

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

VİTİLİGO HASTALARINDA ÇÖLYAK HASTALIĞI
SIKLIĞI

UZMANLIK TEZİ

Dr. CENK SUNU

KIRIKKALE

2010

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

VİTİLİGO HASTALARINDA ÇÖLYAK HASTALIĞI
SIKLIĞI

DR. CENK SUNU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Sefa GÜLİTER

KIRIKKALE-2010

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İç Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma, aşğıdaki jüri tarafından UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 25.03.2010

İmza:

Doç. Dr. Fahri YAKARYILMAZ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Faköltesi
İç Hastalıkları AD
Jüri Başkanı

İmza:

Doç. Dr. Sefa GÜLİTER
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Faköltesi
İç Hastalıkları AD
Üye

İmza:

Doç. Dr. Murat YILMAZ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Faköltesi
İç Hastalıkları AD
Üye

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Teşekkür	II
Özet	III
Abstract	IV
Simgeler ve Kısaltmalar	V
Şekiller	VI
Tablolar	VII
1.Giriş	1
2.Genel bilgiler	3
2.1 Çölyak Hastalığı	3
2.1.1 Tarihçesi	4
2.1.2 Epidemiyolojisi	5
2.1.3 Patoloji	6
2.1.4 Patogenez	8
2.1.4.1 Çevresel faktörler	8
2.1.4.2 Genetik faktörler	10
2.1.4.3 İmmünolojik faktörler	11
2.1.5 Tanı	13
2.1.5.1 Seroloji	14
2.1.5.2 Endoskopi	17
2.1.5.3 İnce Bağırsak Biyopsisi	17
2.1.6 Klinik Bulgular	18
2.1.7 Tedavi	19
2.1.8 Komplikasyonlar	20
2.1.9 İlişkili Hastalıklar	21
2.2 Vitiligo	24
2.2.1 Tarihçe	24
2.2.2 Epidemiyoloji	24
2.2.3 Etyopatogenez	24
2.2.4 Klinik	26
2.2.5 Tanı	26
2.2.6 Tedavi	27
3.Hastalar ve Metod	29
3.1 Çalışmaya alınma kriterleri	29
3.2 Çalışma dışı bırakılma kriterleri	29
3.3 Öykü ve Fizik Muayene	29
3.4 Doku transglutaminaz antikorları	30
3.5 Üst GİS Endoskopisi ve duodenal biyopsi	30
3.6 İstatiksel Yöntemler	30
4.Bulgular	31
4.1 Olguların özellikleri	31
4.2 Anti tTG Ig G ve Anti tTG Ig A sonuçları	31
4.3 Histopatolojik bulguların analizi	31
5.Tartışma	33
6.Sonuç	35
7.Kaynaklar	36

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanması, yapılması ve yazı haline getirilmesinde desteğini, ilgisini ve yardımlarını esirgemeyen aynı zamanda uzmanlık eğitimime sonsuz katkıları olan sayın hocalarım başta tez danışmanım Doç. Dr. Sefa GÜLİTER'e, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Fahri YAKARYILMAZ'a, Doç. Dr. Murat YILMAZ'a, Yrd. Doç. Dr. Özcan ÇENELİ'ye, Yrd. Doç. Dr. Yakup EKMEKÇİ'ye, Yrd. Doç. Dr. Hatice KELEŞ'e ve Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mukadder KOÇAK' a teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyen ve varlığıyla bana daima güç veren sevgili eşim Ülper SUNU' ya sonsuz teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde katkıları tartışılmaz olan aileme teşekkür ederim.

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

ÖZET

Amaç: Çölyak hastalığı (ÇH) genetik olarak yatkın bireylerde gluten alımı ile ince barsaklarda oluşan otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır. Genellikle çok çeşitli semptom ve bulgulara neden olabildiğinden ÇH tanısının konulması zor olabilmektedir. Otoimmün faktörlerin önemli rol oynadığı vitiligo, epidermal melanositlerin kaybına bağlı depigmentasyon ile ilişkilidir. Pek çok otoimmün hastalığın vitiligo ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı, vitiligosu olan olgularda ÇH sıklığını saptamaktır.

Hastalar ve Yöntem: Altmış bir vitiligo hastasının 32'si (% 52,4) kadın, 29' u (% 47.6) erkek; 119 sağlıklı gönüllünün 58' i (% 48.7) kadın, 61' i (% 51.3) erkekti. Bütün katılımcıların doku transglutaminaz (tTG) IgA ve tTG IgG antikorlarının serum düzeyleri ölçüldü. Bu iki antikordan en az birinin pozitif olması durumunda endoskopi ile duodenum ikinci kesiminden mukozal biyopsiler alındı.

Bulgular: Çalışma grubunun yaş ortalaması 34.63 ± 13.28 yıl, beden kitle indeksleri (BKI) ortalaması 25.88 ± 4.65 kg/m² idi. Kontrol grubu yaş ortalaması 37.20 ± 7.22 yıl, BKI ortalaması 25.69 ± 4.64 kg/m² idi. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve BKI bakımından anlamlı bir fark yoktu (sırası ile $p=0.16$, $p=0.80$). Hasta grubu ve kontrol grubundan birer bireyde tTG IgA ve tTG IgG pozitif bulundu. Her ikisinin de duodenal biyopsi sonuçları, histopatolojik olarak ÇH ile uyumluydu. Vitiligo grubu ile kontrol grubu arasında ÇH sıklığı bakımından fark yoktu ($p=0.56$).

Sonuç: Vitiligo hastalarında ÇH sıklığı kontrol grubundakine benzerdi. Örneklemimiz küçük olduğu için, sonuçlarımız daha büyük ölçekli çalışmalarla doğrulanmalıdır. Ancak, vitiligo hastalarında rastlantısal olarak daha sık ÇH olabileceği akılda tutulmalı ve böyle hastalar erken tanı için araştırılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, vitiligo, prevalans

ABSTRACT

Aim and Background: Celiac disease (CD) is an autoimmune inflammatory disease of the small intestine, resulting from gluten ingestion in genetically susceptible individuals. The diagnosis can be difficult to make, because CD may cause the wide variety of signs and symptoms. Vitiligo, in which autoimmune factors play important roles, is associated with depigmentation due to loss of epidermal melanocytes. It is known that several autoimmune diseases are related to vitiligo. The aim of this study was to determine the prevalence of CD in patients with vitiligo.

Patients and Methods: Of 61 patients with vitiligo, 32 (52.4%) were female and 29 (47.6%) were male; of 119 healthy volunteer, 58 (48.7%) were female and 61 (51.3%) were male. Serum levels of tissue transglutaminase (tTG) IgA and tTG IgG antibodies were measured for all participants. If at least one of the antibodies was positive in sera, mucosal biopsies were taken from second part of the duodenum via endoscopy.

Results: The mean age was 34.63 ± 13.28 years and the mean BMI was 25.88 ± 4.65 kg/m² in the study group. In the control group, the mean age was 37.20 ± 7.22 years and the mean BMI was 25.69 ± 4.64 kg/m². There was no statistically significant differences with regard to the mean age and BMI between the study and the control groups ($p=0.16$, $p=0.80$, respectively). It was found that tTG IgA and tTG IgG serology was positive in one individual from each group (1.63%, 0.84%, respectively). The duodenal biopsy results of these two individuals were consistent with CD histopathologically. There was no statistically significant difference between the groups with regard to the prevalence of CD ($p=0.56$).

Conclusion: CD prevalence in vitiligo patients was similar to that in the control group. Since our sample size was small, the findings must be confirmed by further studies with larger sample sizes. However, it should be kept in mind that CD may be seen more often in vitiligo patients than coincidental and all such patients should be evaluated for early diagnosis of CD.

Key words: Celiac disease, vitiligo, prevalence

SİMGELER VE KISALTMALAR

ÇH	Çölyak hastalığı
GSE	Gluten sensitif enteropati
AGA	Anti gliadin antikor
EMA	Anti endomisyum antikor
İEL	İntra epitelyal lenfosit
tTG	Doku transglutaminaz
EC	Epithelial cell
MHC	Major histocompatibility complex
HLA	Human leukocyte antigen
PCR	Polymerase chain reaction
TNF	Tümör nekrozis faktör
INF	Interferon
ESPGAN	European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition
DM	Diyabetes mellitus
NASPGHAN	North American Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition
ARA	Antiretikulin antikor
ELISA	Enzyme-linked immunusornebt assay
BKI	Beden kitle indeksi
SD	Standart sapma
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Bx	Biyopsi

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1 ÇH dağılımı, buzdağı modeli	4
Şekil 2 ÇH' da ince barsak mukozasındaki değişiklikler	8
Şekil 3 Buğdayda bulunan proteinler ve prolaminlerin alt tipleri	9
Şekil 4 ÇH'nın teşhisinde izlenmesi önerilen algoritma	14
Şekil 5 Vitiligo depigmente maküller	26

TABLÖLAR

		Sayfa
Tablo 1	Çölyak hastalığının histolojik skorlaması	6
Tablo 2	Çölyak hastalığının karakteristik histolojik özellikleri	7
Tablo 3	Çölyak hastalığı tanısında kullanılan testler	13
Tablo 4	Çölyak hastalığında teşhis yöntemleri	16
Tablo 5	Çölyak hastalığının klinik özellikleri	19
Tablo 6	Çölyak hastalığı ile ilişkili hastalıklar ve risk grupları	22
Tablo 7	ÇH ile dermatolojik hastalıklar arasındaki ilişki	23
Tablo 8	Çalışmaya alınan bireylerin yaş ve vücut kitle indeksleri	31

1.GİRİŞ

Çölyak Hastalığı (ÇH) buğday, arpa, yulaf ve çavdar gibi tahıllarda bulunan glutene intolerans sonucu gelişen, ince barsaklarda inflamasyon ve villus atrofişi şeklinde karakteristik histopatolojik bulgular ile seyreden, glutensiz diyet ile düzelen, kalıtsal bir hastalıktır (1). ÇH olgularının çoğu asemptomatik veya minör semptomlar ile seyretmekte ve çoğu kez tanı alamamaktadır. Bu nedenle toplumda gerçek prevalansı tam bilinmemektedir (2-5). Türkiye’ de sağlıklı kan donörlerinde yapılan bir taramada prevalans % 1.3 olarak bulunmuştur (6). Avrupa ülkelerinde yapılan bir tarama çalışmasında hem sağlıklı çocuklar hem de erişkinlerde 1/80-1/300 arasında yüksek bir prevalans tespit edilmiştir (7-10).

Atipik hastalar spesifitesi ve sensitivitesi oldukça yüksek serolojik testlerin kullanılması ile tanınabilmektedir. Doku transglutaminaz (tTG) antikorları (IgA ve IgG) % 95’ in üzerinde sensitivite ve spesifiteye; antiendomisyal (EMA) antikorlar %100 sensitivite ve spesifiteye sahip olan ve en sık kullanılan serolojik tarama testleridir (5, 11). Doku transglutaminaz antikorlarının antiendomisyal antikorlara göre sensitivitesinin biraz daha fazla olduğunu iddia eden yayınlar da vardır (12). ÇH’ nın kesin tanısı ise jejunum veya duodenum mukoza biyopsisi ile konulur (1, 11).

ÇH ‘nın klasik formu diyare, abdominal ağrı, özellikle demir, folat, kalsiyum ve D vitamini eksikliği, kilo kaybı ile seyreder. Bununla birlikte anemi, persistant hipertransaminazemi, osteopeni, nörolojik-psikiyatrik bozukluklar, hiposplenizmin özellikleri ve otoimmün hastalıkları içeren çok çeşitli ekstraintestinal bulguların varlığı ile presente olabilir. Son yıllarda ÇH’nın ekstraintestinal bulguları arasında cilt hastalıkları ile ilgili çalışmalar bildirilmiştir (13). Bu cilt hastalıklarından Dermatitis Herpetiformis en bilinen ve kanıtlanmış olanıdır (14). Alopecia areata, dermatomiyozit, kutanöz vaskulit gibi hastalıklarda ÇH’ nın serolojik markırların varlığı ve/veya glutensiz diyet ile iyileşme görüldüğü birkaç olguda bildirilmiştir. Vitiligo, Ig A dermatoz, lupus eritematosus, liken skleroz ile ÇH ilişkisini sporadik vakalar da vardır (15).

