

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN HASTALARDA
ÇÖLYAK HASTALIĞI SIKLIĞI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Derya Uçardağ CENGİZ

Tez Sorumlusu: Doç Dr Sefa GÜLİTER

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kütüphanesi
Demirbaş/Kayıt no: 761
Tasnif no: T1172/H1C61

KIRIKKALE

2007

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İç Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 19/12-2007



Doç. Dr. Sefa Güliter
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD
Gastroenteroloji BD
Jüri Başkanı



Yrd. Doç. Dr. Özcan Çeneli
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD
Üye



Yrd. Doç. Dr. Oktay Bağdatoğlu
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD
Üye

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanması, yapılması ve yazı haline getirilmesinde desteğini, ilgisini ve yardımlarını esirgemeyen aynı zamanda uzmanlık eğitimime sonsuz katkıları olan sayın hocalarım başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Sefa Güliter'e, Doç. Dr. Murat Yılmaz'a, Yrd. Doç. Dr. Fahri Yakaryılmaz'a, Yrd. Doç. Dr.Özcan Çeneli'ye, Yrd. Doç. Dr. Oktay Bağdatoğlu'na teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyen ve varlığıyla bana daima güç veren sevgili eşim Atilla Cengiz'e sonsuz teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde katkıları tartışılmaz olan aileme teşekkür ederim.

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim sırasında yanımda olan tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Derya Uçardağ CENGİZ

KIRIKKALE 2007

ÖZET

En sık görülen anemi türü olan demir eksikliği anemisinin (DEA) nedenleri arasında artmış demir kaybı, azalmış demir alımı veya emilimi ve artmış demir ihtiyacı yer alır. Malabsorbsiyon nedenlerinden biri olan Çölyak Hastalığı' nın tek veya ilk bulgusu DEA olabilir. Bu çalışmada, yeni tanı konan DEA' li hastalarda ÇH sıklığını araştırdık. Çalışmaya ilk kez DEA tanısı alan 229 hasta (207 kadın, 22 erkek, ortalama yaş 39.12 ± 12.48 yıl) ve kontrol grubu olarak 119 kan donörü (109 kadın, 10 erkek, ortalama yaş 41.47 ± 10.07 yıl) alındı. Hasta ve kontrol bireylerin tümüne ELISA yöntemi ile doku transglutaminaz antikorları (tTG) IgA ve IgG bakıldı. En az bir antikor pozitifliğinde duodenum ikinci kesiminden endoskopik biyopsi alınarak histolojik inceleme yapıldı.

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet bakımından fark yoktu (sırasıyla $p=0.08$ ve $p=0.84$) . DEA grubunda hepsi kadın 7 hastada (%3.05) tTG IgA antikoru pozitif olarak bulundu. Bunların üçünde sadece IgA antikoru pozitifken dördünde hem IgA hem de IgG antikoru pozitif. DEA grubunda hepsi kadın 6 hastada (%2.62) tTG IgG antikoru pozitif olarak bulundu. Bunların ikisinde sadece IgG antikoru, dördünde ise hem IgG hem de IgA antikoru pozitif. Anti tTG IgA pozitif 7 hastanın tümünde histoloji ÇH ile uyumlu bulunurken sadece tTG IgG antikoru pozitif olan 2 hastada duodenal biyopsi normal olarak bulundu. Kontrol grubunda ise 1 kadın bireyde (%0.84) hem tTG IgA hem de tTG IgG antikoru pozitif olarak bulundu ve duodenum biyopsisi ÇH ile uyumluydu. DEA grubu ile kontrol grubu arasında tTG IgA antikoru sıklığı (%3.05 vs %0.84, $p=0.27$) ve tTG IgG sıklığı (%2.62 vs %0.84, $p=0.43$) bakımından anlamlı fark yoktu. ÇH sıklığı bakımından da DEA ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamadı (%3.05 vs %0.84, $p=0.27$).

Sonuç olarak, demir eksikliği anemisi tanısı konulan hastalarda, özellikle aneminin nedenini açıklayacak belirgin bir sebep yoksa Çölyak Hastalığından şüphelenmelidir. Bu olgularda tTG antikorları gibi duyarlılığı yüksek ve uygulanması kolay serolojik testler ile tarama yapılmalı ve/veya endoskopik inceleme sırasında duodenum normal olsa bile ikinci kesiminden biyopsi alınmalıdır.

SUMMARY

Iron deficiency anemia (IDA), which is the most common form of anemia, is resulted from the increased loss, decreased intake or absorption, or increased consumption of iron. IDA may be the only or the presenting finding of Celiac Disease (CD) which is one of the causes of malabsorption. In this study, we investigated the prevalence of CD among the patients with newly diagnosed IDA. A total of 229 patients (207 women, 22 men, mean age 39.12 ± 12.48 year) with newly diagnosed IDA and 119 blood donors (109 women, 10 men, mean age 41.47 ± 10.07 years) as control group were included in the study. Tissue transglutaminase (tTG) IgA and IgG antibodies were examined by an ELISA method in all individuals included in the study. Endoscopic biopsies from the second part of the duodenum were obtained for histological examination in case of at least one antibody positivity.

There was no difference between two groups in age and sex ($p=0.08$ and $p=0.84$, respectively). tTG IgA antibody was positive in 7 (3.05%) patients, all women, with IDA. Three of these patients were positive for only tTG IgA antibody, and 4 for both tTG IgA and tTG IgG antibodies. tTG IgG antibody was positive in 6 (2.62%) patients, all women, with IDA. Two of these patients were positive for only tTG IgG antibody, and 4 for both tTG IgG and tTG IgA antibodies. Histological examinations of duodenal biopsies from all of the 7 patients with tTG IgA antibody were agree with CD, but normal in 2 patients with only tTG IgG antibody. In control group, only one (0.84%) woman had both tTG IgA and tTG IgG antibodies and her duodenal biopsy proved the diagnosis of CD. There were no significant difference between patient and control groups in the prevalences of tTG IgA (3.05% vs 0.84%, $p=0.27$) and tTG IgG antibodies (2.62% vs. 0.84%, $p=0.43$). There was also no significant difference between two groups in CD prevalence (3.05% vs. 0.84%, $p=0.27$).

In conclusion, Celiac disease must be suspected in patients diagnosed to have IDA, especially in those with no obvious cause for iron deficiency. These cases should be screened for tTG antibodies with available serological methods which are highly sensitive and easily practicable, and/or biopsy specimens from the second part of the duodenum should be obtained even the appearance of duodenum seems to be normal on endoscopic examination.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Onay Sayfası	III
Teşekkür	IV
Özet	V
Abstract	VI
İçindekiler	VII
Simgeler ve Kısaltmalar	VIII
Şekil ve resimler	IX
Tablolar	X
1.Giriş	1
2.Genel bilgiler	2
2.1 Demir eksikliği anemisine yaklaşım	2
2.2 Çölyak Hastalığı	7
2.2.1 Epidemiyoloji	9
2.2.2 Patoloji	11
2.2.3 Patogenez	16
2.2.4 Tanı	22
2.2.5 Klinik presentasyonlar	31
2.2.6 Klinik bulgular	32
2.2.7 Ekstra intestinal klinik bulgular	34
2.2.8 Tedavi	39
2.2.9 Komplikasyonlar	42
3.Hastalar ve Metod	43
3.1 Çalışmaya alınma kriterleri	43
3.2 Çalışma dışı bırakılma kriterleri	43
3.3 Öykü ve fizik muayene	43
3.4 Doku transglutaminaz antikorları	44
3.5 Üst GİS endoskopisi ve duodenal biyopsi	44
3.6 İstatiksel yöntemler	44
4.Bulgular	45
4.1 Olguların özellikleri	45
4.2 Doku transglutaminaz antikorları	45
4.3 Histopatolojik bulguların analizi	46
4.4 Laboratuar bulgularının analizi	47
5.Tartışma	48
6.Sonuç	51
7.Kaynaklar	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

DEA	Demir eksikliği anemisi
ÇH	Çölyak hastalığı
GSE	Gluten sensitif enteropati
AGA	Anti gliadin antikor
EMA	Anti endomisyum antikor
İEL	İntra epitelyal lenfosit
tTG	Doku transglutaminaz
LMW	Low molecular weight
HMW	High molecular weight
HLA	Human leukocyte antigen
PCR	Polymerase chain reaction
TNF	Tümör nekrozis faktör
RA	Romotoid artrit
ESPGAN	European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition
PEM	Protein enerji malnütrisyonu
ALP	Alkalen fosfataz
AST	Aspartat aminotransferaz
DM	Diabetes mellitus
GİS	Gastrointestinal sistem
NASPGHAN	North American Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition
GGT	Gama glutamil transferaz
PTH	Parathormon
ANA	Anti nükleer antikor
anti-TPO	Tiroid peroksidaz antikor
ATA	Antitiroglobulin antikor
KMD	Kemik mineral dansitometri
BMI	Vücut kitle indeksi
SD	Standart sapma
SDBK	Serbest demir bağlama kapasitesi
GGK	Gaitada gizli kan

TABLÖLAR

Tablo 1	Demir eksikliği anemisi nedenleri	3
Tablo 2	Demir eksikliği anemisi ile presente olan gastrointestinal hastalıklar	4
Tablo 3	Demir eksikliği anemisi tanısı için yönlendirici bulgular	5
Tablo 4	Çölyak hastalığının histolojik karakteristik özellikleri	12
Tablo 5	Modifiye Marsh klasifikasyonu	13
Tablo 6	Modifiye Marsh klasifikasyonunda tiplerin karakteristik özellikleri	13
Tablo 7	Çölyak hastalığına benzeyen enteropatiler	22
Tablo 8	Çölyak hastalığı tanısı için kullanılan serolojik testlerin sensitivite ve spesifiteleri	24
Tablo 9	Malabsorbsiyon Yapan Durumlar	29
Tablo 10	Çölyak hastalığının gastrointestinal manifestasyonları	33
Tablo 11	GSE ‘ de Klinik Bulgular.	35
Tablo 12	Çölyak sprue ile ilişkili durumlar ve komplikasyonların sıklığı	42
Tablo 13	DEA grubu yaş, BMI, SD, vb (min, max, ortalama, SD) değerleri	45
Tablo 14	Kontrol grubu yaş ve BMİ (min, max, orta, SD) değerleri	45
Tablo 15	ÇH olan 7 DEA hastasının klinik, histolojik ve tTG antikor sonuçları	46

1.GİRİŞ

Klinik ve pratik hematolojide aneminin en sık nedeni demir eksikliğidir. Demir eksikliği anemisinin (DEA) temelinde; artmış demir kaybı, azalmış demir alımı ve artmış demir ihtiyacı rol oynar. Erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda, DEA gastrointestinal kan kaybı ile ilişkili olarak düşünülmesine rağmen, yapılan çalışmalarda bu hastaların endoskopik ve kolonoskopik incelemelerde ancak yarısında kan kaybını açıklayabilecek aşikar sebep bulunmuştur. DEA ile presente olan gastrointestinal hastalıklara baktığımızda temelde sorumlu olan iki faktör gastrointestinal kanama ve malabsorbsiyondur. Çölyak hastalığı (ÇH) malabsorbsiyon nedenlerinden biridir (1-3).

Çölyak Hastalığı (ÇH) buğday, arpa, yulaf ve çavdar gibi tahıllarda bulunan glutene intolerans sonucu gelişen, ince barsaklarda inflamasyon ve villus atrofisi şeklinde karakteristik histopatolojik bulgular ile seyreden, glutensiz diyet ile düzelen, kalıtsal bir hastalıktır (4, 5). ÇH herhangi bir yaşta tanı alabilir (4, 6). Kronik diyare, distansiyon ve gelişme geriliği şeklindeki klasik seyirli vakalar buzdağının görünen kesimini oluşturmakta (tüm ÇH vakalarının ancak 1/5-1/10 unu oluşturur) ve genellikle yaşamın ilk iki yılı içinde tanı almaktadır. ÇH olgularının çoğu ise asemptomatik veya minör semptomlar ile seyretmekte ve çoğu kez tanı alamamaktadır. Bu nedenle toplumda gerçek prevalansı tam bilinmemektedir (4, 6, 7). ÇH' nın batı Avrupa popülasyonundaki prevalansı 1/200, İngiltere' de ise 1/1200 olarak tespit edilmiştir (5, 8). Türkiye de sağlıklı kan donörlerinde yapılan bir taramada prevalans %1,3 olarak bulunmuştur (9). Atipik hastalar spesifitesi ve sensitivitesi oldukça yüksek serolojik testlerin kullanılması ile tanınabilmektedir. Doku transglutaminaz antikorları (tTG) %95 in üzerinde sensitivite ve spesifiteye; antiendomisyal antikorlar %100 sensitivite ve spesifiteye sahip olan ve en sık kullanılan serolojik tarama testleridir (7, 10). Doku transglutaminaz antikorlarının antiendomisyal antikorlara göre sensitivitesinin biraz daha fazla olduğunu iddia eden yayınlar da vardır (11). ÇH nın kesin tanısı ise jejenum veya duodenum mukoza biyopsisi ile konulur (4, 10).

Demir eksikliği anemisi (DEA) ÇH' nın tek veya ilk bulgusu olabilir (4). Demir eksikliği anemili hastalarda ÇH sıklığı yaklaşık % 5 olarak bildirilmiştir (8, 12). Ülkemizde DEA' li 39 hastada yapılan bir çalışmada ÇH sıklığı %10,2 olarak bildirilmiştir ancak bu konuda yapılmış, geniş çapta bir çalışma bulunmamaktadır (3). Bu çalışmada DEA anemisi olan hastalarda ÇH sıklığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNE YAKLAŞIM

Demir eksikliği anemisi tüm dünyada en sık görülen anemi türü olup, genel hekimlerin karşılaştığı en sık sorunlardan biridir (2). Prevalansı erişkin erkeklerde ve post menopozal kadınlarda %2-5, reproduktif çağıdaki kadınlarda ise %9-12 arasındadır (13). Erkekler ve postmenopozal kadınlar günde ortalama 1 mg demir kaybederken bir menstrual siklus boyunca fazladan 10 mg daha demir kaybı olur (2).

Demir fizyolojik gereksinimlere sunulmak üzere her gün belli bir miktarda (1 mg/gün) alınması zorunlu bir mineraldir. Günlük demir gereksinimi normal bir erkekte 1 mg, menstruasyon çağındaki bir kadında 1.5 mg kadardır. İnsan vücudunda toplam demir 40–50 mg/kg civarındadır (14).

Demir eksikliği anemisi etiyolojisinde iki temel faktör rol oynar: artmış demir kaybı ve azalmış demir alımı veya emilim bozukluğudur (Tablo 1). Artmış demir kaybına sebep olan faktörler başta gastrointestinal sistemden olan gizli veya aşikar kanamalara ek olarak, vajinal kanamalar, pulmoner kanamalar, intravasküler hemoliz, hemodiyaliz gibi birçok nedene bağlı kan kaybıdır (15). Erkeklerde ve kadınlarda demir eksikliği anemisinin en sık nedeni kan kaybıdır (1). Gebelik, emzirme ve büyüme dönemi vücutta demir gereksiniminin arttığı durumlardır (Tablo 2).

Vejetaryen diyet, biyolojik yararlanışı düşük diyet, erken bebeklik dönemi, pika demirin vücuda yetersiz alınmasına sebep olur (12, 15).

Tablo 1: Demir eksikliği anemisi nedenleri

1- Artmış gereksinim
Gebelik
Süt verme
Gelişme yaşları
2- Artmış demir kaybı
A-Reproduktif sistem
Menoraji- metroraji
İntra- uterin kontraseptiv aletler
B-Gastrointestinal sistem
Kanama
Özafajitis, özefagus varisleri
Hiatal herni
Peptik ülser, gastrit
İnflamatuar barsak hastalığı
Hemoroidler
Karsinoma: mide, kolorektal
Hereditör anjiyodisplazi, hemorajik teleenjektazi
Salisilat, non- steroidal antiinflamatuar ilaçların kullanımı
Divertikülozis
Ülseratif kolit
Parazitözler (ankilostomiazis, şistosomiazis, trikurazis)
C-Üriner sistem
Kronik böbrek yetersizliği ve hemodiyaliz
Hemoglobinüri- paroksizmal gece hemoglobinürisi
D-Kronik kan verenler
E-Hemostaz bozuklukları
F-Solunum sistemi
İdiyopatik pulmoner hemosiderozis
3-Yetersiz demir alımı
A-Besinsel
Vejeteryan
Yaşlılar
B-Emilim bozuklukları
Aklorhidri, mide asiditesini azaltan ilaçlar
Mide –duodenum cerrahisi
Celiac hastalığı
Pika
Emilimi önleyen besinler(fitat, tanin, kepek)

Tablo 2: Demir eksikliği anemisi ile prezente olan gastrointestinal hastalıklar

A. Gizli gastrointestinal kanamaya neden olanlar

Sık

NSAID kullanımı
Kolonik kanser/ polip
Mide kanseri
Anjiyodisplazi
Crohn hastalığı
Ülseratif kolit

Nadir

Özefajit
Peptik ülser
Özefagus kanseri
İntestinal telenjektazi
Lenfoma, leiomiyom ve diğer ince barsak tümörleri
Duodenal polipler
Periampuller bölge tümörleri
Meckel divertikülü

B. Malabsorbsiyon

Çölyak hastalığı
Gastrektomi, gastrik atrofi
Bakteriyel kolonizasyon
Whipple hastalığı
Lenfjenjektazi

Hastalarda aneminin derecesi değişkendir. Demir eksikliği anemisi bir başka durumu incelerken ortaya çıkarılmışsa genellikle anemi orta derecededir. Ortalama eritrosit hacmi ve ortalama eritrosit hemoglobini birçok hastada düşmüştür. Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu ise daha ağır ve daha uzun süreli vakalarda düşük saptanır. Eritrosit indekslerindeki değişim, aneminin derecesi ve süresi ile ilişkilidir. Kısa süreli, hafif olgularda indeksler normal kalabilir (16).

Anizositoz demir eksikliğinin erken ve değerli bir bulgusudur. Eritrosit dağılım genişliği; RDW (red cell distribution width) demir eksikliğinde % 16,3 olarak saptanırken bu değer normal bireylerde 13.4 ± 1.2 dir. Periferik yaymada hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, hedef hücreleri, kalem hücresi ve polikromazi gözlenir. Retikülosit sayısı genellikle normaldir, ancak kanamanın neden olduğu ciddi demir eksikliği anemisinde % 3-4'e kadar artabilir. Beyaz küre sayımı genelde normaldir. Trombosit sayımında trombositopeniden trombositozu kadar değişen değerlerle karşılaşılabilir. Ağır demir eksikliği anemisinde trombositoz daha yaygınken, trombositopeni barsak kanamasının neden olduğu demir eksikliği

anemisinde gözlenebilir (16, 17, 18) (Tablo 3).

