

Gluten sensitif enteropati

Dr. Makbule ULUSOY, Dr. Hikmet FEYİZOĞLU, Dr. Mehnur TURAN,
Dr. Mürvet YILMAZ, Dr. Namık YİĞİT, Dr. Yeşim GÜRKAN, Dr. Zekai KUYUBAŞI

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Gluten Sensitif Enteropati (GSE) Çölyak Hastalığı ya da Çölyak sprue olarak da adlandırılan malabsorpsiyonla seyreden, ince barsak mukozasında karakteristik lezyonlar oluşturan ve diyetten belirli tahılların çekilmesi ile hızlı klinik iyileşme saptanan bir hastalıktır (1). GSE yaşam boyu devam eden bir hastalık olup batı dünyası %0.3-1 oranında etkilenmektedir. Özellikle lenfoma ve diğer maligniteler nedeniyle mortalite yüksektir. GSE'de sıklıkla tek başına demir veya folik asit eksikliği anemisinin olması ya da osteoporoz, infertilite ve nörolojik bozukluklar gibi ekstraintestinal bulguların saptanması bu hastalığın gözden kaçmasına neden olmaktadır. Yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olan antienomiyum ve doku transglutaminaz antikorları gibi serolojik testlerin kullanılmasına başlaması GSE'ye tanısal yaklaşımı modife etmiştir. İnce barsak biopsisinde GSE'nin histolojik bulgular ile uyumlu bulguların olması ve glutensiz diyetle klinik ve serolojik cevabın gözlenmesi artık tanı için yeterli görülmektedir (2)

VAKA 18 yaşında, Kars doğumlu, bekar bayan hasta. Halsizlik, baş ağrısı, kanın ağrısı, adet görememe şikayetleri ile Haziran 2000'de polikliğini-mize başvurdu. Dört yıldır belirtilen yakınmalar olan hasta önce Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvurmuş. Yapılan tetkikleri sırasında pansitopeni saptanması üzerine Dahiliye Polikliniğine yönlendirilmiş. Hasta pansitopeni ve splenomegali tetkik ve tedavi amacıyla yatırıldı. Özgeçmişinde primer amenore dışında özellik yoktu. Soygeçmişte dedede ve halada dalak büyüklüğü, halada splenektomi, annede geçirilmiş akciğer tüberkülozu öyküsü mevcuttu.

Alışkanlıklarında özellik yoktu. Fizik muayenede; yanaklarda hiperpigmentasyon mevcuttu. Konjunktivalar ve deri soluktu. Dalak midklavikular hatta kot kenarını 8 cm geçmekteydi. Ağnız, sert, kenar künttü. Telaş yoktu.

Rutin laboratuvar tetkiklerinde Hgb: 5.4 gr/dL, Htc: %18.9, MCV: 65 fl, MCH: 19 pg, MCHC: 28 gr/dL, RDW: % 22.4, trombosit: 39000/mm³, BK: 1600/mm³ (Parçalı % 52, lenfosit % 37, monosit % 9 eozinofil %2), sedimentasyon:30/h, ALT:17U/L, AST: 28U/L, LDH: 144 U/L ve Alkalin fosfataz:193 IU/L, Fe: 14 µg/dL, Fe bağlama : 327 µg/dL, albumin: 4.1 gr./dL, globulin: 3.1 gr/dL, Ca: 8.8 mg/dL, Protrombin zamanı. 14.8 sn (aktivasyon % 71), INR: 1.34, aPTT: 37.7 sn. olarak saptandı. Ferritin 1.78 ng/mL bulundu. Folik asit ve vitamin B12 normal düzeylerde idi. PA akciğer grafisi normaldi. EKG normal sinus ritminde izlendi. TİT'de özellik yoktu. Periferik yaymada belirgin hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz izlendi. Kemik iliği aspirasyonu hipersellülerdi. Tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda idi. Retikülosit % 9 (düzeltilmiş retikülosit % 3.8), direk ve indirek Coombs testleri negatif idi. Protein ve hemoglobin elektroforezlerinde özellik yoktu.

Kadın-Doğum konsültasyonu sonrasında hipogonadotropik hipogonadizm olarak değerlendirildi. Parlutal tb. başlandı. Bittikten 9 gün sonra vajinal kanaması oldu. Dermatoloji konsültasyonunda yüzdeki hiperpigmentasyon melasma olarak değerlendirildi.

Hastanın yapılan batın ultrasonografisinde; dalak boyutu ileri derecede artmış (200 mm) doku içi eko dağılımı tabii, splenik ven çapı artmış olup (12 mm) dalak hilusunda multipl kollateral damarlara

GSE aynı zamanda Çölyak Sprue, Gluten Enteropatisi ve Çölyak Hastalığı olarak da adlandırılır

ait tubuler yapılar izlendi. Hipersplenizmle uyumlu bulundu. Hepatik venöz sistem normaldi. İntrahepatik safra yollarında dilatasyon yoktu. Özofagogastroduodenoskopide özofagus mukozası soluk, varis yok, mide mukozası tümüyle soluktu.

