

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇÖLYAK HASTALIĞI TANISINDA BULBUS İLE DİSTAL
DUEDONUM BİYOPSİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE
ÖNEMİ

Dr. Onur TÜRKEY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gonca Handan ÜSTÜNDAĞ

ZONGULDAK – 2019

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇÖLYAK HASTALIĞI TANISINDA BULBUS İLE DİSTAL
DUEDONUM BİYOPSİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE
ÖNEMİ**

Dr. Onur TÜRKAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gonca Handan ÜSTÜNDAĞ

ZONGULDAK – 2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman teorik ve pratik olarak kıymetli bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı, tez danışmanım, değerli hocam Sn. Prof. Dr. Gonca Handan Şahan ÜSTÜNDAĞ’a

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı değerli hocalarım Prof. Dr. Cumhuri AYDEMİR, Doç. Dr. Mutlu YÜKSEK, Doç. Dr. İbrahim Etem PİŞKİN, Dr. Öğretim Üyesi Nazmiye YÜKSEK, Dr. Öğretim Üyesi Zuhale ÖRNEK, Dr. Öğretim Üyesi Hakan KARDEŞ’e

Tez çalışmamda sağladığı katkılardan dolayı Patoloji Anabilim Dalı Dr. Öğretim Üyesi Esin KAYMAZ ve Biyoistatistik Anabilim Dalı Dr. Öğretim Üyesi M. Çağatay BÜYÜKUYSAL’a

Tez çalışmam süresince arkadaşlıklarını ve desteklerini gördüğüm tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasım boyunca, her durumda desteğini esirgemeyen ve bana her zaman güç veren aileme sevgilerimle...

12/2019

Dr. Onur TÜRKAY

ÖZET

Çölyak Hastalığı Tanısında Bulbus ve Distal Duedonum Biyopsilerinin Karşılaştırılması ve Önemi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi. Zonguldak, 2019

Giriş ve Amaç: Çölyak hastalığında gluten ile etkileşimin ilk gerçekleştiği bölge olarak kabul edilen bulbusun, distal duedonum ile intraepitelyal lenfosit sayısı, villus atrofi, kript hiperplazisi, Marsh skorlaması açısından karşılaştırılması ve Çölyak hastalığı şüphesinde, hastalardan bulbus biyopsisi alınmasının önemini değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Araştırma, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafınca alınmış bulbus ve distal duedonum biyopsilerinin, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarında karşılaştırılmaları ile çalışıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 35 Çölyak hastası dahil edildi. Hastalarımızın hepsinden alınmış olan bulbus biyopsilerinde, Çölyak hastalığı ile uyumlu patolojik bulgular olduğu saptandı. Bulbus (D1) ve distal duedonum (D2) örnekleri, Modifiye Marsh-Oberhuber skorlamasına göre değerlendirildiğinde 17 hastamızda bulbus ve distal duedonum skorlamasında fark gözlemlendi. Bunların 6'sında bulbus tutulumu daha ağırken, 10'unda ise distal duedonumda tutulum daha ağır gözlemlendi. Sadece D1 veya D2 tutulumu olan hasta ise saptanmadı. Intraepitelyal lenfosit (IEL) infiltrasyonuna göre yapılan karşılaştırmada ise, 7 hastada bulbus ve distal duedonumun farklı seviyede etkilendiği saptanırken bunların 1'inde bulbus, 6'sında da distalde tutulum daha ağırdı. Alınan biyopsi örnekleri, intraepitelyal lenfosit dağılımına göre değerlendirildiğinde, 12 hastada farklı tutulumlar gözlemlendi. Üç hastamızda bulbus tutulumu daha ağır gözlenmişken, 9'unda ise distalde tutulum daha ağır gözlemlendi. Villüs kript (V/K) oranı olarak karşılaştırıldığında 15 hastamızda fark saptanırken bunların 6'sında bulbusta, 9'unda distal duedonumda atrofi daha ağırdı.

Tartışma-Sonuç: Bulbus ve distal duedonumun tutulum şiddeti, hastadan hastaya değişmekle beraber, Marsh skorlaması başta olmak üzere tüm Çölyak hastalığı patolojik bulgularının sınıflaması, distal duedonum dikkate alınarak yapıldığından, bulbustaki bulguların bu skorlamalara göre değerlendirilmesi yanıltıcı olabilir. Bu nedenle bulbusa özgü evrelemelerin geliştirilmesi ile bu tutulumlar arasında daha doğru yorumlar yapılabilmesi mümkün olabilir. Çalışmamızda gözlenmemiş olsa da, seroloji pozitif

saptanıp, Çölyak hastalığı açısından biyopsi yapılan, ancak distal duodenum biyopsilerinin normal bulunması ile tanıları atlanan kişilerde, Çok Kısa Segment Çölyak hastalığı (Ultra-Short Çölyak hastalığı, ÇKSÇH) gözlenebileceği unutulmamalıdır. Bu yüzden, endoskopik değerlendirmede görünüm tamamen normal olsa bile, bulbustan biyopsi alınması atlanmamalı ve patolojik incelemede bulgu saptanabileceği unutulmamalıdır. Çok Kısa Segment Çölyak hastalığının aksine bazı vakalarda da, bulbus tutulumu olmadan distal duodenum tutulumu görülebildiğinden, Çölyak hastalığı tanısında, bulbus ve distal duodenum biyopsilemesi bir arada kullanılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, Çok Kısa Segment Çölyak hastalığı, Bulbus biyopsisi, Gluten İntoleransı, Gluten Enteropatisi, Endoskopi, Marsh Skorlaması, Intraepitelyal Lenfosit, Villus Kript Oranı

ABSTRACT

Comparison and Importance of Bulb and Distal Duedonum Biopsies in Diagnosis of Celiac Disease, Zonguldak Bulent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics. Zonguldak, 2019

Background and Aim: Duedonal bulb is accepted as the first region of duodenum that interaction with gluten occurs in. That's why, we have aimed evaluating the importance of bulbus biopsy in patients with suspected Celiac disease and compared the biopsies of bulbus and distal duodenum according to Modified Marsh-Oberhuber scoring, intraepithelial lymphocyte count, villus atrophy and crypt hyperplasia.

Materials and Methods: The study was performed with biopsies taken by Zonguldak Bulent Ecevit University Department of Pediatric Gastroenterology. Biopsies were evaluated by Zonguldak Bulent Ecevit University Medical Pathology Laboratory.

Results: In total, 35 Celiac disease patients were included in the study. We detected bulb involvement in all Celiac patients. When bulbus (D1) and distal duodenum (D2) samples were compared according to Modified Marsh-Oberhuber scoring, we detected 17 patients with different D1 and D2 biopsies. Bulb involvement was more severe 6 of them, whereas D2 involvement was more severe 10 of them. We haven't detected any patient with only D1 or D2 involvement. Intraepithelial lymphocyte (IEL) count was different in 7 patients, whereas D1 and D2 were more severe in 1 and 6 patients, respectively. When IEL distribution was evaluated, difference was observed in 12 patients. D1 involvement was more severe in 3 patients, whereas distal involvement was more severe in 9 patients. Villus crypt (V/C) ratio was found different in 15 patients. Atrophy was more severe in D1 for 6 patients and in D2 for 9 patients.

Discussion-Conclusion: Although the severity of involvement in D1 and D2 varies from patient to patient, pathological clasification of all Celiac disease findings, such as Marsh classification, is created considering the distal duodenum and the evaluation of these findings in the bulbus according to these scores may be misleading. Therefore, it may be possible to make different interpretations, after development of bulb-specific staging. Although it was not observed in our study, it should be kept in mind that Ultra-Short Celiac disease (USCD) can be observed in patients evaluated due to serological positivity but who have been detected with normal distal duedonal biopsies. Therefore, biopsy from the bulb should not be omitted,

even if the appearance is completely normal on endoscopic evaluation. In contrast to USCD, some patients have distal duodenal involvement without bulbus involvement. That's why, bulb and distal duodenal biopsies should be performed together in the diagnosis of CD.

Key words: Celiac Disease, Ultra-Short Celiac Disease, Bulb Biopsy, Gluten Intolerance, Gluten Enteropathy, Endoscopy, Marsh Classification, Intraepithelial Lymphocyte, Villus Crypt Ratio



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. Etyopatogenez	5
2.3.1. Gluten	5
2.3.2. Mukozal İmmünite	6
2.3.3. Genetik Faktörler.....	7
2.3.4. Çevresel Faktörler.....	9
2.4. Klinik.....	9
2.4.1. Çölyak Hastalığında Sınıflandırma	9
2.4.2. Klinik Bulgular	11
2.4.2. Çölyak Hastalığına Eşlik Edebilen Hastalıklar	15
2.5. Tanı	16
2.5.1. Seroloji.....	16
2.5.2. HLA Tiplendirmesi.....	18
2.5.3. Patolojik İncelemeler	19
2.5.4. Tanı Algoritması.....	20
2.6. Tedavi.....	22
2.6.1. Gluten Detoksifikasyonu	24
2.6.2. Barsak Geçirgenliğinin Modülasyonu	23
2.6.3. İmmun Yanıt Modifikasyonu	23
2.7. Çok Kısa Segment (Ultra-Short) Çölyak Hastalığı	24

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Araştırma Yöntemi ve Örneklem	25
3.2. Yöntem.....	25
3.3. Etik Kurul Onayı	25
3.4. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	25
3.5. Çalışmadan Dışlama Kriterleri.....	25
3.6. Araştırma Verilerinin Değerlendirilmesi	25
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR.....	40
7. KAYNAKLAR	42
8. EKLER.....	52
Ek 1: Amerikan Pediatri Akademisi Yaşa Göre Hgb-Hct-MCV Alt Değerleri	52
Ek 2: Etik Kurul Onayı	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGA	: Anti-Gliadin Antikoru
ÇH	: Çölyak Hastalığı
DGP	: Deamide Gliadin Peptid
DH	: Dermatitis Herpetiformis
DM	: Diabetes Mellitus
ESPGHAN	: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Komitesi
EMA	: Anti-Endomisyum Antikoru
GIS	: Gastrointestinal Sistem
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
HGB	: Hemoglobin
IEL	: İntraepitelyal Lenfosit
IFN-γ	: İnterferon-gamma
IL	: İnterlökin
IgA	: İmmunglobulin A
IgE	: İmmunglobulin E
IgG	: İmmunglobulin G
MIC-A	: Majör Histo-uyumluluk Kompleks Sınıf I Zincir İlişkili A
SDS	: Standart Deviasyon Skoru
SNP	: Single Nükleotid Polimorfizm
TDBK	: Total Demir Bağlama Kapasitesi
TNF-α	: Tümör Nekrotizan Faktör-alfa
tTG	: Doku Transglutaminaz
ÇKSÇH	: Çok Kısa Segment Çölyak Hastalığı (Ultra-Short Çölyak Hastalığı)
VA	: Vücut Ağırlığı
V/K	: Villus/Kript
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Çölyak Hastalığının Tarihsel Gelişimi	3
Tablo 2. Ülkemizdeki Çölyak Hastalığı Prevalans Çalışmaları	4
Tablo 3. Tahılların Toksisiteleri	6
Tablo 4. Çölyak Hastalığı ile İlişkili Genler	8
Tablo 5. Çölyak Hastalığında İntestinal Bulgular	13
Tablo 6. Çölyak Hastalığında Ekstraintestinal Bulgular	13
Tablo 7. Başvuru Nedenine Göre Çölyak Hastalığı Prevalansı	16
Tablo 8. Çölyak Hastalığında Kullanılan Serolojik Tetkiklerin Güvenilirliği	18
Tablo 9. Modifiye Marsh-Oberhuber Sınıflaması	19
Tablo 10. Çölyak Hastalığı Tanısında Puanlama Sistemi	20
Tablo 11. İntaepitelyal Lenfositoz Şiddeti	28
Tablo 12. İntaepitelyal Lenfosit Yayılımı	28
Tablo 13. Villus / Kript Oranı	29
Tablo 14. Bulbus ve Distal Duedonum Biyopsilerinin Karşılaştırılması	30
Tablo 15. Çölyak Hastalarımızın Serolojik Sonuçları	31
Tablo 16. Hemoglobin, MCV, Demir Parametreleri ve B12 düzeyleri	32
Tablo 17. Hastaların Başvuru Nedeni ve Tanı Anı Antropometrik Ölçümleri	33

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Çölyak Hastalığında İmmün Süreç.....	7
Şekil 2. Çölyak Hastalığında Buz Dağı Modeli.....	10
Şekil 3. Çölyak Hastalarının 0-9 Aylık Süreçteki Gelişimi.....	12
Şekil 4. Semptomatik Hastada Çölyak Hastalığı Tanı Algoritması.....	21
Şekil 5. Asemptomatik Hastada Çölyak Hastalığı Tanı Algoritması	22
Şekil 6. Çalışmaya Alınan Çocukların Cinsiyet Dağılımları	27
Şekil 7. Hastalarımızın Cinsiyete Göre Yaş Dağılımları	27



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik yatkınlığı olan kişilerde, glutene karşı duyarlılık sonucu gelişen ince barsağın immun aracılı kronik inflamatuvar hastalığıdır. Çölyak hastalığı, gastrointestinal bulguların dışında multisistemik tutulum gösterebilen, çocukluk çağından erişkin yaşlara kadar her yaşta saptanabilen, asemptomatik olabildiği gibi, tanı gecikmesinde ölüme kadar varabilen geniş bir klinik yelpaze ile karşımıza gelebilmektedir. Çölyak hastalığı, tanı öncesi yüksek morbidite ve mortaliteye neden olurken, tanı konulduktan sonra hastalık olmaktan çıkarak bir yaşam biçimi haline gelmektedir.

Çölyak hastalığının uluslararası prevalansı %0.2-1 arasında görülmektedir (1). Artan farkındalık nedeniyle prevalansının hızlı bir şekilde yükseldiği düşünülmektedir. rağmen, halen her dört Çölyak hastasından sadece birinin tanı aldığı gösterilmiştir (2).

Çölyak hastalığı, karın ağrısı, ishal, abdominal distansiyon, kusma gibi gastrointestinal sistem (GİS) belirtilerine sebep olabilmektedir. Bunun dışında, osteoporoz, büyüme gelişme geriliği, puberte gecikmesi, anemi, dermatitis herpetiformis gibi çok sayıda ekstraintestinal bulguyla da kendisini gösterebilir (3).

Çölyak hastalığı tanısında klinik şüphenin ardından, serolojik tetkikler, histopatolojik değerlendirme ve gerektiğinde de genetik testlerden faydaniılmaktadır. Ana tedavisi ise diyetle gluten alımının kesilmesidir ve kabul görmüş başka bir alternatif tedavi yöntemi yoktur.

Tanıda, duedonal örnekleme yıllardır yapılmakla birlikte, duedonumda Brunner bezlerinin bulunması, azalmış villöz yükseklik, gastrik metaplazi, peptik duodenit varlığı riskleri nedeniyle bulbustan Çölyak hastalığı tanısı amacıyla biyopsi alınması uzun süre boyunca tercih edilmemiştir. Ancak, son dönemde yapılan araştırmalar, gastrointestinal sistemde en yüksek gluten maruziyetine uğraması nedeniyle bulbus biyopsisinin erken tanıda önemli olabileceğini göstermiştir. Duedonal biyopsinin önemi giderek artsa da, henüz bu konuda yapılmış yeterince büyük kohort çalışması olmaması nedeniyle duedonumdan alınacak olan ideal biyopsi sayısı ve yeri konusunda netlik yoktur (4).