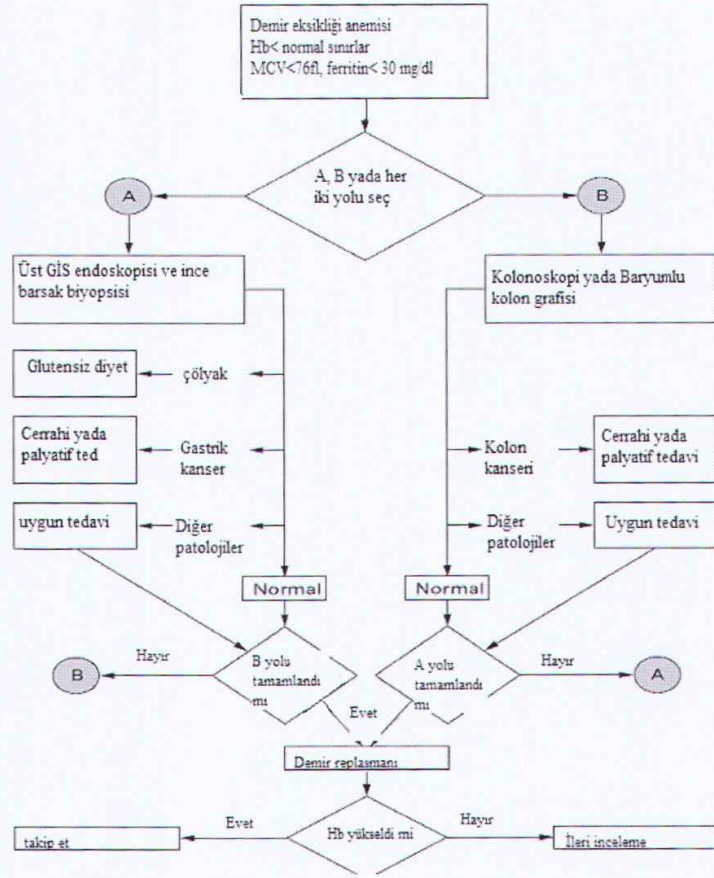
Hem sentezinin son aşaması demirin protoporfirin halkasına girmesidir. Demir eksikliği olduğu zaman normoblastların içinde kullanılmamış protoporfirin oranı artar ve serbest eritrosit protoporfirini artmış eritrositler dolaşıma salınır (19, 20).

Kemik iliği aspirasyonunda hipersellülerite ve eritroid prekürsörlerinin hiperplazisi görülebilir. Normal kemik iliği aspiratlarında çekirdekli hücrelerin 16.9 ± 2.7 'ni eritroblastlar oluştururlar. Demir eksikliğinde ise eritroblast oranı 25 ± 9.8 'e çıkmıştır. Prusya mavisi ile boyandığında kemik iliğinde hemosiderin görülmez. Serum demir konsantrasyonu azalmıştır. Total demir bağlama kapasitesi artmıştır, ancak normal ya da düşük saptanabilir. Transferrin saturasyonu düşer, sıklıkla %16'dan azdır (16, 20, 21) (Tablo 3).

Serum ferritin düzeyi, depo demir düzeyini yansıtır. Eşlik eden bir başka hastalık yoksa demir eksikliği anemisinde ferritin düzeyi 12 ng/ ml'nin altında saptanır. Enfeksiyon ve enflamatuvar hastalık durumlarında bu değer 50- 60 ng/ ml'ye kadar çıkabilir (16, 20). Solubl transferrin reseptör (sTfR) düzeyi demir eksikliği anemisi için oldukça sensitif bir parametredir. Özellikle demir eksikliği anemisini, kronik hastalık anemisinden ayırmada faydalıdır. Demir eksikliğinde normalden yüksekken, kronik hastalık anemisinde normal sınırdadır. Solubl transferrin reseptör düzeyleri demir eksikliği anemisinde normalden 2,8- 3,2 kat yüksek saptanır (22) (Tablo 3).

Tablo 3. Demir eksikliği anemisi tanısı için yönlendirici bulgular

1. Periferik yayma (hipokromi, anizositoz, poikilositoz, mikrositoz)
Hipokromi ve mikrositozun eritrosit indeksleri ile desteklenmesi
MCV'de azalma
MCH'nin 27 pg'ın altında olması
MCHC'nin 30 gr/dl'nin altına düşmesi
RDW'nin %17'nin üzerinde olması
2. Serbest eritrosit protoporfirinde artma
3. Serum ferritininde azalma
4. Serum demirinde azalma
Total demir bağlama kapasitesinde artma
Transferrin saturasyonunda azalma (%16'nın altında)
5. Serum transferrin reseptör düzeyinde artış



Şekil 1: Demir eksikliği anemisine yaklaşım

Gastrojejunostomiler, subtotal gastrektomi, sprue, gastrojejunal by pass işlemleri, gastrik aklorhidri gibi faktörler demir emiliminin bozulmasına neden olabilir (1, 2). Gebelik, doğum ve emzirme dönemlerinde, gelişme çağlarında demir gereksinimi çok artar (23). Genç kız veya kadın hastalarda hipermenoreye bağlı demir eksikliği olabilir (24). Erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda demir eksikliği anemisinin ortaya çıkış nedeni aynıdır. Bu gruplarda aksi ispatlanıncaya kadar gastrointestinal kanaldan kan kaybını düşünmelidir. Demir eksikliği anemisi varlığında -sıklıkla gastrointestinal kanal sorumlu olduğundan- dışkıda gizli kanın veya öyküde melenanın yokluğunda bile gastrointestinal kanalın incelenmesi zorunluluğu vardır (1). Bu hasta grubunda GIS'in endoskopik yöntemlerle

değerlendirilmesi gerekmektedir. Gaitada gizli kan incelenmesinde pozitiflik saptanan ve GIS endoskopik incelemelerinde patoloji saptanmayan vakalarda ince barsakların değerlendirilmesi gerekmektedir. İleri yaştaki hastalarda kronik aspirin kullanımı, bazı kişilerin gereğinden daha sık kan bağışında bulunması gibi etkenler dikkatle sorgulanmalıdır. (1, 2, 13) (Şekil 1).

2.2. ÇÖLYAK HASTALIĞI

Çölyak hastalığı (Gluten sensitif enteropati, GSE), ilk kez milattan sonra II. yüzyılda Aretaeus tarafından, ishal, halsizlik ve "vücut atrofisi" ile seyreden, kronik zayıflatıcı bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Samuel Gee 1888 yılında hastalığın klinik bulgularını tanımlamış ve tedavinin diyetle dayandığını belirtmiştir (25). Klinisyenler 1920'lere gelindiğinde ÇH tedavisinde diyet ve dinlenmenin temel tedavi olduğunu düşünüyorlardı. Karel Dicke 1932 yılında ekmek tüketimi ile diyarenin relaps gösterdiğine dikkat çekene kadar eşitli diyet rejimleri denenmişti. Dicke unsuz diyetin hastaları üzerinde en etkili sonucu gösterdiğini saptamıştı (26, 27).

Çölyak hastalığı (ÇH), buğdaydaki gluten veya çavdar ve arpadaki benzer proteinlerin alımı sonrası ince bağırsaktan besinlerin malabsorbsiyonu, ince bağırsak mukozasında karakteristik villöz atrofi, glutenden fakir diyet sonrası klinik ve histolojik iyileşme, glutenin tekrar alımı sonrası klinik relapsla karakterize bir hastalıktır (4, 10, 28).

Gluten, buğdayın nişasta ve diğer solubl içeriklerinden arta kalan kısımdır. İçeriğinin % 75-85'ini protein, %5-10'unu lipid ve geri kalan kısmının çoğunu dallı ve dallı olmayan karbonhidrattan oluşmaktadır. Protein kısmının aminoasit diziminin çoğunu glutamin (%35), prolin (%15) ve hidrofobik aminoasitler (%19) ve daha düşük oranda yüklü yan gruplar oluşturur. Glutenin major protein fraksiyonu, gliadin ve gluteninden meydana gelmektedir. İkisi % 70'lik alkol içerisindeki çözünürlükleri ile ayrılmaktadırlar. Alkolde çözünen gliadin monomerik bir yapıda iken; alkolde çözünmeyen glutenin proteinleri ise birbirine nonkovalent ve disülfid bağları ile bağlanmış agregatlar halindedir (29).

Gliadinler düşük pH'daki elektroforezde α , β , γ ve ω olmak üzere dört gruba ayrılır. α , β ve γ gliadinlerde zincirler arasında disülfid bağları varken, ω gliadinler sistein içermediklerinden disülfid bağına sahip değildir. Gluteninler sodium dodecylsulphate-polyacrylamide gel elektroforezindeki hareketlerine göre yüksek molekül ağırlıklı (High molecular weight, HMW) ve düşük molekül ağırlıklı (Low molecular weight, LMW) olmak üzere altgruplarına ayrılır. Aminoasit dizilimlerine göre de prolaminler, sülfürden zengin, sülfürden fakir ve orta derecede sülfür içerenler olmak üzere 3 gruba ayrılır. HMW gluteninler ve ω gliadinler sülfürden fakir prolaminleri yansıtırken α , β ve γ gliadinler sülfürden zengindirler(30).

Prolaminler arasındaki disülfid bağları peptik-triptik ve pankreatik enzimlerle parçalanamaz, dolayısıyla toksik etkileri devam eder. Papain ile bu etki ortadan kaldırılabılır. Glutaminler tek başlarına toksik değildir. Buğdaydaki gliadinin eşdeğerleri, çavdarda secalin, arpada hordein ve yulafra aveninlerdir (29). Toksikite potansiyelleri içerdikleri amid nitrojen içerikleri ile orantılıdır. En yüksek, gliadinde (%30-40), en düşük aveninde (%13) bulunur. Buna göre toksik potansiyelleri buğday>çavdar>arpa>yulaf olarak sıralanır(31).

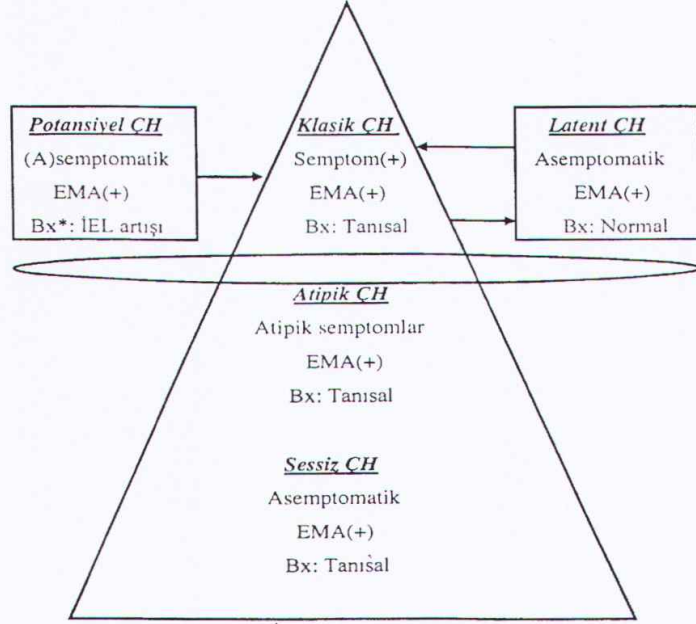
Hastalıkla ilgili 5 form tanımlanmıştır (Şekil 2):

1. Klasik veya tipik ÇH
2. Atipik ÇH
3. Sessiz ÇH
4. Latent ÇH
5. Potansiyel ÇH

Klasik veya tipik ÇH, klasik malabsorbsiyon bulguları ile birlikte seyreden gluten sensitif enteropati (GSE)'dir. Ancak hastalık pek çok olguda *atipik* (boy kısalığı, anemi, infertilite gibi atipik bulgularla seyreden GSE) veya *sessiz* (asemptomatik olgularda serolojik tarama ile saptanan GSE) olarak seyretmektedir (4, 10, 32).

Latent ÇH; gluten içeren diyet ile villus yapısı normal olup daha önce mukozal düzleşme gösterilmiş jejunal biyopsisi olan veya diyetle cevap veren ve ÇH ile uyumlu ince bağırsak villöz atrofinin daha sonra geliştiği olguları içermektedir (4, 32).

Potansiyel ÇH: ince bağırsak biyopsisi ÇH ile uyumlu değişiklik göstermeyen ancak Ig A antiendomisyum antikor (EMA) pozitifliği veya biyopside intraepitelyal lenfosit (IEL) artımı gibi karakteristik immünolojik değişikliklerin bulunduğu olguları tanımlamaktadır(4).



Şekil 2: ÇH dağılımı, buzdağı modeli

2.2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Son 10 yıla kadar ÇH' nin nadir bir hastalık olduğu düşünülmekteydi. Bugün ise ortalama %1-%2 lik bir prevalansla, tüm dünyada iyi bilinen genetik hastalıklardan biridir (33).

Geçmişte bir çocukluk çağı hastalığı olarak değerlendirilen ÇH'nın tanı yaşı da prevalansı gibi son 10–20 yılda önemli ölçüde değişmiştir (32, 34). Olguların büyük bir kısmı çocukluk veya erken erişkin dönemde tanı almaktadır (35). Yapılan bir çalışmada, 2.5 yaşındaki çocuklarda hastalık prevalansı %13 bulunmuştur (36). Bir diğer çalışmada ise olguların %20'sinin 60 yaş ve üzerinde tanı aldığı görülmüştür

(35). Tanıdaki bu gecikmenin asıl nedeni ise olguların çoğunlukla asemptomatik veya minimal semptomata sahip olmalarıdır. Bu da sonuçta hastalığın gerçek prevalansının bilinmemesine neden olmaktadır (4,28). Csizmadia ve arkadaşlarının yaptıkları bir tarama çalışması sonucunda, tanı almayan ÇH sıklığı %0.5 ve tanı alan ÇH olgularının almayanlara oranı 1/14 olarak bulunmuştur (37). Kadınlarda daha sık olduğu bilinmekle birlikte, hastalığın her iki cinsten eşit sıklıkta görüldüğünü gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (4, 28, 35).

Çölyak hastalığının prevalansına baktığımızda belirgin coğrafi farklılıklar gözümüze çarpmaktadır. Hastalık, kuzey ve güney Avrupa'da ve buradan giden halkın yerleştiği Avustralya ve kuzey Amerika'da sıktır. Avrupa'da ve ABD'de yaklaşık 3 milyon kişinin bu hastalıktan etkilendiği düşünülmektedir (33).

Batı Avrupa, ÇH insidansının en fazla olduğu bölgedir. Asemptomatik veya minimal semptomatik olguları saptamak amacıyla yapılan taramalar sonucunda, İngiltere'deki prevalans 1/300 bulunmuştur. Hastalık, batı ve kuzey İrlanda'da daha sık olup, prevalansı sırasıyla 1/300 ve 1/122'dir (4, 35). İsveç, İtalya ve güneydoğu Avusturya 'da hastalığın sık olduğu bölgelerdir (4). İsveçte AGA ile yapılan taramalarda 5/1000 lik bir prevalans bulunmuştur. İtalya, Avustralya ve İspanya'da EMA ve/veya antigliadin antikor (AGA) ile yapılan toplum taramalarında ÇH prevalansı sırasıyla, 4.9–5.7/1000, 2.3–3.9/1000, 2.6/1000 olarak bulunmuştur (38–41). Prevalans, coğrafi olarak yakın bölgeler arasında da değişkenlik gösterebilmektedir. Örneğin; Danimarka'da, İsveç'ten 40 kat daha nadirdir (4).

Ertekin ve arkadaşlarının okul çağındaki çocuklarda yaptığı bir araştırmada %0.87 lik bir prevalans saptanmıştır (42). İran'da sağlıklı kan bankası donörlerinde yapılan tarama çalışmasında % 0.6 lik bir prevalans oranı saptanmıştır (43). Yine İran da çocuklarda yapılan bir çalışmada erişkinlerine benzer bir şekilde % 0.61 lik bir oran bulunmuştur (44). İsrailli kan bankası donörlerinde ise %0.63 lük bir prevalans saptanmıştır (45). Ülkemizde yapılan 2000 sağlıklı kan bankası donörlerinin katıldığı bir çalışmada anti-tTG Ig A veya anti-tTG Ig G pozitifliği prevalansı %1,3 olarak bulunmuştur (9).

2.2.2. PATOLOJİ

Çölyak hastalığında asıl tutulan ince barsak tabakası mukozadır. Submukoza, mükülaris mukoza ve seroza ise genellikle korunmuştur. Tedavi edilmemiş çölyak hastasının ince barsak mukozasının karakteristik histolojik görünümü klasik olarak normal villus yüksekliğinin kript derinliğine 5:1-3:1 arası olan oranının azalması, düzleşmiş mukoza görünümüdür. Mukozanın total kalınlığı kript hiperplazisi ve lamina proprianın plazma hücreleri ve lenfositlerle infiltrasyonu nedeniyle artmış olabilir. Yüzey enterosit yüksekliği azalmıştır. Kript mitotik aktivitesi normalde kriptin daha alttaki 1/3' ünde sınırlıdır fakat kriptin histolojik görünümü normal olmasına rağmen ÇH' da bu aktivite artmış olabilir. Kriptlerde mitotik aktivite ve farklılaşmamış hücrelerin sayısı belirgin olarak artmış ve kriptler uzamıştır. Bu hücreler hem ışık hem de elektron mikroskopik incelemede normal yapıya sahiptirler. Uzamış kriptler düzleşmiş absorbtif yüzeye açılmaktadır. Kript hiperplazisi ile kısalmış veya kaybolmuş villuslar kompanze edildiğinden total mukozal kalınlık minimal azalmıştır. Fırçası kenar belirgin olarak kaybolmuştur. Normal mukoza örneklerinde kolumnar olarak izlenen hücreler daha bazofilik sitoplazmalı ve bazal polariteleri kaybolmuş, küboidal veya yassı hücre yapısını almışlardır. Elektron mikroskopik incelemede absorbtif hücrelerin mikrovilluslarında kısalma ve füzyon görülmektedir. Sitoplazmik bazofiliye neden olan serbest ribozom sayısındaki artış anormal farklılaşmayı yansıtmaktadır. Çok sayıda büyük lizozomlar, sitoplazmik ve mitokondriyel vaküolizasyon ise dejenerasyonun göstergesidir. Lamina propriada çoğunluğu plazma hücreleri ve lenfositlerden oluşan, kısmen polimorfonükleer lökositler, eozinofiller ve mast hücrelerinin de katkıda bulunduğu sellülarite artmıştır. Birim absorbtif epitel uzunluğu başına düşen İEL miktarı artmasına rağmen absorbtif yüzey azaldığı için toplam İEL sayısı artmamıştır (4) (Tablo 4).

