

Çölyak hastalığında teşhis süresi

Length of diagnosis in celiac disease

Fatih Karaahmet

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenetroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Çölyak hastalığı (gluten duyarlı enteropati), genetik olarak duyarlı kişilerde buğday, arpa, çavdar ve yulafın içinde bulunan glutene karşı oluşan duyarlılık reaksiyonudur. Çölyak hastalığında klinik oldukça farklı ve değişken olabilir. Atipik belirtilerden ötürü çoğu kez tanının akla getirilmemesi nedeniyle başka hastalıklar düşünülerek gereksiz ve sonuç getirmeyecek araştırmalar, tedaviler yapılır. Bu çalışmadaki amaç çölyak hastalığının belirtilerinin başlangıcından teşhis konulmasına kadar geçen zamanı belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenetroloji polikliniğine başvuran, yaş sınırı gözetmeksizin toplam 113 Çölyak hastası çalışmaya alındı. Hastalarda tanı zamanı, tanı öncesi ilk belirtilerin başladığı tarih, belirtiler ve belirtiler ile tanı arasındaki süre sorgulandı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 36,83±14,59, belirti başlangıcından tanı anına kadar geçen süre ortalaması 29,1±57,11 aydı. Erkeklerde tanı için geçen ortalama süre 22,13±36,75 ay iken kadınlarda 32,36±64,54 ay olarak saptandı.

Sonuç: Çölyak hastalığı belirti başlangıcından tanı anına kadar geçen süre ortalaması 2,5 yıl olup, erken ve doğru klinik tanı maddi kazanç yanında gereksiz zaman ve çaba harcanmasını da engelleyecektir.

Anahtar Sözcükler: Çölyak Hastalığı, klinik özellikler, teşhis süresi.

Abstract

Aim: Celiac disease (gluten-sensitive enteropathy) is a sensitivity reaction against gluten in genetically susceptible individuals induced by the ingestion of wheat, barley, rye and oats. Clinics can be quite different and variable in celiac disease. Because wide variety of clinical presentations, most patient considered with other diseases and treatment. The aim of this study is to determine the interval from the beginning of the symptoms to the time of diagnosis.

Materials and Methods: This study was conducted with 113 celiac disease patients at Ankara Training and Research Hospital Gastroenterology Polyclinic regardless of the age limit. The time of diagnosis, symptoms and the length of time from the start of the symptoms to the time of diagnosis were questioned.

Results: The mean age of the patients was 36.83±14.59, the mean time from the start of symptoms to the diagnosis was 29.1±57.11 months and the length of time for diagnosis in males and women were 22.13±36.75 and 32.36±64.54 months respectively.

Conclusion: The mean duration from the onset of symptoms to the time of diagnosis in celiac disease is 2.5 years. Early and accurate diagnosis of the celiac disease will prevent from unnecessary effort for diagnosis and provide financial gain.

Keywords: Celiac Disease, clinical features, length of diagnosis.

Yazışma Adresi: Fatih Karaahmet

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenetroloji Kliniği,
Ankara, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 12.10.2017 Kabul Tarihi: 02.01.2018

Giriş

Çölyak hastalığı (ÇH) ya da gluten duyarlı enteropati, genetik olarak duyarlı kişilerde buğday, arpa, çavdar ve yulafın içinde bulunan bir protein olan glutene karşı duyarlılık reaksiyonu olup, kalıcı intolerans gelişen proksimal ince bağırsak hastalığıdır. Bağırsak hasarı sıklıkla ishal, yorgunluk, kilo kaybı, şişkinlik ve anemiye neden olurken ciddi komplikasyonlarla da sonuçlanabilir (1).

Tarama çalışmaları ile ÇH sıklığı tüm dünyada giderek artan bir eğri çizmektedir. Avrupa kökenli toplumlarda 1/85-1/300 (ortalama 1/100) arasında bildirilirken ülkemizde yapılan bölgesel çalışmalarda çocuklarda %1 civarında, erişkinlerde ve sağlıklı kan vericilerinde %0,8-1,3 arasında saptanmıştır (2,3). Genel olarak emilim bozukluğu sonucu oluşan bulgular ile kendini gösterirken çocuklarda ek olarak büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkileyebilir. Hastalık kadınlarda erkeklerden daha sık görülür (4).

