

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KONYA İLİNDEKİ ERİŞKİN ÇÖLYAK HASTALARININ  
EPİDEMİYOLOJİK, KLİNİK VE LABORATUVAR  
BULGULARININ RETROSPEKTİF OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. MUHAMMED MUHİDDİN ER**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2018**



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KONYA İLİNDEKİ ERİŞKİN ÇÖLYAK HASTALARININ  
EPİDEMİYOLOJİK, KLİNİK VE LABORATUVAR  
BULGULARININ RETROSPEKTİF OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. MUHAMMED MUHİDDİN ER**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: PROF.DR. ALİ DEMİR**

**KONYA, 2018**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen başta Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tez konusunun belirlenmesi, çalışmanın planlanması ve sürdürülmesi, ortaya çıkan problemlerin çözülmesi konularında desteğini esirgemeyen; uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. Ali DEMİR' e teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, dostluklarını benden esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Dr. Mehmet KILINÇ, Dr. Yusuf AVCI, Dr. Musa Faruk ALTAN, Dr. Ahmet KARAKARÇAYILDIZ ve Dr. Mehmet Emin GEREK 'e teşekkür ederim. Hekimlik sürecinde bilgilerinden ve tecrübeleinden faydalandığım kıymetli ağabeylerim Dr.Şakir TORUN , Dr. Buğra SAĞLAM ve Dr.Metin BAĞCI 'ya da teşekkür ederim.

Tez sürecinde isimlerinin bu bölümde yazılmış olması da dahil hiçbir beklenti içinde olmadan, yardımlarını esirgemeyen hemşire, asistan doktor ve uzman doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bana her an destek olan sevgili eşim Büşra ER'e ve değerli oğlum İhsan Eren ER' e her daim sevgilerimle..

## ÖZET

### **Konya İlindeki Erişkin Çölyak Hastalarının Epidemiyolojik, Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi, Dr. Muhammed Muhiddin Er, Uzmanlık Tezi, Konya, 2018**

**Amaç:** Bu çalışmada erişkin çölyak hastalarının (ÇH) epidemiyolojik ve klinik özelliklerini, diyetten fayda görüp görmediklerini ve laboratuvar parametrelerini değerlendirilmeyi amaçladık.

**Yöntem:** Çalışmamızda 2011-2017 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları ABD, Gastroenteroloji Bilim Dalı Klinik ve Polikliniğinde çölyak tanısı ile takip edilen 18 yaş ve üzeri hastaların hastane otomasyon sistemi üzerinden retrospektif olarak değerlendirilmesi planlandı. Hastaların laboratuvar kayıtları incelendi ve anamnez kısmındaki bilgilerden tanı anındaki ve en son kontroldeki klinik özellikleri kayıt altına alındı.

**Bulgular:**Çalışmaya toplam 155 çölyak hastası dahil edildi. Hastaların 119'u (%76.8) kadın, 36'sı (%23.2) erkekti ve yaş ortalamaları  $37.1 \pm 13.7$ 'ti. Ortalama çölyak tanı süresi  $5.3 \pm 4.6$  yıldır. Hastaların 54'ünün (%34.8) ailesinde ÇH tanısı mevcuttu. Hastaların BKİ ortalaması  $24 \pm 4.4 \text{ kg/m}^2$  olarak hesaplandı. Hastaların tanı anında ve son kontrolde en sık şikayeti dispepsiydi (%71.6 ve %20). Konstipasyon tanıda %25'inde mevcuttu. Diyete tam uyum oranı %70.3 olarak hesaplandı. Hipotiroidi en sık eşlik eden hastalıktı (%9.6). Toplam 22 (%14.1) farklı hastada en az bir otoimmün hastalık saptandı. Serolojik testlerin pozitiflik oranı %33.5 ile %63.9 arasındaydı. Hastaların %24'ünde demir eksikliği anemisi, %71'inde vitamin D eksikliği tespit edildi.

**Sonuç:** Çölyak hastalığı hem tanı anında hem de takipte, klinik ve laboratuvar açısından oldukça heterojen bir tablo ile karşımıza çıkmaktadır. Özellikle, oldukça sık eşlik eden immün aracılı hastalıklar konusunda takip eden hekimlerin daha dikkatli olması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Çölyak hastalığı, atipik çölyak hastalığı, komorbidite, otoimmünite

## ABSTRACT

### **The Evaluation of Epidemiological, Clinical and Laboratory Findings of Adult Celiac Patients in Konya Province, Dr. Muhammed Muhiddin Er, Specialty Thesis, Konya, 2018**

**Aim:**In this study, we aimed to evaluate the epidemiologic and clinical features and laboratory parameters of adult patients with celiac disease (CD), and whether they benefit from diet.

**Methods:**In our study, it was planned to retrospectively evaluate the patients over the age of 18 years who were followed up with the diagnosis of CD in Necmettin Erbakan University, Meram Medical Faculty Hospital, Department of Internal Medicine and Gastroenterology between 2011 and 2017 via hospital automation system. The laboratory records of the patients were examined and the clinical features at the diagnosis and at the latest control were recorded from the information in the anamnesis section.

**Results:**A total of 155 celiac patients were included in the study. 119 (76.8%) of the patients were female, 36 (23.2%) were male and mean age was  $37.1 \pm 13.7$  years. Mean duration of disease was  $5.3 \pm 4.6$  years. 54 (34.8%) of the patients had family history of CD. The mean BMI of the patients was  $24 \pm 4.4$  kg/m<sup>2</sup>. The most common complaint was dyspepsia at the time of diagnosis and at the last follow-up (71.6% and 20%, respectively). Constipation was present in 25% of the cases at the time of diagnosis. The rate of exact adherence to diet was 70.3%. Hypothyroidism was the most common accompanying disease (9.6%). At least one autoimmune disease was detected in 22 (14.1%) patients. Serological test positivity ranged from 33.5% to 63.9%. 24% of the patients had iron deficiency anemia and 71% had vitamin D deficiency.

**Conclusion:**Celiac disease is confronted with a very heterogeneous picture in terms of clinic and laboratory both at the time of diagnosis and in the follow-up. In particular, physicians should be more cautious about immuno-mediated diseases, which are quite often accompanied.

**Keywords:**Celiac disease, atypical celiac disease, comorbidity, autoimmunity

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	3
ÖZET .....	v
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar.....	ix
ŞEKİLLER .....	x
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Çölyak hastalığının tanımı ve tarihçesi.....	3
2.2. Çölyak hastalığının epidemiyolojisi .....	3
2.3. Çölyak hastalığının patogenezi.....	4
2.4. Çölyak hastalığının klinik bulguları .....	5
2.4.1 Gastrointestinal sistem bulguları.....	6
2.4.2 Gastrointestinal sistem dışı bulgular .....	6
2.5. Çölyak hastalığına eşlik eden klinik durumlar .....	8
2.6. Çölyak hastalığının sınıflandırılması .....	10
2.6.1. Klasik çölyak hastalığı .....	10
2.6.2. Atipik çölyak hastalığı .....	11
2.6.3. Asemptomatik (sessiz) çölyak hastalığı .....	11
2.7. Çölyak hastalığının tanısı.....	11
2.7.1. Serolojik değerlendirme .....	12
2.7.2. İnce bağırsak biyopsisi .....	13
2.8. Çölyak hastalığının tedavisi ve takibi.....	16
2.8.1. Diyet planlaması.....	17

2.8.2. Glutensiz diyete cevabın izlenmesi .....	18
2.8.3. Glutensiz diyete cevap vermeyen hastaların değerlendirilmesi .....	18
2.8.4. Tedavinin diğer basamakları .....	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	21
3.1. Klinik değerlendirme .....	21
3.2. Laboratuvar değerlendirmesi .....	21
3.3. İstatistiksel değerlendirme .....	21
3.4. Etik kurul onayı .....	21
4. BULGULAR .....	22
4.1. Tanımlayıcı ve klinik bulgular .....	22
4.2. Laboratuvar bulguları .....	25
5. TARTIŞMA .....	28
6. SONUÇLAR .....	33
7. REFERANSLAR .....	34

## TABLÖLAR

	Sayfa
<b>Tablo 2.1.</b> Çölyak hastalığında gastrointestinal sistem dışı bulgular.....	7
<b>Tablo 2.2</b> İntestinal villöz atrofinin çölyak dışı nedenleri.....	15
<b>Tablo 2.3.</b> Çölyak hastalığı için histolojik sınıflandırmanın özeti.....	15
<b>Tablo 4.1.</b> Hastaların temel demografik ve klinik verileri.....	22
<b>Tablo 4.2.</b> Hastaların eğitim ve medeni hal durumları.....	23
<b>Tablo 4.3.</b> Hastaların tanı anındaki şikayetleri.....	23
<b>Tablo 4.4.</b> Hastaların son kontrol muayenesinde şikayetleri.....	24
<b>Tablo 4.5.</b> Hastaların eşlik eden diğer hastalıkları.....	25
<b>Tablo 4.6.</b> Çölyak serolojik testlerinin pozitiflik oranları.....	26
<b>Tablo 4.7.</b> Hastaların laboratuvar parametreleri.....	27

## ŞEKİLLER

### Sayfa

Şekil 2.1. Dirsek derisinde vezikül, bül, erozyon ve kabuklanmalar.....	9
Şekil 2.2. Amerikan Gastroenteroloji Enstitü'sünün çölyak hastalığı için tanı algoritması.....	12
Şekil 2.3. Çölyak hastası bir hastanın ince bağırsak biyopsisi; düzleşmiş mukoza ve normal villus yapısının tama yakın kaybı.....	14
Şekil 2.4. Çölyak hastalığında tarak dişi benzeri duodenal katlantılar.....	14
Şekil 4.1. Hastaların glutensiz diyeteye uyum profili.....	24



## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>ALT</b>	:Alanin aminotransferaz
<b>AST</b>	:Aspartat aminotransferaz
<b>BKİ</b>	:Beden kitle indeksi
<b>ÇH</b>	: Çölyak hastalığı
<b>doku-TG</b>	:Doku transglutaminaz
<b>HBYS</b>	:Hastane bilgi yönetim sistemi
<b>HLA</b>	: İnsan lökosit antijeni
<b>İBH</b>	: İnflamatuvar bağırsak hastalığı
<b>İEL</b>	: İntraepitelyal lenfosit
<b>SD</b>	: Standart sapma
<b>TSH</b>	: Tiroid stimülan hormon

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik yatkınlığı olan bireylerde buğday, arpa, çavdar gibi tahıl ürünlerinde bulunan ‘gluten’ bileşenin alınması ile tetiklenen ve sonucunda ince bağırsak hasarı ile sonuçlanan otoimmün bir hastalıktır [1]. Non-tropikal sprue, çölyak sendromu, idiopatik steatore ve primer malabsorbsiyon sendromu gibi tanımlamalar kullanılsa da sıklıkla çölyak hastalığı terimi kullanılmaktadır.

Klinik olarak atipik ÇH, sessiz ÇH ve tipik ÇH olmak üzere 3 farklı şekilde ortaya çıkar. Atipik ÇH sadece ekstraintestinal semptomlar mevcuttur (anemi, osteoporoz, infertilite ve benzeri). Sessiz ÇH semptom yoktur fakat serolojik olarak pozitifdir. Tipik ÇH ise malabsorbsiyon ve gastrointestinal semptomlar ile karakterizedir. Hastalığın klinik spektrumu oldukça heterojendir. Tipik klinik bulgular abdominal distansiyon, gelişme geriliği ve kronik ishal şeklinde prezente olabilir [2]. Çölyak hastalığında yaşam kalitesi; abdominal ağrı, diyare, vücut ağırlığı kaybı, yorgunluk gibi fiziksel semptomlar, ekstraintestinal semptomlar ve uzun dönemli tedavi süreci nedeniyle de olumsuz etkilenebilmektedir [3, 4].

Çölyak hastalığı özellikle beyaz ırkın hastalığıdır. Siyah ırkta nadiren gözlenir. Kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat kadar daha sık görülür. En sık olarak Batı Avrupa’da gözlenmektedir.

Yapılan çalışmalarda prevalans Amerika ve Avrupa’da %0,5 ile %1 arasında saptanmıştır [5, 6]. Birinci derece akrabalarında ÇH olan bireylerde prevalans %10-15’e kadar çıkmaktadır. Monozigotik ikizlerde %70-100 arasında oranlar izlenmiştir. Ülkemizde de yapılan çalışmaların prevalans oranının Avrupa ile benzer olduğu söylenebilir.

Diyette gluten bulunmadığı sürece ÇH ortaya çıkmaz. Bu yüzden Avustralya, İran, İsrail, Yeni Zelanda, Suriye ve Türkiye gibi tahıl tüketiminin fazla olduğu ülkelerde sık görülürken, Çin ve Japonya gibi tahıl tüketiminin neredeyse olmadığı ülkelere hemen hemen hiç görülmez[7].

Glutensiz diyetin ömür boyu uyum gerektirmesi hem hasta bireyler hem de aileleri için zorlu bir tedavi yöntemidir. Bu nedenle hastaların bir kısmı diyetle uyum sağlayamamaktadır. Ancak var olan bilgiler ışığında değerlendirildiğinde en iyi yaşam kalitesine ulaşmanın tek yolu glutensiz diyet tedavisinin düzenli uygulanmasıdır [8].

