



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ÇÖLYAK HASTALIĞI TANISI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARDA HELİCOBACTER PYLORİ
ENFEKSİYONU VE ATROFİK GASTRİT SIKLIĞININ
ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.Gözde AĞDAŞ

Danışman
Doç. Dr. Erkan ÇAĞLAR

KAYSERİ-2018



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ÇÖLYAK HASTALIĞI TANISI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARDA HELİCOBACTER PYLORİ
ENFEKSİYONU VE ATROFİK GASTRİT SIKLIĞININ
ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gözde AĞDAŞ

Danışman
Doç. Dr. Erkan ÇAĞLAR

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi tarafından 20.03.2018 tarih 13 sayılı EPK kararı ile tez yapılması kararlaştırılmıştır.

KAYSERİ-2018

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum ve eğitimime yapmış oldukları katkılarından dolayı başta Prof. Dr. Ali İhsan GÜNAL ve tüm eğitim görevlisi hocalarıma,

Tez çalışmamın belirlenmesi ve sonuçlanmasında büyük emeği geçen Doç. Dr. Erkan ÇAĞLAR'a

Çalışmamın yürütülmesinde emeğini esirgemeyen Uzm. Dr. Ebru AKAY'a

Asistanlık sürecim boyunca birilikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışması süresince yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Deniz AVCI ve arkadaşlarım Berna İNANICI ile Emre ÇAPAR'a,

Her zaman desteklerini yanında hissettiğim aileme,

Tüm kalbimle teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Dr. Gözde AĞDAŞ

Kayseri 2018

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
KISALTMALAR	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Çölyak Hastalığı	4
2.1.1 Tanımı	4
2.1.2.Tarihçe.....	4
2.1.3.Epidemiyoloji.....	5
2.1.4.Patofizyoloji	6
2.1.4.1 Çevresel Faktörler	7
2.1.4.2. Genetik Etkenler.....	9
2.1.4.3. İmmünolojik Faktörler	10
2.1.5 Klinik Sınıflandırma.....	13
2.1.5.1. Klasik / Semptomatik ÇH	14
2.1.5.2. Klasik Olmayan / Gastrointestinal Sistem Dışı Bulgularla Seyreden	
Atipik ÇH.....	15
2.1.5.3. Sessiz (Silent) ÇH	16
2.1.5.4.Potansiyel ÇH	17
2.1.6 Çölyak Hastalığı Tanısı.....	18
2.1.6.1. Seroloji	19
2.1.6.1.1.Ig A EMA.....	20
2.1.6.1.2.Ttg Antikorları	20

2.1.6.1.3. Antigliadin Antikorları.....	20
2.1.6.2. Endoskopi.....	21
2.1.6.3. Histopatoloji.....	21
2.1.6.4. Gaita Tetkiki.....	24
2.1.6.5. Hematolojik ve Biyokimyasal Testler.....	25
2.1.6.6. Radyoloji.....	25
2.1.7 Klinik	25
2.1.8. Çölyak Hastalığı Tedavisi	26
2.1.9. Komplikasyonlar	27
2.2 Atrofik Gastrik ve <i>H. Pylori</i> Enfeksiyonu.	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. İstatistiksel Yöntem.....	29
3.2. Verilerin İncelenmesi	29
3.3. Hastaların Seçimi	29
4. BULGULAR.....	31
5.TARTIŞMA	38
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER	42
7.KAYNAKLAR	43

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.Çölyak hastalığı ile ilişkili semptomlar ve durumlar.....	13
Tablo 2.Çölyak hastalığında ekstraintestinal bulgular	15
Tablo 3.Çölyak hastalığında serolojik testlerin sensitivite, spesifite ve pozitif negatif prediktif değerleri.....	21
Tablo 4.Çölyak hastalığının histolojik skorlaması.....	23
Tablo 5.Çölyak hastalığının karakteristik histolojik özellikleri.....	24
Tablo 6.Çölyak hastalığı ile ilişkili sendromlar ve hastalıklar.....	26
Tablo 7.Çölyak hastalığı için gelecek tedavi modaliteleri.....	27
Tablo 8.Hastalık ile cinsiyet ilişkisi	31
Tablo 9.Çölyak hastalığında değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler.....	32
Tablo 10.Gruplara göre yaş ortalamalarının karşılaştırılması.....	33
Tablo 11.Gruplara göre pozitiflik oranları	33
Tablo 12.ÇH risk faktörlerinin regresyon analizi	34
Tablo 13.Çölyak hastalarındaki ferritin ve transferrin saturasyonu oranı.....	34
Tablo 14.ÇH'da serum vitamin B12 düzeyleri	35
Tablo 15.ÇH'larının serum folik asit düzeyleri	35
Tablo 16. ÇH'nda mide biyopsi sonucuyla duodenum biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması	37

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Dünya çapında çölyak hastalığı prevalansı.....	6
Şekil 2. Çölyak hastalığı patofizyolojisi	7
Şekil 3. Buğday, çavdar ve arpa: prolaminler	8
Şekil 4. Çölyak hastalığının patogenezi	12
Şekil 5. Çölyak hastalığı buz dağı modeli.....	14
Şekil 6. Dünya Gastroenteroloji Organizasyonu'nun önerisine göre çölyak hastalığı tanısına yaklaşım.....	19
Şekil 7. ÇH ve dispepsi grubunun sayısal verileri	32
Şekil 8. Çölyak hastalarında başvuru yakınmaları.....	36

KISALTMALAR

AGA: Anti gliadin antikor

ALT: Alaninaminotransferaz

APC: Antijen sunan hücre

ARK: Arkadaşları

AST: Aspartataminotransferaz

ÇH: Çölyak hastalığı

DM: Diyabetes mellitus

EMA: Endomisyum antikor

GİS: Gastrointestinal sistem

H.pylori: Helicobacter pylori

HLA: İnsan lökosit antijeni

IEL: İnterapitelyal lenfosit

IFN- α : İnterferon alfa

IFN- γ : İnterferon gama

IgA: İmmunglobulin

IL: İnterlökin

KCFT: Karaciğer fonksiyon testi

LG: Lenfositik gastrit

PHA: Pariatal hücre antikor

SDBK: Serum demir bağlama kapasitesi

Tgf: Transforminggrowht faktör

TNF: Tmrnekrezis faktör

TS: Transferrin satürasyonu

tTG: Doku transglutaminaz



ÖZET

Amaç

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak yatkın bireylerde tahıl ve tahıl ürünlerinde bulunan glutene karşı duyarlılık sonucu gelişen otoimmün, familyal özellikli bir hastalıktır. Hastalar asemptomatik olabildiği gibi, karın ağrısı, şişkinlik, kilo kaybı, ishal gibi malabsorbsiyon semptomları ile prezente olabilir. Bu çalışma ile amacımız çölyak hastalığı olan bireylerde eşlik edebilecek mide patolojileri açısından mide biyopsisi alınmasını önermek ve çölyak hastalığı ile beraber bulunabilecek lenfostik gastrit(LG), *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) enfeksiyonu ve atrofik gastrit sıklığını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Ocak 2010 ile Mart 2018 tarihleri arasında Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde ÇH tanısı konulan hastalar içinde aynı zamanda endoskopi sırasında mide biyopsisi de alınanlar hasta grubu olarak kabul edildi. Kontrol grubu ise Ocak 2017 ile Mart 2018 tarihleri arasında dispeptik şikayetler nedeniyle İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji polikliniklerimize başvuran ve endoskopi endikasyonu bulunan, endoskopileri sırasında mide biyopsisi alınan hastalar arasından rastgele seçildi. İki gurup arasında mide biyopsi sonuçları karşılaştırıldı. Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 94 hastanın 47 si çölyak hastalığı, 47 si ise dispepsi nedeniyle takip edilen hastalardı. Her iki grupta da 20 erkek 27 kadın hasta bulunmaktaydı. Hastalık türüne göre ortalama yaşlar arasında fark yoktu ($p=0.955$). ÇH olanlarda ortalama yaş 37.3 iken dispepsi olanlarda ortalama yaş 37.4 olarak elde edildi. Her iki gruptan alınan mide biyopsilerinin patoloji sonuçları karşılaştırıldı. Atrofi sıklığı gruplara göre farklılık göstermemektedir ($p=0.322$). *H.pylori* sıklığı gruplara göre farklılık göstermemektedir ($p=0.269$). Fakat yapılan binary regresyon analizinde mide biyopsilerinde *H.pylori* saptanan kişilerde ÇH varlığı anlamlı olarak artmıştır.

LG sıklığı gruplara göre farklılık göstermektedir (p=0.011). ÇH grubunda %12.8 oranında LG var iken dispepsi grubundaki hiçbir hastada görülmemiştir. Ek olarak çölyaklı LG'li hastaların %83 ünün duodenal biyopsisinde şiddetli villüs atrofi saptanmıştır (MARSH skoruna göre hastaların 5'i Marsh 3b, 1'i Marsh 0). Metaplazi sıklığı gruplara göre farklılık göstermemektedir (p=0.307).

Sonuç

Çölyak hastalığından şüphe edilen bireylerde endoskopik inceleme sırasında eşlik edebilecek mide patolojilerinin de olması nedeniyle mideden biyopsi alınması oldukça önemlidir. Çölyak hastalığıyla beraber bulunabilecek LG, *H.pylori* enfeksiyonu ve atrofik gastrit gibi durumlar hastada glutensiz diyetle rağmen, başta düzelmeyen anemi, geçmeyen dispeptik semptomlar vb. şikayetlere neden olabilir.

Anahtar Kelimeler: Çölyak hastalığı, Atrofik gastrit, *H.pylori*

ABSTRACT

Introduction and Aim:

Celiac disease (CD) is an autoimmune, familial disease characterized by susceptibility to gluten in cereal and cereal products in genetically susceptible individuals. Patients may be asymptomatic or may present with malabsorption symptoms such as abdominal pain, bloating, weight loss, diarrhea.

Our aim with this study is to evaluate the incidence of gastric biopsy in terms of stomach pathologies that can be accompanied by celiac disease and to evaluate the frequency of lymphocytic gastritis(LG), *Helicobacter pylori*(*H. pylori*) infection and atrophic gastritis with celiac disease.

Materials and Methods

In this study, among the patients diagnosed with CD in the Kayseri Training and Research Hospital Gastroenterology Clinic between January 2010 and March 2018, patients who received stomach biopsy during endoscopy were accepted as the patient group. The control group was randomly selected between January 2017 and March 2018 among the patients who were admitted to our Internal Medicine and Gastroenterology outpatient clinics due to dyspeptic complaints and who had endoscopy indications and received gastric biopsy during endoscopy. The gastric biopsy results were compared between the two groups. The data was analyzed with IBM SPSS V23.

Results

Of the 94 patients included in the study, 47 were celiac disease patients and 47 were dyspepsia patients. There were 20 males and 27 females in both groups. There was no difference in mean age according to disease type ($p = 0.955$). The mean age at diagnosis was 37.3 years and the mean age at diagnosis was 37.4 years. The pathology results of stomach biopsies from two groups were compared.

The atrophy frequency did not differ according to the groups ($p = 0.322$). The frequency of *H. pylori* did not differ according to the groups ($p = 0.269$) but the presence of *H. pylori* significantly increased in those who detected *H. pylori* in stomach biopsies in the binary regression analysis. LG frequency differs according to the groups ($p = 0.011$). In the CD group, 12.8% of the patients were not seen in the dyspepsia group. In addition, 83% of celiac disease patients with LG had duodenal biopsy with severe villous atrophy. (5 to Marsh 3b, 1 to Marsh 0 according to MARS score). Metaplasia frequency did not differ according to the groups ($p = 0.307$).

Conclusions

It is very important to take a biopsy from the midline because of the presence of gastric pathologies that may be accompanied by endoscopic examination in individuals suspected of having celiac disease. Although cases such as LG, *H. pylori* infection and atrophic gastritis, which may be present with celiac disease, are referred to as gluten-free in the patient, symptoms such as unstable anemia, dissipative symptoms, may cause complaints.

Key words: Celiac disease, Atrophic gastritis, *H. pylori*

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak Hastalığı genetik olarak yatkın bireylerde tahıl ve tahıl ürünlerinde bulunan glutene karşı duyarlılık sonucu gelişen genellikle malabsorbsiyonla seyreden ince barsakta karakteristik lezyonlar yapan, glutensiz diyetle klinik düzelme gösteren otoimmün, familial özellikli bir hastalıktır. Hastalar asemptomatik olabildiği gibi, karın ağrısı, şişkinlik, kilo kaybı, ishal gibi malabsorbsiyon semptomları ile prezente olabilir. Demir eksikliği anemisi, karaciğer enzim yüksekliği, tip1 diyabetes mellitus (DM) , otoimmün tiroidit, Sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıklar, osteopeni, osteoporoz, Down Sendromu, Turner sendromu gibi genetik hastalıklar eşlik edebilir. Tüm bu nedenlerden dolayı, çok önemli bir toplum sağlığı sorunudur(1).

Buğday yapısındaki glutenin alkol ile reaksiyonu sonucu ince barsak mukozası için toksik olan gliadin oluşur. Gliadin epitel hücrelerinde yıkıma yol açarak interlökin-15 ekspresyonunu artırır, artmış interlökin-15 ekspresyonu ise intraepitelyal lenfositleri aktive eder. İnfeksiyonlar sırasında veya değişen geçirgenlik sonucunda, gliadin lamina propriada doku transglutaminazı tarafından deamine olarak antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki HLA DQ2 (veya HLA DQ8) ile etkileşime girer. Gliadin T hücre reseptörü aracılığı ile CD4 T hücrelerine sunulur, bu durum sitokin salınımına neden olarak doku hasarına neden olur. Böylece villüs atrofi ve kript hiperplazisi meydana gelir (2).

ÇH tanısı serolojik testler ve ince barsak biyopsisi ile konur. Tanıda ilk basamak serolojik testlerdir. Biyopsi materyalinde karakteristik histopatolojik bulguların gösterilmesi ise tanıda altın standarttır. Çölyak hastalığının klinik özelliklerini gösteren ve/veya serolojik testleri pozitif olanlara tanının kesinleştirilmesi için endoskopik biyopsi yapılmalıdır. Çölyak hastalığında major histopatolojik bulgular villüslarda atrofi, kript hiperplazisi, villüs kript oranının azalması ve intraepitelyal lenfosit (IEL) sayısının artmasıdır (>40 lenfosit her 100 enterosit). Villus atrofi normal villus yapısının korunmasından, parsiyel ya da yaygın atrofiye kadar değişik derecelerde görülebilir.

Atrofik gastrit, midenin değişik bölümlerinde normalde olması gereken bezlerin kaybı ve bunların yerini başka doku ve bezlerin almasıdır. Bunlar, ekstrasellüler

matriks, fibroblast, kollajen, psödopilorik ya da intestinal bezlerdir (3). Atrofik gastritin en sık iki nedeni otoimmünite ve *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonudur. Otoimmün kaynaklı olanda antral mukoza korunmuşken *H. pylori* gastritinde multifokal atrofi söz konusudur. Her iki durumda da vitamin B12 eksikliği görülür ancak nedenleri farklıdır. Otoimmün gastritte "intrensek faktör" yokluğu söz konusuysen *H. pylori* gastritinde hipoklorhidri nedeniyle vitamin B12 bağlı olduğu besinlerden ayrılamaz (4). Atrofik gastrit intestinal metaplazi alanlarıyla sıklıkla birlikte ve gastrik kanser yönünden artmış risk taşır. Atrofik gastrit mide kanseri riskini 3 kat artırır (5).