ÇH'nin gastrointestinal sistem (GİS) ve GİS dışı belirtileri büyük oranda proksimal ince bağırsakta gelişen emilim bozukluğuna bağlıdır. Hastalığın tipik formu çocuk ek gıdalara geçildikten sonra teşhis alırken, hastalığın klasik olmayan tipleri ise ergenlik ve orta yaş yetişkin döneminde sığrama gösterir (5,6). En yaygın belirtiler ishal, yorgunluk ve kilo kaybıdır (1,6). Erişkinlerde şişkinlik ve gaz, karın ağrısı, mide bulantısı, kabızlık ve kusma diğer semptomlar arasında yer alır. Atipik belirtilerden ötürü çoğu kez tanının akla getirilmemesi nedeniyle başka hastalıklar düşünülerek gereksiz ve sonuç getirmeyecek araştırmalar, tedaviler yapılır. Bu durum hastada tanı konulmasında gecikmeye neden olabilmektedir.

Tüm bu veriler ışığında, bu çalışmadaki amaç ÇH belirtilerinin başlangıcından teşhis konulmasına kadar geçen zamanı ve cinsiyete göre klinik özelliklerin değişip değişmediğini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğinde, 15 Ocak 2016 ile 15 Nisan 2017 tarihleri arasında başvuran, yaş sınırı gözetmeksizin toplam 113 ÇH hastası çalışmaya alındı. Çalışma için yerel etik kuruldan onay alındı. Hastalarda tanı zamanı, tanı öncesi ilk belirtilerin başladığı tarih, belirtiler ile tanı arasındaki süre, belirti (ishal, karın ağrısı, şişkinlik, kilo kaybı, kusma, kabızlık ve dermatit) sorgulandı. Osteopeni, kemik mineral dansitometre (KMD) ölçümü ile belirlendi. Osteopeni KMD'nin 1 SD'den daha düşük, ama 2.5 SD'den daha düşük olmaması (-1 > T > -2.5) olarak, osteoporoz ise KMD'nin 2.5 SD'den daha düşük olması (T<-2.5) olarak kabul edildi. Ayrıca tanı anında yapılmış olan endoskopik değerlendirme ve duodenal biyopsi histolojik bulguları MARSH sınıflandırmasına göre tanımlandı. MARSH sınıflandırmasına göre;

Evre 0: İntraepitelyal lenfosit (IEL) artışı <40/100 epitelyal hücre (EH).

Evre 1: >40/100 EH IEL, normal villus ve kriptler

Evre 2: >40/100 EH IEL, kript hiperplazisi, normal villuslar

Evre 3a: >40/100 EH IEL, villuslarda hafif düzleşme, kript hiperplazisi

Evre 3b: >40/100 EH IEL, orta düzeyde villuslarda düzleşme, kript hiperplazisi

Evre 3c: >40/100 EH IEL, total villus düzleşmesi, kript hiperplazisi

Evre 4: Hipoplazi

MARSH skoru evreleri 1-7 arasında sayı olarak belirlenerek istatistik yapıldı. Endoskopik ve laboratuvar (serolojik) olarak tanı konulmamış, tanı anında endoskopik biyopside MARSH skoru bulunmayan hastalar çalışmaya alınmadı.

İstatistiksel analiz, Windows için SPSS 18.0 paket program ile gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma veya ortanca (medyan) olarak, nominal değişkenler sayı ve % şeklinde gösterildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı *Shapiro Wilks* testi ile incelendi. Sürekli değişkenler yönünden farkın önemliliği *Mann Whitney U* testi ile, nominal değişkenler ki-kare testi ile araştırıldı. Kategorik değişkenlerin korelasyon analizi için *Spearman's Rho* korelasyon analizinden faydalanıldı. p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya, yaşları 16-73 yaş arasında değişen, 36'sı erkek toplam 113 Çölyak hastası alındı. Hastaların 77'si (%68,14) kadın, 36'sı (%31,86) erkek idi. Hastaların tanı anında %46'sında ishal, %37,2'sinde karın ağrısı, %30'unda şişkinlik ve % 22,1'inde kilo kaybı olduğu saptandı. Hastaların tanı anındaki semptom oranlarının veri tablosu Tablo-1'de gösterilmiştir.

Hastaların yaş ortalaması 36,83±14,59, belirti başlangıcından tanı anına kadar geçen süre ortalaması 29,1±57,11 ay ve hastaların tanı aldıktan sonraki ortalama hastalık süreleri 40,96±32,6 ay olarak saptandı. ÇH'nin yaş, tanı anına kadar geçen süre ve hastalık süresi veri tablosu Tablo-2'de verilmiştir.

Hastalar cinsiyet olarak iki guruba ayrıldığında, erkek ve kadın gurupta yaş, hastalık süresinde ve MARSH skorlarında istatistiksel olarak anlam bulunmamıştır. Her iki grup, hastalık belirti zamanı ile tanı anına kadarki süre olarak kıyaslandığında erkeklerde tanı için geçen ortalama süre 22,13±36,75 ay iken kadınlarda ise 32,36±64,54 ay olup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,108). Erkek ve kadın hastaların yaş, tanı anına kadar geçen süre, hastalık süresi ve MARSH Skoru verileri Tablo-3'te sunulmuştur.

