



**T.C.**  
**MERSİN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI**

**MERSİN İLİ'NDE ÇÖLYAK HASTALIĞI SEROPREVALANSI VE**  
**KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

**Dr. BÜNYAMİN SARITAŞ**  
**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**PROF. DR. ORHAN SEZGİN**

**MERSİN - 2013**



T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

MERSİN İLİ'NDE ÇÖLYAK HASTALIĞI SEROPREVALANSI VE  
KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Dr. BÜNYAMİN SARITAŞ  
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
PROF. DR. ORHAN SEZGİN

Bu tez, BAP TF DTB (BS) 2011-4 TU kodlu proje olarak  
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından  
desteklenmiştir

MERSİN-2013

## TEŞEKKÜR:

Gastroenteroloji Yan Dal Uzmanlık Eğitimi boyunca kazandığım tüm bilgi ve becerileri borçlu olduğum hocalarım Dr. Orhan Sezgin, Dr. Engin Altıntaş ve Dr. Fehmi Ateş başta olmak üzere, çalışma için gereken izinleri veren T.C. Sağlık Bakanlığı'na ve bu izinlerin alınmasındaki emeklerinden ötürü sayın Dr. Hüseyin Gökçe'ye, çalışmaya aile hekimlerinin katılmasının sağlanmasındaki katkılarından dolayı Mersin Aile Hekimleri Derneği (MAHDER) Başkanı sayın Dr. Gürbüz Şen'e, çalışmaya katılan aile hekimlerinin organizasyonundaki katkılarından dolayı MAHDER yönetim kurulu üyeleri sayın Dr. İsmail Aydın'a ve sayın Dr. Ahmet Nurcan'a, çalışma sırasındaki yardımlarından ötürü sayın Dr. Lülüfer Tamer'e, sayın Dr. Tayyar Şaşmaz'a, sayın Dr. Ebru Serinsöz'e ve çalışmaya katılan ve özveri ile çalışan, burada adlarını tek tek sayamadığım tüm aile hekimi doktorlarımıza çok teşekkür ederim.

	İÇİNDEKİLER	Sayfa No
ÖZET		5
İNGİLİZCE ÖZET		6
GİRİŞ VE AMAÇ		
1. Giriş		7
2. GENEL BİLGİLER		
2.1. Çölyak Hastalığı		8
2.1.1. Tarihçe		8
2.1.2. Epidemiyoloji		9
2.1.3. Etyoloji		9
2.1.4. Klinik Bulgular		13
2.1.5. Tanı		25
2.1.5.1. Seroloji		26
2.1.5.2. Radyoloji		28
2.1.5.3. Endoskopi		28
2.1.5.4. Patoloji		29
2.1.6. Tedavi		32
2.1.7. Komplikasyonları		33
3. Materyal ve Metod		35
3.1.Hastalar		35
3.2 Metod		35
4. Bulgular		36
5. Tartışma		40
6. Sonuçlar ve Öneriler		43
7. Kaynaklar		44
8. Simgeler ve Kısaltmalar Dizini		58
9. Şekiller ve Resimler Dizini		59
10. Tablolar Dizini		60

## ÖZET

### Mersin İli'nde Çölyak Hastalığı Seroprevalansı ve Klinik Özellikleri

Çölyak Hastalığı, gastrointestinal ve/veya ekstra gastrointestinal belirtilerle seyredabilen, genetik olarak yatkın kişilerde, çevresel faktörlerin de etkisi ile ortaya çıkan, ince bağırsakların kronik inflamatuvar hastalığıdır. Erken çocukluk çağından erişkin yaşlara kadar her yaşta görülebilir. Klasik veya tipik ÇH, gluten duyarlı enteropati ve eşlik eden malabsorbsiyonla karakterizedir. Diğer taraftan olguların bir bölümü kısa boy, anemi, infertilite, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik gibi atipik belirtilerle kendini gösterir veya sessiz bir şekilde asemptomatik olarak tarama sırasında tesadüfen saptanır. Klinik bulgularla hastalığın erken tanısı zordur ve hastalık kendini infertilite, osteoporoz ve lenfoma gibi ciddi komplikasyonlarla gösterebilir. Ülkemizde Çölyak Hastalığının gerçek sıklığı tam olarak bilinmemektedir ve daha önce yapılan çalışmalar sağlıklı kan vericilerde, risk altındaki popülasyonda ve okul çağı çocuklarında yapılan prevalans çalışmalarıdır. Ülkemizde erişkinlerde toplum tabanlı tarama daha önce yapılmamıştır. Bu nedenle Mersin İli'nde Çölyak Hastalığı prevalansını ve klinik özelliklerini saptamayı amaçladık.

Çalışmaya Haziran 2011-Ocak 2013 tarihleri arasında, Mersin İli genelinde ilçe nüfuslarının yaş ve cinsiyet dağılımına uygun olarak, toplam 1554 gönüllü dahil edildi. Örneklem seçiminde aile hekimlerine kayıtlı bireyler sistematik rastgele örneklem yöntemi ile seçildi. Gönüllülerin demografik verileri kaydedilerek serum örnekleri alındı. Serum örneklerinde Anti-tTG/DGP IgA ve IgG düzeylerine bakıldı. Anti-tTG/DGP IgA/G pozitif saptanan olgularda Anti Endomisyum antikor IgA ve serum total IgA düzeylerine bakıldı. Tüm anti-tTG/DGP IgA/G pozitif saptanan bireylere endoskopik duodenum biyopsisi yapılarak çölyak hastalığı tanısı kesinleştirildi.

Mersin İli genelinde çölyak hastalığı seroprevalansı 1/129 (%0,77), çölyak hastalığı prevalansı ise 1/259 (%0,39) olarak saptandı. Çölyak hastalığı saptanan hastaların tamamı kadındı ve yaş ortalaması 39,3 idi. Çölyak hastalığı saptanan olgularda en sık saptanan bulgu demir eksikliği anemisi idi.

Anahtar Kelimeler: Çölyak Hastalığı, prevalans

## ABSTRACT

### Seroprevalence of Coeliac Disease in Mersin Province and Clinical Features

Coeliac disease is chronic inflammatory disease of small intestine precipitated by the ingestion of gluten, in genetically predisposed patients characterized by gastrointestinal and/or extragastrointestinal symptoms. It can be seen from early childhood to adult ages. Classic or typical coeliac disease is characterized by gluten sensitive enteropathy and accompanied by malabsorption. On the other side disease may show itself as short stature, anemia, infertility, abnormal liver function tests or be asymptomatic diagnosed by screening. It is hard to diagnose the disease early and disease may be complicated by serious complications such as infertility, osteoporosis and lymphoma. The true prevalence of the disease is unknown in our country and studies conducted before were performed on blood donors, population under risk or school age children. Population based screening of this disease in adults has never done before in our country. Thus we planned this study to investigate Coeliac Disease's prevalence and clinical features.

The study is conducted between June 2011 and January 2013. Study is conducted on 1554 volunteer according to the age and sex distribution across of city. Volunteers' demographics recorded and serum samples were taken. Anti-tTG/DGP IgA/IgG levels analyzed and IgA anti-endomysium antibody plus total IgA levels measured in anti-tTG/DGP IgA/IgG positive patients. Endoscopy and duodenal biopsy is performed to all anti-tTG/DGP IgA/IgG positive patients. And coeliac disease is confirmed by histopathology.

We have detected the seroprevalence of coeliac disease as 1/129 (%0,77) and biopsy proved Coeliac disease prevalence 1/259 (%0,39). All the subjects were women and mean age was 39,3. The most common finding was iron deficiency anemia.

Key words: Coeliac Disease, Prevalence

## **1. Giriş ve Amaç**

Çölyak Hastalığı, gastrointestinal ve/veya ekstra gastrointestinal belirtilerle seyredabilen, genetik olarak yatkın kişilerde, çevresel faktörlerin de etkisi ile ortaya çıkan, ince bağırsakların kronik inflamatuvar hastalığıdır. Erken çocukluk çağından erişkin yaşlara kadar her yaşta görülebilir. Klasik veya tipik ÇH, gluten duyarlı enteropati ve eşlik eden malabsorbsiyonla karakterizedir. Diğer taraftan olguların bir bölümü kısa boy, anemi, infertilite, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik gibi atipik belirtilerle kendini gösterir veya sessiz bir şekilde asemptomatik olarak tarama sırasında tesadüfen saptanır. Klinik bulgularla hastalığın erken tanısı zordur ve hastalık kendini infertilite, osteoporoz ve lenfoma gibi ciddi komplikasyonlarla gösterebilir. Ülkemizde Çölyak Hastalığının gerçek sıklığı tam olarak bilinmemektedir ve daha önce yapılan çalışmalar sağlıklı kan vericilerde, risk altındaki popülasyonda ve okul çağı çocuklarında yapılan prevalans çalışmalarıdır. Erişkinlerde toplum tabanlı tarama daha önce yapılmamıştır. Bu nedenle Mersin İli'nde Çölyak Hastalığı prevalansını ve klinik özelliklerini saptamayı amaçladık.

## 2. Genel Bilgiler

### 2.1. Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı (ÇH) tahıl ve tahıl ürünlerinde bulunan glutene karşı aşırı duyarlılık sonucu gelişen, ince bağırsak mukozasında ve submukozasında inflamasyon ile karakterize, sıklıkla malabsorbsiyon ile seyreden, glutenin diyetten uzaklaştırılması ile klinik bulguları düzelen; genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı bir hastalıktır. Çölyak hastalığı gluten sensitif enteropati veya çölyak sprue olarak da adlandırılmaktadır. Primer hastalık ince bağırsakta olmasına rağmen klinik olarak multisistem hastalığına benzer<sup>1</sup>.

#### 2.1.1. Tarihçe

“Çölyak” kelimesi Yunanca karın anlamına gelen “*koilliakos*” kelimesinden gelmektedir. Çölyak hastalığı 2000 yıldır bilinmekte olup ilk olarak Antik Yunan'da Kapadokya'lı hekim Aretaeus tarafından yetişkinlerin bir malabsorbsiyon sendromu olarak tanımlanmıştır<sup>2</sup>. İlk tam tanımı 19. yüzyılın sonunda Samuel Gee tarafından yapılmıştır<sup>3</sup>. Bununla birlikte hastalığın etyolojisi ve tedavisinde İkinci Dünya Savaşı'na kadar ciddi bir gelişme olmamıştır. İlk olarak Hollandalı pediatrist Willem Karel Dicke İkinci Dünya Savaşı sırasında hastalığın relapslarının azaldığını ancak savaştan sonra relapsların arttığını gözlemlemiş ve bunun savaş sırasında tahıl ürünlerinin tüketiminin azalmasına bağlı olduğunu belirtmiştir. Bu, hastalığın etyolojisi ve tedavisi ile ilgili ilk gelişmedir<sup>4, 5</sup>. Daha sonra 1954 yılında Paulley hastalığın karakteristik intestinal lezyonlarını tanımlamıştır<sup>6</sup>. Glutensiz diyet erişkinlerde ilk olarak 1952'de kullanılmıştır<sup>7</sup>.

Daha sonra 1950'li yıllarda peroral biyopsi aletlerinin gelişmesi<sup>8</sup> ile bu hastalığın çocuklarda ve erişkinlerde aynı olduğu<sup>9</sup> ve glutensiz diyetle villöz atrofinin düzeldiği gösterilmiştir<sup>10</sup>. Mortimer ve ark<sup>11</sup>, çocukların erişkin dönemlere kadar takip edildiği çalışmada ergenlik döneminde de intestinal lezyonların devam ettiğini göstermiş ve tedavinin ömür boyu olması gerektiğini göstermiştir.

Hastalık diyare veya malabsorbsiyon olmadan sessiz bir şekilde kendini göstererek klinik spektrumu genişlemektedir<sup>12</sup>. Marsh<sup>13</sup> daha sonra hastalığın histolojik spektrumunu göstermiştir. Son 20 yılda spesifik ve sensitif antikor testleri



ile (endomisyal doku ve doku trans glutaminaz enzimine karşı) epidemiyolojik çalışmaların yapılabilmesine olanak sağlanmış ve hastalığın yüksek prevalansını (%1'e yaklaşan oranlarda) göstermiştir<sup>14, 15</sup>. Bu testlere ek olarak herhangi bir hekim tarafından tanı konulabilmesine de olanak sağlamıştır. Hastalığın immünolojik mekanizması da aydınlatılmış<sup>16</sup> ve glutensiz diyete ek olarak ilaç geliştirilebilme potansiyelini göstermiştir<sup>17</sup>.

