

# Çölyak Hastalığı ve İmmünopatogenez

Dr. Murat Öksüz, Dr. Fatih Yüksel Işıksal

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Adana

Çölyak sprue ve gluten-sensitif enteropati olarak adlandırılan hastalık;

- İnce barsağın bir kısmının hastalanması sonucu, besinlere karşı oluşan malabsorbsiyon,
- Spesifik değil, ancak karakteristik olan ince barsağın mukozal lezyonlar,
- Diyetten bazı tahılların kesilmesi ile oluşan hızlı klinik düzelme ile karakterize bir hastalıktır (1,2).

Prevalansı asemptomatik hastalar nedeniyle kesin değil ancak yaklaşık %0,05 ile %0,2 civarındadır. Ancak serum antigliadin ve anti-endomisium antikorları kullanılarak yapılan taramalarda bu oran, asemptomatik vakalarında eklenmesi ile beraber %0,5'e yükselmiştir (1,3,4).

## PATOLOJİ

Hastalık ince barsak mukozasını tutar. Submukoza, muskularis mukoza ve seroza genellikle tutulmaz. Tutulumun boyutu ve ciddiyeti hastalar arasında değişken olabilir. Buda farklı klinik prezantasyonu açıklar.

Merceklerle bakıldığında, villusların kaybı ve düz mukozal yüzey gözlenir.

Histolojik olarak kript hücrelerinde artışla beraber kriptlerin kabalaşıp absorbtif yüzeye açıldığı, villusların kaybına rağmen, kript genişlemesi nedeniyle, mukozanın hafifçe incelendiği izlenir. Bu ne-

denle absorbtif ve digestif barsak yüzeyi, tutulan segmentte azalır. Mevcut hücreler küboidal, bazen skuamöz olur ve fırçamsı kenarlarını kaybederler. Hücreler arası sıkı kavşaklar bozulur ve mukozal barier permeabilitesinde artma olur.

Hasarlanmış bu hücelere bağlı sindirim-absorbsiyon işlemine katılan enzimlerde değişiklikler olur. Disakkaridaz, peptidaz, ALP, Adenozin trifosfataz ve elastaz azalırken, lizozomal enzim olan asit hidrolaz aktiviteleri artar. Yani sadece hücre kaybı değil, fonksiyonel enzim kaybıda oluşur.

Tutulan bölgedeki lamina proprianın sellüleritesi artmıştır. Bu hücrelerin çoğunluğu plazma hücreleri ve lenfositlerdir. Ig A, M ve G üreten hücre sayısı 2-6 kat artmıştır. Ancak dominant hücre normal mukozadaki gibi IgA üreten hücrelerdir. PMNL, eozinofiller ve mast hücreleride artmıştır. Tedavi edilmiş hastalarda, mukozal yüzeyin birim başına düşen, intraepitelial lenfositler artmıştır.

Proksimal ince barsak korunup, distalin tutulması görülmez.

Tutulum ciddiyetiyle kliniğin ciddiyeti genelde paralel olsada, bazen hafif-orta tutulumla rağmen ciddi semptomlar olabilir. Glutensiz diyetle histolojide bir kaç gün içinde anlamlı düzelme olur. Distal ince barsak, proksimalden çok daha hızlı düzeline, ancak ayrılan bulabilir.

Mukozal lezyonlar, eozinofilik enterit, tropikal sprue ve infantlardaki süt protein intoleransına benzer. Gluten kesilmesi ile düzelme olması tanıyı destekler. Refrakter spruedeki mukozal tutulum, çölyak ile aynıdır. Ancak glutensiz tedaviye dirençlidir. Kötü prognozu vardır ve bazı hastalar başlangıçta tedaviye cevap verebilirler.

Kanşabilen diğer nadir antite kollojenöz spruedur. Başlangıçta çölyak ile aynı histolojiye sahipken, glutensiz diyetle cevap vermeyip zamanla lamina propria da kollojen depozisyonu oluştururlar prognozu kötüdür.

Ayrıca bazı çölyaklı hastalarda hafif mukozal inflamasyonlu ve epitel hasarlı lenfositik kolitiste saptanmıştır. Bunlara rektal gluten uygulaması kliniği artırmıştır.

Yine bazı hastalarda mide epitel hasar ve lamina propria da lenfositik infiltrasyon saptanmıştır.

### **Sonuç olarak 5 patolojik evreye ayrılabilir.**

1-Preinfiltratif: az sayıda infiltratif hücre ancak fazla lokal Ig üretimi

2-İnfiltratif: ciddi lenfoplasmositer infiltrasyon ve Ig üretimi

3-Hiperplastik: Bunlara ek olarak kriplerde hiperplazi

4-Destruktif: Epitelyal yüzey düzleşir.

5-Atrofik-hipoplastik: kronik irritasyon sonucu mukozal hipoplazi gelişir. Sıklıkla T hücreli lenfoma ile ilişkilidir (5-8).

### **Etyoloji ve Patogenez**

Patogenezde suda çözünmeyen glutenin mukoza ile teması temeldir. Buğday, arpa ve çavdardan asit alkolde eriyen proteinleri toksiktir. Bunlara prolamınler denir. Bunlar buğdaydaki gliadin, çavdardaki secelin ve arpadaki hordeindir. Pirinç ve mısır bunlara dahil değildir. Yulaf tartışmalıdır. Hastalar remisyonda orta derecede yulaf alımını tolere edebilirler.

Gliadin, glutamin ve prolinden zengin 30-75 kd'lık bir proteindir. Elektroforezde 4 major tipe ayrılır. Alfa, beta, gamma, epsilon gliadindir. Hepside kliniği tetikleyebilir (2,8,9).

### **Genetik Faktörler**

Hastalık insidansı çölyaklı hastaların yakınlarında daha yüksektir. Hastaların %95'i DQ allellerini içe-

rirler. Özellikle DQ8 ve DQ2 saptanır. Allellerde yapısal anomali saptanmaz. Ancak toplumda bu allele sahip kişilerin çoğunda bu hastalık saptanmaz.

Son yıllarda geliştirilen ve daha sonra değinilecek geliştirilmiş immün patogenez haricinde, genetik zemin üzerine geliştirilmiş 4 ayrı hipotez vardır. Bunlar hastalığın tetikleyicisinin adenovirus olduğunu söyleyen Adenovirus 12 hipotezi, fırçamsı yüzeydeki inkomplet glikolizasyondan kaynaklanan lektin hipotezi, glutenin tam sindirilememesine bağlı enzim yetmezliği hipotezi ve peptid-HLA kompleks hipotezidir (1,2,8). İmmün patofizyoloji ayrı başlık altında verilecektir.

