

Kongresi-2015

18-22 Kasım 2015



22.11.2015

13:42:19

**Yasemin Derya
Gülseren**

3. Ulusal
Klinik Mikrobiyoloji
Kongresi-2015



GLUTEN SENSİTİF ENTEROPATİ(ÇÖLYAK HASTALIĞI) TANISINDA NON- İNVAZİV TANI TESTLERİ İLE İNVAZİV TANI TESTLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr.Yasemin Derya Gülseren

Ali Kudret Adilođlu, Mihriban Yücel, Levent Filik, Rukiye Berkem, NilnurEyerici, Zuhale Dađ, Ahmet Yeşilyurt, Muzaffer Çaydere

S.B Ankara Eđitim ve
Araştırma Hastanesi



Giriş ve Amaç-1

Çölyak Hastalığı ;

- İmmünolojik bir hastalıktır
- Gluten maddesi tetikleyici rol alır
- Avrupa ve Amerika'da yapılan çalışmalarla prevalansının %1 civarına ulaştığı gösterilmiştir

Giriş ve Amaç-2

2012 yılında Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) tarafından yeni yayınlanan kılavuza göre;

- Semptomları belirgin olan
- **Doku transglutaminaz (tTG) antikor seviyesi eşik değerinin 10 kat üzerinde olan**
- **EMA pozitifliği saptanan**
- **Spesifik HLA haplotipi tespit edilen**

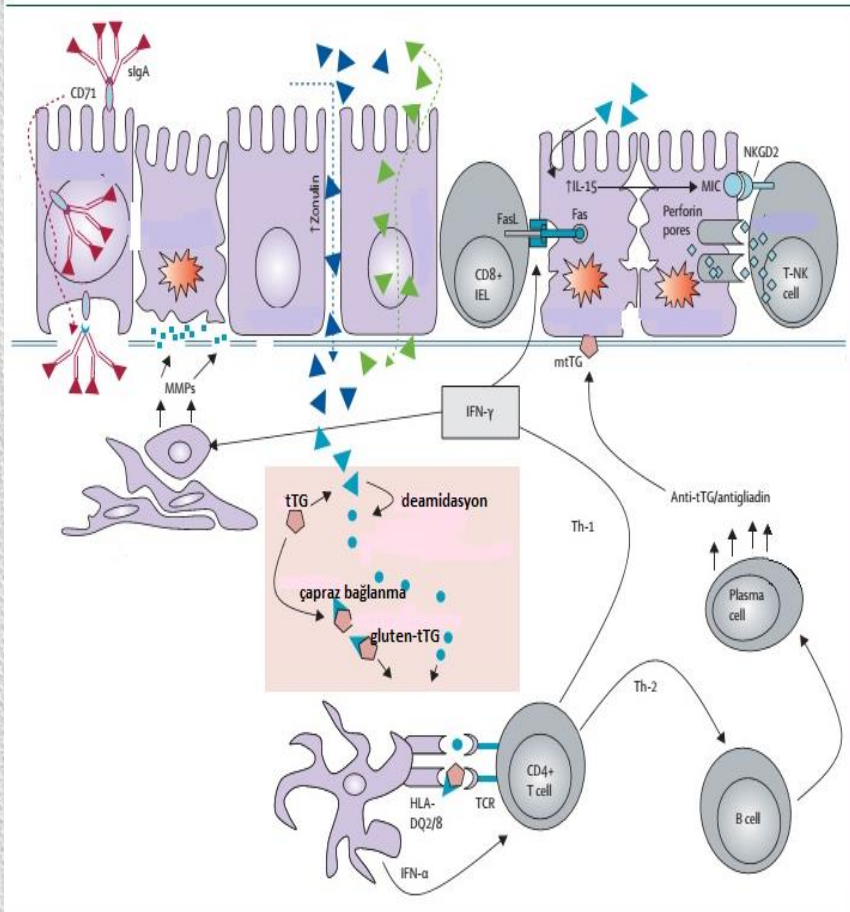
çocuk hastalarda biyopsi gerekliliği ortadan kaldırılmıştır

Giriş ve Amaç-3

Çalışmamızda;

- Aktif klinik bulguları olan erişkin hastalarda klinik, serolojik testler ve HLA DQ doku tiplendirme testlerini kullanarak biyopsi gerektirmeden tanı konabilecek hasta grubu oluşturmaya çalıştık
- Remisyon ve kontrol grubu oluşturarak tanı ve takipte testlerin performanslarını değerlendirdik
- HLA doku tiplendirmenin tanıya katkısını ve riskli grupları belirledik.