Vitiligo edinsel bir depigmentasyon hastalığıdır. Ciltte çeşitli büyüklük ve biçimlerde beyaz makül ve yamalar izlenir. Bu bölgelerde melanosit yoktur. Yayılım simetrik veya segmental olabilir. Pigment hücresi harabiyetinin nedeni tam

bilinmemekle birlikte tiroidit, Addison hastalığı, pernisiyoz anemi, diyabetes mellitus gibi hastalıklarla birlikte görülmesi nedeniyle patogenezinde otoimmünitenin rol oynadığı düşünülmektedir (16). Vitiligo ve gluten intoleransı arasındaki ilişki tartışmalı durumunu korumaktadır (15). Yapılan bir çalışmada vitiligolu hastalarda ÇH için serolojik testler, bu iki immunolojik bozukluk arasında hiçbir korelasyon göstermemesine rağmen bazı çalışmalarda ÇH olanlarda vitiligo vakalarının varlığı tanımlanmıştır. Bu durum sporodik vakaların göz önünde bulundurulması gerektiğini ifade eder (13). ÇH ve vitiligo otoimmün hastalıklardır. ÇH ile vitiligo arasındaki ilişki ile ilgili olarak literatürde az sayıda ve sonuçları tartışmalı çalışmalar vardır (13, 17, 18).

Biz bu çalışmada vitiligo hastalarında ÇH sıklığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÇÖLYAK HASTALIĞI

Çölyak hastalığı (ÇH) buğday, arpa, yulaf çavdar gibi tahıllarda bulunan glutene karşı aşırı duyarlılık sonucu gelişen, ince barsak mukozasında ve submukozasında inflamasyon ile karakterize, sıklıkla malabsorbsiyon ile seyreden, glutenin diyetten uzaklaştırılması ile klinik bulguları düzelen primer bir ince barsak hastalığıdır (19).

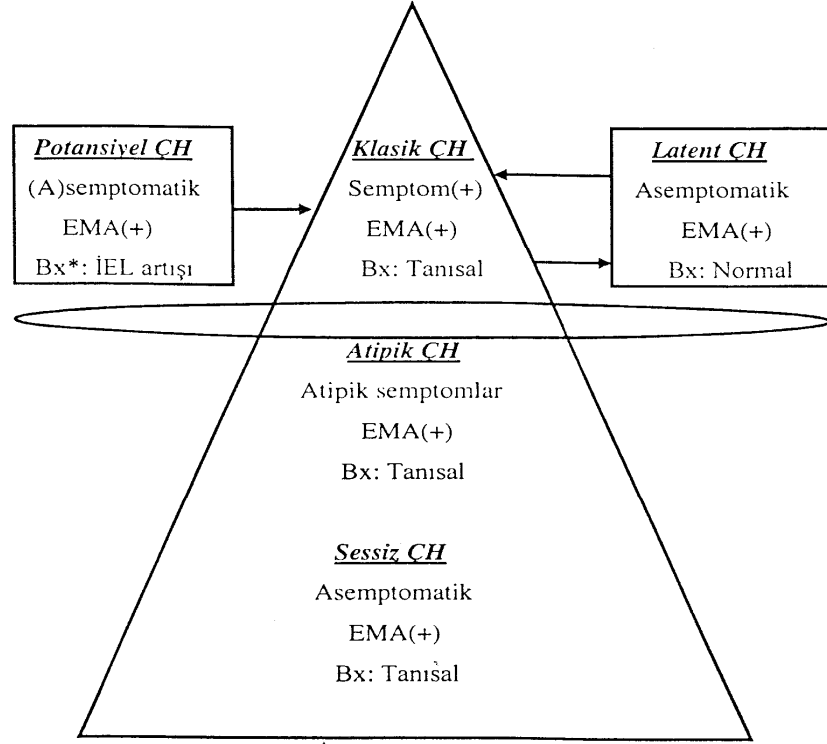
Hastalıkla ilgili 5 form tanımlanmıştır (Şekil 1):

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

Klasik veya tipik ÇH; klasik malabsorbsiyon bulguları ile birlikte seyreden gluten sensitif enteropati (GSE)' dir. Ancak hastalık pek çok olguda atipik (boy kısalığı, anemi, infertilite gibi atipik bulgularla seyreden GSE) veya sessiz (asemptomatik olgularda serolojik tarama ile saptanan GSE) olarak seyretmektedir (1, 20, 21).

Latent ÇH; gluten içeren diyet ile villus yapısı normal olup daha önce mukozal düzleşme gösterilmiş jejunal biyopsisi olan veya diyetle cevap veren ve ÇH ile uyumlu ince bağırsak villöz atrofinin daha sonra geliştiği olguları içermektedir (1, 21).

Potansiyel ÇH: ince bağırsak biyopsisi ÇH ile uyumlu değişiklik göstermeyen ancak IgA antiendomisyum antikor (EMA) pozitifliği veya biyopside intraepitelyal lenfosit (İEL) artımı gibi patolojik değişikliklerin bulunduğu olguları tanımlamaktadır (1).



Şekil 1. ÇH dağılımı buzdağı modeli (1)

2.1.1. TARİHÇESİ

ÇH ilk olarak milattan sonra 2. yüzyılda Areteaus tarafından midede besinlerin tam olarak sindirilmemesine bağlı zayıflamaya neden olan yetişkinlerde görülen bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Areteaus ekmeği azaltmanın hastalığın düzelmesine yardım edebileceğinden bahsetmiştir (22). Dr Samuel Jones Gee 1888 yılında hastalığın klinik bulgularından ve diyetin tedavideki yerinden bahseden modern tanımını yapmıştır fakat patogeneze ve ince barsağın tüm morfolojisi üzerine açıklamaları yetersiz bulunmuştur (23). Bununla birlikte hastalığın etyolojisi ve tedavisinde İkinci Dünya Savaşı'na kadar ciddi bir gelişme olmamıştır. İlk olarak Hollandalı pediatrist Dicke İkinci Dünya Savaşı sırasında hastalığın relapslarının azaldığını ancak savaştan sonra relapsların arttığını gözlemlemiş ve bunun savaş sırasında tahıl ürünlerinin tüketiminin azalmasına bağlı olduğunu bildirmiştir. Bu, hastalığın etyolojisi ve tedavisi ile ilgili ilk gelişmedir. Daha sonra 1954 yılında Paulley hastalığın karakteristik intestinal lezyonlarını tanımlamıştır (19).

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

ÇH'nın toplumdaki gerçek insidansı bilinmemektedir. Bunun başlıca nedeni, her hastada tipik semptomların bulunmaması ve hastalığın şiddetinin hastadan hastaya farklı olmasıdır. Yayınlanan serilerde genellikle hastaların %70 kadarı kadındır. Gluten enteropatisi olan hastaların kardeşlerinde de hastalığın görülmesi normal popülasyondan daha sıktır. Kısmi penetrans gösteren dominant bir herediter geçişin olduğu düşünülmektedir (16). Hastalığın klinik sıklığı 1/3345 olarak görüldüğü halde serolojik testlerle taramalarda dünya çapında prevalansının 1/266 olduğu gösterilmiştir (24).

Belirgin coğrafik dağılım gösteren ÇH, Batı Avrupa'da en yüksek insidansa sahiptir. ÇH'nın insidansı Avrupa ve ABD dışında dünyanın diğer bölgelerinde özellikle pirinç tüketiminin yoğun olduğu Hindistan'da, bunun dışında Araplarda, Hispaniklerde ve Yahudilerde yapılan çalışmalarda da Batı toplumlarına göre daha düşük bulunmuştur (19). Yapılan çalışmalarda ÇH sıklığı İngiltere' de 10/1000, İtalya' da 5.7/1000, Arjantin' de 6/1000, İsveç' te 2.7/1000, Brezilya' da 1/681, Avustralya' da 4/1000 olarak saptanmıştır (25-30). Asya-Pasifik bölgesinde Avustralya, İran, İsrail, Yeni Zelanda, Suriye ve Türkiye'yi içeren ülkeler arasında ÇH sıklığı 1/50-1/500 arasında belirlenmiştir. Buna karşın bu ülkelerle kıyaslandığında Japonya ve Çin' de daha düşük bulunmuştur. Hindistan' da ise Kuzey ülkelerinden daha düşük bulunmuştur. Pasifik Adaları, Güney Doğu Asya ve Doğu Çin' de daha düşük, Batı Hindistan' da ve Çin' de daha yüksek olmasının nedeni olarak pirince dayalı geleneksel beslenme alışkanlığının yerini Batı tipi beslenmenin alması (daha yüksek buğday tüketimi içeren) olabileceği belirtilmiştir (31).

Türkiye' de ÇH prevalansına ait yeterli ve sağlıklı veriler yoktur. Bununla birlikte, Tatar ve arkadaşlarının 2000 sağlıklı kan donöründe yapmış oldukları bir çalışmada tTG antikoru pozitifliği prevalansı %1.3 olarak bulunmuş ve batı ülkelerindeki prevalansa göre rölatif olarak yüksek olduğuna dikkat çekilmiştir (6).

2.1.3. PATOLOJİ

ÇH primer bir ince barsak mukoza hastalığıdır. Mukozal lezyonlar şiddet ve yaygınlık bakımından farklılıklar gösterir. Submukoza, kas ve seroza tutulmaz. Makroskopik olarak villusların kaybolduğu, mozaik veya beyin görünümünü aldığı dikkati çeker. Mikroskopik olarak mukoza yüzeyi atrofikdir. Villuslar yassılaştırmış veya tamamen silinmiştir. Kriptlerde uzama ve hiperplazi görülür. Sindirim ve absorpsiyon kapasitesi olan epitelyal yüzey azalmıştır. Enzimatik inceleme sonucu absorptif hücrelerde disakkaridaz, peptidaz, alkalen fosfotaz, adenzin trifosfataz ve esteraz aktivitelerinde azalma saptanır. Lamina propriada özellikle IgA, IgG, IgM sentezleyen plazma hücreleri ve lenfositler 2-6 kat artmıştır (32).

Günümüzde ÇH'nda ince barsak patolojisini değerlendirmede modifiye Marsh kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 1). İyi bir histolojik değerlendirme için mutlaka Üst Gastrointestinal Endoskopi yapılırken duodenum 2. kıtasından en az 4-6 biyopsi örneği alınmalıdır (19).

Tablo 1. Çölyak hastalığının histolojik skorlaması (19)

Marsh Skoru	Modifiye Marsh Skoru
Evre 0: Normal	Evre 0: İntraepitelyal lenfosit artışı < 40/100 ve en az
Evre 1: İnfiltratif (Villus ve kriptler normal İntraepitelyal lenfosit artışı mevcut.)	4 villus izlenmeli (>4/100 EC IEL, normal villus)
Evre 2: Kript hiperplazisi (İntraepitelyal lenfosit artışı mevcut. Villuslar normal)	Evre 1: >40/100EC IEL, normal villus ve kriptler
Evre 3: Subtotal-total villus atrofisi	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

*EC: Epithelial cells, IEC: Intraepithelial lymphocytes

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

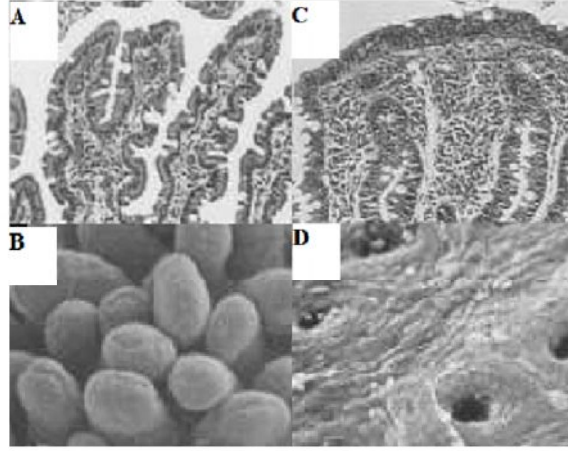
propriyada inflamatuvar infiltrat ve kript hiperplazisi mevcuttur. Evre 3' de ise villus atrofi gelişirken nadir de görölse Evre 4' te total mukoza hipoplazisi gelişir (19).

