

# Gluten (Çölyak) Hastalığı

Prof. Dr. Ömer ŞENTÜRK

## Tanım

Çölyak veya gluten hastalığı, genetik olarak yatkın bireylerde ince barsakların proksimal kısımlarında mukozal anormallikle kendini gösteren ve glutensiz diyetle bu anormalliğin düzeldiği, glutenin tekrar verilmesiyle de mukozal anormalliğin yeniden ortaya çıktığı bir hastalıktır.

İlk olarak 1887 yılında Samuel Gee tarafından tanımlanmış ve tedavisinin de diyetin düzenlenmesi ile ancak mümkün olabileceği belirtilmiştir. Daha sonraki dönemlerde tıptaki ilerlemelere paralel olarak hastalık oluşturan unsurlar ve hastalığın genetik yapısı daha net olarak ortaya konmuştur.

**Dermatitis herpetiformis (DH)** kaşıntılı deri erüpsiyonları ile birlikte eklem tutulumu (diz, el bileği, kalça ve sırt gibi) da yapan, derinin dermoepidermal bileşkesinde IgA birikimi ile karakterize bir hastalık olup hastalarda değişik derecelerde ince barsak enteropatisi mevcuttur ve glutensiz diyetle cevap verir.

## Epidemiyoloji

Çölyak hastalığı en sık olarak Avrupa ülkelerinde ve buradan diğer ülkelere göç edenlerde görülür. Avrupa ülkelerinde ortalama sıklığı 1:1500'dir. Son zamanlarda İngiltere'den yapılan bir çalışmada serolojik tarama ve bunu takiben yapılan tanısal ince barsak biyopsisi ile hastalığın sıklığı 1:300 olarak bulunmuştur. İrlanda'dan bildirilen 1:150'lik görülme sıklığı ise hastalığın en azından bazı ülkeler için ciddi sağlık sorunu olduğunu ortaya koymaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde 2000 kan dönörü üzerinde yapılan serolojik taramada görülme sıklığı 1:250 olarak bulunmuştur.

## Cinsiyet

Hastalıkla ilgili yapılan çalışmalarda çalışmanın yapıldığı yere göre erkek/kadın oranı da farklılıklar göstermektedir. Erkek/kadın oranı eşit gibi görülüyorsa da, genel olarak kabul edilen kadınlarda 2 kat daha sık olduğu yönündedir.

## Mortalite

Glutensiz diyet yapılmadan önce çölyak hastalarının prognozu iyi olmayıp, %10-30 arasında değişen mortalite (ölüm oranı) oranları bildirilmekteydi. Glutensiz diyetle bu oran %0,4'lere kadar düşmüştür.

## Patoloji

Çölyak hastalarında mukozal hasar ince barsakların proksimalinden başlayarak tedrici olarak distale (ileuma) doğru uzanım gösterir. Proksimal ince barsaklardaki hasarın derecesi hastalığın şiddetine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Hafif olgularda hasar oldukça minimal ve hatta bazen saptanamayan düzeylerde olabilir. Bazı olgularda mide ve rektum mukozasında da anormallikler saptanabilir.

Üst (proksimal) ince barsak mukozasının incelenmesi için endoskopik biyopsiler, alt (distal) ince barsaklar için enteroskopi ile alınan biyopsi örnekleri tanı için en uygun yaklaşımı

oluşturur. Bazen hastalık yama tarzında tutulum gösterebileceğinden biyopsi örnekleri aynı yerden değil ama farklı-farklı yerlerden alınmalıdır.

Tedavi görmemiş çölyak hastalarında ince barsak mukozasının karakteristik histolojik görünümü; düz (flat) bir mukoza, normal villüs yapısında bozulma ve küçülme, villüs/kript oranında değişme şeklinde özetlenebilir. Kript hiperplazisi ve lamina proprianın plazma hücreleri ile lenfositler tarafından infiltrasyonu sonucu mukozanın kalınlığı artmıştır. Yüzeydeki enterositlerin uzunluğu azalmıştır. İntraepitelyal lenfosit (İEL) sayısı artmıştır.

### **Mukozal lezyonların tipi**

Beş tip mukozal lezyon tanımlanmıştır.

#### **Tip 0 preinfiltratif lezyon**

Dermatitis herpetiformisli hastaların %5'inde ince barsak mukoza örnekleri normal bulunmasına karşın antigliadin antikoru sekrete ederler.

