



BİRÜNİ

LABORATUVARI

<http://www.biruni.com.tr> e-posta: info@biruni.com.tr



ÇÖLYAK HASTALIĞI (GLUTENE DUYARLI ENTEROPATİ) SEROLOJİK TANI

Çölyak hastalığı; genetik yatkınlığı olan bireylerde buğday, arpa ve çavdar gibi gluten içeren tahılların yenilmesi ile tetiklenen otoimmün gastrointestinal bir bozukluktur. Toplumda görülme insidansı yaklaşık olarak 1/200'dir. Çölyak hastalığı etyolojisi belli olan nadir otoimmün bozukluklardan biridir. Glutensiz diyet ile birkaç hafta içerisinde hastalık remisyona girer. Dermatitis herpetiformis, tip 1 diabetes mellitus, Down sendromu, IgA eksikliği, otoimmün tiroid hastalıkları gibi otoimmün bozukluklar ile çölyak arasında ilişki vardır.

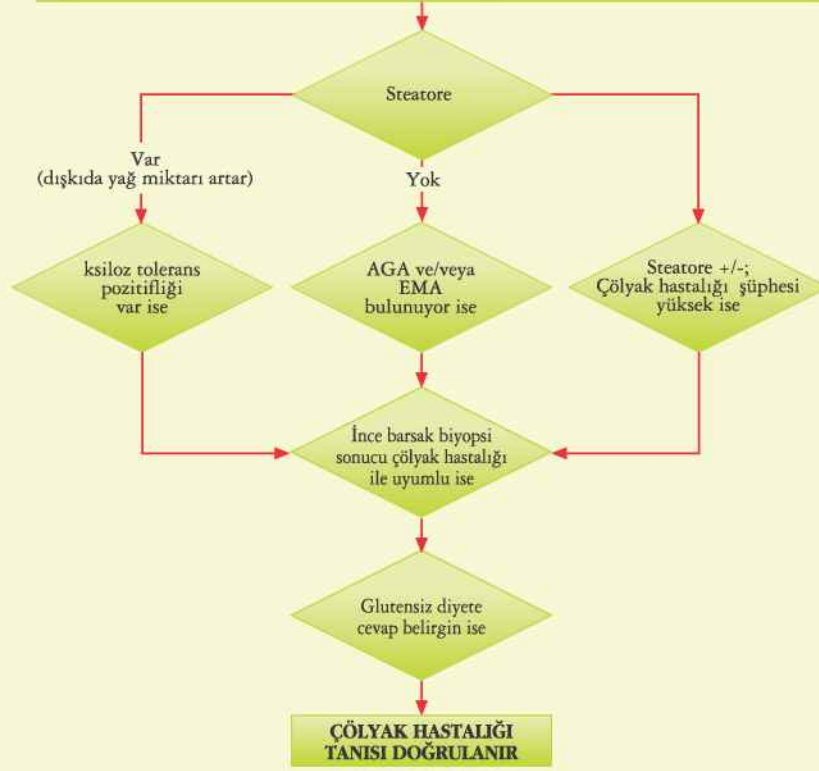
Çölyak hastalığı, ince barsak mukozasında inflamatuvar hasar sonucu oluşan malabsorpsiyon ile karakterizedir. Klasik semptomları diyare ve kilo kaybıdır. Uzun süreli malabsorpsiyon olgularında malnutrisyon gelişir. Çölyak olgularının çoğunda bu klasik semptomlar görülmez. Hastalığın başlangıç döneminde gastrointestinal sistem dışı semptomlar sıktır. Bu semptomlar arasında kısa boy, demir ve folat eksikliği, anemi, kemik dokusu kaybı, aftöz stomatit ve artralji sayılabilir. Erişkinlerde demir eksikliği, makrositer anemi ve hipokalsemi görülebilir. Gastrointestinal semptomlar ise genelde ya hafiftir veya aralıklı olarak görülür. Klinik spektrumun geniş olması nedeniyle çölyak hastalığı çoğu olguda ancak erişkin dönemde teşhis edilebilir.

Çölyak hastalığı tanısının sadece klinik kriterler ile konulması yanıltıcı olabilir ve doğru tanıyı geciktirebilir. Sıklıkla ilk klinik semptomların görülmesinden 10-13 yıl sonra esas tanı konur. Hastalığın erken dönemde teşhis edilememesi sonucu bireylerde dalak atrofisi ve intestinal lenfoma gibi geç dönem komplikasyonları gelişebilir.