Otoimmün atrofik gastrit, otoimmün kökenli tiroiditi olan hastalarda artmış sıklıkta saptanmış olup, çölyaklı bireylerdeki sıklığı hakkında fazla bilgi bulunmamaktadır (6). Çölyak hastalığının diğer otoimmün kökenli hastalıklarla birlikteliği mevcuttur. Atrofik gastritin tanısı kanser riskini artırması ve demir - B12 eksikliğine bağlı anemi tedavisine cevapsızlığa yol açmasından dolayı önemlidir. Atrofik gastritin mide kanseri riskini artırması bu asemptomatik seyreden histopatolojik bozukluğun tanısının konulmasını önemli kılmaktadır (7). Çalışmalar glutene uzun süre maruziyetin gastrik mukozada yapısal ve fonksiyonel değişikliklere sebep olabileceğini bildirmekle beraber ince barsaktaki villus atrofisi ile atrofik gastrit arasında bir korelasyon olmadığını saptamışlardır.

Glutensiz diyetle sıkı şekilde bağlı olan hastalarda düzelmeyen anemi durumunda *H.pylori* enfeksiyonu, aklorhidrik gastrik atrofi ve de otoimmün atrofik gastrit akılda tutulması gereken başlıca nedenlerdir. Ayrıca çölyaklılardaki B12 eksikliğine bağlı gelişmiş olan megaloblastik anemili kişilerde atrofik gastrite bağlı pernisiyoz aneminin olabileceği göz önünde tutulmalıdır. Çölyaklı hastalarda otoimmün kökenli tiroid hastalıkları sıklığının artmış olduğu bildirilmekte olup buna benzer bir birliktelik atrofik gastritle otoimmün tiroidit arasında bulunmaktadır.

Bu bağlamda çölyak hastalığında atrofik gastrit sıklığının arttığına gösterilmesi hastaların prekanseröz bir antiteye karşı taranmasını sağlayacak, bu hastalarda görülen gastrik malignansilerin erken saptanmasında fayda sağlayacaktır. Ayrıca demir ve B12 eksikliği anemisi olan çölyaklı hastaların anemi tedavisi planlanırken *H. pylori* enfeksiyonu tedavisinin de yapılması anemi tedavisine olan cevabı

artıracaktır. Bu çalışma çölyak hastalarında atrofik gastrit ve *H. pylori* taranmasını önermekte böylelikle bu konulara katkı sağlamaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Çölyak Hastalığı

2.1.1 Tanımı

Çölyak hastalığı (ÇH), birtakım genetik predispozisyonu olan kişilerde gluten isimli bitkisel proteine karşı aşırı duyarlılık sonucu gelişen, bu yüzden buğday, arpa ve çavdar alımıyla prespite olan, ömür boyu devam eden, immün mekanizmaların eşlik ettiği, ince barsak mukozasında ve submukozasında inflamasyon ile karakterize, sıklıkla malabsorbsiyon ile seyreden, glutenin diyetten çıkarılmasıyla klinik bulguları düzelen, ince bağırsağın inflamatuvar bir hastalığıdır. Hastalığın başlangıç yaşı çoğunlukla çocukluk çağı ve adölesan dönemi olmakla beraber erişkin yaşlarda da ortaya çıkabilir(8).

Çölyak hastalarının hastaneye en sık başvuru sebepleri arasında karın ağrısı, dispepsi ve ishal yer almaktadır. Ancak hastalar atipik şikayetlerle de başvurabilir. Bunların başlıcaları; infertilite, tekrarlayan düşüklükler, anemi, osteoporozdur. Bu formdaki hastalar genelde ileri yaşta tanı alan hastalardır.

Patogenezinde genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve immün yanıt birlikte yer alır. ÇH için yüksek riskli gruplar birinci derece akrabalarında ÇH bulunanlar, Tip 1 diabetes mellitus (DM) tanısı alanlar, otoimmün tiroid hastalığı (Hashimoto tiroidit) olanlar, primer biliyer siroz tanısı ile takip edilen hastalar,Turner sendromu veya Down sendromu olan bireylerdir. İrritabl barsak sendromu tanısı konulmuş veya mikroskobik kolitli hastaların %20 sinde ÇH vardır.

2.1.2.Tarihçe

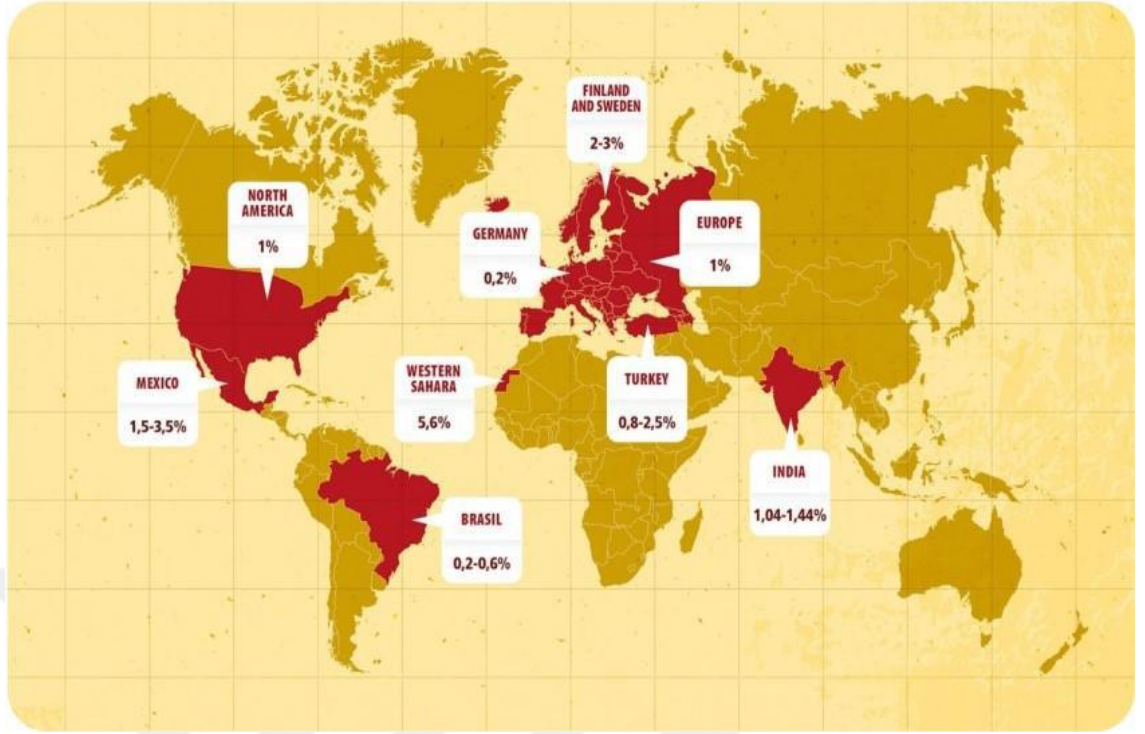
“Çölyak” kelimesinin Yunanca karın anlamına gelen “*koilliakos*” kelimesinden geldiği bilinmektedir. ÇH 2000 yıldır bilinmekte olup ilk olarak Antik Yunan'da Kapadokyalı hekim Aretaeus tarafından yetişkinlerin bir malabsorbsiyon sendromu olarak tanımlanmıştır. Bugün bilinen tanımı ise 19. yüzyılın sonunda bir İngiliz doktor olan Samuel Gee tarafından yapılmıştır. Hollandalı pediatrist Willem Karel Dicke İkinci Dünya Savaşı sırasında hastalığın relapslarının azaldığını ancak

savaştan sonra relapsların arttığını gözlemlemiş ve bunun savaş sırasında tahıl ürünlerinin tüketiminin azalmasına bağlı olduğunu belirtmiştir. Bu, hastalığın etyolojisi ve tedavisi ile ilgili ilk gelişmedir.

Glutensiz diyet erişkinlerde ilk olarak 1952'de kullanılmıştır. Daha sonra 1954 yılında Paulley, hastalığın karakteristik intestinal lezyonlarını tanımlamıştır. Birkaç yıl sonra, per oral intestinal biyopsi tekniklerinin gelişmesi ile hastalığın cerrahi örneklerde tanımlanan karakteristik histopatolojik bulguları doğrulanmış, hedef organın ince barsak olduğu belirlenmiştir. 1978'de intestinal dokuda gliadine karşı hücrel immun reaksiyon tanımlanmıştır. 1986'da Howell ve arkadaşları ÇH ile insan lökosit antijeni (HLA) DQ2 haplotipleri arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Marsh histolojik sınıflama sistemi 1992'de geliştirilmiştir. 1997'de doku transglutaminaz (tTG) enziminin otoantijen olduğu gösterilmiştir(9). 1998'de Molberg ve arkadaşları tTG' nin gliadini modifiye ederek T hücre yanıtını arttırdığını belirtmiştir(10).

2.1.3.Epidemiyoloji

ÇH patogenezinde çevresel ve genetik faktörler etkin olduğundan ülkeler ve ırklar açısından belirgin farklılık göze çarpmaktadır. Hastalığın dağılımı coğrafi farklılıklar göstermektedir (11,12). ÇH büyük oranda beyaz ırkta görülür. Hintli ve Pakistanlı Asyalılarda iyi bilinmesine rağmen, yerli Afrikalılar, Japonlar ve Çinliler arasında çok enderdir veya hiç gözlenmez(13). Serolojik yöntemlerle sağlıklı toplumda yapılan taramalar çeşitli Avrupa ülkelerinde prevalansın 1/83-1/500 arasında olduğunu göstermiştir (14,15). Tüm dünya çapında ÇH ile ilişkili antikolar olan anti-endomisyal antikor (EMA) ve anti-doku transglutaminaz antikor (anti-tTG) ile yapılan tarama çalışmaları prevalansın beyaz ırkta %1 civarında olduğunu göstermiştir. En son coğrafi dağılım şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Dünya çapında çölyak hastalığı prevalansı(16)

Birinci derece akrabasında ÇH olanlarda prevalans %10-15'e kadar çıkabilmektedir(17). Türkiye'de ÇH prevalansına ait yeterli veri olmamakla birlikte yapılan çalışmalar ışığında ülkemizin prevalansının Avrupa ile benzer olduğu söylenebilir. Tip 1 DM, Hashimoto tiroiditi hastaları ve akrabalarında ÇH olanlarda sıklığı artmıştır(8). Irak'ta yapılan bir çalışmada Tip1 DM hastalarında sıklığı %11.2, Kuveyt'te yapılan çalışmada kronik ishelli çocuklarda %18.5 olarak bulunmuştur(18).

2.1.4.Patofizyoloji

ÇH'nin patofizyolojisinde üç temel faktör vardır. Bunlar; genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve immünolojik faktörlerin rol aldığı inflamasyondur .



Şekil 2. Çölyak hastalığı patofizyolojisi(8)

Diyete gluten girmediği sürece hastalık görülmez. İnce barsak mukozasında gliadin peptitleri ile HLA sınıf 2 moleküllerinin bir araya gelmesi, klinik bulguları oluşturan olayları başlatır(19). Besinlerle alınan glutenin gliadin kısmı lamina propriadan emilir ve antijen sunan hücreler (büyük dendritik hücreler) aracılığı ile HLA DQ2 ve DQ8 hücre yüzey antijenleri ile bağlanır, sonra T hücreleri duyarlılaşır; α - ve β - T hücre reseptörleri uyarılır. Bu olayların devamında tTG gliadin peptidlerini deamine ederek daha kuvvetli T hücre yanıtının oluşmasına sebep olur. Lamina propriada bulunan CD4 T lenfositler inflamatuvar sitokinler salarlar, böylelikle fibroblastların dokuda toplanmasına neden olurlar. Fibroblastlardan salınan matriks metalloproteinazları da barsak hasarına yol açar (20).

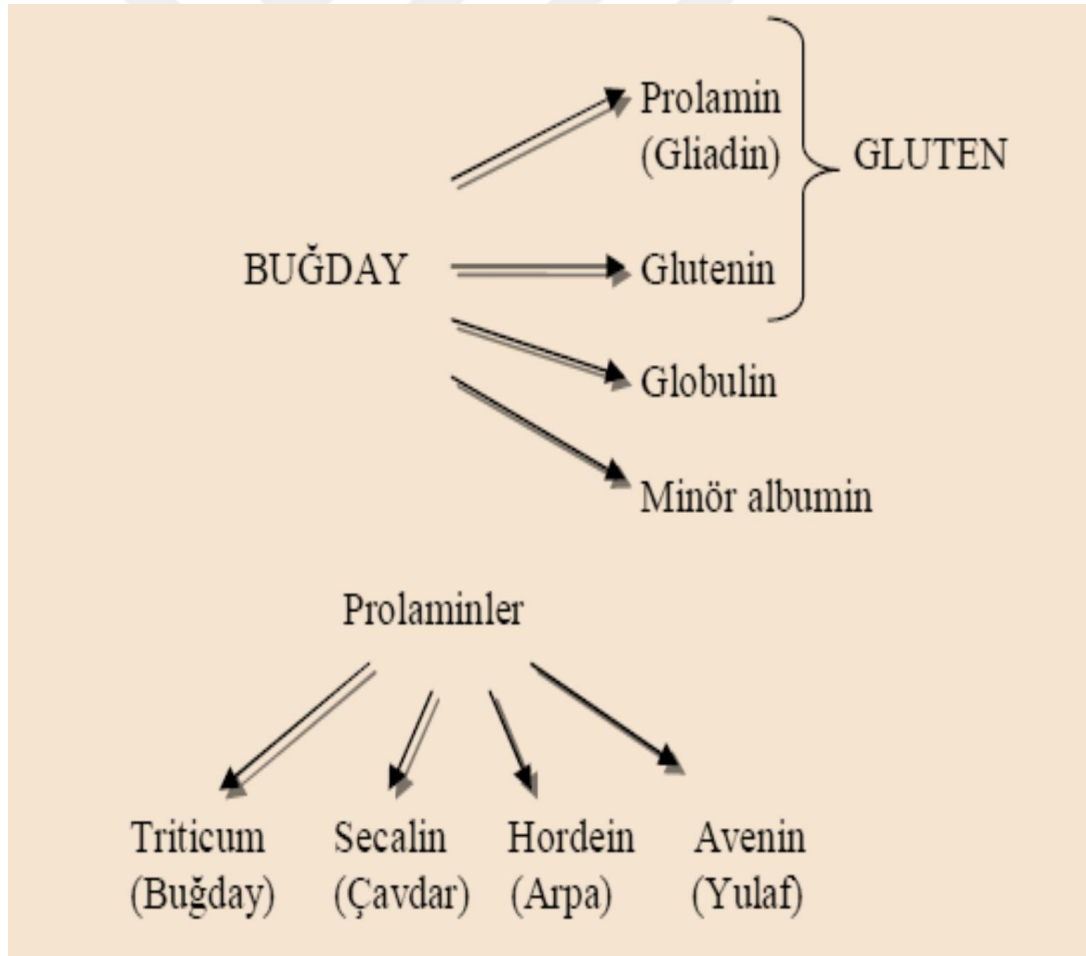
2.1.4.1 Çevresel Faktörler

Tohumdaki depo proteinler fiziksel özelliklerine göre albüminler, globülinler ve prolaminler olarak üç sınıfa ayrılmaktadır. Globülin ve albüminler çiçekli bitkilerde yaygın olarak bulunurken, alkolde çözülebilen prolaminler sadece çim bitkilerinde bulunmaktadır. Prolamin proteinleri toksik etki yapmalarıyla bilinmekte ve buğday,

arpa, çavdar, yulaf gibi bitkilerde bulunmaktadır. Prolaminler; gliadin (buğday), secalin (çavdar), hordein ve avenin (yulaf) olmak üzere dört sınıfa ayrılmaktadır(21). Bir başka sınıflama da sülfürden zengin, sülfürden fakir ve yüksek moleküler ağırlıklı prolaminler şeklindedir. Gliadinlerin bir kısmı sülfürden zenginken, bir kısmı da sülfürden fakirdir ve eşit derecede toksik etki yaptıkları bildirilmiştir(22).