Etyolojide yer alabilecek enfeksiyöz durumlar açısından istenen Gruber-Widal, Coombs'lu Wright, VDRL testlerinde patoloji saptanmadı. Kalın damlarda özellik yoktu. Kemik iliği aspirasyonunun Leishmania açısından incelenmesinde patolojiye rastlanmadı. PPD (-) ti. Hepatit markerları ve anti HIV negatif bulundu. Kollajen doku hastalıkları açısından istenen ANA, anti DNA, AMA (-) ti.

Çekilen Toraks ve Batın tomografilerinde splenomegali dışında özellik olmayan hasta pansitopenisi nedeniyle İ.Ü.Tıp Fakültesi Hematoloji bölümü ile konsülte edildi. PNH'ya yönelik istenen testleri ve osmotik frajilite testi normal sınırlarda bulundu. Hematolojik patoloji saptanmayan hasta gastroenteroloji bölümüne yönlendirildi.

Gastroenteroloji bölümü olan bir hastanede yatarak tetkik edilen hastada Wilson, alfa 1 antitripsin eksikliği ve portal hipertansiyon lehine bulgu saptanmadı. Portal sisteme yönelik dopplerde masif splenomegali, splenik ven çapı artmış, portal ven çapı normal olup, akım yönü ve akım hızı normal olarak değerlendirildi. Karaciğer biopsisinde reaktif değişiklikler gösteren karaciğer dokusu saptandı. Hepatit ve sirotik süreç yönünden bulgu saptanmadı ve hasta tekrar hastanemize gönderildi.

Bu arada kemik iliği aspirasyonu demir eksikliği anemisi ile uyumlu olduğu için oral demir preparatı başlanmış olan hastanın takiplerinde Htc değerleri anlamlı olarak yükselmeye başladı.

Tüm bu tetkikler sonrasında kronik demir eksikliği anemisi düşünülen hastada malabsorpsiyon açısından antiendomisyum IgA ve antigliadin IgA antikorları istendi. Her ikisi de pozitif olarak saptandı. Gastroskopisi tekrarlanan hastada duodenum 2. ve 3. kütadan multipl biopsiler alındı. Biopsi materyalinin patolojik incelemesinde villuslarda belirgin kısalma, kalınlaşma, yer yer düzleşme, kripta hiperplazisi, intraepitelyal hafif lenfosit artışı saptandı. Biopsi bulguları GLUTEN ENTEROPATİSİ

ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Hasta İ. Ü. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bölümü ile konsülte edildi. Gluten sensitif enteropati tanısı ile glutensiz diyete alındı ve yanıt alınan oral demir preparatına devam edildi. Gelişinde % 18.9 olan hematokriti % 34.7 değerine kadar yükseldi. Splenomegalisi hiperkinetik portal hipertansiyona bağlandı ve hipersplenizm nedeni ile lökopeni ve trombositopenisinde düzelme olmadığı düşünüldü.

Genel durumu düzelen, kilo alan ve sekonder seks karakterleri gelişen hasta İ.Ü.Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Gastroenteroloji Bölümünde takibe alınmıştır.

GLUTEN SENSİTİF ENTEROPATİ

GSE proksimal ince barsakta histopatolojik anormalliklerle karakterize olan, gliadin ve onunla ilgili proteinlere karşı sürekli intolerans olarak tanımlanabilir. Etyolojisi bilinmemektedir fakat genetik, immunolojik ve çevresel faktörler önemlidir (3). GSE aynı zamanda Çölyak Sprue, Gluten Enteropatisi ve Çölyak Hastalığı olarak da adlandırılır. Avrupa'da hastalığın genel popülasyondaki prevalansı % 0.05 ile % 0.2 olarak tahmin edilmektedir. Fakat gerçek rakamlar bilinmemektedir. Birçok hastada semptomlar hafif olduğu ya da semptomsuz olduğu için tanı koyulamaz (1). GSE daha çok beyazların hastalığıdır. Batı İrlanda'da hastalığın prevalans oranı 1:300 ve İsveç'te 1:400 kadar yüksektir. Hintli ve Pakistanlılarda da görülebildiği halde yerli Afrikalı, Japon ve Çinlilerde nadiren görülür (3). GSE olan hastaların yaklaşık %95'inde HLA-DQ2 aleli saptanır (4).