Çölyak hastalığının patogenezinde gliadin'e özgül T hücrelerinin kritik bir rolü olduğu kanıtlanmıştır. Çölyak hastalığının major komplikasyonu enteropatiye bağlı olarak gelişen T hücreli lenfomadır. Gluten'e duyarlı enteropatilerin %5-10'unda T hücreli lenfoma gelişir. Yapılan bir klinik çalışmada çölyak olgularında gastrointestinal sistemde lenfoma görülme insidansının %3.6-40 arasında değiştiği görülmüştür. Diğer bir çalışmada ise çölyak olgularının intestinal non-Hodgkin lenfoma açısından belirgin düzeyde risk taşıdığı saptanmıştır. Glutensiz diyet barsak mukozasını düzeltir ve malignite potansiyelini azaltır. Glutensiz diyet uygulandıktan sonra 6-12 ay içerisinde tekrar edilen biyopside barsak mukozasının normale dönmesi gerekir. Diyet ile kontrole rağmen cevap alınamayan olgularda gastrointestinal lenfoma tanısı mutlaka ekarte edilmelidir.

İnce barsak biyopsisi ve hastalığa özgü histolojik değişikliklerin saptanması çölyak hastalığı tanısı için *altın standart* olarak kabul edilir (Şekil 1). Hastalara glutensiz diyet'e başlanılmadan önce mutlaka barsak mukozasının histolojisi değerlendirilmelidir. Biyopsi endoskopi aracılığı ile yapılır. Özellikle yüksek risk taşıyan bireylerde, hastalıkla ilgili şüpheli semptomlar gösteren olgularda biyopsi uygulanır. Semptomların kontrol altında tutulması ve kanser riskini azaltmak amacı ile hastaların yaşamlarının geri kalan döneminde glutensiz diyet ile beslenmeleri gerekir. Bu nedenle bu olgularda histolojik tanı çok önemlidir. Fakat bunun da yeterli olmadığı olgular vardır. Bazı klinik çalışmalar gizli hatta aktif çölyak olgularında dahi ince barsak biyopsisinin normal histopatoloji gösterdiğini saptamıştır. Mukoza lezyonları yama tarzında olabilir ve biyopsi sırasında uygun örnek alınamayabilir.

ÇÖLYAK HASTALIĞI TANISINI DÜŞÜNDÜREN SEMPTOMLAR



AGA: Anti-gliadin antikorlu EMA: Anti-endomisyum antikorlu

Şekil 1. Çölyak hastalığı tanısında izlenen yol

Çölyak Hastalığı Tanısında Kullanılan Serolojik Testler

İnce barsak biyopsisi ve glutensiz diyet ile klinik semptomların kesin remisyonu çölyak hastalığı teşhisinde uluslararası tanı kriterleri olarak kabul edilir. Bu kriterler ile birlikte pozitif seroloji ve glutensiz diyet'e cevap olarak hastalığa özgü antikorların serum düzeyindeki azalma hastalığın teşhisine yardımcı olur. Çölyak hastalığı tanısını düşündürülen olgularda anti-gliadin antikorları (AGA), anti-endomisyum antikorları (EMA), anti-retikulin antikorları (ARA) ve anti-doku

transglutaminaz (tTG) antikorları serolojik tanıda faydalanılan testlerdir (Şekil 2). Bu antikorlar özellikle çok az çölyak şüphesi taşıyan olgularda veya atipik klinik özellikler göstermesine rağmen çölyak ile çok uyumlu biyopsi bulguları gösteren vakalarda tanıda faydalıdır. Gliadin ve doku transglutaminaz antikorları ELISA metodu ile tayin edilirken, endomisyum ve retikulin antikorlarına indirekt immüno Floresans yöntemi ile bakılır.