### **2.1.2. Epidemiyoloji**

Populasyonda Çölyak Hastalığı (ÇH) erişkin ve çocuklarda %1'e yakın oranlarda görülmektedir<sup>18-22</sup>. Hastalık sadece Avrupa da değil, Orta Doğu<sup>20, 23</sup>, Asya<sup>24</sup>, Güney Amerika<sup>25</sup> ve Kuzey Afrikada<sup>26</sup> da görülmektedir. Tanı hızı giderek artmakta<sup>27</sup> ancak ÇH olan çoğu kişide ÇH tanısı henüz konmamıştır<sup>18</sup>.

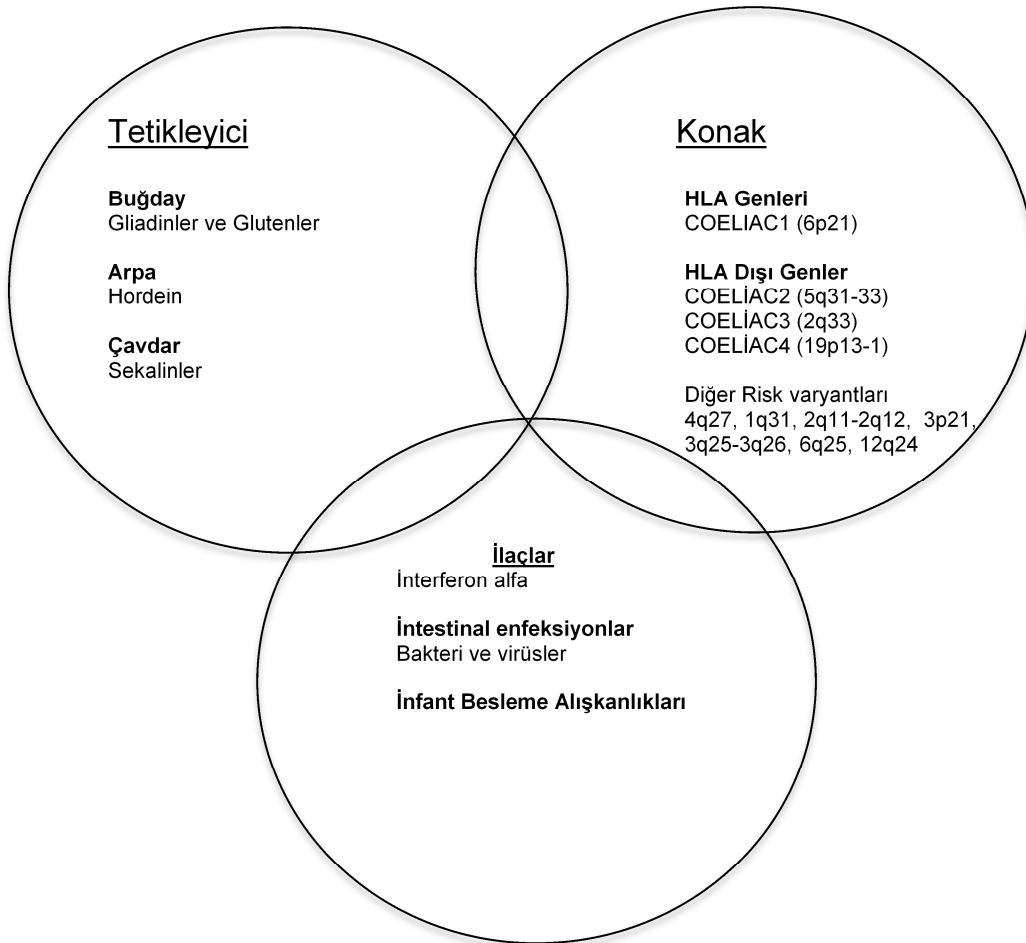
### **2.1.3. Etyoloji**

ÇH genetik olarak yatkın bireyde, çevresel tetikleyici ve muhtemel çevresel kofaktörlerin etkileşimi sonucu gelişir (Şekil-1).

#### **2.1.3.1. Tetikleyiciler**

Tahıllardaki depo proteinleri etanolde çözünebilen prolaminler ve polimerik gluteninler olmak üzere başlıca iki gruba ayrılmaktadır. Prolaminler buğdayda gliadinler, çavdarda sekalinler, arpada hordeinler, yulafta aveninler ve çölyak hastalarına toksik olmayan mısırdaki ise zeinler olarak adlandırılmaktadırlar<sup>28</sup>. Gluten proteinleri, komplike yapıya sahip olup buğdayın pişme kapasitesi - su absorpsiyonu, viskozite ve elastisiteden sorumlu olan parçasıdır<sup>29</sup>. Gliadinlerin analizi ile yüzden fazla komponent 4 ana grupta ( $\omega$ 5-,  $\omega$ 1,2-,  $\alpha/\beta$ -,  $\gamma$ -gliadinler) toplanmıştır. Gluteninler yüksek moleküler ağırlıklı ve düşük moleküler ağırlıklı olarak gruplara ayrılabilir. Immunojenite ve toksisite yüksek moleküler ağırlıklı

grupta gösterilmiştir<sup>30, 31</sup>. Yapılan çalışmalar sonucunda gliadin fraksiyonunun çölyak hastaları için toksik, glutenin fraksiyonunun ise daha az toksik olduğu belirlenmiştir. İn vivo ve in vitro çalışmalarla gliadinlerden  $\alpha$  – gliadinler (özellikle de A – gliadin) en toksik,  $\beta$  ve  $\gamma$  gliadinler bunlardan biraz daha düşük düzeyde toksik,  $\omega$  – gliadinler ise toksisitesi daha düşük olarak belirlenmiştir (Çölyak Hastalığında tahılların toksisitesi tablo-1’de gösterilmiştir.).



Şekil-1: Çölyak Hastalığında etyolojik faktörler

**Tablo 1:** Çölyak Hastalığında tahılların toksisitesi<sup>32</sup>

Tahıl	Prolamin	İçerik	Toksisite
<b>Buğday</b>	Gliadin	%36 G, %17-23 P	+++
<b>Arpa</b>	Hordein	%36 G, %17-23 P	++
<b>Çavdar</b>	Secalin	%36 G, %17-23 P	++
<b>Yulaf</b>	Avenin	Yüksek G,düşük P	+
<b>Mısır</b>	Zein	Düşük G	--
<b>Pirinç</b>	Oryza	Düşük G	--

G: glutamin P: prolin

### **2.1.3.2. Genetik Faktörler**

Aile çalışmalarında genetik faktörlerin Çölyak hastalığı patogenezinde önemli olduğu gösterilmiştir. Hastaların birinci derece akrabalarında % 10-15, HLA benzer kardeşlerde % 30-50, tek yumurta ikizlerinde ise % 70-100 oranında bu hastalığa yakalanma riski taşıdığını ortaya koymuştur<sup>33, 34</sup>. HLA Klass 2 antijenlerinden HLA DQ2 çölyak hastalarının % 90'ında, HLA DQ8 %5-10'unda pozitif bulunmuştur<sup>35,36</sup>. HLA alelleri çölyak hastalığında yalnızca genetik yatkınlığı açıklayabilir<sup>17, 37</sup>. Avrupa ve Kuzey Amerikan toplumlarında DQ2 sıklığı yüksektir ancak bu DQ2 pozitif kişilerin çok azında çölyak hastalığı gelişmektedir<sup>38</sup>.

Gluten absorbe edildikten sonra HLA DQ2 veya DQ8 eksprese eden lamina proprianın antijen sunan dentritik hücreleri, gliadin peptidlerini, uyarılmış T lenfositlere sunarlar. Bu lenfositler daha sonra immun globulin üremeleri için B lenfositleri ve esas olarak interferon gama olmak üzere IL 4-5-6-10, TNF alfa ve TGF beta gibi sitokinleri salgılaması için T lenfositleri uyarır. Bu sitokinler enterositlere zarar vermekle kalmaz ayrıca HLA Class 2 üretimi hücreleri sensitize ederek enterositlerin doğrudan hasarına neden olur<sup>38</sup>. Diğer HLA ile ilişkili hastalıklarla karşılaştırıldığında HLA genleri ile çölyak hastalığı arasında daha güçlü bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte HLA, çölyak hastalığında genetik riskin sadece % 36-53'ünü oluşturmaktadır. Ayrıca toplumun yaklaşık üçte biri DQ2 genlerini taşıdığından HLA'nın tek başına çölyak hastalığı gelişimi için

yeterli olmadığı düşünölmektedir<sup>39</sup>. Son yıllarda “genome wide association” ve multilinkage” çalışmalar ile çölyak hastalığında non-HLA genlerinin haritaları yapılmıştır<sup>39-42</sup>. Çölyak hastalığının patogeneğinde non-HLA genlerinin HLA’dan daha fazla katkıda bulunabileceği düşünölmektedir. Bugüne kadar hastalığa eğilim oluşturan yaklaşık 13 adet gen lokusu izole edilmiştir<sup>39, 43-45</sup>. COELIAC1 (kromozom 6 HLA-DQ2/DQ8), COELIAC2 (5q31-33), CELIAC3 (2q33), COELIAC4 (19p13.1), interlökin 2 (IL-2) ve interlökin 21 (IL-21) 4p27, 3p21, 3p25, 3p26, 6q25, 12p24 gen lokuslarının hastalığa eğilim yarattığı düşünölmektedir<sup>39, 42, 44, 46-48</sup>.

### **2.1.3.3. Çevresel Faktörler**

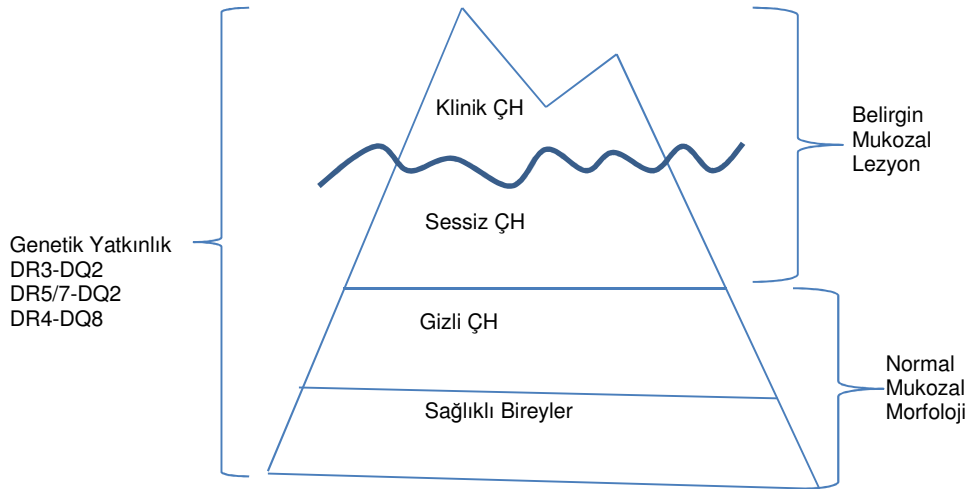
Bazı ilaçlar kişinin gutene duyarlılığının artmasında rol alabilir. Cammatora ve ark<sup>49</sup> predispose kişilerde interferon alfa tedavisi ile Çölyak Hastalığının aktive olabileceğini göstermişlerdir.

İntestinal infeksiyonlar ince bağırsak permeabilitesinde geçici bir artış ve böylece doku transglutaminaz enziminin salınması ve up-regölasyonu ile gluten immunotoksitesini arttırabilir. Çomak şeklindeki bakteriler ÇH olan çocukların intestinal epitellerinde tanımlanmış olmakla birlikte bu kolonizasyon koincidental olabilir<sup>50</sup>. Longitudinal çalışmaların sonuçları genetik olarak yatkın çocuklarda ÇH gelişme riskini arttırabildiğini göstermektedir<sup>51</sup>. Rotavirüs nötralizan protein VP-7 ve doku transglutaminaz arasındaki homoloji, rotavirus infeksiyonunun ÇH gelişimindeki rolünü açıklayabilir<sup>52</sup>.