GSE klinik olarak aşikar olabildiği gibi silent, latent ve potential GSE şeklinde olabilir. Silent GSE'de klinik semptomlar yokken jejunal mukozada ağır hasar gözlenir. Latent ve potential GSE'de gluten içeren diyet alırken jejunal mukoza normal olarak saptanır. Latent vakalarda hayatlarının bir döneminde flat jejunal biopsi bulguları saptanır ve glutensiz diyetle düzelir. Latent GSE hastaların sıklıkla semptomatiktir. Yüksek titrede gliadin antikorları ve mukozal değişiklikler saptanmaz. Villöz atrofiye gidişin en iyi prediktörü muhtemelen yükselmiş endomisyum antikorlarının

Son yıllarda GSE'nin normal mukozadan GSE'nin klasik düzleşmiş mukozasına kadar çeşitli histopatolojik spektrum gösterebileceğine inanılmaktadır

varlığıdır. Potential GSE'de jejunal biopside hiçbir zaman GSE ile uyumlu bulgular yoktur ama GSE'li hastalardaki immunolojik anormallikler vardır (5).

Multipl vakalı ailelerin sağlıklı birinci derece akrabalarında saptanmamış GSE sıklığıdır. Klinik olarak silent GSE saptanmasında serum endomisyum antikorları değerli bulunmuştur. Endomisyum antikorları pozitif bireyler GSE'deki HLA-DQ tipine sahiptir (6).

Asemptomatik GSE yaygındır. Rutz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İsviçre adolesanlarında %0.75 oranında bulunmuştur (7).

Patoloji: Primer bir ince barsak mukozası hastalığıdır. Mukozal lezyonlar şiddet ve yaygınlık bakımından farklılık gösterir. Submukoza, kas ve seroza tutulmaz (8).

GSE'de ince barsak mukozasında histolojik değişiklikler şu şekildedir.

Grade 0; normal mukozası

Grade 1 ; hafif villöz atrofi

Grade 2 ; subtotal villöz atrofi

Grade 3 ; total villöz atrofi

Glutenli gıda alan GSE'li bir hastanın tipik histolojik lezyonu elongate villöz atrofi, hipertrofik kriptler ve mukozada kronik inflamatuvar infiltrasyondur (3). Lamina propriada özellikle IgA, IgG ve IgM sentezleyen plazma hücreleri ve lenfositler 2-6 kat artmıştır (8).

Gluten sensitivitesinin değişik spektrumlarındaki mukozal değişiklikler için Marsh tarafından alternatif terminoloji geliştirilmiştir (9).

Tip 0 (Preinfiltratif lezyon) :Normal mukozası

Tip 1 (İnfiltratif lezyon) :Yapısal olarak normal olan mukozanın villöz epitelinin küçük lenfositlerle infiltrasyonu.

Tip 2 (Hiperplastik lezyon):Normal mukozası + kript hiperplazisi + epitelin intraepitelyal lenfositlerle infiltrasyonu.

Tip 3 (Destrüktif lezyon) :Düzleşmiş mukozası + intraepitelyal lenfosit artışı.

Son yıllarda GSE'nin normal mukozadan GSE'nin klasik düzleşmiş mukozasına kadar çeşitli histopatolojik spektrum gösterebileceğine inanılmaktadır (10).

Patogenez: GSE'nin patogenezinde immunolojik,

genetik ve çevresel faktörler birlikte rol oynar.

Gluten özellikle buğday, arpa, yulaf ve çavdarda bulunan, suda erimeyen yüksek molekül ağırlıklı bir proteindir. Glutenin alkolle reaksiyona girmesi sonucu gliadin denen yüksek molekül ağırlıklı bir protein ortaya çıkar. Gliadin glutamin ve prolinle zengin protein moleküllerinin karışımından meydana gelmiştir. Elektroforetik olarak dört major fraksiyona ayrılır. Alfa, beta, gama ve omega gliadin şeklindedir. Bunlardan alfa gliadin GSE hastaları için toksiktir. Gliadinin zararlı etkisinin mekanizması tam bilinmemektedir (8).

T hücrelerinin immun cevabı, T ve B hücrelerinin birbirini etkilemesi ve hücreler toksite GSE'ye bağlı lezyonların başlamasında rol oynar. Glutene bağlı immunolojik ve sekonder inflamatuvar süreçte lamina proprianın major bölge olduğu saptanmıştır. Gliadinle aktive makrofajların CD4(+) lamina propria lenfositleri aracılığıyla interlökin-2 reseptörlerinin antijen spesifik up-regülasyonunu başlatabildiği gösterilmiştir. Bazı aktive CD4(+) hücrelerin proinflamatuvar etkisi olabilir ve GSE'deki lamina propriadaki lokal inflamatuvar değişikliklere neden olabilir (3).