Bu çalışmamızda, bulbus ile distal duedonum biyopsilerini histopatolojik olarak değerlendirmeyi ve bulbus biyopsisin, Çölyak hastalığının tanısındaki yerini incelemeyi amaçladık. Böylelikle “Tüm Çölyak hastalarında bulbusta tutulum gözleniyor mu?”,

“Bulbus biyopsisinin ölyak hastalığının tanısındaki yeri nedir?”, “Bulbus ve distal duodenum biyopsileri arasında patolojik farklılıklar var mı?” ve “Sadece bulbusta tutulum gösteren ölyak hastalığı var mı?” gibi soruları yanıtlamayı planlandık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

“Çölyak” kelimesi, Yunanca karın anlamına gelen “*koilliakos*” kelimesinden köken almaktadır. Çölyak hastalığının ortaya çıkmasının, yerleşik hayata geçen insanlık tarihi ile paralel, yaklaşık 10000 yıl önce Mezopotamya, Orta Doğu ve Anadolu topraklarında olduğu düşünülmekle birlikte, tarihte ilk kez, 2. yüzyılda Kapadokyalı Aratheus’un yazmış olduğu tıp kitaplarında ÇH kliniğine benzer bir tablodan bahsedilmiştir (5). Aratheus, kitaplarında bu hastalığı, sindirilemeyen gıdaların vücuttan atılması sonucu renksiz, safrsız, kötü kokulu, sulu dışkılamaya neden olan ve bir ya da iki günlük basit nedenlerden kaynaklanmayan ishal olarak tanımlamıştır. Tedavisinde ise istirahatın yanı sıra açlık ve soğuktan kaçınmayı önermiştir.

Çölyak hastalığı, modern olarak ilk kez 1888 senesinde, Samuel Gee tarafından ele alınmıştır. Gee, Çölyak hastalığını, kronik ishal ve gelişme geriliği olan çocukların hastalığı olarak tanımlanmıştır. Tedavisinde ise midye ile beslenme uygulandığında şikayetlerin gerilediğini belirtmiş olsa da hastalığın, diyet ile çözümüne yönelik geleceğe dair büyük bir ilham kaynağı olmuştur (6). 20. yy’da Sidney Haas, hastalarını sadece muz ile besleme şeklinde uyguladığı diyet ile de başarı sağlamıştır (7). Williem Karel Dickey, 2. Dünya Savaşı sırasında tahıl tüketmeyen hastaların iyileştiğini gözlemlemiş ve 1950 yılında Çölyak hastalığını gluten ile ilişkilendirmiştir (8).

Tablo 1. Çölyak Hastalığının Tarihsel Gelişimi (9)

Yıl	Çalışmayı yürüten kişi	Sonuç
1950	Williem Karel Dickey	Çölyak hastalığını gluten ile ilişkilendirdi.
1965	McDonald ve arkadaşları	ÇH’nın genetik faktörlerle ilişkisini ileri sürdü.
1983	Chorzelski	Anti-endomisyum IgA (EMA) keşfedildi.
1986	Howell ve arkadaşları	ÇH ile insan lökosit antijeni (HLA) ilişkisini bildirdi
1992	Marsh	ÇH’da mukozal progresyonun 5 fazını gösterdi.
1997	Dieterich	Anti-doku transglutaminaz (tTG) keşfedildi.
1999	Marsh ve Oberhuber	Histopatolojik bulguların sınıflaması güncellendi.

2.2. Epidemiyoloji

Çölyak hastalığının uluslararası prevalansı %0.2-1 arasında düşünölmekle birlikte, buğday tüketiminin fazla olduğu Avrupa, Amerika ve Orta Doğu'da hastalık daha sık görölürken, buğday tüketiminin görece daha az olduğu Uzak Doğu Asya'da ise hastalık daha az sıklıkta saptanmaktadır (10). Ülkemizde de uluslararası prevalansa benzer şekilde, hastalığın görölme sıklığı %0,3-1 arasında olup, Türkiye'de 250.000 ile 750.000 arasında Çölyak hastası olduğu düşünölmektedir. Ancak, bu kişilerin sadece %10-25'ine tanı konulabildiği düşünölürse, ülkemizde 25.000 ile 75.000 arasında tanı almış Çölyak hastası olduğu öngörölmektedir (11). Ülkemizde 2-18 yaşları arasında 1000 sağlıklı çocuk üzerinde yapılmış bir çalışmada hastalığın sıklığı %0.9 olarak saptanmıştır (12). Dalgıç ve arkadaşları tarafınca 20.190 okul çocuğunu üzerinde yapılan bir taramada Çölyak hastalığı prevalansı %0.47 olarak bulunmuştur (13). Elsürer ve arkadaşlarının doku transglutaminaz antikor pozitifliği üzerinden yaptıkları bir diğer tarama programında ise, erişkin Türk nüfusunda Çölyak hastalığı prevalansı %1.3 olarak bulunmuştur (14).

Tablo 2. Ülkemizdeki Çölyak Hastalığı Prevalans Çalışmaları (15)

Araştırmacı	Yer	Yıl	Popölasyon	Sayı	Prevalans
Demirçeken ve ark.	Ankara	2003	Sağlıklı (Hastane)	1000	1/100
Karaaslan ve ark.	Ankara	2003	Kan verenler	5054	1/140
Tatar ve ark.	Ankara	2004	Kan verenler	2000	1.3/100
Gürsoy ve ark.	Kayseri	2005	Sağlıklı (Hastane)	906	1/100
Ertekin ve ark.	Erzurum	2005	Sağlıklı (Okul)	1263	1/158
Altıntaş ve ark.	Mersin	2008	Dispeptik Yakınma	69	1.44/100
Dalgıç ve ark.	62 il	2010	Sağlıklı (Okul)	20190	0.47/100

Ivarson ve arkadaşlarının İsveç'te yapmış olduğu, 2151 Çölyak hastası üzerinde gerçekleştirilmiş bir prevalans çalışmasında, kızlarda çölyak görölme sıklığı, erkeklere oranla 2-3 kat daha yüksek saptanmıştır (16). Bunun, İnsan Lökosit Antijeni (HLA) DQ2 ve DQ8 genlerinin, kızlarda, erkeklere oranla daha sık bulunmasından kaynaklabileceği belirtilmiştir. Bir başka çalışmada da, kadınların anemi, gecikmiş puberte veya gebelik

gibi nedenlerle daha sık doktor başvurusu olmasının, Çölyak hastalığı tanısının kadınlarda daha sık konulmasına sebep olduğu belirtilmiştir (17).

Hastaların birinci derece akrabalarında, Çölyak hastalığı görülme riski, topluma göre 10-20 kat artmıştır (18). Hasta ikiz eşi varlığında, çift yumurta ikizlerinde risk %11, tek yumurta ikizlerinde ise %83-86 oranında risk artışı gösterilmiştir (19).

2.3. Etyopatogenez

Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın kişilerde, gluten teması sonucu oluşan, immün mekanizmaların eşlik ettiği ve çevresel faktörlerden etkilenen, otoimmün bir enteropatidir (20).

2.3.1. Gluten

Gluten, gliadin ve glutenin proteinlerinden oluşmaktadır. Çölyak hastalığını aktive eden bu proteinler, genel olarak gluten olarak adlandırılrsa da aslında bu tanım yetersizdir.

Tahıllarda depo proteinleri, polimerik gluteninler ve etanolde çözünen prolamınler olarak 2 ana gruba ayrılmaktadır. Prolaminler, buğdayda gliadin, arpada hordein, yulafta avenin, çavdarda sekalın, mısırda zein, pirinçte ise orzein olarak bulunurlar. Glutenin proteinleri ise kompleks yapıya sahip makromoleküller olup tahılların su absorpsiyonu, pişme kapasitesi, viskozitesi ve elastisitesinden sorumlu kısımlarıdır (21,22). Yapılan çalışmalar sonucu tahıllardaki gliadin komponentinin, Çölyak hastalığı için yüksek toksik, glutenin komponentinin ise daha az toksik olduğu belirlenmiştir. 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 saptanmıştır (23,24). Gliadin toksisitesinin moleküler temeli tam olarak bilinmemekle birlikte, NH terminalinde toksik gliadin peptidlerinde ortak olarak bulunan Pro-Ser-Gln-Gln ve Gln-Gln-Gln-Pro ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. (Pro: Prolin, Ser: Serin, Gln: Glutamin)

Tablo 3. Tahılların Toksisiteleri (25 nolu kaynaktan alınarak düzenlenmiştir.)

Tahıl	Prolamin	Aminoasit İçeriği	Toksisite
Buğday	Gliadin	%36 Gln, %17-23 Pro	+++
Arpa	Hordein	%36 Gln, %17-23 Pro	++
Yulaf	Avenin	%36 Gln, %17-23 Pro	++
Çavdar	Sekalin	Yüksek Gln, Düşük Pro	+
Mısır	Zein	Düşük Gln	-
Pirinç	Orzein	Düşük Gln	-

2.3.2. Mukozal İmmünite

Çölyak hastalarında, glutenin sindirim sistemine alınmasıyla birlikte adaptif ve doğuştan bağışıklık sistemleri birlikte uyarılarak güçlü bir humoral ve sitotoksik hücrel immun yanıt geliştirirler.

Adaptif immun sistem, lamina propriadaki CD4+ gluten duyarlı T hücrelerin, antijen üzerindeki HLA DQ2 veya DQ8'e bağlanan gliadin peptidlerini tanınması ile Th1/Th0 tipi bir inflamatuvar cevabı aktive etmesi ile immün yanıtı başlatır (26). İntraselüler bir enzim olan doku transglutaminaz (tTG), mekanik irritasyon veya inflamasyona yanıt olarak endotelial hücrelerden ve fibroblastlardan salgılanır. Salgılanan tTG, gliadin gibi glutaminden zengin proteinlerle çapraz bağ kurar. Bu bağlantı sonucu oluşan glutamin artıklarının deamidasyonu ile gluten peptidlerinde negatif yük oluşturulur. Ortaya çıkan negatif yük, bu molleküllerin HLA doku gruplarına bağlanmasını arttırarak, T hücrelerin uyarıcı kapasitesini yükseltir. Takip eden inflamatuvar kaskad doku hasarına sebep olan metalloproteazların ve diğer aracılarn serbest kalmasına neden olur. Tetiklenen immun yanıt ile epitel hücrelerinde yıkım giderek artarken, interlökin-15 (IL-15), TNF- α , IFN- γ sitokin ekspresyonu da artar. (27,28)

IL-15 ekspresyonun artmasıyla enterositlerde, doğal immün yanıt aktivasyonu gerçekleşir. Bunun sonucunda, *Naturel Killer Group-2 Member D* (NK-G2D)'yi eksprese eden intraepitelyal lenfositler (IEL) aktifleşir. (29). Aktive intraepitelyal lenfositler, sitotoksik hale gelerek, stresle indüklenen yüzey antijeni olan Majör Histo-uyumluluk Kompleks-1 Zincir İlişkili A (MIC-A)'ya sahip epitel hücrelerini öldürerek ince barsak

prevalansı %30-40'lara kadar çıkmaktayken, ÇH prevalansı bu sayının çok daha altındadır. Toplumdaki sıklıkları arasında gözlenen bu büyük farkın, hastalığın oluşumunda HLA dışı genetik faktörlerin de önemli yeri olabileceğini düşündürmektedir (34).

Çölyak hastalığında genetik yatkınlığı oluşturan bir diğer faktör de bulunan gen sayısı ve aralarındaki cis-trans bağlantı şeklidir. HLA DQ2 homozigot olması halinde, heterozigot formuna göre 5 kat daha fazla risk oluşturmaktadır. DQB1*02 ve DQA1*05'i homozigot cis formda taşıyan bireylerde de risk trans formuna göre daha yüksektir (35).

İnsan Lökosit Antijeni allellerinin, hastalığa yatkınlık oluşturma dışında klinik fenotipte de belirleyici olduğu gösterilmiştir. Örneğin, HLA DQ2 homozigotluğu, ağır çölyak hastalığı ve tip-II enteropati ilişkili T-hücre lenfoma gelişimi ile bağdaştırılmıştır. Benzer şekilde, HLA DQB1*02:01 homozigotluğu, ciddi intestinal hasar ile gitmektedir (36,37).

Çölyak hastalığına yatkınlık oluşturan genetik incelemeler, günümüzde genom çalışmalarının da hızlanması ile non-HLA gen bölgeleri ve single nükleotit polimorfizmler (SNP) üzerine kaymıştır. Çölyak hastalığından sorumlu olan sitokinler ve eşliği sık görülen otoimmün hastalıklarla ilgili çok sayıda özel genetik lokuslar ve SNP farklılıkları gösterilmiştir (38).

Tablo 4. Çölyak Hastalığı ile İlişkili Genler (39, 40 nolu kaynaklardan derlenmiştir.)

HLA Genler	Diğer
	COELIAC1 6p21
	1q31, 2q11-12, 3p21, 3q25-26, 4q27, 6q25, 12q24
Non-HLA Genler	
	COELIAC2 5q31-33
	COELIAC3 2q33
	COELIAC4 19p13-1

2.3.4. Çevresel Faktörler

Enfeksiyonlar ve Çölyak Hastalığı

Gastrointestinal sistem enfeksiyonları, intestinal geçirgenliğin artmasına sebep olarak Çölyak hastalığının tetik mekanizmasını oluşturan, intakt gliadin moleküllerinin emilimine yol açarak immun yanıtı başlatabilir. 1931 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, *Rotavirüs* enfeksiyonun, ÇH gelişiminde bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (41). Benzer şekilde *Campylobacter*, *Shigella*, *non-typhii Salmonella* ve *Yersinia* enfeksiyonlarının da genetik yatkınlığı olan kişilerde hastalık gelişiminde risk faktörü olduğu saptanmıştır (42).

Mikrobiyota

Özellikle ilk 2 yaşta sık tekrarlayan enfeksiyon geçirmenin, başta Sefalosporin grubu olmak üzere antibiyoterapinin ve sezaryen doğumun, intestinal mikrobiyotada bozulmalara yol açarak, yatkınlığı olan kişilerde, Çölyak hastalığı oluşma riskini arttırdığı saptanmıştır (43).

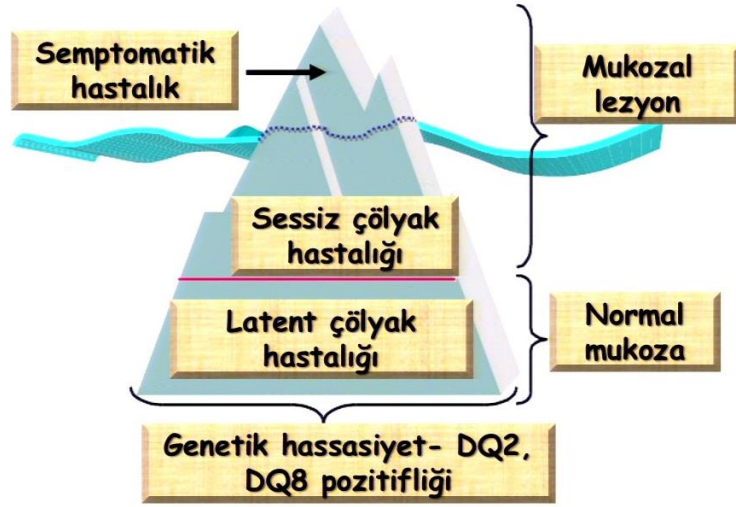
Glutenle Tanışma Yaşı

Glutenle erken ya da geç karşılaşmanın, ÇH açısından bir risk faktörü olup olmadığı bir dönem tartışılmış ve erken dönemde (<4 ay) ya da geç dönemde (>7 ay) gluten ile beslenmeye başlamanın, genetik yatkınlığı olmayan bireylerde, ÇH açısından anlamlı bir fark oluşturmadığı gösterilmiştir (44,45).

2.4. Klinik

2.4.1. Çölyak Hastalığında Sınıflandırma

Çölyak hastalığı, GİS semptomlarının varlığına dayandırılarak, buzağı modelinde beş ayrı klinik kategoriye ayrılarak sınıflandırılabilir. Buna göre tanı almış veya klinik belirtileri olan hastalar suyun üstünde yer almaktayken, buzağının çoğunluğunu oluştan kısım, suyun altında bulunan tanısı konmamış gruptur (46).



Şekil 2. Çölyak Hastalığında Buzdağı Modeli (47 numaralı kaynaktan alınarak düzenlenmiştir.)