Epitel hücre kinetik çalışmalarında kriptlerde artmış "enteropoez" olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır; bu nedenle "villus atrofi" terimi bir yanlış adlandırma olabilmektedir ve villuslardaki kısalmanın temelinde, gliadin toksisitesine bağlı matürasyon gösteren enterositlerin prematür kaybı yatmaktadır (4). Bir intestinal peptid olan "zonulin" in, absorbtif hücreler arasında bulunan sıkı bağlantılarda gevşemeye neden olarak gliadin peptidlerine olan geçirgenliği arttırdığı düşünülmektedir (6, 46).

Tablo 4: Çölyak hastalığının histolojik karakteristik özellikleri

Villus atrofi
Kript hiperplazisi
Yüzey epitelinin kript epiteline oranının azalması
Milimetrekaredeki yüzey epitelinin muskularis mukozaya oranının azalması
Yüzey epitelindeki milimetrekaredeki lenfosit sayısında artma
Epitelyal lenfosit mitotik indeksinde artma
Lamina propriada Ig M içeren hücrelerinin muskularis mukozaya kıyasla artması
Lamina propriada hücre sayısının artması

İnce bağırsaktaki lezyonların progresyonu ilk kez 1992 yılında Marsh tarafından tanımlanmıştır (Tablo 5, Tablo 6):

- **Tip 0 (Preinfiltratif) Lezyon:** Preinfiltratif lezyonda ince barsak histolojisi normaldir fakat yüksek titrede AGA pozitifliği saptanmaktadır. Zamanla lezyon daha ileri safhalara ilerleyebilir.
- **Tip 1 (İnfiltratif) Lezyon:** Normal mukoza yapısı korunmakla birlikte villus epiteli belirgin olarak küçük, nonmitotik lenfositlerle infiltredir. Bunu lamina propriadaki lenfosit infiltrasyonu izlemektedir. Tedavi görmüş çölyak hastalarında oral gluten başlanması sonrası benzer lenfoid infiltratif lezyon ortaya çıkar. Fry ve arkadaşları bu lezyonu dermatitis herpetiformis'in klasik lezyonu olarak tanımlamışlardır (47).
- **Tip 2 (Hiperplastik) Lezyon:** Tip 1 lezyona ek olarak kriptlerde genişleme ve kript epitelinde küçük, nonmitotik İEL infiltrasyonu bulunmaktadır. Tedavi görmemiş dermatitis herpetiformisli hastaların %20'sinde görülür ve orta doz oral gluten challenge ile teşvik edilebilir.
- **Tip 3 (Destruktif) Lezyon:** Tipik düzleşmiş mukozal lezyonları ve villus atrofisini tanımlamaktadır. Destruktif lezyon çölyak hastalığının tipik düzleşmiş lezyonudur. Hipertrofik kriptler, lamina propriada şişlik, düzleşmiş yüzey epiteli ile karakterizedir. Ayrıca villus atrofi de mevcuttur. Çoğunlukla asemptomatiktir ancak semptomatik olguların tamamında bulunmaktadır. Tüm semptomatik hastalarda, %40–50 oranında dermatitis herpetiformisli hastalarda, %10–20 oranında çölyak hastalarının 1° akrabalarında görülen lezyondur.

- **Tip 4 (Hipoplastik) Lezyon:** Total villus kaybı, artmış apoptozis ve kript hiperplazisi ile karakterizedir ve irreversibldir. Bu lezyon glutensiz diyetle cevapsız çok küçük bir hasta grubunun son dönem lezyonu olarak tanımlanır ve malign komplikasyon geliştirebilir. Diyetle cevapsız bu grupta mukozada ve submukozada kollajen depolanır (kollajenöz sprue); steroid, immunsupresif tedavi, kemoterapiye cevapsızdır (4, 31).

Tablo 5: Modifiye Marsh klasifikasyonu

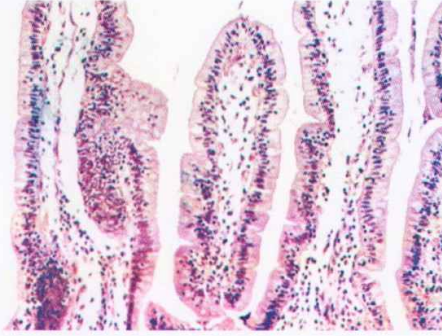
Tip	Her 100 enterositteki IEL	Kript	Villus
0	<40	Normal	Normal
1	>40	Normal	Normal
2	>40	Artmış	Normal
3a	>40	Artmış	Hafif atrofi
3b	>40	Artmış	Belirgin atrofi
3c	>40	Artmış	Yok

Tablo 6: Modifiye Marsh klasifikasyonunda tiplerin karakteristik özellikleri

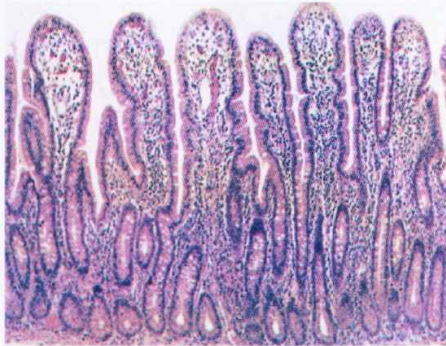
Tip	Karakteristik
0 Preinfiltratif lezyon	Normal mukoza
1 İnfiltratif lezyon	-Glutensiz diyet yapan hastalarda görülür (küçük miktarda gliadin alımıyla olduğu iddia edilmiştir). -Dermatitis herpetiformisli hastalar -Çölyak hastalarının akrabaları -Bir çoğu Tip 3' e döndüklerinden hastalar takip edilmelidir
2 Hiperplastik tip	Çok nadir Genellikle dermatitis herpetiformisli hastalarda
3 Destruktif lezyon	Semptomatik çölyak hastalarında



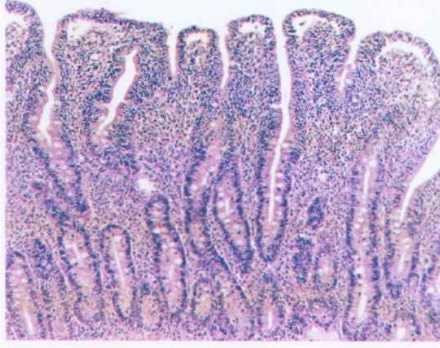
Resim 1: Marsh 0, normal ince barsak



Resim 2: Marsh 1, intraepiteliyal lenfosit artışı



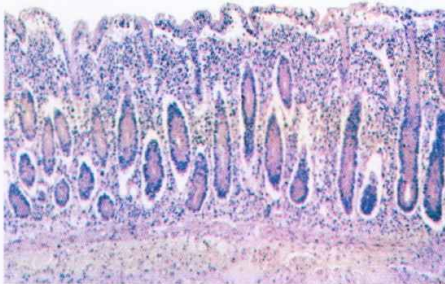
Resim 3: Marsh 2, kript hiperplazisi



Resim 4: Marsh 3A, parsiyel villöz atrofi



Resim 5: Marsh 3B, subtotal villöz atrofi



Resim 6: Marsh 3C, total villöz atrofi

2.2.3. PATOGENEZ

ÇH'da hedef doku ince barsak mukozasıdır. ÇH için gliadin veya prolamin içeren gıdaların diyetle girmesi genetik yatkınlığı olan bireylerde hastalığın ortaya çıkması için mutlak koşuldur. Fakat çölyak hastalığına neden olan primer konakçı (host defect) defekti tam olarak açıklanamamıştır. Genetik yatkınlığı bulunan kişilerde, besinlerle birlikte alınan glutene karşı anormal bir immünolojik yanıt oluşmakta ve aktive olan lokal CD4+ T -lenfositleri aracılığıyla mukozal hasar meydana gelmektedir(4, 28, 35). Hastalığın gelişmesinde çeşitli çevresel, genetik ve immünolojik faktörler söz konusudur (4, 35).

2.2.3.1. Çevresel Faktörler

Patogeneizde suda çözünmeyen glutenin mukoza ile teması temeldir. Gluten terimi prolamin ve gluteninleri kapsar. Buğday, arpa ve çavdarın alkolde eriyen proteinleri toksiktir. Bunlara prolaminler denir. Bunlar buğdaydaki gliadin, çavdardaki secelin, yulaftaki avenin ve arpadaki hordeindir. Pirinç ve mısır bunlara dahil değildir. Yulaf diğer gluten içeren hububatlardakinden relatif olarak daha küçük toksik prolamin parçası içermekte, muhtemelen bu nedenle bazı Çölyak Hastaları yulaflı tolere edebilmektedir. Remisyonadaki ÇH' lı hastalar orta derecede yulaf alımını tolere edebilirler.

Buğdayda bulunan başlıca proteinler şunlardır: Prolaminler, Gluteninler, Globülin, Minör albüminler. Yapılan çalışmalar çoğunlukla prolaminin toksisitesi üzerine yoğunlaşmış olmakla birlikte, gluteninin de mukozal hasara yol açtığı gösterilmiştir. Sekalinler, hordeinler ve muhtemelen aveninler de Çölyak hastaları için toksiktir. Gliadinde en fazla bulunan amino asit olan glutamin, proteinlerin toksik etkilerinden sorumludur (4, 32, 35).

Gliadin, glutamin ve prolinden zengin 30–75 kd'luk bir proteindir. Gliadinin 50 farklı komponenti olduğu gösterilmiştir. Tekli polipeptid zincirleri halinde bulunur. Düşük pH' daki elektroforetik hareketliliğine göre sınıflandırılır. Molekül ağırlığı 20 ile 70 kd arasında değişen, toksik 4 ayrı fraksiyonu (alfa, beta, gama, omega) mevcuttur (4). Alfa gliadin, her buğday tipinde aynı miktarda bulunmamakta, miktar açısından heterojenite göstermektedir. Bu yüzden bazı buğday türleri daha toksik olabilmektedir. Alfa gliadin kompleks bir moleküldür ve aminoasit dizilimindeki

bazı noktaların toksisitesinde önemli rol oynadıkları gösterilmiştir. Gliadin-spesifik T-hücre klonları için potansiyel epitop olan bazı gliadin peptidleri gösterilmiştir. T-hücre cevabından sorumlu olan epitop, alfa gliadinden oluşan, kısmen deamide edilmiş bir peptiddir (4). Alfa gliadinin N-terminal bölgesindeki 31-49. amino asitlere karşılık gelen kısmın karakteristik histolojik lezyonlara yol açtığı in vitro ve in vivo şartlarda gösterilmiştir. Ayrıca bu peptidin DQ2 moleküllerine bağlanarak bu molekülle birlikte sunulduğunda periferik kandaki T-lenfositlerini aktive ettiği gösterilmiştir. Alfa gliadinin 57-73. amino asitlerine karşılık gelen peptidler, periferik kandaki çölyak lenfositlerini aktive etmektedirler.

Alfa gliadinin 57-58 ve 62-75. amino asit rezidülerine karşılık gelen peptidler ise gluten-spesifik T-hücre klonlarının proliferasyonunu sağlamaktadır (35).

Gliadin proteinleri ile enterik patojenler arasındaki immünolojik benzerlik muhtemelen patogeneze rol almaktadır. Bu hipotez adenovirüs 12'nin 54 kDa E1b protein katmanı ile bir aminoasit bölgesinin benzerliğini gösteren alfa gliadin analiz çalışması ile desteklenmiştir (48). Dahası ÇH hastalarının kontrol grubuna göre adenovirüs 12 ile geçirilmiş enfeksiyon öyküsünün yüksek olduğu görülmüştür (49). Bunlara karşılık Mahon ve ark. PCR (polymerase chain reaction) ile E1B-58jDa ölçümüne dayanarak yaptıkları çalışmada, 18 GSE hastasının 4'ünde pozitif bulunurken, 24 kontrolün 2 'sinde pozitif bulunmuştur. Bu düşük oranlara dayanılarak AD12 enfeksiyonunun GSE'nin patogenezinde major faktör olamayacağı bildirilmiştir (50). Benzer bir çalışmada, Lawler ve ark. Adenovirus 12 E1A genini PCR ile 17 GSE hastasının 3'ünde bulurken, 16 kontrolün 5'inde tespit etmişlerdir. Bu sonucun yukarıdaki hipotezi desteklemediğini bildirmişlerdir(51). Bu sebeplerle bu hipotezdeki karışıklık halen devam etmektedir.

GSE'li hastalarda, glutenin intestinal metabolizmasındaki bir problemin ya da hiç metabolize olamamasının patogeneze rolü araştırılarak, 1950' li yıllarda "kayıp peptidaz hipotezi" ortaya atılmıştır. Bu teoriye göre, intestinal bir peptidazın primer eksikliği sonucu, epitel hücresi ve villuslarda hasar oluşturan bir peptit birikir. Glutenin intraluminal sindirimi ile ilgili çalışmalar kısıtlı olmakla beraber, tedavi edilmemiş GSE'li hastalardaki enzim eksikliğinin niceliksel olup, yaygın mukozal hasara bağlı olduğu düşünülmekte ve diyet tedavisi ile enzim eksikliğinin ortadan kalkması da bu görüşü desteklemektedir.

Lektin immün orjinli olmayan ancak polivalan natürü ile hücreleri agglütine ve/veya glikokonjugatları presipite eden bir proteindir. Hücre membran glikoproteinlerine olan afinitesi özellikle transformasyona uğramış, anormal hücrelerin agglütinasyonu ile sonuçlanır. Normal hücreler ise ancak hücre membranı enzimatik reaksiyonlar sonucunda bir değişikliğe uğramışsa lektin ile agglütine olurlar. Membran glikoproteinlerindeki değişiklik konjenital olabildiği gibi gliadinin inkomplet hidrolizi sonucu açığa çıkan ve hücre membranına bağlanan gliadinin fraksiyonlarının oluşturduğu inflamatuvar olaya sekonder olarak da gelişebilir. Weiser ve Douglas, GSE'de ana defektin glikoprotein ya da glikolipit sentezinde olduğunu, bu nedenle eritrosit yüzeyinde şeker artıklarının birikip, bu artıkların lektin davranışında buğday gluteni ile reaksiyona girerek epitelyal hücre hasarı oluşturduklarını ileri sürmüşlerdir (52).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, enzim eksikliği ve lektin teorisi güncelliğini yitirmiş, genetik yatkınlığı olan bireylerde, artmış immünolojik yanıtın patogeneizde ana rolü oynadığı kesinleşmiştir (52).

2.2.3.2. Genetik Faktörler

Aile çalışmaları genetik faktörlerin ÇH patogenezinde önemli olduğunu göstermiştir. Hastaların birinci derece akrabalarında hastalığın görülme oranı % 8-18 arasında iken monozigot ikizlerde % 70 dir (4, 53).

"Human leukocyte antigen" (HLA) klas I ve klas II genleri 6. kromozomda bulunurlar ve bu genler tarafından kodlanan glikoproteinler peptidlere bağlanarak bağırsak epitelindeki T-hücre reseptörleri tarafından tanınırlar (6). İlk kez 1970'lerde Strokes ve arkadaşları, GSE'li hastalarda kontrollere oranla HLA-B8'in yüksek olduğunu saptamışlardır. Ancak daha sonra yapılan çalışmalar GSE ile HLA-DR3 arasında daha güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (40). Howell ve arkadaşları, ÇH'nın spesifik HLA klas II DQ haplotipi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (4). Çölyak hastalığı ile DQ2 molekülünü kodlayan HLA DQ α 1*0501 ve DQ β 1*0201 genleri primer olarak ilişkilidir (7, 10). HLA-DQ2 olarak bilinen HLA-DQ heterodimeri (α 1*501, β 1*0201) çölyak olgularının %95' inde, HLA-DQ8 olarak bilinen DQ heterodimeri (α 1*0301, β 1*0302) ise kalan olguların çoğunda bulunmaktadır (4, 18, 21). Gluten absorbe edildikten sonra HLA DQ2 veya

DQ8 eksprese eden lamina proprianın antijen sunan dentritik hücreleri gliadin peptidlerini uyarılmış T lenfositlerine sunarlar. Bu lenfositler daha sonra immün globulin üretmeleri için B lenfositleri ve esas olarak interferon γ olmak üzere IL 4-5-6-10, TNF α ve TNF β gibi sitokinleri salgılaması için T lenfositlerini uyarır. Bu sitokinler enterositlere zarar vermekle kalmaz ayrıca HLA class II üretimi ile hücreleri sensitize ederek enterositlerin doğrudan hasarına neden olurlar (55).

Aktif hastalıkta hem mukozadaki mononükleer hücrelerde hem de epitel hücrelerinde HLA klas II DQ ekspresyonu artmaktadır (10). HLA-DQ2 heterodimeri, HLA-DR3 homozigotlarda cis, HLA-DR5/DR7 heterozigotlarda transpozisyonunda kalıtılmaktadır. Güney Avrupa' da olguların %92'sinde bulunan ve hassasiyeti belirleyen esas genotip DQ2'dir (32, 34). Kuzey Avrupa'daki olguların çoğu DR3, güney Avrupa ve Latin Amerika'da ise DR5/DR7 pozitifdir. ÇH DQB1 *0201 homozigotlarda heterozigotlara göre daha sık ve daha şiddetlidir (4). Normal popülasyonun %20'sinde DQ2 bulunmaktadır (7, 9). Türkiye'de, Akar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ÇH olgularının %88,9'unun HLA-DQ2 pozitif olduğu bildirilmiştir (56). Hastalığın HLA ile kuvvetli bir ilişkisi olmasına rağmen, DQ eksprese eden olguların çok azında ÇH gelişmektedir. Ayrıca HLA-DQ, normal popülasyonun %25 ile 30'unda eksprese edilmektedir ve hastalık gelişmesine katkısı sadece %36'dır. Bu nedenle HLA ile ilişkisiz lokuslardaki, muhtemelen otozomal resesif kalıtılan, başka genlerin de hastalığın gelişmesinde rolü olduğu düşünülmektedir (4, 32, 35).