Biz de bu çalışmada, Konya ilindeki hastanelerde takipli olan ölyak hastalarının epidemiyolojik ve klinik özelliklerini, diyetten fayda görüp görmediklerini ve laboratuvar parametrelerini değerlendirilmeyi amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Çölyak hastalığının tanımı ve tarihçesi

Çölyak hastalığı, genetik olarak duyarlı bireylerde, gluten maruziyeti sonucu ortaya çıkan ve diyetten glutenin çıkarılması ile iyileşme gösteren mukozal inflamasyon, villöz atrofi ve kript hiperplazisi ile karakterize, birçok sistemi etkileyebilen bir ince bağırsak hastalığıdır [9].

Çölyak hastalığı, literatürde ilk kez Samuel Gee tarafından 1888 yılında tanımlanmıştır. Ancak, milattan sonra 2. yüzyılda Kapadokya bölgesinden Aretaeus, kronik malabsorbsiyon ile seyreden benzer bir klinik tablo tanımlamıştır [10]. Hastalığın etiyojisi ve tedavisi ile ilgili ilk olarak, Alman pediatrist Willem K. Dicke ekmek ve tahıl tüketimi ile tekrarlayan ishal arasındaki ilişkiyi fark etmiştir. İkinci dünya savaşı sırasında hastalığın relapslarının azaldığını ancak savaştan sonra relapsların arttığını gözlemlemiş ve bunun savaş sırasında tahıl tüketiminin azalmasına bağlı olduğunu belirtmiştir [11]. Bu tespit ileriki dönemlerde kullanılan ampirik saf meyve, patates, süt, muz ve et diyetlerinin öncüsü olmuştur.

Çölyak hastalığının lezyonları ilk kez Paulley tarafından 1954 yılında, ince bağırsak proksimalinde, mukozal inflamasyon, kript hiperplazisi ve villöz atrofi şeklinde tanımlanmıştır [12]. Endoskopik biyopsi yöntemlerinin gelişmesi ile ÇH ve erişkin non-tropikal sprue hastalığının aynı klinik özelliklere ve patogeneze sahip olduğu anlaşılmıştır [13]. 1992 yılında ise Marsh tarafından histolojik sınıflandırma sistemi tanımlanmıştır [14].

### 2.2. Çölyak hastalığının epidemiyolojisi

Çölyak hastalığı, sıklıkla beyaz ırkta görülen bir hastalıktır. Tanının klinik prezantasyon ile konulduğu yıllarda Avrupa bölgesinde prevalansı 1:4000-8000 aralığında bildirilirken, 1970'li yıllarda oligosemptomatik hastalar hakkında farkındalığın artması ve gliadin ve endomisyuma karşı serolojik testlerin geliştirilmesi ile bildirilen hastalık prevalansı artmıştır. Örneğin, Danimarka'da yapılan bir çalışmada prevalansı 1:10.000'den 1:300'e yükseldiği bildirilmiştir [15]. Serolojik testlerin biyopsi ile doğrulandığı güncel epidemiyolojik çalışmalarda ise birçok ülkede prevalans 1:70-1:300 aralığında bildirilmiştir [16]

Ülkemizde ise ÇH sıklığı ile ilgili geniş çaplı araştırma sayısı son yıllarda artmaya başlamıştır. Ertekin ve ark. tarafından 2005 yılında yapılan 1263 çocuğun değerlendirildiği biyopsi ile desteklenen bir çalışmada prevalans 1:158 olarak bildirilmiştir [17]. Erişkinlerde yapılmış olan en geniş çalışmalardan birisinde de 2000 sağlıklı kan donöründe serolojik tarama yapılmış ve bunların 23 (%1.3) tanesinde serolojik test pozitif bulunmuştur. Endoskopi ve biyopsi yapılmasını kabul eden 12 hastanın 10'unda ÇH ile uyumlu bulgular saptanmıştır [18].

Bu sonuçlar, ülkemizde ÇH prevalansının diğer ülkelere benzer bir noktada (yaklaşık % 1) olduğunu göstermektedir.

### **2.3. Çölyak hastalığının patogenezi**

Çölyak hastalığının, aile içi bireylerde daha sık izlenmesi ve HLA-DQ2 ve DQ8 genleri ile belirgin ilişkisinin tespit edilmesi, hastalığın günümüzde anlaşıldığı şekilde genetik olarak yatkın bireylerde çevresel ajan (glutenin gliadin komponenti) tarafından tetiklenen immünolojik bir hastalık olduğu fikrinin temelini oluşturmuştur [19, 20]. HLA (insan lökosit antijeni) doku gruplarının tek yumurta ikizlerinde hastalık gelişimine katkısı %36 olarak tahmin edilmektedir [21]. DQ2 (DQA1\*05; DQB1\*02) ve DQ8 (DQA1\*03; DQB1\*0302) için HLA doku tiplmesi ince bağırsak biyopsi bulguları şüpheli olan hastalarda oldukça kullanışlıdır, çünkü her ikisinin negatif olduğu durumlarda hastalık olası değildir [22].

Serolojik çalışmalar artık ÇH tanısının doğrulanması için yaygın kullanılmaktadır. Bunlar, gliadine karşı oluşmuş IgA antikorlarının ELISA yöntemi ile ölçülmesi ve endomisyuma karşı oluşmuş IgA antikorlarının immüno Floresans yöntemi ile ölçülmesini içerir. Endomisyum, düz kasların bağ dokusunda bulunur ve buna karşı oluşmuş antikorlar hastalık için patognomoniktir [23]. Endomisyum içerisinde otoantikor olarak doku transglutaminaz (doku-TG) tespit edilmiştir [24]. Bu iki yapıya karşı oluşan IgA antikorları hastalık için oldukça sensitif ve spesifiktir [25]. Bu testlerin yaygın kullanılması erken tanıya, geniş çaplı popülasyon çalışmalarına ve hastalığın daha iyi anlaşılmasında imkan sağlamıştır.

Doku transglutaminazı hücre içinde yaygın bulunur ve mekanik iritasyon ve inflamasyon sonucu endotel ve fibroblastlardan salınır. Salındıktan sonra, buğdaydaki gluten proteini gibi glutaminden zengin proteinler ile çapraz bağlanır. Bunun neticesinde, glutendeki glutamin kalıntılarını glutamik aside deamide eder. Deamidasyon, gluten

peptidlerinde negatif yük oluşturur ve HLA-DQ2 ve DQ8'e bağlanmalarını artırır. Böylelikle, glutenin T hücrelerini uyarma kapasitesi artmış olur[26]. İlk çalışmalarda, T hücre cevabını oluşturan dominant epitopun deamide glutamin kalıntıları olduğu iddia edilse de, sonraki çalışmalarda çok fazla sayıda gliadin peptidinin T hücreler tarafından tanınabildiği ortaya konmuştur [27].

Gliadin üzerindeki epitopların ortak özelliği prolinden zengin olmasıdır. Gastrointestinal peptidazlara dirençli, 33 amino asitli bir peptid olan A-gliadin tanımlanmıştır. Bir çalışmada bu peptidin kontrol grubunda tamamen sindirildiği fakat çölyak hastalarında kısmen sindirilebildiği gösterilmiştir. Gliadin peptidlerinin proteolize dirençli olması veya kısmen sindirilebilmesi, inflamatuvar cevabın ve toksik etkilerin başlamasını kolaylaştıran önemli bir tetikleyici faktördür [28].

Aktif hastalığı olan bireylerde, başlıca gama-delta T hücre reseptörüne sahip intraepitelyal lenfosit sayısı artmış bulunmaktadır. Bu hücrelerde interferon gama ve IL-10 ekspresyonu artmıştır [29]. Ancak, lamina propriadaki lenfositler ile kıyaslandığında bu lenfositlerin patogenetik rolü tartışmalıdır. Enterik enfeksiyonlar, ilaç ve gıda allerjileri gibi ÇH ile ilişkisi olmayan birçok inflamatuvar durumda intraepitelyal lenfosit sayısı artmaktadır [30].

İntestinal epitel hücrelerindeki gliadin reseptörleri ile gliadin peptidlerinin, T hücre aktivasyonunun oluşacağı lamina propriaya geçişine aracılık edebileceği iddia edilmiştir. Bir çalışmada, transferin reseptörü olan CD71'in çölyak hastalarında enterositlerin apikal polünde eksprese olduğu bulunmuştur. Normalde bu reseptör bazal ve lateral polde bulunur. IgA yapısındaki anti-gliadin antikorları ile bağlanan gliadinin sindirimden kurtulduğunu ve reseptör aracılığı ile lamina propriaya taşındığı iddia edilmiştir. Bu reseptörü hedefleyen ilaçların geliştirilmesi ile hastalığın diyet dışında tedavi yöntemleri ile kontrol edilebileceğini öne sürmüşlerdir [31].

#### **2.4. Çölyak hastalığının klinik bulguları**

Çölyak hastalığı klasik olarak yeni doğan hastalığı olarak bilinse de günümüzde sıklıkla 10-40 yaş aralığında prezente olmaktadır. Yaşamı tehdit eden malabsorbsiyon tablosu yerine genellikle erişkin yaşta atipik klinik ile ortaya çıkmaktadır. Bu durumun anne sütü ile daha uzun beslenme ve glutenin daha geç tüketilmeye başlanması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Subklinik hastalığın tanısını koymak özellikle şu 4 sebepten dolayı önemlidir:

- 1-Malignite riski
- 2-Nutrisyonel eksikliklerin tespiti
- 3-Etkilenen annelerin bebeklerinin düşük doğum ağırlıklı olma riski
- 4-Eşlik eden otoimmün hastalıklar

Subklinik hastalıkta malignite riski ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Glutensiz diyet ile remisyonda seyreden hastalarda malignite riski normal popülasyona yaklaşmaktadır [32]. Bazı çalışmalarda, otoimmün hastalık (Tip 1 DM, kollajen doku hastalıkları, otoimmün tiroidit) prevalansının ÇH tanısında gecikme ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yirmi yaşından sonra tanı konulanlarda %30'lara vardığı bildirilmiştir [33].

#### **2.4.1 Gastrointestinal sistem bulguları**

Hastalar, klasik olarak steatore ve gaz nedeniyle kötü kokulu, köpüklü ve bol miktarda ishal ile prezente olurlar. Bu semptomlar, malabsorbsiyonun sonucu olarak çocuklarda büyüme geriliği, kilo kaybı, ciddi anemi, vitamin B eksikliklerine bağlı nörolojik bulgular ve vitamin D ve kalsiyum eksikliğine bağlı osteopeni ile paralellik gösterir[34].

Ancak, günümüzde klinik prezantasyonda klasik ÇH'dan atipik semptomlara veya asemptomatik prezantasyona bir kayış vardır. Örneğin bir meta-analizde, 3383 çölyak hastasının sadece %38'inde intestinal semptomlar bildirilmiştir[35]. Tanı almamış erişkin çölyak hastaları nadiren belirgin ishal ve ciddi metabolik bozukluklar ile prezente olur[36].

#### **2.4.2 Gastrointestinal sistem dışı bulgular**

Çölyak hastalarında birçok gastrointestinal sistem dışı bulgu bildirilmiştir (tablo 2.1). Bazı hastalarda bu bulgular prezantasyon semptomu olabilmektedir ve serolojik testler için uyarıcı olmalıdır.

**Tablo 2.1.** Çölyak hastalığında gastrointestinal sistem dışı bulgular [37]

---

İnfertilite

Romatolojik hastalıklar

Vitamin D ve kalsiyum eksiklikleri

Osteoporoz

Osteomalasi

Nörolojik hastalıklar

Depresyon

Epilepsi

Migren

Anksiyete

İntihar eğilimi

Karpal tünel sendromu

Miyopati

---

Baş ağrısı, periferik nöropati, ataksi, depresyon, distimi, anksiyete ve epilepsi gibi nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar ile ÇH arasında ilişki tanımlayan birçok yayın vardır[38-40]. Nöropatilerin vitamin B1, B2, B3, B6, B12 ve E eksiklikleri ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Glutensiz diyet ile baş ağrısı ve distimi semptomlarında azalma bildirilmiştir [41].

Çölyak hastalığı demir eksikliği anemisinin oldukça sık bir nedenidir. Bir çalışmada demir eksikliği anemisi ile tetkik edilen 93 hastanın 11'inde (%12) ince bağırsak biyopsisi ile doğrulanmış çölyak tanısı konmuştur [42]. Bazı çalışmalarda ise ÇH'nın gastrointestinal sistemden sızıntı şeklinde kanama ile ilişkili olduğunu iddia edilmişlerdir [43]. Ancak sonraki çalışmalarda bu hipotez desteklenememiştir [44].

Metabolik kemik hastalıkları çölyak hastalarında sık gözlenen bir tablodur. Gastrointestinal semptomlar olmadan da ortaya çıkabilir[45]. Bir çalışmada, 77 çölyak hastası ve 157 sağlıklı kontrol kemik mineral dansitometrisi ile karşılaştırılmış. Çölyak

hastalarında lomber değerlendirmede osteoporoz kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha sık tespit edilmiş (%26 vs %5) [46]. Bu hastalarda vitamin D eksikliğine atfedilen sekonder hiperparatiroidizmin de sık olduğu izlenmiş [47]. Çölyak hastalarında, benzer şekilde vitamin D eksikliğine bağlı osteomalazi de bazen tespit edilmektedir ancak bunun prevalansı tam olarak bilinmemektedir [48].

Patogenezi bilinmemekle birlikte ÇH ile ilişkili birçok hiposplenizm olgusu bildirilmiştir. Bu nedenle bu hastalarda profilaktik pnömokok aşısı önerilmiştir [49].

