T.C

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ÇÖLYAK HASTALIĞI TEŞHİSİ VE DİYET TAKİBİNDE HIZLI ÇÖLYAK TESTİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Aysel YILDIZ

KAYSERİ - 2011

T.C

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANA BİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ÇÖLYAK HASTALIĞI TEŞHİSİ VE DİYET TAKİBİNDE HIZLI ÇÖLYAK TESTİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Aysel YILDIZ

Danışman

Prof. Dr. Duran ARSLAN

KAYSERİ - 2011

TEŞEKKÜR

Büyük bir aşkla başladığım bu yolculukta doktorluk gibi kutsal bir mesleği bu tezle taçlandırmış oldum. Fırtınalı kışın arkasındadır bahar, çile ve ıstırapla gelir insana gerçek huzur; işte huzuru zor ama bir o kadar keyifli ve güzel eğitim sürecinin sonunda bulmanın mutluluğunu yaşıyorum.

Bu tezin gerçekleştirilmesinde, başlangıcından sonuna kadar, gerekli bütün yardım, tavsiye ve yönlendirmeleri yapan, karşılaştığım problemlerin çözümünde deneyimlerinden yararlandığım değerli danışman hocam Prof. Dr. Duran Arslan' a katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Bu eğitim yuvasında bizleri bilgi ve tecrübelerinden mahrum bırakmayan, birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mustafa K. Öztürk'ün şahsında Anabilim Dalımız tüm öğretim üyelerine teşekkürlerimi bir borç bilirim ve her zaman onların ışığı bana rehberlik edecektir.

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum, başta Dr. Özlem Eryavuz, Dr. Alper Özcan ve kliniğimizin değerli uzmanlarına, tüm asistan doktor arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire, sekreter ve hasta bakıcılarına,

Bu süreçte beni yalnız bırakmayan, sabır ve sevgilerini benden esirgemeyen, şefkat ve anlayışla beni sarmaladıkları için öncelikle annem, babama ve kardeşlerime sonsuz şükranlarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Aysel YILDIZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR I

KISALTMALAR IV

TABLO LİSTESİ VI

ŞEKİL LİSTESİ VII

ÖZET VIII

ABSTRACT X

1. GİRİŞ ve AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Çölyak hastalığı 3

2.2. Epidemiyoloji 4

2.3. Patogenez 5

2.4. Gluten ve Gliadinler 7

2.5. Çölyak Hastalığının Sınıflaması 8

2.6. Klinik Bulgular 10

2.7. Çölyak Hastalığına Eşlik Eden Hastalıklar 14

2.8. Tanı 17

2.9. Tedavi 22

2.10. Komplikasyonlar 22

3. MATERYAL VE METOD 24

4. BULGULAR 27

5. TARTIŞMA 34

6. SONUÇLAR 40

KAYNAKLAR 41

TEZ ONAY SAYFASI..... 49

KISALTMALAR

AGA	**:**	Antigliadin Antikor
ARA	**:**	Antiretikülin Antikor
ÇH	**:**	Çölyak Hastalığı
DM	:	Diyabetes Mellitus
EİTHL	**:**	Enteropatinin İndüklediği T Hücreli Lenfoma
EMA	**:**	Antiendomisyum Antikor
ESPGHAN	**:**	European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition
FMF	**:**	Familial Mediterranean Fever (Ailevi Akdeniz Ateşi)
GİS	**:**	Gastrointestinal Sistem
Gly	:	Glisin
HLA	:	Human Leucocyte Antigen
İEL	:	İntraepitelyal Lenfosit
IFAT	:	İmmunofluorescence Antibody Test
IFN	**:**	İnterferon
Ig	**:**	İmmünoglobülin
IL	**:**	İnterlökin
Pro	:	Prolin

Ser	:	Serin
SLE	:	Sistemik Lupus Eritematozus
tTG	:	Doku Transglutaminaz Antikor
TG	:	Transglutaminaz
Th 1	:	T helper 1
Th 2	:	T helper 2

TABLO LİSTESİ

Sayfa no

Tablo 2.1 Çölyak hastalığında klinik belirtiler..... 12-13
Tablo 2.2 Çölyak hastalığı ile birlikte bulunabilen hastalıklar 17
Tablo 2.3 Çölyak hastalığının tanısında kullanılan serolojik testler 18
Tablo 2.4 Çölyak hastalığının tanısında kullanılan serolojik testlerin güvenirlikleri……..19
Tablo 2.5 Çölyak hastalığının histolojik skorunun değerlendirilmesi 20
Tablo 4.1 Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımları 27
Tablo 4.2 Hastaların cinsiyete göre dağılımı ……..27
Tablo 4.3 Hastalardan alınan duedonal biyopsi patoloji sonuçları 28
Tablo 4.4 Hastaların EMA sonuçlarının gruplara göre dağılımı..... 29
Tablo 4.5 Hastalara uygulanan hızlı çölyak kan testinin sonuçlarının dağılımı 29
Tablo 4.6 Eşlik eden hastalıkların dağılımı..... 30
Tablo 4.7 Yeni tanı alan çölyak hastaları ve kontrol grubunda olan hastaların başvurularındaki şikayetlerin dağılımı……31
Tablo 4.8 Hızlı çölyak kan testinin EMA sonuçlarına göre karşılaştırılması ….....32
Tablo 4.9 Hızlı çölyak kan testinin altın standart olan patoloji sonuçlarına göre karşılaştırılması…….33
Tablo 4.10 Hızlı çölyak kan testi ve EMA' nın duyarlılık ve özgüllük değerleri.... 33

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa no

Şekil 2.1 Çölyak hastalığının ortaya çıkmasında rol alan faktörler..... 5
Şekil 2.2 Çölyak hastalığının patogenezi 6
Şekil 2.3 Buğday, arpa ve yulafların olası gelişim süreci..... 8
Şekil 2.4 Çölyak hastalığının buz dağı modeli 9
Şekil 3.5 Hızlı çölyak testinin uygulama aşamaları..... 26

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ÇÖLYAK HASTALIĞI TEŞHİSİ VE DİYET TAKİBİNDE HIZLI ÇÖLYAK TESTİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş ve amaç: Çölyak hastalığı (ÇH), genetik yatkınlığı olan bireylerde gıda kaynaklı glutene karşı maruziyet sonucu gelişen immun mekanizmaların eşlik ettiği, otoimmun bir enteropatidir. Bu çalışmanın amacı; çocuklardaki ÇH teşhisinde ve diyet takibinde bir damla kan ile hızlı ve kolay kan testinin etkinliğini ve klasik serolojik testler kadar güvenilir olup olmadığını göstermektir.

Hastalar ve metod: Çalışma 1 Ocak 2010- 31 Aralık 2010 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Gastroenteroloji ve Patoloji bölümlerinde yapıldı. Bu çalışmaya yaşları 1-18 yıl arasında değişen 90 hasta alındı. Hastalar üç gruba ayrıldı. Birinci grup; çölyak hastalığı ön tanısıyla EMA çalışılan, ince barsak biyopsisi ve Marsh kriterlerine göre tanısı kesinleşmiş hastalardan; ikinci grup; çölyak hastalığı tanısı almış, izlemde diyet alan ve diyete uyumu kontrol etmek amacıyla EMA bakılan hastalardan; üçüncü grup (kontrol grubu); diğer nedenlerle üst GİS endoskopisi yapılıp ince bağırsak biyopsisi alınan ve çölyak hastalığı dışlanan çocuklardan oluştu. Tüm hastalara hızlı çölyak testi yapıldı ve EMA bakıldı.

Bulgular: Onikisi erkek, 18'i kız yeni tanı almış hastalar üst gastrointestinal sistem endoskopisi eşliğinde alınan ince barsak patolojilerine göre; bir hasta Marsh tip I (%3,3), 11 hasta Marsh tip II (%36,7), 17 hasta Marsh tip III (%56,7), bir hasta Marsh tip IV (%3,3) olarak belirlendi. EMA sonuçları değerlendirildiğinde; bir hastada negatif, 29 hastada EMA pozitifti. EMA'sı pozitif olan iki hastada ve negatif olan bir hastada hızlı çölyak kan testi negatif bulundu. 12'si erkek, 18'si kız

hastalardan oluşan kontrol grubuna bakılan EMA ve hızlı çölyak testi negatif tespit edildi. Ayrıca çeşitli sebeplerden dolayı yapılan üst GİS endoskopisi eşliğinde alınan duedonal biyopsi patolojilerinde çölyak hastalığı saptanmadı. Dokuzu erkek, 21'i kız olan tanı almış ve diyet tedavisi gören çölyak hastaların 10'ununda EMA değeri >200 RU/ml, iki hastada <100 RU/ml, iki hastada 100-200 RU/ml, 16 hastada negatif belirlendi. Tüm hastalara yapılan hızlı çölyak kan testi, EMA değeri >200 RU/ml olanlarda pozitif bulundu. Geriye kalan 20 hastada hızlı çölyak testi negatif bulundu. Bu çalışmaya göre hızlı çölyak kan testin özgüllüğü %100, duyarlılığı %90, pozitif belirleyici değer %100 ve negatif belirleyici değer %90 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca doğruluk oranı %95 bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda hızlı çölyak kan testi, EMA antikor testi ile karşılaştırıldığında endoskopik ve histopatolojik bulgularla yüksek korelasyon gösterdikleri tespit edildi. Hastalığının taranmasında ve ÇH tanısı alıp diyet tedavisi başlanan hastaların izleminde, invazif olmayan, güvenilir, laboratuvar gerektirmeden hasta başında kolayca yapılabilen bu hızlı testing rutinde kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, anti-endomisyum antikoru, hızlı çölyak testi

ASSESSMENT OF THE EFFICIENCY OF RAPID BLOOD TEST IN THE DIAGNOSIS OF CHILDHOOD CELIAC DISEASE AND MONITORING DIET THERAPY

ABSTRACT

Introduction and Aim: Celiac disease (CD), is an auto-immune enteropathy, that is accompanied by immune mechanisms; developed as a result of dietary gluten exposure in individuals with genetic predisposition. This study was conducted at the Pediatric Gastroenterology and Pathology Departments of Erciyes University, Faculty of Medicine. The aim of this study was to assess the efficiency of finger-stick rapid blood test in the diagnosis and monitoring diet therapy for CD**,** and to demonstrate whether it is as reliable as traditional serological tests.

Patients and method: 90 patients (1 to 18 years-old) were enrolled to this study. Patients were divided into 3 groups, as being 30 patients in each group. First group was consisted of patients who were evaluated by EMA for initial diagnosis of CD; thereafter, CD diagnosis was ascertained by small intestine biopsy and Marsh criteria, second group was consisted of patients who were diagnosed as CD and followed with diet therapy and underwent EMA evaluation to control the adherence to diet therapy, and third group (control group) was consisted of children who underwent GIS endoscopy and small intestine biopsy due to other reasons; as such celiac disease was eliminated. All patients underwent rapid blood test and EMA for celiac disease.

Results: Of the 30 patients (12 boy and 18 girl) who were newly diagnosed, 1 patient (3.3%) were identified as Marsh Type I, while 11 (36.7%) patients as Marsh Type II, 17 (56.7%) patients as Marsh Type III and 1 (3.3%) patient as Marsh Type IV. When EMA results were considered, 1 patient was negative, whereas 29 patients

were positive for EMA. Rapid Celiac test were found as negative in 2 patients with positive EMA and 1 patient with negative EMA. Of the 30 controls (12 boys and 18 girls), all were negative for EMA and Rapid Celiac test. No celiac disease was detected in the pathological evaluation of duodenal biopsies performed by GIS endoscopy due to other reasons. Of the 30 patients (9 boys and 21 girls) in the second group, there was EMA value>200 RU/ml in ten patients, EMA<100 RU/ml in two patients and EMA value between 100 and 200 RU/ml in two patients. EMA was found as negative in 16 patients. Rapid Celiac test, which was performed in all patients, was found as positive in those with EMA>200 RU/ml. Rapid Celiac tests were negative in remaining 20 patients. According to our result, it was found that the sensitivity, specifity, negative predictive value, positive predictive value, accuracy ratio of the rapid Celiac test are 90%, 100%, 90%, 100%, 95%, respectively.

Conclusions: In our study, when rapid blood test for Celiac disease was compared to EMA antibody test, it was found that it had a strong correlation to endoscopic and histopathological findings. Therefore, this rapid test should be used easily and to detect non-invasive and reliable human anti-transglutaminase antibody for screening the disease and monitoring the patients who were diagnosed and followed by diet therapy.

Key words: Celiac disease, anti-endomisyum antibody, rapid test for celiac

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak Hastalığı (ÇH), genetik olarak yatkın bireylerde, glutene karşı kalıcı duyarlılık ile belirli, üst ince bağırsağın immün aracılı kronik inflamatuvar hastalığıdır. ÇH, beslenme bozukluğuna, büyüme ve gelişmede duraklamaya neden olabilmekte, aynı zamanda diğer otoimmün hastalıklarla da birliktelik gösterebilmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı, çok önemli bir toplum sağlığı sorunudur.

Çölyak Hastalığının tanısında anamnez, fizik muayene, hematolojik ve biyokimyasal testler ve gaita muayenesi ilk basamağı oluşturur. Anamnezde diyare, steatore, kilo kaybı ve karın ağrısı sıklıkla tespit edilir. Fizik muayenede çocuklarda büyüme geriliği, cilt lezyonları, çomak parmak, sıvı elektrolit dengesizliğine bağlı hipotansiyon, kuru ve soluk cilt, aftöz stomatit, glossit, karın muayenesinde hassasiyet, hepatomegali, belirgin hipoalbüminemi varlığında asit ve ödem, periferik nöropati ve hipokalsemi saptanabilecek bulgulardır.

Tanının erken konulup tedavinin bir an evvel başlanması bu hastalarda gelişebilecek büyüme ve gelişme geriliği yanında osteoporoz, infertilite, otoimmün hastalıklar ve bağırsak lenfomasının önlenmesi açısından önemlidir.

Çölyak Hastalığı tanısında kullanılan serolojik testler anti-gliadin antikor (AGA), anti-endomisyum antikor (EMA) ve doku transglutaminaz (tTG) antikorlarıdır. EMA ve tTG antikorlarının duyarlılık ve özgünlüğünün birbirine benzer özellikte olduğu ve AGA' ya göre çok üstün oldukları kanıtlanmıştır.