Tablo 1. Çölyak hastalığının serolojik tanısında kullanılan testlerin özgüllük ve duyarlılık sınırları

	ERİŞKİN		ÇOCUK	
	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
AGA-IgA	31-100	85-100	90-100	86-100
AGA-IgG	46-95	87-98	91-100	67-100
EMA-IgA	89-100	95-100	100-100	100-100

EMA, serolojik testler içerisinde çölyak hastalığına en duyarlı ve en özgül parametredir (Tablo 1). Gluten'in diyet ile alınımı endomisyuma karşı IgG ve IgA antikorlarının yapımını tetikler. EMA-IgA testi anti-gliadin metodlarına göre daha özgül ve duyarlı bir yöntemdir. Çölyak hastalığına karşı çok özgül olması nedeniyle pozitif EMA-IgA

sonucu ve klinikte glutensiz diyetle uygun cevabın alınması, çölyak hastalığı tanısının doğrulanması amacı ile çok sayıda ince barsak biyopsilerinin yapılma gereksinimi ortadan kaldırabilir. Bununla birlikte EMA'nın negatif bulunması klinisyeni çölyak hastalığı tanısından tamamen uzaklaştırmaz. Çünkü hafif derecede glutene duyarlı enteropatisi

olan olgularda antikor miktarı serolojik olarak tayin edilebilecek düzeyde olmayabilir. Ayrıca çok sayıda çölyak hastasında IgA eksikliği mevcuttur. Bu olgularda anti-endomisyum IgA antikorları tesbit edilemez. Böyle olgularda anti-gliadin IgG bakılması tanıda yardımcı olur.

Feighery ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada çölyak olgularının %87'sinde endomisyum antikorları saptanmıştır. Çölyak olmayan hastaların ise %1'inde bu antikorlar tayin edilmiştir.

Rosario ve ark. tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise *EMA-IgA*'nın aktif ve tedavi edilmemiş çölyak hastalığı olan olgularda %100 duyarlı ve özgül olduğu gösterilmiştir.

EMA-IgA titresi ile birlikte biyopsi bulguları gluten'e duyarlı enteropatinin şiddeti ile korelasyon gösterir. Hastalar sıkı bir şekilde glutensiz diyeti uyguladıkları takdirde EMA-IgA titresi diyet tedavisinin başlaması ile birlikte 6-12 ay içerisinde düşmeye başlar.

Anti-retikulin antikorları yetişkin çölyak hastaların %40'ında, çocukların ise %60'ında serumda tesbit edilir. Fakat Çölyak hastalığının tanısı açısından bu antikorlar özgül değildir. Çünkü bu antikorlar Crohn hastalığı, myasthenia gravis, Sjögren sendromu ve diğer bağ dokusu bozukluklarında da serumda tespit edilir.

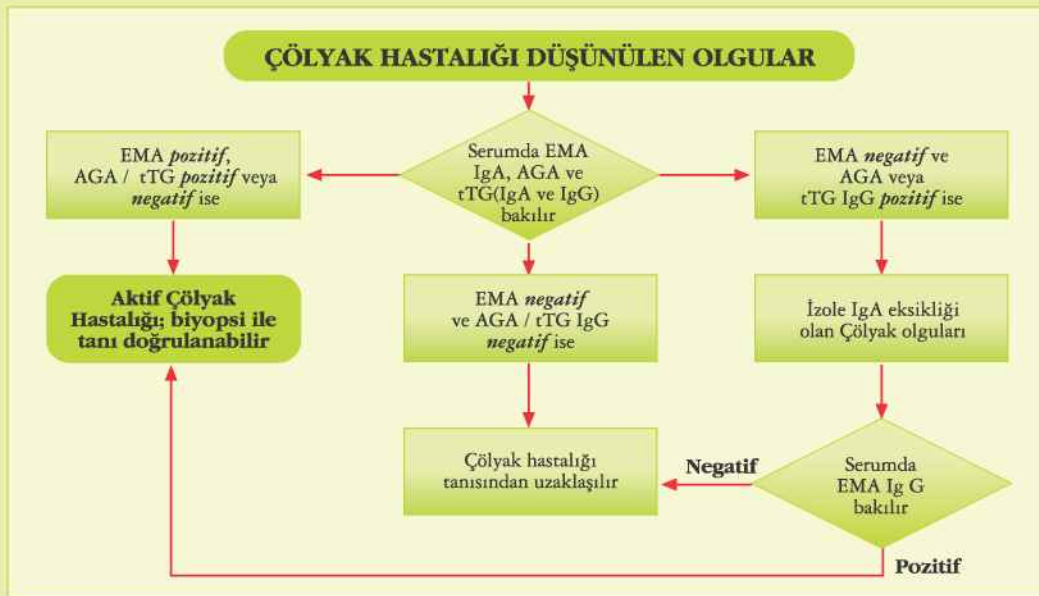
Çölyak olgularında diyet ile gluten alınımı *gliadin'e karşı IgA ve IgG antikorlarının* oluşumunu tetikler. *AGA-IgG*, IgA'ya göre daha duyarlı fakat daha az özgüldür. IgA eksikliği bulunan çölyak olgularında *AGA-IgA* negatif bulunacağından bu vakalarda *AGA-IgG* bakılması gerekir. Feighery ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada çölyak olgularının %69'unda AGA-IgG saptanırken, çölyak olmayan hastaların sadece %29'unda bu antikorlar serumda tesbit edilmiştir. Endomisyum antikorları negatif olan 13 hastadan 7'sinde ise AGA-IgG antikorları pozitif bulunmuştur.

