

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

ÇÖLYAK HASTALARINDA KARDİYAK PATOLOJİLER

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Çiğdem GÜRSOY**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Erdal YILMAZ**

**ELAZIĞ
2022**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin tüm aşamalarında bilgi ve deneyimiyle katkı sağlayıp bana yol gösteren, destek veren tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Erdal YILMAZ'a

Tez çalışmalarım sırasında sabırla bana yol gösteren ve destek olan Pediatrik Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndan Dr. Öğretim Üyesi Osman AKDENİZ'e,

Zorlu uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, kıymetli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, gelişimime katkıda bulunan değerli hocalarıma,

Eğitim yıllarımızı birlikte geçirdiğimiz, pek çok deneyim paylaştığımız asistan arkadaşlarım başta olmak üzere Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına,

Tüm hayatım ve tıpta uzmanlık eğitimim süresince, her zaman beni destekleyen, zor günlerimde hep yanımda hissettiğim, beni hiç yalnız bırakmayan, üzerimde sonsuz emeği olan canım aileme,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Çiğdem GÜRSOY

Mart, 2022 Elazığ

ÖZET

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak yatkın bireylerde buğday, arpa, çavdar gibi tahıl ürünlerinde bulunan glütene karşı duyarlılık sonucu gelişen, bağırsak mukozasında inflamatuvar değişikliklere neden olan, glütensiz diyetle klinik düzelme gösteren otoimmün ve ailesel özellikli bir hastalıktır. Çölyak hastalığında kardiyovasküler komplikasyonlar morbidite ve mortalitenin nedenlerinden biri olarak bilinmektedir. Çölyak hastalığı olan bireylerde kardiyomiyopati, miyokardit, aritmiler ve erken ateroskleroz gibi belirli kardiyovasküler hastalıkların, hastalığı olmayan bireylere göre daha yaygın görüldüğü ve subklinik kardiyovasküler sistem tutulumunun miyokardit ve dilate kardiyomyopatiye daha sık izlendiği görülmüştür. Çalışmamızda çocuklarda ÇH'nin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamıza hasta grubu olarak Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Polikliniğinde takipli ek kronik hastalığı olmayan çölyak hastaları, kontrol grubu olarak da Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine masum üfürüm veya spor raporu için başvurmuş, ÇH ve ek kronik hastalığı olmayan yapılan fizik muayene ve ekokardiyografide (EKO) kardiyak patoloji saptanmayan hastalar dahil edildi. Tüm çocukların demografik, laboratuvar, elektrokardiyografi (EKG) ve EKO verileri kaydedildi. Çölyak hastaları ve kontrol grubunun demografik, laboratuvar, EKG ve EKO verileri karşılaştırıldı.

Çalışmaya 55 çölyak hastası ve 52 kontrol grubu olmak üzere toplam 107 olgu dahil edildi. Hasta grubun yaşları 11(2-18) yıl, kontrol grubun yaşları 15(2-17) yıl idi. Hastaların tamamı endoskopi sonrası yapılan patolojik inceleme ile tanı almış olup ortalama takip süresi $3,7 \pm 2,9$ yıldır. Çalışmamızda ÇH olan çocuklarda kontrol grubuna göre PR aralığı daha kısa, kalp hızı, diyastolik kan basıncı (DKB), PR dispersiyonu, QT dispersiyonu, QTc dispersiyonu ve P aks daha yüksek bulundu. Yine hasta grupta B12 vitamininin daha yüksek, D vitamininin ise daha düşük olduğu tespit edildi. Kontrol grubu EKO sonuçları normalken hasta grupta bir hastada mitral yetmezlik, bir hastada triküspit yetmezliği, bir hastada ince patent ductus arteriozus ve dört hastada mitral valve prolapsusu tespit edildi. Ayrıca hasta grupta diyastol sonu sol ventrikül çapı (LVIDd), sistol sonu sol ventrikül çapı (LVIDs), endsistolik volüm (ESV), enddiastolik volüm (EDV) ve stroke volüm (SV) kontrol grubuna göre daha düşük

bulundu. Diyetle uyumlu grupta ise uyumsuz gruba göre DKB, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve P aks'ın daha düşük olduğu tespit edildi.

Çölyak hastalığı olan çocuklarda sağlıklı çocuklara göre kardiyovasküler patolojiler ve subklinik bulgular daha fazla görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Aritmi,   lyak hastalığı, EKG, kardiyovasküler tutulum



ABSTRACT

CARDIAC PATHOLOGIES IN CELIAC PATIENTS

Celiac disease (CD) develops as a result of sensitivity to gluten in cereal products such as wheat, barley and rye in genetically predisposed individuals, causing inflammatory changes in the intestinal mucosa, it is an autoimmune and familial disease that shows clinical improvement with gluten-free diet. Cardiovascular complications in celiac disease are known to be one of the causes of morbidity and mortality. It has been seen that certain cardiovascular diseases such as cardiomyopathy, myocarditis, arrhythmias and early atherosclerosis are more common in individuals with CD than in individuals without the disease, and subclinical cardiovascular system involvement is observed more frequently than myocarditis and dilated cardiomyopathy. In our study, it was aimed to evaluate the effect of CD on the cardiovascular system in children.

Our study included celiac patients who were followed up in the Firat University Hospital Pediatric Gastroenterology Polyclinic as a patient group and who did not have an additional chronic disease, and children who applied to the Pediatric Cardiology Polyclinic for innocent murmur or sports report without CD and additional chronic disease, who were not found to have cardiac pathology in the physical examination and echocardiography (ECHO) as the control group. Demographic, laboratory, electrocardiography (ECG) and ECHO data of all children were recorded. Demographic, laboratory, ECG and ECHO data of celiac patients and control groups were compared.

A total of 107 cases, 55 of whom were Celiac patients and 52 of whom were in the control group, were included in the study. The age of the patient group was 11(2-18) year, and the age of the control group was 15(2-17) year. All of the patients were diagnosed with the pathological examination performed after endoscopy, and the average follow up time was 3.7 ± 2.9 years. In our study, children with CD had a shorter PR interval and higher heart rate, diastolic blood pressure (DBP), PR dispersion, QT dispersion, QTc dispersion and P ax compared to the control group. Again, it was determined that vitamin B12 was higher and vitamin D was lower in the patient group. While ECHO results in the control group were normal, mitral valve failure in one patient, tricuspid valve failure in one patient, patent ductus arteriosus in one patient,

and mitral valve prolapse in four patients were detected in the patient group. And also, the left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end-systolic diameter (LVESD), end-systolic volume (ESV), end-diastolic volume (EDV) and stroke volume (SV) were found to be lower in the patient group as per the control group. In the diet-compliant group, DBP, low-density lipoprotein (LDL) and P ax were found to be lower than the non-adherent group.

Cardiovascular pathologies and subclinical findings are more common in children with CD than in healthy children.

Key words: Arrhythmia, cardiovascular involvement, celiac disease, ECG



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Tanım	2
1.2. Tarihçe	2
1.3. Epidemiyoloji	3
1.4. Patogenez	4
1.4.1. Genetik Faktörler	5
1.4.2. Çevresel Faktörler	6
1.4.3. İmmünolojik Faktörler	7
1.5. Klinik	8
1.5.1. Tipik (Klasik) Çölyak Hastalığı	9
1.5.2. Atipik Çölyak Hastalığı	9
1.5.3. Sessiz Çölyak Hastalığı	10
1.5.4. Potansiyel Çölyak Hastalığı	10
1.5.5. Latent Çölyak Hastalığı	11
1.6. Çölyak Hastalığına Eşlik Eden Hastalıklar ve Bulgular	11
1.7. Tanı	13
1.7.1. ESPGHAN 2020 Yeni Yönergesi	13
1.7.2. Serolojik İncelemeler	16
1.7.3. Endoskopik Biyopsi ve Histopatolojik Bulgular	18
1.8. Tedavi	20
1.9. Prognoz ve Komplikasyonlar	21
1.9.1. Kardiyovasküler Komplikasyonlar	21
1.9.1.1. Ateroskleroz	21

1.9.1.2. Tromboz	22
1.9.1.3. Perikardiyal Efüzyon	22
1.9.1.4. Kardiyomyopati	23
1.9.1.5. Enfarktüs	23
1.9.1.6. Ritim Bozuklukları	24
1.9.1.7. İskemik Kalp Hastalığı	24
1.9.1.8. Myokardit	25
1.9.1.9. Strok	25
1.10. Elektrokardiyografi	26
1.10.1. Ritim	27
1.10.2. EKG Dalga ve Aralıkları	27
1.10.2.1. PQ veya PR İntervalı	29
1.10.2.2. PR Segmenti	29
1.10.2.3. QT Mesafesi	29
1.10.2.4 QT ve QTc Dispersiyonu	30
1.10.2.5. Tp-e ve Tp-e/QT oranı	31
1.11. Ekokardiyografi	32
1.11.1 Ekokardiografinin Fiziği	32
1.11.2. Eko Teknikleri	32
2. GEREÇ VE YÖNTEM	35
2.1. İstatistiksel Değerlendirme	36
3. BULGULAR	37
4. TARTIŞMA	43
5. KAYNAKLAR	52
6. ÖZGEÇMİŞ	68

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Çölyak hastalığında ortaya çıkan bulgular ve eşlik eden hastalıklar	12
Tablo 2. ESPGHAN tanı algoritması ilk değerlendirme (A)	13
Tablo 3. ESPGHAN tanı algoritması Çocuk Gastroenteroloji görüşü (B)	13
Tablo 4. ESPGHAN tanı algoritması biyopsi (C)	14
Tablo 5. ESPGHAN tanı algoritması ilk değerlendirme (D)	15
Tablo 6. ESPGHAN tanı algoritması Çocuk Gastroenteroloji görüşü (E)	16
Tablo 7. ÇH tanısında kullanılan serolojik testler ve çalışma yöntemleri	17
Tablo 8. ÇH tanısında kullanılan serolojik testlerinin güvenilirliği	18
Tablo 9. ÇH’da Marsh-Oberhuber evrelemesi	19
Tablo 10. ÇH’da Marsh sınıflaması	19
Tablo 11. ÇH’na benzer histopatolojik bulgulara yol açan durumlar	20
Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	38
Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verileri	39
Tablo 16. Tedaviye uyumu olan ve olmayan hastaların demografik özellikleri	41
Tablo 17. Tedaviye uyumu olan ve olmayan hastaların laboratuvar verileri	41
Tablo 18. Tedaviye uyumu olan ve olmayan hastaların EKG verileri	42
Tablo 19. Tedaviye uyumu olan ve olmayan hastaların EKO verileri	42

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Buzdağı modeli	8
Şekil 2. ÇH'da Marsh evrelemesine göre histopatolojik bulgular	19
Şekil 3. Normal EKG'yi oluşturan dalgalar	28
Şekil 4. Hasta ve kontrol grubunun yerleşim yeri dağılımı	37
Şekil 5. Hasta grubunun Marsh evrelemesine göre dağılımı	38



KISALTMALAR

AGA	: Antigliadin antikor
Ca	: Kalsiyum
CRP	: C-reaktif protein
ÇH	: Çölyak hastalığı
DGP	: Deamide gliadin peptit antikor
Dk	: Dakika
DM	: Diyabetes mellitus
DTG	: Doku transglutaminaz
DTGA	: Doku transglutaminaz antikor
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ELİSA	: Enzim x-linked
EMA	: Anti endomisyum antikor
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
ESPGHAN	: European Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
Fe	: Demir
Hgb	: Hemoglobin
Hct	: Hemotokrit
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HLA	: Human leukocyt antigens
IFA	: Immunfluorescence assay
IFN	: İnterferon
IgA	: Immunglobulin A
IgG	: Immunglobulin G
IKY	: İmmünokromatografik
IL	: İnterlökin
İEL	: İntraepitelyal lenfosit
K	: Potasyum
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
Mcv	: Ortalama eritrosit hacmi

Mg	: Magnezyum
msn	: Milisaniye
mV	: Milivolt
MVP	: Mitral valve prolapsus
MY	: Mitral yetmezlik
PDA	: Patent ductus arterozus
PRd	: PR dispersiyon
QTc	: Düzeltilmiş QT
QTcd	: QTc dispersiyonu
QTd	: QT dispersiyon
sn	: Saniye
TDI	: Doku Doppler görüntüleme
TG	: Trigliserit
TGF	: Transforming growth faktör
Th1	: T helper 1
Th2	: T helper 2
TNF	: Tümör nekroz faktör
TY	: Triküspit yetmezlik
2DSTE	: 2D speckle tracking ekokardiyografi

1. GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak yatkın bireylerde buğday, arpa, çavdar gibi tahıl ürünlerinde bulunan glütene karşı duyarlılık sonucu gelişen, bağırsak mukozasında inflamatuvar değişikliklere neden olan, glütensiz diyetle klinik düzelme gösteren otoimmün ve ailesel özellikli bir hastalıktır (1). Glüten sensitiv enteropati, glüten enteropatisi, çölyak sprue olarak da isimlendirilebilmektedir. Çocukluk çağında en sık görülen malabsorbsiyon nedenidir (2).

Çölyak hastalığının sıklığı cinsiyete, yaşa ve bölgeye göre değişir. Ocak 1991 ile Mart 2016 arasında Asya, Avrupa, Afrika, Güney Amerika, Kuzey Amerika ve Avustralya'da yayınlanan 96 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, dünya çapında ÇH sıklığı seroloji sonuçlarına göre %1,4, biyopsi sonuçlarına göre %0,7 bulunmuştur (3). Ülkemizde ÇH görülme sıklığı %0,3 ile %1 arasında değişim göstermektedir ve 250 bin ile 750 bin arasında çölyak hastası olduğu tahmin edilmektedir (4).

Çölyak hastalığı klinik olarak bir veya daha fazla organ sisteminin etkilenmesine bağlı çeşitli belirtilerle ortaya çıkabilir. Çocuklarda ÇH'nin klasik triadı; karın şişliği, ishal ve gelişme geriliğidir. Diğer sık görülen semptomlar karın ağrısı, kilo kaybı, halsizlik, bulantı ve kusma olarak sıralanabilir. Üç yaşın altındaki çocuklarda gastrointestinal semptomlar daha sık görülürken; demir eksikliği anemisi, boy kısalığı gibi ekstraintestinal semptomlar daha büyük çocuklarda görülür (5). Tip 1 diyabetes mellitus (DM), otoimmün tiroidit, otoimmün karaciğer hastalığı gibi otoimmün hastalıklar, Down sendromu, Turner sendromu, Williams sendromu gibi genetik hastalıklar ile birliktelik gösterebilir (6).

Çölyak hastalığının tanısı Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneğinin (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)) önerileri ile seroloji ve ince bağırsak biyopsisi ile konulur (7).

Çölyak hastalığının günümüzde bilinen tek tedavisi ömür boyu süren glütensiz diyetdir. Glütensiz diyetle uyum hastalığın seyri açısından önemlidir. Çölyak hastalarının buğday, arpa, çavdar içeren ürünleri tüketmemesi gereklidir. Glütensiz diyet ile klinik bulgular 1-2 haftada, histopatolojik bulgular 6 ay ile 2 yıl arasında düzelir. Tanıda pozitif saptanan antikorlar ise glütenden fakir diyetin başlamasından sonra 6 ay ile 1 yıl arasında negatifleşmektedir (8).

Çölyak hastalığında kardiyovasküler komplikasyonlar morbidite ve mortalitenin nedenlerinden biri olarak bilinmektedir. Çalışmalar, çölyak hastalarında kardiyomiyopati, miyokardit, aritmiler ve erken ateroskleroz gibi belirli kardiyovasküler hastalıkların, hastalığı olmayan bireylere göre daha yaygın görüldüğünü ortaya çıkarmıştır (9,10).

Bununla birlikte bu çalışmalar ÇH’de görülen subklinik kardiyovasküler sistem tutulumunun miyokardit ve dilate kardiyomyopatiden daha sık olduğunu ortaya koymuştur (11,12).

Kapak yetmezlikleri ve kardiyomyopatilerin erken evreleri gibi subklinik ventriküler fonksiyonların değerlendirilmesinde ekokardiyografi (EKO) kullanımının yararı yaygın olarak kabul edilmiştir (13,14). Yine ÇH’de elektromekanik ölçümü, kardiyak tutulumun derecesini belirlemek açısından faydalı bulunmuş ve sağlıklı bireylerle tedavi edilmemiş çölyak hastaları karşılaştırıldığında atriyal ileti gecikmeleri ve atriyal fibrilasyon önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (15).

Çalışmamızda çocuklarda ÇH’nin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

1.1. Tanım

Çölyak hastalığı buğday, arpa ve çavdar gibi tahıllarda bulunan gluten proteinine karşı duyarlılığı olan kişilerde glutene maruz kalma sonucu ince bağırsak mukozasında intraepitelyal lenfosit artışı, villöz atrofi ve kript hiperplazisi ile karakterize gastrointestinal sistem ve gastrointestinal sistem dışı belirtileri olan kronik otoimmün bir hastalıktır (16).

1.2. Tarihçe

Çölyak hastalığı, yaklaşık 10.000 yıl önce tarımın gelişimi ve tahılların insan diyetine girmesi sonucu ortaya çıkmıştır (17). İlk defa milattan sonra ikinci yüzyılda Kapadokyalı Arataeus tarafından en sık kadınların etkilendiği yetişkin hastalığı olarak tarif edilmiştir (18). Arataeus tarafından ilk olarak ‘koiliakos’ olarak adlandırılmıştır. Yunancada “Koelia” karın anlamına gelmektedir. Yunancadan İngilizceye 1856’da ‘Celiac’ olarak çevrilmiştir (19). Sprue terimi ise ilk olarak bu hastalarda sık görülen aftöz lezyonlar nedeniyle 18. yüzyılda Hollanda dilinde aftöz hastalık terimi olan "spruw" kelimesinden gelmiştir. Hastalık 1988’de, ilk defa biçimsel olarak tarif

edilmiş, hastalığın her yaşta görülebileceğini ve diyetle ilişkisi olabileceğini söylenmiştir (20). İkinci Dünya Savaşında besin ve tahıl yokluğunda fazla bulunmayan buğday, arpa ve çavdarın diyetle alınamaması ile bazı çocukların iyileştiği, savaş sonunda, kıtlık sona erince şikayetlerinin tekrarladığı görülmüştür (21,22). Hastalığın patogeneğinde, glüten isimli proteinin rolü 1950'li yıllarda gösterilmiştir (23). Hastalığın nedeninin buğdaydaki glütenden kaynaklandığını Von De Kremer 1953'te göstermiştir (24). Bağırsaktaki hastalıkla ilişkili histopatolojik değişiklikler (geniş künt villuslar ve ince bağırsak mukozasında yoğun, kronik lenfoepitelyal hücre infiltrasyonu) ise 1954'de tanımlanmıştır (24). Çölyak hastalığının spesifik HLA-DQ2 (Human Leukocyte Antigens) haplotipleri ile ilişkili olduğu 1986'da gösterilmiş (20) ve 1997'de tanı için çölyak otoantijeni araştırmasında dikkatler doku transglutaminaz (DTG) enzimine çekilmiştir (20).

Çölyak hastalığı için 1992 yılında Marsh histolojik sınıflama sistemi geliştirilmiştir (25). Hastalığın tanı kriterleri ise ilk defa 1969 yılında ESPGHAN tarafından belirlenmiş, 2012, 2016 ve 2019 yılında ise bu kriterler yeniden güncellenmiştir (26).

1.3. Epidemiyoloji

Çölyak hastalığının prevalansı coğrafi bölgelere göre değişim göstermektedir. Diyet ile alınan glüten alımına paralel olarak hastalık görülme sıklığı artmaktadır. Bu yüzden İngiltere, Avustralya, Avrupa, Kuzey Amerika gibi buğdayın çok tüketildiği bölgelerde ÇH sıklığı artarken; buğdayın daha az tüketildiği Çin ve Japonya gibi Uzakdoğu bölgelerinde daha az görülmektedir. Çölyak hastalığı sıklığı, giderek artan bir grafik oluşturup dünya genelinde farklı toplumlarda ortalama %0,3-1 arasında değişmektedir (27).

İskandinav ülkeleri, İrlanda ve İngiltere yaklaşık %1,0-1,5'luk oran ile daha yüksek bir oran gösterme eğilimindedirler (28). Orta Doğu ülkelerinde ÇH oranı Avrupa ülkelerine benzemektedir (29, 30). Amerika Birleşik Devletleri'nde genel popülasyonun %0,5-1'ini etkilemektedir (31). Orta Afrika ve Güneydoğu Asya (Çin ve Japonya dahil) toplumları daha az etkilenir (32, 33). Batı tarzı diyet alışkanlığından ziyade pirinç gibi gıdaların tüketilmesinin bunu sağlamış olabileceği düşünülmektedir (34). Çölyak hastalığı prevalansı, diyetlerinde çok düşük ve çok yüksek glüten alımı

olan popölasyonlar göz ardı edildiğinde ortalama olarak yaklaşık %1'dir (35). Hastalığın ülkemizde görülme oranı ise benzer şekilde yaklaşık olarak 1/100'dür (36, 37).

Risk gruplarında ÇH görülme sıklığı %5-10 oranında olup daha yüksek bulunmuştur. Hasta olan kişilerin 1. dereceden akrabaları arasında görülme sıklığı %10, dizigotik ikizlerde %20, monozigotik ikizlerde %86 oranında gösterilmiştir (38,39). Çölyak hastalığı, Down sendromunda %4-15, Tip 1 DM'de %3-8 oranında birliktelik göstermektedir. Turner sendromu, Williams sendromu gibi kromozomal anomaliler, selektif immunglobulin A (IgA) eksikliği gibi immün yetmezlikler ve diğer bazı otoimmün hastalıklarla birlikteliği de yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (40,41). Çölyak hastalığı olan çocuklarda kız erkek cinsiyet arasında oran değişikliği görülmezken, erişkinlerde kadınlarda erkeklere oranla 2-3 kat daha fazla izlenmektedir (42). Kadınlarda daha sık görülmesinin nedeninin yapılan bir çalışmada HLA-DQ2/DQ8 haplotiplerinin erkeklere oranla daha sık rastlanması nedeniyle olabileceği düşünülmüştür (43)

1.4. Patogenez

Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın kişilerde, glüten teması sonucu oluşup, immün mekanizmaların eşlik ettiği ve çevresel faktörlerden etkilenen, otoimmün bir enteropatidir (18).