#### **Tip 1 infiltratif lezyon**

Mukozal yapı normaldir, fakat intraepitelyal lenfosit sayısı artmıştır. Bu lezyon dermatitis herpetiformisli hastaların %40'ında ve çölyak hastalarının birinci dereceden yakınlarının %10'unda bulunur. Bu lezyonu olanlarda malabsorpsiyona ait herhangi bir semptom ya da belirti yoktur. Bu bireylerde intestinal permeabiliteye ait testler de normaldir.

#### **Tip 2 hiperplastik lezyon**

Bu tipte intraepitelyal lenfosit sayısında artışa ilave olarak kriptlerin derinliği de artmıştır (villüslerin boyunda herhangi bir azalma olmaksızın). Dermatitis herpetiformisli hastaların %20'sinde ve çölyak hastalarında bu değişiklikler görülür.

#### **Tip 3 destrüktif lezyon**

Bu klasik çölyak lezyonu oluşturur. Belirgin mukozal değişikliklere rağmen olguların çoğu asemptomatiktir ve subklinik olarak sınıflandırılır. Lezyon çölyak hastalığı için karakteristik olup, tanısal değildir. Şiddetli giardiazis, infantil gıda hassasiyeti (sensitivitesi), graft versus host hastalığı, allograft rejeksiyon, ince barsağın kronik iskemik hastalığı, tropikal sprue, Ig eksiklikleri ve diğer immun yetersizliklerde de görülebilir.

#### **Tip 4 hipoplastik lezyon**

Bu lezyon son dönem lezyon olup, glutensiz diyetle rağmen bir grup hastada görülür ve bu hastalarda malign komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Mukoza ve submukozada kollajen birikimi vardır (collagenous sprue) ve genellikle steroid, immunosupresif ajanlar ve kemoterapiye cevap yoktur.

## **Çölyak hastalığının sınıflaması**

### ***Tanısı konulmamış çölyak hastalığı***

Bu hastalarda klasik mukozal lezyonlarla birlikte semptom da vardır, fakat henüz tanıları konulmamıştır.

### ***Sessiz çölyak hastalığı***

Bu grup bireylerin ince barsak biyopsilerinde karakteristik morfolojik değişiklikler olmasına karşın semptom ve belirtiye sahip değildirler. Eğer sadece proksimal ince barsaklar etkilenmişse diğer ince barsaklar tarafından fizyolojik kompensasyon nedeniyle klinik belirti görülmez. Bununla beraber aşırı gluten yüklenmesi olduğunda klinik belirtiler ortaya çıkar.

### ***Latent çölyak hastalığı***

Bu bireylerde hastalığa ait genetik yatkınlık söz konusudur, fakat hastalığa ait klinik veya histolojik belirti mevcut değildir. Gluten yüklenmesi veya diğer çevresel faktörler sonucu hastalık aşikar hale gelebilir.

### ***Normal bireyler***

Bu bireylerde ne klinik ve ne de histolojik değişiklik olmadığı gibi genetik olarak da yatkınlık söz konusu değildir. Bununla beraber glutene karşı IgE'ye dayalı alerji mevcuttur.

## **Genetik**

Çölyak hastalığı HLA ile ilişkili bir durumdur. Primer olarak birlikte olduğu major histocompatibilite kompleksi HLA DQA1\*0501 ve DQB1\*0201 allelleridir. HLA-DQ2 alleli Kuzey Avrupa ülkelerindeki çölyak hastalarının %98'inde bulunur. Güney Avrupa'da ayrıca küçük bir hasta grubunda HLA-DQ8 pozitifliği mevcuttur.

HLA ile bu kadar güçlü bir ilişkiye rağmen aynı HLA'yı taşıyan kardeşlerde çölyak hastalığı için konkordans %30-50 iken, monozigot ikizlerde konkordans %100'e ulaşır. Risk birinci dereceden yakınlarında %10-20 arasında değişir. Diğer yandan Kuzey Avrupa'da normal popülasyonun %25'i DQ2 taşımaktadır. Dolayısıyla da hastalığın gelişiminde HLA dışı diğer genetik etkiler de söz konusudur.

Bununla beraber genetik olarak çölyak hastalığına yatkınlık belirli HLA gruplarının tayini ile saptanabilir.

## **Patogenez**

Bilinen antijenin (gluten) ve uygun HLA doku grubunun varlığında hastalık ortaya çıkmaktadır. Gluten sensitive T hücreler glutenden oluşan peptide epitoplara tanıyarak aktive olurlar, daha sonra Th1/Th0 tipte inflamatuvar cevap geliştirirler ve bunun sonucunda da mukozal hasar meydana gelir. Burada glutenin içerisindeki asıl epitop/epitopların ne olduğu bilinmemektedir.

