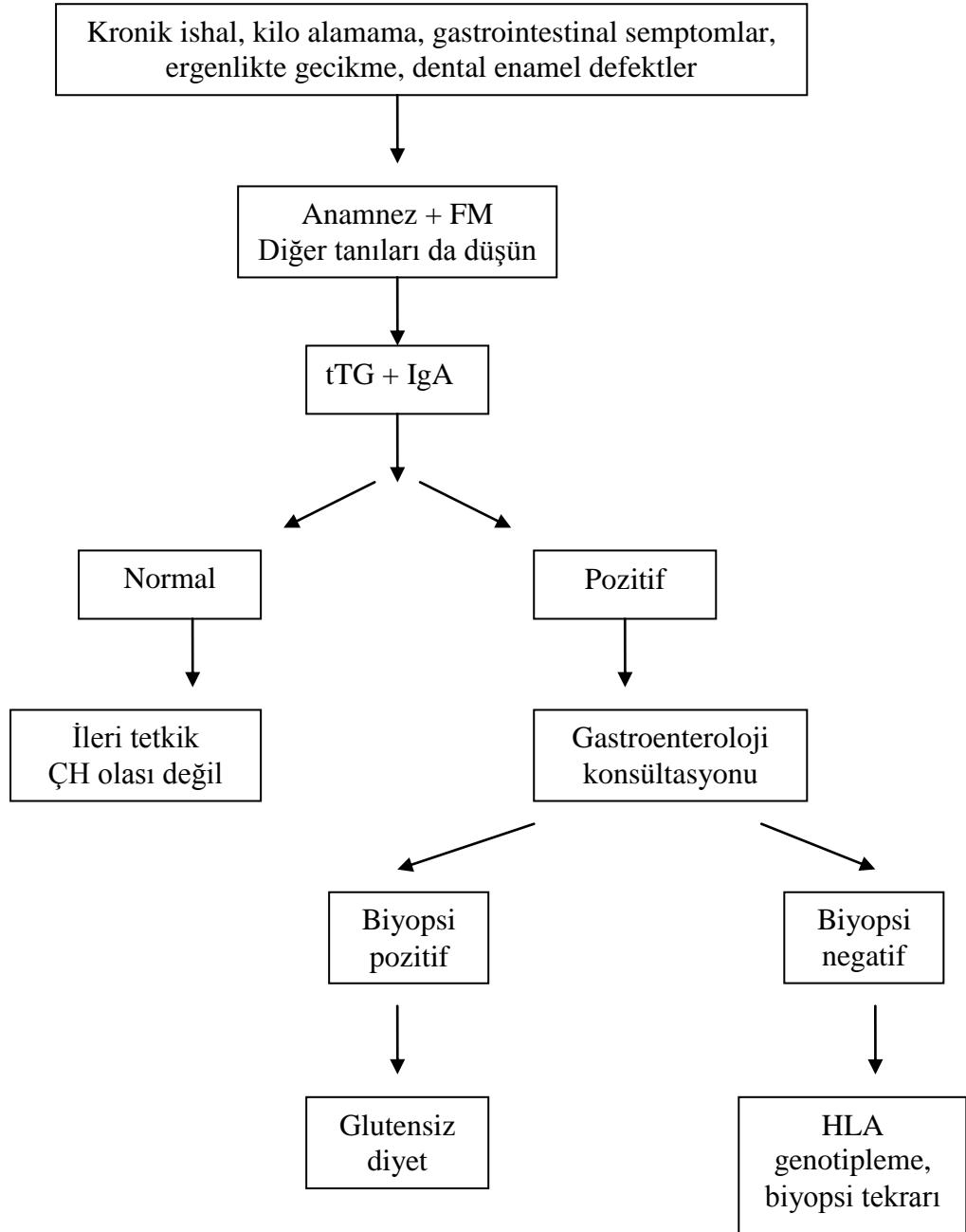
Tablo 5. Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testler (60)

Serolojik test	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
AGA IgA	75-90	82-95
AGA IgG	69-85	73-90
EMA	85-98	97-100
Anti-tTG (domuz kökenli)	95-98	94-97
Anti-tTG (insan kökenli)	93-96	99-100

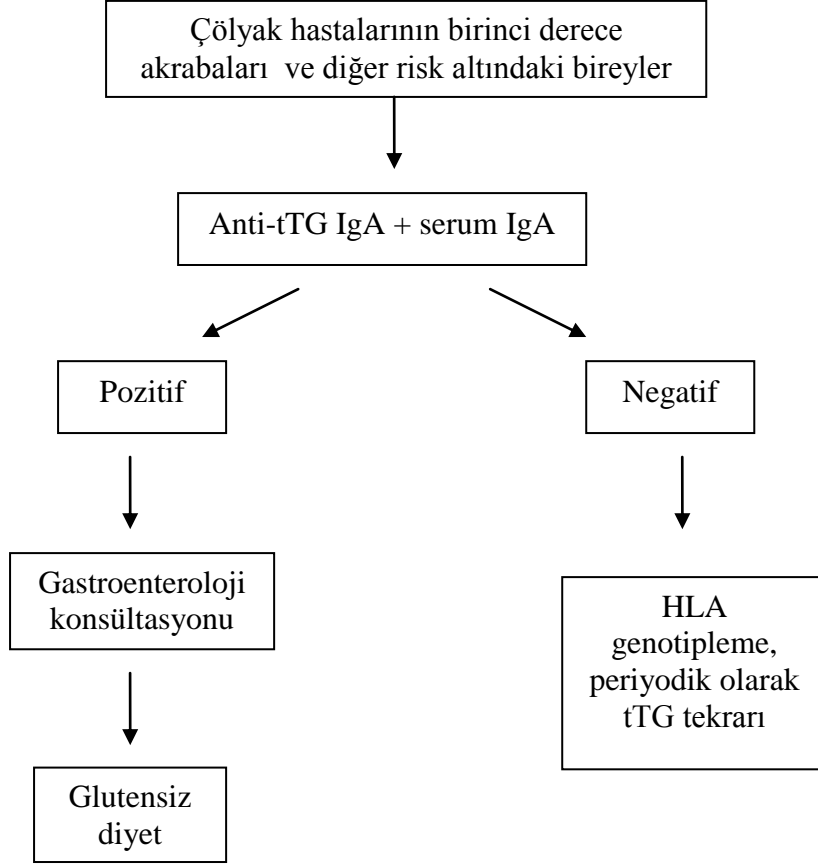
Klinik semptomlar ve serolojik testlerin kombinasyonu ÇH tanısını destekler ancak histolojik doğrulama zorunludur çünkü tanıda halen altın standarttır. 1969'da ESPGHAN glutensiz diyet başlandıktan 1-2 yıl sonra ince bağırsak biyopsisinin normale döndüğünün ve hastaya tekrar gluten diyeti başlandıktan sonra biyopsinin tekrarlanmasıyla intestinal lezyonların yeniden ortaya çıktığının gösterilmesiyle tanının doğrulanmasını önermiştir. 1990'da kriterler tekrar düzenlenmiştir. ESPGHAN şimdi şunları önermektedir; iki yaşından büyük çocuklar için eğer glutensiz diyetle semptomlar geriliyorsa ve ÇH için spesifik seroloji negatifleşiyorsa gluten provokasyonu gerekli değildir. İki yaşından küçük çocuklar için tanı şüpheliyse gluten provokasyonu önerilmektedir. Çünkü bu yaş grubunda diğer durumlar düzleşmiş ince bağırsak mukozasına yol açabilir (2, 4, 10, 50).

İnce bağırsak biyopsisi endoskopik olarak veya ince bağırsak biyopsi kapsülüyle alınabilir. Biyopsi öncesinde hemoglobin konsantrasyonu, trombosit sayımı ve protrombin zamanı (tedavi almamış çölyak hastalarında vitamin K'ya cevap veren uzamış protrombin zamanı olabildiğinden) kontrol edilmelidir. Anemi çok derin olmadıkça ince bağırsak biyopsisine kontraendikasyon oluşturmaz.