1. Tipik (Klasik) Çölyak Hastalığı
2. Atipik Çölyak Hastalığı
3. Sessiz Çölyak Hastalığı
4. Potansiyel Çölyak Hastalığı
5. Latent Çölyak Hastalığı

Tipik Çölyak Hastalığı: Daha çok süt çocukları ve küçük çocuklarda, diyetle glutenin eklenmesi ile karın ağrısı, kusma, kronik ishal, karın şişkinliği, büyüme gelişme geriliği gibi ön planda GİS bulguları ile karakterize ÇH tipidir. Gaita, cıvık, yağlı görünümde ve pis kokuludur. Malabsorbsiyon ve iştah kaybına bağlı büyüme gelişme geriliği, D vitamini eksikliğine bağlı rikets başvuru nedeni olarak görülebilir (48,49).

Atipik Çölyak Hastalığı: Çoğunlukla okul çağı çocukları, adolesan ve erişkinlerde görülür. Hastalar, boy kısalığı, pubertede gecikme, osteopenik kemik hastalıkları, kronik artrit, kardiyomyopati, dirençli demir eksikliği anemisi, aftöz stomatit, karaciğer fonksiyon bozuklukları, dermatitis herpetiformis ve nörolojik bozukluklar gibi GİS dışı bulgular ve dispeptik yakınmalar, gastroözefageal reflü ve kabızlık gibi atipik GİS yakınmaları ile başvurabilir. Daha ileri yaş hastalarda, otoimmünitenin ön planda olduğu tiroidit ve nöropati daha sık gözlenmektedir (50,51).

Sessiz Çölyak Hastalığı: Sağlıklı görünen asemptomatik bir çocukta, herhangi bir nedenle tarama yapıldığında, serolojik ve biyopsi bulgularının, ÇH ile uyumlu saptandığı

hasta grubudur. Bu hastalar, genel olarak asemptomatik kabul edilmekle birlikte, glutensiz beslenme ile fiziksel ve ruhsal olarak daha iyi oldukları gözlenmiştir (52).

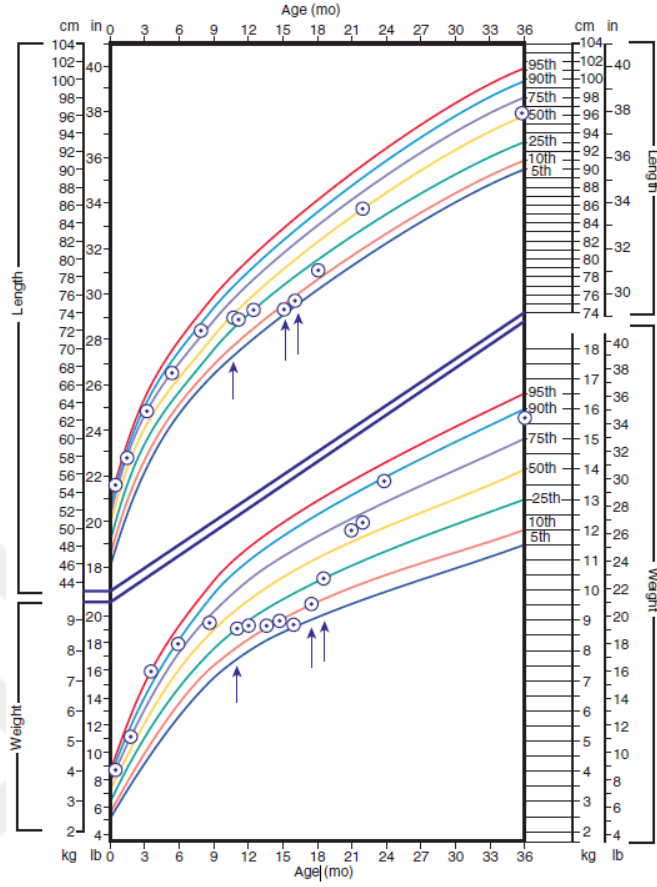
Potansiyel Çölyak Hastalığı: Hastalığa spesifik otoantikörlerde ve HLA DQ2/DQ8 gibi genetik yatkınlık alellerinde pozitiflik saptandığı halde, biyopsi bulgularının olmadığı hasta grubudur. İlerleyen dönemde, Çölyak hastalığı için risk taşıyan bu grupta, yapılmış bir çalışmada 106 kişi izlenmiş ve 3 yıllık izlem içerisinde %30.8’inde villüs atrofi ve Çölyak hastalığına gidişat gözlenmiştir (53).

Latent Çölyak Hastalığı: Enteropati olmayan ancak, hayatının bir döneminde gluten sensitif enteropati gelişmiş olup Çölyak hastalığı ile uyumlu HLA grubuna sahip kişilerdir. Bu hastalarda, ÇH klinik belirtileri ve seroloji pozitifliği olabilir ya da olmayabilir (54).

Çölyak hastalığı ile ilgili bir diğer tanımlama ise Refrakter Çölyak hastalığıdır. Refrakter ÇH, 1 yıl boyunca sıkı glutensiz diyetle rağmen semptomların devam ettiği, malorbisyon bulgularında gerileme ve mukozal iyileşmenin gözlenmediği hasta grubunu tanımlar. Bu grup, Çölyak hastalarının yaklaşık %1-2’lik kısmını oluşturmaktadır (55).

2.4.2. Klinik Bulgular

Çölyak hastalığı, gastrointestinal semptomlardan nörolojik, cilt, karaciğer, kemik, hematolojik tutulumlara kadar giden geniş bir yelpazede klinik ile karşımıza çıkabilmektedir. İlk 2 yaş içerisinde tanı alan Çölyak hastaları, çoğunlukla kronik ishal, kusma, abdominal distansiyon gibi intestinal bulgular ve malnütrisyon, irritabilite, gelişme geriliği ile karşımıza gelirler (Şekil 2). Kronik ishalin aksine bazı vakalarda ise kabızlık ve intususepsiyon da görülebilir.



Şekil 3: Çölyak Hastalarının 0-9 Aylık Süreçteki Gelişimi (56)

İştahsızlık, intermitant kusma, kronik ishal ile gelip tanı almış hastaların tanı anındaki (tek ok) ve glutensiz diyetle geçişi sonrasındaki (çift ok) büyüme gelişmeleri

Tanı yaşı okul çağı ve adölesan döneme doğru yaklaştıkça hastalar, intestinal bulgu vermeyen ve hemen hemen bütün organları etkileyebilen ekstraintestinal şikayetlerle karşımıza çıkabilmektedir (Tablo 5). En sık görülen ekstraintestinal bulgulardan biri tedaviye yanıtız demir eksikliği anemisidir. Diğer sık ekstraintestinal bulgular, kısa boy, gecikmiş puberte, artrit, artralji, bilateral oksipital kalsifikasyonla giden epilepsi, periferik nöropati, izole hipertransaminazemi, diş enamel hipoplazisi ve aftöz stomatittir. Kemik mineralizasyon bozuklukları, tanı anında hastalarda gözlenebilmekle birlikte, erişkinlerin aksine çocuklarda, glutensiz beslenme ile geriye döndürülebilmektedir. Günümüzde halen, Çölyak hastalığının geniş klinik prezentasyon varyasyonunu sağlayan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak, ön planda mikrobesein eksiklikleri ve otoimmün cevaplar sorumlu tutulmaktadır.

Çölyak hastalarında otoimmün patogeneze sahip birçok hastalığın görülme sıklığı artmıştır. Bu hastalıklar arasında, Tip I diyabet, otoimmün tiroid hastalıkları, Addison hastalığı, Sjögren sendromu, romatoid artrit, otoimmün hepatit, otoimmün kolanjit ve primer biliyer kolanjit yer almaktadır. Bunun dışında Çölyak hastalığı selektif IgA eksikliği, Down, Turner ve Williams sendromları ile de ilişkilendirilmiştir (57-63).

Tablo 5. Çölyak Hastalığında İntestinal Bulgular (64)

Erken Başlangıç (2 yaş altı)	Geç Başlangıç
Kronik ishal ve yağlı dışkılama	Kronik ishal ve yağlı dışkılama
Kilo alamama	Bulantı, kusma
Karın şişkinliği	Karında rahatsızlık hissi ve şişkinlik (dispepsi)
Kas erimesi, cilt altı yağ dokusunun kaybolması	Tekrarlayan karın ağrısı
Apati ve huzursuzluk	Kilo kaybı
Hipotoni	Kabızlık

Tablo 6. Çölyak Hastalığında Ekstraintestinal Bulgular (65)

BULGU	MUHTEMEL NEDEN(LER)
CİLT	
Peteşi ve ekimoz	K vitamini eksikliği, trombositopeni
Ödem	Hipoproteinemi
Dermatitis herpetiformis	Epidermal (Tip3) tTG otoimmunitesi
Foliküler hiperkeratozis ve dermatit	A vitamini eksikliği, B vitamini malabsorpsiyonu
ENDOKRİN SİSTEM	
Amenore, infertilite, impotans, gecikmiş puberte	Malnütrisyon, hipotalamohipofizer aks disfonksiyonu, immün disfonksiyon

Sekonder hiperparatiroidizm	Kalsiyum ve/veya D vitamini malabsorpsiyonu
Otoimmün tiroid hastalıkları	Otoimmünite
HEMATOPOETİK SİSTEM	
Anemi	Demir, folat, B12 vitamini veya piridoksin eksikliği
Hemoraji	K vitamini eksikliği, folat eksikliğine bağlı trombositopeni
Trombositoz, Howell-Jolly cisimleri	Hipospelenizm
KARACİĞER	
Yükselmiş karaciğer enzimleri	Lenfositik hepatit
Otoimmün hepatit	Otoimmünite
KAS SİSTEMİ	
Atrofi	Malabsorpsiyona bağlı malnütrisyon
Tetani	Kalsiyum, D vitamini ve/veya magnezyum eksikliği
SİNİR SİSTEMİ	
Periferik nöropati	B12 ve tiamin eksiklikleri, immün temelli nörolojik disfonksiyon
Ataksi	Serebellar ve posterior kolumnar hasar
Demyelizan santral sinir sistemi lezyonları	İmmün temelli nörolojik disfonksiyon
Nöbetler	Bilinmiyor
İSKELET SİSTEMİ	
Osteopeni, osteomalazi ve osteoporoz	Kalsiyum ve D vitamini malabsorpsiyonu, sekonder hiperparatiroidizm, kronik inflamasyon
Osteoartropati	Bilinmiyor
Patolojik kırıklar	Osteopeni ve osteoporoz

DİĞER

Enamel hipoplazisi	Kalsiyum ve D vitamini malabsorpsiyonu
Anksiyete, şizofreni	Bilinmiyor
Pulmoner hemosiderozis	Bilinmiyor
Aftöz stomatit	Bilinmiyor

2.4.3. Çölyak Hastalığına Eşlik Eden Hastalıklar

Çölyak hastalığı, otoimmün veya genetik temelli birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. ÇH'na en sık eşlik eden hastalıkların başında Tip I diyabet gelmektedir. Ancak, Tip I diyabet ve ÇH'nın beraber görüldüğü vakaların yarıya yakınında, diyabet tanısı sırasında, Çölyak hastalığının gastrointestinal belirtilerinin olmadığı unutulmamalıdır. Çölyak hastalığına eşlik ettiği iyi bilinen bir diğer otoimmün hastalık da otoimmün tiroidittir (66). Addison hastalığında da HLA B8/DR3 sıklığında artış bildirilmiştir (67). Bunun dışında, IgA eksikliği, HLA B8/DR3 ilişkili otoimmün trombositopenik purpura, otoimmün hemolitik anemi ve hiposplenizm de ÇH ile ilişkilendirilmiştir (68).

Çölyak hastalığıyla birliktelik gösteren birçok akciğer hastalığı da (güvercin yetiştirici akciğeri, kriptojenik fibröz alveolit) mevcuttur (69,70). Diyet yapmayan erişkin Çölyak hastalarının üçte birinin elektrokardiyografisinde uzamış QT aralığı da gösterilmiştir. Bu durum, potasyum konsantrasyonundaki azalma ile ilişkilendirilmiştir (71).

Çölyak hastalığına eşlik eden genetik hastalıklar arasında en bilineni, Down sendromudur. Yapılan bir çalışmada 225 Çölyak hastasının 2'sinde Down sendromu gösterilmiştir (72).

Ekzokrin pankreas yetmezliği, Çölyak hastalığına eşlik edebilir ve enzim replasmanı ile hastalarda mevcut olan ishal gerileyebilir. Bu amaçla Çölyak hastalarında fekal elastaz ölçümü yardımcı olabilir (73).

Dermatitis herpetiformis, sırt, kalça ve dirseklerde eritemli zeminde simetrik yerleşimli papül, vezikül ve grup yapmış büllerle karakterize kaşıntılı, kronik bir hastalıktır. Dermatitis herpetiformis saptanan hastaların neredeyse tamamının ÇH ile

uyumlu GİS mukoza tutulumu da olduğunu, Dermatitis herpetiformis’e derinin Çölyak hastalığı da denilmektedir (74).

Kronik hepatit, primer IgA mezenşial nefropatisi, dermatomyozit, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit de Çölyak hastalığıyla ilişkilendirilmiş diğer hastalıklar arasındadır (75-79).

Refrakter ÇH ve glutensiz diyet yapmayan hastalarda, malign lenfoma, özefagus ve farenks karsinomları riskinin arttığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (80).

Tablo 7. Başvuru Nedenine Göre ÇH Prevelansı (15 nolu kaynaktan düzenlenmiştir.)

Klinik Durum	Prevalans
Tip-1 diyabet	%5
Otoimmün tiroid hastalığı	%3
Semptomatik demir eksikliği anemisi	%10-15
Aseptomatik demir eksikliği anemisi	%2-9
Mikroskobik kolit	%15-27
İrritabl barsak sendromu	%3
Osteoporoz	%1-3
Nedeni bilinmeyen transaminaz yüksekliği	%1,5-9
Otoimmün hepatit	%3-6
Primer biliyer siroz	%0-6
Down sendromu	%3-12
Kronik yorgunluk sendromu	%2
Nedensiz infertilite	%2-4

2.5 Tanı

Çölyak hastalığının tanısı klinik bulgular, seroloji, HLA tiplendirmesi ve duodenal biyopsiye dayanmaktadır.

2.5.1. Seroloji

Serolojik testlerle besinlerdeki proteinler ve barsak mukozasındaki yapısal proteinlere (retikülin, endomisyum) karşı oluşmuş antikorlar saptanmaktadır. Bu testler, ÇH tanısını

desteklemek, biyopsi gerektirecek grubu saptanmak ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılır. Bu amaçla anti-gliadin antikor (AGA), anti-retikülin antikor, anti-endomisyum antikor (EMA), doku transglutaminaz (tTG), deamide gliadin peptid (DGP) kullanılmaktadır. Tanısal testlerin kullanımı ve değerlendirilmesi sırasında, eşlik edebilen IgA eksikliği akılda tutulmalı ve serum total IgA düzeyi çalışılarak dışlanmalıdır.

Doku Transglutaminaz (tTG): Transglutaminaz, doku hasarı sırasında strese cevap olarak ekstraselüler alana salınan sitoplazmik bir enzimdir. Sensitivitesi, spesifitesi ve maliyeti düşünüldüğünde tTG IgA, taramada ve tanıda en sık kullanılan serolojik tetkiktir. Çölyak hastalığı şüphesi ile tetkik edilmesi planlanmış kişilerde, glutensiz diyet yapmaları halinde, testten en az 6 hafta önce başlayacak şekilde, günde 3 gram gluten tüketimi önerilmekle birlikte, ideal miktar ve ideal süre konusunda kesin bir netlik yoktur. Benzer şekilde, Çölyak hastalığının takibi sırasında da tTG IgA'nın negatifleşme süresi birkaç haftadan birkaç yıla kadar değişkenlik gösterebilmektedir (81-83).