Buğdayda bulunan başlıca proteinler şunlardır:

- Prolaminler
- Gluteninler
- Globülin
- Minör albüminler



Şekil 3. Buğday, çavdar ve arpa: prolaminler(23)

Yüksek miktarda prolin ve glutamin içeriği için buğdaygillerdeki gluten prolaminler başlığı altında yer almaktadır. Kimyasal olarak α -, ω -, γ -gliadinler ve yüksek ya da düşük molekül ağırlıklı gluteninler olarak ayrılırlar. Buğdaygillerin geniş bir genetik spektruma sahip olmaları ve her bir bitkide sayılamayacak kadar çok çeşitte prolamin sentez görevi yapan gen olması sebebi ile buğdaygillerdeki prolamin kapasitesi çok yüksek düzeydedir. Arpa, çavdar ve buğday prolaminleri arasında moleküler benzerlikler çok olduğu için arpa ve çavdar da ÇH için toksik kabul edilmektedir(23). Yulaf ise daha karmaşık bir durum sergiler. Genel olarak yulaf prolaminleri ÇH içingüvenli olarak kabul edilse de bazı ÇH olguları yulafa karşı hassiyet gösterir. Bunun esas sebebi de bazı olgularda yulaf prolaminlerinin (başta avenin olmak üzere) gliadin T hücre epitoplari gibi davranarak ÇH benzeri bir reaksiyona neden olmalarıdır(24).

Enfeksiyonların ÇH başlangıcını tetiklediği bilinen bir gerçektir. İsveç'te yapılan bir çalışmada yaz aylarında doğan çocukların ÇH'na yakalanma riskinin kışın doğanlara oranla daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bu da yazın doğan çocuklara gluten içeren ek gıdalara başlanan ayların viral enfeksiyonların en sık olduğu kış ayları olması ile ilişkilendirilmiştir(25).

Bazı ilaçlar kişinin glutene karşı duyarlılığının artmasına sebep olabilir. Cammatorave arkadaşları(26) predispose kişilerde interferon alfa (IFN- α) tedavisi ile ÇH'nın aktive olabileceğini saptamışlardır.

2.1.4.2. Genetik Etkenler

Aile çalışmalarında genetik faktörlerin ÇH patogenezinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar hastaların birinci derece akrabalarında % 10-15, HLA benzer kardeşlerde % 30-50, tek yumurta ikizlerinde ise % 70-100 oranında bu hastalığa yakalanma riski taşıdığını ortaya koymuştur(27,28). HLA sınıf 2 antijenlerinden HLA DQ2 çölyak hastalarının % 90'ında, HLA DQ8 %5-10'unda pozitif saptanmıştır(29,30). HLA alelleri ÇH'nda sadece genetik yatkınlığı belirleyebilir(31). Avrupa ve Kuzey Amerika toplumlarında DQ2 sıklığı yüksektir buna rağmen bu DQ2 pozitif kişilerin çok azında ÇH bildirilmiştir(32).

Gluten absorbe edildikten sonra HLA DQ2 veya DQ8 eksprese eden lamina proprianın antijen sunan dentritik hücreleri, gliadin peptidlerinin, uyarılmış T lenfositlere sunumunu sağlar. Bu lenfositler daha sonra immün globulin üretmeleri için B lenfositleri ve esas olarak interferon gama (IFN- γ) olmak üzere interlökin 4-5-6-10 (IL 4-5-6-10), tümör nekrozis faktör alfa (TNF alfa), transforming growth faktör beta (TGF beta) gibi sitokinleri salgılaması için T lenfositleri indükler. Bu sitokinler enterositlere zarar vermekle kalmaz ayrıca HLA sınıf 2 üretimi yapan hücreleri sensitize ederek enterositlerin doğrudan hasarlanmasına sebebiyet verirler(32).

Diğer HLA ile ilişkili hastalıklarla karşılaştırıldığında HLA genleri ile ÇH arasında daha güçlü bir ilişki olduğubilinmektedir. Bununla birlikte HLA, ÇH'nda genetik riskin sadece %36- 53'ünden sorumludur. Ayrıca toplumun yaklaşık üçte biri HLA DQ2 genlerini taşıdığından HLA'nın tek başına ÇH gelişimi için yeterli olmadığı bilinmektedir(33). Son zamanlarda “genomewideassociation” çalışmaları ile ÇH'nda non-HLA genlerinin haritaları çıkarılmıştır(33-35). ÇH'nın patogeneğinde non-HLA genlerinin HLA'dan daha fazla katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir. Bugüne kadar hastalığa eğilim oluşturan yaklaşık 13 adet gen lokusu izole edilmiştir (52,53).COELIAC1 (kromozom6 HLA DQ2/DQ8), COELIAC2 (5q31-33), CELIAC3 (2q33), COELIAC4(19p13.1), IL-2, IL-21, 4p27, 3p21, 3p25, 3p26, 6q25, 12p24 gen lokuslarının hastalığa eğilim yarattığı bildirilmiştir(36, 38-41).

2.1.4.3. İmmünolojik Faktörler

ÇH'nın patogeneğinde gliadin ve prolaminlere karşı hem hümmoral hem de hüccresel immün cevap olduğuna dair önemli veriler toplanmıştır. Tedavi edilmemiş çölyak hastalarında ince barsağın lamina propriasında immünoglobulin üreten B lenfositlerin sayısının 2–6 kat arttığı tespit edilmiştir. Serum İmmunglobulin (Ig) A seviyeleri yüksek ancak serum IgM seviyesi azalmıştır. Çoğu hastanın serumunda gliadine karşı IgA ve IgG bildirilmiştir(42).Anti gliadin antikorlarının hasta mukozadan salgılandığı deneysel olarak tespit edilmiştir. Anti gliadin antikorlarının patogeneğinde rolü olmadığı, muhtemelen geçirgenliği bozulmuş intestinal epitelden

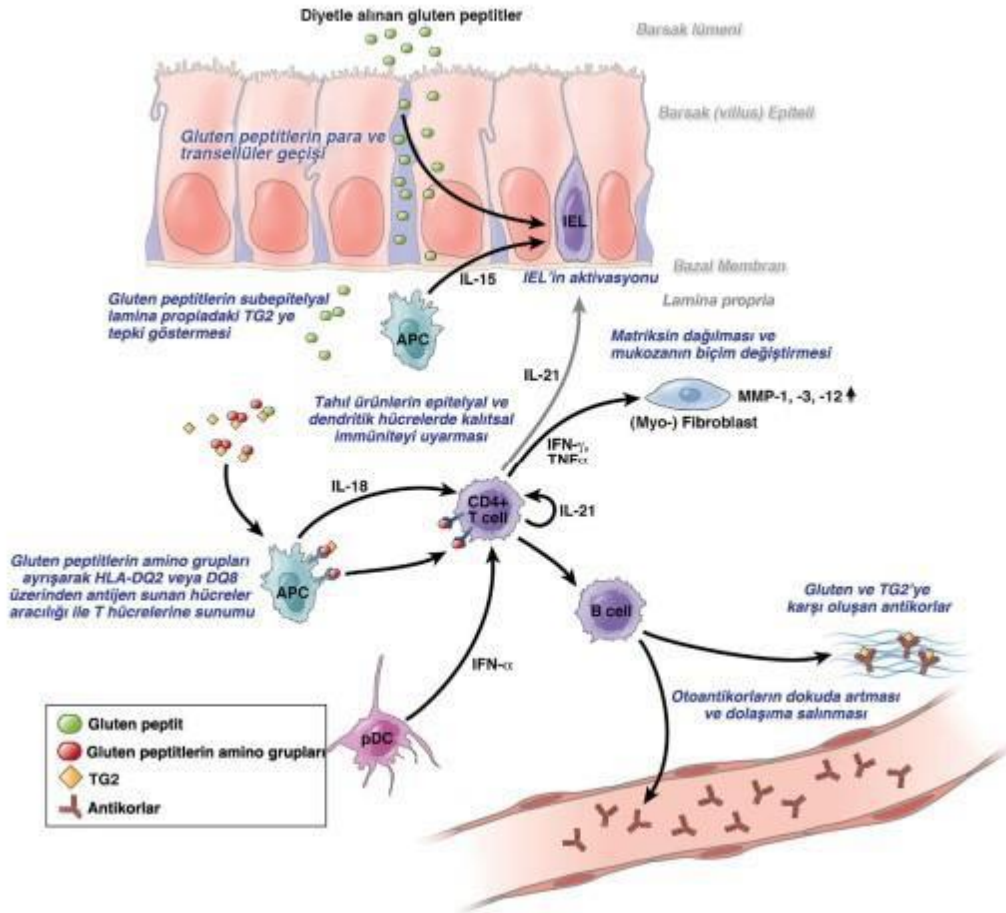
geçen tam olarak sindirilmemiş antijenik gluten peptidlerinin pasajına karşı gelişmiş bir reaksiyon olarak ortaya çıktığı varsayılmaktadır. Birçok normal bireyde de artmış anti gliadin IgA ve IgG düzeyleri saptanabilir. Çölyak hastalarında ayrıca β -lactoglobulin, kazein ve ovalbumin gibi başka besin proteinlerine karşı gelişmiş antikorlar da pozitif saptanmıştır. Daha spesifik otoantikörlerin tanımlanması hastalığın patogenezinin anlaşılmasına olanak sağlamıştır. Endomisyuma (düz kasların etrafındaki bağ dokusu) karşı gelişen IgA tipindeki antikorlar ÇH için patognomoniktir ve nadiren normal bireylerde de saptanabilir. Hedef otoantijenin endomisyumdaki doku transglutaminazı olduğu gösterilmiştir(9). Gliadin bu enzim için substrat görevi görmektedir. Doku transglutaminazı gliadindeki nötral glutamin rezidülerini deamine ederek onları negatif yüklü glutamik asit rezidülerine transforme eder. Doku transglutaminazı tarafından oluşturulan deamine gliadin peptidleri, gliadin spesifik T hücre klonlarının proliferasyonunda anahtar rol üstlenirler.

Son yıllarda mukozal hasara katkıda bulunduğu düşünülen subendotelyal kompleman içeren immün kompleksler saptanmıştır. Yine var olan anti gliadin antikorlar, inkomplet parçalanmış gliadinin artmış diffüzyonu sonucu direkt non spesifik ilişkiye girebilir. Çünkü anti gliadin antikorlar ÇH'na ek olarak otoimmün hastalıklardan romotoid artrit, Sjogren, sarkoidozis, pemfigus, atopikegzema, crohn gibi hastalıkları olanlarda ve sağlıklı kişilerde de bulunabilir. Bu hastalarda IgA ve IgG beraber bakılmalıdır. Yine çölyak hastalarında anti retikülin, anti düz kas endomisyal antikorlar bulunabilir. Bu iki antikorun spesifitesi yüksektir ve taramalarda kullanılabilir. EMA düz kas etrafındaki konnektif dokuya karşıdır ve IgA en spesifik olanıdır. Çölyak hastalarında %20-35'e çıkacak kadar artan gama/delta hücreler vardır. Mukozal lenfositlerin çoğu aktive haldedir ve bunların çoğu CD4'tür. Bu hücrelerde, aktivasyon belirleyicileri olarak tanımlanan CD25 (IL 2 reseptörü), TNF alfa ve IFN- γ artmıştır. Yine hastaların mukozal mononükleer hücrelerinde ve epitelyum hücrelerinde HLA sınıf 2 DQ molekül sentezi artmıştır.

Kısaca bakacak olursak genetik olarak yatkınlığı olan kişiler çevresel faktörlerce, muhtemelen de moleküler benzerlik ile gliadine karşı reaksiyon geliştirirler. Çevresel

faktörlere bir örnek alfa gliadinle benzerlik gösteren Adenovirus Tip 12'dir. Bunun sonrasında tanımlanan gliadinler HLA heterodimerleri ile gliadin spesifik T hücelere sunulur. Antijen sunan hücre (APC) görevini makrofajlar ve epitel hücreleri üstlenir. T hücelerden sitokinler salınırken aynı zamanda plazma hücreleri de antikor salgılar. Barsak lezyonlarında gluten spesifik HLA DQ sınırlı T hücelere var olduğu ve gluten kesildiğinde hastalık süreci durduğu için ÇH hala primer olarak T hücre aracılıklı bir hastalık olarak kabul edilmektedir(43,44).

Elde edilen veriler IL 15'in çölyak patogenezinde doğal ve kazanılmış immün yanıtın oluşmasında anahtar rol aldığı göstermektedir(45-47).IL 15'in aşırı artışının sebebi henüz açıklanamamıştır. IL 15'in, intraepitelyal lenfosit (İEL)'lerin migrasyonunu arttırdığı ve apoptozunu engellediği bilinen bir gerçektir. Bunun yanında dendritik hücelerin antijen sunma kapasitesini de artırır(47). Gliadin peptidlerine yanıt olarak salınan IL 15, lamina propriada adaptif CD4 T hücre yanıtını indükler ve ayrıca İEL'lerden IFN- γ salınımını artırarak direkt hücre hasarına neden olur.