### **İlişkili Hastalıklar (1,2,6)**

- Dermatitis herpetiformis
- Tip I Diabetes Mellitus
- Hipotiroidi- hipertiroidi
- IgA yetmezliği
- Konnektif doku hastalıkları
- Sklerozan kolanjit, primer biliyer siroz
- Down Sendromu
- IgA nefropatisi
- Mikroskopik kolitis
- Özellikle çocuklarda epilepsi ve serebral kalsiyasyon sıklığı artmıştır

### **Klinik Tablo ve Tanı**

Hastalar arasında değişkenlik gösterir. Malabsorbsiyona bağlı semptomlardan dolayı, klinik çölyak hastalığına bağlı değil malabsorbsiyona bağlıdır. Tüm ince barsak tutulursa hayatı tehdit eden panmalabsorbsiyon oluşabilir. Bazı hastalar bu absorbtif bozukluğa bağlı pek çok organ tutulumu oluşturabilir. Göze çarpan bir zıtlık ise; duodenum ve proksimal jejunuma sınırlı hastalar hiç bir aşikar GiS semptomu vermezken, demir ve folat eksikliğine bağlı anemi veya osteopenik kemik hastalıkları ile karşımıza gelebilir. Yine de lezyon ciddiyeti ve uzanımı kliniği genelde direk etkiler. Bazı tedavi edilmeyen hastalar intermitten alevlenmeler ve rölatif remisyonlar gösterebilir.

Hastalık ilk kez infant dönemde tahilla ilk karşılaşılırdığında oluşabilir ve tüm çocukluk döneminde devam edebilir, sonra adolesan dönemde kesilip, genç adult döneminde (30-40) tekrar ortaya çıkabilir.

Bazen ileri yaşa kadar semptom çıkmaz bu hastaların bazılarının hastalığı adult dönemde ortaya çıkmıştır, bazılarının ise infantlıktan beri vardır. Ancak asemptomatiktir (1,2,6,10).

### Klinik 3 başlık altında inceleniyor;

**1- Klasik:** Villöz atrofi; steatore, kilo kaybı veya diğer nutrisyonel bozukluklara bağlı malabsorbsiyon semptomları; glutenin diyetten çıkarılması ile semptom ve mukozal lezyonların hızlı düzelmesi.

**2- Latent:** normal diyete rağmen klinik semptomların olmaması veya belirsiz oluşu ile beraber normal jejunal mukozaya varlığıdır. 2 tipi vardır. a: genellikle çocukluk çağında tanısı konulmuş ve tedavi edilmiş ancak remisyonunda iken glutenli diyetle adapte olmuş hastalar. b: normal diyet ile beslenirken normal mukozaya gösterilmiş ancak daha sonraki çağlarında hastalık geliştirmiş olanlar..

**3- Potansiyel çölyak hastalığı:** Bunlar klinik ve histolojik olarak uyumlu olmamakla beraber, genetik uyumluluğu ve/veya serum antikor varlığı ile beraber olan kişilerdir (6,7).

### GiS bulguları

İshal, gaz,kilo kaybı, halsizlik en genel semptomlardır. Ciddi tutulumu olanlarda ishal 10'un üzerin-

dedir ve buna bağlı komplikasyonlar oluşabilir. Nadiren kabızlık olabilir.

İshal mekanizması olarak; 1- kolona aşırı osmotik yük ve volüm gelmesi (yağ asitleri, CH, protein, su, elektrolitler ve diğer besinler) 2-Kolona ulaşan bu yağ asitleri bakterilerce hidroksi yağ asitlerine çevrilir ki bunlar katartik etki gösterir. 3- Su ve elektrolitler hasta mukozodan direkt lümeneye sekrete edilirler 4- Mukozal CCK ve sekretin sekresyonu olmadığı için pankreatik ve biliyer drenaj azalır 5- İleum tutulursa safra asit absorpsiyonu bozulur ki bunlar kolonda katartik etki gösterir.

Kilo kaybı tutulan barsak segmenti ile paraleldir. Ancak hastanın beslenmesinde etkiler. Karın ağrısı genelde gazla bağlı oluşur (1,10).

### Ekstraintestinal bulgular (Tablo1)

Klinik sıklıkla malabsorbsiyona bağlıdır.

GiS semptomu olmayan bir hasta halsizlik ve dirençli demir eksikliği anemisi ile beraber takip ediliyorsa, yine nedeni açıklanamayan lomber vertebral kollapsları oluyorsa çölyak düşünülmelidir.

**Anemi :** Demir , folat, pridoksin, B12 eksikliği ve kanamalara bağlıdır.

**Tablo 1.** Çölyak hastalığında ekstraintestinal bulgular (1).

Organ sistemi	Klinik	Muhtemel neden
Hematopoietik	Anemi Hemoraji Trombositosis	Fe,Folat, Vit B12, veya pridoksin eksikliği Hipoprotrombinemi, nadiren folat eksikliği Hiposplenizm
Iskelet	Osteopeni Patolojik kırıklar Osteoartropati	Ca <sup>2+</sup> ve Vit D malabsorbsiyonu Osteopeni Bilinmiyor
Kas	Atrofi Tetani Güçsüzlük	Panmalabsorbsiyon nedeniyle malnutrisyon Ca <sup>2+</sup> Vit D,Mg <sup>2+</sup> malabsorbsiyonu Generalize kas atrofisi, hipokalemi
Sinir sist	Periferik nöropati Demyelinize SSS lezyonları Nöbet	Tiamin/Vit B12 eksikliği Bilinmiyor Bilinmiyor
Endokrin	Sekonder hiperparatiroidi Amenore, infertilite, impotans	Hipokalsemi ?malnutrisyon, ?hipotalamik-pitüiter disfonksiyon
Deri	Foliküler hiperkeratozis, dermatitis Peteşi ve ekimoz Ödem Dermatitis herpetiformis	Vit A ve kompleks Vit B malabsorbsiyonu Hipoprotrombinemi, nadiren trombositopeni Hipoproteinemi Bilinmiyor

**Kanama :** Yağda eriyen K Vitamini malabsorbsiyonuna bağlı hipoprotrombinemi.

**Trombositoz:** Erişkinlerin % 50 sinde splenik atrofi ve hiposplenizm vardır.

**Osteopeni:** Defektif kalsiyum transportu, D vit malabsorbsiyonu, kalsiyum ve magnezyumun barsak liflerince bağlanıp atılması.