2.2.3.3. İmmunolojik Faktörler

Gliadin ve prolamine karşı hem hücrel hem de humoral immün cevap olduğuna dair önemli kanıtlar mevcuttur (4). Lamina propria immünoglobulin üreten hücreler 2-6 kat artmıştır. Serum IgA seviyeleri yüksek ancak serum IgM azalmıştır. Çoğu hastanın serumunda gliadine karşı IgA ve IgG saptanabilir. Antigliadin antikorların hasta mukozadan salgılandığı deneysel olarak gösterilmiştir. Ancak bu antigliadin antikorların patogeneze rolü açık değildir. Bunlar Ig aracılıklı, hücrel sitotoksitede etkin olabilir veya gliadin ile immün kompleks oluşturup arazidonik asit, histamin, eozinofilik katyonik proteinler gibi bazı mediatörlerin salınımına yol açabilir. Son yıllarda mukozal hasara katkıda bulunduğu düşünülen

subendotelial kompleman içeren immün kompleksler gösterilmiştir. Yine var olan antigliadin antikorların, inkomplet parçalanmış gliadinin artmış diffüzyonu sonucu direk non spesifik ilişkiye girebileceği akılda tutulmalıdır. Çünkü antigliadin antikorlar çölyak hastalığına ek olarak otoimmün hastalıklar (RA, Sjogren), sarkoidozis, pemfigus, atopik egzema, Crohn ve sağlıklı kişilerde de saptanabilir. Bu hastalarda IgA ve G beraber bakılmalıdır. Yine çölyaklı hastalarda anti retikülin, anti düz kas endomisiyal antikorlar saptanır. Bu iki antikor spesifisitesi yüksektir ve taramalarda kullanılabilir. Anti EMA düz kas etrafındaki konnektif dokuya karşıdır. IgA en spesifik testtir. Taramalarda en önemli olanıdır. İki yaşından küçüklerde sensitivitesindeki azalma ve selektif IgA eksikliği olan kişilerde yanlış negatif sonuç iki önemli dezavantajdır. EMA titresi genellikle mukozal hasara paralellik gösterdiği için klinik takipte en önemli testtir. T hücreleri mukozada bolca bulunur ve intraepitelial lenfositlerin (IEL) çoğu CD8(+) T hücrelerdir. Normal kişilerin IEL'leri alfa/beta hücrelerken, çölyaklılarda %20-35'e çıkacak kadar artan gamma/delta hücreler vardır. Mukozal lenfositlerin çoğu aktive olmuştur ve bunların çoğu CD4'tür. Bu hücrelerde, aktivasyon belirleyicileri olarak bilinen CD25 (IL-2 reseptörü), TNF alfa ve INF-gamma artmıştır. Yine hastaların mukozal mononükleer hücrelerinde ve epitelyum hücrelerinde HLA klas II DQ molekül ekspresyonu artmıştır. Lamina propriadaki aktive CD4+ lenfositlerin çoğu gliadin spesifiktir.

Kısaca bakacak olursak genetik olarak hazır olan kişiler çevresel faktörlerce, muhtemelen moleküler benzerlik ile gliadine karşı sensitize olurlar. Çevresel faktörlere alfa gliadinle benzerlik gösteren adenovirus Tip 12 örnek verilebilir. Daha sonra tanımlanan gliadinler HLA heterodimerleri ile gliadin spesifik T hücrelere sunulur. APC görevini makrofajlar ve epitel hücreleri yapabilir. T hücrelerden sitokinler salınır ve aynı süreçte plazma hücreleri antikor salgılamaya başlar. Barsak lezyonlarında gluten spesifik HLA-DQ sınırlı T hücrelerin varlığı ve gluten kesildiğinde hastalık süreci durduğu için ÇH hala primer olarak T hücre aracılıklı hastalık olarak kabul edilmektedir (53, 57-60).

Humoral immün cevap spesifisitesi:

Hastalar genellikle antigliadin antikorların yüksek serum seviyesine sahiptir. Bununla beraber hastalığın en spesifik göstergesi antiendomisial antikorlardır (61).

Bu antikorların doku transglutaminaz (tTG) enzimine spesifik olduğu gösterilmiştir (58). Bu enzim Ca^{+2} 'a bağımlı ve yapısal olarak vücutta yaygın olarak bulunan bir enzimdir. Bu enzimler glutamin rezidülerinin gamma karboksamin grupları ve lizin rezidülerinin epsilon amino gruplarını, izopeptid bağ oluşumu için katalize ederek, proteinler arasında çarpaz bağlar oluşturur (59, 62). tTG'nin önemli fonksiyonu, hasarlanmış dokuların stabilitesi için, ekstrasellüler matriks proteinleri arasında bağ oluşturmastır. tTG, TGF-beta'nın aktivasyonu için gerekli olduğu için, anti-tTG antikorlar, ÇH patogenezinde direk rol oynarlar. Epitelial diferansiasyon için TGF-beta gereklidir. Anti-tTG antikorlar ÇH' da villöz epiteliumun diferansiasyonunun yetersizliğine yol açar (59).

Sonuçta çarpaz bağ oluşumu bloke olur, TGF-beta bloke olur ve Gliadin-tTG kompleksi yeni epitoplara oluşturur. Son bahsedilen teori en çekici olanıdır.

Çölyaklı hastaların ince barsak mukozalarında gliadin spesifik CD4+ T hücreler vardır. Eğer bu hücrelere tTG ve gliadin bağlanırsa tTG spesifik B hücrelerin aktivitesine yardımcı olabilir. Diyetten gliadin çıkarıldığında anti-tTG spesifik B hücrelere yardımcı olan T hücreler çok azalır veya kaybolur ve tTG'ye karşı antikor titresi düşer. Ancak tTG spesifik B hücrelere yardım tTG spesifik T hücreler tarafından devam ettiriliyorsa tTG'ye karşı antikor üretimi antijen olduğu sürece var olacaktır. tTG antijeni pek çok dokuda bulunduğu ve doku iyileşmesinde salındığında, tTG ye karşı immün cevabı kronik ve gliadine kontrol edilmediğini düşündürebilir. tTG'ye karşı antikor üretimi, gliadine karşı lokalize T hücre gerektirdiği için ve gliadinle bağlanma ince barsak mukozasında olduğu için, anti-tTG daha spesifik bir test olarak bulunur. Muhtemelen patoloji bu mukozal immün reaksiyon sonunda olmaktadır (63).

Hücrel İmmün Cevabın Spesifitesi:

Hemen hemen bütün çölyaklı hastalar HLA DQ2 veya DQ8 klas II molekülü ekspres ederler. HLA klas II moleülleri eksojen kökenli protein antijenleri işledikten sonra bağlar ve CD4 T hücrelerine sunar. Bu eksojen protein antijenler HLA klas II pozitif antijen sunan hücreler (APC) tarafından endosite edilip, intrasellüler endosomal/lisosomal kompartmanlarda degrade edilir. Burada yeni sentezlenmiş HLA klas II moleülleri peptidlerle ilişkilendirilir. HLA klas II-peptid

kompleksi sonra hücre yüzeyine transport edilir, ki burada peptid spesifik T hücrelerle tanınma olur. Çölyak hastalığında ekzojen protein antijen olduğu için ve HLA DQ2/8 ile ilişkili olduğu için, gluten peptidlerini bağlayan HLA DQ2/8 molekülü ile reaktifte edilen T hücre hipotezi, hastalık gelişiminde major rol oynadığını düşündürür (64). Glutenin ve alfa gliadin erişkin HLA DQ8 pozitif hastalarda immünodominan peptittir (65, 66).

2.2.4 TANI

ESPGAN (European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition) tarafından 1970 yılında belirlenmiş tanı kriterlere göre kesin tanı konulabilmesi için üç ayrı biyopsi alınması gerekmektedir (6, 10, 32). Sensitivite ve spesifitesi yüksek serolojik testlerin kullanıma girmesiyle, 1990 yılında hastalığın tanı kriterleri ESPGAN tarafından revize edildi (10, 32).

Bu kriterlere göre; tipik semptomlar varsa ve serolojik tarama testleri pozitifse, karakteristik bulgulara sahip tek bir ince bağırsak biyopsisi sonrası glutenden fakir diyetle klinik ve serolojik cevabın gösterilmesi kesin tanı için yeterli olarak kabul edilmektedir. Ancak kesin tanı öncesinde villus atrofisine neden olan gastroenterit gibi diğer nedenler ekarte edilmelidir (Tablo 7) (32). Gaita incelemesi, hematolojik, biyokimyasal testler ve radyolojik görüntüleme bulgularına intestinal malabsorbsiyona yol açan diğer hastalıklarda da rastlanabilmektedir (4).

Tablo 7: Çölyak hastalığına benzeyen enteropatiler

Postgastroenterit sendromları, gastroenteritler
Giardiazis
Geçici gluten entoleransı
İnek sütü enteropatisi
Soya protein entoleransı
Otoimmün enteropati
Edinsel hipogammaglobulinemi
Tropical Sprue
PEM

2.2.4.1. Spesifik Testler

Seroloji:

ÇH taramasında kullanılan birçok klinik algoritma serolojik testlerle başlar ve bunu ince barsak biyopsisi takip eder.

Klinik pratikte 4 serolojik test ÇH tanısına katkıda bulunur (Tablo 8). IgA EMA ve IgA tTG antikor temel olarak tTG'yi hedef alırken IgA AGA ve IgG AGA'lerin ise hedef antijeni gliadindir (4). Serolojik testler klinikte, ön testlerde muhtemelen ÇH olduğundan şüphelenilen, glutensiz diyetle düzelme gösteren hastaların değerlendirilmesinde ve asemptomatik hastaların taranmasında kullanılır (67).

Anti endomisyum antikor düz kas hücrelerinin etrafındaki bağ dokusuna bağlanır. Hedef antijen tTG'dir. Serum IgA EMA endomisyuma bağlanır ve indirek immünflorasanla karakteristik boyanma paterni gösterir (68–72). Serum Ig A EMA'nın sensitivitesi %97–100, spesifitesi %98-99'dur (IgG EMA için de aynı şeyler söylenebilir). EMA düşük titrelerde dahi ÇH için oldukça spesifiktir (4, 10, 35). Pahalı bir yöntem olması ve deneyimli bir patolog gereksinimi testin uygulanabilirliğini sınırlandırmaktadır (58, 59). Boyanma paternine göre pozitif veya negatif olarak değerlendirildiğinden subjektif yorum farklılığı nedeniyle laboratuvarlar arasında farklılıklar görülebilmektedir (6, 10, 31). Laboratuvar farklılıklarına ek olarak bu testin spesifitesi ve sensitivitesi hastalığın şiddetinden etkilenir. Yapılan bir çalışmada total villus atrofisi olan hastalarda testin sensitivitesi % 100 bulunmuş iken parsiyel villus atrofisi olan hastalarda %31 bulunmuştur (72). Yalancı pozitif sonuçlar nadir olmasına rağmen tanıda tek başına kullanıldığında yanıltıcı olabilir (10). Hafif enteropatilerde, IgA eksikliğinde ve 2 yaşından küçük olgularda yanlış negatif sonuç verebilmektedir (35). Yanlış pozitif EMA saptanan olguların bazılarında villuslar normal olmasına rağmen, İEL sayısında artma gibi patolojiler bulunabilmektedir veya 2-3 yıl sonra klasik enteropati gelişebilmektedir (70). Glutenden fakir diyet ile villuslarda iyileşme başlamadan önce EMA serumdan kaybolmaktadır (74).

Yakın geçmişte tanımlanan anti-tTG IgA antikorı ÇH tanısı için yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Ancak gp-tTG'na karşı Üretilen IgA antikor testi

ile (guinea pig karaciğerinden alınan ve saf olmayan bir ekstre kullanıldığından) yanlış pozitif sonuç oranı yüksektir. Guinea-pig proteinine göre daha saf olan h-tTG (human tTG) ELİSA 'nın sensitivitesi, anti-gp-tTG'na göre daha yüksektir (69, 75). ELİSA yöntemiyle çalışılan IgA anti-tTG antikor testi immünofloresan yöntemle çalışılan IgA EMA' ya kıyasla daha kolay bulunabilen, objektif, ucuz ve kolay uygulanan bir testtir (4, 10, 35, 76). Serumda ya da bir damla tam kanda Ig A ve Ig G anti-tTG antikor tespitine dayanan insan tTG antikor dot blot testi ile anti-tTG ELİSA testi kadar efektif tanı konulabilmektedir (6, 10, 28, 60). Çoğu araştırmacı AGA ya da tTG ile başlayan bir tarama programını eğer pozitifse EMA'nın takip etmesi gerektiğini savunmuşlardır. Tek serolojik testin tanı için yanıltıcı olduğu akılda tutulmalıdır (77-79).

Serum IgA ve IgG AGA, 1980 de bulunmasından sonra klinik çalışmalarda sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Bu testler orta düzeyde sensitif ve spesifiktir. Kendi içinde karşılaştırıldığında IgA AGA' un sensitivite ve spesifitesi, IgG AGA'dan yüksektir (4, 35). Glutenin bir parçası olan ve pürifiye olarak bulunan gliadin ELİSA yöntemiyle serum AGA düzeyinin saptanması için antijen olarak kullanılmaktadır. AGA düzeylerinin ELİSA yöntemiyle çalışılıyor olması bu testin EMA'a göre daha kolay ve çabuk uygulanmasını ve laboratuvarlar arasındaki sübjektif yorum farklılıklarının daha az olmasını sağlamaktadır (32). AGA düzeylerinin toplum genelinde pozitif prediktif değeri oldukça düşüktür. Diyetle uyumu izlemek amacıyla sıklıkla IgA AGA kullanılır. Titrelerdeki düşme diğer klinik ve laboratuvar bulgular ile birlikte mukozal iyileşmeyi gösterir ve antikor düzeyi glutenden fakir diyet ile tipik olarak 3-6 ayda normale döner (4, 28, 70). Günümüzde EMA ve anti-tTG testlerinin uygulanabileceği durumlarda, sensitivite ve spesifitesi değişken olan IgA AGA testinin gereksiz olduğu görüşü giderek yaygınlaşmaktadır (69).

Tablo 8: ÇH tanısı için kullanılan serolojik testlerin sensitivite ve spesifiteleri

Test	Sensitivite	Spesifite
Antiendomisyum IgA antikor	%85-98	%97-100
Antidokutransglutaminaz IgA antikor	%90-98	%94-97
IgA Antigliadin antikor	%75-90	%82-95
IgG Antigliadin antikor	%69-85	%73-90

Bir çalışmada serolojik testlerin birlikte kullanımı ile daha fazla ÇH olgusuna tanı konulduğu ve IgG AGA ile IgA anti-tTG (%93) veya IgA EMA (%96) kombinasyonun en yüksek sensitiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Tarama amacıyla kullanılan IgA anti-tTG ve IgA EMA testlerinin birbirine üstünlüğü bulunmamaktadır (80, 81).

Endoskopi:

Çölyak Hastalığı'nda çeşitli endoskopik değişiklikler tanımlanmıştır. Duodenal katlantıların azalması, taraklaşma, mukozal düzleşme ve mozaik görünüm olabilir. Daha az sıklıkta ise vaskülaritede artma ve mukozal nodülarite görülebilir. Mukoza çabuk kanar. Ancak bu bulguların hiçbiri ÇH için spesifik ve sensitif değildir. Tanı için duodenumdan alınan biyopside histopatolojik değerlendirme şarttır (82).

İnce Bağırsak Biyopsisi:

ÇH tanısı hastalar ömür boyu glutenden fakir diyet alacakları için dökümente edilmelidir. ÇH tanısı klinik ve serolojik bulgulara dayansa da tanıda altın standart ince barsak biyopsisindeki histopatolojik inceleme ile konur. Duodenal biyopsinin "yamalı" villöz değişiklikleri olan olgularda yanlış negatif sonuç verebileceği de akılda tutularak multiple biyopsiler alınmalıdır (83). Distal duodenum yada proksimal jejunumdan geniş biyopsi forsepsleriyle en az 3 biyopsi alınmalıdır (84). Tanı hasta glutenli diyet alırken yapılan ince barsak biyopsisinde klasik mukozal lezyonların gösterilmesine dayanır. Parsiyel yada total villöz atrofi, kript hiperplazisi, artmış İEL sayısı, lamina proprianın plazma hücreleri, lenfositler, mast hücreleri ve eozinofillerle infiltrasyonu bazı karakteristik görünümlerdir. İnce barsak biyopsisi seronegatif Çölyak hastalığında ince barsaktaki histopatolojik değişikliklerin ayırıcı tanısında kritik öneme sahiptir (77).

Gluten Yükleme:

Glutenden fakir diyet sonrası tanı şüphesi olan, biyopside lezyonlar gösterilmeden veya serolojik testlerde pozitiflik saptanmadan ampirik glutenden fakir diyet başlanan olgularda uygulanmaktadır. Öncesinde serolojik testler

yapılmalı ve biyopsi bulguları değerlendirilmelidir. Histolojik değişikliklerin meydana gelmesi için 6-8 hafta boyunca 10 gr/gün gluten yeterli olmaktadır. Bu sürenin sonunda IgA EMA bakılmalı ve biyopsi yapılmalıdır (4, 10, 28).

2.2.4.2. Non-Spesifik Testler

Baryumlu ince barsak grafisi:

Baryumlu ince barsak grafisi ÇH tanısında gerekli değildir ama lenfoma, ince barsak karsinomu gibi komplikasyonları ekarte etmek için kullanılabilir (85). Baryumlu ince bağırsak grafisinde ÇH' da saptanan bulgular; ince barsak dilatasyonu, mukozal katlantılarda kalınlaşma veya kaybolma, valvula conniventes'te düzleşme segmentasyon ve flokülasyon görülebilmektedir. İnce bağırsak grafisi tanı için rutin kullanılan bir yöntem değildir ve Crohn hastalığı, skleroderma, divertikülozis gibi ÇH dışı hastalıkların ayırıcı tanısında yardımcıdır (4, 34).

Gaita İncelemesi:

Eğer malabsorbsiyon steatoreye yol açacak düzeyde ise sulu, çok miktarda, yarı forme, açık kahve-gri renkli, kötü kokulu, yağlı görünümde gaita karakteristiktir. Asetik asit ve ısıtma ile hidrolize edilmiş gaitanın Sudan III veya IV ile boyanarak mikroskopik incelemesinde yağ komponenti gösterilebilir (4). Steatore klinik tutulum ile paraleldir. Sınırlı hastalıklarda steatore hafiftir veya olmayabilir. Üç gün boyunca toplanan gaitadaki yağ miktarı Van de Kamer metoduyla kantitatif olarak ölçülebilmektedir (4, 28).

Hematolojik ve Biyokimyasal Testler:

Anemi:

Çoğunlukla proximal barsaktan demir ve folik asit emiliminin bozulmasına bağlıdır. İleumun tutulduğu ağır vakalarda vitamin B12 emilimi de bozulur (4). Demir eksikliği anemisi (DEA) hem çocuklarda hem de erişkinlerde sıktır (4, 28). ÇH DEA' ne yol açan en sık malabsorbsiyon nedenidir ve gastroenteroloji polikliniğine bu nedenle başvuran olguların % 5-10' unda saptanmaktadır (86, 87).