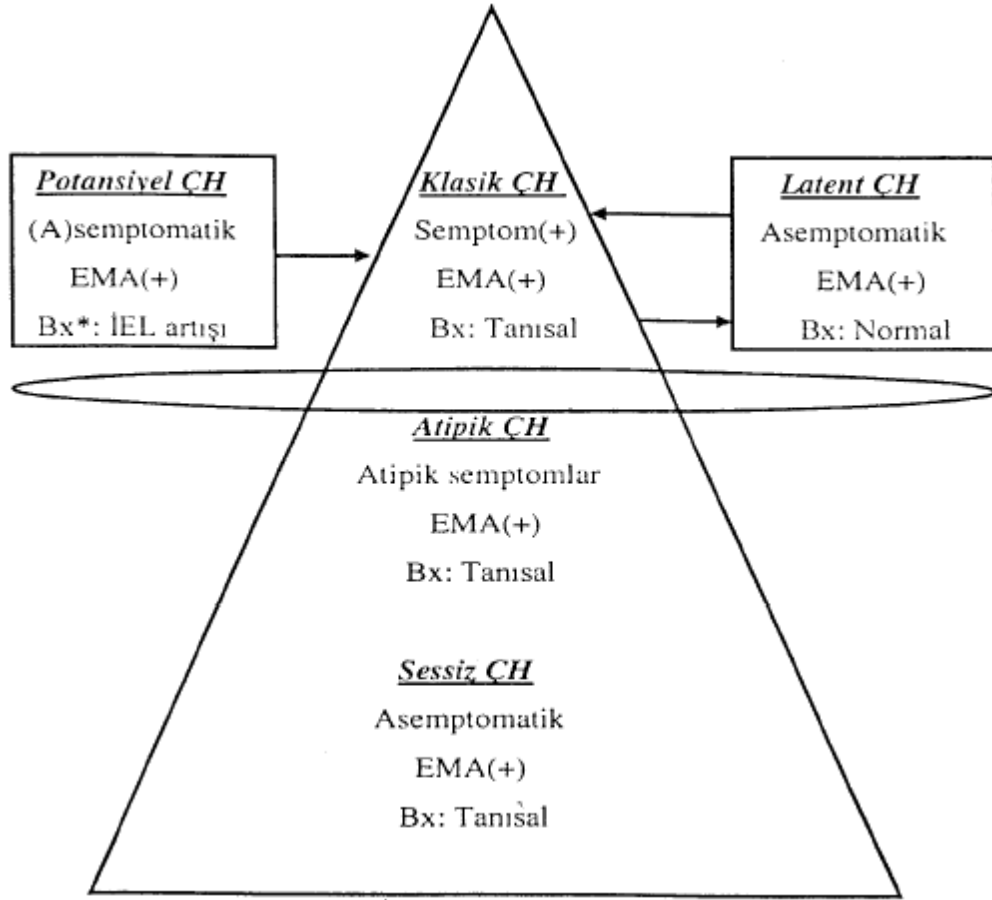
Şekil4.Çölyak hastalığının patogenezi (36)

2.1.5 Klinik Sınıflandırma

ÇH, klasik olarak ince bağırsak hasarına bağlı oluşan malabsorbsiyon olarak tanımlanmakla birlikte gastrointestinal sistem (GİS) harici organları da etkileyen multisistemik bir patolojidir. ÇH'nın klinik sınıflandırılması gastrointestinal semptomların varlığına göre yapılır. ÇH'nın GİS (48) ve GİS dışı belirtileri büyük oranda proksimal ince barsakta gelişen emilim bozukluğuyla alakalıdır. Yağlı, donuk görümlü, alışılmıştan daha sık ve bol miktarda dışkı ise bu patolojinin en önemli belirtisidir. Ancak süt çocuklarındaki ishal, karın şişliği, iştahsızlık gibi tipik hastalık belirtileri, gittikçe daha az gelişmektedir. Bunun yanı sıra serolojik testler sayesinde çok hafif bulguları olan hastaların bile tanı alması mümkündür. Toplum taramaları ile semptomatik olgulardan çok daha fazla sayıda asemptomatik olguların saptanması hastalığın “buzdağı” modeline benzetilmesine neden olmuştur (Şekil5).Semptomatik veya klasik ÇH malabsorbsiyon sendromu ile birlikte olan veya olmayan diyareyi yansıtırken asemptomatik, atipik ve sessiz ÇH'nda GİS semptomları beklenmez. Tablo 1 de klasik,atipik,sessiz ve potansiyel ÇH özetlenmiştir.

	Klinik Bulgular	Seroloji	Histoloji	Genetik
Klasik	+	+	+	+
ÇH	-/+	+	+	+
Atipik	-	+	+	+
ÇH	-	+	-/+	+
Sessiz ÇH				
Potansiyel ÇH				

Tablo 1. Çölyak hastalığı ile ilişkili semptomlar ve durumlar (49,50)



Şekil 5. Çölyak hastalığı buz dağı modeli(25)

2.1.5.1. Klasik / Semptomatik Çölyak Hastalığı

Daha çok süt çocukları ve küçük çocuklarda, yaşamın 6-24. aylarında diyetle gluten alımı başladıktan sonra gelişen, tipik olarak büyüme gelişme geriliği, kronik ishal veya cıvık dışkılama, kusma, karın ağrısı, karın şişliği, kas zayıflığı, hipotoni, iştahsızlık gibi gastrointestinal bulgular ve malabsorbsiyonla karakterize olan kısımdır. Diyetteki gluten miktarına ve bireyin immünolojik yanıtına göre haftalar, aylar içerisinde kendini gösterebilir. İshal halen en sık görülen bulgudur, akut veya sinsi şekilde gelişebilir. Dışkı karakteristik olarak soluk, açık renkli, cıvık ve kötü kokulu beklenir. Çocukta tekrarlayan şiddetli ishal atakları da gelişebilir. Kilo alımı ve boy uzaması ise malabsorbsiyon ve/veya iştah azalmasına bağlı olarak yavaşlayabilir. Bu çocuklar vitamin D ve kalsiyum eksikliği nedeniyle sıklıkla

rikets tablosu ile tanı almaktadırlar. Aynı zamanda emosyonel olarak çekinik, huzursuz, mutsuz ve huysuz olabilirler(13,51).

2.1.5.2. Klasik Olmayan / Gastrointestinal Sistem Dışı Bulgularla Seyreden Atipik Çölyak Hastalığı

Çoğunlukla 5-7 yaş üstü büyük çocuklar ve erişkinlerin dahil olduğu gruptur. Boy kısalığı, pubertede gecikme, diş mine tabakası bozuklukları, aftöz stomatit, tedaviye cevap vermeyen veya nedeni kesin belli olmayan demir eksikliği anemisi, osteoporoz veya osteopenik kemik hastalıkları, kronik artrit, kardiyomiyopati gibi kalp kası bozuklukları, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk, nörolojik bozukluklar gibi bulgular yanında, tekrarlayan karın ağrısı, bulantı-kusma, şişkinlik gibi irritabl barsak hastalığını düşündüren dispeptik yakınmalar, gastroözofageal reflü ve kabızlık gibi atipik intestinal yakınmalar ile tanı alır (13,52). Dermatitis herpetiformis ise daha çok genç erişkinlerde görülen ve ÇH'nin dermatolojik eşdeğeri bir tablodur. İmmünolojik aracılıklı başka deri bulgularının yanısıra mukokutanöz bulgular da ÇH'nda görülebilir. Atipik bulguları ve yakınmaları olan bireylerin çoğunda gastrointestinal belirtiler görülmez. Yaşın ilerlemesiyle birlikte gliadin peptidlerine karşı farklı immün yanıtların oluşması ve bu tip reaksiyonların daha da artması sebebiyle otoimmünitenin belirgin ön planda olduğu tiroidit ve nöropati gibi farklı klinik tablolar da eklenebilmektedir.Çölyak hastalığında görülen ekstraintestinal bulgular Tablo 2 de özetlenmiştir(53).

Sistem	Muhtemel Nedenler
Kutanöz	
Ekimoz ve peteşi	K vitamini eksikliği ve trombositopeni
Ödem	Hipoproteinemi
Dermatitis Herpetiformis	Bilinmiyor
Foliküler Hiperkeratoz	Vitamin A ve Vitamin B malabsorbsiyonu
Endokrinolojik	
Amenore, infertilite, impotans	Malnutrisyon, hipotalamik-hipofizer disfonksiyon
Sekonder	Kalsiyum ve Vitamin D malabsorbsiyonu

Hiperparatiroidizm	
Hematolojik	
Anemi	Demir, folat, Vitamin B 12 ve piridoksin eksikliği
Hemoraji	Vitamin K eksikliği, nadiren folat eksikliği
Trombositoz, Howell-Jolly cisimciği	Hiposplenizm
Hepatik	
Karaciğer enzim yüksekliği	Bilinmiyor
Kas Sistemi	
Atrofi	Malabsorbsiyona bağlı malnutrisyon
Tetani	Kalsiyum, Vitamin D ve magnezyum malabsorbsiyonu
Zayıflık	Hipokalemi
Nörolojik	
Periferik nöropati	Vitamin B 12, tiamin eksikliği
Ataksi	Serebral ve posterior kolon hasarı
Demiyelizan	SSS Bilinmiyor
Lezyonları	Bilinmiyor
Nöbet	
İskelet Sistemi	
Osteopeni	Kalsiyum, Vitamin D malabsorbsiyonu
Osteoartropati	Bilinmiyor
Patolojik kırık	Osteopeni

Tablo 2. Çölyak hastalığında ekstraintestinal bulgular(53)

2.1.5.3. Sessiz (Silent) Çölyak Hastalığı

Sağlam görünen bir çocuk veya erişkinde tesadüfen, tipik çölyak enteropatisinin yakalanmasıdır. Bu vakalar asemptomatik olduğu için risk grubu denilen, 1. Derece akrabalarında ÇH saptanmış ya da ÇH ile birlikte görülebilen diğer hastalıkları olan bireyler belli aralıklarla araştırılmalıdırlar. Bu grup ÇH'nın %4-5 oranında olduğu bildirilmiştir(8,13). Son yıllarda sessiz çölyaklıların da çoğunda gözden kaçabilen hastalık bulgularının olduğu ve bazı psikiyatrik değişikliklerin geliştiği gösterilmiştir. Dolayısıyla böyle olgulara tamamen asemptomatik demek doğru bir yaklaşım olmayacaktır. Semptomatik 1 olguya karşılık 7 asemptomatik ya da sessiz olgu olduğu tahmin edilmektedir(54).

2.1.5.4.Potansiyel Çölyak Hastalığı

EMA ve/veya anti tTG pozitif olduğu halde, ince bağırsak biyopsileri normal veya minimal değişiklik gösteren vakalardır. Bu vakaların genotipleri de HLA DQ 2 veya HLA DQ 8 aleli taşıyan vakalar gibi ÇH ile uyumludur. Önceleri hiçbir şikayetleri olmamasına karşın sonraki yıllarda tipik gluten enteropatisi semptomları gelişebilir. Bu nedenle izlenmeleri gerekir(13, 51, 52). Kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha yüksek oranda saptanmıştır, bununla birlikte erkeklerde klinik tablo daha ağır olarak ortaya çıkar.

ÇH'nda görülen tipik ve atipik prezentasyonlarla birlikte hastalığın ilişkili olduğu patolojiler aşağıda özetlenmiştir.

Klasik prezentasyon

Abdominal distansiyonla birlikte

- Kronik diyare
- Büyüme geriliği
- Anoreksi
- İritabilite

Atipik prezentasyon

- Persistan kusma ve bulantı
- Tekrarlayan karın ağrısı, abdominal distansiyon
- Kronik diyare ve persistan konstipasyon
- İstemsiz kilo kaybı

- Büyüme geriliği, puberte gecikmesi
- Kronik halsizlik
- Açıklanamayan anemi (demir eksikliği, folik asit eksikliği)
- Dermatititis herpetiformis

Diğer ilişkili semptomlar ve bulgular

- Osteoporoz
- Açıklanamayan kırıklar
- Dental enamel hipoplazi
- Aftöz stomatit
- Polinöropati
- Epilepsi
- Serebellar ataksi

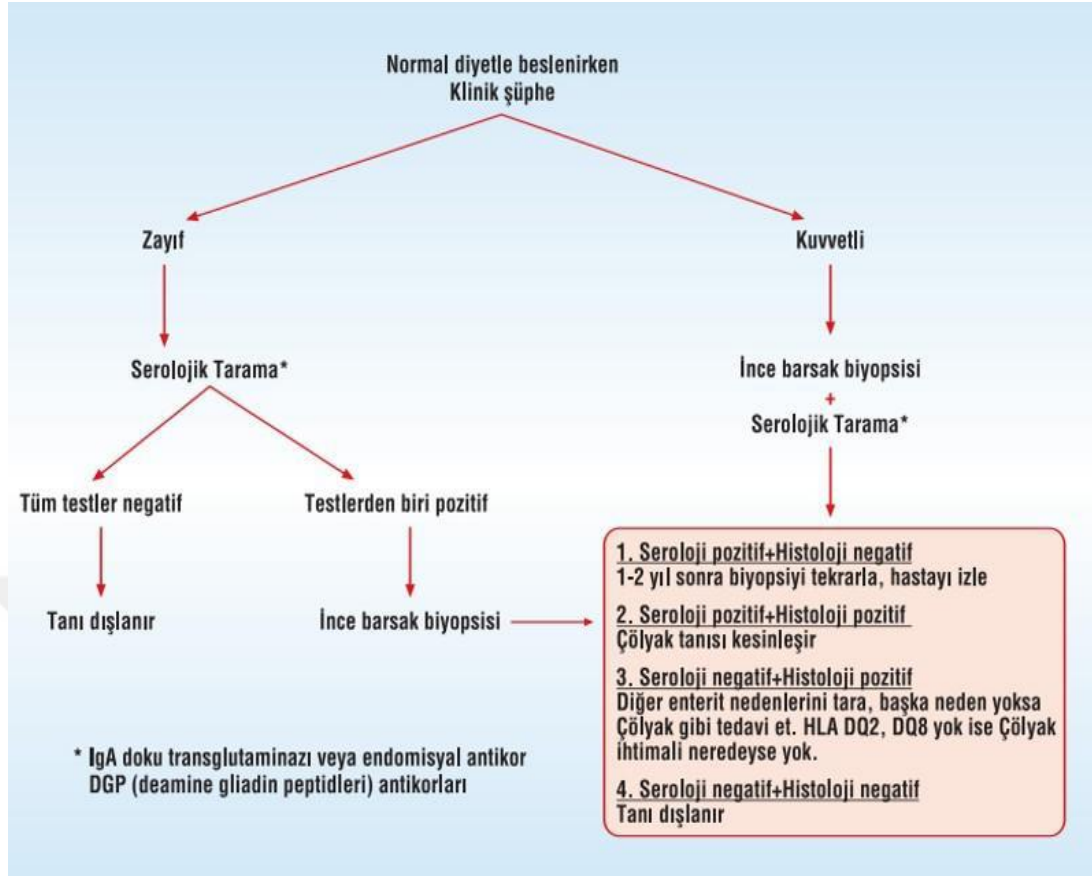
İliskili hastalıklar ve sendromlar

- Tip I DM
- Otoimmün tiroditis
- Otoimmün karaciğer hastalıkları
- Sjögren Sendromu
- Alopesia Areata
- IgA eksikliği
- Down Sendromu
- Turner Sendromu
- Wiliams Sendromu

(49,55)

2.1.6 Çölyak Hastalığı Tanısı

ÇH'nda tanı için serolojik testler ve ince barsak biyopsisi beraber değerlendirilir. Tanıda ilk basamak serolojik testlerdir. Biyopsi materyalinde karakteristik histopatolojik bulguların gösterilmesi ise tanıda altın standarttır. Dünya Gastroenteroloji Organizasyonu'nun ÇH tanısına yaklaşım özeti şekil 6'da verilmiştir(56).



Şekil 6. Dünya Gastroenteroloji Organizasyonu'nun önerisine göre ÇH tanısına yaklaşım(56)

2.1.6.1. Seroloji

Klinik pratikte 4 serolojik test ÇH tanısına katkı sağlar. IgA EMA ve IgA tTG antikor temel olarak tTG'yi hedef alırken IgA anti gliadin antikor (AGA) ve IgG AGA'ların ise hedef antijeni gliadindir(57). Birçok araştırmacı AGA veya anti tTG ile başlayan bir tarama programını eğer pozitifse EMA'nın takip etmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Tek serolojik test tanı için yanıltıcıdır(58,59). Günümüzde EMA ve anti tTG testlerinin uygulanabileceği durumlarda, sensitivite ve spesifitesi değişken olan IgA AGA testinin gereksiz olduğu görüşü giderek ağır basmaktadır(60). 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) kombinasyonunun en yüksek sensitiviteye sahip olduğu kanıtlanmıştır. Tarama amacıyla kullanılan IgA anti tTG ve IgA EMA testlerinin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir(61).