ÇH' da intestinal mukozanın histolojik incelemesinde normal villus yapısının bozulduğu tespit edilmiştir. İntestinal kriptler oldukça uzamıştır ve absorbtif yüzeyin düzleştiği aşikârdır. Bu yapısal değişiklikler sindirim ve emilimi bozmaktadır. Villus atrofi veya yokluğunda kript hipertrofisi kompanze etmeye çalışır. Total mukoza kalınlığı çoğu vakada azalmıştır. Normal biyopsilerde kolumnar olarak görülen absorbtif hücreler ÇH'nda kuboidal veya squamözdür. Elektron mikroskopta absorbtif hücrelerin mikrovillileri kısalmış ve kaynaşmış olarak görülür. Sitoplazmik ve mitokondriyal vakuolizasyon ve geniş lizozomlar vardır (24). ÇH histolojik özellikleri Tablo 2' de toplu olarak özetlenmiştir.

Tablo 2. Çölyak hastalığının karakteristik histolojik özellikleri (1)

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

Tedavi edilmeyen şiddetli Çölyak hastalarında undiferansiye kript hücrelerinin sayısı önemli ölçüde artar ve kriptlerde uzama meydana gelir. Kript hücrelerinde mitoz artmıştır, histokimyasal ve sitolojik özellikleri normaldir. Kriptlerdeki enteropoezis artışı nedeniyle villus atrofi adlandırması yanlıştır. Deneysel çalışmalarda gliadinin toksik etkisi ile matür hücrelerde erken hücre kaybının olduğu ve kompensatuar olarak enterosit replikasyonundaki artış gösterilmiştir. İnce barsak mukozasındaki değişiklikler Şekil 2' de gösterilmiştir (24).



Şekil 2. ÇH’ da ince barsak mukozasındaki değişiklikler; A: normal kript, B: normal villi, C: kript hiperplazisi, D: villus atrofi

Glutensiz diyetle kısa süre içinde absobtif hücrelerde düzelme, kriptlerde kısalma, villus yapısında normale dönme görülür. Distal ince barsak, proksimalden daha hızlı düzelir. Bazı hastalarda mukozanın tamamen normale dönmesi aylar hatta yıllar sürebilir (32).

2.1.4. PATOGENEZ

ÇH’ nın patogeneğinde intestinal mukozanın glutene hassasiyeti yatmaktadır. Glutenin mukozaya verdiği hasarın moleküler mekanizması bilinmemektedir. Genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel ajanların tetiklediği bir immün bozukluk olarak düşünülmektedir. Hastalığın gelişmesinde çeşitli çevresel, genetik ve immünolojik faktörler söz konusudur (24).

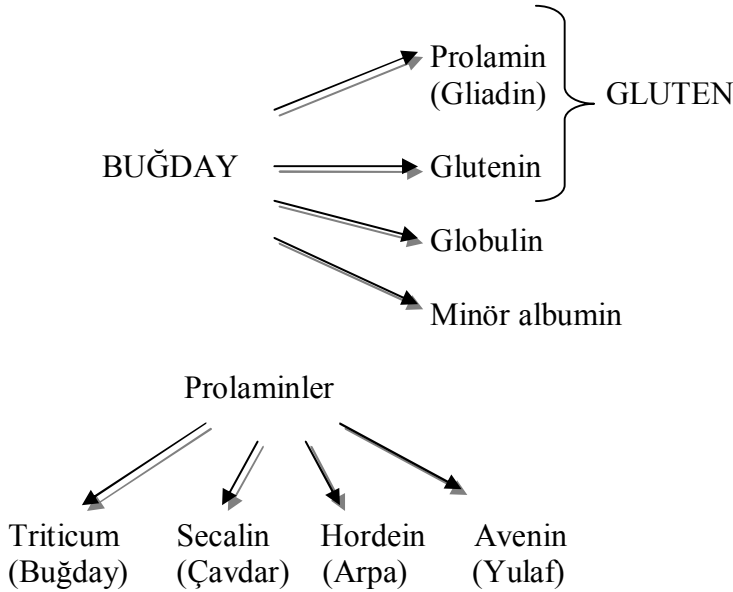
2.1.4.1. Çevresel Faktörler

Çölyaklı bireyler buğday, arpa, çavdar ve yulafa duyarlı iken, farklı bitki ailelerinden olan pirinç, mısır, soya, baklagiller ve darı gibi bitkilere duyarlılık göstermezler. Tohumda depolanan proteinler fiziksel özelliklerine göre albuminler, globülinler ve prolaminler olarak üçe ayrılmaktadır. Globülin ve albuminler çiçekli

bitkilerde yaygın olarak görülürken, alkolde çözülebilen prolamınler sadece çim bitkilerinde görülmektedir. Prolamin proteinleri toksik etki yapmalarıyla tanınmakta ve buğday, arpa, çavdar ve yulaf gibi bitkilerde bulunmaktadır. Prolaminler, gliadin (buğday), secalin (arpa), hordein (çavdar) ve avenin (yulaf) olmak üzere dörde ayrılmakta, ayrıca sülfürden zengin, sülfürden fakir ve yüksek moleküler ağırlıklı olmak üzere de sınıflandırılmaktadır. Gliadinlerin bir kısmı sülfürden zengin iken, bir kısmı da sülfürden fakirdir ve eşit derecede toksik etki yaptıkları düşünülmektedir (33).

Çölyak hastalarında glutensiz diyet uygulamasında yulafın da güvenilir olmadığı düşünülürdü. Yapılan çalışmalar ÇH olan hastaların çoğunun yulafı barsakta inflamasyon belirtisi olmadan tolere ettiğini göstermiştir (34). Janatuinen ve arkadaşları, ÇH olan hastalarda 5 yıl süreyle 34 g/gün yulaf verdiklerinde villöz yapıda değişiklik olmadığına dikkat çekmiştir. Buna dayanarak bazı ülkelerde glutensiz diyetle yulafa izin verilmiştir (35).

Buğdayda bulunan başlıca proteinler şunlardır: Prolaminler, Gluteninler, Globülin, Minör albüminler (Şekil 3). Yapılan çalışmalar çoğunlukla prolaminin toksisitesi üzerine yoğunlaşmış olmakla birlikte, gluteninin de mukozal hasara yol açtığı gösterilmiştir. Secalinler, hordeinler ve muhtemelen aveninler de Çölyak hastaları için toksiktir. Gliadinde en fazla bulunan aminoasit olan glutamin, proteinlerin toksik etkilerinden sorumludur (1).



Şekil 3. Buğdayda bulunan proteinler ve prolaminlerin alt tipleri (1)

Çölyak hastalığı riskini ve ortaya çıkma zamanını etkileyebilen potansiyel çevresel etkenler vardır. Yaşamın ilk yılında gluten diyetinde büyük miktarlarda verildiğinde, ÇH riskinin daha fazla olduğu bulunmuştur. Öte yandan emzirmenin sürekli bir koruyucu etkisi vardır (36).

2.1.4.2. Genetik Faktörler

Aile çalışmaları genetik faktörlerin ÇH patogenezinde önemli olduğunu göstermiştir. Hastaların birinci derece akrabalarında hastalığın görülme oranı % 8-18 arasında iken monozigot ikizlerde % 70 dir (1).

ÇH çok etkenli bir durum olup hastalığın predispozisyonunda HLA-DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) ve DQA1*03-DQB1*0302 (DQ8)'nin kilit rolü olduğu desteklenmemiştir. Hastalık kuvvetle HLA varyant DQ2.5 (DQA1*05/DQB1*02) ile bağlantılıdır. HLA DQ heterodimer'i *cis* (aynı halotip üzerinde) veya *trans* (monomer alt ünitelerinin ayrı halotipler üzerinde kodlandığı yer) içinde kodlanabilir. α -zinciri DQA1*05 ve β -zinciri DQB1*02 alellerinin varlığı ÇH riskinde primer risk yüksekliğini gösterir ama hastalık riski, DQB1*02 moleküllerinin sayılarına göre daha fazladır. HLA klâs II genleri ile ilgili bağlantıyı en iyi açıklayan mekanizma DQ molekülünün, gliadin peptit fragmanı(ları)na bağlanarak onu T-hücrelerine sunmasıdır. İşlevsel çalışmalarda, tek başına hastalıkla-bağlantılı-olmayan DQ2.2 molekülü tarafından sadece bir gliadin peptitler altkümesinin (DQA1*0201, DQB1*0202) sunumu ve birçok epitoplara için DQ2.5 tarafından çok etkin bir sunum göstermiştir. HLA moleküllerine bağlanan peptit gereksinimi, bu süreçte prolin aralıkları (proline spacing) ve gluten deamidasyonunun önemini çizmiştir. HLA tek başına genetik yatkınlığı açıklamaz, çünkü tek yumurta ikizleri arasındaki uyuma oranı (yaklaşık %70), HLA'sı tıpatıp kardeşler arasındakinden daha yüksektir (%30). Ek genetik etkenlerin hastalık eğilimine etki etmesi olasıdır. Uzatılmış HLA komplekslerinde bulunan bazı genler muhtemelen ÇH predispozisyonunda rol oynar. Tümör nekrozis faktörü (TNF)-2 alleli ile bir ilişki bildirildi. Bu polimorfizm, artmış TNF- α ile ilgili bulundu. Hastalığın patogenezinde HLA bölgesi dışında olup T-hücre yanıtını etkileyen aday genler de incelendi. Bazı raporlar, negatif kostimülatör molekül CTLA4 geni veya komşu bir genin olayla bağlantısı olduğu gösterilir. En tutarlı olarak ÇH' na bağlanan

bölge, 5. kromozomun uzun koludur (5q 31-33). Ayrıca 19. kromozom üzerinde yatkınlık etkenlerine ait kanıtlar vardır. Bu ikinci bölgenin iyi haritalandırılması, ÇH ile ilişkili olduğu gibi aktin'e dayalı süreçlerde muhtemelen rol oynayan bir miyozini kodlayan *MYO9b* genini tanımlamıştır. Genelde non-HLA genleri hep birlikte genetik yatkınlık konusuna, HLA genlerinden daha çok katkıda bulunur. Ancak her tek predispozan non-HLA geninin katkısı olduğu görünmektedir (36)

Aktif hastalıkta hem mukozadaki mononükleer hücrelerde hem de epitel hücrelerinde HLA klas II DQ ekspresyonu artmaktadır (20). HLA-DQ2 heterodimeri, HLA-DR3 homozigotlarda cis, HLA-DR5/DR7 heterozigotlarda trans pozisyonunda kalıtılmaktadır. Güney Avrupa' da olguların %92' sinde bulunan ve hassasiyeti belirleyen esas genotip DQ2'dir (21, 37). Kuzey Avrupa'daki olguların çoğu DR3, Güney Avrupa ve Latin Amerika'da ise DR5/DR7 pozitifdir. ÇH DQB1 *0201 homozigotlarda heterozigotlara göre daha sık ve daha şiddetlidir (1). Normal popülasyonun %20' sinde DQ2 bulunmaktadır (36). Türkiye'de, Akar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ÇH olgularının %88.9' unun HLA-DQ2 pozitif olduğu bildirilmiştir (38). Hastalığın HLA ile kuvvetli bir ilişkisi olmasına rağmen, DQ eksprese eden olguların çok azında ÇH gelişmektedir. Ayrıca HLA-DQ, normal popülasyonun %25 ile 30 'unda eksprese edilmektedir ve hastalık gelişmesine katkısı sadece %36' dır. Bu nedenle HLA ile ilişkisiz lokuslardaki, muhtemelen otozomal resesif kalıtılan, başka genlerin de hastalığın gelişmesinde rolü olduğu düşünülmektedir (1, 21, 39).