Subklinik ÇH olan olguların %45'inde tek önemli bulgu DEA' dir(72). Corazza ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada anemisi olan olguların %5'inde, DEA olan olguların ise %8,5'inde ÇH saptanmıştır (12). Yapılan bir çalışmada GSE olan çocuk hastalarda demir eksikliği anemisinin büyüme geriliğinden sonra en sık görülen bulgu olduğu saptanmıştır (88). Başka bir çalışmada ise DEA olan ve bu aneminin sebebi monosemptomatik GSE olan olgularda tanının gecikmemesi için düodenal biopsinin önemi vurgulanmıştır (89). Özellikle kadınlarda, düşük ferritin düzeyi ve artmış total demir bağlama kapasitesi ile birlikte olan orta derecede demir eksikliği anemisi GSE'nin tek bulgusu olabilir.

Demir eksikliği multifaktöryeldir. Mukozal absorbtif yüzeyde azalma, fırçamsı kenarda meydana gelen değişiklikler ve kalan enterositlerdeki taşıyıcıların yetersizliği demir absorbsiyonunda azalmaya, hızla eksfoliye olan enterositler ve gizli kan kaybı demir kaybında artışa neden olurlar (90).

Serum demir konsantrasyonu ile klinik bulgular arasında ilişki bulunmamaktadır ancak özellikle yeni tanı alan ÇH olgularında serum demir düzeylerinin bakılmasını önerilmektedir (91). Çölyak hastalığında serum demir düzeyi sıklıkla düşüktür. Eritrosit morfolojisi mikrositer veya makrositerdir (4). Demir eksikliği için en güvenilir test serum ferritin düzeyidir ve 12µg/dL' nin altında olması demir eksikliği için diagnostiktir.

Anemi ile başvuran olgularda üst endoskopi sırasında ÇH açısından ince bağırsak biyopsisi alınması, endoskopi yapılamayan olgularda ise baryumlu grafi ve EMA bakılması önerilmektedir (86).

Nedeni bilinmeyen veya refrakter DEA olgularında ÇH akılda tutulmalıdır ve bu olgularda duodenal biyopsi rutin olarak yapılmalıdır (87). Demir eksikliği ve folik asit eksikliğinin birlikte görülmesi daha nadirdir ve çocuklarda proksimal ince bağırsak tutulumu için karakteristiktir. Enteropati ileuma kadar nadiren ilerlediğinden genellikle vitamin B12 eksikliği eşlik etmemektedir. Vitamin B12 eksikliğinden villöz atrofi dışında, gastrik, ince bağırsak ve kolonun lenfositik infiltrasyonu, bakteriyel overgrowth gibi diğer etkenlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (4, 28).

Hiposplenizm:

Çölyak hastalarında glutenden fakir diyetle düzelen splenik atrofi ve hiposplenizm görülebilir. Periferik yaymada görülen target hücreleri, siderositler, Heinz ve Howell Jolly cisimcikleri ve trombositoz, splenik atrofi ve hiposplenizm sonucudur. (4, 28).

Hipertransaminazemi:

Olgularının %10-54'ünde tanı anında hipertransaminazemi mevcuttur. Hepatik hasar sık görülen bir bulgudur. Kronik, kriptojenik hipenransaminazemisi olan olgulara serolojik tarama yapılması önerilmektedir (75).

Hiperamilazemi:

Amilaz yüksekliği papilla fibrozisi sonucu gelişen pankreatit veya artmış IgA'nın amilazla oluşturduğu "makroamilaz" kompleksleriyle açıklanmaktadır (75).

Uzamış Protrombin Zamanı:

K vitamini eksikliğine bağlı protrombin zamanı uzamış olabilir. Eğer karaciğer hastalığı yoksa parenteral K vitamini protrombin zamanını hızla düzeltir (4).

Elektrolit Değişiklikleri:

Şiddetli ishal serum sodyum, potasyum ve bikarbonat düzeylerinde düşmeye neden olabilmektedir. Bazı olgularda dışkı ile bikarbonat kaybı sonucunda metabolik asidoz gelişebilmektedir. Serum kalsiyum, fosfor, magnezyum ve çinko düzeyleri düşebilmekte, alkalin fosfataz (ALP) düzeyi yüksek bulunabilmektedir. Serum albümin ve daha az olarak serum globülin düzeyleri düşebilmektedir. Serum kolesterol ve karoten düzeyleri düşük saptanabilmektedir (4).

Oral Tolerans Testleri:

En yararlı testler xylose ve laktoz tolerans testleridir. Xylose daha çok proksimal ince barsak tarafından emilir. Bu nedenle tedavi edilmemiş ağır ÇH hastalarında xylose'un üriner atılımı ve peak xylose seviyesi düşmüştür (Çünkü ÇH'da en çok proksimal ince barsak etkilenir.) Benzer şekilde ÇH hastalarında absorptif hücre lezyonlarına bağlı sekonder laktaz eksikliği oluşur. Böylece laktoz alındıktan sonra kan glikoz seviyesi normale yükselemez (4).

2.2.4.3. Ayırıcı Tanı

Özellikle malabsorpsiyon yapan durumlarla ayırıcı tanı yapılır. Tropikal sprue ve ince barsak lenfoması olan kişilerdeki mukozal lezyonlarla GSE lezyonları büyük benzerlik taşır. Zollinger-Ellison Sendromu, eozinofilik gastroenterit, Crohn Hastalığı, intraluminal bakteri aşırı gelişim durumları, refrakter sprue, küçük çocuk ve infantlarda viral gastroenterit ve inek sütü intoleransı ile ayırıcı tanıya gidilmelidir (Tablo 9).

Tablo 9: Malabsorbsiyon yapan durumlar

-
1. Tropikal sprue
 2. İnce barsak lenfoması
 3. Crohn hastalığı
 4. Eozinofilik gastroenterit
 5. Zollinger Ellison Sendromu
 6. İntraluminal bakteri aşırı gelişimi
 7. Refrakter sprue
 8. Küçük çocuk ve infantlarda viral gastroenterit ve inek sütü intoleransı
-

Yetişkinlerde ÇH Whipple hastalığından kolayca ayırt edilebilir çünkü ince barsak biyopsisinde histolojik bulgular bu hastalıklarda oldukça farklıdır (4). Mukozal değişiklikler giardia enfeksiyonunda görülebildiği gibi strongyloides, coccidiosis gibi parazitik enfeksiyonlarda da görülebilmese rağmen bu değişiklikler nadiren villus atrofini içerir. Villus atrofi ÇH için karakteristik olmasına rağmen patognomonik değildir ve diğer barsak hastalıklarında değişik derecelerde görülebilir (92). Akut viral gastroenteritlerden sonra meydana gelen yapısal değişiklikler ÇH'dan ayırt edilemez. Infantlardaki inek sütü alerjisi veya soya proteini intoleransının biyopsi bulguları ÇH'dan farksızdır (4).

Tanı konusunda şüphe varsa glutensiz diyet tedavisine klinik cevap araştırılır. Tamamen toksik glutensiz diyet uygulandığı zaman klinik cevap genellikle bir iki hafta içinde görülür. Mukozadaki düzelme ancak aylarca glutensiz diyet sonrası olur. Özet olarak GSE tanısı için 1) ince barsak mukozal fonksiyonlarında bozulmanın

gösterilmesi, 2) Tipik mukozal lezyonun gösterilmesi, 3) Glutensiz diyet sonrası klinik cevabın ve daha da iyisi mukozadaki histolojik iyileşmenin saptanması gerekir.

Tedaviye yanıt alınamayan hastalarda; laktoz intoleransı, bakteriyel aşırı çoğalma, inflamatuvar barsak hastalığı, T hücreli lenfoma, otoimmün enteropati, ülseratif jejunitis de akla gelmelidir (4).

2.2.4.4. Tarama

Tarama semptomatik olgular ile ÇH ile birlikte sık görülen Tip 1 DM, otoimmün tiroidit, otoimmün hepatit, Sjögren sendromu, Addison Hastalığı, Down veya Turner Sendromu gibi hastalığı olan olgularda endikedir.

Hastalığın sık görüldüğü bazı risk grupları şunlardır:

- Çölyak hastalığı olgularının birinci ve ikinci derece yakınları,
- Tip 1 DM, otoimmün tiroid ve otoimmün karaciğer hastalığı olan olgular ve yakınları.
- Sjögren sendromu ve diğer kollajen doku hastalığı olan olgular,
- Down ve Turner sendromu olguları
- Epilepsi, ataxi, nöropati
- Transaminaz yüksekliği
- Selektif IgA eksikliği olan olgulardır.

Erken tanı amacıyla toplum taramalarının yapılması görüşü giderek daha fazla kabul görmektedir. Toplum taraması yapılmasının nedenlerinden bazıları şunlardır:

- Hastalık toplum genelinde sık görülmektedir ve morbiditesi yüksektir,
- Klinik bulgularla erken tanı koymak güçtür,
- Tanı alamayan olgularda ciddi komplikasyonlar (infertilite, osteoporoz, lenfoma) gelişebilmektedir,
- Glutenden fakir diyetle kolayca tedavi edilmektedir,
- Sensitif ve basit tarama testleri mevcuttur (6).

2.2.5. KLİNİK PRESENTASYONLAR

Tipik veya Klasik Form:

Klasik malabsorbsiyon bulguları ile birlikte seyreden gluten sensitif enteropati (GSE)'dir. Malabsorbsiyonla birlikte olan ya da olmayan kronik diyare klasik formun bir komponentidir. Malabsorbsiyona bağlı görülen semptomlar ise steatore, kilo kaybı, büyüme geriliği, şişkinlik, geğirme ve mineral eksikliği gibi semptomlardır. Çocukta tipik bulgular, 6-18 aylık iken görülmeye başlar ve hayatın ilk aylarında büyüme genellikle normaldir. Gluten almaya başladıktan sonra, haftalar veya aylar içinde, hızla kilo kaybedilir ve sonunda belirgin kilo kaybı gözlenir (71).

Atipik Form:

Ekstraintestinal manifestasyonlar (ör: boy kısalığı) veya atipik intestinal yakınmalar (ör: tekrarlayan karın ağrısı) ile karakterize bir durum olduğunda; GSE'nin prezentasyonunun atipik olduğu düşünülür. Önceden tanımlanmış malabsorbsiyon sendromu olguların çoğunda yoktur. Hematolojik, psikiyatrik, endokrin, renal, nörolojik, romatolojik, dermatolojik ve kardiyovasküler semptomlar erken yada tek klinik bulgu olabilir.

Sessiz (Silent) Form:

Asemptomatik bireylerde tarama testleriyle GSE saptandığı zaman 'sessiz' olarak tanımlanır. GSE'nin, sessiz formunun büyük bir çoğunluğu Tip 1 DM, GSE'li olguların 1. derece akrabaları gibi risk gruplarında rapor edilmiştir(71).

Latent ve Potansiyel Form:

Latent ÇH; gluten içeren diyet ile villus yapısı normal olup daha önce mukozal düzleşme gösterilmiş jejunal biyopsisi olan veya diyetle cevap veren ve ÇH ile uyumlu ince bağırsak villöz atrofinin daha sonra geliştiği olguları içermektedir (4, 32). *Potansiyel ÇH*: ince bağırsak biyopsisi ÇH ile uyumlu değişiklik göstermeyen ancak IgA antiendomisyum antikor (EMA) pozitifliği veya biyopside intraepitelyal lenfosit (İEL) artımı gibi karakteristik immünolojik değişikliklerin bulunduğu olguları tanımlamaktadır (4).

2.2.6. KLİNİK BULGULAR

ÇH çeşitli gastrointestinal semptomlarla karşımıza çıkabilmektedir (Tablo 10). Sadece GSE ye özel semptom ve bulgular bulunmamaktadır. Çünkü intestinal malabsorbsiyondan dolayı meydana gelen pek çok semptom ÇH için spesifik değildir ve malabsorbsiyon yapan diğer hastalıklarda da görülür. Pek çok erişkinde çocuklarda görülen diyare, steatore, gaz, kilo kaybı gibi gastrointestinal semptomlar bulunmaktadır. Semptomların hastadan hastaya geniş bir yelpaze içinde farklılık göstermesinden dolayı tanı sıklıkla gecikmektedir. Yine fizik muayene ve rutin kan tetkiklerinde de spesifik bir patoloji tespit edilmemesi tanının öncelikle akla getirilmesini gerekli kılmaktadır.

Çoğunlukla epizodik, nokturnal veya sabahın erken saatlerinde olan ishal, karın şişkinliği ve kilo kaybı bulunmaktadır. İshal akut olarak gelişebileceği gibi, olguların %40'ında bir yıldan az bir süredir var olabilmektedir. Steatore proksimal ince bağırsakla sınırlı hastalıkta genellikle görülmemekle birlikte şiddetli seyreden olguların çoğunda bulunmaktadır. Bulantı, kusma ve şiddetli karın ağrısı nadir görülen semptomlardır. Yorgunluk ve halsizlik genellikle anemi ve diyareden bağımsız olarak görülebilir. Nadiren şiddetli hastalıkta gelişen anoreksi, ciddi kilo kaybına ve gaitada fazla miktarda potasyum kaybına bağlı olarak kas güçsüzlüğüne neden olmaktadır. Hipoproteinemiye bağlı sıvı retansiyonu kilo kaybını az da olsa maskeleyebilmektedir. Bazı olgularda rekürren aftöz stomatit tek bulgu olabilmektedir (4, 10). Nadiren intestinal psödoobstrüksiyon hastalığının atipik bir gastrointestinal sistem bulgusu olarak görülebilmektedir (93). Olguların %30-40'ında dispeptik yakınmalar görülebilir (71).

İyi bir sorgulamada vakaların yaklaşık üçte birinde çocukluk çağında gelişme geriliği, sık ve uzun süreli hastalık periyodları, özellikle diyare olmak üzere gastrointestinal semptomların varlığı görülmektedir. Özellikle ideal boy ve ağırlığa ulaşmada yetersizlik tanının düşünülmesinde önemlidir. Tanı hakkında fikir vermesi gereken diğer önemli bir nokta aile anamnezidir. Özellikle birinci derece akrabalarda GSE tanısının varlığı dikkate alınması gereken bir özelliktir. Tanın gecikmesine neden olan bir diğer faktör hastalığın remisyon ve aktif dönemler şeklinde seyredebilmesidir. Özellikle remisyon 13-19 yaşları arasında görülmekte olup, hastalar normal diyet alsalar bile semptomlar olmayabilmektedir (29).

Çocuklarda, erkeklerde ve kızlardaki sıklığı hemen hemen birbirine yakinken, erişkinlerde kadınlarda erkeklerin iki katı daha sıklıkla görülmektedir. Erişkinlerde görülen bu sıklık farklılığı kadınlarda gebelik sebebiyle hastalığın aşıkara hale gelip daha fazla teşhis edilmesi, erkeklerde ise subklinik seyreden vakaların tanısının konamaması şeklinde izah edilebilmektedir (35).

Tablo 10: Çölyak hastalığının gastrointestinal manifestasyonları

Kronik diyare (steatore, ozmotik, sekretuar)
Konsitipasyon
Kilo kaybı
Kusma
Abdominal distansiyon
Şişkinlik
Rekürren abdominal ağrı
Psödo obstrüksiyon sendromu
Intusepsiyon
Dispepsi/Reflü özefajit
Lenfositik gastritis

Halsizlik ve yorgunluk en sık rastlanılan semptomlardır. Genellikle diyare ve anemiden bağımsızdır. Bazen hipotansiyon bu semptomlara eşlik edebilmektedir. Diyare ve kilo kaybı hastalığı düşündüren çok önemli iki bulgu olmasına rağmen obezite ve konstipasyon tanıyı ekarte ettirmez (93).

Diyare en sık görülen intestinal semptomdur. Sürekli olabildiği gibi, aralıklı ve konstipasyonla değişmeli olarak da görülebilmektedir. Diyare akut olarak da ortaya çıkabilir. Kokulu, yumuşak kıvamda, su ile temizlenmesi zor bir diyare şeklindedir. Günde ortalama 3-4 kez görülmektedir. Nokturnal diyare de olabilmektedir. Hastaların bir kısmında diyarede emosyonel duruma bağlı olarak artma olmakta, bu özelliği nedeniyle yanlışlıkla irritabl barsak hastalığı tanısı konulabilmektedir (94).

Karın ağrısı dikkatle irdelenmesi gereken bir semptomdur. Mevcut olduğunda genellikle hafiftir fakat diyare ile birlikte olduğunda kolik karakter kazanabilir. Ateş ve lenfadenopati gibi atipik bulguların varlığı intestinal lenfoma ve ülseratif enteritis

gibi ayırıcı tanıları düşündürmelidir (94). Hastaların gastrointestinal şikayetler dışındaki şikayetlerle de başvurabilecekleri ve bunların gözlenen tek bulgu olacağı unutulmamalıdır.

2.2.7. EXTRAİTESTİNAL KLİNİK BULGULAR

ÇH' da birçok ekstraintestinal belirti ve bulgular da görülmektedir (Tablo 11).

2.2.7.1. Hematolojik

Anemi ÇH' nın sık görülen semptom yada bulgularından biridir. Bazen tek bulgu da olabilir. Hastalığın atipik ve latent formlarının en sık görülen ekstraintestinal klinik bulgusudur. Anemi genellikle demir eksikliği, vitamin B12 eksikliği ya da gizli kanamaya bağlı olarak gelişmektedir. Demir eksikliği anemisinin Çölyak hastalarındaki prevalansı %3-5 arasındadır. Diğer yandan, ABD' DEA olan hastaların %3' ünde ÇH bildirilmiştir (95). Bu nedenle demir eksikliği anemisi ÇH tarama algoritmasına dahil edilmelidir. ÇH' da demir eksikliği anemisi patogenezi multifaktöriyeldir; 1) DEA temelde demirin gastrointestinal trakttan emilim bozukluğu sonucudur. Demir, Çölyak hastalığında çoğunlukla tutulmuş olan proksimal düodenumdan emilir. 2) gizli kan kaybı demir eksikliğine katkıda bulunan önemli faktörlerden biridir. Gastrointestinal kanama Çölyak hastalarının %40-50' sinde rapor edilmiştir (96). 3) Her ne kadar daha az önemli olsada üçüncü katkıda bulunan faktör, enterositlerin kaybına bağlı olan demir kaybıdır. Glutensiz diyetin hem anemiye hem de demir eksikliğini düzelttiği görülmüştür. Bu nedenle tedaviye demir eklenmesi gerekli değildir (71). ÇH ve DEA olan 36 erişkinin katıldığı bir çalışmada glutensiz diyet sonrası hastaların %94' ünde aneminin ve %55' inde demir eksikliğinin düzeldiği görülmüştür (86).

ÇH da vitamin B12 ve folat eksikliği de sıktır ve genellikle glutensiz diyetle cevap verirler. Buna rağmen semptomatik hastalarda ek tedavi gerekebilir (97).