Bebek besleme alışkanlıklarındaki değişim İsveç’teki ÇH sıklığının yükselme ve azalmasını açıklayabilir. Vaka kontrol çalışmasının sonuçları göstermiştir ki anne sütü ile beslenen infantlarda diyete glutenin eklenmesi ile fazla miktarda değil de az ve orta düzeyde glutenin verilmesinin erken ve belki de geç çocukluk çağında ÇH’a karşı bağımsız koruyucu faktördür ve gluten verilmesinin zamanlaması ÇH gelişimi ile ilişkili değildir<sup>53</sup>. Bununla birlikte daha sonra yapılan prospektif çalışmada bu durum doğrulanamamıştır<sup>54</sup>. Çocuğun immünitesi gelişmeden önce bu hastalığın gelişimini ortaya çıkaracak ve bu şekilde primer korunma stratejilerini tanımlayacak diyetel faktörlerin saptanması için geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### 2.1.4. Klinik Bulgular

Çölyak Hastalığı, klasik olarak ince bağırsak hasarına bağlı olarak oluşan malabsorbsiyon olarak tanımlanmakla birlikte gastrointestinal sistem harici organları da etkileyen multisistemik bir hastalıktır. Çölyak hastalığının klinik sınıflandırılması gastrointestinal semptomların varlığına dayanır. ÇH'nın gastrointestinal sistem (GİS) ve GİS dışı belirtileri büyük oranda proksimal ince barsakta gelişen emilim bozukluğuna bağlıdır. Yağlı, donuk görünümlü, alışılmıştan daha sık ve bol miktarda dışkı ise bu patolojinin en önemli göstergesidir. Ancak süt çocuklarındaki ishal, karın şişliği, iştahsızlık gibi tipik hastalık belirtileri, gittikçe daha az görülmektedir. Bunun yanısıra serolojik testlerin sayesinde çok hafif bulguları olan hastalar bile tanı alabilmektedir. Toplum taramaları ile semptomatik olgulardan çok fazla sayıda asemptomatik olguların saptanması hastalığın "buz dağı" modeline benzetilmesine sebep olmuştur (Şekil 1). *Semptomatik veya klasik* ÇH malabsorbsiyon sendromu ile birlikte olan veya olmayan diyareyi yansıtırken *asemptomatik, atipik* ve *sessiz* ÇH'da gastrointestinal sistem semptomları yoktur veya siliktir (Tablo-2).



Şekil-2: Çölyak Buzdağı ve Gluten sensitivitesi spektrumu<sup>55</sup>

Tablo-2. Çölyak Hastalığının Klinik Tipleri

ÇH Klinik Tipleri	Tanım
Tipik / Belirtili / Klasik ÇH	Tipik GİS belirtileri ve malabsorpsiyon bulguları (+) Seroloji (+), Histopatoloji (+)
Atipik / Klasik Olmayan ÇH	GİS dışı belirtiler ve bulgular (+) Seroloji (+), Histopatoloji (+)
Sessiz / Belirtsiz ÇH	Belirti ve bulgu (-) Seroloji (+), Histopatoloji (+)
Latent ÇH	Belirti ve bulgu (-) Seroloji (+), Histopatoloji (-)(ya da çok hafif) İleride ÇH geliştirme potansiyeline sahip, Genetik olarak ÇH' na yatkın bireyler
Refrakter ÇH	12 aydan daha uzun süre glutensiz diyetle rağmen klinik ve histopatolojik bulguların gerilemediği durum

### 1. Klasik / Semptomatik ÇH

Daha çok süt çocukları ve küçük çocuklarda, yaşamın 6-24. aylarında diyetle gluten alımı başladıktan sonra ortaya çıkan, tipik olarak büyüme-gelişme geriliği, kronik ishal veya cıvık dışkılama, kusma, karın ağrısı, karın şişliği, kas zayıflığı, hipotoni, iştahsızlık gibi gastrointestinal bulgular ve malabsorpsiyonla karakterli formdur. Diyetteki gluten miktarına ve bireyin immünolojik yanıtına göre haftalar, aylar içerisinde ortaya çıkabilir. İshal halen en sık görülen bulgudur, akut veya sinsi başlayabilir. Dışkı karakteristik olarak soluk, açık renkli, cıvık ve kötü kokuludur. Çocukta tekrarlayan şiddetli ishal atakları olabilir. Hatta bazen çok sulu bir ishal de görülebilir. Kilo alımı ve boy uzaması ise malabsorpsiyon ve/veya iştah azalmasına bağlı olarak yaşına göre geri kalır. Bu çocuklar vitamin D ve kalsiyum eksikliğine bağlı olarak sıklıkla rikets tablosu ile de tanı almaktadırlar. Nörolojik bulguları da olabilen bu çocuklar emosyonel olarak çekinik, huzursuz, mutsuz ve huysuz olabilirler<sup>56-58</sup>.

## **2. Klasik olmayan / Gastrointestinal sistem dışı bulgularla seyreden, atipik ÇH**

Çoğunlukla 5-7 yaş üstü büyük çocuklar ve erişkinlerde görülür. Boy kısalığı, pubertede gecikme, diş mine tabakası bozuklukları, aftöz stomatit, tedaviye cevap vermeyen veya nedeni kesin belli olmayan demir eksikliği anemisi, osteoporoz veya osteopenik kemik hastalıkları, kronik artrit, kardiyomiyopati gibi kalp kası bozuklukları, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk, nörolojik bozukluklar gibi bulgular yanında, tekrarlayan karın ağrısı, bulantı-kusma, şişkinlik gibi irritabl barsak hastalığını düşündüren dispeptik yakınmalar, gastroözofageal reflü ve kabızlık gibi atipik intestinal yakınmalar ile saptanır<sup>56-62</sup>. Dermatitis herpetiformis ise daha çok genç erişkinlerde görülen ve ÇH'nin dermatolojik eşdeğeri olan, ekstremitelerde, kalçada, yüzde, boyunda ve gövdede makülopapüler döküntülerle seyreden bir tablodur. İmmünolojik aracılıklı başka deri bulgularının (linear IgA dermatozu, ürtiker, herediter anjionörotik ödem, kutanöz vaskulit, psöriazis, eritema nodozum, viitiligo, alopesi areata gibi) yanısıra yetersizlikle ilgili mukokutanöz bulgular da (demir, çinko, vitamin B12 ve folik asit eksikliklerine bağlı) ÇH'nda görülür. Atipik bulguları ve yakınmaları olan bireylerin çoğunda gastrointestinal belirtiler yoktur. Açıklanamayan demir eksikliği olan erişkinlerde ÇH çocuklardan daha yüksek sıklıkta saptanmıştır<sup>1, 63, 64</sup>. Demir eksikliği anemi ile birlikte olabilir veya henüz anemi gelişmemiştir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte gliadin peptidlerine karşı farklı immün yanıtların oluşması ve bu tip reaksiyonların daha da artması sonucunda otoimmünitenin belirgin ön planda olduğu tiroidit ve nöropati gibi farklı klinik tablolar daha fazla saptanmaktadır<sup>64</sup>.

## **3. Sessiz (silent) ÇH**

Sağlam görünen bir çocuk veya erişkinde tesadüfen, örneğin 1. derece yakınında ÇH olması nedeni ile tarama yapılırken tipik çölyak enteropatisinin saptanmasıdır. Bu vakalar aynı zamanda asemptomatiktirler. Bu nedenle risk grubu denilen, 1. derece akrabalarında ÇH saptanmış ya da ÇH ile birlikte görülebilen diğer hastalıkları olan bireyler belli aralıklarla araştırılmalıdırlar. Bu grupta ÇH %4-5 sıklıkta bildirilmektedir<sup>57-59</sup>. Son yıllarda sessiz çölyaklıların da çoğunda hafif, gözden kaçabilen hastalık bulgularının olduğu ve bazı psikiyatrik değişikliklerin olduğu

gösterilmiştir. Dolayısıyla böyle olgulara tamamen asemptomatik demek doğru olmayacaktır. Semptomatik 1 olguya karşılık 7 asemptomatik ya da sessiz olgu olduğu öngörülmektedir<sup>21, 65</sup>.

#### **4. Potansiyel ÇH**

EMA ve/veya Anti-tTG pozitif olduğu halde, ince bağırsak biyopsileri normal veya minimal değişiklik gösteren (IEL artışı= İELosis gibi) olgulardır. Bu olguların genotipleri de DQ-2 veya DQ-8 gibi çölyak ile uyumlu doku gruplarındandır. Önceleri hiçbir bulguları olmamasına karşın sonraki yıllarda tipik gluten enteropatisi olma riski taşırlar. Bu nedenle izlenmeleri gerekir<sup>57, 62, 66</sup>. Hastalığın klasik formu olan çocukluk çağıında hayatı tehdit edici malabsorbsiyon tablosunun daha ileri yaşlarda – sıklıkla 10-40 yaş arasında - görülen atipik erişkin tipi ÇH formuna dönüşmesi, anne sütünün daha uzun ve yoğun olarak bebek beslenmesinde yer alması ve glutenin diyeteye daha geç girmesi ile ilişkilendirilmiştir<sup>53, 67-71</sup> (46-51). Ancak 3 ay öncesinde bebek beslenmesinde gluten alınmasının yanı sıra 7 aydan sonra glutenin ilk kez verilmesinin de ÇH gelişme riskini artırdığını gösteren yayınlar vardır. Dolayısıyla ek gıdalara başlanılan geçiş dönemi beslenmesi sürecinin de özellikle devam ettirilen anne sütü ile birlikte ideal olarak yaşamın 4-7. ayları arasında olması gerektiği bildirilmektedir. Bu şekilde diyeteye giren glutene karşı immünolojik toleransın sağlanması anne sütünün pek çok immünoaktif özelliği sayesinde daha olası görülmektedir<sup>53, 68, 71</sup>.

Kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha yüksek oranda görülür<sup>72</sup>, bununla birlikte erkeklerde klinik tablo daha ağır olarak ortaya çıkar<sup>73</sup>. Tanı sırasında pik yaş dördüncü ve beşinci dekatlarda<sup>72</sup> olmasına rağmen, İngiltere’de yapılan popülasyon temelli tarama çalışmalarında 7 yaşındakilerin ve erişkinlerin %1’inde ÇH saptanması, ÇH’nın çocuklarda geliştiğini ve erişkin döneme kadar tanı konulamamış olduğunu göstermektedir<sup>18, 22</sup>.

ÇH tanısı konulanların çoğu beyazların genetik geçişini göstermesine rağmen, Kanada’da yaşayan Çinlilerde<sup>74</sup>, Afrika kökenli Amerikalılarda<sup>75</sup>, Kuzey Amerika yerlilerinde ve İngiltere’de yaşayan Batı Hindistanlı çocuklarda<sup>76</sup> da tanı konulmuştur. Hastalığın tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek serolojik testlerin



kullanılmaya başlanması ile daha fazla birey hastalık açısından taranabilmiş ve atipik sessiz olgular tanı almaya başlamıştır<sup>77</sup>. Hastaların büyük bir kısmı sessiz veya atipik bulgularla gelmesi nedeniyle tanı konulamadığından Buzdağı Model Teorisi ile sürülmüştür<sup>78, 79</sup>.

Çölyak hastalığı uzun yıllardan beri ishal, gelişme geriliği ve malabsorbsiyonla karakterize klasik (tipik) klinik bulgularla tanınmaktadır.

Atipik formda ise gastrointestinal semptomlar bulunmaz. Atipik form daha çok yetişkinlerde görülmekte olup, tüm yetişkin hastaların yaklaşık yarısında gastrointestinal sisteme ait semptomlar bulunmaz<sup>80</sup>. Atipik formda ekstraintestinal bulgular olan hematolojik, psikiatrik, endokrin, renal, nörolojik, romatolojik, dermatolojik ve kardiyovasküler semptomlar sıklıkla bulunur.