2.1.6.1.1. Ig A EMA

İndirekt immünfloresan yöntem ile tespit edilir. Hedef antijen tTG'dir. Oldukça sensitif ve spesifiktir. Glutensiz diyet ile antikor seviyeleri düşebilir ya da negatifleşebilir(62).

2.1.6.1.2. tTG Antikorları

ELISA yöntemi ile çalışılır. Son derece sensitif ve spesifik bir testtir. Yanlış pozitiflik oldukça az görülür ve bu durumda potansiyel ÇH'na işaret edebileceği söylenir. IgA tTG seviyeleri glutensiz diyet ile düşer fakat yarılanma ömrünün 6-8 hafta olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca IgG ve IgM tipinde antikorlarda mevcuttur. Sensitivite ve spesifiteleri düşük olduğ için IgA eksikliği dışında pek kullanılmazlar(63).

2.1.6.1.3. Antigliadin Antikorları

Sensivitesi ve spesifitesi düşüktür. Ayrıca pozitif prediktif değeri de düşüktür. Artık tanıda kullanılması pek önerilmemektedir.

Tanıda serolojik testlerin katkısı oldukça önemlidir (Tablo 3). Klinik şüphesi düşük olan hastalarda serum IgA EMA ve IgA tTG'nin negatif olmasının negatif prediktif değeri son derece yüksektir ve ince barsak biyopsisi yapılmaz. Yanlış negatif sonuçlar genellikle erken çocukluk dönemi, hafif derecede çölyak enteropatisi olanlarda ve IgA eksikliği olanlarda beklenir. Orta veya yüksek derecede klinik şüphe varsa IgA EMA ve IgA tTG pozitifliği tanı için yeterli olmakla birlikte, kesin tanı için yine ince barsak biyopsisi önerilir. Serolojik testlerin klinik yansımaları Tablo 3'te özetlenmiştir.

Serolojik Testler	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)
Ig A Endomisyal Antikor				
İndirekt İmmunfloresan	85-98	97-100	98-100	80-95
Guinea pig tTG ELISA	95-98	94-95	91-95	96-98
Human tTG ELISA	95-100	97-100	80-95	100
Antigliadin Antikorları				
IgA	69-85	73-90	20-95	41-88
IgG	75-90	82-95	28-100	65-100

Tablo 3. Çölyak hastalığında serolojik testlerin sensitivite, spesifite ve pozitif/negatif prediktif değerleri(64, 65).

2.1.6.2. Endoskopi

Ravelli ve ark. ÇH olan üst GİS endoskopisi yapılan hastaların %100'ünde mozaik görüntüler (sensitivite %98.7, spesifite %96.7), %70'inde taraklı duodenal katlantılar (sensitivite %68.7, spesifite %98.3), %15'inde görünür vaskülarite ve %6'sında azalmış duodenal katlantılar tespit etmiştir(66). Son yıllarda endoskopi tekniklerindeki yeni gelişmeler, villus atrofisinin endoskopik teşhisinde önemli kolaylıklar sağlamıştır. Bu teknikler büyütülmüş geleneksel endoskopi ve kapsül endoskopidir. Bununla birlikte kesin tanı için duodenum veya jejunumdan alınan biyopside histopatolojik değerlendirme şarttır.

2.1.6.3. Histopatoloji

ÇH'nın teşhisi ve takibi için jejunum veya duodenum biyopsisi, "altın standart" olma özelliğini taşımaktadır ve pozitif serolojisi olan tüm hastalarda diyet tedavisinden önce yapılması gerekmektedir. Biyopsi sonrası elde edilen pozitif sonucu glutensiz

diyet takip etmeli, glutensiz diyetle klinik ve/veya histolojik iyileşme sağlanmasıyla ÇH'nın kesin tanısı konulmalıdır. Duodenal biyopsinin "yamalı" villöz değişiklikleri olan olgularda yanlış negatif sonuç verebileceği bilindiği için multiple biyopsiler alınmalıdır. Distal duodenum ya da proksimal jejunumdan en az 3 biyopsi alınması uygun olacaktır.

Tanı hasta glutenli diyet alırken yapılan ince barsak biyopsisinde klasik mukozal lezyonların gösterilmesi ile konulur. Parsiyel veya total villöz atrofi, kript hiperplazisi, artmış İEL sayısı, lamina proprianın plazma hücreleri, lenfositler, mast hücreleri ve eozinofillerle infiltrasyonu karakteristik görünümünden bazılarıdır. İnce barsak biyopsisi seronegatif ÇH'nda ayırıcı tanıda kritik öneme sahiptir(58).

Absorptif hücrelerin azalmasıyla birlikte kript hücreleri sayıca artmıştır ve kriptler derinleşmiştir. Kriptlerdeki mitoz sayısı belirgin derecede artmış olmakla birlikte kript hücrelerinin histolojik bulguları ve elektron mikroskopisi görüntüsü normaldir. Villüslerin kısalmasındaki esas mekanizmanın gliadin ile ilişkili toksik hasara bağlı olarak maturasyon aşamasındaki enterositlerin erken kaybı ve buna bağlı olarak kompensatuar replikasyondaki artış olduğu ileri sürülmektedir. Tutulan ince barsak segmentinde lamina proprianın sellülaritesi artmıştır. Bu infiltrasyonu çoğunlukla plazma hücreleri ve lenfositler oluşturmaktadır. Ig A,M ve G üreten plazma hücreleri arasında IgA üreten hücreler sayıca daha baskındır. Bu hücrel infiltrasyonda polimorfonükleer hücreler, eozinofiller ve mast hücreleri de bulunur. Absorptif epitelde alan başına düşen İEL sayısında artış saptanmaktadır. Normal ince barsak mukozasında lamina propriada CD4 T hücreler baskın iken İEL'lerde CD8 T hücreler ön plandadır.

Marsh M.N. 1992 yılında ÇH'nda intestinal mukozal lezyonları sınıflandırmıştır ve bu sınıflama halen geçerliliğini korumaktadır. Buna göre toplam 5 evre mevcuttur ve Tablo 4'te özetlenmiştir.

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

Tablo 4.Çölyak hastalığının histolojik skorlaması (45)

Modifiye Marsh Skoru

Evre 0: Normal mukoza mevcuttur, preinfiltratif evre olarak isimlendirilmiştir.

Evre 1: İEL’de artış ve lamina propriada lenfosit infiltrasyonu vardır.

Evre 2: Kript hiperplazisi

Evre 3: Villus atrofisi mevcuttur. Evre 3 kendi içinde 3 altgruba bölünmüştür;

3-a: Parsiyel villus atrofisi

3-b: Subtotal villus atrofisi

3-c: Total villus atrofisi.

Evre 4: Total mukozal atrofi saptanmaktadır. Evre 4 çok dirençli ÇH’na işaret eder ve enteropati ilişkili prelenfoma evresi olduğu öne sürülmektedir (45).

Tanı için İEL'lerde artış tek başına yeterli olmaz. Bu bulgu nonspesifiktir. Tanı için villuslardaki kısılmanın, kript hiperplazisinin, sitolojik olarak anormal hücre yüzeylerinin ve lamina propriadaki hücre artışının gösterilmesi önemlidir.

ÇH'nda mukoza her zaman atrofik değildir. İleri evre ÇH olgularında kript hiperplazisi ve artmış inflamatuvar infiltrat olduğu için mukoza normalden daha kalın olabilir. Kriptlerdeki uyarılmış aktivite sebebi ile normalde kript tabanındaki üçte birlik kesimde gözlenen kript hücre proliferasyonu kript yüzeyinde de görülebilir. Kript hücrelerinin normalde tabandan yüzeye olgunlaşma süresi 3-5 gün iken ÇH'da 1-2 güne kadar kısalabilir. Glutensiz diyet ile intestinal yapıda düzelme beklenir. İlk düzelme birkaç gün içinde yüzey absorptif hücrelerinin histolojik görünümünde gelişir. İEL sayısı azalır. Villüs yapıları normale döner, lamina proprianın sellülaritesi azalır. İnce barsağın distal kısmının proksimal kısmına göre daha hızlı iyileştiği bilinmektedir.

Seroloji sonuçları pozitif veya ÇH için klinik şüphe güçlüyken biyopsi sonucu negatifse biyopsi tekrarlanmadan önce uzman bir gastrointestinal patoloj ile biyopsi sonuçları tekrar değerlendirilmelidir.

ÇH'nın histopatolojik özellikleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

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 hücrelerin muskularis mukozaya kıyasla artması
Lamina propriada hücre sayısının artması

Tablo 5.Çölyak hastalığının karakteristik histolojik özellikleri(42)

2.1.6.4. Gaita Tetkiki

Mikroskopik olarak sudan III ve IV boyaması gaitada yağ varlığını kanıtlayabilir. Ayrıca vande Kamer metodu ile 3 günlük gaitada kantitatif yağ ölçümü istenebilir.

2.1.6.5. Hematolojik ve Biyokimyasal Testler

Tedavi edilmemiş vakalarda demir eksikliği, folik asit eksikliği ve vitamin D eksikliği gibi çok çeşitli biyokimyasal ve hematolojik anormallikler gelişebilir. Bu anormallikler malabsorpsiyona bağlı nutrisyonel eksiklikler sebebiyledir. Demir eksikliği hem erişkinde hem de çocuklarda sık görülür. Dalak atrofisine bağlı olarak periferik kan yaymasında hedef hücreler, siderositler, Heinz cisimcikleri, ekinositler ve Howell-Jolly cisimcikleri görülebilir. Tedavi edilmemiş hastaların % 9 ile 40'ında normalin iki katına kadar artmış aminotransferaz seviyeleri saptanabilir ve glutensiz diyet ile düzelmesi beklenir.

2.1.6.6. Radyoloji

Baryumlu grafiler sensitif ve spesifik değildir. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme daha çok ayırıcı tanı için kullanılır. Fakat ÇH ile ilişkili olarak splenik atrofi, asit ve mezenterik lenfadenopati görülebilir.

2.1.7. Klinik

Klinik olarak ÇH hem GİS hem de GİS dışı birçok bulgu ile kendini gösterebilir(13). Malabsorpsiyon belirtileri hayatın ilk yıllarında sık izlenirken yaş ilerledikçe bu belirtilerin sıklığı azalır (13). Hastalarda tutulan bölgeye göre, demir, folik asit, kalsiyum ve yağda eriyen vitaminlerin emilimi azalır. İshal semptomatik ÇH'da görülür ve olayın distal ince bağırsağa ilerlediğinin göstergesidir. Klasik ÇH'da semptomlar diyete glutenin eklenmesi ile beraber haftalar ya da aylar sonra gelişir (13).Bu yüzden belirtilerin genellikle 6 ay ile 18 ay arasında başlaması beklenir. Kronik ishal, büyüme geriliği, iştahsızlık, karında şişlik ve kaslarda güçsüzlük gibi tipik bulgularla karakterizedir (8). Bununla birlikte atipik, sessiz ve potansiyel ÇH gibi farklı prezentasyonlarının da olduğu unutulmamalıdır.

ÇH'na eşlik eden diğer hastalıklar ve bazı sendromlar klinik değerlendirmede akla gelmeli, bu nedenlerle izlenen hastalarda düzenli aralıklarla ÇH araştırması yapılmalıdır. ÇH ile ilişkili hastalıklar ve sendromlar Tablo 6'da özetlenmiştir.

Çölyak hastalığı ile ilişkili sendromlar ve hastalıklar
<ul style="list-style-type: none">• Otoimmün hastalıklar<ul style="list-style-type: none">○ Tip 1 Diyabetes mellitus○ Otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi)○ Sjögren sendromu• Demir eksikliği• İntrakraniyal kalsifikasyonlu epilepsi (CEC sendromu)• Serebellar ataksi• Osteopeni/Osteoporoz• IgA nefropatisi• Karaciğer işlev bozuklukları ve hastalıkları• Hiposplenizm• Pankreatit• Üreme sistemi bozuklukları• Atrofik glossit• İdiyopatik pulmoner hemosiderozis• Evans sendromu• Depresyon• Genetik hastalıklar<ul style="list-style-type: none">○ Down sendromu○ Turner sendromu○ Williams sendromu

Tablo 6. Çölyak hastalığı ile ilişkili sendromlar ve hastalıklar (8)

2.1.8. Çölyak Hastalığı Tedavisi

Çölyak hastalığında hayat boyu glutensiz diyet etkili tek tedavidir. Buğday, arpa ve çavdar içeren ürünler tüketilmemelidir. Mısır, pirinç ve karabuğday ise tüketilmesinde sakınca olmayan gıdalardır. Glutensiz diyete klinik yanıt günler haftalar içerisinde beklenirken histolojik düzelme 2 yıla kadar uzayabilir (34).

Hastalarda malabsorpsiyona bağlı demir, vitamin B12, folik asit eksikliği sık görülür ve tanıdan sonra replase edilmelidir. Bu hastalarda vitamin D eksikliği ve buna bağlı

hipokalsemi, osteopeni ve osteoporoz gelişebilir. Hastalara bu nedenle tanıdan sonraki ilk 1 yıl içinde kemik mineral dansitesi ölçümü yaptırılmalı, sonuçlar değerlendirilerek uygun kalsiyum ve vitamin D tedavileri verilmelidir. Hipokalsemisi dirençli olan hastalarda magnezyum eksikliği düşünülmelidir. Yine hastalara vitamin A, tiamin, riboflavin, niasin, pridoksin, vitamin C ve vitamin E içeren multivitaminler tavsiye edilebilir. Tedavi başlangıcından itibaren glutensiz diyetle yanıt alınamayan ya da başlangıçta yanıt verip daha sonra yanıt vermeyen çölyak hastaları tedaviye dirençli kabul edilip bu grup hastalarda steroid, azotiopürin ve siklosporin gibi immünsupresif ilaçlar denenebilir.

ÇH'nın patogenezinin giderek aydınlatılması ile gerek tedavide gerekse hastalığın önlenmesinde yeni yaklaşımlara başvurulmaktadır. Çölyak hastalığı için gelecek tedavi modaliteleri Tablo 7'de özetlenmiştir (67).

Mekanizma	Terapotik ajan
Toksik gliadin peptidlerinin hidrolizi	ALV003 endopeptidaz ve gluteinaz AN-PEP prolin endopeptidaz VSL 3 <i>laktobasillus</i> içeren liyofilize bakteri
Gliadin absorpsiyonunun engellenmesi	Larazotide <i>vibrio cholera</i> nın zonula okludens toksininden elde edilen hekzopeptit
tTG 2 inhibitörü	Dihidroizoksalaz Aril B aminometil ketonu
Peptit aşılar	Nexvax 2 α gliadinden üretilmiş üç deamine peptit
Bağışık yanıt düzenleyici	HLA DQ2 blokörü İnterlökin blokörü
İntestinal yapıyı düzelten	Respondin-1

Tablo 7: Çölyak hastalığı için gelecek tedavi modaliteleri(67)

2.1.9. Komplikasyonlar

Malignite, ülseratif jejunoileitler ve kollojenöz sprue ÇH'nın en ciddi komplikasyonları arasında yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda ÇH olan hastalarda bazı gastrointestinal kanal maligniteleri için 10 kat, non-Hodgkin lenfoma için 40–70 kat artmış risk bildirilmiştir. Bununla birlikte, ÇH olan hastalarda osteoporoz ve osteomalazi riski de kalsiyum ve vitamin D malabsorbsiyonuna bağlı olarak önemli oranda artmaktadır.