Anti-Endomisyum Antikoru (EMA): Anti-endomisyum antikoru, 1983 yılında Chorzelski tarafından keşfedilmesinin ardından, Çölyak hastalarının tanı ve takiplerinde, yaygın kullanılmakta olan bir belirteç olmuştur. Anti-endomisyum antikoru, düz kas bağ dokusunun bir yapısı olan endomisyuma karşı gelişen IgA antikorlarının, indirekt immünfloresan yöntemle değerlendirilmesine dayanır. Test substratı olarak, maymun özefagusu kullanılırken, son dönemde insan göbek kordonu ile hazırlanmış test kitleri de piyasaya sürülmüştür. Ancak, sensitivite ve spesifite açısından anlamlı bir fark gözlenmemesi ve maliyeti nedeniyle maymun kaynaklı substratların yaygın olarak kullanılmasına devam edilmektedir. Genel olarak anti-endomisyum antikorumun, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olmakla birlikte, daha pahalı olması ve özel eğitimli laboratuvar elemanı incelemesi gerektirmesi nedeniyle ikinci basamak tetkik olarak kullanılması önerilir (82,84).

Anti-Gliadin Antikor (AGA): İlk olarak 1958 yılında Berger tarafından tanımlanan AGA, tahıllardaki gliadine karşı sentezlenir ve hastalıkta ilk ortaya çıkan antikordur. Ancak, sağlıklı kişilerde ve başka nedenlere bağlı gelişen gastrointestinal inflamasyonda da pozitif sonuç verebildiğinden, Çölyak hastalığı için özgünlüğü oldukça düşüktür. Bu

nedenle güncel rehberlerde ve klinik yaklaşımda kullanımı giderek azalmış olup, taramada kullanılmaları düşük güvenilirliği nedeniyle önerilmemektedir (85).

Anti-Retikülin Antikor (ARA): İlk olarak 1971 yılında Seah ve arkadaşları tarafından keşfedilip, 1977 yılı sonrasında Çölyak hastalığı taramasında kullanılmaya başlanılmıştır. Anti-retikülin antikor, düz kas endomysyumunda bulunan retikül fibrillere karşı oluşmakta ve tetkik, fare bağ dokusu kullanılarak indirekt immunfloresan yöntemle çalışılmaktadır. Deneyimli laboratuvar elemanı gereksinimi ve düşük sensitivite ve spesifikite nedeniyle tarama ve tedavi takibinde ARA kullanımı yaygın değildir (86).

Anti-Deamide Gliadin Peptid (DGP): Kısmen sindirilmiş gliadin peptid, epitelyal hücreleri geçer ve lamina propria'da doku transglutaminaz tarafınca deamide edilerek deamide gliadin peptidi oluşturur. Antijen sunan hücrelerin (APC) yüzeyinde, HLA-DQ2/DQ8 gibi yüksek affinite gösteren moleküllerin varlığı halinde DGP, CD4 pozitif T-hücreleri indükleyerek antikor yanıt mekanizmasını başlatır. Anti-gliadin antikora göre daha yüksek spesifiteye sahiptir. Özellikle iki yaş altı çocuklarda, tTG IgA ile birlikte tarama amacıyla çalışılması önerilmektedir (87).

Tablo 8. Çölyak Hastalığında Kullanılan Serolojik Tetkiklerin Güvenilirliği (88-92)

Tetkik	Sensitivite	Spesifite
tTG IgA	%90-100	%95-100
EMA IgA	%93-100	%98-100
DGP IgA	%80-91	%91-95
DGP IgG	%88-95	%86-98
Anti-Gliadin Antikor IgA	%52-100	%72-100
Anti-Gliadin Antikor IgG	%83-100	%47-94

2.5.2 HLA Tiplendirmesi

Çölyak hastalığı tanısında doku tiplendirmesinin önemi giderek artmaktadır. HLA DQ2 ve DQ8'in spesifitesi düşük (ortalama %54) olmakla birlikte, sensitivite ve spesifikite (ortalama %96,2). Semptomatik hastalarda, tanının biyopsi alınmadan kesinleştirilmesi

ve risk grubunda olan asemptomatik hastalarda (özellikle Down sendromu) da tarama ve takip gerekliliğini belirleme amacıyla kullanımını öneren çalışmalar bulunmaktadır (93,94).

2.5.3. Patolojik İnceleme

Çölyak hastalığı tanısında altın standart test, ince barsaktan alınan biyopsi incelemesidir. Tipik olarak, Çölyak hastalığında barsakların sadece mukozası etkilenirken submukoza, muskularis propria ve seroza hastalıktan etkilenmez.

Patolojik incelemede, IEL sayısı, villus atrofisi, kript hiperplazisine göre yapılan Modifiye Marsh-Oberhuber sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 9).

Tablo 9. Modifiye Marsh-Oberhuber Sınıflaması (95 nolu kaynaktan alınarak düzenlenmiştir.)

	Evre 0	Evre 1	Evre 2	Evre 3a	Evre 3b	Evre 3c
IEL Sayısı	<30/100	>30/100	>30/100	>30/100	>30/100	>30/100
Kript Hiperplazisi	-	-	+	+	+	+
Villöz Atrofi	-	-	-	Hafif	Orta	Total
	Preinfiltratif	İnfiltratif	İnfiltratif Hiperplastik		Düz Destrüktif	

Patolojik inceleme yapılırken, intraepitelyal lenfosit sayısında artışa neden olan, gastroduodenit, besin allerjileri, enfeksiyonlar (Giardia, cryptosporidium, CMV vb.), otoimmün enteropati, Crohn hastalığı, ilaç yan etkisi (NSAİİ), IgA eksikliği, yaygın değişken immün yetmezlik, ince barsak allograft rejeksiyonu gibi durumlar olduğu unutulmamalıdır.

Benzer şekilde, ÇH araştırılırken villöz atrofiye neden olan mikrovillus inklüzyon hastalığı, otoimmün enteropati, tropikal/refrakter/kollajenöz sprue, radyo-kemoterapi, graft-versus-host hastalığı, nütrisyonel eksiklikler ve enteropatinin indüklediği T hücreli lenfoma akılda tutulmalıdır.

2.5.4. Tanı Algoritması

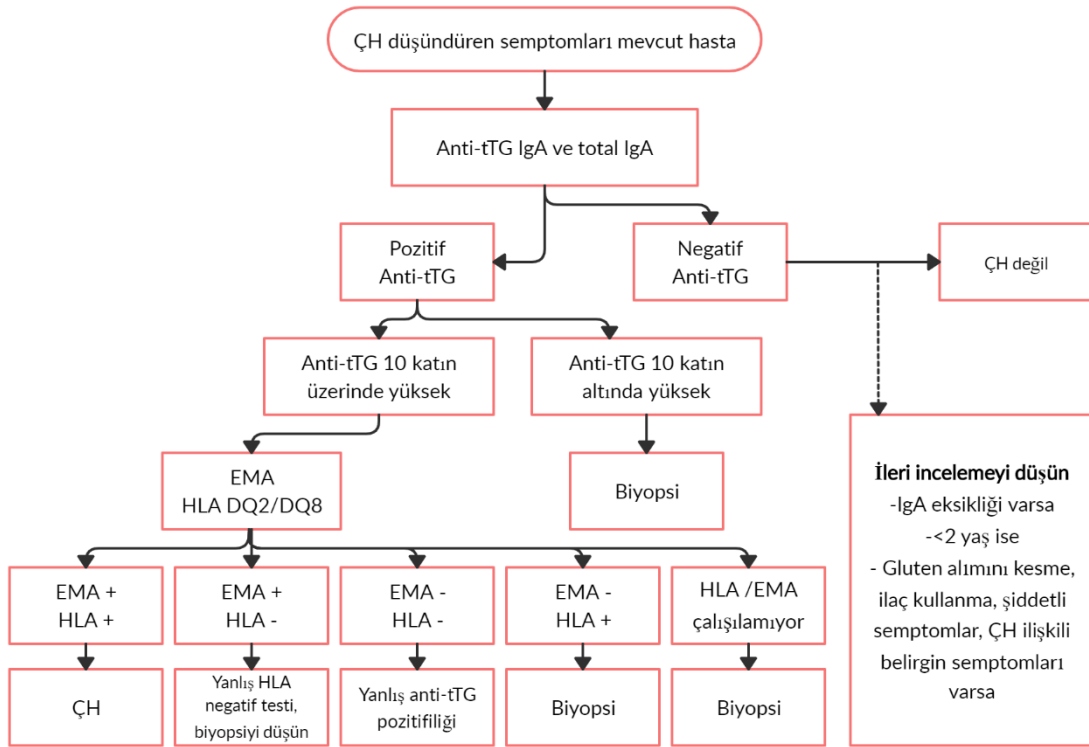
Günümüzde Çölyak hastalığı tanısı, Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği'nin (ESPGHAN) 2012 yılında düzenlemiş olduğu puanlama sistemi ile konulmaktadır. Bu sisteme göre, Çölyak hastalığı tanısı için 4 puan ve üzeri gereklidir.

Tablo 10. Çölyak Hastalığı Tanısında Puanlama Sistemi (52)

Belirti ve Bulgular	Puan
Malabsorpsiyon sendromu	2
ÇH ile ilgili belirtiler ya da Tip I DM ya da 1. derece akrabalarında ÇH varlığı	1
Aseptomatik	0
Serum Antikorları	
EMA pozitifliği ve/veya anti-tTG'nin 10 kat yüksek olması	2
Anti- tTG antikorunun düşük pozitifliği veya izole anti-DGP pozitifliği	1
Serolojik test yapılmamış	0
Serolojik testler negatif	-1
HLA Tiplendirmesi	
HLA DQ2 veya HLA DQ8 heterodimerlerinin pozitifliği	2
HLA yapılmamış ya da %50 HLA DQ2 pozitifliği (sadece HLA DR1-0202)	1
HLA DQ2 ve HLA DQ8 negatifliği	0
Histoloji	
Marsh 3b ya da 3c	2
Marsh 2 ya da 3a ya da Marsh 0-1 ve bağırsak dokusunda dTG antikoru pozitif	1
Marsh 0-1 ya da biyopsi yapılmamış	0

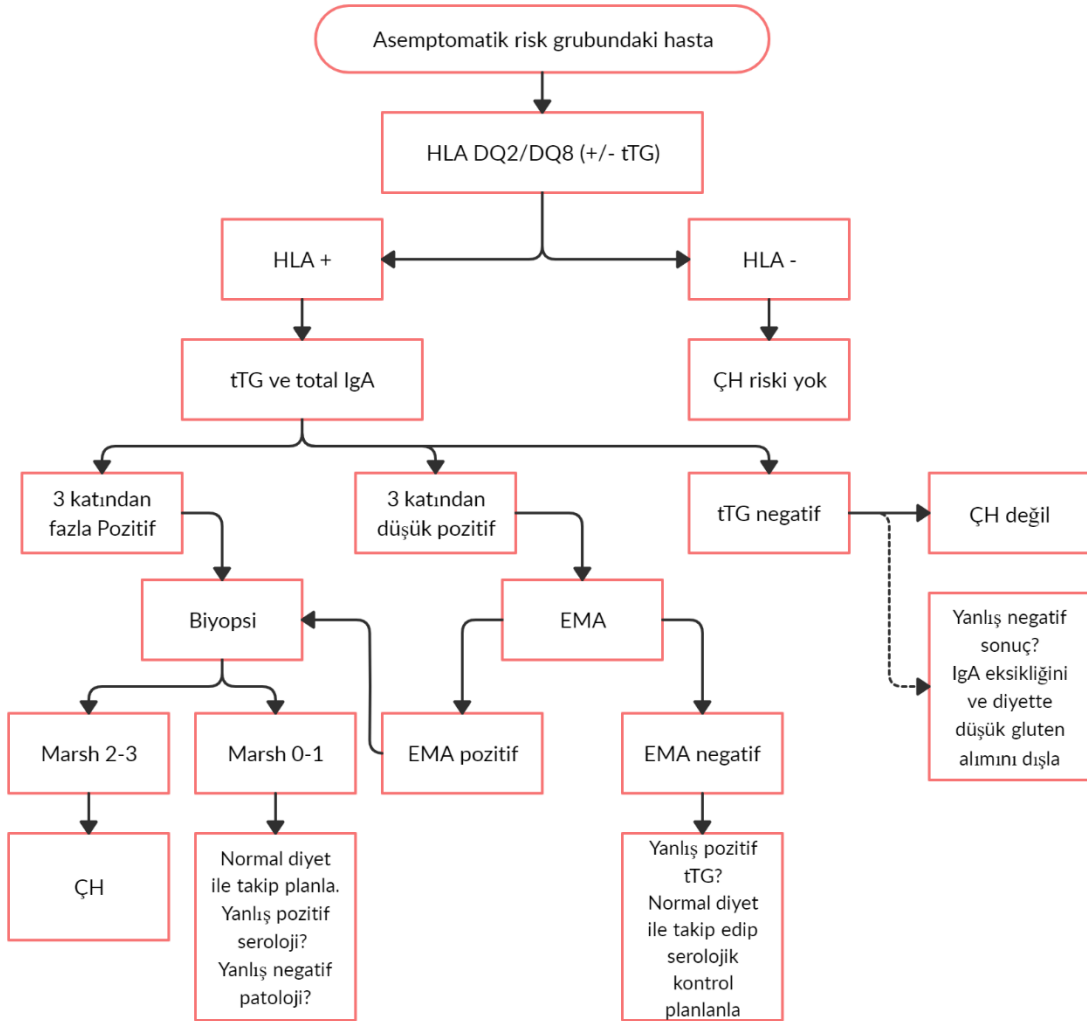
Semptomatik hastalarda yapılan tarama incelemesinde anti-tTG antikoru 10 katın üzerinde pozitif saptanan hastalarda EMA ve HLA tiplendirmesi çalışılmalıdır. Bunun sonucunda, EMA ve HLA DQ2 veya DQ8 pozitifliği saptanırsa Çölyak hastalığı tanısı yeteri kesinlikte konulmuş olur. Eğer EMA veya HLA tiplendirmesinde negatif sonuç saptanırsa biyopsi için hasta değerlendirilmelidir. Anti-tTG antikoru pozitif ancak 10 katın altında ise tanının biyopsi ile kesinleştirilmesi önerilmektedir (56).

Şekil 4: Semptomatik Hastada Çölyak Hastalığı Tanı Algoritması (52)



Risk nedeniyle tetkik edilen asemptomatik hastalarda, tanının mutlaka biyopsi ile kesinleştirilmesi önerilmektedir. Tarama yapılabiliriyorsa HLA doku tiplendirmesiyle, yapılamıyorsa da anti-tTG IgA antikoru bakılarak gerçekleştirilmelidir. Sonuçta, HLA veya 3 katın üzerinde anti-tTG pozitifliği saptanırsa hastaya biyopsi yapılmalıdır. Eğer pozitif, ancak, 3 katın altında bir değer saptanırsa EMA antikoru pozitifliği aranarak biyopsi kararı verilmelidir. Anti-tTG ve EMA antikoru negatif hastalar ise, hasta bazında ele alınıp, gereği halinde biyopsi yapılmalı veya takipte tutulmalıdır (56).

Şekil 5: Aseptomatik hastada Çölyak hastalığı tanı algoritması (52)



2.6. TEDAVİ

Çölyak hastalığında tedavi, ömür boyu sürecek olan glutensiz diyetdir. Diyete sıkı bir şekilde uyulması hastalığın prognozu için önemlidir. Hastaların, buğday, çavdar, arpa ve yulaf tüketmemesi gerekmele birlikte, toksik prolamin düzeyi en az olan yulafın, diyetle sokulabileceği ile ilgili çeşitli çalışmalar da vardır (96). Hastalığı tetkikleyecek günlük gluten miktarını belirlemek zor olmasının yanında bu miktarın, bireyler arasında da değişkenlik gösterebileceği unutulmamalıdır. Yapılan çalışmalara göre, 20 ppm gluten içeren 500 gramlık bir gıdaya eşdeğer olan 50 mg gluten tüketiminin, hastalar tarafından tolere edilebildiği gösterilmiştir. Ancak, yakın dönemde yapılmış bir başka çalışmaya göre, bu düzeyin 10 mg altında tutulması hastalar açısından daha güvenli olacaktır

(97,98). Çölyak hastaları için toksik prolamini içermeyen mısır ve pirinç başlıca tahıl kaynağı olmakla birlikte tef, süpürge darısı, akdarı, karabuğday gibi yöresel tahılların da diyetle sokulması açısından çalışmalar devam etmektedir.