Parestezi, kramp, tetani: Hipokalsemi, hipomagnezemi (1,10)

### Fizik Muayene bulguları

Anemi bulguları, ileri derecede zayıflık, hipotansiyon, clubbing, ödem, ekimoz, Vitamini A yetmezliğine bağlı hiperkeratozis folliküleriz, dermatitis herpetiformis, glossitis, batında gaz distansiyonu, nadiren hepatomegali, hipalbuminemi varsa asit, duyu kusurları, pozitif Chovostek veya Trouseau bulgusu (kalsiyum, magnezyum depresyonu) (1,10).

### Laboratuvar bulguları

**Gaita:** Pis kokulu gaita, steatore vardır. Steatore klinik tutulum ile paraleldir. Sınırlı hastalıklarda steatore hafiftir veya olmayabilir.

**Hematoloji:** Hemogram, Fe, Folat, B12, periferik yayma bakılır. Ciddi B12, folat eksikliği varsa nadiren lökopeni, trombositopeni olabilir. Trombositopeni noktalı eritrositler ve Howell-Jolly cisimleri hiposplenizmi düşündürür. Protrombin zamanı uzamış olabilir (K vit eksikliği).

Oral tolerans testlerinden xylose ve laktoz tolerans testleri en kullanışlıdır. Xylose proksimal ince barsaktan emilir ve idrarla atılır. Çölyakta pik serum seviyesi baskılanmış bulunur. Yine çölyakta mukozal enzimlerden laktaz kaybıda olacağı için laktoz tolerans testi (solunumla) değerlidir.

**Biyokimya:** Elektrolitler bozulabilir. Bikarbonat kaybı fazla ise metabolik asidoz olabilir. Kalsiyum, magnezyum, çinko seviyesi düşebilir. Osteopeni varsa fosfor düşer, alkalin fosfataz yükselir. Barsağa sızdığı için albumin globulin azalır. Ayrıca steatorede kolesterol seviyesi düşer. Yeni tanı konulan hastaların %60'ında ALT ve AST yüksek bulunur. Bu nedenle etyolojisi açıklanamayan karaciğer enzim yüksekliğinde çölyak hastalığı mutlaka ekarte edilmelidir.

**Serum Antikorları:** Tarama için EMA ve anti gliadin bakılır. Serum IgA AGA, IgG'den daha spesiftir. Ancak daha az sensitiftir. IgA anti EMA en spesifik ve sensitif olanıdır. Başlangıçta biyopsi ile çölyak

tanısı konmuş ancak glutensiz diyetle cevap vermemiş, anti-anti gliadin A negatif hastalarda lenfoma veya refrakter sprue düşünülmelidir. IgA yetmezliği varsa bu antikorlar saptanamaz. Takipde IgA anti EMA kullanışlıdır.

**Radyografi:** İnce barsak grafisi çekilir. Dilatasyon ve normal ince mukozal paternin yerine kaba patern veya foldların kaybı en sık görülen bulgudur. Barsak duvarında rijidite saptanırsa kollojenoz sprue düşünülmelidir.

Direk kemik grafileri, kemik dansitelerinde azalmayı gösterir.

**İntestinal Biyopsi:** Distal duodenumdaki Brunner bezleri kanşıklık yapabileceği için biopsi buradan yapılmamalıdır (1,2,10).

### Ayırıcı Tanı

• Diğer malabsorbsiyon yapan nedenler. Örn: pankreas yetmezliği, ileal veya gastrik rezeksiyonlar

• Mukozal hasarlar, besinlerin intraluminal parçalanması sonucu oluşan malabsorbsiyonu ayırtmada D-xylose veya ince barsak grafisi yardımcı olur.

• Steatore yok ancak dirençli anemi gibi bir patoloji var ve çölyak düşünülüyorsa ince barsak biyopsisi yapılmalıdır. Ancak çölyak şüphesi zayıfsa sadece antikor testi yapmak yeterli olabilir.

• Mukozal histoloji çölyak için spesifik olmadığı için tanıda yardımcı olmayabilir. Aynı histoloji; tropikal spruede, lenfoma, aşırı gastrik sekresyonlu ZES, eozinofilik gastroenterit, Crohn hastalığı, bakteriyel aşırı çoğalma, refrakter sprue, infantlarda ve çocuklarda viral gastroenterit ve inek sütü intoleransın da izlenebilir. Yine hipogammaglobulinemide temel yapı benzer ancak plazma hücreleri görülmez.

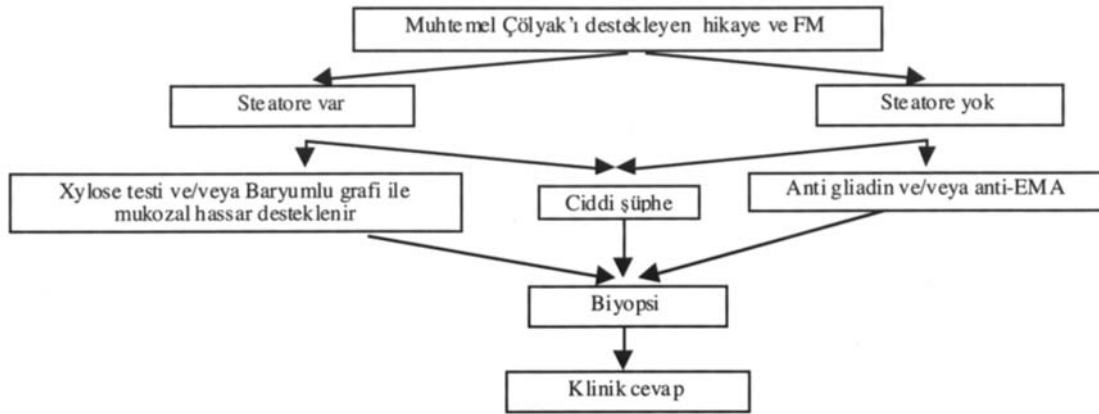
• Yine tipik çölyak denilen hastaların glutensiz diyetle cevap vermesi gerekir (1) (şekil 1 ve 2).