**Tablo-3: Çölyak Hastalığı Prezantasyon Spektrumu<sup>57</sup>**

Yaygın görülenler	Daha az yaygın olanlar	İlişkili Durumlar	Komplikasyonlar
<b>Erişkinler</b>	<b>Genel Özellikler</b>	<b>Kesin İlişkili</b>	Refrakter Sprue
Demir eksikliği anemisi	Kısa Boy	Dermatitis Herpetiformis	Enteropati ilişkili T Hücreli Lenfoma
Diyare	Gecikmiş Puberte	IgA eksikliği	Orofarinks, özofagus,ince bağırsak karsinomu
<b>Çocuklar</b>	<b>Gastrointestinal Özellikler</b>	Tip I Diabetes Mellitus	Ülseratif Jejunoileit
Diyare	Rekürren Aftöz stomatit	Otoimmün Tiroid Hastalığı	Kollajenöz Sprue
Gelişme Geriliği	Rekürren Karın Ağrısı	Sjögren Sendromu	
Karında şişkinlik	Steatore	Mikroskopik kolit	
	<b>Ekstraintestinal Özellikler</b>	Romatoid Artrit	
	Folat eksikliği anemisi	Down Sendromu	
	Osteopeni veya osteoporoz	IgA Nefropatisi	
	Dental-enamel Hipoplazisi	<b>Muhtemel İlişkili</b>	
	K vitamini eksikliği	Konjenital Kalp Hastalığı	
	Hipertransaminezemi	Rekürren Perikardit	
	Trombositoz (Hiposplenizm)	Sarkidoz	
	Polinöropati	Kistik Fibrosis	
	Ataksi	Fibrosing alveolit	
	Epilepsi (Serebral kalsifikasyonlu veya kalsifikasyonsuz)	Akciğer Kaveteleri	
	İnfertilite	Pulmoner Hemosideroz	
	Tekrarlayan düşük	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı	
	Anksiyete ve Depresyon	Otoimmün Hepatit	
	Foliküler Keratoz	Primer Biliyer Siroz	
	Allopesi	Addison Hastalığı	
		Sistemik Lupus Eritematosus	
		Vaskülit	
		Polimyozit	
		Myastenia Gravis	
		Şizofreni	

**Tablo-4: Çölyak Hastalığı ile İlişkili semptomlar ve Durumlar<sup>81, 82</sup>**

**Klasik Prezantasyon**

Abdominal distansiyonla birlikte Kronik diyare, büyüme geriliği, anoreksi ve irritabilite

**Atipik Prezantasyon**

Persistan kusma ve bulantı  
Tekrarlayan karın ağrısı, abdominal distansiyon  
Kronik Diyare ve persistan konstipasyon  
İstemsiz kilo kaybı  
Büyeme geriliği , puberte gecikmesi  
Kronik halsizlik  
Açıklanamayan anemi (Demir eksikliği, folik asit eksikliği)  
Dermatitits Herpetiformis

**Diğer ilişkili semptomlar ve bulgular**

Osteoporoz, açıklanamayan kırıklar  
Dental enamel hipoplazi  
Aftöz stomatit  
Polinöropati, epilepsi  
Serebellar Ataksi

**İlişkili hastalıklar ve Sendromlar**

Tip I DM  
Otoimmün tiroditis  
Otoimmün karaciğer Hastalıkları  
Sjögren Sendromu  
Allopesia Areata  
IgA eksikliği  
Down Sendromu  
Turner Sendromu  
Williams Sendromu

**Tablo-5. Değişik klinik durumlarda ÇH prevalansı<sup>83</sup>**

<b>Klinik Durum</b>	<b>Prevalans</b>
ÇH olan birey ile birinci derece akrabalık	% 10–15
ÇH olan birey ile ikinci derece akrabalık	% 2,6–5,5
Tip-1 Diyabetes Mellitus (DM)	% 5
Otoimmün tiroidhastalığı	% 3
Semptomatik demir eksikliği anemisi (DEA)	% 10–15
Aseptomatik DEA	% 2–9
Mikroskobik kolit	% 15–27
İrritabl barsak sendromu	% 3
Osteoporoz (OP)	% 1–3
Nedeni bilinmeyen transaminaz yüksekliği	% 1,5–9
Otoimmün hepatit	% 3–6
Primer biliyer siroz	% 0–6
Down sendromu	% 3–12
Kronik yorgunluk sendromu	% 2
Nedensiz infertilite	% 2–4

**Tablo-6. Ülkemizde Sağlıklı ve Hastaneye Başvuran Bireylerde Çölyak Hastalığı Prevalansı**

Araştırmacı	Araştırmanın yapıldığı yer	Yıl	Çalışma popülasyonu	Sayı	Prevalans
Dalgıç B ve ark. <sup>84</sup>	Türkiye (62 il)	2010	Sağlıklı okul çocukları	20190	0,47/100*
Ertekin ve Ark. <sup>85</sup>	Erzurum	2005	Sağlıklı Okul Çocukları	1263	1/158
Demirçeken ve Ark. <sup>86</sup>	Ankara	2003	Sağlıklı ve Hastaneye başvuran Çocuklar	1000	1/100 (1/111*)
Karaaslan ve ark. <sup>87</sup>	Ankara	2003	Kan vericiler	5054	1/140
Gürsoy S ve ark. <sup>88</sup>	Kayseri	2005	Hastaneye Başvuran Çocuklar	906	1/100
Tatar G ve ark. <sup>20</sup>	Ankara	2004	Kan vericiler	2000	1,3/100
Altıntaş ve ark. <sup>89</sup>	Mersin	2008	Dispepsi	69	1,44/100*

\*Biyopsi Tanılı

**Tablo-7. Ülkemizde Risk Gruplarında Yapılan Çölyak Hastalığı Prevalans Çalışmaları**

Araştırmacı	Yıl	Çalışma popülasyonu	Sayı	Prevalans
Altıntaş ve ark. <sup>90</sup>	1998	Boy kısalığı	47	55,3/100
Tümer ve ark. <sup>91</sup>	2005	Boy kısalığı	84	8,3/100
Ertekin ve ark. <sup>92</sup>	2001	Diabetes Mellitus	74	13,5/100
Aygun ve ark. <sup>93</sup>	2001	Diabetes Mellitus	60	5/100
Cogulu ve ark. <sup>94</sup>	2003	Down send	47	10,6/100
Dalgıç ve ark. <sup>95</sup>	2006	Epilepsi	70	4,7/100
Kalaycı ve ark. <sup>45</sup>	2006	Demir eksikliği anemisi	135	4,4/100
Sarı ve Ark. <sup>96</sup>	2010	Diabetes Mellitus	48	1,4/100
Sarı ve ark. <sup>97</sup>	2009	Otoimmün Tiroidit	102	54,9/100
Ertekin ve ark. <sup>98</sup>	2010	Epilepsi	77	9,1/100
Çekin ve ark. <sup>99</sup>	2012	Demir Eksikliği anemisi	84	7,14/100
Ateş ve ark. <sup>100</sup>	2011	Demir eksikliği anemisi	269	6,69/100

## Tablo-8. Çölyak Hastalığında ekstraintestinal bulgular ve sebepleri<sup>101-104</sup>

### 1- Hematopoetik sistem :

- Anemi : Demir, folat, vitamin B12 veya pridoksin eksikliği
- Hemoraji: K vitamin eksikliği, nadiren folik asit eksikliğine bağlı trombositopeni
- Trombositoz: Hiposplenizm

### 2- İskelet Sistemi:

- Osteoporoz: Ca<sup>+2</sup> ve vitamin D malabsorbsiyonu
- Patolojik kırıklar: Osteopeni, osteoporoz
- Osteoartropati: Bilinmiyor

### 3- Kas Sistemi:

- Atrofi: Malabsorbsiyon nedeniyle malnutrisyon
- Tetani: Ca<sup>+2</sup>, vitamin D, magnezyum malabsorbsiyonu
- Güçsüzlük: Genel kas atrofisi, hipokalemi

### 4- Sinir Sistemi:

- Periferik nöropati: Tiamin ve B12 vitamin eksikliği
- Nöbetler: Bilinmiyor
- Demiyelanize SSS lezyonları: Bilinmiyor
- Ataksi: Bilinmiyor

### 5- Endokrin Sistem:

- Sekonder Hiperparatiroidizm: Ca<sup>+2</sup> ve vitamin D malabsorbsiyonuna bağlı hipokalemi
- Amenore, İnfertilite, İmpotans, Menarşın gecikmesi: Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon, malnutrisyon

### 6- Karaciğer:

- Artmış karaciğer enzimleri

### 7- Cilt:

- Foliküler hiperkeratozis, Dermatit: Vitamin A ve Vitamin B kompleks malabsorbsiyonu
- Peteşi ve Ekimoz: Hipoproteinemi ve trombositopeni
- Ödem: Hipoproteinemi
- Dermatit Herpetiformis: Bilinmiyor

Anemi hem çocuklarda hem de erişkinde sıklıkla görülür ve genellikle proksimal ileumdan bozulmuş demir ve folat emilimine bağlıdır. Şiddetli ileal tutulumu olanlarda vitamin B12 emilimi de bozulmuştur<sup>17, 105</sup>. Yaygın hastalığı

olanlarda hematüri, epitaksis, vajinal kanama, gasrointestinal kanama ya da deri ve mukozalardan kanamalar görülebilir. Kanama K vitamini emilim bozukluğuna bağlıdır ve daha önceden var olan anemiyi derinleştirebilir. Demir eksikliği anemisi glutensiz diyetle tamamen düzelir<sup>106</sup>. Sebebi bilinmeyen hiposplenizm erişkinlerin % 50'sinden fazla olmakla birlikte çocuklarda nadir görülür; trombositosis, deforme eritrositler ve splenik atrofi ile birlikte<sup>107</sup>. Çoğu hastada glutensiz diyetle hiposplenizm kaybolur<sup>107</sup>.

Tedavi edilmeyen Çölyak hastalığında kemik mineral dansitesi hemen daima düşüktür ve hastaların %25'inde osteoporoz vardır. İnce barsak hastalığına bağlı yağda eriyen vitaminlerin emilim bozukluğuna bağlı vitamin D eksikliği ve inefektif kalsiyum transportuna bağlı kalsiyum emiliminin bozulması sonucu osteopenik kemik hastalıkları gelişir<sup>108</sup>. Kalsiyum ve magnezyum eksikliği parastezi, kas krampları ve hatta tetaniye sebep olabilir. Patolojik fraktürlerin nadir olduğu düşünülse de yapılan son bir çalışmada çölyak hastalığı tanısı konmamış veya diyetini yapmayan hastaların %25'inde periferik kemik fraktürlerinin görüldüğü rapor edilmiştir<sup>109</sup>. Uzun süreli kalsiyum malabsorpsiyonu sonucu sekonder hiperparatiroidizm gelişir<sup>106</sup>.

Şiddetli hastalıkta santral veya periferik sinir sistemi lezyonlarına bağlı nörolojik semptomlar görülebilir fakat patogenezi iyi anlaşılammıştır. Ataksi en sık görülen nörolojik semptomdur. Bu anormalliklerin serebellum, spinalkordun posterior kollumunun ve periferik sinirlerin immunolojik hasarı sonucu olduğu düşünülür ve 'gluten ataksisi' terimi ile anlatılır. Duyu kaybı ile birlikte kas güçsüzlüğü ve parestezi arasına görülür ve periferik nöropati ve spinal kordun yama tarzında demiyelinizasyonu, serebellar atrofi ve proliferasyon "Wernicke Enfalopatisi'ni" akla getirir<sup>110</sup>. Vitamin B12, tiamin, riboflavin ve piridoksin eksikliğinin nörolojik semptomlara sebep olduğunun ortaya konulamamasına rağmen vitamin A, B, E multivitamin veya kalsiyum içeren preparatların alınmasının semptomlarda düzelmeye sağladığı rapor edilmiştir. Gece körlüğü A vitamini tedavisi için endikasyondur. Periferik nöropati ve ataksi spesifik vitamin eksikliği ile bağlantılı değildir ve gluten kesilmesine cevapsızdır. Çölyak hastalığı ile kompleks parsiyel epilepsi ve bilateral parietookspital kalsifikasyon ilişkisi bilinmektedir.