2.2. Atrofik Gastit ve *H.Pylori* Enfeksiyonu

Atrofik gastrit terimi 19.yy dan itibaren kullanılmakta olup kronik gastrit,mukozal incelme, bez kaybı ve metaplazi gibi hücrel değiklerle seyreder.

Kronik atrofik gastrit uzun süren kronik inflamasyona adaptif bir cevap olarak ortaya çıkar . Atrofik gastrit gelişimine neden olan 2 önemli etken *H. Pylori* ve otoimmün faktörlerdir . Ancak otoimmün gastrit nadir görülen bir hastalık olduğu için *H. Pylori* atrofik gastrit gelişimi için en önemli faktördür.

Atrofik gastritin mide kanseri riskini 3 kat arttırması bu asemptomatik seyreden histopatolojik bozukluğun tanısının konulmasını önemli kılmaktadır. Çalışmalar glutene uzun süre maruziyetin gastrik mukozada yapısal ve fonksiyonel değişikliklere sebep olabileceğini bildirmektedir.

Glutensiz diyete sıkı şekilde bağlı olan hastalarda düzelmeyen anemi durumunda *H. pylori* enfeksiyonu, aklorhidrik gastrik atrofi ve de otoimmun atrofik gastrit akılda tutulması gereken başlıca nedenlerdir

Çölyaklı hastalarda otoimmün kökenli tiroid hastalıkları sıklığının artmış olduğu bildirilmekte olup buna benzer bir birliktelik atrofik gastritle otoimmün tiroidit arasında da bulunmaktadır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde yapılmıştır. Çalışma öncesi hastanemiz Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulunun 20.03.2018 tarih ve 13 nolu kararı ile onay alınmıştır. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapılmıştır.

3.1. İstatistiksel Yöntem

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Gruplara göre pozitiflik oranları kıkare testi ile incelendi. Sonuçlar frekans (yüzde) olarak sunuldu. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

3.2. Verilerin İncelenmesi

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2010-2018 yılları arasında klinik/serolojik verilerle, patolojik incelemede Marsh skoru göz önünde bulundurularak Gluten sensitif enteropati tanısı almış, eş zamanlı duodenum ve mide biyopsileri bulunan 47 adet olgunun duodenuma ait preparatlarında intraepitelyal lenfosit sayısı ve villus yapısı, mideye ait preparatlarında Sidney Sistemi ile *H.pylori* varlığı, atrofi, intestinal metaplazi, aktivite ve kronisite varlığı değerlendirildi. *H.pylori* varlığı için Giemsa ile boyalı, intestinal metaplazi için Periyodik Asit Schiff-Alcienblue ile boyalı preparatlar tercih edildi. Çalışmada değerlendirmeler Olympus marka, BX53 model mikroskop kullanılarak bir patolog tarafından yapıldı. Kontrol grubuna dahil edilen 47 Dispepsi hastasının da mide biyopsileri aynı değişkenler baz alınarak ve aynı yöntem kullanılarak incelendi.

3.3. Hastaların Seçimi

Çalışmamızda Ocak 2010 ile Mart 2018 tarihleri arasında Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde ÇH tanısı konulan hastalar içinde aynı zamanda endoskopi sırasında mide biyopsisi de alınanlar hasta grubu olarak kabul edildi. Kontrol grubu ise Ocak 2017 ile Mart 2018 tarihleri arasında dispeptik şikayetler nedeniyle İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji polikliniklerimize başvuran

ve endoskopi endikasyonu bulunan, endoskopileri sırasında mide biyopsisi alınan hastalar arasından rastgele seçildi. İki gurup arasında mide biyopsi sonuçları karşılaştırıldı.Çalışmaya dahil edilen 94 hastanın 47 si çölyak hastalığı, 47 si ise dispepsi nedeniyle takip edilen hastalardı.



4. BULGULAR

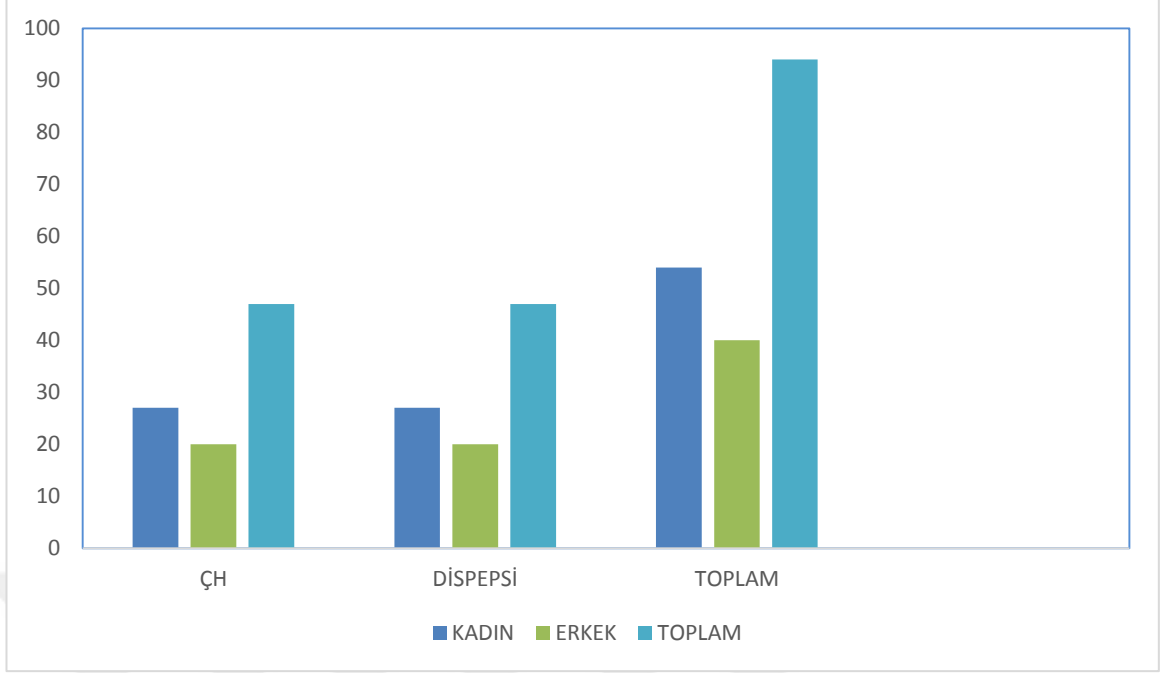
Bu çalışmada Ocak 2010 ile Mart 2018 tarihleri arasında Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji Kliniklerine anemi, açıklanamayan karın ağrısı, kilo kaybı ve kronik ishal gibi nedenlerle ÇH düşünülüp üst GİS endoskopisi yapılan hastalar geriye yönelik olarak incelendi. Endoskopi sırasında alınan duodenum biyopsisi, seroloji ve klinik tablo göz önünde bulundurularak ÇH tanısı konulan hastalar içinde aynı zamanda mide biyopsisi de olanlar hasta grubu olarak kabul edildi. Kontrol grubu ise Ocak 2017 ile Mart 2018 tarihleri arasında dispeptik şikayetler nedeniyle İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji polikliniklerimize başvuran ve endoskopi endikasyonu bulunan, endoskopileri sırasında mide biyopsisi alınan hastalar arasından rastgele seçildi.

Çalışmaya dahil edilen 94 hastanın 47 si çölyak hastalığı, 47 si ise dispepsi nedeniyle takip edilen hastalardı. Her iki grupta da 20 erkek 27 kadın hasta bulunmaktaydı. Tablo 8 de hastalık ve cinsiyet ilişkisi verilmiştir.

n (%)	Çölyak (n=47)	Dispepsi (n=47)	p
Erkek	20 (50)	20 (50)	1.000
Kadın	27 (50)	27 (50)	

Tablo 8. Hastalık ile cinsiyet ilişkisi

Erkeklerde de kadınlarda da %50 çölyak %50 dispepsi vardır ve gruplara göre cinsiyet farklılık göstermemektedir (p=1.000).



Şekil 7. ÇH ve dispepsi grubunun sayısal verileri

Tablo 9 da çölyak hastalarında değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler verilmiştir.

	Ortalama	S.Sapma	Min.	Mak.
AST	21.8	6.3	11.0	38.0
ALT	19.8	8.6	7.0	58.0
Vitamin B12	160.7	64.2	23.0	340.0
Folat	5.0	2.8	1.3	12.8
Ferritin	9.1	12.6	1.2	65.3
Demir	26.0	23.5	3.0	121.0
SDBK	402.5	70.6	206.0	509.0

Tablo 9. Çölyak hastalarında değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler

Çölyak hastalarında ortalama AST düzeyi 21.8 U/L olup en düşük değer 11 U/L en yüksek değer 38 U/L'dir. Ortalama ALT düzeyi 19.8 U/L olup en düşük değer 7 U/L en yüksek değer 58 U/L'dir. Ortalama vitamin B12 düzeyi 160.7 pg/ml olup en düşük değer 23 pg/ml en yüksek değer 340 pg/ml'dir. Ortalama folat düzeyi 5 ng/ml olup en düşük değer 1.3 ng/ml en yüksek değer 12.85 ng/ml'dir. Ortalamaferritin düzeyi 9.1 mg/L olup en düşük değer 1.2 mg/L en yüksek değer 65.3 mg/L'dir. Ortalama demir düzeyi 26 mg olup en düşük değer 3 mg en yüksek değer 121

mg'dır. Ortalama serum demir bağlama kapasitesi 402.5 ug/dl olup en düşük değer 206 ug/dl en yüksek değer 509 ug/dl'dir.

Guruplara göre yaş ortalamalarının karşılaştırılması Tablo 10 da verilmiştir.

	Ortalama	Test İstatistiği	P
ÇH	37.3 ± 14.0	-0.056	0.955
Dispepsi	37.4 ± 15.3		

Tablo 10. Guruplara göre yaş ortalamalarının karşılaştırılması

Hastalık türüne göre ortalama yaşlar arasında fark yoktur (p=0.955). ÇH olanlarda ortalama yaş 37.3 iken dispepsi olanlarda ortalama yaş 37.4 olarak elde edilmiştir.

ÇH ve Dispepsi gurubunun mide biyopsi bulguları Tablo 11 de karşılaştırılmıştır.

	Çölyak (n=47)	Dispepsi (n=47)	P
Atrofi	%13 (27.7)	%8 (17.0)	0.322
<i>H.pylori</i>	%29 (61.7)	%35 (74.5)	0.269
Lenfositik gastrit	%6 (12.8)	0	0.011
Metaplazi	%3 (6.4)	%1 (2.1)	0.307

Tablo 11. Guruplara göre pozitiflik oranları

Atrofi sıklığı guruplara göre farklılık göstermemektedir (p=0.322). ÇH olanların %27.7'sinde dispepsi olanların ise %17'sinde atrofi görülmüştür. *H.pylori* sıklığı guruplara göre farklılık göstermemektedir (p=0.269). ÇH olanların %61.7'sinde dispepsi olanların ise %74.5'inde *H.pylori* görülmüştür. LG sıklığı guruplara göre farklılık göstermektedir (p=0.011). ÇH grubunda %12.8 oranında LG var iken dispepsi grubundaki hiçbir hastada görülmemiştir. Metaplazi sıklığı guruplara göre farklılık göstermemektedir (p=0.307). ÇH olanların %6.4'ünde dispepsi olanların ise %2.1'inde metaplazi görülmüştür.

ÇH için risk faktörü olabilecek parametreler için yapılan binary regresyon analizi Tablo 12'de özetlenmiştir.

	Odds Ratio	P
Yaş	0.996772	1.003238
Cinsiyet	1.0810477	0.8647
Atrofi Varlığı	1.8946538	0.2487
<i>H.pylori</i> Varlığı	0.3960967	0.0495
Lenfositik Gastrit Varlığı	0.8397353	0.9983
Metaplazi Varlığı	2.5257842	0.4725

Tablo 12. ÇH risk faktörlerinin regresyon analizi

Hasta grubunda yaş aralığındaki değişim ile ÇH varlığı ilişkisine bakıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Yine kadınlarda ya da erkeklerde ÇH anlamlı olarak artmamıştır. ÇH grubundan alınan mide biyopsilerinde atrofi varlığı, LG ya da intestinal metaplazi saptandığında ÇH varlığı anlamlı değişim göstermemiştir. Bununla birlikte mide biyopsilerinde *H.pylori* saptanan kişilerde ÇH varlığı anlamlı olarak artmıştır.

Tablo 13'te çölyak hastalarındaki serum ferritin ve transferrin saturasyonu oranı verilmiştir.

	Toplam(n=47)	Kadın(n=27)	Erkek(n=20)
Düşük Serum Ferritini	%82	%88	%75
Düşük Transferrin Saturasyonu	%85	%92	%75

Tablo 13. Çölyak hastalarındaki serum ferritin ve transferrin saturasyonu (TS)*oranı

*TS=(Serum demiri/SDBK)x100

Çölyak hastalarında bakılan serum ferritin düzeyleri incelendi (68). Ferritin düzeyi 12-15 mg/L altında olanlar düşük serum ferritin düzeyine sahip olarak tanımlandı. Serum ferritin düzeyi 12-15 mg/L arasında olan hasta yoktu. Kadın hastaların %88(n=24)'inde serum ferritin düzeyi 12 mg/L'nin altında olup bu hastaların 16'sında çölyak antikolları pozitif saptandı. Erkek hastaların %75(n=15) inde serum ferritin düzeyi 12 mg/L'nin altında olup bu hastaların hepsinde çölyak otoantikolları pozitif. Serum ferritini düşük bulunan 39 hastanın duodenum biyopsisi bulgularına bakıldığında 3 tanesinin Marsh 0,2 tanesinin Marsh 1,1 tanesinin marsh 2,3 tanesinin

Marsh3a,28 tanesinin Marsh 3b,1 tanesinin Marsh 3c,1 tanesinin Marsh 4 ile uyumlu olduğu görüldü.

Çölyak hastalarında TS %20 nin altında olanlar incelendi (68). Kadınlarda bu oran %85(n=25) iken erkeklerde %75(n=15) idi. Bu 25 kadının 14'ünde çölyak otoantikor pozitif saptandı. Erkeklerin ise 15'inde de çölyak otoantikoru mevcuttu. TS %20 nin altında olan 40 çölyak hastasının duodenum biyopsisine bakıldığında 4 tanesi Marsh 0,3 tanesi Marsh 1 ,1 tanesinin Marsh 2,2 tanesi Marsh3a,28 tanesi Marsh 3b,1 tanesi Marsh 3c,1 tanesi Marsh 4 ile uyumlu olduğu gözlemlendi.

Tablo 14'te Çölyak hastalarında serum vitamin B12 düzeyleri verilmiştir.

			Toplam(n=47)	Kadın(n=27)	Erkek(n=20)
Düşük	Serum	B12	%80	%77	%85
Düzeyi					

Tablo 14. Çölyak hastalarında serum vitamin B12 düzeyleri (69)

Çölyak hastalarında bakılan serum B12 düzeyleri incelendi. Serum B12 düzeyi 200 pg/ml'in altında olanlar düşük serum B12 düzeyine sahip olarak tanımlandı(69). Kadın hastaların %77(n=21)'sinde serum B12 düzeyi düşük olup bu hastaların 12 sinde çölyak antikorları pozitif saptandı. Erkek hastaların %85(n=17)'inde serum B12 düzeyi düşük olup bu hastaların 16 tanesinde çölyak otoantikorları pozitif. Serum B12 düzeyi 200 pg/ml'nin altında olan 38 hastanın duodenum biyopsileri incelendiğinde 3 tanesi Marsh 0,3 tanesi Marsh 1,1 tanesi Marsh2,4 tanesi Marsh 3a,25 tanesi Marsh 3b,1 tanesi Marsh 3c,1 tanesi Marsh 4 ile uyumluydu.