Yaygın hastalığı olanlarda hematüri, epistaksis, vajinal kanama, gastrointestinal kanama ya da deri ve mukozalardan kanamalar görülebilir. Kanama intestinal K vitamini emilim bozukluğuna bağlıdır ve daha önceden var olan anemiye derinleştirebilir (4).

Sebebi bilinmeyen hiposplenizm erişkinlerin % 50'sinden fazla olmakla birlikte çocuklarda nadir görülür; trombositozis, deforme eritrositler ve splenik atrofi ile birliktedir (98).

Tablo 11: GSE' de Klinik Bulgular.

A) Gastrointestinal Bulgular

- Diyare
- Karın ağrısı
- Flatulans
- Kusma
- Kilo kaybı
- İştahsızlık

B) Ekstraintestinal Bulgular

1-Hematopoetik sistem

- a) Anemi, Demir, Folik asit, Vitamin B12 eksikliği
- b) Hemoraji, K vitamini eksikliği, nadiren folik asit eksikliğine bağlı trombositopeni
- c) Trombositoz, Hiposplenizm

2-İskelet sistemi

- a) Osteopeni, Kalsiyum ve D vitamini malabsorpsiyonu
- b) Patolojik kırıklar, Osteopeni
- c) Osteoartropati

3-Kas sistemi

- a) Atrofi, Malabsorpsiyon
- b) Tetani, Kalsiyum, vitamin D ve/veya magnezyum malabsorpsiyonu
- c) Kuvvetsizlik, Genel kas atrofisi, hipokalemi

4-Sinir sistemi

- a)Periferik nöropati, Tiamin ve B12 gibi vitamin eksiklikleri
- b)Nöbetler

5-Endokrin sistem

- a)Sekonder Hiperparatiroidi, Hipokalsemi
- b)Amenore, menarşın gecikmesi, infertilite, impotans

6-Dermatitis herpetiformis

7-Ödem, Hipoproteinemi

2.2.7.2. Dermatolojik

ÇH birçok cilt hastalığıyla beraberdir ama en sık görüleni Dermatitis herpetiformistir. Çok sayıda simetrik papüloveziküler rashlarla karakterize kronik kaşıntılı bir hastalıktır. Rashlar özellikle gövde başta olmak üzere önkolda, dirseklerde, kalçada, bileklerde ve kafatası derisinde görülür. Cilt biyopsilerinde dermal papillada granüler Ig A depozitlerinin görülmesi karakteristiktir. Çölyak

hastalarının %15-25' inde Dermatitis herpetiformis görülür. Dermatitis herpetiformis tanısı alan hastaların ise 2/3'ünde glutene benzer enteropati görülür. Dermatitis Herpetiformis'li hastalarda tTG'ye karşı antikorun bulunması Çölyak Sprue ile arasında patogenik ilişkiyi kanıtlar(99).

Dermatitis herpetiformis remisyon ve relapslarla karakterize bir hastalıktır. Uzun süreli remisyon sadece glutensiz diyetle mümkündür ancak normal diyet alan hastaların %10-15' inde spontan remisyonunda görülmüştür (100).

ÇH ile birlikte görülen diğer dermatolojik hastalıklar alopesi areata ve psöriasisdir. Bu immünolojik hastalıkların glutensiz diyetle gerilediği bildirilmiştir (101).

2.2.7.3. Oral mukakutanöz bozukluklar

Rekurrent aftöz ülserasyon tedavi edilmemiş Çölyak hastalarının %10-40' ında ortaya çıkış semptomudur. Aftöz stomatit genel popülasyonun %20' sini etkiler ama rekurren aftöz ülserasyonun görülmesi bizi ÇH için taramaya itmeli. ÇH ile birlikte görülen diğer oral mukakutanöz bozukluklar liken planus, eritematöz, veziküler, eroziv ve purpurik bukkal mukozal lezyolardır(102).

2.2.7.4. Nörolojik

Çölyak hastalarının %6-10' unda görülür. ÇH ile ilişkili sık görülen nörolojik bozukluklar periferik nöropati, cerebellar ataksi, epilepsi, multipl skleroz, migren, miyelopati, myopati, demans ve psikiyatrik bozukluklardır. Periferik nöropati ve serebellar ataksi en sık görülenleridir. Beslenme bozukluğu patogeneizde suçlanan faktör olmuştur ama nörolojik tutulumu olan hastaların çoğunda gösterilememiştir. Nörolojik antijenlere karşı otoimmün aktivite de patogeneizde suçlanan faktörlerdendir. Bu semptomlar başladıktan sonraki ilk birkaç ay içinde glutensiz diyetle cevap verebilirler (103).

2.2.7.5. Hepatik

Karaciğer hastalıkları ÇH'nın en iyi tanınan ekstraintestinal manifestasyonlarından birisidir. Asemptomatik serum aminotransferaz yüksekliğinden ciddi karaciğer yetmezliğine kadar değişebilen geniş bir spektruma sahiptir. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, otoimmün hepatit ve kolestatik karaciğer hastalığı ÇH ile ilişkili olan diğer karaciğer hastalıklarından birkaçıdır. Kronik karaciğer hastalığı olanlarda ÇH prevalansı normal popülasyondan 15 kat daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (104).

Orta derecede serum AST yüksekliği hastaların %15-55'inde görülebilir (104). Açıklanamayan AST yüksekliği olan hastaların %10' unda ÇH bulunmuştur. Glutensiz diyet sonrası hastaların AST değerlerinin normale döndüğü gösterilmiştir (105). AST yüksekliğinin patofizyolojisi tam olarak açık değildir. Son zamanlarda ortaya atılan ve en inandırıcı olan teori artmış intestinal permabilite teorisi. Bu teoriye göre, tutulu ince barsak segmentlerindeki artmış permabilite portal dolaşım yoluyla çok fazla miktarda toksin ve antijenin karaciğere ulaşmasını sağlar. İntestinal permabilite artmış ÇH hastalarının birinci derece akrabalarında gösterilmiştir (106).

ÇH primer bilier siroz, primer sklerozan kolanjit, non-alkolik yağlı KC hastalığı, otoimmün hepatit ve son dönem KC hastalığı (kriptojenik) gibi KC hastalıkları ile ilişkilidir. Primer bilier sirozlu hastaların %3-7' sinde, tip 1 otoimmin hepatitli hastaların %4-5' inde ve tip 2 otoimmin hepatitli hastaların %7-10' unda ÇH bulunmuştur(107).

2.2.7.6. Kemik hastalığı

ÇH ile ilişkili sık görülen osteopati tipleri kemik ağrısı, büyüme geriliği, osteoporoz, kemik deformiteleri ve kırıkları içerir. Birçok çalışmada ÇH olan çocuk ve erişkinlerde düşük kemik mineral dansitesi rapor edilmiştir. Kemik hastalıkları genellikle semptomatik Çölyak Sprue'su olan hastalarda daha şiddetlidir ve çocukluk çağında tanı konmuş olup adelosanda normal diyet alan semptomatik hastalığı olanların 1/3'ünde rapor edilmiştir (44). Özellikle alt ekstremitte, kalça ve pelviste olmak üzere kemik ağrıları bulunur. Kalsiyum ve magnezyum eksikliği parestezi, kas krampları ve hatta tetaniye sebep olabilir. Patolojik fraktürlerin nadir olduğu

düşünülse de yapılan son bir çalışmada ÇH tanısı konmamış veya diyetini yapmayan hastaların % 25'inde periferik kemik fraktürlerinin görüldüğü rapor edilmiştir (45). Uzun süreli kalsiyum malabsorbsiyonu sonucu sekonder hiperparatroidizm gelişir (66, 108).

2.2.7.7. Endokrin

DM ve tiroid hastalıkları ÇH' nda sık görülen endokrinolojik bozukluklardır. Etiyolojide suçlanan temel olay immünolojik mekanizmadır. ÇH, Tip 1 DM yada otoimmün tiroid hastalıkları olan kişilerin %2-5' inde saptanmıştır. Tip 1 DM, çölyak hastalarının %1-7'sinde saptanmıştır. Hem Tip 1 DM hem de ÇH HLA B8 ve DR3 ile ilişkilidir. Çölyak hastalarının yaklaşık %5'i hipertiroidik ya da hipotiroiddirler. Hipotiroidizm, hipertiroidiye göre daha sık görülür. ÇH' da tiroid hastalıklarının insidansı normal popülasyondan 3 kat fazla bulunmuştur(109).

2.2.7.8. Kanser/Lenfoma

Non-hodkin lenfoma, enteropati ilişkili T hücreli lenfoma, ince barsak adenokarsinomu, özefagial ve orafarinks kanseri ÇH' nda insidansı artmış olan hastalıklardır. ÇH' da malignite gelişim mekanizması açık değildir. Artmış intestinal permeabilite, kronik inflamasyon, kronik antijen stimülasyonu, pro inflamatuvar sitokinlerin salınımı ve beslenme bozukluğu patogeneizde suçlanan faktörlerdir. Glutensiz diyet kanserlerin bazı tiplerine karşı koruyucu gibi görünmektedir (110).

2.2.7.9. Ürogenital

Çölyak hastalığında bozulmuş fertilite hem erkek hem de kadın hastalarda rapor edilmiştir. Gebelerde abortus, ölü doğum, perinatal ölümler ve intrauterin gelişme geriliği açısından artmış risk mevcuttur. Bu komplikasyonlardan bazıları glutensiz diyetle ortadan kaldırılabılır (111).

Jinekolojik ve obstetrik problemler tedavi edilmemiş hastalarda sıktır. Amenore doğurgan çağıdaki kadınların 1/3'ünde, tedavi edilmeyen kişilerde menarşda 1 yıl kadar gecikme görülür. ÇH' lı hastalar infertil olup diyet sonrası fertilite görülür.

İnfertilite bazen hastalığın ilk belirtisi olabilir. Spontan ve tekrarlayan abortuslar, düşük doğum ağırlıklı bebekler, doğumda ters geliş tedavi edilmeyen kişilerde daha sıktır ve glutenden fakir diyetle önlenabilir (4). Hastalık prevalansının yüksek olduğu bölgelerdeki hamilelerin EMA ile taranması gerekliliği düşünülmektedir. Empotans veya düşük sperm sayısına bağlı sekonder empotans tedavi edilmeyen hastalarda sıktır.

Malabsorbsiyona sekonder malnutrisyonla erkek infertilitesi olsa da glutenin, diyetten çıkarılması ile kaybolan gonadal fonksiyonların hipotalamohipofizier anormal regülasyonu ve gonadal androjen rezistansı suçlanmaktadır (4).

2.2.8. TEDAVİ

2.2.8.1. Glutensiz Diyet

Günümüzde ÇH'nin tek kabul edilen tedavisi ömür boyu sıkı glutensiz diyet uygulanmasıdır. Biyopsi yapılmadan asla glutensiz diyet başlanmamalıdır. Yulafın güvenli olup olmadığı tartışmalıdır ancak buğday, arpa ve çavdarın, yulafa göre prolamin yönünden daha zengin olduğu bilinmektedir. Ayrıca son yıllarda yeni tanı almış hastaların diyetine yulaf eklenilmesi sonrasındaki 6-12 ayda klinik bozulma olmadığı görülmüştür (112). Glutensiz diyetin tanımı ülkeler arasında hatta aynı ülke içinde bile değişiklikler göstermektedir. Bazı araştırmacılar gluten ve gluten içeren tüm ürünlerin alımını tamamen yasaklarken, diğerleri ELISA ile tespit edilemeyecek eser düzeyde gluten alımının (200 ppm (0.02g gluten/kg)) zararlı olmadığını öne sürmüşlerdir (72). Son zamanlarda 200 ppm sınırı, 20 ppm'e çekilmiştir (113).

Klinik düzelme % 70 hastada 2 hafta içinde görülür. Bazen önemli düzelme 6 haftaya kadar uzayabilir. Histolojik değişiklikler 5-12 haftadan önce normale dönmeyebilir. Bazı hastalarda 2 yıldan fazla sürebilir. Glutensiz diyetle rağmen yetersiz iyileşme meydana gelirse villöz atrofiyle seyreden diğer hastalıklar veya refrakter Çölyak Sprue düşünülmelidir. Persistan semptomların sebebi ayrıca İrritabl Barsak Sendromu, laktoz intoleransı veya pankreatik yetmezlik gibi eşlik eden hastalıklardan da olabilir (4).

Gerçekte gluten içeren tahılların diyetten tamamen çıkarılması pek çok hasta için zordur. Glutensiz diyet pahalıdır ve gluten gıda endüstrisinde çok geniş yer alan

maddedir. Çünkü buğday unu pek çok gıda içinde bulunmaktadır. Hastalar arasında gluten toleransı açısından fark vardır. Bazı hastalar gluten alımından sonra semptom geliştirmeyebilirken diğerleri çok hassas olup sindirimden dakikalar sonra bile akut, kolerayı hatırlatan, masif, su gibi diyare gelişebilir. Hatta bazen diyare o kadar ciddi olabilir ki gliadin şoku olarak adlandırılan akut dehidratasyon meydana gelebilir.

Tedavi edilmemiş hastalarda yüzeysel epitel hücrelerinin hasarına sekonder olarak laktaz eksikliği gelişebilir. Bu nedenle glutensiz diyetin başlangıcında süt ve süt ürünlerinden kaçınılmalıdır (114). Diyet tedavisinden sonra eğer tolere edilebiliyorsa süt ürünleri tekrar diyetle eklenir.

Diyete tam veya ara sıra uyumsuzluk özefagus, mide, barsak gibi GİS kanser riskini genel popülasyonun 10–15 katına çıkartırken, daha düşük olasılıkla otoimmün tiroidit, hepatit, diyabet gibi immün kökenli hastalıklara yol açmaktadır (113). Dünyanın her yerindeki ÇH' lı hastalar geleneksel gıdaları, evde veya dışarıda pişirme tekniklerini iyi öğrenmek, her türlü market ürünlerinin etiketlerini dikkatle okumak zorundadırlar. Çünkü gıda teknolojisinde koruyucu, koyulaştırıcı, yapıştırıcı özellikleri nedeni ile buğday unu yoğun kullanılmaktadır.

ÇH tedavisinde diyet dışı tedavi yöntemleri yaklaşık 40 yıldır araştırılmaktadır. Son yıllarda gliadinin bakteriyel enzimlerle detoksifiye edilmesine yönelik çalışmalar sürmektedir (115). Ancak hiç biri şu anda gündelik yaşamda uygulanabilir düzeyde değildir. Amerikan Pediatrik Gastroenteroloji Derneği'nin (NASPGAN) yayınladığı kılavuzda ÇH tedavisi için halen geçerli tek yönteminin ömür boyu sıkı glutensiz diyet uygulanması olduğu bildirilmektedir (113).

2.2.8.2. İmmünosüpresif Tedavi

İnvitro çalışmalar Çölyak Sprue'lu hastalardan alınan biyopsilerde glukokortikoidlerin glutenin zararlı etkilerini önlediğini göstermiştir. Antiinflamatuvar etkilerine ek olarak su ve sodyumun mukozal transportuna yararlı etkilerinin olduğunu ortaya koymuştur. Ancak glukokortikoidler rutin tedavide endike değildir. Şiddetli diyare, dehidratasyon, kilo kaybı, asidoz, hipokalemi, hipoproteinemi gibi akut Çölyak kriz durumunda, ülseratif düodenojejunitle komplike olduğunda, refrakter hastalıkta endikedir (4). Azotiyopürin ve 6 merkaptopürin semptomların kontrolü için 10mg/gün'den daha fazla glukokortikoid ihtiyacı duyanlarda

kullanılabilir. Refrakter Sprue'lu hastalarda siklosporin kullanımının bazen hayat kurtarıcı olduğu bildirilmesine rağmen etkisi kanıtlanmamıştır (116).

Refrakter ÇH' nda kortikosteroidlerle indüksiyon tetavisinden sonra azotiyoprine ilk tedavi seçeneği olmalıdır. Fakat azotiyoprine dozu ve kullanım süresi iyi tanımlanmamıştır. Diğer immünsüpresif ilaçlara cevap vermeyen olgularda budenoside kullanılabilir. Siklosporin A, infliximab, tacrolimus bazı vakalarda etkili olduğu bildirilmiştir ancak ciddi yan etkileri olan ilaçlardır. Bu ilaçlar sadece Kortikosteroid tedavisine cevap vermeyen yada azotiyoprine karşı intolerans görülen hastalarda kullanımı düşünülmelidir (116).

Gillet ve arkadaşları, refrakter sprulu immünosupresif tedaviye cevap vermeyen hastalarda TNF alfa antikoru (infliximab) tedavisini oldukça etkin olduğunu bulmuştur (117).

2.2.8.3. Destekleyici Tedavi

Ciddi Çölyak Sprue'lu hastalarda glutensiz diyetle ilave olarak malabsorpsiyonun sebep olduğu nutrisyonel eksiklikler düzeltilmelidir. Anemik hastalar demir ve folat almalıdır. Nadiren vitamin B12 tedavisi gereklidir. Purpurası, ekimozu ve kanaması olan hastalarda PT' de uzama olabilir ve vitamin K verilmesi gerekebilir. Şiddetli diyare ve dehidratasyonu olan hastalar IV sıvı ve elektrolit desteğine ihtiyaç duyarlar. Hipokalsemi ve klinik ve radyolojik olarak osteopenik kemik hastalığı aşikar olan hastalar 2-3g/gün kalsiyum tedavisi ve oral vitamin D verilmesine ihtiyaç duyarlar. Çölyak Sprue'nun komplikasyonu olarak gelişen osteopenik kemik hastalığı üzerinde bifosfanatların rolüne ait veri yoktur (118).

Yeni tanı konmuş, klinik olarak malabsorpsiyonu belirgin olan hastalarda vitamin A, tiamin, riboflavin, niasin, pridoksin, vitamin C ve E'den oluşan multivitamin preparatları gerekebilir. İntestinal absorpsiyon normale döndükten sonra uzun süreli vitamin verilmesine gerek yoktur (114).