Hastalığın gelişmesinden sorumlu temel faktör glütendir. Glüten Latince tutkal demektir. Buğday, çavdar ve arpanın tahıl tanelerinin prolamin (bitkisel depo proteini) depolama proteinleri için kullanılmaktadır (44). Çölyak hastalığının patogenezini glüten içerisinde bulunan gliadine ve ilişkili prolaminlere karşı gelişen humoral ve hücre aracılı immün yanıtlar oluşturmaktadır (44).

Buğday proteinleri, çözünürlük özelliklerine bağlı olarak 4 genel depo formunda bulunurlar: prolaminler (etanolda çözünür), glüteninler (seyreltik asit veya alkali çözeltilerde kısmen çözünür), globülinler (%10 NaCl'de çözünür) ve albüminler (suda çözünür). Glüten terimi hem prolaminleri hem de glüteninleri kapsamaktadır (34).

Prolaminler, buğdayda gliadin, arpada hordein, yulafta avenin, çavdarda sekalin, mısırdaki zein, pirinçte ise orzein olarak bulunurlar. Genetik farklılıklarına

rağmen, yulaf, arpa, buğday ve çavdardan gelen prolaminler ortak soyları nedeniyle immünolojik çapraz reaktiviteye sahiptir (45,46).

Yulaf; arpa, buğday ve çavdardan farklı olarak yüksek glutamin düşük prolamin içermekte olup, toksik etkisi tartışmalıdır. Tam güvenli kabul edilmemektedir. Pirinç ve mısır ise toksik prolamin içermeyen düşük glutamin düzeyi sayesinde tamamen güvenli ve rahatlıkla tüketebilecek tahıl ürünleridir (47).

Glütenin proteinleri ise kompleks yapıya sahip makromoleküller olup tahılların su absorpsiyonu, pişme kapasitesi, viskozitesi ve elastisitesinde görev alır (45, 46). Yapılan çalışmalar sonucu tahıllardaki gliadin komponentinin, çölyak hastalığı için yüksek toksik, glütenin komponentinin ise daha az toksik olduğu gözlenmiştir. Gliadinler, α , β , γ , ω olmak üzere 4 ana grupta incelenmektedir. Yapılan çalışmalarda, α -gliadin en toksik, ω -gliadin ise en düşük toksik gliadin grupları olarak tespit edilmiştir (48, 49).

Gliadinler, glüteninler, hordeinler ve sekalinler yüksek miktarda prolin ve glutamin içermektedir. Yüksek prolin miktarı nedeniyle bu proteinler gastrik, pankreatik ve bağırsak enzimleri tarafından sindirilmeye karşı dirençlidirler. Sindirilemeyen bu peptidler ince bağırsakta birikir ve bağırsağın epitel bariyerinden geçerek lamina propriada bulunan antijen sunan hücrelerle etkileşir (50, 51).

1.4.1. Genetik Faktörler

Çölyak hastalığı, hastaların birinci derece akrabalarında %10-20, monozigot ikizlerde %70, benzer HLA ya sahip kardeşlerde %30 oranında görülmektedir. Bu, hastalığın oluşumunda genetik faktörlerin önemli bir etken olduğunu göstermektedir (52).

“Büyük Doku Uyum Kompleksi” (Major Histocompatibility Complex (MHC)), bağışıklık sisteminin kendinden olanı ve olmayanı ayırt etmesini sağlayan ‘doku antijenlerini’ kodlayan gen bölgesidir ve 6. kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır. İlk olarak insan lökositlerde gösterildiği için Human Leukocyte Antigens” (HLA) bölgesi olarak isimlendirilmiştir (53).

Çölyak hastalığı tanısı alan hastaların %76'sında HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 pozitif, %67'sinde HLA-DQ2 pozitif ve %25'inde HLA-DQ8 pozitif olarak bulunmuştur (54).

HLA-DQ'nin yapısındaki farklı heterodimer birleşimleri klinik ve fenotip olarak farklı ÇH tipleriyle ilişkilidir. HLA-DQ2 heterodimeri DQA1*0501, DQB1*0201 kombinasyonudur ve ÇH için en yüksek riske sahiptir. "DQ2-5" olarak da isimlendirilmektedir. DQA1*0201 ve DQB1*0202 kombinasyonu olan HLA-DQ2-2 ise hastalık oluşturmada HLA-DQ2-5'e göre daha düşük riske sahiptir (55).

Yapılan araştırmalarda, ÇH ile ilişkili HLA dışında 40 gen bölgesinin daha olduğu görülmüştür. Bu gen bölgelerin çoğunluğu tip 1 DM gibi diğer otoimmün hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir (56).

Çölyak hastalığı olan Tip 1 DM tanılı hastaların %80'inde HLA DQ2, diğerlerinde de HLA DQ8 pozitifliği tespit edilmiştir. Down sendromlularda %100'e yakın HLA DQ2 pozitifliği vardır. Turner sendromu tanılı bireylerde de HLA DQ2 pozitifliği olanlarda ÇH görülme oranı artmıştır. Bunlar göz önünde bulundurulduğunda ÇH tanılı hastaların birinci derece yakınları, Tip 1 DM, Down sendromu, Turner sendromu, Williams sendromu gibi genetik hastalığı olan bireyler ÇH açısından taranmalıdır (57).

1.4.2. Çevresel Faktörler

Hastalığın temelinde gluten maruziyeti olması nedeniyle diyetle gluten girmedigi sürece hastalık görülmez. Bu nedenle hastalığın görülme sıklığında diyetle glutene yüksek maruziyet önemlidir.

Çölyak hastalığının gelişmesinde gluten dışında, viral enfeksiyonlar, intestinal mikrobiyota, stres, emzirme süresi, glutenle ilk tanışma zamanı gibi çevresel faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle erken çocukluk döneminde rota virüs, adenovirus gibi viral enfeksiyonların ÇH gelişimi riskini artırdığı düşünülmektedir. Bir araştırmada rota virüs aşılması sonrasında diyetle gluten ile karşılaşan infantlar incelenmiş ÇH gelişimi riskinin daha az olduğu gösterilmiştir (58).

Yapılan mikrobiyota çalışmalarında, ÇH tanılı çocuklar ve kontrol gruplarının mikrobiyotalarında farklılıklar olduğu tespit edilmiştir ve ÇH olanlarda Laktobacillus ve Bifidobacterium içeriğinin daha az olduğu görülmüştür. Laktobacillus ve Bifidobacterium cinsine ait bazı bakteri türlerinin, gliadinin neden olduğu hasara karşı epitelyal hücreler üzerinde koruyucu olduğu gösterilmiştir. Spesifik bazı probiyotiklerin ise gluteni sindirdiği veya değiştirdiği ortaya konulmuştur. Tüm bunlar

göz önüne alındığında intestinal mikrobiyotanın ÇH gelişimi üzerinde etkisinin olabileceğini düşünülmektedir (59).

Anne sütünün, emzirme süresinin ve gluten ile tanışma zamanının, ÇH gelişimindeki etkisi hakkında, birçok çalışma ve farklı görüşler mevcuttur (60).

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği glutene maruziyetin hayatın 4. ayı ile 12. ayı arasında başlanmasını ve başladığında ilk haftalarda çok miktarda gluten tüketiminden kaçınılmasını önermektedir (61).

1.4.3. İmmünolojik Faktörler

Çölyak hastalığı glutenin içeriğindeki gliadine karşı güçlü humoral ve sitotoksik hücrel immün yanıt gelişmesi sonucu oluşur (62).

Normal şartlarda barsak duvarı makromoleküllere karşı geçirgen değildir. Fakat ÇH'da hücreler arası geçirgenlik artar ve intestinal sıkı bağlantılarda gevşeme meydana gelmektedir. Bunun sonucunda gliadin ve peptidleri intestinal bariyerden geçerek antijen sunan hücrelerin bulunduğu lamina propriada birikir (63). Sıkı bağlantının düzenlenmesinden zonulin denilen bir intestinal peptit sorumludur. Gliadin, zonulin sinyali aktive eder, intestinal epitelin sıkı bağlantısının azalmasına geçirgenliğin artmasına ve bariyer fonksiyonunun kaybına neden olur (8)

Gluten barsak duvarından emilir, lamina propriada HLA-DQ2/HLA-DQ8 eksprese eden antijen sunan hücreler (dendritik hücreler) tarafından bu antijenler CD4+ T lenfositlere sunulur (64,65). Bu esnada salgılanan DTG, enflamasyona yanıt olarak salgılanan bir hücre içi enzimdir ve gliadin peptidlerinin amid grubunu çıkararak nötr glutaminlerin asidik, negatif yüklü glutamik asite dönüşümünü sağlar (66).

CD4+ T hücrelerinin inflamatuvar cevabı aktive etmesi ile immünolojik yanıt başlar (34). İnterferon (IFN)- γ , interlökin (IL)-4, IL-5, IL-6, IL-10, tümör nekrozis faktör (TNF)- α , transforming growth faktör (TGF)- β gibi proinflamatuvar sitokinler salgılanır (33).

T helper 1 (Th1) sitokinleri, CD8 + T hücreleri ve doğal öldürücü (NK) T hücrelerini uyarır ve sitotoksiteyi artırır (67,68). Bu Fas / Fas ligand sistemi veya IL-15 ile indüklenen perforin / granzim ve doğal öldürücü aktive edici reseptör "natural

killer-activating receptor-major histocompatibility-class I chain-related gene A" sinyal yolağı mekanizmalarıyla apoptotik enterosit ölümüne yol açar (69).

T helper 2 (Th2) sitokinleri B lenfositlerini aktive eder. Aktive olan B lenfositler plazma hücrelerine farklılaşır. Plazma hücreleri anti-gliadin antikor (AGA) ve anti-doku transglutaminaz antikor (DTGA)’ların sentezlenmesine neden olur. Bu sitokinler enterosit hasarını yol açar ve aynı zamanda enterositlerin luminal yüzeyinde anormal HLA sınıf II hücre yüzeyi antijenlerinin ekspresyonunu da neden olarak bu hücreler tarafından doğrudan antijen sunumu yapılmasına yol açar (44).

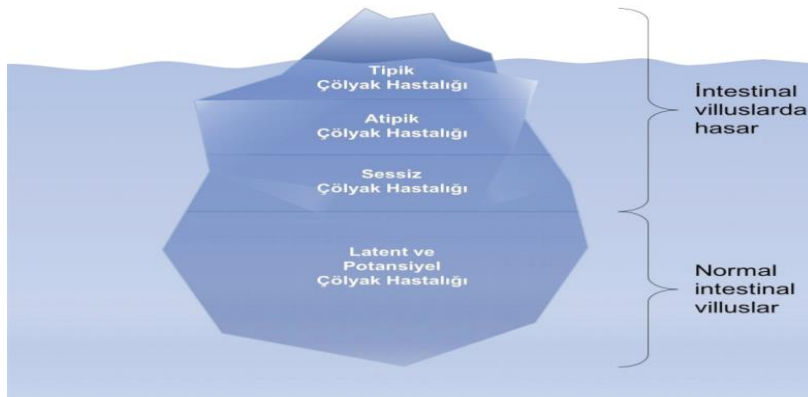
Sonuç olarak oluşan hem adaptif hem de doğal immün yanıtlar hastalığın patolojik lezyonu olan villus atrofisi ve kript hiperplazisi oluşmasına neden olur.

1.5. Klinik

Çölyak hastalığı geniş bir yelpazede klinik bulgu gösteren bir hastalıktır. Çölyak hastalığı sıklıkla gastrointestinal bulgular ile karşımıza çıkar ancak gastrointestinal sistem dışı bulgularla da karşılanabiliriz. Gastrointestinal sistem dışı belirtiler büyük oranda proksimal emilim bozukluğuna bağlı görülmektedir. Günümüzde ishal, karın şişliği, iştahsızlık gibi tipik gastrointestinal belirtileri gittikçe daha az görülmektedir (70).

Yapılan taramalarda, asemptomatik olguların semptomatik olgulardan daha çok olduğu görülmüş ve bu hastalığın “buz dağı” modeline benzetilmesine neden olmuştur (Şekil 1) (71).

Çölyak hastalığı klinik olarak; tipik (klasik) ÇH, atipik ÇH, sessiz ÇH, potansiyel ÇH ve latent ÇH olarak 5 grupta sınıflandırılır.



Şekil 1. Buzdağı modeli

1.5.1. Tipik (Klasik) Çölyak Hastalığı

Süt çocukluğu döneminde (6-24 aylıkken) diyetle glütenin girmesiyle ortaya çıkar. Tipik olarak büyüme gelişme geriliği, kronik ishal, karın şişliği, karın ağrısı, kusma, iştahsızlık gibi gastrointestinal sistem bulguları ile karakterizedir. Nadir olarak bol sulu dışkılama, dehidratasyon, ciddi elektrolit bozuklukları ile seyreden hayatı tehdit edici “çölyak krizi” tablosuna yol açabilir. Bu çocuklarda huzursuzluk, mutsuzluk gibi emosyonel semptomlar da görülebilir (72).

Bu klinik bulguların görüldüğü hastalarda histopatolojik bulgular antikor pozitifliği ve ince barsak mukozasında hafif villus düzleşmesinden total villus atrofisine kadar değişkenlik göstermektedir (73, 74).

1.5.2. Atipik Çölyak Hastalığı

Genellikle 5 yaş üstü okul çağı çocuklarında, büyük çocuklar ve erişkinlerde görülür. Boy kısalığı, pubertede gecikme, diş mine tabakası bozuklukları, aftöz stomatit, tedaviye cevap vermeyen demir eksikliği anemisi, osteoporoz gibi kemik hastalıkları, kronik artrit, kardiyomiyopati, cilt döküntüsü, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk, nörolojik bozukluklar gibi ekstraintestinal sistem bulguları veya tekrarlayan karın ağrısı, bulantı-kusma, irritabl bağırsak hastalığını akla getiren dispeptik şikayetler, gastroözefageal reflü ve kabızlık gibi atipik intestinal sistem bulguları görülür (75,76). Bu hastalarda tipik malabsorbsiyon bulguları görülmez. En sık görülen ekstraintestinal sistem bulgusu nedeni bulunamayan veya tedaviye yanıt vermeyen demir eksikliği anemisidir. Çölyak hastalığının dermatolojik bulgusu olan dermatitis herpetiformis ise daha çok genç erişkinlerde görülür (75). Çocukluk çağında izole boy kısalığı olgularının %8-10'unun ÇH olduğu gösterilmiştir (77).

Çölyak hastalığında karaciğer asemptomatik hipertransaminazemiden siroza kadar değişen çerçevede etkilenim gösterebilmektedir (78).

Dermatitis herpetiformis ekstremitelerin dış yüzlerinde simetrik olarak oluşur ve yoğun kaşıntılı papüloveziküler lezyonlara yol açar. Alopesi ÇH'da görülebilen bir diğer cilt bulgusudur.

Osteoporoz özellikle erken yaşlarda başladığında ÇH'nı akla getirebilir (79). ÇH olan çocuklarda %1-3 oranında Juvenil Romatoid Artrit geliştiği bildirilmiştir. Bu

oran erişkinlerde daha yüksektir. Artrit akut ve eroziv olmayan karakterdedir ve genellikle glütensiz diyetle düzelir (80).

Diş minesini hipoplazisi, epilepsi ve nonspesifik nörolojik bulgular (ataksi, periferik mononörit, miyopati, miyelopati vb.), anksiyete, depresyon, otizm, hiperaktivite gibi nöropsikiyatrik bozukluklar, artrit, artralji, tekrarlayan aftöz stomatit, intestinal obstrüksiyon, puberte tarda, nedeni bilinmeyen infertilite, obezite bizi tanıya götüren atipik bulgular olabilir. Bu hastaların serolojik testleri pozitifdir ve biyopsilerinde intestinal hasar saptanır (81).

1.5.3. Sessiz Çölyak Hastalığı

Sessiz ÇH herhangi bir yakınması olmayan, sağlam görünümlü bir çocukta veya erişkinde ÇH'yi destekleyen yeterli klinik belirti ile bulgu olmadan tarama sırasında ÇH'ye özgül antikorların, doku grubunun ve ince bağırsak biyopsi bulgularının görülmesidir (70).

Tarama programları ile bu hastalığın sessiz formunun görülme sıklığının hastalığın özellikle risk gruplarında (Tip 1 DM, Selektif IgA eksikliği, Down sendromu) ve çölyak hastalarının birinci derece akrabalarında sanılandan daha yüksek olduğu görülmüştür (82).

Hastalar başvuruda her ne kadar semptom belirtmesede, son yıllarda sessiz çölyak hastalarının çoğunda hafif, gözden kaçabilen hastalık bulgularının olduğu ve glütensiz diyet sonrası fiziksel ve psikolojik açıdan kendilerini daha iyi hissettikleri belirtilmiştir (7). Bu kişilerde sık görülen bulgular; huzursuzluk, okul başarısında düşüklük, fiziksel sağlığın bozulması, kronik halsizlik, demir eksikliği, azalmış kemik mineral yoğunluğudur (8).

1.5.4. Potansiyel Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığını düşündürecek yeterli klinik belirti ve bulgu yoktur. Anti endomisyum antikor (EMA) ve/veya DTGA pozitifliği saptanırken ince bağırsak biyopsisinin normaldir ya da biyopside intestinal minimal hasar tespit edilir. Bu hastalarda genetik yatkınlık düşündüren HLA DQ2 veya HLA DQ8 pozitifliği bulunur. Bu hastalarda yaşamın ilerleyen dönemlerinde tipik ÇH geliştirme riski vardır ve bu yüzden bu gruptaki hastaların izlenmesi son derece önemlidir (76). Yapılan bir

kohort çalışmasında yapılan izlemde bu hastaların bir kısmında antikor dalgalanması bir kısmında da villöz atrofi tespit edilmiştir (83).

1.5.5. Latent Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı ile ilişkili HLA doku grubuna sahip, ancak ince bağırsak biyopsileri normal veya minimal değişiklik gösteren (intraepitelyal lenfosit artışı gibi), hayatlarının bir döneminde gluten duyarlı enteropati gelişen kişilerdir. Bu hastalarda ÇH klinik belirtileri olabilir veya olmayabilir. Aynı şekilde serolojik açıdan ÇH antikorları pozitif veya negatif görülebilir (7).

1.6. Çölyak Hastalığına Eşlik Eden Hastalıklar ve Bulgular

Çölyak hastalığında ortaya çıkan bulgular ve eşlik eden hastalıklar (Tablo 1)'de gösterilmiştir (1, 70-83).

Tablo 1. Çölyak hastalığında ortaya çıkan bulgular ve eşlik eden hastalıklar

Gastrointestinal Belirtiler	Otoimmün Hastalıklar
Kronik ishal ve yağlı dışkı	Otoimmün tiroidit
İştahsızlık	Otoimmün hepatit
Bulantı ve kusma	İnflamatuvar barsak hastalıkları
Kilo alamama	Tip 1 DM
Karında rahatsızlık/şişkinlik	Addison hastalığı
Tekrarlayan karın ağrısı	Sjögren sendromu
Cilt altı yağ dokusu kaybı	Primer biliyer siroz
Kilo kaybı	Sistemik lupus eritematozus
Apati ve huzursuzluk	Vaskülit
Kronik kabızlık	Atrofik gastrit
Genetik Bozukluklar	Maligniteler
Down sendromu	Lenfoma
Turner sendromu	İnce bağırsak adenokarsinomu
Williams sendromu	Özefagial ve orofaringeal skuamöz hücreli karsinom
Sinir Sistemi	Hematolojik Sistem
Periferik nöropati	Anemi (Demir, folat, B12 eksikliği)
Serebral kalsifikasyon	Lökopeni, Trombositopeni, Trombositoz
Serebellar ataksi	Hiperhomosisteinemi
Epilepsi	Koagülopati (Vitamin K eksikliği)
Baş ağrısı	
Bağırsıklık Sistemi	Solunum Sistemi
Selektif İga eksikliği	İdiyopatik pulmoner hemosiderozis
Kas İskelet Sistemi	Karaciğer Hastalıkları
Kısa boy	İzole hipertransaminazemi
Rikets	Kronik hepatit
Osteomalazi	Primer biliyer siroz
Osteoporoz	Primer sklerozan kolanjit
Diş mine tabaka sorunları	Hemokromatozis
Artrit/artralji	Masif hepatik steatoz
Miyopati	Siroz
Renal Sistem	Psikiyatrik Bozukluklar
IgA nefropatisi	Şizofreni
Kronik glomerulonefrit	Majör depresyon
Renal yetmezlik	Duygu durum bozuklukları
	Anksiyete
	Dikkat eksikliği
	Algı bozuklukları
	Demans
	Otizm spektrum bozuklukları
Dermatolojik Bozukluklar	Üreme Sistemi
Dermatitis herpetiformis	Hipogonadizm
Kserozis	İmpotans
Alopesi areata	İmmatür sekonder seks karakterleri
Dermatomiyozi	Azalmış sperm kalitesi
Kutanöz vaskülit	Değişen spermatik motilite
Ürtiker	Gecikmiş menarş
Atopik dermatit	Amenore
Psöriyazis	Rekürren düşükler
Kronik ülseratif stomatit	Azalmış hamilelik oranı
Tekrarlayan aftöz stomatit	Erken menapoz
Lineer IgA dermatozis	Libido kaybı
Vitiligo	İnfertilite
Liken sklerozis	
	Kardiyovasküler Sistem
Ateroskleroz	Miyokardit
Tromboz	Enfarktüs
Perikardiyal efüzyon	Ritim bozuklukları
Kardiyomiyopati	İskemik kalp hastalığı
Strok	

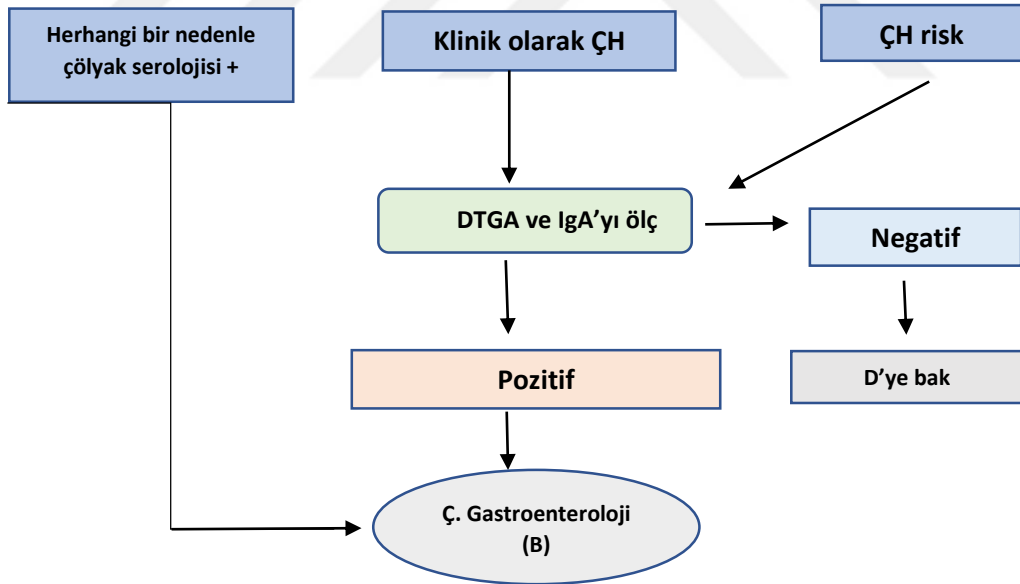
1.7. Tanı

Çölyak hastalığında tanı klinik bulgular, eşlik eden serolojik testlerin pozitifliği ve intestinal biyopsi bulgularının tespiti ile konulmaktadır. Son yıllarda klinik farkındalığın artması, geliştirilmiş testlerin bulunması ve taramaların artması nedeniyle daha çok hastaya tanı konulabilmektedir (84). Tanı için ESPGHAN'ın 2019'da yeniden gözden geçirilen tanı kriterleri kullanılmaktadır. Tanıda asemptomatik ve semptomatik çocuk hastalarda farklı algoritmalar belirlenmiştir (7). Serolojik testler tanı için ilk basamaktır. Altın standart tanı yöntemi ise bağırsak biyopsi materyalin histolojik olarak Marsh sınıflanmasına göre değerlendirilmesidir (71).