Endoskopik biyopsi, mevcut olan en büyük forseps ile duodenumun ikinci kısmından alınmalıdır. Yorumlamadaki zorlukların önlenmesi için en azından üç, tercihen dört biyopsi örneği alınması önerilmektedir. Duodenal ülser veya yamalı duodenit ÇH'ndakine benzer enflamasyona neden olabileceğinden makroskopik görünüm not edilmelidir. Normal bağırsak katlantılarının kaybolduğunu endoskopist kayıt etmelidir (50).



Şekil 2. Semptomatik hastada takip edilmesi önerilen algoritma (25)



Şekil 3. Riskli asemptomatik çocuklar için önerilen algoritma (25)

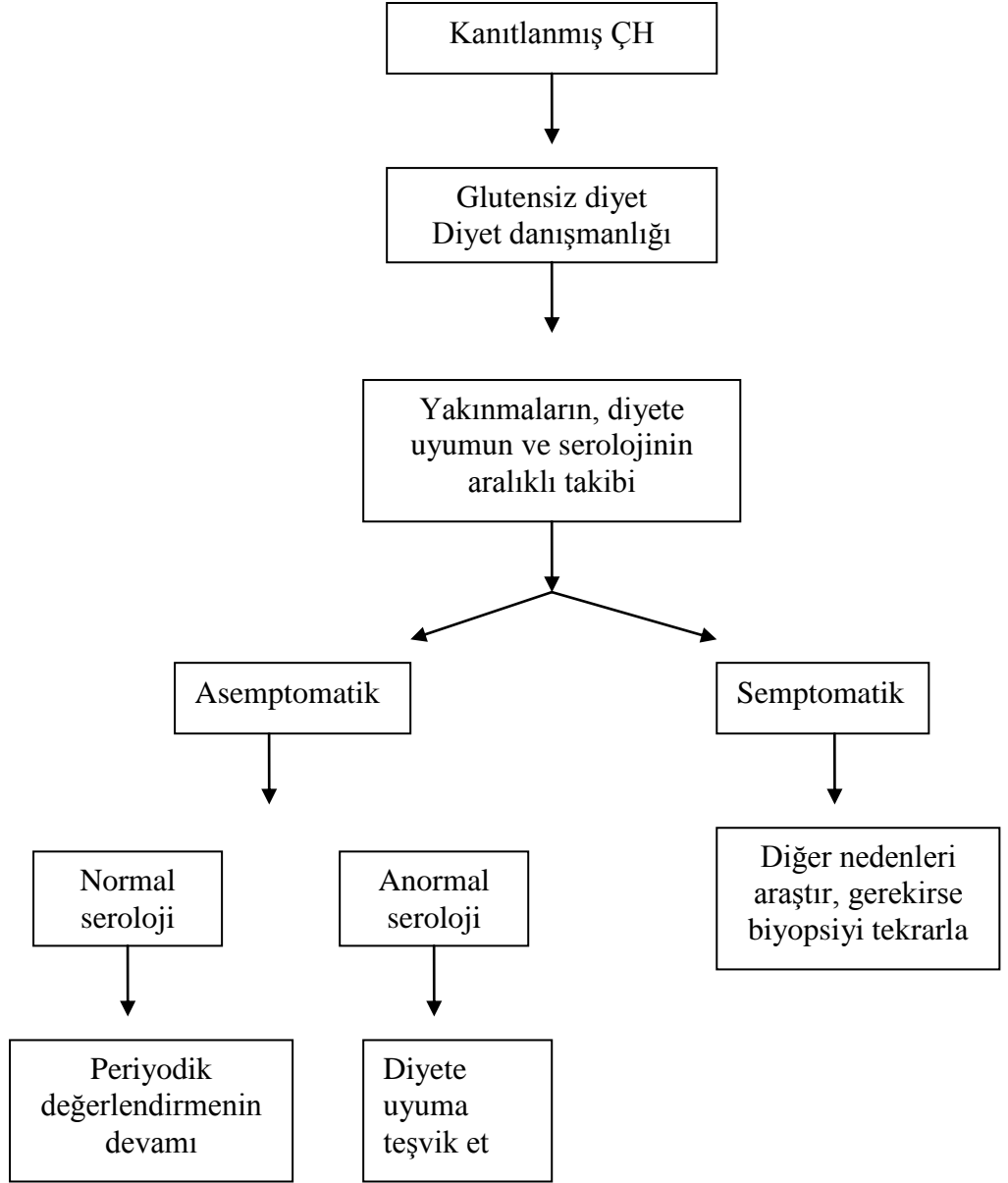
1.1.7. TEDAVİ

Günümüzde karakteristik bağırsak mukozal değişiklikleri olan semptomatik çölyak hastalarında tek etkin tedavi yöntemi ömür boyu katı bir glutensiz diyet uygulanmasıdır. ÇH ile ilişkili başka bir hastalığı ve bağırsak biyopsisinde karakteristik bulguları olan asemptomatik hastalara da glutensiz diyet başlanması önerilmektedir (25, 34, 50). Buğday, arpa ve çavdarın ÇH'ni oluşturan peptidleri içerdiği bilinmektedir. Hem in vivo hem de in vitro çalışmalarda yulafın güvenilir olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir. Ancak hasat ve öğütme esnasında kontaminasyon olduğu bilindiğinden güvenilirliği sorgulanabilir. Zararlı olduğu bilinen diğer gıdalar arasında tritikale (buğday-çavdar melezi bir tahıl türü), ırmık, nişasta, kılçıksız buğday (spelt), küçük kıvılcık buğday (einkorn), kuskus, bulgur, malt (arpa prolaminleri içerir) ve adında malt kelimesi geçen her tür gıda (malt şurubu, malt ekstresi, malt tatlandırıcı) bulunmaktadır (25).

“Glutensiz” tanımlanmasının yapılmasında ihtilaf mevcuttur. Daha önce üretilen gıdalar 200 ppm’in altında gluten içeriyorlarsa glutensiz olarak tanımlanıyordu. Daha sonra uluslararası gıda standartlarını belirleyen komisyona (Codex Alimentarius Commission) göre glutensiz tanımlaması 20 ppm’in altı olarak tanımlanmıştır. Son olarak Ulusal Gıda Komisyonu (National Food Authority) glutensiz diyeti gluten içermeyen diyet olarak tanımlamıştır (34). Morbidite ve mortalite riskinin önemini ve katı bir glutensiz diyete uyumun gerekliliğini vurgulayarak hastalıkla ve glutensiz diyete uymamanın yol açacağı potansiyel olumsuz etkiler ile ilgili eğitim verilmelidir. Glutensiz diyet eğitimi için diyetisyene, psikolojik destek, glutensiz ürünlere ulaşımında kaynak konusunda yardım alabilmesi için ise sosyal kuruluşlara yönlendirilmelidir. Tanının konulmasından ve glutensiz diyetin başlanmasından sonra klinisyen, semptomların gerilemesi, büyüme gelişmenin idamesi açısından hastayı izlemelidir ve altı ayda bir serolojik testleri tekrar etmelidir. Semptomların gerilemesi ve anti-tTG düzeylerinin normale dönmesi beklenir. Bu çocuklara, asemptomatik olduklarının takibi için yıllık değerlendirme yapılması gerekir. Kilo, tam kan sayımı, demir, folat, kalsiyum ve alkalin fosfatın değerlendirilmesi önerilmektedir. Eğer glutensiz diyetten altı ay sonra anti-tTG düzeyleri düşmemişse, glutenin gizli kaynaklardan alınımının süregeldiğini düşündürür. Refrakter ÇH veya relapsın en sık nedeni bilerek veya bilmeyerek gluten tüketimidir. Vitamin, mineral destekleri ve antiasitler gibi ilaçların gluten içerebileceği akılda tutulmalıdır. Buğday, genellikle işlenmiş yiyeceklerde genişletici olarak kullanıldığından dondurma, hazır kahve, hazır çorba, hardal, ketçap gibi birçok hazır yiyecekte bulunur. Klinisyen ve diyetisyen diyeti gözden geçirmeli, gluten kaynaklarını araştırmalı ve glutensiz diyete uyum için teşvik etmelidir. Aktif çölyak hastalığı olanlar çinko, folat, demir ve aynı zamanda yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E, K) eksikliği için riske sahiptir. Ayrıca azalmış kemik mineral dansitesi için de riskli olduklarından bu durumlar için tarama yapılmalıdır. Son olarak, yaşı daha büyük olanlarda tiroid hastalığı, Tip 1 DM ve hatta pernisiyoz anemi gibi otoimmün hastalıkların erken bulgularının tespiti için ayrıntılı bir anamnez alınmalı ve muayene yapılmalıdır (2, 25, 32, 50).