2.2.9. KOMPLİKASYONLAR

GSE'lı hastaların mortalite ve morbiditesinin, genel popülasyona göre daha yüksek olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Çölyak hastalığında komplikasyonların çoğu hastalıktan yıllar sonra gelişir ve çoğunlukla erişkinlerde görülür. Major komplikasyonları; malignensi, ülseratif jejunoileit ve kollajenöz spruedur (Tablo 12). Malign hastalık insidansı iki kat daha fazladır. Tedavi edilmemiş Çölyak Spruelu hastalarda kanser riski artmıştır. Malignitelerin yarısından fazlası ince barsak lenfomasıdır (119). Gastrointestinal sistem lenfoması bu hastalarda 30 kez artmıştır. Genelde 20–40 yıl sonra ortaya çıkar. T hücreli lenfoma sıklıktır, kemoterapiye yanıt iyi değildir ve hızla ölüme gider. Glutensiz diyetle kontrole alındıktan sonra diyare, kilo kaybı ve intestinal kanamanın görülmesi lenfomayı akla getirmelidir. İntestinal obstruksiyon, kanama, ateş, hipoalbuminemi, eritrofagositoz lenfomayı düşündürür. Etiyolojide intestinal mukozanın karsinojenlere maruziyeti, intestinal kriptlerde mitotik aktivite artışı, onkojenik virüslerle enfeksiyon suçlanmaktadır. İntestinal adenokarsinoma riskinde 3 kat, özofagial kanser riskinde 8 kat ve tüm kanser tiplerinin riskinde 3 kat artış görülür (120). Ülseratif jejunoileit nadir ama ciddi komplikasyonlarından ve ince barsakta ülserasyon ve striktürler ile gider. Abdominal ağrısı, diyare ve kilo kaybı olan ve glutensiz diyetle yanıt alınamayan hastalarda düşünülmelidir. Crohn Hastalığı da Çölyak Hastalığı ile sık görülen hastalıklardandır. İntestinal perforasyonla birlikte peritonit görülebilir. İnce barsak grafisi, ve abdominal CT ile tanı konur. Malignitesi olmayanlarda glukokortikoid ve azotiopürin tedavisi veya cerrahi yapılabilir. (119).

Tablo 12: Çölyak sprue ile ilişkili durumlar ve komplikasyonların sıklığı

Dental enamel defekt	% 83
Osteoporoz	% 38
Artritis	% 26
Sakroileitis	% 63
Lenfoma	% 6
Vitamin B12 eksikliği	% 41
Hipotiroidi	% 12
Addison Hastalığı	% 12

3. HASTALAR ve METOD

Ocak 2007- Eylül 2007 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı polikliniklerine başvuran ve ilk defa DEA tanısı konulan 229 hasta (207 kadın, 22 erkek) çalışmaya alındı. Anemi tanımı erkekte hemoglobin değerinin 13,5 mg/dl'den, kadında ise 12 mg/dl'den düşük olması kabul edildi. Demir eksikliği anemisi tanısında Ferritin <30 mg/dL ve/veya TS<%15 kriterleri kullanıldı. Kontrol grubu olarak kan donörü 119 (109 kadın,10 erkek) birey alındı. Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireyler yeterince bilgilendirildikten sonra yazılı ve sözlü olurları alındı. Çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 19.11.2007 tarih ve 2007/049 sayılı kararı ile onaylandı.

3.1. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

Çalışmaya şu özelliklere sahip hastalar alındı:

- İlk kez DEA' si tanısı konulan
- Çalışma hakkında bilgilendirilen ve olur veren
- Daha önceden Çölyak Hastalığı tanısı almamış
- Çölyak Hastalığı araştırılmamış
- Akut kan kaybı öyküsü olmayan
- 16-80 yaş arası hastalar

3.2. ÇALIŞMA DIŞI BRAKILMA KRİTERLERİ

Şu hastalar çalışmaya alınmadı:

- 16 yaş altı hastalar
- 80 yaş üstü hastalar
- Daha önceden ÇH tanısı almış veya ÇH öntanısıyla araştırma yapılmış
- Akut kanama geçirmiş hastalar

3.3. ÖYKÜ ve FİZİK MUAYENE

Olgular ishal, karın şişkinliği, bulantı, kusma, ağızda aft, kilo kaybı, gelişme geriliği, döküntü, infertilite, kemik kırıkları, ailede benzer hastalık öyküsü, varsa

çocuk sayısı, ayrıca kadın olgularda menapoz tarihi, amenore ve menarşta gecikme yönünden sorgulandı.

Olguların vücut ağırlığı ve boy ölçümleri yapılarak beden kitle indeksleri (kg/m^2) hesaplandı. Hepatomegali ve splenomegali varlığı fizik muayeneye değerlendirildi.

3.4. DOKU TRANSGLUTAMİNAZ ANTİKORLARI

Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerden en az 10 saatlik açlığı takiben venöz kan örnekleri alınarak alınarak Enzyme Linked Immunoabsorbant Assay (ELISA) yöntemiyle tTG IgA ve tTG IgG antikorları çalışıldı. Her iki antikor için >25 IU/ml değerleri pozitif olarak kabul edildi. Serum tTG IgG antikoru pozitif olup tTG IgA negatif olan hastalarda Ig A eksikliğini saptamak için serum IgA düzeyi de ölçüldü.

3.5. ÜST GİS ENDOSKOPİSİ VE DUODENAL BİYOPSİ

Anti-tTG IgA ve anti-tTG IgG antikorlarından en az birisi pozitif olan olgulara Fujinon EG-450 HR videoendoskop ile üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılarak duodenum ikinci kesiminden en az 3 biyopsi örneği alındı. Histolojik incelemelerin tümü KÜTF Patoloji Anabilim Dalı'nda tek bir patolog (Dr. PA) tarafından yapıldı. Biyopsi örnekleri modifiye Marsh klasifikasyonuna göre sınıflandırıldı. ÇH tanısı konulan hastalar Gastroenteroloji Polikliniğinde tedavi ve takibe alındı.

3.6. İSTATİKSEL YÖNTEMLER

İstatistiksel analizler SPSS 10.0 for Windows programı ile yapıldı. DEA ile kontrol grubu yaş ve BMI ortalamaları karşılaştırması "*t-test*" ile yapıldı. Hasta ve kontrol grubu tTG IgA, IgG ve ÇH sıklığı karşılaştırması "*ki-kare*" test ile yapıldı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Olguların özellikleri

Çalışmaya alınan 229 DEA' li hastanın 207'si (% 90,4) kadın, 22'si (% 9,6) erkek, yaş ortalaması $39,12 \pm 12,48$ yıl, BMI $26,11 \pm 12,48$ idi (Tablo 13).

Kontrol grubundaki 119 bireyin 10' u (% 8,4) erkek, 109' u (% 91,6) kadın, yaş ortalaması ise $41,47 \pm 10,07$ yıl idi.. (Tablo 14).

DEA grubu ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve BMI karşılaştırması t-*test* ile yapıldı, anlamlı bir fark yoktu (sırası ile, $p=0.08$, $p=0.84$ ve $p=0.47$).

Tablo 13: DEA grubu yaş ve BMI (min, max, ortalama, standart sapma)

	N	Minimum	Maximum	Ortalama	Std. sapma
YAŞ	229	17	79	39,1266	12,4892
BMI	229	16,90	44,92	26,1185	5,4041

Tablo 14: Kontrol grubu yaş ve BMI (min, max, orta, SD) değerleri

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Sapma
YAŞ	119	18,00	64,00	41,4790	10,0792
BMI	119	17,30	38,00	25,6997	4,6439

4.2. Doku transglutaminaz antikorları

DEA grubunda 229 olgunun 7'sinde (%3,05) tTG IgA antikor pozitif olarak bulundu. Hepsi kadın olan olguların üçünde sadece IgA, dördünde hem IgA hem de IgG antikorları pozitif olarak bulundu (Tablo 15).

DEA grubunda hepsi de kadın olan 6 olguda (%2,62) tTG IgG antikor pozitif olarak bulundu. Bunların ikisinde sadece IgG antikoru, dördünde ise hem IgG hem de IgA antikoru pozitif (Tablo 15).

Kontrol grubunda ise bir kadın bireyde (%0.84) hem tTG IgA hem de Ig G antikor pozitif olarak saptandı.

DEA grubu ile kontrol grubu tTG IgA antikor sıklığı karşılaştırılması *ki-kare* test ile yapıldı. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (%3.05 vs %0.84, p=0.27).

DEA grubu ile kontrol grubu tTG IgG antikor sıklığı karşılaştırılması *ki-kare* test ile yapıldı. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (%2.62 vs %0.84, p=0.43).

Tablo15: ÇH olan 7 DEA hastasının klinik, histolojik ve tTG antikor sonuçları

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5	Olgu 6	Olgu 7
Cins	K	K	K	K	K	K	K
Yaş	46	38	38	41	43	37	59
BMI	22.77	24.46	23.43	27.14	21.64	22.60	26.03
IgA	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif
IgG	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif	Pozitif	Pozitif	Pozitif
Duodenal bx	I	IIIa	IIIa	I	IIIc	IIIc	IIIc

BMI: body mass index. Modifiye Marsh sınıflaması: IIIc: total villus atrofiksi, IIIa= parsiyel villus atrofiksi, II= intraepitelial lenfositoz+kript hiperplazisi, I= intraepitelial lenfositoz (> 40/100 epitel hücresi).

4.3. Histopatolojik bulguların analizi

DEA grubundaki tümü kadın olan 9 hastaya duodenal biyopsi yapıldı. Toplam 7 hastada ÇH ile uyumlu histolojik bulgular saptandı. İki hastada Marsh I, 2 hastada Marsh IIIa ve 3 hastada Marsh IIIc ile uyumlu bulgular mevcuttu. Bunların hepsinde tTG IgA antikor pozitifliği (üçünde sadece tTG IgA, dördünde hem tTG IgA hem de tTG antikor) (Tablo 15). Histolojisi normal olan iki hastada ise sadece tTG IgG antikor pozitifliği mevcuttu. Bu iki hastada serum IgA ölçümü normaldi.

Kontrol grubundaki bir kadın hastaya biyopsi yapıldı. Histopatolojisi ÇH ile uyumlu (Marsh I) olan olguda hem tTG IgA hem de tTG IgG antikor pozitifliği.

DEA grubu ile kontrol grubu arasında ÇH sıklığı karşılaştırılması *ki-kare* testi ile yapıldı. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (%3.05 vs %0.84, p=0.27).

4.4 LABORATUAR BULGULARININ ANALİZİ

DEA grubundaki tüm hastalara GGK bakıldı. 4 hastada GGK pozitif olarak bulundu. Bu hastaların ileri incelemesinde 3 hastada hemoroid ve 1 hastada duodenal ülser varlığı saptandı. Kontrol grubundaki hastalarda GGK bakılmadı.

5. TARTIŞMA

Yeni tanı konulan 229 DEA' li hastada ÇH sıklığını araştırdığımız çalışmamızda 7 hastada (%3.05) ÇH bulduk. tTG IgA antikoru 7 hastada (%3.05), tTG IgG antikoru ise 6 hastada (%2,62) pozitif. Çalışmamız ülkemizde bu konuda yapılan en fazla hasta sayısına sahip olan çalışmadır.

Demir eksikliği anemisi, halen tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES)' in 1971–1974 ve 1976–1980 yılları arasında yaptığı iki en kapsamlı çalışmada DEA' nin erişkinlerde %4–6 sıklıkta görüldüğü tespit edilmiştir (121). DEA ile karşılaşıldığında kanama, yetersiz alım, malignite ve kronik hastalıklar gibi belirgin demir eksikliği nedenleri eğer ekarte edilirse etyolojiye yönelik endoskopik ve kolonoskopik incelemeler yapılmalıdır.

ÇH buğdaydaki gluten veya çavdar, arpa ve yulafdaki benzer proteinlerin alımı sonrası ince bağırsaktan besinlerin malabsorbsiyonu, ince bağırsak mukozasında karakteristik villöz atrofi, glutenden fakir diyet sonrası klinik ve histolojik iyileşme, glutenin tekrar alımı sonrası klinik relapsla karakterize bir hastalıktır (4, 10, 28).

Geçmişte bir çocukluk çağı hastalığı olarak değerlendirilen ÇH' nin tanı yaşı da prevalansı gibi son 10-20 yılda önemli ölçüde değişmiştir (32, 34). Olguların büyük bir kısmı çocukluk veya erken erişkin dönemde tanı almaktadır (35). Yapılan bir çalışmada, 2.5 yaşındaki çocuklarda hastalık prevalansı %13 bulunmuştur (36). Bir diğer çalışmada ise olguların %20'sinin 60 yaş ve üzerinde tanı aldığı görülmüştür (35). Tanıdaki bu gecikmenin asıl nedeni ise olguların çoğunlukla asemptomatik veya minimal semptomla sahip olmalarıdır. Bu da sonuçta hastalığın gerçek prevalansının bilinmemesine neden olmaktadır (4,28). İngiltere'deki prevalans 1/300 bulunmuştur. Hastalık batı ve kuzey İrlanda'da daha sık olup, prevalansı sırasıyla 1/300 ve 1/122'dir (4, 35). Dünya'daki sıklığı 1/200-1/300 arasındadır. Ülkemizden Ertekin ve arkadaşlarının okul çağındaki çocuklarda yaptığı bir araştırmada %0.87 lik bir prevalans saptanmıştır (42). Tatar ve ark. 2000 kan dönöründe yaptıkları çalışmada ÇH prevalansını %1.3 olarak bulmuşlardır (9).

Çölyak hastalığının malabsorbsiyon bulguları ile seyreden klasik veya tipik formları dışında atipik ve sessiz formlarının tanımlanmasıyla birlikte asemptomatik veya minimal semptomla sahip pek çok olgunun tanı almadığı anlaşılmıştır. Atipik

seyirli ÇH vakalarının sayısı tipik ÇH'dan 10 kat daha fazladır. Atipik seyirli vakalar arasında anemi, özellikle de DEA, en başta gelen bulgudur. DEA Çölyak Hastalığının ilk ve hatta tek belirtisi olabilmektedir (4).

Doğal olarak böyle bir hastalığın gerçek prevalansını saptamak çok kolay değildir. Hastalığın klinik seyrinin daha iyi anlaşılması ile birlikte atipik veya sessiz seyreden ÇH olgularının tanınması sonucunda hastalığın prevalansının gün geçtikçe artacağı açıktır.

Demir eksikliği anemisi Çölyak hastalarında sık görülen bir bulgudur. Diyare ve steatorenin yokluğunda da görülebilir. İnce barsak enterositlerinin dökülmesi, demir emilim bozukluğu ve nadiren de gastrointestinal kanama ÇH'ndaki demir eksikliği anemisinin patogenezindeki ana mekanizmalardır (95).

Demir eksikliği anemili hastalarda ÇH prevalansı çeşitli çalışmalarda %0–5 arasında bulunmuştur (12, 122-125). İtalya'da anemik hastalarda yapılan bir çalışmada ÇH taraması için antigliadin ve antiendomisyel antikorlar kullanılmış ve pozitiflik saptanan olgularda jejunal biyopsi yapılmıştır. Bu çalışmada anemik hastaların %5'inde, DEA olan hastaların ise %8.5'inde ÇH saptanmıştır (12).

İtalya'da demir tedavisine cevap vermeyen olgularda yapılan diğer bir çalışmada ise %20 gibi yüksek oranlar bulunmuştur (88). Bu çalışmaya zıt olarak 100 DEA hastasında yapılan, özefagogastroduodenoskopi ve kolonoskopiye içeren, bir prospektif çalışmada ÇH insidansı %0 olarak bulunmuştur. Ancak bu çalışmada ince barsak biyopsisi yapılmamıştır (126).

İngiltere'de DEA'lı 114 hastada özefagogastroduodenoskopi, sigmoidoskopi ve baryumlu grafiyi içeren bir çalışmada ÇH insidansı %2.6 olarak bulunmuştur. Ancak bu çalışmada ince barsak biyopsisi hastaların yarısından azına uygulanabilmiş ve belki de gerçek prevalansın saptanamamasına neden olmuştur. Hastaların üçünde ÇH olmasına rağmen normal endoskopik bulgular mevcutmuş (127).

İsrail'de, refrakter ya da açıklanamayan DEA olan 150 hastada yapılan bir çalışmada %5 oranında ÇH saptanmıştır (128).

ABD'de DEA olan 50 yaş üstü 170 hastanın alındığı retrospektif bir çalışmada ise ÇH insidansı %3 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada da ince barsak biyopsisi hastaların üçte birinde yapılabildiğinden dolayı çölyak hastalığının gerçek prevalansı saptanamamıştır (129).

6. SONUÇ

Sonuç olarak, demir eksikliği anemisi tanısı konulan hastalarda, özellikle de aneminin nedenini açıklayacak belirgin bir sebep yoksa, Çölyak Hastalığından şüphelenilmelidir. Bu olgularda tTG antikorları gibi duyarlılığı yüksek ve uygulanması kolay serolojik testler ile tarama yapılmalı ve/veya endoskopik inceleme sırasında duodenum normal olsa bile ikinci kesiminden biyopsi alınmalıdır.

7. KAYNAKLAR:

1. Duffy TP. Demir eksikliği anemisi. Cecil Textbook of Medicine. Ed: Goldman L., Ausello D. Güneş Kitapevi, 22. baskı çevirisi, Ankara, sayfa 1003-1008.
2. Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. Am Fam Physician. 2007; 75: 671-8
3. Aydemir S, Kadioğlu G, Bayraktaroğlu T, Üstündağ Y, Özeltekin İ, Borozan A. Demir eksikliği anemili olgularda çölyak hastalığı prevalansı. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2004; 15: 101-105.
4. Farrel RJ, Kelly CP. Celiac sprue and refractory sprue. In Sleisenger&Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology/Diagnosis/Management. Vol II, 7th ed. M Feldman, LS Friedman, MH Sleisenger (eds). Philadelphia. Elsevier Science, 2002, pp1818-1841.
5. Mandal AK, Mehdi I, Munshi SK, Lo TC. Value of routine duodenal biopsy in diagnosing coeliac disease in patients with iron deficiency anaemia. Postgrad Med J 2004; 80: 475-477.
6. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. Gastroenterology. 2001; 120: 636-651.
7. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Celiac Sprue. Gastroenterology 2001; 120: 1522-1525.
8. Howard MR, Turnbull AJ, Morley P, Hollier P, Webb R, Clarke A. A prospective study of the prevalence of undiagnosed coeliac disease in laboratory defined iron and folate deficiency. J. Clin. Pathol. 2002; 55: 754-757.
9. Tatar G, Elsurur R, Simsek H, Balaban YH, Hascelik G, Ozcebe OI, Buyukasik Y, Sokmensuer C. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for Celiac Disease screening in the Turkish population. Dig Dis Sci 2004; 49: 1479-1484.
10. Farrell RJ, Kelly CP. Diagnosis of celiac sprue. Am J Gastroenterol 2001; 96 (12): 3237-46.