Patofizyoloji



- HLA'nın hastalık oluşumunda rolü
- Testlerin performansını değerlendirmek

Çalışma Akışı-1

Klinik

Remisyon Grup 1(22)
Serolojik testler,doku tiplendirme

Aktif klinik Grup2(41)
Serolojik testler, endoskopi, biyopsi doku tiplendirme

Kontrol Grup3(43)
Serolojik testler, endoskopi

Tanı Alan

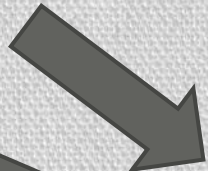
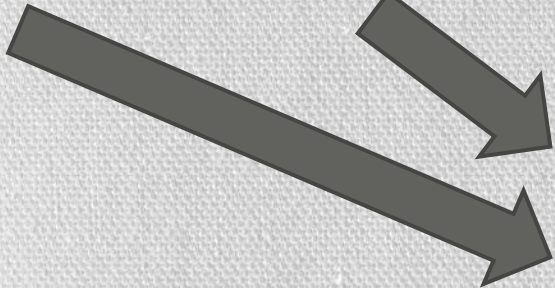
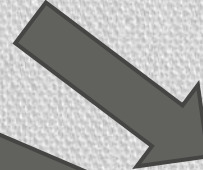
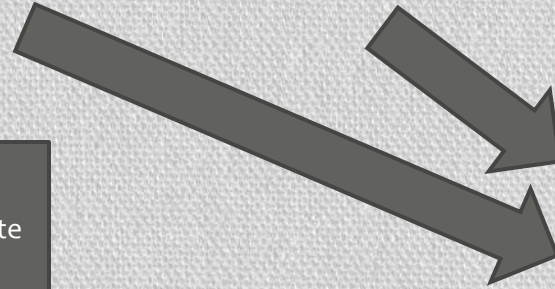
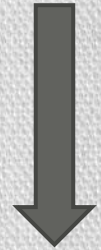
Tanı ekarte edilen

Testlerin tanısal performansı hesaplandı

ÇH

HLA Kontrol

HLA DQ tiplerinin Odds oranları hesaplandı, risk grupları oluşturuldu



Materyal-Metot-1

Serolojik Testlerin alışılması

- Nefelometrik yöntemle total IgA düzeyinin çalışılması
- ELİSA yöntemiyle IgA ve IgG tTG antikor testlerin çalışılması
- ELİSA yöntemiyle IgA ve IgG DGP antikor testlerin çalışılması
- İndirekt İmmünfloresans yöntemle EMA alışılması

Materyal-Metot-2

HLA-DQ Lokusunun Belirlenmesi

SSP metodu ile HLA-DQ2 (DQ2.5,DQ2.2), DQ7.5ve DQ8 subtipleri belirlendi

Materyal-Metot-3

Histopatolojik Deęerlendirme

Modifiye Marsh Skorlaması

Düşük Hasar

- Evre 0: İntraepitelyal lenfosit artışı $< 40/100$ ve en az 4 villus izlenmeli ($>4/100$ EC IEL, normal villus)
- Evre 1: $>40/100$ EC IEL, normal villus ve kriptler
- Evre 2: $>40/100$ EC IEL, kript hiperplazisi, normal villuslar
- Evre 3a: $>40/100$ EC IEL, villuslarda hafif düzleşme, kript hiperplazisi

Yüksek hasar

- Evre 3b: $>40/100$ EC IEL, orta düzeyde villuslarda düzleşme, kript hiperplazisi
- Evre 3c: $>40/100$ EC IEL, total villus düzleşmesi, kript hiperplazisi
- Evre 4: Hipoplazi

Bulgular-1

Hasta gruplarının demografik özellikleri

	Grup1(n=22)	Grup2(n=41)	Grup3(n=43)
Yaş	44±14,03	33±12,4	38,6±11,09
Kadın	19	32	29
Erkek	3	9	14
Toplam	22	41	43

Grup1; Remisyon grubu
Grup2; Aktif ÇH klinik bulguları olan grup
Grup 3; Diğer nedenlerle üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan, endoskopi ve klinik bulgularla ÇH dışlanan hastalardan oluşturuldu.