Çölyak hastalığında çölyak krizi denilen ciddi diyare, kilo kaybı, hipoproteinemi ile karakterize bir tablo ortaya çıkabilir. Çölyak krizinde tedavi destekleyicidir ve kortikosteroid kullanımını içerir (2).

Günümüzde ÇH tedavisinde tek ve etkin tedavi şekli glutensiz diyetdir ancak diyetin damak zevkine uygunluğunun az olması, kolay erişilebilir olmaması, etiketleme eksikliği ve diğer besinlerle çapraz gluten kontaminasyonu gibi problemler de süregelmektedir. Artan bilgiler ve gelişen teknolojiye paralel olarak ÇH'nin önlenmesinde yeni stratejiler gündeme gelmektedir. Süt çocukluğu döneminde yüksek miktarda glutenin tanıtılmasının ÇH sıklığını arttırdığı, az miktarda glutenin anne sütü alırken tanıtılmasının ise tolerans gelişimine yardımcı olarak hastalığı azalttığı bilinmektedir. Ancak bu yaklaşımların riskli kişilerde kısa dönem faydaları bilinse de uzun dönem faydaları bilinmemektedir. Yaklaşımlardan biri immünojenitesi düşük tahıl ürünlerinin geliştirilmeye çalışılmasıdır. Etiyopya tahılı Tef'in immünojenitesinin oldukça düşük olup, alternatif tahıl olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Bunların ticari formlara dönüştürülerek hastalara sunumunun gerçekleştirilmesi, yüksek moleküler ağırlıklı gluten ve gliadin içeren tahıllarla benzer olup olmadığının saptanması beklenmektedir (61). Şekil 4'te çölyak hastasının yönetimini gösteren bir algoritma verilmiştir.



Şekil 4. Çölyak hastasının yönetimi (25)

1.1.8. PROGNOZ VE KOMPLİKASYONLAR

Gray ve ark.'nın (62) yaptığı çalışmada, tanı almamış semptomatik çölyak hastalarında genel topluma göre hayat kalitesinin düşük olduğu ve tanıdan sonra hayat kalitesinde yükselme olduğu bildirilmiştir. Hayat kalitesindeki fark, inme gibi ciddi durumlardakine benzer bulunmuştur.

Çölyak hastalığı olan çocukta glutensiz diyete klinik cevap büyüktür. Huzursuzlukta ve iştahta düzelmeyi diyarenin azalması izler. Çoğu vakada,

değişiklikler tedavinin ilk haftasında başlar ancak yanıt gecikebilir. Daha yaşlı ve hasta olanlarda cevap yavaş gözlenir ancak bir kez remisyon sağlandığında sağlıklı çocuk gibi değerlendirilebilir. Adölesanlar sıklıkla uyumsuzdur. Bu yaş grubunda hastalık semptomatik açıdan sessiz olduğundan adölesan hastalığın geçtiğine inanabilir. Ancak mukozal hasar devam etmektedir. Büyüme geriliği ve seksüel olgunlaşmada gecikme gibi gizli bulgular, bu hastalar glutenli diyet aldıklarında gözlenecektir (2).

Çölyak hastalığı artmış kırık riski ve osteoporozla ilişkilidir (24). Kemik ağrısı, psödofraktür, deformite olabirse de osteomalazi sıklıkla asemptomatiktir ve artmış alkalin fosfataz seviyesiyle dikkati çeker. Kalsiyum ve fosfor düzeyleri genelde normaldir. Vitamin D ve paratiroid hormon düzeyleri yardımcı olabilir. Kemik mineral dansitesi tedavi almayan çölyak hastalarında azalmıştır ancak aynı zamanda glutensiz diyet alan hastaların büyük kısmında da azalmış olarak bulunmuştur. Bu durum artmış morbidite, mortalite için önemli bir risk oluşturur. Çölyaklı bütün hastaların osteoporoz için DEXA (dual energy X-ray absorptiometry) ile taranması önerilmektedir. Çocuklarda osteoporoz glutensiz diyetle genelde cevap verir (50).

Çölyak hastalığı aynı zamanda azalmış fertilitate, düşük ve intrauterin büyüme geriliği ile ilişkili bulunmuştur. Bazı çalışmalar tanı almamış çölyak hastalığının fertilitate ve gebelik üzerinde çok az etkisi olduğu veya etkisinin olmadığını desteklerken, diğer çalışmalarda ise preterm doğum, sezaryan doğum, düşük veya çok düşük ağırlıklı doğum dahil önemli etkileri olduğunu desteklemektedir. Dolayısıyla çölyak hastalığının fertilitate ve gebelik üzerine gerçek etkisi tam olarak bilinmemektedir. Çölyaklı kadınlarda daha geç menarş, daha sık sekonder amenore ve daha erken menopoz gözlenmektedir. Spontan düşük sıklığıdır. Çölyaklı erkeklerde impotans ve anormal düşük sperm sayısı sıklığıdır. Bütün bu bozukluklar glutensiz diyet sonrası kaybolmaktadır. Üreme ile ilgili sorunlar çölyak hastalığında ilk başvuru nedeni olabilir. Tekrarlayan düşük, infertilite ile başvuran ve/veya intrauterin büyüme geriliği veya bebeklerinde intrauterin büyüme geriliği olan kadınlarda çölyak tanısı göz önünde tutulmalıdır (24, 32, 63).

Hastaların küçük bir yüzdesinde glutensiz diyetle tedaviye rağmen özellikle ishal gibi şikayetlerin devam ettiği görülür. Refrakter ÇH olarak adlandırılan bu

durumun bir kısmından ÇH'na eşlik eden ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma sorumludur. Süregelen bir problem olduğunda hastalar uygun antibiyoterapiyle tedavi edilebilir. Refrakter çölyak hastalığının yaklaşık %10'unda eşlik eden ülseratif veya lenfositik kolit sözkonusudur. Persistan gastrointestinal semptomları olan hastalara kolonoskopi yapıp biyopsi yapılması önerilmektedir (50).

Komplike ülseratif enterit, çölyak hastalığının nadir bir komplikasyonudur. Sıklıkla lenfoma komplikasyonunun neden olduğu multipl ince bağırsak ülserleriyle karakterizedir. Genellikle çölyak hastalığının kronik diyare, karın ağrısı ve kilo kaybı gibi semptomlarıyla, tipik olarak hastanın durumunda açıklanamayan bir kötüleşme vardır. İnce bağırsak baryumlu grafileri anormaldir, bağırsakta daralma, normal mukozal yapıda silinme görülebilir. Duodenal veya duodenojejunal darlık görülebilir. Enteroskopi faydalıdır çünkü bağırsaktan multipl biyopsi alınmasına olanak sağlar. Laparoskopiyle ince bağırsaktan tam kat biyopsi alınması gerekebilir (50).