## Klinik özellikler

### Yenidoğan ve çocukluk dönemi

Klasik olarak yenidoğanda çölyak hastalığının prezantasyonu süttten kesilme ve diyetle tahılın ilavesi ile ortaya çıkar. Dolayısıyla yeni doğan dönemde anne sütü ile beslenenlerde semptomlar daha geç olarak ortaya çıkar. Gelişme geriliği, apati, solukluk, iştahsızlık ve kas güçsüzlüğü vardır. Karında distansiyon ve yumuşak dışkılama görülür. Bazen buna bulantı-kusma eşlik edebilir. Nadiren çok şiddetli karın ağrısı ortaya çıkabilir.

Yaşın ilerlemesiyle çocuklarda çok değişik semptomlar meydana gelebilir. Bu dönemde hastalık anemi ve gelişme geriliği ile kendini gösterebilir. Bazen rikets görülebilir. Tanı konulup glutensiz diyetle başlandıktan sonra kilo alımı başlar, gelişme geriliği düzelir.

### Erişkin dönem

Genç ve erişkin dönemde karşılaşılan bulgular Tablo 1.de görülmektedir.

Tablo 1. Klinik ve Laboratuvar özellikleri

|                          |                           |               |
|--------------------------|---------------------------|---------------|
| İştahsızlık              | Kemik ağrısı              | Depresyon     |
| Diyare                   | Çomak parmak              | Hiposplenizm  |
| İnfertilite              | Yorgunluk                 | Bulantı/kusma |
| Tekrarlayan karın ağrısı | Tekrarlayan ağızda aftlar | Kısa boyluluk |
| Kilo kaybı               | Patolojik kırıklar        | Ekimoz        |

Laboratuvar bulgusu olarak da hipoalbuminemi, demir, folik asit ve B-12 eksiklikleri, protrombin zamanında uzama, gliadin, retikülin, endomysium ve doku transglutaminazına karşı antikorların bulunması.

Diyare esas semptomu oluştururken, yorgunluk, kilo kaybı ve anemiye ait semptomlar buna eşlik edebilir. Bir grup hastada psikiyatrik semptomlar ortaya çıkabilir. Ayrıca osteomalazi ile ilgili problemler (spontan kırıklar, miyopati), deri komplikasyonları, kanama diatezi veya infertilite görülebilir.

Birçok hastada şiddetli semptom olmaksızın var olan hafif semptomlar yıllarca bir hastalığa ait olarak değil de normal bir durummuş gibi kabul edilir. Olguların sadece %5'inde karın ağrısı vardır. Bu nedenle karın ağrısı yakınmasında öncelikle diğer hastalıklar (örn.volvulus, intusepsiyon, mezenterik adenit, kolelitiazis, peptik ülser ve pankreatit) dışlanmalıdır. Çölyak hastalığı bilinen hastada ortaya çıkan karın ağrısında da komplikasyon gelişimi düşünülmelidir. Ağızda ülserler oldukça nadir görülür.

Bazen bir operasyon veya enfeksiyon diyare ataklarını tetikleyebilir. Aynı şekilde gebelik de anemiyi (makrositik veya demir eksikliği) şiddetlendirebilir veya diyareyi başlatabilir. Gebelik sonrası bu belirtiler ortadan kalkar ve bu nedenle de tanı atlanabilir, gözden kaçabilir.

Çölyak hastalıklı çoğu hastada başvuru belirtisi spesifik olmadığından görülebilecek hafif anormalliklerde dahi (örneğin sürekli hafif derecede karaciğer fonksiyon testlerinde –transaminazlarda- veya kan sayımında anormallikler gibi) hastalık düşünülmeli ve ona ait incelemeler başlatılmalıdır. Açıklanamayan makrositik bir anemide çölyak hastalığı araştırılmalıdır.

Çölyak hastalığı olanların birinci dereceden yakınlarında hastalık %10 sıklıkta görülür. Hastalığa ait bazı semptomlar –özellikle yorgunluk gibi- psikiyatrik bir bozukluğa bağlanabilir. Diyare atakları esnasında özellikle de çocuklarda bulantı-kusma görülebilir. İştahsızlık görülebileceği gibi iştahta artma da bulunabilir. Karında şişkinlik ve gaz sıktır.