2.1.4.3. İmmunolojik Faktörler

ÇH' nın patogenezinde gliadin ve prolaminlere karşı hem hümmoral hem de hücressel immün cevap olduğuna dair önemli kanıtlar mevcuttur. Tedavi edilmemiş Çölyak hastalarında ince barsağın lamina propria kısmında immünoglobulin üreten B hücrelerin sayısı 2–6 kat artmıştır (1). Serum IgA seviyeleri yüksek ancak serum IgM azalmıştır. Çoğu hastanın serumunda gliadine karşı IgA ve IgG saptanabilir. Antigliadin antikorların hasta mukozadan salgılandığı deneysel olarak gösterilmiştir. Ancak bu antigliadin antikorların patogeneizde rolü açık değildir. Bunlar Ig aracılıklı, hücressel sitotoksitede etkin olabilir veya gliadin ile immün kompleks oluşturup araşidonik asit, histamin, eozinofilik katyonik proteinler gibi bazı mediatörlerin

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

Kısaca bakacak olursak genetik olarak hazır olan kişiler çevresel faktörlerce, muhtemelen de moleküler benzerlik ile gliadine karşı sensitize olurlar. Çevresel faktörlere alfa gliadinle benzerlik gösteren adenovirus Tip 12 örnek verilebilir. Daha sonra tanımlanan gliadinler HLA heterodimerleri ile gliadin spesifik T hücrelere sunulur. APC görevini makrofajlar ve epitel hücreleri yapabilir. T hücrelerden sitokinler salınır ve aynı süreçte plazma hücreleri antikor salgılamaya başlar. Barsak lezyonlarında gluten spesifik HLA-DQ sınırlı T hücrelerin varlığı ve gluten kesildiğinde hastalık süreci durduğu için ÇH hala primer olarak T hücre aracılıklı hastalık olarak kabul edilmektedir (40-44).

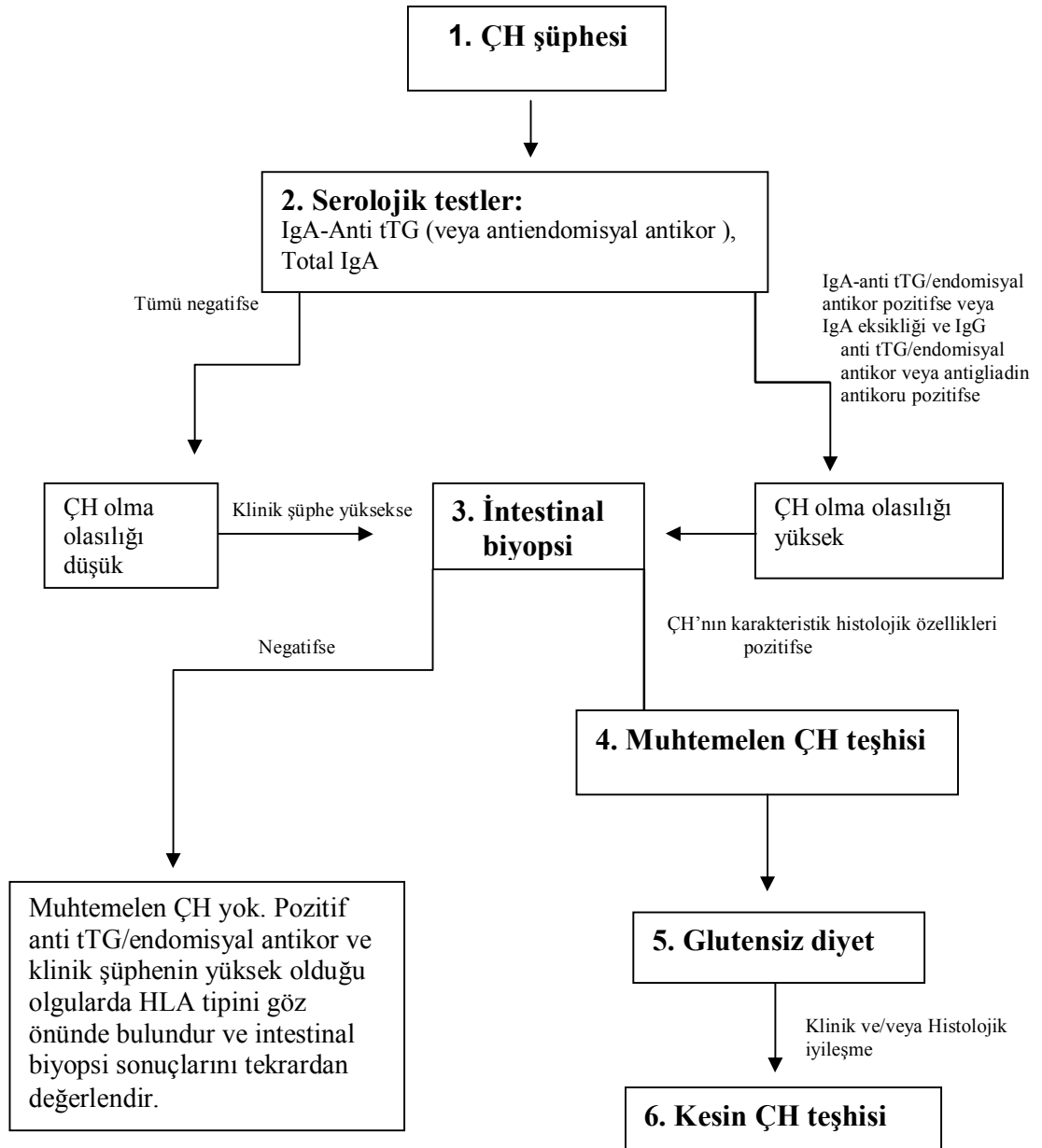
2.1.5. TANI

Serum IgA EMA veya tTG antikoru ve ince barsak biyopsisi kesin tanı kriterleridir. Gaita incelemesi, hematolojik, biyokimyasal testler ve radyolojik görüntüleme bulgularına intestinal malabsorbsiyona yol açan diğer hastalıklarda da rastlanabilmektedir (1). ÇH tanısında kullanılan testler Tablo 3’de gösterilmiştir (45).

Tablo 3. Çölyak hastalığı tanısında kullanılan testler

-
1. Gaita tetkiki
 2. Hematolojik Testler
 - a. Anemi
 - b. Lökopeni
 - c. Trombositopeni
 - d. Trombositoz
 3. Oral Tolerans Testleri
 4. Kan biyokimyasında anormallikler
 5. Serum antikorları
 - a. Anti doku transglutaminaz antikoru (tTG)
 - b. Anti-endomisyum antikoru (EMA)
 6. Radyolojik bulgular
 7. İntestinal Biyopsi
-

İnce barsak biyopsisi teşhis için altın standart olarak kabul edilmektedir. ÇH’ nın teşhisinde ESPGAN (European Society for Gastroenterology and Nutrition) ve NASPGAN (North American Society for Gastroenterology and Nutrition) önerileri göz önüne alınarak Şekil 4’ teki algoritma düzenlenmiştir (46).



Şekil 4. ÇH'nın teşhisinde izlenmesi önerilen algoritma (46)

2.1.5.1. Seroloji

Çölyak hastalığının teşhisini izleyen pek çok klinik algoritma serolojik test ile başlamakta olup ince barsak biyopsisi ile devam etmektedir. Klinisyenler glutenin diyetten azaltılması veya çıkarılması durumunda serolojik testlerin sensitivite

etkileyeceğinin farkında olmalıdır. Serolojik testler en yaygın kullanılan yöntemler olup bir kaç antijene karşı serum antikorlu oluşturan immunoassay veya immunoflorosans yöntemlerini içermektedir. Bunlar:

1. IgA ve IgG anti-gliadin antikorları (AGA)
2. IgA ve IgG anti- endomisyal antikorları (EMA)
3. Antiretikulin antikorları (ARA) ve
4. IgA ve IgG anti-tTG antikorları (tTGA) (48)

EMA, bu testler içerisinde yaklaşık %100 lük bir sensitivite ve spesifiteye sahiptir, fakat IgA' ya bağlı bir antikor olduğu için selektif IgA eksikliği (ÇH olan hastaların yaklaşık %3' ünde vardır) olanlarda negatif çıkabilir. Ayrıca pahalı ve tecrübeli patologlar tarafından yorumlanmayı gerektirmektedir (48). EMA, ÇH teşhisinde kullanılan serolojik testler içinde altın standart olarak kabul edilmektedir (49). ARA düşük sensitivitesinden dolayı yaygın olarak kullanılmamaktadır (47). Yakın geçmişte tanımlanan anti-tTG IgA antikorlu ÇH tanısı için yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Ancak gp-tTG'na karşı üretilen IgA antikor testi ile (guinea pig karaciğerinden alınan ve saf olmayan bir ekstre kullanıldığından) yanlış pozitif sonuç oranı yüksektir. Guinea-pig proteinine göre daha saf olan h-tTG (human tTG) ELISA 'nın sensitivitesi, anti-gp-tTG'na göre daha yüksektir (50, 51). ELISA yöntemiyle çalışılan IgA anti-tTG antikor testi immünofloresan yöntemle çalışılan IgA EMA' ya kıyasla daha kolay bulunabilen, objektif, ucuz ve kolay uygulanan bir testtir (1, 20, 39). Araştırmacıların çoğu ilk olarak kullanılacak serolojik test olarak AGA veya tTGA' yı kullanıp eğer sonuç pozitif çıkarsa EMA ile izlemeyi önermektedir. Gözden kaçan hastaların sayısı önemli olduğundan dolayı tek bir serolojik testin yeterli olmadığı unutulmamalıdır (49).

Bardella ve ark. 345 hastada yapmış olduğu çalışmada AGA, EMA ve tTG kıyaslandığında EMA' nın daha yüksek bir sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu (52), Biagi ve ark. EMA' nın tTG' den daha güvenilir olduğunu (53), Salmosa ve ark ise EMA ve tTG arasında bir fark olmadığını bildirmişlerdir (54).

Tablo 4. ÇH'nda teşhis yöntemleri (47)

Testler	Yöntem	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Yorumlar
Seroloji				
IgA antiigliadin (AGA)	ELISA	75-90	82-95	Çocuklarda ve diyetle uyumu izlemek için kullanışlı
IgG antiigliadin(AGA)	ELISA	69-85	73-90	Selektif IgA varlığında kullanışlı
Antitretikulin Ab (ARA)	IF	düşük	75-95	Kullanışlı değil; diğer serolojik testlerle yer değiştirmiştir
IgA antiendomisyal (EMA)	IF	90-98	yaklaşık 100	Klinikte "Altın Standart" olarak kabul edilir
IgA doku transglutaminaz (TTGA)	ELISA	95-98	95-99	EMA'dan ucuz ve kolay uygulanabilir
Endoskopi				
Geleneksel endoskopi		60	100	Spesifitesi iyi fakat düşük ve istikrarsız sensitivitesi var
Büyütülmüş endoskopi		85-95	GD	Çok iyi sensitivitesi var fakat bildirilmiş spesifitesi yok
Kapsül endoskopi		100	100	Mükemmel sensitivite ve spesifitesi var, "Altın Standart" olabilir
Radyoloji				
		düşük	düşük	Teşhis için yeterli değil

ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; IF, immunofluorescence; GD, geçerli değil.