Bulgular-2

Gruplarda Serolojik Testlerin Karşılaştırılması

		Grup1	Grup2	Grup3	p ¹	p ²	p ³
Total IgA	<70 g/dl*	1 (%4.5)	1 (%2.4)	0	0.9	0.3	0.1
	>70 g/dl*	21 (%95.5)	40 (%97.6)	43 (%100)			
IgADGP	Pozitif	2 (%9)	19 (%46.3)	1 (%2.3)	0.003	0.2	<0.001
	Negatif	20 (%91)	22 (%53.7)	42 (%97.7)			
IgG DGP	Pozitif	5 (%22.7)	16 (%39)	2 (%4.6)	0.1	0.02	<0.001
	Negatif	17 (%77.3)	25 (%61)	41 (%95.4)			
IgA tTG	Pozitif	1 (%4.5)	21 (%51.2)	1 (%)	<0.001	0.6	<0.001
	Negatif	21 (%95.5)	20 (%48.8)	42 (%)			
IgG tTG	Pozitif	2 (%9)	14 (%34.1)	1 (%)	0.02	0.2	<0.001
	Negatif	20 (%91)	27 (%65.9)	42 (%)			

EMA	Pozitif	1 (%4.5)	21 (%51.2)	0 (%0)	<0.001	0.15	<0.001
	Negatif	21 (%95.5)	20 (%48.8)	43 (%100)			

* :

p¹ : Grup 1 ve grup 2 hastaların karşılaştırılması ile elde edilen p değeri

p² :Grup1 ve grup 3 hastaların karşılaştırılması ile elde edilen p değeri

p³ : Grup2 ve grup 3 hastaların karşılaştırılması ile elde edilen p değeri

Bulgular-3

Grup 2'de Tanı Alan Hastalar

Klinik	Ek hastalık	EMA	IgA DGP	IgG DGP	IgA tTG	IgG tTG	HLA	Endos kopi	Biyopsi
İshal, kilo kaybı, abd distansiyon	-	+	+	+	+	+	DQ2.5 homozigot	+	Marsh 3c
Aile öyküsü	Astım	+	+	-	+	+	DQ2.2 heterozigot	-	Marsh 3a
Abd distansiyon, kabızlık	Tip 1 Diabet	+	+	+	+	+	DQ8/DQ2.2	+	Marsh 3a
İshal, karın ağrısı	-	+	+	+	+	+	DQ2.5/DQ2.2	+	Marsh 3b
Karın ağrısı, demir eksikliği	-	+	+	-	+	-	DQ8 homozigot	+	Marsh 3c
İshal, abd distansiyon, demir eksikliği	osteoporoz	+	+	+	+	+	DQ2.5 homozigot	+	Marsh 3a
İshal, karın ağrısı, demir eksikliği	HT	+	+	+	+	-	DQ2.5 homozigot	+	Marsh 3c
İshal, kilo kaybı	-	+	+	+	+	-	DQ2.2 homozigot	+	Marsh 1
İshal, kilo kaybı, kusma	Hipotiroidi, Epilepsi,	-	-	-	-	-	DQ7.5 homozigot	-	Marsh 1
Abd distansiyon, kabızlık	Depresyon	+	+	+	+	+	DQ7.5 homozigot	+	Marsh4
Kabızlık, demir eks, halsizlik	-	-	-	-	-	-	-	-	Marsh 3a
İshal, kilo kaybı, demir eks	-	+	+	+	+	+	DQ2.5/DQ2.2	+	Marsh 3c
Karın ağrısı, bulantı	Depresyon, osteoporoz	+	+	+	+	+	DQ2.5 homozigot	+	Marsh 4
Karın ağrısı, demir eksikliği	-	+	+	+	+	+	DQ2.5 homozigot	+	Marsh 3c
Kilo kaybı, demir eks, kusma, halsizlik	Abortus	+	+	+	+	-	DQ2.5/DQ2.2	+	Marsh 3c
İshal, kilo kaybı, demir eks	-	+	+	-	+	-	DQ2.5/DQ2.2	+	Marsh 3c
demir eks	-	+	+	+	+	+	DQ2.5 heterozigot	+	Marsh 3c
Aile öyküsü, demir eks	-	+	+	+	+	+	DQ2.5/DQ2.2	+	Marsh 3b
İshal, kilo kaybı	Dermatitis herpetiformis	+	+	+	+	+	DQ8/DQ2.2	+	Marsh 3c
İshal, kilo kaybı, aile öyküsü, halsizlik	Tip 2 Diabet, osteoporoz	+	-	-	+	-	DQ2.5 homozigot	+	Marsh 3b
İshal, kilo kaybı, demir eks	-	+	+	+	+	+	DQ8 homozigot	+	Marsh3c
Kilo kaybı, demir eks	Eklemler ağrısı	+	+	+	+	-	DQ 2.5 homozigot	+	Marsh 3b
Demir eks	-	+	-	-	+	-	DQ2.5 heterozigot	+	Marsh 4