Kalsiyum ve magnezyum düşüklüğü ile birlikte kramp ve kasılmalar görülebilir. Barsak bozukluğu en sık görülen problemdir ve sıklıkla yumuşak dışkılama şeklindedir. Günlük dışkılama sayısı sıklıkla 3-4 kez olup nadiren 8'e kadar çıkabilir. Bununla birlikte dışkının ve de dışkılamamanın normal olması hastalığı ekarte ettirmez. Normal görülmesine rağmen dışkıda yağ bulunabilir (steatore). Gece dışkılaması olan hastaların yaklaşık %10'unda dışkı kaçırmaları (inkontinans) görülebilir. İlginç olarak %10 hastada kabızlık bildirilmiştir. Bir diğer önemli nokta da İrritable barsak hastalığı nedeniyle takip edilen hastaların yaklaşık %10 varan bir kısmında daha sonra çölyak hastalığının saptanmış olmasıdır.

Deride, subkütan dokuda kanamalar olabilir. Burun kanaması görülebilir. Söz konusu durumlar vitamin K eksikliğini yansıtır.

Erişkinlerde depresyon ve paranoya görülebilir (glutensiz diyetle düzelir).

### **Dermatitis herpetiformis (DH)**

Bu deri hastalığı çölyak hastalığı ile birlikte olabilir. Kaşıntılı papüller ve veziküller erüpsiyonla karakterizedir. Burada görülen kızarıklık genellikle simetrik olup vücudun muhtelif yerlerinde görülebilir (el bileği, diz, kalça, sakrum, yüz, sırt ve ağız içinde). Temel semptom kaşıntı ve yanma olup ağrıya yol açacak kadar şiddetli olabilir.

Birlikte olan diğer semptomlar çölyak hastalığında görülenlere benzer. Bunlar; yorgunluk, diyare, karın ağrısı ve karın şişkinliği şeklinde sayılabilir. Burada saptanan malabsorpsiyon çölyakta görülen göre daha hafif derecededir. Hastaların neredeyse %100'ünde jejunal mukoza anormal bulunmasına karşın sadece %10'unda malabsorpsiyonla ilişkili semptom vardır. Erkeklerde bir miktar daha fazla görülür.

Tanı, etkilenmemiş deri bölgesinde granüler IgA'nın gösterilmesi ile konur. Bu granüler depolanma (birikim) dermoepidermal bileşkede olur, bu haliyle de lineer IgA birikiminden ayrılır.

Daha önce de ifade edildiği gibi dermatitis herpetiformisli hastaların tamamına yakında (%100) anormal ince barsak mukozası söz konusudur (ince barsak biyopsisinde). Lezyonlar yama tarzında olabilir.

DH'in tedavisinde günlük 50-100mg dapson kullanılır. Bu tedavi ince barsak enteropatisini etkilemez. Hastalara aynı zamanda glutensiz diyet önerilir. Bu tedavi ile 6-12 ay içerisinde hastalar ciddi düzelme gösterirler.

### **Fizik muayene bulguları**

Çölyak hastalığına sahip çocuklar sıklıkla akranlarına göre daha az gelişmiş ve kısa boyludur. Gerek çocuklarda ve gerekse de erişkinlerde olsun kilo kaybı mevcuttur. Bebeklerin diş gelişimi geri kalmıştır. Tırnak değişiklikleri ortaya çıkabilir (çomaklaşma gibi). Hipoproteinemiye bağlı ödem ve asit gelişebilir. Karın şişkinliği bulunabilir. Anemiye ateşin eşlik ettiği hastalarda lenfoma gelişimi düşünülmelidir.

Kız çocuklarında adet görme gecikmiştir. Kadınlarda amenore görülebilir. Menapoza girme ise daha erken yaşlarda olur (ortalama 45 yaş). Ayrıca infertilite ve spontan düşük oranları çölyaklı hastalarda daha fazla olarak bildirilmiştir.

Erkeklerde de puberte ve sekonder seks karakterlerinde gecikme, sperm sayısında ve morfolojisinde bozulma olabilir. Bunlar glutensiz diyetle düzelirler.

### **Hematolojik ve biyokimyasal anormallikler**

Karakteristik kan tablosu hafif dereceden dimorfik anemidir (demir eksikliği anemisi+makrositik megaloblastik anemi-özellikle de folik asit eksikliği şeklinde-). Şiddetli anemi nadirdir. Serum demir ve folik asit düzeyleri sıklıkla düşüktür. Periferik yayma incelemesinde target hücreler, Howell–Jolly cisimleri, siderositler, düzensiz ve çentikli hücreler, Heinz cisimleri, mikrosferositler, akantositler, bazen eritroblastlar görülebilir. Hastaların %14'ünde B-12 eksikliği ortaya çıkabilir.