### Çölyak hastalığı tanısı (Şekil 1)

1. İB mukozal fonksiyon kaybı
2. Histolojik değişiklikler
3. Tedaviye klinik cevap, ile konular.

### TEDAVİ (Şekil 2)

- Buğday, arpa veya çavdar içeren yiyeceklerin kesilmesi
- Başlangıçta yulaf kesilmelidir.
- Sadece pirinç, mısır, karabuğday, patates, soya, nişasta kullanılabilir.



Şekil 1. Muhtemel çölyak hastasına cost-effective yaklaşım (1)

- Gluteni uzaklaştırılmış buğday nişastası verilebilir.
- Başlangıçta süt ve ürünleri kesilmelidir.
- Destekleyici tedavi (folik asit, vitamin B12, D ve K, demir, kalsiyum (tetani varsa intravenöz kalsiyum glukonat), gerekirse sıvı-elektrolit, multivitamin preparatları verilmelidir. (1,2,10)

## ÖZEL DURUMLAR

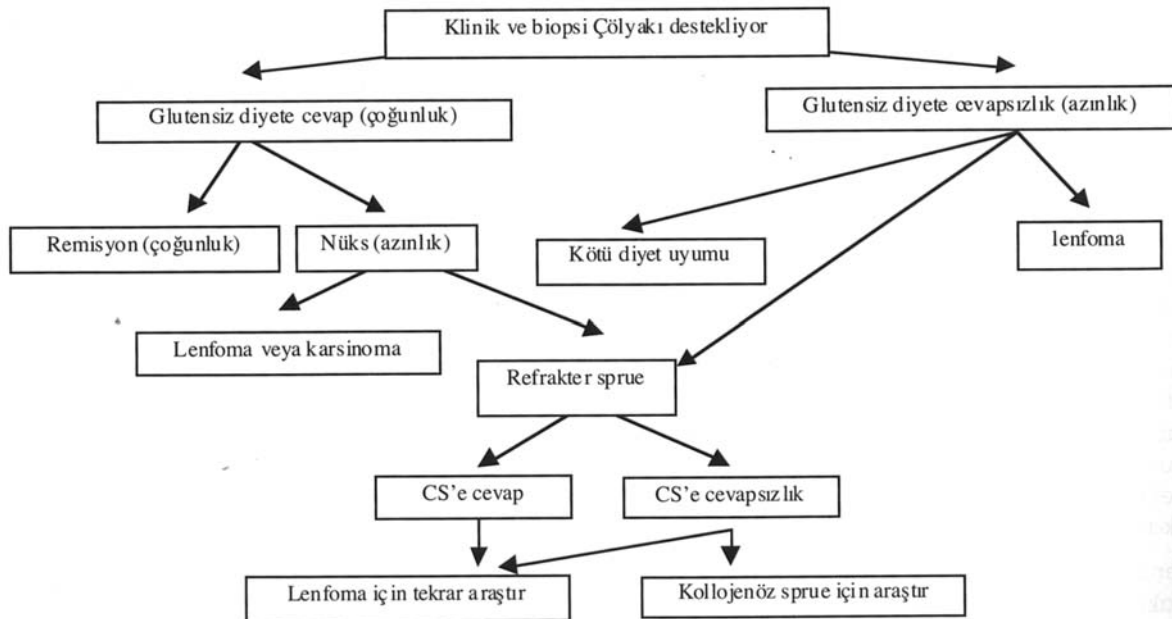
### Çölyak hastalığı ve gebelik

Tedavi edilmemiş çölyak hastalığı olanlarda, klinik remisyonunda olan hastalara oranla spontan

aborts 9 kat, prematür doğum 5 kat artmış saptanırken, doğum sonu emzirme süresi 2.4 kat azalmıştır (11,12,13).

### Çölyak hastalığı ve T hücreli lenfoma

Yapılan çalışmalarda daha önce çölyak hastalığı olupta lenfoması saptanan hastaların ortalama yaşam ömürleri tedaviye rağmen 2.25 ay olarak bulunmuştur. Bu oran erken tanıya rağmen değişmemektedir. Yine bu hastaların tanıları oldukça güçtür ve konvansiyonel üst endoskopi ile tanı 1/19 olarak saptanmıştır. Bu kötü tablonun düzelmesi, çölyaklı hastalarda lenfoma taraması yap-



Şekil 2. Çölyak hastalığı tanısı konulmuş hastaya yaklaşım (1)

makla değil, toplumda çölyak hastalığının tanısı için tarama yapmak daha doğrudur. Bu öneri için iki sebep vardır: 1- Çölyaklı hastaların çoğunluğu tanısızdır ve prevalans çok değişkendir. (asemptomatik ve gözden kaçan latent hastalardan dolayı) (22/100000, 300/100000 gibi). Anti gliadin+anti endomisial antikör taramasıyla yapılan çalışmalarda çocukluk çağıında bu oran 328-400/100000 bulunmuştur. 2- Çölyaklı hastalarda sıkı ve uzamış diyet kansere karşı koruma sağlamaktadır. Ayrıca steatore, kilo kaybı, dermatitis herpetiformis gibi klinik bulgular artık hastalığın son tablosu olduğu için hafif ve orta vakalar gözden kaçabilir. Yine çölyak hastalığının sık görüldüğü Tip I DM, tiroid hastalıkları, Fe veya folik asit eksikliklerinde ve ailesinde çölyak hastası olan kişilerde tarama olarak antikör bakılmalıdır (14-17).

### Çölyak hastalarında karaciğer patolojileri

Çeşitli yayınlarda Çölyak hastalığında PBS, PSK, hatta siroza ilerleyebilen parankimal değişiklikler bildirilmiştir.

Yapılan en geniş serili çalışma sonucuna göre; 38'i yeni 336 çölyaklı hastada yapılan araştırmada: Primer biliyer siroz sadece 1 hastada saptanmıştır. Ancak yeni tanı konulan hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk %44 (16/38) saptanmıştır. Ayrıca 65 primer biliyer sirozlu hastanın hiçbirinde çölyak saptanmamıştır.

Ayrıca hem rodent hem de primatların karaciğerinde retikülin ve endomisial antijenler ekspres edilir ve çölyaklı hastalarda retikülin/endomisium antikör pozitifitesinden sorumlu IgA'yı serumdan absorbe ederler (2,7,18,19).