Özellikle glutensiz diyetle uymamanın sonucu, uzun süreli çölyak hastalığına sekonder gelişen malignensi yetişkin popülasyonda görülen bir problem olmakla birlikte 10 yaşında çölyak hastası bir çocukta da bağırsak lenfoması rapor edilmiştir (2). İnce bağırsağın adenokarsinomu ve özellikle Non-Hodgkin lenfoma dahil gastrointestinal malignensiler ÇH ile ilişkili bulunmuştur (32). ÇH'da lenfomanın prevalansı %6-8'dir, glutensiz diyetle insidanda düşme gözlenir. Olguların çoğu altıncı dekatta başvurur. Çoğunlukla ishalin tekrar ortaya çıkışı ve ishale kilo kaybı ile ağrının eşlik etmesi şeklinde bulgu verir. Ateş, lenfadenopati, hepatosplenomegali, batında kitle ve asit sadece tanıya gidişte yol gösterici olmakla kalmaz, aynı zamanda hastalığın ilerlemiş olduğunu da gösterir. Periferik lenf nodları, karaciğer veya kemik iliği histolojisi tanının konulmasını sağlayabilir. Batın ultrasonografisi, bilgisayarlı tomografi veya magnetik rezonans görüntüleme yardımcı olabilir. Kan tetkikleri yardımcı değildir, hipoalbuminemi veya artmış eritrosit sedimentasyon hızı gibi tanıya işaret eden ancak spesifik olmayan bulgular saptanabilir (50). Uzun süreli çölyak hastalığına bağlı olarak gözlenebilecek T hücreli lenfomada, glutensiz diyet en iyi profilaksidir. Glutensiz diyetle uyum, enteropati ilişkili T lenfoma dahil hastalıkla ilişkili bütün kanserlerin riskini düşürür. Uzun süreli glutensiz diyetle bağlı hiçbir komplikasyon görülmemiştir (2).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından ÇH tanısı ile izlenmekte olan 195 hastanın birinci derece akrabaları (anne, baba veya kardeşleri) alındı. Tüm olgulara ESPGHAN kriterlerine uygun olarak ÇH tanısı konulmuştu. Çalışma Fırat Üniversitesi etik kurul onayı ile kurallara uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya katılan tüm ailelerden izin (onam) belgesi alındı. Toplam 484 akrabanın 113'ü anne (%23,3), 109'u baba (%22,5), 262'si kardeşti (%54,1). Anne, baba ve kardeşlerin yaş dağılımları sırasıyla $35,16 \pm 7,81$ (ort \pm SS), $39,35 \pm 7,56$ (ort \pm SS) ve $11,58 \pm 7,64$ (ort \pm SS) yaş idi.

Çalışma iki aşamada yapıldı. Birinci aşamada çalışmaya alınan tüm olgulardan serum örnekleri alındı. Jelli biyokimya tüpüne 3 ml venöz kan örneği alınıp pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra 3000 devirde 3 dakika santrifüj edildi ve ayrılan serum örneği jelsiz biyokimya tüpünde analiz yapılana kadar -80 derecede saklandı. Çalışma günü serumlar çözdürülerek aynı anda kullanıldı. Ayrılan serum örneklerinde anti-tTG IgA ve serum IgA çalışıldı. Anti-tTG IgA, Seramun Diagnostica GmbH Serazym Anti-Transglutaminase IgA Germany kitleri kullanılarak Enzim Linked Immunosorbent Assay (ELİZA) yöntemi ile çalışıldı. Anti-tTG IgA antikor düzeyi 20 ünite/ml (U/ml) veya üzerindeyse pozitif kabul edildi. Serum IgA, Dade Behring Marburg GmbH N Antiserum insan immunglobulinleri Germany kitleri kullanılarak nefelometrik yöntem ile çalışıldı. Ölçülebilen en düşük değer olan 23,5 mg/dl (0,23 g/L)'nin altındaki değere sahip olgular IgA eksikliği olarak değerlendirildi.

İkinci aşamada anti-tTG IgA antikor pozitif çıkan olgulardan en az altı saatlik açlık sonrasında intravenöz 0,1-0,4 mg/kg (max 10 mg/doz) midazolam ve 1mg/kg/doz (max 75 mg) pethidin hidroklorür ile sedoanaljezi, xylocain %10 sprey ile lokal farinks anestezisi sağlandıktan sonra, pediatrik endoskopi cihazı (Olympus Evis Lucera CLV-260SL marka pediatrik videoendoskop) ile üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapıldı. Endoskopi esnasında duodenum ikinci kısımdan biyopsi pensi yardımıyla üç adet ince bağırsak biyopsisi alındı. Alınan biyopsiler formaldehit içine konuldu. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi.

Endoskopi sonrası olgularda sedoanaljezinin sonlandırılması için 0,01 mg/kg/doz intravenöz flumazenil kullanıldı.

Alınan biyopsilerin patolojik değerlendirmesi aynı patoloji uzmanınca yapıldı. Biyopsi örnekleri hematoksilen eozin (HE) ile değerlendirildi. İntraepitelyal lenfosit sayımı için immunohistokimyasal değerlendirme (lökosit ortak antijeni; LCA) yapıldı. İntraepitelyal lenfositöz, LCA boyamasıyla 100 epitel hücresine karşılık 30'dan fazla intraepitelyal lenfosit varlığı olarak kabul edildi.

Mukoza değişikliklerinin tanımlanmasında Marsh skorlaması kullanıldı (22) (Tablo 6).

Tablo 6. Marsh skorlaması (22)

Evre	Patolojik bulgular
Marsh 0	Histolojik olarak bağırsak mukozası normal, kript hiperplazisi, villuslarda kısalma, villus yapılarında bozulma ve intraepitelyal lenfositöz yok
Marsh I	Villus yapısı normal, kript hiperplazisi yok ancak intraepitelyal lenfositöz var
Marsh II	Villus yapısı normal ancak kript hiperplazisi ve intraepitelyal lenfositöz var
Marsh III	Villus atrofi, kript hiperplazisi ve intraepitelyal lenfositöz var
Marsh IV	Villus atrofi, kript hiperplazisi, intraepitelyal lenfositöz ve mukoza ve submukozada kollajen depolanımı var

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 16.0 bilgisayar programı kullanıldı. Cinsiyet açısından anti-tTG IgA düzeyleri arasındaki farklılıklar bağımsız gruplar t-testi, yakınlık açısından anti-tTG IgA düzeyleri arasındaki farklılıklar tek yönlü varyans analiz testi (ANOVA) ve Tukey HSD ile analiz edildi. Korelasyon analizlerinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Kategorik olan anti-tTG IgA pozitif/negatif olma durumunun, yakınlık ve cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık gösterip göstermediği ki-kare (X^2) testi ile analiz edildi. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya 195 çölyak hastamızın birinci derece akrabası olan 484 birey dahil edildi. 113'ü anne (%23,3), 109'u baba (%22,5) ve 262'si kardeşti (%54,1). Kardeşlerin 149'u kız (%56,9), 113'ü erkekti (%43,1). Olguların demografik özellikleri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Olguların Demografik Özellikleri

Toplam Olgu Sayısı	484
Yaş*	23,35
Yaş aralığı	1-63
Kız	262
Erkek	222

*ortalama değer

Olguların 46'sında anti-tTG IgA pozitif olarak saptandı (%9,5). Olguların IgA düzeyleri normal sınırlardaydı. Anti-tTG IgA pozitif çıkan olguların 12'si biyopsiyi kabul etmediğinden yapılamadı, 34'üne biyopsi yapıldı. Biyopsi yapılanların 23'ünün biyopsi sonucu ÇH ile uyumlu olarak değerlendirildi. Çalışmaya katılan olguların %4,8'i ÇH tanısı aldı (Tablo 6). Biyopsi yapılan 34 olgunun biyopsileri incelendi, 11'i Marsh 0, beşi Marsh I, dördü Marsh II, 12'si Marsh III ve ikisi Marsh IV olarak değerlendirildi. Biyopsisi çölyak olarak değerlendirilen 23 olgunun üçü anne, biri baba ve 19'u kardeşti.

Tablo 8. Olguların anti-tTG IgA ve biyopsi sonuçları

		Toplam	Anne	Baba	Kardeş
Olgu Sayısı	N	484	113	109	262
	%	100,0%	23,3%	22,5%	54,1%
Anti-tTG IgA pozitif	N	46	5	5	36
	%	9,5%	10,9%	10,9%	78,3%
Biyopsi yapılan	N	34	5	3	26
	%	7,0%	14,7%	8,8%	76,5%
Biyopsisi çölyak olarak değerlendirilen	N	23	3	1	19
	%	4,8%	13,0%	4,4%	82,6%

Tablo 9. Çalışmaya katılan olguların cinsiyetleri açısından anti-tTG IgA düzeyler ortalaması t-testi analizi sonuçları

Cinsiyet	N	X ort.	SS	t	sd	p
Kız	262	31,61	88,13	1,069	482	,286
Erkek	222	23,17	84,42			

t-testi analizi sonuçları, çalışmaya katılan olguların cinsiyetleri ile anti-tTG IgA düzeyleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını gösterdi [$t(482)=1,069$, $p=0,286$].