Tedavi görmemiş GSE'li hastalarda ince barsakta lamina propriada Ig üreten hücrelerde 2-6 kat artış görülür. IgA artmış, IgM azalmıştır. İmmunolojik hasar antikora bağımlı, hücreler ilişkili sitotoksik reaksiyonla olur. Mukozal inflamatuvar hücrelerden arazidonik asit ve histamin salınır. Kompleman ile subepitelyal immun kompleks birikimi görülür. Böylece lokal Ig ile ilişkili kompleman aktivasyonu mukozal hasar yapar. Ayrıca hücreler immun cevap da önemlidir. T hücre aracılığıyla oluşan immun mekanizma önemli bir rol oynar. Mukozayı infiltre eden lenfositler TNF-alfa, interferon-gama, CD25 (interlökin-2 reseptörü)'i artırır. Bu proinflamatuvar mediatörlerin artışı mukozal inflamasyon ve hasara yol açar (8).

GSE T hücrelerin glutene toleransının selektif olarak eksikliği sonucu gelişir. Tissue transglutaminase (t TG) (doku transglutaminazı) enziminin gluten peptidlerinin glutenin içindeki en fazla aminoasit olan glutamine deamidasyonunda T hücrelerinin stimülasyonu ile ilgili olduğu bilinmektedir. Arpa ve çavdardaki gluten ve ilgili pro-

Sadece duodenum ve proksimal jejunumdaki gibi limitli lezyonu olanlar demir ve/veya folik asit eksikliğine bağlı anemi ile veya osteopenik kemik hastalığı ile gelebilir

teinlerin tek aminoasit kompozisyonu, t TG aracılığıyla gluten peptidlerinin toksik T hücre jenerasyonunu kolaylaştırır. Bu nedenle GSE olan hastaların tahıl proteinlerine intoleransı varken diğer yaygın yiyecek proteinlerine yoktur (11).

Çevresel faktörlerden Adenovirus Tip 12 suçlanmıştır. Ama persistan adenovirus 12 enfeksiyonunun varlığı GSE'li hastalarda kanıtlanmamıştır.

Sonuç olarak genetik olarak predispoze olan bireylerde bazı çevresel faktörler ince barsakta gliadine anormal immunolojik yanıtı tetikleyebilir (3)

Klinik Bulgular: GSE'nin klinik bulguları hastadan hastaya çok değişkenlik gösterir. Birçok bulgu intestinal malabsorpsiyona bağlı olduğu için diğer malabsorpsiyon yapan hastalıklarda da görülür ve GSE'ye spesifik değildir (Tablo 1)

Proksimal duodenumdan distal ileuma kadar tüm

ince barsağı tutan ağır formunda hayatı tehdit edici malabsorpsiyon vardır. Böyle bir hastada ciddi absorpsiyon defektlerine bağlı sekonder organ tutulumları gelişebilir. Öte yandan, sadece duodenum ve proksimal jejunumdaki gibi limitli lezyonu olanlar demir ve/veya folik asit eksikliğine bağlı anemi ile veya osteopenik kemik hastalığı ile gelebilir (1).

Tipik olarak semptomlar bebeklikte başlar, geç çocukluk döneminde kaybolur, 30-60 yaşlarında tekrar ortaya çıkar (12).

Klinik görünümleri çok farklı olan GSE'li hastalar klinik bulgularına göre 5 gruba ayrılır.

1. Klasik GSE olan hastalar.
2. Konstitüsyonel rahatsızlıkları veya nonspesifik gastrointestinal semptomları olan hastalar.
3. Tek semptomu olan GSE hastaları.
4. Başka bir hastalıkla birlikte olanlar.
5. Asemptomatik GSE hastaları (3).

Tablo 1. GSE ' de Klinik Bulgular.

A) Gastrointestinal Bulgular

- Diyare
- Kanın ağrısı
- Flatulans
- Kusma
- Kilo kaybı
- İştahsızlık

B) Ekstraintestinal Bulgular

1-Hematopoetik sistem

- a)Anemi, Demir,Folik asit, Vitamin B12 eksikliği
- b)Hemorajik, K vitamini eksikliği, nadiren folik asit eksikliğine bağlı trombositopeni
- c)Trombositoz, Hiposplenizm

2-İskelet sistemi

- a)Osteopeni, Kalsiyum ve D vitamini malabsorpsiyonu
- b)Patolojik kırıklar,Osteopeni
- c)Osteoartropati

3-Kas sistemi

- a)Atrofi, Malabsorpsiyon
- b)Tetani, Kalsiyum, vitamin D ve/veya magnezyum malabsorpsiyonu
- c)Kuvvetsizlik, Genel kas atrofisi, hipokalemi

4-Sinir sistemi

- a)Periferik nöropati, Tiamin ve B12 gibi vitamin eksiklikleri
- b)Nöbetler

5-Endokrin sistem

- a)Sekonder Hiperparatiroidi, Hipokalsemi
- b)Amenore, menarşın gecikmesi, infertilite, impotans

6-Dermatitis herpetiformis

7-Ödem, Hipoproteinemi

A. Gastrointestinal Bulgular:

En sık semptomlar diyare, flatulans, kilo kaybı ve yorgunluktur. İntestinal tutulumun yoğunluğuna bağlı olarak diyarenin miktarı değişkenlik gösterir. Özellikle infant ve küçük çocuklarda dehidratasyon, elektrolit bozukluğu hatta asidoz gelişebilir. Tüm hastalarda diyare olmaz, hatta konstipasyonla gelebilir. Ama dışkı kitlesi artmıştır. Ayrıca gaz içeriği fazladır. Hastalık ileuma da uzanmışsa konjuge safra tuzlarının absorpsiyonu bozulacağından diyare daha da artar. Kilo kaybının miktarı intestinal lezyonun ağırlığına ve hastanın malabsorpsiyonunu diyet alımını arttırmakla kompanse edip etmemesine bağlıdır.