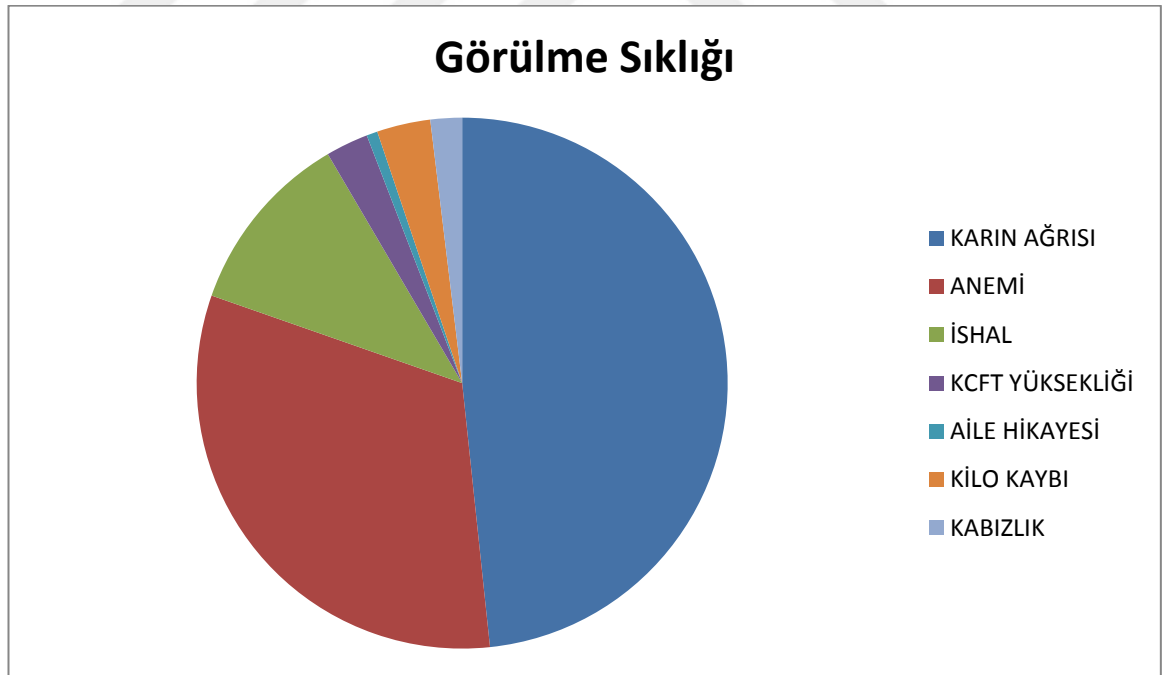
Tablo 15'te Çölyak hastalarının serum folik asit düzeyleri verilmiştir.

			Toplam(n=47)	Kadın(n=27)	Erkek(n=20)
Düşük	Serum	Folik Asit	%29	%22	%40
Düzeyi					

Tablo 15. Çölyak hastalarının serum folik asit düzeyleri

Çölyak hastalarında bakılan serum folik asit düzeyleri incelendi. Serum folik asit düzeyi 3 ng/ml'ün altında olanlar düşük serum folik asit düzeyine sahip olarak tanımlandı. Kadın hastaların %22(n=6)'sinde serum folik asit düzeyi düşük olup bu hastaların 5 tanesinde çölyak antikoru pozitif. Erkek hastaların %40(n=8)'inde serum folik asit düzeyi düşük olup bu hastaların hepsinde çölyak otoantikoru pozitif. Serum folik asit düzeyi düşük olan 14 hastanın duodenum biyopsileri değerlendirildi;1 tanesi Marsh 3a,12 tanesi Marsh 3b,1 tanesi Marsh 4 ile uyumluydu.

Çalışmaya alınan Çölyak hastaları arasında başvuru yakınması sırası ile karın ağrısı (%57.8), anemi (%38.3), ishal (%13.4), kilo kaybı (%3.9), Karaciğer Fonksiyon Testleri (KCFT) yüksekliği (%3.1), kabızlık (%2.3) ve aile hikayesi (%0.8) şeklinde idi.Şekil 8'de özetlenmiştir.



Şekil 8. Çölyak hastalarında başvuru yakınmaları

Çölyak hastalarında mide biyopsi sonucuyla duodenum biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 16'da verilmiştir.

	Marsh 0	Marsh 1	Marsh 2	Marsh3a	Marsh 3b	Marsh 3c
<i>H.pylori</i> (n=28)	%7(n=2)	%7(n=2)	%3(n=1)	%10(n=3)	%67(n=19)	%3(n=1)
Atrofi(n=13)	%7(n=1)	%7(n=1)	%7(n=1)	%7(n=1)	%69(n=9)	0
Lenfositik	%16(n=1)	0	0	0	%83(n=5)	0
Gastrit(n=6)						
İntestinal	0	0	0	0	%100(n=3)	0
Metaplazi(n=3)						

Tablo 16. Çölyak hastalarında mide biyopsi sonucuyla duodenum biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması

Çölyak hastalarının mide biyopsi sonuçlarına bakıldığında atrofik gastriti, *H.pylori* pozitifliği ve lenfositik gastriti olan hastaların çoğunluğunda şiddetli villus atrofi

(Marsh 3b) saptandı. Oranlar sırasıyla %69, %67 ve %83 idi. İntestinal metaplazisi olan 3 hastanın ise tamamının duodenum biyopsisi Marsh 3b ile uyumluydu.

5.TARTIŞMA

ÇH kronik, genetik yatkınlığı olan bireylerde ince bağırsağın immün reaksiyon aracılığıyla hedef alındığı bir hastalıktır. Ancak mukozal hasar sadece ince barsakta sınırlı kalmaz ayrıca mide mukozasında da ortaya çıkabilir. Kronik aktif-inaktif gastrit ve LG'in çölyaklı bireylerde artmış olduğu bildirilmiştir (70). Bu çalışmada çölyaklı hastalarda atrofik gastrit, *H.pylori* ve LG sıklığını araştırmayı amaçladık. Daha öncede bildirildiği şekilde, LG sıklığının çölyaklı hastalarda anlamlı şekilde artmış olduğunu saptadık. Ancak *H.pylori* enfeksiyonu ve atrofik gastrit sıklığında artış belirlemedik.

Çölyak hastalarının başvuru şikayetleri intestinal ve ekstraintestinal şeklinde sınıflandırılabilir. İshal başta olmak üzere, karın ağrısı, flatulens gibi gastrointestinal kaynaklı şikayetler hastaların ana yakınmaları arasındadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada tanı sırasında hastaların %85'inde ishal olduğu rapor edilmiştir (71). Hastalarımızın %77.4 ünde gastrointestinal semptomlar ve ishalin neden olduğu malabsorpsiyona bağlı kilo kaybı vb. yakınmalar saptanmıştır. Çölyaklı bireylerde ekstraintestinal manifestasyonların başında anemi gelmekte olup multifaktöriyel olabilir. Literatürde çölyaklı bireylerdeki anemi prevalansı %12-%69 arasında bildirilmektedir (72-76). ÇH sıklıkla demir eksikliği anemisi ile prezente olmaktadır. Demir eksikliği anemisi çölyaklı hastalarda sık görülen bir durum olup hastaların %40'ında tek başvuru nedeni olabilir(77). Ackerman ve ark'ı 93 demir eksikliği olan hastanın 11 (%12)'inin duodenum biyopsisinde çölyak ile uyumlu histopatolojik bulgular bulunduğunu rapor etmiştir (78). Bizim çalışmamızda anemisi bulunan çölyaklı hasta oranı %38.3 olarak tespit edilmiştir. Çölyak hastalığının ekstraintestinal manifestasyonlarından bir diğeri karaciğer hastalıklarıdır. Bu hasta grubunda karaciğer patolojilerinin en sık görüleni asemptomatik karaciğer enzim yüksekliği olup, yetişkin çölyaklı hastaların %42 sinde rapor edilmiştir(79-82). Bir metanaliz kriptojenik karaciğer enzim yüksekliği olan hastaların %6' sında çölyak

antikor pozitifliği ve %5'inin duodenum biyopsisinde çölyak bulunduğunu bildirmiştir. Buna ek olarak yeni tanı çölyaklı hastaların %20'sinde glutensiz diyetle gerileyen transaminaz yüksekliği aynı araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir(83). Serimizde hastaların %3.1'nde başvuru sırasında asemptomatik transaminaz yüksekliği saptandı. Karaciğer enzim yüksekliği sıklığındaki farklılıkların nedeni çalışmaların değişik etnik kökenli bireylerde yapılmış olması olabilir.

Howard ve ark(84) 2002 yılında yaptıkları çalışmada folik asit ve/veya demir eksikliği olan 258 hasta ile yaptıkları çalışmada %10,9 hastada çölyak antikorları pozitif saptanmış. Bu hastalara endoskopik biyopsi yapılmış ve %4,7'sinde çölyak hastalığı tanısı konulmuş. Bu hastaların birçoğunda malabsorbsiyonu düşündürülen klinik bulgular yokmuş. Biz çalışmamızda folat eksikliği ile ÇH arasında anlamlı ilişki saptamadık ve folat değeri 3 ng/ml'nin altında olan çölyak hastalarının oranını %29 olarak bulduk. Serum B12 düzeyi ise çölyak hastalarında % 80 oranında düşüktü. Demir, Folat ve B12 eksikliği olanlarda malabsorbsiyon klinik bulguları olmasa bile bu hastaların ÇH açısından takip edilmeleri ve gerektiğinde de serolojik testler ile beraber endoskopik biyopsi istenmesi uygun görünmektedir

LG etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış, değişik klinik prezantasyonlar gösteren klinikopatolojik bir durumdur. Etiyolojisinde ilaçlar, *H.pylori* ve çölyak başta olmak bir çok faktör suçlanmakla birlikte vakların bir bölümü idiopatikdir. Lebowhl ve arkadaşları çölyaklı hastalarda LG sıklığını %7.3 olarak rapor etmiş ve LG varlığının villus atrofi şiddetiyle sıkı korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (85). Başka bir çalışmada ise, Bhatti ve çalışma arkadaşları çölyaklı-LG'li hastaların LG'li olmayan çölyaklılara göre daha yüksek transglütaminaz antikor titrelerine sahip olduğu, duodenal biyopsilerinde daha şiddetli villüs atrofisi saptandığı rapor edilmiştir(86). Çalışmamızda diğer çalışmalarla uyumlu olarak çölyaklı hastalarda LG sıklığını, dispeptik ÇH olmayan hastalara göre anlamlı şekilde yüksek saptadık (sırası ile %12.8, %0; p= 0.011). Ek olarak biz de çölyaklı LG'li hastaların %83 ünün duodenal biyopsisinde şiddetli villüs atrofisi saptadık (MARSH skoruna göre hastaların 5'i 3b, 1'i Marsh 0).

Günlük pratikte duodenal biyopsi alınan hastalardan gastrik biyopside genel olarak alınmaktadır. Bu örnekleme alışkanlığı *H.pylori* enfeksiyonunun duodenumda

lenfositik infiltrasyona neden olduğu savına destek olmaktadır. *H.pylori* enfeksiyonu bulunan bireylerin %40'ında duodenum mukozasında lenfosit infiltrasyonu rapor edilmiştir(87). Ek olarak *H.pylori* eradikasyonu duodenumdaki bu lenfositik infiltrasyonun kaybolmasını sağlar(88).*H.pylori* enfeksiyonu çeşitli otoimmün hastalıkların başlamasında rol oynadığı bildirilmektedir. Bu otoimmün hastalıkların başında otoimmün tip gastrit gelmekte ve ek olarak da multipl skleroz, otoimmün tiroid hastalıkları ve immün trombositopenik purpuranın etyolojisinde de bu spesifik tip enfeksiyon suçlanmaktadır (89). Sistemik humoral immün cevap ve lokal immün inflamatuvar reaksiyon hem çölyak hem de *H.pylori* enfeksiyonun patogeneğinde rol oynar. *H.pylori* glutenin immünitesini gastrik pH'yı modifiye ederek veya kendi proteazı ile parçalayarak azaltabilir(90). *H.pylori* ile çölyak hastalığı arasındaki ilişkiyi destekleyici ve aksi yönde sonuç rapor eden çalışmalar bulunmaktadır. Lebwohl ve ark *H.pylori* enfeksiyonu sıklığını çölyak hastalarında kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı şekilde düşük olduğunu rapor etmiş ve yazarlar azalmış enfeksiyon sıklığının otoimmüniteyi tetiklediğini savunmuşlardır (hijyen hipotezi) (90). Ancak Almanya'da yapılan başka bir çalışmada, çölyaklı hastalarda bu enfeksiyon prevalansının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir(91). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada, Başyığıt ve ark çölyak sıklığını *H.pylori* pozitif ve negatif hasta gruplarında benzer saptamıştır ($p=0.255$)(92). Çalışmamızda *H.pylori* sıklığını çölyaklı hasta grubunda dispepsi grubu ile benzer olarak saptadık (**sırası ile %61.7 vs %74.5; $p=0.269$**). Bakterinin çölyak hastalığını tetikleyip tetiklemediği sorusuna ek olarak var olan enfeksiyonun glutensiz diyetten hastanın fayda görmesi üzerine etkisi var mı sorusu da bir diğer merak uyandıran noktadır. Neyse ki Villanacci ve ark yaptıkları çalışmada glutensiz diyetin enfekte veya non enfekte çölyaklı bireylerde eşit etkinliğe sahip olduğunu bildirmişlerdir(93).

Atrofik gastrit süregelen *H.pylori* enfeksiyonunun sonucu veya otoimmün yanıtı bağlı olarak mide glandüler hücrelerinin ortadan kalkması sonucu gelişir. Atrofik gastrit çölyaklı hastalarda glutensiz diyete rağmen aneminin persiste etmesine neden olabilir. Ek olarak çölyaklılara oranla otoimmün atrofik gastritli hastalarda gizli veya tedaviye dirençli demir eksikliği anemisinin altı kat daha sık olduğu rapor edilmiştir (94). Literatürde tedaviye dirençli aşikar GİS kanaması bulunmayan hastalardaki demir eksikliği anemisinin %20 sinden otoimmün kökenli atrofik gastritin sorumlu

olduğu rapor edilmiştir (89,95,96). Miceli ve ark yaptığı çalışmada otoimmün atrofik gastritli 99 hastanın 9 unda ölyak hastalığı tespit edilmiştir (97). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ağlar ve ark.ları parietal hücre antikoru (PHA) nun ölyaklı hastalarda artmamış olduğunu rapor etmiştir (98). Çalışmamızda ölyaklı hastalarda istatikselsel olarak anlamlı olmasada kontrol grubuna göre daha sık atrofik gastrit tespit ettik(sırası ile %27.7, %17; p=0.322). Atrofik gastritin otoimmün kökenli mi ya da *H.pylori* 'nin indüklediği patoloji mi olduğu PHA bakılmadığından ayırt edilememiştir.