### KOMPLİKASYONLAR

• Maligniteler normal popülasyondan daha sık görülür. En sık lenfoma ve özofagusun epidermoid karsinoması saptanır ancak diğer GİS ve ekstraintestinal malignitelerde bildirilmiştir. Yine ince barsak adenokarsinoma ihtimali normale oranla 80 kat artmıştır.

• Santral kaviteyonlu mezenterik LAP hem çölyakta hem de çölyak + lenfomada görülebilir.

• İkinci önemli ciddi problem refrakter spruedir. Bu grup lenfoma için tekrar tetkik edilmelidir ve bu grup hastalarda subepitelial kollojen depozisyonu olursa kollojenoz sprueden bahsedilir.

• Genellikle refrakter sprulu hastalarda ve lenfomalarda anti EMA(-) dir.

• Diğer komplikasyonlar, ince barsakta görülen ülserler ve strüktürlerdir. Bu hastaların çoğunluğunda lenfoma saptanır.

• Yapılan bir araştırmada 50 yaşın üzerinde çölyak tanısı konulmuş hastaların çoğunda, 4 yıl içinde lenfoma çıktığı gözlenmiştir (1,2,10).

### İMMÜNOPATOGENEZ

Mukozal Ig üreten hücreler 2-6 kat artmıştır. Yine serum IgA seviyeleri yüksek ancak serum IgM azalmıştır. Çölyak ve IgA yetmezliğinin birlikte görülme sıklığı, IgA yetmezliğinin tek başına görülme sıklığından 10 kat fazla olması, IgA'nın patogeneizde temel rol oynamadığını destekler niteliktedir. Çoğu hastanın serumunda gliadine karşı IgA ve IgG saptanabilir.

Antigliadin antikörlerin hasta mukozadan salgılandığı deneysel olarak gösterilmiştir. Ancak bu antigliadin antikörlerin patogeneizde rolü açık değildir. Bunlar Ig aracılıklı, hücreli sitotoksitede etkin olabilir veya gliadin ile immün kompleks oluşturup bazı mediatör salınımına yol açabilir (araşidonik asit, histamin, eozinofilik katyonik proteinler). Son yıllarda subendotelial kompleman içeren immün kompleksler gösterilmiştir. Bunlarda mukozal hasara katkıda bulunabilir.

Yine var olan antigliadin antikörlerin, inkomplet parçalanmış gliadinin artmış difüzyonu sonucu direk non spesifik ilişkiye girebileceği akılda tutulmalıdır. Çünkü antigliadin antikörler çölyak için spesifik değildir. Görüldüğü diğer hastalıklar; 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 endomisial antikörler saptanır. Bu iki antikör spesifitesi yüksektir ve taramalarda kullanılabilir. Anti EMA düz kas etrafındaki konnektif dokuya karşıdır. IgA en spesifik testtir. Taramalarda en önemli olanıdır. Ancak iki önemli dezavantajı vardır. 2 yaşından küçüklerde sensitivitesi düşer ve 2- selektif IgA eksikliği olan kişilerde yanlış negatif çıkar. EMA titresi genellikle mukozal hasara paralellik gösterir. Bu nedenle klinik takipte en önemli testtir.

T hücreleri mukozada bolca bulunur ve intraepitelial lenfositlerin (İEL) çoğu CD8(+) T hücrelerdir. Yine CD45RO hafıza hücreleride artmıştır. Normal kişilerin İEL'leri alfa/beta hücrelerken, çölyaklılarda %20-35'e çıkacak kadar artan(6 kat) 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 salınan bazı sitokinlerde mukozal hasara yardım eder. Yine hastaların mukozal mononükleer hücrelerinde ve epitel hücrelerinde HLA klas II DQ molekül ekspresyonu artmıştır. Belki bunun nedeni INF-gamma ve TNF-alfa'dır.

Lamina propriadaki aktive CD4+ lenfositlerin çoğu gliadin spesifiktir.

Kısaca: Genetik olarak hazır olan kişiler çevresel faktörlerce, muhtemelen moleküler benzerlik ile, gliadine karşı sensitize olurlar. Çevresel faktörlere adenovirus Tip 12 örnek verilebilir (alfa gliadin ile benzerlik gösterir). Daha sonra tanımlanan gliadinler HLA heterodimerleri ile gliadin spesifik T hücrelere sunulur. APC görevini makrofajlar ve epitel hücreleri (tartışmalı) yapabilir. T hücrelerden sitokinler salınır ve aynı süreçte plasma hücreleri antikor salgılamaya başlar.

Barsak lezyonlarında gluten spesifik HLA-DQ sınırlı T hücrelerin varlığı ve gluten kesildiğinde hastalık süreci durduğu için, çölyak hala primer olarak T hücre aracılıklı hastalık olarak kabul edilmektedir (7,8,18,20,21).

### Humoral immün cevap spesifitesi

Hastalar genellikle anti gliadin antikorların yüksek serum seviyesine sahiptir. Bununla beraber hastalığın en spesifik göstergesi anti endomisial antikorlardır (22). Yakın zamanda yapılan çalışmalar, bu antikorların doku transglutaminaz (tTG) enzimine spesifik olduğu gösterilmiştir. (23). Bu enzim Ca<sup>2+</sup> bağımlı ve yapısal olarak vücutta yaygın olarak bulunan bir enzimdir. Bu enzimler, glutamin rezidülerinin gamma karboksamin grupları ve lizin rezidülerinin epsilon amino gruplarını, izopeptid bağ oluşumu için katalize ederek, proteinler arasında çarpaz bağlar oluşturur (18,24). tTG'nin önemli fonksiyonu, hasarlanmış dokuların stabilitesi için, ekstrasellüler matris proteinleri arasında bağ oluşturmaktır. Ayrıca özellikle apoptozis ile ilgili olarak diğer fonksiyonları gösterilmiştir. Oto antijen olarak tTG'nin tanımlanması, çölyak patogenezi için yeni bir tanımdır. tTG, TGF-beta'nın aktivasyonu için gerekli olduğu için, anti-tTG antikorlar, çölyak patogenezinde direk rol oynarlar. Epitelial diferansiasyon için TGF-beta gereklidir. Anti-tTG antikorlar, çölyak hastalığında villöz epiteliumun diferansiasyonunun yetersizliğine yol açar. Deneysel olarak tTG'den elde edilen peptidlerin sunumu, otoreaktif

T hücrelerin aktivasyonuna yol açmıştır. Ayrıca; gliadin yüksek oranda glutamin içerdiği için, tTG'nin oluşturduğu gliadin-tTG kompleksinin yeni epitoplara oluşturduğu gösterilmiştir (20).