Serolojik testler glutensiz beslenmeye uyumu izlemede ve ÇH açısından risk altında olan bireylerin taranmasında da kullanılır. ÇH tanısı tek başına serolojiye dayandırılamaz, glutensiz beslenmeye başlamadan önce ince bağırsak biyopsisi yapılarak karakteristik histopatolojik bulgular gösterilmelidir.

Bu çalışmanın amacı; çocuklardaki ÇH teşhisinde ve diyet takibinde bir damla kan ile hızlı ve kolay kan testinin etkinliğini ve klasik serolojik testler kadar güvenilir olup olmadığını göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

ÇÖLYAK HASTALIĞI

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik yatkınlığı olan bireylerde gıda kaynaklı glutene karşı maruziyet sonucu gelişen immün mekanizmaların eşlik ettiği, otoimmün bir enteropatidir ve en iyi bilinen HLA-bağlantılı hastalıklardan biridir (1).

ÇH, özellikle çocukluk çağında kronik ishal nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Bunu sırasıyla büyüme gelişme geriliği, boy kısalığı, bulantı, kusma, kabızlık, karın şişliği ve karın ağrısı izlemektedir.

ÇH tanısında kullanılan serolojik testler AGA, EMA ve tTG antikorlarıdır. Çalışmalarda, EMA ve tTG antikorları AGA'dan daha üstün olduğu gösterilmiştir (2). Ayrıca ÇH tanısı tek başına serolojik testlere dayandırılamaz. İnce bağırsak biyopsisi tanıda altın standarttır.

Hastalar intra-epitelyal lenfosit artışından, kript hiperplazisi ile birlikte tama yakın villüs atrofisine kadar değişen derecelerde ve lamina propiada mononükleer hücre infiltrasyonun eşlik ettiği intestinal histopatolojik bulgular sergilerler (3,4).

Tanının erken konulup tedavinin bir an evvel başlanması bu hastalarda gelişebilecek büyüme ve gelişme geriliği yanında osteoporoz, infertilite, otoimmün hastalıklar ve bağırsak lenfomasının önlenmesi açısından önemlidir (5,6).

EPİDEMİYOLOJİ

ÇH büyük oranda beyaz ırkta görülür. Hintli ve Pakistanlı Asyalılarda iyi bilinmesine rağmen, yerli Afrikalılar, Japonlar ve Çinliler arasında çok enderdir veya hiç gözlenmez (7). AGA ve anti-tTG gibi hassas ve nispeten daha ucuz serolojik testlerin bulunması ile ÇH seroprevalansını araştıran çalışmalar artmıştır. Yirminci yüzyılın sonlarında epidemiyolojik verilerde büyük değişiklikler olmuştur. Avrupa' da 1980'li yıllara kadar ÇH, prevalansı 1/1000-6500 arasında değişen nadir bir hastalık olarak değerlendirilmekteydi (8). Serolojik yöntemlerle sağlıklı toplumda yapılan taramalar çeşitli Avrupa ülkelerinde prevelansın 1/83-1/500 arasında olduğunu göstermiştir (9,10).

Maki ve arkadaşları (11) Finlandiya'da sağlıklı 7-16 yaş grubu 3654 öğrenci üzerinde yaptıkları bir çalışmada biyopsi ile desteklenen ÇH prevalansını 1:99 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada gerçek prevalansın belki de 1:99'dan daha yüksek olabileceğini tahmin etmişlerdir. Çünkü seropozitif olguların hepsine biyopsi yapılamadığı bildirilmiştir.

İtalya' da 1996 yılında tüm ülkeyi kapsayan 15 merkezli çalışmada 6-15 yaş grubu 17201 öğrenci ÇH için araştırılmış ve prevalans 1/210 olarak bulunmuştur (10).

Ertekin ve arkadaşları (12), Erzurum' da sağlıklı 6-17 yaş arasında değişen 1489 öğrenci üzerinde yaptıkları çalışmada biyopsi ile desteklenen ÇH prevalansı 1/158 olarak bulmuşlardır.

Coğrafik olarak değişiklik gösteren sıklık ve yaygınlık oranlarından toplumun genetik yapısının dışında diğer faktörler de sorumlu tutulmaktadır. Araştırmacılar artan tanı oranlarını ilgili klinisyenlerin artan farkındalık ve tanısal becerilerine bağlamıştır. Bir başka önemli faktör de çeşitli ülkelerde diyetle gluten alımındaki farklılıklardır (13).

ÇH, yaşam boyu süren hastalıkların en sık karşılaşılanlarından biri olarak kabul edilmekte ve çok çeşitli bulgularla her yaşta görülebileceği bilinmektedir (1). Sıklıkla ilk pik 5 yaş altında görülmektedir. İkinci pik 40 veya 50'li yaşlarda ortaya

çıkmaktadır. Ayrıca hastalık tahılların diyete girmesinden sonraki herhangi bir zamanda da ortaya çıkabilir. ÇH, kadınlarda daha sık görülmektedir (2:1) (13,14) .

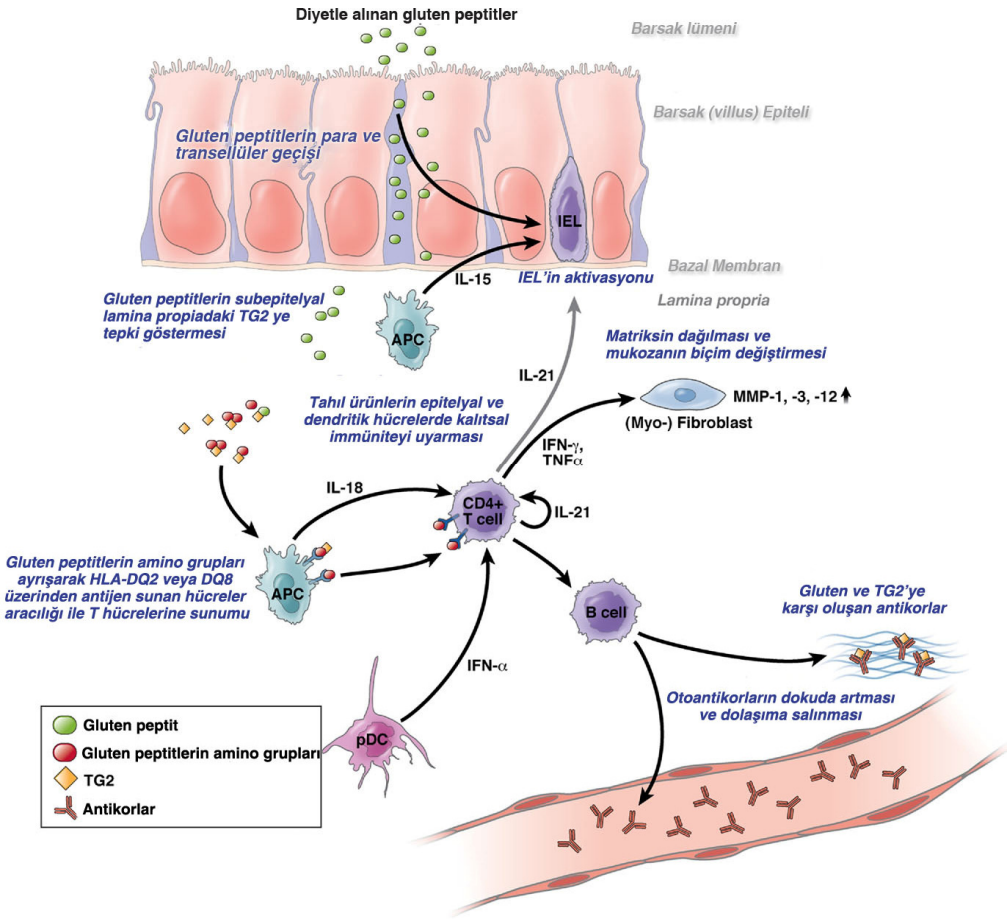
PATOGENEZ

Şekil 2.1 Çölyak hastalığının ortaya çıkmasında rol alan faktörler.

Hastalığın oluşmasında genetik faktörlerin önemli rolü olmakla birlikte çevresel faktörler de önemlidir. Diyete buğday, dolayısıyla içindeki gluten girmediği sürece hastalık görülmez. Bu nedenle beslenmelerinde buğdayın önemli yer tutuğu toplumlarda veya değişen beslenme alışkanlıkları nedeniyle daha önce bu hastalığa rastlanmayan etnik gruplarda da ÇH görülme sıklığı artmıştır.

Glutenin sindirim sistemine alınmasıyla ince bağırsak mukozasında bulunan gliadin peptidleri ile Human Leucocyte Antigen (HLA) sınıf II moleküllerinin birleşmesi sonucunda immünolojik olaylar zinciri başlamaktadır ve klinik bulgular vermektedir. Bu reaksiyonu en fazla gösteren doku grupları HLA-DQ2 ve HLA-DQ8' dir (7). Çölyak hastalığında glutenin içindeki gliadin veya çeşitli dokulara karşı IgA'nın ön planda olduğu güçlü humoral ve sitotoksik hücresel immün yanıt gelişir. Gliadin molekülü tümüyle toksik olup yapısındaki 33-mer peptid olarak

adlandırılan molekülün genetik olarak yatkın kişilerde inflamatuvar yanıtı başlatan öncül molekül olduğu gösterilmiştir (15). Serumda AGA, EMA, anti-tTG, anti-retikülin antikor (ARA) ve benzerleri IgA ve daha zayıf IgG yapısında oluşurlar. Son yıllarda ince bağırsaklar başta olmak üzere daha birçok organda bulunan tTG enziminin bu otoantikorların en önemli hedefi olduğu gösterilmiştir. Bu protein yapıya karşı gelişen antikor, tanıda en değerli ve kolay saptanabilen serolojik gösterge olmuştur (16). Transglutaminaza karşı reaksiyon gösteren bu peptid özellikle belli doku grubuna sahip çölyak hastalarında gastrointestinal peptidazlara ve proteolize dirençli olup tam olarak sindirilemez ve bağırsak kaynaklı insan T hücrelerini de güçlü bir şekilde uyarmaktadır. Yaşın ilerlemesiyle gliadin peptidlerine farklı immün yanıtların geliştiği düşünülmektedir ki bu da farklı klinik tabloları açıklar.



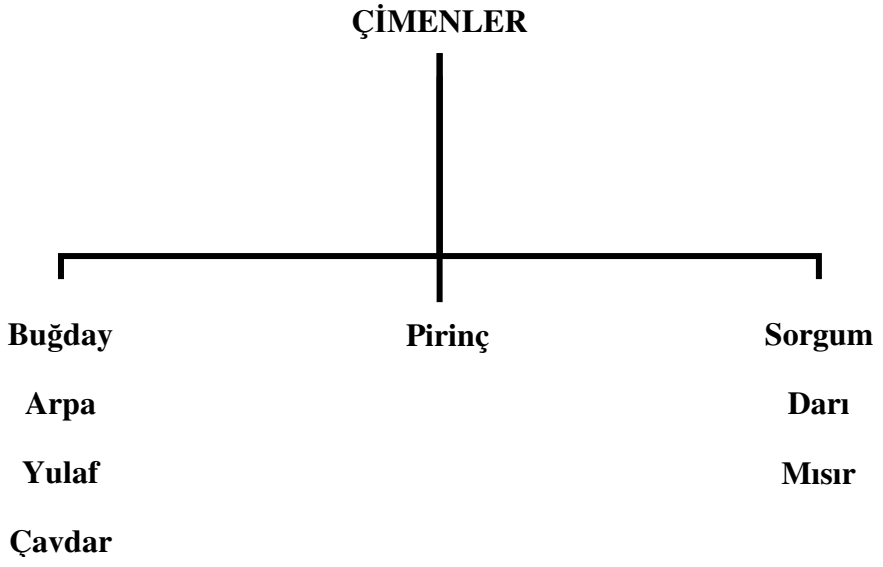
Şekil 2.2 Çölyak Hastalığının Patogenezi (17)

Doku transglutaminazı, intrasellüler bir enzim olup mekanik irritasyon veya inflamasyona yanıt olarak inflamatuvar, endoteliyal hücreler ve fibroblastlardan salgılanır. Transglutaminaz tarafından gluten peptidler deamidasyona uğrayarak antijen sunan hücrelerde HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 üzerinden immüniteyi uyaran epitoplar ortaya çıkar. Daha sonra CD4 T hücreleri aktive olurlar ve IFN-γ gibi Th1 sitokinler salgılanır. Miyofibroblastlar tarafından matriks metalloproteinazlar aktive olup salınırlar. Bunun sonucunda mukozada villus atrofisi meydana gelir. Buna ilaveten Th2 sitokinler, transglutaminaz ve glutene karşı otoantikorların üretilmesine sebeb olur. Diğer sitokinler IL-18, IFN-α ve IL-21 olup Th1' lerin cevabının devam etmesinde önemli rol oynamaktadırlar. Bundan başka IL-15, immün sisteme özgü cevapta rol oynamaktadır (17).

GLUTEN VE GLİADİNLER

Yaklaşık 50 yıldır, gliadinlerin çölyak hastaları için toksik olduğu bilinmektedir (17). Bunun ötesinde sadece buğday değil aynı zamanda çavdar, arpa ve muhtemelen yulaf da çölyak hastalarına toksiktir (19). Çünkü gliadinler ile eşdeğer toksik prolamin fraksiyonları içerirler. Buğday, çavdar ve yulafların olası gelişim süreci ve çölyak hastaları için toksik olmayan pirinç ve mısır gibi diğer tahıllardan farklılaşması **Şekil.2.3**'de gösterilmiştir (20,21). Tüm bu hububatlar çimenler ile ilişkilidir ve 25 ile 40 milyon yıl önce yaygın bulunan kara bitkilerinin geç evrim ürünleridir.

Gliadinler elektroforetik mobilitelerine göre tanımlanmış ve 4 gruba ayrılmıştır: α, ß, γ ve ω. Tüm gliadinler çölyak hastaları için toksik olabilir (22). Gliadin toksisitesinin moleküler temeli henüz bilinmemektedir. Ama NH terminalinde bulunan 700 ile 10000 molekül ağırlığına sahip ender bir amino asit dizisi tarafından belirleniyor gibi görünmektedir. Toksik gliadin peptidlerinde ortak olan dizi Pro-Ser-Gln-Gln ve Gln-Gln-Gln-Pro'dur (23). Çölyak hastaları için toksik oldukları varsayılan gliadin peptid dizilerinin testlerde hem in vitro hem de invivo olarak aktif oldukları gösterilmiştir (24,25). Prolamin peptid dizilerinin dışında, çözelti içinde bir araya gelen parçalar (muhtemelen beta-dönüşü ile) yatkınlığı olan kişilerde toksisite açısından önemli gibi görünmektedir (26).