Tablo 10. Çalışmaya katılan olguların cinsiyetine göre anti-tTG IgA negatif/pozitifliğinin ki-kare testi analizi sonuçları

Cinsiyet	Anti-tTG IgA		Toplam
	0-20	>20	
Kız	N	231	262
	%	88,2%	100,0%
Erkek	N	207	222
	%	93,2%	100,0%
Toplam	N	438	484
	%	90,5%	100,0%

Ki-kare testi analizi sonuçlarına göre, çalışmaya katılan olguların cinsiyetleri açısından kızlarda erkeklere kıyasla sayısal olarak üstünlük olmasına rağmen anti-tTG IgA pozitif veya negatifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı [$X^2(1)=3,033$ $p=0,082$].

Tablo 11. Çalışmaya katılan olguların hastaya yakınlık derecesine göre, anti-tTG IgA düzeyi ortalama ve standart sapma değerleri

Yakınlık	N	X ort.	SS
Anne	113	15,62	55,55
Baba	109	14,98	56,26
Kardeş	262	38,28	104,68
Toplam	484	27,74	86,46

Tablo 12. Çalışmaya katılan olguların hastaya yakınlığına göre, anti-tTG IgA düzeyinin ANOVA ile karşılaştırılması

Varyansın Kaynağı	Kareler Toplamı	sd	Kareler Ortalaması	F	p	Post-hoc
Gruplar Arası	63453,001	2	31726,500	4,302	,014	Kardeş>Baba
Grup içi	3547528,237	481	7375,319			
Toplam	3610981,238	483				

Yakınlığa göre anti-tTG IgA düzeyi ortalamaları karşılaştırıldığında, kardeşlerde babalara kıyasla istatistiksel olarak anti-tTG IgA düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($F(2,483)=4,302, p=0,014$).

Tablo 13. Çalışmaya katılan olguların hastaya yakınlığına göre, anti-tTG IgA negatifliği / pozitifliğinin ki-kare testi analizi sonuçları

		Yakınlık				
			Anne	Baba	Kardeş	Toplam
tTG pozitif/negatif	0–20	N	108	104	226	438
		%	24,7%	23,7%	51,6%	100,0%
tTG	>20	N	5	5	36	46
		%	10,9%	10,9%	78,3%	100,0%
Toplam		N	113	109	262	484
		%	23,3%	22,5%	54,1%	100,0%

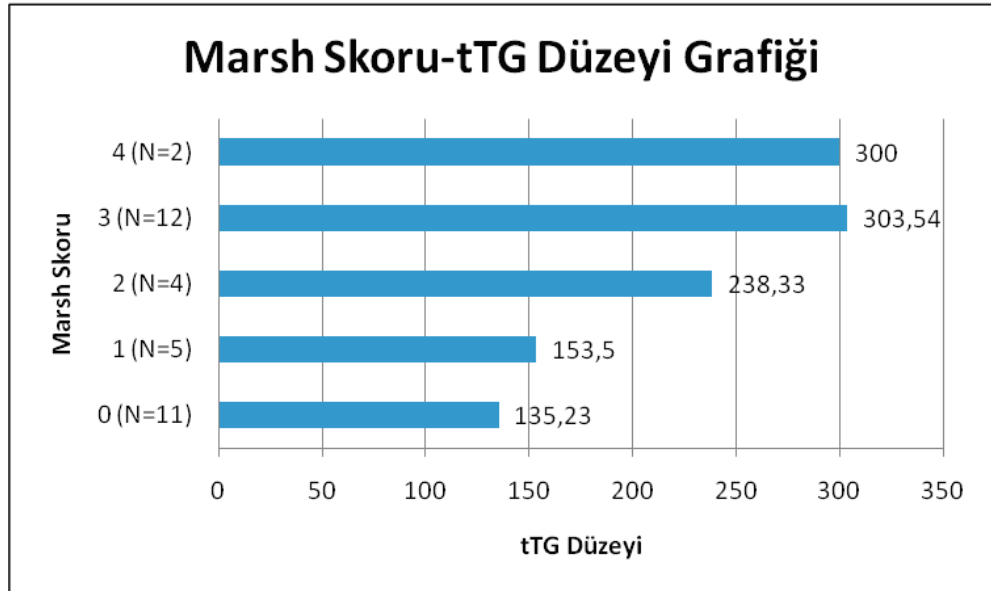
Anti-tTG IgA pozitifliğinin kardeşlerde görülme sıklığının anne ve babalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı [$X^2(2)=11,920 p=0,003$].

Tablo 14. Yaş, biyopsi, anti-tTG IgA düzeyi ve Marsh skoru korelasyon analiz sonuçları

	Yaş	Biyopsi	tTG Düzeyi	Marsh
Yaş	--			
Biyopsi	-,350*	--		
tTG Düzeyi	-,151	,336	--	
Marsh	-,301	--	,431*	--

* p< 0,05

Çalışmaya katılan olguların yaşı ile anti-tTG IgA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($r=-0,151$, $p=0,394$). Yaş küçüldükçe biyopsinin pozitif olma oranının arttığı görüldü ($r=-0,350$, $p=0,042$). Biyopsi ile anti-tTG IgA düzeyi arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı belirlendi ($r=0,336$, $p=0,052$). Marsh ile anti-tTG IgA düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişkinin olduğu belirlendi ($r=0,431$, $p=0,011$). Marsh ve Biyopsi arasındaki ilişki, her iki değişkenin sürekli değişken olmaması nedeniyle incelenemedi.



Şekil 5. Marsh skoru- anti-tTG IgA düzeyi grafiği

Çubukların yanında yazılan rakamlar anti-tTG IgA düzeyi ortalamalarıdır.

N=vaka sayısı

4. TARTIŞMA

Çölyak hastalığı, buğday, arpa ve çavdar içinde bulunan gluten alımıyla tetiklenen kazanılmış ve kalıcı bir enteropatidir. Hastalığın gelişiminde en önemli risk faktörleri HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 varlığı ve çölyak hastasının birinci derece yakını olmaktır (45, 64). Patolojik incelemede, lenfosit sayısında, epitel hücre çoğalmasında artış ve düzleşmiş ince bağırsak mukozası ile karakterizedir. Hastalık bağırsak emilim fonksiyonlarında bozukluğa yol açar (50). ESPGHAN tarafından 1990'da belirlenen tanı kriterleri, ince bağırsakta mukozal atrofi olması ve glutensiz diyetle klinik cevap vermesidir. Dolaşımında antikor varlığı ve glutensiz diyetle kaybolması tanıyı destekler (10). Önceki yıllarda sık görülmediği düşünülen ÇH'nin, serolojik testlerin kullanıma girmesi ve tarama çalışmalarıyla sıklığının bilinenden daha fazla olduğu anlaşılmıştır (11).

Çölyak hastalığı, genetik eğilim yarattığı iyi bilinen ve çölyak hastalarının birinci derece akrabalarında normal popülasyona göre sıklığı yüksek olan bir durumdur. Bir ailede iki veya daha fazla kardeş etkilenmişse risk daha da artmaktadır (65-67). ÇH'nin genel toplumda yaygınlığının %1 kadar yüksek olduğu (8), birinci derece akrabaların %10-15'inde çölyak hastalığı olduğu (22) ve her çölyak hastasının en az iki tane birinci derece akrabası olduğu düşünülecek olursa genel toplumun önemli bir kısmının etkilendiği sonucuna varılabilir. Bu nedenle çölyak hastalarının birinci derece akrabalarında yaygınlığı araştırmak ve algoritma oluşturabilmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Çölyak hastalarının birinci derece akrabaları, pozitif bulguların sıklığının genel toplum ve diğer risk gruplarından daha yüksek olmasından dolayı serolojik tarama için ideal hedef grubu oluşturmaktadır.

Çölyak hastalarının birinci derece akrabalarında daha önce yapılan, serolojik testleri baz alan tarama çalışmalarında hastalığın yaygınlığı ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bu farklılıklar kısmen çalışmalardaki metodolojik farklılıklar ve değerlendirilen toplulukların genetik temelindeki farklılıklarla açıklanabilir (66).