Toplum bazlı çalışmalarda ÇH ile kanser riski arasında bir ilişki tespit edilmiştir. En sık lenfoma ve gastrointestinal kanserler ile birliktelik bildirilmiştir. İngiltere’de yürütülen bir çalışmada, 4.732 çölyak hastası ve 23.620 kontrol hastası 1987 ve 2002 yılları arasında takip edilmiş. Çölyak hastalarında kanser riski %30 daha fazla bulunmuş. Kanser tanılarının çoğu tanıdan sonraki bir yıl içerisinde konulmuş [50].Glutensiz diyetin kanser gelişimi üzerine olumlu etkisi ise net değildir. Bir çalışmada, 5 yıl boyunca diyete uyulmasına rağmen artmış non-Hodgkin lenfoma riskinin devam ettiği bildirilmiştir [51].

## **2.5. Çölyak hastalığına eşlik eden klinik durumlar**

Çölyak hastalığında sıklıkla dermatitis herpetiformis, Down sendromu, selektif IgA eksikliği ve Tip 1 DM, tiroid ve karaciğer hastalıkları gibi otoimmün birçok hastalık ile birliktelik göstermektedir.

Dermatitis herpetiformisin klasik bulgusu gruplar halinde çok sayıda çok kaşıntılı papül ve veziküllerdir. Dirsek, dorsal ön kol, diz, saçlı deri ve sırt lezyonların en sık geliştiği yerlerdir (şekil 2.1). Tanısı etkilenmemiş subepidermal bazal membranda granüler IgA depolanmasının histolojik olarak gösterilmesi ile konur. Çölyak hastalarına benzer şekilde doku-TG’a karşı antikor düzeyleri yüksektir. Bu otoantikolar başlıca epidermal transglutaminaza karşı oluşmuştur [52]. Finlandiya’da yapılan bir çalışmada, 398 çölyak hastasının %24’ünde dermatitis herpetiformis tespit edilmiştir. Ancak dermatitis herpetiformis hastalarında ÇH sıklığı hakkında yapılmış geniş çaplı çalışmalar olmamakla beraber %85 civarında olduğu tahmin edilmektedir [53]. Glutensiz diyet ile dermatitis herpetiformis bulguları gerilemektedir ancak sadece diyet ile bu iyileşme aylar sürebilmektedir [54].



**Şekil 2.1.** Dirsek derisinde vezikül, bül, erozyon ve kabuklanmalar (www.visualdx.com)

Çölyak hastalığı Tip1 DM ve otoimmün poliglandular sendrom ile yakından ilişkilidir. Bir çok çalışmada, Tip 1 DM hastalarında endomisyuma veya doku-TG'a karşı IgA tipi otoantikor varlığı %2.6-7.8 aralığında bildirilmiştir. Bununla birlikte birçok hastada ÇH'nın aşikar klinik bulguları yoktur. Glutensiz diyet ile diyabet gidişatının düzelip düzelmediğini konusu ise henüz net değildir. Bu konuda yapılmış, hasta sayısı az iki çalışmada, sessiz çölyak hastalığı olan Tip 1 DM hastalarında beden kitle indeksinde (BKİ) artma eğilimi bulunmasına rağmen folik asit ve hemoglobin değerleri ile insülin ihtiyacında değişiklik olmamıştır [55, 56].

Çölyak hastalığının tanısında kullanılan farklı yöntemler nedeniyle selektif IgA eksikliği ile ÇH birlikteliği konusunda yapılmış çalışmaların sonuçları değişkendir. Bir çalışmada, selektif IgA eksikliği tanısı ile takip edilen çocuklarda yapılan bir tarama programında %7.7 oranında biyopsi ile doğrulanmış şekilde ÇH tanısı konmuştur [57]. Diğer taraftan, ÇH tanısı olan bireylerde ise selektif IgA eksikliği sıklığı %1-2 aralığında bildirilmiş ve bu grupta ÇH tanısı için IgG tipi doku-TG antikorunun kullanılması önerilmiştir [58].

Down sendromu ile ÇH birlikteliği sıkça izlenmektedir. Biyopsi ile doğrulanmış ÇH prevalansının yaklaşık %16 olduğu ve normal popülasyondan 20 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir [59].

Çölyak hastalarında non-spesifik hafif düzeyde transaminaz yüksekliği gözlenebilmektedir. Bir meta-analizde, yeni tanı konmuş çölyak hastalarının %27'sinde anormal serum transaminaz değerleri tespit edilmiş ve bu grup glutensiz diyet ile 1 yıl takip edildiğinde %90'ında transaminaz düzeylerinin normal seviyelere geldiği gözlenmiştir [60]. Çölyak hastalığı ile ileri düzeyde karaciğer hastalığı arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada, tedavi edilmemiş ÇH ve ileri düzeyde karaciğer hastalığı olan 4 hasta değerlendirilmiş, glutensiz diyet ile hepatik fonksiyon bozukluğunun düzeldiği tespit edilmiştir [61]. Karaciğer hastalığı gelişme riskinin araştırıldığı bir çalışmada, 13.818 çölyak hastasının verileri 1964-2003 yılları arasında kontrol grubu ile karşılaştırmış ve akut hepatit, kronik hepatit ve primer sklerozan kolanjit açısından artmış risk tespit edilmiştir [62].

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) ile ÇH arasında ilişki olduğunu bildiren birçok olgu serisi vardır. Ülseratif kolit, Crohn hastalığından daha fazla birliktelik göstermektedir. Bir vaka-kontrol çalışmasında, ÇH olan bireylerde İBH gelişme riski 10 kat fazla bulunmuştur. Aynı çalışmada, İBH olan bireylerde ise ÇH gelişme riski kontrol grubu ile benzer bulunmuştur [63].

Tedavi edilmemiş çölyak hastası kadınlarda geç menarş, erken menopoz, sekonder amenore, tekrarlayan düşük, infertilite, erken doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma görülebilmektedir. Tedavi ile bu hastalıkların görülme sıklığı azalmaktadır[64, 65]. Erkek çölyak hastalarında ise sperm motilite ve morfoloji anormallikleri bildirilmiştir [66].

## **2.6. Çölyak hastalığının sınıflandırılması**

Çölyak hastalığına uzun yıllar boyunca klasik klinik bulgular ile tanı konmaktaydı. Ancak serolojik, genetik ve histolojik bilgilerin keşfi ile ÇH'nın iki alt sınıfı daha tanımlanmıştır.

### **2.6.1. Klasik çölyak hastalığı**

Klasik ÇH'nın tanımını şu üç kriteri içerir:

1- Villöz atrofi

2- Malabsorbsiyon semptomları; kilo kaybı, steatore veya besin ve vitamin eksikliklerinin bulguları

3- Gluten içeren gıdaların diyetten çıkarılması ile mukozal lezyon ve semptomların gerilemesi

İnce bağırsaktaki histolojik değişiklikler, her zaman klinik bulgular ile korelasyon göstermeyebilir. Histolojik bulguları şiddeti değişkenlik gösterir. Artmış intraepitelyal lenfosit ile karakterize hafif değişiklikler (tip 0 lezyon) gelişebileceği gibi, total mukozal atrofi, tam villus kaybı, artmış apopitoz ve kript hiperplazisi ile karakterize düz mukoza da gelişebilir (tip 3 lezyon). Tip 4 lezyonda ise lamina propriada hiperplazi yerine hipoplazi izlenir, diğer bulguları tip 3 ile aynıdır [67].

Glutensiz diyet ile iyileşme olmaması genellikle diyet uyumunun kötü olmasına veya altta yatan başka bir malabsorptif bozukluğa bağlıdır. Bazı olgularda ise sebep enteropati ilişkili T hücreli lenfoma veya subepitelyal kollajen birikimi ile karakterize kollajenez sprue olabilmektedir [68].

### **2.6.2. Atipik çölyak hastalığı**

Bu hastalarda sadece minör gastrointestinal şikayetler mevcuttur. Anemi, dış enema defektleri, osteoporoz, artrit, transaminaz yüksekliği, nörolojik semptomlar veya infertilite gelişebilir. Ancak bu gruptaki hastaların çoğunda ciddi mukozal hasar vardır ve çölyak spesifik antikor paterni mevcuttur.

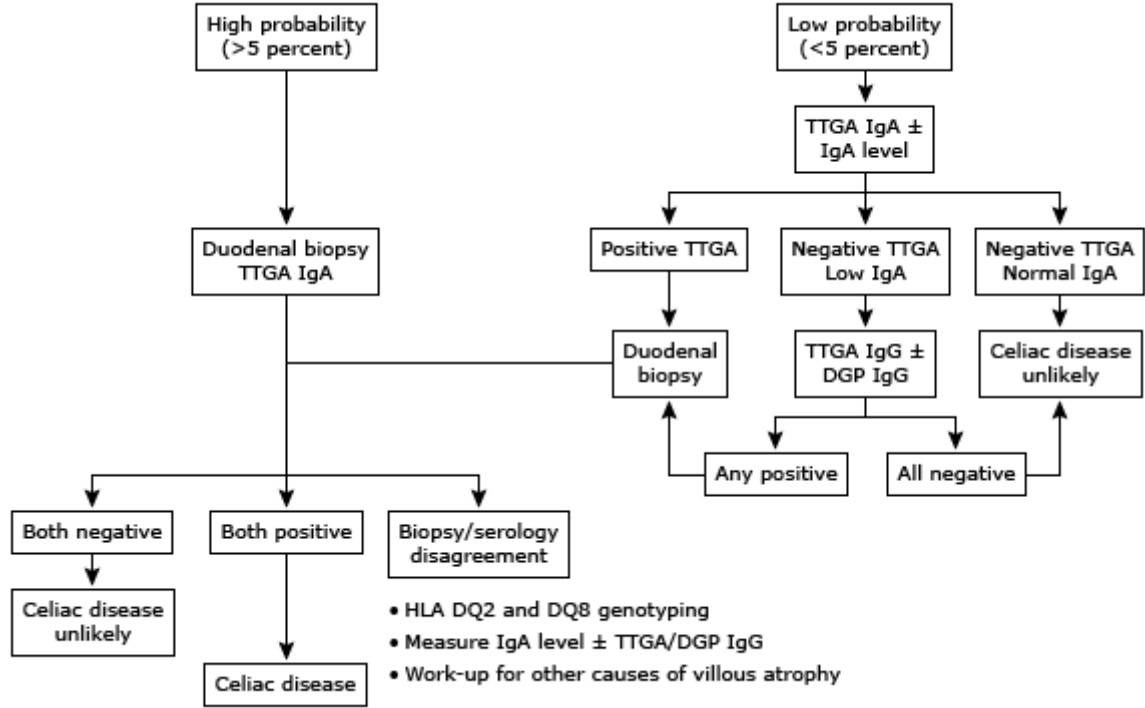
### **2.6.3. Asemptomatik (sessiz) çölyak hastalığı**

Hastalar sıklıkla gliadin veya doku-TG'ye karşı antikor taramalarında insidental olarak tespit edilirler. İntestinal mukozada genellikle ÇH'nin karakteristik yapısal değişiklikleri (kript hiperplazisi, villöz atrofi) bulunmasına rağmen klinik bulgular izlenmez. Bu hastalara glutensiz diyet yaptırılır ise minör semptomların iyileştiği fark edilebilir (yorgunluk halinin geçmesi gibi).

## **2.7. Çölyak hastalığının tanısı**

Çölyak hastalığı tanısal yaklaşımı için Amerikan Gastroenteroloji Enstitüsü tarafından yayınlanan algoritma şekil 2.2' de gösterilmiştir. Bu algorithmada belirtilen

testlerin tamamı glutenin serbest olduğu diyet altında yapılmalıdır. Bütün bireylerde tek başına ÇH tanısı koyabilecek güvenilirlikte bir test mevcut değildir. Tanı aşamasında en önemli başlangıç basamağı hastalık ile uyumlu klinik özelliklerin farkına varılmasıdır.



DGP: deamide gliadin peptidi, HLA: insan lökosit antijeni, TTGA: doku transglutaminaz antikorunu

**Şekil 2.2.** Amerikan Gastroenteroloji Enstitü'sünün çölyak hastalığı için tanı algoritması [69]

### 2.7.1. Serolojik değerlendirme

Genel kural olarak değerlendirmeye serolojik testler ile başlanmalıdır. İki yaşının üzerindeki bireylerde önerilen başlangıç testi IgA tipi doku-TG antikorunun değerlendirilmesidir. Çölyak hastalığı için klinik şüphe yüksek ise (>%5), özellikle IgA temelli serolojik testler negatif ise total IgA da ölçülmelidir. Bir diğer yaklaşım da IgA ve IgG temelli testleri birlikte çalışmaktır. IgA düzeyi düşük olan veya selektif IgA eksikliği tespit edilen bireylerde IgG temelli testler (tercihen IgG-deamide gliadin peptidi) yapılmalıdır [69].