Epilepsinin nedeni bilinmemektedir, ancak prognozu diyete erken başlanması ile koreledir. Çoğu hasta psikolojik olarak normale de irritabilite, depresyon gibi semptomlar görülür ve bunlar glutensiz diyetle düzelir<sup>110</sup>.

Dermatitis Herpetiformis tanısı alan hastaların 2/3'ünde glutene benzer enteropati görülür. Dermatitis Herpetiformis'li hastalarda doku transglutaminaz'a karşı antikorun bulunması çölyak hastalığı ile arasındaki patojenik ilişkiyi kanıtlar. Dermatitis Herpetiformis'li hastalar da glutensiz diyetten fayda görebilirler<sup>111</sup>.

Jinekolojik ve obstetrik problemler tedavi edilmemiş hastalarda siktir. Amenore doğurgan çağıdaki kadınların 1/3'ünde, tedavi edilmeyen kişilerde menarşda 1 yıl kadar gecikme görülür. Çölyaklı hastalarda infertilite görülebilir diyet sonrası fertilitenin düzeldiği görülür. İnfertilite bazen hastalığın ilk belirtisi olabilir. Spontan ve tekrarlayan abortuslar, düşük doğum ağırlıklı bebekler, doğumda ters geliş tedavi edilmeyen kişilerde daha siktir ve glutenden fakir diyetle önlenabilir<sup>112</sup>. Hastalık prevalansının yüksek olduğu bölgelerdeki hamilelerin taranması gerekliliği düşünülmektedir.

Çölyak hastalarının % 30'unda geçici karaciğer enzim yüksekliği görülür<sup>113</sup>,<sup>114</sup>. Bazılarında otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, otoimmün kolanjit, primer sklerozan kolanjit gelişebilir. Çölyak hastalığına eşlik eden pekçok karaciğer hastalığının sebebi hala tam olarak anlaşılamamış ancak immunolojik temeli olduğu ileri sürülmüştür<sup>113</sup>. Çölyak hastalığında görülebilecek ekstraintestinal bulgular tablo 8'de belirtilmiştir<sup>101-103, 115</sup>.

### Tablo-9. ÇH'a Eşlik Eden Diğer Hastalıklar ve Sendromlar

- Otoimmün hastalıklar
  - Tip I Diabetes Mellitus
  - Otoimmün Tiroidit (Hashimoto tiroiditi)
  - Sjögren Sendromu
- Demir Eksikliği Anemisi
- İntrakranial kalsifikasyonlu epilepsi
- Serebellar Ataksi
- Osteopeni/osteoporoz
- IgA Nefropatisi
- Karaciğer İşlev Bozuklukları ve Hastalıkları
- Hiposplenizm
- Pankreatit
- Üreme sistemi bozuklukları
- Atrofik Glossit
- İdiopatik pulmoner hemosiderosis
- Evans Sendromu
- Depresyon
- Genetik Hastalıklar
  - Down Sendromu
  - Turner Sendromu
  - Williams Sendromu
  - Selektif IgA eksikliği

### Tablo-10. ÇH ile Benzerlik Gösteren Diğer Durumlar

- Geçici Gluten intoleransı
- Geçici besine duyarlı enteropatiler
  - İnek sütü duyarlılığı enteropatisi
  - Soya ve diğer besin proteinlerine intolerans
- Gastroenterit ve postenterit sendromları
- Eozinofilik enteropati
- Mikrovillüs atrofisi
- Kazanılmış hipogamaglobulinopati (HIV)
- Birincil bağışıklık yetmezliği
- Bakteriyel aşırı üreme
- Protein enerji malnutrisyonu
- İnce bağırsak Lenfoması



### 2.1.5. Tanı

Çölyak hastalığının önemi; semptomlarının çok geniş bir yelpazede seyretmesi, adeta bir buzdağı modeli ile çok büyük bir bölümüne tanı konulmamış olması, her yaşta ortaya çıkmakla birlikte en çarpıcı klasik tipinin özellikle büyüme ve gelişmenin çok önemli olduğu ilk 2 yaşta (6 ay – 2 yaş) görülmesi ve eğer tanı konulmazsa önemli sağlık sorunlarına ve bununla orantılı olarak gelişen ekonomik, psikolojik ve sosyal kayıplara neden olmasıdır<sup>56-59</sup>. Hastalığın atipik formları ise ergenlik ve orta yaş yetişkin döneminde sıçrama gösterir<sup>60, 62</sup>. ÇH hayat boyu devam eden bir hastalıktır ve zamanında tanı konulamazsa çocuklarda büyüme-gelişme geriliği, daha büyük yaşlarda ise gecikmiş puberteye sebep olacaktır<sup>116</sup>. ÇH olan hastalarda özofagus, mide, farinks ve intestinal malignitelerin görülme sıklığı artmıştır<sup>117</sup>. Atipik belirtilerden ötürü çoğu kez tanının akla getirilmemesi nedeniyle başka hastalıklar düşünülerek gereksiz ve sonuç getirmeyecek araştırmalar, tedaviler yapılır.

Erken tanı ve glutensiz diyet ile bu sonuçları azaltılabilir<sup>118</sup>. ÇH kesin tanısı günümüzde Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Nutrisyon Topluluğunun (ESPGHAN) önerileri doğrultusunda konulmaktadır<sup>119</sup> (Tablo-11).

#### Tablo-11. Çölyak hastalığı için ESPGHAN tanı kriterleri (1990)

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

### 2.1.5.1 Seroloji

Serolojik testler intestinal biyopsi gerektiren grupları belirlemek, çölyak hastalığı tanısını desteklemek ve tedaviye yanıtı izlemek amacıyla kullanılırlar. Antigliadin IgA ve IgG, antiendomisyum (EMA) IgA ve antitransglutaminaz-2 (TTG) IgA ve IgG oldukça sık olarak kullanılan serolojik testlerdir. Son zamanlarda geliştirilen bir test antideamide gliadin peptit (DGP) IgA dır. Selektif IgA eksikliği ÇH olan hastalarda normal popülasyona göre 10-16 kat daha yüksek görülür. Bu nedenle ÇH ve eşlik eden selektif IgA eksikliği olan hastalarda EMA IgA ve Anti-TTG IgA negatif saptanabilir. Tanıda kullanılan serolojik testlerin duyarlılık, özgüllük ve öngörü değerleri tablo 12'de gösterilmiştir<sup>120</sup>.

**Antigliadin Antikor (AGA):** Tahılların gliadin içeriğine karşı oluşur. Ucuz ve kolaylıkla kullanılabilen bir test olmasına karşılık normal bireylerde ve başka sebeple oluşan gastrointestinal inflamasyonlarda da pozitif sonuç verebildiğinden çölyak hastalığı için özgün değildir. 18 aydan küçük ve hastalığın klinik bulgularını gösteren çocuklarda serolojik belirteç olarak antigliadin IgA'nın kullanılması yararlıdır<sup>121</sup>.

**Anti Deamide Gliadin Peptid (DGP) IgA:** İkinci kuşak AGA test olup, duyarlılığı % 94, özgüllüğü % 99'dur. Sentetik gliadin peptidleri TTG ile modifiye olmuş gliadinleri taklit ederek deamide gliadin peptidlere karşı antikor oluşturur. Beş yaşından küçük çocuklarda güvenilirliği düşüktür. Deamide gliadin peptid IgA'nın duyarlılığı %91, özgüllüğü % 98 olup TTG-IgA ile birlikte duyarlılığı % 95, özgüllüğü ise %96 olarak bulunmuştur<sup>122</sup>. Diyetteki antijene karşı immüniteyi yansıttığından glutensiz diyete başlandıktan sonra TTG'den daha hızlı düşer. Bu nedenle çölyak hastalığının takibinde kullanılabilir<sup>123</sup>.

**Anti Endomisyum Antikor (EMA):** Bağ doku proteini olan endomisyuma karşı gelişen antikordur. Test için substrat olarak maymun özefagusu kullanılırken, son yıllarda insan göbek kordonu kullanılmaktadır. İndirekt immünfloresan yöntemi ile çalışır. Duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir (%95-100). Düşük titrelerdeki pozitifliği çölyak hastalığı için spesifiktir. Glutensiz diyetten sonra serum EMA düzeyi düşmeye başlar ve tedavi edilmiş hastalarda negatif hale gelir. Tetkikin pahalı ve

değerlendirilmesinin kişiye bağımlı olması yaygın olarak kullanımını kısıtlamaktadır<sup>124</sup>. Bununla birlikte ELİSA yöntemi ile bakılan EMA düzeylerinin de tanıda yararlı olduğu gösterilmiştir<sup>125</sup>.

**Anti Doku Transglutaminaz Antikor (TTG):** Doku transglutaminaz(TTG), antiendomysial antikor için bir otoantijen olan rekombinan TTG kullanımı ile ELISA yöntemi ile ölçülebilen geliştirilmiş bir testtir. TTG doku yaralanması sırasındaki strese cevap olarak ekstrasellüler olarak salınan sitoplazmik bir enzimdir. TTG, glutaminin deamidasyonunu sağlayarak glutamik asit ve amonyak oluşturur. TTG-gliadin kompleksi gluten spesifik T hücrelerini uyararak TTG antikor üretimini sağlar. Glutensiz diyet kullanan çölyak hastalarında TTG antikor düzeyleri düşmeye başlar<sup>123</sup>.

Anti-TTG, çölyak hastalığı tanısı için yüksek duyarlılığa sahip olup, tarama testi olarak kullanılması önerilir. TTG antikor testleri, EMA testlerinden daha kolay ve ucuzdur. Özellikle insan kaynaklı TTG'nin kullanımı ile tanıdaki güvenilirliği daha da artmıştır<sup>126</sup>. Geniş çaplı çok merkezli bir çalışmada 20 laboratuvar arasında doku transglutaminaz duyarlılığının (% 69-93), özgülüğünün (% 96-100) olması daha iyi standardizasyon yapılması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır<sup>126</sup>. IgA eksikliği olan olgularda TTG IgG bakılması önerilmektedir<sup>126, 127</sup>. Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testlerin duyarlılıkları tablo-12'de gösterilmiştir.

**Tablo-12. ÇH Tanısında Serum testleri**<sup>81, 128-131</sup>

Test	Sensitivite Aralığı %	Spesifite Aralığı %	Yorumlar
IgA Anti-tTG Antikorları	>95,0 (73,9-100)	>95,0 (77,8-100)	Taramada ilk aşamada önerilir
IgG Anti-tTG Antikorları	Geniş oranda değişken (12,6-99,3)	Geniş oranda değişken (86,3-100)	IgA eksikliği olan hastalarda yararlı
IgA Antiendomysial Antikorları	>90,0 (82,6-100)	98,2 (94,7-100)	Tanısı kesin olmayanlarda yararlı
IgG DGP*	>90,0 (80,1-98,6)	>90,0 (86,0-96,9)	IgA eksikliği ve genç çocuklarda yararlı
HLA-DQ2 veya HLA-DQ8	91,0 (82,6-97,0)	54,0 (12,0-68,0)	Yüksek negatif prediktif değer
IgA+IgG DGP	76-97	96-99	
IgA ve IgG DGP ve tTG	83-100	88-93	

\*Deamide Gliadin peptid

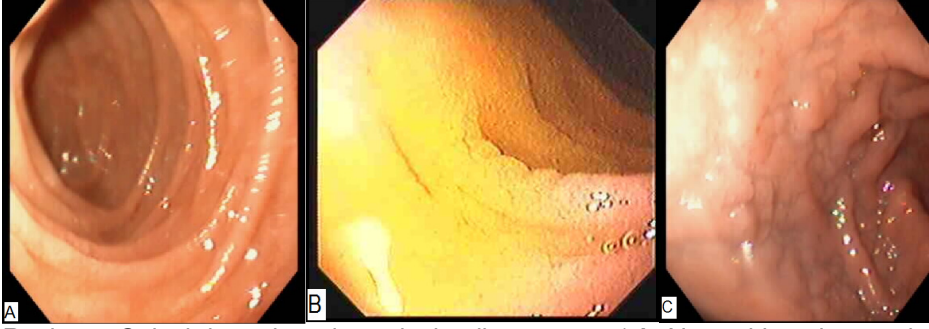
### **2.1.5.2 Radyoloji**

ÇH'dan şüphelenilen olgularda baryumlu grafiler nadiren gerekir. Anormal bulgular arasında ince bağırsakların dilatasyonu ve t y ms  mukozal paternin yerine belirgin kalınlaşmış veya tamamen oblitere olmuş mukozal pililer veya valvula conniventeslerde düzleşme sayılabilir. İnce barsakta genişleme, baryumun floküle olması, segmentasyon ve pililerde kalınlaşma bulunabilir. Hafif orta dereceli hastalarda distorsiyone mukoza paterni genellikle proksimal ince bağırsağına sınırlı iken ağır hastalığı olanlarda tüm ince bağırsağı tutan anormal mukoza görülebilir. Crohn Hastalığı (terminal ileit), skleroderma (hipotonisite), aşırı bakteri çoğalması (ince barsak divertik lozisi) veya kollajenöz hastalıklar gibi diğer hastalıklardan şüphelenildiğinde çok faydalıdır. Orta dereceli   lyak hastalığı olanlarda baryumlu grafi olabilir ve baryumlu grafi ince barsak biyopsisi ve serolojik testler kadar tanıda sensitif değildir. Çölyak hastalığı olan hastaların çoğunda rutin ince barsak pasaj grafisi gereksizdir ve lenfoma, karsinoma, ülseratif jejunoileitis veya striktür gibi komplikasyonların ekarte edilmesinde düşünülmelidir.

