

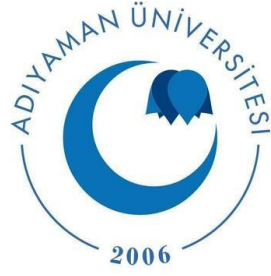
**T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PEDİATRİK ÇÖLYAK HASTALARINDA GÖZ ARKA
SEGMENT VASKÜLER YAPILARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. ÇAĞLAR ERBOĞA**

**DANIŞMAN
DR. ABDURRAHMAN BİLEN**

ADYAMAN – 2022



**T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PEDİATRİK ÇÖLYAK HASTALARINDA GÖZ ARKA
SEGMENT VASKÜLER YAPILARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. ÇAĞLAR ERBOĞA**

**DANIŞMAN
DR. ABDURRAHMAN BİLEN**

ADYAMAN – 2022



ONAY SAYFASI

Dr. Öğr. Üyesi Abdurrahman BİLEN danışmanlığında Dr. Çağlar ERBOĞA tarafından yapılan “*Pediyatrik Çölyak Hastalarında Göz Arka Segment Vasküler Yapılarının Değerlendirilmesi*” başlıklı tez çalışması .../.../2022 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından **GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALINDA** Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN.....:Dr. Öğr. Üyesi Abdurrahman BİLEN
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
(İmza)

ÜYE.....:Dr. Öğr. Üyesi Ali Asgar YETGİN
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
(İmza)

ÜYE.....:Prof. Dr. Mete GÜLER
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp
Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
(İmza)

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

...../...../2022

Prof. Dr. Mehmet TURGUT

Adıyaman Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekan V.

TEŞEKKÜR

Tezimin oluşumunda ve yönlendirilmesinde yardımlarıyla bana destek olan, asistanlık sürecinde desteğini esirgemeyen değerli Anabilim Dalı başkanımız ve tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Abdurrahman Bilen'e,

Bilgi, yardım ve tecrübeleriyle eğitimime katkı sağlayan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarım Dr.Öğr. Üyesi Ali Asgar Yetkin'e, Dr. Öğr. Üyesi Hasan Kızıltoprak'a, Dr. Öğr. Üyesi Burak Ören'e, Dr.Öğr. Üyesi Esat Yetkin'e,

Eğitimim süresince desteğini ve yardımlarını esirgemeyen değerli Klinik İdari Sorumlumuz Op. Dr. Salih Alperen'e,

Asistanlığım süresince yetişmemde büyük katkıları olan Op. Dr. Emre Aydemir'e, Op.Dr. Gözde Aksoy Aydemir'e ve kliniğimizin diğer tüm uzman hekimlerine,

Beraber çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Şüphesiz üzerimde en büyük emeği olan canım anneme, babama ve kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çağlar ERBOĞA

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	I
TEŞEKKÜR	II
SİMGELER VE KISALTMALAR	IV
TABLolar	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Çölyak Hastalığı	2
2.1.1 Tanım	2
2.1.2 Tarihçe	2
2.1.3 Epidemiyoloji.....	3
2.1.4 Patogenez	3
2.1.5 Klinik sınıflama	5
2.1.6 Klinik bulgular	7
2.1.7 Çölyak hastalığında göz tutulumu	8
2.1.7.1 Ön Segment Tutulumu	9
2.1.7.2 Arka Segment Tutulumu.....	10
2.1.7.3 Koroid anatomisi, histolojisi, görevleri ve kalınlık değişiklikleri..	11
2.1.7.4 Çölyak hastalığı göz tutulumunda tanı ve takipte kullanılan yöntemler ...	13
2.1.8 Tanı	14
2.1.9 Tarama.....	16
2.1.10 Tedavi.....	16
2.1.11 Prognoz ve Komplikasyonlar	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇLAR	35
KAYNAKÇA	36
EKLER	48

SİMGE VE KISALTMALAR

Anti-DGP	: Anti-Deamine Gliadin Peptidler
Anti-TG	: Doku transglutaminaz antikoru
Ark	: Arkadaşları
ÇH	: Çölyak Hastalığı
dTG	: Doku Transglutaminaz
EDI-OKT	: Enhanced Depth Imaging Optik Koherens Tomografi
EMA	: Anti-Endomisyum Antikor
ESPGHAN	: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği
GİB	: Göz İçi Basınç
HLA	: İnsan Lökosit Antijen
IgA	: İmmün globülin A
KK	: Koroid Kalınlıkları
KVİ	: Koroid Vasküler İndeks
LA	: Lümen Alanı
MHC	: Majör doku uyumluluk kompleksi
MS	: Multiple Skleroz
OKT	: Optik Koherens Tomografi
RPE	: Retina Pigmen Epiteli
RSLT	: Retina Sinir Lifi Tabakası
SA	: Stromal Alan
SD-OKT	: Spektral-Domain Optik Koherens Tomografi
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SRAE	: Santral Retinal Arter Eşdeğeri
SRVE	: Santral Retinal Ven Eşdeğeri
TKA	: Toplam Koroid Alanı
VKH	: Vogt-Koyanagi-Harada
µm	: Mikrometre
IVAN	: Interactive Vessel Analysis

TABLÖLAR

Sayfa No

Tablo 1. Tahılların çölyak hastalığındaki toksisiteleri	4
Tablo 2. Çölyak hastalığı serolojik testlerinin duyarlılığı ve özgünlüğü	15
Tablo 3. Grupların demografik ve klinik özellikleri.....	24
Tablo 4. Gruplar arası koroid kalınlığı değerlerinin karşılaştırılması	25
Tablo 5. Koroid Vasküler İndex değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması	25
Tablo 6. Gruplar arası SRAE ve SRVE analizlerinin karşılaştırılması	26



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Çölyak hastalığı klinik sınıflama.....	6
Şekil 2. Çölyak hastalığı ekstraintestinal semptomlar.....	8
Şekil 3. EDI-OKT ile manuel olarak koroid kalınlık ölçümü.....	20
Şekil 4. Sağlıklı bir gönüllüde koroid vasküler indeksi hesaplaması.....	22
Şekil 5. IVAN'da retinal vasküler çap ölçümü	23



ÖZET

PEDİATRİK ÇÖLYAK HASTALARINDA GÖZ ARKA SEGMENT VASKÜLER YAPILARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Pediatrik Çölyak Hastalarının göz bulgularının ve göz arka segment parametrelerinin (koroid vaskülarite indeksi (KVI) , koroid kalınlığı (KK) , retina damar çapı ölçümleri) değerlendirilmesi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif, karşılaştırmalı çalışmaya Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Göz Hastalıkları kliniğine başvuran yaşları 6-18 arasında olan 70 çölyak hastası (70 göz) ve 60 sağlıklı gönüllü (60 göz) dahil edildi. Tüm hastaların detaylı oftalmolojik muayenelerinin ardından enhanced depth imagining optik koherens tomografi (EDI-OKT) ile subfoveal, nazal (fovea olan mesafesi 1500 µm, 3000 µm) ve temporal (foveya olan mesafe 1500 µm, 3000 µm) koroid kalınlığı ve koroid vaskülarite indeksi ölçümleri yapıldı. Tüm hastaların renkli fundus görüntüleri fundus kamera sistemi ile alındı. IVAN yazılımı yardımı ile retina damar çapı ölçümleri değerlendirildi. İstatistiksel analizde SPSS 25.0 programı kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

Bulgular: Gruplar arasında cinsiyet, yaş ve göz içi basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Subfoveal, foveanın 1500 µm nasalindeki, 3000 µm nasalindeki, 1500 µm temporalindeki koroid kalınlıkları çölyak hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. KVI, lümen alanı (LA) ve total koroid alanı (TKA) ölçümleri çölyak hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Santral retinal arter eşdeğeri (SRAE) ve santral retinal ven eşdeğeri (SRVE) ölçümleri çölyak hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Sonuç: Çölyak hastalığının pediatrik yaş grubunda görülebilmesi, oküler inflamasyon sonucu retina ve koroidi etkileme potansiyeli sebebiyle, tanı anında göz

tutulumu açısından tarama yapılması faydalı olacaktır. EDI-OKT koroidi oluşturan alanların daha ayrıntılı değerlendirilebilmesine ve dijital fundus fotoğraflama retina damarlarının daha objektif bir şekilde belgelenmesine olanak sağlar. Çölyak hastalığının oküler tutulumunun erken tanısında, oküler inflamasyon ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde EDI-OKT ve dijital fundus fotoğraflaması ile yapılacak analizlerin önemli bir yere sahip olma potansiyeli olduğunu düşünmekteyiz. Elde ettiğimiz verilerin doğruluğunun ve genel geçerliliğinin değerlendirilmesi için çok daha geniş hasta serilerinde tekrarlanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Pediatrik Çölyak Hastalığı, Koroid kalınlığı, Koroid vasküler index, Santral retinal arter eşdeğeri, Santral retinal ven eşdeğeri

ABSTRACT

EVALUATION OF THE EYE POSTERIOR SEGMENT VASCULAR STRUCTURES IN PEDIATRIC CELIAC PATIENTS

Objective: The goal was to compare ocular findings and changes in posterior segment parameters of the eye in the pediatric Celiac patient group and the control group. It aimed to compare the choroidal vascularity index (CVI) and choroidal thickness (CC) and retinal vessel diameter measurements in the patient and control groups.

Materials and Methods: This prospective, comparative study included 130 eyes of 130 pediatric subjects who were between 6-18 ages. The study consisted of 70 eyes of 70 Celiac patients who were applied to Adyaman University Faculty of Medicine Ophthalmology clinic for screening of eye involvement, as well as 60 eyes of 60 healthy volunteers who were examined in the same clinic and had normal ophthalmological examination results. Following thorough ophthalmological examinations of all patients, EDI-OCT was used to assess choroidal thickness (CC) in five separate points (subfoveal, 1500 μ m and 3000 μ m nasal and temporal) and choroidal vascularity index (CVI). A fundus camera system was used to capture color fundus images of all patients. The IVAN software was used to evaluate retinal vessel diameter measurements. For statistical analysis, the SPSS 25.0 program was used. The significance level was set at $p < 0.05$.

Results: There was no statistically significant difference between the groups in terms of gender, age and intraocular pressure. Subfoveal, 1500 μ m and 3000 μ m nasal, and 1500 μ m temporal choroidal thickness of the fovea were found to be significantly higher in the Celiac group. The celiac patient group had significantly higher CVI, luminal area, and total choroidal area measurements than the control group. The Celiac group's central retinal artery equivalent and central retinal vein equivalent (CRAE and CRVE) values were found to be significantly higher than the control group.

Conclusion: Because CD affects in the pediatric age group and due to ocular inflammation has the potential to affect the retina and choroid, performing eye screening at the time of diagnosis would be beneficial. This scan can benefit from using EDI-OCT as a routine imaging tool. The use of retinal photography enables more objective documentation of retinal vessels. As a result, we believe that EDI-OCT and digital fundus photography analyses have the potential to play an important role in the follow-up of ocular inflammation, early diagnosis of ocular involvement, and assessment of response to treatment in a systemic autoimmune inflammatory disease like celiac disease. To assess the accuracy and general validity of the data we obtained, it should be repeated on a much larger patient series.

Keywords: Pediatric Celiac Disease, Choroidal thickness, Choroidal vascular index, Central retinal artery equivalent, Central retinal vein equivalent

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı (ÇH), çoğunlukla proksimal ince bağırsağı etkileyen otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır. Genetik olarak yatkın kişilerde glüten ve glüten benzeri proteinler tarafından aktive edilen doku transglutaminazına karşı üretilen otoantikorlardan kaynaklanır (1).

ÇH sıklığı dünya üzerinde yaşamakta olan farklı toplumlarda ortalama % 0,3-1 arasında değişmektedir (2). ÇH' de intestinal ve ekstraintestinal semptomlar yaygındır. Hastalığın temel intestinal semptomları kronik ishal, karın ağrısı, bulantı-kusma ve abdominal distansiyondur (3).

ÇH ayrıca hastaların gözlerini etkileyen otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır. Görme fonksiyonu ve oküler konforun yaşam kalitesine doğrudan etkisi nedeniyle bu ekstraintestinal bulgular arasında ÇH'nin neden olduğu oküler bulgular önemli bir yer tutmaktadır (4).

Çölyak hastalarında oküler tutulum; genetik faktörler, dolaşımdaki immün kompleksler, otoantikorlar veya yetersiz beslenmenin neden olduğu vitamin eksiklikleri ile açıklanmıştır. ÇH'nin oküler tutulumu sonucunda kuru göz, gece körlüğü (niktalopi), katarakt, üveit, retinal ven tıkanıklığına yol açabildiği gösterilmiştir (5-8). ÇH kaynaklı immün aktivasyon ve sistemik dolaşımdaki otoantikorların koroid yapısını etkilendiği pek çok çalışmada gösterilmiştir (1,4,9). Koroid yapıları EDI-OKT kullanılarak yüksek görüntü kalitesi ile görüntülenebilmekte ve koroid kalınlığı değişimleri gözlemlenebilmektedir (10).

Bu klinik çalışmada pediatrik çölyak hastalarında EDI-OKT yardımı ile koroid kalınlığı ve KVI ölçümlerinin hasta grupları ve kontrol grupları arasında karşılaştırmalı analiz edilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca çalışmada renkli dijital fundus fotoğraflarında IVAN (Interactive Vessel Analysis) yazılım kullanılarak gruplar arası retina damar çapı ölçümleri karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 ÇÖLYAK HASTALIĞI

2.1.1 Tanımı

ÇH glüten intoleransı ile karakterize proksimal T hücre aracılı, ince bağırsağı tutan, bağırsak dışı belirtilerin de eşlik ettiği ve genetik yatkınlığı olan kişilerde glüten isimli bitkisel proteine karşı gelişen otoimmün, kronik inflamatuvar bir enteropatidir (11). Glüten; başlıca buğday, arpa, yulaf ve çavdar bitkilerinde bulunan bir protein kompleksidir. Prolamin, glüteninin alkolde çözünebilen formudur ve ÇH patolojisinden sorumlu inflamatuvar sürecin ilk tetikleyicisidir (12). ÇH genç yaştaki bireylerdeki en yaygın besin emilim bozukluğu hastalıklarından biridir (13). ÇH ishal, kilo kaybı ve gelişme geriliği bulguları ile görülsede demir eksikliği, karında şişkinlik hissi, kabızlık, kronik yorgunluk ve osteoporoz gibi belirtilerde yaygındır (14).

2.1.2 Tarihçe

Tıbbi literatürde 1888 yılında Samuel Gee , “On the Coeliac Affection” isimli araştırmasında ilk defa çölyak hastalığından bahsetmiştir. Gee, ÇH’nin birçok klinik özelliğini tanımlamış ve diyet sonucunda hastalığın semptomlarında düzelme olduğunu saptamıştır (15). Tahıl türleri ile ÇH arasındaki bağ 1950’de Alman pediatriist Willem Karel Dicke tarafından ilk defa tespit edilmiştir (16). Von De Kremer 1953’te hastalığa buğdaydaki glütenin sebep olduğunu ortaya koymuştur (17). 1954 yılına gelindiğinde Paulley, çölyak hastalarındaki karakteristik gastrointestinal lezyonları ilk kez tanımlayan araştırmacı olmuştur (18). Marsh, 1992’de ilk sınıflama sistemini geliştirerek hastalığın histopatolojisi ve patofizyolojisini açıklamıştır (19). 1993 yılında Lundin ve arkadaşları ise İnsan Lökosit Antijen (HLA)-DQ2’ nin glüten kaynaklı gliadin peptidlerini intestinal mukozal T hücrelerini aktive etmek üzere sunduklarını göstermişlerdir (20). Dieterich 1997’de çölyak otoantijeni araştırmasında, doku transglutaminaz enziminin

önemini vurgulamıştır. 1969 yılında ilk defa Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) tarafından ÇH'nin tanı kriterleri belirlemiş olup, 2012, 2016 ve 2019 yıllarında tanı kriterleri revize edilmiştir (17).