İspanya'da Farre ve ark.'nın (68) yaptığı bir çalışmada, 227 çölyak hastasının 675 birinci derece akrabasında EMA, AGA IgA, HLA-DQ2 haplotipi ve ÇH'nin klinik bulguları araştırılmış. EMA %5,8'inde, AGA IgA %1,9'unda pozitif saptanmış. %5,5 olarak değerlendirilen biyopsiyle kanıtlanmış ÇH oranı, kardeşlerde anne-babalara kıyasla daha yüksek bulunmuş (sırasıyla %12 ve %3). HLA-DQ2

haplotipi çölyak hastalarının %93'ünde, akrabaların %64'ünde, kontrol grubunun %18'inde tespit edilmiş. HLA-DQ2 haplotipinin toplumdaki ÇH'na genetik eğilimi olanları belirleyebileceği vurgulanmış. Akrabaların üçte birinde çölyak hastalığının diyare, anemi, besin intoleransı ve büyüme geriliği gibi klinik bulguları yokmuş. Bu nedenle birinci derece akrabalarda klinik yakınmaya bakılmaksızın tarama yapılması önerilmiştir.

Amerika'da yapılan bir çalışmada ise iki kardeş çölyak hastası olan ailelerde ÇH'nın yaygınlığı araştırılmış. Seroloji (EMA ve anti-tTG IgA) ve/veya biyopsi pozitifliği ÇH olarak değerlendirilmiş. Çalışmaya dahil edilen 163 birinci derece akrabada yaygınlık %17,2, kardeşlerde ise %21,3 ile riskin belirgin olarak arttığı saptanırken cinsiyet açısından herhangi bir fark saptanmamış (65). Bizim çalışmamızda da cinsiyette sayısal olarak kızların lehine üstünlük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Fasano ve ark.'nın (55) yaptığı çalışmada riskli grupta (biyopsiyle kanıtlanmış çölyak hastalarının birinci ve ikinci derecede akrabaları, çölyak hastalığı ile ilişkili semptomları olan çocuk ve yetişkinler) ve kontrol grubunda (kan donörleri, okul çocukları ve rutin kontrol amaçlı başvuran sağlıklı kişiler) ÇH yaygınlığı araştırılmış. İlk etapta EMA bakılmış, EMA pozitif çıkanlarda anti-tTG IgA ve HLA genotipi bakılmış. EMA pozitif çıkanların hepsinde anti-tTG IgA pozitif saptanmış ve HLA genotipi ÇH ile uyumlu bulunmuş. Seroloji ve HLA genotipleme ile kanıtlanmış ÇH yaygınlığı birinci derece akrabalarda %4,54, kontrol grubunda %0,75 olarak bulunmuştur.

İsveç ve Norveç'te en az iki kardeş çölyak hastası olan 107 ailenin dahil edildiği bir çalışmada toplam 281 kişide serum IgA ve EMA taraması yapılmış. Kardeşlerin %6,3'ünde, anne ve babaların %4,2'sinde EMA pozitif saptanmış. Serolojisi pozitif saptanan 14 kişiden 13'üne biyopsi yapılmış. ÇH riski kardeşler için %26,3, anne-babalar için %12,9 olarak bulunmuş. Çölyak tanısı alanlarda beklenmedik bir erkek hakimiyeti (E/K=10/3) saptanmıştır (69).

İngiltere'de Fraser ve ark.'nın (70) yaptığı çalışmada, çölyak hastalarının birinci, ikinci ve üçüncü derece akrabası olan ve bazıları da akrabası olmayan toplam 914 bireyde anti-tTG IgA bakılmış, 60 bireyde sonuç pozitif bulunmuş. Bunlara EMA IgA bakılmış, 36'sının sonucu pozitif gelmiş, kalan 24'ünün sonucu yanlış

pozitif kabul edilmiş. 194 hastanın anti-tTG IgA negatif, anti-tTG IgG pozitif saptanmış. Bunlara EMA IgG1 bakılmış, üçünde pozitif saptanmış. Ailede bir çölyak hastası olanların 201 birinci derece akrabalarından 11'inde (%5,47), ailede birden fazla çölyak hastası olanların 389 birinci derece akrabalarından 22'sinde (%5,41) EMA pozitif saptanmış. EMA pozitif saptanan 39 bireyden 35'ine biyopsi yapılmış, 32'si ÇH ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Fraser ve ark. (70) %1 oranında IgA eksikliği bildirmişlerdir. Bonamico ve ark. (71) ise 42 birinci derece akrabanın ikisinde IgA eksikliği ve ÇH saptamışlardır. Srivastava ve ark. (72) ise 91 birinci derece akrabanın ikisinde IgA eksikliği saptamışlar, IgA eksikliği olan iki bireyin biyopsi incelemesi normal olarak değerlendirilmiş. Bizim çalışmamızda ise olguların hiçbirinde IgA eksikliği saptanmadı.

İtalya'da yapılan bir çalışmada, 208 çölyak hastasının 441 birinci derece akrabası çalışmaya dahil edilmiş. EMA ve anti-tTG IgA bakılmış. 46 bireyde anti-tTG IgA, 38 bireyde EMA pozitif saptanmış. 40 bireye biyopsiyle kanıtlanmış ÇH tanısı konulmuş. ÇH yaygınlığı %9,5 olarak saptanmıştır (71).

Hindistan'da yapılan bir çalışmada, 53 çölyak hastasının 169 birinci derece akrabası anti-tTG IgA ile taranmış. Anti-tTG IgA pozitif çıkan bireylere biyopsi yapılmış. ÇH yaygınlığı %8,2 olarak saptanmış. ÇH yaygınlığı kardeşlerde (%15,6) anne-babalara (%3,5) ve çocuklara (%3) kıyasla daha yüksek bulunmuştur (73).

Rodrigo ve ark. (74) adenokarsinoma komplikasyonu gelişmesi sonucu ölen bir çölyak hastasının birinci ve ikinci derece akrabası olan 19 kişide tarama yapıldığını, yedi kardeşinden dördüne (%57) ve üç çocuğundan birine (%33,3) çölyak tanısı konulduğunu bildirmiştir.

Biagi ve ark. (75) ise yaptıkları çalışmada ÇH yaygınlığını %17,7 olarak bildirmişlerdir.

Amerika'da yapılan başka bir çalışmada ise, ÇH'nın yaygınlığı %11 olarak değerlendirilirken, riskin en fazla kardeşlerde arttığı, taramada tanı konulan yeni olgularda erkek hakimiyeti olduğu ve çoğu vakada sessiz hastalığa rağmen ciddi histolojik hasar olduğu bildirilmiş. Birinci derece akrabalarda HLA-DQ2 haplotipi taşıyanların ve çölyaklı kardeşi olanların en fazla riske sahip olduğu saptanmıştır (64).

Brezilya’da yapılan bir çalışmada, 72 çölyak hastasının 188 birinci derece akrabasında ilk etapta EMA bakılmış, dokuz bireyde pozitif saptanmış. EMA pozitif çıkanlarda anti-tTG IgA bakılmış, dokuz bireyde de anti-tTG IgA pozitif (%4,8) saptanmış. Anti-tTG IgA pozitif çıkanlara biyopsi yapılmış. Çölyak hastalarının altısı kardeş, üçü anne olmak üzere toplam dokuz akrabası ÇH tanısı almış. ÇH yaygınlığı %4,8 olarak bildirilmiştir (66).

Bizim çalışmamızda da anti-tTG pozitifliği 484 bireyden 46’sında (%9,5) saptandı. Üç anne, bir baba ve 19 kardeş olmak üzere toplam 23 akraba biyopsiyle kanıtlanmış ÇH tanısı aldı. Birinci derece akrabalarda biyopsiyle kanıtlanmış ÇH yaygınlığı %4,8 olarak bulundu. Çalışmamızdaki birinci derece akrabalarındaki yaygınlık, Türkiye’de sağlıklı çocuklarda yapılan çalışmalarda yaygınlık ile kıyaslandığında Ertekin ve ark.’nın (26) bildirdiğinden 7,5 kat, Dalgıç ve ark.’nın (27) bildirdiğinden 9,5 kat daha yüksek olduğu görülmekte ve bu grubun normal topluma göre yüksek riske sahip olduğunu desteklemektedir. Birinci derece akrabalarda biyopsiyle kanıtlanmış ÇH yaygınlığı, yapılan çalışmalarda %2,8 ila %12 arasında değişmektedir (55, 64, 66-68, 71, 76). Çalışmamızda yaygınlık oranımız (%4,8) literatürle uyumlu bulunmuştur. Birinci derece akrabalarda serolojile kanıtlanmış ÇH yaygınlığı %5,8 ila %14 arasında değişmektedir (64, 67, 68, 71), aynı şekilde %9,5 oranımız literatürle uyumludur. Bazı çalışmalarda kardeşlerin anne-babalar ile eşit oranda etkilendiği bildirilmiştir (66, 70, 72). Bizim çalışmamızda ise Book ve ark.’nın (65) ve Farre ve ark.’nın (68) bildirdiğiyle uyumlu olarak anne-babalara (%1,8) kıyasla kardeşlerin (%7,2) daha yüksek oranda etkilendiği görüldü.