Bu testlerin klinik önemini anlamak için sensitivite ve spesifite değerlerini bilmek önemlidir[70, 71];

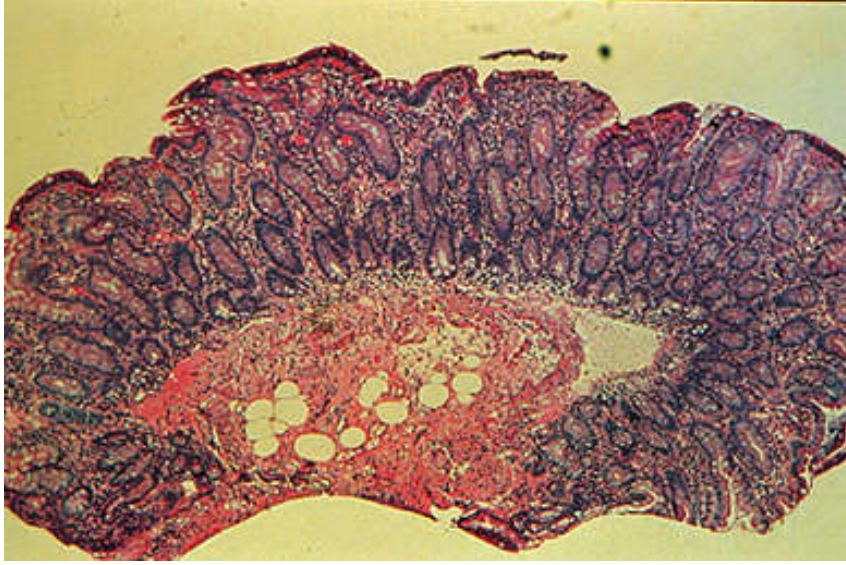
- IgA anti-endomisyum: sensitivite %85-98, spesifite %97-100
- IgA doku-TG: sensitivite %90-98, spesifite %95-97
- IgA deamide gliadin peptidi: sensitivite %94, spesifite %99
- IgG deamide gliadin peptidi: sensitivite %92, spesifite %100

Glutensiz diyet yapmakta olan bireyleri serolojik olarak değerlendirirken sonuçları dikkatli incelemek gerekir. Örneğin, zayıf antikor pozitifliği, sıkı bir diyet ile haftalar içerisinde negatif olabilir [72]. Bu bireylerde, bazal antikor testleri (IgA doku-TG veya IgA anti-endomisyum) ölçülmeli, pozitif çıkanlara ince bağırsak biyopsisi yapılmalıdır. Serolojisi negatif tespit edilenlere ise HLA DQ2/DQ8 genetik testleri yapılmalıdır. Bu sonuç da negatif ise ÇH dışlanabilir.

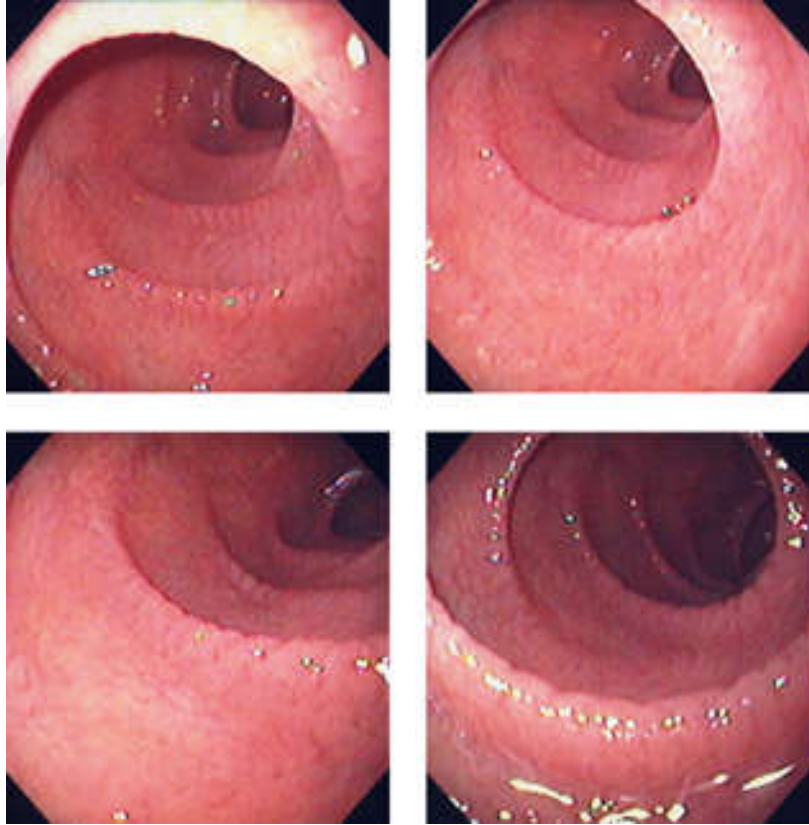
Glutensiz diyet yapmakta iken HLA DQ2/DQ8 ve serolojik testleri pozitif olan fakat histolojik bulguları normal olan veya tanısız olmayan bireylere modifiye gluten provokasyonu yapılmalı (2 hafta süre ile 3 gr gluten/gün), tolere ederler ise tam gluten provokasyonu (6 hafta daha 3 gr gluten/gün) sonrası duodenal biyopsi yapılması önerilmektedir. Provokasyon sonrası seroloji tekrar edilmeli, negatif ise 2-8 hafta sonra tekrarlanmalıdır [69].

### **2.7.2. İnce bağırsak biyopsisi**

Serolojik testleri pozitif olan bireylere ÇH ihtimali yüksek olan bireylere serolojiden bağımsız olarak, ÇH tanısını doğrulamak için ince bağırsak biyopsisi yapılmalıdır (şekil 2.3). Duodenum mukozası katlantıların kaybolması sonucu atrofik görünümde olabilir, fissürler, nodüler görüntü veya tarak dişine benzer katlantılar izlenebilir (şekil 2.4).



**Şekil 2.3.** Bir Çölyak hastasının ince bağırsak biyopsisi; düzleşmiş mukoza ve normal villus yapısının tama yakın kaybı (www.uptodate.com)



**Şekil 2.4.** Çölyak hastalığında tarak dişi benzeri duodenal katlantılar (www.uptodate.com)

Bu histolojik bulgular bütün hastalarda izlenmeyeceği gibi diğer hastalıklarda da ortaya çıkabilir. İntestinal villöz atrofiye neden olabilecek hastalıklar tablo 2.2 özetlenmiştir[73]. Boyama teknikleri ve yüksek çözünürlüklü büyütmeye sahip endoskopiler ile villöz atrofi için biyopsi noktaları daha iyi belirlenebilir. Kapsül endoskopi ile daha distal ince bağırsak segmentleri görüntülenebilir.

**Tablo 2.2.** İntestinal villöz atrofinin çölyak dışı nedenleri

• Bakteriyel aşırı çoğalma	• Tropikal sprue
• Crohn hastalığı	• Zollinger-Ellison sendromu
• İnek sütü veya soya intoleransı	• Yaygın değişken immün yetmezlik
• Eozinofilik gastroenterit	• Otoimmün enteropati
• Giardiazis	• AIDS enteropatisi
• İntestinal lenfoma	• İlaçlar (ör: olmesartan)
• Peptik duodenit	• Whipple hastalığı
• Post-gastroenterit	• Malnutrisyon
• İntestinal tüberküloz	• Graft versus host hastalığı

Histolojik değerlendirme için sıklıkla modifiye Marsh sınıflandırması kullanılır (tablo 2.3) [74]. Kantitatif histolojik değerlendirme [villus yüksekliği, kript derinliği, 100 enterosit başına intraepitelyal lenfosit (İEL) yoğunluğu] daha duyarlı sonuçlar verir ve zaman için hastalık aktivitesini takip etmek için de uygun bir yöntemdir [75].

**Tablo 2.3.** Çölyak hastalığı için histolojik sınıflandırmanın özeti[69]

Modifiye Marsh	Histolojik kriterler		
	Artmış İEL*	Kript hiperplazisi	Villöz atrofi
Tip 0	Yok	Yok	Yok
Tip 1	Var	Yok	Yok
Tip 2	Var	Var	Yok
Tip 3a	Var	Var	Var (kısmi)
Tip 3b	Var	Var	Var (subtotal)
Tip 3c	Var	Var	Var (total)

\*100 enterosit başına >40 İEL

Seroloji ve biyopsi bulguları arasında uyum var ise tanı büyük oranda konmuş olur. Glutensiz diyet ile klinik bulguların gerilemesi ile tanı doğrulanmış olur. Histolojik bulguların normale döndüğünü göstermek her zaman gerekli değildir. Hatta, birçok hastada diyete sıkı uyuma ve semptomların geçmesine rağmen kısmi villöz atrofi devam eder [76].

Çölyak hastalığı kliniği ile uyumlu ancak serolojik testler negatif olan hastalar için başlıca 4 ihtimal vardır;

- Hastada selektif IgA eksikliği olabilir. Bu bireylerde deamidat gliadin peptidine karşı IgG tipi antikor bakılmalıdır. Daha az duyarlı olmakla beraber, IgG tipi doku-TG antikor ve/veya anti-endomisyum bakılabilir.
- Hasta halihazırda gluten diyeti yapıyor olabilir. Bu durumda yaklaşım yukarıda anlatılmıştır.
- IgA tipi doku-TG antikor yanlı negatif çıkmış olabilir. Bu durum özellikle, histolojisinde hafif hastalık olan hastalarda yaygındır. IgA veya IgG deamidat gliadin peptidi antikor bakılabilir. Tanı koyabilmek için ince bağırsak biyopsisi gerekmektedir.
- Hastada çölyak hastalığı yoktur, semptomların nedeni olabilecek diğer hastalıklar (irritabl bağırsak sendromu, non-çölyak gluten duyarlılığı veya buğday allerjisi) veya villöz atrofi yapabilecek diğer klinik durumlar araştırılmalıdır [77].

Yukarıda sayılan durumlara rağmen bazı nadir hastalarda tanı net olmayabilir. Böyle durumlarda HLA haplotip testi uygulanmalıdır. Çölyak hastalarının %99'unda HLA DQ2 ve/veya DQ8 mevcuttur. Bu oran genel popülasyonda yaklaşık %40'tır. Haplotiplerin negatif olduğu hastalarda ÇH olası değildir [78].

## **2.8. Çölyak hastalığının tedavisi ve takibi**

Çölyak hastalığının yönetiminde 6 anahtar basamak vardır;

- Deneyimli bir diyetisyen konsültasyonu
- Hastalık hakkında eğitim
- Ömür boyu glutensiz diyet
- Nutrisyonel eksikliklerin belirlenmesi ve tedavisi
- Hastanın bir dayanışma grubuna dahil olması
- Multi-disipliner bir ekip ile uzun dönem sürekli takip planlanması

### 2.8.1. Diyet planlaması

Çölyak hastalığının tedavisinin köşe taşını diyetten glutenin çıkarılması oluşturmaktadır. Bu yüzden tedavinin ilk basamağını diyet konsültasyonu oluşturur. İş birliği yapılan diyetisyenin ÇH konusunda yeterli bilgi ve tecrübeye sahip olması önemlidir. Bütün çölyak tiplerine glutensiz diyet önerilmesi gerekir.

Diyetsel glutenin primer kaynakları buğday, çavdar ve arpadır. Glutensiz diyet için önemli bir yaşam stili değişikliği gerekmektedir çünkü batı tipi beslenmede birçok gıdada gluten mevcuttur. Aşağıdaki öneriler bütün çölyak hastalarına söylenmelidir;

- Arpa, buğday ve çavdar içeren gıdalardan uzak durulmalıdır
- Soya fasulyesi, pirinç, mısır ve patates güvenli gıdalardır
- Hazır gıdalar tüketilirken içindekiler kısmı dikkatlice okunmalıdır
- Bira ve malt içeceklerde gluten içeren tahıllar bulunabileceği için tüketilmemelidir
- Sekonder laktoz intoleransı gelişebileceği için ilk dönemlerde süt ürünleri tolere edilemeyebilir
- Yulaf içeren gıdalar tüketilirken dikkatli olunmalıdır, ciddi hastalığı olanlar yulaftan da uzak durmalıdır.

Diyetten gluten eliminasyonu ciddi yaşam tarzı kısıtlamaları gerektirdiği için hastalar arasında diyet uyumu her zaman yeterli değildir. Bunun bir sebebi de bazı hastaların remisyona girdikten sonra az miktarda gluteni tolere edebilmesi, bazılarının ise çok az miktarlarda bile semptomatik hale gelmesidir [79]. Farklı klinik cevaplara rağmen tüm hastalar sıkı diyet konusunda motive edilmelidir. Hasta klinik olarak kendini iyi hissetse bile değişen oranlarda mikro-nutrient eksiklikleri gelişebilir. Örneğin vitamin D eksikliğine sekonder kemik kayıpları gelişebilir. Diğer bir önemli neden ise, çölyak hastalarında artmış mortalite ve kanser riski mevcuttur. Birçok çalışmada sıkı glutensiz diyet ile bu risklerin azaldığı gösterilmiştir [80, 81].

Glutensiz olarak etiketlenen ürünlerde eser miktarda gluten bulunabilir. Ancak, az miktarda gluten içeren gıdaları istemeden tüketmek tedavi başarısızlığı ile sonuçlanmaz. Farkına varmadan gluten tüketiminin sonuçlarının incelendiği 76 çölyak hastasını kapsayan bir çalışmada, gluten kontaminasyonunun 30 mg/güne kadar histolojik olarak hasara neden olmadığı tespit edilmiştir [82]. İlaçlar da eser miktarda gluten içerebilir ancak klinik olarak önemli değildir.

### **2.8.2. Glutensiz diyeteye cevabın izlenmesi**

Diyete cevap süresi bireysel değişkenlik gösterebilir. Hastaların yaklaşık %70'inde 2 hafta içerisinde belirgin klinik iyileşme izlenir. Genel kural olarak, semptomlar histolojiden daha hızlı düzelir. Özellikle de proksimal duodenumdan biyopsi alınır ise bu durum daha belirgindir. Bunun nedeni tam olarak anlaşılamamıştır, ancak muhtemelen distal duodenumun glutene daha az maruz kaldığı için daha az hasarlanması, proksimal kısımda hasarın daha şiddetli olması şeklinde açıklanmaktadır [83].