Yaş ve MARSH skoru ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p=0,440$, $r=-0,073$). Yine aynı şekilde, MARSH skoru ile ÇH tanısına kadar geçen süre olarak kıyaslandığında her ikisinde de anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p=0,682$; $r=0,039$). MARSH skoru dağılımı Tablo-4'te belirtilmiştir.

Tablo-1. Çölyak Hastalarının Tanı Anındaki Semptom Oranlarının Veri Tablosu.

Değişkenler		n (%)
Semptom	İshal	52 (%46)
	Karın ağrısı	42 (%37,2)
	Şişlik	34 (%30,1)
	Kilo kaybı	25 (%22,1)
	Kusma	2 (%1,8)
	Kabızlık	9 (%8)
	Osteoporoz	16 (%14,2)
	Dermatit	2 (%1,8)

Tablo-2. Çölyak Hastalarının Yaş, Tanı Anına Kadar Geçen Süre ve Hastalık Süresi.

Değişkenler	ort±SD
Yaş	36,83±14,59
Belirti başlangıcından tanı anına kadar geçen süre (ay)	29,1±57,11
Hastalık Süresi (ay)	40,96±32,6

Tablo-3. Erkek ve Kadın Hastaların Yaş, Tanı Anına Kadar Geçen Süre, Hastalık Süresi ve MARSH Skoru Verileri.

	Cinsiyet		p
	Erkek	Kadın	
Yaş	40,8±15,7	34,93±13,7	0,20
Belirti başlangıcından tanı anına kadar geçen süre (ay)	22,13±36,7	32,36±64,5	0,108
Hastalık Süresi (ay)	32,83±33,17	44,81±31,8	0,104
MARSH Skoru	2,92	2,61	0,255

Tablo-4. Çölyak Hastalarının MARSH Skoru Dağılımı

MARSH skoru	n (%)
0	13 (%11,5)
1	27 (%23,8)
2	5 (%4,46)
3a	14 (%12,39)
3b	38 (%33,6)
3c	16 (%14,25)

Tartışma

ÇH genetik yatkınlığı olan kişilerde buğday, arpa, çavdar ve yulafın içinde bulunan gliadinin ve ilişkili prolamınlerin

sindirimi ile ortaya çıkan sistemik immün bir hastalıktır. Önceleri nadir bir hastalık olarak bilinen ÇH'nin yapılan çalışmalarla bugün bütün dünyada çok yaygın olduğu, değişik ülkelerde %0,3-1 oranlarında olduğu görülmektedir (6,7). Vakalar asemptomatik ile çok farklı yakınmalara kadar değişik tablolar ile doktora başvurabilirler. Çalışmamızdaki hastaların yarısından fazlası GİS bulguları ile başvurmuş olup, vakaların %46'sında ishal, %37,2'sinde karın ağrısı, %30'unda şişkinlik ve 22.1'inde kilo kaybı saptanmıştır. Hacettepe Üniversitesi'nden Balamtekin ve ark. (8) yaptığı çalışmada GİS bulguları %59, GİS dışı bulgular %36 ve asemptomatik vakalar %7 bulunmuş olup, çalışmamızdaki hastaların semptomları literatür ile uyumlu bulunmuştur.

ÇH tanısında hangi semptomların, laboratuvar anormalliklerinin ve/veya ilişkili hastalıkların değerlendirilmesi gerektirdiğine ilişkin bir fikir birliği yoktur. Sık görülen klinik tablolardan olan irritabl bağırsak sendromu, açıklanamayan demir eksikliği anemisi olanlarda yükselmiş tanı alma oranları bulunmaktadır. Dispeptik yakınmaları olan hastaların oluşturduğu bir çalışmada ÇH tanısı alma oranları %1 bulunmuştur (9).

ÇH tanısı öykü, fizik muayene, serolojik laboratuvar sonuçları ve endoskopik çoklu duodenum biyopsilerinin histolojik analizi ile konmalıdır. Tanısal değerlendirmede endoskopi kritik bir bileşen olup teşhisin doğrulanmasında mutlak önerilmektedir. Serolojik olarak test edilen ÇH hastalarının %5-6'sında TTG-IgA negatif olabilir. Ayrıca EMA IgA negatif ÇH normal IgA'lı hastalar da tanımlanmıştır. Duodenal villus atrofi olan hastalardaki negatif bir ÇH-spesifik serolojinin, ÇH teşhisini tamamen dışlayamayacağı, bu hastalarda HLA-DQ2 / DQ8 genotip tayininin tanıyı ekarte etmek veya konfirmasyonu için yardımcı test olarak önerilmektedir (1).