Tablo 2. Çölyak hastalığı tanısında serolojik testlerin kullanımı

	AGA (%)	EMA (%)	tTG (%)
Duyarlılık	96	100	100
Özgüllük	97	100	94
Pozitif Tanı Güvenilirlik Yüzdesi	96	100	94
Negatif Tanı Güvenilirlik Yüzdesi	97	100	93

Çölyak olgularında klinikte glutensiz diyet'e cevabı izlemede AGA-IgA antikorlarından yararlanılır. Glutensiz diyeti takiben serum AGA-IgA düzeyleri birkaç ay içerisinde normal değerlere yaklaşır. Serum antikor titrelerindeki düşüş glutensiz diyete uygun cevabın verildiğini gösterir. Buna karşın AGA-IgG antikor düzeyleri aynı kalır. Bu nedenle çölyak olgularında diyetin etkinliğinin izlenmesi açısından IgA antikorları daha faydalıdır.

tTG, endomisyum antiijeni olarak tanımlanır. Anti-doku transglutaminaz antikorlarının çölyak hastalığının serolojik tanısında duyarlılık ve özgüllüğü %90-95 arasında değişmektedir. İnsan doku transglutaminazı kullanan metodlar tTG antikorlarının duyarlılığını artırır (Tablo 2).



Şekil 2. Çölyak hastalığında serolojik tanı

Gluten'e duyarlı enteropati olgularında genellikle serum IgA düzeyleri artar. İzole Ig A eksikliği olan çölyak olguları için bu fenomen geçerli değildir. Çölyak hastalarında sağlıklı bireylere göre daha fazla izole IgA eksikliğine rastlanır.

İzole IgA eksikliği olan çölyak olgularının teşhisinde endomisyum, gliadin ve doku transglutaminaz IgG antikorları faydalıdır. Bu olgularda IgG normal seviyede üretildiğinden EMA, tTG ve gliadin antikorları genellikle IgG izotipindedir. İzole IgA eksikliği olan çölyak

olgularında yalancı negatif sonuçları önlemek için IgG antikorlarına bakılması gerekir. Aktif çölyak olgularında IgG antikorları güvenilir tanı koydurucu parametre olarak rol oynarlar. Ayrıca çölyak'a özgü IgG antikorları hastanın diyetle uyup uymadığının izlenmesinde kullanılabilir.

Serum antikor testleri;

☞ Glutene duyarlı enteropati olgularında güvenilir tanı parametreleridir.

☞ Uygulanan glutensiz diyetin kontrolü ve etkinliğinin izlenmesinde çok faydalıdır.

KAYNAKLAR

1. Korponay R, Dablom I, Laurila K, et al. Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. *Gut* 2003; 52: 1567-1571.
2. Kumar V. Immunoglobulin deficiency and coeliac disease. *Clin. Lab. Int.* 2004; 10-11.
3. Kumar V, Jarzabek M, Sulej J, et al. Celiac Disease and IgA deficiency: How effective are the serological methods of diagnosis? *Clinical Diagnostic Lab Immunology* 2002; 9: 1295-1300
4. Corrao G, Corazza R, Bagnardi V, et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 2001; 358:356-361.
5. Kumar V, Rajadhyaksha M, Wortsman J. Celiac disease-associated autoimmune endocrinopathies. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2001; 8:678-685.
6. Lagerqvist C, Ivarsson A, Juto P, et al. Screening for adult coeliac disease—which serological marker(s) to use? *J. Intern. Med.* 2001; 250:241-248.
7. Picarelli A, di Tola M, Sabbatella L, et al. Identification of a new coeliac disease subgroup: antiendomysial and anti-transglutaminase antibodies of IgG class in the absence of selective IgA deficiency. *J. Intern. Med.* 2001; 249:181-188.