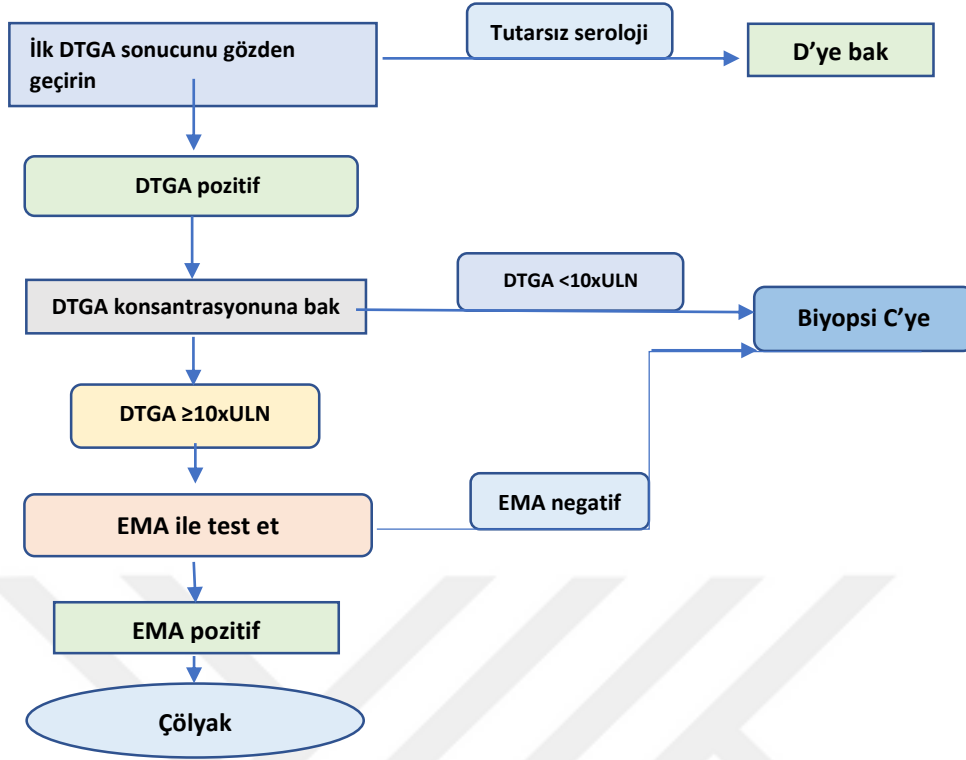
1.7.1 ESPGHAN 2020 Yeni Yönergesi

Tablo 2-6'da ESPGHAN 2020 Yeni Yönergesine göre tanı algoritması verilmiştir.

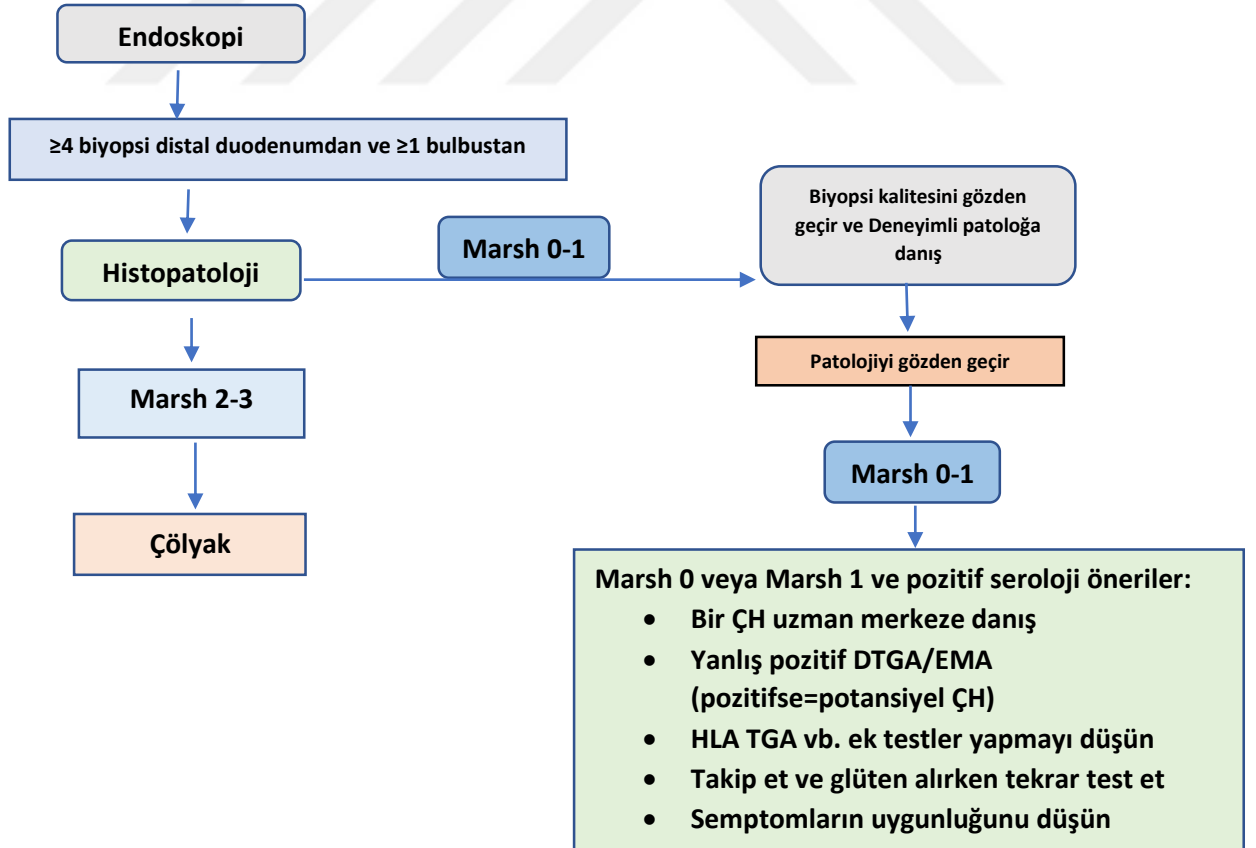
Tablo 2. ESPGHAN tanı algoritması ilk değerlendirme (A)



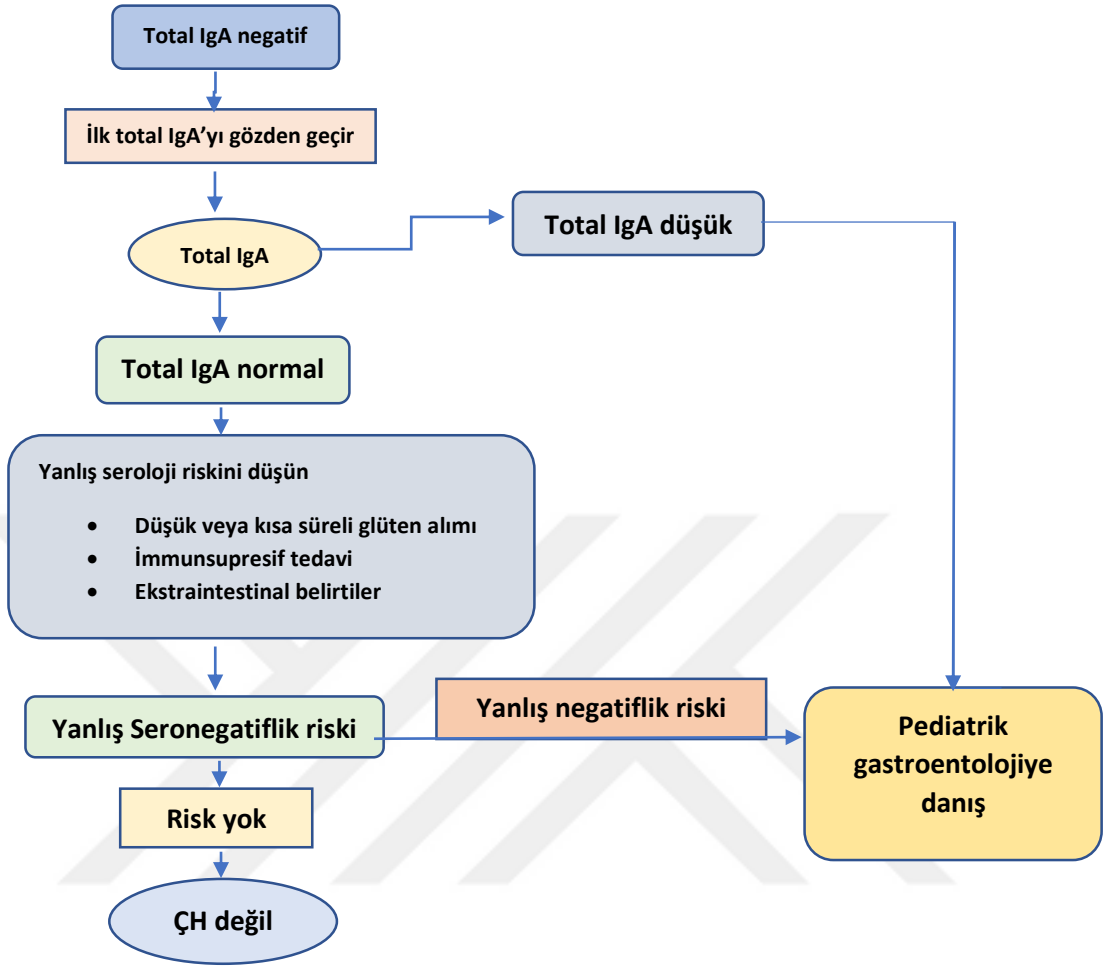
Tablo 3. ESPGHAN tanı algoritması Çocuk Gastroenteroloji görüşü (B)



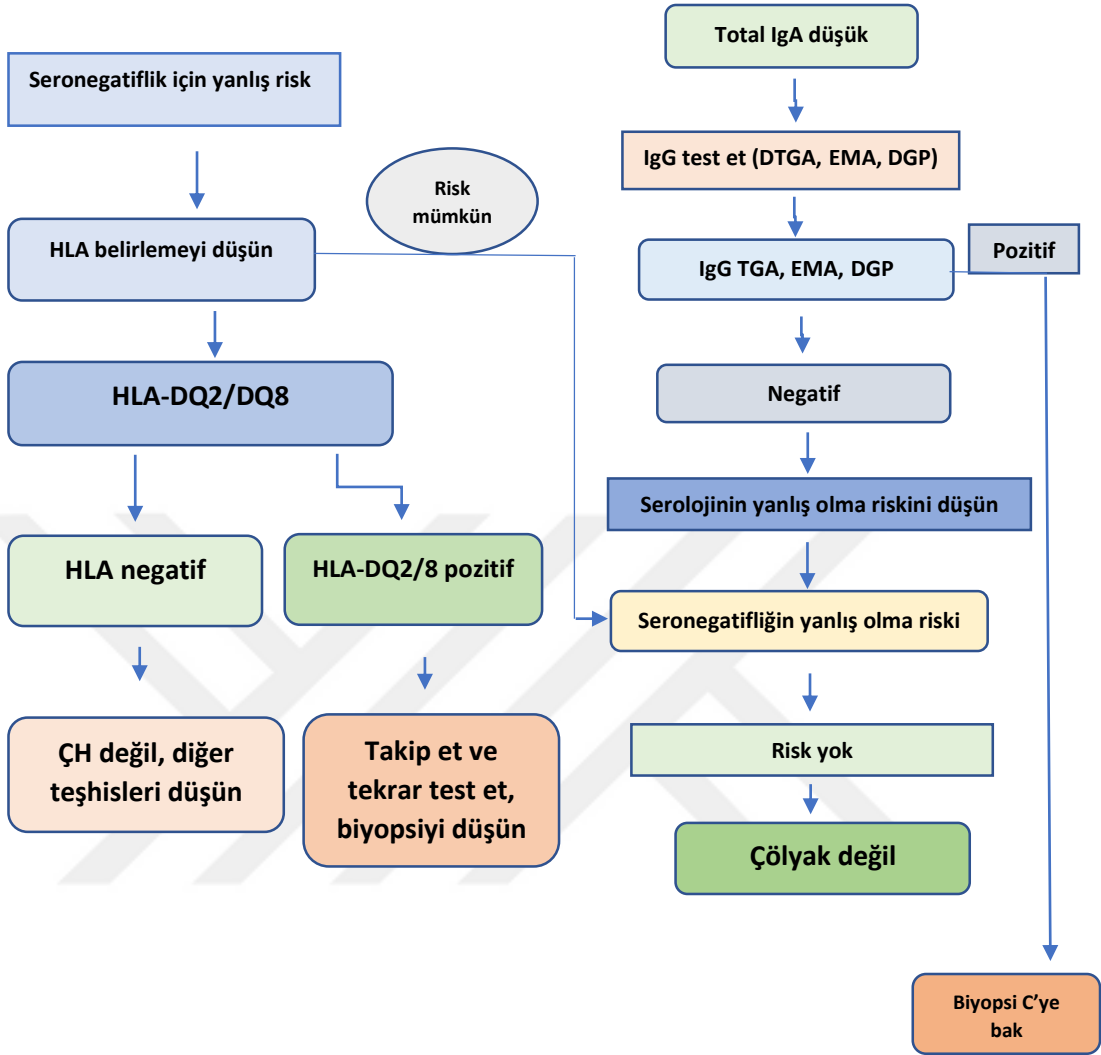
Tablo 4. ESPGHAN tanı algoritması biyopsi (C)



Tablo 5. ESPGHAN tanı algoritması ilk değerlendirme (D)



Tablo 6. ESPGHAN tanı algoritması Çocuk Gastroenteroloji görüşü (E)



1.7.2 Serolojik İncelemeler

Serolojik testlerle besinlerdeki proteinlere (glüten) ve barsak mukozasındaki yapısal proteinlere (endomisyum, retikülin, transglutaminaz) karşı oluşmuş antikorlara bakılmaktadır. Bu testler AGA, ARA, EMA ve DTGA'dır (57). Yapılan çalışmalarda EMA ve DTGA'nın AGA'ya göre belirgin üstünlüğü gösterilmiştir (85).

Tablo 7. ÇH tanısında kullanılan serolojik testler ve çalışma yöntemleri (1)

Test	Yöntem
Anti-Gliadin antikor (AGA)	ELİSA
Anti-Endomisyum antikor (EMA)	IFA, ELİSA
Anti-Retikülin antikor (ARA)	IFA
Doku transglutaminaz antikor (DTGA)	ELİSA/IKY
Deamide gliadin peptit antikor (DGP)	ELİSA

ELİSA: Enzyme x-linked immunosorbent assay, IFA: immunfluorescence assay, IKY: immünokromatografik yöntem

EMA hastalığın teşhisinde en duyarlı testtir. Bir immünfloresan yöntemidir (57). Ancak maliyeti yüksek, uygulanması zor ve özel eğitilmiş laboratuvar elemanlarına ihtiyaç duyulması nedeniyle tercih edilmez. Yerine düşük maliyetli uygulanması daha kolay olan DTGA tercih edilir. DTGA antikorlarına ELISA ve immunokromatografi gibi yöntemlerle bakılmaktadır. Ucuz ve güvenilirliğinin fazla olması, hızlı ve kolay sonuç vermesi sebebiyle şüpheli olguların saptanmasında, tarama için tavsiye edilen ilk testtir. Şüpheli durumlarda EMA ya başvurulabilir (7).

Çölyak hastalığında ilk ortaya çıkan antikorlar Anti-gliadin antikorlarıdır (AGA). Normal bireyde ya da gastrointestinal inflamasyon durumunda da pozitif çıkabileceği için günümüzde tanıda kullanımı önerilmemektedir. Fakat iki yaş altındaki çocuklarda EMA ve DTGA antikorlarının güvenilirliği düşük ve yalancı negatif olma olasılığı yüksek olduğu için iki yaş altındaki çocuklarda AGA antikorlarının bakılması önerilmektedir (7).

IgA eksikliği, hastalarda DTGA veya EMA IgA antikorlarının üretimini azaltarak sonucun yanlış negatif olmasına neden olabilir. Bundan dolayı, seroloji ile birlikte IgA konsantrasyonu da ölçülmesi bu yanlış negatifliğin farkedilmesini sağlar. Bu hastalarda (IgA eksikliği olan hastalar) DTG IgG, EMA IgG ve DGP IgG testleri kullanılabilir (7).

DTG IgA ve IgG enfeksiyonlar, karaciğer hastalıkları, otoimmün hastalıklar ve malignite gibi durumlarda da düşük seviyede pozitif çıkabilir. Fakat bu durumlarda EMA pozitif değil negatiftir. Bu gibi şüpheli durumlarda spesifitesi daha yüksek olan EMA bakılması önerilir. Seroloji testleri negatif olan ancak ciddi klinik şüpheler bulunan hastalarda genetik testler ve ince bağırsak biyopsisi tavsiye edilmektedir (7).

Tablo 8. ÇH tanısında kullanılan serolojik testlerinin güvenilirliği (75)

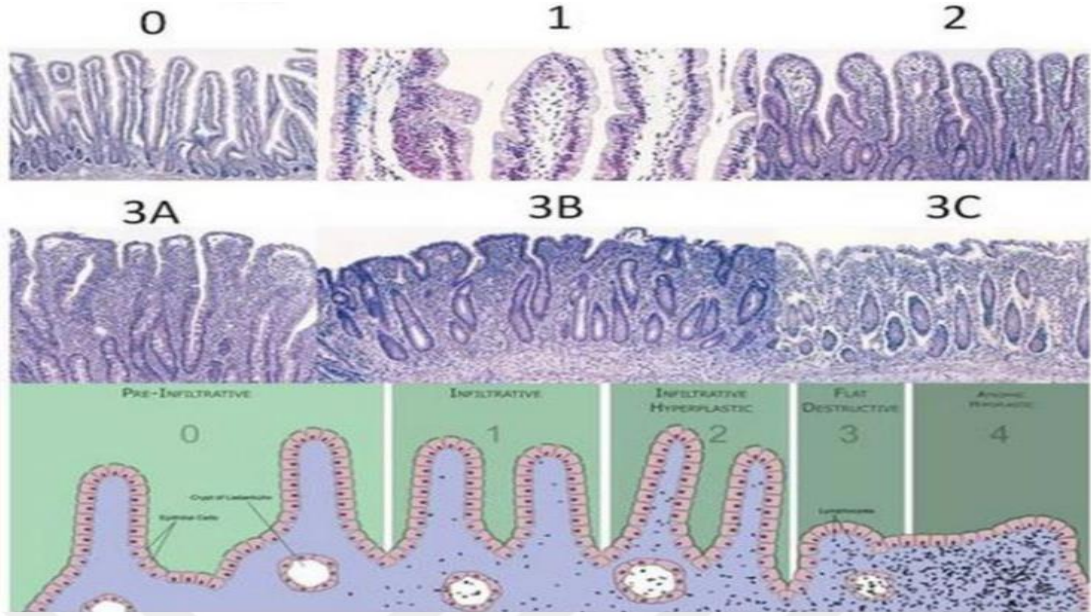
Test	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
Anti-gliadin antikor IgG	75-85	75-90
Anti-gliadin antikor IgA	80-90	85-90
Deamide gliadin peptit antikor	94	97
Doku transglutaminaz IgA	90-98	95-97
Anti-endomisyum antikor IgA	93-100	98-100

1.7.3. Endoskopik Biyopsi ve Histopatolojik Bulgular

Proksimal ince bağırsak biyopsisi ÇH tanısında altın standart yöntemdir. Serolojik testler pozitifken veya serolojik test negatif fakat güçlü klinik şüphe olduğu durumlarda ince bağırsak biyopsisi yapılması önerilmektedir. 2 yaşın altındaki çocuklarda ise glütene maruziyetin az olması, bağışıklık sisteminin matür olmaması, anne sütü ile beslenme gibi nedenlerle serolojik testler negatif çıkıp tanı zorlaşabilir. Bu durumda klinisyenin tecrübesine göre biyopsi yapılması düşünülebilir (7).

Hasta glüten içeren diyet alırken biyopsi yapılmasına dikkat edilmelidir. Yamalı tutulum olabileceği göz önüne alınarak biyopsi yapılırken bulbus ve distal duodenumdan birden fazla örnek alınmalıdır. Endoskopik tanıda; duodenum 2. segmentten alınan 2 biyopsi örneği %90, 3 biyopsi %95, 4 biyopsi ise %100 tanı koydurur. Çölyak hastalığı tanısı için gerekli biyopsi sayısının 6 olduğu Amerikan Gastroenteroloji Derneği Enstitüsü (AGAI) tarafından belirtilmiştir (86).