Diyete başladıktan 4-6 hafta sonra hastaların değerlendirilmesi, tam kan sayımı, folik asit, vitamin B12, demir ve karaciğer parametreleri çalışılması önerilmektedir. Kadınlar hastalar, diyeteye başladıktan sonra 3 ay boyunca memelerde hassasiyet olabileceği konusunda uyarılmalıdır. Hastalar düzenli aralıklar ile yeni semptom gelişimi, diyeteye uyum ve hastalığın komplikasyonları açısından takip edilmelidir[83, 84].

Diyete uyumun izlenmesinde IgA tipi doku-TG antikoruna veya IgA (veya IgG) deamideli gliadin peptidi düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir. Hangi parametre kullanılır ise kullanılsın tedavi öncesi antikor düzeyi kayıt altına alınmalıdır. Bu antikorların yarı ömrü 6-8 haftadır ve diyetten glutenin çıkarılması ile kademeli olarak seviyeleri düşer [69]. Normal düzeylere genellikle 3-12 ay içerisinde geriler. Normal düzeyleri villöz atrofinin tamamen düzeldiğini göstermez. Normal düzeye gelmemesi hastanın isteyerek veya yanlışlıkla gluten tükettiğinin göstergesidir [85].

Özellikle serolojik testlerin kullanılabilmesi ile, klinik iyileşmenin olduğu hastalarda biyopsi ile takip edilmesi konusu tartışmalıdır. Diyeteye başladıktan sonra tanıyı doğrulamak ve de diyeteye yeterli cevap olup olmadığını değerlendirmek için 4-6 ay sonra tekrar biyopsi yapılmasını öneren kılavuzlar da vardır. Bunların yanında, glutensiz diyeteye cevap vermeyen ve semptomların relaps olduğu hastalarda tekrar üst GIS endoskopisi önerilmektedir [69].

### **2.8.3. Glutensiz diyeteye cevap vermeyen hastaların değerlendirilmesi**

İki yıl süreyle glutensiz diyeteye rağmen semptomları veya serolojik ve/veya histolojik anormallikleri devam eden hastalar cevapsız olarak kabul edilir. Hastaların büyük çoğunluğu diyeteye cevap verir iken yaklaşık %5'i vermez. Bu hastaları değerlendirir iken, ÇH'nın bütün komponentlerinin diyeteye aynı hızda cevap vermediğini unutmamak

gerekir. Örneğin, sekonder hiperparatiroidiye bağlı kemik kaybı ve periferal nöropati diyete rağmen sadece kısmi iyileşme gösterebilir. Diyete cevap vermeyen hastaları 5 kategori içerisinde değerlendirebiliriz[86-88]:

- Diyete uyumun kötü olduğu veya yanlılıkla gluten tüketiminin olduğu hastalar (>%90'ını oluşturur)
- Klinik ve histolojik bulguları ÇH ise örtüşen ancak başka hastalıkların sorumlu olduğu durumlar
- Aynı zamanda başka bir hastalığı olanlar
- Refrakter hastalığı olanlar
- Ülseratif jejunit veya intestinal lenfoması olan hastalar

Diyete uyumsuzluk veya yanlılıkla gluten tüketimi semptomları veya histolojik anormalliklerin devam etmesinin en sık nedenidir. Bu hastalarda ayrıntılı diyet anamnezi tekrar alınmalı ve ÇH konusunda eğitime almış ve tecrübeli bir diyetisyen ile işbirliği yapılmalıdır.

IgA tipinde anti-gliadin antikoları, normal bireylerde %5 oranında tespit edilebileceği için, serolojik açıdan yanlış pozitifliğe eşlik eden villöz atrofiye neden olabilecek hastalıklar, diyete cevapsız olan hastalarda tekrar değerlendirilmelidir [73].

Diyete uyuma rağmen kliniğinde ve histolojisinde iyileşme olmayan hastalarda eşlik edebilecek diğer hastalıklar da değerlendirilmelidir. Bir çalışmada, glutensiz diyet ile en az 12 ay takip edilen 78 hastanın %17'sinde AIDS dahil eşlik eden hastalıklara bağlı persistan diyare saptanmıştır [89]. Bu hastalarda eşlik eden hastalıklar olarak, sekonder laktoz intoleransı, irritabl bağırsak sendromu, bakteriyel aşırı çoğalma, pankreatik yetmezlik ve mikroskobik kolit bildirilmiştir [90-92].

#### **2.8.4. Tedavinin diğer basamakları**

Hastalarda ferritin, vitamin A, D, E, B12, bakır, çinko ve vitamin K eksikliği için protrombin zamanı düzeyleri ölçülmelidir. Eksiklik tespit edilenler replase edilmelidir. Bazı hastalarda glutensiz diyet ile ciddi konstipasyon gelişebilmektedir. Bu hastaların diyetine uygun miktarda lifli yiyecekler eklenmelidir [69].

Sıklıkla osteopeni ve daha nadiren osteoporoz çölyak hastalarında izlenmektedir. Gastrointestinal semptomlar olmadan da ortaya çıkabilir. Kemik kaybı büyük oranda vitamin D eksikliğine sonucu gelişen sekonder hiperparatiroidiye bağlıdır. Tanı konulan hastalarda kemik dansitometri çekilmeli ve yıllık takip yapılmalıdır [93].

Çölyak hastalarında hiposplenizm gelişebileceği için profilaktik pnömokok aşısı da önerilmektedir.

Çölyak hastalarının akrabalarında ÇH gelişme riski artmıştır. Tek yumurta ikizlerinde bu oran %75 iken, birinci derece akrabalarda %5-11 aralığında bildirilmiştir. Bu nedenle birinci derece akrabalarda ÇH taraması önerilmektedir [94].

Biz de bu çalışmada, Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'nde takipli olan erişkin çölyak hastalarının epidemiyolojik ve klinik özelliklerini, diyetten fayda görüp görmediklerini ve laboratuvar parametrelerini değerlendirilmeyi amaçladık.

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

Çalışmamızda 2011-2017 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı Klinik ve Polikliniğinde ÇH tanısı ile takip edilen 18 yaş ve üzeri hastaların hastane otomasyon sistemi olan hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) üzerinden (tanı kodu, K90.0) retrospektif olarak değerlendirilmesi planlandı.

Hastaların laboratuvar kayıtlarının incelenmesive anamnez kısmındaki bilgilerden tanı anındaki ve en son kontroldeki klinik özelliklerinin kayıt altına alınması planlandı.

#### **3.1. Klinik değerlendirme**

Hastaların adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, doğum yeri, öğrenim durumu, medeni hali, evliyse çocuk sahibi olup olmadıkları, diyetine uyumu, tanı konma zamanı, tanı sırasındaki şikayetleri ve aktif şikayetleri (kilo kaybı, ishal, kabızlık, dispepsi), BKİ, var ise ek sistemik hastalıkları (özellikle malignite ve otoimmün hastalıklar), ailede çölyak hastalığı öyküsü değerlendirildi.

#### **3.2. Laboratuvar değerlendirmesi**

Laboratuvar kayıtları olarak, hastane sistemindeki son hemoglobin, vitamin D, total protein, albumin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), eritrosit sedimentasyon hızı, çölyak antikorları, tiroid stimulan hormon (TSH), demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin seviyeleri değerlendirildi.

#### **3.3. İstatistiksel değerlendirme**

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Versiyon 21.0 paket programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ile kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Retrospektif tanımlayıcı bir çalışma olduğu için temel olarak tanımlayıcı istatistiksel testler kullanıldı. Bağımlı grupların kategorik değişimlerini karşılaştırmak için McNemar testi kullanıldı. İstatistiksel olarak  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

#### **3.4. Etik kurul onayı**

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 09.02.2018 tarih ve 2018/1182 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Tanımlayıcı ve klinik bulgular

Çalışmaya toplam 155 çölyak hastası dahil edildi. Hastaların 119'u (%76.8) kadın, 36'sı (%23.2) erkekti ve yaş ortalamaları  $37.1\pm 13.7$  (en küçük 18, en büyük 70) olarak hesaplandı. Hastaların ortalama çölyak tanı süresi  $5.3\pm 4.6$  yıldır (1-27 yıl). Hastaların 54'ünün (%34.8) ailesinde ÇH öyküsü mevcuttu. Hastaların BKİ ortalaması  $24\pm 4.4$   $\text{kg/m}^2$  olarak hesaplandı. On (%6.4) hasta BKİ değerine zayıf, 41 (%26.4) hasta aşırı kilolu, 16 (%10.3) hasta ise obez olarak değerlendirildi. Hastaların temel demografik ve klinik verileri tablo 4.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1. Hastaların temel demografik ve klinik verileri**

Parametre	N (Ortalama $\pm$ SD)	%
Yaş	$37.1\pm 13.7$	
Cinsiyet (K/E)	119/36	76.8/23.2
BKİ	$24\pm 4.4$	
Zayıf	10	6.4
Aşırı kilolu	41	26.4
Obez	16	10.3
Tanı süresi (Yıl)	$5.3\pm 4.6$	
ÇH aile öyküsü	54	34.8

Hastaların eğitim durumunu incelediğimizde, en fazla ilkokul mezunu birey mevcuttu (n=58, %37.4). Medeni durumlarına göre hastaların 111'i (%71.6) evli, 44'ü (%28.4) bekarı (tablo 4.2).

**Tablo 4.2. Hastaların eğitim ve medeni hal durumları**

Parametre	N	%
<b>Eğitim durumu</b>		
Okuryazar değil	6	3.9
Okuryazar	3	1.9
İlkokul	58	37.4
Ortaokul	16	10.3
Lise	42	27.1
Üniversite	30	19.4
<b>Medeni durum</b>		
Evli	111	71.6
Bekar	44	28.4

Tanı anında hastaların 148'inde (%95.5) herhangi bir şikayet mevcuttu. En sık şikayet dispepsiydi (n=111, %71.6). Diğer şikayetler ve oranları tablo 4.3'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.3. Hastaların tanı anındaki şikayetleri**

Parametre	N	%
Dispepsi	111	71.6
Halsizlik	100	64.5
Kilo kaybı	48	31
İshal	68	43.9
Konstipasyon	39	25.2

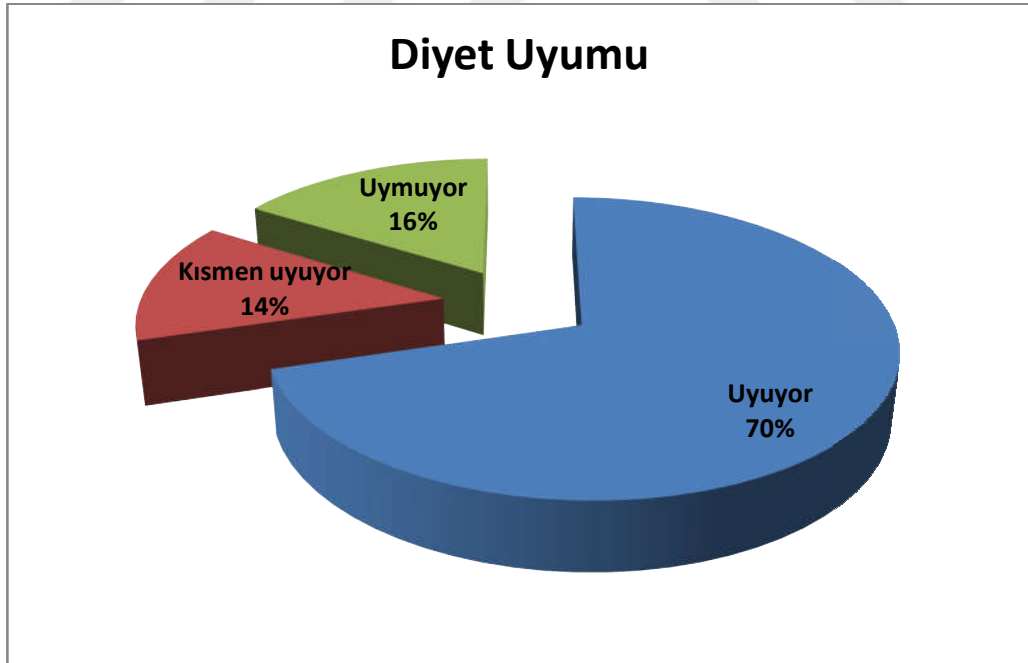
Hastalara son kontrollerinde şikayetleri araştırıldığında, 58 (%37.4) hasta aktif şikayet bildirmiştir. Tanı anı ile benzer şekilde, bu şikayetler arasında en sık olan dispepsiydi (n=31, %20) (tablo 4.4). Hastaların tanı anındaki ve son kontroldeki şikayet

oranları karşılaştırıldığında, son kontrolde şikayet oranlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı bulunmuştur (% 95.5 vs %37.4) ( $p<0.001$ ).

**Tablo 4.4. Hastaların son kontrol muayenesinde şikayetleri**

Parametre	N	%
Dispepsi	31	20
Halsizlik	30	19.4
Kilo kaybı	3	1.9
İshal	14	9
Konstipasyon	12	7.7

Hastaların glutensiz diyetle uyumu araştırıldığında, 109 (%70.3) hastanın diyetle tam uyduğu, 21 (%13.5) hastanın kısmen uyduğu ve 25 (%16.1) hastanın ise diyetle uymadığı tespit edildi (şekil 4.1).