### **Tanı**

#### ***İnce barsak biyopsisi***

Klinik yakınmalar temelinde şüphelenilen hastalık için geliştirilmiş çeşitli tarama testleri mevcuttur. Bununla beraber tanı için ince barsak biyopsisi gereklidir. Biyopsi çölyak hastalığı düşünülen hastalar (veya birinci dereceden yakınlarında hastalık olanlar) dışında dermatitis herpetiformisli hastalar, diyare, gelişme geriliği, anemi ve kısa boya sahip çocuklara da yapılmalıdır.

Biyopsi endoskopik olarak yapılır. Tedavisiz çölyak hastalarında protrombin zamanında (PT) belirgin uzama olması nedeniyle biyopsi öncesi hemoglobin konsantrasyonu, trombosit sayısı ve PT ölçümü yapılmalıdır. Biyopsi için anemi kontrendikasyon oluşturmaz.

Biyopsi duodenumun ikinci kısmından ve en az 3 farklı yerden alınmalıdır. Endoskopist makroskopik bulguları da mutlaka belirtmelidir.

#### ***Serolojik belirteçler***

Tedavisiz çölyak hastalarında serolojik olarak gliadin, endomysium ve doku transglutaminazına karşı antikorlar saptanabilir. Öte yandan glutensiz diyetle bunların negatifleşeceği bilinmelidir. Çölyak hastalarının yaklaşık %2-3'ünde IgA eksikliğine bağlı olarak IgA temelli serolojik testler negatif bulunur. Dolayısıyla da tarama programlarında serolojik testlerin yanı sıra IgA da istenmeli ve düşük bulunan olgularda IgG temelli testleri yeniden istemelidir.

#### ***Antiretikülin antikorlar***

Antiretikülin antikorlar spesifik olup sensitiviteyi düşüktür. Dolayısıyla da antiendomysial ve tTG antikorlarının kullanıma girmesiyle antiretikülin antikorları nadiren kullanılmaktadır.

#### ***Antigliadin antikorlar***

Antigliadin antikorlardan IgA temelli olanların sensitivitesi %100, IgG temelli olanların ise %89 olarak bulunmuştur. Bu testlerin spesifiklikleri ise sırasıyla %96'ya %86'dır. Antigliadin antikorlar çölyak dışında inek sütüne entoleransta, IgA nefropatisinde, Crohn

hastalığında, eozinofilik enteritte, tropikal sprue ve normal görünümlü bazı bireylerde de saptanabilir.

### **Antijejenum antikorlar**

Tarama programlarında yaygın olarak kullanılmasa da jejenuma karşı antikorlar tespit edilmiştir.

### **Antiendomysial antikorlar**

Antiendomysial antikorlar (EMA) çölyak tarama programlarında AGA'dan daha üstündür. Bu antikorların çölyak hastalığını saptamada sensitivite ve spesiflikleri sırasıyla %97–100 ile %98–99 olarak bulunmuştur. AGA ve EMA'nın kombine edilmesiyle pozitif ve negatif prediktif değerler %100'e çıkar. Eğer testlerden herhangi biri pozitif ise ince barsak biyopsisi gereği ortaya çıkarken, her iki testin de negatifliğinde hastalar büyük oranda çölyak açısından dışlanırlar.

### **Anti-tTG antikorları**

Anti-tTg antikorlarında IgA temelli olanların sensitivitesi ve spesifitesi %95 civarındadır. Burada unutulmaması gereken bir diğer husus da bazı ticari kitlerde oranların daha düşük saptanabileceği gerçeğidir.

### ***Kemik metabolizması***

Osteomalazi çölyak hastalarında herhangi bir semptomu yol açmasa da tespit edilebilir ve kalsiyum ile D-vitamini tedavisine de cevap verir. Kemik ağrısı, psödofraktürler veya deformiteler oluşabilirse de osteomalazi sıklıkla asemptomatiktir ve alkalin fosfataz düzeyindeki artışla şüphelenilir. Kalsiyum ve fosfat düzeyleri sıklıkla normaldir. Tanıda vitamin D (25(OH)D<sub>3</sub>) ve paratiroid hormon düzeyleri faydalıdır. Sıklıkla yapılmasa da kemik iliği biyopsisi tanıyı konfirme etmek için uygulanabilir.

Çölyak hastalığında kesin mekanizmaları bilinmese de osteopenia ve osteoporoz sık görülür. Kemik mineral dansitesi sıklıkla azalmıştır. Osteoporoz hastalarda hem morbidite ve hem de mortalite riskini artırdığından mutlaka araştırılmalıdır (dual energy x-ray absorptiometry). Çocuklardaki osteoporoz sıklıkla glutensiz diyetle cevap verir. Yetişkinlerde ise diyetle ilave olarak hormon replasman tedavisi de yapılmalıdır (bifosfonatlar ve kalsitonin).