Yapılan endoskopide duodenum mukozasının kıvrımlarının kaybolması, nodüller görüntü, taraklanmış kıvrımlar ve mozaik patern ÇH'yi destekler. Fakat bu görünüm başka hastalıklarda da görülebileceği için biyopsi yapılması gerekmektedir (87). Çölyak hastalığında intestinal mukozada görülen histolojik bulgular intraepitelyal lenfosit artışı, kript hiperplazisi ve duodenal villöz atrofidir. Çölyak hastalığında Marsh evrelemesine göre histopatolojik bulgular Şekil 2'de verilmiştir. Histopatolojik tanı için günümüzde Modifiye Marsh (Marsh-Oberhuber) sınıflandırması kullanılmaktadır (88,89). Marsh-Oberhuber sınıflaması ve Marsh sınıflaması Tablo 9 ve Tablo 10'da verilmiştir.



Tip 0: Normal mukoza, Marsh-Tip1: Lenfositik enterit, Marsh-Tip 2: Lenfositik enterit ve kript hiperplazisi, Marsh-Tip 3A: Parsiyel villöz atrofi, Marsh-Tip 3B: Subtotal villöz atrofi, Marsh-Tip3C: Total villöz atrofi)

Şekil 2. ÇH’da Marsh evrelemesine göre histopatolojik bulgular (88)

Tablo 9. ÇH’da Marsh-Oberhuber evrelemesi (90)

Tip	Histolojik Lezyon
Evre 0 (Preinfiltratif Evre)	Normal ince bağırsak mukozası
Evre 1 (İnfiltratif Evre)	İntraepitelyal lenfosit (İEL) sayısında artış
Evre 2 (Hiperplastik Lezyon)	Evre 1 + Hiperplastik kriptler
Evre 3 (Destrüktif Lezyon)	3a: Parsiyel villöz atrofi 3b: Subtotal villöz atrofi 3c: Total villöz atrofi
Evre 4 (Hipoplastik Lezyon)	Total villöz atrofi + kript hipoplazisi

Tablo 10. ÇH’da Marsh sınıflaması

Marsh Sınıflaması	
Tip 0 (Preinfiltratif Evre)	Normal ince bağırsak mukozası
Tip 1 (İnfiltratif Evre)	İEL sayısında artış (>25/100 epitelyal hücre), Normal villus yapısı (villus/kript: 3/1)
Tip 2 (Hiperplastik Lezyon)	İEL sayısında artış (>25/100 epitelyal hücre), Normal villus yapısı, Kript hiperplazisi
Tip 3 (Destrüktif Lezyon)	İEL sayısında artış (>25/100 epitelyal hücre), Kript hiperplazisi, Değişik derecede villöz atrofi
Tip 4 (Hipoplastik Lezyon)	Normal İEL sayısı total villöz atrofi, Kript hipoplazisi ve atrofisi

Marsh evre I lenfositik enterit olarak adlandırılır ve intraepitelyal lenfosit artışı ile karakterizedir, her 100 enterosite karşın 40'tan fazla lenfosit görülmesidir. Villus boyları normaldir. Marsh evre 2'de lenfositik enteritle beraber kript hiperplazisi de vardır. Villuslar hafif kısalmış ve küntleşmiştir. Bu kaybı kompanse etmek için kriptler hipertrofiye olmuştur. Marsh evre 3a'da kısmen villöz atrofi, Marsh evre 3b'de subtotal villöz atrofi ve Marsh evre 3c'de total villöz atrofi mevcuttur. Bu bulgularla birlikte lamina propriada lenfosit, plazma hücresi, goblet hücre kaybı ve enterositlerde mitotik aktivitenin artışı gibi bulgular da beraberinde görülür. Marsh evre 4'te ise total villöz atrofi artı kript hipoplazisi vardır, fakat bu bulgular ÇH için patognomonik değildir. Otoimmün enteropati, inek sütü alerjisi, rota virüs enfeksiyonu ve giardiazis gibi birçok hastalıkta da görülebilir (91).

Tablo 11. ÇH'ye benzer histopatolojik bulgulara yol açan durumlar

İntraepitelyal lenfositozise neden olan durumlar
• Helicobacter Pylori ile birlikte olan gastroduodenitis • Besin alerjisi (Glüten ile olmayan) • Enfeksiyonlar (Giardia, cryptosporidium, CMV vb) • Otoimmün enteropati • Crohn hastalığı • Bakteriyel aşırı çoğalma • Başta nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar olmak üzere bazı ilaçlar • IgA eksikliği • Yaygın değişkenli immün yetmezlikler (CVID) • İnce bağırsak allogreft rejeksiyonu
Villöz kısalma / küntleşmeye neden olan durumlar
• Mikrovillus inklüzyon hastalığı • Otoimmün enteropati • Tropikal sprue • Refrakter sprue • Kollajenöz sprue • Radyo-kemoterapi • Graft-versus-host hastalığı • Nütrisyonel eksiklikler • Enteropatinin indüklediği T hücreli lenfoma

1.8. Tedavi

Günümüzde çölyak hastalığı için tek tedavi, yaşam boyu glütensiz bir diyetdir (7). Glütensiz diyet tipik, atipik ve sessiz hastalar için uygulanmalıdır, ancak potansiyel ÇH'de glüten siz diyet uygulanmaz (92). Hastalığın medikal tedavisi için geliştirilen yöntemler (oral enzim ilave edilmesi, doku transglutaminaz inhibisyonu,

HLA DQ allelinin prezentasyonunun blokajı vb.) deneysel düzeydedir ve ispatlanmamıştır (93).

Buğday, arpa ve çavdar içeren gıdalardan kaçınılmalıdır. Yulafın işlenmesi sırasında %10-15 glüten kontaminasyon riski olduğundan yulafın tüketilmesi önerilmez. Glüten içermeyen gıda, Codex Alimentarius Rehberi'nde 1 kilogram besinde 20 mg'dan (20ppm) az glüten içeren gıda maddesi, olarak kabul edilir. Günde 50 mg gibi az miktarda glüten alımının bile aylar içerisinde hastaların intestinal mukozasında hasara neden olabileceği belirtilmektedir (94).

Glütensiz beslenme sonrası klinik iyileşmeler haftalar içinde, ince barsak mukozal hasarın iyileşmesi 1-2 yıl içinde olur (95). Demir, folik asit, 25 hidroksi vitamin D ve kalsiyum (Ca) eksikliği en sık görülen eksikliklerdir ve tespit edilerek giderilmelidir. Hastalara, hiposplenizm sebebiyle pnömokok aşısı yapılması da önerilmektedir (96). Hastaların diyetle uyumlarının takibinde klinik cevaba ve DTGA seviyelerine bakılmaktadır. Bu değerlendirme minör glüten tüketimini tespit etmeye uygun değildir (97).

1.9. Prognoz ve Komplikasyonlar

Hastalığın prognozu glütensiz diyetle sıkı bir şekilde uyulmasına bağlıdır. Diyetle uyumu olmayan çölyaklı çocuklarda görülen en önemli komplikasyonlar osteoporoz, otoimmün hastalıklar, intestinal T hücreli lenfomadır (29). Ülseratif jejunoileit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünde adenokarsinom oluşum riski de artmıştır. Komplikasyonlar genellikle ilerleyen yaşlarda ortaya çıkar. Akut çölyak krizi nadir görülür ve sıklıkla hastalar hızlı ve sürekli glütene maruz kaldıklarında ortaya çıkar. Şiddetli ishal, elektrolit anormallikleri ve metabolik asidoza neden olur. Prognozu hastalığın erken teşhisi ve hastaların diyetle uyumu belirler. Diyetle uyum gösteren hastalarda prognoz iyidir (98).

1.9.1. Kardiyovasküler Komplikasyonlar

1.9.1.1. Ateroskleroz

Çölyak hastalığında arteriyel fonksiyon büyük önem taşımaktadır. Değişiklikleri ölçmek için ölçümler ekokardiyografi ve nabız dalga hızı kullanılarak yapılmaktadır. Yapılan bir çalışmada tedavi edilmeyen ÇH'de aort gerilimi,

esneyebilirliği önemli ölçüde daha düşük ve aort sertlik indeksi önemli ölçüde daha yüksek bulunmuş ve bunun gelecekteki subklinik ateroskleroz ve kardiyovasküler olayların habercisi olduğu tespit edilmiştir (99).

Çölyak hastalığında brakiosefalik gövde, sağ ve sol ortak karotid arterin tıkanmasının olduğu olgular kaydedilmiştir. Kardiyovasküler risk faktörleri olmayan erişkin çölyak hastalarında, anormal homosistein, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve insülin seviyeleri inflamasyonla birlikte arteriyel sertleşmeye neden olabilmektedir (100).

Karotis intima-media kalınlığı, diyabet ve ÇH'nin birlikte olduğu hastalarda, diyabet veya tek başına ÇH olan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (101). Glütensiz diyetle uyum kontrol edilmediğinde oksidatif strese, inflamatuvar parametrelerde ve insülin direncinde artışa neden olur ve bu ateroskleroza yol açar (102). Glütenden kaçınmanın ardından bağırsak villusunun normal işlevine geri döndürülmesinin, kardiyovasküler disfonksiyonu 1 yıldan daha kısa sürede geri döndürmesi muhtemeldir (103).

1.9.1.2. Tromboz

Çölyak hastalığında tromboz görülme sıklığı artmıştır. Bu trombozlar birden fazla yerde görülebilir ve tekrarlayıcı olabilirler (104). Trombofilinin, hiperhomosisteinemi ve protein S, folat, vitamin B2 eksikliklerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (105). Çölyak hastalığında görülen trombotik olaylar ayrıca ishale bağlı dehidratasyondan da oluşabilmektedir (106). Trombozu olan genç hastalarda, özellikle bu tromboz beklenmeyen bir yerde görülürse ÇH akla gelmelidir (107).

1.9.1.3. Perikardiyal Efüzyon

Çölyak tanılı hastaların bir kısmında perikardiyal sıvı tespit edilmiş ve bu hastalar ile diğer efüzyonsuz hastaların EKG, göğüs röntgeni, kan hücresi sayımı, serum enzimleri, serum proteini ve demir (Fe) düzeyleri karşılaştırıldığında hiçbir fark görülmemiştir (108). Bu çocuklar glütensiz diyet sonrasında tekrar değerlendirildiklerinde perikardiyal efüzyonun gerilediği görülmüştür (108,109). Bu

nedenle, hafif sol ventrikül genişlemesinin ÇH nedeniyle olabileceği olasılığı çocuk kardiyoloji hekimleri tarafından göz önünde bulundurulmalıdır (109).

1.9.1.4. Kardiyomyopati

Çölyak hastalığı ile ilişkili kardiyomyopati ciddi ve potansiyel olarak ölümcül bir durumdur. Gastroenterolog ve kardiyolog içeren multidisipliner bir ekip tarafından izlenmelidir (110). Dilate kardiyomyopati, idiyopatik kardiyomyopati, iskemik veya valvüler kardiyomyopati olan hastalarda ÇH görülme sıklığı daha yüksek bulunmuştur (111). Çölyak hastalığı olan kardiyomyopati hastalarında ciddi şekilde genişlemiş sol ventrikül, sol ventrikül disfonksiyonu, çok düşük ejeksiyon fraksiyonu, pulmoner hemosideroz, kalp bloğu ve/veya kalp yetmezliği tespit edilmiştir (112).

Çölyak hastalığı ve kardiyomyopati birlikte ortaya çıktıklarında arasındaki kesin neden-sonuç ilişkisi şu anda bilinmemektedir ancak dilate kardiyomyopatinin, ÇH ile ilişkili olan karnitin eksikliğine bağlı olarak gelişebileceği düşünülmektedir (113). İdiyopatik konjestif kardiyomyopatisi ve ÇH olan hastalarda, miyokard incelendiğinde, seçici bir aktin kaybı olduğunu gösterilmiştir (114). Bu nedenle, bu hastaların hem miyokardiyal sarkomerlerinde hem de enterositlerinde mikrofilament sisteminin bir tutulumu olabileceği düşünülmektedir (114). Çölyak hastalığında kronik inflamasyon mevcut olduğunda hızlanmış ateroskleroz nedeniyle iskemik kardiyomyopati de görülebilmektedir (115).

Glütensiz diyet, anormal sol ventrikül boyutları ve azalmış ejeksiyon fraksiyonu dahil olmak üzere azalmış kardiyak fonksiyonları ciddi şekilde iyileştirebilir ve hatta bu bulgular tamamen geri dönüşümlü olabilir (110)

Dilate kardiyomyopati hastalarda demir eksikliği anemisi dahil komorbiditeler, ÇH'den şüphelenilmesini tetiklemelidir (116). Dilate kardiyomyopati çocuklarda etyoloji bulunamadıysa ÇH açısından da hastaları değerlendirmek fayda sağlayacaktır (117).

1.9.1.5. Enfarktüs

Çölyak hastası genç vakalarda ST yükselmesi ve spontan koroner arter diseksiyonu ile akut miyokard enfarktüsü görülebilmektedir (9). Çölyak hastaları ve

genel popölasyonun karşılaştırıldığı bir çalışmada miyokard enfarktüsünden bir yıl sonra mortalitenin çölyak hastalarında daha yüksek olduğu görölmüşür (118).

1.9.1.6. Ritim Bozuklukları

Çölyak hastalığında elektromekanik ölçümü, kardiyak tutulumun derecesini belirlemek açısından faydalı bulunmuştur (11). Sağlıklı bireylerle tedavi edilmemiş bireyler karşılaştırıldığında, ÇH'de atriyal ileti gecikmeleri ve atriyal fibrilasyon önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (15). Tp-e aralığı, Tp-e/QT oranı ve Tp-e/düzeltilmiş QT (QTc) oranlarının da ÇH'de artığı gözlemlenmiştir. Tedavi edilmemiş çölyak hastalarında meydana gelebilecek kronik inflamasyon, atriyal fibrilasyon için bir risk faktörüdür (119). Çölyak hastaları ve sağlıklı grup EKO ile karşılaştırıldığında sol ventrikül fonksiyonunda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiş, glutensiz diyet ile kapak yetersizlikleri ve EKO parametrelerinde önemli ölçüde düzelme olduğu gösterilmiştir (120).

Pulmoner hemosiderozlu çölyak hastalarının kalp pili implantasyonu gerektiren infranodal kalp bloğu geliştirebileceği bildirilmiştir. Bu hastalarda sindirim belirtileri olmayabilir fakat demir eksikliği anemisi tespit edilmiştir. Çölyak hastalığındaki ritim değişikliklerinin, malabsorbsiyonun neden olduğu elektrolit bozuklukları dahil olmak üzere diğer patojenik mekanizmalardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle ritim bozuklukları ve kökeni belirsiz kronik anemisi olan hastalar ÇH için test edilmelidir (121).

Yapılan bir çalışmada tedavi edilmemiş çölyak hastalarında malabsorpsiyona bağılı olarak oluşabilen kronik hipokalseminin, geri dönüşümlü olarak kardiyak disfonksiyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur (122). Tedavi edilmeyen çocuklarda, artan sempatik tonus nedeniyle kardiyak sempatik ve parasempatik aktivitede bir dengesizlik tespit edilmiştir (123). Bu dengesizlik, altı aylık glutensiz bir diyetten sonra bile hala tespit edilmiş ve bu subklinik bir otonom sinir sistemi disfonksiyonunun varlığını düşündürmüştür (123).

1.9.1.7. İskemik Kalp Hastalığı

Çölyak hastalarında genel olarak ne kan basıncı yüksekliği ne de aşırı kilo ve obezite olmasa da genel popölasyona kıyasla belirli kardiyovasküler hastalık risk

faktörlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (124). Tip 1 diyabetli ve ÇH olan gençlerin daha düşük düzeyde yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolü olduğu görülmüş, bu da ÇH olmayan hastalara kıyasla kardiyovasküler hastalık riskini artırmıştır (125).

Glütensiz diyet alan tip 1 diyabetli çölyak hastalarında, diyabeti olmayan çölyak hastalarına kıyasla HDL-kolesterolde iyileşme ve daha düşük istirahat kalp hızı gösterilmiştir (126). Yapılan bir çalışmada glütensiz diyetle bir yılda, bel çevresinde artış görülmüş fakat düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolde önemli bir artış görülmemiştir (127). Bu nedenle, diyetle sadece gluten çıkarılmamalı buna ek olarak vücut ağırlığı kontrolünü sağlayacak ve yüksek kaliteli besinleri içerecek bir diyet oluşturulmalıdır (128).

1.9.1.8. Myokardit

Otoimmün miyokardit, ÇH'nin bir komplikasyonu olabilmektedir (129). Tedavi edilmemiş çölyak hastalarında kalp kası lifleri çevresinde güçlü bir flüoresans kaydedilmiştir ve glütensiz diyet sonrasında kontrollerde bu görülmemiştir (130). Bu durum, tedavi edilmeyen ÇH'de miyokardın antijenik bileşenlerinde otoimmün bir sürecin meydana gelebileceğini ve kalp dokusu hasarına yol açarak miyokardit yapabileceğini düşündürmektedir. Bu hastalarda glütensiz diyet ve immunsupresyon genellikle etkili tedavi seçenekleridir (131). Bu nedenle, bu koşullara sahip hastalarda ÇH taraması yapmak progresyon ve klinik bozulmayı önlemek için önem taşımaktadır. Nitekim miyokarditli çocuklarda ÇH sıklığının, miyokarditi olmayan çocuklara göre daha yüksek olduğu bulunmuş, bu nedenle bu hastalarda ÇH taraması da yapılması önerilmiştir (132).

1.9.1.9. Strok

Çölyak hastalığı olan hastalarda, inme riskinin yüksek olduğu, glütensiz diyet sonrasında da devam edebildiği ve tekrarlayabildiği bulunmuştur (133, 134). Gastrointestinal belirtiler belirgin olsun ya da olmasın, özellikle gençlerde nedeni bilinmeyen inme vakalarında ÇH olası bir etiyoloji olarak düşünülüp araştırılmalıdır (135). Çölyak hastalığı olan hastaların strok patogenezinde vitamin B12 eksikliği, folik asit eksikliği ve muhtemelen hiperhomosisteinemi, serebral arteriyel vaskülopati

ve ikincil bir otoimmün bozukluk olan antifosfolipid sendromu görülebilmektedir (136,137). Çölyak hastalığı, potansiyel olarak tedavi edilebilir bir serebral vaskülopati ve inme nedeni olabileceğinden, tipik gastrointestinal semptomların yokluğunda bile, çocuklukta kriptojenik inme değerlendirmesinde serolojiye özgü DTGA ile tarama önerilmektedir (138,139).

1.10. Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi, kardiyovasküler değerlendirmenin temel parçasıdır. Kardiyak aritmileri ve miyokard enfarktüsü gibi kalp rahatsızlıklarının teşhisinde oldukça faydalıdır (140).

Kalp kasının kasılması ve gevşemesi, miyokardiyal hücrelerin depolarizasyonu ve repolarizasyonundan kaynaklanmaktadır. Bu elektriksel değişiklikler uzuvlara ve göğüs duvarına yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla kaydedilir ve bir elektrokardiyogram üretmek için grafik şeklinde bir kağıda kopyalanır (140).

Kullanılan EKG kağıdının belirli özellikleri vardır. Elektrokardiyografi kağıdında yatay düzlem süreyi, dikey düzlem ise amplitüdü ifade eder. Normal şartlar altında EKG 25mm saniye hızında 1 milivolt akım ile çekilir. Elektrokardiyografi kağıdında küçük ve büyük kareler mevcuttur. Yatay düzlemde her küçük kare 0.04 sn' yi ifade ederken, 1 büyük kare ise 0.20 sn' yi ifade eder. 1 büyük kare yatayda ve dikeyde 5 küçük kareden oluşur. Dikey düzlemde ise her küçük kare 0.1 mv olarak değerlendirilir. Elektrokardiyografideki tüm aralık hesaplamaları küçük kare sayısı ile 0,04 çarpılarak bulunur.

Herhangi bir derivasyonda kaydedilen dalga amplitüdü miyokardın kütlesinden, net depolarizasyon vektöründen, aradaki dokuların kalınlığından ve elektrot ile kalp arasındaki uzaklıktan etkilenebilir. Ventrikül hipertrofisi olan hastalar büyük bir miyokardiyal kitleye sahiptirler ve bu yüksek genlikli dalga formlarına sahip olmalarına neden olur. Perikardiyal sıvı, pulmoner amfizem veya obezite varlığında ise akıma karşı yüksek bir direnç vardır ve bu nedenle dalga genliği azalmıştır.

Altı göğüs derivasyonu (V1, V2, V3, V4, V5, V6) kalbi yatay düzlemde görmektedir. Extremitte elektrotlarından gelen bilgiler, kalbi dikey düzlemde görüntüleyen altı ekstremitte derivasyonunu (I, II, III, aVR, aVL ve aVF) üretmek için

birleştirilir. Bu 12 derivasyondan gelen bilgiler, standart bir elektrokardiyogram oluşturmak için bir araya getirilir.

1.10.1. Ritim

Kardiyak ritmi doğru bir şekilde değerlendirmek için uzun süreli bir kayıda bakılır. Genellikle P dalgasının en iyi görüldüğü II. Derivasyon kullanılır.

"Sinüs ritmi" terimi, ritim sinüs düğümünden kaynaklanıp ventriküllere iletildiğinde kullanılır.

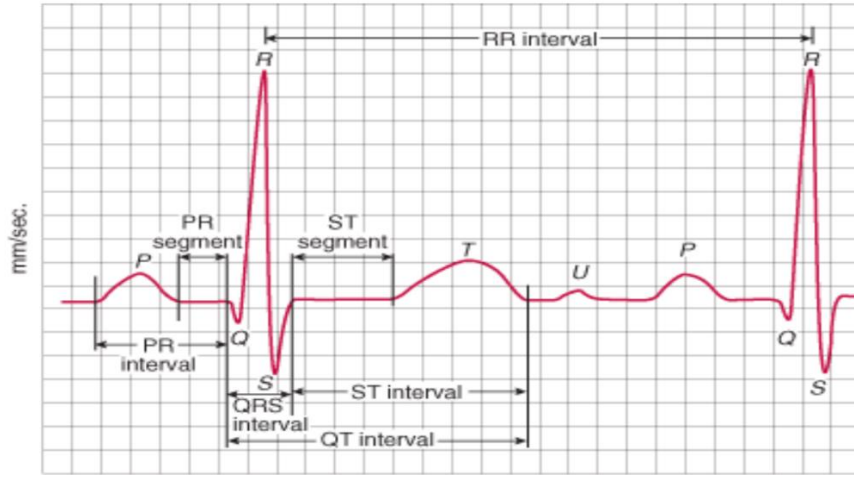
Sinüs ritminin ana özellikleri

- Her QRS kompleksinden önce bir P dalgası olmalı
- PR aralıkları eşit olmalı
- P aksı normal olmalı
- P dalga şekilleri benzer olmalı

Sinüs aritmisi, inspirasyon ve ekspirasyon sırasında meydana gelen kalp hızındaki değişikliğe denir. İnspirasyonla kalp hızı artmaktadır. Bu inspirasyon sırasında kalbe dönen artan kan hacmi sonrası oluşan vagal bir yanıtın kaynaklanmaktadır (140).