11. Volta U, Ravaglia G, Granito A, Forti P, Maioli F, Petrolini N, Zoli M, Bianchi FB. Coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis. *Digestion* 2001; 64 : 61-65.
12. Corazza GR, Valentini RA, Andreani ML, D'Anchino M, Leva MT, Ginaldi L, De Feudis L, Quaglino D, Gasbarrini G. Subclinieal Coeliac disease is a frequent cause of iron deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol* 1995;30: 153-6.
13. Sayer JM, Long RG. A perspective on iron deficiency anaemia. *Gut* 1993; 34: 1297-9.
14. Fairbank VF, Beutler E. Iron metabolism. In: Beutler E, Coller BS, Lichman MA, Kipps TJ, Seligsohn U (Eds) *Williams Hematology*. McGraw-Hill, sixth Ed., New-York, 2001, 295-304.
15. Ülkü B. Demir eksikliği anemisi: Klinik hematolojinin ABC'si. *İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Anemiler*, İstanbul, 2001; 23- 32.
16. Lee GR. Iron deficiency and iron deficiency anemia. In *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th edition. Philadelphia. (Edit: GR Lee, TC Bithell, JW Athens, JN Lukens) 1999; 34: 979- 1004.
17. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for iron deficiency anemia – including iron prophylaxis. In: *Guide to Clinical Preventive Services*. 2nd ed. Baltimore, Md.: Williams & Wilkins, 1996: 231-46.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, McIlroy W, Patterson C. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview [published correction appears in *J Gen Intern Med* 1992; 7: 423]. *J Gen Intern Med* 1992; 7: 145-53.
19. Brissot P, Troadec MB, Loreal O. The clinical relevance of new insights in iron transport and metabolism. *Curr Hematol Rep* 2004; 3: 107- 115.
20. Richard A, Robert E. Hematology. In Richard A, Matthew R: *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 2007: 457- 544.

21. Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. British Society of Gastroenterology. Gut. 2000 Jun;46 Suppl 3-4:IV1-IV5. No abstract available. Erratum in: Gut 2000; 47(6): 872.
22. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. Blood 1997; 89: 3 1052-1057.
23. Fairbanks VF. Iron-deficiency anemia. In: Mazza JJ, ed. Manual of clinical hematology. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2002: 17.
24. Glader B. Anemia: general considerations. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. Wintrobe's clinical hematology. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2004: 947.
25. Booth CC. History of celiac disease. BMJ 1989; 298: 527-30.
26. Dicke WK. Simple dietary treatment for the syndrome of Gee Herter. Ned Tijdschr Geneesk 1941; 24: 421-437.
27. Dicke WK. Coeliac Disease. Investigation of the Harmful Effects of Certain Types of Cerealon Patients with Coeliac Disease. Utrecht: Universty of Utrecht, 1950. Doctoral Thesis.
28. Farrell RJ, Kelly CP, Celiac Sprue. N Engl J Med 2002; 346(3): 180-188.
29. Wieser H. The precipitating factor in coeliac disease. Baillieres Clin Gastroenterol. 1995 Jun; 9(2): 191-207.
30. Coeliac Disease. Edit: Michael N Marsh. Blackwell Science. Manchester 1992; 310-12.
31. 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(1): 330-54.
32. Parnell ND, Ciclitira PJ. Review Article: coeliac disease and its management. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1 -13.
33. Rodrigo L. Celiac disease. World J Gastroenterol 2006 November 7; 12(41): 6585-93.

34. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, Lohi O, Bravi E, Gasparin M, Reunanen A, Mäki M. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Nov 1; 26(9): 1217–25.
35. Shand AG, Ciclitira PJ. Clinical Perspectives in Celiac Disease. *Gastroenterology* 2002; 277–283.
36. Carlsson AK, Axelsson LEM, BoruIf SK, Bredberg ACA, Ivarsson S. Serological screening for celiac disease in healthy 2.5-year-old children in Sweden. *Pediatrics* 2001; 107: 42–45.
37. Csizmadia CGDS, Mearin ML, Von Blomberg RME, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. An iceberg of childhood coeliac disease in the Netherlands. *Lancet* 1999; 353: 813–814.
38. Ivarsson A, Persson LA, Juto P, Peltonen M, Suhr O, Hernell O. High prevalence of undiagnosed coeliac disease in adults: a Swedish population based study. *Journal of Internal Medicine* 1999; 245: 63–68.
39. Volta U, Bellentani S, Bianchi BF, Brandi G, Franceschi LD, Miglioli L, Granito A, Balli F, Tiribelli C. High prevalence of coeliac disease in Italian general population. *Dig Dis Sci* 2001; 46(7): 1500–1505.
40. Hovell CJ, Collett JA, Vautier G, Cheng AJ, Sutanto E, Mallon DF, Olynyk JK, Cullen DJ. High prevalence of coeliac disease in a population-based study from Western Australia: a case for screening? *MJA* 2001; 175: 247–250.
41. Riestra S, Fernandez E, Rodrigo L, Garcia S, Ocio G. Prevalence of coeliac disease in the general population of northern Spain. *Scand J Gastroenterol* 2000; 4: 398–402.
42. Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardas F, Aktas E. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 689–691.
43. Shahbazkhani B, Malekzadeh R, Sotoudeh M, Moghadam KF, Farhadi M, Ansari R, Elahyfar A, Rostami K. High prevalence of celiac disease in apparently healthy Iranian blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 475–478.

44. Imanzadeh F, Sayyari AA, Yaghoobi M, Akbari MR, Shafagh H, Farsar AR. Celiac disease in children with diarrhea is more frequent than previously suspected. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 309-311.
45. Shamir R, Lerner A, Shinar E, Lahat N, Sobel E, Bar-or R, Kerner H, Eliakim R. The use of a single serological marker underestimates the prevalence of celiac disease in Israel: a study of blood donors. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2589-2594.
46. Guandalini S, Gokhale R. Update on immunologic basis of celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2002; 18: 95-100.
47. Fry L, Seah PP, Harper PG, Hoffbrand AV, McMinn RM. The small intestine in dermatitis herpetiformis. *J Clin Pathol* 1974; 27: 817.
48. Kagnoff MF, Paterson YJ, Kumar PJ, Kasarda DD, Carbone FR, Unsworth DJ, Austin RK. Evidence for the role of a human intestinal adenovirus in the pathogenesis of coeliac disease. *Gut* 1987;28: 995-1001.
49. Arató A, Kósnai I, Szőnyi L, Tóth M. Frequent past exposure to adenovirus 12 in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 1101-02.
50. Mahon J, Blair GE, Wood GM, Scott BB, Losowsky MS, Howdle PD. Is persistent adenovirus 12 infection involved in coeliac disease? A search for viral DNA using the polymerase chain reaction. *Gut* 1991; 32: 1114-1116.
51. Lawler M, Humphries P, O'Farrelly C, Hoey H, Sheils O, Jeffers M, O'Briain DS, Kelleher D. Adenovirus 12 E1A gene detection by polymerase chain reaction in both the normal and coeliac duodenum. *Gut* 1994; 35: 1226-1232.
52. Murray AJ. The widening spectrum of celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69: 354-365.
53. Nehra V. New clinical issues in celiac disease. *Gastroenterol Clin* 1998; 27: 453-65.
54. Jarmo K, Visakorpi, Maki M. Changing clinical features of coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl.* 1994; 395: 10-13.
55. Kagnoff MF, Harwood JI, Bugawan TL, Erlich HA. Structural analysis of the HLA-DR, -DQ and DP alleles on the celiac disease-associated HLA-DR3 (DRw17, Haplotype). *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 6274-78.

56. Akar H, Sökücü S, Süoğlu Ö, Oğuz F, Elkabes B, Saner G. Çölyak hastalığı olan Türk çocuklarında genotip ile klinik bulguların ilişkisi. UGH, 2001, Antalya, s.21.
57. Schuppan D, Dieterich W. AGA technical review: Celiac sprue. Erişim. <http://www.utdol.com/application/topic/print.asp?file=gi-hepgui/30709>.
58. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med*. 1997; 3(7): 797–801.
59. Van De Wal Y, Kooy Y, Van Veelen P, Vader W, Koning F, Peña S. Coeliac disease: it takes three to tango!. *Gut* 2000; 46: 734–737.
60. Baldas V, Tommasini A, Trevisiol C, Berti I, Fasano A, Sblattero D, Bradbury A, Marzari R, Barillari G, Ventura A, Not T. Development of a novel rapid non-invasive screening test for coeliac disease. *Gut* 2000; 47: 628–631.
61. Lerner A, Kumar V, Iancu TC. Immunological diagnosis of childhood coeliac disease: comparison between antigliadin, antireticulin and antiendomysial antibodies. *Clin Exp Immunol* 1994; 95: 78–82.
62. Greenberg CS, Birckbichler PJ, Rice HR. Transglutaminases: multifunctional cross-linking enzymes that stabilize tissues. *FASEB J* 1991; 5: 3071–3077.
63. Sollid LM, Molberg O, McAdam S. Autoantibodies in coeliac disease: tissue transglutaminase-guilt by association? *Gut* 1997; 41: 851–852.
64. Oven M. T-cell receptors and MHC molecules, In: Roitt I, Brostoff J, Male D, Editors. *Immunology*. 4th ed. Barcelona. Mosby 1998; 51–59.
65. Van De Wal Y, Kooy YM, van Veelen PA, Peña SA, Mearin LM, Molberg O, Lundin KE, Sollid LM, Mutis T, Benckhuijsen WE, Drijfhout JW, Koning F. Small intestinal T cells of celiac disease patients recognize a natural pepsin fragment of gliadin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 1050–54.
66. Van de Wal Y, Kooy YM, Van Veelen PA. Cutting edge: selective deamination by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T cell reactivity. *J Immunol* 1998; 161: 1585–1588.
67. Editorial Contribution of autoantibody assays to the diagnosis of adulthood celiac disease. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 279–282.

68. Hovdenak N, Hovlid E, Asknes L, Fluge G, Eriehsen MM, Eide J. High prevalence of asymptomatic coeliac disease in Norway: a study of blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(2): 185–187.
69. Sblattero D, Berti I, Trevisiol C, Marzari R, Tommasini A, Bradbury A, Fasano A, Ventura A, Not T. Human recombinant tissue transglutaminase elisa: an innovative diagnostic assay for celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1253–1257.
70. Ferguson A. Celiac disease, an eminently treatable condition, may be underdiagnosed in the United States. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(8): 1252–1254.
71. Chand N, Mihas AA. Celiac disease: current concepts in diagnosis and treatment. *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40(1): 3–14.
72. Hill ID, Bhatnagar S, Cameron DJ, De Rosa S, Maki M, Russell GJ, Troncone R. Celiac disease: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 35: 78–88.
73. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BM, Meijer JW, Mulder CJ. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: Disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999; 99: 888–94.
74. DickeyW, Hughes DF, McMillan SA. Reliance on serum endomysial antibody testing underestimates the true prevalence of celiac disease by one fifth. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 181–183.
75. Carroccio A, Giannitrapani L, Soresi M, Not T, Iacono G, Di Rosa C. Guinea pig transglutaminase immunolinked assay does not predict coeliac disease in patients with chronic liver disease. *Gut* 2001; 49: 506–511.
76. Çetinkaya H, Bektaş M, Kansu A, Koç Ö, Özden A. Gluten sensitif enteropatili hastalarda tissue transglutaminase antikorları. *NGW*, 2000, Antalya, s. 65.

77. Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, Green PH. Seronegative celiac disease: increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. *Dig Dis Sci*. 2004; 49: 546-550
78. Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, MacNeil J, Mack D, Patel D, Moher D. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease; a systematic review. *Gastroenterology*. 2005; 128: 38-46.
79. Horvath K, Hill ID, Anti-tissue transglutaminase antibody as the first line screening for celiac disease: *good-bye* antigliadin tests? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2702-2704.
80. Dahele A, Aldhous MC, Humphreys K. Serum IgA tissue transglutaminase antibodies in celiac disease and other gastrointestinal diseases. *Q J Med* 2001; 94: 195-205.
81. Chan A, Butzner JD, McKenna R, Fritzler MJ. Tissue transglutaminase enzyme-linked immunosorbent assay as a screening test for celiac disease in pediatric patients. *Pediatrics* 2001; 107(1): E8.
82. Green PH, Murray JA. Routine duodenal biopsies to exclude celiac disease? *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 92-95.
83. Pearce CB, Duncan HD, Sinclair D, Poller, DN. Small bowel biopsies in patients with iron deficiency anaemia. *Gut* 2001; 49: 595-600.
84. Tursi A. The genetic puzzle of celiac disease. *Gastroenterology*. 2004; 126: 1216-1217.
85. Rubesin SE, Herlinger H, Saul SH, Grumbach K, Laufer I, Levine MS. Adult celiac disease and its complications. *Radiographics*. 1989; 9: 1045-1066.
86. Goddard, AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2000; 46: (Suppl IV): iv1-iv5.
87. Annibale B, Capurso G, Chistolini A, D'Ambra G, DiGiulio E, Monarca B, DelleFave G. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med* 2001; 111: 439-445.
88. Carroccio A, Iannitto E, Cavataio F, Montalto G, Tumminello M, Campagna P, Lipari MG, Notarbartolo A, Iacono G. Sideropenic anemia and celiac disease. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 673-678.

89. Garrido C, Gayà J, Liompart A, Vaquer P, Sansó A, Riera J, Ginard D, Bonet L, Obrador A. Prevalence of monosymptomatic celiac disease in patients with iron deficiency anemia. *Gastroenterol-Hepatol* 1997; 20: 172–174.
90. Cuoco L, Cammarota G, Jorizzo RA, Santarelli L, Cianci R, Montalto M. Link between helicobacter pylori infection and iron-deficiency anaemia in patients with coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1284–1288.
91. Kalaycı AG, Kansu A, Akar N, Girgin N. Çölyak hastalarında çinko ve demir profili. *NGW*, 2000, Antalya, s.65.
92. Bardella MT, Minoli G, Radaelli F, Quatrini M, Bianchi PA, Conte D. Reevaluation of duodenal endoscopic markers in the diagnosis of coeliac disease. *Gastrointest Endosc* 2000; 51 (6): 714–716.
93. Hurlstone DP. Iron-deficiency anemia complicating AL amyloidosis with recurrent small bowel pseudo-obstruction and hindgut sparing. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002 May;17(5): 623–624.
94. Ciacci C, Cirillo M, Sollazzo R, Savino G, Sabbatini F, Mazzacca G. Gender and clinical presentation in adult celiac disease. *Scand J Gastroenterol*. 1995; 30(11): 1077–1081.
95. Karnam US, Felder LR, Raskin JB. Prevalence of occult celiac disease in patients with iron-deficiency anemia: a prospective study. *South Med J*. 2004; 97(1): 30–34.
96. Annibale B, Severi C, Chistolini A, Antonelli G, Lahner E, Marcheggiano A, Iannoni C, Monarca B, Delle Fave G. Efficacy of gluten-free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96(1): 132–137.
97. Dahele A, Ghosh S. Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96(3): 745–750.
98. Robinson PJ, Bullen AW, Hall R, Brown RC, Baxter P, Losowsky MS. Splenic size and function in adult coeliac disease. *Br J Radiol*. 1980 Jun;53(630): 532–537.
99. Reunala TL. Dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 2001; 19: 728–736.

100. Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA, Leonard JN, Fry L. 25 years' experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol.* 1994; 131(4): 541–545.
101. Zone JJ. Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128 (4): 87–91.
102. Jokinen J, Peters U, Maki M, Miettinen A, Collin P. Celiac sprue in patients with chronic oral mucosal symptoms. *J Clin Gastroenterol.* 1998; 26(1): 23–6.
103. Luostarinen L, Himanen SL, Luostarinen M, Collin P, Pirttila T. Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well treated coeliac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 490–494.
104. Abdo A, Meddings J, Swain M. Liver abnormalities in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2: 107–12.
105. Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, Molteni N, Bianchi P, Conte D. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology.* 1995; 22(3): 833–6.
106. Novacek G, Miehsler W, Wrba F, Ferenci P, Penner E, Vogelsang H. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999; 11(3): 283–8.
107. Volta U, Rodrigo L, Granito A, Petrolini N, Muratori P, Muratori L, Linares A, Veronesi L, Fuentes D, Zauli D, Bianchi FB. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97(10): 2609–13.
108. Fickling WE, McFarlane XA, Bhalla AK, Robertson DA. The clinical impact of metabolic bone disease in coeliac disease. *Postgrad Med J* 2001; 77: 33–36.
109. Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev.* 2002; 23(4): 464–83.
110. Viljamaa M, Kaukinen K, Pukkala E, Hervonen K, Reunala T, Collin P. Malignancies and mortality in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis: 30-year population-based study. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 374–380.

111. Tata LJ, Card TR, Logan RF, Hubbard RB, Smith CJ, West J. Fertility and pregnancy-related events in women with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005; 128(4): 849–55.
112. Hoffenberg EJ, Haas J, Drescher A, Barnhurst R, Osberg I, Bao F, Eisenbarth G. A trials of oats in children with newly diagnosed celiac disease. *J Pediatr* 2000; 137: 361–6.
113. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg EJ, Horvath K, Murray JA, Pivor M, Seidman EG. 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.
114. Per Brandtzaeg. The changing immunological paradigm in coeliac disease *Immunology Letters*. 2006;105:127–39.
115. Cerf-Bensussan N, Heyman M. A bacterial enzyme to treat celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 585–6.
116. Turner SM, Moorghen M, Probert CS. Refractory coeliac disease: remission with infliximab and immunomodulators. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 667–669.
117. Gillett HR, Arnott ID, McIntyre M, Campbell S, Dahele A, Priest M, Jackson R, Ghosh S. Successful infliximab treatment for steroid-refractory celiac disease: a case report. *Gastroenterology* 2002; 122: 800–5.
118. Scotta MS, Salvatore S, Salvatoni A, De Amici M, Ghiringhelli D, Brogginì M, Nespoli L. Bone mineralization and body composition in young patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1331–34.
119. Egan L, Walsh S, Stevens F. Celiac associated lymphoma. A single institution experience of 30 cases in the combination chemotherapy era. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21: 123–29.
120. Hartsook E. GIG Cookbook. Seattle. Gluten Intolerance Group of North America. 1990.
121. Looker AC, Dalman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997; 277(12): 973–6.

122. Kepczyk T, Kadakia SC. Prospective evaluation of gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1283–1289.
123. Fine KD. The prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac sprue. *N Engl J Med* 1996; 334: 1163–1167.
124. Swinson CM, Levi AJ. Is coeliac disease underdiagnosed?. *BMJ* 1980; 281: 1258–1260.
125. Catassi C, Räscher IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, Coppa GV, Giorgi PL. Coeliac disease in the year 2000: Exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 343: 200–203.
126. Rockey DC, Cello JP. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 1993; 329: 1691–1695.
127. McIntyre AS, Long RG. Prospective survey of investigations in outpatients referred with iron-deficiency anemia. *Gut* 1993; 34: 1102–1107.
128. Hershko C, Hoffbrand AV, Keret D, Souroujon M, Maschler I, Monselise Y, Lahad A. Role of autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori* and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. *Haematologica*. 2005; 90(5): 585–95.
129. Gordon SR, Smith RE, Power GC. The role of endoscopy in the evaluation of iron-deficiency anemia in patients over the age of 50. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1963–1967.