B. Ekstraintestinal Bulgular:

Defektif absorpsiyon doğal olarak tüm organ sistemlerini etkiler.

* **Anemi;** Yetişkin GSE hastalarında sıklıkla görülür. Çoğunlukla proximal barsaktan demir ve folik asit emiliminin bozulmasına bağlıdır. İleumun tutulduğu ağır vakalarda vitamin B12 emilimi de bozulur (1). Yapılan bir çalışmada GSE olan çocuk hastalarda demir eksikliği anemisinin büyüme geriliğinden sonra en sık görülen bulgu olduğu saptanmıştır (13).

Başka bir çalışmada ise demir eksikliği anemisi olan ve bu aneminin sebebi monosemptomatik GSE olan olgularda tanının gecikmemesi için duodenal biopsinin önemi vurgulanmıştır (14). Özellikle kadınlarda, düşük ferritin düzeyi ve artmış total demir bağlama kapasitesi ile birlikte olan orta derecede demir eksikliği anemisi GSE'nin tek bulgusu olabilir.

Yağda eriyen K vitamininin emilimindeki bozulmaya bağlı koagülasyon problemleri ve kanama olabilir (3). GSE yetişkinlerde pıhtılaşma problemleri, kilo kaybı, anemi, hipoglisemi gibi atipik bulgularla ortaya çıkabilir (15). GSE'si olan yetişkinlerin % 50'sinde splenik atrofi olur. Sebebi bilinmeyen hiposplenizm trombositoz ve deforme eritrositlere neden olur. Glutensiz diyetle hiposplenizm kaybolur.

* **Osteopenik Kemik Hastalıkları;** Hastalarda kalsiyum absorpsiyonu bozulmuştur. Yağda eriyen vitamin D eksikliği de kalsiyum emilimini bozar. Sırt ağrısı, patolojik kırıklar oluşabilir. Ca ve Mg eksikliğine bağlı parestezi ve kas krampları görülebilir.

* **Nörolojik Semptomlar;** Santral veya periferik sinir sistemi hastalıkları sık değildir. Ama ağır hastalığı olanlarda bazen görülür. Kas güçsüzlüğü, parestezi, ataksi en sık görülen semptomlardır.

* **Sekonder Hiperparatiroidi;** Kalsiyum emilimi ciddi olarak bozuk olan hastalarda gelişebilir. Kan kalsiyum seviyesi düşük olduğu için kemikten kalsiyum mobilizasyonuna yol açar.

* **Ürogenital Semptomlar;** Amenore, menarşın gecikmesi ve infertilite kadınlarda görülebilirken, impotans ve infertilite de erkeklerde olabilir (1).

* **Dermatitis Herpetiformis;** Sık olarak GSE ile birlikte görülebilir. Papulovesiküler bir deri hastalığıdır. Aralardaki ilişki tam olarak açıklanamamıştır (4).

GSE ve birçok otoimmün hastalık HLA B8-DR3 halotipiyle birlikte. GSE ile birlikte Tip I DM iyi bilinmektedir. Tiroid hastalıkları, inflamatuvar barsak hastalıkları, primer biliyer siroz, romatoid artrit gibi hastalıklarla birlikte olabilir (3).

Laboratuvar Bulguları:

* **Gaita Tetkiki-Semptomatik GSE** olan hastaların çoğunda steatore vardır ve ağırlığı da tutulan barsak segmentiyle koreledir. Proksimal ince barsakta limitli olan birçok hastada ise steatore yoktur.

* **Hematolojik Testler-** GSE'de anemi demir, folik asit, B12 vitamini eksikliğine bağlı olabilir. Bu nedenle eritrosit morfolojisi mikrositikten makrositliğe kadar değişebilir. Serum demir seviyesi düşüklüğü sıktır. Lökopeni ve trombositopeni sık değildir, fakat ağır folik asit ve B12 vitamini eksikliğinde olabilir. Trombositoz, Howell-Jolly cisimcikleri görülebilir ve bu da hiposplenizmi yansıtır.

K vitamini eksikliğine bağlı protrombin zamanı uzamış olabilir. Eğer karaciğer hastalığı yoksa parenteral K vitamini protrombin zamanını hızla düzeltir.