1.10.2. EKG Dalga ve Aralıkları

Kardiyak siklustaki ilk dalga olan P dalgası atriyumların depolarizasyonunu gösterir. P dalgasından sonra gelen ilk dalga grubu ise QRS kompleksi olarak adlandırılmaktadır. QRS kompleksi ventriküllerin depolarizasyonunu gösterir. T dalgası QRS kompleksinden sonra görülür ve ventriküllerin repolarizasyon dalgasıdır.



Şekil 3. Normal EKG'yi oluşturan dalgalar

QRS kompleksi ventriküllerin depolarizasyonu sonucu oluşan kontraksiyonla oluşmaktadır. Hem P dalgası hem de QRS kompleksi EKG'deki depolarizasyonu gösterir. Eğer QRS kompleksi defleksiyonla başlarsa bu ilk negatif dalgaya Q, ilk pozitif defleksiyon dalgasına R, ikinci negatif defleksiyon dalgasına ise S dalgası denir. Tek büyük bir negatif defleksiyon dalgası varsa buna QS dalgası denir. İkinci bir R dalgası varsa R' dalgası, S dalgası varsa S' dalgası olarak adlandırılır (141).

QRS mesafesi Q'nun başlangıcından S'in sonuna kadar olan mesafeye denir. Q'nun başlangıcından S'in sonuna kadar olan küçük kare sayısı çarpı 0,04 formülü ile hesaplanır. Prekordiyal derivasyonlarda QRS süresi ekstremiteler derivasyonlarına göre 0,01-0,02 saniye daha uzun görülebilir. QRS kompleksinin normal uzunluğunu ölçmek için V5 derivasyonu kullanılmaktadır. Yaş ilerledikçe myokard kitlesi artar ve bu yüzden QRS süresi uzar. Ortalama kalp vektörü ise bu yüzden sola kayar.

T dalgası ventriküllerin depolarizasyonunun sona ermesi ile gelişen elektriksel potansiyeller tarafından oluşturulmaktadır. Bu yüzden T dalgası bir repolarizasyon dalgasıdır. Normalde T dalgasının inen kolu çıkan koluna göre daha dik olup asimetriktir. T dalgası iki haftadan büyük tüm çocuklarda DI, DII ve V6 derivasyonlarında pozitif refleksiyondadır (141, 142).

U dalgası ventriküler Purkinje hücrelerinin repolarizasyonunu gösterdiği düşünülmektedir ve EKG'de bazı derivasyonlarda görülebilir. Normal U dalgası T dalgasının $\frac{1}{4}$ 'ünden daha az bir genlik göstermektedir. Farklı varyasyonları mevcut olsa da T dalgasının genliğinin yarısından fazla olmamalıdır. V2-4 arasındaki

derivasyonlar U dalgasının en yüksek genliklerde görüldüğü derivasyonlardır. U dalgasının çıkan kolunun inen koluna göre daha dik olması onu T dalgasından ayırır (143).

1.10.2.1. PQ veya PR İntervali

P dalgasının başlangıcından QRS kompleksinin başlangıcına kadar geçen süre PQ/PR aralığı olarak isimlendirilir. Normalde yaş ilerledikçe kalp hızı azalır ve PQ aralığı artar. Bu aralık Q dalgasının yokluğundan dolayı genel olarak PR aralığı olarak ifade edilir (144). PR aralığı, P dalgasının başlangıcından QRS kompleksinin başlangıcına kadar olan mesafedeki küçük kare sayısı çarpı 0,04 formülü ile hesaplanır.

1.10.2.2. PR Segmenti

PR segmenti P dalgası bitiminden QRS kompleksinin başlangıcına kadar olan segmente denir. PR segmenti izoelektrik hattın tespiti açısından değerlidir. PR segmenti, taşikardi durumunda normalde izoelektrik hattın belirlendiği T-P dalgaları arası iki dalgaının birbirlerine yaklaşması sonucu seçilemeyeceği için izoelektrik hattın tespitinde kullanılmaktadır (144).

1.10.2.3. QT Mesafesi

Q dalgasının başlangıcından T dalgası sonuna kadar olan mesafeye denir. Q dalgasının başlangıcından T dalgası sonuna kadar olan küçük kare sayısı çarpı 0,04 formülü ile hesaplanır. Ventrikül kasının elektriksel depolarizasyon ve repolarizasyon süresinin toplamını gösterir. QT mesafesi kalp hızından etkilenmektedir. Bu nedenle kalp hızına göre düzeltilmiş QT hesaplanır. Bu amaçla değişik formüller kullanılmakla beraber hala en yaygın kullanılan formül Bazett formülüdür (144).

$$QT_c = \frac{QT \text{ süresi (ölçülen)}(sn)}{\sqrt{RR \text{ süresi (sn)}}}$$

Bazett formülüne göre QT_c, çocuklarda 0,44 saniyenin üzerine geçmemelidir. Hayatın ilk altı ayında bu süre 0,49 saniyeye kadar normal kabul edilir. QT intervali en iyi DII derivasyonunda ölçülebilir.

Uzun QT nedenleri:

- Hipokalsemi
- Diffüz miyokardiyal hastalık (hipertrofik ve dilate kardiyomiyopati)
- Uzun QT sendromları (Lange-Nielsen Sendromu, Romano-Ward sendromu)
- Kafa travması
- Ciddi malnutrisyon
- Antiaritmik ajanlar (özellikle sınıf IA, IC ve III)
- Antipsikotik fenotiazinler (örneğin tioridazin, klorpromazin), trisiklik antidepresanlar (örneğin imipramin, amitriptilin)
- Antibiyotikler (örneğin ampisilin, eritromisin, trimetoprim sulfametaksazol, amantadin)
- Antihistaminikler (örneğin terfenadin)

Kısa QT intervali ise dijital etkisinin veya hiperkalseminin göstergesidir (141, 142).

1.10.2.4 QT ve QTc Dispersiyonu

QT dispersiyonu (QTd), standart 12 derivasyonlu EKG'deki en uzun QT mesafesi ile en kısa QT mesafesi arasındaki farktır. Düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTcd) ise 12 derivasyonlu EKG'deki en uzun ve en kısa QTc mesafeleri arasındaki farka denir (145). QT dispersiyonu miyokardın repolarizasyonunda bölgesel heterojenitesini gösterir. Bölgesel ileti yavaşlaması veya ileti yolu değişikliği sonucu aksiyon potansiyel süresindeki gecikme buna neden olmaktadır (145). QT dispersiyonu artmasının, reentry mekanizması yolu ile ciddi ventriküler aritmilere ve ani kalp ölümlerine neden olduğu gösterilmiştir (146).

Ventriküler repolarizasyonun dispersiyonu olarak da tanımlandırılan QTd, uyarılabilirliğin homojen olmayan geri kazanımını veya ventriküler repolarizasyonun heterojenliğinin göstergesidir. Deneysel olarak, ventriküler repolarizasyon dispersiyonunun artması, ventriküler aritmilere yüksek ilişkili bulunmuş ve bu nedenle, önemli bir aritmogenik gösterge olarak kabul edilmiştir. Genellikle bir kalpten elde edilen çeşitli repolarizasyon ölçümlerinin farkı veya aralığı olarak ifade edilir. Bu aralığı tanımlayan ventriküler repolarizasyon süresinin uç noktaları, sol ve sağ ventrikül arasında ve ayrıca miyokardın transmural eksenini boyunca da bulunabilir. Bu

oldukça basit elektrofizyolojik ölçümün değeri, bir dizi çalışmada ventriküler reentri aritmilerinin kolaylaştırılması ile ilişkilendirilerek gösterilmiştir. Bu önemli deneysel bulgular, repolarizasyon dispersiyonunu önemli bir aritmojenik substrat olarak ortaya koymuştur ve daha sonra miyokardın transmural eksenini boyunca repolarizasyon dispersiyonunun spesifik olarak aritmilerin oluşumunda anahtar bir rol oynadığı gösterilmiştir (147).

QT dispersiyonunun normal kişilerde rapor edilmiş değerleri 10-71 msn gibi geniş bir aralıkta değişir. Çocuklarda ortalama 33 msn, medyan 37 msn bulunmuştur. Çalışmalarda, ventrikül recovery zamanını kalp hızı, ritmiklik ve uyarı bölgesinin etkilemesine rağmen, QT dispersiyonunu etkilemediği için düzeltilmiş QT dispersiyonu yerine QT dispersiyonunun kullanılması önerilmektedir (148,149).

1.10.2.5. Tp-e ve Tp-e/QT oranı

Tp-e intervali T dalgasının maksimum amplitüde ulaştığı nokta ile bitimi arasındaki süreye denir ve ventriküler transmural repolarizasyon dispersiyonunun bir göstergesi olarak kabul edilir. Ventrikül repolarizasyonunu gösterir ve Tp-e uzunluğu aritmiler için bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Tp-e intervali T dalgasının maksimum amplitüde ulaştığı nokta arasındaki küçük kare sayısı çarpı 0,04 formülü ile hesaplanır. V6 en iyi yansıtan derivasyondur (150). Ventriküler miyokardiyumda üç farklı hücre tipi vardır. Bunlar endokardiyal, epikardiyal ve mid-miyokardiyal M hücreleridir. Bu hücrelerin elektrofizyolojik özellikleri birbirinden farklıdır. Miyokardiyumun tam ortasında olan, subendokardiyum ve subepikardiyuma kadar uzanan M hücrelerinin aksiyon potansiyel süresi daha uzundur. M hücrelerinin repolarizasyonu süresi EKG'deki T dalga oluşumuna belirgin şekilde etkiler (151). Normal bir kasılmada ilk olarak epikardiyumun repolarizasyonu biter. T dalgasının çıkan kolu ve peak noktası, epikardiyal hücrelerin repolarizasyonu sonucu oluşur. T dalgası peak yapması epikardiyumun tamamen repolarize olması demektir. M hücrelerinin repolarizasyonunun sonu ise T dalgasının sonudur. T dalgasının son bulması tüm ventrikül repolarize olduğunu gösterir. T dalgasının peak noktası ve T dalgası sonu arasındaki aralık repolarizasyonun transmural dispersiyonunun ölçümüdür (151,152). Tp-e intervali aritmilerde önemli bir tarama yöntemidir. Tpe/QT oranı, toplam repolarizasyon süresine göre repolarizasyon dispersiyonunun bir tahminini sağladığı

için ventriküler repolarizasyonun ve aritmojenезin daha hassas bir indeksi olduğu gösterilmiştir. Tpe aralığı ile karşılaştırıldığında, kalp hızındaki dinamik değişikliklere rağmen Tpe/QT oranının sabit kaldığı bulunmuş, bu iki yeni indeksin, konjenital ve edinse kanaloopatilerin yanı sıra kısa, aritmojenез ve ani kardiyak ölümün yeni belirteçleri olduğu gösterilmiştir. Tp-e ve Tp-e/QT oranının normal değerleri ile ilgili toplum bazlı yeterli çalışma olmamakla birlikte 60 sağlıklı birey üzerinde yapılan bir çalışmada Tp-e intervali 40-110 msn (ort. 76.1 ± 1.7 msn), Tp-e/QT oranı 0.15-0.25 (ort. 0.21 ± 0.003) msn olarak ölçülmüştür (153).

1.11. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi ultrasonik ses dalgalarıyla kalbin anatomik ve mekanik işlevleri hakkında bilgi edinmemizi sağlayan invaziv olmayan bir teşhis ve araştırma aracıdır. İlk olarak 1950'lerde kullanılmış olmasına rağmen hemodinamik olarak instabil olan hastaların değerlendirilmesinde kullanılması 1980'lerin sonlarında olmuştur (154).

1.11.1 Ekokardiografinin Fiziği

Ultrason, frekansı saniyede 20.000' in üzerinde olan seslerden oluşmaktadır. Ultrasonik ses dalgaları, vücut dokularında belirli yönlerde ortalama olarak saniyede 5140 metre hız ile yol alır. Bu ilerleme esnasında rastladıkları dokuların tiplerine göre yansıma ve kırılmaya uğrarlar. Yansıyan bu ses dalgaları özel alıcılarla (piezoelektrik transducer) alınıp elektriksel işaretlere dönüştürülür. Bu işaretler resme dönüştürülerek, ekrana yansıtılır kalbin yapısı ve çalışma durumu hakkında bilgiler elde edilir (155). Elde edilen EKO dalgaları ekranda ya çizgiler halinde (A mode) ya da ışıklı noktalar halinde (B mode) iletilir. Eğer noktalar halinde elde edilen EKO hareketli bir şekilde yansıtılırsa buna M-mode (Motion) denilir (156).

1.11.2. Eko Teknikleri

Klinik olarak sık kullanılan üç eko yöntemi vardır.

1-İki boyutlu (2-D) veya 'kesitsel görüntü'

2-Hareket veya M-mod

3-Doppler- süregen dalga ve aralıklı dalga

1-2D eko: Aynı anda kardiyak boşlukların, kapakların ve kan damarlarının görüntüsü elde edilebilir. Transdüser tarafından belli bir açıda üretilen ses dalgası elektronik olarak döndürülür. Ultrason yaklaşık 90 derecelik yayın üzerinde saniyede en az 20-30 kere (bazı yeni sistemlerde 120 kereye kadar) tarayıcı çizgiler boyunca iletilir. Bu yansıyan ultrason sinyalleri ekranda hareket eden bir görüntü oluşturmak üzere birleştirilir (156,158).

2-M-mod eko: Hareket eden yapıların kayıtlarında daha yüksek duyarlılıkla (2-D ekodan daha fazla) iletilen ve geri alınan ultrason sinyallerinin tek bir çizgi üzerinde gelecek şekilde bir araya getirilmesiyle oluşmaktadır. Yansımanın derinliği ve genliğinin zamana göre bir grafik haline getirilmesi ile oluşturulmaktadır. Hareketteki değişiklikler izlenebilir. Ultrason sinyali incelenmek istenen yere dik hale gelecek şekilde ayarlanır. Kalp boşluklarının ölçütleri ve kalınlığının hesaplanması bilgisayar yazılımı kullanılarak ekran üzerinden manuel olarak elde edilir (156-159).

3-Doppler eko: Eritrositlerin hareketiyle oluşan ultrasonun yansıması ile elde edilen görüntüdür. Yansıyan ultrasonun iletilen ultrasona göre frekansında farklılık vardır. Bunu kan akımının hızı ve yönü belirler. Bu bize kalp ve kan damarları ile ilgili hemodinami açısından bilgi verir. Kapak darlığı, darlıklarının şiddeti ve kapakta kaçak tespitini sağlar. Ayrıca ventriküler septal defekt ve atrial septal defekt gibi kalp içi şantların tespitini sağlar.

a-Süregen dalga Doppler'i: Transdüserden ses dalgaları sürekli bir şekilde gönderilir ve geri alınır. Kan akımının yönü ve hızı değerlendirilir. En yüksek kan akım hızı tespit edilebilir. En büyük avantajı görüntü kaymasının olmamasıdır. Bu yöntem ile çok yüksek hızlar ölçülebilmektedir.

b-Aralıklı dalga Doppler'i: Bu teknikte ses dalgası transdüser ile gönderildikten sonra, yeni bir ses dalgası göndermek için yansıyan ses dalgasının kendisine geri dönmesini bekler. Çünkü ses dalgasını gönderen ve yansıyan ses dalgasını kayıt altına alan kristaller aynı kristallerdir. Gerçek zamanlı görüntü ve Doppler dalga formunun gerçekleşmesi için transdüsera dönen ses dalgaları işlenir (156).

Ekokardiyografi, kalbin mekaniklerin incelenmesinde doğal dinamiklere sahip olması sebebiyle, en uygun yöntemdir. Bunu yüksek doğruluk oranlarıyla başarabilmektedir. Bu sebeple uzun süredir, kalbi dinamik olarak görüntülememizi

sağlayan tek yöntem olma özelliğine sahiptir. Araştırmacılar ve ultrasonik görüntüleme ekipmanları, kardiyak mekanikleri daha kompleks analiz edebilen otomatik teknikler üzerinde hala çalışmalarını sürdürmektedir.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Kasım 2020 ve Nisan 2020 tarihleri arasında Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran seçili hastalar alınmıştır. Hasta grubu olarak Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Polikliniği'nde takipli ek kronik hastalığı (hipertansiyon, diabetes mellitus, konjenital veya edinsel kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı vb.) olmayan çölyak hastaları, kontrol grubu olarak da çölyak hastalığı ve ek kronik hastalığı olmayan Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'ne masum üfürüm veya spor raporu için başvuran yapılan fizik muayene ve tetkiklerinde kardiyak patoloji saptanmayan hastalar dahil edilmiştir.

Hastaların demografik verileri hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden elde edilmiştir. Çalışmada hastaların fizik muayeneleri ve antropometrik ölçümleri yapılarak, rutin kan tetkikleri (tam kan sayımı, ALT, AST, Ca, K, Mg, albumin, Fe, ferritin, B12, D vitamini, total kolesterol, LDL, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserit (TG), ESH, CRP, troponin, DTGA, total IgA), sistolik ve diyastolik kan basıncı, tanı süresi, diyet uyumları, patoloji skorları, EKG ve EKO bulguları prospektif olarak standardize edilmiş bir form ile kayıt altına alınmıştır. Aileler çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve her birinden çalışma için yazılı onam alınmıştır.

Elektrokardiyografi değerlendirilmesi aynı hekim tarafından yapıldı. Tüm hastalar en az 10 dakika dinlendirildikten sonra, Çocuk Kardiyoloji Polikliniği EKG laboratuvarında (Schiller Cardiovit At-102 plus cihazı), 25 mm/sn hız ve 10 mm/mV genlikte 12 derivasyonlu EKG kayıtları alınmıştır. Standart 12 derivasyonlu EKG bir büyüteç yardımıyla incelendi. Her bir hastanın ortalama kalp hızı belirlendi. Ayrıca P dalgası, PR intervali, PR Dispersiyonu, QT, QTd, QTc, QTcd, Tp-e, Tp-e/QTc, hesaplamaları (EKG bölümünde anlatıldığı gibi) manuel olarak yapıldı. Ekokardiyografi incelemeleri hastanemizde bulunan ekokardiyografi cihazı ile (GE Vivid S5 ®) yapıldı. Çalışmaya alınan tüm olgulara ekokardiyografik değerlendirme, tecrübeli çocuk kardiyoloji hekimleri tarafından yapıldı. Tüm olgularda parasternal bakış penceresinden M mode ekokardiyografi kullanılarak diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı (IVSd), diyastol sonu sol ventrikül çapı (LVIDd), diyastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWd), sistol sonu interventriküler septum kalınlığı (IVSs), sistol sonu sol ventrikül çapı (LVIDs) ölçümleri yapıldı ve

endsistolik volüm (ESV), enddiyastolik volüm (EDV), stroke volüm (SV), ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FS) hesaplandı.

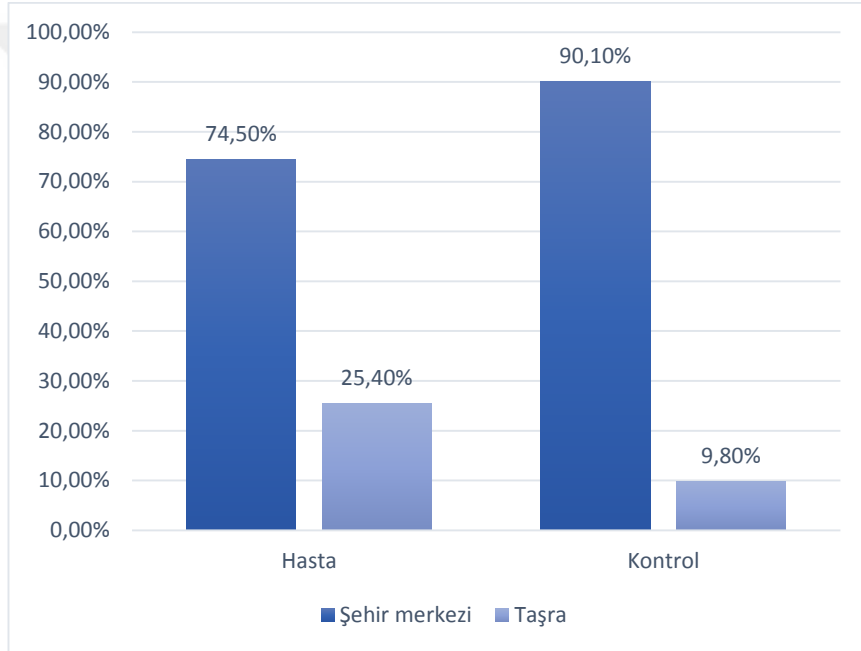
2.1. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 22.0 paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerden parametrik olanlar ortalama $\pm$ Standart sapma (SS), parametrik olmayan veriler ise ortanca (minimum-maximum) şeklinde gösterildi. İkili gruplarda kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Ki-kare testi, normal dağılım gösteren ölçümler için bağımsız gruplarda Student-t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerde Mann Whitney-U testi yapıldı. Çoklu grupların değerlendirilmesinde tek yönlü anova testi, post-hoc test olarak da Tukey testi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya 55 çölyak tanılı hasta ve 52 kontrol grubu olmak üzere toplam 107 olgu dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda 55 hastanın 37'si kız (%67,2), 18'si erkek (%32,7) hastadan oluşmaktaydı. Kontrol grubunda 52 hastanın 37'si (%71,1) erkek, 15'i kız (%28,8) olgudan oluşmaktaydı.

İkamet ettiği yere göre yapılan değerlendirmede hastaların büyük çoğunluğunun şehir merkezinde yaşadığı saptandı. Hasta ve kontrol grubunun yerleşim yeri dağılımı Şekil 5'te verilmiştir.