Osteopeni saptanan hastalarda (osteoporoz olmasa dahi) mutlaka ince barsak biyopsisi yapılarak glutensiz diyet önerilmelidir (pozitif bulunan olgularda). Günlük 1500mg kalsiyum verilmelidir. "Dual energy x-ray absorptiometry" ile yıllık takipler yapılmalıdır.

### ***Splenik atrofi***

Çölyak hastalığında sık görülür ve fakat nedeni bilinmez. Kan testinde hiposplenizme ait özelliklerle birlikte Howell–Jolly cisimleri görülür. Hiposplenizmi olan olgulara pnömokok aşısı önerilmektedir.

## **Radyoloji**

Kolonda dilatasyon erken radyolojik bulgulardandır. Baryumlu grafilerde flokulasyon ve segmentasyon izlenir. En yaygın özelliği ise dilatasyondur. Baryumlu grafilerde proksimal ince barsakların çapı erişkinlerde maksimum 30mm, 10 yaş altı çocuklarda 24mm ve 6 ayağa kadar olan bebeklerde 14mm'dir. İleumda fazla dilatasyon görülmez. Eğer ince barsakların görüntülenmesi enteroklizis yöntemi ile yapılmışsa çapı maksimum 50mm olarak kabul edilir.

Bazı hastalarda Crohn'a benzer bulgular saptanabilir (striktür ve ülserasyon). Bazılarında ise bulgular sklerodermaya benzerdir. İlginç olarak tedavisiz hastaların ¼'ünde herhangi bir radyolojik bulguya rastlanmaz. Bununla beraber özellikle de karın ağrısı olan bireylerde mutlaka radyolojik testlerden yararlanılmalıdır (jejunal ülserasyon, striktür, lenfoma veya karsinoma gibi komplikasyon gelişimi!).

## **Tedavi**

### **Glutensiz diyet**

Çölyak hastalığı tanısı konulduğunda ilk olarak yapılması gereken bir an önce glutensiz diyetle başlanmasıdır. Diyetten uzaklaştırılması gereken gıdalar; buğday, arpa ve çavdar. Yulafın diyetten uzaklaştırılması ile ilgili fikir birliği yok, bazıları yasaklamakta, bazıları ise serbest bırakılmaktadır. Glutensiz diyetle hastalığa ait semptomlar (anemi, osteoporoz, depresyon, infertilite...) kontrol altına alınırken komplikasyonların (intestinal lenfoma) gelişimi de engellenmiş olur. Bununla beraber eksik olanlar tamamlanmalıdır (demir, folik asit, kalsiyum ve nadiren de B-12 vit).

Alınacak gıdalar gluten açısından çok iyi araştırılmalıdır. Bazen çok az miktarlar dahi semptomların ortaya çıkmasına yol açabileceğinden alınan tüm besinlerin muhtevasına dikkat edilmelidir. Hekimlerin unutmaması gereken bir husus da bazı ilaçları gluten içerebileceğidir.

Glutensiz diyetten 3-4 ay sonra ince barsaklardaki düzelmelerin izlenmesi açısından biyopsi tekrarı yapılabilir. Glutensiz diyetle rağmen mukozal anormallik devam ediyorsa diğer nedenler (giardiazis, inek sütü alerjisi gibi) düşünülmeli ve araştırılmalıdır. Semptomatik düzelme sağlansa dahi diyet sürdürülmelidir. Biyopsi kontrolleri 6-9 ay aralıklarla yapılabilir.

Semptomlarda ve ince barsak mukoza örneklerinde düzelmeler gliadin, retikulün, endomysium ve tTG'e karşı oluşan antikörlerin düzeyinde azalmaya neden olur. Tanıda şüphe varsa hastaya glutenli diyet verildikten sonra biyopsinin tekrarı yapılır. Bu amaçla 4-6 hafta süreyle günde 10 gram gluten öğünlere bölünmüş olarak verilebilir.

### **Glutensiz diyetle cevapsızlık**

Çölyak hastalarının %70'i glutensiz diyetle 2 hafta içerisinde normale döner. Kalan %30'luk kısım 3 gruba ayrılır:

1. Birinci grup progressif olarak ilerleme gösterir. Bazılarında steroid tedavisi ile ilerleme durdurulabilir. Ancak bir kısmında ölüme kadar giden ilerleme görülür.
2. İkinci grup hastalarda birlikte pankreatik lezyon vardır.
3. Üçüncü grup ya tam manasıyla diyetle uymayan veyahut diyetle uysa da minör abdominal semptomlar ve diyarenin görüldüğü hastalardan oluşur.