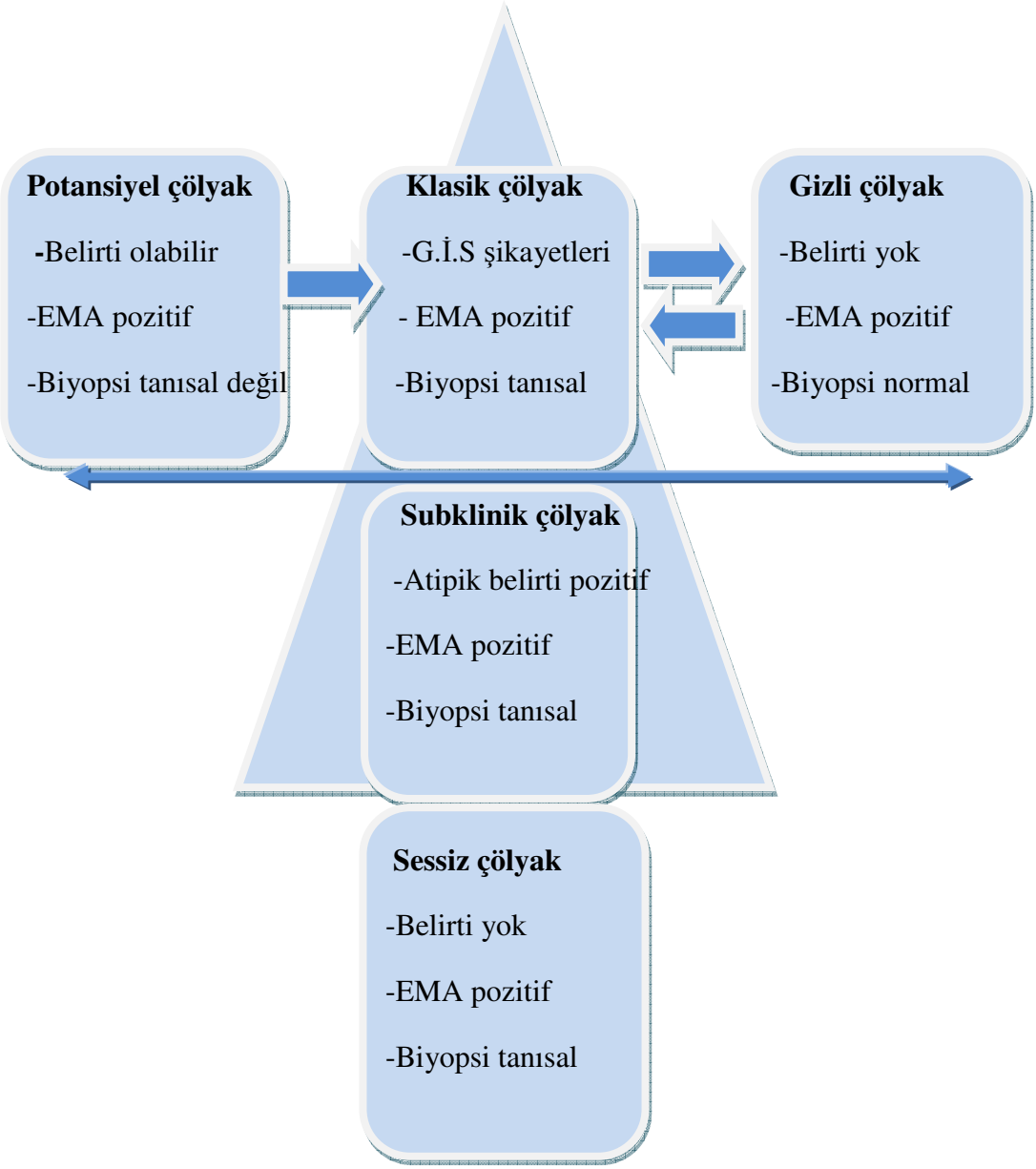


Şekil 2. 3 Buğday, arpa ve yulafların olası gelişim süreci (20,21)

ÇÖLYAK HASTALIĞININ SINIFLAMASI

Çölyak hastalığının sınıflaması gastrointestinal semptomların varlığına dayandırılmıştır. İtalya' da yapılan çok merkezli çalışmalar sonucu ilk kez buz dağı modeli ortaya atılmıştır (27). Klasik belirti gösteren veya tanı almış hastalar buz dağının suyun yüzünde kalan bölümünü oluştururlar. Çölyak tanısı alan her hastaya karşılık 5-10 tanı almamış hasta olduğu sanılmaktadır. Bu hastalar da suyun altında bulunan buz dağı kütlesini oluştururlar (1,27).

Buz dağı modeline göre hastalar klasik çölyak hastalığı, potansiyel çölyak hastalığı, subklinik çölyak hastalığı, gizli çölyak hastalığı ve sessiz çölyak hastalığı olmak üzere 5 grupta sınıflandırılmıştır (1) (Şekil2.4)



Şekil 2.4 Çölyak hastalığında buz dağı modeli (27)

Klasik çölyak hastalığı: Klasik formda semptomlar 6-18. aylarda başlar. Tipik olarak kronik ishal, büyüme geriliği, iştahsızlık, karın şişliği ve kas güçsüzlüğü ile karakterizedir. Bu klinik bulguların yanında hastalarda antikor pozitifliği ve ince bağırsak mukozasında hafif villus düzleşmesinden total villus atrofisine uzanan histopatolojik bulgular da mevcuttur (4,27,28). Bulgular glutensiz diyetle düzelir (28).

Sessiz çölyak hastalığı: Bu form, belirtisi olmayan bireylerde ortaya çıkan büyük oranda proksimal ince bağırsağa sınırlı histopatolojik değişikliklerle karakterizedir (1,29). Taramalar sırasında çölyak hastalığına özgü antikor bulunur ve bağırsak biyopsisi yapıldığında ince bağırsak mukozasında tipik lezyonlar vardır (1,27). Özellikle son yıllarda serolojik tanı yöntemlerinin gelişmesi ile sessiz formun görülme sıklığının sanılanın çok üzerinde olduğu fark edilmiş, tarama programlarında hastalığın özellikle risk gruplarında (tip I diyabetes mellitus, selektif İgA eksikliği, Down sendromu) ve çölyak hastalarının birinci derece akrabalarında sık olduğu bildirilmiştir (28,30). Klasik semptomatik çölyak hastalarının gizli çölyak hastalığına oranı %30-40 olarak tahmin edilmektedir (4,31,32).

Gizli (latent) çölyak hastalığı: Normal beslenme sırasında ince bağırsak biyopsileri normal olan, ancak hayatlarının bir döneminde ince bağırsak mukozasında düzleşme gelişen ve glutensiz diyetle düzelen hastalar için kullanılmaktadır (28,31). Bu hastaların çölyak antikorları pozitiftir (28).

Potansiyel çölyak hastalığı: Bu hastalarda klinik belirtiler olabilir, ancak histopatolojik bulgu yoktur. Hastalık için karakteristik olan immünolojik testler pozitiftir. (EMA pozitiftir, γ / δ T hücre reseptörü taşıyan epitel içi lenfosit yoğunluğu artmıştır). Bu hastalar genetik olarak çölyak hastalığına yatkın oldukları için hastaların % 50'sinden fazlasında ÇH gelişebilir (27,31).

Subklinik çölyak hastalığı: Bu hastalarda boy kısalığı, anemi, ataksi gibi gastrointestinal sistem dışı belirtiler vardır. Çölyak antikorlarının pozitif olmasına ek olarak tipik ince bağırsak mukoza bulguları mevcuttur (27).

KLİNİK BULGULAR

Klasik semptomlar değişken olup diyare, kusma ve büyüme geriliği en sık görülen semptomlardır. Dokuz aydan küçük bebeklerde, kusma sıktır ve özellikle araya giren enfeksiyon sonrası diyare şiddetli seyreder (33). Bununla birlikte bebeklik dönemi hastalığın ortaya çıkması açısından oldukça ender bir yaş periyodudur. ÇH gelişen 9-18 ay arası çocukların büyümesi, yumuşak, soluk ve hacimli dışkının

varlığı ile birlikte tahılların diyete eklenmesinden 3 ile 6 ay sonra kademeli olarak yavaşlar. Ancak çocuklardaki klasik klinik tablo değişmektedir. 1973 yılından bu yana diyare, kusma ve büyümenin duraklaması ile kendini gösteren çölyak olgularının oranı dramatik bir şekilde düşmüştür (34). Deride kanama, hipokalsemik tetani, hipoalbüminemi ve ödemle giden ve geçmişte çölyak krizi olarak bilinen ciddi klinik tablo günümüzde nadirdir.

Halen karın şişliği, kalça ve omuz kaslarında erime bulguları gösteren çölyak hastaları görülebilse de fiziksel anormallikler çok daha az gözlenmektedir ve ÇH bulunan çocukların %20 ile %40'ı boylarına kıyasla normal sınırlarda vücut ağırlığı ile başvurmaktadırlar (35). Başvuru şikayetleri tekrarlayan karın ağrısı, kabızlık, anemi, raşitizm, kişilik bozuklukları, okul öncesi çocukta kronik spesifik olmayan diyare ve daha büyük çocuklarda kısa boyu içerir (36). Kabızlığı olan çocuklar belirgin abdominal distansiyon ile birlikte hipotonik bağırsaklara sahiptir ve Hirschsprung hastalığından şüphelenilebilir. Çocukluk çağı Çölyak hastalığının bu atipik formu olguların %20'den fazlasında görülmektedir (37). Atipik formda gastrointestinal semptomlar bulunmaz. Atipik form daha çok yetişkinlerde görülür ve tüm yetişkin hastaların yaklaşık yarısında gastrointestinal sisteme ait semptomlar bulunmaz (29). Atipik formda Tablo 2.1'de görüldüğü gibi gastrointestinal sistem dışı bulgular olan hematolojik, psikiyatrik, endokrin, renal, nörolojik, romatolojik, dermatolojik ve kardiyovasküler semptomlar sıklıkla bulunur (1,7,27,38).

Çocukluk çağı Çölyak hastalığı diğer bozukluklar ile birlikte görülebilir. ÇH, asemptomatik olabilir veya tek başına selektif IgA eksikliği (39), dermatitis herpetiformis (40) ve Tip 1 diyabet gibi eşlik eden hastalıklar olabilir. Çölyak hastalığı, kistik fibrozis (41) ve kardiyovasküler hastalıklar (42) ile ilişkili olabilir. Çocukluk çağı ÇH, diş minesi hipoplazisi (43), serebral kalsifikasyonun eşlik ettiği epilepsi (44), Floating Harbour sendromu (konuşma engelliği, gelişme geriliği, kısa boy ve yüz anormallikleri) (45), Down sendromu (46) ve Turner sendromu (47) ile ilişkilidir.

ÇH bulunan hastaların kardeşlerinin yaklaşık %10'unda asemptomatik ÇH ile karşılaşılır. Serumunda anti-gliadin antikor konsantrasyonu yüksek olan ve indeks olgu ile eş HLA haplotipine sahip kardeşlerde ÇH gelişme riskli yüksektir. İndeks

olguya pozitif tanı konduğunda, kardeşleri de kontrol edilmelidir. Eğer ÇH şüphesi varsa, ince bağırsak biyopsisi yapılmalıdır.

Ankara Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastane'sinde ÇH tanısı konulan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada; en sık görülen başvuru yakınmasının ishal olduğu, ishalin 12 yaş ve üzerindeki çocuklarda sıklığının azaldığı, yaş ilerledikçe en sık başvuru yakınmalarının gelişme geriliği ve boy kısalığı olduğu belirtilmiştir. Fizik inceleme bulguları içinde, karın şişliğinin 2 yaş altında daha sık görüldüğü, laboratuvar bulgularından en sık anemi görüldüğü ve bunların %72'sinin demir eksikliği anemisi olduğu belirtilmiştir (48).

Tablo 2. 1 Çölyak Hastalığında Klinik Belirtiler(1,7,32,38)

Gastrointestinal:	
Erken Başlangıç	**Geç Başlangıç**
• 2 yaş altı	• Çocukluktan erişkin döneme kadar her yaş
• Kronik ishal ve yağlı dışkı	• İshal veya cıvık dışkı
• İştahsızlık	• Bulantı ve kusma
• Kilo alamama	• Karında rahatsızlık hissi ve şişkinlik (dispepsi)
• Karın şişliği	• Tekrarlayan karın ağrısı
	• Kilo kaybı
• Kas erimesi, cilt altı yağ dokusunun kaybolması	• Kabızlık
• Apati ve huzursuzluk	
• Hipotoni	

Gastrointestinal Sistem Dışı:

Kas ve iskelet sistemi belirtileri

- Kısa boy
- Rikets
- Osteoporoz
- Diş mine tabakası bozuklukları
- Artrit ve artralji
- Miyopati

Mukoza ve deri belirtileri

- Dermatitis herpetiformis
- Tekrarlayan aftöz stomatit
- Vaskülit

Hematolojik belirtiler

- Anemi (demir, folat, B12 eksikliği)
- Lökopeni
- Trombositopeni
- Vitamin E veya vitamin K eksikliği

Üreme sistemi belirtileri

- Gecikmiş ergenlik
- Adet düzensizlikleri ve amenore
- Tekrarlayan düşükler ve/veya infertilite

Nöro-psikiyatrik belirtiler

- Serebral kalsifikasyonla birlikte olan epilepsi
- Serebellar ataksi
- Periferal nöropati
- Anksiyete, depresyon, demans, şizofreni, dikkat eksikliği ve algı bozuklukları
- Baş ağrısı

Diğer belirtiler

- Karaciğer enzim yüksekliği ve kronik hepatit
- Açıklanamayan kilo kaybı
- Saç dökülmesi
- İntestinal lenfoma
- Yorgunluk

ÇÖLYAK HASTALIĞINA EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

ÇH, bir kısmı otoimmün, bir kısmı genetik birçok hastalıkla görülebilmektedir. ÇH ve birçok otoimmün bozukluk HLA-B8-DR3 haplotipi ile ilişkilidir. Otoimmünite ile ilişkili hastalıklar ÇH gibi organa özgü hastalıklardan SLE gibi çoklu-organ hastalıklarına kadar değişen geniş bir spektrum oluşturmaktadır (49).