GÜNCEL BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

hs-CRP: Koroner kalp hastalığı riskini belirlemede kullanılan bir parametredir. Aterom plak oluşumunun inflamatuvar bir süreç olmasına bağlı olarak koroner kalp hastalığı, ani ölüm ve periferik arter hastalığı ile hs-CRP yüksekliği arasında ilişki saptanmışsa da, esas yararının hekimin orta risk grubuna giren bir hastanın tedavisine başlamadan önce uygulayacağı protokolu belirlemesi için önerilmektedir.

MAKROPROLAKTİN: Prolaktin'in fizyolojik olarak aktif olmayan bir hali olup, birden fazla monomerik prolaktin molekülünün biraraya gelmesiyle ve/veya monomerik prolaktin ile IgG moleküllerinin bağlanmasıyla meydana gelir. Prolaktin ölçümlerinde serbest monomerik prolaktin ile birlikte ölçüldüğü için, yanlış hiperprolaktinemi tanısını önlemek için makroprolaktin düzeyi ayrıca belirlenmelidir.

SİSTATİN C: Düşük molekül ağırlıklı bir sistein proteaz inhibitörü olan sistatin C, bütün çekirdekli hücreler tarafından üretilir ve glomerüler membrandan kolaylıkla

süzülür. GFR'deki orta derecedeki azalmalara duyarlı olan, 24 saatlik idrar toplanmasını gerektiren ve ayrıca vücut kas kütleline, protein alınımına, yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişiklik gösteren kreatinin klirensi gibi bu faktörlerden etkilenmez. Ön koşulsuz tek bir serum örneğinden çalışılır. Akut ve kronik böbrek hastalıklarında GFR belirteci olarak, hemodiyaliz ve renal transplantasyon hastaları ile nefrotoksik ilaç kullananların takibinde ve diyabet gibi böbreği de etkileyen sistemik hastalıkların takibinde kullanılır.

HOMOSİSTEİN: Koroner kalp hastalığı risk faktörlerinden biri olan bu türev amino asit, vücut hücreleri tarafından aşırı miktarlarda kana bırakıldığında arterlerin yüzeyinde iritasyona yol açarak plak oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Hücrelerden aşırı salınmasının bir nedeni yaş, diğeri de folat, vitamin B6 veya vitamin B12 alımının yetersizliğidir. Metabolizmada metiyonin'in sistein'e dönüşmesinde rol oynayan bu vitaminlerin yetersizliğinde ara ürün olan homosistein birikip kana atılmaktadır.

MECİDİYEKÖY

Büyükdere Caddesi,
Gökfiliz İşhanı, Kat: 3
34387 Mecidiyeköy - İstanbul
Tel. : (0212) 217 41 41
Faks : (0212) 217 41 10

ETİLER

Tepecik Yolu, Tepe Apt.
No: 3 D: 2
34337 Etiler - İstanbul
Tel. : (0212) 352 02 95
Faks: (0212) 352 02 98

KADIKÖY

Cemil Topuzlu Cad. Fazilet Sitesi
No: 44/1 D: 2
34726 Çiftelavuzlar - Kadıköy - İstanbul
Tel.: (0216) 369 17 67
Faks: (0216) 369 01 61

BAKIRKÖY

İncirli Caddesi, Santral Çıkmazı,
Toprak Blokları A Blok 1-2
34147 Bakırköy - İstanbul
Tel. : (0212) 570 88 60
Faks: (0212) 570 93 00

NIŞANTAŞI

Valikonacı Caddesi,
Çam Apt. No: 161 D: 10
34363 Nişantaşı - İstanbul
Tel. : (0212) 233 22 95
Faks: (0212) 233 38 42

ULUS

Etiler Adnan Saygun Cad. Uydu Sok.
Gündeş Apt. No: 2/B
34340 Ulus - İstanbul
Tel. : (0212) 287 43 00
Faks : (0212) 287 33 83