Hiposplenizm, asit, lenfadenopati, mesenterik lenf nodu kavitasyonu bulunduğunda bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans tanısız ipucu sağlar. Kemiklerin radyolojik incelenmesinde kemik dansitesinde diffüz azalma, vertebral kompresyon kırığı ve ps dofrakt rler gibi osteopenik kemik hastalığının sekonder bulguları görülebilir<sup>106</sup>.

### **2.1.5.3 Endoskopi**

Çölyak hastalığında çeşitli endoskopik değişiklikler tanımlanmıştır. Duodenal katlantıların azalması, taraklaşma, mukozal düzleşme ve mozaik görünüm vardır. Daha az sıklıkta ise vaskülaritede artma ve mukozal nodülarite görülebilir. Mukoza  abuk kanar. Ancak bu bulguların hiçbiri   lyak hastalığı için spesifik ve sensitif değildir. Tanı için duodenumdan alınan biyopside histopatolojik değerlendirme şarttır<sup>132</sup>. Duodenum 2. Kitadan en az 4 biyopsi  rneği alınmalıdır.



Resim-1: Çölyak hastalığında endoskopik görünüm ( A: Normal ince bağırsak mukozası B: Pillerde tırtıklanma C: çorak toprak manzarası)<sup>133</sup>

#### 2.1.5.4 Patoloji

Tanı serolojik antikörlerin pozitif olduğunun gösterilmesi sonrasında endoskopik ince bağırsak(İB) biyopsisinin yapılması ve tipik histopatolojik özelliklerin gösterilmesi ile konur. Bu özellikler intraepitelyal lenfosit (İEL) artışı, kript hiperplazisi ve total villus atrofidir. Son yıllarda histopatolojik tanı için yine Marsh kriterleri esas alınmakla birlikte bazı değişikliklerin yapılması da önerilmektedir ve modifiye tanı kriterleri söz konusudur<sup>134, 135</sup>.

Günümüzde kabul edilen Marsh sınıflamasının yeni versiyonu (Modifiye Marsh skoru) ile gluten duyarlı enteropatinin histopatolojik sınıflaması şöyledir:

**Tip 0:** Normal villüs yapısı

**Tip 1:** Normal villus yapısı ile birlikte artmış İEL (İELozis)

**Tip 2:** İELozis ve kript hiperplazisine eşlik eden kısalmış villus yapısı

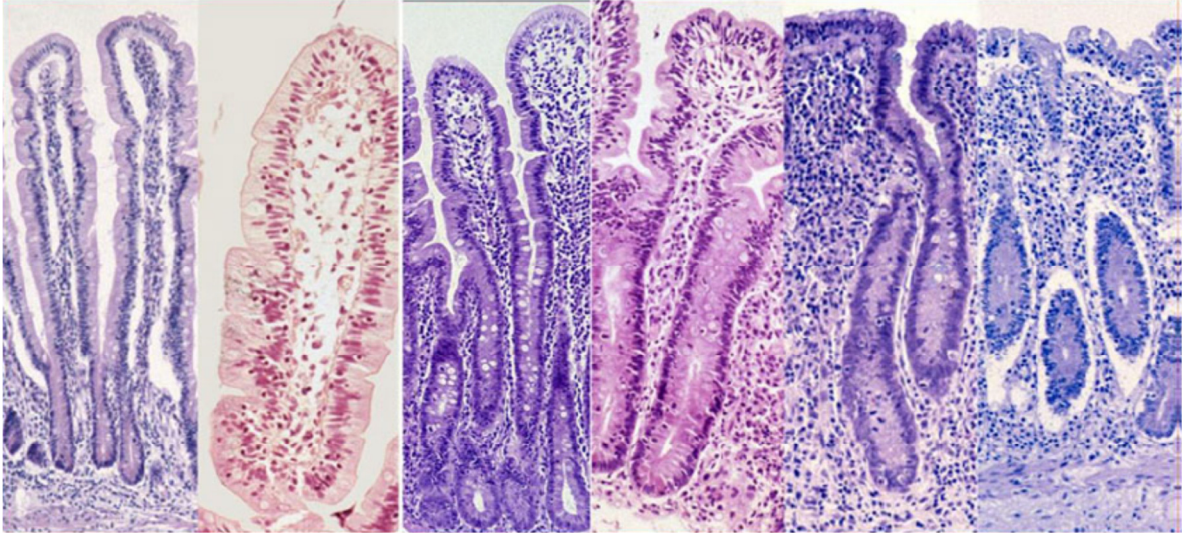
**Tip 3:** İELozis ve kript hiperplazisi ile

A parsiyel

B subtotal

C tamamen düzleşmiş mukoza

Çölyak Hastalığı patolojisinde görülen değişiklikler resim-2'de, çölyak hastalığının histopatolojik tanısının karışabileceği diğer hastalıklar tablo-13'de gösterilmiştir.



Resim-2: Marsh sınıflaması (Soldan Sağa): Marsh 0:Normal, 1: Artmış intraepitelyal lenfositler(İEL), 2: Artmış İEL ek olarak kript hiperplazisi, 3a: Parsiyel Villüs atrofisi, 3b:Subtotal Villüs Atrofisi, 3c: Total Villüs atrofisi<sup>136</sup>

### Tablo-13: ÇH histopatolojik tanısının karışabildiği diğer durumlar<sup>135</sup>

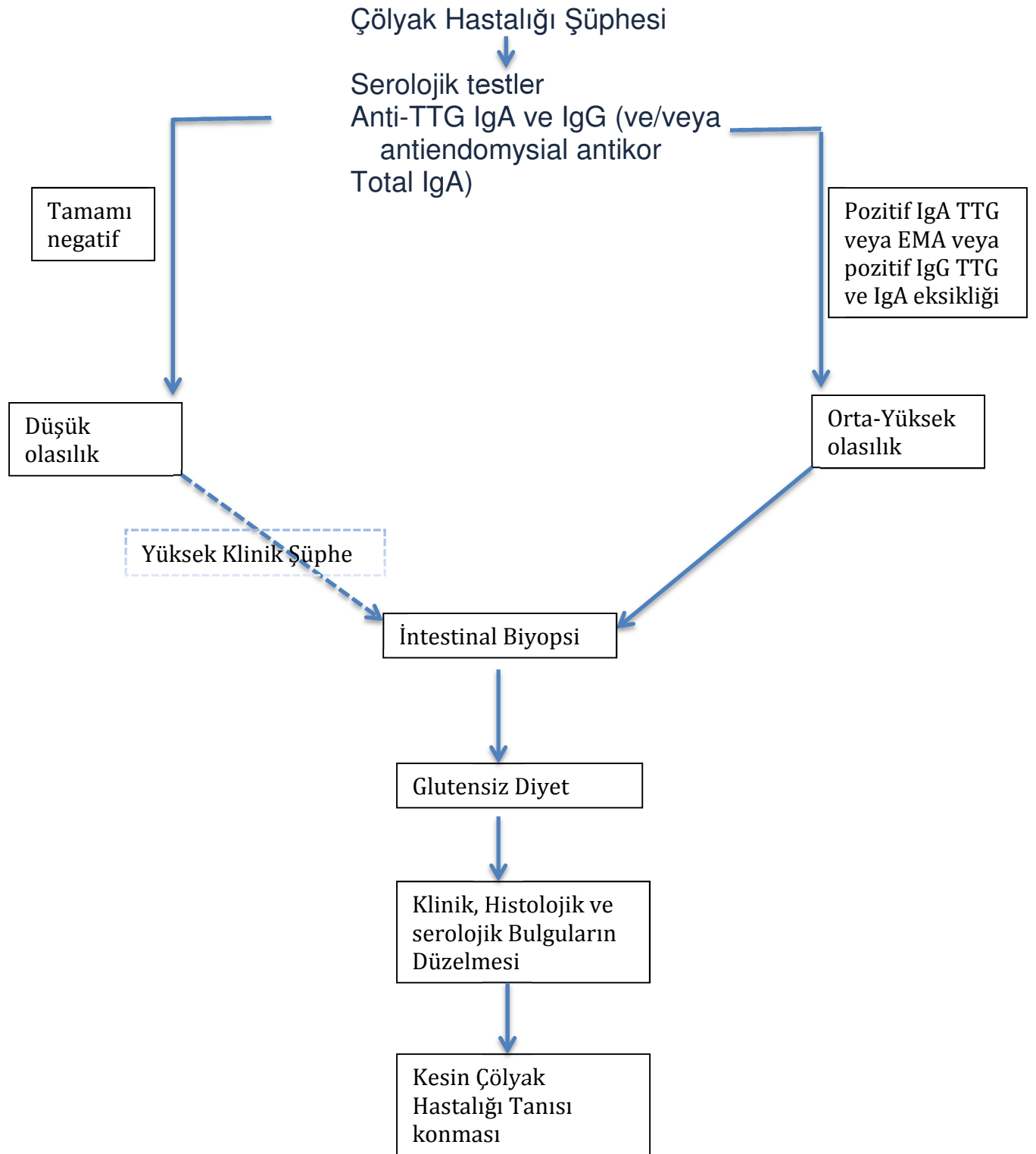
#### IELozis

- HP ile birlikte olan gastroduodenitis
- Besin alerjisi (Gluten ile olmayan)
- Enfeksiyonlar (Giardia, cryptosporidium, CMV, vb)
- Otoimmün enteropati
- Crohn hastalığı
- Bakteriyel aşırı çoğalma
- Başta NSAİİ olmak üzere ilaçlar
- IgA eksikliği
- Sık değişkenli immün yetmezlik
- İnce barsak allograft rejeksiyonu

#### Villöz kısalma / düzleşme

- Mikrovillus inklüzyon hastalığı
- Otoimmün enteropati
- Tropikal sprue
- Refrakter sprue
- Kollajenöz sprue
- Radyokemoterapi
- Graft-versus-host hastalığı
- Nutrisyonel eksiklikler
- EİTHL

EİTHL: enteropatinin indüklediği T hücreli lenfoma; HP: Helicobacter pylori;  
IELozis: intraepitelyal lenfositozis; NSAİİ: nonsteroidal anti inflamatuvar ilaçlar



Şekil-3: Çölyak Hastalığı Tanı Algoritmi

### 2.1.6 Tedavi

Çölyak hastalığının kanıtlanmış tek tedavisi ömür boyu ve sıkı olarak yapılan glutensiz diyettir. Gluten çok sayıda gıdanın ve ilaçların içinde bulunmaktadır. Az miktarda bile alınan glutenin de zararlı etkileri vardır. Catassi ve arkadaşları, 10 mg/gün glutenin tolere edilebildiğini, 50 mg/günden fazla miktarın ise intestinal hasar yaptığını belirtmişlerdir. Genel olarak kabul edilen görüşe göre gıdalardaki kabul edilebilir gluten içeriği 200 ppm'dir<sup>39, 137</sup>.