ÇH' na eşlik eden otoimmun hastalıkların başında tip I diyabetes mellitus (DM) gelmektedir (50,51,52). Tip I DM' lu hastalarda %4,5 oranında ÇH' nın eşlik ettiği gösterilmiştir. ÇH ve Tip I DM birlikteliğinde olguların yarıya yakınında ÇH' na ilişkin gastrointestinal belirtileri yoktur. ÇH' nın erken tanısı ve glutensiz beslenme ile büyüme ve diyabet kontrolü daha iyi olmaktadır (53). Ayrıca glutenin bebek beslenmesine erken girişinin Tip I DM gelişme riskini artırdığı öne sürülmektedir (51). ÇH ile birlikteliği iyi bilinen bir başka otoimmun hastalık da otoimmun tiroidittir. Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditinde ÇH prevalansı %7,8' dir (51,54). Addison hastalığında HLA-B8-DR3'ün sıklığının arttığı fark edilmiş ve bu durumdaki bir başka olguda eşlik eden ÇH bildirilmiştir (55).

Bazı genetik hastalıklar ÇH' na eşlik edebilmektedir. Bunların arasında en iyi bilineni Down Sendromu ve ÇH birlikteliğidir. Teşhis edilememe Down sendromlu hastalar arasında yaygındır. Mearin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 225 çölyak hastasından sadece iki hastada Down sendromu tespit etmişlerdir (56).

IgA eksikliği, sıklıkla ÇH ile birliktelik gösterir (57). Otoimmün trombositopenik purpura HLA-B8 ve DR3 ile ilişkilidir (58). Otoimmün hemolitik hastalık, HLA-B8-DR3 haplotipi merkezinde ÇH ile ilişkili immünolojik hastalıkların uzantısını temsil etmektedir. Hiposplenizm erişkin Çölyak hastalığının iyi bilinen bir özelliğini temsil etmektedir. Tedavi edilmemiş hastaların kan yaymalarındaki Howell-Jolly cisimcikleri yaygın bir bulgu olup glutenin kesilmesinden sonra kaybolmaktadır (59).

Çölyak hastalığına eşlik eden birçok akciğer hastalığı (kriptojenik fibröz alveolit, güvercin yetiştirici akciğeri) bildirilmiştir (60,61). Tedavi edilmemiş erişkin çölyak hastalarının üçte birinde elektrokardiyografi ile uzamış QT aralığının gösterilmesi muhtemelen potasyum konsantrasyonundaki azalma ile ilişkilidir (62).

Ekzokrin pankreas yetersizliğinin tedavi edilmemiş ÇH'na eşlik ettiği fark edilmiştir. Enzim replasmanı ile çölyak hastalarında ishalin azaldığı gözlenmiştir. Pankreas yetersizliği tanısında fekal elastaz ölçümü yardımcı olabilir (63).

Kronik hepatit Çölyak hastalığının klinik görünümlerinden biri olabilir (64). Bazı otoriteler primer bilyer siroz ile ÇH arasındaki ilişkiyi vurgulamıştır (65).

Primer IgA mezenşiyal nefropatisi olan olgularda ÇH eşlik edebilir. Gluten, barsaklarda olduğu gibi böbreklerde de enflamasyona sebeb olabilir. Bu hastalara glutensiz diyet uygulanması ile proteinüri ve dolaşımdaki immün komplekslerinin azaldığı gösterilmiştir (66).

ÇH ve dermatomiyoziti olan hastalarda glutensiz diyet başlandıktan sonra bazen düzelme sergilenebilir (67). Nöropatik komplikasyonların prevalansı belirsizdir. Ama uzun süreli takipte ÇH bulunan erişkinlerin yaklaşık %5'inde ortaya çıktığı belirtilmiştir. Glutensiz diyetin sıkı bir şekilde uygulandığı durumlarda, nöropatinin B12 vitamini veya folik asit eksikliğine bağlı olduğuna dair bir kanıt yoktur. Çölyak hastalığında epilepsinin eşlik ettiği serebral kalsifikasyon bildirilmiştir (44).

Eğer yağda eriyen vitamin eksiklikleri Çölyak hastalığına eşlik ediyorsa, vitamin A eksikliğine bağlı gece körlüğüne rastlanabilir (68). Keratokonjuktivit, koroidit, papillit veya iridosiklit gibi oküler inflamasyonlar da ÇH ile ilişkilidir (69).

Romatoid artrit, daha öncesinden bilinene kıyasla daha sık biçimde ÇH ile birliktelik göstermektedir (70). Sarkoidoz ile ÇH birlikteliği klinik açıdan önemlidir (71). Sjögren sendromu olan hastalarda ÇH kaydedilmiştir (72). SLE, muhtemelen HLA sınıf II genlerinden çok kompleman genleri ile ilişkili olduğu için çölyak hastalarında seyrek görülmektedir (72).

Dermatitis herpetiformis olan hastaların nerede ise tamamında ÇH ile uyumlu hafif mukoza lezyonları vardır. Etiyoloji ile ilgili bir ipucu da sadece glutensiz diyet ile lezyonların iyileştiği gerçeğinden gelir. Sırt, kalça ve dirseklerde, eritemli zeminde simetrik olarak yerleşmiş papüller, veziküller ve küçük grup yapmış büller ile kendini gösteren kaşıntılı, kronik bir hastalıktır. İmmünogenetik veriler dermatitis herpetiformisin Çölyak hastalığının spesifik bir deri tablosu olduğu görüşünü

desteklemektedir. Bu yüzden dermatitis herpetiformisin derinin ÇH olarak adlandırılması uygundur (73).

Çölyak hastaları, ilk kez 1962 yılında Çölyak hastalığının bir komplikasyonu olarak ileri sürülen başta malign lenfomalar olmak üzere neoplazi gelişimi açısından genel popülasyondan daha fazla risk taşımaktadırlar (74). Herhangi bir ince bağırsak lenfoması olgusunda, klinisyen altta yatan fark edilmemiş ÇH olasılığına dikkat etmelidir. ÇH ile ilişkili olduğunda, intestinal pseudolenfoma, ülseratif jejunit ve malign lenfomanın semptomları arasında benzerlik olabilir. Özefagus ve farinks karsinomları açısından riskin arttığı da gösterilmiştir.

Holmes ve arkadaşlarının çalışmasında glutensiz diyet ile beraber ÇH' da malignite gelişme riskinin azaldığını göstermişlerdir (75). Malignansi riskinin azaltılması için uzun süreli glutensiz diyete gereksinim vardır. Glutensiz diyet ile aşikar bir iyilik hali sonrası beklenmedik relapsları olan veya glutenin kesilmesine rağmen diyete yanıt vermeyenlerin olası malignite gelişme riski açısından daha dikkatli değerlendirilmeleri gerekmektedir (75).

Tablo 2. 2 Çölyak hastalığı ile birlikte bulunabilen hastalıklar

Genetik Bozukluklar	**Otoimmün Hastalıklar**
Down sendromu	Otoimmün tiroidit
Turner sendromu	Otoimmün hepatit
Williams sendromu	Atrofik gastrit
Nörolojik Bozukluklar	İnflamatuar barsak hastalıkları
Epilepsi	Tip I Diyabet Mellitus
Serebral kalsifikasyon	Addison hastalığı
Serebellar ataksi	Sjögren sendromu
Polinöropati	Primer bilyer siroz
Şizofreni	SLE
Diğerleri	Vaskülit
İdiopatik pulmoner hemosiderozis	**Maligniteler**
Selektif Ig A eksikliği	Lenfoma
	İnce barsak adenokarsinomu
	Özefagial ve orofaringeal skuamöz hücreli karsinom

TANI

Çölyak hastalığın tanısı için 1990'da "European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition" ın önerdiği düzenlenmiş kriterler kullanılır (76). Bu kriterler:

1. Çölyak hastalığı ile uyumlu öykü ve klinik özellikler
2. Çölyak hastalığı ile uyumlu serolojik bulgular
3. Çölyak hastalığı ile uyumlu histopatolojik bulgular
4. Glutensiz diyete belirgin klinik ve serolojik yanıtın olması
5. Çölyak hastalığına benzeyen diğer hastalıkların dışlanması
6. Olguların 2 yaşından büyük olmasını içermektedir.

Serolojik incelemeler, 25 yıldan fazla süredir yüksek duyarlılık ve özgüllüğü nedeni ile çölyak hastalığı teşhisinde kullanılmaktadır (56). Hastalığın teşhisinde serum AGA, EMA, tTG ve birlikte serum IgA düzeyi kullanılmaktadır (4,56).

Tablo 2. 3 Çölyak hastalığında kullanılan serolojik testler (1)

Anti- Gliadin Antikor(AGA) IgA/IgG	ELİSA*
Endomisyum Antikor (EMA) IgA	ELİSA, IFA**
Anti- Retikülin Antikor (ARA) IgA	IFA
Doku Transglutaminaz Antikor	ELİSA, İKY***

*) ELİSA: Enzyme- linked immunosorbent assay

**) IFA: İmmunofluorescence assay

***) İKY: İmmunokromatografik yöntem

Antigliadin antikor: Tahılların gliadin içeriğine karşı korur. Duyarlılığı ve özgüllüğü EMA'a göre daha düşüktür. Normal bireylerde ve başka sebeble oluşan gastrointestinal enflamasyonlarda da pozitif sonuç verebilir. İki yaşından küçük, hastalığın klinik bulgularını gösteren çocuklarda serolojik belirteç olarak kullanılması faydalıdır (7). Çölyak hastalığına eşlik eden IgA eksikliği %2-10 oranında olup bu hasta grubunda AGA IgG ve anti tTG-IgG tipinde antikorların bakılması faydalıdır (56).

Antiendomisyum antikor: EMA, maymun primat özefagusunun ya da insan umblikal kordunun substrat olarak kullanıldığı sonuçlarının yorumlanması uzmanlık gerektiren bir immünfloresan testtir. EMA'nın çölyak hastalığı için %90 duyarlılığı ve %100 özgüllüğü olduğu 2004 yılında Report Technology Assessment tarafından belirlenmiştir (56). Ancak IgA eksikliği olanlarda ve 2 yaşından küçük çocuklarda

negatif sonuç verme olasılığı vardır. Toplum taramalarında AGA'dan daha üstündür. Tetkikin pahalı olması kullanımı kısıtlamaktadır. Tanıda AGA ile birleştirildiğinde duyarlılığı ve negatif öngörü değeri %100'dür (77). Glutensiz diyeti takiben negatifleşme diğer antikorlardan daha önce olmaktadır(78). Tedavi edilmemiş ÇH olan 97 olguda EMA' nın duyarlılığı %98, özgüllüğü %100, pozitif öngörü%100, negatif öngörü %94 olarak bulunmuştur(79).

Anti doku transglutaminaz antikor: tTG endomisyum dokusunu antijen olarak algılar. Gliadin peptitleri esas olarak tTG tarafından deamine edilir. tTG ile deamine edilmiş gliadin peptitleri özgül barsak T hücrelerinin artışına sebeb olur (78). ELİSA yöntemi ile tespit edilen tTG için ya rekombinan ya da insan kırmızı kan hücrelerinden elde edilen insan tTG'ı kullanılır. EMA ve tTG antikor birlikte ele alındığında klasik çölyak belirtisi gösteren olgularda bu iki antikorun birlikte pozitif olmasının ince barsak biyopsisi gerekliliğini azaltabileceği yönünde görüşler bildirilmektedir(56,79).

Tablo 2. 4 ÇH tanısında kullanılan serolojik testlerin güvenirliği (80,81)

Testler	Duyarlılık(%) Sensivite	Özgüllük(%) Spesifite
Anti-tTG- IgA	90-100	95-100
EMA- IgA	93-100	98-100
AGA-IgA	52-100	72-100
AGA-IgG	83-100	47-94

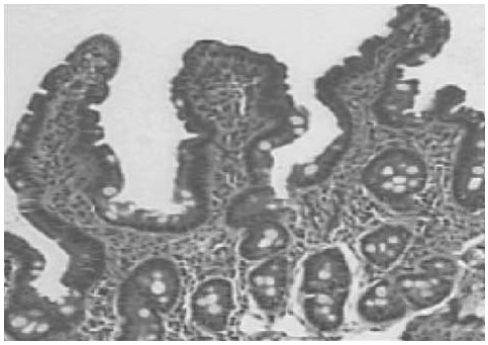
Patoloji: ÇH tanısında altın standart ince barsak biyopsisidir. İnce bağırsakların sadece mukozası etkilenir. Submukoza muskularis propria ve seroza hastalıktan etkilenmez. Hastalıkta ince barsak mukozal lezyonları hastalığın şiddeti ve yaygınlığına bağlı olarak değişkenlik gösterir. İntraepitelyal lenfosit artışı, kript hiperplazisi ve düz mukoza olarak tanımlanan total villus atrofisi görülebilir. Son

yıllarda histopatolojik tanı için yine Marsh kriterleri esas alınmakla birlikte bazı değişikliklerin yapılması da önerilmektedir ve modifiye tanı kriterleri söz konusudur. **(Tablo 2.5)**(82,83). İyi bir histolojik değerlendirme için mutlaka üst gastrointestinal endoskopi yapılırken duodenum 2. kısmından en az 4-6 biyopsi örneği alınmalıdır. Marsh kriterlerine göre evre 0'da normal mukoza evre 1'de sadece %30'un üzerinde intraepitelyal lenfosit artışı mevcut iken evre 2'de buna ek olarak lamina propriyada inflamatuvar infiltrat ve kript hiperplazisi mevcuttur. Evre3'de ise villus atrofisi gelişirken nadir de görülse evre 4'te total mukoza hipoplazisi gelişir.