Hindistan’da yapılan başka bir çalışmada ise, 30 çölyak hastasının 91 birinci derece akrabasında serum IgA, anti-tTG IgA ve HLA genotipi bakılmış. Dokuz bireyde anti-tTG IgA pozitif saptanmış, iki bireyde IgA eksikliği tespit edilmiş. Yedisine biyopsi yapılabilmış, üçünün biyopsi sonucu ÇH olarak değerlendirilmiş. Anti-tTG IgA ve HLA genotipi ile kanıtlanmış ÇH yaygınlığı %9,8, biyopsiyle kanıtlanmış ÇH yaygınlığı %4,4 olarak bulunmuş. ÇH tanısı alan dört olgunun histolojik incelemesi Marsh IIIa olarak değerlendirilmiştir (72). Bizim çalışmamızda ise ÇH tanısı alan olgularımızın beşi Marsh I, dördü Marsh II, 12’si Marsh III ve ikisi Marsh IV olarak değerlendirildi.

Önemli olan başka bir nokta ise çölyak hastasının akrabasında negatif bir sonuç elde edilmesi, gelecekte ÇH ortaya çıkma olasılığını dışlamayacağını vurgulanmasıdır. İlk etapta seronegatif olan birinci derece akrabalarda 7-12 yıllık bir izlem sonrası %2-5 oranında hastalık gelişebileceği bildirilmiştir. Klinik bulgular belirgin olmayabileceğinden izlem dikkat ve tecrübe gerektirir. Bir kez seroloji bakıldıktan ve negatif saptandıktan 5-10 yıl sonra serolojinin tekrar edilmesi önerilmektedir (77). Hogberg ve ark. (78) 20 yıllık bir izlem sonunda daha önce taranan ve negatif sonuç elde edilen 120 akrabanın ikisinde ÇH tanısı konulduğunu bildirmişlerdir. HLA genotipleme daha zor ve pahalı bir teknik olmasına rağmen, çölyak hastalarının birinci derece akrabalarının hatırı sayılır bir kısmının dışlanması ve tekrar tekrar taranmamasını sağlayacağından ilk etapta bakılması önerilmektedir (68, 71). Gelecekte ÇH ortaya çıkma riskini ortaya çıkarmanın tek yolu, HLA genotipini belirleyerek çölyak hastalarının ortalama %95'inde bulunan DQA1*0501 veya DQB1*0201 alellerini ve kalan %5'inde bulunan DRB1*04 (DQ8 heterodimer ile ilişkili) alelini taşıyıp taşımadıklarına bakmaktır (66).

Çalışmamızda literatüre uygun olarak anti-tTG IgA pozitifliği saptanan bireylerde cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmazken, kardeşlerde görülme sıklığının anne ve babalara göre daha fazla olduğu saptandı. Olguların yaşı ile anti-tTG IgA pozitifliği arasında bir ilişki saptanmazken, olguların yaşı küçüldükçe biyopsinin ÇH ile uyumlu olma oranının arttığı görüldü. Çalışmaya katılan olguların %4,8'i ÇH tanısı aldı. Çalışmamız çölyak hastalarının birinci derece akrabalarında erken tanı konulması ve tedavi edilmemiş hastalığın komplikasyonlarının önlenmesi için kapsamlı bir tarama politikası geliştirilmesinin zorunlu olduğunu desteklemektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Ciclitira PJ, King AL, Fraser JS. AGA technical review on Celiac Sprue. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2001; 120: 1526-1540.
2. Garcia-Careaga M. Gluten-Sensitive Enteropathy (Celiac Disease, Celiac Sprue). Behrman R (editor). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed: Saunders, 2004: 1264-1266.
3. Trier JS. Diagnosis of celiac sprue. *Gastroenterology* 1998; 115: 211-216.
4. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636-651.
5. Talley NJ, Valdovinos M, Petterson TM, Carpenter HA, Melton LJ, 3rd. Epidemiology of celiac sprue: a community-based study. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 843-846.
6. Not T, Horvath K, Hill ID, Partanen J, Hammed A, Magazzu G, et al. Celiac disease risk in the USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 494-498.
7. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 2005; 128: 68-73.
8. Hill ID. Celiac disease--a never-ending story? *J Pediatr* 2003; 143: 289-291.
9. Book LS. Diagnosing celiac disease in 2002: who, why, and how? *Pediatrics* 2002; 109: 952-954.
10. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909-911.
11. Freeman HJ. Risk factors in familial forms of celiac disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1828-1831.

12. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119: 234-242.
13. Haas S. Celiac disease, its specific treatment and cure without nutritional relapse. *JAMA* 1932: 448-452.
14. Dicke WK, Weijers HA, Van De Kamer JH. Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr* 1953; 42: 34-42.
15. Paulley JW. Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymph-node biopsies. *Br Med J* 1954; 2: 1318-1321.
16. Rubin CE, Brandborg LL, Phelps PC, Taylor HC, Jr. Studies of celiac disease. I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. *Gastroenterology* 1960; 38: 28-49.
17. Macdonald WC, Dobbins WO 3rd, Rubin CE. Studies of the familial nature of celiac sprue using biopsy of the small intestine. *N Engl J Med* 1965; 272: 448-456.
18. Falchuk ZM, Rogentine GN, Strober W. Predominance of histocompatibility antigen HL-A8 in patients with gluten-sensitive enteropathy. *J Clin Invest* 1972; 51: 1602-1605.
19. Stokes PL, Asquith P, Holmes GK, Mackintosh P, Cooke WT. Histocompatibility antigens associated with adult coeliac disease. *Lancet* 1972; 2: 162-164.
20. Ferguson A, MacDonald TT, McClure JP, Holden RJ. Cell-mediated immunity to gliadin within the small-intestinal mucosa in coeliac disease. *Lancet* 1975; 1: 895-897.

21. Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med* 1989; 169: 345-350.
22. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992; 102: 330-354.
23. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797-801.
24. van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut* 2006; 55: 1037-1046.
25. Madani S, Kamat D. Clinical guidelines for celiac disease in children: what does it mean to the pediatrician/family practitioner? *Clin Pediatr (Phila)* 2006; 45: 213-219.
26. Ertekin V, Selimoglu MA, Kardas F, Aktas E. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 689-691.
27. Dalgic B. Prevalance of celiac disease in Turkish school children. 43rd annual meeting of The European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. İstanbul: Abstract booklet; 2010: 152.
28. Bao F, Yu L, Babu S, Wang T, Hoffenberg EJ, Rewers M, et al. One third of HLA DQ2 homozygous patients with type 1 diabetes express celiac disease-associated transglutaminase autoantibodies. *J Autoimmun* 1999; 13: 143-148.
29. Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, De Silvestri A, Asti M, Badulli C, et al. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. *J Pediatr* 2001; 139: 738-740.

30. Hansson T, Dahlbom I, Rogberg S, Nyberg BI, Dahlstrom J, Anneren G, et al. Antitissue transglutaminase and antithyroid autoantibodies in children with Down syndrome and celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40; 25-27.
31. Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Danesi HM, Culasso F, Mazzanti L, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5495-5498.
32. Barker JM, Liu E. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. *Adv Pediatr* 2008; 55: 349-365.
33. Jabri B, Kasarda DD, Green PH. Innate and adaptive immunity: the yin and yang of celiac disease. *Immunol Rev* 2005; 206: 219-231.
34. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, 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: 1-19.
35. Lahdeaho ML, Parkkonen P, Reunala T, Maki M, Lehtinen M. Antibodies to E1b protein-derived peptides of enteric adenovirus type 40 are associated with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 69: 300-305.
36. Scott H, Ek J, Baklien K, Brandtzaeg P. Immunoglobulin-producing cells in jejunal mucosa of children with coeliac disease on a gluten-free diet and after gluten challenge. *Scand J Gastroenterol* 1980; 15: 81-88.
37. Husby S, Foged N, Oxelius VA, Svehag SE. Serum IgG subclass antibodies to gliadin and other dietary antigens in children with coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 1986; 64: 526-535.