### Kısaca:

- 1- Çarpaz bağ oluşumu bloke olur
- 2- TGF-beta bloke olur
- 3- Gliadin-tTG kompleksi yeni epitoplara oluşturur.

Son bahsedilen teori en çekici olanıdır. Burada;

Endomisial antikor fenomeni iki şekilde açıklanır; 1- Gliadin ve endomisial antijen arasında moleküler benzerlik.

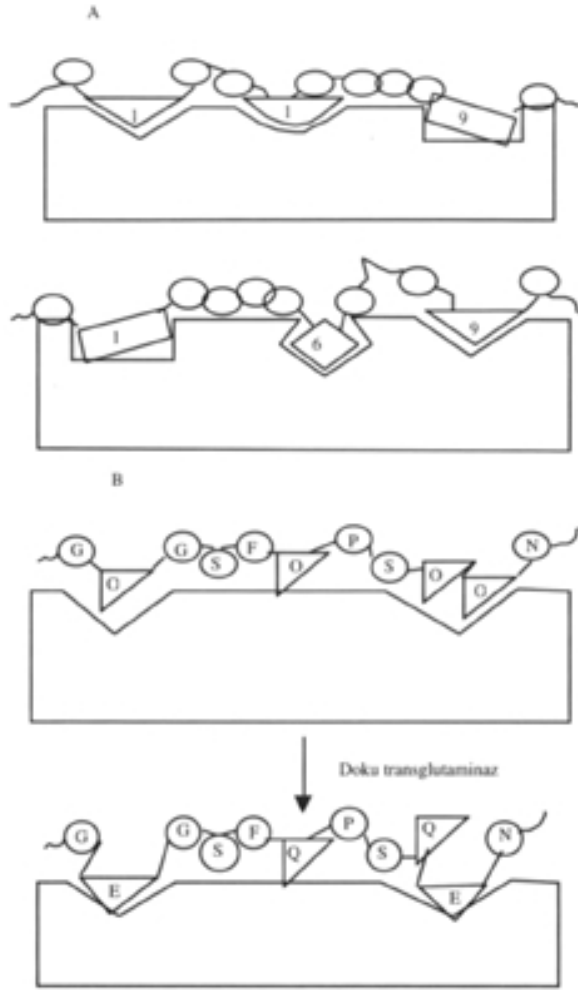
2- Gliadin alan bu kişilerde, endomisial antijendeki gizli antijenik epitoplara açığa çıkması. Buna göre gliadin tTG ile kompleks oluşturur ve bunun sonucunda yeni oluşan epitoplara (neoepitop), gliadin ve tTG'ye karşı immün yanıtı başlatır (20).

Soluble self-antijenlere karşı, hakim olarak görülen B hücre toleransı, T helper seviyesinde regüle edilmektedir. (bu tolerans multivalen self antijenlere karşı değildir.). Normalde soluble-self antijenlere karşı spesifikleşmiş B hücreler vardır, ancak antikor sekresyonunu sadece T hücrelerinin yardımıyla yaparlar. Uygun T hücre yardımı, yabancı antijenin T hücre epitopu ile, self antijenin bağlanması ile oluşur. Gliadin ile tTG arasında kompleks oluşumu bu mekanizmayı sağlar (Şekil 3). Çölyaklı hastaların ince barsak mukozalarında gliadin spesifik CD4+ T hücreler vardır. Eğer bu hücrelere, tTG ve gliadin bağlanırsa, tTG spesifik B hücrelerin aktivitesine yardımcı olabilir. Diyetten gliadin çıkarıldığında, anti-tTG spesifik B hücrelere yardımcı olan T hücreler çok azalır veya kaybolur ve tTG'ye karşı antikor titresi düşer. Ancak tTG spesifik B hücrelere yardım tTG spesifik T hücreler tarafından devam ettiriliyorsa, tTG'ye karşı antikor üretimi, antijen olduğu sürece var olacaktır. tTG antijeni pek çok dokuda bulunduğu için ve doku iyileşmesinde bulunduğu için, tTG ye karşı immün cevabı kronik ve gliadince kontrol edilmediğini düşündürebilir (25).

tTG'ye karşı antikor üretimi, gliadine karşı lokalize T hücre gerektirdiği için ve gliadinle bağlanma ince barsak mukozasında olduğu için, anti-tTG daha spesifik bir test olarak bulunur. Muhtemelen patoloji bu mukozal immün reaksiyon sonunda olmaktadır. Çünkü sadece anti gliadin ab sahip olan pek çok hastada mukozal patoloji saptanmamaktadır. Bu anti-gliadin antikorlar muhtemelen, T ve B hücrelerinin regional lenf bezlerinde