Diyette, barsak epiteli hasarına bağlı olarak gelişen sekonder disakkaridaz eksiklikleri nedeniyle ilk haftalarda süt ve süt ürünleri ile meyve ve meyve sularından da kaçınılması önerilmektedir (99).

Çölyak hastalarında, tanı anında taranıp eksikliği saptanan D vitamini, B12 vitamini, kalsiyum, çinko, folik asit, demir gibi vitamin ve eser elementlerin diyetle eklenmesi önemlidir.

Çölyak hastalığında klasik olarak glutensiz beslenme temel tedaviyi oluşturmakla birlikte, günümüzde ÇH'nın daha iyi anlaşılması sonucu alternatif yeni stratejiler geliştirilmektedir.

2.6.1. Gluten Detoksifikasyonu

Çölyak hastalığında tahıl kaynağı olarak alternatifler olmakla birlikte, buğdayın da diyetle sokulabilmesi için farklı yollar denenmektedir. Genetik mühendisliği çalışmalarıyla, gluten toksisitesi azaltılmış tahıl ürünleri üretilmiştir. Bu çalışmalarda, buğday genomundan α -gliadin odağının çıkartılması ile T hücre stimülatör epitopların azaldığı gösterilmiştir (100).

2.6.2. Barsak Geçirgenliğinin Modülasyonu

Larazotid asetat (AT-001), gliadin ve sitokinler yoluyla uyarılmış hücresel değişiklikleri kontrol eden 8-mer peptid ve sıkı bağ regülatörüdür. Larazotid'in, Çölyak hastalığının tetik mekanizması için önemli olan, gliadin 13-mer peptid translokasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (101,102). İnsanlar üzerinde de devam eden faz II klinik çalışmaları ile Larazotid'in, Çölyak hastalığında umut verici bir madde olduğu şüphesizdir.

2.6.3. İmmün Yanıtın Modifikasyonu

Alerji ve diğer otoimmün bozukluklarda ön planda olduğu gibi, Çölyak hastalığında da

immun toleransı sağlayacak aşı tedavileri üzerinde çalışılmaktadır. Glutene özgü terapötik bir aşı olan Nexvax 2, HLA-DQ2 genotipli hastalarda, glutene özgü spesifik T hücrelerini tetikleyecek tanımlanmış üç peptidin (gliadin, sekalin ve hordein) kombinasyonudur. İmmunoterapi ile ilgili faz I çalışmaları devam etmektedir.

Çölyak hastalığında, immün yanıtta önemli yeri olan TNF- α , IFN- γ ve IL-15 üzerinden tedavi arayışları günümüzde halen devam etmektedir. TNF- α monoklonal antikoru (infliksimab), bazı refrakter çölyak hastalarında denenmiş ve başarılı olmuştur (103). Aynı şekilde hümanize IL-15'e özgü antikor da refrakter çölyak hastalarında denenmektedir (104).

2.7. Çok Kısa Segment (Ultra-Short) Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığının günümüzde artan sıklığı ve bilinirliğine rağmen, tanının atlandığı birçok vakanın olduğu gözlenmektedir. Yapılan çalışmalara göre, tanının atlandığı hasta gruplarının aslında %5-13.6'sına daha önceden biyopsi yapıldığı saptanmıştır (105,106). Bu hastalar geriye dönük değerlendirildiğinde, bir kısmında hiç duodenal örnekleme yapılmadığı, %41'inde ise diagnostik olmayan duodenal biyopsi alındığı gösterilmiştir (107).

Tarihsel olarak ele alındığında, Crosby kapsülleri ve jejunal biyopsiyle tanı konulmaya çalışılan Çölyak hastalığında, günümüzde fiberoptik endoskopi teknikleri sayesinde duodenumdan biyopsi alınmasının, jejunum kadar tanı koydurucu olduğu kanıtlanmıştır (108). Gluten yükünün daha yüksek olduğu bilinen bulbustan (D1) biyopsi alınmasının ise tanı için daha uygun olabileceği düşünülmekle birlikte, bu bölgede Brunner bezlerinin bulunması ve gastrik metaplazi, peptik duodenit gibi tanıyı zorlaştırabilecek durumların varlığı nedeniyle, bulbus biyopsisinden uzun süre boyunca kaçınılmıştır. Ancak, yakın dönemde yapılmaya başlanan çalışmalar, bulbus biyopsisinin öneminin giderek artmasına sebep olmuş, hatta gastrointestinal sistemde sadece bulbusun tutulduğu, erken dönem çölyak hastalığı olarak da nitelendirilebilecek Çok Kısa Segment Çölyak hastalığı tanımı ortaya çıkmıştır (108-113).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yöntemi ve Örneklem

Çalışmamıza, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran ve Çölyak hastalığı şüphesi ile bulbus ve distal duodenum biyopsi alınan Çölyak hastaları dahil edildi.

3.2. Yöntem

Araştırmamız, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafınca alınan bulbus ve distal duodenum biyopsileri ile Çölyak hastalığı tanısı konan hastaların, hastanemiz Tıbbi Patoloji Laboratuvarında biyopsi incelemelerinin karşılaştırılması ile çalışılacaktır.

3.3. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesin Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Ek).

3.4. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafınca bulbus ve distal duodenum biyopsisi alınarak Çölyak hastalığı tanısı konulmuş hastalar

3.5. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Distal duodenuma ek olarak bulbus biyopsisi alınmamış Çölyak hastaları

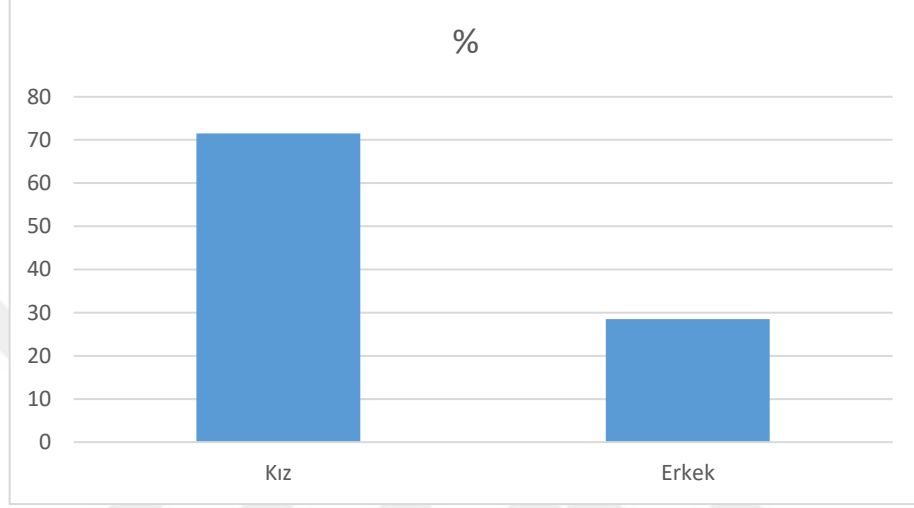
3.6. Araştırma Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmanın istatistiksel analizleri, SPSS 19.0 ve R 3.2.2. paket programlarında

yapılacaktır. Çalışmada yer alan sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle, kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde ile gösterilecektir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenecektir. Normal dağılım gösteren değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, 3+ grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, 2'li alt grup karşılaştırmalarında Bonferonni düzeltilmeli Mann Whitney U testi kullanılacaktır. Kategorik değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Pearson ki-kare, Yates ki-kare ve Fisher ki-kare testleri kullanılacaktır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde, p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.

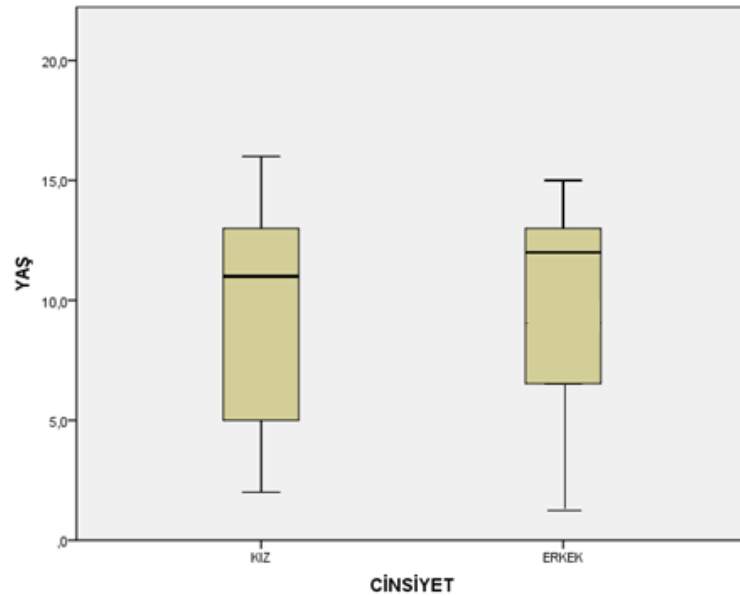
4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 35 Çölyak hastası dahil edildi. Çalışmaya alınan çocukların 10 tanesi erkek (%28.6) ve 25 tanesi kız (%71.4) idi (Şekil 5).



Şekil 6. Çalışmaya Alınan Çocukların Cinsiyet Dağılımları

Çalışmaya dahil edilen çocukların tanı yaşları 17 ay ile 16 yaş arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması 9.7 ± 4.7 yaş olarak saptandı. Ortanca yaş ise 11 yaş idi. Erkeklerin yaş ortalaması 10.3 ± 4.79 yıl, kızların ise 9.4 ± 4.79 yıldır (Şekil 6).



Şekil 7. Cinsiyete Göre Tanı Anındaki Yaş Dağılımları

Hastaların biyopsisi Modifiye Marsh-Oberhuber sınıflandırmasına göre değerlendirildiğinde, bulbus biyopsilerinin biri (%2.9) evre 2, 6'sı (%17.1) evre 3A, 15'i (%42.9) evre 3B, 13'ü (%37.1) evre 3C olarak saptandı. Hastaların distal duodenum biyopsilerinin ise 8'i (%22.9) evre 3A, 10'u (%28.6) evre 3B, 17'si (%48.6) evre 3C olarak saptandı. Buna göre karşılaştırılan biyopsilerde, 6'sında (%17.1) bulbus tutulumu, distal duodenuma göre daha ileri seviyede gözlemlendi. On dokuz (%54.3) örnekte bulbus ile distal duodenum tutulumu aynı skordayken, 10 (%28.6) tanesinde ise distal duodenum tutulumu, bulbustan daha ağırdı (Tablo 14).

Biyopsi örnekleri, Marsh-Oberhuber skorlaması dışında intraepitelyal lenfositozis şiddeti, IEL yayılım şekli ve villus/kript oranı olarak da karşılaştırıldı. İntraepitelyal lenfositozis şiddeti için Tablo 11'deki, IEL yayılımı için Tablo 12'deki, villus kript oranı (V/K) için ise Tablo 13'teki veriler kullanıldı.

Hastalarımızın, bulbus incelemelerinin 7'sinde (%20) hafif, 22'sinde (%62.9) orta, 6'sında (%17.1) ağır IEL infiltrasyonu saptandı. Distal duodenum incelemelerinin ise 4'ünde (%11.4) hafif, 23'ünde (%65.7) orta, 8'inde (%22.9) ağır IEL infiltrasyonu mevcuttu.

İntraepitelyal lenfosit dağılımı açısından, hastaların bulbus biyopsisinin, 19'unda (%54.3) yamalı, 16'sında (%45.7) diffüz, distal biyopsilerin ise 13'ünde (%37.1) yamalı, 22'sinde (%62.9) diffüz tutulum mevcuttu.

Villus kript oranlarına bakıldığında bulbus örneklerinin 6'sında (%17.1) parsiyel, 14'ünde (%40) subtotal, 14'ünde (%40) total tutulum mevcuttu. Bir örnekte (%2.9) ise V/K oranı bozulmamıştı. Distal biyopsilerde ise 9'unda (%25.7) parsiyel, 8'inde (%22.9) subtotal, 18'inde (%51.4) ise total tutulum saptandı.

Tablo 11. İntraepitelyal Lenfositozis Şiddeti

Hafif	3-5 epitelyal hücre başına 1 IEL
Orta	2 epitelyal hücre başına 1 IEL
Ağır	1 epitelyal hücre başına 1 IEL

Tablo 12. IEL Dağılımı

Yamalı	Alanın %50'sinden azını içeren yayılım
Diffüz	Alanın %50'sinden fazlasını içeren yayılım

Tablo 13: Villus/Kript Oranı

Yok	> 4:1
Parsiyel	2:1, 3:1
Subtotal	1:1
Total	< 1:1



Tablo 14. Bulbus ve Distal Duedonum Biyopsilerinin Karşılaştırılması

Bulbus				Distal Duedonum			
Marsh	IEL	IEL Dağılım	V/K	Marsh	IEL	IEL Dağılım	V/K
3B	Hafif	Yamalı	Subtotal	3B	Hafif	Yamalı	Subtotal
3C	Orta	Diffüz	Total	3C	Orta	Diffüz	Total
3B	Orta	Diffüz	Total	3B	Ağır	Diffüz	Total
3B	Orta	Diffüz	Subtotal	3C	Orta	Diffüz	Total
3B	Hafif	Yamalı	Subtotal	3A	Hafif	Yamalı	Parsiyel
3B	Orta	Diffüz	Subtotal	3C	Orta	Diffüz	Total
3C	Orta	Diffüz	Total	3C	Orta	Diffüz	Total
3B	Orta	Yamalı	Subtotal	3C	Orta	Diffüz	Total
2	Hafif	Yamalı	Yok	3A	Orta	Yamalı	Parsiyel
3A	Hafif	Yamalı	Parsiyel	3A	Hafif	Yamalı	Parsiyel
3A	Orta	Yamalı	Parsiyel	3A	Orta	Yamalı	Parsiyel
3C	Orta	Diffüz	Total	3C	Ağır	Diffüz	Total
3A	Hafif	Yamalı	Parsiyel	3B	Orta	Yamalı	Subtotal
3B	Orta	Yamalı	Subtotal	3C	Orta	Diffüz	Total
3C	Orta	Yamalı	Total	3B	Orta	Yamalı	Subtotal
3C	Orta	Diffüz	Total	3C	Orta	Diffüz	Total
3C	Ağır	Yamalı	Total	3C	Ağır	Diffüz	Total
3A	Orta	Yamalı	Parsiyel	3B	Orta	Diffüz	Subtotal
3C	Ağır	Diffüz	Total	3C	Ağır	Diffüz	Total
3C	Ağır	Diffüz	Total	3C	Ağır	Diffüz	Total
3B	Orta	Yamalı	Subtotal	3B	Orta	Yamalı	Subtotal
3B	Orta	Yamalı	Subtotal	3B	Orta	Diffüz	Subtotal
3B	Orta	Diffüz	Subtotal	3A	Orta	Yamalı	Parsiyel
3B	Orta	Diffüz	Subtotal	3A	Orta	Yamalı	Parsiyel
3B	Orta	Diffüz	Subtotal	3B	Orta	Diffüz	Subtotal
3B	Ağır	Yamalı	Total	3C	Ağır	Diffüz	Total
3A	Hafif	Yamalı	Parsiyel	3B	Orta	Diffüz	Subtotal
3B	Orta	Yamalı	Subtotal	3C	Orta	Diffüz	Total
3C	Ağır	Diffüz	Total	3C	Ağır	Diffüz	Total
3B	Orta	Diffüz	Subtotal	3A	Orta	Yamalı	Parsiyel
3C	Orta	Yamalı	Total	3C	Orta	Diffüz	Total
3C	Orta	Yamalı	Subtotal	3C	Hafif	Yamalı	Parsiyel
3A	Hafif	Yamalı	Parsiyel	3A	Orta	Yamalı	Parsiyel
3C	Ağır	Diffüz	Total	3C	Ağır	Diffüz	Total
3C	Orta	Diffüz	Total	3B	Orta	Diffüz	Total

Hastaların geriye dönük tanı anındaki seroloji sonuçları karşılaştırıldığında, 35 Çölyak hastasının, 7 (%20) tanesinin EMA negatif olduğu, 28 (%80) tanesinin ise pozitif olduğu gözlemlendi. Doku transglutaminaz IgA açısından değerlendirildiğinde, 33 (%94.3) hastada pozitif olduğu, 2 (%5.7) hastada ise negatif saptandığı gözlemlendi.