* **Oral Tolerans Testleri-** En yararlı testler xyloze ve laktoz tolerans testleridir. Xyloze daha çok proksimal ince barsak tarafından emilir. Bu nedenle tedavi edilmemiş ağır GSE hastalarında xyloze'un üriner atılımı ve peak xyloze seviyesi düşmüştür (Çünkü GSE'de en çok proksimal ince barsak etkilenir.) Benzer şekilde GSE hastalarında absorptif hücre lezyonlarına bağlı sekonder laktaz eksikliği oluşur. Böylece laktoz alındıktan sonra kan glikoz seviyesi normale yükselemez.

* **Kan Biyokimyası-** Birçok organ sistemi tutulduğu için kan biyokimyasında anormallikler olur. Diyare ağır ise serum Na, K, Cl ve bikarbonat seviyeleri düşük olabilir. Diyare ve steatore olanlarda Ca, Mg ve hatta Zn düşük olabilir. Osteopeni olanlarda fosfor düşük, alkalen fosfataz artmış bulunabilir. Serum albümin, globulin, kolesterol düzeyleri düşebilir (1).

Doku transglutaminaz (t TG) otoantikoru GSE'de bugün kabul edilen altın serolojik antikorudur

* **Serum Antikorları-** GSE'yi araştırmak için nonin-vazif serolojik testler mevcuttur. Tedavi edilmemiş hastaların serumunda anti-gliadin, anti-retikülin ve anti-endomisyum antikorları % 40-90 oranında saptanmıştır. Fakat bu antikorların sensitivite ve spesifitesi merkezden merkeze değişmektedir (3).

Serum IgA anti-gliadin antikor testi Ig G anti-gliadin antikor testi göre daha spesifik fakat daha az sensitiftir. Tedavi edilmemiş hastalarda serumda düz kas endomisyumuna karşı Ig A antikorları bulunması % 90 veya daha fazla sensitivite ve spesifitesi olan en sensitif ve spesifik testtir (1). Anti-endomisyum antikorları mukozal lezyonun ağırlığı ile de pozitif korelasyon gösterir. Anti-gliadin antikorları glutensiz diyetle başladıktan 3 ay sonra da normal seviyeye inerler (3).

IgA eksikliği olan GSE hastalarında hem IgA anti-gliadin hem de IgA anti-endomisyum antikorları genellikle saptanmaz.

Doku transglutaminaz (t TG) otoantikoru GSE'de bugün kabul edilen altın serolojik antikorudur. Bu tetkik GSE kitle taramaları için biopsiye alternatif gibi görünmektedir (16). Serum IgA sınıfı doku transglutaminazın GSE'yi araştırmada efektif olduğu kanıtlanmıştır. Glutensiz diyetle yanıtın araştırıldığı bir çalışmada bir grup hastada doku transglutaminaz veya endomisyum antikoru negatif olduğu halde mukozal villöz atrofinin belirgin olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle glutensiz diyetin yeterli olduğundan emin olmak için ince barsak biopsisi hala gerekli bulunmaktadır (17).

Çocukluk çağı GSE tanı kriterleri halen intestinal biopsilerin histolojik değerlendirilmesine bağlı olduğu halde, anti-t TG antikorlarının saptanması tanısal bilgiyi tamamlamada yardımcıdır. Human recombinant t TG based ELISA tetkiki çocukluk çağı GSE tanısında sensitif ve spesifik test olarak ve aynı zamanda tedavinin takibinde kullanılabilir (18).

Herşeye rağmen serum antikorları intestinal mukoza biopsisinin yerini alamaz. Çünkü bu tanı konan hastalar ömür boyu glutensiz gıda almak zorunda kalacaktır.

* **Radyolojik Çalışmalar:** İnce barsak pasaj grafiplerinde lümen genişleme, baryumun floküle olması, segmentasyon ve pililerde kabalaşma bulunur (8). Bazı GSE hastalarının baryumlu grafiplerinde ileumdaki foldlerde kalınlaşma ve sayılarında artma saptanabilir (jejünülizasyon). Yetişkinlerde ülseratif jejunoleit ve malignite gibi GSE'nin ağır komplikasyonlarının saptanması açısından radyolojik çalışmalar önemlidir (3).

* **İntestinal Biopsi:** Biopsi halen GSE tanısı için altın standarttır. Uygun biopsi örnekleri endoskopi veya suction biopsi tüpüyle alınabilir. Örnekler distal duodenumdan alınmalıdır (Tablo.2).