2.1.3 Epidemiyoloji

ÇH'nin prevalansı coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. ÇH sıklığı dünya üzerinde yaşamakta olan farklı toplumlarda ortalama % 0,3-1 arasında değişmektedir. Tahıl ürünlerinin tüketimini takiben glüten alımına paralel olarak hastalık görülme sıklığı yerleşim yerleri arasında farklı oranlar göstermektedir (2). Hastalığın klinik belirtilerinin çeşitlilik göstermesi ve pek çok hastada henüz semptom göstermeden bulunuyor olması hastalığın görülme sıklığının doğruluğunun belirlenmesini zorlaştırmaktadır. ÇH'nin en büyük tarama araştırmalarından biri, İtalya'nın farklı coğrafi bölgelerinden seçilen 6-15 yaş aralığındaki 17201 çocuğun tarandığı çalışmadır. Bu çalışmada prevalans 1:184 olarak tespit edilmiştir (21). Hastalığın cinsiyete göre görülme sıklığı çocuk yaş grubunda fark etmezken, erişkin yaşta kadın cinsiyette 2-3 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir (22,23). Çölyak hastalarının birinci derece akrabalarında %10, tek yumurta ikizlerinde %86, çift yumurta ikizlerinde %20 oranında prevalans saptanmıştır (24). Türkiye de farklı araştırmaların sonuçlarına göre ÇH görülme sıklığı % 0,3-0,9 arasında tespit edilmiş fakat doku transglutaminaz (dTG) antikor sıklığı toplum taramalarında %0,8-1,3 arasında bulunmuştur (25,26).

2.1.4 Patofizyoloji

ÇH patofizyolojisinde çevresel faktörler, genetik faktörler ve mukozal immunité yer tutmaktadır (27,28)

2.1.4.1 Çevresel Faktörler

Glüten içeren gıdalar, virüsler, gebelik ve stres ÇH'yi tetikleyen çevresel faktörler arasında yer almaktadır (29). ÇH'de glüten içeren besinlerin diyetle

tüketilmesi en önemli çevresel faktördür (16). Hastalığı tetikleyen proteinler “glüten” olarak bilinsede, bilinenin aksine gluten sadece buğdayda bulunan tetikleyici proteinin adıdır. Gluten, gliadin ve glutenin olarak adlandırılan iki proteinden oluşur. Gliadin buğdayda bulunan prolaminin adıdır. Arpadaki prolamin hordein, çavdarda prolamin ise sekalin olarak adlandırılır (27,28,30). Yulaf; arpa, buğday ve çavdardan farklı olarak yüksek glutamin düşük prolamin içerir, hastalık aktivasyonuna olan immünojenik etkisi tartışmalıdır. Pirinç ve mısır ise prolamin içermeyen düşük glutamin düzeyi ile karakterize, ÇH için tamamen güvenli ve rahatlıkla tüketebilecek tahıl ürünleridir (Tablo 1) (19). Beslenme biçiminin yanı sıra ÇH gelişiminde viral enfeksiyonlarında etkili olduğu, bağırsak enfeksiyonları sonrası mukozal bariyer bozulması sonucu dTG seviyelerinde artış görülmüştür (31,32). Adenovirus tip 7 ve 12, kızamıkçık ve herpes virus tip 1 enfeksiyonlarında gliadin benzeri aminoasit dizilimi görülmesi sebebiyle ÇH riskini arttırdığı öne sürülmüştür (29). Anne sütü ile beslenen bebeklerde ÇH'ye karşı koruma geliştiği tespit edilmiştir (33).

Tablo 1. Tahılların çölyak hastalığındaki toksisiteleri

Tahıl-Prolamin	İçerik	Toksisite
Buğday-Gliadin	%36 Glutamin %17-23 Prolamin	+++
Arpa-Hordein	%36 Glutamin %17-23 Prolamin	++
Çavdar-Sekalin	%36 Glutamin %17-23 Prolamin	++
Yulaf-Avenin	Yüksek Glutamin Düşük Prolamin	?
Mısır-Zein	Düşük Glutamin Prolamin -	-
Pirinç-Orzenin	Düşük Glutamin Prolamin -	-

2.1.4.2 Genetik Faktörler

ÇH'de genetik yatkınlık, patogeneizde rol oynayan önemli bir faktördür. Çölyak hastasının birinci derece akrabalarında yapılan bir çalışmada ÇH sıklığı %3,4 olarak bildirilmiş (34).

Besinlerin içeriğindeki glütenin sindirimi sonucu oluşan peptitler majör doku uyumluluk kompleksi (MHC) II sınıfı HLA molekülleri ile etkileşir. Bu etkileşim sonucunda ÇH klinik bulgularına yol açan olaylar zinciri başlamaktadır. Bu reaksiyonu en fazla gösteren doku grupları HLA-DQ2/HLA-DQ8 haplotipleridir. (35). HLA-DQ2/HLA-DQ8 pozitifliği genel popülasyonun %25-35'inde görülsede sadece %3'ünde ÇH gelişmektedir (36).

2.1.4.3 İmmunolojik Faktörler

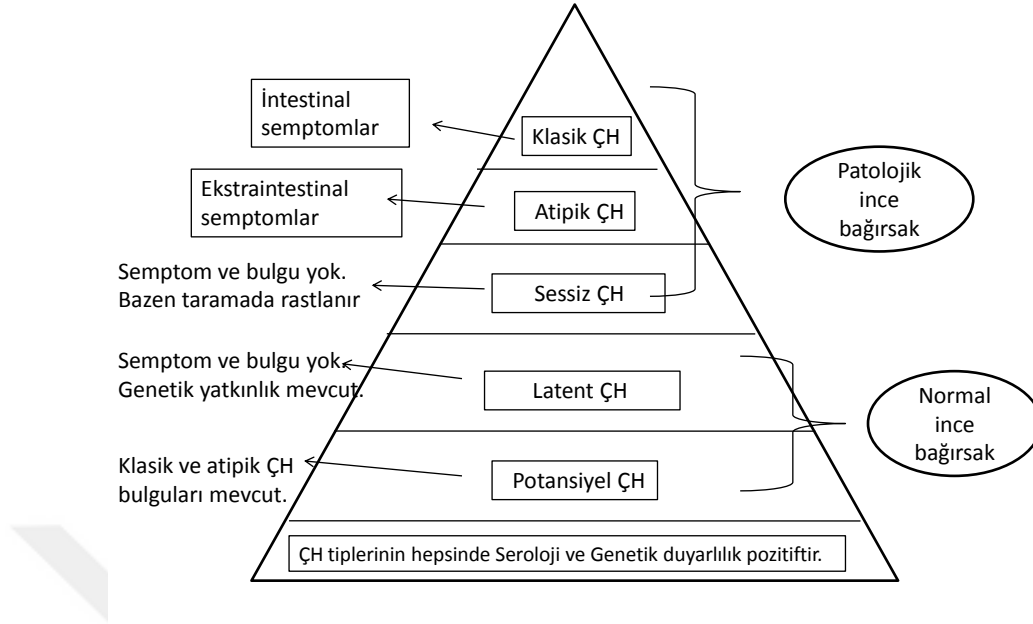
Glütenin sindirimi ince bağırsak mukozasında immunolojik sürecin başlamasına neden olur (37). Glutenin parçalanmasıyla oluşan gliadin hücre içinde intrasellüler bir enzim olan dTG tarafından deamidasyonuna mağruz kalır. Bu süreç sonucunda gliadin antijen sunan hücreler üzerindeki HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 moleküllerine bağlanarak CD4+T hücrelerine sunulur (38). Aktif halen gelen CD4+T hücrelerinden salınan sitokinler ince bağırsak villus hasarına neden olur (39).

2.1.5 Klinik Sınıflama

ÇH'nin sınıflaması klinik belirti ve bulgulara göre beş kategoriye ayrılabilir: (Şekil 1) (40)

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

Klasik (Tipik) ÇH: 6-18. aylar arasında semptom gösterir. Kronik ishal, karın şişliği ve kas güçsüzlüğü ile karakterizedir. (41). Bu klinik tipte antikor pozitifliğine bağırsak mukazısı histopatolojik değişiklikleri eşlik eder. Glütensiz diyet ile semptomlarda gerileme görülür (10).



Şekil 1. Çölyak hastalığı klinik sınıflaması

Atipik ÇH: Bu tablo genellikle büyük çocuk ve erişkinlerde görülür. Atipik tipte karın ağrısı, bulantı-kusma, abdominal distansiyon ve kabızlık gibi gastrointestinal sistem semptomları ve boy kısalığı, pubertede gecikme, diş mine hipoplazisi, transaminaz yüksekliği ve anemi gibi gastrointestinal sistem dışı semptomlar görülür (42). Besin emilim yetersizliği sonucunda boy uzamasında azalma ve dirençli demir eksikliği anemisi görülebilir (43). Karaciğer, atipik ÇH klinik formunda sık etkilenen diğer bir organdır. ÇH’de karaciğer; asemptomatik yükselmiş transaminazlardan siroza kadar değişen yelpazede etkilenebilir (44).

Sessiz ÇH: Sağlam görünümlü bir çocukta veya erişkinde ÇH’yi destekleyen yeterli klinik belirti ve bulgu olmadan, tarama sırasında ÇH’ye özgül antikorlar ve ince bağırsak biyopsisinde tipik mukozal lezyonlar saptanmaktadır (45).

Serolojik testlerin gelişim göstermesi ile günümüzde ÇH tanısının daha kolay konulmakta ve hastalık daha erken dönemlerinde hastalık semptomları belirgin halen gelmeden tespit edilebilmektedir. Serolojik testler ile tarama sonucunda hastalık risk gruplarında ve akrabalarında ÇH görülen kişilerde hastalık semptom vermediği dönemde saptanabilmektedir (46).

Latent ÇH: Serolojik testler pozitifdir fakat hastaların ince bağırsak biyopsisinde normal veya minimal değişiklikler görülebilir. Bu hastalarda erken dönemde hiçbir semptom gösterilmemesine rağmen çölyak hastası olma riski taşıdıkları için gözlem altında tutulmaları gerekir (47,48).

Potansiyel ÇH: Bu tipte hastalık için karakteristik olan anti-endomisyum antikor (EMA) ve/veya anti-dTG testleri pozitifdir. ÇH belirtileri mevcut olup biyopsi normal görülebilir. Bu hastalar ilerleyen dönemde çölyak hastası olma riski taşırlar. Bu nedenle bu hastaların takibi önemlidir (49).

2.1.6 Klinik Bulgular

ÇH' de intestinal ve ekstraintestinal semptomlar yaygındır. Ana intestinal semptomları kronik ishal, karın ağrısı, bulantı, kusma ve abdominal distansiyondur. Yaygın ekstraintestinal semptom ve bulgular ise gelişim geriliği, boy kısalığı, anemi, osteopeni, osteoporoz, gecikmiş puberte, diş mine hipoplazisi, sinirlilik, yorgunluk, nöropati, artrit, artralji, amenore, transaminaz yüksekliğidir (3).

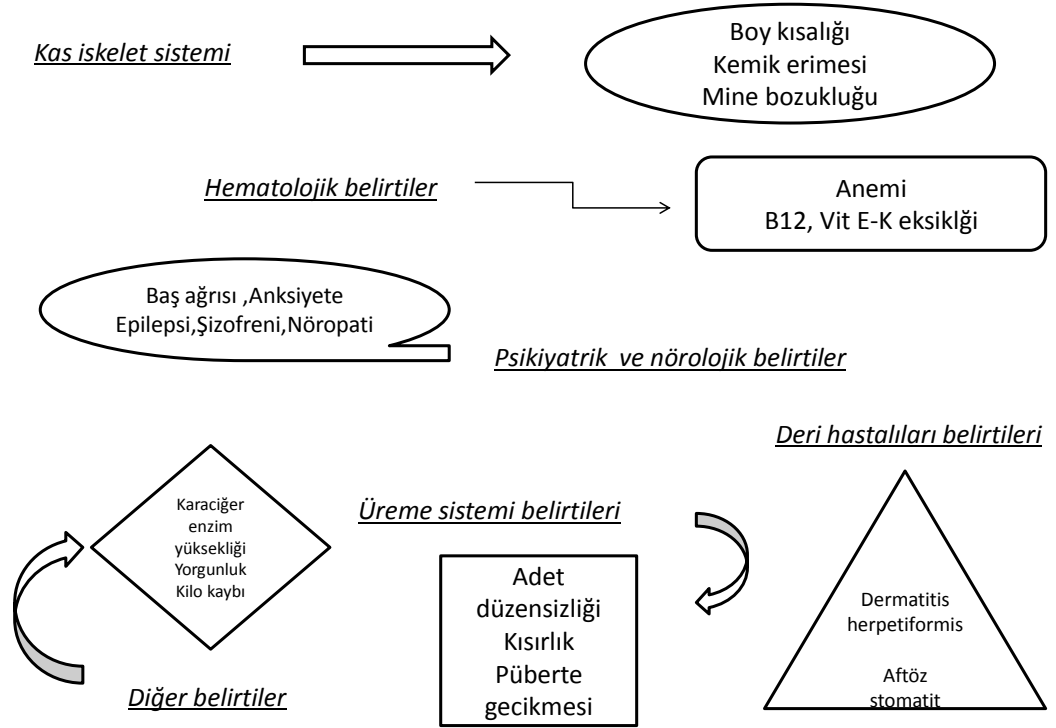
Hayatın ilk 2 yılı içinde tanı konan çocuklarda intestinal semptomlar sık görülür ve bu olgularda büyüme geriliği, kronik ishal, kusma, abdominal distansiyon, kas kayıpları, anoreksi ve irritabilite sık olarak görülmektedir.

Geç çocukluk döneminde hastalar aralıklı veya hafif ishal, karın ağrısı, kusma, iştahsızlık gibi gastrointestinal sistem ilişkili belirtilerin yanı sıra boy kısalığı, puberte gecikmesi ve nörolojik bozukluklar gibi bulgularla tanı alabilirler (41,48,50).

Çocuk yaşlarda boy kısalığı semptomu ile doktora başvuru hastaların yaklaşık olarak %8'i ÇH tanısı alır. Büyüme hormonu-insülin benzeri büyüme faktörü döngüsünün bozulması ve bunun yanı sıra besinlerin emilim bozukluğuna bağlı malnütrisyonun bu duruma sebep olduğu düşünülmektedir. Çocuk çölyak hastalarında tanı anında %15 oranında anemi görülür. En sık neden malabsorbsiyona bağlı demir eksiliği anemisi olsa da folat ve b12 vitamin eksikliğine bağlı olarak da anemi görülebilir. ÇH'de görülen transaminaz yüksekliği en sık karaciğer bulgusudur. Çölyak hepatiti olarak adlandırılan bu bulgunun prevalansı %9-14'tür. Baş ağrısı, ÇH'de en sık görülen nörolojik bulgudur. Malabsorbsiyona sekonder vitamin eksikliği, magnezyum ve serotonin azalması sonucu geliştiği varsayılmaktadır (51).

Gecikmiş puberte ÇH tanılı çocukların %10-20'sinde görülür (52). Genellikle karaciğer hasarı geri dönüşümlüdür ve yetmezliğe ilerlemez (53). ÇH'nin yaklaşık %75'inde osteopeni ve %10-30'unda osteoporoz görülmektedir (54). Duodenum mukozasından D vitamini ve kalsiyumun yetersiz emilimi sebebiyle sekonder hiperparatiroidizm gelişebilir (55). Miyopati, artralji ve eroziv olmayan artrit çölyak hastalarındaki yaygın eklem ve kas bozukluklarıdır. Çölyak hastalarının %46'sında aftöz stomatit görülür ve genellikle glutensiz diyetle tamamen iyileşir (56). Çölyak hastalarının %55-64'ünde diş minesi defektlerinin görüldüğü bildirilmiştir (57). Çölyak hastası çocuklarda ekstraintestinal semptomlar Şekil 2' de özetlenmiştir (58).

Şekil 2. Çölyak hastalığı ekstraintestinal semptomlar



2.1.7 Çölyak Hastalığında Göz Tutulumu

ÇH gözün hem ön segmentini (kornea , konjonktiva ,iris , lens,sklera) hem de arka segmentini (üvea , koroit,retina ,optik disk,makula) tutabilen bir hastalıktır.

2.1.7.1 Ön segment tutulumu:

ÇH'de gözyaşı filmi işlevleri ve konjonktival yüzey epitel morfolojisinin değişebildiği bildirilmiştir. Bunun sebebi olarak da hücresel otoimmün cevap ve malabsorbsiyon sonucu gelişen vitamin eksikliği öne sürülmüştür. Uzel ve arkadaşları (ark.) ÇH ile kuru göz ilişkisini inceledikleri çalışmalarında çölyak hastalarından çalışılan konjonktival hücre impresyon sitolojisinde kontrol grubuna kıyasla bazı değişiklikler saptamışlardır. ÇH'de kuru gözün normalden daha sık olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu değişikliğin nedeni olarak da ÇH'de gelişen immün cevap sonucu hastaların konjonktivalarında proinflamatuvar T helper1 ve T helper17 nin artışı ve artan IL-1, IL-6, TNF-alfa ve IL-17 seviyeleri olduğunu bildirmişlerdir (59).

ÇH'de, malabsorpsiyonla ilişkili vitamin eksikliğinin gözyaşında kalitatif ve kantitatif azalmaya neden olabileceği bazı çalışmalarda bildirilmiştir (60). ÇH'de A vitamini eksikliği sonucu gece körlüğü (niktalopi), kuru göz, keratomalazi, mikrobiyal keratit ve kornea ülser gelişebilir. Yine A vitamini eksikliği retinopatiye (kseroftalmik fundus) neden olabilir (5,61).

ÇH'nın kornea endotel yoğunluğuna etki ettiği bunu bağlı görme seviyesinde azalmaya sebep olduğu, gözün ön kamara açısını ve derinliğini (kornea-iris arası mesafe) değiştirdiği gösterilmiştir. Çölyak hastalarında rutin oküler muayenede herhangi bir anormali saptanmasa da pozitif endomisyal antikoru ve yüksek anti-TG titresinin varlığında ön segment bulguları görülebilir (60,62).

ÇH göz içi lensin histolojisini etkilemekte ve katarakt gelişmesine yol açmaktadır. Katarakt ve ÇH birlikteliği olan birçok genç hasta vakası bildirilmiştir (63,64). Tanı anında çölyak hastalarının yaklaşık %20-60'ında D vitamini eksikliği görülmektedir. ÇH'de ince bağırsağın eş zamanlı iltihabı, kalsiyum emilimini azaltarak bazı hastalarda hipokalsemiye neden olur (65). Düşük serum D vitamini ve kalsiyum seviyeleri, kristal lensin kalsiyum hemostazını bozar ve esas olarak arka subkapsüler tipte katarakt oluşumu riskini artırır (66). Ek olarak oksidatif stres dehidratasyon, vitamin eksiklikleri de çölyak hastalarında katarakt gelişimi ile ilişkilidir. ÇH'de sıklıkla kronik ishal sonucu dehidratasyon gelişir. Dehidratasyon, lens proteinlerinde yapısal değişikliklere neden olan asidoz ve ozmotik dengesizliğe

bağlı olarak artan katarakt oluşumu riski ile ilişkilendirilmiştir (67). İsveç'te 28.000 çölyak hastası ile yapılan karşılaştırmalı bir vaka-kontrol çalışması, çölyak hastalarında katarakt riskinin arttığını ve mutlak katarakt riskinin 397/100.000 kişi-yılı olduğunu bulmuştur (6).

2.1.7.2 Arka segment tutulumu

Üveit, gözün üvea tabaksının (iris, silier cisim, koroid) inflamasyonudur. İsveç'te ülke çapında yapılan bir kohort çalışmasında, çölyak hastalarında ve kontrol grubuna alınan gönüllülerde üveit riski araştırılmıştır. ÇH'de üveit riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca üveit riskinin, ÇH tanısından 5 yıl sonra bile artmış olarak kaldığı izlenmiştir ve etyolojisi bilinmeyen üveitli hastaların ayırıcı tanısında ÇH'ninde düşünülmesi gerektiği bildirilmiştir (7). Birkaç çalışmada çölyak hastalarında glütensiz diyet sonrası üveit semptomlarında gerileme olduğu bildirilmiştir (68,69).

Bölükbaşı ve ark.'nın yaptığı araştırmada koroidin subfoveal, nazal ve temporal yedi bölgesinin tamamında ortalama koroid kalınlık ölçümlerinin, erişkin çölyak grubunda daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur. Bu değişikliklerin olası sebebi olarak inflamasyona bağlı sitokinlerin koroid damar geçirgenliğini ve koroid kalınlığını arttırması öne sürülmüştür (1,4,9).

Çölyak hastalarında retina sinir lifi tabakasında (RSFL) incelme görüldüğüne dair yayınlar bulunmaktadır (60,62). ÇH hiperkoagülasyon ve tromboembolik olaylarla ilişkilendirilmiştir. ÇH'nin retinal vende tıkanıklık yaparak görme azalmasına yol açtığı görülmüştür (8,70,71).

Psödotümör serebri sendromu, papilödem, görme alanı defektleri, fotofobi ve geçici görme bozukluklarına yol açan idiyopatik artmış kafa içi basıncı ile karakterize, nadir görülen bir antitedir (72). Çölyak hastalarında birkaç psödotümör serebri vakası bildirilmiştir. Hastalara A vitamini takviyesi ve glütensiz diyet uygulanarak semptomların düzelmesi sağlanmıştır (73).

2.1.7.3 Koroid

Koroid Anatomisi

Koroid, sklera ve retina dokuları arasında bulunan ve dış retina tabakalarını besleyen bir dokudur. Ora serratadan başlar ve optik sinire kadar devam eder. Ön kutupta yaklaşık 0,1 mm kalınlığında olup, arka kutupta yaklaşık 0.22 mm kalınlığa ulaşır.

Koroid ön yüzde retina pigment epiteli ile (RPE) , arka yüzde ise optik sinir ,arka posterior silier arter ve vorteks ven bölgelerinde sklera ile sıkı bir bağlantı kurar (74,75).

Koroid vücutta en yoğun vaskülerize olan dokulardandır. Koroid arterel ve venöz kısımlar arasındaki oksijen miktarları farkı sadece %1-2' tir (76).

Koroid Histoloji

Koroid beş histolojik katmandan meydana gelmektedir. Katmanların içten dışa dizilimi şu şekildedir (75) :

1. Bruch membranı
2. Koryokapillaris
3. Sattler tabakası
4. Haller tabakası
5. Suprakoroid

Bruch membran en iç katmandır ve bu katmanda kendi içinde beş katmandan oluşmaktadır. Dıştan yüzden içe yüze doğru dizilim şu şekildedir. (77) :

1. Koryokapillarisin bazal membranı
2. Dış kollajen tabaka
3. Elastik tabaka
4. İç kollajen tabaka
5. Retina pigment epitelinin bazal membranı

Koryokapillaris tabakası fovea bölgesinde 10 mikron kalınlığında olup periferde incelerek 7 mikron kalınlığındadır. Yoğun kapiller yapı içermekte olup göz küresinin kan hacminin %70'ten fazlası bu tabakada bulunur (74,75).

Koroidin ana vasküler bölgesini Haller ve Sattler tabakaları oluşturur. Sattler tabakasında orta ve küçük boy kan damarları , Haller tabakasında büyük boy kan damarları yer alır.

Suprakoroid tabakası kollajen lifler, fibroblastlar ve melanositen zengin bir tabakadır ve koroid ile sklera sınırını yapar (77).

Koroidin Görevleri

Koroid retinanın dış tabakalarının beslenmesinin yanı sıra bilinen diğer fonksiyonları arasında emetropizasyon, termoregülasyon, ışık absorpsiyonuna katkı, üveoskleral yol üzerinden aköz hümörün drenajı, atık ürünlerin çıkarılması ve optik sinirin ön kısmının beslenmesi yer almaktadır (75).

Koroid Kalınlığı Değişiklikleri

Koroid kalınlığı hiporeflektif bir hat olarak tarif edilen suprakoroidal alanın iç kenarı ile retina pigment epitelinin dış sınırını gösteren hiperreflektif hat arasındaki mesafenin EDI-OKT kullanılarak ölçülmesiyle hesaplanır.

Çeşitli çalışmalarda normal bireylerin ortalama fovea altındaki koroid kalınlığının 287 µm ile 335 µm arasında olduğu düşünülmektedir (78).

Koroid kalınlığı cinsiyet, yaş, ırk ve diüurnal ritim gibi birçok değişkenden etkilenmektedir (79). Fakat koroid kalınlığını etkileyen faktörlerin hepsi henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), sarkoidoz, sempatik oftalmi, toksoplazma koryoretiniti, Behçet hastalığı ve ankilozan spondilit gibi inflamatuvar hastalıklarda KK'da artış olduğu görülmüştür (80-85).

2.1.7.4 Çölyak hastalığı göz tutulumunda tanı ve takipte kullanılan yöntemler

Optik Koherens Tomografi (OKT)

OKT non-invaziv, non-kontakt gerçek zamanlı bir görüntüleme aracıdır. Optik yansımadaki farklılıkları tespit ederek gözdeki retina ve koroid tabakalarının ayrıntılı görüntülenmesine ve bu yolla hastaların tanı ve takibine olanak sağlamaktadır (86,87). Sistem 840 nm'lik bir diyot lazerden çıkan ışınların retinal dokulardan yansımadaki gecikme farklılıklarını değerlendirerek iki boyutlu olarak, yansıtıcılık özelliklerine göre farklı renklendirilmiş tarzda görüntüler sunar (88). Işığın yansıma özelliklerini etkilemesi sebebiyle korneal opasiteler, lens kesafeti, vitreus içi hemoraji gibi ortam geçirgenliğini etkileyen durumlar görüntü kalitesini azaltmaktadır.

OKT sanideye 400 tarama ve 5-10 µm çözünürlük ile görüntüleme sağlarken, ilkeri yıllarda geliştirilen Spektral-Domain (SD)-OKT ile saniyede 14.600-29.000 tarama ve 5 µm çözünürlüklü görüntüler elde edilebilir hale gelmiştir. Böylece retina ve koroid histolojik eksitleri daha ayrıntılı ve yüksek görüntü kalitesi ile değerlendirebilmektedir (10).

EDI-OKT

SD-OKT, arka vitreus sınırı ile RPE arasında dalga boylarını ayırmak için yüksek çözünürlüklü bir spektrofotometre kullanır. RPE tabakasının ışık saçılmasına yol açması elde edilen tomografik görüntülerin sklerokoroidal arayüzünün net bir şekilde görüntülenememesine neden olur. Spaide ve (ark.) 2008 yılında, koroid yapısını ayrıntılı görüntüleyebilmek için sıfır gecikme çizgisini koroide doğru hareket ettirerek koroid kalınlığını ölçebilen, merkezi dalga boyu 850 nm olan gelişmiş bir derinlik görüntüleme metodu EDI-OKT geliştirmiştir. Böylece görüntü çözünürlüğünü iyileştirilmesi ve sklerokoroidal arayüzün tanımlanmasını kolaylaştırmıştır (89).

EDI-OKT ortaya çıkışı, bağ dokusu ile çevrili kan damarlarından oluşan gözün vasküler tabakası olarak tanımlanan koroidin yüksek çözünürlüklü görüntülenmesini sağlamıştır. Koroid kalınlığı koroid ve retina patolojilerinin değerlendirilmesinde kullanılan ilk EDI-OKT parametresiydi (89,90).

Koroid vasküler indeksi, görece yeni ortaya konmuş, EDI-OKT ile elde edilen koroidal vaskülaritenin bir belirtecidir; koroid kalınlığından daha güvenilir bir parametre olarak kabul edilir (91). Koroid kalınlığının aksine, KVI'nin göz içi basıncı, aksiyel uzunluk, günlük varyasyon ve kırma kusuru gibi birçok biyolojik değişkenden etkilenmediği veya görece az etkilendiği bildirilmektedir (90). KVI, görüntü ikilileştirme yöntemi (image binarization) yardımıyla koroidal lümen ve stromanın farklı renklerde pikseller olarak kodlanması ve lümen alanının total koroidal alana oranlanması ile hesaplanmaktadır (92).

Dijital Fundus Fotoğraflaması

Retina damarlarında görülen değişikliklerin sistemik hastalıkların belirtici olabileceği doktor Robert Marcus Gunn tarafından fark edilmiştir (93).

Modern dijital görüntüleme sistemleri, retina fotoğraflarının çekilebilmesine, retina damar yapısının daha geniş görüntülenebilmesine ve tarafsız bir şekilde belgelenmesine olanak sağlamıştır (94).

Parr ve Spears genel arteriolar daralmanın değerlendirilmesi için makula ile optik disk arasındaki alanda tüm retinal arteriolar çapları ölçerek santral retinal arter eşdeğeri (SRAE) olarak adlandırdılar (95). Hubbard ve ark. daha sonra Parr'ın yöntemini retinal venüllerde uygulayarak bu ölçümleri santral retinal ven eşdeğeri (SRVE) olarak adlandırdılar ve ölçümleri daha güvenilir olmasını sağlayan yarı otomatik bir sistem geliştirdiler (94). Ayrıca Knudtson ve ark. bu retinal vasküler ölçümleri hesaplamak için en büyük altı arteriyol ve venül ölçüm değerlerine dayalı sistem geliştirdiler (96).

2.1.8 Tanı

ÇH'yi teşhis etmedeki 3 önemli aşama; klinik olarak şüphe duyulması, serolojik testlerde pozitiflik ve ince bağırsak biyopsisi ile hastalığın kesinleştirilmesidir (97).

2.1.8.1 Serolojik testler

Hastalığın teşhisinde serum antigliadin antikor, antiendomisyum antikor, doku transglutaminaz antikor ile birlikte serum immun globulin A (IgA) düzeyi kullanılmaktadır (97).

Anti-gliadin antikor: Tahıllarda bulunan gliadine karşı oluşmuş bir otoantikordur. Sensitivite ve spesifite antiendomisyum antikora göre azdır (98).

Anti-endomisyum antikor (EMA): Miyoflamanlar arasındaki bağ doku proteini olan endomisyum yapısına karşı gelişir (99). EMA analizi, duyarlılığı ve özgünlüğü en yüksek testlerden biridir (100). Toplum taraması için anti-gliadin antikorlardan daha üstündür (98).

Doku transglutaminaz antikor (Anti-TG): Anti-TG endomisyum dokusuna antijenite görülmesi sonucu üretilir. Hızlı ve ucuz olması bunun yanında yüksek güvenilirlik yüzdesi dolayısıyla taramada ve şüpheli olguların tespitinde önerilen ilk basamak testtir (101). Serolojik testler arasında anti-TG2 testi en duyarlı testtir. Bu nedenle tanıda serolojik olarak ilk bakılacak testtir (102).

Deamine Gliadin Peptid antikoru (anti-DGP): Araştırmalarda IgA anti-DGP'nin, IgA-TG2 kadar hassas ve özgül olduğu gösterilmiştir (103). 2 yaş altındaki hastalarda anti-DGP antikorların tanısal değeri anti-TG ve EMA'ya göre daha iyidir (104).

Tablo 2. Çölyak hastalığı serolojik testlerinin duyarlılığı ve özgünlüğü (105)

Antijen	Antikor tipi	Duyarlılık %	Özgüllük %
Gliadin	IgA	85 (57-100)	90 (47-94)
	IgG	80 (42-100)	80 (50-94)
Endomisyum	IgA	95 (86-100)	99 (97-100)
	IgG	80 (70-90)	97 (95-100)
Doku transglutaminaz	IgA	98 (78-100)	98 (90-100)
	IgG	70 (45-95)	95 (94-100)
Deamine gliadin peptid	IgA	88 (74-100)	90 (80-95)
	IgG	80 (70-95)	98 (95-100)

Hastalığın kesin tanısında altın standart ince bağırsak biyopsisidir (106). Genetik inceleme ile HLA-DQ2/DQ8 pozitifliği ÇH şüphesi sağlasada kesin tanı konulmasını sağlamamaktadır. Çünkü hastalığı taşımayan pekçok kişide de bu

genetik belirteçler görülebilmektedir. Fakat negatif genetik belirteçler hastalık dışlanmasını sağlamaktadır (107).

2.1.8.2 Endoskopik Biyopsi ve Histoloji

Bağırsak endoskopik biyopsisi ile birlikte serolojik test pozitifliği, ÇH için altın standart tanıdır. ÇH'de hastalıktan şüphe duyulmasını sağlayacak klinik bulgular varlığında serolojik test pozitif veya negatifliğine bakılmaksızın ince bağırsak biyopsisi ile inceleme önerilmektedir (101). Biyopsi işlemi hasta glüten içeren diyet alırken yapılmalıdır. Hastalığın bağırsağın tamamında diffüz tutulum göstermemesinden dolayı duodenumdan birden fazla örnek alınmalıdır (108). ÇH'de görülen karakteristik biyopsi bulguları genellikle sıralı olarak gelişen; intraepitelyal lenfosit çoğalması, kript sayı artışı ve total villus atrofisidir (109). 2012 yılında tekrar düzenlenen ÇH'nin tanı rehberinde "ESPGHAN" basit bir skorelama sistemi geliştirilmiştir. Bu sistemde semptomlar, serum antikorları, HLA pozitifliği ve biyopsi bulguları değerlendirilmektedir. Çölyak tanısı konulabilmesi için 4 ve üzeri puan alınması gerekmektedir (101).

2.1.9 Tarama

ÇH'de erken tanı ile birlikte hastalığa bağlı komplikasyonların gelişmesinin önlenmesi sebebiyle tarama önem arz etmektedir. ÇH belirti ve bulguları çok geniş varyasyonlar gösterdiği için nonspesifik şikayetlerle de (110) tanı konulmaktadır. Bu sebepten sadece spesifik semptomları ile başvuran çocuklar değil, daha siliik semptomları olan, nonspesifik belirti ve bulgularla başvuran çocuklar da ÇH yönünden taranmalıdır (101).

2.1.10 Tedavi

ÇH'nin kanıtlanmış tek tedavi yöntemi hastanın yaşadığı sürece glütensiz diyetle aralıksız devam etmesidir. Bu nedenle buğday, arpa ve çavdar gibi glüten içeren tahıl ürünleri kullanılarak yapılan yiyecekler kesinlikle tüketilmemelidir.

Çölyak hastalarında laktaz enzim eksikliği görülebileceği için başlangıçta süt ve süttten yapılan yiyeceklerin diyetten çıkarılması tavsiye edilmektedir (111). Hastalar için glütensiz diyet ile beslenmek pahalı, zor ve sıkıcıdır. Bu sebepten ÇH tanısı kesin olarak konulmadan kişinin beslenmesinde glütensiz diyetle geçilmesi önerilmemektedir (112).

Araştırmaya göre diyetle günde 10 mg/gün glüten alımının semptomla neden olmadığı ancak günde 50 mg üzerinde glüten alınmasının ise intestinal hasara neden olduğu gösterilmiştir (113).

2.1.11 Prognoz ve Komplikasyonlar

ÇH’de glütensiz diyetle uyum gösterildiği sürece prognoz mükemmeldir. Ömür boyu diyetinde glütensiz beslenmeye dikkat eden hastalarda yaşam beklentisi sağlıklı popülasyondan farklı değildir. Tanı almamış semptomatik ÇH olan hastalarda Gray ve ark.’nın (114) yaptığı çalışmaya göre toplum ortalamasına göre yaşam kalitesinde azalma görülmüştür.

Uzun vadede semptomatik çocuklarda tanının atlanması veya glütensiz diyetle uyulmaması durumunda görülen sonuçlar şunlardır:

- Semptomların devam etmesi
- Besin emilimi bozukluğu sonucu büyümede yavaşlama ve kemik dansitesinde azalma görülebilmektedir (115,116).
- Puberte gecikmesi, adet görmeme, infertilite (117)
- Otoimmün inflamatuvar bağırsak hastalıkları da ÇH’ye eşlik edebilmektedir (118). İnce bağırsak kanser riskinde artış görülmektedir (119).
- ÇH olan hastalarda diyabet ve buna bağlı böbrek, göz hastalıkları riskinde artış görülmüştür (120).
- İnce bağırsakta besin emilimi bozulmasına bağlı gelişen vitamin eksikliği sonucunda hastalarda serebellar ataksi, nöropati, demans gibi nörolojik bulgularla ilişkili komplikasyonlar geliştiği bildirilmiştir (121).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, üçüncü basamak bir hastanede yürütülmüştür ve prospektif, kesitsel bir klinik karşılaştırma çalışması olarak tasarlanmıştır. Bu çalışma için Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 18.01.2022 tarih ve 2022/01-28 sayı numaralı etik kurul onayı alındı. Gerçekleştirilen tüm işlemler, insan denekler üzerinde yürütülen araştırmalar için Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen etik ilkelere uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan çocuklar ve çocukların aileleri, çalışmanın amacı hakkında dikkatli bir şekilde bilgilendirildi ve çocukların ailelerinden imzalı yazılı aydınlatılmış onam formu alındı.

Bu çalışma Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, 18 Ocak 2022 ile 18 Temmuz 2022 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Pediatrik Gastroenteroloji Polikliniği'nde; Pediatrik Gastroenteroloji uzmanı tarafından ESPGHAN kriterlerine göre ÇH tanısı konulan , (> 1 yıl) glütensiz diyet uygulayan ve takip edilen 6-18 yaş arası hastalar rutin göz taraması açısından Göz Hastalıkları Polikliniğine konsülte edildi. Göz Hastalıkları Polikliniğinde muayenesi yapılan ÇH tanılı 70 çocuk hastanın 70 gözü prospektif olarak değerlendirildi ve sağlıklı 60 çocuğun 60 gözü ile karşılaştırıldı. Hastaların ve kontrol grubunun sadece bir gözleri çalışmaya alındı. Doğum tarihi tek numara ile bitenlerin sağ gözleri; doğum tarihleri çift numara ile bitenlerin sol göz gözleri çalışmaya dahil edildi.

Aşağıdaki kriterleri karşılayan pediatrik hastalar çalışma grubuna (Çölyak grubu) dahil edilmek üzere kabul edildi: 1) Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Gastroenteroloji kliniğinde ÇH tanısı alması; 2) 6-18 yaş aralığında olmak; 3) ÇH haricinde ek bir sistemik hastalığı olmaması (Diyabetes mellitus, Tiroid hastalığı, Graves hastalığı vb); 4) Daha önceden ÇH göz bulguları sebebiyle tedavi uygulanmış olmaması (cerrahi,lazer vb.); 5) En iyi düzeltilmiş görme keskinliği $\geq 20/20$ olanlar; 6) Refraktif sferik eş değeri ≤ 3 dioptri olanlar; 7) Normal biyomikroskopik ve fundus muayenesi olanlar.

Hastaların dışlama kriterleri şu şekilde belirlendi: 1) 6 yaşından küçük veya 18 yaşından büyük hastalar; 2) aksiyal uzunluğu 21 mm'den daha az veya 26,5 mm'den daha büyük olan gözler; 3) optik koherens tomografi çekimi ve fundus fotoğrafı

görüntülenmesine engel yaratacak düzeyde medya opasitesi olanlar; 4) 3 dioptri altındaki kırma kusuru haricinde oküler hastalık öyküsü olanlar (üveit, glokom, premature retinopatisi, retina patoloji vs.); 5) oküler cerrahi öyküsü (örn. katarakt, şaşılık, açık glob yaralanması, lazer fotokoagülasyon) olması; 6) konjenital oküler anormalliğe sahip olmak (örneğin, kalıcı fetal damar yapısı, optik disk hipoplazisi, fovea plana vs); 7) oküler dokuları etkileme potansiyeline sahip sistemik hastalık öyküsü olması (Diyabetes mellitus, Graves hastalığı, Albinizm, Down sendromu, Fabry hastalığı, Wilson sendromu vs.).

Çölyak hastaları ve kontrol grubu pediatrik hastalar için aynı dahil etme ve hariç tutma kriterleri belirlendi. Hastaların tanıları ve çalışmaya dahil edilme, çalışmadan dışlama kriterleri deneyimli bir pediatrik gastroenterolog (S.Y.) ile bir retina uzmanı (A.B.) tarafından değerlendirildi.

Hasta grubu ve kontrol grubunda yer alan tüm bireylerin detaylı oftalmolojik muayenesinde Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, goldman aplanasyon tonometrisi ile göz içi basıncı ölçümü, biyomikroskopik muayene, %0,5 tropikamid ve %2,5 fenilefrin damlalar damlatılarak pupil dilatasyonu sonrasında ayrıntılı fundus muayenesi yapılmıştır.

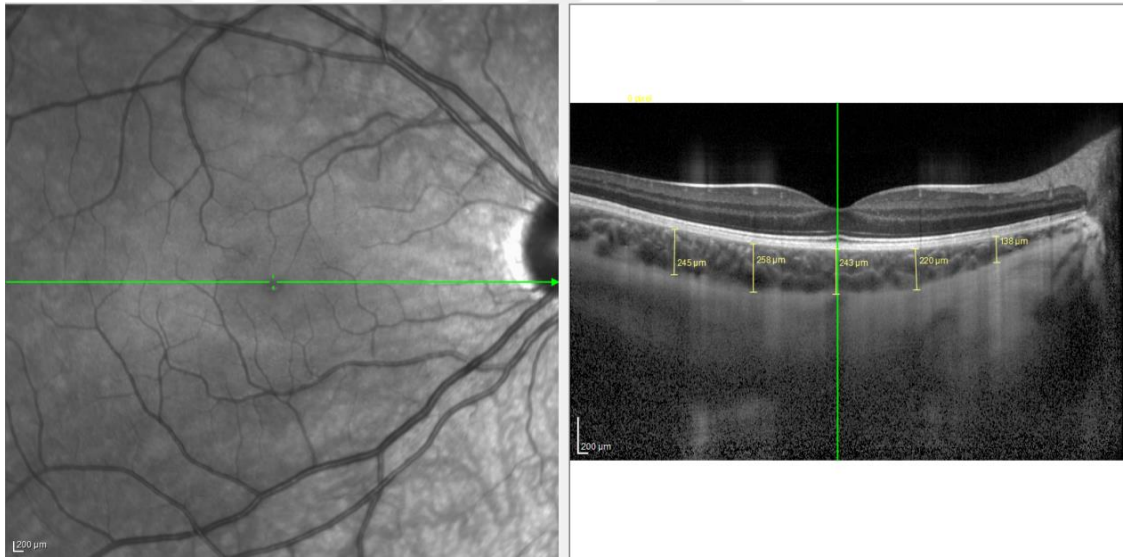
Her iki grupta da sistemik muayene ve kan basıncı ölçümleri yapıldı ve kan basıncı değerleri yaşa göre normal sınırlar içindeydi. Çölyak grubu ve sağlıklı kontrol grubunda hemoglobin, demir, D vitamini, B12 vitamini, tiroid fonksiyon testleri (T3, T4, TSH), C-reaktif protein ve sedimantasyon değerleri normal sınırlar içindeydi.

1. Koroid Kalınlık değerlendirilmesi

Koroid kalınlığı (KK) ölçümü foveadan ve foveaya nazal ve temporalden 1500µm mesafeden ile nazal ve temporalden 3000µm mesafeden olmak üzere 5 konumda yapıldı. Ölçümler Spectralis OKT cihazının EDI-OKT modu kullanılarak gerçekleştirildi (Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya). EDI-OKT ölçümleri tüm katılımcılara aynı zaman aralığında (10:00-12:00 saatleri

arasında) yapıldı. Subfoveal KK tanımı, retina pigment epiteli alt sınırındaki (RPE-Bruch membran kompleksi) hiperreflektif bir çizginin dış yüzeyi ile koriyoskleral bileşkenin iç dik kenarı arasında ölçülen uzunluk olarak belirlendi ve araştırmacılar tarafından manuel olarak ölçüldü. (Şekil 3).

Konumlandırmadaki küçük farklılıklar ölçülen kalınlığı etkileyebileceğinden foveaya mümkün olduğunca yakın olan ve makulanın en ince noktasında alınan görüntüler bu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya ve amacına kör olan iki bağımsız araştırmacı (EA-GAA), gerekli tüm ölçümleri gerçekleştirdi. Bu iki bağımsız araştırmacının ölçümlerinden belirlenen ortalama değer, analiz için kullanıldı. Değerlendirme için yalnızca iyi bir sinyal gücüne sahip olduğu belirlenen ve 20 dB veya daha yüksek bir sinyal-gürültü oranı içeren taramalar seçildi.

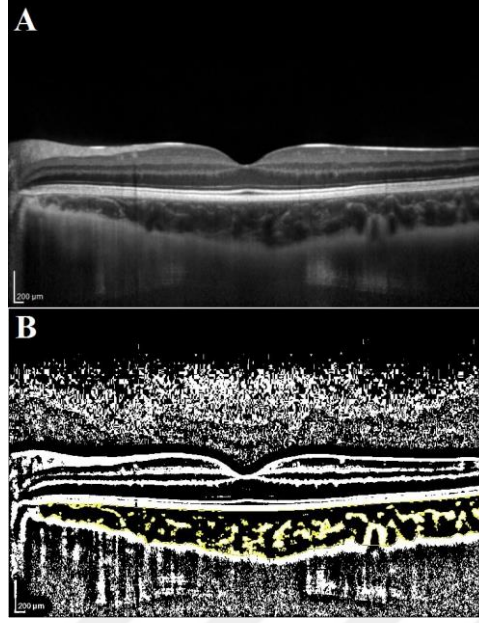


Şekil 3 . EDI-OKT ile manuel olarak koroid kalınlık ölçümü

2. OKT analizi: Koroid vaskülarite indeksi değerlendirilmesi

KVİ optik koherens tomografinin gelişmiş bir derin görüntüleme modu aracılığıyla ölçüldü (EDI-OKT; Spektralis, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Almanya). Tüm OKT ölçümleri, günlük fizyolojik değişikliklerden kaçınmak amacıyla aynı zaman aralığında (10:00-12:00 saatleri arasında) aynı

deneyimli klinisyen (EA-GAA) tarafından yapıldı. Görüntüler Heidelberg Eye Explorer yazılımı (Heidelberg Eye Explorer sürüm 1.8.6.0; Heidelberg Engineering) kullanılarak görüntülendi ve ölçüldü. Yalnızca yüksek kaliteli taramalar (>25 Q) değerlendirildi. KVI'yi analiz etmek için, elde edilen OKT taramaları bir görüntü işleme programı aracılığıyla değerlendirildi. Bu değerlendirme açık kaynaklı bir yazılım (<http://fiji.sc/>) aracılığıyla gerçekleştirildi. Görüntüler, daha önce Agarwal ve ark. (122) tarafından açıklanan ve OKT taramalarının ImageJ sürüm 1.53a (Ulusal Sağlık Enstitüleri, Bethesda, MD, ABD) platformu aracılığıyla görüntülediği bir yöntemle incelendi. İlk olarak, uzunluk birimi (μm olarak) ve piksel mesafesi (200 μm) ayarlanan ölçekte belirlendi. Niblack otolokal eşik eklentisi (Niblack's auto-local threshold) aracılığıyla, görüntüler 8 bitlik tipe dönüştürüldü ve daha sonra koroid-skleral kavşağı görüntülemek için ikili hale getirildi. Retina pigment epiteli ile koroid-skleral bileşke arasındaki toplam koroidal alanı (TKA) seçmek için poligon şablonu (polygon tool) kullanıldı. Görüntüler daha sonra Kırmızı-Yeşil-Mavi renk tipine dönüştürüldü ve lümen alanını (LA) ifade eden koyu pikselleri seçmek için renk eşiği aracı kullanıldı. Açık renkli pikseller, LA'nın TKA'dan çıkarılmasıyla hesaplanan stromal alanı (SA) temsil ediyordu. KVI değeri, LA'nın TKA'ya oranı olarak belirlendi (Şekil 4). Hem KK hem de KVI değerleri, hastaların klinik bilgilerine kör olan iki araştırmacı (EA, GAA) tarafından ayrı ayrı ölçüldü. İstatistiksel analizde iki araştırmacının ölçüm araçları kullanıldı. KK ve KVI hesaplamalarının gözlemci içi ve gözlemciler arası güvenilirliği, %95 güven aralığı ile sınıf içi korelasyon katsayıları kullanılarak değerlendirildi. 0.75 ile 0.90 arasındaki sınıf içi (gözlemci içi) korelasyon katsayıları değerleri kabul edilebilir ve 0.90'dan büyük değerler ise mükemmel olarak kabul edildi.

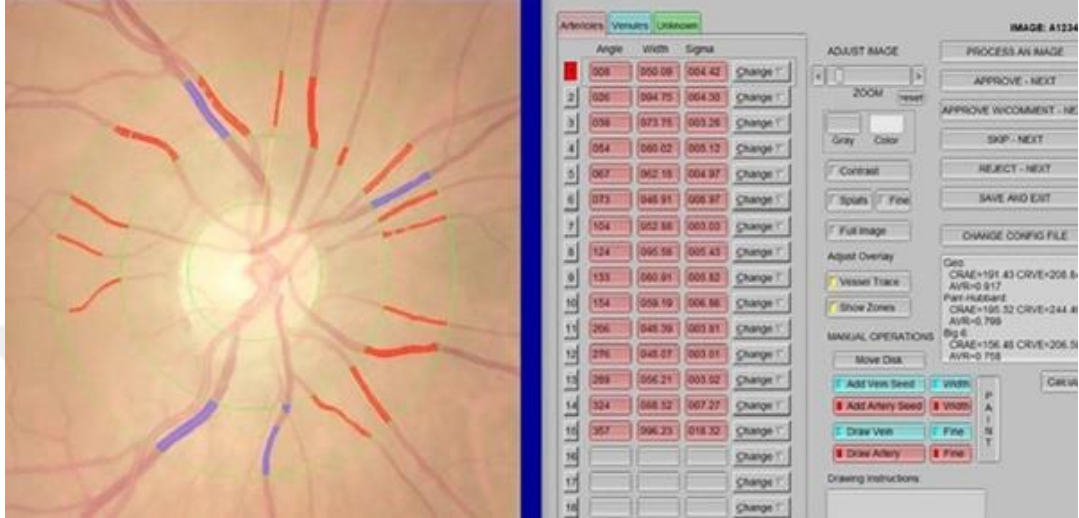


Şekil 4. Sağlıklı bir gönüllüde koroid vasküler indeksi hesaplaması. Siyah alanlar koroid dokusundaki lüminal alanı ve beyaz alanlar stromal alanı temsil eder.

3. Retinal arter ve ven için otomatik damar kalibrasyon derecelendirmesi

Hasta ve kontrol gruplarının görüntüleme öncesi ve sonrasında tansiyonları ölçüldü; sistolik ve diastolik kan basınçları normal aralıktaydı. Çalışmaya dahil edilen bütün gözlerin midriazisi sağlandıktan sonra renkli fundus görüntüleri Fundus kamera sistemi ile alındı (Şekil 5). 50° renkli fundus fotoğrafları çekmek için bir Visucam500 fundus kamera sistemi (Carl Zeiss Meditec, Jena, Almanya) kullanıldı. Santral retinal arter ve ven kalibreleri Interactive Vessel Analyzer (IVAN) programı ile analiz edildi (Wisconsin-Madison Üniversitesi'nden Dr. Nicola Ferrier'in izniyle, Madison, WI, ABD). Bu program dijital retina görüntüleri aracılığıyla retina damar genişliklerinin ölçümünü yapmak için kullanılan yarı otomatik bir sistemdir. Bütün fundus fotoğrafları aynı eğitimli teknisyen tarafından çekildi ve retina damar kalibresini ölçmek için çalışmaya ve amacına kör olan iki deneyimli araştırmacıya (EA-GAA) gönderildi. Vasküler ölçüm alanının belirlenmesi için fundus görüntülerine üç adet eş merkezli halka yerleştirildi. Disk kenarından yarım disk çapına kadar uzanan bölge ve yarım diskten 1 disk çapına kadar uzanan bölge içeren iki bölge tanımlandı. Ölçümler ilk araştırmacılar tarafından gerçekleştirilmiş ve

ikinci araştırmacılar tarafından doğrulanmıştır. İki ölçüm arasındaki fark %2'den fazla olduğunda yeniden ölçüm yapıldı. SRAE ve SRVE değerleri Hubbard ve ark. (94) tarafından oluşturulan ve daha sonra Knudtson ve ark. (96) çalışmasında revize edilen formül kullanılarak hesaplanmıştır.



Şekil 5. IVAN'da retinal vasküler çap ölçümü

3.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Katılımcıların doğum tarihi tek numara ile bitenlerin sağ gözünden; doğum tarihleri çift numara ile bitenlerin sol gözünden elde edilen veriler istatistiksel analizlerde yer aldı. Analizler IBM SPSS 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma (SS) ve minimum-maksimum değerler olarak sunuldu. Kategorik değerlerin karşılaştırılması ki-kare testi kullanılarak gerçekleştirildi. Değişkenlerin dağılımının normal olup olmadığı, histogram ve olasılık grafiklerini içeren görsel yöntemlerin yanı sıra Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testlerini içeren analitik yöntemler kullanılarak analiz edildi. Normal dağılan değişkenler için 2 bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılığı belirlemek için Independent T test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 70 pediatrik Çölyak hastası ile (Hasta grubu) yaş ve cinsiyet uyumlu ve bilinen bir hastalığı olmayan 60 sağlıklı çocuk katılımcı (Kontrol grubu) dahil edildi. Doğum tarihi tek numara ile bitenlerin sağ gözleri; doğum tarihi çift numara ile bitenlerin sol gözleri çalışmaya dahil edildi ve karşılaştırmalı olarak incelendi.

Ortalama yaş, çölyak hastası grubunda 10.90 ± 2.79 ve kontrol grubunda $10,10 \pm 2,72$ idi. Çölyak grubu 35 kadın ve 35 erkekten, kontrol grubu ise 32 kadın ve 28 erkekten oluşuyordu. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,102$ ve $p=0,705$) (Tablo 3).

En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, Çölyak grubunda $0,02 \pm 0,01$ ve kontrol grubunda $0,02 \pm 0,02$ idi. Göz içi basınç ortalaması, Çölyak grubunda 11.94 ± 1.74 mmHg iken kontrol grubunda 12.26 ± 2.01 mmHg idi. Gruplar arasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve göz içi basınç ortalaması açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,989$ ve $p=0,328$) (Tablo 3).

Tablo 3. Grupların Demografik ve Klinik Özellikleri			
Değişkenler	Hasta grubu (Ortalama $\pm$ SS) (n:70)	Kontrol grubu (Ortalama $\pm$ SS) (n:60)	P
Yaş (yıl)	10.90 ± 2.79	$10,10 \pm 2,72$	0,102 [¥]
Cinsiyet (K/E)	35/35	32/28	0,705 [¥]
EİDGK, LogMAR	$0,02 \pm 0,01$	$0,02 \pm 0,02$	0,989*
GİB, mmHg	11.94 ± 1.74	12.26 ± 2.01	0,328 [¥]
EİDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği GİB: göz içi basınç SS: Standart sapma *: Independent T test ¥: Chi-square test			

Gruplar arasında koroid kalınlıkları karşılaştırıldığında subfoveal koroid kalınlığı, foveanın 1500 μ m nasalindeki, 3000 μ m nasalindeki, 1500 μ m temporalindeki koroid kalınlıkları Çölyak grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,006$, $p = 0,032$, $p=0,020$ ve $p <0,001$) (Tablo 4).

Gruplar arasında foveanın 3000 μ m temporalinden yapılan koroid kalınlığı ölçümlerinde anlamlı fark bulunamadı. Foveanın 3000 μ m temporalinden yapılan

koroid kalınlık ölçümü ÇH grubunda $320,02 \pm 72,36$ ve kontrol grubunda $298,81 \pm 58,74$ olarak bulundu ($p = 0,089$) (Tablo 4).

Tablo 4: Gruplar arası koroid kalınlığı değerlerinin karşılaştırılması			
	Hasta grubu (Ortalama $\pm$ SS) (n:70)	Kontrol grubu (Ortalama $\pm$ SS) (n:60)	P*
Subfoveal (μ m)	$383,05 \pm 74,22$ (199-530)	$342,55 \pm 79,84$ (189-509)	0,006
Nasal 1500 (μ m)	$320,34 \pm 70,81$ (178-500)	$292,33 \pm 65,67$ (168-450)	0,032
Nasal 3000 (μ m)	$251,05 \pm 73,28$ (122-450)	$222,72 \pm 51,87$ (142-381)	0,020
Temporal 1500 (μ m)	$362,84 \pm 64,82$ (202-550)	$316,11 \pm 74,59$ (163-486)	<0,001
Temporal 3000 (μ m)	$320,02 \pm 72,36$ (169-501)	$298,81 \pm 58,74$ (158-424)	0,089
*: Independent T test			

TKA; ÇH grubunda $0,86 \pm 0,088$ mm² ve kontrol grubunda $0,82 \pm 0,088$ mm² olarak bulundu. LA; ÇH grubunda $0,71 \pm 0,087$ mm² ve kontrol grubunda $0,66 \pm 0,071$ mm² olarak bulundu. SA; Çölyak grubunda $0,15 \pm 0,043$ mm², kontrol grubunda $0,15 \pm 0,033$ mm² olarak bulundu. KVI; ÇH grubunda $0,68 \pm 0,077$ (%), kontrol grubunda $0,65 \pm 0,033$ (%) olarak bulundu. TKA ,LA ve KVI ölçümleri ÇH grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p = 0,005$, $p = 0,001$ ve $p = 0,006$). SA ölçümlerinde ÇH grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmadı ($p=0,416$) (Tablo 5).

Tablo 5: Koroid Vasküler İndex değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması			
	Hasta grubu (Ortalama $\pm$ SS) (n:70)	Kontrol grubu (Ortalama $\pm$ SS) (n:60)	P*
TKA (mm ²) (min-max)	$0,86 \pm 0,088$ (0,60-1)	$0,82 \pm 0,088$ (0,57-0,98)	0,005
LA (mm ²) (min-max)	$0,71 \pm 0,087$ (0,49-0,88)	$0,66 \pm 0,071$ (0,44-0,82)	0,001
SA (mm ²) (min-max)	$0,15 \pm 0,043$ (0,02-0,23)	$0,15 \pm 0,033$ (0,10-0,33)	0,416
KVI (%) (min-max)	$0,68 \pm 0,077$ (0,57-0,86)	$0,65 \pm 0,033$ (0,59-0,74)	0,006
TKA: Toplam Koroid Alanı LA: Lümen Alanı, SA: Stromal Alan KVI: Koroid Vasküler İndex *: Independent T test			

SRAE Çölyak grubunda $175,41 \pm 9,24 \mu\text{m}$ iken, Çölyak kontrol grubunda $171,62 \pm 7,6 \mu\text{m}$ olarak bulundu. SRVE değeri ise Çölyak grubunda $216,08 \pm 15,33 \mu\text{m}$ ve kontrol grubunda $209,74 \pm 13,80 \mu\text{m}$ olarak bulundu. SRAE ve SRVE değerleri Çölyak grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,009$ ve $p= 0,011$) (Tablo 6).

Tablo 6: Gruplar arası SRAE ve SRVE analizlerinin karşılaştırılması			
	Hasta grubu (Ortalama $\pm$ SS) (n:70)	Kontrol grubu (Ortalama $\pm$ SS) (n:60)	P*
SRAE (μm)	$175,41 \pm 9,24$ (160-192)	$171,62 \pm 7,6$ (160-187)	0,009
SRVE (μm)	$216,08 \pm 15,33$ (187-245)	$209,74 \pm 13,80$ (180-236)	0,011
SRAE: santral retinal arter eşdeğeri, SRVE: santral retinal ven eşdeğeri *: Independent T test			

5. TARTIŞMA

ÇH, genetik olarak yatkın kişilerde çoğunlukla proksimal ince bağırsağı etkileyen glüten benzeri proteinler tarafından aktive edilen otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır. Bu otoimmün hastalıkta, HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 hastalığa yatkınlıkla ilgili en önemli genetik faktörlerdir (1). Çölyak hastalığı esas olarak çocukluk çağında ortaya çıksa da, her yaşta ortaya çıkabilmektedir (2).

Hastalığın cinsiyete göre görülme sıklığı çocuk yaş grubunda fark etmezken, erişkin yaşta kadın cinsiyette 2-3 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir (22, 23). Çalışmamızda pediatrik çölyak grubu 35 kadın ve 35 erkekten, kontrol grubu ise 32 kadın ve 28 erkekten oluşmaktadır. Literatüre uygun şekilde çalışmamıza dahil edilen gruplar arasında çocuk yaş gurubunda cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,705$).

Son yıllarda, ÇH prevalansının giderek artmasıyla beraber, intestinal ve ekstraintestinal bulguların yönetimi önemli bir konu haline gelmiştir (11). Literatürdeki güncel çalışmalar, ÇH'de ekstaintestinal olarak tutulan hedef organlardan birinin de göz olduğunu göstermiştir. Çölyak hastalarında oküler tutulum; genetik faktörler, dolaşımdaki immün kompleksler, otoantikörler veya yetersiz beslenmenin neden olduğu vitamin eksiklikleri ile açıklanmıştır. Vitamin eksiklikleri sonucu kuru göz (5,59,60,61), gece körlüğü (5), katarakt (6,64,65), retinopati (kseroftalmik fundus) (61) ve psödotümör serebriye (73) neden olduğu bildirilmiştir. Yine otoimmüniteye bağlı olarak koroid kalınlığı değişikliği (1,4,9,123), üveit (7,68), ve retinal ven tıkanıklığına (8,70) yol açabildiği gösterilmiştir.

Koroid, dış retinaya ve retina pigment epitelinin beslenmesinde rol oynayan ve vücutta birim ağırlık başına en fazla kan akışına sahip dokulardandır (74,76). Son yıllarda EDI-OKT koroidin kapsamlı in vivo analizine olanak sağlamıştır (10,101). Ancak literatürde çok az sayıda çalışma, pediatrik çölyak hastalığının EDI-OKT aracılığıyla KK üzerindeki etkisinin değerlendirilmesine odaklanmıştır. Çalışmamızda, pediatrik ÇH'deki koroid kalınlık değişikliklerini değerlendirdik ve bunları normal bir popülasyonla karşılaştırdık.

Çalışmamızda koroid kalınlıkları ÇH grubunda, kontrol grubuna göre koroidin subfoveal, fovea nasal 1500-(μm) , nasal 3000-(μm) , temporal 1500-(μm) bölgelerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kalın bulunmuştur. Çalışmamız literatürde pediatrik çölyak hastalarında koroid yapısındaki immünopatolojik süreçleri, EDI-OKT yardımıyla değerlendirmek için 5 farklı noktada KK'yı inceleyen ilk pediatrik araştırmadır. Literatürde elde ettiğimiz bu bulguyu destekler nitelikte sonuç bildiren çalışmalar mevcuttur.

Bernardo ve ark. (1) (2021) 74 erişkin çölyaklı hasta ve 67 sağlıklı katılımcıda koroid kalınlıklarını EDI-OKT ile sadece subfoveal alandan incelemiştir. Çölyak hastalarında subfoveal KK'yi kontrol grubuna kıyasla daha kalın saptamışlardır. Yazarlar KK'deki bu artışın nedeni olarak ÇH'deki inflamatuvar ve otoimmün mekanizmaların eşzamanlı etkisini öne sürmüşlerdir. Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızın güçlü yanı pediatrik yaş grubundaki çölyak hastalarının koroid kalınlığının 5 farklı noktadan değerlendirilmiş olmasıdır.

Bölükbaşı ve ark. (9) (2019) EDI-OKT kullanarak erişkin 70 çölyak hastası ve 70 sağlıklı katılımcıda 7 farklı noktadan (subfoveal, fovea nazal ve temporalinde 500 μm , 1000 μm ve 1500 μm uzaklıkta) koroid kalınlıklarını karşılaştırmıştır. Yazarlar, Çölyak hastalarında tüm ölçüm noktalarında koroidin daha kalın olduğunu göstermişlerdir. ÇH'deki sistemik inflamasyonun koroidal damarlarda genişlemeye yol açtığının ve bu yolla koroid kalınlığının artmış olabileceğinin öne sürmüşlerdir. Bu çalışma bizim çalışmamızdan farklı olarak erişkin yaş grubunda yapılmış olsa da çalışmamıza benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Karatepe Hashas ve ark. (60) (2017) 31 pediatrik çölyak hastası ve 34 kontrol grubunda KK araştırarak bir SD-OKT çalışması gerçekleştirmişlerdir. Çalışmalarında çölyak hastalarının ortalama subfoveal koroid kalınlıklarının sağlıklı kontrollerin KK'sından biraz daha kalın olduğunu, ancak bu farkın istatistiksel anlamlı olmadığını bildirmişlerdir.

Doğan ve ark. (124) (2018) SD-OKT kullanarak 42 pediatrik çölyak hastası ve 42 sağlıklı kontrol grubunu dahil ettikleri çalışmalarında ,çölyak hastalarının ortalama subfoveal KK'sını sağlıklı kontrollerinkinden biraz daha kalın olduğunu bulmuşlardır. Ancak gruplar arasında KK değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda koroid kalınlıklarındaki artış

istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu farklılığın nedeni olarak üç sebep belirtilebilir. Birincisi, bizim çalışmamızda koroid kalınlığı ölçümünde EDI-OKT kullanılırken Doğan ve ark. klasik OKT kesitinden koroid kalınlığını ölçmüşlerdir. İkincisi Doğan ve ark. koroidin sadece bir noktasında KK ölçümü yaparken, bizim çalışmamızda KK ölçümleri koroidin 5 farklı noktasından yapılmıştır. Üçüncüsü ise örneklem büyüklüğü bizim çalışmamızda daha geniştir. Yine aynı çalışmada glutensiz diyetle uyumsuz olan çölyak hastalarının, glutensiz diyetle uyan çölyak hastalarına göre daha ince bir ortalama subfoveal KK'ye sahip olduklarını ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Yazarlar bu bulguyu, dolaşımdaki otoantikörlerin koroid tabakalarını inceltmede rolü olabileceğini öne sürerek açıklamaya çalışmıştır.

Dereci ve ark. (4) (2021) EDI-OKT kullanarak endoskopik tanıdan sonra 1 yıl süreyle glutensiz diyet uygulanan 43 pediatrik çölyak hastası ve 48 sağlıklı kontrol grubunda ganglion hücre kompleksi kalınlığını 5 farklı noktadan ve koroid kalınlıklarını üç farklı noktadan (subfoveal, fovea merkezinden nazal ve temporal 500 µm aralıklarla) ölçerek karşılaştırmışlardır. Çölyak grubunda koroid kalınlığının kontrol grubuna kıyasla tüm noktalarda daha ince bulmuşlardır Yazarlar bu incelmanın sebebinin 1 yıllık glütensiz diyetle rağmen malabsorbsiyon etkisinin devam etmesi olabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamızdan farklı olarak söz konusu çalışmada koroidin daha ince bulunması, hasta sayısının bizim çalışmamıza göre daha az olması, söz konusu çalışmada ölçümleri yapan kişilerin çalışma verileri, hastalara kör olmaması ve buna bağlı gözlemci içi ve gözlemci arası bias gelişmesinden kaynaklanıyor olabilir.

Gümüş ve ark. (123) (2021) OKT anjiyografi ile 44 pediatrik çölyak hastası ve 44 sağlıklı katılımcı ile yaptıkları çalışmada retinal ve koroidal vasküler mikrosirkülasyonu araştırmışlardır. Subfoveal KK'yi Çölyak grubunda kontrol grubuna kıyasla daha ince saptamışlardır. Yazarlar, ÇH patogenezindeki inflamatuvar ve otoimmün mekanizmaların, maküler ve koroid mikrosirkülasyonunu etkilediğini ve bu yolla koroid kalınlığının azaldığını öne sürmüşlerdir. Çalışmamızdan farklı olarak söz konusu çalışmadaki koroid kalınlığındaki azalmanın nedeni olarak Gümüş ve ark.'nın çalışmasındaki örneklem henüz glütensiz diyetle başlamamış yeni tanı almış hastalardan oluşmasından kaynaklanabileceğini

düşünmekteyiz. Farklılığa yol açan bir diğer etken ise söz konusu çalışmada koroid kalınlığının bizim çalışmamızdaki gibi EDI-OKT ile değil de OKT anjiyografi ile ölçülmüş olması olabilir.

Literatürde bir kaç araştırmada VKH, Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı, Psöriazis gibi inflamatuvar hastalıkların bir parçası olarak salınan sitokinlerin koroid damar geçirgenliğini ve koroidal kalınlığı arttırdığı gösterilmiştir. Maruko ve ark. VKH hastalığında inflamasyona sekonder koroid kalınlığının arttığını göstermiştir (80). Gündoğan ve ark.'nın çalışmasında Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının akut alevlenme dönemlerinde koroid kalınlığının arttığı gözlenmiştir (125). Ersan ve ark.'nın çalışmasında IL-8, IL-17 ve TNF- α 'nın psoriasis gelişimi ile ilişkili olduğunu ve şiddetli seyreden psoriasis hastalarında koroid kalınlığının arttığını gösterilmiştir (126).

KVİ, koroid yapısındaki vasküler ve stromal bileşenlerin ayrımını kolaylaştıran, bu ayrımı sayısal değer olarak ortaya koyan ve bu sayede daha doğru bir şekilde değerlendirilmesini amaçlayan yeni bir görüntüleme aracıdır (92). KVİ, koroidal vaskülaritenin değerlendirilmesinde KK ile kıyaslandığında daha tutarlı ve objektif bir kantitatif belirteçtir (127). Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız literatürde pediatrik çölyak hastalarında koroid yapısını değerlendirmek ve analiz etmek için KVİ 'yi kullanan ilk çalışmadır. KVİ değeri, LA'nın TKA'na oranı olarak tanımlanır. SA ise LA'nın TKA'dan çıkarılmasıyla elde edilir (95).

Çalışmamızda pediatrik ÇH grubunda kontrol grubuna kıyasla KVİ, LA ve TKA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha artış bulunmuştur. SA ölçüm değerinde ise anlamlı artış görülmemiştir. LA ve TKA değerlerindeki artış koroid kalınlığındaki artış bulgusunu desteklemektedir. Dolayısıyla çalışmamızda ÇH 'de görülen KVİ ve KK değer artışları birbirini tamamlar niteliktedir.

Koroid dokusundaki luminal ve stromal alanlar bazı sistemik ve lokal faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir. İnflamatuvar yanıt nedeniyle koroid damarlarında oluşan vazodilatasyon lümen alanında bir artışa neden olabilir. Stromal alan esas olarak melanositler, fibroblastlar ve mast hücreleri gibi bağ dokusu elemanlarından oluşmaktadır. Otoinflamatuvar süreçlerle ilişkili olarak artan lökositler, inflamatuvar mediyatörler ve antikorların stromal alan boyutunda artışa neden olabileceği belirtilmiştir (128,129).

Bernardo ve ark. (1) (2021) yukarıda bahsedilen çalışmalarında KK'nın yanı sıra erişkin çölyak hastalarında KVI değerlerini de ölçmüş ve kontrol grubu ile karşılaştırmıştır. Çalışmada çölyak grubunda kontrol grubuna kıyasla LA, SA ve TKA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmış fakat KVI değerinde anlamlı fark bulunmamıştır. Yazarlar bu bulguları ÇH patofizyolojisinde görülen inflamatuvar ve otoimmün yanıtların bir sonucu olarak açıklamışlardır. İnflamatuvar yanıtla bağlı olarak koroid damarlarında genişleme ile beraber LA'nın arttığını, koroiddeki dolaşan immün komplekslerin birikmesi ile de SA'nın arttığını savunmuşlardır. LA ve TKA değerlerinde orantılı artış nedeniyle KVI değerinin değişmediğini öne sürmüşlerdir.

Biz çalışmamızda SA değerini söz konusu çalışmadan farklı olarak kontrol grubuna benzer olarak bulduk. Bunun sebebi çalışmamızdaki yaş ortalamasının düşük olmasına bağlı olarak koroiddeki immün kompleks miktarının daha az olması olabilir.

Bizim çalışmamızda KVI değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Bu farklılığın nedeni olarak iki sebep belirtilebilir. Birinci sebep Bernardo ve ark.'nın çalışmasında örneklemin erişkin yaş grubundan, bizim çalışmamızda ise pediatrik yaş grubundan oluşması, ikincisi sebep ise yazarların kendilerinin de belirttiği üzere LA ve TKA'nın orantılı artması nedeniyle KVI'nin normal olarak hesaplanması olabilir.

Multiple Skleroz (MS) etyopatogenezinde ÇH'ye benzer mekanizmaların rol oynadığı bilinen sistemik otoimmün bir hastalıktır (130). Balcı ve ark.(131) (2021) EDI-OKT ile MS'li 40 yetişkin hastalarda optik nörit ataklarının KVI'ye etkisini araştırmıştır. Yazarlar çalışmalarında MS hastalarının optik nöritten etkilenmiş gözlerinde, etkilenmemiş gözlere ve sağlıklı kontrol gözlerine kıyasla KVI değerlerinin daha düşük olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada MS grubunda kontrol grubuna göre TKA ve LA değerlerinde anlamlı artış görülmüş fakat SA değerinde anlamlı değişim görülmemiştir. Bununla birlikte, üç grup arasında ortalama subfoveal KK değerleri kıyaslandığında anlamlı fark saptanmamıştır. Yazarlar bu bulguyu MS patogenezindeki sistemik inflamasyona bağlı gelişen vasküler düzensizliğin, stromal alandan çok koroidin vasküler alanını orantısız bir şekilde etkileyebileceğini öne sürerek açıklamışlardır.

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) de MS ve ÇH'ye benzer mekanizmaların rol aldığı, göz dahil birçok organı tutan sistemik otoimmün bir hastalıktır (130). Ağın ve ark. (132) (2019) çalışmalarında EDI-OKT aracılığı ile 21 juvenil SLE hastası ve yaş ve cinsiyet uyumlu 21 sağlıklı katılımcıda KK, KVI değerlerini incelemişlerdir. Çalışma sonucunda juvenil SLE hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla KK, TKA, LA ve SA ölçüm değerlerinde anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir ancak KVI değerinde anlamlı fark bulunmamıştır. Yazarlar koroid kalınlığındaki artışı, koroid damar geçirgenliğindeki ve sistemik otoimmünitedeki artış ile ilişkilendirmiştir. Hem luminal hem de stromal alanlardaki artışa bağlı olarak koroid kalınlığında artış olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızın sonuçları KK, TKA, LA değişimleri açısından Ağın ve ark.'nın çalışmasını desteklemektedir fakat bizim çalışmamızda KVI değeri söz konusu çalışmadan farklı olarak artmış olarak bulunmuştur. Bu sonucun Ağın ve Ark.'nın da çalışmalarında bahsettiği gibi luminal alan ve stromal alan tabakaları koroid dokusu boyunca eşit olarak dağılmamış olmasından kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle yazarlar daha geniş bir alandan değerlendirme yapılabilirlerdi, farklı sonuçlar alınabileceğini kendileri de çalışmalarında belirtmişlerdir.

VKH hastalarında yapılan bir başka çalışmada ise, akut alevlenme sırasında hem luminal hem de stromal alanlarda artış olduğu bildirilmiştir. Yazarlar lümen alanındaki artışı, salınan nitrik oksit nedeniyle artan vasküler dilatasyona bağlamış, stromal alandaki artışı ise tümör nekroz faktör-a'nın (TNF-a) artan stromal salınımı sonucu olarak yorumlamışlardır (133).

Çalışmamızda çölyak grubu ve kontrol grubundaki tüm bireylerin dijital fundus fotoğraflarını çekerek retina damar çapı analizlerini inceledik. Çalışmamızın güçlü yönlerinden biri pediatrik çölyak hastalarında fundus fotoğrafları yardımı ile retinal arter ve ven çaplarını değerlendiren ilk çalışma olmasıdır. Pediatrik çölyak hastalarında kontrol grubuna kıyasla retinal arter ve ven çaplarında (santral retinal arter ve ven eşdeğeri- SRAE ve SRVE) anlamlı artış tespit ettik. Literatürde bazı araştırmalarda ÇH otoantikörlerinin endotelial dallanmayı azaltabileceği, endotel geçirgenliğini ve endotelyuma lenfosit adhezyonunu artırabileceği gösterilmiştir (134,135). Biz de çalışmamızda saptadığımız santral retinal arter ve ven çaplarındaki artışın nedeni olarak ÇH patogenezinde görülen inflamasyonun ve otoantikörlerin

sorumlu olduğunu düşünmekteyiz. Bu bulgudan hareketle ÇH'nin retinal damarları etkileyebileceğini ve retinal vasküler değişikliklerin hastalığın uzun vadeli etkilerinden biri olabileceğini düşünmekle beraber bu konunun daha fazla araştırmaya muhtaç olduğunu düşünmekteyiz. Bu bulgunun kesinliğinin doğrulanması için daha fazla hasta sayısı ve birden fazla zamanda yapılacak ölçümlerle çalışılması daha spesifik bilgiler sağlayacaktır.

ÇH'nin, gliadin ile ilişkili, T lenfosit aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonunun bir sonucu olarak geliştiği gösterilmiştir. Çapraz immün reaktivite yoluyla çeşitli dokulardaki ortak reseptörlere bağlanan otoantikorların ve sitokinlerin yol açtığı immün yanıt nedeniyle de multisistemik tutulumun meydana geldiği düşünülmektedir. Bununla bağlantılı olarak T lenfositlerden salınan sitokinler (IL-1, IL-6, TNF-alfa ve IL-17) kornea ve konjonktiva epitelinde saptanmış ve oküler yüzeyde inflamasyonun göstergeleri olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (59,136).

ÇH ve benzeri çeşitli inflamatuvar hastalıkların bir parçası olarak artan sitokinlerin koroid damarlarında genişleme ve koroid kalınlığında artışa neden olduğu birkaç çalışmada gösterilmiştir (1,9).

Yine yapılan bazı çalışmalar, ÇH'deki immün aktivasyonun ve sistemik dolaşımdaki otoantikorların endotelial dallanmada azalmaya, endotel geçirgenliğinde artışa, endotele lenfosit adezyonunda artışa neden olarak vasküler değişikliklere yol açması sonucu koroid kalınlığına etki ettiği bildirilmiştir (134,135).

Çalışmamızda elde ettiğimiz KVI artışı, retinal arter ve ven çaplarında artış ve koroid kalınlığında artış gibi bulguların en olası açıklaması olarak yukarıda bahsedilen iki mekanizmanın yer aldığının söyleyebiliriz. Bu mekanizmaları doğrudan neden sonuç ilişkisi olarak ortaya koymak bu çalışma özelinde çok mümkün olmasa da hastalığın göz tutulumuna yönelik fikir vermesi açısından ve gelecekte yapılacak çalışmalara bir perspektif sunması açısından bu bulguların önemli ve değerli olduğunu düşünmekteyiz.

İleriye yönelik olarak yapılacak çalışmalarda hastalığın tanısından itibaren prospektif olarak belli periyotlarda KVI değerlendirilmesi ve glütenden fakir diyet öncesi ile sonrası arasında ölçüm yapılması hastalığın koroid üzerindeki etkilerine dair daha doğru bilgiler sağlayacaktır.

Çalışmamızın küçük örneklem büyüklüğü sahip olması, EDI-OKT ile koroid kalınlığı ölçümlerinin ve segmentasyonun manuel olarak yapılması çalışmamızı sınırlandıran en önemli faktörlerdir. Ayrıca çalışma örneğinin sadece belli bir coğrafik bölgede yapılmış olması da bir sınırlılık olarak değerlendirilebilir. Demografik açıdan daha geniş bölgeleri ve farklı etnik kökenden katılımcıları içeren çalışmaların yapılması bulguların genellenebilirliği açısından önem arz etmektedir. Sonuçlarımızı doğrulamak için daha büyük bir örneklem büyüklüğüne sahip ve daha uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Koroid kalınlığı cinsiyet, yaş, ırk ve diüurnal ritim gibi birçok değişkenden etkilenmektedir (79). Bu değişkenliği dışlayabilmek için hasta grubu ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından birbirine yakın kişilerden seçilmiştir. Çalışmamızda, günlük varyasyonu dışlamak için tüm EDI-OKT ölçümleri günün aynı saatinde yapılmıştır. Gözlemciler arası değişkenliği önlemek için, her iki bağımsız sınıflandırıcı da koroid kalınlığını aynı anda ölçmüştür. Bununla birlikte, koroidin tüm değerlendirmeleri retina uzmanı çift kör araştırmacı tarafından yapılmış ve bias önlenmeye çalışılmıştır.

Çalışmamızda çölyak hastalarında arka segment parametrelerini değerlendirdik. Bu çalışma Çölyak hastalığına sahip çocuklarda KVI ve retinal arter-ven çaplarını inceleyen ilk çalışmadır. Retinal arter ve ven çaplarının incelenmesinde renkli fundus fotoğrafı gibi objektif bir aracın kullanılması, yine koroid kalınlığı ve KVI ölçümünde EDI-OKT kullanılması, literatür kıyasla katılımcı sayısının görece daha fazla olması çalışmamızın güçlü yanlarındandır.

6. SONUÇ

- Çölyak hastalığına sahip çocuklarda koroid kalınlığı sağlıklı çocuklara göre daha fazladır.
- Çölyak hastalığına sahip çocuklarda koroid vasküler indeks sağlıklı çocuklara göre daha yüksektir.
- Çölyak hastalığına sahip çocuklarda santral retinal arter ve ven eşdeğeri sağlıklı çocuklara göre daha yüksektir.
- ÇH etyolojisinde rol oynayan otoimmün T hücre aracılı inflamatuvar yanıtın bu çalışmada elde ettiğimiz bulguların en olası açıklaması olarak düşünmekteyiz.
- ÇH'nin genç yaştaki bireylerde retina ve koroid yapısını etkileme ihtimali nedeniyle, ÇH tanısı konulduğunda ve devam eden süreçte göz tutulumu açısından tarama yapılmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz. EDI-OKT ile KK, KVI ölçümü ve dijital fundus fotograflama ile santral retinal arter ve ven eşdeğeri ölçümleri bu taramanın rutin bir görüntüleme aracı olarak kullanılabilir.

KAYNAKÇA

1. De Bernardo M, Vitiello L, Battipaglia M, Mascolo F, Iovino C, Capasso L, Ciacci C, Rosa N. Choroidal structural evaluation in celiac disease. *Sci Rep.* 2021 Aug 12;11(1):16398.
2. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology.* 2005;128:47-51.
3. Van Kalleveen MW, De Meij T, Plötz FB. Clinical spectrum of paediatric coeliac disease: A 10-year single-centre experience. *Eur J Pediatr.* 2018;177(4):593–602.
4. Dereci S, Asik A, Direkci I, Karadag AS, Hizli S. Evaluation of eye involvement in paediatric celiac disease patients. *Int J Clin Pract.* 2021 Nov;75(11):e14679.
5. Alwitry A. Vitamin A deficiency in coeliac disease. *Br J Ophthalmol.* 2000;84(9):1079–80.
6. Mollazadegan K, Kugelberg M, Lindblad BE, Ludvigsson JF. Increased risk of cataract among 28,000 patients with celiac disease. *Am J Epidemiol.* 2011;174(2):195–202.
7. Mollazadegan K, Kugelberg M, Tallstedt L, Ludvigsson JF. Increased risk of uveitis in coeliac disease: a nationwide cohort study. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(6):857–61.
8. R.K. Malhi, A. Dhami, N.S. Malhi, et al., Central retinal vein occlusion revealing celiac disease: the first report of two cases from India, *Indian J. Ophthalmol.* 66 (2018) 1315–1317.
9. Bolukbasi S, Erden B, Cakir A, Bayat AH, Elcioglu MN, Yurttaser Ocak S, Gokden Y, Adas M, Asik ZN. Pachychoroid Pigment Epitheliopathy and Choroidal Thickness Changes in Coeliac Disease. *J Ophthalmol.* 2019 Feb 13;2019:6924191.
10. Wolf S, Wolf-Schnurbusch U. Spectral-domain optical coherence tomography use in macular diseases: a review. *Ophthalmologica* 2010; 224: 333-340.
11. Lebowitz B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet.* 2018;391(10115):70-81.
12. Branski D, Troncone R. Gluten-Sensitive Enteropathy (Celiac Disease). In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St. Geme JW, Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics* 19 th ed, Philadelphia: Elsevier Saunders 2014: 1308- 1309.

13. Raivio T, Kaukinen K, Nemes E, Laurila K, Collin P, Kovacs JB, Maki M, Korponay Szabo IR. Self transglutaminasebased rapid coeliac disease antibody detection by a lateral flow method. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:147-54.
14. Downey L, Houten R, Murch S, et al. Recognition, assessment, and management of coeliac disease: Summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2015;351(September):1-5.
15. Gee S. On the coeliac affection. *St Barth Hosp Rep*. 1888(24):17.
16. Dicke W. Coeliac disease: Investigation of harmful effects of certain types of cereal on patients with coeliac disease. Utrecht: University of Utrecht; 1950.
17. Erdil A, Ateş Y. Gluten Enteropatisinde Son Gelişmeler Guncel Gastroenteroloji Dergisi Mart 2005 sayı:9/1:18-28.
18. Paulley JW. Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymphnode biopsies. *Br Med J*. 1954;2(4900):1318-21.
19. Marsh, M.N. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecularand immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (celiac sprue). *Gastroenterology* 1992; 102: 330-54.
20. Lundin KE, Scott H, Hansen T, Paulsen G, Halstensen TS, Fausa O, et al. Gliadinspecific,HLA-DQ (alpha 1*0501,beta 1*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. *J Exp Med*. 1993;178(1):187-96.
21. Catassi C, Fabiani E, Räscher IM, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412:29-30.
22. Van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut* 2006; 55: 1037-1046.
23. Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Montuori M, Viola F, et al. HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent-of-origin effects. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 997-1003.
24. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at risk and not at risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 286-292.
25. Demirçeken FG, Kansu A, Kuloğlu Z, Girgin N, Güriz H, Ensari A. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line

immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turk Gastroenterol* 2008; 19: 14-21.

26. Ceylan N, Demiroren K. The prevalence of celiac disease in healthy school children in Van City, east of Turkey: a screening study using a rapid test. *Med Sci Disc* 2016; 3: 130-133.

27. Dewar DH, Amato M, Ellis HJ, Pollock EL, Gonzalez-Cinca N, Wieser H, et al. The toxicity of high molecular weight glutenin subunits of wheat to patients with coeliac disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2006;18:483-491.

28. van de Wal Y, Kooy YM, van Veelen P, Vader W, August SA, Drijfhout JW, et al. Glutenin is involved in the gluten-driven mucosal T cell response. *European journal of immunology*. 1999;29:3133-3139.

29. Ivor DH, Rudolph CD. Disorders of digestion and absorption Rudolph's *Pediatrics* 2001 (21. bs).

30. Wahab WA, Suligoj T, Ellis J, C  rt  z-Real B. Coeliac disease: immunogenicity studies of barley hordein and rye secalin-derived peptides. *Ciclitira PJ*. 2016;97(4):303-309.

31. Erkan T.    lyak hastalığının patogenezi, doku tiplerinin   nemi. In: Selimoğlu A, editor.    lyak Hastalığı: Logos Yayıncılık; 2008. p. 11-20

32. Collado MC, Calabuig M, Sanz Y. Differences between the fecal microbiota of coeliac infants and healthy controls. *Curr Issues Intest Microbiol*. 2007;8(1):9-14

33. Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child*. 2006;91(1):39-43.

34. Doğan Y, Y  ld  rmaz S,   zercan   H. Prevalence of Celiac Disease Among First-degree Relatives of Patients With Celiac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012;55(2):205-8.

35. Kaukinen K, Partanen J, M  ki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(3):695-99.

36. Mazzilli MC, Ferrante P, Mariani P, Martone E, Petronzelli F, Triglione P, et al. A study of Italian pediatric celiac disease patients confirms that the primary HLA

association is to the DQ ($\alpha 1^* 0501$, $\beta 1^* 0201$) heterodimer. *Hum Immunol.* 1992;33(2):133-39.

37. Sollid LM, Jabri B. Triggers and drivers of autoimmunity: lessons from coeliac disease. *Nav Ret Immunol.* 2013;13(4):294-302.

38. Du Pré MF, Sollid LM. T-cell and B-cell immunity in celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015; 29(3):413-23.

39. Abadie V, Discepolo V, Jabri B. Intraepithelial lymphocytes in celiac disease immunopathology. *Semin Immunopathol* 2012; 34: 551–566.

40. Farrell RJ, Kelly CP. Diagnosis of celiac sprue. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(12):3237-46.

41. Fasano A, Catassi C. Coeliac disease in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(3):467-78.

42. Wahab PJ, Meijer JW, Goerres MS, Mulder CJ. Coeliac disease: changing views on gluten-sensitive enteropathy. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2002; 236: 60-65.

43. Reunala T, Kosnai I, Karpati S, Kuitunen P, Török E, Savilahti E. Dermatitis herpetiformis: jejunal findings and skin response to gluten free diet. *Archives of disease in childhood.* 1984;59:517-522.

44. Lee HC, Liu M, Ho AC. Report of Cases. Case 1. A 6-year. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33:494-498.

45. Ravikumara M, Tuthill DP, Jenkins HR. The changing clinical presentation of coeliac disease. *Archives of disease in childhood.* 2006;91:969-971

46. Gökoğlu S. Çölyak hastalığı olan çocuklarda EEG ve uyarılmış beyin sapı fonksiyonları, Tıpta uzmanlık tezi, 2007; Kayseri, Türkiye.

47. Mehta G, Taslaq S, Littleford S. The changing face of coeliac disease. *Br J Hosp Med* 2008; 69(2): 84-87

48. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. 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. Parzanese I, Qehajaj D, Patrino F, et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2017;8(2):27.