Tablo 2. 5 Çölyak Hastalığının Histolojik Skorunun Değerlendirilmesi

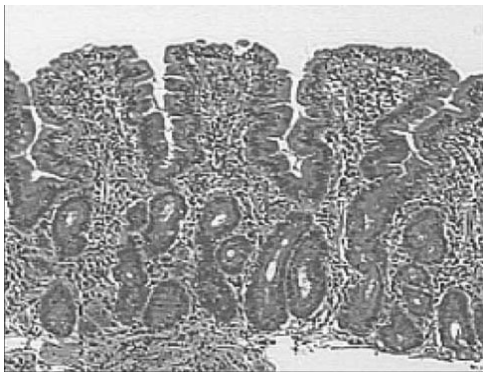
Marsh Skoru
Evre 0: Normal
Evre 1: İnfiltratif (Villus ve kriptler normal. İntraepitelyal lenfosit artışı mevcut.)
Evre 2: Kript hiperplazisi (İntraepitelyal lenfosit artışı mevcut. Villuslar normal)
Evre 3: Subtotal-total villus atrofisi
Modifiye Marsh Skoru
Evre 0: İntraepitelyal lenfosit artışı <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

Resim 1. Normal ince barsak mukozası

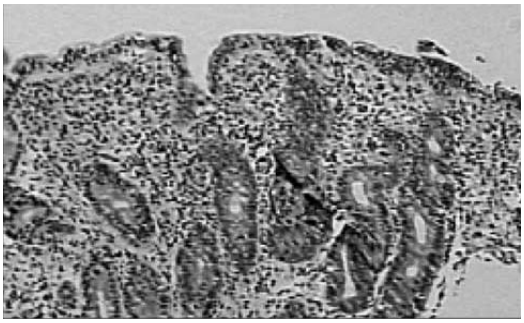


Resim 2. Marsh-I Lenfositik enterit

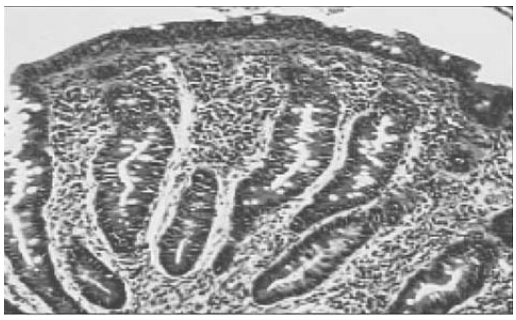
Resim 3. Marsh-II Lenfositik enterit ve kript hiperplazisi



Resim 4. Marsh-IIIA Parsiyel villöz atrofi



Resim 5. Marsh-IIIB Subtotal villöz atrofi



Resim 6. Marsh-IIIC Total villöz atrofi

Ayrıca ÇH tanısında serum folat tayini, şeker absorbsiyon testleri ve radyolojik incelemeler tarihi önemleri olup artık günümüzde pek kullanılmamaktadır (31). Gaitanın yağ içeriğine bakılması ÇH'da yardımcı olabilir. Ancak ÇH olan önemli sayıda hasta başvuru anında steatoreye sahip değildir ve sonuç olarak fekal yağ tayini ÇH için uygun bir tarama testi değildir (31).

TEDAVİ

Buğday, arpa ve çavdarda bulunan glutenin ömür boyu kısıtlanması, hastalığın kabul edilmiş tek tedavisidir (31). Düşük miktarda gluten alınması klinik ve serolojik anormalliklere yol açmasa bile morfolojik olarak saptanabilen değişikliklere yol açar. Glutensiz diyete klinik yanıt günler haftalar içerisinde olurken histolojik düzelme 2 yıla kadar uzayabilir (31,56). ÇH tanısı alan hastaların yaş gruplarına göre kendileri ve ailelerine eğitim verilmeli, beslenme tarifleriyle glutensiz tahıl ürünlerinin hazırlanması öğretilmeli, uygun hazır besinler önerilmelidir. Glutensiz diyet ile birlikte eksikliği olan vitamin B12, folat, demir, kalsiyum, D vitamini nutrisyonel destek tedavisi olarak verilmelidir (31).

Bazı Çölyak hastaları glutensiz diyete yanıt vermeyebilir. Bu hastalar refrakter Çölyak hastalığı olan hastalar olup immünsupresif tedavi olarak steroid tedavisi ve azatiyopürin faydalı olabilir (56). Uzun süreli steroid tedavisinin veya diğer immünsupresiflerin kontrendike olduğu refrakter ÇH'larında siklosporin, takrolimus ve influksimabın ciddi yan etkileri olmakla birlikte kullanıldığı vaka bildirimleri mevcuttur. Yine yakın zamanlarda otolog kök hücre nakli ile hastalığın klinik ve laboratuvar bulgularında dramatik iyileşmenin olduğu bildirilmiştir (84).

KOMPLİKASYONLAR

Uzun süre tanı almadan devam eden ÇH' nın en önemli komplikasyonları ilerleyen yaşla birlikte diğer otoimmün hastalıkların eşlik etmesi, osteoporoz, ülseratif jejunoileitis ve T hücreli intestinal lenfoma gibi malignansilerin ortaya çıkmasıdır. Ayrıca çok az olguda çölyak krizi gelişebilir. Klasik komplikasyonlar anemi, rikets, osteopeni, osteoporoz, karaciğer bozuklukları, epilepsi ve oksipital kalsifikasyon, ataksi, nöropati, otoimmün miyokardit ve kardiyomiyopati, böbrek hastalıkları, andrenal yetmezlik, üreme sistemi bozuklukları, kısırlık ve psikolojik bozukluklar sayılabilir (1,7,32,38,85).

Çölyak krizi günümüzde nadiren rastlanan şiddetli sulu ishal, elektrolit bozukluğu, dehidratasyon, ağır abdominal distansiyon, hipotansiyon ve letarji tablosu ile hipoproteinemi ve hipoprotrombineminin eşlik ettiği ağır bir klinik tablodur (7,38).

ÇH varyantı olarak da kabul edilen refrakter sprue tablosu da klinik olarak ÇH ile uyumlu, ancak glutensiz diyete en az 6 ay boyunca yanıt vermeyen bir durumdur.

ÇH' nın ileri dönemindeki kollajenöz sprue, ülseratif jejunoileitis ve enteropatinin indüklediği T hücreli intestinal lenfoma (EİTHL) gibi ileri komplikasyonların gelişmiş olması söz konusudur. EİTHL ise en korkulan ve kötü prognozlu ÇH ileri dönem komplikasyonudur (83).

ÇH'ında ülseratif kolit ve Crohn hastalığını kapsayan inflamatuvar bağırsak hastalıkları da görülebilmektedir (86).

Tedavi edilmemiş hastalarda yüzeyel epitel hücrelerinin hasarına sekonder olarak laktaz eksikliği gelişebilir. Bu nedenle glutensiz diyetin başlangıcında süt ve süt ürünlerinden kaçınılmalıdır. Benzer şekilde sükraz ve maltaz eksiklikleri de olabilir (1,7,38,85).

İlerleyen yaşla birlikte ÇH' na eşlik eden otoimmün tiroid hastalıkları ve nöropatilerde artış olması da dikkat çekicidir (87).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma 1 Ocak 2010- 31 Aralık 2010 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Gastroenteroloji ve Patoloji bölümlerinde yapıldı. Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından desteklendi (Proje No: TSU-10- 3008). Ayrıca çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan onay alındı ve hastalar yapılan çalışma hakkında bilgilendirilerek onamları alındı. (Etik Kurul No: 2010/29)

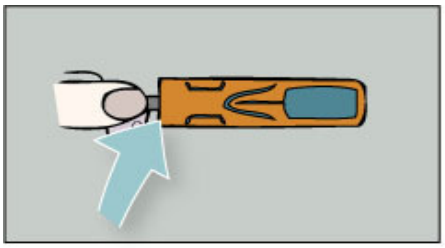
Bu çalışmaya yaşları 1-18 yıl arasında değişen 90 hasta alındı. Hastalar üç gruba ayrıldı. Her grupta 30 hasta yer aldı. Birinci grup; çölyak hastalığı ön tanısıyla EMA çalışılan ve ince bağırsak biyopsisi ile tanısı kesinleşmiş hastalardan; ikinci grup; çölyak hastalığı tanısı almış, izlemde diyet alan ve diyete uyumu kontrol etmek amacıyla EMA bakılan hastalardan; üçüncü grup (kontrol grubu); diğer nedenlerle üst GİS endoskopisi yapılıp ince bağırsak biyopsisi alınan ve çölyak hastalığı dışlanan çocuklardan oluştu.

EMA, hastanemizde rutin olarak çalışılmakta olan serolojik bir test olup tüm hastalarda EMA bakıldı. İlk önce IFAT yöntemiyle endomisyum IgA veya IgG antikorları ölçüldü (Euroimmun, Almanya). IFAT yöntemiyle pozitif sonuç verenlerde ELİSA testi ile insan transglutaminaz IgA antikorları bakılarak doğrulandı (Euroimmun, Almanya).

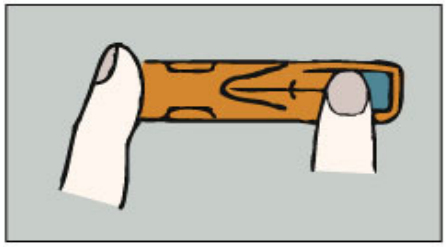
Çölyak hastalığı tanısı revize edilmiş ESPGHAN kriterlerine göre konuldu (75). Biyopsi öncesi hastalar en az 8 saat aç bırakıldı. Endoskopi öncesinde hastalara hastanemiz dış anestezi ekibi tarafından propofol ile birlikte ketamin ve/veya klonezepam ile derin sedasyon yapıldı. Endoskopi sırasında duodenum ikinci kısmından en az üç biyopsi örneği alındı. Biyopsi örnekleri %10 formaldehitli solüsyon içine konularak patoloji laboratuvara iletildi. Doku takibi yapıldı. Formalin fikse parafine gömülü dokulardan 4-5 mikronluk kesitler alındı. Bu kesitler hematoksilen eozin boyası ile boyanıp ışık mikroskobunda aynı patolog tarafından incelendi. Villus atrofisi ve intraepitelyal lenfosit artışı değerlendirilerek Marsh sınıflamasına göre histopatolojik olarak çölyak hastalığı tanısı konuldu.

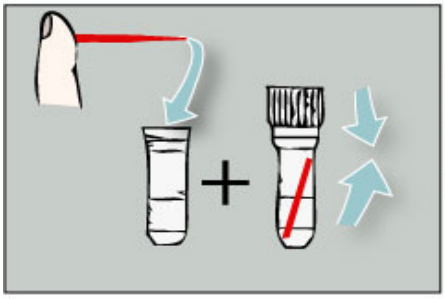
Tüm hastalara parmaktan alınan taze kan örneğinden çölyak hastalığına spesifik immünoglobülin A sınıfı doku transglutaminaz antikor tespiti amacıyla hızlı test yapıldı (Biocard Celiac Test, ANI Biotech, Finlandia). Temel yöntem, bireylerin antikoagüle kanlarından, kendi transglutaminazlarını hemoliz yoluyla kırmızı kan hücrelerinden ayırmaktır. Transglutaminaz spesifik antikorları serumda göründüklerinde kendi serbest transglutaminazını tanır ve kompleks oluşturur. Kompleksler, transglutaminaz tutucu proteinlerle kalıcı sert bir yüzeye transglutaminaz bağlanması şeklinde gözlenebilirler. Bağlanan antijen- antikor kompleksleri, işaretlenmiş anti- human IgA solüsyonu yardımıyla renk değişimi gösterir. Sonuçları yorumlamaya 5 dakika (en fazla 10 dakika) yeterli olup bununla birlikte pozitif test sonucu 1-2 dakika içinde de görülebilir. Test haznesi ve kontrol haznesi her ikisinde birden çizgi görüldüğünde test sonucu pozitif; sadece kontrol haznesinde çizgi görülürse negatif kabul edildi (Şekil 3. 1).

Hızlı çölyak testi aynı kişi tarafından yapıldı. Tüm hastalara aynı zamanda EMA bakıldı. Test sonucu ile EMA değerleri ve biyopsi sonuçları karşılaştırıldı. İstatistiki analiz olarak veriler SPSS 15.0 for Windows istatistik paket programında değerlendirildi. Kategorik değişkenler arasındaki karşılaştırma Ki-Kare testinin exact yöntemi ile yapıldı. Tanı testinin değerlendirilmesinde altın standarda göre duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri kullanıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

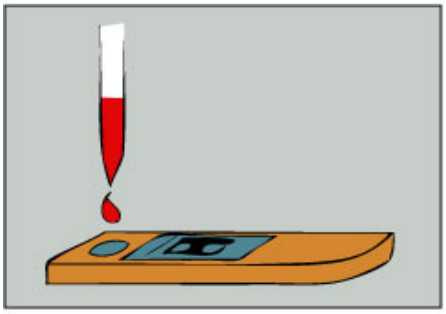


Parmak ucunun temizlenen kısmına otomatik delicinin yuvarlak açık tarafı ile bastırılır ve yandaki butona basarak parmak delinir.

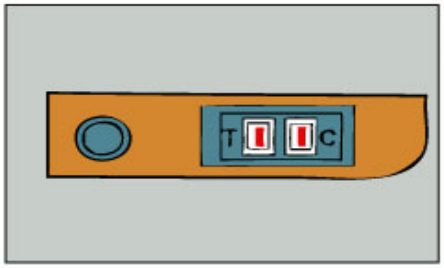




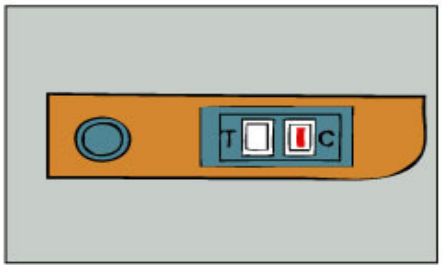
Parmak ucundan bir damla kan cam kapiler ile alınarak cam kapiler bufer tüpü içindeki sıvı karışımına konur.
Tüp kan bufer ile tamamen karışıncaya kadar bir kaç kez çalkalanır.



Çalkalanmış örnekten damlalıkla çekilerek test kartuşunun üstündeki yuvarlak hazneye üç damla damlatılır.Test sonucu 4-5 dk arasında sonuçlanır.



Kontrol alanında (C) kırmızı kontrol çizgisi ve test alanında (T) bir çizgi oluşursa test sonucu pozitiftir.



Kontrol alanında (C) kırmızı kontrol çizgisi görünür ve test alanında (T) bir çizgi görünmezse test sonucu negatiftir.