Şekil 4. Hasta ve kontrol grubunun yerleşim yeri dağılımı

Hasta grubunda kalp hızı ve diyastolik kan basıncı ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Diğer değerler arasında istatistiksel fark görülmedi. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri Tablo 12'de verilmiştir.

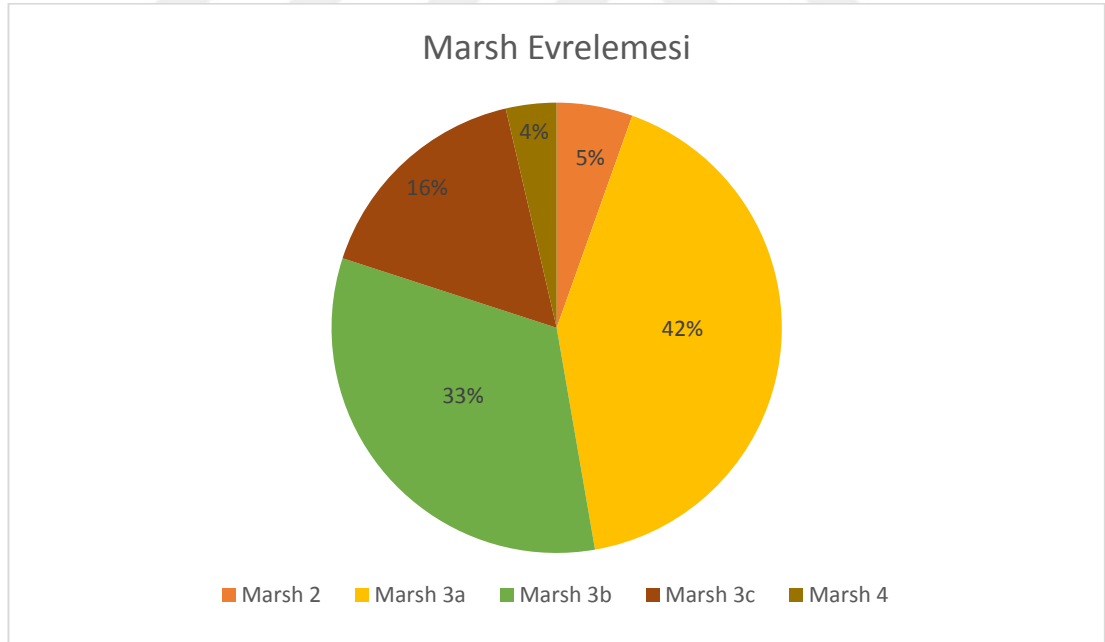
Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta	Kontrol	p
Yaş (yıl)**	15 (2-17)	11(2-18)	>0,05
Ağırlık (kg)*	35,7±13,1	39,5±14,8	>0,05
Boy (cm)*	141,8±21,0	143,5±20,2	>0,05
Kalp hızı (atım/dk)*	97,6±20,7	90,4±16,0	<0,05
Sistolik kan basıncı (mmHg)*	110,2±10,1	110,9±11,7	>0,05
Diastolik kan basıncı (mmHg)**	65 (45-90)	58 (50-86)	<0,05

*Ortalama ± standart deviasyonla birlikte verilmiştir.

**Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Hasta grubunun tanı süresi ortalama $3,7\pm2,9$ yıl idi. Hastaların tamamı endoskopi sonrası yapılan patolojik inceleme ile tanı almıştır. Hastalara yapılan endoskopi sonucu alınan ince barsak biyopsilerinin patoloji sonuçları Marsh sınıflandırmasına göre rapor edilmiştir. Hastaların 3'ü (%5,4) Marsh 2, 23'ü (%41,8) Marsh 3a, 18'i (%32) Marsh 3b, 9'u (% 16,3) Marsh 3c, 2'si (%3,6) Marsh 4 ile uyumlu idi. Hastaların Marsh evrelemesine göre dağılımı Şekil 6'da verilmiştir.



Şekil 5. Hasta grubunun Marsh evrelemesine göre dağılımı

Bakılan troponin değerleri hastaların tamamında normal olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubunda bakılan Ca, potasyum (K), Mg, hemoglobin (Hgb), hemotokrit (Hct), ortalama eritrosit hacmi (Mcv), albümin, Fe, ferritin, Total kolesterol, LDL, HDL, TG, ESH ve CRP değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmedi. B12 vitamini hasta grubunda daha yüksek, D vitamini ise daha düşük bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (**<0,05**). Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verileri Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verileri

	Hasta	Kontrol	p
Ca (mg/dl)*	10,0±0,5	9,8±0,4	>0,05
K (meq/L)*	4,4±0,3	4,3±0,3	>0,05
Mg (mg/dl)*	2,0±0,2	2,1±0,2	>0,05
Hgb (g/dl)*	13,4±1,2	13,4±1,3	>0,05
Hct (%)*	40,6±3,3	40,6±3,5	>0,05
MCV (fl)*	83,0±4,5	82,4±5,4	>0,05
Albümin (g/dl)*	4,7±0,2	4,7±0,2	>0,05
Fe (ug/dl)*	78,5±45,9	68±30,8	>0,05
Ferritin (ng/ml)*	17,1±14,1	36,9±79,2	>0,05
B12 (pg/ml)**	370 (156-975)	275 (139-581)	<0,05
D vitamini (µg/L)*	15,2±8,0	19,3±8,0	<0,05
Total kolesterol (mg/dl)*	144,8±32,5	150,5±20,2	>0,05
LDL (mg/dl)*	82,14±35,2	99,7±93,8	>0,05
HDL (mg/dl)*	52,0±12,2	52,7±13,0	>0,05
Trigliserit (mg/dl)**	72 (27-188)	80 (29-265)	>0,05
ESH (mm/h)**	7 (2-24)	7 (3-33)	>0,05
CRP (mg/L)**	3,3 (3,3-16)	3,3 (3,3-35,9)	>0,05

*Ortalama ± standart deviasyonla birlikte verilmiştir.

**Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Hasta ve kontrol grubunun EKG parametreleri karşılaştırıldı (Tablo 14). PR aralığı hasta grubunda daha kısa, PRd, QTd, QTcd ve P aks hasta grubunda daha yüksek bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (**p<0,05**).

Tablo 14. Hasta ve kontrol grubunun elektrokardiyografi verileri

	Hasta	Kontrol	p
PR (sn)**	0,12(0,06-0,16)	0,12(0,1-0,16)	<0,05
PR Dispersiyon (sn)**	0,02(0,01-0,1)	0,01(0-0,04)	<0,05
QT (sn)**	0,32(0,03-0,4)	0,32(0,26-0,37)	>0,05
QTd (sn)**	0,04(0,01-0,12)	0,02(0-0,06)	<0,05
QTc (sn)*	0,39±0,38	0,38±0,01	>0,05
QTc Dispersiyon (sn)**	0,05(0,01-0,21)	0,03(0,002-0,061)	<0,05
Tpe (sn)**	0,07(0,04-0,12)	0,07(0,03-0,09)	>0,05
Tpe/QTc*	0,17±0,04	0,17±0,03	>0,05
Paks (derece)*	53,9±19,7	42,7±21,5	<0,05
Taks (derece)*	41,3±24,2	34,1±19,0	>0,05
QRSaks (derece)**	62,2(-63,4-(+135))	59(-20-(+105))	>0,05
QRATaçısı (derece)*	17,6±31,4	25,0±28,4	>0,05
QRS süresi (sn)**	0,08(0,04-0,1)	0,07(0,04-0,11)	>0,05

*Ortalama ± standart deviasyonla birlikte verilmiştir.

**Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Hasta ve kontrol grubunda EKO bulguları değerlendirildi. Kontrol grubunun tamamında normal ekokardiyografi bulguları saptandı. Çölyak hastalarında ise 48 (%87,2) hastada ekokardiyografi bulguları normal, 1 (%1,8) hastada mitral yetmezlik, 1 (%1,8) hastada triküspit yetmezliği, 1 (%1,8) hastada ince patent ductus arteriozus ve 4 (%7,2) hastada mitral valve prolapsusu tespit edildi. Hastaların hiçbirinde fonksiyon bozukluğu veya kardiyomiyopati düşündürecek bulguya rastlanmadı.

Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografi verileri karşılaştırıldığında IVSd, LVPWd, IVSs, EF, FS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. LVIDd, LVIDs ESV, EDV ve SV hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandılar (**p<0,05**).

Tablo 15. Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografi verileri

	Hasta	Kontrol	p
IVSd (mm)*	7,12±1,8	7,31±1,7	>0,05
LVIDd (mm)*	36,7±5,9	39,2±4,9	<0,05
LVPWd (mm)**	6,64(3,07-13,6)	7,0(3,5-16,7)	>0,05
IVSs (mm)*	10,5±2,0	10,5±2,0	>0,05
LVIDs (mm)*	22,2±3,4	23,7±3,8	<0,05
ESV (ml)*	17,3±6,4	20,6±8,5	<0,05
EDV (ml)*	60,0±18,4	68,5±20,5	<0,05
SV (ml)*	42,6±13,4	47,9±14,1	<0,05
EF (%)*	71,0±5,1	70,25±6,6	>0,05
FS (%)**	39(32-49)	38(31-60)	>0,05

*Ortalama ± standart deviasyonla birlikte verilmiştir.

**Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Çalışmamızda hasta grubunun glutensiz diyetle uyumu sorgulandı. Hastaların %89'u (n=49) diyetle uyduğunu bildirirken, %11'i (n=6) diyetle uymadığını bildirdi. Tedaviye uyumlu ve uyumsuz hastaların demografik özellikleri Tablo 3'te verilmiştir. Uyumlu ve uyumsuz hastalar karşılaştırıldığında yaş, ağırlık, boy, kalp hızı, sistolik kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Diyastolik kan basıncı uyumlu hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Tablo 16. Tedaviye uyumu olan ve olmayan hastaların demografik özellikleri

	Uyumlu	Uyumsuz	p
Yaş (yıl)	12(2-17)	14(5-16)	>0,05
Ağırlık (kg)	36(12-67)	40(16-45)	>0,05
Boy (cm)	144(89-170)	138(105-161)	>0,05
Kalp hızı (atım/dk)	100(46-152)	108(80-120)	>0,05
Sistolik kan basıncı (mmHg)	110(89-125)	120(95-125)	>0,05
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	74(45-90)	80(75-87)	<0,05

Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Uyumlu ve uyumsuz hastaların laboratuvar değerleri karşılaştırıldı (Tablo 17). LDL uyumsuz hastalarda daha yüksek görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Diğer laboratuvar verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 17. Tedaviye uyumu olan ve olmayan hastaların laboratuvar verileri

	Uyumlu	Uyumsuz	p
Ca (mg/dl)	9,9(8,6-11,6)	9,95(9,4-10,7)	>0,05
K (meq/L)	4,5(3,9-5,2)	4,5(3,8-4,9)	>0,05
Mg (mg/dl)	2(1,7-2,8)	2(1,8-2,5)	>0,05
Hgb (g/dl)	13,4(10,7-17)	13,2(11,5-15,2)	>0,05
Hct (%)	40,5(33,6-49,6)	39,3(36,2-47,9)	>0,05
MCV (fl)	83,2(72,7-93)	83,9(78,3-88,1)	>0,05
Albümin (g/dl)	4,7(4,2-5,4)	4,7(4,5-4,9)	>0,05
Fe (ug/dl)	80(7-254)	68(13-111)	>0,05
Ferritin (ng/ml)	14,6(2,1-83,4)	13,5(3,2-23,3)	>0,05
B12 (pg/ml)	370(156-915)	247(202-975)	>0,05
D vitamini (µg/L)	13,9(4,9-38,4)	12,7(8,1-33,7)	>0,05
Total kolesterol (mg/dl)	139(85-220)	152(107-290)	>0,05
LDL (mg/dl)	75,8(16-168,4)	91,6(64-261)	<0,05
HDL (mg/dl)	52,1(10,2-87,4)	38,9(34,3-63,5)	>0,05
Trigliserit (mg/dl)	70(27-188)	57(45-100)	>0,05
ESH (mm/h)	7(2-24)	14(5-19)	>0,05
CRP (mg/L)	3(3-16)	3(3-3)	>0,05

Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Tedaviye uyumlu ve uyumsuz hastaların EKG verileri karşılaştırıldı (Tablo 18). Paks uyumlu hastalarda daha düşük saptandı ve bu istatistiksel olarak anlalı bulundu ($p<0,05$). Diğer EKG verilerinde uyumlu ve uyumsuz hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 18. Tedaviye uyumu olan ve olmayan hastaların elektrokardiyografi verileri

	Uyumlu	Uyumsuz	p
PR (sn)	0,1(0,06-0,16)	0,12(0,08-0,12)	>0,05
PR Dispersiyon (sn)	0,02(0,01-0,06)	0,04(0,02-0,04)	>0,05
QT (sn)	0,32(0,24-0,4)	0,34(0,03-0,36)	>0,05
QTd (sn)	0,04(0,01-0,12)	0,04(0,04-0,06)	>0,05
QTc (sn)	0,39(0,31-0,47)	0,43(0,32-0,47)	>0,05
QTc Dispersiyon (sn)	0,05(0,01-0,21)	0,05(0,02-0,07)	>0,05
Tpe (sn)	0,06(0,04-0,12)	0,06(0,06-0,08)	>0,05
Tpe/QTc	0,15(0,09-0,27)	0,18(0,12-0,25)	>0,05
Paks (derece)	45(5,7-116,5)	63,4(63,4-71,9)	<0,05
Taks (derece)	40,2(9,4-161,5)	53,1(18,4-69,4)	>0,05
QRSaks (derece)	61,3(-63,4-(+135))	67,6(8,5-80,5)	>0,05
QRATaçısı (derece)	45(-45-70,5)	14,3(-44-53,9)	>0,05
QRS süresi (sn)	0,08(0,04-0,1)	0,08(0,04-0,08)	>0,05

Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Tedaviye uyumlu ve uyumsuz hastaların ekokardiyografi verileri karşılaştırıldı (Tablo 19). Veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Tablo 19. Tedaviye uyumu olan ve olmayan hastaların ekokardiyografik verileri

	Uyumlu	Uyumsuz	p
IVSd (mm)	6,82(3,94-13,87)	6,13(4,3-8,6)	>0,05
LVIDd (mm)	37,2(11,6-48,6)	36,2(30,2-37,8)	>0,05
LVPWd (mm)	6,6(3,07-13,6)	6,1(3,9-9,2)	>0,05
IVSs (mm)	10,5(7-15,2)	11,1(7,6-13,2)	>0,05
LVIDs (mm)	22,3(13,3-30,2)	22,3(17-23,5)	>0,05
ESV (ml)	17(5-36)	17(8-19)	>0,05
EDV (ml)	59(30-111)	55(36-61)	>0,05
SV (ml)	42(24-81)	37(27-45)	>0,05
EF (%)	70(60-82)	71(65-76)	>0,05
FS (%)	38(31-49)	41(35-43)	>0,05

Ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

4. TARTIŞMA

Çölyak hastalığı, otoimmün ve ailesel özellikli bir hastalık olup genetik olarak yatkın bireylerde buğday, arpa, çavdar gibi tahıl ürünlerinde bulunan glütene karşı duyarlılık sonucu gelişir. Bağırsak mukozasında inflamatuvar değişikliklere neden olur (1). Çocukluk çağında en sık görülen malabsorbsiyonun nedeni olup glütensiz diyetle klinik düzelme gösterir (2).

Çölyak hastalığında kardiyovasküler komplikasyonlar morbidite ve mortalitenin nedenlerinden biri olarak bilinmektedir. Çalışmalar, ÇH'li bireylerde kardiyomiyopati, miyokardit, aritmiler ve erken ateroskleroz gibi belirli kardiyovasküler hastalıkların, hastalığı olmayan bireylere göre daha yaygın görüldüğünü ortaya çıkarmıştır (9,10).

Bununla birlikte bu çalışmalar ÇH'de görülen subklinik kardiyovasküler sistem tutulumunun miyokardit ve dilate kardiyomyopatiden daha sık olduğunu ortaya koymuştur (11, 12).

Son yıllarda, ÇH ve kardiyak fonksiyon bozukluğu arasında önemli ilişkiler bulunmuştur. İtalya'da yapılan bir çalışmada kalp nakli için bekleyen 642 hastanın %1,9'unun EMA antikorlarının pozitif olduğu bulunmuştur (720 sağlıklı kontrolde gözlenen %0.35) ve görece risk 5.3'tür (160). Çölyak hastalığı ile bildirilen çeşitli kardiyovasküler hastalıklar arasında, dilate kardiyomyopati ve ÇH en çok çalışılan grup olmuştur. Çölyak hastalığı prevelansının dilate kardiyomyopati hastalarında %5,7 olduğu tahmin edilmiştir ve genel popülasyondaki prevalanstan daha yüksek bulunmuştur (161). Son zamanlarda, büyük bir İsveç popülasyonuna dayalı kohort çalışmasında ÇH ve dilate kardiyomyopati arasında pozitif ilişki bulunmuştur (162). Çölyak hastalığında kardiyovasküler tutulum birçok mekanizma ile açıklanır. Gelişen kronik malabsorbsiyon kardiyomiyopatiye yol açar. Folik asit ve B12 vitamininin malabsorbsiyonu nedeniyle artan plazma homosistein seviyeleri kardiyomiyositlerin yapısal ve fonksiyonel anormalliklerine yol açarak kardiyomiyopatiye neden olur (163). Ayrıca gelişen barsak geçirgenlik anormallikleri antijenlerin ve enfeksiyöz ajanların barsaktan emiliminin artmasına ve immün mekanizmaların aktivasyonuna neden olarak sonunda miyokard hasarına yol açar (164). Villöz atrofi sonucu gelişen ve miyokardial metabolizmada rol oynayan tiamin, riboflavin, magnezyum (Mg),

kalsiyum, selenyum ve karnitin eksiklikleri de kardiyomyopatinin diğer nedenlerindendir (165).

Bu çalışmalar ışığında herhangi bir işlev bozukluğunun kanıtı aramak için ÇH'li çocuklarda kardiyak işlevi değerlendirdik. Ayrıca diyetle uyumun bu parametreler üzerindeki etkisini de inceledik. Tedaviye uyumsuz hastalarda B12 düzeylerini tedaviye uyum gösteren hastalara göre daha düşük (sırasıyla, 247 (202-975), 370 (156-915)) saptamamıza rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. İstatistiksel fark saptamamamız vaka sayımızın azlığından kaynaklanabilir. Yine hasta grupta ekokardiyografik olarak sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında azalma veya kardiyomyopati bulgusuna rastlamadık. Ancak hasta grupta EDV ve SV'yi düşük saptamamız subklinik bir fonksiyon yetersizliği bulgusu olabileceğini düşündürmektedir. Yine hasta grupta saptadığımız kapak patolojileri çölyak hastalığı ile ilişkili olabilir.

Saylan ve ark. (166) tarafından yapılan çalışmada 75 çölyak hastası (26 diyetle uyumsuz ve 49 diyetle uyumlu hasta) ve 30 kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Vücut ağırlığı ve boy hasta grupta daha düşük bulunurken diyetle uyumlu ve uyumsuz hastalarda fark görülmemiş, kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncında gruplar arasında fark bulunmamıştır. Fathy ve ark. (167) tarafından 20 Suudi çölyak hastası ve 20 sağlıklı çocuk arasında bir çalışma yapılmıştır. Çalışmadaki çölyak hastalarının 13'ü yakın zamanda tanı alan, 7'si ise glütensiz diyetle uymayan ve çalışma sırasında hala semptomatik hastalardan oluşmaktadır. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında her iki grup arasında ağırlık, boy, kalp hızı ve kan basıncı açısından fark görülmemiştir. Deveci ve ark. (168) 81 çölyak hastası ile 51 sağlıklı çocuğu karşılaştırmışlardır. Hasta grubunda serum DTGA sonucuna göre iki gruba ayrılmıştır. Hem hasta ve kontrol grupları arasında hem de DTGA negatif olan ve pozitif olan gruplar arasında ağırlık, boy, kalp hızı ve kan basıncı açısından fark görülmemiştir. Polat ve ark. (169) 45 çölyak hastası ve 30 kontrol grubu üzerinde çalışmışlardır. Hasta grubu EMA titresine göre EMA pozitif olanlar (20) ve EMA negatif olanlar (25) olarak iki gruba ayrılmış, gruplar arasında ağırlık, boy, kalp hızı açısından fark görülmediğini bildirmişlerdir. Assa ve ark. (170) tarafından İsrail'de yapılan bir kohortta 1970-1998 arasında doğan ve askerlik hizmeti için başvuran 17 yaşındaki yaklaşık 2 milyon çocuk zorunlu sağlık kontrolünde taranmış ve 10,566 (%0,53) ÇH vakası tespit edilmiştir.

Çölyak hastalığı olan kişilerde ortalama diyastolik kan basıncı ve vücut kitle indeksi daha düşük bulunmuş olup kalp hızı çölyak hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bizim yaptığımız çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında ağırlık, boy, sistolik kan basıncı arasında fark bulunmazken, kalp hızı Assa ve ark. (170) yaptığı çalışmaya benzer bir şekilde daha yüksek bulunmuştur. Assa ve ark.'dan (170) farklı olarak diyastolik kan basıncı ise hem hasta grupta kontrol grubuna göre hem de uyumsuz grupta uyumlu gruba göre daha yüksek bulunmuş olup bu durum kendi içinde tutarlı bulunmuştur.