Çölyak hastalarında glutensiz diyete uyumun yetersiz olması hastaların yaşam kalitelerini düşürmekte ve komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Hastalara diyetisyen desteği yanısıra sosyal ve psikolojik destek sağlanmalıdır<sup>138</sup>.

Çölyak hastalığında geçerli tek tedavinin ömür boyu yapılan sıkı glutensiz bir diyet olması gluten içermeyen diğer tahılların diyete eklenebileceğini düşündürmüştür. Bu tahıllardan biri olan yulaf güvenilir bir seçenek olarak kabul edilmekle birlikte, yapılan iki çalışmada yulafta bulunan avenin adlı depo proteinin bazı çölyak hastalarında immun yanıtı tetiklediği bildirilmiştir<sup>138, 139</sup>. Ayrıca yulaf ürünlerinin gerek üretim gerekse taşıma aşamasından tüketiciye ulaşıncaya kadar geçen aşamalarında buğday, arpa ve çavdar gibi tahıllardaki gluten ile kontaminasyonu sık olmaktadır. Bu yüzden yulafın çölyak hastalarında kullanımı konusunda kesin bir fikir birliği yoktur<sup>138, 140</sup>.

**Tedavide Yeni Yaklaşımlar:** Tedavide en etkin ve güvenilir yöntem glutensiz diyete sıkı bir şekilde uymaktır. Bununla birlikte, glutensiz denen gıda ürünlerindeki çok az miktarlarda gluten kontaminasyonu, bu ürünlerin yüksek maliyetleri ve çeşitlerinin sınırlı olması nedeniyle bu tedaviye uyum kolay olmamaktadır. Bu nedenle, son yıllarda alternatif veya yardımcı tedavi yöntemleri üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bu yeni tedavi yöntemleri sıkı glutensiz diyete ihtiyacı azaltmaya yöneliktir. Ancak, umut veren bu terapötik stratejilerin potansiyel yan etkileri ve maliyetleri açısından klinik pratiğe geçirilmeleri kolay olmayacaktır. Bakteriyel endopeptidazları içeren enzim tedavileri ile gluten proteinin sindirimini sağlayarak immün sistemde antijenik stimulasyon yapmasının engellenmesi immünomodülatör ilaçlarla transglutaminaz-2'nin baskılanması bu yöntemlerdendir. Tedavide yeni terapötik yaklaşımlar tabloda belirtilmiştir.



Tablo- 14. Çölyak Hastalığında Yeni Terapötik Yaklaşımlar<sup>141</sup>

- Intraluminal Terapiler
  1. Buğday Çeşitleri ve Genetik Modifikasyonu
  2. Unun İşlemden Geçirilmesi
  3. Oral Enzim Tedavisi
  4. Gluten Peptidlerinin İntraluminal Bağlanması
  5. Nötralizan Gluten Antikorları
- Epiteyial Terapiler
  1. İntestinal Geçirgenliğin Azaltılması
- Subepiteyial Terapiler
  1. Adaptif İmmün Cevabın Baskılanması
  2. Transglutaminaz İnhibitörleri
  3. HLA-DQ2 İnhibitörleri
  4. Glutene Karşı Tolerans Geliştirilmesi ve İmmün Modülasyon
- İmmün Sistem Hücrelerini Hedef Alan Terapiler
  1. IL-25 Antagonistleri
  2. Kemik İliği Transplantasyonu
  3. Mezenkimal Kök Hücre Tedavisi

### **2.1.7. Çölyak Hastalığı Komplikasyonları**

İtalya ve İsviçre’de yapılan çalışmaların sonuçlarına göre ÇH’da mortalite iki kat artmıştır<sup>117, 142</sup>. Tanıda gecikme ve diyetle uyum sağlayamama ölüm oranlarını arttırmaktadır ve Non-Hodgkin Lenfoma ana ölüm nedenidir<sup>117</sup>. Çocukluk döneminde tanı konulan çocuklarda uzun dönemli mortalite 3 kat daha fazladır<sup>143</sup>. Bununla birlikte dermatitis herpetiformisli hastalarda artmış ölüm veya kanser riski yoktur<sup>144</sup>.

Erişkin hastalarda IL-15 aracılığı ile refrakter çölyak hastalığı, ülseratif jejunoleit ve enteropati ilişkili T hücreli lenfoma gelişebilir<sup>145</sup>. Bu hastalıklar birbirlerinin devamıdır ve intraepiteyial lenfositlerin ve kromozomal tekrar düzenlenmenin etkisi<sup>146, 147</sup> ile kendi kendine devam eden glutenden bağımsız doku hasarı ve sonucunda da enteropati ilişkili T hücreli lenfomanın neoplastik T hücre klonunun kontrolsüz çoğalmasına yol açar<sup>148</sup>.

Refrakter Çölyak Hastalığı; glutensiz diyetle rağmen klinik ve histolojik olarak yanıt olmamasıdır. Refrakterlik en sık diyetle uyumsuzluk veya istemsiz gluten

alımında belirgindir. Diğer nedenler ilk biyopsinin yanlış yorumlanması, yavaş histolojik iyileşme ve villöz atrofinin ÇH dışı nedenlere bağlı olmasıdır. Ayırıcı tanıda otoimmün enteropati anti-enterosit antikörlerin varlığı ile kolayca tanınır<sup>149</sup>. Villüslerin tekrar büyümesinden sonra refrakter ÇH ilişkili değildir ve diyara açısından olaya bakıldığında eş zamanlı irritabl bağırsak hastalığı, pankreatik yetmezlik, mikroskobik kolit ve laktaz malabsorpsiyonu ile ilişkili olarak diyare olabilir<sup>150</sup>. Refrakter ÇH, hastaların %5'ini etkileyebilir<sup>151, 152</sup>. Gerçek Refrakter ÇH'nın 2 alt tipi vardır- tip 1 ve tip 2 (Tablo-15)<sup>151-153</sup>.

Tablo-15. Tip-1 ve Tip-2 Refrakter ÇH'nın karşılaştırılması

	Tip-1	Tip-2
Yanıtsız Villöz atrofi	+	+
İlişkili otoimmün hastalıklar	-	-
Aberran T-hücre Fenotipi	≤%10 IEL	>%50 IEL
Clonal TCR-γ gen tekrar düzenlenmesi	+	++
Kromozomal anormallikler	-	+
HLA-DQ2 Homozigotluğu	nadir	Sık
İlişkili ülseratif jejunoleit	Nadir	Sık
İmmünsüprese edici ajanlara yanıt (steroidler,budezonid,azatiyopurin vs.)	+	-
Aşkar EATL gelişme riski	düşük	5 yılda %37-60
Mortalite oranı	Hafifçe artmış	5 yıllık sağkalım <%50

EATL: Enteropati ilişkili T hücreli Lenfoma, IEL: Intraepitelyal Lenfosit TCR: T hücre reseptörü

Ülseratif Jejunoleit, Tip-2 refrakter ÇH birçok immünopatolojik özelliğini barındırır<sup>154</sup> ve ince bağırsaklarda darlıklara dönüşen çok sayıda ülserle karakterizedir. Kolik tarzda epigastrik ağrı, distansiyon,düşük derecede ateş, diyare ve kilo kaybı temel klinik özellikleridir. Obstrüksiyon, kanama ve perforasyondan dolayı ölüm oranı yüksektir.

Enteropati ilişkili T hücreli Lenfoma (EATL) başlıca proksimal ince bağırsakta lokalizedir, 60 yaş üzeri erkeklerde daha sıktır ve 2 yıllık sağ kalımı %15-20'dir<sup>152</sup>. İnce bağırsakların gros incelemesinde darlıklar ve perforasyonlara eşlik eden multifokal ülserler görülür. Klinisyenler açıklanamayan kilo kaybı, karın ağrısı, diyare, albümin ve kan kaybı, artmış laktat dehidrogenaz ateş ve gece terlemesi olduğunda bu komplikasyon yönünden alarmda olmalıdır<sup>155, 156</sup>. <sup>18</sup>FDG-PET ve histoloji en iyi tanı seçenekleridir.

### 3. Materyal ve Metod

#### 3.1 Hastalar

Çalışma Haziran 2011- Ocak 2013 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından yürütüldü. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı ile ortaklaşa yapılan çalışma ile, Türkiye İstatistik Kurumu 2009 nüfus sayımına göre, Mersin İli nüfusu gözönüne alınarak ilçelerin nüfus yoğunluğuna uygun olarak Epi info 3.5.2 programı kullanılarak,  $\pm\%0,5$  hata ile, 18 yaş üstü 1554 kişinin çalışmaya alınması planlandı. Mersin İli'ne bağlı ilçelerin nüfus yoğunluğu, yaş ve cinsiyet dağılımına göre örneklem dağılımı düzenlendi. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulundan etik kurul onayı alındı. Daha sonra T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nden izin alındı. Mersin Aile Hekimleri Derneği katkısı ile çalışmaya Mersin il genelinde, toplam 36 aile sağlığı merkezinden toplam 52 aile hekimi dahil edildi. Kişilerin seçiminde aile hekimlerine kayıtlı bireyler rastgele sistematik yöntemle seçilerek, çalışma hakkında detaylı bilgi verildikten sonra, gönüllü olanlar çalışmaya dâhil edildi. Gönüllülerden bilgilendirilmiş gönüllü olur formu doldurularak onamları alındı.

#### 3.2 Metod

Çalışmaya alınan kişilerin demografik bilgileri, eğitim düzeyleri, ekonomik durumları ve gastrointestinal semptomları, gastrointestinal semptom sorgulama skalası<sup>157</sup> kullanılarak sorgulandıktan sonra bu kişilerden alınan jelli biyokimya tüpüne 5 ml kan alındı. Daha sonra bu kan örnekleri 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örnekleri  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de donduruldu. Mersin Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda serum örneklerinde Anti-TTG/DGP IgA ve IgG düzeylerine bakıldı(Immulisa™ Celiac Fusion™ tTG/DGP ELISA, IMMCo Diagnostics, USA). Anti-tTG/DGP IgA/G  $\geq 20$  olanlar pozitif olarak kabul edildi. Anti-TTG/DGP IgA/IgG pozitif saptanan bireylerde AntiEndomisyum antikor IgA düzeylerine ELISA yöntemi ile bakıldı (CUSABIO, Wuhan Huamei Biotech Co.,LTD, Çin). Anti-endomisyum IgA negatif saptanan olgularda serum total IgA düzeylerine bakıldı (N antiserum to Human IgA (alfa chain), Siemens Heathcare

diagnostics, Almanya). Anti-tTG pozitif olarak saptanan kişilere endoskopi ve duodenum 2. kütadan en az 4 örnek alınacak şekilde endoskopik biyopsi yapılarak ÇH tanısı kesinleştirildi. Biyopsi örnekleri Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda deneyimli tek bir patolog tarafından değerlendirildi ve biyopsi sonuçları Marsh sınıflamasına göre değerlendirildi. Biyopsi ile çölyak hastalığı tanısı konulan bireyler Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğinde takibe alındı. ÇH saptanan bireyleri hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, kemik mineral dansite ölçüleri, tiroid fonksiyonlarına bakıldı. Abdominal ultrasonografi incelemeleri yapıldı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya Haziran 2011 ile Ocak 2013 tarihleri arasında Mersin il genelinden toplam 1554 gönüllü dahil edildi. Gönüllülerin yaş ve cinsiyet dağılımı tablo-16'da gösterilmiştir.