**Şekil 4.1. Hastaların glutensiz diyetle uyum profili**

Hastaların ek hastalıkları araştırıldığında ise, en sık olarak, 15 (%9.6) hastada hipotiroidi saptanmıştır ve bunların 13'ünün (%86.6) etiyolojisini Hashimoto tiroiditi

oluşturmaktaydı. Üç (%1.9) hastada malignite (2 meme kanseri, 1 kronik lenfositik lösemi), 6 (%3.8) hastada osteoporoz, 4 (%2.5) hastada Sjögren sendromu, 2 (%1.2) hastada ülseratif kolit, 1 (%0.6) hastada dermatitis herpetiformis, 1 (%0.6) hastada Guillain-Barre ve 1 (%0.6) hastada karaciğer sirozu tespit edilmiştir. Toplam 22 (%14.1) farklı hastada en az bir otoimmün hastalık saptanmıştır. Ayrıca evli olan 111 hastadan 2'sinde (%1.8) tanı konmuş infertilite mevcuttu (tablo 4.5).

**Tablo 4.5. Hastaların eşlik eden diğer hastalıkları**

Hastalık	n	%
Hipotiroidi	15	9.6
Hipertansiyon	8	5.2
Diyabetes Mellitus	6	3.9
Astım	7	4.5
Osteoporoz	6	3.9
Ülseratif kolit	2	1.2
Sjögren sendromu	4	2.5
Malignite	3	1.9
IgA nefropatisi	1	0.6
Primer sklerozan kolanjit	1	0.6

#### 4.2. Laboratuvar bulguları

Hastaların tamamında çölyak serolojik testleri çalışılmıştı. En sık pozitif tespit edilen test IgA-antigliadin antikoruydu (n=99, %63.9). Diğer testlerin pozitiflik oranları tablo 4.6'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.6. Çölyak serolojik testlerinin pozitiflik oranları**

Test	n	%
IgA-anti gliadin	99	63.9
Anti-endomisyum	93	60
IgA-doku TG	80	51.6
IgG-doku TG	52	33.5

Hastaların hemoglobin ortalaması  $12.9 \pm 1.6$  g/dL olarak hesaplandı. Otuz sekiz (%24.5) hastada ise demir eksikliği anemisi mevcuttu.

Hastaların vitamin D ortalaması  $16.7 \pm 11.7$  mg/dL olarak hesaplandı. Hastanemiz laboratuvar referans aralıklarına göre alt sınır 20 mg/dL kabul edildiğinde 111 (%71.6) hastada vitamin D eksikliği mevcuttu.

Hastaların ALT ve AST ortalamaları normal sınırlarda olmakla birlikte, 11 (%7) hastada ALT, 29(%18.7) hastada AST değeri laboratuvar üst limitinden yüksekti. Hastaların diğer laboratuvar parametreleri tablo 4.7’de verilmiştir.

**Tablo 4.7. Hastaların laboratuvar parametreleri**

<b>Parametre</b>	<b>OrtalamaSD</b>
<b>Hgb (g/dL)</b>	12.9±1.6
<b>Hct (%)</b>	38.7±4.7
<b>Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/sa)</b>	16±13
<b>Total protein (g/dL)</b>	7±0.4
<b>Albumin (g/dL)</b>	4.2±0.3
<b>ALT (ıU/L)</b>	28.9±22.9
<b>AST (ıU/L)</b>	27.5±24.3
<b>Vitamin D (mg/dL)</b>	16.7±11.7
<b>TSH (ıU/mL)</b>	2.4±1.5
<b>Ferritin (mg/dL)</b>	30.9±44.2
<b>Demir (mg/dL)</b>	59.5±39.6
<b>Demir bağlama kapasitesi (mg/dL)</b>	280.9±88.2

## 5. TARTIŞMA

Çölyak hastalığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaygın olan bir kronik hastalıktır. Son 20 yılda, yeni tanısal yöntemlerin geliştirilmesi ve hastalıkla ilgili farkındalığın artması sonucu hastalığın prevalansı artmaktadır[95]. Ancak, günümüzde dahi tanı konulamamış hastaların sayısının tanı konmuş hastalardan fazla olduğu düşünülmektedir[96]. Çölyak hastalığında tanı koymak kadar tanı sonrası hastalığın yönetimi de önemlidir. Zira, hastalık birçok sistemi etkilediği ve ömür boyu tedavi ve takip gerektirdiği için, hastaların birçok branş tarafından koordineli bir şekilde izlenmesi gerekmektedir. Biz de bu çalışma ile Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'nde ÇH tanısı ile takip edilmekte olan erişkin hastaların tanı sonrası klinik ve laboratuvar açıdan durumlarını değerlendirmeyi amaçlamıştık.

Çölyak hastalığı yaşlı popülasyon da dahil olmak üzere tüm yaş gruplarını etkileyebilmektedir ve geçmişte yeni doğan hastalığı olarak bilinmesinin aksine her yaşta tanı konabilmektedir. Öyle ki, yeni tanı konulan hastaların %70'ini 20 yaş üzeri hastalar oluşturmaktadır [97]. İtalya'da yapılan bir çalışmada ise yeni tanı konulan hastaların %15'inin 65 yaşından büyük olduğu ve bu hastaların tanı öncesi ortalama 11 yıldır semptomlarının olduğu bildirilmiştir[98]. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada ise 52-74 yaş aralığında toplam 2815 kişi ÇH açısından serolojik olarak taranmış ve pozitif bulunanlara ince bağırsak biyopsisi uygulanmıştır. Biyopsi ile doğrulanmak kaydıyla çalışma grubunun %2'sine ÇH tanısı konmuş ve bu oranın genel popülasyondan yüksek olduğu ve tanı konulmamış olguların hastalık ilişkili morbiditeler ile karşı karşıya kalabilecekleri yorumu yapılmıştır [99]. Bu ve benzeri çalışmalar neticesinde yaş ile birlikte ÇH prevalansının arttığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise yaş ortalaması 37 ve ortalama tanı süresi 5 yıldır. Literatür ile uyumlu olacak şekilde bizim hastalarımızın da büyük çoğunluğuna erişkin yaşta tanı konulmuştur.

Çölyak hastalığında, cinsiyet dağılımı ile ilgili çalışmalar incelendiğinde kadın erkek oranı 2-4:1 aralığında bildirilmektedir[100, 101]. Ancak ilginç olarak, tarama çalışmalarında ise bu fark genellikle bulunamamaktadır[6, 102]. Bazı çalışmalarda ise cinsiyete göre hastalık başlangıç yaşının farklı olduğu iddia edilmiştir[103]. Kadınlarda prevalansının daha fazla bildirilmesini açıklamak için birkaç hipotez ileri sürülmüştür. Birincisi, kadınlarda romatoid artrit ve otoimmün tiroidit gibi diğer otoimmün hastalıklar daha sık izlenmektedir. Bu durum, sıklıkla hormonal farklılıklar ve gebelik süreci ile

açıklanmaktadır[104]. İkincisi, kadınlar erkeklere göre sağlık hizmet sunucularına daha sık başvururlar ve sonuçta ÇH için tanısal testler kadınlarda daha fazla çalışılmaktadır [105]. Son olarak ise çölyak hastası kadınların erkeklere göre daha semptomatik olmasıdır [106]. Bizim çalışmamızda ise kadın erkek oranı 3.3:1 bulundu ve literatür ile uyumluydu.

Birinci derece akrabalarında ÇH olması hastalık gelişimi için oldukça önemli bir risk faktörüdür (yaklaşık %10). Bu risk azalmakla beraber ikinci derece akrabalar için de devam etmektedir. Birden fazla bireyin etkilendiği ailelerin diğer bireyleri ÇH açısından yüksek riskli kabul edilmektedir. Bu ailelerde ikinci derece akrabalar dahil hastalık taraması önerilmektedir[107]. Yeni tanı konulan hastalara birinci derece akrabalarına hastalığı hakkında bilgi vermesi ve aile bireylerinin de hastalık açısından taranması gerektiği söylenmelidir. Hekimlerin yeni tanı koydukları her hastada ailesinde çölyak semptomları olan bireyleri sorgulaması önerilmektedir[69]. İlginç olarak, aile taramasında testler ve biyopsi sonucu ÇH tanısı konulan bireylerin %50'si asemptomatiktir[108], ancak bu bireylerin birçoğu glutensiz diyet sonrası klinik olarak daha iyi olduklarını (yeni normallik) ifade etmektedirler ve glutensiz diyetle devam etmektedirler[109]. Bizim serimizde hastaların yaklaşık üçte birinde aile öyküsü mevcuttu. Ancak, çalışmamız retrospektif olduğu için, bu aile öyküsünün derecesini (birinci, ikinci derece vb.) ve kaç hastaya aile taraması sonucu tanı konulduğunun bilgisine ulaşamadık. Bu durum çalışmamız için bir kısıtlılık olarak bildirilebilir. Ayrıca aile öyküsü oranımız yine de literatür verilerine göre yüksek görünmektedir. Bu durumu, Konya ili de dahil olmak üzere ülkemizde batı ülkelerine göre daha fazla akraba evliliği gerçekleşmesi ile açıklayabiliriz. Akraba evliliğinin daha yaygın olması, ÇH tanısı olan bireylerde aile taramasının önemini de artırmaktadır. Ek olarak, bu sonuçlardan yola çıkarak, hem hastaların hem de doktorların çölyak hakkında farkındalığını ve bilgilerini değerlendirmek için kesitsel bir anket çalışması ile ÇH açısından ülkemizin durumuna ışık tutacak bir çalışmaya ihtiyaç olduğu yorumu yapılabilir.

Çölyak hastalığı klasik olarak malabsorbsiyon ve kilo kaybı ile ilişkili olarak bilindiği için, klinisyenler genel olarak obez hastalarda çölyak tanısına ilk planda ihtimal vermezler. Ancak, yeni çalışmalar göstermiştir ki tanı anında aşırı kilolu ve obez oranı zayıf hastalardan daha fazladır [110, 111]. Obezite ve çölyak hastalığı günümüzde sıklığı artan hastalıklardır, fakat aralarında bir sebep-sonuç ilişkisi olup olmadığı konusu henüz netlik kazanmamıştır [112]. İngiltere'de yapılan bir çalışmada, 187 çölyak hastasının tanı

anındaki ortalama BKİ değeri 23.6 kg/m<sup>2</sup> olarak hesaplanmış ve hastaların %44'ünün değeri 25 kg/m<sup>2</sup>'den ve %13'ünün değeri 30 kg/m<sup>2</sup>'den büyük olduğu ve sadece %3'ünün 18 kg/m<sup>2</sup>'den küçük olduğu bildirilmiştir[112]. Benzer bir çalışmada, 371 hastanın BKİ değeri tanı anında ve diyet sonrası 2. yılda değerlendirilmiş. Tanı anında ortalama değer 24.6 kg/m<sup>2</sup> iken hastaların %39'u aşırı kilolu veya obez olarak sınıflandırılmış. İkinci yılın sonunda hastaların %81'i kilo almış ve ortalama BKİ değeri 25.9 kg/m<sup>2</sup>'a çıkmış[111]. Bizim çalışmamızda da, hastaların BKİ ortalaması normal aralığın üst sınırına yakındı (24 kg/m<sup>2</sup>) ve literatür ile benzer şekilde hastaların %36.7'si aşırı kilolu veya obez ve %6.4'ü zayıf olarak sınıflandırıldı. Biz hastaların sistemdeki son BKİ değerini kullandığımız için tanı anına göre değişimi hesaplayamadık. Ancak, hastaların başvuru ve son şikayetleri incelendiğinde kilo kaybının %31'den %1.9'a düştüğünü dikkate alırsak, hastaların tanı anında daha zayıf olduğu yorumunu yapabiliriz.

İshal, kilo kaybı ve halsizlik (yorgunluk) çölyak için klasik şikayetler arasında sıralanmaktadır. Dispepsi ve konstipasyon ise genellikle klasik olmayan şikayetlerdendir. Zaman içinde klasik olmayan şikayetleri olan hastaların oranı, klasik malabsorptif semptomları olan hastaları geçmiştir. Bizim çalışmamızda da başvuru anındaki şikayetler arasında en yüksek oran %71 ile dispepsiydi. Hastaların son kontrolünde bu oranın %20'ye gerilemesi, kesin olmamakla beraber, dispepsi şikayetinin büyük oranda ÇH ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak, dispepsi ile başvuran hastalarda ilk planda ÇH düşünmek için henüz yeterli kanıt yoktur. Dispepsi ile başvuran hastalarda biyopsi ile doğrulanmış ÇH prevalansı genel popülasyona benzer şekilde %1 bulunmuştur [113]. Bu durumda olan hastaların ilk olarak dispepsi için tedavi edilmesi ve tedavi yanıtı olmayanlarda ÇH taraması düşünülmesi ve bu hastalara dispepsi nedeniyle yapılacak üst GIS endoskopide duodenum biyopsisi önerilmektedir [107].

Çalışmamızda, başvuru anındaki şikayetler arasında konstipasyon bildiren hasta oranı %25'ti. Almanya'da 412 hasta ile yapılan bir çalışmada ise başvuru anında bu oran %10.2 olarak bildirilmiştir [114]. Dispepsi, ishal ve konstipasyon gibi irritabl bağırsak sendromu (İBS) semptomları çölyak hastalarında sıklıkla bildirilmektedir. Bir meta-analizde çölyak hastalarında İBS semptom prevalansı ve bunun glutensiz diyet ile ilişkisi araştırılmış. Toplam 3383 çölyak hastasında bu oran %38 ile normal popülasyondan yüksek bulunmuş. Diyete uymayanlarda ise bu oran daha da yüksek bulunmuş (%46.9) [35].