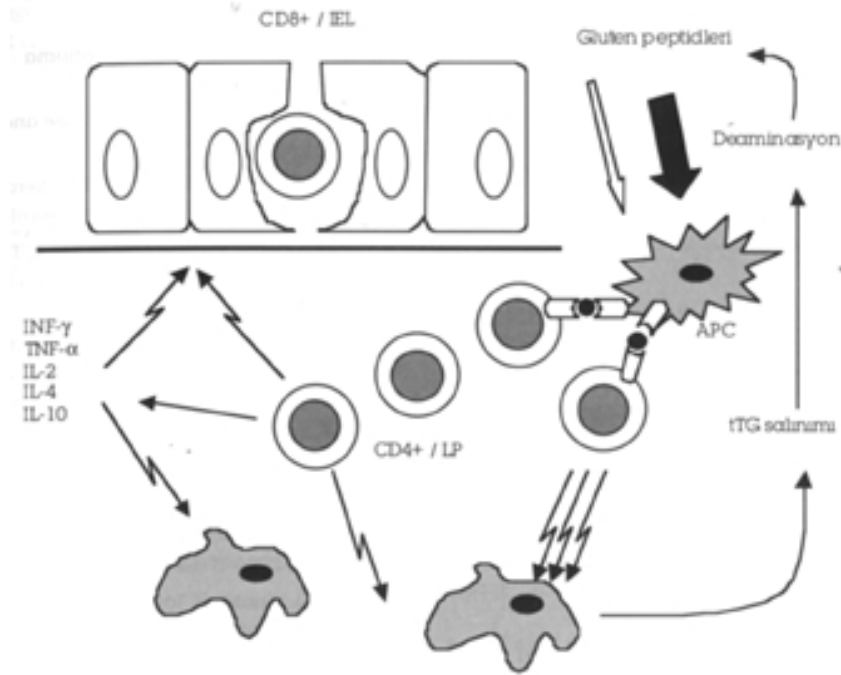
**Şekil 4.** HLA sınıf II peptid bağlanması ve doku transglutaminazın etkisi (tTG). A; HLA sınıf II allel spesifik peptid bağlanması. Klas II bağlayıcı peptidde belirli amino asitlerin yan zincirleri, klas II cepleri içinde temas kurar. Bu ceplerin boyut, şekil ve pozisyonları klas II allelleri içinde farklıdır. Sonuçta farklı alleller farklı peptitleri bağlar. B; tTG'nin aktivitesinden dolayı, HLA-DQ8'e bağlı peptidindeki P1 ve P9 daki glutamin (Q) rezidüleri glutamik asit (E) rezidülerine dönüşür. Buda HLA-DQ8 molekülündeki ceplere tam olarak oturur. Sonuçta, yüksek bağlama affinitesi T hücre reaktivitesini artırır.

çok glutamin bu peptidler içinde bulunur ve bunlar potansiyel olarak glutamik aside çevrilebilirler. Bunu ya asit ortamlarda ya da glutaminaz aktivitesi ile deamine olarak yapar. tTG'nin glutamin rezidülerini deamine edebilme yeteneğinden dolayı, gluten peptidlerinin modifikasyonunda tTG'nin muhtemel rolü önemlidir. İlk çalışmalarda, glutaminin glutamik asitle yer değiştirmesinin T hücre tanınmasını etkileyip, etkilemeyeceği araştırıldı. Sonuçlar, T hücre reaktivitesinin güçlü oranda artı-

ğını göstermekteydi. Maksimal T hücre proliferasyonunun indüksiyonu için 50-100 kat daha az modifiye peptid dizileri yetmekteydi. Önemli olarak, tTG'nin gluten içindeki glutamin rezidülerini modifiye ettiği ve vakaların çoğunda artmış T hücre reaktivitesi ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre; tTG glutamin rezidülerini glutamik aside çevirerek gluten peptidlerini modifiye ettiğini göstermiştir (Şekil 4B). Sonuçta bu peptidler bu halleri ile uygun negatif yüklenmiş amino asitleri alırlar ve HLA-DQ moleküllerini güçlü olarak bağlarlar ki bu da artmış T hücre reaktivitesine yol açar (18,20,27).

### Çölyak hastalığında Tetikleme Modeli

Çölyak hastalarında humoral immün cevapla ilişkili olarak hedef seçilen tTG; anlatılan bulgularla, aynı zamanda glutene karşı hücrel immün cevaptada direkt ve artıncı etki oluşturur. Bu iki muhtemel senaryoyu destekler; 1- tTG'lerce glutenin modifikasyonu, hastalığı indükleyici spesifik T hücre cevabının başlaması için gereklidir. 2- Alternatif olarak T hücre cevabı öncelikle modifiye olmamış glutene karşıdır ve bu doku hasan oluşturur. Bunun sonucunda tTG salınımı oluşur ve daha potent T hücre stimülatör peptidlerin oluşumunu sağlar. Sonuçta var olan gluten spesifik T hücre cevabı amplifiye olur (20) (Şekil 5). Her iki görüşte halen açıktır. Birinde gliadin sadece deaminasyondan sonra tanınırken, diğerinde nativ form tanınır ancak bu tanıma tTG ile temasdan sonra güçlenmiş olarak artar. Yapılan deney sonuçlarında tTG'nin, gluten spesifik T hücre klonlarının çoğunun reaktivasyonunu artırdığı söylendi. Fakat bu çalışmalarda elde edilen T hücreler erişkinlerden alınmıştır. Bu bulgu erişkinlerde gluten peptidlerinin deaminasyonu aracılığı ile T hücre reaktivasyonunun seçildiğini gösterir ve hastalık gelişiminde tTG'nin rolü çok önemlidir denilir. Ancak henüz tanımlanan bu peptidlerin gluten spesifik T hücre cevabının başlangıcında da rol alıp almadığı henüz tam olarak saptanmamıştır. Hastalık başlatılmasında tTG'nin rolünün araştırılmasında, hastalığı oluşturan peptidlerin yapılarının tanımlanması gerekli olmaktadır. Bu peptidlerin tanınmasında tTG'nin etkisi araştırılmalıdır. Bu nedenle HLA DQ 2 sınırlı T hücre klonları, ki bu klonlar potansiyel hastalık oluşturan peptidlere karşıdır, izole edildi (bu hücreler erken tanı konmuş çocukların biyopsilerinden gluten spesifik T hücre klonları eldesi şeklinde olmuştur). Bu yönde çalışmalar sürmektedir (9,20,28).



**Şekil 5.** Transglutaminaz (tTG), gluten spesifik T hücre cevabının başlatılmasına ve/veya amplifikasyonuna katılır. Glutenden işlenerek elde edilen peptidler barsak lümeninden absorbe olur ve lamina propriadaki (LP) mukozal CD4+ T hücrelerine sunulur. Bu hücrelerden secrete edilen inflamatuvar sitokinler direk barsak mukozasında hasar oluşturabilir. Alternative olarak, makrofaj ve mezengial hücrelerden salınan ve sekonder inflamatuvar mediatörler denilen nitrik oksit ve metalloproteinazlarda çölyak lezyonlarından sorumlu tutulurlar. Doku hasarında tTG salınımı olur. Glutenin tTG aracılıklı deaminasyonu, DQ2/DQ8 molekülleri için yüksek oranda bağlanma afinitesine sahip ligand oluşturarak T hücre reaktivitesini artırır. Alternative olarak, ekstrasellüler mesafeye az miktarda tTG salınımı, gluten antijenlerinin deaminasyonu ile T hücre aktivasyonunu başlatabilir. APC, antijen sunan hücreler; İEL, intraepitelyal lenfositler (Kaynak 20'den modifiye edilmiştir).