ÇH genellikle çocukluk çağı hastalığı olması nedeniyle erişkindeki belirti ve bulguları sıklıkla gözden kaçabilir ve tanı gecikebilir. Kanada'da tanı süresi ortalama 10 yıldır. İsvetç kaynaklı bir çalışmada tanı süresi 9.7 yıl olarak bulunmuştur (10,11). Bu iki çalışmadaki tanı süresinin uzun olması, ÇH farkındalığının olmaması ve serolojik tarama testlerinin daha az kullanılmasına bağlanmıştır. Bizim çalışmamızda vakalarda belirtilerin başlangıcından tanı anına kadar geçen süre ortalaması 29,1 ay olarak bulunmuştur. Bu süre kadınlarda 32,36 ay, erkeklerde 22,13 ay olup, kadınlar daha geç tanı almalarına rağmen istatistiksel olarak anlam saptanmamıştır. Özellikle adolesan dönemdeki kızlarda mensin semptomları maskeleyebileceği konusunda çalışmalar bulunmaktadır (12). Literatür, çalışmamızdaki kadınların daha geç tanı almış olmalarını desteklemekte olup, ortalama tanı koyma süremiz dünya literatürüne göre daha kısadır.

Bunun nedenleri arasında çalışmanın başkent şehrinde yapılması, ikinci basamak sağlık kuruluşu olmamız ve ülkede sağlık kuruluşuna başvurma oranlarının fazla olması olarak belirtilebilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Birincisi hastaların hangi tip ÇH (tipik, atipik, gizli, vs). olduklarının kaydedilmemiş olmasıdır. İkincisi ise çalışmanın tek merkezli olarak Ankara ilinde, yapılmış olmasıdır. Ancak bu kısıtlamalar homojenik eksikliğe neden olmuş olup sonuçları etkilememiştir.

Sonuç

ÇH'ye karşı diyet dışında tam şifa ile sonuçlanan bir tedavi yöntemi yoktur. Ancak, çoğu insan için sıkı bir glutensiz diyetin sonucunda belirtilerde kaybolma ve

intestinal iyileşme sağlanabilir. ÇH'de erken tanı erken Çölyak diyetine yönelteceği için, vitamin ve besin eksikliğine bağlı oluşacak komplikasyonların daha başarılı yönetimine neden olacaktır. Ayrıca, erken ve doğru tanı maddi kazanç yanında, gereksiz zaman ve çaba harcanmasını engelleyecektir. Anemi, açıklanamayan karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği, aile hikayesi olanlarda, tip 1 diyabette, kilo kaybı, steatore, postprandiyal karın ağrısı ve şişkinlik, kronik ishal belirtileriyle başvuran hastada ÇH taraması yapılması önerilmektedir.

Teşekkür ve mali destek: Bu çalışmada herhangi bir finansal destek alınmamıştır. Ayrıca yayınlanmak üzere gönderilen bu çalışmada bir başka yazarın katkısı olmamıştır.

Kaynaklar

1. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol 2013;108 (5):656-76.
2. Demirçeken FG, Kansu A, Kuloğlu Z, Girgin N, Güriz H, Ensari A. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. Turk J Gastroenterol 2008;19(1):14-21.
3. Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardaş F, Aktaş E. Prevalence of celiac disease in Turkish children. J Clin Gastroenterol 2005;39(8):689-91.
4. Gursoy S, Guven K, Simsek T, et al. The prevalence of unrecognized adult celiac disease in Central Anatolia. J Clin Gastroenterol 2005;39(6):508-11.
5. Cummins AG, Roberts-Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. J Gastroenterol Hepatol 2009;24(8):1347-51.
6. Maki M, Kakkonen K, Lahdeaho ML, Visakorpi JK. Changing pattern of childhood celiac disease in Finland. Acta Paediatr Scand 1988;77(3):408-12.
7. Reilly NR, Fasano A, Green PH. Presentation of celiac disease. Gastrointest Endosc Clin N Am 2012;22(4):613-21.
8. Balamtekin N, Uslu N, Bayson G, et al. The presentation of celiac disease in 220 Turkish children. Turk J Pediatr 2010;52(3):239-44.
9. Ford AC, Ching E, Moayyedi P. Yield of diagnostic tests for coeliac disease in dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 2009;30(1):28-36.
10. Cranney A, Zarkadas M, Graham ID, et al. The Canadian celiac health survey. Dig Dis Sci 2007;52(4):1087-95.
11. Norström F, Lindholm L, Sandström O, Nordyke K, Ivarsson A. Delay to celiac disease diagnosis and its implications for health-related quality of life. BMC Gastroenterol 2011;11(2):118.
12. Sood A, Midha V, Malhotra D, Halli SS. Adult celiac disease: Delayed onset or delayed diagnosis? Ann Gastroenterol 2014;27(3):284.