## **Steroidler ve çölyak hastalığı**

Çölyak hastalarının semptomları sistemik steroidler ile kontrol altına alınabilir (diyare düzelir, kilo alımı sağlanır, yağ absorpsiyonu düzelir). Bununla beraber tedavinin kesilmesiyle kısa sürede bozulma meydana gelir. Steroidler **çölyak krizi** denilen ve şiddetli diyare, dehidratasyon, kilo kaybı, asidoz, hipokalsemi ve hipoproteinemiden oluşan tabloda kullanılabilir. Ayrıca şüpheli olgularda tekrar gliadin verilerek yapılan test ("gluten challenge test") esnasında nadiren de olsa ortaya çıkabilen **gliadin şokunda** kullanılır.

Çölyak hastalığında uzun süreli steroidlere nadiren ihtiyaç duyulur. Özellikle serum albümini çok düşük olanlarda glutensiz diyetle yardımcı olarak verilebilir. Bu durumda steroidler birlikte olabilen protein kaybettirici enteropatiji de düzeltirler. 6-mercaptopurine veya azathioprine steroid dozunu azaltmak veya da bırakmak için verilebilir. Diğer immunosupresiflerin kullanımı ile (örn.siklosporin A gibi) ilgili tecrübeler henüz yeterli değildir.

Steroidlerin dozu değişkenlik gösterir. Eğer hasta bulantı-kusma, diyare ve cerrahi nedenlerle intravenöz (İV) sıvı tedavisine ihtiyaç duyarsa hidrokortisone İV olarak 6 saatte bir 100mg olarak verilir. Şayet hasta normal yiyebiliyor (oral alabiliyorsa) ve fakat çölyak krizi söz konusu ise günlük 40-60mg prednisolon verilir. Glutensiz diyetle yeterli oranda cevap vermeyen hastalara ise günlük 7.5–20 mg arasında steroid kullanılır. Bunlara da cevapsızlık varsa ya diyetle uyumsuzluk veya da lenfoma, ülseratif jejunit gibi komplikasyonlar akla getirilmelidir.

## **Takip**

Başlangıç değerlendirme, tanı ve akabinde verilen glutensiz diyetten sonra takibin hangi aralıklarla ve nasıl yapılacağı önemli bir noktayı oluşturur. Hastaların büyük bir kısmı glutensiz diyetle cevap verirler. Yıllık olarak hastalar hem klinik (boy, kilo vs) ve hem de laboratuvar olarak (tam kan sayımı, folik asit, kalsiyum, alkalin fosfataz gibi) kontrol edilmelidir. Serolojik olarak antikorların saptanması hastaların gluten alıp almadığı noktasında ipuçları verir (antikorların titresinde artma glutene maruziyeti yansıtır). Takip ömür boyu olmalıdır. Bu şekildeki takip, gelişebilecek herhangi bir problemin erken dönemde tespitine imkan tanır.

Hastaların takibinde gluten dışı diğer otoimmün hastalıkların da gelişebileceği unutulmamalıdır. Bu açıdan diabetes mellitus, hipotiroidizm, pernisiyöz anemi ve hipoadrenalizm özellikle akılda bulundurulmalıdır.

## **Komplikasyonların tedavisi**

Çölyak hastalarının çoğunda tanı konduğunda laktoz ve sukroz intoleransı vardır. Tedavi edilen çölyak hastalarının küçük bir kısmında disakkaridaz eksikliği ile ilgili problemler devam eder. Bu durumlar ya hidrojen nefes testi ile ya ince barsak biyopsisinde enzim ölçümü ile veya da uygun şeker permeabilite çalışmalarlarıyla saptanabilirler. Birlikte olan disakkaridaz eksikliği mutlaka tanınmalıdır glutensiz diyetin kontrolü tam olarak yapılabilirsin.

Hastaların küçük bir kısmında birlikte ince barsak bakteriyel aşırı çoğalma mevcuttur. Bu durum hidrojen nefes testi, safra asit solunum testi veya ince barsak aspiratında anormal derecede bakteri saptanması ile ortaya konabilir. Bakteriyel aşırı çoğalma uzun süre birliktelik gösteriyorsa antibiyotiklerle tedavi edilmelidir (3x200mg/gün metronidazole 10 gün süreyle veya 4x250mg/gün oxytetracycline veya 2x1 cotrimoxazol).