Önemli olarak, çölyak hastalığının oluşumu ile HLA DQ2/8 arasında güçlü ilişki açıklamalarda verilmiştir. Yüksek oranda glutamin rezidüleri içerdiğinden (% 40'ın üzerinde) gluten proteinleri farklıdır. Oysa modifiye olmamış gluten peptidleri HLA DQ2/8 in yüksek afinite ile bağlanması için gerekli uygun karşılıkları bulamaz, modifiye olup, negatif yüklendikten sonra (deaminasyon) yüksek oranda uyum ve affinite göstererek bağlar (20).

Bazı hastalar sıkı glutensiz diyet rağmen remisyona girmezler ve immünosupresif tedaviye ihtiyaç duyarlar. Yine Çölyaklı hastalar T hücreli lenfoma için artmış risk taşırlar. Bu nedenle yeni tedavi yöntemleri düşünülmektedir. Çalışılan konular 1- T hücrelerin desensitize etmek ve tTG inhibisyonudur (yan etkisi çöktür).

## SONUÇ

tTG'nin antiendomisial antikorun hedefi olmasının saptanması ve bu enzimin gluten spesifik T hücre

cevabında etkisinin gösterilmesi, çölyak hastalığında anormal immünolojik cevapta tTG'nin etkin rolünü göstermiştir. Ek olarak HLA hastalık ilişkisi için moleküler açıklama; tTG'nin T hücre stimülasyon yapan peptidlerde DQ2/8 'e yüksek oranda bağlanmaya yol açan deaminasyon oluşumunu indüklediği gösterilmiştir. Yani HLA DQ- gluten için; tTG yüksek antijenik kompleks oluşumu için gerekli olmaktadır.

Bugünkü bilgimiz için sadece HLA DQ2/8 (+) kişilerin küçük bir kısmının hastalık geliştirdiğini açıklamıyor. Bunun için hastalık oluşumunda etken diğer nedenler çalışılmalıdır. İlginç yeni bir aday ise stresle indüklenen HLA klas I benzeri MİKA/B antijenleridir. Bu molekül barsaklarda spesifik olarak gamma-delta T hücreleri aktive eder. Gama-delta T hücreleri çölyak hastaların ince barsaklarında artmış olarak saptanır. Bu nedenle bu T hücre alt gruplarının hastalık oluşumundaki etkileri araştırılmalıdır.

---

## KAYNAKLAR

1. Trier JS. Celiac sprue and Refractory sprue. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th.Ed., Philadelphia: Saunders Co, 1998: 1557-1573.
2. Murray JA. The widening spectrum of celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1999;69:354-65.
3. Maki M, Collin P. Coeliac disease. *Lancet* 1997;349:1755-1760.
4. Catassi C, Ratsch I, Fabiani E, et al. High prevalence of undiagnosed celiac disease in 5280 Italian students screened by antigliadin antibodies. *Acte Pediatr* 1995;84:672-676.
5. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity ("celiac sprue"). *Gastroenterology* 1992;102:330-341.
6. Bell S, Gren HR, Kagnoff MF. American gastroenterological association medical position statement: Celiac sprue. *Gastroenterology* 2001;120:1522-1541.
7. Schuppan D, Dieterich W. AGA technical review: Celiac sprue. Erişim. <http://www.utdol.com/application/topic/print.asp?file=gihepgui/30709>.
8. Nehra V. New clinical issues in celiac disease. *Gastroenterology Clin* 1998;27:453-465.
9. Van De Wal Y, Kooy YMC, Van Veelen PA, et al. Small intestinal T cells of celiac disease patients recognize a natural pepsin fragment of gliadin. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95:10050-54.
10. Farrel RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Eng J Med* 2002;346:180-188.
11. Hozyasz KK. Pregnancy outcomes in celiac women. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1373-74.
12. Martinelli P, Troncone R, Paparo, et al. Celiac disease and unfavourable outcome of pregnancy. *Gut* 2000;46:332-335.
13. Eliakim R, Sherer DM. Celiac disease: fertility and pregnancy. *Gynecol Obst Invest* 2001;51:3-7
14. Ashton KM, Diss TC, Pan L, et al. Molecular analysis of T-cell clonality in ulcerative jejunitis and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Am J pathol* 1997;151:493-99.
15. Isaacson P. Intestinal lymphoma and enteropathy. *J Pathol* 1995;177:111-19.
16. Egan JL, Stevens FM. Celiac disease and T-cell lymphoma. *N Eng J Med* 1996;335:1611-12.
17. Crump M, Gospodarowicz M, Shepherd FA. Lymphoma of the gastrointestinal tract. *Semin Oncol* 1999;26:324-337.
18. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease. *Gut* 1997;47:565-566.
19. Bardella MT, Quatrini MQ, Zuni M, et al. Screening patients with celiac disease for primary biliary cirrhosis and vice versa. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1524-27.
20. Van De Wal Y, Kooy Y, Van Veelen P, et al. Celiac disease: it takes three to tango!. *Gut* 2000;46:734-737.
21. Baldas V, Tommasini A, Trevisiol C, et al. Development of a novel rapid non-invasive screening test for coeliac disease. *Gut* 2000;47:628-631.
22. Lerner A, Kumar V, Iancu TC. Immunological diagnosis of childhood coeliac disease: comparison between antigliadin, antireticulin and antiendomysial antibodies. *Clin Exp Immunol* 1994;95:78-82.
23. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997;3:797-801.
24. Greenberg CS, Birckbichler PJ, Rice HR. Transglutaminases: multifunctional cross-linking enzymes that stabilize tissues. *FASEB J* 1991;5:3071-3077.
25. Sollid LM, Molberg O, McAdam S. Autoantibodies in coeliac disease: tissue transglutaminase-guilt by association? *Gut* 1997;41:851-852.
26. Oven M. T-cell receptors and MHC molecules, In: Roitt I, Brostoff J, Male D, Editors. *Immunology*. 4<sup>th</sup> ed. Barcelona. Mosby 1998; 51-59.
27. Van de Wal Y, Kooy Y, Van Veelen P, et al. Cutting edge: selective deamination by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T cell reactivity. *J Immunol* 1998;161:1585-1588.
28. Molberg O, McAdam S, Körner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gyt derived T cell in celiac disease. *Nat Med* 1998;4:713-717.