2.1.5.2. Endoskopi

Çölyak Hastalığı'nda villus atrofinin bazı endoskopik bulguları tanımlanmıştır (47). Ravelli ve ark. ÇH olan üst gastrointestinal endoskopi 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 gözlenmiştir (55). Bunu izleyen çalışmalar ise belirtilen endoskopik bulguların hem sensitivitesini hem de spesifitesini tartışmalı olarak daha iyi tekniklerin geliştirilmesi gerektiğini savunmuştur. Son yıllarda endoskopi tekniklerinde iki yeni gelişme, villus atrofinin endoskopik teşhisinde önemli beklentiler getirmiştir. Bu teknikler büyütülmüş geleneksel endoskopi ve kapsül endoskopidir (Tablo 4) (47). Bununla birlikte kesin tanı için duodenum veya jejunumdan alınan biyopside histopatolojik değerlendirme şarttır (56).

2.1.5.3. İnce Bağırsak Biyopsisi

ÇH'nın teşhisi ve takibi için jejunum veya duodenum biyopsisi, "altın standart" olma özelliğini korumaktadır ve pozitif serolojisi olan tüm hastalarda diyet tedavisinden önce yapılması önerilmektedir (57). Biyopsi sonrası elde edilen pozitif sonuç ÇH için geçici bir teşhis oluşturmakta olup bunu glutensiz diyet takip eder. Glutensiz diyetle klinik ve/veya histolojik iyileşme sağlanmasıyla ÇH'nın kesin tanısı konulur (Şekil 4) (46).

Duodenal biyopsinin "yamalı" villöz değişiklikleri olan olgularda yanlış negatif sonuç verebileceği de akılda tutularak multiple biyopsiler alınmalıdır (58). Distal duodenum yada proksimal jejunumdan geniş biyopsi forsepsleriyle en az 3 biyopsi alınmalıdır (59). Tanı hasta glutenli diyet alırken yapılan ince barsak biyopsisinde klasik mukozal lezyonların gösterilmesine dayanır. Parsiyel veya total villöz atrofi, kript hiperplazisi, artmış İEL sayısı, lamina proprianın plazma hücreleri, lenfositler, mast hücreleri ve eozinofillerle infiltrasyonu bazı karakteristik görünümlerdir. İnce barsak biyopsisi seronegatif ÇH'da ince barsaktaki histopatolojik değişikliklerin ayırıcı tanısında kritik öneme sahiptir (60).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ÇH'nda mukozal değişiklikler önemle

vurgulanmaktadır. Ravelli ve ark. 110 bireyde yaptığı çalışmada artmış bir mukozal hasarı saptadığı distal duodenumdan daha iyi bir biyopsi sonucu elde edildiğini belirtmiştir (61). Thijs ve ark. pozitif biyopsisi olan 71 hastanın 3'ünde sadece jejunumda mukozal hasara rastlamıştır (62). Başka bir çalışmada serolojik testleri pozitif olan duodenal biyopsi yapılmış 31 hastadan başlangıçta negatif biyopsisi olan 5 hastanın üçünde sadece jejunumda değişiklik bulunmuştur (63). Bu çalışmalar başlangıçta duodenal biyopsisi negatif olan yüksek oranda şüphelenilen vakalarda jejunal biyopsi kullanımını önermektedir (57).

ÇH için klinik şüphe yüksekse serolojik testlerin sonuçlarına aldırmadan ince barsak biyopsisinin kesinlikle yapılması önerilmektedir (47). Seroloji sonuçları pozitif veya ÇH için klinik şüphe güçlüyken biyopsi sonucu negatifse biyopsi tekrarlanmadan önce uzman bir gastrointestinal patolog ile biyopsi sonuçları incelenmelidir. Bazı vakalarda genetik yatkınlığı tespit etmek için HLA tipini göz önünde bulundurmak yararlıdır. (46).

2.1.6. KLİNİK BULGULAR

ÇH'nin klinik bulguları hastanın yaşına, hastalığın süresine, yaygınlığına ve ekstraintestinal bulguların olup olmamasına göre değişkenlik gösterebilir. Hastaların büyük bir kısmının sessiz veya atipik bulgularla başvurmasından dolayı tanı konulamadığından Buzdağı Model Teorisi ileri sürülmüştür (Şekil 1). Klinik hastadan hastaya geniş değişkenlik gösterir. Çünkü intestinal malabsorbsiyondan dolayı meydana gelen pek çok semptom ÇH için spesifik değildir ve malabsorbsiyon yapan diğer hastalıklarda da görülür. Pek çok erişkinde çocuklarda görülen diyare, steatore, gaz, kilo kaybı gibi gastrointestinal semptomlar bulunmaktadır. Diyare sürekli olmaktan çok epizodiktir (1). Vakaların %30'unda steatore bulunmayabilir. Beslenme bozukluğuna bağlı avitaminoz bulguları, solukluk, halsizlik, glossit, gece körlüğü, periferik ödem, dermatit, pigmentasyon bozuklukları, süte tahammülsüzlük, ağızda aftöz ülserasyon, demir ve folat eksikliğine bağlı anemi, ekstremitelerde parestezi ve adele krampları, kemik, sırt ve bacak ağrıları, tetani bulguları, çomak parmak, kanama diatezi, gelişme geriliği, osteomalasi, osteoporoz, merkezi sinir sisteminde demiyelizasyon belirti ve bulguları gözlenebilir (32). ÇH'da görülen bulgular Tablo 5' de özetlenmiştir (20).

Tablo 5. ÇH'nın klinik özellikleri (20)

Klinik özellikler	
Gastrointestinal	Diyare, steatore, distansiyon, kilo kaybı, anoreksiya, abdominal ağrı, kusma, bulantı, konstipasyon, aftoz stomatit, angular keylozis
Ekstraintestinal	
Deri	Dermatitis herpetiformis
Hematolojik	Splenik atrofi
Kas/iskelet	Osteopeni/osteoporozis, osteomalazi, diş minesini kaybı, artrofi, kas krampları/tetani
Nörolojik	Periferik nöropati, ataksi, epilepsi,
Üreme	Infertilite
Psikiyatrik	Depresyon/anksiyete
Laboratuvar bulguları	Anemi, vitamin (A, D, E, K) eksiklikleri, transaminaz düzeylerinde artış

2.1.7. TEDAVİ

Çölyak hastalarında tedavi için glutensiz diyet şarttır. 1950' lerin başında ÇH olan çocuklarda buğday proteini toksisitesi gösterildiğinde glutenin diyetten çıkarılması gerektiği vurgulanmıştır. Daha sonra 1962' de buğday, arpa, çavdar ununun çölyak hastalarında semptomları hızlı bir şekilde arttırdığı belirtilmiştir (1).

Glutensiz diyet için buğday, arpa, çavdar ve bunları içeren yiyeceklerin diyetten çıkarılması gerekmektedir (1). Yulaf gliadin içermediğinden yetişkinlerde yulafın 50-70 gr/gün tüketilmesinin zararlı olmadığı belirtilmiştir (35).

Besin endüstrisinde dondurma, soslar, salata sosları, köfte, bazı vitamin preparatlarında kalınlaştırıcı veya dolgu malzemesi olarak yaygın bir şekilde buğday unu kullanılmaktadır. "Glutensiz" etiketi olan ürünler seçilmelidir. Etiketleme Avrupa ülkelerinde Amerika' dan daha yaygındır (1). Bununla birlikte glutensiz

diyet ürünlerinde gluten kontaminasyonu tamamen engellenemeyebilir. Bu nedenle “Özel Diyetler İçin Gıda Kodeksi” komitesi tarafından ticari markalı besinlerin “glutensiz” olarak etiketlenmesi için toplamda 20 mg/kg’ dan fazla gluten içermemelidir (64).

Klinisyenlerin glutensiz diyeti uygulamada başarılı olmak için yeterli eğitim, motivasyon ve desteği almalarında bu konuda tecrübeli bir diyetisyen ve destek gruplarına yönlendirmeleri önerilir (65).

Gluten diyetten çıkarıldıktan birkaç gün/hafta içerisinde semptomlarda iyileşme görülebilir. Tüm mukozanın iyileşmesi uzun zaman almaktadır. Anti endomisyal ve anti gliadin antikorları glutensiz diyetle azalmaya başlar, tamamen ortadan kaybolması aylar hatta yıllar sürebilir.(46).

Anti endomisyal aktivitenin modülasyonu veya gliadin peptitlerini bağlayarak toksik peptitlerin ortadan kaldırılmasını sağlamak için glutenin enzimatik tedavisini içeren yeni tedavi yaklaşımları vardır. İn vitro çalışmalarda glukokortikoidlerin kullanılması, çölyak hastalarının biyopsilerinde glutenin zararlı etkisini önlediği gösterilmiştir. İmmünosupresanların antiinflamatuvar etkilerine ek olarak glukokortikoidlerin su ve sodyumun mukozal transportunda bölgesel yararı olabileceği belirtilmiştir. Günümüzde glutensiz diyet tedavisi halen en geçerli tedavi olarak kalıcılığını korumaktadır (1, 46).

2.1.8. KOMPLİKASYONLAR

Malignite, ülseratif jejunoileitler ve kollojenöz sprue ÇH’ nin en ciddi komplikasyonlarıdır. Geçmişte yapılan çalışmalarda ÇH olan hastalarda bazı gastrointestinal kanal maligniteleri için 10 kat, non-Hodgkin lenfoma için 40-70 kat artmış risk bildirilmiştir (1). Bununla birlikte, kalsiyum ve D vitamini malabsorbsiyonu ÇH olan hastalarda osteoporoz ve osteomalazi riskini de önemli oranda arttırmaktadır. ÇH tanısı almış tüm hastalarda kemik mineral yoğunluğuna bakılmalıdır (66).

2.1.9. İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

ÇH için toplumda yüksek riskli gruplar bulunmaktadır (Tablo 6) (67). Bunların başında birinci derece yakınlarında ÇH bulunanlarda hastalığın prevalansı yaklaşık olarak %10 olup genel popülasyondan daha yüksektir. İkinci derece akrabalarında ÇH bulunanlarda ise prevalans %2.6-%5.5 arasındadır. Açıklanamayan demir eksikliği anemisi olanlarda serolojik testlerle saptanan ÇH prevalansı %2-5 iken endoskopik araştırma yapılanlarda prevalans %3-9 arasında saptanmıştır. Açıklanamayan demir eksikliği olan her hastada ÇH' dan şüphelenilmelidir. Osteoporoz hastalarında ise ÇH prevalansı %1.5-3 arasında olup otoimmün hastalıklardan Tip 1 Diyabetes Mellituslu yetişkinlerde % 2-5, otoimmün tiroid hastalarında %1.5-6.7 saptanmıştır. Genetik hastalıklardan Down Sendromlularda ÇH prevalansı % 3-12 arasında değişmektedir. Bunların dışında Karaciğer hastalığı bulunanlarda (%1.5-9), infertilite sorunu olan kadınlarda (%2.1-4.1), Addison hastalarında, IgA nefropatisi olanlarda ve idiyopatik epilepsisi olanlarda ÇH prevalansı topluma göre yüksektir. Bu nedenle bu hasta grupları sessiz bile olsalar ÇH açısından araştırılmalıdırlar (65).