Bulgular-4

Grup 2'de tanı ekarte edilen hastalar

No	Klinik	EMA	IgA DGP	IgG DGP	IgA tTG	IgG tTG	HLA	Endoskopi	Biyopsi
1	Kilo kaybı	-	-	-	-	-	DQ2.2 hom	-	-
2	Demir eks	-	-	-	-	-	DQ8 hom	-	-
3	Kilo kaybı, abd distansiyon	-	-	-	-	-	-	-	-
4	Kilo kaybı, ishal	-	-	-	-	-	DQ8 hom	-	-
5	Karın ağrısı, kabızlık	-	-	-	-	-	DQ2.5 hom	+	-
6	İshal	-	-	-	-	-	-	-	-
7	Kilo kaybı, ishal	-	-	-	-	-	DQ7.5 hom	-	Marsh3a
8	Karın ağrısı, ishal	-	-	-	-	-	-	-	-
9	Kilo kaybı, ishal	-	-	-	-	-	DQ7.5 hom	-	-
10	İshal, abd distansiyon	-	-	-	-	-	-	-	Marsh3a
11	Kilo kaybı, abd distansiyon	-	-	-	-	-	DQ2.5 het	-	Marsh1
12	Kilo kaybı, aile taraması	-	-	-	-	-	DQ7.5 hom	-	-
13	Karın ağrısı, abd distansiyon	-	-	-	-	-	DQ2.5 hom	-	-
14	İshal	-	-	-	-	-	DQ 2.2 hom	-	-
15	İshal, demir eks	-	-	-	-	-	DQ2.5 hom	-	-
16	Kilo kaybı	-	-	-	-	-	DQ2.5/DQ2.2	-	-
17	Kabızlık, abd distansiyon	-	-	-	-	-	DQ2.5/DQ2.2	-	Marsh 1
18	Karın ağrısı	-	-	-	-	-	-	-	-



Bulgular-5

Testlerin Tanısal Performansları

	Eşik değer	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)	AUC	%95 G.A
EMA		91.3	100	100	96.8	-	
IgA DGP	20U/ml	82.6	98.4	95	93.8	94	0.87-1
	22,7U/ml	82.6	98.4	95	93.8		
IgG DGP	20U/ml	70	96.7	88.9	89.4	89	0.80-0.99
	4,75U/ml	95.7	56	45	97		
IgA tTG	20U/ml	91.3	98.4	95.5	96.8	99	0.98-1
	7,3U/ml	100	95	89	100		
IgG tTG	20U/ml	61	98.4	93.3	87	87	0.76-0.98
	17,11U/ml	61	98.5	93.3	87		

P<0.001

G.A: Güven Aralığı

Bulgular-6

Antikor-Doku hasarı ilişkisi

	Eşik değeri	Düşük Hasar	Yüksek hasar	p
EMA Pozitif		4(%9.7)	17(%41.4)	<0.001
EMA Negatif		19(%46.3)	1(%2.4)	
IgA tTG	<100 IU/ml	19(%46.3)	4(%9.7)	<0.001
	>100 IU/ml	4(%9.7)	14(%34.1)	
IgG tTG	<100 IU/ml	22(%53.6)	15(%36.5)	0.3
	>100 IU/ml	1(%2.4)	3(%7.3)	
IgA DGP	<100 IU/ml	19(%46.3)	10(%24)	0.8
	>100 IU/ml	4(%9.7)	8(%19.5)	
IgG DGP	<100 IU/ml	22(%53.6)	11(%26)	0.01
	>100 IU/ml	1(%2.4)	7(%17)	

Antikor	Spearman's rho	p
IgA tTG	0,71	<0,001
IgG tTG	0,57	<0,001
IgA DGP	0,63	<0,001
IgG DGP	0,66	<0,001