Şekil 3. 1 Hızlı Çölyak Testin Uygulama Aşamaları

4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 1-18 yıl arasında değişen 33'ü erkek 57'si kız 90 hasta alındı. Hastalar üç gruba ayrıldı. Her grupta 30 hasta yer aldı.

Tablo 4. 1 Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımları

Cinsiyet	n	Yaş (ort±Std)
Kız	57	10,56±4,31
Erkek	33	9,29±4,45

Tablo 4. 2 Hastaların cinsiyete göre dağılımları

Cinsiyet	Grup I	Grup II	Kontrol	Toplam
Kız	18	21	18	57
Erkek	12	9	12	33
Toplam	**30**	**30**	**30**	**90**

χ^2=0.861, P=0.760

Kontrol grubu olarak alınan (12'si erkek ve 18'si kız) hastalardan yedi hastaya gastrointestinal kanama, 15 hastaya tekrarlayan karın ağrısı, üç hastaya büyüme geriliği, iki hastaya ishal, iki hastaya kusma ve bir hastaya kötü ağız kokusu nedeniyle üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılarak ince bağırsak biyopsisi

alındı ve histopatolojik olarak çölyak hastalığı dışlandı. Kontrol grubunda yer alan hastaların bakılan EMA ve hızlı çölyak testleri negatif bulundu. Kontrol grubundaki hastaların duodenal biyopsileri; 24 hastada normal, üç hastada duodenit, üç hastada nonspesifik değişiklik gösteren duodenum biyopsi olarak yorumlandı (**Tablo 4. 3**).

Tablo 4. 3 Hastalardan alınan duedonal biyopsi patoloji sonuçları

Patoloji	Grup I	Grup II*	Kontrol	Toplam
Çölyak	30	30	0	60
Normal	0	0	24	24
Duedonit	0	0	3	3
Nonspesifik Değişiklikler	0	0	3	3
Toplam	**30**	**30**	**30**	**90**

χ^2=90.00. P<0.001

* Grup II'deki hastaların tanı anında biyopsileri olup çalışma kapsamında biyopsi yapılmadı.

Birinci grupta 12'si erkek, 18'i kız yeni tanı almış hastalardan sekiz hastaya büyüme geriliği, üç hastaya tekrarlayan karın ağrısı, üç hastaya karın şişliği, iki hastaya büyüme geriliği ve karın ağrısı, üç hastaya karın şişliği ve ishal, iki hastaya büyüme geriliği ve kabızlık, birer hastaya ishal ve kusma, kabızlık, ağızda yara nedeniyle ve tip I DM olan altı hastaya rutin izlemde bakılan EMA yüksekliği nedeniyle üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapıldı. Grup I' deki hastaların EMA sonuçları değerlendirildiğinde; bir hastada negatif, bir hastada <100 RU/ml, bir hastada 100-200 RU/ml, 27 hastada >200 RU/ml ölçüldü. EMA değeri >200 RU/ml olan 2 hastada ve negatif olan bir hastada hızlı çölyak testi negatif bulundu. (**Tablo 4. 4 ve 4. 5**).

Yeni tanı almış olan hastaların ince bağırsak biyopsilerinin histopatolojik değerlendirilmesinde bir hasta Marsh tip I (%3,3), 11 hasta Marsh tip II (%36,7), 17 hasta Marsh tip III (%56,7), bir hasta Marsh tip IV (%3,3) olarak değerlendirildi. Ayrıca yeni tanı alan 15 çölyak hastasında anemi tespit edildi.

İkinci grupta 9'u erkek, 21'i kız olan tanı almış ve diyet tedavisi alan çölyak hastalarının 10'ununda EMA değeri >200 RU/ml, iki hastada <100 RU/ml, iki

hastada 100-200 RU/ml, 16 hastada negatif belirlendi. Tüm hastalara yapılan hızlı çölyak testi, EMA değeri >200 RU/ml olanlarda pozitif bulundu. Geriye kalan 20 hastada hızlı çölyak testi negatif bulundu. EMA değeri >200 RU/ml ölçülen hastaların diyetlerine uymadıkları ve bu nedenle hem EMA hem de hızlı çölyak testlerinin pozitif bulunduğu düşünüldü (**Tablo 4. 4 ve 4. 5**).

Tablo 4. 4 Hastaların EMA sonuçlarının gruplara göre dağılımı

EMA (RU/ml)	Grup I	Grup II	Kontrol	Toplam(%)
Negatif	1	16	30	47(52,2)
<100	1	2	0	3(3,3)
100-200	1	2	0	3(3,3)
>200	27	10	0	37(41,2)
Toplam	**30**	**30**	**30**	**90(100)**

Tablo 4. 5 Hastalara uygulanan hızlı çölyak testinin sonuçlarının dağılımı

Hızlı Çölyak Testi	Grup I	Grup II	Kontrol	Toplam (%)
Pozitif	27	10	0	37 (41,1)
Negatif	3	20	30	53 (58,9)
Toplam	**30**	**30**	**30**	**90 (100)**

Yeni tanı almış çölyak hastalarında en sık eşlik eden hastalık tip I DM idi (altı hasta). Bunun dışında birer hastada FMF, Sjögren sendromu, bronşiyal astım ve mental motor retardasyon eşlik ediyordu. Tanı almış ve diyet tedavisi alan ÇH olan grupta iki hastada tip I DM ve iki hastada FMF eşlik etmekteydi. Ayrıca bir hastada tip I DM ve Hashimoto Tiroidit birlikteliği vardı.

Kontrol grubunda ise birer hastada Crohn hastalığı ve FMF hastalığı tanısı vardı (**Tablo 4.6**).

Tablo 4. 6 Eşlik eden hastalıkların dağılımı

Eşlik Eden Hastalıklar	Grup I	Grup II	Kontrol	Toplam	%
Hastalık Yok	20	26	28	**74**	**82,2**
Tip I DM	6	2		**8**	**8,9**
Tip I DM ve Hashimoto Tiroidit		1		**1**	**1,1**
Bronşiyal Astım	1			**1**	**1,1**
FMF	1	1	1	**3**	**3,4**
Crohn Hastalığı			1	**1**	**1,1**
Sjögren Sendromu	1			**1**	**1,1**
Mental Motor Retardasyon	1			**1**	**1,1**
Toplam	**30**	**30**	**30**	**90**	**100**

Tablo 4. 7 Yeni tanı almış ÇH ve kontrol grubunda olan hastaların başvurularındaki şikayetlerin dağılımı

Şikayetler	Grup I	Kontrol	N(%)
Tekrarlayan karın ağrısı	3	15	18 (30)
Büyüme geriliği	8	3	11(18,3)
EMA Yüksekliği	6		6 (10)
Büyüme geriliği ve karın ağrısı	2		2 (3,3)
Büyüme geriliği ve kabızlık	2		2 (3,3)
İshal		2	2 (3,3)
Kabızlık	1		1 (1,7)
Karın şişliği ve ishal	3		3 (5)
Kusma ve ishal	1		1 (1,7)
Karın şişliği	3		3 (5)
Kanama		7	7 (11,7)
Ağız kokusu		1	1 (1,7)
Kusma		2	2 (3,3)
Ağızda Yara	1		1 (1,7)
Toplam	30	30	60

Çalışmamızda; yeni tanı almış çölyak hastalarının en sık başvuru şikayeti büyüme geriliği olarak saptandı. Bunu sırasıyla, tekrarlayan karın ağrısı, karın şişliği ve ishal izlemekteydi. Ayrıca izlemdeki tip I DM'lu altı hastada çölyak hastalığına özgü herhangi bir bulgu yok iken, rutin olarak bakılan EMA değerlerinin yüksek

olması nedeniyle ince barsak biyopsisi yapıldı. Kontrol grubunda yer alan hastaların en sık üst GİS endoskopi endikasyonu tekrarlayan karın ağrısı olup, ikinci en sık neden ise gastrointestinal kanama idi (**Tablo 4.7**).

Yeni tanı almış çölyak hastalarında yapılan hızlı çölyak testi, üç hastada negatif bulundu. Testin negatif olduğu bir hastada EMA negatif ,diğer iki hastada ise EMA >200 RU/ml değerindeydi. Her iki testi negatif olan hastanın bakılan serum IgA düzeyinin normal olduğu tespit edildi. Önceden tanı almış ve diyet tedavisi almakta olan hastalarda yapılan hızlı çölyak testi 20 hastada negatif, 10 hastada pozitif sonuç verdi. Testin pozitif sonuç verdiği hastalarda EMA değerinin >200 RU/ml olduğu görüldü. Testin negatif sonuç verdiği hastalarda EMA değerleri 16 hastada negatif, dört hastada ise <200 RU/ml bulundu. Böylece EMA değerinin yüksekliği ile testin pozitifliği doğru orantılı olduğu görüldü. Kontrol grubunda yer alan 30 hastaya yapılan hızlı çölyak testi ve EMA değerleri negatifti.

Tablo 4. 8 Hızlı çölyak testinin EMA sonuçları ile karşılaştırılması

		EMA <200 RU/ml **Negatif (%)**	**EMA >200 RU/ml** **Pozitif (%)**	**Toplam**
Hızlı Çölyak Testi	**Pozitif(%)** **Negatif(%)**	0 1(100)	27 (93,1) 2(6,9)	27 (90) 3 (10)
Toplam		**1**	**29**	**30**

Hızlı çölyak testinin EMA' ya göre duyarlılığı %93,1, özgüllüğü % 100 olarak hesaplandı. Hastalığın tespit edilmesinde hızlı çölyak testi ve EMA karşılaştırıldığında; iki test arasında hastalığı tahmin etmede istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Tablo 4. 9 Hızlı çölyak testinin altın standart olan patoloji sonuçlarına göre karşılaştırılması

Hızlı Çölyak Testi	Patoloji ÇH ile uyumlu	Patoloji ile ÇH uyumlu değil	Toplam
Pozitif (%)	27	0	27
Negatif(%)	3	30	33
Toplam	30	30	60

Bu çalışmaya göre hızlı çölyak testinin özgüllüğü %100, duyarlılığı %90 olarak hesaplandı. Pozitif belirleyici değer %100, negatif belirleyici değer %90 olarak hesaplandı. Ayrıca doğruluk oranı %95'di.

Tablo 4. 10 Hızlı çölyak testi ve EMA'nın duyarlılık ve özgüllük değerleri

Serolojik Testler	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Anti- Endomisyum Antikor	96,7	100
Hızlı Çölyak Testi	90	100

5. TARTIŞMA

Çölyak hastalığı genetik olarak yatkın bireylerde, glutene karşı kalıcı duyarlılık ile karakterize üst ince bağırsağın immün aracılı kronik inflamatuvar hastalığıdır. ÇH, beslenme bozukluğuna, büyüme ve gelişmede duraklamaya neden olabilmekte, aynı zamanda diğer otoimmün hastalıklarla da birliktelik gösterebilmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı, çok önemli bir toplum sağlığı sorunudur.

Çölyak hastalığının tanısında anamnez, fizik muayene, hematolojik ve biyokimyasal testler ve gaita muayenesi ilk basamağı oluşturur. Anamnezde diyare, steatore, kilo kaybı ve karın ağrısı sıklıkla tespit edilir. Fizik muayenede çocuklarda büyüme geriliği, cilt lezyonları, çomak parmak, sıvı elektrolit dengesizliğine bağlı hipotansiyon, kuru ve soluk cilt, aftöz stomatit, glossit, karın muayenesinde hassasiyet, hepatomegali, belirgin hipoalbüminemi varlığında asit ve ödem, periferik nöropati ve hipokalsemi saptanabilecek bulgulardır (88).

Hastalığın tanısında ve takibinde serolojik testler önemlidir. Bu testlerle besinlerdeki proteinlere (gluten) karşı ve bağırsak mukozasındaki yapısal proteinlere (endomisyum, retikülin, transglutaminaz) karşı gelişen antikorlar taranmaktadır. Bu antikorlar AGA IgA/IgG, EMA IgA, ARA IgA ve Anti-tTG IgA/IgG'dir (1, 89, 90). Aynı zamanda glutensiz diyete uyumu izlemede ve ÇH açısından risk altında olan bireylerin taranmasında da bu testler kullanılır. Glutensiz diyet ile 6-12 ayda EMA negatifleşir (90). ÇH tanısı tek başına serolojik testlere dayandırılamaz, glutensiz

beslenmeye başlamadan önce ince bağırsak biyopsisi yapılarak karakteristik histopatolojik bulgular gösterilmelidir.

IgA ve IgG yapısındaki anti-gliadin antikorlar daha çok tarama amaçlı kullanılırken, IgA yapısındaki anti- transglutaminaz ve anti-endomisyum otoantikorları hastalığın tanısı ve izleminde birbirleriyle iyi uyum gösteren, yüksek güvenirliğe sahip serolojik testler olarak kullanılmaktadır. Ancak bunlar IgA sınıfı antikorlar olup, 2 yaş altındaki çocuklarda ve IgA eksikliği olan hastalarda yanlış negatif sonuç vermesinden dolayı güvenilirlikleri azdır (1, 90). Standardizasyon belirleme çalışmalarında EMA ve tTG IgA antikorlarının gliadin IgA ve IgG antikorlarına karşı belirgin üstünlüğü gösterilmiştir. Ancak en üstün olan EMA' dır. Testlerin yapılış teknikleri, sonuçlanma süreleri, maliyetleri ve güvenilirlikleri de göz önüne alındığında; tarama çalışmaları için tTG, çölyak hastalığının tanısını doğrulamak için EMA, 2 yaş altında AGA ve selektif IgA eksikliğinde AGA IgG ve anti-tTG IgG bakılması önerilmektedir. İnce barsak biyopsisi tanıda halen altın standarttır (1,90).

Çölyak hastalığının tanısında kullanılan EMA'nın IFA yöntemi ile belirlenmesi, yöntemin teknik donanım gerektirmesi, uygulamasının zor ve teknisyene bağımlı olması nedeni ile yanlış pozitif ve negatif sonuçlar verebilir. Bu nedenlerle IFA ile bakılan EMA testinin yerini son yıllarda keşfedilen ve büyük bir buluş olan EMA tarafından da tanınan asıl otoantijen olan tTG almıştır. Son zamanlarda tarama programlarında daha yaygın kullanılmak üzere immünokromatografik nokta leke yöntemi ile tTG antikorunun belirlenmesi temeline dayanan testler geliştirilmiştir (91).