Tablo 6. ÇH ile ilişkili hastalıklar ve risk grupları (67)

-
- Birinci derece akrabalar
 - Down ve Turner Sendromu
 - Selektif IgA eksikliği
 - Endokrin hastalıklar
 - Tip 1 Diyabetes Mellitus
 - Otoimmün tiroid hastalıkları
 - Alopecia areata
 - Norolojik hastalıklar
 - Serebellar ataksi
 - Epilepsi
 - Periferik noropati
 - Multipl skleroz
 - Karaciğer hastalıkları
 - Primer biliyer siroz
 - Otoimmün hepatit
 - Otoimmün kolanjit
 - İdiyopatik aminotransferaz yüksekliği
 - Romatolojik hastalıklar
 - Romatoid artrit
 - Sjogren Sendromu
 - Kalp hastalıkları
 - İdiyopatik dilate kardiyomyopati
 - Otoimmün myokardit
 - Cilt hastalıkları
 - Dermatitis herpetiformis
 - Psoriasis
 - **Vitiligo**
 - Diğer hastalıklar
 - Demir eksikliği anemisi
 - Osteoporoz
 - Artmış kırık riski
 - İnfretilite
 - Amenore
 - Dental enamel defektler
 - Depresyon ve anksiyete
 - Kronik asteni
-

Son yıllarda gluten intoleransı ile bazı deri hastalıkları arasında ilişki bildiren pek çok çalışma yayınlanmıştır. Populasyondaki ÇH' nın yüksek prevalansına bağlı olarak diğer sık görülen hastalıkların ÇH ile ilişkisi tesadüfî de olabilir. Tablo 7' de ÇH ile dermatolojik hastalıklar arasındaki kanıta dayalı ilişki kuvveti gösterilmiştir (15). Pigment hücresi harabiyetinin nedeni tam bilinmemekle birlikte tiroidit, Addison hastalığı, pernisiyoz anemi, diyabetes mellitus gibi hastalıklarla birlikte görülmesi nedeniyle patogenezinde otoimmünitenin rol oynadığı düşünülmektedir (16). Vitiligo ve gluten intoleransı arasındaki ilişki tartışmalı durumunu korumaktadır (15).

Tablo 7. ÇH ile dermatolojik hastalıklar arasındaki ilişki (15)

	Kanıtlanmış ilişki	Birkaç çalışmada glutensiz diyet ve/veya serolojik markırların varlığı ile deri hastalıklarında düzelme	Çok az kişide görülen vaka bildirimi
Otoimmün Hast.	Dermatitis herpetiformis	Alopesi areata Dermatomyozit Kutanöz vaskülit	Ig A lineer dermatozu Vitiligo Lupus eritematozus Liken skleroz
Allerjik Hast.		Ürtiker Atopik dermatit Prurigo nodularis	
İnflamatuvar Hast.		Psoriasis	Palmoplantar püstülozis Pitiriazis rubra pilaris Eritroderm
Çeşitli Hast.		Oral mukoza Kronik ülseratif stomatit	Nekrolitik migratuvar eritem Kutanöz amiloidoz Annüler eritem Parsiyel lipodistrofi Generalize kazanılmış kutis laksaa İktiyozis Transvers lökonişi

2.2. VİTİLİGO

Vitiligo herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen, değişik büyüklükte ve sayıda, iyi sınırlı, süt beyazı renkte yamalar şeklinde görülen, melanosit yıkımı ile karakterize kazanılmış bir deri hastalığıdır. Nadiren de olsa konjenital olabilir. Hastalığın asemptomatik olmasına, mortalite ve fiziksel morbiditeye etkisi olmamasına rağmen görülen alanlardaki depigmentasyon ciddi kozmetik bozukluğa ve psikolojik sorunlara yol açmaktadır (68).

2.2.1. TARİHÇE

Vitiligo hakkındaki en eski belgelere Ebers papiruslarında rastlanmıştır. Bazı kültürlerde lepra ile karıştırılan hastalık, ilk burada lepradan ayrı bir tablo olarak tanımlanmıştır (69). Latince beyaz leke anlamına gelen “vituli” terminolojiye vitiligo (vitium) olarak girmiştir (70).

2.2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Vitiligo tüm dünyada görülen prevalansı %0.1-2 olan bir hastalıktır (71). Hindistan’ın izole köyleri gibi dünyanın çeşitli benzer yerlerinde ise prevalansın % 8 olabileceği belirtilmiştir (72). Ülkemizde ise dermatoloji polikliniğine başvuran hastaların %0.15-0.323’ ünü oluşturduğu bildirilmiştir (73). Hastalık tüm ırkları etkileyebilir. Her iki cins eşit oranda etkilenir. Vitiligo her yaşta görülebilir. Konjenital vitiligo çok nadirdir. Olguların % 50 si 10 ile 30 yaşlar arasındadır (68).

2.2.3. ETYOPATOGENEZ

Vitiligo uzun süredir iyi bilinen bir hastalık olmasına rağmen etyolojisi henüz aydınlatılamamıştır. Hastalığın oluşumu ile ilgili kesin veriler bulunmamasına rağmen başta genetik, otoimmün sinir sistemi ve kendi kendini yok etme hipotezleri öne sürülmüştür. Diğer hipotezler Langerhans hücreleri, serbest radikaller, deri lenfoması, melanosit büyüme faktörleri, melatonin reseptörü, viral hastalık ve apoptoz üzerine kurulmuştur (74).

Vitiligonun patogeneğinde tutulan beyaz maküllerde hiç melanosit bulunmadığından öne sürülen teoriler melanositlerin hasarlanması üzerine odaklanmıştır. Vitiligoyu açıklayıcı en çok üzerinde durulan 3 hipotez hala güncelliğini korumaktadır. Bunlar; nöral hipotez, kendi kendini yıkma hipotezi ve immün hipotezdir (68).

Nöral Hipotez; vitiligoyu başlatabilen veya presipite edebilen stres ve ciddi emosyonel travma olabileceği gözlemlerine dayandırılmıştır. Bu hipoteze göre sinir sonlanmalarının kenarlarından melanositler üzerinde toksik etki gösteren nörokimyasal mediatörler salınmaktadır (68).

Kendi Kendini Yıkma Hipotezi; toksik melanin öncülerini ortadan kaldıran doğal koruyucu mekanizmada bir defekte bağlı kendi kendini yıkan melanositlere dayanır (75).

Otoimmün Hipotezi; Vitiligonun çok sayıda otoimmün olduğu düşünülen hastalık ile klinik ilişkisi üzerine dayalı bir hipotezdir. Vitiligo patogeneğinde humoral ve hücrel immünitede değişiklikler olduğu düşünülmektedir (68). Bazı vitiligo hastalarında melanositlere veya diğer hücrelere karşı anormal immün reaksiyonların oluşumu ile sonuçlanan otoimmüniteye genetik bir yatkınlıklarının olması hastalığın primer nedeni olabilir. Bilinen bütün otoimmün endokrinopatiler MHC Class II HLA DR allelleri ile ilişkilidir ve vitiligoda da benzer bir ilişki varlığı, vitiligonun otoimmün bir tabanının olabileceğine dair dolaylı bir kanıt olabilir. Hastalık değişik HLA grupları ile ilişkili olabilse de HLA DR4 aleli ile vitiligonun belirgin ilişkisi birkaç değişik popülasyonda rapor edilmiştir (76).

Hastalığın otoimmün temellerinin en başta gelen sebeplerinden biri de hastalığın bazı sistemik hastalıklarla birlikte görülmesi ve bu hastalarda otoantikorların varlığıdır. Vitiligonun klinik ve subklinik tiroid disfonksiyonları ve/veya tiroid antikorları ile ilişkisi %40'lara ulaşan oranlarda günümüze kadar bildirilmiştir. Vitiligo ile diabetes mellitus arasında da ilişki iyi bilinmektedir ve diabetesin her iki tipi de bu deri hastalığına eşlik edebilmektedir. Diabetes mellitusun hem juvenil hem de erişkin başlangıçlı tipleri vitiligolu hastaların %1-7.1'inde görülürken, vitiligo diyabetes mellituslu hastaların %4.8'inde görülür. Hastalarda sık görüldüğü bildirilen bir diğer otoimmün hastalık da vitamin B₁₂ düşüklüğü ile giden pernisiyöz anemidir (68).

2.2.4. KLİNİK

Vitiligo, tipik tebeşirimsi veya süt beyazı maküllerle belirgin olan yama şeklinde renk bozukluğu ile karakterizedir. Vitiligo herhangi bir yaşta başlayabilir. Ancak vakaların %50' si 20 yaşından önce gelişir. Vitiligo her ne kadar vücudun herhangi bir bölgesinde görülebilirse de, hastalığın en belirgin görülme yerleri yüz, ellerin dorsal kısımları, meme uçları, aksilla, göbek, sakrum, inguinal ve anogenital bölgedir. Vitiligo' nun ponktue, inflamatuvar, trikrom, kuadrikrom, pentakrom ve mavi vitiligo gibi çeşitli klinik variantları vardır. İlaveten tutulan alanların yaygınlığına ve lezyonların dağılımına göre de sınıflandırılmıştır (77).

Vitiligonun segmental, akrofasiyal, generalize ve universal olarak 4 klinik tipi vardır. Vitiligonun teşhisi birincil olarak klinik bulgulara dayanmaktadır. Bununla birlikte vitiligo ve diğer otoimmün hastalıklar (aile üyelerinde otoimmün bir hastalık öyküsü hastaların % 32' sinde bulunmaktadır) arasındaki ilişkiden dolayı tiroid sitümüle edici hormon, antinükleer antikor ve tam kan sayımını içeren laboratuvar testlerine bakmakta fayda vardır. Özellikle hastanın veya ailesinin öyküsünde varsa serum antitrogllobulin ve antitiroid peroksidaz antikorları için testlerin yapılması göz önünde bulundurulmalıdır (78).



Şekil 5. Vitiligo depigmente maküller (75)

2.2.5.TANI

Vitiligo tanısı klinik değerlendirme ve histopatolojik tetkikler ile desteklenerek konulur. Başlangıçta hipopigmente makül şeklinde olan lezyonlar, daha sonraları depigmente makül şeklini alır. Derinin turgor ve tonusu korunmuştur. Kıl olan bölgelerdeki lezyonlarda, kıllarda da genellikle beyazlanma görülür, vitiligo' da doğru tanı koyabilmek için, normal deri, hipopigmentasyon ve tam pigment kaybı

olan bölgeler arasındaki farkın ayrımı yapılabilmelidir. Vitiligo'nun subjektif bulgusu yoktur, bu özelliklerinden dolayı aşağıda anlatılacak hipopigmentasyon ve depigmentasyon yapan birçok hastalık ile karıştırılabilir. Ayırıcı tanıda hipopigmentasyon ve depigmentasyonla giden hastalıklar göz önünde bulundurulmalı, klinik bulgular ilişkili bir hastalık akla getiriyorsa, uygun testler istenmelidir (79).

2.2.6. TEDAVİ

Vitiligo kişilerde kozmetik bozukluklara ve emosyonel strese yol açması nedeni ile sosyal bir sorun olduğundan günümüze kadar değişik yöntemlerle tedavi edilmeye çalışılmıştır. Vitiligoda tam olarak ideal, etyolojiye odaklı, etkili bir ilaç şu ana kadar mevcut değildir (71). Tedavi edilecek olgularda yaş ve vitiligonun tipi tedavi seçimini etkileyecek ilk iki etkidir. Vitiligo tedavisinde ulaşılabilir başarı, hastalığın yaygınlığına, deri rengine, yaşına, seçilecek tedaviye ve tedavi sürelerine bağlı olarak değişebilmektedir (69).

Vitiligolu hastalar için pek çok farklı tedavi yaklaşımı vardır. Tedavilerin çoğu deride pigmenti yenilemeye yöneliktir. Tüm tedavi yaklaşımlarının avantajları ve dezavantajları vardır ve her hasta için ayrı olmalıdır (71).