Tablo 15. Çölyak Hastalarımızın Serolojik Sonuçları

		EMA		Total
		POZİTİF	NEGATİF	
TTG	POZİTİF	27	6	33
	NEGATİF	1	1	2
Total		28	7	35

Antikorlar karşılaştırmalı olarak incelediğinde, EMA negatif 6 hastanın, tTG pozitifliği mevcuttu. Doku transglutaminaz IgA'ları negatif saptanan iki hastadan birisinin EMA antikoru pozitif gözlenirken, her iki antikoru negatif saptanmış diğer hastanın ise hem total IgA değerinin yaşa göre düşük olduğu hem de tetkik öncesi bir süredir diyet yaptığı öğrenildi. Bu hastaların ikisinin de tTG IgG'leri pozitif (Tablo 15).

Çölyak hastalarımız, rutin olarak diyet başlangıcı öncesi anemi, mikrobesein ve vitamin eksiklikleri açısından tarandığından, sık görülen eksiklikler açısından da değerlendirildi. 32 Çölyak hastasının, 16'sında (%50) AAP (Amerika Pediatri Akademisi) verilerine (Ek 1) göre yaş ve cinsiyetleri göz önüne alınarak bakıldığında hemoglobin düşüklüğü saptandı. 25 (%78.1) hastamızda ferritin değeri 12 mcg/L'nin altında bulundu. Bu hastaların 15'inde yaşa göre hemoglobin değerlerinde de düşüklük mevcuttu. Hastalarımızın ferritin değerleri 2 ile 55 mcg/L arasında değişirken, ortalaması ise 12.76 mcg/L olarak saptandı. 16 (%50) hastada MCV değerleri yaşa ve cinsiyetine göre düşük olarak gözlemlendi.

Hastalarımızın B12 vitamini 119 ile 780 pg/mL arasında değişirken, ortalaması 331.78 pg/mL olarak saptandı. Sekiz (%25) hastamızda ise B12 vitamini <200 pg/mL olarak gözlenip B12 vitamini eksikliği tanısı konuldu (Tablo 15).

Tablo 16. Çölyak Hastalarımızın Hemogloblin, MCV, Demir Parametreleri ve B12 düzeyleri

Tanı Yaşı	Cinsiyet	Hgb	MCV	Ferritin	B12
12 yıl	E	14.2	72	4.16	382
13 yıl	K	10	72.9	3.4	208
13 yıl	K	8.4	65.6	2.1	173
12 yıl	E	11.7	87	8.6	344
3 yıl	K	11	76.9	3.7	392
12 yıl	E	15.6	85.5	20	136
15 yıl	E	9.5	70	2	171
6 yıl	K	11.6	74.3	11.5	525
2 yıl	K	11.2	72	18.3	577
13 yıl	E	10.3	68	13.5	268
12 yıl	K	11.3	69.3	5.7	172
12 yıl	K	12.5	83	6	381
11 yıl	K	9.8	63	2.9	366
17 ay	E	11.6	76.2	42.8	200
15 yıl	K	10.7	68.9	2.9	523
3 yıl	K	12.6	75.9	9.1	350
16 yıl	K	11.8	89	20	150
15 yıl	K	12.1	66.5	7	438
9 yıl	K	10.4	66	2.8	351
11 yıl	K	12	70.8	2.7	198
15 yıl	K	12.4	83.8	15.9	119
3 yıl	K	12.4	83	4.4	218
9 yıl	E	8.4	63.4	2.1	170
11 yıl	K	13.1	73.9	8.5	424
23 ay	E	10.7	68.3	6.7	201
33 ay	K	10.2	78.3	11.1	321
11 yıl	K	13.4	86	55	780
8 yıl	K	11	81.3	3.4	534
13 yıl	E	14.4	83.3	25.8	369
5 yıl	K	12.6	79	51.6	376
27 ay	K	14	83	10.4	311
10 yıl	K	11.7	78.7	24.5	489

Yirmi altı Çölyak hastamızda bakılan 25-OH D vitamini değerleri karşılaştırıldı. Hastalarımızın 25-OH D vitamini değerleri 1.6 ile 93.9 arasında değişirken ortalaması 21.34 ng/ml olarak bulundu. <20 ng/ml yetersizlik, <15 ng/ml eksiklik, <5 ng/ml ciddi eksiklik olarak değerlendirildiğinde, hastalarımızın 7'sinde (%26.9) yetersizlik, 9'unda (%34.6) eksiklik, 1'inde (%3.8) ise ciddi eksiklik saptandı.

Hastaların geriye dönük olarak hastaneye başvuru şikayetleri, tanı anındaki boy/kilo persentilleri ve SDS'leri karşılaştırıldı. Buna göre, Çölyak hastalarımızın en sık Çocuk Gastroenteroloji Polikliniğine başvuru nedeni gelişme geriliği iken, bunu kronik ishal ve dirençli anemi izledi. İki hastamıza ailede Çölyak hastalığı olduğu için, 5 hastamıza ise Çölyak hastalığına eşlik eden hastalıklar (Tip 1 DM, Hashimoto tiroiditi) nedeniyle tarama yapılması üzerine tanısı konuldu.

Hastaların boy SDS'leri -4.13 ile 3.27 arasında, kilo SDS'leri ise -3.2 ile 1.56 arasında değişmekteydi. Hastaların boy SDS'lerinin ortalaması -0.13, kilo SDS'lerinin ortalaması ise -0.97 olarak saptandı. Hastaların 6'sında (%17.1) boy SDS'si, 7'sinde (%20) ise kilo SDS yaşlıtlarına göre -2 SDS'dan daha geride gözlemlendi.

Tablo 17: Hastaların Başvuru Nedeni ve Tanı Anı Antropometrik Ölçümleri

Başvuru Nedeni	Boy (cm)	Kilo (kg)	Boy Persentil (Olçay Neyzi)	Boy SDS	Kilo Persentil (Olçay Neyzi)	Kilo SDS
Gelişme geriliği	121.5	20.8	<3	-4.13	<3	-2.1
Karın ağrısı, kronik ishal	163	46	75-90	1.19	25-50	0.17
Gelişme geriliği	143	30	<3	-2.2	<3	-2.14
Annede ÇH olması	138	29.7	75-90	1.19	50-75	0.55
Kilo alamama	98	12.5	50-75	0.63	10-25p	-1
Dirençli demir eksikliği	159	45	50	1.3	25-50p	0.18
Gelişme geriliği, karın ağrısı	148	33	<3p	-2.02	<3p	-3.2
Kilo alamama	110	16	3-10p	-0.7	3-10p	-1.27
Kronik ishal	84	9.5	10-25p	-0.41	3p	-3.2
Kardeşinde ÇH olması	93	13	90-97P	1.93	50-75p	0.57
Karın ağrısı, kusma	147	26	10p	-1.1	<3P	-2
Ödem, hipoalbuminemi, anemi	137	28	<3p	-2.46	<3p	-2.33
Kabızlık	161	40	75-90p	1.35	10-25p	0.67
Anemi, kusma	147	47	50-75p	0.34	75-90p	1.03
Tip 1 DM taramasında	175	60	75-90p	1.53	50-75p	0.57
Gelişme geriliği, kabızlık, batın distansiyonu	74	7.12	<3p	-2.27	<3p	-2.92
Gelişme geriliği, anemi, kabızlık	163	41.5	50-75p	0.59	<3p	-2
Anemi	96	14	50-75P	0.21	50P	0
Kilo kaybı, demir ve B12 eksikliği	165	46	50-75p	1.02	3-10p	-1.38
Kilo kaybı, kronik ishal, kusma	157	37	25-50p	-0.42	<3p	-2.55
Gelişme geriliği, anemi	119	19	<3p	-2.21	<3p	-2.02
Boy kısalığı	135	35	3-10p	-1.69	25p	-0.74

Karın ağrısı, kronik ishal	165	66	75-90p	1.1	>97p	2.15
Kabızlık, iştahsızlık	155	42	50p	0.76	3p	-1.78
Tip 1 DM taramasında	154	44	25-50p	0.76	10-25p	-1.18
Karın ağrısı, kronik ishal, kusma	121	20.8	3p	-1.86	3-10p	-1.32
Tip 1 DM taramasında	140	36	25p	-0.85	25-50P	-0.59
Kilo alamama, kronik ishal, anemi	80	10.1	10-25p	-1.21	10-25p	-1.25
Kronik ishal, kusma, batın distansiyonu	88	12	10-25p	-0.56	10-25p	-0.79
Kilo alamama	148	28.4	50-75p	0.51	3-10p	-1.71
Karın ağrısı, kabızlık	130	27	50-75p	0.76	50-75p	0.35
Kronik ishal, karın ağrısı	162	56	50-75p	0.73	50-75p	0.68
Tip 1 DM, kronik ishal, karın ağrısı	122	25.4	>97p	3.27	90-97p	1.56
İshal, kabızlık	87	9.5	25-50p	0.41	3-10p	-1.93
Tip 1 DM ve Hashimoto tiroiditi	143	30	50-75p	1.07	3-10p	-0.68

5. TARTIŞMA

Çölyak hastalığı, genetik yatkınlığı olan bireylerde, glutene karşı duyarlılık ile karakterize immün aracılı kronik inflamatuvar bir barsak hastalığıdır. Çölyak hastalığı, büyüme gelişme geriliği, beslenme eksiklikleri, kronik ishal ve karın ağrısı gibi tipik semptomlardan, sinir sistemi tutulumuna kadar giden atipik bulgular ile karşımıza çıkabilmektedir. Günümüzde giderek bilinirliği artan bir hastalık olmasına karşın, halen çok sayıda tanı almamış Çölyak hastasının olması, bir toplum sorunu olmaya devam etmektedir.

Günümüzün gelişmiş serolojik ve endoskopik tekniklerine rağmen, Çölyak hastalığı tanısında halen zorluklar yaşanmaktadır. Semptomatik hastalarda ilk yaklaşım anti-tTG IgA ve IgA eksikliğini dışlamak için total IgA tetkiklerinin gönderilmesidir. Alternatif olarak, taramada anti-deamide gliadin peptit IgG antikorları da kullanılabilir. Taramada bu tetkiklerin tercih edilmesindeki amaç, yüksek duyarlılık ve özgüllüklerinin yanında, EMA gibi antikorlarla karşılaştırıldığında düşük maliyetlerinin olmasıdır. Total IgA'nın normal olduğu, anti-tTG IgA veya anti-DGP IgG negatif hastalarda, semptomların Çölyak hastalığına bağlı olma ihtimali düşüktür. Ancak, bu vakalarda, yanlış negatifliğe sebep olabilecek glutenden fakir diyetle beslenme, 2 yaşından küçük olma, protein kaybettiren enteropati, immünsupresif ilaç kullanımı gibi durumlar mutlaka değerlendirilmelidir. Küçük yaş grubunda, inek sütü protein allerjisi de ele alındıktan sonra, klinik şüphenin devamı halinde, Çölyak hastalığına spesifik IgA ve IgG antikorlarının gönderilmesi önerilir. Semptomların ciddiyetine göre, bu hastalarda, duodenal biyopsi yapılması da düşünülmelidir.

Asemptomatik risk grubundaki hastalarda, ilk olarak HLA DQ2 ve DQ8 çalışılması maliyet yararlılığı olan bir yaklaşımdır. Böylelikle HLA negatifliği saptanan hasta grubunda ileri inceleme yükünden kurtulunur. Ancak, HLA çalışamayan veya HLA pozitifliği saptanmış kişilerde, ilk basamak tarama tetkikleri yapılmalıdır. HLA pozitif olup, anti-tTG pozitifliği 3 katın üzerinde olan vakalarda biyopsi düşünülmelidir. Üç katın altında pozitifliğe sahip vakalarda ise EMA pozitifliği halinde biyopsi planlanmalı, EMA negatif hastalar ise normal diyet ile aralıklı serolojik takipte tutulmalıdır. HLA pozitif, anti-tTG negatif olan hastalarda ise yanlış negatifliğe yol açan nedenler dışlandıktan sonra, hayatlarının ilerleyen döneminde de Çölyak hastalığı

gelişebileceğinden, 3-6 ayda bir tekrar serolojik tetkiklerle hastalar değerlendirilmelidir. Asemptomatik grupta, biyopsi yapılan hastalarda patoloji incelemeleri dahi Çölyak hastalığını dışlamakta yeterli olmayabilir. Biyopside Marsh evre 0-1 saptanan, HLA pozitif veya anti-tTG 3 katından fazla pozitif veya EMA pozitif hastalarda yanlış pozitif seroloji ve yanlış negatif patoloji yönünden hastayı yeniden değerlendirme gerekmektedir.

Biyopsi alınan hastalarda, otoimmün enteropati, tropikal sprue, giardiazis, HIV enteropatisi, Crohn hastalığı, eozinofilik gastroenterit, inek sütü enteropatisi, besin alerjileri, primer immün yetmezlikler, protein enerji malnütrisyonları, graft-versus-host hastalığı, kemoterapi ve radyoterapi uygulamaları gibi birçok farklı nedenin villöz atrofiye neden olabileceği bilinmektedir. Benzer şekilde, patolojide intraepitelyal lenfositöz saptanan hastalarda *Helicobacter pylori* gastriti, intestinal bakteriyel aşırı çoğalma, inflamatuvar barsak hastalıkları, viral enteritler, NSAİ ilaç kullanımı, otoimmün hastalıklar ve yaygın değişken immün yetmezlik Çölyak hastalığı tanısı koyulurken dışlanması gereken başlıca hastalıkları oluşturmaktadır.

Klinik, serolojik, genetik ve patolojik incelemelere rağmen tanı koymakta yaşanan zorluklar, Çölyak hastalığında alınan biyopsilerin yeterliliği konusunda tartışmalara yol açmıştır. Bunun sonucunda, geriye dönük yapılan çeşitli çalışmalara göre, hastaların neredeyse yarısında diagnostik olmayan duodenum biyopsisi alındığı saptanmıştır (107). Gelişen endoskopik yöntemler sayesinde, günümüzde duodenumdan çoklu biyopsi alınması ve bulbus biyopsisinin tanıdaki önemi değerlendirilmeye başlanmıştır. Ancak, henüz bu konuda yapılmış yeterince büyük kohort çalışması olmadığından, duodenumdan ideal olarak alınacak biyopsi sayısı ve yeri konusunda netlik oluşturulamamıştır (111).

Çok Kısa Segment Çölyak hastalığı konusunda yapılmış ilk çalışmalardan biri, Mooney ve arkadaşları tarafından, 2008-2014 yıllarında prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Herhangi bir nedenle endoskopi yapılan 1378 hasta, çalışmaya dahil edilmiş ve tüm vakalardan bulbus (D1) ve distal duodenumdan (D2) biyopsi örnekleri elde etmişlerdir. Çölyak hastalığı şüpheli vakalarda ise bulbusun her çeyreğinden birer tane biyopsi örneği alınmıştır. Sonuç olarak hastaların 268'inde (%19.4) Çölyak hastalığı saptanırken, bu hastaların 26'sında (%9.7) da Çok Kısa Segment Çölyak hastalığı ortaya

çıkarılmıştır. Buna göre bulbustan alınan biyopsi, rutin duedonal biyopsilemeye göre tanı koymayı %9.3-10.8 oranında arttırmıştır ($p<0.0001$) (114).