Çölyak hastalığı multisitemik bir hastalıktır ve farklı klinik formlar içerir. Çocuklarda emilim bozukluğundan kaynaklanan ishal, anemi ve büyüme geriliği ile, demir, folik asit ve vitamin B12 eksikliğine neden olarak ekstraintestinal bulgularada neden olur. Etiyolojisi bilinmeyen anemi varlığında çölyak hastalığından şüphelenilmelidir. Bu nedenle, bu vakalarda DTGA ve EMA antikorların bakılması endikedir ve pozitifse, endoskopi ve bağırsak biyopsisi yapılması önerilir (171). Saylan ve ark. (166) tarafından yapılan çalışmada EMA (+) 26 hasta ve EMA (-) 49 hasta karşılaştırıldığında Mcv EMA (+) hastalarda daha düşük RDW ise daha yüksek bulunmuştur. Hgb, Mcv, MCHC ve ferritin arasında fark görülmemiş. Karadaş ve ark. (172)'nın çalışmasında 26 diyetle uyumlu hasta ve 26 uyumsuz hasta karşılaştırılmış Hgb uyumsuz grupta daha düşük bulunmuş, Bolia ve ark. (173) tarafından glütensiz diyet yapan ve yapmayan 40'ar hasta karşılaştırılmış, Hgb uyumsuz hastalarda daha düşük bulunmuştur. Albümin, K, Mg, P arasında fark bulunmamıştır. Fathy ve ark. (167)'ın yaptığı çalışmada hasta ve kontrol grubu kıyaslanmış ve Hgb değerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Ertekin ve ark. (174) yaptıkları çalışmada demir eksikliği olan 61 hastanın 13'nde (%21,3) ÇH tespit etmiş ve çölyak hastaların Hgb değeri diğerlerine göre daha düşük bulunduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda Fathy ve ark.'a (167) benzer şekilde hem hasta ve kontrol grubu hem de uyumlu uyumsuz hastalar karşılaştırıldığında Hgb ve ferritin değerlerinde gruplar arasında fark görülmedi. García-Manzanares ve Lucendo yeni tanı konmuş ÇH olan hastalarda vitamin B₁₂ eksikliği prevalansının %8 ile %41 arasında olduğunu bildirmiştir (175). Bizim çalışmamızda B12 vitamini hasta grupta daha yüksek D vitamini ise kontrol grubunda daha yüksek bulundu. Diyetle uyumlu, uyumsuz grup arasında ise fark görülmedi. Hgb, B12, folik asit ve D vitamini açısından bulduğumuz veriler

çalışmamıza dahil edilen hastaların hepsinin takipli olması, düzenli tetkik edilmesi ve tedavi edilmesinden kaynaklanmış olabilir.

Assa ve ark. (170) tarafından retrospektif taranan 2 milyon kişilik araştırmada çölyak hastalarında hiperlipidemi daha yüksek bulunmuştur. Marchi ve ark. (176) tanısında ve 8 ay glütensiz diyetten sonra 20 çölyak hastasının verilerini karşılaştırmış. Total kolesterol, HDL, TG’te artış LDL’de ise düşüş görülmüştür. Rybak ve ark. (177) tarafından yapılan çalışmada 277 çölyak hastası ile 95 kontrol grubu karşılaştırılmış. HDL, LDL, TG ve total kolesterol arasında anlamlı fark görülmemiştir. Bizim çalışmamızda Marchi ve ark. (176) benzer olarak diyetle uyumu olan hastalarda LDL daha düşük bulundu. Kontrol ve hasta grubu arasında ise fark yoktu. Bu veriler bize ÇH’de diyetle uyumun LDL kontrolü üzerindeki önemini göstermektedir. Yine diyetle uyumsuz hastalarda görülen LDL yüksekliğinin bu hastalarda gelecekte görülebilecek aterosklerozun temellerini atabileceği değerlendirilmiştir.

Sol ventrikül sistol ve diyastol sonu volümleri ve ejeksiyon fraksiyonu bize ventriküler artimiler açısından yol göstericidir. Saylan ve ark. (166) tarafından yapılan araştırmada 26’sı diyetle uyumsuz 49’u diyetle uyumlu 75 çölyak hastası ve 30 kontrol grubu arasında EKO parametreleri karşılaştırılmıştır. LVIDd, LVIDs, MVE, MVA/E ve TVE değerleri hasta grupta daha yüksek bulunmuş, diyetle uyumlu ve uyumsuz hastalar arasında ise fark görülmemiştir. Bolia ve ark. (173) 80 çölyak hastası ile 25 sağlıklı çocuğun EKO verilerini karşılaştırdığında LVIDd hasta grupta daha yüksek, EDV daha düşük bulunmuş ve hasta grupta daha fazla kişide $EF < \%55$ saptanmıştır. ESV’de gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Deveci ve ark. (168) 81 çölyak hastası ve 51 sağlıklı çocuğu konvansiyonel EKO, doku Doppler görüntüleme (TDI) ve 2D speckle tracking ekokardiyografi (2DSTE) ile karşılaştırdığında konvansiyonel EKO parametrelerinde gruplar arası fark görülmemesine rağmen diğer iki teknikte hasta grubunda anlamlı subklinik değişiklikler görülmüştür. Aynı şekilde Polat (169), Deveci (168) ve Fathy (167) ve ark.’nın yaptıkları çalışmalarda klasik EKO ile hasta ve kontrol grupları arasında fark görülmemişken, TDI ve 2DSTE ile hasta grupta subklinik bulgular tespit edilmiştir. Lionetti ve ark. (178) 40 çölyak hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada, 40 hastanın 9’nda mitral kapak yetersizliği, 2’sinde aort yetmezliği, 1’nde pulmoner ve triküspit kapak yetmezliği tespit etmiş ve 1 hastada düşük EF bulmuştur. Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda 1 hastada mitral

yetmezlik, 1 hastada triküspit yetmezliği, 1 hastada ince patent ductus arteriozus ve 4 hastada mitral valve prolapsusu bulundu. Çalışmamızda EDV literatürle uyumlu bir şekilde hasta grupta daha düşük bulundu. ESV ve SV ile ilgili literatürde yeterli çalışma olmamakla birlikte çalışmamızda hasta grupta daha düşük bulundu. ESV ve SV düşüklüğü hasta gruptaki kalp hızı yüksekliğine bağlı olabileceği gibi subklinik kalp yetmezliği bulgusunda olabilir. Diyete uyumlu ve uyumsuz hastalar arasında ise ESV ve SV’de fark görülmedi. LVIDd ve LVIDs ise literatürden farklı olarak hasta grubumuzda daha düşük saptandı.

Elektrokardiyogram (EKG), kardiyolojide sıklıkla kullanılan ucuz, kolay erişilebilir ve noninvaziv bir tanı aracıdır. Elektrokardiyogramların dikkatli ve yeterli yorumlanması, birçok kalp hastalığının teşhisi ve prognozu için önemlidir. Hastalarda ventriküler aritmi riskini öngören birçok parametre EKG’leri kullanılarak değerlendirilebilir. Çalışmamızda çölyak hastalarının EKG verilerini sağlıklı çocuklarla karşılaştırdık. QT aralığı ve T dalgası kardiyak repolarizasyonu değerlendirmek için önemli parametrelerdir. QT aralığı, QTc, QTd ve QTcd miyokardiyal repolarizasyonun belirleyicileri olarak kabul edilmektedir (179). Uzamış QT intervali EKG’deki kalp repolarizasyonunun gecikmesini gösteren belirteçlerindendir. QT ve QTc dispersiyonu ise miyokardın repolarizasyonunda bölgesel heterojenitesini gösterir. QT dispersiyonu artmasının, reentry mekanizması yolu ile ciddi ventriküler aritmilere ve ani kalp ölümlerine neden olduğu gösterilmiştir (146). Yine bir dizi deneysel çalışmada ventriküler reentry aritmilerinin miyokardiyal repolarizasyon dispersiyonundaki artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir (147). Corazza ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada yetişkin çölyak hastalarının %33’ünde QT intervali uzaması saptanmıştır (180). Bornaun ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kronik inflamasyonla seyreden ülseratif kolit ve crohn hastalığı olan çocuklar ile sağlıklı çocuklar karşılaştırılmış hasta grupta QT dispersiyonu ve QTc dispersiyonunun uzadığı bulunmuş ve inflamasyonun ventriküler aritmi riskini arttırdığı öngörülmüştür (181). Divya ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 20 malnutrisyonu olan çocuk ile 20 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Yetersiz beslenen çocuklarda vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi albümin, K ve Ca seviyeleri daha düşük, QTc ve QTcd anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (182). Bizim çalışmamızda QT aralığında gruplar arasında anlamlı fark görülmezken

literatürdeki çalışmalara benzer şekilde hasta grupta QTd ve QTcd daha yüksek bulundu. Bu durum çölyak hastalarında aritmi riskinin ÇH olmayan hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Tp-e intervali T dalgasının maksimum amplitüde ulaştığı nokta ile bitimi arasındaki süredir. Ventriküler transmural repolarizasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilir. Uzun Tp-e intervali artmış ventriküler aritmi riski ile ilişkilidir. Tpe/QT ve Tpe/QTc oranı, toplam repolarizasyon süresine göre repolarizasyon dispersiyonunun bir tahminini sağladığı için ventriküler repolarizasyon ve aritmogenezin daha hassas bir indeksi olduğu gösterilmiştir. Tp-e/QT oranı ve Tp-e/QTc oranı da elektrokardiyografide ventriküler aritmi gelişimi için belirleyici olarak kullanılır ve artan mortalite riskinin en önemli belirleyicilerinden olduğu düşünülmektedir (183-185). Literatürde çocuklarda çölyak hastalığında TPe, Tp-e/QT oranı ve Tp-e/QTc oranı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamakla birlikte Demirtaş ve ark. tarafından 38 yetişkin Çölyak hastası ve 38 kontrol grubu arasında EKG parametreleri karşılaştırılmış, Tp-e aralığı ve Tpe-e/QTc oranı çölyak hastalığı olan hastalarda daha yüksek bulunmuş ve hastalık süresi arttıkça Tpe-e/QTc oranında artış görülmüş (186). Bizim çalışmamızda Tp-e aralığı ve Tpe-e/QTc oranında gruplar arasında anlamlı fark görülmedi.

Sonuçlar

1. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş dağılımı, ağırlık, boy, sistolik kan basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
2. Kalp hızı ve diyastolik kan basıncı hasta grupta kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
3. Bakılan troponin değeri hastaların tamamında normal bulundu.
4. B12 vitamini hasta grubunda daha yüksek, D vitamini ise daha düşük bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Bakılan diğer laboratuvar değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.
5. Hasta grubunda PR aralığı daha kısa, PRd, QTd, QTcd ve Paks daha yüksek bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı.
6. Çölyak hastalarında 48 hastada normal EKO (%87,2), 1 hastada mitral yetmezlik, 1 hastada triküspit yetmezliği, 1 hastada ince patent ductus

arteriozus ve 4 hastada mitral valve prolapsusu tespit edildi ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

7. Hasta ve kontrol grubu arasında IVSd, LVPWd, IVSs, EF, FS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. LVIDd, LVIDs ESV, EDV ve SV hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandılar.
8. Çölyak hastalarının %89'u (n=49) diyetle uyduğunu bildirirken, %11'i (n=6) diyetle uymadığını bildirdi.
9. Uyumlu ve uyumsuz hastalar karşılaştırıldığında yaş, ağırlık, boy, kalp hızı, sistolik kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Diyastolik kan basıncı, uyumlu hastalarda 74(45-90) mmHg, kontrol grubunda 80(75-87) mmHg bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü.
10. LDL uyumlu hastalarda $78,2 \pm 26,3$ mg/dl, uyumsuz hastalarda $113,8 \pm 73,4$ mg/dl idi. LDL uyumsuz hastalarda daha yüksek görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Diğer laboratuvar verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
11. Paks uyumlu hastalarda $52,2 \pm 20,2$ derece, uyumsuz hastalarda $67,6 \pm 6,4$ derece bulundu ve bu istatistiksel olarak daha düşük saptandı. Diğer EKG verilerinde uyumlu ve uyumsuz hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç olarak ÇH'nin erken dönemde dahi kardiyak fonksiyonlar üzerinde önemli etkileri olduğu görülmektedir. Kalp hızı ve diyastolik kan basıncının hasta grupta daha yüksek olması kardiyak etkilenimin ilk muayene sırasında bile ipuçlarını vermektedir. Elektrokardiyografide ise PR aralığı hasta grubunda daha kısa, PRd, QTd, QTcd ve Paks hasta grubunda daha yüksek bulunmuş olup bu bize ileride görülebilecek aritmiler açısından önemli ipuçları sunmaktadır. Hastalar EKO ile değerlendirildiğinde ÇH olan hastalarda anlamlı patolojiler görülmüş ve bununla birlikte hasta grupta EDV ve SV'deki anlamlı düşüklük bize ÇH'de subklinik kardiyak tutulumunda olabileceğini düşündürmektedir. Diyetle uyumsuz hastalarda diyastolik kan basıncının ve LDL'nin uyumlu hastalara göre daha yüksek olması diyetle uyumun bu değerler üzerine etkisini göstermiştir. Fakat diyetle uyumlu hastaları 49 kişi, uyumsuz hastaların ise 6 kişi olması daha net veriler elde etmemizi kısıtlamıştır.

5. KAYNAKLAR

1. Raivio T, Kaukinen K, Nemes E, Laurila K, Collin P, Kovacs JB, et al. Self transglutaminasebased rapid coeliac disease antibody detection by a lateral flow method. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 147-154.
2. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909-911.
3. Singh P, Arora A, Strand TA. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16(6): 823-836.e2.
4. Türkiye Büyük Millet Meclisi, Çölyak Hastalığının Teşhis Aşamasının, Sebeplerinin, Sonuçlarının ve Bu Hastalığa Maruz Kalanlara Sağlanabilecek Yardımların Araştırılarak Alınması Gereken Önlemlerin Belirlenmesine İlişkin Meclis Araştırması Komisyonu Rap. 2018. Erişim tarihi: 26 Mayıs 2021. Erişim adresi: <https://www.tbmm.gov.tr/sirasayi/donem26/yil01/ss554.pdf>.
5. Al-Bawardy B, Codipilly DC, Rubio-Tapia A, Bruining DH, Hansel SL, Murray JA. Celiac disease: a clinical review. *Abdom Radiol* 2017; 42(2): 351-360.
6. Reilly NR, Green PHR. Epidemiology and clinical presentations of celiac disease. *Semin Immunopathol* 2012; 34(4): 473-478.
7. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR. European Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(1): 136-160.
8. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol* 2011; 30(4): 219-231.
9. Bayar N, Çağırıcı G, Üreyen ÇM, Kuş G, Küçükseymen S, Arslan Ş Spontan çok damar koroner arter diseksiyonu ile çölyak hastalığı arasındaki ilişki. *Kore Sirki J* 2015; 45: 242-244.
10. Wang I, Hopper I. Celiac disease and drug absorption: implications for cardiovascular therapeutics. *Cardiovasc Ther* 2014; 32(6): 253-256.

11. Saylan B, Cevik A, Kirsaclioglu CT, Ekici F, Tosun O, Ustundag G. Subclinical cardiac dysfunction in children with coeliac disease: is the gluten-free diet effective? *ISRN Gastroenterol* 2012; 2012: 706937.
12. Lionetti E, Catassi C, Francavilla R. Subclinic cardiac involvement in paediatric patients with celiac disease: a novel sign for a case finding approach. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012; 26: 63-68.
13. Vinereanu D, Ionescu AA, Fraser AG. Assessment of left ventricular long axis contraction can detect early myocardial dysfunction in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation. *Heart* 2001; 85: 30–36.
14. Tassan-Mangina S, Brasselet C, Nazeyrollas P, Collot-Bigot M, Costa B, Blaise AM, et al. Value of pulsed Doppler tissue imaging for early detection of myocardial dysfunction with anthracyclines. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2002; 95: 263-268.
15. Efe TH, Ertem AG, Coşkun Y, Bilgin M, Algül E, Beton O, et al. Çölyak Hastalığında Atriyal Elektromekanik Özellikler. *Kalp Akciğer Çemberi* 2016; 25: 160–165
16. Alaedini A, Green PH. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Int Med* 2005; 142: 289-298.
17. Meresse B, Ripoché J, Heyman M, Cerf-Bensussan N. Celiac disease: from oral tolerance to intestinal inflammation, autoimmunity and lymphomagenesis. *Mucosal Immunol* 2009; 2(1): 8-23.
18. Paveley WF. From Aretaeus to Crosby: A history of coeliac disease. *Br Med J* 1988; 297: 1646-1649.
19. Akhondi H, Ross AB. Gluten And Associated Medical Problems. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
20. Erdil A, Ateş Y. Gluten Enteropatisinde Son Gelişmeler. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi* 2005; 9/1(5): 18–28.
21. Samasca G, Sur G, Lupan I, Deleanu D. Gluten-free diet and quality of life in celiac disease. *Gastroenterol Hepatol from Bed to Bench* 2014; 7(3): 139-143.

22. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(5): 656-676.
23. Losowsky MS. A history of coeliac disease. *Dig Dis* 2008; 26(2): 112-120.
24. Briani C, Samaroo D, Alaedini A. Celiac disease: From gluten to autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2008; 7(8): 644-650.
25. Marsh M. Mucosal pathology in gluten sensitivity. *Coeliac disease: Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1992: 136-191.*
26. Erdil A, Ateş Y. Gluten enteropatisinde son gelişmeler. *Güncel Gastroenteroloji* 2005; 9: 18-28.
27. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology* 2005; 128: 47-51.
28. Altobelli E, Paduano R, Petrocelli R, Di Orio F. Burden of celiac disease in Europe: a review of its childhood and adulthood prevalence and incidence as of September 2014. *Ann Ig* 2014; 26(6): 485-498.
29. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2012; 18(42): 6036-6059.
30. Laass MW, Schmitz R, Uhlig HH, Zimmer KP, Thamm M, Koletzko S. The prevalence of celiac disease in children and adolescents in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(33-34): 553-560.
31. Garnier-Lengliné H, Cerf-Bensussan N, Ruemmele FM. Celiac Disease in children. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39(5): 544-551.
32. Cummins AG, Roberts-Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the AsiaPacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1347-1351.
33. Shamir R. Disorders of Malabsorption. Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics. 21th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2020: 1987-2009.*

34. Kelly CP. Celiac Disease. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, (eds). Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2016: 1849-1872.
35. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Ivarsson A. Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity: A Review. JAMA 2017; 318(7): 647-56.
36. Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A, et al. Turkish Celiac Disease Study Group. Prevalence of celiac disease in Turkish school children. Am J Gastroenterol 2011; 106: 1512-1517.
37. Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardaş F, Aktaş E. Prevalence of celiac disease in Turkish children. J Clin Gastroenterol 2005; 39: 689-691.
38. 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. Arch Intern Med 2003; 163: 286-292.
39. Nisticò L, Fagnani C, Coto I, Percopo S, Cotichini R, Limongelli MG, et al. Concordance, disease progression, and heritability of celiac disease in Italian twins. Gut 2006; 55: 803-808.
40. Mearin ML. Celiac disease among children and adolescents. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2007; 37: 86-105.
41. Barker JM, Liu E. Celiac disease: Pathophysiology, clinical manifestations and associated autoimmune conditions. Adv Pediatr 2008; 55: 349-65.
42. Van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. Gut 2006; 55: 1037- 1046.
43. Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Montuori M, Viola F, et al. HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent-of-origin effects. Am J Gastroenterol 2008; 103: 997-1003.
44. Lebowitz B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. Lancet 2018; 391(10115): 70-81.
45. Ciclitira, PJ, Ellis HJ, Lundin KE. Gluten free diet-what is toxic. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005; 19(3): 359-371.

46. Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiol* 2007; 24(2): 115-119.
47. 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: 330-354.
48. Molberg Ø, Solheim Flaete N, Jensen T, Lundin KE, Arentz-Hansen H, Anderson OD, et al. Intestinal T-cell responses to high-molecular-weight glutenins in celiac disease. *Gastroenterology* 2003; 125(2): 337-344.
49. Dewar DH, Amato M, Ellis HJ, Pollock EL, Gonzalez-Cinca N, Wieser H, Ciclitira PJ. The toxicity of high molecular weight glutenin subunits of wheat to patients with coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18(5): 483-491.
50. Hausch F, Shan L, Santiago NA, Gray GM, Khosla C. Intestinal digestive resistance of immunodominant gliadin peptides. *Am J Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology* 2002; 283: 996-1003.
51. Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002; 297: 2275-2279.
52. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *Lancet* 2003; 362: 30-37
53. Hong CH, Sohn HJ, Lee HJ, Cho H II, Kim TG. Antigen presentation by individually transferred HLA Class I genes in HLA-A, HLA-B, HLA-C Null Human Cell Line Generated using the Multiplex CRISPR-Cas9 System. *J Immunother* 2017; 40(6): 201-210.
54. Basturk A, Artan R, Yilmaz A. The incidence of HLA-DQ2/DQ8 in Turkish children with celiac disease and a comparison of the geographical distribution of HLA-DQ. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny* 2017; 12: 256-261.
55. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, Ciclitira PJ, Sollid LM, Partanen J; European Genetics Cluster on Celiac Disease. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 2003; 64(4): 469-477.

56. Trynka G, Hunt KA, Bockett NA. Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. *Nat Genet* 2011; 43(12): 1193-1201.
57. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children : Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40(1): 1-19.
58. Kemppainen KM, Lynch KF, Liu E. Factors That Increase Risk of Celiac Disease Autoimmunity After a Gastrointestinal Infection in Early Life. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15(5): 694-702.
59. De Sousa Moraes LF, Grzeskowiak LM, de Sales Teixeira TF, do Carmo Gouveia Peluzio M. Intestinal microbiota and probiotics in celiac disease. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27(3): 482-489.
60. Schaart MW, Mearin ML. Early nutrition: Prevention of celiac disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 18-20.
61. Szajewska H, Shamir R, Mearin L. Gluten introduction and the risk of coeliac disease: A position paper by the european society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62(3): 507-513.
62. Molberg O, McAdam S, Lundin KE, Kristiansen C, Arentz-Hansen H, Kett K, Sollid LM. T cells from celiac disease lesions recognize gliadin epitopes deamidated in situ by endogenous tissue transglutaminase. *Eur J Immunol* 2001; 31: 1317-1323.
63. Fasano A. Modulation in intestinal permeability: an innovative method of oral drug delivery for the treatment of inherited and acquired human disease. *Mol Genet Metab* 1998; 64: 12-18.
64. Heap GA, van Heel DA. Genetics and pathogenesis of coeliac disease. *Semin Immunol* 2009; 21(6): 346-354.
65. Broughton SE, Petersen J, Theodossis A, Scally SW, Loh KL, Thompson A, et al. Biased T cell receptor usage directed against human leukocyte antigen DQ8- restricted gliadinpeptides is associated with celiac disease. *Immunity* 2012; 37(4): 611-21.