Vitiligoda tedavi yaklaşımı (68)

1. Genel sağlık ve beslenme durumunun düzeltilmesi ve bu konudaki endişelerin giderilmesi
2. Altta yatan şüpheli faktör ya da faktörlerin ortadan kaldırılması; bunlar
 - i) Eğer varsa eşlik eden infeksiyon ve lokal sepsisin ortadan kaldırılması
 - ii) Diabetes mellitus ve hipotiroidi gibi diğer otoimmün bozuklukların kontrolü
3. Spesifik tedavi
 - A) Medikal
 - Topikal/lokalize tutulum
 - Kortikosteroidler
 - Kalsipotriol
 - Takrolimus
 - Fotokemoterapi

- Çeşitli ajanlar
- Sistemik/yaygın ya da hızlıyayılan hastalık
- İmmünomodülatörler-levamizol, vitaminler, eser elementler
- İmmünosupresifler-siklofosfamid, azatioprin, siklosporin

B) Cerrahi

- 1) Greftleme teknikleri-otolog deri greftleri, hücresel greftler (kültüre edilmiş veya edilmemiş)
- 2) Lazerler/excimer lazer ve Helium-Neon lazer
- 3) Mikropigmentasyon
 - i. Plasental ekstre, fenilalanin tedavisi, topikal/sistemik kortikosteroid
 - ii. Stabil repigmentasyon evresi değişik ajanlarla fototerapi, kemoterapi
 - iii. Daha fazla pigmentasyon göstermeyen dirençli ajanlar için cerrahi modaliteler

3. HASTALAR ve METOD

Mayıs 2009- Mart 2010 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı polikliniklerine başvuran ve vitiligo tanısı konulan 61 hasta (32 kadın, 29 erkek) çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak kan donörü 119 (58 kadın, 61 erkek) birey alındı. Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireyler yeterince bilgilendirildikten sonra yazılı ve sözlü olurları alındı. Çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 11.05.2009 tarih ve 2009/074 sayılı kararı ile onaylandı.

3.1. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

Çalışmaya şu özelliklere sahip hastalar alındı:

- Vitiligo tanısı almış
- Çalışma hakkında bilgilendirilen ve olur veren
- Daha önceden Çölyak Hastalığı tanısı almamış
- Çölyak Hastalığı araştırılmamış
- Malignitesi olmayan
- 16–80 yaş arası hastalar

3.2. ÇALIŞMA DIŞI BRAKILMA KRİTERLERİ

Şu hastalar çalışmaya alınmadı:

- 16 yaş altı hastalar
- 80 yaş üstü hastalar
- Daha önceden çölyak hastalığı tanısı almış olan hastalar
- Daha önceden çölyak hastalığı ön tanısıyla araştırma yapılmış hastalar
- Gebeler
- Malignitesi olan hastalar
- Çalışmaya katılmak istemeyen hastalar

3.3. ÖYKÜ ve FİZİK MUAYENE

Olgular halsizlik, ağırlık kaybı, bulantı, kusma, ishal, kabızlık, şişkinlik, karın ağrısı, ailede benzer hastalık öyküsü ve diğer kronik hastalıklar yönünden sorgulandı.

Olguların vücut ağırlığı ve boy ölçümleri yapılarak beden kitle indeksleri (kg/m^2) hesaplandı.

3.4. DOKU TRANSGLUTAMİNAZ ANTİKORLARI

Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerden en az 10 saatlik açlığı takiben venöz kan örnekleri alınarak Enzyme Linked Immunoabsorbant Assay (ELISA) yöntemiyle μ -Quant Biotec Instruments Spektrofotometre ve E1x50 Auto Strip Washer cihazları ile Immco Diagnostic Inc marka Immu Lisa anti hum tTG IgA ve Immu Lisa anti hum tTG IgG antibody-ELISA tests kitleriyle çalışıldı. Her iki antikor için >25 IU/ml değerleri pozitif olarak kabul edildi. Serum tTG IgG antikor pozitif olup tTG IgA negatif olan hastalarda Ig A eksikliğini saptamak için serum IgA düzeyi de ölçüldü.

3.5. ÜST GİS ENDOSKOPİSİ VE DUODENAL BİYOPSİ

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

3.6. İSTATİKSEL YÖNTEMLER

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

4. BULGULAR

4.1. Olguların özellikleri

Hasta ve kontrol grubu demografik verileri Tablo 8’ de verilmiştir.

Hasta grubunda 32 (% 52.5) kadın, 29 (% 47.5) erkek, kontrol grubunda ise 58 (% 48.7) kadın, 61 (% 51.3) erkek bulunmaktaydı (Tablo 8). Cinsiyet bakımından iki grup arasında fark yoktu ($p=0.64$).

Çalışmaya alınan bireylerin yaş ve vücut kitle indeksleri ortalama (ort) ve standart sapma (SD) olarak Tablo 8’ de verilmiştir. Vitiligo grubunda yaş ortalaması 34.63 ± 13.28 yıl, BKİ ortalaması 25.88 ± 4.65 , kontrol grubunda yaş ortalaması 37.20 ± 7.22 yıl, BKİ ortalaması 25.69 ± 4.64 idi. Vitiligo grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve BKİ bakımından fark yoktu (sırası ile $p=0.16$, $p=0.8$).

Tablo 8. Çalışmaya alınan bireylerin yaş ve vücut kitle indeksleri

	Vitiligo Grubu (ort $\pm$ SD)	Kontrol grubu (ort $\pm$ SD)	P
Cins (K/E)	32/29	58/61	0.64
Yaş (yıl)	34.63 ± 13.28	37.20 ± 7.22	0.16
BKİ (kg/m ²)	25.88 ± 4.65	25.69 ± 4.64	0.80

Vitiligo grubunda 2 hastada (%3.2) Tip 1 DM, 4 hastada (% 6.5) Tip 2 DM, 17 hastada (% 27.8) otoimmün tiroidit, 1 hastada hem Tip 2 DM hem de otoimmün tiroidit, 1 hastada (%1,6) poliglandular sendrom (PGS) vardı.

4.2. Doku transglutaminaz antikorları

Vitiligo grubunda 1 kadın hastada (%1.63) hem tTG IgA hem de tTG IgG antikor pozitif olarak bulundu. Kontrol grubunda 1 kadın olguda (%0.84) hem tTG IgA hem de tTG Ig G antikor pozitif olarak saptandı. İki grup arasında hem tTG IgA hem de tTG IgG antikor pozitifliği açısından incelendiğinde anlamlı fark yoktu ($p=0.56$, hem tTG IgA hem de tTG IgG antikor için).

4.3. Histopatolojik bulguların analizi

Vitiligo grubundaki, tTG antikorları pozitif bulunan hastanın duodenal

biyopsisinde H ile uyumlu bulgular saptandı (Marsh IIIb)

Kontrol grubundaki, tTG antikorları pozitif bulunan olgunun da duodenal biyopsisi H ile uyumluydu (Marsh I).

Vitiligo grubu ile kontrol grubu arasında H sıklığı bakımından fark bulunamadı ($p=0.56$).

5. TARTIŞMA

Vitiligo hastalarında ÇH sıklığını araştırdığımız çalışmamızda ÇH sıklığı %1.63 olarak kontrol grubuna benzer bulundu ($p=0.56$).

ÇH' nın büyük oranda atipik seyretmesi nedeni ile son yıllarda dikkatler ÇH'nın ekstraintestinal belirti ve bulguları üzerine çekilmiştir. Bunlar arasında cilt hastalıkları da bulunmaktadır (13). Dermatitis Herpetiformis bunlar içinde en bilinen ve kanıtlanmış olanıdır (14). Alopecia areata, dermatomyozit, kutanöz vaskulit gibi hastalıklarda da ÇH' nın serolojik belirteçlerinin varlığı ve/veya glutensiz diyet ile iyileşme görüldüğü birkaç olguda bildirilmiştir. Vitiligo, Ig A dermatoz, lupus eritematosus, liken skleroz ile ÇH ilişkisini sporadik vakalar da vardır (15, 80). Otoimmün hastalıklar ile ÇH arasındaki ilişkiyi de gösteren çalışmalar vardır. ÇH'n da artmış malignensi ve mortalite nedeniyle erken teşhisi önemlidir (81).

Vitiligo edinsel bir depigmentasyon hastalığıdır. Pigment hücresi harabiyetinin nedeni tam bilinmemekle birlikte tiroidit, addison hastalığı, pernisiyoz anemi, diyabetes mellitus gibi hastalıklarla birlikte görülmesi nedeniyle patogenezinde otoimmünitenin rol oynadığı düşünülmektedir (16). Vitiligo ve gluten intoleransı arasındaki ilişki tartışmalı durumunu korumaktadır (15).

ÇH olan bazı olgularda vitiligo hastalığı bulunmasına rağmen, vitiligo lu hastalarda ÇH serolojik belirteçleri araştırılarak yapılan bir çalışmada iki immunolojik hastalık arasında korelasyon gösterilmemiştir (18). Bu nedenle ÇH bulunan olguların raslantısal olabileceği vurgulanmıştır (13).

Petaros ve ark. ÇH olan 125 İtalyan çocukta otoimmün hastalıklar araştırmışlar, 4 olguda dermatitis herpetiformis, 2 olguda otoimmün hepatit, 1 olguda psoriasis, 1 olguda vitiligo, 1 olguda liken skleroz bulmuşlar. Aynı hasta grubunun 1352 bireyden oluşan akrabalarında ise 2 bireyde vitiligo bulmuşlar. ÇH olan grup ile kontrol grubu otoimmün hastalık açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farkın anlamlı olduğu gösterilmiştir (17).

Otoimmünite ve ÇH' nın araştırıldığı başka bir çalışmada 57 çölyak hastasından üçünde tirotoksikoz, ikisinde Tip 1 DM, üçünde fibrozan alveolit, birinde vitiligo, birinde romatoid artrit ve birinde kriptojenik siroz bulunmuştur (82).

Türkiye' de yapılan bir çalışmada yaşları 2-19 arasında değişen 55 ÇH olan çocuk hastadan 5' inde (%9,1) vitiligo gözlenmiştir (83). Vitiligo ile otoimmün

hastalıklar arasındaki ilişkiden dolayı otommünite teorisi ve genetik bağlantının düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızla benzer bir şekilde ülkemizde yapılan başka bir çalışmada 80 kişiden oluşan vitiligo grubu ile 88 kontrol grubu ÇH sıklığı açısından kıyaslanmıştır. Hem çalışma hem de kontrol grubunda birer olguda IgA-tTG ve IgA EMA değerleri yüksek düzeylerde bulunmuştur. İki grup arasında IgA-tTG ve IgA EMA değerleri açısından istatistiksel fark saptanmamıştır. Serolojileri anormal bu iki olgu endoskopik olarak değerlendirildiğinde intestinal biyopsi sonrası ÇH vitiligo grubundaki hastada teşhis edilirken kontrol grubunda biyopsi sonucu negatif bulunmuştur. Sonuç olarak yapılan çalışmanın vitiligo ile ÇH arasında anlamlı bir ilişki olmadığını gösterdiğini ve farklı populasyonlarda benzer sonuçlar literatürde az sayıda olmasıyla birlikte yaptıkları çalışmanın kontrol grubunu da içerdiğinin göz önüne alınması gerektiği vurgulanmıştır (80).

Vitiligo hastalığı olan 61 hastada ÇH sıklığını araştırdığımız çalışmamızda 1 hastada (%1.63) ÇH bulduk. Her ne kadar olgu sayımız az olsa da vitiligolu hastalarımızda ÇH sıklığı literatür ile uyum göstermekteydi.