Rashid ve arkadaşlarının retrospektif olarak yaptığı bir çalışmada, ortalama yaşı 8.1 yıl olan, tTG pozitifliği mevcut 35 çocuk hastada, bulbustan 2, distal duedonumdan 4 adet biyopsi örnekleme yapılmış ve bu biyopsiler, Marsh-Oberhuber sınıflaması ve endoskopik gross değişiklikler açısından değerlendirilmiştir. Dört hastanın sadece bulbus biyopsisinde Çölyak hastalığına uyumlu bulgular (1'i Marsh evre 2, 3'ü evre 3) saptanırken distal bulbus örneklerinde patoloji gözlenmemiştir (Çok Kısa Segment Çölyak hastalığı ile uyumlu). Bu hastaların 3'ünde endoskopik olarak bulbusta eritem, nodülerite, mozaik görünüm gibi bulgular mevcutken, bir hastanın bulbusu tamamen normal görünümde saptanmıştır. Geriye kalan 31 Çölyak hastasının ikisinin, bulbus biyopsisi ise patolojik olarak normal saptanırken, 29'unda da hem bulbus hem distal duedonumda tutulum rastlanılmıştır (115).

Bonamico ve arkadaşları tarafından 665 Çölyak hastalığı tanısı konan çocukta Marsh skorlaması, intraepitelyal lenfosit sayısı ve başvuru sebepleri değerlendirilmiştir. Buna göre tüm Çölyak hastalarının bulbusunda tutulum gözlenirken, hastaların %2.5'unda tutulum sadece bulbusa sınırlı olarak saptanmıştır (116).

Gonzales ve arkadaşlarının Amerika'da yapmış olduğu 40 Çölyak hastası üzerindeki bir çalışmada, hastaların bulbus ve distal duedonum biyopsileri Marsh skorlaması, intraepitelyal lenfosit sayısı/yayılımı ve villüs kript oranları karşılaştırılmıştır. Marsh skorları açısından, 17 hastada bulbus ve distal duedonum eşit tutulumda saptanırken, 11 hastanın biyopsileri farklı evrelerde bulunmuştur. İki hasta da ise sadece bulbus tutulumu gözlenmiştir. Intraepitelyal lenfosit sayısı bakımından, 17 hastada bulbus ve duedonum eşit gözlenmişken, 7 hastanın sadece bulbusunda, 4 hastanın ise sadece distal duedonumunda intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu görülmüştür. Villüs kript oranı olarak değerlendirildiğinde, 18 hastada bulbus ve distal duedonum örnekleri aynı, 17 hastada ise farklı seviyede atrofi olduğu saptanmıştır (117).

Mangiavillano ve arkadaşlarının İtalya'da yaptıkları 47 Çölyak hastasını Marsh skorlamasını içeren çalışmada, 11 hastada bulbus tutulumu daha ileri evre olarak gözlenmişken, bunların 5'inde sadece bulbusta tutulum gösterilmiştir. Bir hastada ise

distal duedonumda tutulum daha ağır saptanmıştır. Buna göre bulbus biyopsisi tanı koymada %100, distal duedonum biyopsisi ise %89.4 başarılı olarak gözlenmiştir (118).

Biz de çalışmamızda, yaşları 17 ay ile 16 yaş arasında değişen, yaş ortalaması 9.7 ± 4.7 yıl olan, 10 erkek ve 25 kız hastayı içeren 35 hastalık grubumuzda bulbus ve distal duedonum biyopsilerini karşılaştırdık. Çölyak hastalarımızın hepsinde bulbus tutulumu olduğunu gözlemlendi ve bulbus biyopsisinin tanı koymada %100 başarılı olabileceği saptandı. 16 hastamızda bulbus ve distal duedonum örneklerinin Marsh skorlamasının birbirinden farklı olduğunu gözlemlendi. Bunların 6'sında bulbus tutulumu daha ağırken, 10'unda distal duedonum tutulumu daha ileri evrede saptandı. Sadece bulbus veya distal duedonum tutulumu olan hasta ise gözlenmedi. Bunun hastalarımızın büyük bir kısmının yüksek evre Marsh skorlamasına sahip olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu, 7 hastada farklı olarak saptanırken bunların 1'inde bulbus, 6'sında distal duedonum tutulumu daha ağır gözlendi. Intraepitelyal lenfosit dağılımı, 12 hastada farklı olarak saptandı. Üç hastamızda bulbusta daha yaygın gözlenmişken, 9'unda distalde tutulum daha yoğun gözlendi. Villüs kript oranı olarak 15 hastamızda fark saptanırken bunların 6'sında bulbus, 9'unda distal duedonumda daha ağır tutulum gözlendi.

Çalışmamızda da gösterdiğimiz gibi bulbus ve distal duedonumun tutulum şiddeti hastadan hastaya değişmekle beraber, Marsh skorlaması başta olmak üzere tüm Çölyak hastalığının histopatolojik bulgularının sınıflaması, distal duedonum dikkate alınarak hazırlandığından, bulbustaki bulguların bu skorlamalara göre değerlendirmesi yanıltıcı olabilir. Bu nedenle bulbusa özgü evrelemeler ile değerlendirildiğinde, tutulumların karşılaştırılması sonucu farklı yorumlar yapılabilmesi gelecekte mümkün olabilir.

Çalışmamızda Çok Kısa Segment Çölyak hastalığı (ÇKSÇH) gözlenmemiş olsa da sonuç olarak değerlendirildiğinde, serolojik pozitif hastalar, alınmış distal duedonum biyopsilerinin normal saptanması nedeniyle yanlış pozitiflik olarak değerlendirilip tanıları atlanmış ve aslında Çok Kısa Segment Çölyak hastalığına sahip vakalar olabilirler. Bu nedenle, endoskopik değerlendirmede görünüm tamamen normal olsa bile, bulbustan biyopsi alınması atlanmamalı ve patolojik incelemede bulgu saptanabileceği unutulmamalıdır. Çok Kısa Segment Çölyak hastalığının aksine, bazı vakalarda bulbus

tutulumu olmadan distal duodenum tutulumu da görülebildiğinden Çölyak hastalığı tanısında, bulbus ve distal duodenum biyopsilemesi bir arada kullanılmalıdır.

Ülkemizde bu konuda yapılan çok kısıtlı çalışma olmakla birlikte, dünya genelinde de değerlendirildiğinde daha çok kişiyi kapsayan çalışmaların yapılması, daha düşük serolojik pozitiflik, daha az semptom, daha az mikro besin eksikliği ve daha genç yaş ile ilişkilendirilmiş Çok Kısa Segment Çölyak hastalığı konusunda bilinci arttırmak için önemlidir.



6. SONUÇLAR

- Çalışmamıza toplam 35 Çölyak hastası dahil edildi.
- Çalışmaya alınan çocukların 10 tanesi erkek (% 28.6) ve 25 tanesi kız (% 71.4) idi.
- Çalışmaya dahil edilen çocukların tanı yaşları 17 ay ile 16 yaş arasında değişmekteydi. Hastaların yaş ortalaması 9.7 ± 4.7 saptandı. Yaş ortalamaları cinsiyete göre değerlendirildiğinde erkek cinsiyette 10.3 ± 4.79 yıl, kız cinsiyette ise 9.4 ± 4.79 yıl olarak saptandı.
- Modifiye Marsh-Oberhuber sınıflandırmasına göre değerlendirildiğinde, bulbus biyopsilerinin biri (%2.9) evre 2, 6'sı (%17.1) evre 3A, 15'i (%42.9) evre 3B, 13'ü (%37.1) evre 3C olarak saptandı. Hastaların distal duodenum biyopsilerinin ise 8'i (%22.9) evre 3A, 10'u (%28.6) evre 3B, 17'si (%48.6) evre 3C olarak saptandı.
- Modifiye Marsh-Oberhuber sınıflandırmasına göre karşılaştırılan biyopsilerde, 6'sında (%17.1) bulbus tutulumu, distal duodenuma göre daha ileri seviyedeydi. On dokuz (%54.3) örnekte bulbus ile distal duodenum tutulumu aynı skordayken, 10 (%28.6) tanesinde ise distal duodenum tutulumu, bulbustan daha ağırdı.
- Intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu yoğunluğuna göre yapılan değerlendirmelerde, bulbus biyopsilerinin 7'sinde (%20) hafif, 22'sinde (%62.9) orta, 6'sında (%17.1) ağır infiltrasyon saptandı. Distal duodenum incelemelerinin ise 4'ünde (%11.4) hafif, 23'ünde (%65.7) orta, 8'inde (%22.9) ağır IEL infiltrasyonu mevcuttu. Intraepitelyal lenfosit sayısı, 7 hastada farklı olarak saptanırken bunların 1'inde bulbusta, 6'sında distal duodenumda tutulum daha ağırdı.
- Intraepitelyal lenfosit dağılımı açısından, bulbus biyopsilerinin 19'unda (%54.3) yamalı, 16'sında (%45.7) diffüz, distal duodenum biyopsilerinin ise 13'ünde (%37.1) yamalı, 22'sinde (%62.9) diffüz tutulum mevcuttu. Intraepitelyal lenfosit dağılımı, 12 hastada farklı olarak saptandı. Bunların üçünde bulbus tutulumu daha ağır gözlenmişken, 9'unda distalde tutulum daha ağır gözlendi.
- Villus kript oranları açısından, bulbus örneklerinin 6'sında (%17.1) parsiyel, 14'ünde (%40) subtotal, 14'ünde (%40) total tutulum varken, 1'inde (%2.9) ise

villus kript oranı bozulmamıştı. Distal duodenum biyopsilerinin 9'unda (%25.7) parsiyel, 8'inde (%22.9) subtotal, 18'inde (%51.4) total tutulum saptandı. Villus kript oranı olarak 15 hastamızda fark saptanırken bunların 6'sında bulbusta, 9'unda ise distal duodenumda tutulum daha ağırdı.

- Otuz beş Çölyak hastamızın tanı anındaki serolojik sonuçları karşılaştırıldığında, 7 (%20) tanesinin EMA negatif, 2 (%5.7) tanesinin ise tTG IgA negatif olduğu saptandı. EMA negatif olan 6 hastanın tTG IgA'ları pozitif saptanırken, tTG IgA negatif olan 1 hastada ise EMA antikoru pozitif saptandı.
- Anemi açısından değerlendirilen 32 Çölyak hastasının, 16'sında (%50) yaşa ve cinsiyete göre hemoglobinin düşüklüğü gözlemlendi. Otuz iki hastamızda ferritin ortalaması 12.76 mcg/L saptanırken, 25 (%78.1) hastamızın ferritin değeri <12 mcg/L'nin altında bulundu. Bu hastaların 15'inde yaşa göre hemoglobinin değerlerinde de düşüklük mevcuttu. On altı (%50) hastada MCV değerleri, hastaların yaşına ve cinsiyetine göre düşük olarak gözlemlendi. Sekiz (%25) hastada ise vitamin B12 eksikliği saptandı.
- 25-OH D vitamini açısından, 26 Çölyak hastasının 7'sinde (%26.9) yetersizlik, 9'unda (%34.6) eksiklik, 1'inde (%3.8) ise ciddi eksiklik saptandı.
- Otuz beş Çölyak hastamızın, boy SDS'leri -4.13 ile 3.27 arasında, kilo SDS'leri ise -3.2 ile 1.56 arasında değişmekteydi. Hastaların boy SDS ortalaması -0.13, kilo SDS ortalaması ise -0.97 olarak saptandı. Hastaların 6'sında (%17) boy, 7'sinde (%20) ise kilo SDS değerlerinin yaşlıtlarına göre -2 SDS'den daha geride olduğu saptandı.

6. KAYNAKLAR

1. Ludvigsson JF, Rubio-Tapia A, van Dyke CT, et al. Increasing incidence of celiac disease in North American population. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 818-824.
2. West J, Fleming KM, Tata LJ, et al. Incidence and prevalence of celiac disease and dermatitis herpetiformis in the UK over two decades: population-based study. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 757-768.
3. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013 Jan; 62(1): 43-52.
4. Kurien M, Evans KE, Hopper AD, et al. Duodenal bulb biopsies for diagnosing adult celiac disease: is there an optimal biopsy site? *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1190-1196.
5. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac Sprue. *N Engl J Med* 2002; 346: 180-188.
6. Gee S. The coeliac affection. *St Bartholomew's Hosp Rep* 1888; 24: 17-20.
7. Haas SV. Celiac disease: Its specific treatment and cure without nutritional relapse. *Journal of the American Medical Association*. 1932; 99(6): 448-452.
8. Dickey W. Coeliac disease: Investigations of the harmful effects of certain types of cereal on patients suffering from coeliac disease. Utrecht: Utrecht University Press, 1950.
9. Özgür Ö. Çölyaklı çocuk hastalara yapılan sürekli ve aralıklı beslenme eğitiminin diyet uygulama ve hastalık bulguları üzerine etkisinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Ankara, 2011.
10. Cummins AG, Roberts-Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Aug; 24(8): 1347-1351.
11. Aydoğdu S. Çölyak Hastalığı Güncel Pediatri. İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi 2005; 2: 47-53.
12. Demirçeken FG, Kansu A, Kuloğlu Z, Girgin N, Güriz H, Ensari A. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay 40 for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turk Gastroenterol* 2008; 19: 14-21.
13. Dalgıç B, Sarı S, Baştürk B. Turkish celiac study group. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am Journal Gastroenterol*, 106, 1512-1517.
14. Elsürer R, Tatar G, Şimsek H, Balaban Y, Aydınli M, Sokmensuer C. Celiac disease in the Turkish population. *Digestive Diseases and Sciences*, 50(1), 136-142.

15. Sarıtaş B. Mersin İlinde Çölyak Hastalığı Seroprevalansı ve Klinik Özellikleri, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Yandal Uzmanlık Tezi, Mersin, 2013.
16. Ivarsson A, Persson LA, Nyström L. The Swedish coeliac disease epidemic with a prevailing twofold higher risk in girls compared to boys may reflect gender specific risk factors. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 677-684.
17. Dixit, R, Lebowitz B, Ludvigsson JF, Lewis SK, Rizkalla-Reilly N, Green PH. Celiac disease is diagnosed less frequently in young adult males. *Digestive diseases and sciences*, 59(7), 1509-1512.
18. Dogan Y, Yıldırım S, Özeran IH. Prevalence of celiac disease among first-degree relatives of patients with celiac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 55(2), 205-208.
19. Uenishi RH, Gandolfi L, Almeida LM, Fritsch PM, Almeida FC, Nóbrega YK, Pratesi R. Screening for celiac disease in 1st degree relatives: a 10-year follow-up study. *BMC Gastroenterology*, 14(1), 1.
20. Paveley WF. From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease. *BMJ*. 1988 Dec 24-31; 297(6664): 1646-1649.
21. Ciclitira, PJ, Ellis HJ, Lundin KE. Gluten free diet-what is toxic. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2005; 19(3): 359-371.
22. Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiol*, 2007; 24(2): 115-9.
23. Molberg O et al, Intestinal T-cell responses to high molecular weight glutenins in celiac disease. *Gastroenterology*, 2003; 125(2): 337-344.
24. Dewar DH et al. The toxicity of high molecular weight glutenin subunits of wheat to patients with coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006; 18(5): 483-491.
25. Demir H, Yücel A. Çölyak hastalığı ve otoimmünite. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002; 23(4): 389-394.
26. Salvati VM, MacDonald TT, Vecchio GD. Enhanced expression of interferon regulatory factor-1 in the mucosa of children with celiac disease. *Pediatr Res* 2008; 54: 312-318.
27. Mention JJ, Ben Ahmed M, Bègue B, Barbe U, Verkarre V, Asnafi V et al. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology*, 2003; 125(3): 730-745.