Ayrıncı Tanı:

Özellikle malabsorpsiyon yapan durumlarla ayrıncı tanı yapılır. Tropikal sprue ve ince barsak lenfoması olan kişilerdeki mukozal lezyonlarla GSE lezyonları büyük benzerlik taşır. Zollinger-Ellison Sendromu, Eozinofilik Gastroenterit, Crohn Hastalığı, intraluminal bakteri aşın gelişim durumları, refrakter sprue, küçük çocuk ve infantlarda

Tablo 2. GSE Tanısında Kullanılan Testler

1. Gaita tetkiki
2. Hematolojik testler
a. Anemi
b. Lökopeni
c. Trombositopeni
d. Trombositoz
3. Oral Tolerans testleri
4. Kan biokimyasında anormallikler
5. Serum antikorları
a. Anti- doku transglutaminaz antikorları
b. Anti-endomisyum antikorları
c. Anti-gliadin antikorları
6. Radyolojik bulgular
7. İntestinal biopsi

Biopsi halen GSE tanısı için altın standarttır. Örnekler distal duodenumdan alınmalıdır.

Tablo 3. GSE'de Ayırıcı Tanı

1. Tropikal sprue
2. İnce barsak lenfoması
3. Crohn hastalığı
4. Eozinofilik gastroenterit
5. Zollinger. Ellison sendromu
6. İntraluminal bakteri aşın gelişimi
7. Refrakter sprue
8. Küçük çocuk ve infantlarda viral gastroenterit ve inek sütü intoleransı

Tablo 4. GSE'de tedavi

1. Arpa, buğday, çavdar ve yulaf gibi gluten içeren gıdalardan kaçınılmalı
2. Pirinç, mısır, soya fasulyesi, patates, kara buğday ve dan kullanılmı
3. İşlenmiş tüm yiyeceklerin içeriği okunmalı
4. Başlangıçta süt ve süt ürünleri kısıtlanmalı

viral gastroenterit ve inek sütü intoleransı ile ayırıcı tanıya gidilmelidir (Tablo.3)

Tanı konusunda şüphe varsa glutensiz diyet tedavisine klinik cevap araştırılır. Tamamen toksik glutensiz diyet uygulandıği zaman klinik cevap genellikle bir iki hafta içinde görülür. Mukozadaki düzelme ancak aylarca glutensiz diyet sonrası olur.

Özet olarak GSE tanısı için 1) İnce barsak mukozal fonksiyonlarında bozulmanın gösterilmesi, 2) Tipik mukozal lezyonun gösterilmesi, 3) Glutensiz diyet sonrası klinik cevabın ve daha da iyisi mukozadaki histolojik iyileşmenin saptanması gerekir.

Glutensiz diyetle cevap vermeyen vakalarda yanlış teşhis, diyetin uygulanmaması ve lenfoma akla gelmelidir.

Tedavi:

Tedavinin esası glutensiz diyet uygulamaktır. Arpa, buğday, çavdar ve yulaf içeren tüm gıdalardan kaçınılmalıdır. Pirinç, mısır, soya fasulyesi, patates, kara buğday, dan, toksik olmayan ve iyi tolere edilen gıdalardır. Diyet dengeli olmalı ve normal miktarlarda yağ, protein ve

karbonhidrat içermelidir. Süt ve süt ürünlerini başlangıçta kısıtlamak gerekir (Tablo 4)

Eğer glutensiz diyetle bir kaç haftada düzelme görülmezse, diyet yeniden gözden geçirilmelidir. Glutensiz diyetle cevap vermeyen vakalarda yanlış teşhis, diyetin uygulanmaması ve lenfoma akla gelmelidir.

Ağır hastalığı olan hastalara glutensiz diyet yanında absorpsiyon defektlerine bağlı eksikliklerin tedavisi de uygulanmalıdır. Anemik hastalara aneminin nedenine yönelik demir, folik asit veya B12 vitamini verilmelidir. Protrombin zamanı uzamışsa K vitamini uygulanmalıdır. Hipokalsemi olan hastalara oral 2-3 gr / gün elementer kalsiyum ve oral D vitamini verilmelidir. Serum kalsiyum düzeyi aşın doz açısından takip edilmelidir. İntestinal absorpsiyon normale dönünceye kadar multivitamin preparatları verilebilir (1). Hastalar % 80-85 glutensiz diyetle cevap verebilir. % 15-20'si diyetle refrakterdir. Bunlar kortikosteroid tedavisine cevap verebilir (8).

Glutensiz diyetle düzelen GSE hastalarında kilo kaybı, malabsorpsiyon, abdominal ağrı, intestinal kanama gibi semptomlar gelişirse gastrointestinal malignite yönünden dikkatlice araştırılmalıdır.

Prognoz:

GSE tedavi edilmezse ve ağır seyrediyorsa fatal olabilir. Hemoraji ve infeksiyon nedeniyle hastalar kaybedilebilir. Ama GSE hastalarında hastalığa bağlı ölüm sık değildir. Doğru tanı konup tedavi edilirse prognoz çok iyidir.