Glutensiz diyet ÇH'nın oldukça başarılı ve tek tedavi yöntemidir. Ancak, tedavinin etkinliğine rağmen bir takım zorlukları vardır. Örneğin; glutensiz ürünler daha pahalıdır, gıda paketlerinde belirtilen gluten muhteviyatı ile ilgili açıklamalar yetersizdir, seyahat ve restoranlarda yenilen yemeklerde gluten maruziyeti ihtimali yüksektir ve ilaçlarda bulunan gluten miktarının önemi kesin değildir. Diyete uyma oranı, kullanılan yöntem, demografik ve klinik faktörlere bağlı olarak çalışmalar arasında farklılık göstermektedir ve %36-96 aralığında bildirilmiştir [115]. Bizim çalışmamızda ise bu oran literatür oranlarına benzer şekilde %70 olarak bulunmuştur. Diyete uymayanlarda, osteoporoz ve malignite gibi önemli komplikasyonların gelişme ihtimali artacağından, bu hastaların hastalık ile ilgili algıları ve bilgi durumları sorgulanmalı ve diyete uyuma engel durumlar belirlenerek çözüm yolları araştırılmalıdır.

Çölyak hastalığı ile birçok immün mekanizmalı hastalık ve malignite arasında ilişki bildirilmiştir. Normal popülasyonda prevalansı %3-11.6 olan immün aracılı hastalıkların çölyak hastalarında prevalansı yaklaşık %30 olarak bildirilmiştir [116]. Bunlar arasında ise en sık bildirilen otoimmün tiroidit hastalıklarıdır (%5-26) [117]. Hollanda'da 412 çölyak hastası ile yapılan bir kohort çalışmasında, hastaların %25'inde en az bir immün mekanizmalı hastalık, %12.9'unda malignite, %11.6'sında osteoporoz ve %0.6'sında infertilite tespit edilmiş[114]. Bizim çalışma grubumuzda ise literatür ile benzer şekilde yüksek oranda immün aracılı hastalık (%14) ve hastaların %1.8'sinde infertilite tespit edildi. Osteoporoz ve malignite oranımız ise nispeten düşüktü (%3.8 ve %1.9). Hastalarımızın yaş ortalamasının nispeten küçük olması bu durumun bir sebebi olabilir. Ancak ilerleyen yıllarda yeni ortaya çıkabilecek immün hastalıklar ve maligniteler açısından hastaların bilgilendirilmesi ve düzenli takip edilmesi gerekmektedir.

Çölyak hastalığı tanısının temelini, hastalık kliniğine eşlik eden biyopsi ve seroloji pozitifliği oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda hastaların %64'ünde IgA-anti gliadin antikoru pozitif tespit edildi. En spesifik test olarak kabul edilen IgA-doku TG antikoru ise %51 hastada pozitif. Genel olarak seroloji pozitiflik oranımız düşük görünmektedir. Bu durumun en olası nedeni; bütün hastalara bizim hastanemizde tanı konulmamıştır ve hastalık süresi uzun olan hastaların ilk serolojik bulgularına hastane sisteminde ulaşamadığı için tanıya en yakın değerleri çalışma için değerlendirilmiştir. Çölyak hastalarında yıllar içerisinde glutensiz diyet ile pozitif olan serolojinin titresinin düştüğü hatta birçok hastada negatifleştiği bilinmektedir. Öyle ki, hasta takibinde diyete uyumun

bir göstergesi olarak kullanılmasını öneren kılavuzlar mevcuttur [107]. Ancak, histoloji ile korelasyonu düşük olduğu için faydasının kısıtlı olduğunu savunanlar da vardır [118].

Çölyak hastalarında anemi klasik bulgular arasında yer almaktadır ve anemi için tetkik edilen hastalarda ÇH da mutlaka düşünülmelidir. Tanı anında hastaların yaklaşık yarısında anemi mevcuttur. Bizim çalışmamızda hastaların hemoglobin ortalaması normal olmasında rağmen %24'ünde demir eksikliği anemisi vardı. Sistemdeki son laboratuvar parametreleri değerlendirildiği için başvuru anındaki anemi prevalansı hesaplanamadı. Ancak, bu oran normal popülasyondan yüksektir. Diyete tam uymayan hasta oranının %30 olması bu durumu açıklayabilecek bir faktör olabilir. Hastalarımızın yaklaşık üçte ikisinde vitamin D düzeyi düşük tespit edildi ve bu oran oldukça yüksektir. Tanı anında ve kontrollerde vitamin D düzeyinin ölçülmesi ve eksik olanlarda replase edilmesi önerilmektedir. Hastalık seyrinde gelişen osteoporozun en önemli sebebi olarak sıralanmaktadır [69]. Bizim serimizde prevalansın bu kadar yüksek olmasını; diyete tam uymayan hasta oranının %30 olması ve ülkemizde vitamin D eksikliğinin oldukça yaygın olması ile açıklayabiliriz. Transaminaz yüksekliği tanı anında sıklıkla tespit edilebilen bir durumdur. Ancak, genel olarak gluten ile ilişkili subklinik bir bulgu olarak değerlendirilir ve aşikar karaciğer hastalığı nadirdir. Sebebi açıklanamayan transaminaz yüksekliğinde ÇH taraması da önerilmektedir. Glutensiz diyet ile %95 oranında normale gelmektedir[69]. Bizim çalışmamızda, ALT ve AST yüksekliği sırasıyla %7 ve 18 hesaplanmıştır. Diyete tam uymama bu durumun bir nedeni olabileceği gibi diğer etiyolojik faktörlerin de araştırılması gerekmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada hastanemizde takip edilen erişkin çölyak hastalarının klinik ve laboratuvar açısından durumlarını ortaya koymaya amaçladık. Sonuçlarımız tekrar göstermiştir ki, ÇH hem tanı anında hem de takipte, klinik ve laboratuvar açısından oldukça heterojen bir tablo ile karşımıza çıkmaktadır. Hastaların klinikler arası multi-disipliner yaklaşım ile takip edilmesi gerekmektedir. Özellikle, oldukça sık eşlik eden immün aracılı hastalıklar konusunda ÇH takip eden hekimlerin daha dikkatli olması gerekmektedir.

## 6. SONUÇLAR

- Hastalarımızın yaş ortalaması 37 ve ortalama tanı süresi 5 yıldır. Çölyak hastalığı geçmişte bilinen aksine artık daha geç yaşlarda prezente olmaktadır.

- Çölyak hastalığı diğer otoimmün hastalıklar gibi kadınlarda daha sık görülmektedir.

- Hastalarımızın üçte birinde Çölyak hastalığı aile öyküsü mevcuttur. Çölyak tanısı olan her hasta ailede benzer şikayetleri olan bireyler açısından sorgulanmalı ve birinci derece akrabalarına çölyak taraması önerilmelidir. Şayet akraba evliliği var ise bu tarama genişletilmelidir.

- Tanı anında, aşırı kilolu ve obez hasta oranı artmaktadır. Çölyak ön tanısı sadece zayıf bireylerde akla gelmemelidir.

- Klasik çölyak hastalığı bulgularının yanı sıra hastaların tanı anında üçte ikisinde dispepsi ve dörtte birinde konstipasyon mevcuttur. Bu bulgular ile başvuran hastalarda ilk sırada olmasa bile ön tanılarda çölyak bulunmalıdır.

- Glutensiz diyetle uyum diğer ülkelerde olduğu gibi bizim hastalarımız için de önemli bir problem olarak devam etmektedir.

- Hastalarımızın %14'ünde en az bir immün aracılı hastalık tespit edilmiştir. Takip ve tedavide sadece diyet önerisi yetersiz kalacaktır. Eşlik edebilecek heterojen hastalıklar konusunda dikkatli olmak gerekmektedir.

- Çölyak tanısında seroloji çok önemli olmakla beraber, zaman içinde diyetle tam uyum ile pozitiflik oranının düşeceği unutulmamalıdır.

- Anemi ve osteoporoz takipte mutlaka araştırılması gereken bulgulardır ve diyetle uyumsuzluğun bir göstergesi olabilirler.

## 7. REFERANSLAR

1. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005;40(1):1-19.
2. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *The New England journal of medicine*. 2002;346(3):180-8.
3. Nachman F, Maurino E, Vazquez H, Sfoggia C, Gonzalez A, Gonzalez V, et al. Quality of life in celiac disease patients: prospective analysis on the importance of clinical severity at diagnosis and the impact of treatment. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2009;41(1):15-25.
4. Hallert C, Granno C, Grant C, Hulten S, Midhagen G, Strom M, et al. Quality of life of adult coeliac patients treated for 10 years. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1998;33(9):933-8.
5. West J, Logan RF, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut*. 2003;52(7):960-5.
6. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Archives of internal medicine*. 2003;163(3):286-92.
7. Cummins AG, Roberts-Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2009;24(8):1347-51.
8. Wagner G, Berger G, Sinnreich U, Grylli V, Schober E, Huber WD, et al. Quality of life in adolescents with treated coeliac disease: influence of compliance and age at diagnosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2008;47(5):555-61.
9. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43-52.
10. Booth CC. THE 1ST DESCRIPTION OF TROPICAL SPRUE (WILLIAN HILLARY). *Gut*. 1964;5:45-50.
11. Dicke WK, Weijers HA, Van De Kamer JH. Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta paediatrica*. 1953;42(1):34-42.
12. Paulley JW. Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymph-node biopsies. *British medical journal*. 1954;2(4900):1318-21.
13. Rubin CE, Brandborg LL, Phelps PC, Taylor HC, Jr. Studies of celiac disease. I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. *Gastroenterology*. 1960;38:28-49.
14. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. 1992;102(1):330-54.

15. Ascher H, Kristiansson B. Childhood coeliac disease in Sweden. *Lancet*. 1994;344(8918):340-1.
16. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World journal of gastroenterology*. 2012;18(42):6036-59.
17. Ertekin V, Selimoglu MA, Kardas F, Aktas E. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *Journal of clinical gastroenterology*. 2005;39(8):689-91.
18. Tatar G, Elsurur R, Simsek H, Balaban YH, Hascelik G, Ozcebe OI, et al. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population. *Digestive diseases and sciences*. 2004;49(9):1479-84.
19. Kagnoff MF. Celiac disease. A gastrointestinal disease with environmental, genetic, and immunologic components. *Gastroenterology clinics of North America*. 1992;21(2):405-25.
20. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology*. 2000;119(1):234-42.
21. Petronzelli F, Bonamico M, Ferrante P, Grillo R, Mora B, Mariani P, et al. Genetic contribution of the HLA region to the familial clustering of coeliac disease. *Annals of human genetics*. 1997;61(Pt 4):307-17.
22. Kaukinen K, Partanen J, Maki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(3):695-9.
23. Pittschieler K, Ladinsler B. Coeliac disease: screened by a new strategy. *Acta Paediatr Suppl*. 1996;412:42-5.
24. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nature medicine*. 1997;3(7):797-801.
25. Dieterich W, Laag E, Schopper H, Volta U, Ferguson A, Gillett H, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology*. 1998;115(6):1317-21.
26. van de Wal Y, Kooy Y, van Veelen P, Pena S, Mearin L, Papadopoulos G, et al. Selective deamidation by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T cell reactivity. *Journal of immunology*. 1998;161(4):1585-8.
27. Arentz-Hansen H, McAdam SN, Molberg O, Fleckenstein B, Lundin KE, Jorgensen TJ, et al. Celiac lesion T cells recognize epitopes that cluster in regions of gliadins rich in proline residues. *Gastroenterology*. 2002;123(3):803-9.
28. Matysiak-Budnik T, Candalh C, Dugave C, Namane A, Cellier C, Cerf-Bensussan N, et al. Alterations of the intestinal transport and processing of gliadin peptides in celiac disease. *Gastroenterology*. 2003;125(3):696-707.
29. Forsberg G, Hernell O, Melgar S, Israelsson A, Hammarstrom S, Hammarstrom ML. Paradoxical coexpression of proinflammatory and down-regulatory cytokines in intestinal T cells in childhood celiac disease. *Gastroenterology*. 2002;123(3):667-78.
30. Brown I, Mino-Kenudson M, Deshpande V, Lauwers GY. Intraepithelial lymphocytosis in architecturally preserved proximal small intestinal mucosa: an increasing diagnostic problem with a wide differential diagnosis. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2006;130(7):1020-5.