66. Schumann M, Siegmund B, Schulzke JD, Fromm M. Celiac disease: role of the epithelial barrier. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017; 3: 150–162.
67. Abadie V, Discepolo V, Jabri B. Intraepithelial lymphocytes in celiac disease immunopathology. *Semin Immunopathol* 2012; 34: 551–566.
68. Mazzarella G, Stefanile R, Camarca A, Giliberti P, Cosentini E, Marano C, et al. Gliadin activates HLA class I-restricted CD8+ T cells in celiac disease intestinal mucosa and induces the enterocyte apoptosis. *Gastroenterology* 2008; 134(4): 1017- 1027.
69. Abadie V, Jabri B. IL-15: a central regulator of celiac disease immunopathology. *Immunol Rev.* 2014; 260(1): 221-234.
70. Ravikumara M, Tuthill DP, Jenkins HR. The changing clinical presentation of coeliac disease. *Arch Dis Child* 2006; 91: 969-971.
71. Lindfors K, Koskinen O, Kaukinen K. An update on the diagnostics of celiac disease. *Int Rev Immunol* 2011; 30: 185-96.
72. Van Kalleveen MW, De Meij T, Plötz FB. Clinical spectrum of paediatric coeliac disease: A 10-year single-centre experience. *Eur J Pediatr* 2018; 177(4): 593-602.
73. Farell RJ, Kelly CP. Diagnosis of Celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3237-3244.
74. Green PH, Jabri B: Coeliac disease. *Lancet* 2003; 362: 383-391
75. Demirçeken FG. Gluten Enteropatisi (Çölyak Hastalığı): Klasik Bir Öykü ve Güncel Gelişmeler. *Güncel Gastroenreroloji* 2011; 15/1(6): 58–72.
76. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 2005; 128(4): 68-73.
77. Reunala T, Kosnai I, Karpati S, Kuitunen P, Török E, Savilahti E. Dermatitis herpetiformis: jejunal findings and skin response to gluten free diet. *Arch Dis Childhood* 1984; 59: 517-522.
78. Lee HC, Liu M, Ho AC. Report of Cases. Case 1. A 6-year. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 494-498.

79. Walters J. Bone mineral density in coeliac disease. *Gut*. 1994; 35: 150-155.
80. Troncone R, Disease SWGoLC. Latent coeliac disease in Italy. *Acta Paediatrica* 1995; 84: 1252-1257.
81. Carlsson A, Axelsson I, Borulf S, Bredberg A, Forslund M, Lindberg B, et al. Prevalence of IgA-antigliadin antibodies and IgA-antiendomysium antibodies related to celiac disease in children with Down syndrome. *Pediatrics* 1998; 101: 272-275.
82. Lo W, Sano K, Lebwohl B, Diamond B, Green PH. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 395-39
83. Tosco A, Salvati VM, Auricchio R. Natural History of Potential Celiac Disease in Children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(4): 320-325.
84. Husby S, Murray JA. Diagnosing coeliac disease and the potential for serological markers. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11(11): 655-663.
85. Barbato M, Maiella G, Di Camillo C. The anti-deamidated gliadin peptide antibodies unmask celiac disease in small children with chronic diarrhoea. *Dig Liver Dis*. 2011; 43: 465-469.
86. Kagnoff MF. AGA institute medical position statement on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 1977-1980.
87. Shah VH, Rotterdam H, Kotler DP. All that scallops is not celiac disease. *Gastrointestinal Endoscopy* 2000; 51: 717-720.
88. Marsh M. Mucosal pathology in gluten sensitivity. *Coeliac disease*: Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1992: 136-191.
89. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol & Hepatol* 1999; 11: 1185-1194.
90. Akkelle BŞ, Ertem D. Çölyak Hastalığı. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi* 2017; 9: 1-10.
91. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U. Gruppo Italiano Patologi Apparato Digerente (GIPAD); Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia

Diagnostica/International Academy of Pathology, Italian division (SIAPEC/IAP). Coeliac disease: The histology report. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 385-395.

92. Stern M. Current Therapy. Fasano A, Troncone R, Branski D (eds). *Frontiers in Celiac Disease. Pediatric and Adolescent Medicine*. Basel, Karger 2008; 12: 114-122.
93. Rodrigo L. Investigational therapies for celiac disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18: 1865-1873.
94. Murch S, Jenkins H, Auth M. Joint BSPGHAN and coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Arch Dis Child* 2013; 98(10): 806-811.
95. Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol* 2002; 118(3): 459-463.
96. Schmitz F, Herzig KH, Stüber E, Tiemann M, Reinecke-Lüthge A, Nitsche R, Fölsch UR. On the pathogenesis and clinical course of mesenteric lymph node cavitation and hyposplenism in coeliac disease. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17(3): 192-198.
97. Vahedi K, Mascart F, Mary JY, Laberrenne JE, Bouhnik Y, Morin MC, et al. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(5):1079-87.
98. Benelli E, Zin A, Martelossi S. Celiac disease in children. *Minerva Pediatr* 2019; 71(1): 39-46
99. Sarı C, Ertem AG, Sarı S, Efe TH, Keleş T, Durmaz T, et al. Çölyak hastalarında bozulmuş aort fonksiyonu. *Kardiol Pol* 2015; 73: 1108–1113.
100. Korkmaz H, Sözen M, Kebapçılar L. Çölyak hastalığında artmış arteriyel sertlik ve inflamasyon, insülin ve insülin direnci ile ilişkisi. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 1193-1199.
101. Pitocco D, Giubilato S, Martini F, Zaccardi F, Pazzano V, Manto A, et al. Combined atherogenic effects of celiac disease and type 1 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2011; 217(2): 531-535.

102. Aguilar EC, Soares FL, Santos LC, Capettini LS, Teixeira LG, Lemos VS, Alvarez-Leite JI. SUN-LB037: Gluten-free diet reduces cardiovascular risk factors and development of atherosclerosis in APOE KO mice. *Clinical Nutr* 2015; 34: 248-254.
103. Valitutti F, Trovato CM, Barbato M, Cucchiara S. Mektup: Atherosclerosis and celiac disease – Another feature of the changing paradigm? *Aliment Pharmacol Therap.* 2013; 38: 559.
104. Poulin W, Gaertner S, Cordeanu EM, Mirea C, Andrès E, Stephan D. Stroke reveals celiac disease associated with multiple arterial thrombotic locations. *Press Med* 2015; 44: 537-538.
105. Bahloul M, Chaari A, Khlaf-Bouaziz N, Kallel H, Chaari L, Ben Hamida C, et al. Celiac disease, cerebral vein thrombosis, and protein S deficiency, a coincidental relationship? *J Mal Vasc* 2005; 30: 228–230.
106. Lee ES, Pulido JS. Non-ischemic central retinal vein occlusion associated with celiac disease. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 157.
107. Zoubeydi H, Ben Salem T, Ben Ghorbel I, Houman MH. Central Retinal Vein Occlusion Revealing Coeliac Disease. *Eur J Case Rep Intern Med* 2016 20; 3(7): 492-496.
108. Riccabona M, Rossipal E. Perikarderguss bei Zöliakie--Ein Zufallsbefund? Pericardial effusion in celiac disease--an incidental finding?. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112(1): 27-31.
109. Nenna R, Ferri M, Thanasi E, Luparia R, Versacci P, Anaclerio S, Bonamico M. P0444 Heart in children and adolescents with celiac disease. An ultrasonographic study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 224–225.
110. Goel NK, McBane RD, Kamath PS. Cardiomyopathy associated with celiac disease. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 674–676.
111. Vizzardi E, Lanzarotto F, Carabellese N, Mora A, Bertolazzi S, Benini F, Nodari S, Dei Cas L, Lanzini A. No association of celiac disease with idiopathic and ischemic dilated cardiomyopathies. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68: 692-695.

112. Winter Del R JL, Gabrielli NL, Greig D, Inchauste G, Quezada F, Torres MJ, Castro GP. Dilated cardiomyopathy in celiac disease: a case report. *Rev Med Chil* 2009; 137: 1469–1473.
113. Uslu N, Demir H, Karagöz T, Saltık-Temizel İN. Çölyak hastalığında dilate kardiyomiopati: karnitin eksikliğinin rolü. *Acta Gastroenterol Belg* 2010; 73: 530-531.
114. Chuaqui B, Garrido J, Casanegra P. Actin-deficient cardiomyopathy coexisting with celiac disease: a chance association? *Pathol Res Pract* 1986; 181(5): 604-614.
115. Ghorbel IB, Feki NB, Lamloum M, Hamzaoui A, Khanfir M, Salem TB, et al. Pleural myelomatous involvement in multiple myeloma: five cases. *Ann Saudi Med* 2015; 35(4): 327-330.
116. Khilnani GC, Jain N, Tiwari P, Hadda V, Singh L. A young man with hemoptysis: Rare association of idiopathic pulmonary hemosiderosis, celiac disease and dilated cardiomyopathy. *Lung India* 2015; 32(1): 70-72.
117. Zahmatkeshan M, Fallahpoor M, Amoozgar H. Prevalence of celiac disease in children with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Iran J Pediatr* 2014; 24(5): 587-592.
118. Rigoni A, De Marchi S, Prior M, Chiarioni G, Arosio E. 100 young adults with celiac disease may be at risk of early atherosclerosis. *Nutrition, Metabolism Cardiovascular Dis* 2008; 18: 58-64.
119. Gajulapalli RD. Prevalence of atrial fibrillation in celiac patients. *Circulation* 2014; 30: 12318.
120. Cenk S, Aylin DB, Fatma Ebru A, Nihal AB, Sevil ÖS, Serdal B, et al. Sol ventrikül fonksiyonunun strain-strain rate ekokardiyografi ile değerlendirilmesi çölyak hastalığı olan hastalarda. *Türk J Med Sci* 2014; 44: 173–177.
121. Callejas Rubio JL, Ortego N, Díez-Ruiz A, Guilarte J, de la Higuera-Torres J. Celiac disease presenting as chronic anemia associated with heart block. *J Gastroenterol* 1998; 93: 1391-1392.
122. Mavroudis K, Aloumanis K, Stamatis P, Antonakoudis G, Kifnidis K, Antonakoudis C. Irreversible end-stage heart failure in a young patient due to severe chronic

hypocalcemia associated with primary hypoparathyroidism and celiac disease. *Clinical Cardiol* 2010; 33: 72–75.

123. Barbato M, Viola F, Curione M, Di Bona S, Ambrosini A, Mancini V, et al. P0428 Çölyak hastalığı olan çocuklarda glutensiz diyet öncesi ve sonrası kardiyak sempatik ve parasempatik denge. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 218.
124. Assa A, Frenkel-Nir Y, Tzur D, Katz LH, Shamir R. Cardiovascular Risk Factors in Adolescents With Celiac Disease: A Cross-sectional Population-Based Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65(2): 190-194.
125. Warncke K, Liptay S, Fröhlich-Reiterer E, Scheuing N, Schebek M, Wolf J, et al. Vascular risk factors in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes complicated by celiac disease: results from the DPV initiative. *Pediatr Diabetes* 2016; 17(3): 191-198.
126. Leeds JS, Hopper AD, Hadjivassiliou M, Tesfaye S, Sanders DS. What are the effects of newly identified celiac disease in patients with type 1 diabetes? Effect on glycemic control, quality of life, cardiac risk factors and peripheral nerve function. *Proceedings Nutr Association* 2009; 68: 56-57.
127. Zanini B, Mazzoncini E, Caselani F, Magni A, Ricci C, Lanzini A. Effect of gluten-free diet (GFD) on cardiovascular risk factors: results in a cohort of 765 celiac disease (CD) patients. *Gastroenterology* 2011; 140: 444-448.
128. Cipil H, Baydar I, Altınkaynak K, Ademoğlu E, Laloğlu E, Filiz M, et al. Mean platelet volume in a patient with celiac disease: the relationship between metabolic syndrome, impaired fasting glucose, and cardiovascular risk. *Endoc Abstr* 2016; 41: EP788.
129. Namendys Silva SA, Posadas Calleja JG, Domínguez Cherit G. Myocardial depression in a patient with celiac disease. A clinical case report and literature review. *Rev Gastroenterol Mex* 2005; 70: 63-66.
130. Sategna-Guidetti C, Franco E, Martini S, Bobbio M. Binding by serum IgA antibodies from patients with coeliac disease to monkey heart tissue. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39(6): 540-543.

131. Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, Pieroni M, Fioravanti G, Gentiloni N, Maseri A, Gasbarrini G. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation* 2002; 105: 2611–2618.
132. Menezes TM, Motta ME. Prevalence of celiac disease in children and adolescents with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *J Pediatr (Rio J)* 2012; 88: 439-442.
133. Emilsson L, Lebowitz B, Sundström J, Ludvigsson JF. Cardiovascular disease in patients with coeliac disease: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2015; 47(10): 847-852.
134. Ludvigsson JF, West J, Card T, Appelros P. Risk of stroke in 28,000 patients with celiac disease: a nationwide cohort study in Sweden. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21(8): 860-867.
135. El Moutawakil B, Chourkani N, Sibai M, Moutaouakil F, Rafai M, Bourezgui M, Slassi I. Celiac disease and ischemic stroke. *Rev Neurol (Paris)* 2009; 165: 962-966.
136. Gefel D, Doncheva M, Ben-Valid E, el Wahab-Daraushe A, Lugassy G, Sela BA. Recurrent stroke in a young patient with celiac disease and hyperhomocysteinemia. *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 222–223.
137. Ajello A, Vitullo G. Stroke and celiac disease: a new face for an old lady. *Italian J Pediatr* 2006; 32: 259.
138. Goodwin FC, Beattie RM, Millar J, Kirkham FJ. Celiac disease and childhood stroke. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 139–142.
139. Slimani N, Hakem D, Mansouri B, Berrah A. Ischemic stroke indicative of celiac disease: a case report and review of the literature. *J Neurol Sci* 2013; 333: 248.
140. Steve MEEK and Francis MORRIS Introduction I-Leads, rate, rhythm and cardiac axis. *BMJ* 2002; 324(7334): 415–418.
141. Guyton AC, Hall JE. Rhythmical excitation of the heart. Guyton AC, Hall JE (eds). *Textbook of medical physiology*, 11th ed. Pennsylvania: Elsevier Saunders, 2006: 116-22.

142. Park MK, Guntheroth G. Hypertrophy. Park MK, Guntheroth G (eds). How to read pediatric ECGs, 3rd edition. St Louis: Mosby-Year Book Inc, 1992: 56-74.
143. Olgun H. Orta derecede yüksek rakımda (1850 M-Erzurum) yaşayan 7-15 yaş arası okul çocuklarında normal elektrokardiyografi standartları. Yan Dal Uzmanlık Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, 2006.
144. Bazett HC. Analysis of the time-relations of electrocardiograms. Heart 1918; 7: 353-70.
145. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. British Heart J 1990; 63: 342-4.
146. Pye MP, Cobbe SM. Mechanisms of ventricular arrhythmias in cardiac failure and hypertrophy. Cardiovasc Res 1992; 26: 740-50.
147. Franz MR, Zabel M. Electrophysiological basis of QT dispersion measurements. Prog Cardiovasc Dis 2000; 42: 311-324.
148. Beaubien ER, Pylypchuk GB, Akhtar J. Value of corrected QT interval dispersion in identifying patients initiating dialysis at increased risk of total and cardiovascular mortality. American journal of kidney diseases: J Nat Kidn Found 2002; 39: 834-842.
149. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1749-1766.
150. Antzelevitch C. Tpeak-Tend interval as an index of transmural dispersion of repolarization. Eur J Clin Invest 2001; 31: 555-557.
151. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. Circulation 1998; 98: 1928-1936.
152. Yan GX, Martin J. Electrocardiographic T wave: a symbol of transmural dispersion of repolarization in the ventricles. J Cardiovas Electrophysiol 2003; 14: 639-640.
153. Gupta P, Patel C, Patel H. Tp-e/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. J Electrocardiol 2008; 41: 567-574.

154. Geiser EA. Echocardiography: physics and instrumentation. In: Marcus M, ed. Cardiac imaging: a companion to Braunwald's heart disease. Philadelphia: WB Saunders, 1991: 348-364.
155. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. Feigenbaum's Echocardiography. Philadelphia, Lipincott Williams&Wilkins, 2005.
156. Erol Ç, Kervancıoğlu C, Yılmaz A, Sonel A. İki boyutlu ekokardiyografi Atlası. Türkiye Klinikleri 1987; 7: 401-408.
157. Otto CM. Textbook of Clinical Echocardiography. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000.
158. Jawad IA. A practical guide to echocardiography and cardiac Doppler ultrasound. Boston, Little, Brown and Company, 1990.
159. Fasano A, Catassi C. Coeliac disease in children. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005; 19(3): 467-478.
160. Ivarsson A, Persson LA, Nystrom L. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992) 2000; 89: 165-71.
161. Prati D, Bardella MT, Peracchi M. High frequency of antiendomysial reactivity in candidates to heart transplant. Dig Liver Dis 2002; 34: 39-43.
162. Curione M, Barbato M, Biase L. Prevalence of coeliac disease in idiopathic dilated cardiomyopathy. Lancet. 1999; 354: 222-223.
155. Emilsson L, Andersson B, Elfstrom P. Risk of idiopathic € dilated cardiomyopathy in 29 000 patients with celiac disease. J Am Heart Assoc 2012; 1: 001594
163. Lim PO, Tzemos N, Farquharson CA. Reversible hypertension following coeliac disease treatment: the role of moderate hyperhomocysteinaemia and vascular endothelial dysfunction. J Human Hypertension 2002; 16: 411-415.
164. van Elburg RM, Uil JJ, Mulder CJ, Heymans HS. Intestinal permeability in patients with coeliac disease and relatives of patients with coeliac disease. Gut 1993; 34: 354-357.

165. Curione M, Barbato M, Viola F, Francia P, De Biase L, Cucchiara S. Idiopathic dilated cardiomyopathy associated with coeliac disease: the effect of a gluten-free diet on cardiac performance. *Dig Liver Dis* 2002; 34(12): 866-869.
166. Saylan B, Cevik A, Kirsaciloglu CT. Subclinical cardiac dysfunction in children with coeliac disease: is the gluten-free diet effective? *ISRN Gastroenterol* 2012; 2012: 706937.
167. Fathy A, Abo-Haded HM, Al-Ahmadi N. Cardiac functions assessment in children with celiac disease and its correlation with the degree of mucosal injury: Doppler tissue imaging study. *Saudi J Gastroenterol* 2016; 22: 441–447.
168. Deveci M, Uncuoğlu Aydoğan A, Altun G, Kayabey Ö, Tuğral O, Babaoğlu K. Left ventricular mechanics are affected in children with celiac disease: A study based on two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Echocardiography* 2017; 34(9): 1339-1346.
169. Polat TB, Urganci N, Yalcin Y. Cardiac functions in children with coeliac disease during follow-up: insights from tissue Doppler imaging. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 182–187.
170. Assa A, Frenkel-Nir Y, Tzur D, Katz LH, Shamir R. Cardiovascular Risk Factors in Adolescents With Celiac Disease: A Cross-sectional Population-Based Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65(2): 190-194.
171. Martín-Masot R, Nestares MT, Diaz-Castro J, López-Aliaga I, Alférez MJM, Moreno-Fernandez J, Maldonado J. Multifactorial Etiology of Anemia in Celiac Disease and Effect of Gluten-Free Diet: A Comprehensive Review 2019; 11(11): 2557.
172. Karadaş U, Eliaçık K, Baran M, Kanık A, Özdemir N, İnce OT, Bakiler AR. The subclinical effect of celiac disease on the heart and the effect of gluten-free diet on cardiac functions. *Turk J Pediatr* 2016; 58(3): 241-245.
173. Bolia R, Srivastava A, Kapoor A, Yachha SK, Poddar U. Children with untreated coeliac disease have sub-clinical cardiac dysfunction: a longitudinal observational analysis. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53(7): 803-808.

174. Ertekin V, Tozun MS, Küçük N. Demir eksikliği anemisi olan çocuklarda çölyak hastalığı prevalansı Türk J Gastroenterol 2013; 24(4): 334-8.
175. García-Manzanares Á, Lucendo AJ. Review: Nutritional and Dietary Aspects of Celiac Disease. Nutr Clin Practice 2011; 26: 163-173.
176. De Marchi S, Chiarioni G, Prior M, Arosio E. Young adults with coeliac disease may be at increased risk of early atherosclerosis. Aliment Pharmacol Ther. 2013; 38(2): 162-9.
177. Rybak A, Wierzbicka A, Socha P, Stolarczyk A, Cukrowska B, Obrycki Ł, et al. Atherosclerotic Risk Factors in Children with Celiac Disease. Gastroenterol Res Pract 2020; 2020: 6138243
178. Lionetti E, Catassi C, Francavilla R, Miraglia Del Giudice M, Sciacca P, Arrigo T, et al. Subclinic cardiac involvement in paediatric patients with celiac disease: a novel sign for a case finding approach. J Biol Regul Homeost Agents. 2012; 26: 63-68.
179. Kilicaslan F, Tokatli A, Ozdag F, Uzun M, Uz O, Isilak Z, et al. Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio are prolonged in patients with moderate and severe obstructive sleep apnea. Pacing Clin Electrophysiol 2012; 35: 966–972.
180. Corazza G, Frisoni M, Filipponi C, et al. Investigation of QT interval in adult coeliac disease. BMJ: British Medical Journal 1992; 304: 1285
181. Bornaun HA, Yılmaz N, Kutluk G, Dedeoğlu R, Öztarhan K, Keskindemirci G, Tulunoğlu A, Şap F. Prolonged P-Wave and QT Dispersion in Children with Inflammatory Bowel Disease in Remission. Biomed Res Int 2017;2017:6960810.
182. Divya S, Misra R, Prakash A, Gautam P, Dutta S. Correlation of anthropometric parameters with QTc interval in malnourished children. Hint J Physiol Pharmacol 2011 Ocak-Mart; 55(1): 37-43.PMID: 22315808
183. Acar G, Yorgun H, Inci MF, Akkoyun M, Bakan B, Nacar AB, et al. Evaluation of Tp-e interval and Tp-e/QT ratio in patients with ankylosing spondylitis. Mod Rheumatol 2014; 24: 327–30.

184. Tokatli A, Kiliçaslan F, Alis M, Yiginer O, Uzun M. Prolonged Tp-e Interval, Tp-e/QT Ratio and Tp-e/QTc Ratio in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2016; 31: 105–112.
185. Karaman K, Altunkas F, Cetin M, Karayakali M, Arisoy A, Akar I, et al. New markers for ventricular repolarization in coronary slow flow: Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2015; 20: 338–344.
186. Demirtaş K, Yayla Ç, Yüksel M, Açar B, Ünal S, Ertem AG, et al. Tp-e interval and Tp-e/QT ratio in patients with celiac disease. *Revista clinica espanola* 2017; 217:439-445.