Çölyak hastalığının tanısında serolojik testlerin kullanımı ve altın standart tanı yöntemi olan ince bağırsak biyopsi bulguları ile karşılaştırıldığı Chan ve arkadaşları (92) tarafından yapılan çalışmada tip 1 diyabetli 16 olgu, serum IgA değeri normal 75 olgu ve IgA eksikliği olan iki olgunun Anti-tTG IgA ve EMA IgA ölçülmüş, eş zamanlı olarak yapılan ince bağırsak biyopsisinde 9 hastada ÇH ile uyumlu histopatolojik bulgular saptanmıştır. ÇH olan olguların 8'inde anti-tTG ve EMA pozitif saptanmış, serum IgA düzeyleri normal olan olguların dördünde anti-tTG antikor, ikisinde EMA IgA yanlış pozitif olarak bulunmuştur. Tanıda kullanılan

serolojik testlerden anti-tTG IgA ve EMA IgA'nın özgüllükleri sırası ile %94 ve %97, her iki testin duyarlılığı da %89 olarak bulunmuştur. Her iki testin negatif belirleyicilik değeri %98, anti-tTG IgA testinin pozitif belirleyicilik değeri %67, EMA IgA'nınki %80 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada IgA eksikliği bulunan iki çocuktan birinde ince bağırsak biyopsisi bulguları ÇH ile uyumlu olarak değerlendirilmiş ve bu olgularda her iki tarama testi negatif olarak bulunmuştur. Anti-tTG IgA antikor testinin IgA'nın yeterli olduğu hastalarda ÇH tarama testi olarak EMA IgA testi ile eşdeğer olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda ise EMA IgA testinin duyarlılığı % 96.7, özgüllüğü %100 olarak bulunmuştur.

Demirçeken ve arkadaşlarının (91) çalışmasında, yaşları 2-18 yıl arasında değişen 1000 çocukta AGA IgA ve immünokromatografik yöntemle tTG antikorlarına bakılarak ÇH serolojik olarak araştırılmış ve antikor pozitif bulunan olgularda doğrulama yöntemi olarak aynı testler ELİSA ile çalışılmıştır. Çalışma sonunda hastaların %1'inde (10 hasta) anti-tTG antikor ve EMA pozitif olarak bulunmuştur. Bu hastaların 9'unda ince bağırsak biyopsi bulguları ÇH ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Çalışma ile ÇH tanısında tTG antikorlarının immünokromatografik yöntemle belirlenmesinin ELISA yöntemi kadar güvenilir olduğu saptanmıştır. Yapması ve yorumlaması kolay olan bu testin, ucuz ve hızlı bir tarama yöntemi olarak geniş toplum tabanlı çalışmalarda uygulanabileceği düşünülmüştür.

206 kadın ve 94 erkeğin katıldığı toplam 300 kişiye hızlı klinik tanıya ulaşmak amacıyla IgA tabanlı parmak ucu tanısal testin uygulandığı Kotze ve arkadaşlarının (93) yaptığı çalışmada ÇH'dan şüphelenilen hastaların %83,3'ünde, glutensiz diyet tedavisinde diyet kaçağı yaptığını itiraf eden hastaların %100'ünde, çölyak hastalarının birinci derece akrabalarının %3,8'inde ve dispepsi yakınmaları olan hastaların %2,9'unda test pozitif bulunmuş ve alınan duodenal biyopsilerde ÇH varlığı gösterilmiştir. Çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada da parmak ucu testinin serolojik, endoskopik ve histolojik bulgularla yüksek uyum gösterdiği bulunmuştur.

Laadhar ve arkadaşlarının (94) serolojik testlerin çölyak hastalığının teşhisinde ve diyet takibinde yararlılığını değerlendirmek için yaşları 6 ay ile 16 yıl arasında

değişen 27'si erkek, 30'u kız olmak üzere toplam 57 hasta ile yaptıkları çalışmada, ESPGHAN kriterlerine göre ÇH tanısı almış ve glutensiz diyet alan 20 hasta ile ÇH dan şüphelenilen ve tanı için değerlendirilen 37 hastaya ELİSA ile anti-tTG IG A ve hızlı çölyak kan testi uygulamışlar. Bu iki test arasında uyum %96,4 olarak tespit edilmiştir. Hızlı testin duyarlılığı %100, özgüllüğü %96,4, negatif belirleme değeri %100 ve pozitif belirleme değeri %86,6 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda testin duyarlığı %90, özgüllüğü %100 negatif belirleme değeri %90 ve pozitif belirleme değeri %100 olarak bulunmuştur.

Raivio ve arkadaşları (95) hızlı kan testi ile Ig A sınıfı antikorları değerlendirmek için yeni tanı almış 51 yetişkin çölyak hastasına, 1 yıllık diyet sonrası bunların 48'ine ve 36 sağlıklı kontrole serumda EMA, tTG antikorları bakılarak hızlı çölyak testi ile karşılaştırmışlardır. Hızlı çölyak testinin duyarlılığı %82, serum endomisyum testinin duyarlılığı %80 olarak bulunmuştur. Tedavi almamış çölyaklı hastalarda serum transglutaminaz antikoru daha yüksek seviyede tespit edilmiştir (%88). Bu çalışmada hızlı çölyak testinin diyet takibinde ve tedavi olmamış çölyak hastaların tespit etmede diğer serolojik testler kadar güvenilir olduğu gösterilmiştir.

Nemec ve arkadaşları (96) biyopsi ile doğrulanmış 114 çölyak hastası, 120 sağlıklı kontrol ve birinci derece akrabalarında çölyak hastalığı olan 20 kişiye serumda ELİSA ile tTG ve hızlı çölyak testi yapmışlardır. Serum bazlı testin (ELİSA ile tTG) duyarlılığı % 100 iken hızlı testin duyarlılığı % 90.2 bulunmuştur. Her iki testin de özgüllüğü %100 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, biyopsi ile doğrulanan çölyak hastalarına uygulanan hızlı çölyak testimizin 3 hastada negatif sonuç verdiğini tespit ettik ve bu hastalarda bakılan IgA düzeyi normal değerlerde ölçüldü.

Raivio ve arkadaşları (97) başka bir çalışmada yeni tanı almış 121, glutensiz diyet alan 106 çölyak hastası ve 107 kontrol olguda serum EMA ve tTG antikor testleri ile hızlı çölyak testini karşılaştırmışlardır. Hızlı testin duyarlılığını %96,7, özgüllüğünü hafif düşük (%93,5) olarak tespit etmişlerdir. EMA ve tTG antikorları ile hızlı testin sonuçlarının uyumlu olduğunu belirlemişlerdir. Yazarlar; doku transglutaminaz bazlı bu hızlı testin kolaylıkla parmaktan alınan kan örneğiyle çölyak hastalığının taranmasında ve diyet takibinde kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Bu yeni hızlı çölyak testi ile ilgili literatürde az sayıda çalışma yer almaktadır. Ancak bu çalışmaların tümünde hızlı çölyak testinin, anti-transglutaminaz antikorunu belirlemede ELİSA testi ile yüksek uyum sağladığı ve duyarlılık (%65-97) ve özgüllüğünün (%79-98) oldukça iyi olduğu gösterilmiştir.

Sarı ve arkadaşlarının (98) yaptığı çalışmada tip I DM'u olan 48 çocuk, diyabetik olmayan 29 kardeş, 40 ebeveyn ve 103 sağlıklı çocuk anti tTG IgA, IgG ve serum total IgA düzeyleri bakılarak ÇH için taranmış. Antikor pozitifliği saptanan olgulara ince bağırsak biyopsisi önerilmiş. Tip 1 DM olgularının 8'inde (%16,6) anti tTG IgA pozitif saptanmıştır. Ayrıca selektif IgA eksikliği olan diyabetli iki olguda anti tTG IgG pozitif bulunmuştur. Çölyak serolojisi pozitif olan 10 hastanın 8'inde ince bağırsak biyopsisi yapılarak üçünde (%6,3) total villüs atrofisi saptanmış. Bir kardeş ve iki ebeveynde anti tTG IgA pozitif bulunmuştur. Kardeşe yapılan ince bağırsak biyopsisi ÇH ile uyumlu bulunmuştur. İki ebeveyn ise bağırsak biyopsisini kabul etmedikleri için biyopsi yapılamamıştır. Diyabetik hastaların akrabalarında biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığının sıklığı %1,4 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda tip I DM'lu altı olguda bakılan EMA IgA pozitif olması nedeniyle yapılan ince bağırsak biyopsisi çölyak hastalığı ile uyumlu tespit edilmiştir. Aynı zamanda tanı almış ve diyet tedavisi gören çölyak hastalarının ikisinde DM, birinde DM ve Hashimoto tiroiditi vardı. Çalışmamızda çölyak hastalığı olan 60 hastanın 9'unda (%15) tip 1 DM vardı. İlginç olarak bu hastaların hiçbirinde tipik çölyak hastalığı kliniği yoktu. Bu nedenle diyabetik çocuklara rutin olarak ÇH antikorları bakılmalı ve pozitif saptandığı zaman ince bağırsak biyopsisi yapılmalıdır.

Çölyak hastalığı ile diğer otoimmün hastalıkların birlikteliği sıktır. Bu durum HLA haplotiplerinin benzer olması ile açıklanmaktadır (99). Çalışmamızda en sık (%15) tip I DM eşlik etmekteydi. Bunun dışında Hashimoto tiroiditi ve Sjögren sendromu olan birer olgu çölyak hastalığı ile birlikteydi.

Çölyak grubunda iki ve kontrol grubunda bir FMF tanısı almış olgu vardı. Ayrıca çölyak grubunda bir hastada bronşiyal astım ve bir hastada mental-motor retardasyon, kontrol grubunda bir hastada Crohn hastalığı mevcuttu.

Çölyak hastalığının erken teşhisi ve erken tedavi verilmesi özellikle asemptomatik hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır. Çalışmamızda hızlı çölyak

testinin, EMA antikor testi gibi endoskopik ve histopatolojik bulgularla yüksek korelasyon gösterdiğini tespit ettik.

Sonuç olarak, ÇH hastalığının taranmasında ve ÇH tanısı alıp diyet tedavisi başlanan hastaların izleminde, invazif olmayan, güvenilir, laboratuvar gerektirmeden hasta başında kolayca yapılabilen bu hızlı testin rutinde kullanılabileceğini düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan hastalarda kız/erkek oranı 1,85 olarak saptandı.

2. Çalışmamızda; yeni tanı almış çölyak hastalarının en sık başvuru şikayeti büyüme geriliği (%26,7) olarak saptandı. Bunu sırasıyla, tekrarlayan karın ağrısı, karın şişliği ve ishal izlemekteydi. Ayrıca yeni tanı alan 15 çölyak hastasında anemi tespit edildi.

3. Çölyak hastalığı ile diğer otoimmun hastalıkların birlikteliği sık olduğu görüldü. Çalışmamızda en sık (%15) tip I DM eşlik etmekteydi. Bunun dışında Hashimoto tiroiditi ve Sjögren sendromu olan birer olgu çölyak hastalığı ile birlikteydi.

4. Hastalığın tespit edilmesinde hızlı çölyak kan testi ve EMA karşılaştırıldığında; iki test arasında hastalığı tahmin etmede istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

5. Bu çalışmaya göre hızlı çölyak kan testinin özgüllüğü %100, duyarlılığı %90 olarak hesaplandı. Pozitif belirleyici değer %100, negatif belirleyici değer %90 olarak hesaplandı. Ayrıca doğruluk oranı %95 bulundu.

6. Çalışmamızda hızlı çölyak testi, EMA antikor testi, endoskopik ve histopatolojik bulgularla yüksek korelasyon gösterdiği tespit edildi.

KAYNAKLAR

1.Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of Celiac disease: An evolving spectrum. Gastroenterology 2001; 120: 636-651.

2.Rostrom A, Dube C, Cranney A, et al. The diagnostic accuracy of serolojic tests for coeliac disease : a systematic review. Gastroenterology 2005; 128: S38-46.

3. Abdulkarim AS, Murray JA. Celiac disease. Curr Treat Options Gastroenterol 2002;5:27-38.

4. Sollid LM, Lundin KE. Diagnosis and treatment of celiac disease. Mucosal Immunol 2009;2:3–7.

5. Peter Gren HR, Jabri B. Coeliac disease. Lancet 2003; 362: 383-91

6. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Lack of usefulness of anti-transglutaminase antibodies in assessing histologic recovery after gluten-free diet in celiac disease. J Clin Gastroenterol. 2003; 37(5) : 387-91.

7. Farrel RJ, Kelly CP. Celiac Sprue. N Engl J Med 2002; 346: 180-188.

8. Swinson CM, Levi AJ: İs coeliac disease underdiagnosed? Br Med j.1980.281:1250-60.

9. Remes Troche JM, Ramirez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A, Alonso-Ramos A, Velazquez A, Uscanga LF: Coeliac disease could be a frequent disease in Mexico: prevalence of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors. J Clin Gastroenterol 2006: 40:697-700.

10. Catassi C, Fabiani E, Ratsh IM, et al: The coeliac iceberg in İtaly. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. Acta Paediatr Suppl 1996: 412:29-35.

11. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. N Engl J Med 2003;348: 2517–2524.

12. Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardaş F, Aktaş E. Prevalence of Celiac Disease in Turkish Children. Journal of Clinical Gastroenterology: 2005: 39; 8: 689-691.
13. Asher H, Krantz I, Kristiansson B. Increasing incidence of coeliac disease in Sweden. Arch Dis Child 1991;66: 608-611.
14. Mylotte M, Egan-Mitchell B, McCarthy CF, et al. Incidence of coeliac disease in the West of İreland. Br Med J 1973; 1: 703-705.
15. Molberg O, McAdam S, Lundin KE,et al. T cells from celiac disease lesions recognize gliadin epitopes deamidated in situ by endogenous tissue transglutaminase. Eur J Immunol 2001; 31: 1317-23.
16. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. Nat Med 1997;3:797–801.
17. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac Disease: From Pathogenesis to Novel Therapies. Reviews in basic and clinical gastroenterology 2009; 137: 1912-1933.
18. Dicke WK, Weijers HA, Van de Kamer JH. Coeliac disease II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. Acta Paediatr 1953; 42:34-42.
19. Baker PG, Read AE. Oats and barley toxicity in coeliac patients. Postgrad Med J 1976;52: 264-268.
20. Kasarda DD. Toxic proteins and peptides in celiac disease: relation to cereal genetics. In: Walcher D, Kretchmer N, eds. Food, Nutrition and Evolution: Food as an Environmental Factor in the Genesis of Human Variability. New York: Masson Publishing, 1981; pp: 201-216.
21. Walcher D, Kretchmer N, eds. Food, Nutrition and Evolution: Food as an Environmental Factor in the Genesis of Human Variability. New York: Masson Publishing, 1981; 201-216.
22. Jos J,Charbonnier L, Mosse J, et al. The toxic fraction of gliadin digest in coeliac disease. Isolation by chromatography on Biogel P-10. Clin Chim Acta 1982; 199: 263-274.
23. Guan R, Rawcliffe PM, Priddle JD, et al. Celluler hipersensitivity to gluten derived peptides in coeliac disease. Gut 1987; 28: 426-434.

24. de Ritis G, Auricchio S, Jones HW, et al. In vitro (organ culture) studies of the toxicity of spesific A- gliadin peptides in coeliac disease. Gastroenterology 1988;94: 41-49.
25. Mantzaris G, Jewell DP. In vivo toxicity of a synthetic dodecapeptide from A-gliadin in patients with coeliac disease. Scand J Gastroenterol 1991; 26: 392-398.
26. Wilmot CH, Thornton JM. Analysis and prediction of the different types of β-turn in proteins. J Mol Biol 1998; 203: 221-232.
27. Farell RJ, Kelly CP. Diagnosis of Celiac disease. Am J Gastroenterol 2001; 96(12): 3237-3244.
28. Yüce A. Atipik çölyak hastalığı. Pediatrik gastroenteroloji sempozyumu. Ankara 2003.
29. Schulzke SD, Bentzel CJ, Schulzke I et al. Epithelial tight junction structure in the jejenum of children with acute and treated celiac sprue. Pediatr Res 1998; 43: 435-41.
30. Lo W, Sano K, Lebwohl B, Diamond B, Gren PHR. Changing prensetation of adult celiac disease. Dig Dis and Scienses 2003; 48(2): 395-398.
31. Mearin ML, Mulder JJ: Celiac disease (Gluten sensitive enteropathy): In Bockus Gastroenterolgy. WB Saunders, Philadelphia 1995; 2: 1027-1047.
32. Fasano A, Catassi C. Coeliac disease in children. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005; 19: 467-78.
33. Anderson CM, Gracey M, Burke V, Coeliac disease. Some still centroversial aspects. Arch Dis Child 1972; 27: 292-295.
34. Maki M, Kallonen K, Lahdeaeho ML, et al. Changing pattern of coeliac disease in Finland . Acta Paediatr Scand 1988; 77: 408-412.
35. Walker- Smith JA. Coeliac disease. In: Walker- Smith JA, (eds.) Disease of the Small İntestine in Childhood. London: Butterworth, 1988; pp:88-143.
36. Polanco I. Enfermedad Celiaca. In: Chantar C, Rodes J, eds. Actualidades en Gastroenterologia y Hepatologia. Barcelona: JR Prous Editores SA, 1986; pp:1-37.
37. Castro M, Castellucicci G, Papadatou B, et al. High incidence of atypical forms of coeliac disease in a pediatric case study. In: Mearin ML, Mulder CJJ, eds. Coeliac Disease: 40 Years Gluten Free. Leiden: Kluwer Academic Publishers, 1991; 165-168.

38. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Coeliac Disease in Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40: 1-19.

39. Morgan G, Levinsky RJ. Clinical significance of Ig A-deficiency. Arch Dis Child 188; 63: 579-581.

40. Kosnai I, Karpati S, Savilahti E, et al. Associated diseases in children with dermatitis herpetiformis: a clinical, morpholigical and immunohistological study. Gut 1986; 27: 1464-1470.

41. Katz AJ, Falchuk M, Shwachman H. The coexistence of cystic fibrosis and coeliac disease. Pediatrics 1976; 57: 715-721.

42. Scott BB, Losowsky MS. Coeliac disease: a cause of various associated diseases. Lancet 1975; 2: 956-957.

43. Arslan S, Er Ö, Sağsen B, Arslan D. Dental Enemal Defects in Pediatric Celiac Patients. Türkiye Klinik J Dental Sci 2009;15(1): 6-10.

44. Gobbi G. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. Brain Dev 2005; 27: 188-200.

45. Chudley AE, Moroz SP. Floating-Harbor-Syndrome and celiac disease. Am J Med Genet 1991;15: 562-564.

46. Dias JA, Walker-Smith JA. Down' s syndrome and coeliac disease. J Pediatr Gastoenterol Nutr 1990; 10: 41-43.

47. Arslan D, Kuyucu T, Kendirci M, Kurtoğlu S. Celiac Disease and Turner' s syndrome: Patient Report. Pediatr Endocrinol Metab. 2000; 13, 1629-1631

48. Kondolot M, Demirçeken F, Ertan Ü. 52 Vaka İle Türk Çocuklarında Çölyak Hastalığı. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2009;3(1):10-17.

49. Milde CJJ, Tytgat GNJ. Coeliac disease and related disorders. Neth J Med 1987;31: 286-299.

50. Holmes GKT. Screening for coeliac disease in type I diabetes. Arch Dis Child 2002;87: 495-9.

51. Helms S. Celiac Disease and Gluten Associated Diseases. Alt Med Rev 2005;3: 172-92.

52. Ertekin V, Selimoğlu MA, Döneray H, Orbak Z, Özkan B. Prevalance of coeliac disease in a sample of Turkish children and adolescents with type I diabetes mellitus. J Clin Gastroenterol 2006;40: 655-7.
53. Saadah OI, Zacharin M, O' Callaghan A, et al. Effect of gluten free diet and adherence on growth and diabetic control in diabetics with coeliac disease. Arch Dis Child 2004;89: 871-6.
54. Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, et al. Celiac disease in children with autoimmun thyroid disease. J Pediatr 2001; 139: 738-40.
55. Reunala T, Salmi J, Karvonen J. Dermatitis herpetiformis and coeliac disease associated with Addison' s disease. Arch Dermatol 1987;123:930-932.
56. Mearin M.L. Coeliac disease among children and adolescent. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2007;37(3):86-105.
57. Lock RJ, Unsworth DJ. Identifying Ig A deficient children and adults does not necessarily help the serologic diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999; 28(1):81-3.
58. Mulder CJJ, Gratama JW, Trimbos-Kemper GCM. Thrombosytopenic purpura, coeliac disease and IgA deficiency. Neth J Med 1986;29: 1 65-166.
59. Corazza GR, Lazzari R, Frisoni M. Splenic function in childhood coeliac disease. Gut 1982; 23: 415-416.
60. British Thoracic Society. A national survey of bird fancier's lung: including its possible association with jejunal villous atrophy. Br J Dis Chest 1984;78: 75-78.
61. Turton EWG, Turner-Warnick M, Owens R. Farmers lung: is there an association with coeliac disease. Br J Dis Chest 1983;77: 397-402.
62. Corazza GR, Frisoni M, Filipponi C, et al. Investigation of QT interval in adult coeliac disease. Br Med J 1992;304-1285.
63. Leeds J.S, Hooper AD, Hurlstone DP, et al. Is exocrine pancreatic insufficiency in adult coeliac disease a cause of persisting symptoms. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25(3): 265-271.
64. Jacobsen MB, Fausa O, Elgjo K, et al. Hepatic lesions in adult coeliac disease. Scand J Gastroenterol 1990; 25: 656-662.
65. Habior A, Lewartowska A, Orłowska J, et al. Association of coeliac disease with primary biliary cirrhosis in Poland. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003;15(2):159-64.

66. Smerud HK, Fellström B, Hällgren R, Osagie S, Venge P, Kristjánsson G. Gluten sensitivity in patients with IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2009; 24(8): 2476-81.

67. Song MS, Farber D, Bitton A, Jass J, Singer M, Karpati G. Dermatomyositis associated with celiac disease: response to a gluten-free diet. Can J Gastroenterol 2006; 20(6):433-5.

68. Perlman J, Barzilai D, Haim T. Night vision in a case of vitamin A deficiency due to malabsorption. Br J Ophthalmol 1983;67: 37-42.

69. Saari KM, Keyrilainen O. Immunological disorders of the eye complicating coeliac disease. Lancet 1984;1: 968-969.

70. Parke AL, Fagan EA, Chadwick VS. Coeliac disease and rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1984;43: 378-380.

71. D'Ercole C, Zullo A, Bragazzi MC, Campo SM. Sarcoidosis and coeliac disease. Intern Emerg Med. 2011.

72. Péna AS. Systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome and purpura in a patient with coeliac disease. Neth J Med 1987;31: 305-307.

73. Reunela T. Dermatitis herpetiformis: coeliac disease of the skin. In : Mearin, ML, Mulder CJJ, eds. Coeliac Disease: 40 Years Gluten-Free. Leiden: Kluwer Academic Publishers, 1991; pp 147-151.

74. Gough KR, Read AE, Naish JM. Intestinal reticulosis as a complication of idiopathic steatorrhoea. Gut 1962; 3: 232-239.

75. Holmes GKT, Prior P, Lane MR, et al. Malignancy in coeliac disease- effect of a gluten free diet. Gut 1989;30: 333-338.

76. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Arc Dis Child 1990;65: 909-911.

77. Russo PA, Chartrand LJ, Seidman E. Comperative analysis of serologic screening test for the inital diagnosis of coeliac disease. Pediatrics 1999;104:75-78.

78. Biagi F, Pezzimenti D, Campanella J, Vadacca GB, Corazza GR. Endomysial and tissue transglutaminase antibodies in coeliac sera: a comparision not influenced by previous serological testing. Scand J Gastroenterol 2001;36: 955-958.

79. Mankai A, Sakly W, Landolsi H, et al. Tissue transglutaminase antibodies in coeliac disease, comparison of an enzyme linked immunosorbent assay and a dot blot assay. Pathol Biol. 2005; 53: 204-9.

80. Basso D, Guariso G, Fasalo M, et al. A new indirect chemiluminescent immunoassay to measure anti- tissue transglutaminase antibodies. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 43: 613-8.

81. Hill, ID. What are the sensitivity and specificity of serological tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? Gastroenterology 2005;128: S25-32.

82. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for standardized report schema for pathologists. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11:1185-94.

83. Ensari A. Gluten Sensitive Enteropathy (Celiac Disease) controversies in diagnosis and classification. Arch Pathol Lab Med 2010; 134:826-36.

84. Al-toma A, Verbeek WHM, Mulder CJJ. Update on the management of refractory coeliac disease. J Gastrointestinal Liver Disease 2007;16(1) : 57-63.

85. Maki M, Lohi O. Celiac Disease. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Sanderson IR (eds). Pediatric Gastrointestinal Disease 4th ed. Ontario; B.C. Decker, 2004: 932-43.

86. Casella G, D'Inca R, Oliva L, et al; Italian Group-IBD. Prevalence of celiac disease in inflammatory bowel disease: An IG-IBD multicentre study. Dig Liver Dis 2010; 42; 175-8. Epub 2009.

87. Mukherjee R, Egbuna I, Brar P, et al. Celiac disease; similar presentations in the elderly and young adults. Dig Dis Sci 2010; 55: 3147-53.

88. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. Lancet 2003; 362:383– 391.

89. Walker-Smith JA. Celiac disease. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB. Eds. Pediatric Gastrointestinal Disease. 3rd ed. Ontario. B.C. Decker, 2000:727-746.

90. Hill ID, Bhatnagar S, Cameron DJS, et al. Celiac disease: Working group report of the first world congress of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 35: 78-88.

91. Demirçeken F. Çocuk ve ergen yaş grubunda çölyak hastalığının erken tanısında insan doku tranglutaminazına karşı antikor taraması. Tez 2004. Sayfa 14-21.
92. Chan A.W, Butzner J.D, McKenna R, Fritzler M. Tissue transglutaminase enzyme-linked immunosorbent assay as a screening test for coeliac disease in pediatric patients. Pediatrics 2001; Vol.107:1-4.
93. Kotze LMS, Rodrigues APB, Kotze LR, Nisihira RM. A Brazilian experience of the self transglutaninase-based test for coeliac disease case finding and diet monitoring. World J Gastroenterol 2009; 15(35): 4423-4428.
94. Laadhar L, Sellami MK, Zitouni M, Mehrezi A, Makni S, Hariz M. Est ce que le test rapide sur sang total est utile pour le diagnostic et la surveillance de la maladie coeliaque chez l'enfant? La Tunisie Medical-2011; Vol 89 (n01): 16-17.
95. Raivio T, Korponay-Szabo I, Collin P, et al. Performance of a new rapid whole blood celiac test in adult patients with low prevalence of endomysial antibodies. Dig Liv Dis 2007; 39: 1057-63.
96. Nemec G, Ventura A, Stefano M et al. Looking for coeliac disease. Diagnostic accuracy of two rapid commercial assays. Am J Gastroenterol 2006; 101:1597-600.
97. Raivio T, Kaukinen K, Nemes E, et al. Self transglutaminase-based rapid coeliac disease antibody detection by a lateral flow method. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 24(1): 147-54.
98. Sarı S, Yeşilkaya E, Eğritaş Ö, Bideci A, Cinaz P, Dalgıç B. Prevalence of celiac disease in Turkish children with type 1 diabetes mellitus and their non-diabetic first degree relatives. Turk J Gastroenterol 2010; 21(1): 34-38.
99. Ventura A, Magazzu G, Greco L and the SİGEP study group. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with coeliac disease. Gastroenterology 1999;117: 297-303.

TC.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Aysel YILDIZ'a ait "**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ÇÖLYAK HASTALIĞI TEŞHİSİ VE DİYET TAKİBİNDE HIZLI ÇÖLYAK TESTİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 02.05.2011

İmza

Başkan: Prof. Dr. Mustafa K. ÖZTÜRK.....

Üye: Prof. Dr. Duran ARSLAN (Danışman).....

Üye: Prof. Dr. Türkan PATIROĞLU.....

Üye: Prof. Dr. Mustafa KENDİRCİ.....

Üye: Prof. Dr. Zübeyde GÜNDÜZ.....