28. Meresse B, Chen Z, Ciszewski C, Tretiakova M, Bhagat G, Krausz TN et al. Coordinated induction by IL15 of a TCR- independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease. *Immunity* 2004; 21: 357-366.
29. He S, Mention JJ, Monteiro RC, Zhang S, Cellier C, Schmitz J, et al. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity* 2004 Sep; 21(3): 367-77.
30. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1731-1743.
31. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac Disease: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Reviews in basic and clinical gastroenterology* 2009; 137: 1912-1933.
32. Aydoğdu, S. Tmgor, G. lyak hastalığı. *Gncel Pediatri*. 2015; 2, 47-53.
33. Ruiz-Ortiz E, Montraveta M, Cabr E, Herrero-Mata MJ, Pujol-Borrell R, Palou E, Faner R. HLA-DQ2/DQ8 and HLA-DQB1*02 homozygosity typing by real-time polymerase chain reaction for the assessment of celiac disease genetic risk: evaluation of a Spanish celiac population. *Tissue Antigens*, 2014; 84(6), 545-553.
34. van Heel DA, Franke L, Hunt KA, Gwilliam R, Zhernakova A, Inouye M et al. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in theregion harboring IL2 and IL21. *Nat Genet*. 2007 Jul; 39(7): 827-829.
35. Louka AS, Sollid LM. HLA in coeliac disease: unravelling the complex genetics of a complex disorder. *Tissue Antigens*. 2003 Feb; 61(2):105-117.
36. Karinen H, Krkkinen P, Pihlajamki J, Janatuinen E, Heikkinen M, Julkunen R et al. Gene dose effect of the DQB1*0201 allele contributes to severity of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2006 Feb; 41(2): 191-199.
37. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, Pea AS, Crusius JB, Mulder CJ. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Mar; 4(3): 315-319.
38. Tjon JM, van Bergen J, Koning F. Celiac disease: how complicated can it get? *Immunogenetics*. 2010 Oct; 62(10): 641-651.
39. Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jan; 103(1): 190-195.

40. Heap GA, van Heel DA. Genetics and pathogenesis of coeliac disease. *Seminars in immunology*. 2009 Dec; 21(6): 346-354.
41. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, Rewers M. Rotavirus infection frequency and risk of CD autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *The American journal of gastroenterology*, 2006; 101(10), 2333-2340.
42. Riddle MS, Murray JA, Cash BD, Pimentel M, Porter CK. Pathogen-specific risk of celiac disease following bacterial causes of foodborne illness: a retrospective cohort study. *Digestive diseases and sciences*, 2013; 58(11), 3242-3245.
43. Cheng J, Kalliomäki M, Hans Heilig GHJH, Palva A, Lähteenoja H, M de Vos W, Salojärvi J, Satokari R. Duodenal microbiota composition and mucosal homeostasis in pediatric celiac disease. *BMC Gastroenterology*, 2013; 13, 1-13.
44. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S, Castellano E. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *New England Journal of Medicine*, 2014; 371(14): 1295-1303.
45. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, Polanco I. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *New England Journal of Medicine*, 371(14): 1304-1315.
46. Farrell RJ, Kelly CP. Diagnosis of celiac sprue. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3237-3246.
47. Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4th ed. Ontario: BC Decker 2004: 932-943.
48. Hill, ID. 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.
49. Fasano A, and Catassi C. Coeliac disease in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2005; 19(3): 467-478.
50. Daitch L, Epperson JN. Celiac disease a storm of gluten intolerance. *Clinician Reviews*, 2011; 21(4), 49-55.
51. Yönel O, Özdil S. Çölyak hastalığı. *Güncel Gastroenteroloji*, 2014 Mart; 18(1), 93-100.

52. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012 Jan; 54(1):136-160.
53. Nachman F, Vázquez H, González A. Gastroesophageal reflux symptoms in patients with celiac disease and the effects of a gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 214-219.
54. Ravikumara M, Tuthill DP, Jenkins HR. The changing clinical presentation of coeliac disease. *Archives of disease in childhood*. 2006 Dec; 91(12):969-971.
55. Wahab PJ, Crusius JB, Meijer JW, Uil JJ, Mulder CJ. Cyclosporin in the treatment of adults with refractory coeliac disease-an open pilot study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2000 Jun; 14(6):767-774.
56. Kliegman R, St. Geme J, Blum, Shah, Tasker, Wilson. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 21st Edition Ed. Philadelphia: Elsevier-Health Sciences Division, 2019; 1882-1996.
57. Canani RB, Castaldo G, Bacchetta R et al. Congenital diarrhoeal disorders: advances in this evolving web of inherited enteropathies. *Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 293–302.
58. Germán-Díaz M, Rodríguez-Gil Y, Cruz-Rojo J et al. A new case of congenital malabsorptive diarrhea and diabetes secondary to mutant neurogenin-3. *Pediatrics* 2017; 140(2): e20162220.
59. Kurolap A, Eshach-Adiv O, Baris HN et al. Loss of CDSS in eculizumab-responsive protein-losing enteropathy. *N Engl J Med* 2017; 377(1): 87-90.
60. Martin MG, Lindberg I, Solorzano-vargas S et al. Congenital proprotein convertase 12 deficiency causes malabsorptive diarrhea and other endocrinopathies in a pediatric cohort. *Gastroenterology* 2013; 145: 138-148.
61. Overeem AW, Posovszky C, Rings EHMM et al. The role of enterocyte defects in the pathogenesis of congenital diarrheal disorders, *Dis Models Mechanisms* 2016; 9: 1-12.
62. Ozen A, Comrie WA, Ardy RC et al. CD55 deficiency, early-onset protein-losing enteropathy, and thrombosis. *N Engl J Med* 2017; 377(1): 52-61.

63. Stephen J, Vilboux T, Haberman Y et al. Congenital protein losing enteropathy: an inborn error of lipid metabolism due to DGAT1 mutations. *Eur J Hum Genetics* 2016; 1-6.
64. Gray AM, Papanicolas IN. Impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of coeliac disease: results from a UK population survey. *BMC Health Serv Res* 2010; 10: 105.
65. Kelly CP, Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*, ed 10. Philadelphia, Elsevier; 2016 Table 107.1.
66. Saadah OI, Zacharin M, O' Callaghan A et al. Effect of gluten free diet and adherence on growth and diabetic control in diabetics with coeliac disease. *Arch Dis Child* 2004; 89: 871-6.
67. Reunala T, Salmi J, Karvonen J. Dermatitis herpetiformis and coeliac disease associated with Addison's disease. *Arch Dermatol* 1987; 123: 930-932.
68. Mulder CJJ, Gratama JW, Trimbos-Kemper GCM. Thrombocytopenic purpura, coeliac disease and IgA deficiency. *Neth J Med* 1986; 29(1): 65-166.
69. British Thoracic Society. A national survey of bird fancier's lung: including its possible association with jejunal villous atrophy. *Br J Dis Chest* 1984; 78: 75-78.
70. Turton EWG, Turner-Warnick M, Owens R. Farmers lung: is there an association with coeliac disease. *Br J Dis Chest* 1983; 77: 397-402.
71. Corazza GR, Frisoni M, Filipponi C et al. Investigation of QT interval in adult coeliac disease. *Br Med J* 1992; 304:1285.
72. Mearin ML. Coeliac disease among children and adolescent. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2007; 37(3): 86-105.
73. Leeds JS, Hooper AD, Hurlstone DP et al. Is exocrine pancreatic insufficiency in adult coeliac disease a cause of persisting symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(3): 265-271.
74. Reunala T, Mearin ML, Mulder CJJ. Dermatitis herpetiformis: coeliac disease of the skin. *Coeliac Disease: 40 Years Gluten-Free*. Leiden, Kluwer Academic Publishers. 1991; 147-151.
75. Song MS, Farber D, Bitton A, Jass J, Singer M, Karpati G. Dermatomyositis associated with celiac disease: response to a gluten-free diet. *Can J Gastroenterol* 2006; 20(6): 433-435.

76. Parke AL, Fagan EA, Chadwick. Coeliac disease and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 378-380.
77. D'Ercole C, Zullo A, Bragazzi MC, Campo SM et al. Sarcoidosis and coeliac disease. *Intern Emerg Med*. 2011; 7: 25.
78. Smerud HK, Fellström B, Hällgren R, Osagie S, Venge P, Kristjánsson G. Gluten sensitivity in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(8): 2476-2481.
79. Péna AS. Systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome and purpura in a patient with coeliac disease. *Neth J Med* 1987; 31: 305-307.
80. Holmes GKT, Prior P, Lane MR et al. Malignancy in coeliac disease-effect of a gluten free diet. *Gut* 1989; 30: 333-338.
81. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *American College of Gastroenterology Am J Gastroenterol*. 2013; 108(5): 656.
82. Snyder J, Butzner JD, DeFelice AR, Fasano A, Guandalini S, Liu E, Newton KP. Evidence-Informed Expert Recommendations for the Management of Celiac Disease in Children. *Pediatrics* Sep 2016; 138(3).
83. Leffler D, Schuppan D, Pallav K, Najarian R, Goldsmith JD, Hansen J, Kabbani T, Dennis M, Kelly CP. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut* 2013 Jul; 62(7): 996-1004.
84. Rashtak S, Ettore MW, Homburger HA, Murray JA. Combination testing for antibodies in the diagnosis of coeliac disease: comparison of multiplex immunoassay and ELISA methods. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 Sep; 28(6): 805-813.
85. Prause C, Ritter M, Probst C, Daehrich C, Schlumberger W, Komorowski L, Lieske R, Richter T, Hauer AC, Stern M, Uhlig HH, Laass MW, Zimmer KP, Mothes T. Antibodies against deamidated gliadin as new and accurate biomarkers of childhood coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 49(1): 52.
86. Richter T, Bossuyt X, Vermeersch P, Uhlig HH, Stern M, Hauer A, Zimmer KP, Mearin L, de Roo JH, Dährrich C, Mothes T Determination of IgG and IgA antibodies against native gliadin is not helpful for the diagnosis of coeliac disease in children up to 2 years old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Jul; 55(1): 21-25.

87. Lammi A, Arikoski P, Simell S, Kinnunen T, Simell V, Paavanen-Huhtala S, Hinkkanen A, Veijola R, Knip M, Toppari J, Vaarala O, Simell O, Ilonen J. Antibodies to deamidated gliadin peptide in diagnosis of celiac disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60(5): 626.
88. Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology* 2005; 128(4): 25.
89. Basso D, Guariso G, Fasolo M et al. A new indirect chemiluminescent immunoassay to measure anti-tissue transglutaminase antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 613.
90. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31-73.
91. Agardh D. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides and tissue transglutaminase for the identification of childhood celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1276.
92. Mubarak A, Gmelig-Meyling FHJ, Wolters VM et al. Immunoglobulin G antibodies against deamidated-gliadin-peptides outperform anti-endomysium and tissue transglutaminase antibodies in children <2 years age. *APMIS* 2011; 119: 894.
93. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Moodie SJ, Ascher H, Clot F et al. 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: 469-477.
94. Vidales MC, Zubillaga P, Zubillaga I, Alfonso-Sánchez MA. Allele and haplotype frequencies for HLA class II (DQA1 and DQB1) loci in patients with celiac disease from Spain. *Hum Immunol* 2004; 65: 352–358.
95. 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.
96. Kaukinen K, Lindfors K, Collin P, Koskinen O, Maki M. Coeliac disease diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 1205-1216.

97. Catassi C, Fabiani E, Iacono G. A prospective, doubleblind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 160-166.
98. Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1044-1052.
99. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636–651.
100. van den Broeck HC, van Herpen TW, Schuit C. Removing celiac disease-related gluten proteins from bread wheat while retaining technological properties: a study with Chinese Spring deletion lines. *BMC Plant Biol* 2009; 9: 41.
101. Gopalakrishnan S, Durai M, Kitchens K. Larazotide acetate regulates epithelial tight junctions in vitro and in vivo. *Peptides* 2012; 35: 86-94.
102. Schumann M, Richter JF, Wedell I. Mechanisms of epithelial translocation of the alpha (2)-gliadin-33mer in coeliac sprue. *Gut* 2008; 57: 747-754.
103. Gillett HR, Arnott ID, McIntyre M. Successful infliximab treatment for steroidrefractory celiac disease: a case report. *Gastroenterology* 2002; 122: 800-805.
104. Malamut G, El Machhour R, Montcuquet N. IL-15 triggers an antiapoptotic pathway in human intraepithelial lymphocytes that is a potential new target in celiac diseaseassociated inflammation and lymphomagenesis. *J Clin Invest* 2010; 120: 2131-2143.
105. Sanders DS, Hurlstone DP, Stokes RO et al. Changing face of adult coeliac disease: experience of a single university hospital in South Yorkshire. *Postgrad Med J* 2002; 78: 31-3.
106. Lo W, Sano K, Lebowl B et al. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 395-398.
107. Lebowl B, Bhagat G, Markoff S et al. Prior endoscopy in patients with newly diagnosed celiac disease: a missed opportunity. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1293-1298.
108. Hopper AD, Cross SS, Sanders DS. Patchy villous atrophy in adult patients with suspected gluten-sensitive enteropathy: is a multiple duodenal biopsy strategy appropriate? *Endoscopy* 2008; 40: 219-224.
109. Gonzalez S, Gupta A, Cheng J et al. Prospective study of the role of duodenal bulb biopsies in the diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 758-765.

110. Vogelsang H, Hanel S, Steiner B et al. Diagnostic duodenal bulb biopsy in celiac disease. *Endoscopy* 2001; 33: 336-340.
111. McCarty TR, O'Brien CR, Gremida A, Ling C, Rustagi T. Efficacy of duodenal bulb biopsy for diagnosis of celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2018 Nov; 6(11): 1369-1378.
112. Evans KE, Aziz I, Cross SS et al. A prospective study of duodenal bulb biopsy in newly diagnosed and established adult celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1742-1837.
113. Caruso R, Marafini I, Del Vecchio Blanco G et al. Sampling of proximal and distal duodenal biopsies in the diagnosis and monitoring of celiac disease. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 323-329.
114. Mooney PD, Kurien M, Evans KE, Rosario E, Cross SS, Vergani P, Hadjivassiliou M, Murray JA, Sanders DS. Clinical and Immunologic Features of Ultra-short Celiac Disease, *Gastroenterology* 2016 May; 150(5): 1125-1134.
115. Rashid M, MacDonald A et al. Importance of duodenal bulb biopsies in children for diagnosis of celiac disease in clinical practice. *BMC Gastroenterology* 2009; 9: 78
116. Bonamico M, Mariani P, Thanasi E, Ferri M et al. Patchy Villous Atrophy of the Duodenum in Childhood Celiac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2004 Feb; 38(2): 204-207
117. Susana G, Anupama G et al. Prospective study of the role of duodenal bulb biopsies in the diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2010 Oct; 72(4): 758-765.
118. Mangiavillano B, Masci E, Parma B, Barera G, Viaggi P et al. Bulb biopsies for the diagnosis of celiac disease in pediatric patients. *Gastrointest Endosc* 2010; 72(3): 564-568.
119. Brugnara C, Oski FA, Nathan DG. Diagnostic approach to the anemic patient. *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*, 8th ed. Philadelphia: Elsevier-Health Sciences Division, 2015; 293.
120. Cembrowski GS, Chan J, Cheng C. NHANES 1999-2000 data used to create comprehensive health associated race-, sex-, age-stratified pediatric reference intervals for the Coulter MAXM. *Hematol* 2004; 10: 245.
121. Baker RD, Greer FR. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infant and young children. *Pediatrics* 2010; 126:1040.

8. EKLER

Ek 1: Amerikan Pediatri Akademisi Yaşı Göre Hgb-Hct-MCV Alt Değerleri (119-121)

Yaş		Hemoglobin (g/dL)	Hematokrit (%)	MCV (fL)	
				Alt Limit	Üst Limit
1 yaş		11	32	71	89
2-3 yaş		11	33	74	89
4-6 yaş		11,7	34	77	91
7-10 yaş		12	35	78	91
11-14 yaş	Kız	12,3	36	80	94
	Erkek	12,6	36	80	94
15-18 yaş	Kız	11,5	34	81	96
	Erkek	13,7	40	81	96

Ek 2: Etik Kurul Onayı



**T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı**

TOPLANTI TARİHİ : 19/12/2018
TOPLANTI NO : 2018/24

KARARLAR :

- 9- Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2018-243-19/12 Protokol no'lu "Çölyak Hastalığı Tanısında Bulbus ile Duedonum Biyopsilerinin Karşılaştırılması ve Önemi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ
Zonguldak B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı