

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PREMATÜRE VEYA DÜŞÜK DOĞUM
AĞIRLIKLİ DOĞAN BEBEKLERİN ANNE
VE BABALARINDA ÇÖLYAK HASTALIĞI
PREVALANSI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bilge ÖZGÖR
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Ayşe SELİMOĞLU

Malatya- 2009

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PREMATÜRE VEYA DÜŞÜK DOĞUM
AĞIRLIKLİ DOĞAN BEBEKLERİN ANNE
VE BABALARINDA ÇÖLYAK HASTALIĞI
PREVALANSI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bilge ÖZGÖR
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Ayşe SELİMOĞLU

Bu araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
2007/03 proje numarası ile desteklenmiştir

Malatya- 2009

ÖZET

PREMATÜRE VEYA DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL DOĞAN BEBEKLERİN ANNE VE BABALARINDA ÇÖLYAK HASTALIĞI PREVALANSI

Giriş ve amaç: Çölyak hastalığı, genetik yatkınlığı olan bireylerde tahılların içerdiği glutenin tetiklediği T hücre aracılıklı immün mekanizmayla oluşan kronik bir ince bağırsak hastalığıdır. Görülme sıklığı 1/100- 300 arası bildirilen çölyak hastalığı, klasik olarak malabsorpsiyon ve büyüme geriliği gibi bulgularla ortaya çıksa da birçok sistemi etkilediğinde atipik bulgularla da (izole boy, kısalığı, dental bozukluklar, inatçı anemi, infertilite, prematüre veya düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi olma vb.) kendini gösterebilir. Bu çalışmada risk grubu olan prematüre ve/veya düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi olan anne ve babalarda çölyak hastalığı sıklığını ve komplikasyonlu gebelik üzerine etkisini araştırdık.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya risk grubu olarak 164 prematüre (doğum haftası <37 hafta) ve/ veya düşük doğum ağırlıklı bebek (doğum kilosu< 2500 g) ve anne-babaları ve kontrol grubu olarak 123 sağlıklı yenidoğan bebek ve anne- babaları dâhil edildi. Risk grubunda yer alan 159 anne ve 157 babanın ve kontrol grubundaki 123 anne ve 123 babanın serumlarından ttg IgA ve serum IgA çalışıldı. Seropozitif olgulara endoskopik duodenal biyopsi uygulandı. Risk grubunda yer alan bebeklerin anne, baba ve perinatal özellikleri anket metodu ile kaydedildi.

Bulgular: Risk grubunda yer alan iki anne (%1,3-1/80), üç baba (%1,9-1/52) ve kontrol grubundaki bir anne (%0,8-1/123) seropozitif olarak tespit edildi. Tüm grupta seropozitiflik oranı 1/94 (%1,1) idi. Prematüre sahibi olan anne, baba ve anne veya babalardaki çölyak hastalığı sıklığı ise sırasıyla 1/57 (%1,8), 1/57 (%1,8) ve 1/29

(%3,5) idi. Düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi bir babanın (%2-1/50) serolojisi pozitif idi. Risk grubunda yer alan dört olguya endoskopik duodenal biyopsi uygulandı ve Marsh- Oberhuber patolojik değerlendirmesine göre üç olguda (%0,9-1/105) pozitif patolojik bulgular saptandı. Tüm grup ele alındığında bu oran 1/187 (%0,5) idi. Seropozitif iki anneye biyopsi yapılamadı. Tüm olgularda serum IgA çalışıldı, yaş ve cinsiyete göre düşüklük saptanmadı. Anne, baba ve anne veya babada çölyak hastalığı bulunması bebeklerin prematüre ve/veya düşük doğum ağırlıklı olmasını etkilemedi. Ancak bebeklerin doğum kilosu incelendiğinde ortalamaya göre seropozitif annelerin 214 g ($p<0,05$), seropozitif babaların 320 g ve seropozitif anne veya babaların bebeklerinin 259 g daha düşük olduğu tespit edildi. Risk grubundaki seropozitif iki annenin bebekleri prematüre doğmuştu. Seropozitif babaların tümünün bebekleri risk grubunda idi. Bebeklerin, anne ve babalarının bazı özellikleri sorgulandığında hikâyedeki annede infertilite ve sık doğum varlığı, preeklamps, çoğul gebelik ve erken membran rüptürü ve bebeklerde fetal distres, solunum sıkıntısı, oligohidramnios ve hipoglisemi varlığı prematüre doğan bebeklerde daha sık saptandı ($p<0,05$). Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ise çoğul gebelik multivariate test ile değerlendirildiğinde diğer olgulardan daha yüksek saptandı ($p<0,05$).

Sonuç: Prematüre ve/veya düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi olan anne ve babaların çölyak prevalansı sağlıklı toplum çölyak prevalansından yüksek bulunmuştur (1/63-1/240). Prematüre veya düşük doğum ağırlıklı bebekleri olan anne ve babalarda çölyak hastalığı taranabilir.

Anahtar Kelimeler: çölyak hastalığı, prematüre doğum, anne ve baba, prevalans

ABSTRACT

THE PREVALENCE OF CELIAC DISEASE IN MOTHERS AND FATHERS OF PRETERM OR LOW BIRTH WEIGHT NEWBORNS

Abstract: Celiac disease is a T- cell mediated chronic inflammatory malabsorption disease of small intestine that triggered by dietary exposure gluten present in cereals and develops in genetically susceptible individuals. Although it classically manifests with malabsorption and growth retardation, it may also affect the other systems of the body, which termed as atypical symptoms (short stature, dental defects, recurrent anemia, infertility, preterm and/or low birth weight etc). The prevalence of the disorder is 1/100- 300. We investigated the frequency of celiac disease affects in mothers and fathers who had preterm or low birth weight newborns.

Material and Methods: The risk group consisted 164 preterm (gestational age <37 weeks) or low birth weight newborns (birth weight <2500 g) and their 159 mothers and 157 fathers and the control group consisted 123 healthy newborns and their 246 parents. Tissue transglutaminase IgA was used for screening and serum IgA for detecting selective IgA deficiency in all of the parents' blood. Endoscopic duodenal biopsy was performed in the seropositive cases. Some parental and perinatal features of the cases listed in the risk group were recorded.

Results: Two (1.3%-1/80) mothers and three (1.9%-1/52) fathers in the patient group and one mother (0.8%-1/123) in the control group were found seropositive. In studied cases, the seropositivity ratio was 1/94 (1.1%). Celiac prevalence in mothers,

fathers and parents (mothers or fathers) who had preterm newborns was 1/57 (1.8%), 1/57 (1.8%) and 1/29 (3.5%), respectively. One of three seropositive fathers had low birth weight newborn (2%-1/50). Endoscopic duodenal biopsy was performed in four cases in the risk group, and positive histological findings were confirmed according to Marsh-Oberhuber classification in three cases (0.9%-1/105). Biopsy proven celiac disease prevalence was 1/87 (0,5%) in all studied cases. Two seropositive mothers refused endoscopic biopsy. Serum IgA levels were analysed in all cases and low values were not determined regarding age and sex. Presence of celiac disease in the mother, father or parents had no effect on newborns being premature or low birth weight. On the other hand when birth weights of the newborns were analysed, the weights of the babies of seropositive mothers, seropositive fathers and seropositive parents were 214 g (**p<0.05**), 320 g and 259 g lower than those of seronegative ones respectively. Newborns of two seropositive mothers in the risk group were premature. All the newborns of the seropositive fathers were in the risk group. When the characteristics of the parents and perinatal features were examined, it was determined that infertility and frequent or multiple pregnancies, preeclampsia, premature rupture of membranes in the mother and fetal distress, respiratory disorders, oligohydramnios and hypoglycemia in the newborns were more frequent in preterm babies than control newborns (**p<0,05**). Multiple pregnancies were higher in low birth weight newborns than the other cases (**p<0.05**) when analyzed by multivariate test.

Conclusion: The prevalence of celiac disease in the parents who have preterm or low birth weight is higher than the healthy population (1/63 vs 1/246). Thus, celiac screening in parents of preterm or low birth weight might be recommended.

Key words: Celiac disease, preterm birth, mother and father, prevalence

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖZET.....	I
ABSTRACT.....	III
İÇİNDEKİLER.....	V
KISALTMALAR DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
TABLOLAR DİZİNİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tarihçe.....	3
2.2 Epidemiyoloji.....	4
2.3 Patogenez.....	6
2.3.1 Çevresel Faktörler.....	7
2.3.2 Genetik Faktörler.....	8
2.3.3 Otoimmünite	8
2.4 Çölyak Hastalığında Klinik Bulgular	10
2.4.1 Klasik Form	11
2.4.2 Atipik Form	12
2.4.3 Sessiz Çölyak Hastalığı.....	15
2.4.4 Potansiyel Çölyak Hastalığı.....	15
2.4.5 Dirençli Çölyak Hastalığı.....	15
2.5 Çölyak Hastalığına Eşlik Eden Genetik Hastalıklar.....	16
2.6 Reprodüktif Hastalıklar ve Çölyak Hastalığı.....	16
2.7 Çölyak Hastalığının Tanısı	20
2.7.1 Serolojik Değerlendirme	21
2.7.2 İnce Bağırsak Biyopsisi.....	23
2.7.3 Doku Grubu.....	24
2.7.4 Tanı İçin Kullanılan Yardımcı Lâboratuvar Testleri.....	25
2.8 Ayırıcı Tanı.....	25

2.9 Tedavi.....	26
2.10 Komplikasyonlar.....	27
2.11 Prognoz.....	27
2.12 Korunma.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3. 1. Olgu Özellikleri.....	29
3. 2. Numune Toplanması.....	30
3. 3. Serolojik İnceleme	30
3. 4. Endoskopik İnceleme ve Patolojik Değerlendirme.....	30
3. 5. İstatistiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	64
KAYNAKLAR.....	67

KISALTMALAR DİZİNİ

AGA	Anti-gliadin antikor
AMA	Anti-mitokondriyal antikor
ANA	Anti nükleer antikor
Anti ds-DNA	Çift sarmallı DNA antikor
APCs	Antijen sunan hücreler (antijen presenting cells)
ARA	Antiretikülin antikor
ASMA	Anti- düz kas antikor
ELISA	Enzym-linked immunoassay
EMA	Antiendomisyum
ESPGHAN	Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu
HLA	İnsan lökosit antijeni
IFA	Immunofluorescence assay
IFN- γ	İnterferon $-\gamma$
IgA	İmmünglobülin A
IgG	İmmünglobülin G
IKY	İmmünokramotografik yöntem
IL	İnterlökin
İEL	İntraepitelyal lenfosit
LKM-1	Karaciğer- böbrek mikrozomal antikor 1
MHC	Major histokompatibilite kompleks
NKR	Doğal öldürücü hücre reseptörü
sIgA	Selektif immünglobülin A
TCR	T hücre reseptörü,
TNF- α	Tümör nekrozis faktör- α
ttg	Doku transglutaminaz

ŞEKİLLER DİZİNİ

	SAYFA
Şekil 2.1. Çölyak hastalığının ortaya çıkmasında rol alan ana faktörler.....	6
Şekil 2.2. Glutenin yapısı.....	7
Şekil 2.3. Bağırsak hasarının oluşma mekanizması.....	9
Şekil 2.4. Çölyak buzdağı.....	10
Şekil 2.5. Çölyak hastalarının ilk başvuru şikâyetlerinin sıklığı.....	14
Şekil 4.1. Çalışmaya alınan bebeklerin cinsiyet dağılımı.....	32
Şekil 4.2. Risk grubu olguların prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebek dağılımı.....	33
Şekil 4.3. Risk grubu bebeklerin doğum haftasına göre dağılımı.....	34
Şekil 4.4. Anne yaşı aralıklarının çalışma gruplarına göre dağılımı.....	37
Şekil 4.5. Olguların bazı soygeçmiş özellikleri.....	38
Şekil 4.6. Tüm gruplarda ttg IgA pozitif olgular.....	38

TABLOLAR DİZİNİ

SAYFA

Tablo 2.1. Bazı ülkelerde çölyak hastalığının sıklığı.....	5
Tablo 2.2. Çölyak hastalığında gastrointestinal sistem bulguları.....	11
Tablo 2.3. Çölyak hastalığının gebelik üzerine etkilerini araştıran çalışmalar.....	19
Tablo 2.4. Çölyak hastalığı tanısı için önerilen ESPGHAN düzeltilmiş kriterleri...	20
Tablo 2.5. Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testler.....	21
Tablo 2.6. Çölyak hastalığında görülen komplikasyonlar.....	27
Tablo 4.1. Risk grubu bebeklerin doğum haftalarına göre dağılımları.....	33
Tablo 4.2. Risk grubu bebeklerin doğum ağırlığına göre dağılımları.....	34
Tablo 4.3. Çalışmaya alınan bebeklerin doğum haftası, ağırlık, boy, baş çevresi ve APGAR skoru ortalamaları.....	35
Tablo 4.4. Çalışmaya alınan tüm bebeklerin ve annelerinin bazı demografik özellikleri.....	36
Tablo 4.5. Çalışmaya alınan anne ve babaların özellikleri.....	37
Tablo 4.6. Serolojik olarak pozitif olguların bazı özellikleri.....	39
Tablo 4.7. Serolojik olarak pozitif olguların bebeklerinin bazı özellikleri.....	40
Tablo 4.8. Risk grubu anne özelliklerinin ttg IgA serolojisine göre karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.9. Risk grubunda bebeklerin bazı özelliklerinin anne ttg IgA serolojisine göre karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.10. Seropozitif ve negatif annelerin bebeklerine ait bazı parametrelerin ortalama değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.11. Risk grubunda bebeklerin bazı özelliklerinin baba ttg IgA serolojisine göre karşılaştırılması.....	42
Tablo 4.12. Risk grubunda seropozitif ve negatif baba bebeklerinin perinatal özelliklerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 4.13. Anne veya babada seropozitiflik ile bazı özelliklerin ilişkisi.....	43

Tablo 4.14. Risk grubundaki bebeklerin anne veya babada ttg IgA seropozitifliğine göre karşılaştırılması.....	44
Tablo 4.15. Seropozitif olan anne veya baba bebeklerinin seronegatif anne veya baba bebekleriyle ortalama değer yönünden karşılaştırılması.....	45
Tablo 4.16. Tüm grupta annenin seropozitiflik durumunun bazı parametrelerle ilişkisi.....	45
Tablo 4.17. Tüm grupta seropozitif ve negatif annelerin ve bebeklerinin bazı özellikleri ile karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.18. Tüm grupta seropozitif ve negatif anneler ile bebeklerin perinatal özelliklerinin ortalama değerleri ve istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	47
Tablo 4.19. Tüm grupta seropozitiflik durumuna göre babaların ve bebeklerinin demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.20. Tüm grupta seropozitif ve negatif babaların bebeklerinin perinatal özelliklerinin ortalama değerleri.....	49
Tablo 4.21. Tüm grupta anne veya babanın seropozitifliğine göre bazı durumların karşılaştırılması.....	49
Tablo 4.22. Tüm grupta anne veya baba ttg IgA pozitiflik durumuna göre bebeklerin bazı özelliklerinin karşılaştırılması.....	50
Tablo 4.23. Tüm grupta seropozitif ve negatif anne veya babaların ve bebeklerinin perinatal özelliklerinin ortalamalarının karşılaştırılması.....	50
Tablo 4.24. Prematüre bebeklerle kontrol grubu bebekleri etkileyen bazı faktörlerin karşılaştırılması.....	51
Tablo4.25. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı olarak doğmayı etkileyen faktörler.	52

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı, genetik yatkınlığı olan bireylerde buğday, arpa ve çavdar gibi tahılların içerdiği glutenin tetiklediği T hücre aracılıklı immün mekanizmayla oluşan kronik bir ince bağırsak hastalığıdır. Bağırsak mukozasındaki hasardan dolayı hastalarda malabsorpsiyon ve buna bağlı olarak büyüme gelişme geriliği, ishal, karın şişliği, yağlı dışkılama gibi klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda birçok olgunun atipik bulgularla seyrettiği ortaya konmuştur. Bu atipik bulgular arasında izole boy kısalığı, aftöz stomatit, inatçı konvülziyonlar, oral tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, serum transaminaz yüksekliği, osteoporoz, alopesi, lenfoma ile infertilite ve düşük doğum ağırlıklı bebek veya prematüre gibi gebelik komplikasyonları sayılabilir. Bir grup hastada da çölyak hastalığı uzun dönem sessiz kaldıktan sonra hayatın herhangi bir döneminde klinik bulgu vermekte veya yapılan taramalarda tesadüfen ortaya çıkmaktadır (1). Çölyak hastalığı ilk olarak 1888 yılında tanımlanmış olsa da, asemptomatik ve atipik vakalar hastaların çok önemli bir kısmını oluşturduğundan günümüzde halen prevalans çalışmaları sürmektedir.

Prematüre doğum veya düşük doğum ağırlıklı bebekler çocuk kliniklerinde sıkça karşılaşılan morbiditesi ve tedavi maliyeti yüksek olan yenidoğan grubunu oluşturmaktadırlar. Teşhis edilmemiş maternal çölyak hastalığı bulunan gebeliklerde intrauterin gelişme geriliği, düşük ve çok düşük doğum ağırlıklı bebek ve prematüre doğum gibi istenmeyen gebelik komplikasyonları sıkça görülmekle birlikte glutenin diyetten çıkarılması ile bu tür komplikasyonlarda belirgin azalma tespit edilmiştir (2). Çölyak hastalığı olan gebelerde yapılan bir çalışmada; serbest diyet alanların abortus riskinin 8,9 kez, düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi olma riskinin 5,8 kez arttığı ve anne sütü ile beslenme süresinin 2,5 kez azaldığı tespit edilmiştir (3). Aynı çalışmada glutensiz diyet alan gebelerde ise düşük riskinin 9,2 kez, düşük doğum

ağırlıklı bebek sahibi olma riskinin %29 azaldığı ve anne sütü ile beslenme oranının 2,4 kez arttığı tespit edilmiştir (3).

Genetik yatkınlığın çölyak hastalığındaki önemi göz önüne alındığında fetüs üzerinde annenin olduğu kadar babanın da etkisinin olacağı aşîkârdır. Toplum ortalamasına göre çölyaklı annelerin bebekleri 222 g, çölyaklı babaların bebekleri ise 266 g daha düşük doğum ağırlıklı olarak doğmaktadırlar. Genel popülâsyona göre çölyak hastalıklı babaların bebeklerinin düşük ağırlıklı doğma riski 5 kat fazladır (4). Aynı zamanda çölyak hastalığı bulunan babaların bebeklerinde erken doğma riski daha yüksek olup bu bebeklerin doğum ağırlıkları düşük veya çok düşük olabilmektedir (5).

Bu çalışmada İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde takip ve tedavisi yapılan prematüre veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerin anne ve babalarında çölyak hastalığı taranmıştır.

Literatürde genellikle çölyak hastalığı olduğu bilinen anne-babalar veya kliniklere başvuran tüm gebeler taranarak çalışmalar yapılmıştır (2, 3, 5). Çalışma grubumuzun prematüre veya düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi olan riskli ebeveynlerden oluşmasının çölyak hastalığını yakalama şansımızı yükselteceğini düşündük.

Ülkemizde bizim çalışmamızda olduğu gibi prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin anne ve babalarında çölyak hastalığını tarayan başka bir çalışma yapılmamıştır. Elde ettiğimiz bilgiler ışığında sonraki gebeliklerin klinik takibi konusunda kadın doğum hekimlerine de yardımcı olmayı amaçladık. Aynı zamanda çalışmamızda 562 kişiyi tarayarak buz dağına benzetilen çölyak hastalığının bölgemizdeki prevalansı hakkında fikir sahibi olmayı da amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Çölyak hastalığı, çocukluk döneminde sık rastlanan malabsorpsiyon sendromlarından birisidir. Bu hastalık nontropikal spru, çölyak enteropatisi, glutene duyarlı enteropati gibi isimlerle de bilinmektedir. Çölyak hastalığı buğday, arpa ve çavdar gibi tahıllarda bulunan prolamin fraksiyonlarının tetiklemesiyle ince bağırsak mukozasında gelişen inflamatuvar hasara ikincil emilim bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır. Tetikleyici faktör olan prolaminler, buğdaydaki gliadin ve arpadaki hordeindir. Patogenezinde çevresel, immünolojik ve genetik faktörler birlikte rol oynamaktadır. En önemli prolamin olan glutenin diyetten çıkarılması ile tam bir klinik ve histolojik düzelme olurken, diyetle glutenin yeniden girmesi ile hastalık tekrarlar (6, 7). Glutene maruz kalma süresi ile otoimmün hastalığın başlama ve gelişme süreci doğru orantı göstermektedir (8). Hastalığın klasik formu altı ve onsekiz aylar arasında başlasa da klinik olarak en sık bir ve beş yaşlar arasında gözlenir. Çölyak hastalığının tüm formları göz önüne alındığında her yaşta ortaya çıkabildiği söylenebilir (9- 11).

2.1 Tarihçe

Çölyak hastalığı, M.S. 250 yıllarında Kapadokyalı Areteus tarafından isimsiz olarak sadece klinik bulguları tariflenerek anlatılmış, daha sonra bağırsağın çilesi anlamına gelen "koiliakos" olarak adlandırılmıştır. Francis Adams tarafından 1856 yılında Yunanca'dan İngilizce'ye 'Celiac' olarak çevrilmiş, Dr. Samuel Gee (12, 13) tarafından 1888 yılında, diyetten glutenin çıkarılması ile hastalığın düzeldiği saptanmış ve bugünkü bilinen şekline yakın bir tanımlama yapılmıştır. Hollandalı bir çocuk doktoru olan Dr. Willem Karel Dicke, (14) II. Dünya Savaşı sırasında besin ve

tahıl yokluğunda ishal, sindirim bozukluğu ve gelişme geriliği olan bazı çocukların düzeldiğini, savaş sonunda kıtlık sona erince şikâyetlerinin tekrarladığını fark etmiştir. Dr. Willem Karel Dicke, 1950 yılında toksik olan buğday proteini gluteni bulmuş ve birkaç yıl sonra arkadaşları ile birlikte çölyak hastalığına bağlı gelişen bağırsak hasarını tespit etmiştir (2, 14). Paulley (12), 1954’de ameliyat sırasında elde edilen ince bağırsak mukoza biyopsi örneklerinde çölyak hastalığına ait jejunal mukoza histolojisini belirlemiş, Crosby (13) kapsülünün bulunması ile duodenal biyopsi tekniklerinde ilerleme kaydedilmiştir. Rubin ve arkadaşları (15) 1960’da çocuklardaki çölyak hastalığı ile erişkinlerdeki nontropikal sprunun aynı klinik ve patolojik özellikleri olan eş hastalıklar olduğunu ileri sürmüşlerdir. Seah (15), 1971’de antiretikülin (ARA) immünglobülin A’yı (IgA) bulmuştur. Ferguson ve arkadaşları (15), 1975’de çölyak hastalarının bağırsak biyopsi örneklerinde gliadinin tetiklediği sitokin salgısını ortaya koymuşlardır. McDonald ve arkadaşları (15), 1965’de çölyak hastalığının genetik zeminde oluştuğunu ileri sürmüş, 1986’da Howell ve arkadaşları (15), çölyak hastalığının insan lökosit antijeni (HLA) ile ilişkisini fark etmiş, Sollid ve arkadaşları (15) ise 1989’da HLA DQ2’nin özellikle çölyak hastalığında cis ve trans pozisyonunda kodlandığını bildirmiştir. Spencer ve arkadaşları (6), 1989’da intraepitelyal gamma/delta (γ/δ) T hücrelerinin çölyak hastalığının karakteristik görünümü olduğunu ileri sürmüştür. Marsh (13) 1992’de çölyak hastalığındaki mukozal progresyonun beş fazından bahsetmiştir. Lundin ve arkadaşları (13), 1993’de çölyak hastalarının bağırsak mukozasında gliadine spesifik HLA DQ2 sınırlı T hücrelerini izole etmişlerdir. Chorzelski (15), 1983’de antiendomisyum (EMA) IgA’yı, 1994’te Landiser antiumbilikal kord IgA’yı ve Dieterich antidokutransglutaminaz (ttg) antikörlerini bulmuşlardır (15). Marsh ve Oberhuber (16) 1999 yılında histopatolojik bulguların sınıflandırmasını yeniden gözden geçirmiştir.

2.2 Epidemiyoloji

Çölyak hastalığının sıklığı coğrafi bölgelere, ırklara, seçilen çalışma popülasyonuna ve çalışılan testlere göre farklılıklar göstermektedir. Ancak bulunan veriler çölyak hastalığının sıklığının eskiden tahmin edilen oranların üzerinde

olduğunu göstermektedir. (Tablo 2.1) (17,18). Çölyak hastalığının gerçek prevalansını belirlemek zordur, çünkü olguların bir kısmı çölyak hastalığına has olmayan semptomlarla veya semptomsuz seyretmektedirler (9). Daha önceki yıllarda, tanı konmuş olgulara bakılarak çölyak hastalığı prevalansının genel toplumda 1/500 ile 1/8000 arasında olduğu tahmin edilmekteydi (19, 20). Ağırlıklı olarak beyaz ırkın hastalığı olarak bilinen çölyak hastalığının ABD'deki prevalansı daha önce 1/3000 olarak bildirilse de hastalığın daha iyi anlaşılması, farklı klinik tabloların belirlenmesi ve doğru serolojik testlerin kullanımı ile sıklığın özellikle Avrupa ve Kuzey Amerika'da 1/100– 1/300 arasında olduğu anlaşılmıştır (9, 21- 23). Finlândiya'da yapılan bir çalışmada, okul çocuklarında prevalans 1/99 olarak bulunmuştur (24). Selimoğlu ve arkadaşları (25) tarafından ülkemizde yapılan bölgesel bir araştırmada, Erzurum bölgesi 1263 sağlıklı okul çocuğunda çölyak hastalığı taraması ttg IgA ile yapılmış ve seropozitiflik oranı 1/115, biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı prevalansı ise 1/158 olarak tespit edilmiştir.

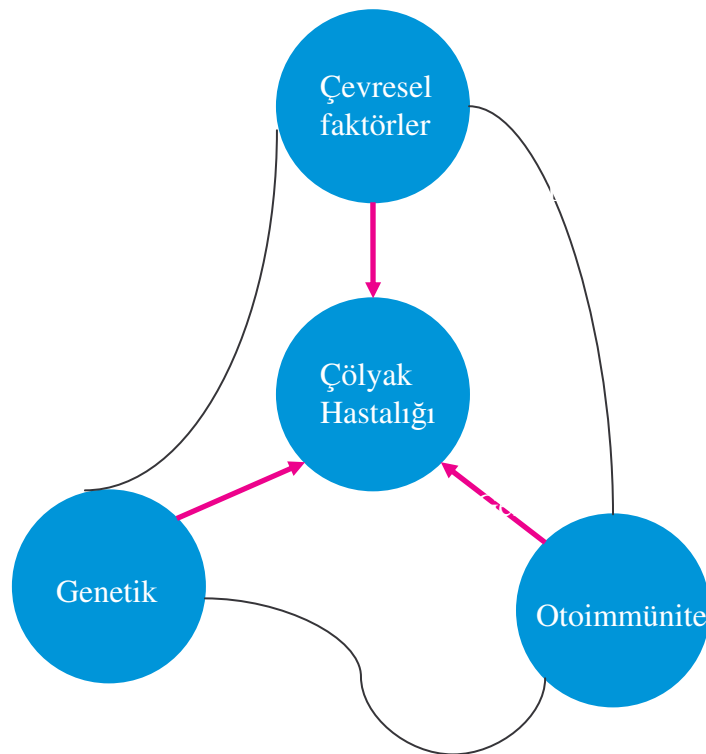
Tablo 2.1. Bazı ülkelerde çölyak hastalığının sıklığı.

Ülke	Çölyak hastalığı sıklığı
Meksika (26)	1/37
Rusya (27)	1/42
İngiltere (28)	1/83
Finlândiya (24)	1/99
İtalya (29)	1/100
ABD (23)	1/133- 1/77
Portekiz (30)	1/136
İran (31)	1/166- 1/104
Brezilya (32)	1/273- 1/52
Hollânda (33)	1/333
Almanya (34)	1/500
Tunus (35, 36)	1/700- 1/355

Çölyak hastalığı diyetle glutenin eklenmesi ile her yaşta ortaya çıkabilmektedir. Ancak beş yaş altı çocuklarda ve beşinci on yılda sıklığı artmaktadır (37). Bazı serilerde belirgin olarak kadın cinsiyetin baskınlığı gösterilse de genel olarak cinsiyet farklılığı gözlenmemiştir (9, 38- 40). İskandinav, İtalyan, İrlandalı, İngiliz, İspanyol, Yahudi ve Filistin ırklarında daha sık görülmektedir (9, 23, 41, 42).

2.3 Patogenez

Geçmiş yıllarda çölyak hastalığının patogenezini ile ilgili olarak enzim eksikliği teorisi, immünolojik hipotez, membran glukoprotein hasarı ve mukozal geçirgenlik hasarı olarak adlandırılan birçok hipotez öne sürülmüştür. Bugün ise çölyak hastalığının, T hücre aracılıklı bağırsak dışı bulguların eşlik ettiği otoimmün komponenti olan kronik inflamatuvar bir bağırsak hastalığı olduğuna dair ciddi kanıtlar bulunmaktadır (43). Patogenezde üç önemli faktör rol oynamaktadır: çevresel faktörler, genetik yatkınlık ve otoimmün mekanizmalar (Şekil 2.1) (44, 45).

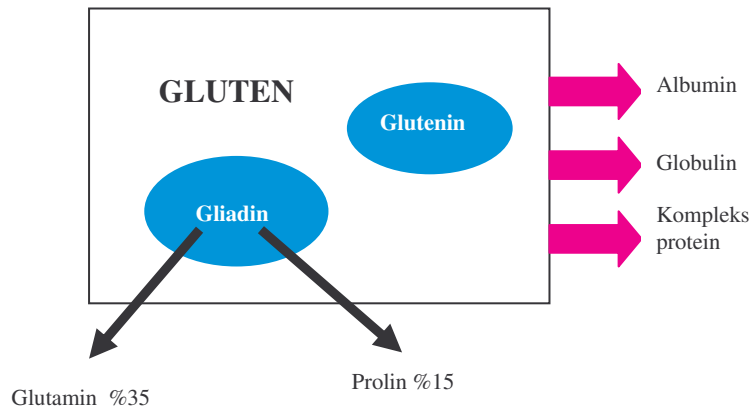


Şekil 2.1 Çölyak hastalığının ortaya çıkmasında rol alan ana faktörler.

2.3.1 Çevresel Faktörler

Çölyak hastalığına neden olan çevresel faktörler içinde, diyetle bulunan gluten, virüsler, gebelik ve stres yer almaktadır. Gliadine benzeyen aminoasit dizilimine sahip olan adenovirüs tip 7 ve 12, kızamıkçık ve herpes virüs tip 1'in hastalığın ortaya çıkmasında tetikleyici faktörler olabilecekleri düşünülmektedir (46).

Tahıl, tüm dünyada tüketilen önemli bir besin kaynağıdır (43). Genetik zemini uygun olan duyarlı kişilerin bu toksik tahılları alması ile otoimmün olaylar başlar. Çölyak hastalığına neden olan en önemli çevresel faktör olan gluten, buğday tanesinde ve diğer bazı tahıllarda bulunan bir proteindir. Buğdayın nişasta ve diğer eriyebilir içeriklerinden artı kalan kısmı olan glutenin, asıl protein fraksiyonu gliadin ve gluteninden oluşmaktadır (Şekil 2.2). Diğer tahıllarda toksisiteden sorumlu protein olan prolamin, arpadaki hordein ve çavdardaki sekalindir (43). Tüm tahıllardaki aktif prolamin içeriklerine bakılacak olursa, toksisiteden sorumlu yapı içinde bulunan amid nitrojen oranlarının değiştiği, mısır ve pirinçte yok denecek kadar az miktarda olduğu görülmektedir (6, 41). Buğdayda bulunan gliadin; alkolde çözünebilir, glutamin ve prolinden zengin peptit sekansları ile (Pro-Ser-Gln- ve Gln-Gln-Gln-Pro) gluten toksisitesinden sorumlu olan bir polipeptittir. Elektroforetik hareketlerine göre α , β , γ ve ω olmak üzere dört gruptan oluşan gliadin tipleri içinde en fazla toksik olanı α - gliadindir (6, 11, 22, 41, 47).



Şekil 2.2. Glutenin yapısı.

Çölyak hastalığı diyetle glutenin eklenmesi ile herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmektedir. Böylelikle glutenin patogenezdaki yeri daha iyi anlaşılmaktadır (37).

2.3.2 Genetik Faktörler

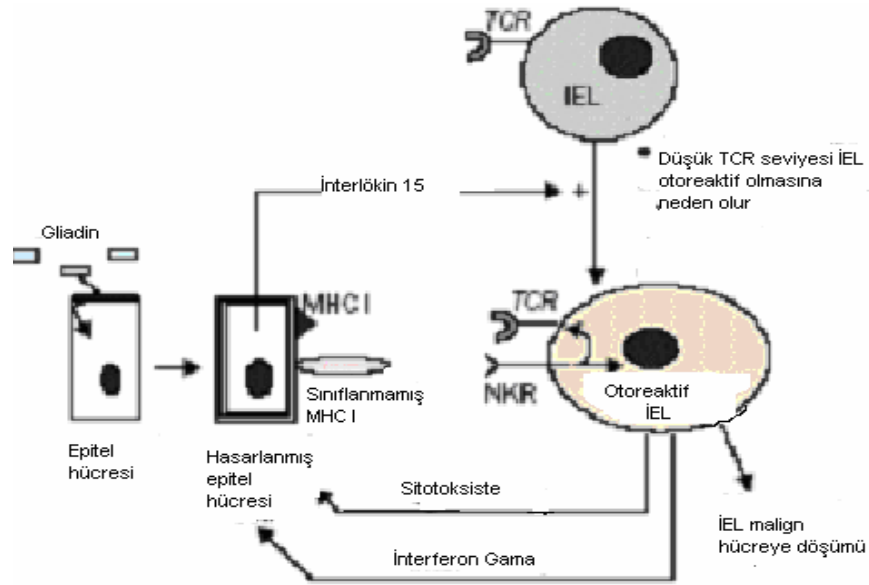
Patogeneizde rol oynayan diğer önemli faktör genetik yatkınlıktır (48). Birinci derece akrabasında çölyak hastalığı bulunan çocukta çölyak hastalığı görülme olasılığı %1- 18 arasındadır. Greco ve ark. (43), yaptıkları geniş çaplı çalışmada monozygotik ikizlerde %80, dizigotik ikizlerde %20 oranında eş zamanlı çölyak hastalığının bulunduğunu göstermişlerdir. Çölyak hastalığının major histokompatibilite kompleks (MHC)-sınıf II allelleri ile birlikteliği bilinmektedir. En sık HLA-DQ2 (DR3-DQ2 ve DR5/7-DQ2 halotipleri), daha az sıklıkta HLA DR3 ve DQ8 grupları ile ilişkilidir (49). Değişik beyaz ırk toplumlarında, bağırsak biyopsisi ile kanıtlanmış çölyak hastalarında HLA-DQ2 doku grubu %92- 98, HLA- DQ8 heterodimerleri %5- 10 arasında saptanmıştır (6, 9, 11, 50- 52). HLA- DQ2 heterodimer allelleri, in vitro glutene spesifik T hücre cevaplarının gösterilmesi ile daha önemli hale gelmiştir (53). Aynı zamanda HLA-DQ2, toplumda %2 oranında bulunurken çölyak hastalarının %25'inde heterodimer olarak tespit edilmiştir. Çölyak hastalığı gelişen hastalarda HLA- DQ2 moleküllerinin farklılığı veya bulunuş yüzdesi, hastalığın seyri açısından farklılık yaratmasa da özellikle HLA-DQB1*0201 homozigot bulunan hastalarda çölyak hastalığı daha ağır seyretmektedir (54). Japonya'da ise çölyak hastalığı nadir görülmekle birlikte HLA- DQ2 pozitifliği olgu sunumları şeklinde tespit edilmiştir (55).

HLA-DQ allelleri tüm çölyak hastalarının sadece %40'ında bulunduğundan çölyak hastalığının genetik yapısında daha başka faktörlerinde etkili olduğu düşünülmektedir (56- 64).

2.3.3 Otoimmünite

Çölyak hastalığında tetiği çeken faktör tam sindirilmemiş gluten peptitleridir. Sindirime dirençli ve immün reaktif olan 33-mer α 2 gliadin epitopunun ayrılması ile mutant yapı oluşur. Bu mutant yapı proteolize dirençlidir ve doku transglutaminaz

için iyi bir substrattır (65). Gliadin peptidi lamina propria'da bulunan antijen sunan hücrelere ulaşır. Çölyak hastalarında, epitelyal fonksiyon yetmezliğine ikincil olarak gelişen sıkı bağlantı fonksiyon bozukluğu zonulin adı verilen protein salınımında artışa neden olur. Bağırsak submukozasında yer alan zonulin gliadinin antijenik uyarması ile çok miktarda üretilerek sıkı birleşim bağlantılarını (tight-junction) açar. Böylelikle normal koşullarda epitel 100kDa altındaki molekülleri geçirmezken, bu geçirgenliğin artışı ile 4kDa büyüklüğündeki gliadinin geçmesine izin verir. Mukozal bariyeri aşan gliadinler epitelyal hücrelerden perforin mRNA salınmasına ve intraepitelyal lenfosit uyarımına neden olurlar. Uyarılan intraepitelyal lenfositlerden salınan interlökin (IL)15, çölyak hastalığında makrofaj ve dentritik hücre maturasyonu sağlaması nedeni ile adaptif immün cevapta anahtar rol oynamaktadır (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Bağırsak hasarının oluşma mekanizması. (İEL: İntraepitelyal lenfosit, TCR: T hücre reseptörü, MHC I: Major histokompatibilite kompleksi 1, NKR: Doğal öldürücü hücre reseptörü)

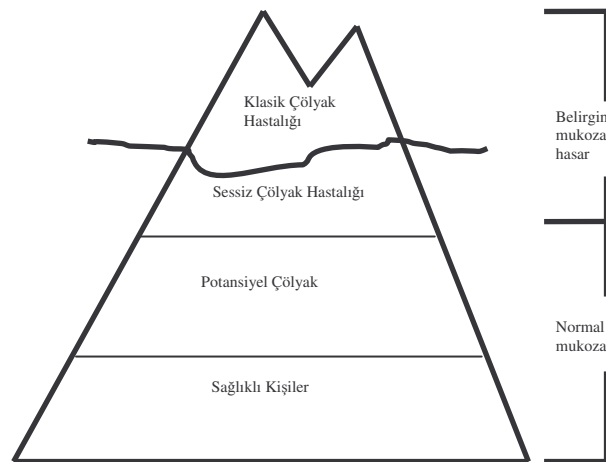
Submukozada yer alan doku transglutaminaz 2 enzimi gliadin peptitlerini deamide ederek glutaminin glutamik aside dönüşümünü sağlar ve bu şekilde ortaya çıkan deamide 33-mer peptitler antijen sunan hücrelerce (antijen presenting cells, APCs) alınarak uygun HLA moleküllerine bağlanırlar. Bu epitoplar ve doku

transglutaminaz kompleksi HLA-DQ2/DQ8 molekülleri yoluyla T hücrelerine sunulur ve sonuçta güçlü bir CD4+T hücre cevabı oluşturur. T hücreleri bu kompleks proteini T hücre reseptörleri (TCR) ile tanır ve böylece aktive olan CD4+T hücreleri de interlekin (IL)-2, (IL)-4, (IL)-8, (IL)-1 β , interferon γ , (IFN- γ), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) gibi sitokinler salgılayarak, epitel hasarına yol açan sitotoksik intraepitelyal lenfositlerin ve stromal hücrelerden köken alan matriks metalloproteinlerinin aktive olmasına neden olurlar. Ayrıca otoreaktif B hücreleri çoğalır ve plâzma hücrelerine farklılaşarak otoantikorların salgılanmasına neden olur. Bunlar doku transglutaminaza ve gliadine karşı oluşan IgA yapısındaki antikorlardır (6, 11, 41, 66, 67).

Çölyak hastalığındaki birincil immünolojik olay, lamina propriadaki lenfositlerle ilişkilidir. Bu hücrelerin çoğu normal koşullarda α/β + T hücre reseptörü taşıırken çok daha azı sitolitik olan γ/δ + TCR taşır. Dolayısıyla doku incelemelerinde artmış γ/δ + TCR saptanması çölyak hastalığını düşündürür. Ancak bu durumun inek sütü alerjisi veya başka enteropatilerde de olabileceği unutulmamalıdır (22, 66).

2.4 Çölyak Hastalığında Klinik Bulgular

Patogenezinde yer alan birçok etkenden dolayı çölyak hastalığında klinik bulgular çok geniş bir yelpazede karşımıza çıkmaktadır. Çölyak hastalarının büyük kısmının bağırsak dışı bulgularla veya sessiz seyreden hastalar olması nedeni ile çölyak hastalığı bir buzdağına benzetilmiştir (10)(Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Çölyak buzdağı (68).

2.4.1 Klasik Form

Çölyak hastalığında, karın şişliği ve yağlı dışkı ile karakterize kronik ishal ve büyüme gelişme geriliği klasik belirtilerdir (69) (Resim 2.1). Klasik çölyak hastalığı, her yaşta ortaya çıkmakla birlikte en sık 1- 5 yaşlarında bulgu vermeye başlar (11, 22, 41). Yaşamın ilk birkaç ayı normal büyüme ve gelişme gösteren çocuklar özellikle anne sütü kesilip diyetlerine glutenin girmesi ile 6-18. aylarda bulgu vermeye başlarlar (70).



Resim 2.1. Klasik çölyak hastası.

Yukarıdaki bulgulara ek olarak kusma, kas güçsüzlüğü, hipotoni, dikkat eksikliği ve irritabilite gibi şikâyetlerle karşımıza gelebilirler. Küçük hastalarda diğer yaş gruplarına göre kronik ishal daha siktir. İki yaş altında nadir görülen ve yaşamı tehdit eden ‘çölyak krizi’ ağır hipoproteinemi ve ödemin eşlik ettiği şok tablosudur ve ilk bulgu olabilir (71).

Erişkinlerde yağlı dışkılama nadiren görülmektedir (70). Çölyak hastalığının gastrointestinal sisteme ait bulguları Tablo 2.2’de özetlenmiştir.

Tablo 2.2. Çölyak hastalığında gastrointestinal sistem bulguları

Kronik ishal	Hepatik steatoz
Konstipasyon	Diş mine bozukluğu
İştahsızlık	Tekrarlayan aftöz oral ülserler
Kusma	Dispepsi / Reflü
Karın distansiyonu	Tekrarlayan pankreatit
Tekrarlayan karın ağrısı	Lenfositik gastrit
Psödoobstrüksiyon	Lenfoma
İntusepsiyon	İnce bağırsak adenokarsinomu

2.4.2 Atipik Form

Gastrointestinal sistem dışı ve malabsorpsiyon dışındaki bulgular atipik bulgulardır. Oral mukokutanöz lezyonlar, hematolojik, nörolojik, dermatolojik, endokrinolojik bozukluklar, infertilite, düşük, prematüre veya düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi olma, osteopati, otoimmün hastalıklar veya lenfoma gibi klinik bulgular çölyak hastalığının atipik bulguları arasında sayılabilir (Şekil 2.5).

Hematolojik sisteme ait olarak; nedeni açıklanamayan anemi, lökopeni, trombositopeni, vitamin K eksikliğine bağlı kanamalar gibi bulgular görülmektedir. Anemi, emilim bozukluğuna bağlı gelişen demir, folat, B₁₂ eksikliği veya kronik kanamalar sonucunda gelişmektedir (72). Anemisi olan çölyak hastalarının % 94'ünde demir eksikliği kalanında ise folat ve B₁₂ eksikliği tespit edilmiştir (73).

Dermatitis herpetiformis simetrik olarak diz, dirsek, kalça ve sırtı tutan, derinin ileri derecede kuruduğu, kaşıntılı, bazen ağrılı olabilen büllöz lezyonlardan oluşan ve alevlenme ve iyileşme periyotlarının olduğu bir hastalıktır (74, 75). Deri biyopsi incelemelerinde granüler IgA depolanması gösterilerek tanı almaktadır (76). Bu hastalığa sahip bireylerde değişik derecelerde bağırsak tutulumu olmaktadır ve diyetten glutenin çıkarılması ile bu lezyonlar %85- 90 oranında düzelmektedir (76, 77, 78). Hastaların %10'ununda emilim bozukluğuna bağlı bulgulara eşlik etmektedir (79). Çölyak hastalığı, dermatitis herpetiformis lezyonlarının ortaya çıkışından yıllar sonra bulgu verebilir (68). Alopesi areata, psöriazis ve vaskülit diğer nadir dermatolojik bulgulardır (80).

Tekrarlayan oral aftöz ülserler çölyak hastalarının %10-40'ında görülür (81). Diğer oral lezyonlar liken planus, eritematöz, veziküler, purpurik veya erozif bukkal mukoza lezyonlarıdır.

Nörolojik sisteme ait komplikasyonlar çölyak hastalarının %6-10'unda görülmektedir (82, 83). Periferik nöropati ve serebellar ataksi en sık görülen bulgular olmakla birlikte diğer bulgular serebral kalsifikasyonla birlikte epilepsi, miyelopati, miyopati, demans, algı bozuklukları, dikkat eksikliği ve psikiyatrik bozukluklardır (84). Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte otistik çocuklarda çölyak hastalığı daha sık izlenmektedir (85). Nörolojik disfonksiyonun nedeni olarak vitamin B₁₂, E,

D, folat ve pridoksin eksikliği veya nöral antijenlere karşı gelişen otoantikolar suçlanmıştır (83).

Karaciğer, çölyak hastalığından sıklıkla etkilenen bir organdır. Asemptomatik transaminaz yüksekliğinden ağır karaciğer yetmezliğine kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkmaktadır. Diğer ağır karaciğer patolojileri arasında nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, otoimmün hepatit ve kolestatik karaciğer hastalığı yer almaktadır (86).

Hafiften ağır dereceye kadar değişen serum transaminaz yüksekliği çölyak hastalarında %15-50 oranında görülmektedir (87). Açıklanamayan transaminaz yüksekliği olan hastaların %10'unda çölyak hastalığı tespit edilmektedir ve erken bir belirti olmaktadır (87, 88). Artmış bağırsak geçirgenliği nedeni ile portal ven dolaşımına kolaylıkla geçen toksin ve yabancı antijenler en geçerli mekanizma olarak düşünülmektedir (89, 90).

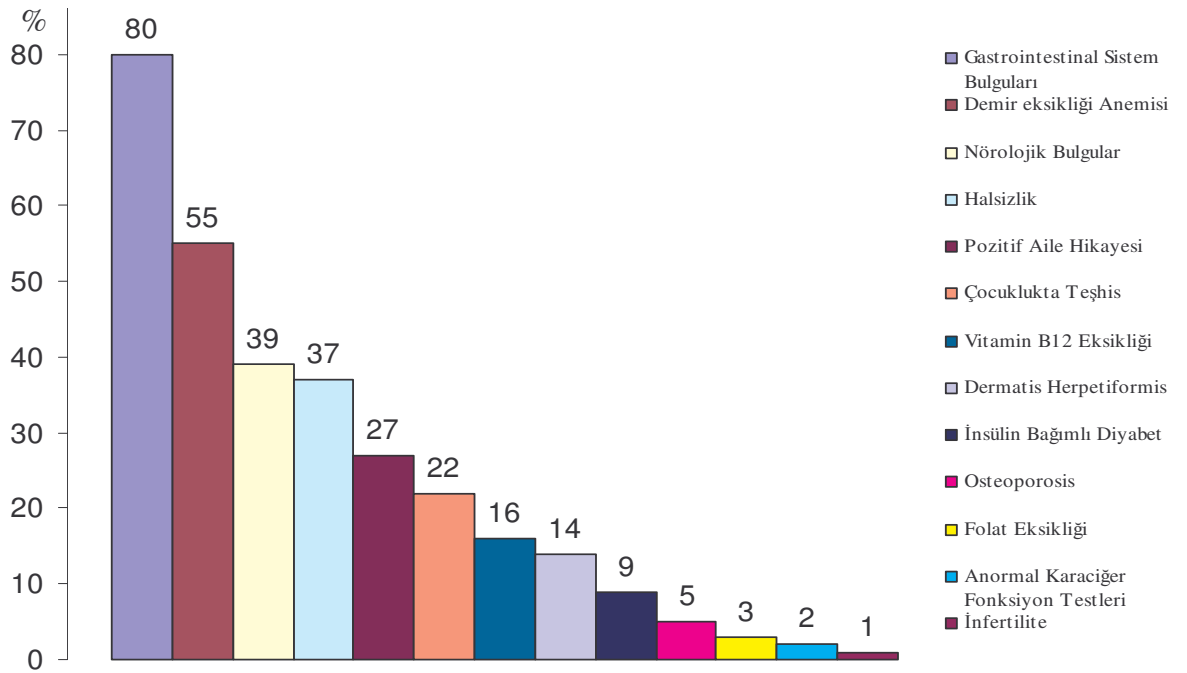
Kemik ağrısı, kısa boy, diş minesinde bozukluk, osteoporoz, kemik deformiteleri ve kırıkları iskelet sistemine ait sık görülen atipik bulgulardır (91). Çocuk ve erişkinlerde yapılan birçok çalışma, çölyak hastalığı olan bireylerin kemik mineral dansitesinde önemli bir azalma olduğunu göstermiştir (92). Erkek cinsiyette daha ağır seyreden kemik mineral dansitesinde azalma birçok nedene bağlı olarak gelişse de nedeni tam olarak anlaşılamamıştır: 1- İnce bağırsak yüzeyinde meydana gelen hasar nedeni ile kalsiyum emiliminin bozulması ve sekonder hiperparatiroidizm gelişmesi ile kemik resorpsiyonu ve metabolizmasında artma 2- Vitamin D emiliminin bozulması 3- IL-1 β ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin artması ile ilişkili kemik mineral dansitesinde azalma. Tipik çölyak hastalığı bulunan kişilerde kemik kırıkları daha sık görülmektedir (91). Diş mine bozuklukları, tedavi olmamış hastaların yaklaşık %30'unda tespit edilmektedir. Sarı-kahverengi renk değişikliği, yüzeyde pürüzlenmeler ve dişte şekil değişikliğine neden olur ve diyet tedavisi ile düzeltilmektedir (93).

Diabetes mellitus ve tiroit hormon bozuklukları otoimmünite nedeni ile çölyak hastalarında sıklıkla görülmektedir (94). İnsülin bağımlı diabetes mellituslu kişilerde çölyak hastalığı normal popülasyona göre daha sıktır ve ortak HLA B8 ve DR3 allelleri vardır. Hipoglisemi sıklığı artan insülin bağımlı diabetes mellituslu hastalar tarandığında %4'ünde çölyak hastalığı tespit edilmiştir (95). Benzer olarak

otoimmün tiroit hastalıkları ile çölyak hastalığı birlikteliği sıkça rastlanan diğer bir durumdur (96). Endokrinolojik sistemle ilgili diğer hastalıklar Addison hastalığı ve infertilitedir (97).

Fertilite ve gebelikle ilgili problemler normal popülasyona göre çölyak hastalığı olanlarda daha sık görülmektedir. Kadınlarda geç menarş, erken menapoz, ikincil amenore, sebebi bilinmeyen infertilite ve düşükler, preterm doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi olma daha sıktır (98). Erkeklerde ise puberte ve ikincil cinsiyet karakterlerin gelişmesinde gecikme ve %25 hastada tespit edilen hipoprolaktinemi nedeni ile impotans ve libido kaybı görülmektedir (99).

Lenfoma ile çölyak hastalığının birlikteliği, 1989 yılında 43 çölyak hastalıklı vakada lenfoma tespit edilmesi ile gösterilmiştir (100). Çölyak hastalarında nonHodgkin lenfoma riski 70 kat, diğer tüm kanserler iki kat artmış olarak tespit edilmiştir (100, 101). Kötü seyirli T hücreli lenfoma çölyak hastalarında daha sıktır ve 'enteropatiye eşlik eden intestinal T hücreli lenfoma' olarak adlandırılır (102). NonHodgkin lenfomalar bağırsakla sınırlı olmayıp vücudun herhangi bir bölgesinde de oluşabilmektedir (103). Patogenezi tam olarak açıklanamamakla birlikte aktive olan sitokinlerin ve nutrisyonel eksikliklerin önemli rol oynadıkları düşünülmektedir (104).



Şekil 2.5. Çölyak hastalarının ilk başvuru şikâyetlerinin sıklığı (105).

2.4.3 Sessiz Çölyak Hastalığı

Sessiz çölyak, genellikle tarama çalışmalarında antikorlar pozitif tespit edilen, asemptomatik olduğu halde ince bağırsak mukoza değişiklikleri gösteren ve glutensiz diyet ile normale dönen hasta grubu için kullanılan bir terimdir. Özellikle birinci derece akrabalarında çölyak hastalığı bulunan ve risk grubunda olan bireylerde rastlanır. Bazı araştırmacılar, glutensiz diyet sonrası okul başarısında artma, halsizlik gibi şikâyetlerin kaybolması ve psikiyatrik değişikliklerin düzelmesi nedeni ile bu hasta grubunun tam olarak asemptomatik olmadığını düşünmektedirler (106). Bir semptomatik hastaya karşılık yedi kişinin asemptomatik olduğu düşünülmektedir (107).

2.4.4 Potansiyel Çölyak Hastalığı

Doku transglutaminaz ve/veya endomisyal antikorları pozitif olan, DQ-2 veya DQ8 genotipinde, ince bağırsak biyopsisinde minimal mukozal değişiklikler (intraepitelial lenfosit artışı) veya normal bulgular gösteren kişiler bu gruptadır. Daha önceleri 'Latent çölyak' olarak adlandırılırken son zamanlarda potansiyel veya gizli çölyak olarak tanımlama daha fazla kabul görmektedir (107, 108). Bu gruptaki bireylerin yaklaşık %50'sinde ileriki dönemlerde çölyak hastalığı geliştiği düşünülmektedir (109).

2.4.5 Dirençli Çölyak Hastalığı

Dirençli çölyak hastalığı, ağır malabsorpsiyon veya semptomatik ince bağırsak villöz atrofisi bulunan ve en az altı aylık glutensiz diyet sonrasında düzelme saptanmayan grup için kullanılan bir tanımlamadır (110-113). Çölyak hastalarının %7-8'inde, daha çok erişkinlerde görülen bu durumda daha çok diyetle özen gösterilmediği düşünülmektedir (111). İmmünohistokimyasal incelemede bu hastaların bağırsak mukozalarında anti-CD₃ ve anti-CD₈ antikorları tespit edilmiştir. Dirençli çölyaklı bireylerde tüm gastrointestinal sistem boyunca diffüz epitelyal T

hücre infiltrasyonu görülmektedir (112). Aynı zamanda dirençli çölyak hastalarında intestinal ülserler, mezenterik lenf nodunda kavitasyon, kollajenöz şpru ve lenfoma gibi çölyak hastalığının nadir komplikasyonları daha sıktır (112, 114, 115). Bu hastaların diyeti çok özenli plânlanıp, eser element desteği verilmelidir (111,113). Bazı vakalarda immünsupresif tedavinin faydalı olduğu düşünülmektedir (116).

2.5 Çölyak Hastalığına Eşlik Eden Genetik Hastalıklar

Çölyak hastalığı ile birlikteliği en fazla bilinen ve araştırılan genetik hastalık Down sendromudur. Bu birliktelik %3,2- 10,3 arasındadır ve klinik semptomlar genellikle belirgin değildir. Glutensiz diyetle bu çocukların hayat kalitelerinin artacağı düşünülmektedir (107, 117).

Turner sendromunda ise hasta büyüme hormonu tedavisi öncesi mutlaka çölyak hastalığı açısından taranmalıdır. Turner ve Williams sendromunda da Down sendromunda olduğu gibi çölyak hastalığı ile birlikte görülme oranı yaklaşık %5-10'dur (117).

Çölyak hastalığı ve selektif (s) IgA eksikliği arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır. Çölyaklı bireylerin %2-10'unda sIgA eksikliği, sIgA eksikliği olanların %1,7-7,7'sinde çölyak hastalığı bulunmaktadır. Bu yüksek birliktelik nedeni ile çölyak hastalığı taramaları sırasında yanlış negatif sonuçların tespiti için serum IgA düzeyleri kontrol edilmelidir (107, 117).

2.6 Reprodüktif Hastalıklar ve Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığının kadın ve erkek üreme sağlığı üzerindeki etkileri son yıllarda artan sıklıkta araştırılmıştır. Çölyak hastalığı tespit ve/veya tedavi edilmemiş kadınlarda geç menarş, menstürasyon düzensizlikleri, amenore, erken menapoz, tekrarlayan düşükler ve açıklanamayan infertilite görülürken erkeklerde impotans, libido kaybı, kötü semen kalitesi, açıklanamayan hipoandrojenizm, hiperprolaktinemi ve düşük LH düzeyi gibi bulgular izlenmektedir (118-121). Gebelik komplikasyonları arasında ise prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği ve doğum sonrası emzirme süresinde kısalma yer almaktadır (2, 3, 122).

Element ve vitaminlerin üreme üzerine olan etkisi birçok çalışmaya konu olmuştur. Çinko ve selenyum gibi element eksiklikleri nedeni ile çölyak hastalığında infertilite görüldüğü ileri sürülmüştür (123-125). Folat eksikliğinin infertilite üzerine etkisini ortaya koyan bir çalışmada çölyak hastalığı bilinen infertil kadın hastaya folat desteğiyle birlikte uygulanan glutensiz diyet sonrasında hastanın kendiliğinden gebe kaldığı bildirilmiştir (126).

Açıklanamayan infertilite bulunan hastalar üzerinde yapılan farklı araştırmalarda çölyak hastalığı bulunma oranı %1 ile %8 arasında değişkenlik bildirilmiştir. Bu çalışmaların çoğunda çölyak hastalığı tespit edilmesine rağmen eşlik eden malabsorpsiyon bulguları ve element eksiklikleri tespit edilmemiştir (127, 128, 129). Çölyak hastalarında görülen bu bulguların sadece element eksiklikleri ile açıklamak doğru olmamakla birlikte hangi mekanizma ile ortaya çıktığı halen net olarak ortaya konulamamıştır (125).

Kadınlarda gözlenen geç menarş ve amonere tedavi almamış çölyaklı hastalar ve glutensiz diyet alan hastalar arasında karşılaştırılmış ve tedavi almayan grupta bu bulguların daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir (119). Çölyak hastası 59 kız çocuğu ve anneleri ile yapılan bir çalışmada tedavi alan 49 hastanın ilk menarş yaşının annelerinin menarş yaşlarından daha erken olduğu, tedavi almayan ve tanısı geç konan 10 hastanın menarş yaşlarının annelerine göre daha geç bulunduğu bildirmiştir. Menarş yaşının gecikmesinde çölyak hastalığının tespit edilmesinin yanı sıra gluten toksisitesine maruz kalma süresinin de önemli olduğu ortaya konmuştur (130).

Çölyaklı hastalarda ikincil amonere ve erken menapozun görülme sıklığının da artmış olduğu ve daha az sayıda çocuk sahibi oldukları saptanmıştır (131).

1950'li yıllarda yapılan bir çalışmada çölyak hastası olan evli çiftlerin %33'ünün çocuklarının olmadığı ve infertilite ile çölyak hastalığının derecesi arasında bir orantı olmadığı bildirilmiştir (132). Sonraki yıllarda çölyaklı erkeklerde androjen direnci ve hipogonadizm rapor edilmiştir (133). İnfertilite ile direkt bağlantısı olmasa da infertil çölyaklı erkeklerde serum FSH ve prolaktin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu anormallik hipotalamik hipofizer aksta dengesizliğe neden olarak hipoandrojenizme katkıda bulunmaktadır. Aynı zamanda folik asit eksikliği seminifer tübül hücreleri gibi proliferasyonun hızlı olduğu hücreleri daha fazla

etkilemektedir. Vitamin A eksikliği ise erken spermatogenetik fazı olumsuz yönde etkilemektedir. Vitamin E desteği ile epididim epitelinin doğru farklılaşma ve fonksiyonu, spermatit olgunlaşması sağlanabilir (121). Farthing ve ark. (133), çölyaklı erkeklerde artmış plazma testosteron-serbest testoteron oranı, düşük dihidrotestosteron ve yükselmiş serum lüteinize hormon düzeyi tespit etmiş ve tedavi ile bu hormonların normale döndüğünü belirlemişlerdir. Tespit edilen androjen direnci ve hipotalamik hipofizer aks disfonksiyonunu kadınlarda olduğu gibi sadece malabsorpsiyonla açıklamak yeterli değildir (133, 134).

Çölyaklı babalardan doğan bebeklerin normal topluma göre 266 g daha düşük doğduğu İsveç'te yapılan geniş bir seride bildirilmiştir (2). Ancak bir yıl sonra aynı araştırmacı 1059 olguluk serisinde fark olmadığını bildirmiştir (135).

Çölyak hastalığının gebelikteki etkisi konsepsiyondan itibaren tüm fetal hayat ve doğum sonrası emzirme süresini de kapsar (136- 138). Abortus ve fetal büyüme geriliği ana sorunu teşkil etmektedir (139). Danimarka'da yapılan bir çalışmada çölyak hastası annelerden doğan bebeklerin doğum kilolarının kontrol grubuna göre 238 g daha düşük olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda bu annelerin düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi olma olasılığının %2,6 ve yenidoğanlardaki intrauterin gelişme geriliği riskinin %3,4 oranında arttığı tespit edilmiştir. Annelerin glutensiz diyet sonrasında bu risklerinin kaybolduğu belirtilmiştir (122). Başka bir çalışmada çölyaklı annelerin abortus riskinin altı kat arttığı, düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi olma riskinin belirgin yüksek olduğu ve bu bulguların çölyak hastalığının şiddeti ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Tedavi sonrasında abortus riskinin azaldığı, düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi olma oranının sıfıra yaklaştığı ve emzirme süresinin yaklaşık 2,5 ay uzadığı tespit edilmiştir (3). Çölyak hastalığının gebelik üzerine etkilerini araştıran çalışmalar Tablo 2.3'de özetlenmiştir.

Tablo 2.3. Çölyak hastalığının gebelik üzerine etkilerini araştıran çalışmalar

ÜLKE	HASTA GRUBU	SONUÇ	YIL
İtalya (3)	94 tedavi edilmemiş 34 tedavi edilmiş çölyak hastası	Tedavi edilmemiş grupta: artmış abortus ve düşük doğum ağırlıklı bebek ve kısa emzirme süresi	1996
İngiltere (120)	80 çölyaklı anne 70 sağlıklı kontrol	Gecikmiş menarş ve artmış abortus riski	1996
Danimarka (122)	127 çölyaklı anne ve 211 bebeği 1260 sağlıklı kontrol	Tedavi edilmemiş olgularda artmış abortus riski, düşük doğum ağırlıklı bebek ve intrauterin gelişme geriliği Tedavi edilmiş olguların genel popülasyondan farkı yok	1999
İtalya (140)	845 kadın (12'si çölyak hastası)	Çölyak hastalarında gebelikle ilgili komplikasyonlar mevcut	2000
İtalya (141)	44 kadında tekrarlayan abortus, 39 kadında intrauterin gelişme geriliği ve 50 sağlıklı kontrol	Tekrarlayan abortus ve intrauterin gelişme geriliği çölyak hastası olma için bir risk	2000
İsveç (2)	10500 anne ve baba (53 anne 27 baba çölyak hastası)	Diyete bakılmaksızın çölyaklı anne ve babanın bebeklerinde düşük doğum ağırlığı ve prematüre riski yüksek	2001
İtalya (142)	5000 kadın	Çölyak hastalığı ile gebelik komplikasyonları arasında ilişki yok	2004
İngiltere (143)	1500 çölyaklı kadın 7700 kontrol	Fertilizasyon açısından fark yok Abortus ve sezaryen ile doğum çölyak hastalarında daha sık	2005
İsveç (135)	2078 çölyaklı kadın	Tanı konmamış çölyak hastalığı gebelik komplikasyonları için tedavi ile azalan bir risk	2005
İtalya (144)	1714 prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin anneleri ve babaları	Genel topluma göre çölyak hastalarında düşük doğum ağırlığı daha sık	2007

2.7 Çölyak Hastalığının Tanısı

Çölyak hastalığının tanısı şüphelenmekle başlar. Hastalığın klinik yelpazesi çok geniş olduğu için neredeyse tüm lâboratuar yöntemlerinden faydalanılmaktadır.

Tedavi için ömür boyu sürecek glutensiz diyet verilmesi nedeni ile konulacak tanının kesin ve doğru olması hasta için çok önemlidir. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu (ESPGHAN) ilk olarak 1969'da Interlaken'da tanı kriterleri belirlendikten sonra 1989'da Budapeşte'de bu kriterler yeniden düzenlenmiştir (145). Tanıyı düşündüren klinik ve/veya serolojik bulgusu olan hastalardan alınan ince bağırsak biyopsisinin çölyak hastalığı ile uyumlu histopatolojik bulgular göstermesi ve glutensiz diyet ile bulguların tamamen düzelmesi çölyak hastalığı tanısı için yeterlidir (Tablo 2.4). Düzenlenen kriterlerle, 2 yaşından büyük ve tedavi sonrası tam iyileşme gösteren hastaların diyetine glutenin tekrar sokulması ile bağırsak mukozasındaki bozulmanın gösterilmesi kriterlerden çıkarılmıştır.

Tablo 2.4. Çölyak hastalığı tanısı için önerilen ESPGHAN düzeltilmiş kriterleri (145).

1. Çölyak hastalığı düşündüren öykü ve klinik bulgular,
2. Çölyak hastalığı düşündüren serolojik inceleme sonuçları
3. Çölyak hastalığı ile uyumlu histolojik bulgular
4. Glutensiz diyet sonrası kesin klinik ve serolojik düzelme yanıtı
5. Olguların iki yaşından büyük olması
6. Çölyak hastalığı ile benzerlik gösteren diğer durumların ayırt edilmesi

**ÇÖLYAK
HASTALIĞI**

Süt çocukluğu döneminde, çölyak hastalığının histolojik bulguları diğer enteropatilerle (inek sütü alerjisi, postenterit enteropati, giardiazis, geçici besine duyarlı enteropati, immün enteropati, tropikal spru, malnutrisyon, vs) benzerlik gösterdiğinden tedavi sonrasında klinik yanıt kontrol edilmelidir (11). Tanı anında şüphe bulunan (biyopsi bulguları yetersiz veya karakteristik özellik göstermeyen veya biyopsi yapılmadan tedavi başlanan), diyetine yeterince uymayan veya uymak istemeyen, tarama sırasında tespit edilmiş asemptomatik hastalara ek biyopsiler veya

‘gluten challenge’ (gluten yükleme ve uyarı) testi yapılması gerekmektedir. Gluten challenge testi dış mine bozukluğu ve pubertal büyümenin gelişimini etkileyeceğinden yedi yaş altına ve pubertedeki çocuklara yapılmamalıdır. Bu dönemlerde yapılacaksa hastayı sıkı kontrol altında tutup, yan etki gelişimini engellemek için günlük en az 10- 20 g gluten diyetine eklenmelidir. Klinik bulgular ortaya çıkınca veya bulguları olmayan hastalarda 6 veya 12 ay içinde ince bağırsak biyopsisi tekrarlanır. Biyopsi zamanının kararlaştırılmasında serolojik testlerin pozitifleşmesi yol gösterici olabilir (22, 109, 145, 146). Rektal gluten challenge testi de güvenilir diğer bir yoldur (147).

2.7.1 Serolojik Değerlendirme

Serolojik değerlendirmede, glutene veya bağırsak mukozasındaki yapısal proteinlere karşı oluşan antikorlar tespit edilir. Özellikle tarama sırasında kullanılan en değerli yöntemlerdir (10, 11, 22). Tarama ile antikor pozitif tespit edildikten sonra ince bağırsak biyopsisi ile çölyak tanısı konulur. Glutensiz diyet sonrası bu antikorların titrasyonlarının düşmesi veya negatifleşmesi tedaviye cevap ve hasta uyumunun takibinde de kullanılmalarını sağlar (148). ELISA (enzym-linked immunoassay), IFA (Immunofluorescence assay) veya IKY (İmmünokramotografik yöntem) gibi tekniklerle tespit edilen antikorların duyarlılık ve özgüllükleri birbirinden farklılık göstermektedir. İlk keşfedilen, bağırsak bağ dokusundaki retiküline karşı oluşan ARA duyarlılığı düşük olduğundan günümüzde tercih edilmemektedir (Tablo 2.5).

Tablo2.5. Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testler ve güvenilirlikleri

Serolojik Test	Duyarlılık %	Özgüllük %	Çalışma Yöntemi
Antigliadin IgA (AGA)	75- 90	82- 95	ELISA
Antigliadin IgG (AGA)	69- 85	73- 90	ELISA
Antiendomisyum IgA (EMA)	90- 98	~100	IF
Antiretikülin IgA(ARA)	41- 100	95- 100	IF
Doku transglutaminaz IgA (tTG)	95- 98	95- 99	ELISA

Anti-gliadin antikor (AGA), gliadine karşı oluşmuş bir otoantikordur. AGA'nın duyarlılık ve özgüllüğünün yaş ilerledikçe düşmesi nedeniyle erişkinlerde yapılan taramalarda kullanılmaması önerilmektedir (148, 149). Çölyak hastalığı dışında inek sütü alerjisi, kistik fibrozis, IgA nefropatisi, Crohn hastalığı, eozinofilik enterit, tropikal spru, romatoid artrit gibi hastalıklarda ve sağlıklı bireylerde yanlış AGA pozitifliği görüldüğünden çölyak hastalığı tanısında diğer metotlarla mutlaka kontrol edilmelidir (149).

Anti-endomisyal antikor miyoflamanlar arasındaki bağ doku proteini olan endomisyum yapısına karşı gelişir (150). EMA IgA titreri ile mukozal hasarın şiddeti arasında doğru orantı olması nedeni ile EMA IgA titresi hastalığın takibinde kullanılan iyi bir serolojik yöntemdir (151). Yüksek maliyeti, zaman alıcı bir yöntemle çalışılıyor olması ve çalışılan lâboratuvardaki teknisyenin tecrübesi, ışık kaynağı gibi değişkenlerden etkilenmesi EMA'nın dezavantajlarıdır (149). IgA eksikliğinde ve iki yaş altında yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir (150).

Doku transglutaminaz (ttg) olarak bilinen tip 2 transglutaminazın substratlarından biri glutaminden zengin olan gliadindir. İnsanda ttg yaygın olarak vücut sıvılarında ve gastrointestinal submukozayı da içeren pek çok dokunun, hücre zarı ve sitozolünde düzenleyici olarak bulunur. Görevleri arasında yara iyileşmesi, doku onarımı ve fibrozis yer alırken bazı otoimmün hastalıklarda (çölyak hastalığı, tip 1 diabetes mellitus, tiroit hastalıkları, sistemik lupus eritematozus ve Sjögren sendromu), kronik dejeneratif hastalıklar ve tümör biyolojisinde önemli bir faktör olduğu ortaya çıkmıştır (152).

Önce domuz karaciğerinden daha sonra rekombinant teknoloji ile insandan elde edilen ttg antikorların duyarlılığı ve özgüllüğü artırılmıştır. Testin maliyetinin daha düşük olması ve uygulama kolaylığı nedeni ile çölyak hastalığı tarama ve izleminde ttg kullanılması önerilmektedir.

Bölgesel otoimmünite sonucu oluşan IgA tipindeki antikorlar tanı ve taramada duyarlılık ve özgüllük açısından IgG tipi antikorlardan belirgin olarak üstündür. Sıkça görülen seçici IgA eksikliği olan bireylerde yanlış negatif sonuçların elde edilmesine neden olacağından tanı ve tarama sırasında serum IgA düzeylerinin tespit edilmesi önem kazanmaktadır (153).

2.7.2 İnce Bağırsak Biyopsisi

Klinik ve/veya serolojik olarak çölyak hastalığı düşünülen hastalarda üst gastrointestinal endoskopisi ile alınan duodenum distali veya jejunum biyopsilerinde tipik çölyak bulgularının olması tanıda altın standarttır. Parsiyelden totale uzanan villus atrofisine eşlik eden kript hiperplazisi, artmış mitotik aktivite ve lenfosit mitotik aktivitesinin $>0,2$ olması, lamina propriada intraepitelyal lenfositlerin, plazma hücrelerinin, mast hücrelerinin ve eozinofillerin artması ile karakterize mukoza kronik inflamasyonu, epitel hücre çekirdeklerinin polarite kaybı ve hücrelerde psödostrafikasyon, fırçamsı kenarın kaybolması çölyak hastalığı için tipiktir (11). İlk olarak Rubin ve ark. (155), tarafından histopatolojik sınıflama yapılmış, sonra Marsh tarafından yeniden düzenlenerek önemli gelişmeler sağlamıştır. Marsh sınıflamasında dört kategori belirlenmiştir: preinfiltratif (tip 0); infiltratif (tip 1); infiltratif, hiperplastik (tip 2); flat destrüktif (tip 3); atrofik, hipoplastik (tip 4). Son zamanlarda uygulamada kolaylık sağlanması amacı ile Marsh ve Oberhuber tarafından sınıflandırma gözden geçirilmiş ve beş kategoride gruplandırılmış (154, 155, 156, 157, 158)

Marsh-Oberhuber Tip 0

Histolojik olarak normal bağırsak mukozasıdır ve villüs yapılarında bozulma olmamıştır. Villüslarda kısalma ve kript hiperplazisi yoktur, epitelde birkaç (100 epitel hücresi için 30'dan az) lenfosit vardır. Bu hastalar serolojik olarak tespit edilebilir, fakat klinik belirti yoktur (154, 156, 159).

Marsh-Oberhuber Tip 1

Normal bağırsak yapısına sahiptir, fakat 100 epitel hücresi başına 30'dan fazla intraepitelyal lenfosit içerir. Klinik bulgular nadiren gözlenir. Bu kategorinin kullanımı son zamanlarda değiştirilmiştir. Tanımlanan kript hiperplazisinde literatürle uyumsuzluk vardır. Bu bulgular nonspesifiktir; klinik bulgular, aile öyküsü ve serolojik bulgular yoksa tanı koydurucu değildir (156, 160, 161)

Marsh-Oberhuber Tip 2

Bu ara lezyonlarda normal villüs yapısı vardır, fakat kript hiperplazisi gözlenir. İntraepitelyal lenfosit sayısı her 100 epitel hücresi için >30'dır. Klinik bulgular nadiren gözlenir. Kript hiperplazisini tanımlamak güçtür. Normal oranlar 3:1 ile 5:1 kabul edilir. Tanı koydurucu özelliği yoktur; tedavi alan çölyak hastalıklı olgularda veya dermatitis herpetiformiste görünebilir.

Marsh-Oberhuber Tip 3

Tip 3 lezyonlar, artmış intraepitelyal lenfosit sayısı, kript hiperplazisi ve villus atrofi ile karakterizedir. Villüs atrofi açısından parsiyel (3a), subtotal (3b) ve total (3c) olarak gruplandırılmıştır (154, 156, 158, 162)

Marsh-Oberhuber Tip 4

Villüs kaybı vardır, fakat kript yüksekliği ve intraepitelyal lenfosit sayısı normaldir. Bunların geri dönüşümsüz olduğu ve malnutrisyon sonucu veya intraepitelyal lenfosit hemostazı sonucu olduğu düşünülmektedir. (154, 155, 156, 158, 163).

2.7.3 Doku Grubu

Uygun serolojik testleri takiben altıncı kromozom üzerinde bulunan HLA-B8, HLA-DQ2 ve DQ8 gibi HLA allelerine bakılır. Bu haplotiplerin bulundukları dokularda T hücre klonları α -gliadinden türeyen peptitleri tanır ve lamina propriadaki immün mekanizma harekete geçer. Çölyak hastalarının %95'inde HLA-DQ2 grubu saptanmıştır. Özellikle çölyak hastalarının birinci derece akrabaları ve tarama ile tespit edilmiş olgularda doku grubu çalışılması faydalı olabilir. Irklara göre farklılık gösteren doku gruplarını belirlemek faydalı olsa da çölyak tanısı ince bağırsak biyopsisi ile doğrulanmadan konulmamalıdır (22).

2.7.4 Tanı İçin Kullanılan Yardımcı Lâboratuvar Testleri

Çölyak hastalığının neden olduğu emilim bozukluğuna bağlı olarak gelişen, tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, raşitizm, pıhtılaşma bozuklukları, ikincil veya eşlik eden otoimmün hastalıkların teşhis ve izleminde hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin tespit edilmesi gerekmektedir.

Hematolojik değerlendirmede anemi, trombositoz veya trombositopeni ve lökopeni görülebilir. Hipersplenizm varlığında Howell-Jolly cisimciği ve hedef hücreleri periferik yayma incelenmesinde tespit edilir. Protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı kontrolü ile pıhtılaşma bozuklukları tespit edilir.

Biyokimyasal incelemede, özellikle tedavi almamış olgularda, serum demir düzeyi ve demir bağlama kapasitesi, serum çinko düzeyi, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, parathormon, vitamin D düzeyi, serum transaminazları, elektrolitler, folik asit ve vitamin B₁₂ düzeyi mutlaka tespit edilmeli ve sonuçlarına göre tedavi plânlanmalıdır.

Malabsorpsiyon tespiti için dışkıda yağ ve indirgeyici madde incelemeleri yapılır.

Osteopeni veya osteoporoz çölyak hastalığında sıklıkla görülen durumlar olduğundan kemik mineral ölçümü için kullanılan kemik dansitometresi hem tanı anında hem de tedavi takibinde kullanılan bir diğer tetkiktir. Diyetle düzeldiği için rutin yapılıp yapılmaması tartışmalıdır.

Beraberinde eşlik eden veya ikincil olarak gelişen otoimmün hastalıkların tespiti için ANA, Anti ds-DNA, AMA, ASMA, LKM-1 gibi otoantikörler tanı amaçlı kullanılabilir.

Seçilmiş vakalarda (lenfoma veya karsinom düşünülen dirençli çölyak hastalarında) tomografi veya magnetik rezonans ile bağırsak duvar kalınlaşması tespit edilebilir (70, 109).

2.8 Ayırıcı Tanı

Çölyak hastalığının ayırıcı tanısında inek sütü enteropatisi, soya ve diğer besin proteinlerine intolerans, eozinofilik enteropati, ishal sonrası enteropati,

giardiazis, tropikal spru, HIV enteropatisi, süt çocukluğu dönemindeki inatçı ishaller, primer immün yetmezlikler, protein- kalori malnutrisyonu, geçici gluten intoleransı, bakteriyel ishaller, otoimmün enteropati ve bağırsak lenfoması yer almaktadır (70).

2.9 Tedavi

Çölyak hastaları, ömür boyu sürececek sıkı glutensiz diyet ile sağlıklı bir yaşam sürdürebilirler (11, 22, 50). Hastalara buğday, arpa ve çavdardan kesin bir şekilde kaçınmaları konusunda gerekli eğitim ve psikolojik destek verilmelidir (43). Hastalara tükettikleri besinlerin etiketlerini okuyarak içeriklerini öğrenmeleri ve bunu bir alışkanlık haline getirmeleri gerektiği anlatılmalıdır. Çok yönlü eğitimde, glutensiz besin hazırlama tekniklerinin öğrenilmesi de yer almalıdır. Glutensiz diyetle hasarlanmış bağırsak mukozası yaklaşık %10 hastanın dışında tamamen normale dönebilir. Histolojik düzelme ilk beş yılda hastaların %85'inde ve 15 yılda kalan hastaların %88'inde gözlenir. Çocuklarda bu cevabın ilk iki yıl içinde hızlı bir şekilde olduğu tespit edilmiştir (43).

Son zamanlarda belirli miktarda uzun dönem yulaf kullanımının mukozal hasar ve istenmeyen klinik bulguları oluşturmadığı gösterilmiştir (164). Yulaf unu içeren besinler buğday unu ile kontamine olabileceğinden glutensiz diyet başlanan hastalara diyetin ilk dönemlerinde yulaf önerilmemektedir. Ayrıca bağırsak mukozasındaki hasarlanma nedeni ile ikincil dissakkaridaz eksikliğine bağlı geçici laktöz intoleransı oluşacağından klinik bulgusu olanlarda bir süre süt ve süt ürünleri kısıtlanmalı ve tedavinin ilerleyen aşamalarında kontrollü olarak diyete eklenmelidir. (9, 11).

Hastaların diyetinde tahıl grubunu pirinç ve mısır oluşturmaktadır. Diğer besinlerde herhangi bir kısıtlama bulunmamaktadır (9).

Emilim bozukluğuna bağlı olarak gelişen vitamin, demir, kalsiyum ve eser elementler, eksikliklerine göre yerine konmalı ve sağlıklı büyüme ve gelişmenin devamı sağlanmalıdır (11, 50, 70).

Nadir olguda gelişen glutensiz diyetle yanıtızlıkta öncelikle diyete uyum sorgulanmalıdır. Diyete iyi uyuma rağmen bulgulara kötüleşme, çölyak krizi ve dirençli spru gibi durumlarda kısa süreli kortikosteroid veya immünsüpresif

(azatiyoprin veya siklosporin gibi) tedaviler verilebilir. Yanıt alınmadığı durumlarda total parenteral beslenme uygulanır (9, 10, 70).

2.10 Komplikasyonlar

Çölyak hastalığında komplikasyonların birçoğu yıllar içinde gelişmektedir. En sık görülen komplikasyonlar Tablo 2.6’da özetlenmiştir (70).

Tablo 2.6. Çölyak hastalığında görülen komplikasyonlar.

Dermatitis herpetiformis
Gelişme geriliği
Periferik nöropati, mononöritis multipleks, ataksi, motor nöropati, miyelopati
Osteopenik kemik hastalıkları
Otoimmün tiroit hastalıkları
Diyabetes mellitus
İnfertilite, kadınlarda geç menarş, erken menapoz
Artmış ölü doğum, düşük ve antenatal ölüm riski
Erkeklerde infertilite, libido azalması, anormal sperm hareketi
Dirençli sprue
Otoimmün hastalıklar
Malign lenfomalar
Gastrointestinal sistem adenokarsinomları
Ülseratif jejunoileit
Mezenterik lenf nodu kavitasyonu
Karaciğer hastalığı (transaminaz yüksekliği, kronik aktif hepatit)
Akciğer hastalığı (stafilokok ve klebsiella pnömonisi, bronş kanseri, tüberküloz)
Hiposplenizm

2.11 Prognoz

Çölyak hastalığının prognozu teşhis zamanı ile ilgilidir. Erken tanı konulan çölyak hastalarında daha olumlu sonuçlar beklenir. Aksine, tanısı geciken hastalarda kalıcı sakatlıkla sonuçlanan osteopenik kemik hastalığı ve nöropati gibi geri dönüşümsüz patolojik değişiklikler meydana gelir (70).

2. 12 Korunma

Anne sütünde immün sistemi destekleyen birçok biyoaktif molekül bulunmaktadır. Bu moleküller birbirleriyle etkileşerek özellikle gastrointestinal mukozayı koruyup sağlamlaştırır. Bu moleküllerden IgA bu korumada önemli yer almaktadır. Çocuğun tahılla karşılaşması genellikle memeden kesilmeyle olur. Bu nedenle anne sütü kesilmeden önce yüksek miktarda glutenli besinlerin verilmesi önerilmemektedir. Bebekler 4- 6 aylıkken ve anne sütü alırken glutenle tanıştırılması önerilmektedir. Anne sütü alma süresi kısaldıkça hastalığın arttığına dair çalışmalar bulunmaktadır (165).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Mart 2007 - Ekim 2008 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda takip ve tedavisi yapılan prematüre veya düşük doğum ağırlıklı bebekler ve anne ve babaları üzerinde yapıldı. Miadında ve 2500 g üzerinde doğan bebekler ve anne ve babaları da kontrol grubu olarak seçildi.

3. 1. Olgu Özellikleri

Çalışmaya dâhil edilen 287 bebek ve anne- baba toplam 562 olgu iki gruba ayrıldı.

I. Risk grubu: Doğum haftası 37 haftadan küçük olan veya zamanında doğmuş ancak doğum kilosu 2500 g'ın altında saptanan 164 bebek ve anne ve babalarından oluşan 316 kişilik grup; (159 anne, 157 baba)

II. Sağlıklı kontrol: Zamanında doğmuş ve doğum kilosu 2500 g'ın üstünde 123 bebek ve 123 çift anne ve babalardan oluşan toplam 246 kişilik gruptu.

Doğum kilosuna göre bebekler 1500- 2500 g ise düşük doğum ağırlıklı, 1000- 1500 g ise çok düşük ağırlıklı ve 1000 g altında ise aşırı düşük doğum ağırlıklı olarak sınıflandırıldı.

Çalışmaya katılan tüm anne-babaların yaşları, akrabalık durumu, annenin kaçınıcı gebeliği olduğu, gebeliği süresince düzenli olarak takip edilip edilmediği, daha önce düşükle sonuçlanan gebelik öyküsü, infertilite tedavisi alıp almadığı, ailenin gelir düzeyi, çölyak hastalığı bulunan akrabalarının olup olmadığı, sigara

ve/veya alkol tüketimi, preeklampsi, gestasyonel diyabet, sık doğum, enfeksiyon, uterusu ait yapısal anomalilerin varlığı; bebekle ilgili olarak doğum haftası, ağırlığı, boyu ve baş çevresi, 1. dakika ve 5. dakika APGAR değeri, fetal distress varlığı, çoğul gebelik, hidrops, erken membran rüptürü, postnatal döneme ait, hipoglisemi, solunum problemleri ve sarılık durumu konusunda bilgiler sorgulanıp anket formuna kaydedildi.

Çalışma için 26.12.2006 tarihinde 2006/87 kayıt numarası ile etik kurul onayı alındı. Çalışmaya dâhil olan tüm bireylere Helsinki İnsan Hakları bildirgesine uygun olarak yazılı düzenlenmiş bilgilendirilmiş onam formu okutulup imzalatıldı ve çölyak hastalığı ile ilgili bilgi verildi.

3. 2. Numune Toplanması

Çalışmaya katılan tüm anne ve babalardan kan örnekleri alınarak 15 dk 3000 devirde santrifüj edilerek serum ayrılma işlemi yapıldı. Ayrılan tüm serumlar etiketlenerek çalışma zamanına kadar -40 °C’de saklandılar.

3. 3. Serolojik İnceleme

Çalışmaya alınan tüm serumlarda Turgut Özal Tıp Merkezi Biyokimya Laboratuvarında Brio Seac Radim Company marka 50041 modelli cihazda mikro ELİSA yöntemi kullanılarak ImmuLisa Anti-human Tissue Transglutaminase Antibody Ig A marka ticari kiti ile doku transglutaminaz IgA ve Dade Behring marka BN II cihazı ile Dade Behring IgA marka ticari kiti ile serum IgA nefolemetrik yöntemle çalışıldı.

3. 4. Endoskopik İnceleme ve Patolojik Değerlendirme

Çalışmamızda ttg IgA pozitif saptanan olgulara Olympus GIF-XQ240 Fleksible endoskop ile üst gastrointestinal endoskopi uygulanmış ve birden fazla duodenal biyopsiler alınmıştır. Patolojik değerlendirilme İnönü Üniversitesi Tıp

Fakóltesi Patoloji Anabilim dalında yapıldı. Değerlendirmede Marsh- Oberhuber sınıflandırması kullanıldı.

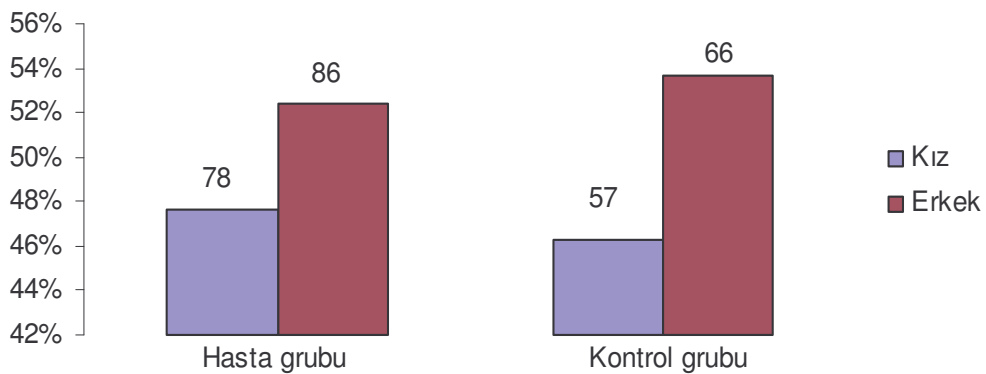
3. 5. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS for Windows versiyon 16.0 paket istatistik programı ile ortalama $\pm$ standart deviasyon, student's t testi, Mann Whitney-U testi, Fischer Exact Kikare testi, Logistik Regresyon ve Mulvariate testleri (çoklu karşılaştırma) kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

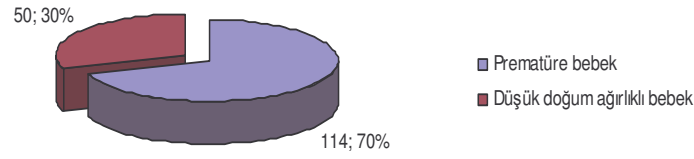
İnönü Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Prematüre Yoğun Bakım Ünitesi ve Genel Pediatri polikliniğinde takip ve tedavi edilen ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına bağlı Doğum Ünitesinde doğan toplam 164 prematüre veya düşük doğum ağırlıklı yenidoğan bebek ve bu bebeklerin 159 anne ve 157 baba risk grubu olarak belirlendi. Kontrol grubunu 123 sağlıklı yenidoğan ve bu yenidoğanların 123 anne ve 123 baba çalışmaya dâhil edildi. Risk grubunda 152 bebeğin hem annesi hem babası, 7 bebeğin sadece annesi ve 5 bebeğin sadece babası çalışmayı kabul etti.

Vaka grubunda yer alan 164 bebeğin 78'i kız (%47,6) ve 86'sı erkek (%52,4) idi. Kontrol grubunda ise 57 kız (% 46,3) ve 66 erkek (%53,7) bebek yer aldı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Çalışmaya alınan bebeklerin cinsiyet dağılımı

Risk grubuna dâhil edilen bebeklerin 114'ü (%70) prematüre ve 50'si (%30) düşük doğum ağırlıklı idi (Şekil 4.2).



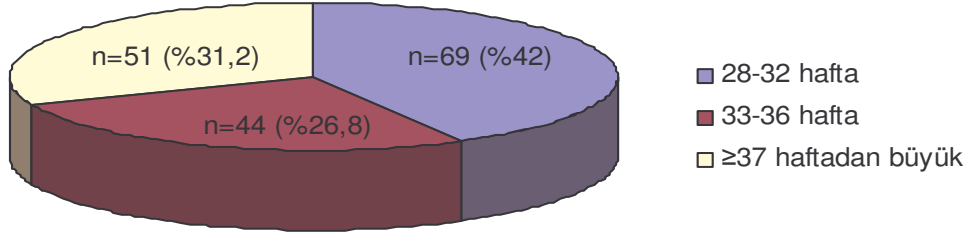
Şekil 4.2. Risk grubu olguların prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebek dağılımı

Risk grubunda bulunan bebeklerin doğum haftalarına göre dağılımı Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Risk grubu bebeklerin doğum haftalarına göre dağılımları

Doğum Haftası	Olgu Sayısı (n)	Yüzde (%)
28 Hafta	23	14
29 Hafta	7	4,3
30 Hafta	11	6,7
31 Hafta	10	6,1
32 Hafta	19	11,6
33 Hafta	9	5,5
34 Hafta	13	7,9
35 Hafta	12	7,3
36 Hafta	10	6,1
37 Hafta	17	10,4
38 Hafta	28	17,1
39 Hafta	3	1,8
40 Hafta	2	1,2
Toplam	164	100

Risk grubundaki bebeklerin doğum haftalarına göre 69'unun 28- 32 haftalık, 44'ünün 33- 36 haftalık ve 51'inin 37 haftadan büyük olduğu belirlendi (Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. Risk grubu bebeklerin doğum haftasına göre dağılımı

Risk grubunda yer alan bebeklerin ortalama ağırlığı $1690 \pm 39,1$ g idi. Risk grubundaki bebeklerin doğum haftaları göz ardı edilip doğum ağırlığına göre gruplandırıldığında 14'ünün 500- 999 g (aşırı düşük doğum ağırlıklı), 44'ünün 1000- 1499 g (çok düşük doğum ağırlıklı), 101'inin 1500- 2499 g (düşük doğum ağırlıklı) ve 5'inin 2500- 3000 g arasında olduğu belirlendi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Risk grubu bebeklerin doğum ağırlığına göre dağılımları

Doğum Ağırlığı	Vaka Sayısı (n)	Yüzdesi (%)
500- 999 g (Aşırı düşük doğum ağırlıklı)	14	8,5
1000- 1499 g (Çok düşük doğum ağırlıklı)	44	26,8
1500- 2499 g (Düşük doğum ağırlıklı)	101	61,6
2500- 3000 g	5	3,1
Toplam	164	100

Çalışmaya alınan bebeklerin ortalama doğum haftası risk grubunda $33,5 \pm 3,6$ hafta (28- 40 hafta), kontrol grupta $38,5 \pm 1,1$ hafta (37- 42 hafta) ve tüm gruplarda $35,7 \pm 3,8$ hafta idi. Ortalama doğum ağırlığı risk grubunda $1690,5 \pm 500,1$ g (600-

2800 g), kontrol grubunda $3265,6 \pm 481,8$ g (2500- 5000 g) ve tüm gruplarda $2365,56 \pm 922,6$ g idi. Ortalama doğum boyu risk grupta $39,8 \pm 4,3$ cm (28- 51 cm), kontrol grubunda $49,1 \pm 2,6$ cm (42- 54 cm) ve tüm gruplarda $42,1 \pm 5,7$ cm idi. Risk grubun ortalama doğum baş çevresi $30,3 \pm 3,1$ cm (21- 43 cm), kontrol grubunun $34,4 \pm 1,6$ cm (32- 39 cm) ve tüm gruplarda $31,3 \pm 2,3$ cm idi. APGAR 1. ve 5. dakika risk grubunda $4,1 \pm 0,7$ ve $8,3 \pm 0,4$, kontrol grubunda $4,7 \pm 0,8$ ve $8,4 \pm 1$ idi (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Çalışmaya alınan bebeklerin doğum haftası, ağırlık, boy, baş çevresi ve APGAR skoru ortalamaları.

	Risk Grubu n=164	Kontrol Grubu n=123	Toplam n=287	p Değeri
Ortalama Doğum Haftası	$33,5 \pm 3,6$ (28- 40)	$38,5 \pm 1,1$ (37- 42)	$35,7 \pm 3,8$ (28- 42)	0,00
Ortalama Doğum Ağırlığı (g)	$1690,5 \pm 500,1$ (600- 2800)	$3265,6 \pm 481,8$ (2500- 5000)	$2365,6 \pm 922,6$ (600- 5000)	0,00
Ortalama Doğum Boyu (cm)	$39,8 \pm 4,3$ (28- 51)	$49,1 \pm 2,6$ (42- 54)	$42,1 \pm 5,7$ (28- 54)	0,00
Ortalama Doğum Baş Çevresi (cm)	$30,3 \pm 3,1$ (21- 43)	$34,5 \pm 1,6$ (32- 39)	$31,3 \pm 3,3$ (21- 39)	0,00
1. Dakika APGAR Skoru	$4,1 \pm 0,7$ (2-7)	$4,7 \pm 0,8$ (3-5)	$4,3 \pm 0,9$ (2-7)	0,09
5. Dakika APGAR Skoru	$8,3 \pm 0,4$ (5- 10)	$8,4 \pm 1$ (6- 9)	$8,3 \pm 0,7$ (5- 10)	0,22

Çalışmaya alınan tüm bebeklerin bazı demografik ve perinatal özellikleri Tablo 4.4’da gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Çalışmaya alınan tüm bebeklerin ve annelerinin bazı demografik özellikleri.

Değişken		Risk Grubu n=164		Kontrol Grubu n=123		Toplam n=287	p Değeri
		n	%	n	%	n	
Cinsiyet	<i>Erkek</i>	86	52,4	66	53,7	152	0,521
	<i>Kız</i>	78	47,6	57	46,3	135	
Anne- Baba Akrabalığı Varlığı		35	21,3	28	23	63	0,427
Fetal Distres Varlığı		57	34,8	7	5,7	64	0,00
Çoğul Gebelik Varlığı		26	15,9	2	1,6	28	0,00
Hidrops Fetalis Varlığı		0	0	0	0	0	
Erken Membran Ruptürü Varlığı		42	25,6	3	2,4	45	0,00
Polihidramnios Varlığı		3	1,8	1	0,8	4	0,42
Oligohidramnios Varlığı		8	4,9	0	0	8	0,01
Hipoglisemi Varlığı		31	18,9	4	3,3	35	0,00
Hipotermi Varlığı		4	2,4	0	0	4	0,10
Solunum Sıkıntısı Varlığı		59	36	2	1,6	61	0,00
İkter Varlığı		92	56,1	20	16,3	175	0,00
İnfertilite Öyküsü		21	12,8	4	3,3	25	0,03
Gebelik Takibi Öyküsü		99	60,4	62	50,4	161	0,06
Sigara Kullanımı		11	6,7	7	5,7	18	0,462
Alkol Kullanımı		0	0	0	0	0	
Gestasyonel Diyabet Varlığı		10	6,1	4	3,3	14	0,205
Preeklampsi Varlığı		21	16,5	4	3,3	31	0,00
Sık Doğum Öyküsü		13	7,9	3	2,4	16	0,03
Enfeksiyon Varlığı		10	6,1	4	3,3	14	0,205
Uterin Anomali Varlığı		2	1,2	2	1,6	4	0,574

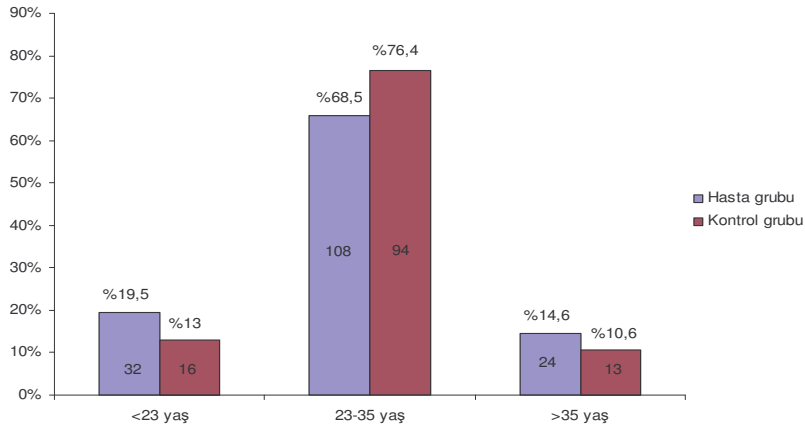
Risk grubu bebeklerinin anne yaşları 16- 44 yaş (ortalama $28,4 \pm 6,2$ yaş) ve baba yaşları 20- 49 yaş (ortalama $32 \pm 6,1$ yaş) iken kontrol grubu bebeklerin anne yaşları 18- 45 yaş (ortalama $28,7 \pm 5,9$ yaş) ve baba yaşları 22- 51 yaş (ortalama $33,1 \pm 6$ yaş) olarak tespit edildi ($p > 0,05$). Tüm gruplarda anne yaşı 16- 45 yaş (ortalama $28,5 \pm 6$ yaş) ve baba yaşı 18- 51 yaş (ortalama $32,4 \pm 6$ yaş) idi (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Çalışmaya alınan anne ve babaların özellikleri.

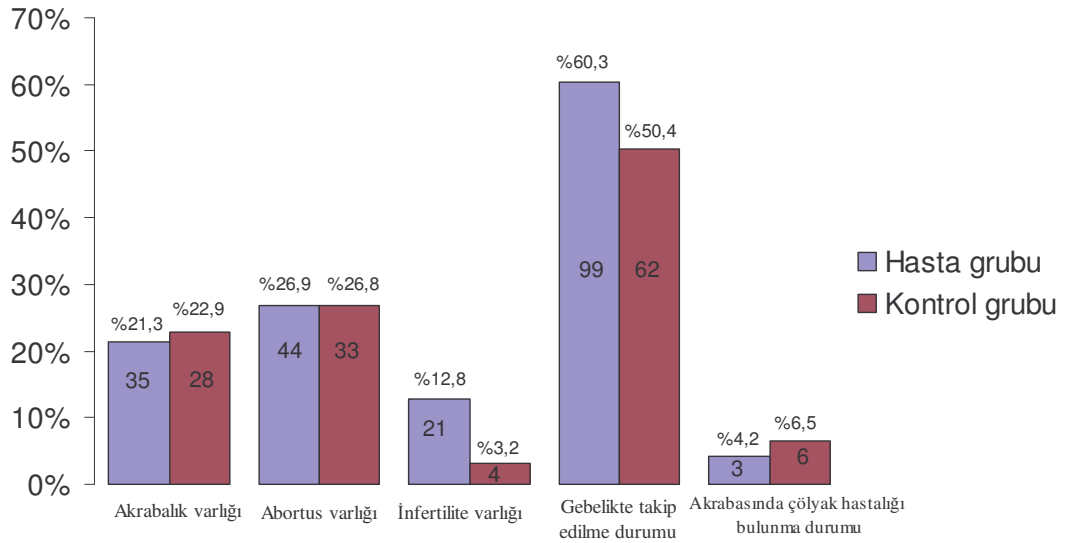
	Risk Grubu		Kontrol Grubu		p Değeri	Toplam	
	Anne n= 159	Baba n= 157	Anne n= 123	Baba n= 123		Anne n=282	Baba n= 280
Yaş Aralığı (yaş)	16- 44	20- 49	18- 45	22- 51		16- 45	18- 51
Yaş Ortalaması (yıl)	28,4± 6,2	32± 6,1	28,6± 5,9	33,1± 56,0	*0,677 ~0,125	28,5± 6,0	32,4± 6,0

* Anne yaşları ortalama p değeri ~ Baba yaşları ortalama p değeri

Anne yaşı riskli gebelik açısından 23 yaş altı, 23- 35 yaş arası ve 35 yaş üstü olarak üç gruba ayrıldı (Şekil 4.4).

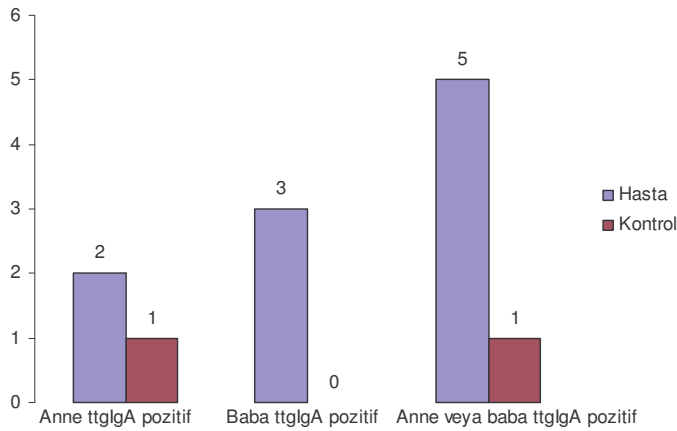
**Şekil 4.4.** Anne yaşı aralıklarının çalışma gruplarına göre dağılımı

Risk grubu ve kontrol grubu olgular akrabalık, abortus ve infertilite varlığı için karşılaştırıldığında infertilite varlığı (**p=0,03**) dışındaki bulgulara istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p > 0,05$). Gebelik sırasında takip edilme ve akrabasında çölyak hastalığı bulunma durumu karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p > 0,05$) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Olguların bazı soygeçmiş özellikleri

ttg IgA risk grubu annelerin 2'sinde (%1,3-1/80), babaların 3'ünde (%1,9-1/52), toplam 5 anne veya babada (%1,6-1/63) pozitif tespit edildi (Şekil 11). Kontrol grubunda ise bir annede (%0,8-1/123) ttg IgA pozitif saptandı, babaların hiçbirinde seropozitiflik yoktu. Çalışmaya alınan tüm annelerin toplam 3'ünde (%1,1-1/94) çölyak hastalığı serolojik olarak pozitif saptanmıştır. Tüm babalar değerlendirildiğinde seropozitiflik oranı 1/93 (%1,1) dır. Çalışmaya katılan tüm olgular içinde toplam 6 (%1,1) olguda çölyak hastalığı serolojik olarak pozitif saptanmıştır (Şekil 4.6). Çalışmaya dâhil edilen olguların hepsinde serum IgA çalışıldı, yaş ve cinsiyete göre düşük IgA değerleri saptanmadı.



Şekil 4.6. Tüm gruplarda ttg IgA pozitif olgular

Sonuçta, ttg IgA serolojik pozitifliği risk grubunda 1/63 (%1,6), kontrol grubunda 1/246 (%0,4) ve tüm gruplarda 1/94 (%1,1) olarak tespit edilmiştir. Sırası ile prematüre bebek sahibi olan anne, baba ve anne veya babaların seropozitiflik oranları 1/57 (% 1,8), 1/57 (% 1,8) ve 1/29 (%3,5), düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi olan babaların seropozitifliği 1/50 (%2) olarak saptandı. Risk grubunda düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi olan seropozitif anne yoktu. Kontrol grubunda bir anne seropozitif ve bu gruptaki seropozitiflik sıklığı 1/246 (%0,4) dır. Seroloji pozitif olgulara endoskopik duodenal biyopsi önerilmiş ve 4 olgu işlemi kabul etmiştir. Endoskopik duodenal biyopsi alınan olguların birinde normal ince bağırsak mukozası, birinde Marsh- Oberhuber evre 1 ile uyumlu ince bağırsak mukozası ve iki olguda Marsh- Oberhuber evre 3c ile uyumlu ince bağırsak mukozası rapor edilmiştir. Biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı risk grubunda 1/105 (%0,9) olarak saptanmıştır. Prematüre olan grupta biyopsi ile kanıtlanmış hastalık oranı 1/57 (%1,8), düşük doğum ağırlıklı grupta ise 1/50 (%2) dir. Risk grubunda, sırası ile, anne ve babaların biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı sıklığı 1/159 (%0,6) ve 1/79 (%1,3) olarak bulundu. Tüm grupta biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı sıklığı 1/187 (0,5) idi.

Çalışmamızda seropozitif bulunan altı olgu ve bebeklerine ait perinatal özellikler Tablo 4.6 ve Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Serolojik olarak pozitif olguların bazı özellikleri.

	1. Olgu	2. Olgu	3. Olgu	4. Olgu	5. Olgu	6. Olgu
ttg IgA Pozitif Ebeveyn	Anne	Anne	Anne	Baba	Baba	Baba
Olgunun Yaşı	22	38	35	33	28	23
Abortus Varlığı	Yok	Yok	Var	Yok	Var	Yok
İnfertilite Varlığı	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok
Gebelik Takibi Varlığı	Yok	Yok	Yok	Var	Var	Var
Çölyaklı Akraba Varlığı	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
ttg IgA Düzeyi (U/mL)	>118	52	>118	30,3	72,7	27,8
Biyopsi (Marsh- Oberhuber)	Evre 3c	Yapılmadı	Yapılmadı	Evre 1	Evre 3c	Normal

Tablo 4.7. Serolojik olarak pozitif olguların bebeklerinin bazı özellikleri.

	1. Olgu	2. Olgu	3. Olgu	4. Olgu	5. Olgu	6. Olgu
Cinsiyet	Kız	Erkek	Kız	Erkek	Kız	Erkek
Doğum Haftası	28	30	38	38	34	32
Doğum Ağırlığı (g)	600	1300	4600	2175	1665	1550
Doğum Boyu (cm)	33	40	52	44	40	39
Doğum Baş Çevresi (cm)	29	27	38	33	30	29
1. Dakika APGAR Skoru	4	4	5	5	5	4
5. Dakika APGAR Skoru	8	8	9	8	9	8
Anne- baba Akrabalığı Varlığı	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
Fetal Distres Varlığı	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var
Çoğul Gebelik Varlığı	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Var
Hipoglisemi Varlığı	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Solunum Sıkıntısı Varlığı	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var
İkter Varlığı	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Var

ttg IgA pozitif ve negatif annelerin ve bebeklerinin özellikleri karşılaştırıldı ve 1. dk APGAR skorları dışında (**p=0,045**) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.8, 4.9, 4.10).

Tablo 4.8. Risk grubu anne özelliklerinin ttg IgA serolojisine göre karşılaştırılması.

Değişken	Annelerin ttg IgA Pozitif		Annelerin ttg IgA Negatif		Toplam	p Değeri
	n	%	n	%	n	
Sık Doğum Varlığı	0	0	13	8,3	13	0,843
İnfertilite Varlığı	0	0	21	13,4	21	0,753
Gebelik Takibi Varlığı	0	0	96	61,1	96	0,155
Sigara Kullanımı	0	0	10	6,4	10	0,878
Alkol Kullanımı	0	0	0	0	0	
Gestasyonel Diyabet Varlığı	0	0	10	6,4	10	0,878
Preeklampsi Varlığı	0	0	25	15,9	25	0,709
Enfeksiyon Varlığı	0	0	10	6,4	10	0,878
Uterin Anomali Varlığı	0	0	1	0,6	1	0,987
Ailede Çölyak Hasta Bulunması	0	0	2	1,3	2	0,975

Tablo 4.9. Risk grubunda bebeklerin bazı özelliklerinin anne ttg IgA serolojisine göre karşılaştırılması.

Değişken		Annelerin ttg IgA sonuçları				Toplam	p Değeri
		Pozitif (n)	Yüzde (%)	Negatif (n)	Yüzde (%)	(n)	
Bebeklerin Cinsiyeti	<i>Erkek</i>	1	50	83	52,9	84	0,722
	<i>Kız</i>	1	50	74	47,1	75	
Prematüre		2	100	109	98,2	111	0,486
Düşük Doğum Ağırlıklı Bebek		0	0	48	100	48	
Doğum Haftası	<i>28- 32 hafta</i>	2	100	65	42,7	67	
	<i>33- 36 hafta</i>	0	0	43	26,8	43	
	<i>≥37 hafta</i>	0	0	49	30,5	49	
Doğum Ağırlığı	<i>500- 999 g</i>	1	50	13	8,3	14	
	<i>1000- 1499 g</i>	1	50	41	22,5	42	
	<i>1500- 2499 g</i>	0	0	98	64,8	98	
	<i>2500- 5000g</i>	0	0	8	4,9	8	
Abortus Varlığı		0	0	43	27,6	43	0,529
Fetal Distres Varlığı		0	0	55	42,7	55	0,426
Çoğul Gebelik Varlığı		0	0	25	68,2	25	0,709
Erken Membran Ruptürü Varlığı		0	0	41	25,6	41	0,55
Polihidramnios Varlığı		0	0	3	1,8	3	0,963
Oligohidramnios Varlığı		0	0	7	4,7	7	0,914
Hipoglisemi Varlığı		0	0	29	18,2	29	0,668
Hipotermi Varlığı		0	0	4	2,5	4	0,95
Solunum Sıkıntısı Varlığı		0	0	56	35,7	56	0,418
İkter Varlığı		0	0	90	59,6	90	0,187

Tablo 4.10. Seropozitif ve negatif annelerin bebeklerine ait bazı parametrelerin ortalama değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması.

	Anne ttg IgA Pozitif n=2	Anne ttg IgA Negatif n=157	p Değeri
Doğum Haftası (hafta)	29,0± 1,4	33,6± 3,6	0,083
Doğum Ağırlık (g)	950,0± 495,0	1700,5± 499,5	0,704
Doğum Boyu (cm)	37,0± 5,7	39,8± 4,3	0,719
Doğum Baş Çevresi (cm)	28,0± 1,4	30,3± 3,0	0,355
1. Dk apgar skoru	4,0± 0,0	4,4± 0,9	0,045
5. Dk apgar skoru	8,5± 0,7	8,4± 1,2	0,385
Anne yaşı (yaş)	30,0± 11,3	28,5± 6,1	0,231

Risk grubu ttg IgA pozitif ve negatif babalar infertilite varlığı ve ailelerinde çölyak hastalığı bulunma durumu yönünden karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Risk grubu seropozitif ve negatif babaların bebeklerine ait faktörler değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Risk grubunda bebeklerin bazı özelliklerinin baba ttg IgA serolojisine göre karşılaştırılması.

Değişken		Babaların ttg IgA Pozitif		Babaların ttg IgA Negatif		Toplam	P Değeri
		n	%	n	%	n	
Bebeklerin Cinsiyeti	Erkek	2	66,7	82	53,2	84	0,553
	Kız	1	33,3	72	46,8	73	
Prematüre		2	66,7	111	72,1	113	0,63
Düşük Doğum Ağırlıklı Bebek		1	33,3	43	27,8	44	
Doğum Haftası	28- 32 hafta	1	33,3	67	43,5	68	
	33- 36 hafta	1	33,3	43	27,9	44	
	≥ 37 hafta	1	33,3	44	28,6	45	
Doğum Ağırlığı Grupları	500- 999 g	0	0	13	8,4	13	
	1000- 1499 g	0	0	44	28,6	44	
	1500- 2499 g	3	100	89	57,8	92	
	2500- 5000 g	0	0	8	5,2	8	
Anne- baba Akrabalığı Varlığı		0	0	32	20,8	32	0,502
Fetal Distres Varlığı		1	33,3	52	33,8	53	0,736
Çoğul Gebelik Varlığı		2	66,7	24	15,6	26	0,07
Erken Membran Ruptürü Varlığı		0	0	41	26,6	41	0,401
Polihidramnios Varlığı		0	0	3	1,9	3	0,943
Oligohidramnios Varlığı		0	0	8	5,2	8	0,854
Hipoglisemi Varlığı		0	0	30	19,5	30	0,527
Hipotermi Varlığı		0	0	4	2,6	4	0,925
Solunum Sıkıntısı Varlığı		1	33,3	56	36,4	57	0,702
İkter Varlığı		2	66,7	85	55,2	87	0,581

Risk grubundaki seropozitif ve negatif babaların bebeklerinin perinatal özelliklerinin ortalama değerleri istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Risk grubunda seropozitif ve negatif baba bebeklerinin perinatal özelliklerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

	Baba ttg IgA Pozitifliği n=3	Baba ttg IgA Negatifliği n=154	p Değeri
Doğum Haftası (hafta)	34,7± 3,0	33,4± 3,6	0,362
Doğum Ağırlık (g)	2058,3± 461,2	1669,7± 494,3	0,613
Doğum Boyu (cm)	43,8± 4,5	39,6± 4,2	0,943
Doğum Baş Çevresi (cm)	31,3± 2,1	30,3± 3,0	0,545
1. Dk apgar skoru	5± 1	4,4± 0,9	0,833
5. Dk apgar skoru	8,3± 0,6	8,4± 1,2	0,224
Baba yaşı (yaş)	31,98± 6,06	33,1± 6,0	0,315

Risk grubunda anne veya babası seropozitif olan veya olmayan olgular değerlendirildi. Olgular karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.13, 4.14).

Tablo 4.13. Anne veya babada seropozitiflik ile bazı özelliklerin ilişkisi.

Değişken	Anne veya Baba ttg IgA Pozitif		Anne veya Baba ttg IgA Negatif		Toplam	p Değeri
	n	%	n	%	n	
Abortus Varlığı	1	20	43	27,2	44	0,590
İnfertilite Varlığı	1	20	20	12,9	21	0,501
Gebelik Takibi Varlığı	3	100	96	60,4	99	0,66
Ailede Çölyak Hastalığı Bulunması	0	0	3	1,9	3	0,911

Tablo 4.14. Risk grubundaki bebeklerin anne veya babada ttg IgA seropozitifliğine göre karşılaştırılması.

Değişken		Anne veya Baba ttg IgA Pozitif		Anne veya Baba ttg IgA Negatif		Toplam	p Değeri
		n	%	n	%	n	
Bebeklerin Cinsiyeti	<i>Erkek</i>	3	60	83	52,2	86	0,546
	<i>Kız</i>	2	40	76	47,8	78	
Prematüre Düşük Doğum Ağırlıklı		4	80	110	69,2	114	0,517
		1	20	49	30,8	50	
Doğum Haftası	<i>28- 32 hafta</i>	3	60	66	41,5	69	
	<i>33- 36 hafta</i>	1	20	43	27	44	
	<i>≥37 hafta</i>	1	20	50	31,4	51	
Doğum Ağırlığı Grupları	<i>500- 999g</i>	1	20	13	8,2	14	
	<i>1000- 1499g</i>	1	20	43	27	44	
	<i>1500- 2499g</i>	3	60	95	59,7	98	
	<i>2500- 5000g</i>	0	0	8	2	8	
Anne- baba Akrabalığı Varlığı		0	0	35	22	3	0,296
Fetal Distres Varlığı		1	20	56	35,2	57	0,431
Çoğul Gebelik Varlığı		2	40	24	15,1	26	0,179
Hidrops Varlığı		0	0	0	0	0	
Erken Membran Ruptürü Varlığı		0	0	42	26,4	42	0,223
Hipoglisemi Varlığı		0	0	31	19,5	31	0,346
Hipotermi Varlığı		0	0	4	2,5	4	0,882
Solunum Sıkıntısı Varlığı		1	20	58	36,5	58	0,407
İkter Varlığı		2	40	90	56,6	92	0,385

Anne veya babası seropozitif olan bebeklerin bazı parametrelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.15’de gösterilmiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.15. Seropozitif olan anne veya baba bebeklerinin seronegatif anne veya baba bebekleriyle ortalama değer yönünden karşılaştırılması.

	Anne veya Baba ttg IgA Pozitif n=5	Anne veya Baba ttg IgA Negatif n=159	P Değeri
Doğum Haftası (hafta)	32,4± 3,9	33,6± 3,6	0,720
Doğum Ağırlık (g)	1615,0± 732,2	1692,9± 494,4	0,247
Doğum Boyu (cm)	41,0± 5,6	39,8± 4,2	0,549
Doğum Baş Çevresi (cm)	30,0± 2,5	30,3± 3,1	0,740
1. dk apgar skoru	4,6± 0,9	4,4± 0,9	0,991
5. dk apgar skoru	8,4± 0,6	8,4± 1,2	0,144

Tüm gruplar toplu olarak ele alındığında, ttg IgA pozitif ve negatif anneler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Tüm grupta annenin seropozitiflik durumunun bazı parametrelerle ilişkisi.

Değişken	Anne ttg IgA pozitif		Anne ttg IgA negatif		Toplam	p Değeri
	n	%	n	%	n	
Risk Grubu Kontrol Grubu	2	66,7	157	56,3	159	0,596
	1	33,3	122	43,7	123	
Abortus Varlığı	1	33,3	75	27	76	0,613
İnfertilite Varlığı	0	0	25	9	25	0,756
Gebelik Takibi Varlığı	0	0	158	56,6	158	0,084
Ailede Çölyak Hastası Bulunması	0	0	8	2,9	8	0,917
Sigara Kullanımı	0	0	17	6,1	17	0,676
Alkol Kullanımı	0	0	0	0	0	0,979
Gestasyonel Diyabet Varlığı	0	0	14	5	14	0,858
Preeklampsi Varlığı	0	0	29	10,4	29	0,721
Sık Doğum Varlığı	0	0	16	5,7	16	0,839
Enfeksiyon Varlığı	0	0	7	5	7	0,858
Uterin Anomali Varlığı	0	0	14	1,1	14	0,968

Tüm grupta seropozitif ve seronegatif olguların bebek özellikleriyle karşılaştırıldığında doğum ağırlığı ($p=0,03$) ve 1. dk APGAR skorları ($p=0,04$) dışında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.17, 4.18).

Tablo 4.17. Tüm grupta seropozitif ve negatif annelerin ve bebeklerinin bazı özellikleri ile karşılaştırılması.

Değişken		Anne ttg IgA pozitif		Anne ttg IgA negatif		Toplam	P Değeri
		n	%	n	%	n	
Bebeklerin Cinsiyeti	<i>Erkek</i>	1	33,3	149	53,4	150	0,452
	<i>Kız</i>	2	66,7	130	46,6	132	
Prematüre		2	66,7	109	39,1	111	0,342
Düşük Doğum Ağırlıklı		0	0	48	17,2	48	0,57
Prematüre Düşük Doğum Ağırlıklı Kontrol		2	66,7	109	39,1	111	
		0	0	48	17,2	48	
		1	33,3	122	43,7	123	
Doğum Haftası	<i>28- 32 hafta</i>	2	66,7	65	23,3	67	
	<i>33- 36 hafta</i>	0	0	43	15,4	43	
	<i>≥37 hafta</i>	1	33,3	171	61,3	172	
Doğum Ağırlığı Grupları	<i>500- 999g</i>	1	33,3	13	4,7	14	
	<i>1000- 1499g</i>	1	33,3	40	14,3	41	
	<i>1500- 2499g</i>	0	0	98	35,1	98	
	<i>2500- 5000g</i>	1	33,3	128	45,9	129	
Anne- baba Akrabalığı Varlığı		1	33,3	62	22,3	63	0,535
Fetal Distres Varlığı		0	0	62	22,2	62	0,473
Çoğul Gebelik Varlığı		0	0	27	9,7	27	0,739
Hidrops Varlığı		0	0	0	0	0	
Erken Membran Ruptürü Varlığı		0	0	44	15,8	44	0,6
Polihidramnios Varlığı		0	0	4	1,4	4	0,958
Oligohidramnios Varlığı		0	0	7	2,5	7	0,927
Hipoglisemi Varlığı		1	33,3	32	11,5	33	0,313
Hipotermi Varlığı		0	0	4	1,4	4	0,958
Solunum Sıkıntısı Varlığı		0	0	58	20,8	58	0,5
İkter Varlığı		0	0	110	39,4	110	0,225

Tablo 4.18. Tüm grupta seropozitif ve negatif anneler ile bebeklerin perinatal özelliklerinin ortalama değerleri ve istatistiksel olarak karşılaştırılması.

	Anne ttg IgA Pozitif n=3	Anne ttg IgA Negatif n=279	p Değeri
Doğum Haftası (Hafta)	32± 5,3	35,8± 3,7	0,466
Doğum Ağırlığı (g)	2166,7± 2136,2	2380,1± 912,1	0,03
Doğum Boyu (cm)	37± 5,7	42± 5,7	0,779
Doğum Baş Çevresi (cm)	28± 1,4	31,3± 3,3	0,267
1. dk APGAR skoru	4± 0	4,4± 0,9	0,04
5. dk APGAR skoru	8,5±0,7	8,4± 3,3	0,395
Anne Yaşı (yaş)	31,7± 8,1	28,5± 6	0,444

Tüm çalışma grubu ttg IgA pozitif ve negatif babalar öyküdeki infertilite varlığı ve çölyak hastası akrabalık bulunma durumu karşılaştırıldığında istatistiksel fark bulunamadı. Bu olguların bebeklerine ait bazı özellikleri karşılaştırıldı ve çoğul gebelik dışında (**p=0,02**) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.19, 4.20).

Tablo 4.19. Tüm grupta seropozitiflik durumuna göre babaların ve bebeklerinin demografik özelliklerinin karşılaştırılması.

Değişken		Baba ttg IgA pozitif		Baba ttgI gA negatif		Toplam	p Değeri
		n	%	n	%	n	
Bebeklerin Cinsiyeti	<i>Erkek</i>	2	66,7	148	53,4	151	0,554
	<i>Kız</i>	1	33,3	129	46,6	130	
Prematüre		2	66,7	111	40,1	113	0,357
Düşük Doğum Ağırlıklı		1	33,3	43	15,5	44	0,402
Prematüre Düşük Doğum Ağırlıklı Kontrol		2	66,7	111	40,1	113	
		1	33,3	43	15,5	44	
		0	0	123	44,4	123	
Doğum Haftası	<i>28- 32 hafta</i>	1	33,3	67	24,2	68	
	<i>33- 36 hafta</i>	1	33,3	43	15,5	44	
	<i>≥37 hafta</i>	1	33,3	167	60,3	168	
Doğum Ağırlığı Grupları	<i>500- 999g</i>	0	0	13	4,7	13	
	<i>1000- 1499g</i>	0	0	43	15,5	43	
	<i>1500- 2499g</i>	3	100	92	33,2	95	
	<i>2500- 5000g</i>	0	0	129	46,6	129	
Anne- baba Akrabalığı Varlığı		0	0	60	21,7	60	0,482
Fetal Distres Varlığı		1	33,3	59	21,3	60	0,516
Çoğul Gebelik Varlığı		2	66,7	26	9,4	28	0,027
Hidrops Varlığı		0	0	0	100	0	
Erken Membran Ruptürü Varlığı		0	0	44	15,9	44	0,598
Polihidramnios Varlığı		0	0	4	1,4	4	0,958
Oligohidramnios Varlığı		0	0	8	2,9	8	0,916
Hipoglisemi Varlığı		0	0	34	12,3	34	0,677
Hipotermi Varlığı		0	0	4	1,4	4	0,958
Solunum Sıkıntısı Varlığı		1	33,3	58	20,9	59	0,51
İkter Varlığı		2	66,7	105	37,9	107	0,326

Tablo 4.20. Tüm grupta seropozitif ve negatif babaların bebeklerinin perinatal özelliklerinin ortalama değerleri.

	Baba ttg IgA Pozitif n=3	Baba ttg IgA Negatif n=277	p Değeri
Doğum Haftası (Hafta)	34,7± 3,1	35,7± 3,8	0,375
Doğum Ağırlığı (g)	2058,3± 461,2	2378± 932,3	0,098
Doğum Boyu (cm)	43,7± 4,5	42,1± 5,7	0,415
Doğum Baş Çevresi (cm)	31,3± 2,1	31,3± 3,2	0,366
1. dk APGAR skoru	5± 1	4,4± 0,9	0,834
5. dk APGAR skoru	8,3± 0,6	8,4±1,2	0,239
Baba Yaşı (yaş)	31,7± 8,0	32,5± 6	0,641

Tüm grupta seropozitif olan ve olmayan anne veya babalar ve bebeklerinin özellikleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4.21, 4.22,4.23).

Tablo 4.21. Tüm grupta anne veya babanın seropozitifliğine göre bazı durumların karşılaştırılması.

Değişken	Anne veya baba ttg IgA pozitif		Anne veya baba ttg IgA negatif		p Değeri
	n	%	n	%	
Risk Grubu Kontrol Grubu	5	83,3	159	56,6	0,189
	1	16,7	122	43,4	
Abortus Öyküsü	2	33,3	75	26,8	0,512
İnfertilite Öyküsü	1	16,7	24	8,5	0,424
Gebelik Takibi	3	50	158	56,2	0,537
Ailede Çölyak Hastalığı Bulunması	0	0	9	3,2	0,825

Tablo 4.22. Tüm grupta anne veya baba ttg IgA pozitiflik durumuna göre bebeklerin bazı özelliklerinin karşılaştırılması.

Değişken		Anne veya baba ttg IgA pozitif		Anne veya baba ttg IgA negatif		Toplam	P Değeri
		n	%	n	%	N	
Bebeklerin Cinsiyeti	Erkek	3	50	149	53	152	0,6
	Kız	3	50	132	47	135	
Prematüre		4	66,7	110	39,1	114	0,173
Düşük Doğum Ağırlıklı		1	16,7	49	17,4	50	0,719
Prematüre Düşük Doğum Ağırlıklı Kontrol		4	66,7	110	39,1	114	
		1	16,7	49	17,4	50	
		1	16,7	122	43,4	123	
Doğum Haftası	28- 32 hafta	3	50	66	23,5	69	
	33- 36 hafta	1	16,7	43	15,3	44	
	≥37 hafta	2	33,3	172	61,2	173	
Doğum Ağırlığı Grupları	500- 999g	1	16,7	13	4,6	14	
	1000- 1499g	1	16,7	42	14,9	43	
	1500- 2499g	3	50	98	34,9	101	
	2500- 5000g	1	16,7	128	45,6	129	
Anne- baba Akrabalığı Varlığı		1	16,7	62	22,7	63	0,605
Fetal Distres Varlığı		1	16,7	63	22,4	64	0,599
Çoğul Gebelik Varlığı		2	33,3	26	9,3	28	0,108
Hidrops Varlığı		0	0	0	0	0	
Erken Membran Ruptürü Varlığı		0	0	45	100	16	0,356
Polihidramnios Varlığı		0	0	4	100	1,4	0,919
Oligohidramnios Varlığı		0	0	8	100	2,8	0,843
Hipoglisemi Varlığı		1	16,7	34	97,1	12,1	0,545
Hipotermi Varlığı		0	0	4	100	1,4	0,919
Solunum Sıkıntısı Varlığı		1	1,6	60	98,4	21,4	0,5
İkter Varlığı		2	33,3	110	98,2	39,1	0,565

Tablo 4.23. Tüm grupta seropozitif ve negatif anne veya babaların ve bebeklerinin perinatal özelliklerinin ortalamalarının karşılaştırılması.

	Anne ve Baba ttg IgA Pozitif n=6	Anne ve Baba ttg IgA Negatif n=555	p Değeri
Doğum Haftası (Hafta)	33,3± 4,1	35,8± 3,8	0,852
Doğum Ağırlığı (g)	2112,5± 1383,5	2371± 913,2	0,336
Doğum Boyu (cm)	41,0± 5,6	42,1± 5,7	0,663
Doğum Baş Çevresi (cm)	30,0± 2,4	31,3± 3,3	0,517
1. dk APGAR	4,6± 0,9	4,4± 0,9	0,993
5. dk APGAR	8,4± 0,5	8,4± 1,2	0,153

Prematüre bebeklerle kontrol grubu bebekler arasında çoklu karşılaştırma (multivariate test) yapıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanan faktörlerin infertilite öyküsü ($p=0,01$), annede preeklampsi olması ($p=0,03$), fetal distres ($p=0,00$), çoğul gebelik ($p=0,01$), erken membran rüptürü ($p=0,00$) ve oligohidramnios ($p= 0,04$) olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Prematüre bebeklerle kontrol grubu bebekleri etkileyen bazı faktörlerin karşılaştırılması.

Değişken	Prematüre Bebekler n=114		Kontrol Grubu Bebekler n=123		p Değeri
	n	%	n	%	
Anne ttg IgA Varlığı	2	1,8	1	0,6	0,343
Baba ttg IgA Varlığı	2	1,8	1	0,6	0,343
Anne veya Baba ttg IgA Varlığı	4	3,5	2	1,2	0,178
Akrabalık Varlığı	21	18,4	42	24,4	0,287
İnfertilite Hikâyesi Varlığı	16	14	9	5,2	0,01
Annenin Sigara İçmesi	7	6,1	11	6,4	0,688
Gestasyonel Diyabet Varlığı	9	7,9	5	2,9	0,056
Preeklampsi Varlığı	19	16,7	12	6,9	0,03
Enfeksiyon Varlığı	9	7,9	5	2,9	0,056
Sık Doğumun Varlığı	9	7,9	7	4	0,103
Uterin Anomalisinin Varlığı	2	1,8	2	1,2	0,815
Fetal Distres Varlığı	45	39,5	19	11	0,00
Çoğul Gebelik Varlığı	20	17,5	8	4,6	0,001
Erken Membran Rüptürü Varlığı	37	32,5	8	4,6	0,00
Polihidramnios Varlığı	2	1,8	2	1,2	0,68
Oligohidramnios Varlığı	6	5,3	2	1,2	0,046

Lojistik regresyon analizi ile prematüre bebekleri etkileyen bazı faktörler değerlendirildiğinde değişkenlerden preeklampsi, fetal distres, çoğul gebelik ve erken membran rüptürünün etkileme katsayıları (OR) istatistiksel olarak anlamlı

bulundu. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ise çoğul gebelik istatistiksel olarak farklı idi (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı olarak doğmayı etkileyen faktörler.

Değişken	Prematüre Bebekler n=114		Düşük Doğum Ağırlıklı Bebekler n=50	
	Odd Oranı (OR) %95 CI	p Değeri	Odd Oranı (OR) %95 CI	p Değeri
Anne ttg IgA Varlığı	8,07	0,999	3,36	0,999
Baba ttg IgA Varlığı	0,0	0,999	0,0	0,999
Anne veya Baba ttg IgA Varlığı	0,0	0,999	0,0	0,999
Anne- Baba Akrabalığı Varlığı	0,734 (0,315- 1,707)	0,734	0,739 (0,292- 1,870)	0,522
İnfertilite Hikâyesi Varlığı	1,343 (0,275- 6,568)	0,716	0,221 (0,047- 1,046)	0,057
Annenin Sigara İçmesi	0,596 (0,124- 2,870)	0,519	0,308 (0,074- 6,743)	0,105
Gestasyonel Diyabet Varlığı	3,011 (0,696- 13,025)	0,14	1,507 (0,127- 17,897)	0,745
Preeklampsi Varlığı	4,54 (1,266- 16,277)	0,02	0,227 (0,058- 1,319)	0,107
Enfeksiyon Varlığı	2,217 (0,484- 10,154)	0,305	0,707 (0,074- 6,743)	0,763
Sık Doğumun Varlığı	3,363 (0,649- 17,418)	0,148	1,020 (0,117- 8,904)	0,986
Uterin Anomalisinin Varlığı	1,408 (0,105- 18,962)	0,796	-	
Çoğul Gebelik Varlığı	8,185 (1,542- 43,446)	0,014	0,083 (0,077- 0,474)	0,005
Erken Membran Ruptürü Varlığı	16, 565 (4,468- 61,413)	0,00	0,192 (0,035-1,045)	0,056

5. TARTIŞMA

Çölyak hastalığı, genetik yatkınlığı olan bireylerde buğday, arpa ve çavdar gibi tahılların içerdiği glutenin tetiklediği T hücre aracılıklı immün mekanizmayla oluşup malabsorpsiyona neden olan kronik ve inflamatuvar bir ince bağırsak hastalığıdır.

Klasik olarak çölyak hastalığının tespiti sıklıkla beş yaş altı çocuklar ve beşinci on yılda olmasına rağmen diyetle glutenin girmesi ile hastalık herhangi bir yaşta bulgu verebilir (27). Çölyak hastalığının çocuklardaki görülme sıklığının 1/100 olduğu tahmin edilmektedir (166). Avrupa’da erişkinlerde yapılmış prevalans çalışmalarında çölyak hastalığının seropozitiflik sıklığı 1/130- 1/300 olarak belirlenmiştir. (23, 167-170). Fasano ve ark.’nın (23) yaptığı 32 merkezli 13145 olguluk prevalans çalışmasında 350 (1/133) olguda EMA pozitif saptanmış ve bu olgularda ttg IgA’nın da pozitif olduğu tespit edilmiştir. Seropozitif olguların 116’sına biyopsi ile çölyak hastalığı tanısı konmuş ve sıklığı 1/220 olarak belirtilmiştir. Aynı çalışmada tipik ve/veya atipik bulgusu olan hastalar için bu sıklık 1/68 (%1,5) olarak saptanmıştır (23). Roka ve ark. (171) Yunanistan’da yaptığı randomize 2230 olgunun katıldığı prevalans çalışmasında ttg IgA seropozitif olgulardan biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı sıklığını 1/558 (%0,2) olarak tespit etmişler ve Avrupa’daki en düşük oran olduğunu belirtmişlerdir. İzlanda’da kan vericilerinin katıldığı 813 olguluk çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak çölyak hastalığı prevalansını 1/136 (%0,7) oranında tespit etmişlerdir (172).

Ülkemizde sağlıklı erişkinlerin tarandığı gerçek bir prevalans çalışması henüz yapılmamıştır. Kayseri’de çeşitli nedenlerle hastaneye başvuran 906 vakada çölyak hastalığı taranmış ve prevalans %1 olarak belirlenmiştir (173). Ankara’da %91’i erkek olan sağlıklı kan vericilerinin katıldığı 5054 olguluk taramada çölyak hastalığı 1/144 olarak bulunmuştur (174). Çocukluk çağı çölyak hastalığı prevalansı Erzurum bölgesinde 1263 olgunun taranması sonucunda 1/115 olarak tespit edilmiştir (25). Bu bölgesel çalışma ülkemizde gerçek anlamda yapılan ilk çölyak prevalans çalışmasıdır. Çalışmamızda toplam 562 kişi ttg IgA ile tarandı ve tüm olgularda seropozitiflik oranı 1/ 94 (%1,1) olarak bulundu. Biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı sıklığı ise 1/187 (%0,5) olarak saptandı, ancak seropozitif iki olguya endoskopik biyopsi yapılamadı. Çalışmamıza alınan 316 olgu prematüre ve/ veya düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi olmasına rağmen bu olguların hiçbirinin çölyak hastalığını düşündürecek herhangi bir bulgusu yoktu. Sağlıklı bebek sahibi olan anne- babalarda seropozitiflik oranı 1/246 (%0,4) bulunurken risk grubu olan prematüre ve/veya düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi olgular için seropozitiflik 1/63 (%1,6) ve biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı 1/105 (%0,9) olarak saptandı. Risk grubundaki bu oranlar kontrol grubu ve tüm gruba göre daha yüksekti.

Çocukluk yaş grubunda çölyak hastalığı tipik olarak karın şişliği, kronik ishal, steatore, halsizlik, kusma, anemi ve büyüme geriliği gibi bulgularla karşımıza çıkmaktadır (43). Klasik bulgular dışında çölyak hastalığı, vücutta birçok sistemi etkilediğinden atipik bulgular olarak adlandırılan açıklanamayan anemi, dermatitis herpetiformis, diş mine bozukluğu, tekrarlayan oral aftöz ülserler, periferik nöropati, serebellar ataksi, serebral kalsifikasyonla birlikte epilepsi, miyelopati, demans ve algı bozuklukları, asemptomatik serum transaminaz yüksekliği, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, otoimmün ve kolestatik hepatit, kemik ağrısı, izole boy kısalığı, osteoporoz, otoimmün hastalıklar (tiroidit, diyabet vb.), üreme bozuklukları ve lenfoma gibi birçok farklı klinik tablo ile karşımıza çıkmaktadır (67, 77, 79, 82, 84, 89, 92, 96).

Çölyak hastalığının gebeliğe olan etkisinin fertilizasyonla başladığı, embriyogenez ve fetal büyüme evrelerinde de etkisinin devam ettiği bilinmektedir. Çölyaklı annelerin plasentalarında yapılan bir çalışmada, glutensiz diyetle uymayan

her üç olgunun plasentalarında anormal bulgular saptanmış ve doku transglutaminazın apoptoz artışındaki rolü üzerinde durulmuştur. Plasental ekstrasvillüs trofoblastlarda görülen artmış apoptozun bebeklerde düşük doğum ağırlığına neden olacağı düşünülmüştür (184). Çalışmamızın da konusu olan prematüre ve/veya düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi olan bireylerin çölyak hastası olma olasılığı normal popülasyona göre daha yüksektir (98). Danimarka’da yapılan 127 çölyak hastası annenin 211 bebeğinin değerlendirildiği bir çalışmada, özellikle tedavi edilmemiş çölyaklı annelerin tekrarlayan düşükleri, prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi oldukları ve diyet tedavisi ile bu komplikasyonların azaldığı bildirilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda çölyaklı annelerin bebeklerinin doğum ağırlıklarının da ortalama 238 g daha düşük olduğu tespit edilmiştir (122). Bizim çalışmamızda da tüm grup değerlendirildiğinde ttg IgA pozitif anne bebeklerinin negatif olanlardan istatistiksel olarak düşük doğum ağırlığına sahip oldukları, bu bebeklerin diğerlerinden 214 g daha düşük oldukları saptandı.

Ogborn (139), 60 çölyak hastası annenin intrauterin büyüme geriliği olan bebek sahibi olma oranını %16- 21, sağlıklı veya iyi tedavi edilen grupta ise %4- 18 olduğunu belirtmiştir. Diğer bir çalışmada 94 tedavisiz ve 31 tedavi alan çölyak hastası annelerin bebekleri karşılaştırılmış ve tedavi almayan grupta abortus riskinin 8,9 kat ve düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi olma riskinin de 5,8 kat arttığı saptanmıştır (3). Martinelli ve ark. (140) 845 gebenin 12’sinde çölyak hastalığı tespit etmiş ve glutensiz diyet sonrasında tekrarlayan abortus, anemi ve düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi olma gibi komplikasyonların yaşanmadığını belirtmiştir. Benzer sonuçlar Ludvigsson ve ark.’nın (2) 2078 çölyaklı kadın ile yaptığı çalışmada da ortaya konmuştur. Yapılan retrospektif bir çalışmada ise çölyak hastası olduğu bilinen 48 anne ile 1436663 kontrol olgu abortus ve intrauterin gelişme geriliği açısından karşılaştırılmış ve abortus yönünden fark saptanmazken gelişme geriliğinin (%2,1) çölyaklı grupta daha sık olduğu belirtilmiştir (180). İtalya’da prematüre ve/veya düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi 898 annenin 8’inde seropozitiflik saptanmıştır. Bu annelerin bebeklerinin düşük doğum ağırlıklı bebek olma olasılığının (% 1,6) daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Prematüre bebek sahibi olma oranı ise % 0,4 olarak bildirilmiştir (144). Çalışmamızın ilginç sonuçlarından birisi de annesi çölyaklı olan iki bebeğin doğum kilosunun 1500 g altında olmasıdır.

Bu çalışmaların aksine bir infertilite merkezinde yapılan 5000 olgunun katıldığı çalışmada infertilite ve gebelik komplikasyonları açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır (142). İspanya kaynaklı diğer bir çalışmada da 577 çölyaklı annenin bebeklerinde düşük doğum ağırlığı saptanmamıştır (181).

Yapılan çalışmalar farklı görüşler bildirse de, bu çalışmaların ortak özellikleri çölyak hastalığının abortus, infertilite, prematüre ve/veya düşük doğum ağırlıklı bebek gibi gebelik ile ilgili problemlere olan etkisini ortaya koymaya çalışmalarıdır. Çalışmamızda gruplar arasında çölyak hastalığının prematüre doğum ve/veya düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi olma riskini artırmadığını saptadık. İstatistiksel olarak fark saptanmaması seropozitif çölyak olgularımızın az sayıda olmasıyla ilişkilidir. Ancak risk grubundaki seropozitif her iki annenin bebekleri prematüre (28 ve 30 haftalık) olarak doğmuştu. Bu bebeklerde veya annelerinde prematürelilik için başka bir risk faktörünün bulunmaması da dikkat çekicidir.

Risk grubumuzda seropozitif annelerin sıklığı 1/80 (%1,3) olarak bulundu. Risk grubunda sadece prematüre bebek sahibi olan çölyaklı annelerin sıklığı ise 1/57 (% 1,8) olarak saptandı. Bu oranlar, kontrol grubu (%0,8-1/123) ve tüm grubun (%1,1-1/94) seropozitif anne oranlarından daha yüksek tespit edildi. Bu bilgiler ışığında, risk faktörü bulunamayan prematüre bebek sahibi annelerin çölyak serolojisi yönünden taranması prematüre doğumların önlenmesinde faydalı olabileceği sonucuna ulaşılabilir.

Çölyak hastalığının gebelikler ve bebekler üzerine olan etkisi araştırılmaya başlandıktan sonra fertilizasyonda rol alan babanın bu etkileşimdeki yeri merak konusu olmuştur. Çölyak hastalığının erkek üreme sağlığını en az kadınlar kadar etkilediği belirlenmiştir. Ludvigsson ve Ludvigsson (5) 10597 hastaya uyguladığı anket sonrasında 27 babada çölyak hastalığı bulunduğunu ve bu babaların bebeklerinin düşük doğum ağırlıklı olma olasılığını normal popülasyondan beş kat daha fazla olduğunu tespit etmiştir. Sonraki çalışmalarında ise babası çölyak hastası olduğu bilinen 554 olgu ve doğumdan sonra çölyak tanısı almış 505 olgunun bebekleri arasında prematüre ve/veya düşük doğum ağırlıklı olma yönünden fark olmadığını saptamışlardır (135). İtalya’da yapılan çalışmada prematüre ve/veya

düşük doğum ağırlıklı bebeklerin 868 babasının üçünde çölyak hastalığı saptanmış ve bebeklerini doğum ağırlığı ve haftasının normal popülasyona göre farklı olmadığı saptanmıştır (144). Çalışmamıza katılan 280 babanın üçünde pozitif seroloji saptandı. Bu hastalara endoskopik duodenal biyopsi yapıldı ve ikisine çölyak hastalığı tanısı konuldu. Her iki olgu da risk grubunda yer almasına rağmen literatürle uyumlu olarak istatistiksel fark yaratmadı. Kontrol grubumuzda seropozitif baba saptanmazken risk grubunda seropozitiflik 1/52 (%1,9) idi. İki olgunun bebeği prematüre (1/57), birinin bebeği ise düşük doğum ağırlıklı (1/50) olarak doğmuştu. Risk grubu seropozitif babalarda biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı sıklığı ise 1/79 (%1,3) olarak sağlıklı toplumdan daha yüksek bulundu. Olgu sayımızın az olması istatistiksel değerlendirmeyi etkilemektedir. Çölyaklı babanın gebelik komplikasyonlarına etkisi olmadığı bizim çalışmamız gibi birçok çalışmada belirtilse de daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Ülkemizde sağlıklı erişkinlerde gerçek bir çölyak prevalans çalışması henüz yapılmamış olsa da risk grubunda tespit ettiğimiz anne, baba ve anne veya babaların 1/80, 1/52 ve 1/63 seropozitiflik oranları bize riskli bireylerin çölyak hastalığı için taranabileceğini işaret etmektedir.

Çölyak hastalığında sıkça eksikliği görülen çinko ve selenyum gibi eser elementlerin hipofizer- ovarian aksta önemli rolleri bulunmaktadır. Bu hipotezden yola çıkılarak çölyak hastalığının tekrarlayan düşükler, infertilite ve preeklampsi üzerine etkisi aydınlatılabilir (125). Nedeni bilinmeyen infertilite şikâyeti ile başvuran 98 olgunun dördünde (%1,4) çölyak hastalığının tespit edildiği çalışma bize bu birlikteliğin tahmin edilenden daha sık olduğunu düşündürmektedir (127). Kolho ve ark. (123) nedeni bilinmeyen infertilitesi olan 47 olgu, tekrarlayan düşükleri olan 63 olgu ve sağlıklı 51 kadın olguyu dâhil ettiği çalışmada çölyak hastalığı sıklığını gruplarda birer olguda tespit ederek normal popülasyondan farklı bulmamıştır. Tiboni ve ark. (182) ve Jackson ve ark.'nın (183) yaptıkları farklı iki çalışmada infertil kadınlarda çölyak sıklığını toplumdan farklı olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda da çölyak hastalığı ile abortus, infertilite öyküsü ve preeklampsi arasında literatürle uyumlu olarak ilişki kurulamadı.

Erişkinlerde, sigara içimi ve çölyak hastalığı arasında ters bir ilişkinin bulunduğu birçok çalışma ile desteklenmiştir. Sigara içimi ve çölyak hastalığı arasındaki ters ilişki ile ilgili olası mekanizmalar; teşhis edilmemiş çölyak hastalarının diğer sağlık sorunlarının sigara içimini engellemesi, sigara içmenin çölyak hastalığı bulgularını gizlemesi veya çölyak hastalığının gelişimini engellemesi olarak sıralanabilir (186). Suman ve ark. (187) 138 çölyak hastasında ve 276 sağlıklı kontrolde sigara kullanımı sorgulamış ve hiç sigara içmeyenlerde ağır sigara içicilerine göre (>10 sigara/gün) altı kat daha fazla çölyak hastalığının görüldüğünü tespit etmişlerdir. Robert ve ark.'nın (185) 2008 yılında yaptıkları retrospektif geniş çalışmada annenin gebeliği sırasında sigara içimi ile çölyak hastalığı arasında ilişki bulunamazken, düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi olmayla ilişkili bulmuşlardır. Çalışmamızda seropozitif anneler ile gebelik sırasında sigara içimi arasında ilişki saptamadık. Kültürel faktörlerden dolayı kadınların daha az oranda sigara içtiği ülkemizde, sigara içen anne adayları genellikle gebelikleri sırasında sigarayı bırakmaktadırlar. Seropozitif ve sigara içen olgu sayımız az olduğundan istatistiksel olarak fark saptamamış olabiliriz.

Muhtemelen aynı nedenlerle, sigara içimini prematüre veya düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi olma açısından da risk faktörü olarak saptayamadık. Elbetteki gebelik sırasında sigara tüketimi bebeği birçok yönden olumsuz etkilemektedir.

Fetüsün gelişimini etkileyen genetik veya çevresel birçok faktör bulunmaktadır. Anket yöntemi ile sorguladığımız yirmibir perinatal özellik (doğum haftası, ağırlığı, boyu, baş çevresi, 1. ve 5. dk apgar skoru, bebeklerin cinsiyeti, akrabalık, fetal distres, çoğul gebelik, hidrops, erken membran rüptürü, hipoglisemi, hipotermi, solunum sıkıntısı ve ikter) anne, baba ve anne veya babanın seropozitifliğine göre değerlendirildi seropozitif anne bebeklerinin 1. dk APGAR skorlarının negatif olanlarınkine göre düşük olması dışında istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı. Seropozitif dört anne ve babanın bebekleri prematüre olarak doğduğu ve doğum kiloları 2000 g altında (600- 1665 g) idi. İlginç olarak annesi seropozitif olan iki bebekte de perinatal dönemde (doğum sonrası 0-7 gün) problemler yaşanmamıştır. Ancak 600 g olarak doğan bebek 18. gün sepsis nedeni ile kaybedilmiştir. Zaten genel olarak prematüre bebeklerin doğum sonrası fetal distres,

solunum sıkıntısı, hipoglisemi, sepsis ve ikter gibi sorunlarla karşılaştıkları göz önünde bulundurulsa, en sık etkenler dışlandıktan sonra prematüre bebek sahibi anne ve babaların çölyak hastalığı için taranması uygun olabilir. Fetal distres prematüre doğumun sebebi veya sonucu olabilir. Özellikle akciğer gelişimini henüz tamamlayamamış 32 haftadan küçük prematürelere daha sık görülen fetal distres, doğum sonrasında solunum sıkıntısına neden olan önemli morbidite ve mortalite nedenidir (197). Bizim çalışmamızda da prematüre bebeklerde fetal distres istatistiksel olarak daha sık saptandı ($p=0,00$). Tedavi süresi ve maliyeti yüksek olan bu durumu önlemek prematüre doğumları önlemekle sağlanabilir.

Fetal distres oluşumuna büyük katkıları olan preeklampsi, çoğul gebelik ve erken membran rüptürü prematüre olan grupta daha sık saptandı (OR: 4,54 CI(1,266- 16,277), OR: 3,363 CI (0,649- 17,418), OR: 8,185 CI (1,542- 43,446), $p<0,05$). Oligohidramnios, olguların biri hariç diğerlerinde erken membran rüptürüne eşlik etti. Erken membran rüptürünün süresine bağlı olarak azalan amnion sıvısı ile gelişen oligohidramnios prematüre olgularda daha sıkı. (OR: 16, 565 CI (4,468- 61,413), $p<0,05$).

Daha önce de belirtildiği gibi çalışmamızda annesi seropozitif olan bebeklerin 1. dk APGAR skorlarının seronegatif bebeklerden istatistiksel olarak düşük olması dikkat çekicidir. Bu durum, özellikle tam teşekküllü olmayan koşullarda böyle annelerin doğum yapması halinde bebekle ilgili morbiditenin veya mortalitenin artacağı anlamına gelir. Bilindiği üzere yenidoğan yoğun bakım hizmetleri, konusunda iyi yetişmiş sağlık personeli ve yaş grubuna özel yoğun bakım cihazlarıyla verilmektedir. Maliyetin ve emeğin çok fazla olduğu bu yaş grubunda meydana gelecek sorunları ön görerek çözmek daha akılcı olabilir.

Prematüre doğumlar Amerika'da %12-13 ve Avrupa'da ise %5-9 oranında görülmekle birlikte bu oranın yıllar içinde arttığı bildirilmektedir. Prematüre doğumlara maternal ve/veya fetüs kaynaklı birçok değişik faktör neden olmaktadır (188). Maternal faktörlerden preeklampsi %6-10 oranında görülmekte, hem anne hem de bebek için morbidite ve mortalite riskini artırmaktadır (189). Ülkemizde yapılan bölgesel çalışmalarda bu sıklık %3,2-7,8 arasındadır (190, 191). Preeklampsinin özellikle prematüre doğuma neden olduğu birçok çalışmada ortaya konmuştur. Preeklampsinin prematüre doğum nedeni olarak daha sık görülmesinin

bir nedeni de preeklampsi tedavisi için gebeliğin erken sonlandırılması olabilir. Çoğul gebelik, erken membran rüptürü ve enfeksiyonlar diğer sık görülen maternal etkenlerdir (188, 192). Çoğul gebelik dünyada ortalama %8 oranında görülmekle birlikte prematüre veya düşük doğum ağırlıklı bebek doğma riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Bu artış hızla gelişen yardımcı üreme tekniklerinin yardımıyla da fazla olmaktadır (192). Erken membran rüptürü prematüre doğumların %30- 35'inde görülmektedir; prematüre doğumun nedeni veya sonucu da olabilir. Görülme sıklığı ırklara göre değişmektedir (188). Risk grubumuzda yer alan prematüre bebeklerin perinatal özelliklerini multivariate istatistiksel yöntemle karşılaştırdık. Sonuçta; preeklampsi, çoğul gebelik ve erken membran rüptürünün prematüre doğumlarla ilişkili olduğu saptandı ($p<0,05$).

İnfertilite öyküsünün bulunmasının da prematüre doğuma neden olan diğer bir faktör olduğunu saptadık ($p<0,005$). Yardımcı üreme tekniklerinin gelişiminin doğal bir sonucu olarak öncesinde infertilite şikâyeti bulunan olguların tedavileri sonucunda daha fazla gebelikler oluşmaktadır. Ancak bu tedavi her zaman başarılı olamayıp çoğul gebelik, preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği gibi istenmeyen gebelik sorunlarına ve prematüre doğumlara neden olmaktadır.

Düşük doğum ağırlıklı bebeklerimizde sadece çoğul gebelik istatistiksel olarak farklı bulundu ($p<0,005$). Çoğul gebeliğin intrauterin gelişme geriliğine neden olduğu iyi bilinse de değerlendirilen diğer faktörlerin farklı olmadığı görüldü. Bu durum olgu sayımızın kısıtlı olması ile ilişkili olabilir.

Maternal kaynaklı prematüre doğumun diğer risk faktörleri, anne yaşı, daha önceki düşük öyküsü, sık doğum öyküsü (iki yıldan daha az sürede gebe kalma), önceki prematüre doğum öyküsü, düşük gelir düzeyi, annenin gebeliği sırasında sigara veya alkol kullanımı, gestasyonel diyabet, enfeksiyon ve uterin anomali varlığıdır.

Anne yaşının erken veya geç olması istenmeyen gebelik sorunlarına yol açmaktadır. İstatistiksel olarak çalışmamızda gruplar arasında fark saptanmasa da risk grubundaki annelerin %34'ü 23 yaş altı veya 35 yaş üstünde iken kontrol grubunda bu oran %23 olarak tespit edildi. Erken veya geç yaşlardaki gebeliklerde preeklampsi, gestasyonel diyabet ve enfeksiyonlar daha sık görülmektedir (188).

Önceki gebeliklerinde prematüre doğum veya düşük öyküsü olan olgularda tekrarlama riskinin mekanizması net olmasa da 2,5 kat artabileceği literatürde yer almaktadır (193). Çalışmamızda düşükle sonuçlanan gebelikler yönünden gruplar arasında fark yoktu. Mekanizmanın aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Sık doğum, düşük gelir düzeyine sahip toplumlarda daha fazla görülmektedir. İki gebelik arasındaki süre en az iki yıl olmalıdır. Bu sürede annenin uterusu normal haline döner, inflamasyon yatışır, vitamin ve element yönünden eksiklerini tamamlar ve ilk bebeğini en az iki yıl boyunca emzirebilir (194). Çalışmamızda risk grubu ile kontrol grubu arasında sık doğum öyküsü varlığı açısından istatistiksel fark saptandı ($p<0,005$).

Amerika'da gebelerin %20- 25'nin sigara kullandığı ve %12'sinin tüm gebelik boyunca devam ettiği bilinmektedir (188). Ülkemizde sigara içen gebelerin sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Gebelik sırasında sigara içiminin düşük doğum ağırlığına neden olduğu ve aynı zamanda sistemik immün mekanizmaları etkileyerek prematüre doğum riskini de yaklaşık iki kat tespit edilmiştir. Nikotin ve karbon monoksit kuvvetli vazokonstriksiyona neden olarak plasental kan akımını azaltarak plasental hasar yaparlar (188, 195). Alkol kullanımı fetal alkol sendromu ve bağımlı bebek dışında prematüre doğuma da neden olur. Gebeliği sırasında sigara kullanan olgular risk grubunda %6,7 ve kontrol grubunda %5,7 olarak saptandı. Sigara kullanımının etkisi istatistiksel olarak farklı olmasa da tüm gebeler değerlendirildiğinde gebelik sırasında sigara kullanımı sıklığını 1/17 olarak tespit edildi. Olguların hiçbiri alkol kullanmıyordu.

Gestasyonel diyabet gebeliklerin %3- 10'unda görülmektedir. Makrozomi, doğumsal anomali ve düşük doğum ağırlığı gibi fetal sorunlara yol açmaktadır (196). Bir çalışmada diyabetik annelerden doğan bebeklerin %17'sinin prematüre olduğu bildirmiştir (192). İntrauterin geçirilen enfeksiyonlarda prematüre doğum üzerinde sık ve etkili görülen diğer bir maternal nedendir. Mikroorganizmaların ve ürettikleri proteinlerin prostaglandin sentezini artırmaları üterin kasılmaların artması ve erken membran rüptürünün gelişmesine neden olur. Uterusun yapısal anormallikleri bölge ve boyutuna göre değişmekle birlikte gebeliğin oluşmasına, miyadın tamamlanmasına veya normal doğum ağırlığında bebek doğmasına engel olabilir.

Gestasyonel diyabet, intrauterin enfeksiyon ve anomalileri, çalışmamızda prematüre ve/ veya düşük doğum ağırlığında istatistiksel olarak farklı saptanmasa da etyolojide rol alan önemli faktörlerdir.

Çölyak hastalığı belirteçleri olan antikorların büyük kısmı IgA yapısında olduğundan çölyak taraması yapılırken olası yanlış seronegatifliği atlamamak için serolojik testlerin yanında serum IgA düzeyinin ölçümü de önerilmektedir. sIgA eksikliği en sık görülen immün yetmezlik hastalığıdır ve sıklığı 1/300- 1/800 arasındadır (175, 176). sIgA eksikliği olan kişiler genellikle asemptomatiktir (177). Lock ve ark.'nın (178) çalışmasında 373 erişkin ve 109 çocuk EMA IgA, AGA IgG ve serum IgA açısından taramış; 4 erişkin ve 3 çocuk olguda selektif IgA eksikliği (%1,4) tespit etmişlerdir. McGowan ve ark. (179) 4698 hastada çölyak hastalığı esnasında 35 (%0,8) olguda IgA eksikliği tespit etmişlerdir. sIgA eksikliği olan 35 hastanın 17'sine duodenal biyopsi uygulanmış ve 3'ünde (%0,06) çölyak hastalığını tespit etmişler (179). Lenhardt ve ark. (153) 126 IgA eksikliği olan çocukta yaptığı bir çalışmada çölyak hastalığı prevalansını %8,7 olarak belirtmişlerdir. Hill ve ark. (22) yaptığı bir çalışmada IgA eksikliği sıklığını çölyak hastalarında %3 olarak tespit etmişlerdir. IgA eksikliğin çölyak hastalığındaki görülme sıklığının normal popülasyondan yüksek olması nedeni ile tarama esnasındaki yalancı negatiflik durumu prevalans çalışmasının güvenilirliğini azaltabilir. Çalışmamızda ttg IgA pozitifliğini tararken olası yalancı negatifliği ekarte etmek amacı ile tüm olgularda serum IgA düzeyi tarandı, hiçbir olguda yaş ve cinsiyete göre düşüklük tespit edilmedi.

Sonuç olarak, çalışmamızda prematüre doğan bebeklerin anne veya babalarında çölyak seropozitifliği 1/29 (%3,5) olarak bulundu. Oran düşük doğum ağırlıklı bebeklerin babalarında 1/50 (%2) iken seropozitif anne saptanmadı. İki grup toplu olarak ele alındığında oranımız 1/94 (%1,1) olarak bulundu. Sağlıklı bebek sahibi anne veya babalarında oranımız 1/246 (%0,4) idi. Ülkemizde erişkinlerde gerçek bir prevalans çalışması olmadığından bizim bulgularımızın diğer ülke verilerine benzer olduğu düşünüldü. Ebeveynlerdeki çölyak hastalığının prematüre doğum ve/ veya düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi olma üzerindeki etkisi araştırıldı. İstatistiksel olarak fark saptanmasa da çölyak hastalığı seropozitiflik oranı risk

grubunda normal topluma göre daha yüksekti. Bu nedenle risk grubunda yer alan olguların taranmasının gerektiği, böylelikle önlenabilir gebelik sorunları oluşmadan önleneceğinden daha kaliteli toplum sağlığı hizmeti verilebileceği düşünüldü. Çalışmamız bölgemizdeki prematüre doğum etyolojisini aydınlatma yönünden öncü bir çalışma niteliğindedir. İnfertilite, çoğul gebelik ve preeklampsi riski yüksek annelerin düzenli gebelik takibi ve belki çölyak taraması ve tedavisi ile prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin gebelikte ve sonrasında yaşanan sorunlarının azaltılabileceği muhtemeldir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Bölgemizde genç erişkinlerde çölyak hastalığı için seropozitiflik oranı 1/94 (%1,1) ve biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı oranı da 1/187 (%0,5) olarak saptandı.
2. Prematüre ve/ veya düşük ağırlıklı bebek sahibi olan olgularda çölyak seropozitifliği 1/63 (%1,6), biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı sıklığı ise 1/105 (%0,9) olarak tespit edildi. Prematüre bebek sahibi olan seropozitif olguların sıklığı 1/29 (%3,5) ve biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı sıklığı da 1/57 (%1,8) idi. Sadece düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi olan bir olgu için seropozitiflik oranı ve biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı sıklığı 1/50 (%2) olarak saptandı.
3. Risk grubunda yer alan seropozitif anne oranı 1/80 (%1,3) idi. Sadece prematüre bebek sahibi olan seropozitif annelerin oranı 1/57 (%1,8) iken düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi seropozitif anne tespit edilmedi. Seropozitif bir anneye endoskopik biyopsi uygulandı ve biyopsi ile kanıtlanmış çölyaklı anne oranı 1/159 (%0,6) olarak bulundu.
4. Seropozitif babaların üçü de risk grubunda idi. Bu babaların seropozitiflik oranı 1/52 (%1,9) olarak saptandı. Sadece prematüre bebek sahibi olan ttg IgA pozitif babaların oranı 1/57 (%1,8) ve düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi olan seropozitif baba oranı da 1/50 (%2) olarak tespit edildi. Bu gruptaki biyopsi ile kanıtlanmış çölyaklı babaların oranı da 1/79 (%1,3) idi.
5. Kontrol grubunda sadece bir anne seropozitif (%0,4- 1/246) ve endoskopi yapılamadı.

6. Annesi ttg IgA pozitif iki bebekde 1500 g altında ve 28- 32 haftalar arasında doğdu. Bu bebeklerde ve annelerinde prematüre doğum için başka herhangi bir risk faktörü yoktu. İki bebeğin perinatal dönemlerinde komplikasyon gözlenmedi. Ancak seropozitif anne bebeklerinin 1. dk APGAR skorları istatistiksel olarak düşüktü ($p<0,05$).

7. Seropozitif babaların ikisinin prematüre, birinin düşük doğum ağırlıklı olan bebeklerinin doğum kiloları 1500-2500 g arasında saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları seronegatif baba bebeklerinden düşüktü. Bu bebeklerde fetal distres ve çoğul gebelik gibi risk faktörleri pozitif.

8. Tüm grup ele alındığında ttg IgA pozitif anne bebeklerinin ortalama doğum ağırlıklarının negatif olanlarından 214 g daha düşük olduğu ve 1. dk APGAR skorlarının daha düşük olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

9. İstatistiksel olmasa da tüm grup için ortalama doğum kilosu seropozitif babaların bebeklerinde 320 g daha düşük tespit edildi. Seropozitif babaların eşlerinde çoğul gebelik varlığı istatistiksel olarak yüksek oranda saptandı ($p<0,05$).

10. Ortalama doğum kilosu yönünden tüm grup ele alındığında anne veya babası seropozitif bebeklerin 259 g daha düşük kilolu doğdukları belirlendi.

11. Bölgemizdeki prematüre doğumların etyolojik bulguları anket yöntemi ile sorgulandığında etken olarak preeklampsi, çoğul gebelik ve erken membran rüptürü istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Prematüre doğumu, preeklampsinin 4,5 kat, erken membran rüptürünün 16,5 kat ve çoğul gebeliğin 8,2 kat artırdığı tespit edildi ($p<0,05$).

12. Olguların hikâyesinde yer alan infertilite varlığı da prematüre bebek sahibi olanlarda daha sık gözlemlendi ($p<0,05$).

13. Prematüre bebeklerde fetal distres, solunum sıkıntısı, oligohidramnios ve hipoglisemi daha sık saptandı ($p<0,05$).

14. Çalışmaya dâhil edilen olguların hepsinde serum IgA çalışıldı, yaş ve cinsiyete göre düşük IgA değerleri saptanmadı.

Konusunda özel olarak yetişmiş sağlık personelin bakımını sağladığı ve bakımı için özel koşulların gerektiği prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin tetkik ve tedavi maliyeti oldukça yüksektir. Bu bebeklerin uzun dönem takiplerinde morbidite oranları da sağlıklı yenidoğanlara göre daha yüksektir. Prematüre veya düşük doğum ağırlığına neden olabilecek etyolojik faktörler önceden belirlenip gereken önlemler alındığında komplikasyonlu gebelikler azalabilir. Çölyak hastalığının da muhtemel bir etyolojik faktör olabileceği düşüncesiyle etyolojisi belirlenememiş komplikasyonlu gebelikleri olan anne ve babaların serolojik olarak taranmasının uygun olabileceği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Cronin, CC., Shanahan, F. (2003). Exploring the Iceberg-the Spectrum of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*, 98, 590- 5.
2. Ludvigson, JF., Montgomery, SM., Ekbom, A. (2005). Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, 129, 454- 63.
3. Ciacci, C., Cirillo, M., Auriemma, G., Di Dato, G., Sabbatini, F., Mazzacca, G. (1996). Celiac disease and pregnancy outcome, *Am J Gastroenterol*, 91, 718- 22.
4. Greco, L. (2001). Father figure in coeliac disease. *Gut*, 49, 163- 164.
5. Ludvigson, JF., Ludvigson, J.(2001). Coeliac disease in father affects the newborn. *Gut*, 49, 169- 174.
6. Marsh, MN. (1992). Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterol*, 102, 330- 54.
7. Laurin, P., Wolving, M., Fälth-magnusson, K. (2002). Even small amounts of gluten cause relapse in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 34, 26- 30.
8. Ventura, A., Magazzù, G., Greco, L. (1999). Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterol*, 117, 297- 303.
9. Farell, RJ., Kelly, CP. (2002). Celiac Sprue. *N Engl J Med*, 346, 180- 8.
10. Fasano, A., Catassi, C. (2001). Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gasroenterol*, 120, 636- 51.
11. Walker-Smith, JA. (2000). *Celiac disease*. Walker, WA., Durie, PR., Hamilton, JR. Walker-Smith, JA. ve diğerleri (Ed). *Pediatric Gastrointestinal Disease* (s.727- 746) (3. bs). . Ontario: B.C. Decker

12. Trier, JS. (1998). *Celiac sprue and refractory sprue*. Feldman, M., Scharschmidt, BF., Sleisenger, MH. (Ed). Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease (6. bs) (s. 1557- 73). Philadelphia: WB Saunders.
13. Ciclitira, PJ. (2001). AGA technical review on celiac sprue. *Gastroenterol*, 120, 1526- 40.
14. Auricchio, S., Troncone, R. (2005). History of coeliac disease. *Eur J Pediatr*, 155, 427- 8.
15. Schuppan, D. (200). Current consepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterol*, 119, 234- 42.
16. Oberhuber, G., Granditsch, G., Volgelsang, H. (1999). histopatology of coeliac disease: time for a standartdized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 11,1185- 94.
17. Murray, JA. (1999). The widening spectrum of celiac disease. *Am J Clin Nutr*, 69, 354- 365.
18. Auricchio, S., Greco, L., Troncone, R.(1990). What is true prevalance of coeliac disease? *Gastroenterol Int*, 3, 140- 2.
19. Collin, P., Hallstrom, O., Maki, M. ve diğerleri. (1989). Atypical celiac disease found with serological screening. *Scand J Gastroenterol*, 25, 22245- 250.
20. Trier, JS. (1998). Diagnosis of celiac sprue. *Gastroenterol*, 115, 211- 216.
21. Fasano, A. (2001). Celiac Disease: The past, the present, the future. *Pediatrics*, 107, 768- 770.
22. Hill, ID., Bhatnagar, S., Cameron, DJS. ve diğerleri. (2002). Celiac disease: Working group report of the first world congress of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 35, 78- 88.
23. Fasano, A., Berti, I., Gerarduzzi, T. ve diğerleri (2003). Prevalance of celiac disease in at risk and not at risk groups in the United States. A large multicenter study. *Arc Intern Med*, 163, 286- 292.
24. Maki, M., Mustalahti, K., Kokkonen, J. Ve diğerleri. (2003). Prevalance of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med*, 348, 2517- 2524.
25. Ertekin, V., Selimoğlu, MA., Kardaş, F., Aktaş,E., (2005). Prevalance of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol*, 39, 689- 91.

26. Remes-Troche, JM., Ramiez-Iglesias, MT., Rubio-Tapia, A., Alonso-Ramos, A., Velazquez, A. ve diğerleri. (2006). Celiac disease could be a frequent disease in Mexico: prevalence of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors. *J Clin Gastroenterol*, 40,697- 700.
27. Stroikova, M., Augul, N., Gureev, J., Efimanova, T., Pankratova, E., Krivzova, L. ve diğerleri (2006). Screening of blood donors for tissue transglutaminase antibodies in the Ryazan area(Russia). *Dig Liver Dis*, 38, 617- 9.
28. West, J., Logan, RF., Hill, PG., Lloyd, A., Lewis, S., Hubbart, R. ve diğerleri. (2003). Seroprevalance correlates and characterisitics of undetected celiac disease in England. *Gut*, 52, 960- 5.
29. Menardo, G., Brizzolara, R., Bonassi, S., Marchetti, A., Dante, GL., Pistone, C. (2006). Population screening for coeliac disease in low prevalence area in Italy. *Scand J Gastroenterol*, 41, 1414- 20.
30. Antunes, H., Abreu, I., Nogueiras, A., Sa, C., Goncalves, C. ve diğerleri. (2006). First determination of the prevalence of celiac disease in a Portuguese population. *Acta Med Port*, 19, 115- 20.
31. Akbari, MR., Mohammadkhani, A., Fakheri, H., Javad, M., Shahbazkhani, B. ve diğerleri. (2006). Screening of the adult population in Iran for celiac disease: comparison of the tissue transglutaminase antibody and anti-endomysial antibody tests. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 18, 1181- 6.
32. Melo, SB., Fernandes, MI., Peres, LC., Troncon, LE., Galvao, LC. (2006) Prevalance and demographic characteristic of celiac disease among blood donors in Ribeirao Prieto, state of Sau Paulo, Brezil. *Dig Dis Sc*, 51, 1020- 5.
33. Rostami, K., Mulder, CJ., Werre, JM., vean Beukelen, FR. Ve diğerleri. (1999). High prevalence of celiac disease in apparently healthy blood donors suggests a high prevalence of undiagnosed ceilac disease in the Dutch population. *Scand J Gastroenterol*, 34, 276- 9.
34. Henker, J., Losel, A., Conrad, K., Hirsch, T., Leopold, W. (2002). Prevelance of asymptomatic coeliac disease in children and adults in the Dresden region of Germany. *Dtsch med Wochenschr*, 127, 1511- 5.

35. Mancai, A., Landolsi, H., Chahed, A., Gueddah, L., Limem, M. Ve diğerleri. (2006). Celiac disease in Tunisia: serological screening in healthy blood donors. *Pathol Biol*, 54,10- 3.
36. Bdioui, F., Sakly, N., Hassine, M., Saffar, H. (2006). Prevelance of Celiac disease in Tunisian blood donors. *Gastroenterol Clin Biol*, 30, 33- 6.
37. Mearin, ML., Mulder, JJ. (1995). Celiac disease (Gluten sensitive enteropathy): Bockus gastroenterology (s. 1027- 1047). Philedelphia: WB Saunders.
38. Gumaa, SN., Mcnicholl, B., Egan, Mitchell, B. ve diğerleri. (1997). Celiac Disease in Galway, Ireland. *Ir Med J*, 90, 60- 61.
39. Ivarsson, A., Persson, YA., Nyström, L., Hernel, O. (2003). The Swedish celiac disease epidemic with a prevailing twofold higher risk in girls compared to boys may reflected gender specific risk factors. *Eur J Epidemiol*, 18, 677- 684.
40. Kotze, LMS., Utiyama, SRR., Nisihara, RM. Ve diğerleri. (2003). IgA class anti-endomysial and anti-tissue transglutaminase antibodies in relation to düodenal mucosa changes in celiac disease. *Pathology*, 35, 56- 60.
41. Drago, S., Di Pierro, M., Catassi, C., Fasano, A. (2002). Recent developments in the pathogenesis, diagnosis and treatment of celiac disease. *Expert Opin Ther Patents*, 12, 45- 51.
42. Fasano, A., Not, T., Wang, W. Ve diğerleri (2000). Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability and its expression in celiac disease. *Lancet*, 355, 1518- 1519.
43. Mäki, M., Lohi, O. (2004). *Enteropathy*. Walker, WA., Goulet, O., Kleinman, R., Sherman, P., Sheinder. B. (Ed). *Sanderson I. Pediatric Gastrointestinal Disease* (s. 932- 43). Ontario: BC Decker Inc.
44. Ulshen, M.(2000). *Malabsorptive disorders*. Behrman, RE., Kliegman, RM, Jenson, HB. (Ed). *Text book of pediatrics* (16. bs.) (s. 1159- 1170). Philadelphia: WB Saunders.
45. Murray, JA. (1999). The widening spectrum of celiac disease. *Am J Clin Nutr*, 69, 354- 365.
46. Ivor, DH. (2001). *Disorders of digestion and absorption*. Rudoplh, CD. (Ed). *Rudolph's Pediatrics* (21. bs). Wisconsin: WB Saunders.

47. Schuppan, D. (2000). Current concept of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology*, 119, 234- 242.
48. Greco, L., Romino, R., Coto, I., Di Cosmo, N. ve diğerleri. (2002). The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut*, 50, 624– 628.
49. Kagnoff, M.F. (2000). *HLA genes in coeliac disease*. Auricchio, S., Greco, L., Maiuri, L., Troncone, R. (Ed). *Coeliac disease (s.5–14)*. Naples: JCG Editions.
50. Garcia- Careaga, M., Kerner, JA. (2004). *Gluten sensitive enteropathy* (Celiac Disease, Celiac Sprue). Behrman, RE., Kleigman, RM., Jenson, HB. (Ed). *Nelson text book of pediatrics* (17. bs) (1264- 1266). Philadelphia: WB Saunders.
51. Louka, A.S., and Sollid, L.M. (2003). HLA in coeliac disease: unravelling the complex genetics of a complex disorder. *Tissue Antigens*, 61,105–117.
52. Mazzarella, G., Maglio, M., Papaor, F. ve diğerleri. (2003). An immunodominant DQ8 restricted gliadin peptide activates small intestinal immune response in in vitro cultured mucosa from HLA-DQ8 positive but not HLA-DQ8 negative coeliac patients. *Gut*, 52, 57–62.
53. Vader, W., Stepniak, D., Kooy, Y. ve diğerleri. (2003). The HLA-DQ2 gene dose effect in celiac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten-specific T cell responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 100,12390–12395.
54. Karinen, H., Kärkkäinen, P. ve diğerleri. (2006). Gene dose effect of the DQB1*0201 allele contributes to severity of coeliac disease. *Scand. J. Gastroenterol*, 41,191–199.
55. Makishima, H., Ito, T., Kodama, R., Asano, N. ve diğerleri. (2006). Intestinal diffuse large B-cell lymphoma associated with celiac disease: a Japanese case. *Int. J. Hematol*, 83, 63–65.
56. Zhong, F., McCombs, CC., Olson, JM., Elston, RC. ve diğerleri. (1996). An autosomal screen for genes that predispose to celiac disease in the western counties of Ireland. *Nat. Genet*, 14, 329–333.
57. Greco, L., Corazza, G., Babron, MC., Clot, F. ve diğerleri. (1998). Genome search in celiac disease. *Am. J. Hum. Genet.* 62, 669–675.
58. Naluai, A.T., Nilsson, S., Gudjónsdóttir, AH. ve diğerleri. (2001). Genome-wide linkage analysis of Scandinavian affected sib-pairs supports presence of

- susceptibility loci for celiac disease on chromosomes 5 and 11. *Eur. J. Hum. Gene*, 9, 938–944.
59. Greco, L., Babron, MC., Corazza, GR. ve diğerleri. (2001). Existence of a genetic risk factor on chromosome 5q in Italian coeliac disease families. *Ann. Hum. Gene.*, 65, 35–41.
 60. King, A.L., Fraser, JS., Moodie, SJ. ve diğerleri. (2001). Coeliac disease: follow-up linkage study provides further support for existence of a susceptibility locus on chromosome 11p11. *Ann. Hum. Genet*, 65, 377–386.
 61. Liu, J., Juo, SH., Holopainen, P. ve diğerleri. (2002). Genomewide linkage analysis of celiac disease in Finnish families. *Am. J. Hum. Genet*, 70, 51–59.
 62. Neuhausen, S.L., Feolo, M., Camp, NJ., ve diğerleri. (2002). Genome-wide linkage analysis for celiac disease in North American families. *Am. J. Med. Genet*, 111, 1–9.
 63. Popat, S., Bevan, S., Braegger, CP., ve diğerleri. (2002). Genome screening of coeliac disease. *J. Med. Genet.* 39, 328–331.
 64. Percopo, S., Babron, MC., Whalen, M. ve diğerleri. (2003). Saturation of the 5q31-q33 candidate region for coeliac disease. *Ann. Hum. Genet*, 67, 265–268.
 65. Shan, L., Qiao, SW., Arentz-Hansen, H. ve diğerleri. (2005) Identification and analysis of multivalent proteolytically resistant peptides from gluten: implications for celiac sprue. *J Proteome Res*, 4, 1732–1741.
 66. Lionetti, H. (2002). The enteropathy of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 34, 18- 21.
 67. McManus, R., Kelleher, D. (2003). Celiac disease- the villain unmasked? *Engl J Med*, 348, 2573- 4.
 68. Maki, M., Collin, P. (1997). Coeliac disease. *Lancet*, 349, 1755-9.
 69. Ferguson, A., Arranz, E., O'Mahony, S. (1993). Clinical and pathological spectrum of celiac disease: Active, silent, latent, potential. *Gut*, 34, 150-1.
 70. Chand, N., Mihas, AA. (2006). Celiac disease: current concepts in diagnosis and treatment. *J Clin Gastroenterol*, 40, 3- 14.
 71. Jameson, S. (1999). Villous atrophy and nutritional status in celiac disease. *Am J Clin Nutr*, 69, 573- 5.

72. Karnam, US., Felder, LR., Raskin, JB. (2004). Prevalence of occult celiac disease in patients with iron-deficiency anemia: a prospective study. *South Med J*, 97, 30- 34.
73. Dahele, A., Ghosh. S., (2001). Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 96, 745- 50.
74. Bardella, MT., Fredella, C., Travato C., ve diğerleri.(2003) Long-term remission in patients with dermatitis herpetiformis on normal diyet. *Br J Dermatol*, 149, 968- 71.
75. Karpati, S., Burgin- Wolff, K., Kreiek, T. ve diğerleri. (1990). Binding to human jejunum of serum IgA antibody from children with celiac disease. *Lancet*, 336, 1335- 8.
76. Galves, L., Falchuk, ZM. (1992). Dermatitis herpetiformis: Gastrointestinal association. *Clin Dermatol*, 9, 325 -33.
77. Leonard, J., Haffenden, G., Tucker, W. ve diğerleri. (1983). Gluten challenge in dermatitis herpetiformis. *N Engl J Med*, 308, 816- 9.
78. Garioch, JJ., Lewis, HM., Sargent, SA. ve diğerleri. (1994). 25 years' experiences of a gluten- free diyet in the treatment of dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol*, 131, 541- 5.
79. Reunala, TL. (2001). Dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol*, 19, 728- 36.
80. Zone, JJ. (2005). Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology*, 128, 88- 91.
81. Jokinen, J., Peters, U., Maki, M. ve diğerleri. (1998). Celiac sprue in patients with chronic oral mucosal symptoms. *J Clin Gastroenterol*, 26, 23- 6.
82. Siqueira Neto, JL., Costa, AC., Magalhaes, FG. ve diğerleri.(2004). Neurological manifestations of celiac disease. *Arq Neuropsiquiatr*, 62, 969- 72.
83. Chin, RL., Sander, HV, Brannagan, TH. ve diğerleri. (2003). Celiac neuropathy. *Neurology*, 60, 1581- 5.
84. Hadjivassiliou, M., Gibson, A., Davies- Jones, GA. ve diğerleri. (1996). Does cryptic gluten sensivity play a part in neurological illness?. *Lancet*, 347, 369- 71.
85. Farre, C., Domingo- Domenech, H., Fontr, R. ve diğerleri. (2004). Celiac disease and lymphoma risk: A multicentric case- control study in Spain. *Dig Dis SCI*, 49, 408- 12.

86. Lindgren, S., Sjoberg, K., Eriksson, S. (1994). Unsuspected celiac disease in chronic criptogenic liver disease. *Scand J Gastroenterol*, 29, 661- 4.
87. Abdo, A., Meddings, J., Swain, M. (2004). Liver abnormalities in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2, 107- 12.
88. Wulta, D., Franceschi, L., Lary, F. ve diğlerleri. (1998). Celiac disease hidden by criptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet*, 352, 26- 9.
89. van Elburg, Rm., Uil, JJ., Mulder, CJ. ve diğlerleri. (1993). Intestinal permability in patients with celiac disease and relatives of patients with celiac disease. *Gut*, 34, 354- 7.
90. Voltan, U., Rodrigo, L., Granito, A. ve diğlerleri. (2002). Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol*, 97, 2609- 13.
91. Moreno, ML., Vasquez, H., Mazure, R. (2004). Stratification of bone fracture risk in patients with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2, 127- 34.
92. Meyer, D., Stavropolous, S., Diamond, B. (2001). Osteoporosis in a north American adult poplation with celiac disease. *Am J Gastroenterol*, 96, 112- 9.
93. Rubesin, SE., Herlinger, H., Saul, SH. (2004). Diagnostic acuracy of ten second- generation (human) tissue transglutaminase antibody assays in celiac disease. *Clin Chem*, 50, 2125- 35.
94. Holmes, GK. (2001). Celiac disease and tip I diabetes mellitus: The case for screening. *Diabet Med*, 18, 169- 77.
95. Shanahan, F, McKenna, R., McCarthy, CF. (1982). Celiac disease and diabetes mellitus: A study of 24 patients with HLA typing. *Q J Med*, 51, 329- 35.
96. Collin, P., Kaukinen, K., Valimaki, M. (2002). Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev*, 23, 464- 83.
97. Sjoberg, K., Carlsson, A. (2004). Screening for celiac disease can be justified in high- risk groups. *Lakartidningen*, 101, 3912- 19.
98. Moltini, N., Bardella, MT., Bianchi, PA. (1990). Obstetric and gynaecological problems in women with untreated celiac sprue. *J Clin Gastroentreol*, 12, 37- 39.
99. Rostami, K., Steegers, EA. ve diğlerleri. (2001). Coeliac disease and reproductive disorders: a neglected association. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 96, 146- 149.

100. Holmes, GK., Prior, P., Lane, MR. (1989). Malignancy in celiac disease effect of gluten free diet. *Gut*, 30, 333- 8.
101. Corrao, G., Corazza, GR., Bagnardi, V. ve diğerleri. (2001). Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet*, 358, 356–361.
102. Verkarre, V., Romana, SP., Cerf-Bensussan, N. (2004). Gluten-free diet, chromosomal abnormalities, and cancer risk in coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 38, 140–142.
103. Smedby KE, Akerman M, Hildebrand H, et al. Malignant lymphomas in coeliac disease: evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut*. 2005;54:54–59.
104. Kolacek S, Jadresin O, Petkovic I, et al. Gluten-free diet has a beneficial effect on chromosome instability in lymphocytes of children with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38:177–180.
105. Sanders, DS., Hurlstone, DP., Stokes, RO. ve diğerleri. (2002). Changing face of adult coeliac disease: experience of a single university hospital in South Yorkshire. *Postgrad Med J*, 78, 31- 3.
106. Demirçeken, FG., Kansu, A., Kuloğlu, Z. ve diğerleri. (2008). Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turk J Gastroenterol*, 19, 14- 21.
107. Fasano, A. (2005). Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology*, 128, 12868- 73,.
108. Troncone, R., Greco, L., Mayer, M. ve diğerleri. (1996). Latent and poteintial coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl*, 412, 10- 14.
109. Farell, RJ., Kelly, CP. (2001). Diagnosis of coeliac disease. *AM J Gastroenterol*, 96, 3237- 44.
110. Savige, JA., Baker, C., Gallicchio, M., ve diğerleri. (1991). Circulating anti-glomerular basement membrane antibodies in coeliac disease and epidermolysis bullosa acquisita. *N Z J Med*, 21, 867– 70.
111. Ryan, BM., Kelleher, D. (2000). Refractory celiac disease. *Gastroenterology*,;119, 243– 251.

112. Verkarre, V., Asnafi, V., Lecomte, T., ve diğerleri. (2003). Refractory coeliac sprue is a diffuse gastrointestinal disease. *Gut*, 52, 205– 11.
113. Patey-Mariaud, DS., Cellier, C., Jabri, B. ve diğerleri. (2000). Distinction between coeliac disease and refractory sprue: a simple immunohistochemical method. *Histopathology*, 37, 70– 7.
114. Cellier, C., Patey, N., Mauvieux, L. ve diğerleri. (1998). Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. *Gastroenterology*, 114, 471– 81.
115. Cellier, C., Delabesse, E., Hemler, C. ve diğerleri. (2000). Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet*, 356, 203– 08.
116. Goerres, MS., Meijer, JW., Wahab, PJ. ve diğerleri. (2003). Azathioprine and prednisone combination therapy in refractory coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 18, 487– 94.
117. Hill, ID. (2003). Celiac disease. A never ending story? *J Pediatr*, 143, 289- 91.
118. Smecuol, E., Maurino, E., Vasquez, H., ve diğerleri. (1996). Gynaecological and obstetric disorders in coeliac disease: Frequent clinical onset during pregnancy or the puerperium. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 8, 63- 89.
119. Ferguson, R., Holmes, GKT., Cooke, WT. (1982). Coeliac disease, fertility and pregnancy. *Scand J Gastroenterol*, 17, 65- 8.
120. Sher, KS., Mayberry, JF. (1994). Female fertility, obstetric and gynecological history in coeliac disease. *Digestion*, 55, 243-6.
121. Stazi, AV., Mantovani. A. (2004). Celiac disease and its endocrine and nutritional implications on male reproduction. *Minerva Med*, 95, 243- 54.
122. Norgard, B., Fonager, K., Sorensen, HT., Olsen, J. (1999). Birth outcomes of women with celiac disease: A nationwide historical cohort study. *Am J Gastroenterol*, 94, 2435- 40.
123. Bedwal, RSBA. (1994). Zinc, copper and selenium in reproduction. *Experientia*, 50, 626- 40.
124. Bougle, D., Prousd, A. Iron and zinc supplementation during pregnancy: Interactions and requirements. *Contracept Fertil Steril*, 27, 537- 43.

125. Rostami, K., Steegers, EAP., Wong, WY., Braat, DD., Steegers-Theunissen, RPM. (2001). Coeliac disease and reproductive disorders: a neglected association. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 96, 146- 9.
126. Hirson, C. (1970). Coeliac infertility- Folic acid therapy. *Lancet*, i, 412.
127. Collin, P., Vilska, S., Heinonen, PK., Hallström, O. ve diğerleri. (1996). Infertility and coeliac disease. *Gut*, 39, 382- 4.
128. Meloni, GF., Dessole, S., Vargiu, N. ve diğerleri. (1999). The prevalence of coeliac disease in infertility. *Hum Reprod*, 14, 2759- 61.
129. Kolho, KL., Tiitinen, A., Tulppala, M. ve diğerleri. (1999). Screening for coeliac disease in women with a history of recurrent miscarriage or infertility. *Br J Obstet Gynaecol*, 106, 171- 3.
130. Rujner, J. (1999). Age at menarche in girls with celiac disease. *Ginecol Pol*, 70, 359- 62.
131. Molteni, N., Bardella, MT., Binchi, PA. (1990). Obstetric and gynecological problems with untreated sprue. *J Clin Gastroenterol*, 12, 37- 9.
132. Cooke, WT., Peeney, ALP., Hawkins, CF. (1953). Symptoms, signs and diagnostic features of idiopathic steatorrhea. *Q J Med*, 12, 59- 77.
133. Farthing, MJG., Edwards, CRW. ve diğerleri. (1982). Male gonadal function in coeliac disease. I. Sexual dysfunction, infertility and semen quality. *Gut*, 23, 608- 14.
134. Eliakim, R., Sherer, DM. (2001). Celiac disease: Fertility and Pregnancy. *Gynecol Obstet Inves*, 51, 3- 7.
135. Ludvigsson, JF., Montgomery, SM., Ekbom, A. (2006). Coeliac disease in the father and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. *Scan J Gastroenterol*, 41, 178- 85.
136. De Sandre, G., Caramaschi, P. (1996). Untreated celiac disease with bad outcome of three pregnancies followed by a fourth normal pregnancy after two years of gluten free diet. *Am J Gastroenterol*, 91, 2653.
137. Dondorp, Am., Degroot, GH. (1998). Onset of celiac disease after a spontaneous miscarriage during a holiday in Australia: Coincidence or causal relationship? *Neth J Med*, 52, 147- 49.

138. Joske, RA., Martin, JD. (1971). Celiac disease presenting as recurrent abortion. *J Obstet Gynaecol Br Comm*, 78, 754- 8.
139. Ogborn, ADR. (1975). Pregnancy in patients with coeliac disease. *Br J Obstet Gynecol*, 82, 293- 6.
140. Martinelli, P., Tranmcone, R., Paporo, F. Ve diğerleri. (2000). Celiac disease and unfavourable outcome of pregnancy. *Gut*, 46, 332- 5.
141. Gasbarrini, A., Sanz Torre, E., Trivellini, C. ve diğerleri. (2000). Recurrent spontaneous abortion and intrauterin fetal growth retardation as symptoms of celiac disease. *Lancet*, 356, 399- 400.
142. Greco, L., Veneziano, A., Di Donato, L. ve diğerleri. (2004). Undiagnosed celiac disease does not appear to be associated with unfavourable outcome of pregnancy. 53, 149- 51.
143. Tata, LJ., Card, TR., Logan , RFA. ve diğerleri. (2005). Fertility and pregnancy- related events in women with celiac disease: a population- based cohort study. *Gastroenterology*, 128, 849- 55.
144. Salvatore, S., Finazzi, S., Radaelli, G., ve diğerleri. (2007). Prevalence of undiagnosed celiac disease in the parents of preterm and/or small for gestational age infants: *Am J Gastroentrol*, 102, 168- 173.
145. Walker- Smith, JA., Guandalini, S., Schmits, J. ve diğerleri (1990). Revised criteria for diagnosis of celiac disease: report of working group of European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child*, 65, 909- 11.
146. Bhatnagar, S., Ttandon, N. (2006). Diagnosis of celiac disease. *Indian J Pediatr*, 73, 703- 9.
147. Loft, DE., Marsh, MN., Crowe, PT. (1990). Rectal gluten challenge and diagnosis of coeliac disease. *Lancet*, 335, 1293– 5.
148. Fotoulaki, M., Nousia- Arvanitakis, S., Augoustidou- Savvopoulou, P. ve diğerleri. (1990). Clinical application of immunological markers as monitoring tests in celiac disease. *Dig Dis SCI*, 44, 2133- 8.
149. Vogelsang, H., Genser, D., Wyatt, J. ve diğerleri. (1995). Screening for celiac disease: a prospective study on the value of noninvazive test. *Am J Gastroenterol*, 95, 394- 8.

150. Essid, M., Trabelsi, K., Jerbi, E. ve diğerleri. (2003). Villous atrophy and idiopathic epilepsy. *Tunis M*, 81, 4.
151. Ferreira, M., Davies, SL., Butler, M. ve diğerleri. (1992). Endomisyal antibody: Is it the best screening test for celiac disease?. *Gut*, 33, 1633- 7.
152. Russo, PA., Chartrant, LJ., Seidman, E. (1999). Comperative analys of serologic screening tests for the initial diagnosis of celiac disease. *Pediatrics*, 104, 75- 8.
153. Lenhardt, A., Plebani, A. ve diğerleri. (2004). Role of human-tissue transglutaminase IgG and anti-gliadin IgG antibodies in the diagnosis of coeliac disease in patients with selective immunglobulin A deficienc. *Dig Liver Diseas*, ; 36, 730- 4.
154. Dickson, BC., Streutker, CJ., Chetty. R. (2006). Coeliac disease: an update for pathologisist. *J Clin Pathol*, 59, 1008- 16.
155. Lo, A., Guerlrud, M., Essinfeld, AW., Bonis, P. (2007). Classification of villous atrophy with enchanced magnification endoscopy in patients with celiac disease and tropical sprue. *Gastrointest Endosc*, 66, 377- 82.
156. Corazza, GR., Viilanacci, V., Zambelli, C. ve diğerleri. (2007). Comparson of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 5, 838- 43.
157. Corazza, GR., Viilanacci, V. (2005). Coeliac disease. *J Clin Pathol*, 58, 573- 4.
158. Kakar, S., Nehra, V., Murray, JA. ve diğerleri. (2003). Signifacence of intraepithelial lymphocytosis in small bowel biopsy samples with normal mucosal architecture. *Am J Gastroenterol*, 98, 2027- 33.
159. Branski, D., Faber, J., Freler, S. ve diğerleri. (1998). Histologic evaluation of endoskobic versus suction biopses of small intestinal mucosae n children without celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 27, 6- 11.
160. Marsh, MN., Loft, DE. (1988). Coeliac sprue: a centennial overview 1888- 1988. *Dig Dis* 6, 216- 28.
161. Oberhuber, G., Grandistsch, G., Volgelsang, H. (1999). The histopatology of coeliac disease: time for a standartdized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 11, 1185- 94.

162. Marsh, MN., Crowe, PT. (1995). Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillieres Clin Gastroenterol*, 9, 273- 93.
163. Oberhuber, G. (2000). Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother*, 54, 368- 72.
164. Shan, L., Molberg, O., Parrot, I., ve diğerleri. (2002). Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*, 297, 2275– 9.
165. Özkan, T., Erdemir, G., (2008). *Anne sütü çölyak hastalığını önlemede veya semptomları azaltmada etkinmidir?* Selimoğlu, MA., *Çölyak hastalığı* (s.36-42) İstanbul:Logos Yayıncılık.
166. Tully, MA. (2008). Pediatric celiac disease. *Gastroenterology nursing*, 31, 132-40.
167. Ascher, H., Krantz, I., Kristiansson, B. (1991). Increasing incidence of coeliac disease in Sweden. *Arch Dis Child*, 66, 608- 11.
168. Catassi, C., Ratsch, IM., Fabiani, E. ve diğerleri. (1994). Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet*, 343, 200- 3.
169. Maki, M., Kallonen, K., Lahdeaho, ML., Visakorpi, JK. (1988). Changing pattern of childhood coeliac disease in Finland. *Acta Paediatr Scand*, 77, 408-12.
170. Kolho, KL., Farkkila, MA, Savilahti. E. (1998). Undiagnosed coeliac disease is common in Finnish adults. *Scand J Gastroenterol*, 33, 1280- 3.
171. Roka, V., Potamianos, SP., ve diğerleri. (2007). Prevalence of coeliac disease in the adult population of central Greece. *European J Gastroenterol Hepatol*, 19, 982- 7.
172. Johansson, GF., Kristjansson, G., ve diğerleri. (2009). The prevalence of celiac disease in blood donors in Iceland. *Dig Dis Sci*, 54, 348- 50.
173. Gursoy, S., Guven, K., Simsek, T. ve diğerleri. (2005). The prevalence of unrecognized adult celiac disease in central Anatolia. *J Clin Gastroenterol*, 39, 508- 11.
174. Karaaslan, H., Bektaş, M., Bozkaya, H. ve diğerleri. (2003). Gönüllü kan donörlerinde gluten enteropatisi seroprevalansı. 20. *Ulusal Gastroenteroloji Haftası*, Kuşadası.

175. Amman, AJ. (1991). *Selective IgA deficiency*. Sites, DP., Terr, AL., (Ed). Basic and clinical immunology (s. 329- 32) (7. bs). East Norwalk: Lange.
176. Cunningham- Rundles, C. (2001). Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol*, 21, 303- 9.
177. De Laat, PCJ., Weemaes, CMR., ve diğerleri. (1991). Clinical manifestation in selective IgA deficiency in childhood: a follow up report. *Acta Paediatr Scand*, 80, 798- 804.
178. Lock, RJ., Unsworth, DJ. (1999). Identifying immunoglobulin A deficiency children and adults does not necessarily help the serological diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr gastroenterol Nutr*, 28, 81- 3.
179. McGowen, KE., Lyon, ME., Butzner, JD. (2008). Celiac disease and IgA deficiency: Complications of serological testing approaches encountered in the clinic. *Clin Chrm*, 54, 1203- 9.
180. Sheiner, E., Peleg, R., Levy, A. (2006). Pregnancy outcome of patients with known celiac disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 129, 41- 5.
181. Sanchez, S., Cristobal, B., Gonzalez, F.J. ve diğerleri. (2008). Maternal non-diagnosed celiac disease and risk of low birth weight. *Rev Esp Enferm Dig*, 100, 332- 6.
182. Tiboni, GM., Grazia De Vita, M., Faricelli, R. ve diğerleri. (2006). Serological testing for celiac disease in women undergoing assisted reproduction techniques. *Hum Reprod*, 2,376- 9.
183. Jackson, JE., Rosen, M., McKean, T. ve diğerleri. (2008). Prevalence of celiac disease in a cohort of women with unexplained infertility. *Fertil Steril*, 89,1002- 4.
184. Hadziselimovic, F., Emmons, LR., Geneto, R. ve diğerleri. (2003). Increased apoptosis and ttg in placental trophoblasts of mothers with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 36, 534,.
185. Roberts, SE., Williams, JG, Meddings, D. ve diğerleri. (2008). Perinatal risk factors and coeliac disease in children and young adults: a record linkage study. *Aliment Pharmacol Ther*, 29, 222- 31.
186. Hozyasz, KK. (2005). Coeliac disease and cigarette smoking. *Preql Lek*, 62, 1171- 2.

187. Suman, S., Williams, EJ., Thomas, PW. ve diğerleri. (2003). Is the risk of adult coeliac disease causally related to cigarette exposure? *Eur J gastroenterol Hepatol*, 15, 995- 1000.
188. Goldenberg, RJ., Culhane, JF, D Iams, J., Romero, R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*, 371, 75- 84.
189. Sibia, BM. (2006). Preeclampsia as a cause of preterm and late preterm (near-term) births. *Semin Perinatol*, 30, 16- 9.
190. Bozkurt, Aİ., Meram, İ., AHI, S., ve diğerleri. (2000). Gaziantep kent merkezindeki gebe kadınlarda preeklampsisi sıklığı. *Çukurova Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*, 25, 170- 6.
191. Gül, A, Şimşek, Y. (2000). Preeklampsisi-Eklampsisi İnsidansımız ve Mevsimlere Göre Dağılımı. *Perinatoloji Dergisi*, 8, 31- 2.
192. Steer, P. (2005). The epidemiology of preterm labour. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 112, 1– 3.
193. Mercer, BM., Goldenberg, RL., Moawad, AH. ve diğerleri. (1999). The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*, 181, 1216– 21.
194. Conde-Agudelo, A., Rosas-Bermudez, A., Kafury-Goeta, AC. (2006). Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a metaanalysis. *JAMA*, 295, 1809– 23.
195. Kramer MS. (1987). Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ*, 65, 663– 737.
196. Arteaga, J., Luna, L., Mutchinick, OM. (2008). Diabetes, pregnancy and birth defects. *Rev Invest Clin*, 60, 107- 14.
197. Thurlbeck, WB. (1982). Postnatal human lung growth. *Thorax*, 34, 564- 71.