## Ülseratif enterit

Çölyak hastalığının nadir bir komplikasyonudur. İnce barsaklarda birden fazla kronik ülserlerle karakterizedir. Sıklıkla da lenfoma komplikasyonuna ikincil olarak gelişirler.

Hastalarda kronik diyare, karın ağrısı ve kilo kaybı mevcuttur. İnce barsak grafileri sıklıkla anormaldir. Duodenal veya jejunal striktürler görülebilir. Hastalığın değerlendirilmesinde enteroskopi oldukça faydalıdır. Bazen ince barsaklardan tam kat biyopsi örneği için laparotomi gerekebilir.

Striktür veya perforasyon gelişen hastalarda cerrahi gereksinim söz konusudur (etkilenen ince barsak segmentinin rezeke edilmesi). Kısıtlı sayıdaki hastada kortikosteroidler faydalı olabilir. Eğer lenfoma tanısı konulmuşsa uygun kemoterapi verilmelidir.

## Malignite

Çölyaklı hastalarda kontrollere göre gastrointestinal trakta ait karsinomların (özellikle ince barsak adenokarsinomu, özofagus ve farengeal skuamöz karsinoma) görülme sıklığı artmıştır.

Çölyak hastalarında lenfoma sıklığı %6-8 oranındadır. Olguların çoğunda 6.dekatta görülür. Diyare, karın ağrısı ve kilo kaybı en önemli semptomları oluşturur. Ateş, lenfadenopati, hepatosplenomegali, karında kütle veya asit muayene bulguları olarak dikkati çekebilir. Bazen hastalar akut perforasyon, tıkanma veya kanama ile başvurabilirler.

Enteroskopi faydalıdır, fakat bazen laparotomi gerekebilir. Periferik lenf nodları, karaciğer veya kemik iliğinin histolojik tetkiki tanıya yardımcı olabilir. Abdominal ultrasonografi, tomografi veya MR faydalı olabilir. Kan testleri faydasızdır (her ne kadar hipoalbuminemi, yüksek sedimantasyon saptansa dahi).

## Psikolojik ve nörolojik komplikasyonlar

Tedavisiz çölyak hastalarının bazılarında psikolojik bozukluklar görülebilir. Bunlar glutensiz diyete cevap verirler. Nadiren hastalarda şiddetli nörolojik anormallikler (ensefalopati, serebellar disfonksiyon, miyelopati, periferik nöropati, serebral kortekste kalsifikasyon) ortaya çıkabilir. Nörolojik komplikasyonlar erkeklerde daha sıktır. Diyete rağmen nörolojik hastalıkların bir kısmı ilerleme gösterebilir. Sıpinal hastalık A, B ve E vitamini ile düzelebilir. Multivitaminler ve eser elementlerden tedavide faydalanılabilir.

## Birlikte olan hastalıklar

Diyabet ve çölyak hastalığının birlikteliği çok iyi bilinmektedir. İnsuline bağlı diyabetin sıklığı çölyak hastalarında %6-8 oranındadır. Ayrıca kronik hepatit, biliyer siroz ve Sklerozan kolanjitin sıklığı çölyak hastalarında artmıştır. Kronik fibrozan alveolit ve idiyopatik pulmoner hemosiderozis gibi diğer interstisyel akciğer hastalıkları da rapor edilmiştir. Çölyak hastalarının %10-15'inde distal ülseratif kolit bildirilmiştir. Çölyak hastalığı ile birlikte olan proktokolitler glutensiz diyetle düzelirler. Bununla beraber bazen tedavide oral salazopyrine, mesalazine veya kortikosteroid enemalar gerekebilir. Hastalarda mikroskopik kolit görülme sıklığı da artmıştır.

Çölyakla birlikte görülebilen hastalıkların listesi aşağıdaki tabloda görülmektedir.

Tablo. Çölyakla birlikte olan hastalıklar

|                                  | Sıklık     |
|----------------------------------|------------|
| Atrofik dermatit                 | Bilinmiyor |
| Dermatitis herpetiformis         | %2-3       |
| Down Sendromu                    | Bilinmiyor |
| Epilepsi                         | Bilinmiyor |
| IgA eksikliği                    | %2-5       |
| IgA mezangial nefropati          | Bilinmiyor |
| İnsuline bağlı diabetes mellitus | %3-8       |
| Primer Bilier siroz              | Bilinmiyor |
| Sarkoidoz                        | Bilinmiyor |
| Sjögren Sendromu                 | Bilinmiyor |
| Tiroid hastalığı                 | %6-8       |

*Not: Bu metin AGA klavuzundan faydalanarak hazırlanmıştır.*