6. SONUÇ

Vitiligo hastalarında ÇH sıklığı kontrol grubuna benzer olarak bulundu. Her ne kadar olgu sayımız az olsa da vitiligo hastalarında rastlantısal olarak daha sık ÇH olabileceği akılda tutularak, erken tanının önemli olması nedeniyle bu olgularda ÇH'nin araştırılması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Farrel RJ, Kelly CP. Celiac sprue and refractory sprue. *In* Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Vol II, 8th ed. M Feldman, LS Friedman, Brandt LJ (eds). Philadelphia. Saunders Elsevier, 2006, pp 2277-2306.
2. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636-651.
3. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Celiac Sprue. *Gastroenterology* 2001; 120: 1522-1525.
4. Mandal A, Mehdi I, Munshi S, Lo T. Value of routine duodenal biopsy in diagnosing coeliac disease in patients with iron deficiency anaemia. *Postgrad Med J* 2004; 80: 475-477.
5. Howard MR, Turnbull AJ, Morley P, Hollier P, Webb R and Clarke A. A prospective study of the prevalence of undiagnosed coeliac disease in laboratory defined iron and folate deficiency. *J. Clin. Pathol.* 2002; 55; 754-757.
6. Tatar G, Elsurur R, Şimşek H. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for Celiac Disease screening in the Turkish population. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1479-1484.
7. Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, Ricci S, Bordicchia F, Pierdomenico R, Giorgi PL. High prevalence of undiagnosed coeliac disease in 5280 Italian students screened by antigliadin antibodies. *Acta Paediatr* 1995; 84: 672-676.
8. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmada P, Haapalahti M, Karttunen T, Ilonen J. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Eng J Med* 2003; 348: 2517-2524.
9. Corazza GR, Gasbarrini G. Coeliac disease in adults. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9: 329-50.
10. Ransford RA, Hayes M, Palmer M, Hall MJ. A controlled, prospective screening study of coeliac disease presenting as iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 228-233.
11. Richard J, Farrell M and Kelly PC. Diagnosis of Celiac Sprue. *Am. J.*

- Gastroenterol 2001; 96: 3237-46.
12. Volta U, Ravaglia G, Granito A, Forti P, Maioli F, Petrolini N, Zoli M, Bianchi FB. Coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis. *Digestion* 2001; 64 : 61-65.
 13. Abenavoli L, Proietti I, Leggio L, Ferrulli A, Vonghia L, Capizzi R, Rotoli M, Amerio PL, Gasbarrini G, Addolorato G. Cutaneous manifestations in celiac disease, *World J Gastroenterol* 2006; 12: 843-852.
 14. Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: a guide for dermatologist, *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 13-20.
 15. Humbert P, Pelletier F, Dreno B, Puzenat E, Aubin F. Gluten intolerance and skin diseases. *Eur J Dermatol* 2006; 16: 4-11.
 16. Aydın A. Malabsorpsiyon. İç Hastalıkları Cilt 1, 2. Baskı, İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (ed). Ankara, Güneş Kitabevi, 2003, 1574-1575.
 17. Petaros P, Martellosi S, Tomassini A, Torre G, Carodonna M and Ventura A. Prevalence of Autoimmune Disorders in Relatives of Patients with Celiac Disease. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1427–1431.
 18. Volta U, Bardazzi F, Zauli D, De Franceschi L, Tosti A, Molinaro N, Ghetti S, Tetta C, Grassi A, Bianchi FB. Serological screening for celiac disease in vitiligo and alopecia areata. *Br J Dermatol*, 1997; 136: 801-802.
 19. Küçükazman M, Ata N, Dal K, Nazlıgül Y. Çölyak Hastalığı. *Dirim Tıp Gazetesi* 2008; 83: 85-92
 20. Farrell RJ, Kelly CP. Diagnosis of celiac sprue. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3237–46.
 21. Parnell ND, Ciclitira PJ. Review Article: coeliac disease and its management. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1-13.
 22. Pavaley WF. From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease. 1988; 297: 24-31.
 23. Dickson BC, Streutker CJ, Chetty R. Coeliac disease: an update for pathologists. *J Clin Pathol* 2006; 59: 1008–1016.
 24. Uz E, Türkay C. Çölyak Hastalığı. *Güncel Gastroenteroloji* 2006; 10: 214-224.

25. West J, Logan RF, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, Reader R, Holmes GK, Khaw KT. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut* 2003; 52: 960-965.
26. Volta U, Bellentani S, Bianchi FB, Brandi G, De Franceschi L, Miglioli L, Granito A, Balli F, Tiribelli C. High prevalence of celiac disease in Italian general population. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1500-5.
27. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S, Castelletto R, Echeverría R, Sugai E, Vazquez H, Mauriño E, Bai JC. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2700-2774.
28. Weile I, Grodzinsky E, Skogh T, Jordal R, Cavell B, Krasilnikoff PA. High prevalence rates of adult silent coeliac disease, as seen in Sweden, must be expected in Denmark. *APMIS* 2001; 109: 745-750
29. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JCM, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *The Am J Gastroenterol* 2004; 95: 689-692.
30. Hovell CJ, Collett JA, Vautier G, Cheng AJ, Sutanto E, Mallon DF, Olynyk JK, Cullen DJ. High prevalence of coeliac disease in a population-based study from Western Australia: a case for screening. *Med J Aust* 2001; 175: 247-50.
31. Cummins AG, Thomson CR. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1347-1351.
32. Özdil S. İnce barsak hastalıkları. *Gastroenterohepatoloji*, Ökten A (Ed), İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2001, 163-167.
33. Gotkin A, Jewell D. The pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 206-210.
34. Heel DA, West J. Recent advances in celiac disease. *Gut* 2006; 55: 1037-1046.
35. Janatuinen EK, Pikkarainen PH, Kemppainen TA et al. A comparison of diets with and without oats in celiac disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 1033-1037.

36. Branski D, Fasano A, Troncone R. Latest developments in the pathogenesis and treatment of celiac disease. *J Pediatr* 2006; 149: 295-300.
37. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, Lohi O, Bravi E, Gasparin M, Reunanen A, Mäki M. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1217–25.
38. Akar H, Sökücü S, Süoğlu Ö, Oğuz F, Elkabes B, Saner G. Çölyak hastalığı olan Türk çocuklarında genotip ile klinik bulguların ilişkisi. *UGH*, 2001, Antalya, s.21
39. Shand AG, Ciclitira PJ. Clinical Perspectives in Celiac Disease. *Gastroenterology* 2002; 277–283.
40. Nehra V. New clinical issues in celiac disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27: 453–65.
41. Schuppan D, Dieterich W. AGA technical review: Celiac sprue. Erişim. <http://www.utdol.com/application/topic/print.asp?file=gi-hepgui/30709>.
42. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797–801.
43. Van De Wal Y, Kooy Y, Van Veelen P, Vader W, Koning F, Peña S. Coeliac disease: it takes three to tango! *Gut* 2000; 46: 734–737.
44. Baldas V, Tommasini A, Trevisiol C, Berti I, Fasano A, Sblattero D, Bradbury A, Marzari R, Barillari G, Ventura A, Not T. Development of a novel rapid non-invasive screening test for coeliac disease. *Gut* 2000; 47: 628–631.
45. Ulusoy M, Feyizoğlu H, Turan M, Yılmaz M, Yiğit N, Gürkan Y, Kuyubaşı Z. Gluten sensitif enteropati. *Güncel Gastroenteroloji* 2002; 6; 151-158.
46. Briani C, Samaroo, Alaedini A. Celiac disease: From gluten to autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* 2008; 7: 644-650.
47. Chand N, Mihas AA. Celiac disease current concepts in diagnosis and treatment. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 3-14.
48. Hill ID, Bhatnagar S, Cameron DJS, De Rosa S, Maki M, Russell GJ, Troncone R. Celiac disease: Working Group Report of the first world

- congress of pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 78-88.
49. Collin P, Huhtala H, Virta L, Kekkonen L, Reunala T. Diagnosis of celiac disease in clinical practice. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 152-156.
 50. Sblattero D, Berti I, Trevisiol C, Marzari R, Tommasini A, Bradbury A, Fasano A, Ventura A, Not T. Human recombinant tissue transglutaminase elisa: an innovative diagnostic assay for celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1253–1257.
 51. Carroccio A, Giannitrapani L, Soresi M, Not T, Iacono G, Di Rosa C. Guinea pig transglutaminase immunolinked assay does not predict coeliac disease in patients with chronic liver disease. *Gut* 2001; 49: 506–511.
 52. Bardella MT, Trovato C, Cesana BM, Pagliari C, Gebbia C, Peracchi M. Serologic markers for celiac disease: is it time to change? *Dig Liver Dis* 2001; 33: 426-431.
 53. Biagi F, Pezzimenti D, Campanella J, Vadacca GB, Corazza GR. Endomysial and tissue transglutaminase antibodies in celiac sera: a comparison not influenced by previous serological testing. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 955-958.
 54. Salmaso C, Ocmant A, Pesce G, Altrinetti V, Montagna P, Descalzi D, Martino S, Bagnasco M, Mascart F. Comparison of ELISA for tissue transglutaminase autoantibodies with antiendomysium antibodies in pediatric and adult patients with celiac disease. *Allergy* 2001; 56: 544-547.
 55. Ravelli AM, Tobanelli P, Minelli L, Villanacci V, Cestari R. Endoscopic features of celiac disease in children. *Gastrointest Endosc* 2001; 46: 2510-2514.
 56. Green PH, Murray JA. Routine duodenal biopsies to exclude celiac disease? *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 92–95.
 57. Leffler DA, Kelly PC. Update on the evaluation and diagnosis of celiac disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 191-196.
 58. Pearce CB, Duncan HD, Sinclair D, Poller, DN. Small bowel biopsies in patients with iron deficiency anaemia. *Gut* 2001; 49: 595–600.

59. Tursi A. The genetic puzzle of celiac disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1216-1217.
60. Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, Green PH. Seronegative celiac disease: increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. *Dig Dis Sci.* 2004; 49: 546-550.
61. Ravelli A, Bolognini S, Gamborotti M, Vilanacci V. Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 177-185.
62. Thijs WJ, Baarlen J, Kleibeuker JH, Kolkman JJ. duodenal versus jejunal biopsies in suspected celiac disease. *Endoscopy* 2004; 36: 993-996.
63. Horoldt BS, McAlindon ME, Stephenson TJ. Making the diagnosis of coeliac disease: is there a role push enteroscopy? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1143-1146.
64. Selimoğlu MA, Karabiber H. Celiac disease prevention and treatment. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 4-8.
65. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 1977-1980.
66. Nelsen DA. Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): more common than you think. *Am Fam Physician* 2002; 66: 2259-2265.
67. Rodrigo L. Celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6585-6593.
68. Denli Y, Acar MA, Maraklı SS, Aydın Y. Vitiligo. *Dermatoloji. Cilt 2, 3.baskı.* Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL(Ed). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008, 1465-1485.
69. Kovacs SO. Vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 1998; 38: 647-666.
70. Hann SK. Vitiligo. Blackwell Science, 2000.
71. Halder RM, Taliaferro SJ. Vitiligo. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 7.edition. Wolff K, Goldsmith L, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell D J(Ed). McGrawhill company, 2008, 626-621.
72. Alpay K. Vitiligonun tarihçesi ve epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2009; 2: 1-7.

73. Arıcan Ö, Koç K, Kutluk R, Ersoy L. Vitiligolu hastalarda serum vitamin B12 ve folik asit düzeyleri, T Klin Dermatoloji 2003; 13: 4-10.
74. Borlu M. Vitiligo etyopatogenezi. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2009; 2: 8-13.
75. Shaffrali F, Gawkrödger D. Management of vitiligo. Clin Exp Dermatol 2000; 25: 575-579.
76. Kemp EH, Waterman EA, Weetman AP. Immunological pathomechanisms in vitiligo. Expert Rev Mol Med 2001; 3: 1-22.
77. Özdemir Ş. Vitiligonun kliniği. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2009; 2: 14-7.
78. Halder RM, Chappell L. Vitiligo update. Semin Cutan Med Surg 2009; 28: 86-92.
79. Aktaş E, Ertaş R. Vitiligonun tanı ve ayırıcı tanısı, Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2009; 2: 23-6.
80. Demirtunç R, Göktay F, Abanönü GB. Investigation of the association of celiac disease and vitiligo by means of serological and endoscopic examination. Eur J Inter Med 2009; 20: 43.
81. Aydemir S, Tekin NS, Aktunç E, Numanoğlu G. Celiac disease in patients having recurrent aphthous stomatitis. Turk J Gastroenterol 2004; 15: 192-195.
82. Lancaster-Smith MJ, Swarbrick ET, Perrin J, Wright JT. Coeliac disease and autoimmunity. Postgrad Med J 1974; 50: 45-48.
83. Seyhan M, Erdem T, Ertekin V, Selimoğlu MA. The mucocutaneous manifestations associated with celiac disease in childhood and adolescence, Pediatric Dermatology 2007; 24: 28-33.