Bulgular-7

ÇH Tanısı Alan Hastaların HLA-DQ Dağılımı

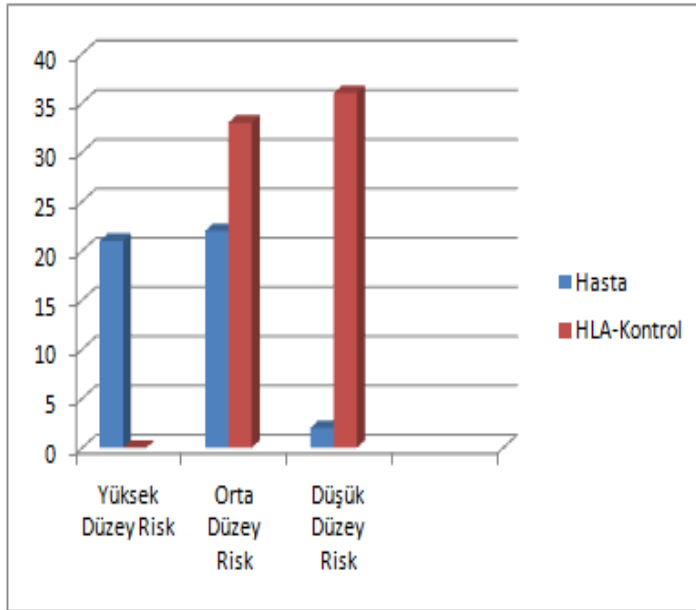
DQ Tipi	Hasta	HLA	Kontrol	Odds Oranı	p	%95 Güven Aralığı
DQ2.5/DQ2.5	14	0	12.6	<0.001	3,4-47	
DQ2.2/DQ2.2	3	1	2	0,4	0,3-10	
DQ2.5/DQ2.2	7	0	7,8	0,004	1.5-39	
DQ2.5/X	3	14	0,3	0,09	0,09-1.2	
DQ2.2/X	2	2	1.9	0,4	0,2-14	
DQ8/DQ8	6	2	4	0,03	1,2-18	
DQ8/DQ2.2	2	0	3	0,04	2,3-3,8	
DQ8/X	1	8	0.2	0,1	0,02-1,8	
DQ7.5/DQ7.5	5	6	1	0,8	0,3-3	
X/X	2	36	0.05	<0.001	0.01-0.2	
Toplam	45	69				

Orta Riskli

Düşük Riskli

Yüksek Riskli

Bulgular-8



Hasta ve HLA-kontrol grubu karşılaştırıldığında yüksek riskli doku tipi hasta grubunda anlamlı olarak yükseldi, düşük riskli doku tipi anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.001$)

Sonuç-1

Erişkin hastalarda biyopsisiz tanı koymanın kısıtlılıkları;

- **Klinik**
- **Antikor yanıtı**

Sonuç-2

Aktif şikayetlerle başvuran grup 2 hastalardan 14'ünde;

- IgA tTG düzeyi eşik değerin 5 katı ve üzeriydi
- EMA testi pozitif
- Spesifik HLA haplotipine sahipti
- Marsh skorları IIIb ve/veya üzeriydi

Bu analizlere dayanarak hastaların %60'ı (14/23) biyopsi gerekmeden tanı konmaya aday hastalardı

Sonuç-3

- ÇH tanısı dışlanan 18 hastanın tümünde (%100) serolojik testler negatifken, sadece beş hastada hastalıkla ilişkili doku tipleri negatifti.
- **Hastalığın ekarte edilmesinde, serolojik testlerin daha aydınlatıcı olduğunu söyleyebiliriz**

Sonuç-4

- Günümüzde ÇH tanısı almayan çok sayıda erişkin hasta vardır
- Erişkin ÇH'nda tanı kriterlerinin revize edilmesine ihtiyaç vardır
- ESPGHAN tarafından ortaya konan tanı kriterlerine benzer kriterlerinin yakın gelecekte **diğer gastroenteroloji dernekleri** tarafından da benimseneceğini düşünüyoruz
- **Bulgularımız biyopsi gerekliliğini azaltmada erişkin hastalar için önemli bir veri oluşturmaktadır.**

LIFE *Without* BREAD

HOW A LOW-CARBOHYDRATE
DIET CAN SAVE YOUR LIFE

- Discover how a low-carbohydrate/high-protein diet can prevent—and even cure—heart disease, diabetes, and gastrointestinal disorders.
- Learn how to feel better and live longer by changing the way you eat.
- Develop strategies to transition from high- to low-carbohydrate nutrition.

CHRISTIAN B. ALLAN, PH.D.
& WOLFGANG LUTZ, M.D.