50. Celiloğlu C, Karabiber H, Selimoğlu M.A, Atypical presentations of celiac disease; Turk J Pediatr, 2011;53: 241-249.
51. Bishop J, Ravikumara M. Coeliac disease in childhood: An overview. J Paediatr Child Health. 2020;56(11):1685–93.
52. Freeman HJ. Endocrine manifestations in celiac disease. World J Gastroenterol. 2016;22(38):8472–9.
53. Kaukinen K, Halme L, Collin P, Färkkilä M, Mäki M, Vehmanen P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: Gluten-free diet may reverse hepatic failure. Gastroenterology. 2002;122(4):881–8.
54. Pantaleoni S, Luchino M, Adriani A, Pellicano R, Stradella D, Ribaldone DG, et al. Bone mineral density at diagnosis of celiac disease and after 1 year of gluten-free diet. The Scientific World Journal. 2014.
55. Margoni D, Chouliaras G, Ducas G, Voskaki I, Voutsas N, Papadopoulou A, et al. Bone health in children with celiac disease assessed by dual X-ray absorptiometry: Effect of gluten-free diet and predictive value of serum biochemical indices. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;54(5):680–4.
56. Jericho H, Sansotta N, Guandalini S. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Effectiveness of the Gluten-Free Diet. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;65(1):75–9.
57. Macho VMP, de Barros Menéres Manso MCA, e Silva DMV, de Andrade DJC. The difference in symmetry of the enamel defects in celiac disease versus non-celiac pediatric population. J Dent Sci. 2020;15(3):345–50.
58. Al-Bawardy B, Codipilly DC, Rubio-Tapia A, Bruining DH, Hansel SL, Murray JA. Celiac disease: a clinical review. Abdom Radiol (NY). 2017 Feb;42(2):351-360.
59. Uzel MM, Citirik M, Kekilli M, Cicek P (2017) Local ocular surface parameters in patients with systemic celiac disease. Eye 31(7):1093–1098
60. Karatepe Hashas AS, Altunel O, Sevinc E, Duru N, Alabay B, Torun YA (2017) The eyes of children with celiac disease. J AAPOS 21(1):48–51
61. Gilbert C (2013) The eye signs of vitamin A deficiency. Community Eye Health 26(84):66–67

62. Dönmez Gün R, Kaplan AT, Zorlutuna Kaymak N, Köroğlu E, Karadağ E, Şimşek Ş. The impact of celiac disease and duration of gluten free diet on anterior and posterior ocular structures: Ocular imaging based study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021 Jun;34:102214.
63. Ozates S, Doguizi S, Ozbay Hosnut F, Sahin G, Sekeroglu MA, Yilmazbas P. Assessment of Corneal and Lens Density in Children With Celiac Disease *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2019;56(6):402–406.
64. Raina UK, Goel N, Sud R, Thakar M, Ghosh B (2011) .Bilateral total cataract as the presenting feature of celiac disease. *Int Ophthalmol* 31(1):47–50
65. Rickels MR, Mandel SJ (2004) Celiac disease manifesting as isolated hypocalcemia. *Endocr Pract* 10(3):203–207
66. Brown CJ, Akaichi F (2015) Vitamin D deficiency and posterior subcapsular cataract. *Clin Ophthalmol* 9:1093–1098
67. Balasubramanian D, Bansal AK, Basti S, Bhatt KS, Murthy JS, Rao CM (1993) The biology of cataract. The Hyderabad cataract research group. *Indian J Ophthalmol* 41(4):153–171
68. Klack K, Pereira RM, de Carvalho JF. Uveitis in celiac disease with an excellent response to gluten-free diet: third case described. *Rheumatol Int* 2011 Mar;31(3):399-402.
69. Hyraille V, Desprez D, Beuerere L, de Ferrier F, Larrey D, Ramos J et al (1995).Uveitis complicating celiac disease and cured by gluten-free diet. *Gastroenterol Clin Biol* 19(5):543-544
70. Zoubeydi H, Ben Salem T, Ben Ghorbel I, Houman MH. Central Retinal Vein Occlusion Revealing Coeliac Disease. *Eur J Case Rep Intern Med* 2016 Sep 20;3(7):000492.
71. Lerner A, Blank M (2014) Hypercoagulability in celiac disease—an update. *Autoimmun Rev* 13(11):1138–1141
72. McGeeney BE, Friedman DI (2014) Pseudotumor cerebri pathophysiology. *Headache* 54(3):445–458
73. Rani U, Imdad A, Beg M (2015) Rare neurological manifestation of celiac disease. *Case Rep Gastroenterol* 9(2):200–205

74. Guyer D.R., Green WR. The choroid: structural considerations. In: Ryan SJ, Ogden TE, editors. Retina. Volume 1. St.Louis, Baltimore, Toronto: The C.V. Mosby Company; 1989: 17-31
75. Nickla D, Wallman J. The Multifunctional Choroid. Progress İn Retinal And Eye Research. 2010;29(2):144-68.
76. Türk oftalmoloji Derneği Ankara Şubesi akademik eğitim programı 23. Ulusal oftalmoloji kursu: Uvea Hastalıkları ve Tedavisi, Ankara, 2003. p.12-17.
77. American Academy of Ophthalmology Çeviri Ed: Aydın P. Ankara, 2007-2008 Cilt:2 Sf:69-73
78. Margolis R., and Spaide R. F., “A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes.” The American Journal of Ophthalmology, 2009. 147(5): p. 811–5.
79. Li X. Q. et al Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011,52: 8438-41
80. Maruko I., Iida T., Sugano Y. et al., “Subfoveal choroidal thickness after treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease.”Retina, 2011. 31(3): p. 510–7.
81. Modi Y. S., Epstein A., Bhaleeya S., Harbour J.W., and Albin T., “Multimodal imaging of sarcoid choroidal granulomas,” Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection, 2013. 3, article 58.
82. Fleischman D., Say E. A. T., Wright J. D., and Landers M. B., “Multimodality diagnostic imaging in a case of sympathetic ophthalmia.” Ocular Immunology and Inflammation, 2012. 20(4): p. 300–2.
83. Goldenberg D., Goldstein M., Loewenstein A., and Habot-Wilner Z., “Vitreous, retinal, and choroidal findings in active and scarred toxoplasmosis lesions: a 71 prospective study by spectral domain optical coherence tomography.” Graefes's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2013. 251(8): p. 2037–45.
84. Kim M., Kim H., Kwon H. J., Kim S. S., Koh H. J., and Lee S. C., “Choroidal thickness in Behcet's uveitis: an enhanced depth imaging-optical coherence tomography and its Association with angiographic changes.” Investigative Ophthalmology and Visual Science, 2013. 54(9): p. 6033–9.

85. Yolcu U, Ilhan A, Gundogan FC, Evaluation of Choroidal Thickness in Ankylosing Spondylitis Using Optical Coherence Tomography. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015.
86. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 325-332.
87. Fujimoto JG. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nat Biotechnol* 2003; 21(11): 1361-1367.
88. Deuter CME, Kötter I, Wallace GR, et al. Behcet's disease: Ocular effects and treatment. *Progress in Retinal and Eye Research* 2008; 27: 111–136.
89. Spaide R, Koizumi H, Pozzoni M, Pozzoni M. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* (2008) 1464:496–500.
90. Singh SR, Vupparaboina KK, Goud A, Dansingani KK, Chhablani J. Choroidal imaging biomarkers. *Surv Ophthalmol* 2019;64(3):312-333.
91. Agrawal R, Gupta P, Tan KA, Cheung CM, Wong TY, Cheng CY. Choroidal vascularity index as a measure of vascular status of the choroid: Measurements in healthy eyes from a population-based study. *Sci Rep* 2016;6:21090.
92. Iovino, C. et al. Choroidal vascularity index: An in-depth analysis of this novel optical coherence tomography parameter. *J. Clin. Med.* 9, 595.
93. Wong TY, Klein R, Klein BE, Tielsh JM, Hubbard L, Nieto FJ: Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. *Surv Ophthalmol* 2001;46:59–80
94. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, Sharrett AR, Davis MD, Cai J: Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology* 1999;106:2269–2280
95. Parr JC, Spears GF: General caliber of the retinal arteries expressed as the equivalent width of the central retinal artery. *Am J Ophthalmol* 1974;77:472–477
96. Knudtson MD, Lee KE, Hubbard LD, Wong TY, Klein R, Klein BE: Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters. *Curr Eye Res* 2003;27:143–149
97. Fasano A, Catassi C. Current Approaches to Diagnosis and Treatment of Celiac Disease: An Evolving Spectrum *Gastroenterology* Volume 120(3):636-651
98. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med.* 2002;346(3):180-8.

99. Essid M, Trabelsi K, Jerbi E, Boubaker S, Gorgi Y, Ayed K, et al. Villous atrophy and idiopathic epilepsy Tunis M 2003;81: 4.
100. Vitoria JC, Arrieta A, Arranz C et al: Antibodies to gliadin, endomysium and tissue transglutaminase for the diagnosis of celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr,1999;29:571-574.
101. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Mearin M, 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;54:136-160.
102. Turner JM. Diagnosis of celiac disease: taking a bite out of the controversy. Dig Dis Sci 2018; 63(6):1384-1391.
103. Hoerter NA, Shannahan SE, Suarez J, Lewis SK, Green PHR, Leffler DA, et al. Diagnostic yield of isolated deamidated gliadin peptide antibody elevation for celiac disease. Dig Dis Sci 2017; 62(5): 1272-1276.
104. Steele R; CRF. Diagnosis and management of coeliac disease in children. Postgrad Med J 2011; 87(1023): 19-25.
105. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European gastroenterology journal. 2019;7:583-613.
106. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol. 2013 May;108(5):656-76; quiz 677.
107. Sonia S. Kupfer and Bana Jabri. Celiac Disease Pathophysiology. Gastrointest Endosc Clin N. 2012; 2(4): 639-60.
108. Kagnoff MF. AGA institute medical position statement on the diagnosis and management of celiac disease. Gastroenterology. 2006;131:1977-1980.
109. Molberg O, McAdam S, Lundin KE, Kristiansen C, Arentz-Hansen H, Kett K, et al. T cells from celiac disease lesions recognize gliadin epitopes deamidated in situ by endogenous tissue transglutaminase. European journal of immunology. 2001;31:1317-1323.

110. Mulder CJJ, Cellier C. Coeliac disease: changing views. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(3): 313-321.
111. Singh, M., Friesen, C., & Singh, V. (2019). Lactase Deficiency and Colonic Mucosal Eosinophilia (P19-014-19). *Current developments in nutrition*, 3(Supplement_1), nzz049-P19.pp:1729.
112. Collin P, Maki M, Kaukinen K. It is the compliance, not milligrams of gluten, that is essential in the treatment of celiac disease. *Nutr Rev*. 2004; 62: 490-1.
113. Catassi C, Fabiani E, Lacono G, D'agate C. A prospective, double-blind, placebo controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2007;85(1): 160-166.
114. Hausch F, Shan L, Santiago NA, Gray GM, Khosla C. Intestinal digestive resistance of immunodominant gliadin peptides. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2002;283:996-1003.
115. Mora S, Barera G, Beccio S, Menni L, Proverbio MC, Bianchi C, et al. A prospective, longitudinal study of the long-term effect of treatment on bone density in children with celiac disease. *J Pediatr*. 2001;139(4):516-21.
116. Kahrs CR, Magnus MC, Stigum H, Lundin KEA, Stordal K. Early growth in children with coeliac disease: a cohort study. *Arch Dis Child*. 2017;102(11):1037-43.
117. Bykova SV, Sabel'nikova EA, Parfenov AI, Gudkova RB, Krums LM, Chikunova BZ. Reproductive disorders in women with celiac disease: Effect of the etiotropic therapy. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2011(3):12-18.
118. Ortiz C, Valenzuela R, Lucero AY. Celiac disease, non celiac gluten sensitivity and wheat allergy: comparison of 3 different diseases triggered by the same food. *Rev Chil Pediatr*. 2017;88(3):417-23.
119. Catassi C, Bearzi I, Holmes GKT. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S79-86
120. Tighe MP, Beattie RM. Is HLA testing for coeliac disease helpful in associated autoimmune conditions? *Arch Dis Child*. 2017;102(7):595-96.
121. McKeon A, Lennon VA, Pittock SJ, Kryzer TJ, Murray J. The neurologic significance of celiac disease biomarkers. *Neurology*. 2014; 83(20):1789-96

122. Agrawal R, Salman M, Tan KA, Karampelas M, Sim DA, Keane PA, Pavesio C. Choroidal Vascularity Index (CVI)--A Novel Optical Coherence Tomography Parameter for Monitoring Patients with Panuveitis? PloS one 2016; 11: e0146344
123. Gumus M, Eker S, Karakucuk Y, Ergani AC, Emiroglu HH. Retinal and choroidal vascular changes in newly diagnosed celiac disease: An optical coherence tomography angiography study. Indian J Ophthalmol. 2022 Mar;70(3):866-870.
124. Doğan G, Şen S, Çavdar E, Mayalı H, Cengiz Özyurt B, Kurt E, Kasırğa E. Should we worry about the eyes of celiac patients? Eur J Ophthalmol. 2020 Sep;30(5):886-890.
125. F. C. Gundogan, F. Akay, S. Uzun, G. Ozge, S. Toyran, and H. Gen, Choroidal thickness changes in the acute attack period in patients with familial Mediterranean fever. Ophthalmologica, vol. 235, no. 2, pp. 72–77, 2016.
126. I. Ersan, S. Kilic, S. Arikan et al. Evaluation of macular ganglion cell-inner plexiform layer and choroid in psoriasis patients using enhanced depth imaging spectral domain optical coherence tomography. Ocular Immunology and Inflammation, vol. 25, no. 4, pp. 520–524, 2016.
127. Agrawal, R. et al. CVI.grid. Exploring choroidal angioarchitecture in health and disease using choroidal vascularity index. Prog. Retin. Eye Res. 77, 100829.
128. Chan CC. Molecular pathology of primary intraocular lymphoma. Trans Am Ophthalmol Soc 2003; 101: 275–292
129. Read RW, Zamir E, Rao NA. Neoplastic masquerade syndromes. Surv Ophthalmol 2002; 47: 81–124.
130. Resch MD, Marsovszky L, Németh J, Bocskai M, Kovács L, Balog A. Dry eye and corneal langerhans cells in systemic lupus erythematosus. J Ophthalmol 2015; 2015: 543835.
131. Balci S, Ozcelik Kose A, Yenerel NM. The effect of optic neuritis attacks on choroidal vascularity index in patients with multiple sclerosis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2021 Aug;259(8):2413-2424.
132. Ağin A, Kadayıfçılar S, Sönmez HE, Baytaroğlu A, Demir S, Sağ E, Özen S, Eldem B. Evaluation of Choroidal Thickness, Choroidal Vascularity Index and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer in Patients with Juvenile Systemic Lupus Erythematosus.

133. Kawano H, Sonoda S, Yamashita T, Maruko I, Iida T, Sakamoto T. Relative changes in luminal and stromal areas of choroid determined by binarization of EDI-OCT images in eyes with Vogt- Koyanagi-Harada disease after treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016; 254: 421–426.
134. Ciaccio EJ, Lewis SK, Biviano AB, Iyer V, Garan H, Green PH. Cardiovascular involvement in celiac disease. *World J Cardiol* 2017;9:652-66.
135. Myrsky E, Caja S, Simon-Vecsei Z, Korponay-Szabo I, Nadalutti C, Collighan R, et al. Celiac disease IgA modulates vascular permeability in vitro through the activity of transglutaminase 2 and RhoA. *Cell Mol Life Sci* 2009;66:3375-85.
136. Lahat N, Shapiro S, Karban A, Gerstein R, Kinarty A, Lerner A et al. Cytokine profile in coeliac disease. *Scand J Immunol* 1999; 49: 441–446.

EKLER

Ek 1: Turnitin intahal raporu

PEDİATRİK ÇÖLYAK HASTALARINDA GÖZ ARKA SEGMENT VASKÜLER YAPILARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Yazar Çağlar Erboğa

Gönderim Tarihi: 24-Eyl-2022 03:39PM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 1907773257

Dosya adı: A_LAR_TEZ_-so.docx (1.55M)

Kelime sayısı: 8620

Karakter sayısı: 59472

PEDİATRİK ÇÖLYAK HASTALARINDA GÖZ ARKA SEGMENT VASKÜLER YAPILARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 13	% 9	% 5	% 7
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	% 4
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 3
3	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	% 1
4	openaccess.ogu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
5	YAZICI, Ayşe, Cordan, BAŞTERZİ, Ayşe, ACAR, Şenel, Tot, ÜSTÜNSOY, Dilek, İKİZOĞLU, Güliz, DEMİR SEREN, Deniz and KANIK, Arzu. "Alopesi areata ve aleksitimi", Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği, 2006. Yayın	<% 1
6	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	blogsaglik.blogspot.com İnternet Kaynağı	<% 1