31. Matysiak-Budnik T, Moura IC, Arcos-Fajardo M, Lebreton C, Menard S, Candalh C, et al. Secretary IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease. *The Journal of experimental medicine*. 2008;205(1):143-54.
32. Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyrilainen O, Pasternack A. Coeliac disease--associated disorders and survival. *Gut*. 1994;35(9):1215-8.
33. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology*. 1999;117(2):297-303.
34. Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PH. Trends in the presentation of celiac disease. *The American journal of medicine*. 2006;119(4):355 e9-14.
35. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with celiac disease: a meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2013;11(4):359-65 e1.
36. Bul V, Sleesman B, Boulay B. Celiac Disease Presenting as Profound Diarrhea and Weight Loss - A Celiac Crisis. *The American journal of case reports*. 2016;17:559-61.
37. Holmes GK. Non-malignant complications of coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl*. 1996;412:68-75.
38. Hu WT, Murray JA, Greenaway MC, Parisi JE, Josephs KA. Cognitive impairment and celiac disease. *Archives of neurology*. 2006;63(10):1440-6.
39. Ludvigsson JF, Zingone F, Tomson T, Ekbom A, Ciacci C. Increased risk of epilepsy in biopsy-verified celiac disease: a population-based cohort study. *Neurology*. 2012;78(18):1401-7.
40. Hadjivassiliou M, Maki M, Sanders DS, Williamson CA, Grunewald RA, Woodroffe NM, et al. Autoantibody targeting of brain and intestinal transglutaminase in gluten ataxia. *Neurology*. 2006;66(3):373-7.
41. Luostarinen L, Himanen SL, Luostarinen M, Collin P, Pirttila T. Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well treated coeliac disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2003;74(4):490-4.
42. Ackerman Z, Eliakim R, Stalnikowicz R, Rachmilewitz D. Role of small bowel biopsy in the endoscopic evaluation of adults with iron deficiency anemia. *The American journal of gastroenterology*. 1996;91(10):2099-102.
43. Fine KD. The prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac sprue. *The New England journal of medicine*. 1996;334(18):1163-7.
44. Mant MJ, Bain VG, Maguire CG, Murland K, Yacyshyn BR. Prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2006;4(4):451-4.
45. Mustalahti K, Collin P, Sievanen H, Salmi J, Maki M. Osteopenia in patients with clinically silent coeliac disease warrants screening. *Lancet*. 1999;354(9180):744-5.

46. Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, Spina M, Corazza GR. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(3):691-6.
47. Selby PL, Davies M, Adams JE, Mawer EB. Bone loss in celiac disease is related to secondary hyperparathyroidism. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1999;14(4):652-7.
48. Fickling WE, McFarlane XA, Bhalla AK, Robertson DA. The clinical impact of metabolic bone disease in coeliac disease. *Postgraduate medical journal*. 2001;77(903):33-6.
49. Schmitz F, Herzig KH, Stuber E, Tiemann M, Reinecke-Luthge A, Nitsche R, et al. On the pathogenesis and clinical course of mesenteric lymph node cavitation and hyposplenism in coeliac disease. *International journal of colorectal disease*. 2002;17(3):192-8.
50. West J, Logan RF, Smith CJ, Hubbard RB, Card TR. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *Bmj*. 2004;329(7468):716-9.
51. Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, Goyal R, Jabri B, Neugut AI. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *The American journal of medicine*. 2003;115(3):191-5.
52. Sardy M, Karpati S, Merkl B, Paulsson M, Smyth N. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *The Journal of experimental medicine*. 2002;195(6):747-57.
53. Reunala T, Kosnai I, Karpati S, Kuitunen P, Torok E, Savilahti E. Dermatitis herpetiformis: jejunal findings and skin response to gluten free diet. *Archives of disease in childhood*. 1984;59(6):517-22.
54. Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA, Leonard JN, Fry L. 25 years' experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis. *The British journal of dermatology*. 1994;131(4):541-5.
55. Westman E, Ambler GR, Royle M, Peat J, Chan A. Children with coeliac disease and insulin dependent diabetes mellitus--growth, diabetes control and dietary intake. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 1999;12(3):433-42.
56. Acerini CL, Ahmed ML, Ross KM, Sullivan PB, Bird G, Dunger DB. Coeliac disease in children and adolescents with IDDM: clinical characteristics and response to gluten-free diet. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1998;15(1):38-44.
57. Meini A, Pillan NM, Villanacci V, Monafò V, Ugazio AG, Plebani A. Prevalence and diagnosis of celiac disease in IgA-deficient children. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 1996;77(4):333-6.
58. Cataldo F, Marino V, Bottaro G, Greco P, Ventura A. Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency. *The Journal of pediatrics*. 1997;131(2):306-8.
59. Carlsson A, Axelsson I, Borulf S, Bredberg A, Forslund M, Lindberg B, et al. Prevalence of IgA-anti gliadin antibodies and IgA-antiendomysium antibodies related to celiac disease in children with Down syndrome. *Pediatrics*. 1998;101(2):272-5.

60. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Meta-analysis: Coeliac disease and hypertransaminasaemia. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;34(1):33-40.
61. Kaukinen K, Halme L, Collin P, Farkkila M, Maki M, Vehmanen P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology*. 2002;122(4):881-8.
62. Ludvigsson JF, Elfstrom P, Broome U, Ekblom A, Montgomery SM. Celiac disease and risk of liver disease: a general population-based study. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2007;5(1):63-9 e1.
63. Leeds JS, Horoldt BS, Sidhu R, Hopper AD, Robinson K, Toulson B, et al. Is there an association between coeliac disease and inflammatory bowel diseases? A study of relative prevalence in comparison with population controls. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2007;42(10):1214-20.
64. Kieft-de Jong JC, Jaddoe VW, Uitterlinden AG, Steegers EA, Willemsen SP, Hofman A, et al. Levels of antibodies against tissue transglutaminase during pregnancy are associated with reduced fetal weight and birth weight. *Gastroenterology*. 2013;144(4):726-35 e2.
65. Soni S, Badawy SZ. Celiac disease and its effect on human reproduction: a review. *The Journal of reproductive medicine*. 2010;55(1-2):3-8.
66. Sher KS, Jayanthi V, Probert CS, Stewart CR, Mayberry JF. Infertility, obstetric and gynaecological problems in coeliac sprue. *Digestive diseases*. 1994;12(3):186-90.
67. Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Bailliere's clinical gastroenterology*. 1995;9(2):273-93.
68. Gopal P, McKenna BJ. The collagenous gastroenteritides: similarities and differences. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2010;134(10):1485-9.
69. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, American College of G. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(5):656-76; quiz 77.
70. Sugai E, Vazquez H, Nachman F, Moreno ML, Mazure R, Smecuol E, et al. Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2006;4(9):1112-7.
71. Prince HE. Evaluation of the INOVA diagnostics enzyme-linked immunosorbent assay kits for measuring serum immunoglobulin G (IgG) and IgA to deamidated gliadin peptides. *Clinical and vaccine immunology : CVI*. 2006;13(1):150-1.
72. Casella S, Zanini B, Lanzarotto F, Villanacci V, Ricci C, Lanzini A. Celiac disease in elderly adults: clinical, serological, and histological characteristics and the effect of a gluten-free diet. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(6):1064-9.
73. Shah VH, Rotterdam H, Kotler DP, Fasano A, Green PH. All that scallops is not celiac disease. *Gastrointestinal endoscopy*. 2000;51(6):717-20.
74. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1999;11(10):1185-94.

75. Cummins AG, Alexander BG, Chung A, Teo E, Woenig JA, Field JB, et al. Morphometric evaluation of duodenal biopsies in celiac disease. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(1):145-50.
76. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, Lahr BD, Wu TT, Murray JA. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(6):1412-20.
77. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D'Alcamo A, Cavataio F, et al. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107(12):1898-906; quiz 907.
78. Hadithi M, von Blomberg BM, Crusius JB, Bloemena E, Kostense PJ, Meijer JW, et al. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Annals of internal medicine*. 2007;147(5):294-302.
79. Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009;30(4):315-30.
80. Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekstrom K, Ekbom A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology*. 2002;123(5):1428-35.
81. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Ciacci C, Cottone M, et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet*. 2001;358(9279):356-61.
82. Collin P, Thorell L, Kaukinen K, Maki M. The safe threshold for gluten contamination in gluten-free products. Can trace amounts be accepted in the treatment of coeliac disease? *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;19(12):1277-83.
83. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1981-2002.
84. Herman ML, Rubio-Tapia A, Lahr BD, Larson JJ, Van Dyke CT, Murray JA. Patients with celiac disease are not followed up adequately. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2012;10(8):893-9 e1.
85. Hopper AD, Hadjivassiliou M, Hurlstone DP, Lobo AJ, McAlindon ME, Egner W, et al. What is the role of serologic testing in celiac disease? A prospective, biopsy-confirmed study with economic analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2008;6(3):314-20.
86. Dewar DH, Donnelly SC, McLaughlin SD, Johnson MW, Ellis HJ, Ciclitira PJ. Celiac disease: management of persistent symptoms in patients on a gluten-free diet. *World journal of gastroenterology*. 2012;18(12):1348-56.
87. Leffler DA, Dennis M, Hyett B, Kelly E, Schuppan D, Kelly CP. Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2007;5(4):445-50.

88. Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, Murray JA. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(8):2016-21.
89. Fine KD, Meyer RL, Lee EL. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology*. 1997;112(6):1830-8.
90. Rubio-Tapia A, Barton SH, Rosenblatt JE, Murray JA. Prevalence of small intestine bacterial overgrowth diagnosed by quantitative culture of intestinal aspirate in celiac disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2009;43(2):157-61.
91. Carroccio A, Iacono G, Lerro P, Cavataio F, Malorgio E, Soresi M, et al. Role of pancreatic impairment in growth recovery during gluten-free diet in childhood celiac disease. *Gastroenterology*. 1997;112(6):1839-44.
92. Green PH, Yang J, Cheng J, Lee AR, Harper JW, Bhagat G. An association between microscopic colitis and celiac disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009;7(11):1210-6.
93. Scott EM, Gaywood I, Scott BB. Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *British Society of Gastroenterology. Gut*. 2000;46 Suppl 1:i1-8.
94. Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Lahr BD, Zinsmeister AR, El-Youssef M, Moore SB, et al. Predictors of family risk for celiac disease: a population-based study. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2008;6(9):983-7.
95. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;26(9):1217-25.
96. Choung RS, Ditah IC, Nadeau AM, Rubio-Tapia A, Marietta EV, Brantner TL, et al. Trends and racial/ethnic disparities in gluten-sensitive problems in the United States: findings from the National Health and Nutrition Examination Surveys from 1988 to 2012. *The American journal of gastroenterology*. 2015;110(3):455-61.
97. Tortora R, Zingone F, Rispo A, Bucci C, Capone P, Imperatore N, et al. Coeliac disease in the elderly in a tertiary centre. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2016;51(10):1179-83.
98. Patel D, Kalkat P, Baisch D, Zipser R. Celiac disease in the elderly. *Gerontology*. 2005;51(3):213-4.
99. Vilppula A, Collin P, Maki M, Valve R, Luostarinen M, Krekela I, et al. Undetected coeliac disease in the elderly: a biopsy-proven population-based study. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2008;40(10):809-13.
100. Singh P, Arora S, Singh A, Strand TA, Makharia GK. Prevalence of celiac disease in Asia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2016;31(6):1095-101.

101. Llorente-Alonso MJ, Fernandez-Acenero MJ, Sebastian M. Gluten intolerance: sex and age-related features. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2006;20(11):719-22.
102. Walker MM, Murray JA, Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, D'Amato M, et al. Detection of celiac disease and lymphocytic enteropathy by parallel serology and histopathology in a population-based study. *Gastroenterology*. 2010;139(1):112-9.
103. van Gils T, Rootsart B, Bouma G, Mulder CJ. Celiac Disease in The Netherlands: Demographic Data of Members of the Dutch Celiac Society. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*. 2016;25(4):441-5.
104. Quintero OL, Amador-Patarroyo MJ, Montoya-Ortiz G, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Autoimmune disease and gender: plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity. *Journal of autoimmunity*. 2012;38(2-3):J109-19.
105. Bertakis KD, Azari R, Helms LJ, Callahan EJ, Robbins JA. Gender differences in the utilization of health care services. *The Journal of family practice*. 2000;49(2):147-52.
106. Ciacci C, Cirillo M, Sollazzo R, Savino G, Sabbatini F, Mazzacca G. Gender and clinical presentation in adult celiac disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1995;30(11):1077-81.
107. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63(8):1210-28.
108. Kinos S, Kurppa K, Ukkola A, Collin P, Lahdeaho ML, Huhtala H, et al. Burden of illness in screen-detected children with celiac disease and their families. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;55(4):412-6.
109. Kurppa K, Paavola A, Collin P, Sievanen H, Laurila K, Huhtala H, et al. Benefits of a gluten-free diet for asymptomatic patients with serologic markers of celiac disease. *Gastroenterology*. 2014;147(3):610-7 e1.
110. Rostami Nejad M, Hogg-Kollars S, Ishaq S, Rostami K. Subclinical celiac disease and gluten sensitivity. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*. 2011;4(3):102-8.
111. Dickey W, Kearney N. Overweight in celiac disease: prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(10):2356-9.
112. Tucker E, Rostami K, Prabhakaran S, Al Dulaimi D. Patients with coeliac disease are increasingly overweight or obese on presentation. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*. 2012;21(1):11-5.
113. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet*. 2009;373(9673):1480-93.
114. Spijkerman M, Tan IL, Kolkman JJ, Withoff S, Wijmenga C, Visschedijk MC, et al. A large variety of clinical features and concomitant disorders in celiac disease - A cohort study in the Netherlands. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2016;48(5):499-505.
115. Muhammad H, Reeves S, Ishaq S, Mayberry J, Jeanes YM. Adherence to a Gluten Free Diet Is Associated with Receiving Gluten Free Foods on Prescription and Understanding Food Labelling. *Nutrients*. 2017;9(7).

116. Lauret E, Rodrigo L. Celiac disease and autoimmune-associated conditions. *BioMed research international*. 2013;2013:127589.
117. Zhernakova A, van Diemen CC, Wijmenga C. Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immune-related diseases. *Nature reviews Genetics*. 2009;10(1):43-55.
118. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Lack of usefulness of anti-transglutaminase antibodies in assessing histologic recovery after gluten-free diet in celiac disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2003;37(5):387-91.