Yetişkinlerde malign hastalıkların insidansı genel populasyona göre artmıştır. Lenfomalar (intestinal ve ekstraintestinal) ve özofagusun skuamöz hücreli karsinomu en sık olanlardır (1). Yapılan bir çalışmada GSE hastalarında lenfoma oranı % 4 olarak bulunmuştur (19). GSE' de intestinal lenfo-

manın T lenfositlerden köken aldığı gösterilmiştir.

Glutensiz diyetle düzelen GSE hastalarında kilo kaybı, malabsorpsiyon, abdominal ağrı, intestinal kanama gibi semptomlar gelişirse gastrointestinal malignite yönünden dikkatlice araştırılmalıdır.

GSE hastalarının küçük bir kısmında refrakter sprue gelişebilir. Glutensiz diyetle önce cevap vermişken sonra sıkı diyetle rağmen relaps olur. GSE'de ciddi komplikasyonlardan biri de ince barsakta ülser ve striktür gelişmesidir. Ülserler ince barsağın herhangisi bir seviyesinde olur, perforasyon gelişebilir. Ülserleri olan hastaların bir kısmında lenfoma saptanır (1).

KAYNAKLAR

1. Trier J.S.Celiac Sprue and Refractory Sprue In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. Gastrointestinal and Liver Disease, 6 th Ed, WB Saunders Co, Philadelphia 1998; 1557-74.
2. Farrell RJ,Kelly CP. Diagnosis of celiac sprue Am.J.Gastroenterol 2001; 96:3237-3246
3. Mearin ML, Mulder CJJ. Celiac Disease. In: Bockus Gastroenterology. Eds: WB Saunders Co,5 th Ed, Philadelphia 1995; 1027-48.
4. Binder HJ. Disorders of Absorption Celiac Disease. In: Braunwald E, Hauser S, Fauci AS, Longo DL, Kasper DL, Jameson LJ. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15 th Ed, Mc Graw Hill Co, 2001;1673-5.
5. Troncione R, Greco L, Mayer M, et al. Latent and potential coeliac disease. Acta Paediatr 1996; 412:10-4.
6. Mustalahti K,Sulkanen S, Holopainen P,et al. Coeliac disease among healthy members of multiple case coeliac disease families. Scand J Gastroenterol 2002; 37: 161-5.
7. Rutz R, Ritzler E, Fierz W, et al. Prevalence of asymptomatic celiac disease in adolescents of eastern Switzerland. Swiss Med Wkly 2002; 132: 43-7.
8. Özdil S. İnce Barsak Hastalıkları. Gluten Enteropatisi. In: Ökten A, Mungan Z, Çakaloğlu Y, eds. Gastroenterohepatoloji, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2001; 163-7.
9. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity. Gastroenterology 1992;102: 330-54.
10. Öztürk S, Serinöz E, Keklik T, et al. Histopathological assessment in cases with gluten-sensitive enteropathy. Significance of typing. The Turkish J Gastroenterol 2000 ; 11: 150-4.
11. Vader LW, de Ru A, van der Wal Y, et al. Specificity of tissue transglutaminase explains cereal toxicity in celiac disease J Exp Med 2002; 195: 643-9.
12. Semrad CE, Chang E.B. Malabsorption Syndromes. Celiac Disease In: Goldman L, Bennet J.C. Cecil Textbook of Medicine. 21 th Ed, WB. Saunders Co, Philadelphia, 2000; 719-20.
13. Carroccio A, Iannitto E, Cavataio F, et al. Sideropenic anemia and celiac disease. Dig Dis Sci1998; 43:673-8.
14. Garrido C, Gaya J, Liompart A, et al. Prevalence of monosymptomatic celiac disease in patients with iron deficiency anemia. Gastroenterol-Hepato 1997; 20:172-4.
15. Bhattacharyya A,Patel MK,Tymms-DJ. Coeliac Disease in adults: variations on a theme. J R Soc Med1999; 92: 286-9.
16. Sorell L, Garrote JA, Acevedo B, et al. One-step immunochromatographic assay for screening of coeliac disease. Lancet 2002 Mar 16 ; 359 (9310) : 945-946
17. Kaukinen K,Sulkanen S, Maki M, et al. IgA-class transglutaminase antibodies in evaluating the efficacy of gluten-free diet in coeliac disease. Eur J Gastroenterol Hepetol 2002; 14:311-5.
18. Hansson T, Dahlbom I, Rogberg S, et al. Recombinant Human Tissue Transglutaminase for diagnosis and follow-up of childhood coeliac disease. Pediatr Res 2002; 51:700-5.
19. Freeman HJ. Survey of gastroenterologists on the diagnosis and treatment of adult patients with celiac disease in British Columbia Can J Gastroenterol, 1998; 12: 149-52.

"Gerçeğin kendine özgü bir zamanı yoktur. Onun zamanı Şimdi'dir. Daima.."
Albert Schweitzer (1875-1965)