Çalışmamızın bazı sınırlayıcı tarafları bulunmaktadır. Bunlardan ilki hasta ve kontrol grubundaki kişi sayısının düşük olmasıdır. Buna ek olarak endoskopik işlemleri biyopsi örnekleme alışkanlığı aynı olan endoskopistin yapmaması biyopsi sonuçlarında heterojeniteyeneden olarak çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Ayrıca alışma paterninin retrospektif olması dolayısıyla, hasta ve kontrol grubundaki bireylerin işlem öncesi antibiyotik kullanıp kullanmadığı bilgisine ulaşılamamıştır. Yine de hem gastrit hem de ölyak tanısı uluslararası geçerli patolojik sınıflamalara göre konularak yukarıda da bahsi geçen heterojenite en aza indirgenmiş oldu.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Anemi için tetkik edilen hastalarda kombine vitamin eksikliği tespit edilmişse bu hastalar çölyak açısından yakın takip edilmeli ve gerekli tetkikler istenmelidir.

2. Çölyak hastalığından şüphe edilen bireylerde endoskopik inceleme sırasında eşlik edebilecek mide patolojilerinde olması nedeniyle mideden biyopsi alınması oldukça önemlidir

3. Çölyakla beraber bulunabilecek lenfostik gastrit, *H.pylori* enfeksiyonu ve atrofik gastrit gibi durumlar hastada glutensiz diyetle rağmen, başta düzelmeyen anemi, geçmeyen dispeptik semptomlar vb. şikayetlere neden olabilir

7.KAYNAKLAR

1. Biagi, F., et al., Are we not over-estimating the prevalence of coeliac disease in the general population *Ann Med*, 2010. 42: p. 557-61.
2. Green, P.H. and C. Cellier, Celiac disease. *N Engl J Med*, 2007. 357: p. 1731-43.
3. Genta RM, Rugge M. Review article: pre-neoplastic states of gastric mucosa-a practical approach for the perplexed clinician. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 43-50.
4. Kapadia CR, Gastric atrophy, metaplasia, and dysplasia: a clinical perspective. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 29-36.
5. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127-31.
6. Centanni M, Marignani M, Gargano L, Corleto VD, Casini A, Delle Fave G, Andreoli M, Annibale B. Atrophic body gastritis in patients with autoimmune thyroid disease: an underdiagnosed association. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1726-30.
7. Hoffbrand, A.V. Vitamin B12 and folate metabolism: the megaloblastic anaemia and other nutritional anaemias. *Blood and Its Disorders* 2nd edition. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1982; 199-263.
8. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology*. 2001;120:636-51.
9. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nature medicine*. 1997;3:797.
10. Molberg Ø, Mcadam SN, Körner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nature medicine*. 1998;4:713.
11. Farre C, Esteve M, Curcoy A, Cabre E, Arranz E, Amat L, et al. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97:3176.
12. Liu J, Juo S-H, Holopainen P, Terwilliger J, Tong X, Grunn A, et al. Genomewide linkage analysis of celiac disease in Finnish families. *The American Journal of Human Genetics*. 2002;70:51-9.

13. Farrel R, Kelly C. Celiac Sprue *New England Journal of Medicine*, 2002 Jan 17; 346 (3): 180-8. Review 1Margutti P, Delunardo F, Ortona E Antibodies Associated With Psychiatric Disorders *Curr Neurovascular Research*. 2006;3:149-57.
14. Swinson CM, Levi A. Is coeliac disease underdiagnosed *British Medical Journal*. 1980;281:1258.
15. Catassi C, Fabiani E, Räscht I, Coppa G, Giorgi P, Pierdomenico R, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatrica*. 1996;85:29-35.
16. Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;59:S7-S9.
17. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Archives of internal medicine*. 2003;163:286-92.
18. Shaltout A, Khuffash F, Hilal A, El Ghanem ME. Pattern of protracted diarrhoea among children in Kuwait. *Annals of tropical paediatrics*. 1989;9:30-2.
19. Ciclitira PJ. AGA technical review on celiac sprue. *Gastroenterology*. 2001;120:1526-40.
20. Kim C-Y, Quarsten H, Bergseng E, Khosla C, Sollid LM. Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101:4175-9.
21. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Critical care medicine*. 2000;28:2729-32.
22. Vecchi M, Folli C, Donato M, Formenti S, Arosio E, Franchis Rd. High rate of positive anti-tissue transglutaminase antibodies in chronic liver disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2003;38:50-4.
23. Vader LW, Stepniak DT, Bunnik EM, Kooy YM, De Haan W, Drijfhout JW, et al. Characterization of cereal toxicity for celiac disease patients based on protein homology in grains 1. *Gastroenterology*. 2003;12:1105-13.
24. Lundin K, Nilsen E, Scott H, Løberg E, Gjøen A, Bratlie J, et al. Oats induced villous atrophy in coeliac disease. *Gut*. 2003;52:1649-52.
25. Ivarsson A, Hernell O, Nyström L, Persson LÅ. Children born in the summer have increased risk for coeliac disease. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 2003;57:36-9.

26. Cammarota G, Cuoco L, Cianci R, Pandolfi F, Gasbarrini G. Onset of coeliac disease during treatment with interferon for chronic hepatitis C. *The Lancet*. 2000;356:1494-5.
27. Neuhausen SL, Weizman Z, Camp NJ, Elbedour K, Sheffield VC, Zone JJ, et al. HLA DQA1-DQB1 genotypes in Bedouin families with celiac disease. *Human immunology*. 2002;63:502-7.
28. De Sousa JS, De Almeida JR, Monteiro M, Ramalho PM. Late onset coeliac disease in the monozygotic twin of a coeliac child. *Acta Pædiatrica*. 1987;76:172-4.
29. Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *Journal of Experimental Medicine*. 1989;169:345-50.
30. Kagnoff M. Celiac disease. A gastrointestinal disease with environmental, genetic, and immunologic components. *Gastroenterology clinics of North America*. 1992;21:405-25.
31. Bevan S, Popat S, Braegger C, Busch A, O'Donoghue D, Falth-Magnusson K, et al. Contribution of the MHC region to the familial risk of coeliac disease. *Journal of medical genetics*. 1999;36:687-90.
32. 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1989;86:6274-8.
33. Gibert A, Kruizinga AG, Neuhold S, Houben GF, Canela MA, Fasano A, et al. Might gluten traces in wheat substitutes pose a risk in patients with celiac disease A population-based probabilistic approach to risk estimation-. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;97:109-16.
34. Mearin ML. Celiac disease among children and adolescents. *Current problems in pediatric and adolescent health care*. 2007;37:86-105.
35. Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *The American journal of gastroenterology*. 2008;103:190.
36. Di Sabatino AGRC. Coeliac disease. *lancet*. 2009;373:1480-93.
37. A.G. K. The prevalence of coeliac disease as detected by screening in children with iron deficiency anaemia2005.
38. Wolters VMaCW. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterology*. 2008;103:190-5.

39. Rubio-Tapia AaJAM. Celiac disease beyond the gut. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;722-3.
40. Megiorni F, et al. HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent-of-origin effects. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:997-1003.
41. Hunt KA, et al. Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. *Nat Genet.* 2008;40:395-402.
42. Farrel R KC. Celiac sprue and refractory sprue. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Diseases.* Philadelphia: Saunders Elsevier. p. 306.
43. V. N. New clinical issues in celiac disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 1998;27:453-65.
44. Baldas V TA, Trevisiol C, et al. . Development of a novel rapid noninvasivescreening test for coeliac disease. *gut.* 2000;47:628-31.
45. Cellier C DE, Helmer C, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *The Lancet.* 2000;356:203-8.
46. Mention JJ BAM, Bègue B, et al. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology.* 2003;125:730-45.
47. Maiuri L CC, Ricciardelli I, et al. . Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *The Lancet.* 2003;362:30-7.
48. de Sousa AG, Junior CJF, Santos GdPD, Laselva CR, Polessi J, Lisboa LF, et al. The impact of each action in the Surviving Sepsis Campaign measures on hospital mortality of patients with severe sepsis/septic shock. *Einstein.* 2008;6:323-7.
49. Husby S, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:136-60.
50. Kneepkens CF, Hoekstra JH. Chronic nonspecific diarrhea of childhood: pathophysiology and management. *Pediatric Clinics.* 1996;43:375-90.
51. Hill ID, et al. . Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.,* 2005;40:1-19.

52. Mehta G, et al. The changing face of coeliac disease. *Br J Hosp Med (Lond)*,. 2008;69:84-7.
53. Mukherjee R, et al. Celiac disease: similar presentations in the elderly and young adults. *Dig Dis Sci*. 2010;55:3147-53.
54. Mustalahti K. Unusual manifestations of celiac disease. *Indian J Pediatr*. 2006;73:711-6.
55. Kneepkens CMAJHH. Chronic nonspecific diarrhea of childhood: pathophysiology and management. *Pediatr Clin North Am*. 1996;43:375-90.
56. Bai D, et al. Effect of gender on the manifestations of celiac disease: evidence for greater malabsorption in men. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2005;40:183-7.
57. Rostami K KJ, Tiemessen R, et al. . Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:888-94.
58. Abrams JA DB, Rotterdam H, Green PH. Seronegative celiac disease: increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. *Digestive diseases and sciences*. 2004;49:546-50.
59. Horvath K HI. Anti-tissue transglutaminase antibody as the first line screening for celiac disease: good-bye antigliadin tests. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2702-4.
60. Sblattero D BI, Trevisiol C, et al. Human recombinant tissue transglutaminase ELISA: an innovative diagnostic assay for celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1253-7.
61. Dahele A AM, Humphreys K, Ghosh S. Serum IgA tissue transglutaminase antibodies in coeliac disease and other gastrointestinal diseases. . *Qjm*. 2001;94:198-205.
62. Kapuscinska A ZT, Chorzelski TP, et al. Disease specificity and dynamics of changes in IgA class anti-endomysial antibodies in celiac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1987;6:529-34.
63. P. K. European and North American populations should be screened for coeliac disease. *Gut*.52:170.
64. M. S. Comparative evaluation of serologic tests for celiac disease: a European initiative toward standardization. . *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;31:513-9.

65. Sulkanen S HT, Laurila K, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology*. 1998;115:1322-8.
66. Ravelli AM TP, Minelli L, Villanacci V, Cestari R. Endoscopic features of celiac disease in children. *Gastrointestinal endoscopy*. 2001;54:736-42.
67. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2012;18:6036.
68. WHO U. Iron deficiency anaemia: assessment prevention and control. Report of a joint WHO/UNICEF/UNU consultation. 1998.
69. Türk Hematoloji Derneği. B 12 Vitamini Eksikliği Tanı ve Tedavi Klavuzu. Ulusal Tedavi Klavuzu 2011
70. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, Johnson DR, Page W, Erdtmann F, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology*. 2009;137:88-93.
71. Green PH, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96:126-31.
72. Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, Spina M, Corazza G. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases1. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94:691-6.
73. Lo W, Sano K, Lebwohl B, Diamond B, Green PH. Changing presentation of adult celiac disease. *Digestive diseases and sciences*. 2003;48:395-8.
74. Unsworth D, Lock F, Harvey R. Iron-deficiency anaemia in premenopausal women. *The Lancet*. 1999;353:1100.
75. Kolho K-L, Färkkilä M, Savilahti E. Undiagnosed coeliac disease is common in Finnish adults. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1998;33:1280-3.
76. Hin H, Bird G, Peter F, Mahy N, Jewell D. Coeliac disease in primary care: case finding study. *Bmj*. 1999;318:164-7.
77. Unsworth D, Lock R, Harvey R. Improving the diagnosis of coeliac disease in anaemic women. *British journal of haematology*. 2000;111:898-901.
78. Ackerman Z, Eliakim R, Stalnikowicz R, Rachmilewitz D. Role of small bowel biopsy in the endoscopic evaluation of adults with iron deficiency anemia. *American Journal of Gastroenterology*. 1996;91.

- 79.** Strickland R, Mackay I. A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *The American journal of digestive diseases.* 1973;18:426-40.
- 80.** Burkitt M, Pritchard D. Pathogenesis and management of gastric carcinoid tumours. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2006;24:1305-20.
- 81.** Carmel R. Prevalence of undiagnosed pernicious anemia in the elderly. *Archives of Internal Medicine.* 1996;156:1097-100.
- 82.** Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia: new insights from a gastroenterological point of view. *World journal of gastroenterology: WJG.* 2009;15:5121.
- 83.** Sainsbury A, Sanders DS, Ford A. Meta-analysis: coeliac disease and hypertransaminasaemia. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2011;34:33-40.
- 84.** 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. *Journal of Clinical Pathology.* 2002;55:754-7.
- 85.** Lebwohl B, Green PH, Genta RM. The coeliac stomach: gastritis in patients with coeliac disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2015;42:180-7.
- 86.** Bhatti TR, Jatla M, Verma R, Bierly P, Russo PA, Ruchelli ED. Lymphocytic gastritis in pediatric celiac disease. *Pediatric and Developmental Pathology.* 2011;14:280-3.
- 87.** Memeo L, Jhang J, Hibshoosh H, Green PH, Rotterdam H, Bhagat G. Duodenal intraepithelial lymphocytosis with normal villous architecture: common occurrence in *H. pylori* gastritis. *Modern pathology.* 2005;18:1134.
- 88.** Smyk DS, Koutsoumpas AL, Mytilinaiou MG, Rigopoulou EI, Sakkas LI, Bogdanos DP. *Helicobacter pylori* and autoimmune disease: cause or bystander. *World Journal of Gastroenterology: WJG.* 2014;20:613.
- 89.** Annibale B, Negrini R, Caruana P, Lahner E, Grossi C, Bordi C, et al. Two-thirds of Atrophic Body Gastritis Patients Have Evidence of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter.* 2001;6:225-33.
- 90.** Lebwohl B, Blaser MJ, Ludvigsson JF, Green PH, Rundle A, Sonnenberg A, et al. Decreased risk of celiac disease in patients with *Helicobacter pylori* colonization. *American journal of epidemiology.* 2013;178:1721-30.

- 91.** Konturek P, Karczewska E, Dieterich W, Hahn E, Schuppan D. Increased prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with celiac disease. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95:3682.
- 92.** Basyigit S, Unsal O, Uzman M, Sapmaz F, Dogan OC, Kefeli A, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and celiac disease: a cross-sectional study and a brief review of the literature. *Przegląd gastroenterologiczny*. 2017;12:49.
- 93.** Villanacci V BG, Liserre B, Lanzini A, Lanzarotto F, Genta RM. *Helicobacter pylori* infection in patients with celiac disease. *The american journal gastroenterology*. 2006;101:5.
- 94.** Hershko C, Patz J, Ronson A. The anemia of achylia gastrica revisited. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2007;39:178-83.
- 95.** Dickey W, Kenny B, McMillan S, Porter K, McConnell J. Gastric as well as duodenal biopsies may be useful in the investigation of iron deficiency anaemia. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1997;32:469-72.
- 96.** Annibale B, Capurso G, Chistolini A, D'Ambra G, DiGiulio E, Monarca B, et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *The American journal of medicine*. 2001;111:439-45.
- 97.** Miceli E LM, Padula D, Lupinetti O, Battiato C, Monti CM, Di Stefano M, Corazza GR. Common features of patients with autoimmune atrophic gastritis. *clinical gastroenterology and hepatology*. 2012;10:4.
- 98.** Caglar E US, Dobrucali A. Parietal cell antibody frequency in patients with celiac disease. *Cumhuriyet Medical Journal*. 2009;31:44.