38. Russell GJ, Nagler-Anderson C, Anderson P, Bhan AK. Cytotoxic potential of intraepithelial lymphocytes (IELs). Presence of TIA-1, the cytolytic granule-associated protein, in human IELs in normal and diseased intestine. *Am J Pathol* 1993; 143: 350-354.
39. Halstensen TS, Scott H, Brandtzaeg P. Human CD8⁺ intraepithelial T lymphocytes are mainly CD45RA-RB⁺ and show increased co-expression of CD45R0 in celiac disease. *Eur J Immunol* 1990; 20: 1825-1830.
40. Nistico L, Fagnani C, Coto I, Percopo S, Cotichini R, Limongelli MG, et al. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut* 2006; 55: 803-808.
41. Bourgey M, Calcagno G, Tinto N, Gennarelli D, Margaritte-Jeannin P, Greco L, et al. HLA related genetic risk for coeliac disease. *Gut* 2007; 56: 1054-1059.
42. Heap GA, van Heel DA. Genetics and pathogenesis of coeliac disease. *Semin Immunol* 2009; 21: 346-354.
43. Keuning JJ, Pena AS, van Leeuwen A, van Hooff JP, van Rood JJ. HLA-DW3 associated with coeliac disease. *Lancet* 1976; 1: 506-508.
44. Dubois PC, van Heel DA. Translational mini-review series on the immunogenetics of gut disease: immunogenetics of coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 2008; 153: 162-173.
45. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 2003; 64: 469-477.
46. van Belzen MJ, Koeleman BP, Crusius JB, Meijer JW, Bardoel AF, Pearson PL, et al. Defining the contribution of the HLA region to cis DQ2-positive coeliac disease patients. *Genes Immun* 2004; 5: 215-220.

47. Louka AS, Nilsson S, Olsson M, Talseth B, Lie BA, Ek J, et al. HLA in coeliac disease families: a novel test of risk modification by the 'other' haplotype when at least one DQA1*05-DQB1*02 haplotype is carried. *Tissue Antigens* 2002; 60: 147-154.
48. Karinen H, Karkkainen P, Pihlajamaki J, Janatuinen E, Heikkinen M, Julkunen R, et al. Gene dose effect of the DQB1*0201 allele contributes to severity of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 191-199.
49. Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002; 297: 2275-2279.
50. Ciclitira PJ, Johnson MW, Dewar DH, Ellis HJ. The pathogenesis of coeliac disease. *Mol Aspects Med* 2005; 26: 421-458.
51. Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9: 273-293.
52. Dickson BC, Streutker CJ, Chetty R. Coeliac disease: an update for pathologists. *J Clin Pathol* 2006; 59: 1008-1016.
53. Fasano A, Catassi C. Coeliac disease in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 467-478.
54. van Rijn JC, Grote FK, Oostdijk W, Wit JM. Short stature and the probability of coeliac disease, in the absence of gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child* 2004; 89: 882-883.
55. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 286-292.
56. Bucci P, Carile F, Sangianantoni A, D'Angio F, Santarelli A, Lo Muzio L. Oral aphthous ulcers and dental enamel defects in children with coeliac disease. *Acta Paediatr* 2006; 95: 203-207.

57. Farre C, Esteve M, Curcoy A, Cabre E, Arranz E, Amat LL, et al. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 3176-3181.
58. Neuhausen SL, Steele L, Ryan S, Mousavi M, Pinto M, Osann KE, et al. Co-occurrence of celiac disease and other autoimmune diseases in celiacs and their first-degree relatives. *J Autoimmun* 2008; 31: 160-165.
59. Zelnik N, Pacht A, Obeid R, Lerner A. Range of neurologic disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics* 2004; 113: 1672-1676.
60. Özgenç F. Tanıda organ spesifik antikorların yeri. Selimoglu MA (editor). *Çölyak Hastalığı*. Logos yayıncılık, 2008: 132-137.
61. Arıkan Ç. Çölyak hastalığında son gelişmeler ve gelecekte beklenenler. Selimoglu MA (editor). *Çölyak Hastalığı*. Logos yayıncılık, 2008: 200-208.
62. Gray AM, Papanicolaou IN. Impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of coeliac disease: results from a UK population survey. *BMC Health Serv Res* 2010; 10: 105.
63. Kasırğa E. Çölyak hastalığının üreme sağlığı üzerine etkileri. Selimoglu MA (editor). *Çölyak Hastalığı*. Logos yayıncılık, 2008: 127-131.
64. Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Lahr BD, Zinsmeister AR, El-Youssef M, Moore SB, et al. Predictors of family risk for celiac disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 983-987.
65. Book L, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence of celiac disease among relatives of sib pairs with celiac disease in U.S. families. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 377-381.
66. Almeida PL, Gandolfi L, Modelli IC, Martins Rde C, Almeida RC, Pratesi R. Prevalence of celiac disease among first degree relatives of Brazilian celiac patients. *Arq Gastroenterol* 2008; 45: 69-72.

67. Esteve M, Rosinach M, Fernandez-Banares F, Farre C, Salas A, Alsina M, et al. Spectrum of gluten-sensitive enteropathy in first-degree relatives of patients with coeliac disease: clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut* 2006; 55: 1739-1745.
68. Farre C, Humbert P, Vilar P, Varea V, Aldeguer X, Carnicer J, et al. Serological markers and HLA-DQ2 haplotype among first-degree relatives of celiac patients. Catalanian Coeliac Disease Study Group. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 2344-2349.
69. Gudjonsdottir AH, Nilsson S, Ek J, Kristiansson B, Ascher H. The risk of celiac disease in 107 families with at least two affected siblings. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 338-342.
70. Fraser JS, King AL, Ellis HJ, Moodie SJ, Bjarnason I, Swift J, et al. An algorithm for family screening for coeliac disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7805-7809.
71. Bonamico M, Ferri M, Mariani P, Nenna R, Thanasi E, Luparia RP, et al. Serologic and genetic markers of celiac disease: a sequential study in the screening of first degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 150-154.
72. Srivastava A, Yachha SK, Mathias A, Parveen F, Poddar U, Agrawal S. Prevalence, human leukocyte antigen typing and strategy for screening among Asian first-degree relatives of children with celiac disease. *J Gastroenterol Hepatol*; 25: 319-324.
73. Grover R, Puri AS, Aggarwal N, Sakhuja P. Familial prevalence among first-degree relatives of celiac disease in North India. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 903-907.

74. Rodrigo L, Fuentes D, Riestra S, Nino P, Alvarez N, Lopez-Vazquez A, et al. Increased prevalence of celiac disease in first and second-grade relatives. A report of a family with 19 studied members. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 149-155.
75. Biagi F, Campanella J, Bianchi PI, Zanellati G, Capriglione I, Klersy C, et al. The incidence of coeliac disease in adult first degree relatives. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 97-100.
76. Dolinsek J, Urlep D, Karell K, Partanen J, Micetic-Turk D. The prevalence of celiac disease among family members of celiac disease patients. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116: 8-12.
77. Collin P, Kaukinen K. Serologic screening for coeliac disease in risk groups: is once in the lifetime enough? *Dig Liver Dis* 2008; 40: 101-103.
78. Hogberg L, Falth-Magnusson K, Grodzinsky E, Stenhammar L. Familial prevalence of coeliac disease: a twenty-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 61-65.

7. ÖZGEÇMİŞ

Adıyaman'da 1979 yılında doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Adıyaman'da tamamladım. 1998-2004 yılları arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitim gördüm. 2005 yılında Fırat Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bilim dalında araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Halen bu görevi sürdürmekteyim.