Tablo-16 : Gönüllülerin yaş ve cinsiyet dağılımı

İlçeler				18-29		30-39		40-49		50-59		60-69		70+	
	E	K	T	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K
Mersin Merkez	416	418	834	139	128	94	97	80	79	56	58	31	32	16	24
Tarsus	140	145	285	41	42	32	32	28	28	20	21	11	12	8	10
Erdemli	59	59	118	16	16	14	14	12	12	8	8	5	5	4	4
Silifke	55	58	113	13	14	12	13	12	12	9	8	5	6	4	5
Anamur	31	31	62	7	8	7	7	7	6	5	4	3	3	2	3
Mut	31	30	61	8	8	7	6	6	6	4	4	3	3	3	3
Gülnar	16	14	30	4	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2
Bozyazı	11	14	25	3	3	3	3	2	3	1	2	1	2	1	1
Aydincık	5	8	13	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
Çamlıyayla	6	7	13	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Toplam	770	784	1554	234	224	174	178	152	150	107	109	63	67	42	54

E: Erkek K: Kadın T: Toplam

Çalışma sonucunda taranan bireylerde 12/1554 (%0,77) hastada anti-tTG pozitifliği saptandı. 6/1554 (%0,39) hastada ise biyopsi tanıılı çölyak hastalığı saptandı, altı hastada ise biyopsi sonucunda kronik nonspesifik duodenit saptandı. Hastaların yaş ortalaması 39,3 (aralık 19-55 yaş) idi.

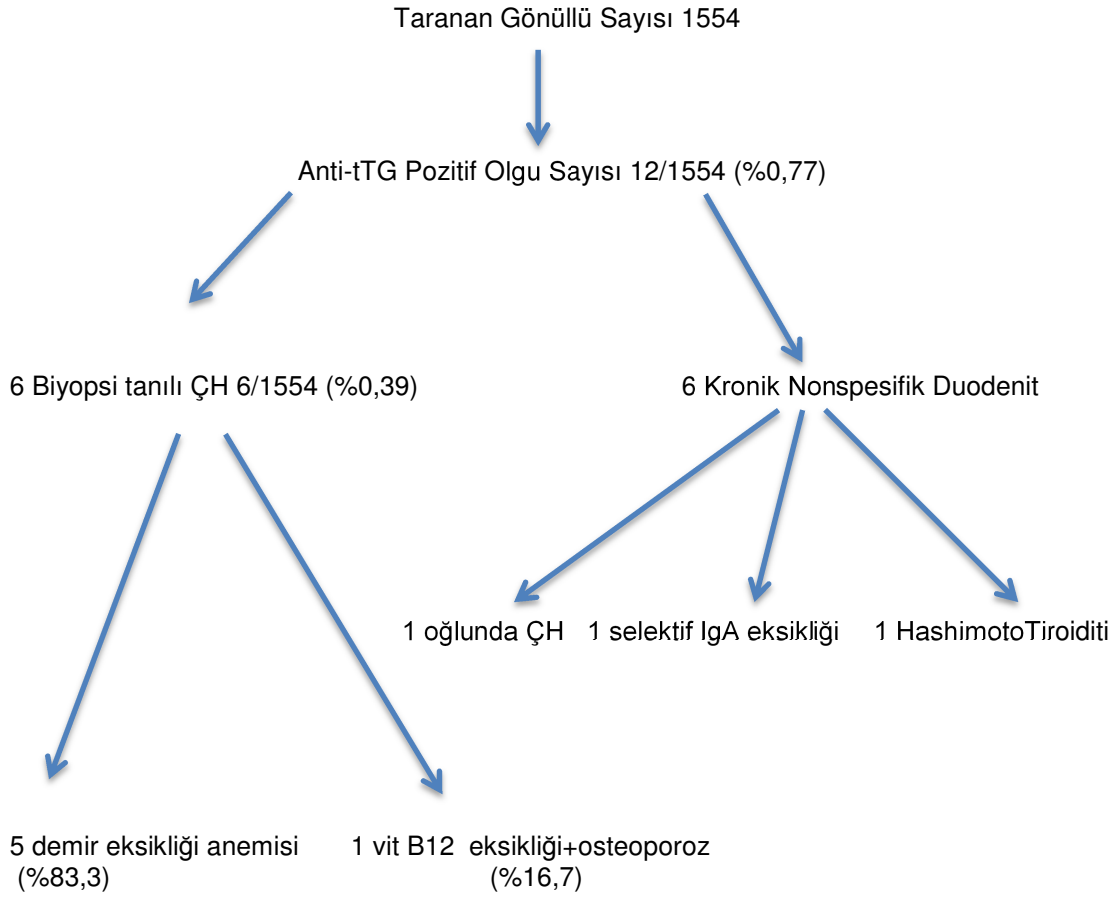
ÇH saptanan bireylerin demografik özellikleri tablo-17'de gösterilmiştir. ÇH saptanan bireylerin tamamı kadın olmakla beraber, Anti-tTG pozitif saptanan, yapılan duodenum biyopsisinde kronik nonspesifik duodenit saptanan bir erkek hastanın oğlunda gastrointestinal semptomlar olması üzerine yapılan endoskopide duodenum 2. kıtada pilillerde silinme, taraklanma ve çorak toprak manzarası vardı ve alınan biyopsi materyalinde Marsh Tip3 ile uyumlu ÇH saptandı. Anti-tTG pozitifliği olan bir olguda ise selektif IgA eksikliği saptandı. Bu olgunun yapılan duodenal biyopsisinde nonspesifik kronik duodenit ile uyumlu bulgular saptandı. ÇH saptanan hastalardan 5/6 (%83,3) demir eksikliği anemisi, 1/6 (%16,7)'sinde vitamin B12 eksikliği ve osteoporoz saptandı. Anti-tTG ve EMA pozitifliği olan bir hastada ise daha önceden anti-TPO (+) hipertiroidi (Hashimoto tiroiditi) öyküsü mevcuttu. Hastaların tamamında gastrointestinal sistem belirtisi yoktu veya silikti. Hastaların yapılan batın ultrasonografilerinde sadece iki hastada ince bağırsaklar hafif sekresyonlu, iki hastada da belirgin sekresyonlu olarak izlendi. Diğer sekiz hastanın batın ultrasonografi incelemesi normaldi. Bu bulgular eşliğinde Mersin İli'nde ÇH seroprevalansını 1/129, biyopsi tanıılı ÇH seroprevalansını ise 1/259 olarak saptadık.

Tablo- 17. ÇH saptanan bireylerin demografik ve klinik özellikleri

Sıra No	Yaş	Cins	İTTG	EM A	Klinik Özellikler	GIS semptomu	Ailede ÇH	USG Bulguları	Endoskopik Bulgular	Histoloji	Geldiği yer	Eğitim Düzeyi
1 (Z.G.)	62	K	26,189	+	Hashimoto Tiroiditi	-	-	Normal	N	Kr inflamasyon	Güneykent	Yok
2 (F.U.)	47	K	151,469	+	DEA	Şişkinlik	-	Normal	T,P,M,A	Tip3	Limonlu	İlkokul
3(F.A.)	31	K	23	+	Talasemi Minör	Şişkinlik	-	Normal	N	NSD	Gülнар	İlkokul
4 (İ.D.)	47	K	42,750	+	DEA	-	-	Normal	N	Tip2	Yenişehir	Üniversite
5 (H.K.)	38	K	30,012	+	B12 Eksikliği Osteoporoz	-	Kızı	İnce bağırsaklar hafif sekresyonlu izlendi.	T,M	Tip3	Akdeniz	Okuryazar
6 (L.G.)	55	K	160	+	DEA	-	Yeğeni	İnce Bağırsaklar hafif sekresyonlu	T,P,M	Tip3	Tarsus	Okuryazar
7 (S.Ş)	30	K	253,328	+	DEA	-	-	Normal		Tip3	Anamur	lise
8 (K.Y.)	19	K	179,124	+	DEA	-	-	Normal	M	Tip3	Akdeniz	Lise
9 (İ.T.)	41	E	25,559	-	-	-	Oğlu*	Normal	N	NSD	Bozyazı	üniversite
10 (A.Ç.)	31	E	33,219	-	-	IBS Selektif IgA Eksikliği	-	İnce bağırsak ansları belirgin, sekresyonlu	N	NSD	Toroslar	üniversite
11 (A.Ö.)	44	K	53,253	-	-	-	-	İnce bağırsak ansları belirgin, sekresyonlu	N	NSD	Turgut Türkalp	üniversite
12 (G.K.)	48	K	20,00	-	HT, ASKH, depresyon	-	-	Normal	N	NSD	Tece	ilkokul

\*Yeni tanı DEA: Demir eksikliği anemisi NSD: Kronik Nonspesifik Duodenit IBS: İrritabl Barsak Sendromu

N: Normal T: Taraklanma; P: Pillerde silinme; M:Çorak Toprak Manzarası A:Aftöz Ülserler



Şekil-4: Ant-tTG pozitif saptanan olguların özellikleri

## 5. TARTIŞMA

ÇH, gastrointestinal ve/veya ekstra gastrointestinal belirtilerle seyredabilen, genetik olarak yatkın kişilerde, çevresel faktörlerin de etkisi ile çıkan, ince bağırsakların kronik inflamatuvar hastalığıdır<sup>158</sup>. Erken çocukluk çağından erişkin yaşlara kadar her yaşta görülebilir. Klasik veya tipik ÇH, gluten duyarlı enteropati ve eşlik eden malabsorbsiyonla karakterizedir. Diğer taraftan olguların bir bölümü kısa boy, anemi, infertilite, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik gibi atipik belirtilerle kendini gösterir veya sessiz bir şekilde asemptomatik olarak tarama sırasında tesadüfen saptanır<sup>159</sup>. Klinik bulgularla hastalığın erken tanısı zordur ve hastalık kendini infertilite, osteoporoz ve lenfoma gibi ciddi komplikasyonlarla gösterebilir<sup>59, 160</sup>. Sessiz ÇH olan vakalar, az oranda da olsa, tipik semptomu olan vakalarda olduğu gibi uzun dönem komplikasyonlar açısından risk altındadır<sup>160</sup>. ÇH'ında mortalite iki kat artmıştır. Populasyonun serolojik taranması, artmış mortaliteyi önlemekle kalmaz aynı zamanda asemptomatik vakalarda bile glutensiz diyet yaşam kalitesini artırır<sup>117, 161</sup>. Bu nedenle giderek artan sayıda uzman ÇH'ında erken tanı için toplum taramasını önermektedir<sup>59</sup>.

ÇH, spesifik HLA class II DQ haplotipi ile ilişkilidir ve hastaların büyük çoğunluğunda HLA-DQ2 veya HLA DQ8 haplotipi mevcuttur<sup>162</sup>. Hastaların çoğunda HLA-DQ olmasına karşın, HLA-DQ olan olguların sadece %36'sında ÇH görülmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ÇH olan bireylerin %88,9'unda HLA-DQ pozitif olarak saptanmıştır<sup>163</sup>.

Hastalık her ne kadar genetik olarak yatkın bireylerde çocukluk çağında başlasa da, tanı yaşı asemptomatik ve atipik vakalar nedeni ile adölesan - erişkin yaşlara kayabilmektedir. Çocuklukta 6 ay – 2 yaş, erişkinlerde 40 – 50 yaş tanının en sık konduğu yaşlardır. Bu çalışmamızda çölyak hastalığı saptanan olgularımızın yaş ortalamasınının 39,33 olması ve neredeyse asemptomatik olmaları bu gerçeği tekrar ortaya koymaktadır.

Geçmiş yıllarda ÇH'nın nadir bir hastalık olarak düşünülmesine rağmen serolojik testlerin ortaya çıkması ile prevalansının dünya genelinde 1/77-1/266



olduğu gösterilmiştir<sup>59</sup>. Bu alışmamızda tarama sonucu H seroprevalans oranını 1/129 (%0,77) ve biyopsi tanılı olarak ise 1/259 (%0,39) olarak saptadık. Yakın zamanda ABD’de yapılan bir çalışmada H prevalansı %0,71 (1/141) olarak saptanmıştır<sup>164</sup>. Bununla birlikte okul ağı çocuklarda biyopsi ile tanı konmuş H prevalansı Finlandiya’da 1/99, İtalya’da 1/106 olarak saptanmıştır<sup>19, 165</sup>. Ek olarak sağlıklı kan donörlerinde ülkemize komşu ülkelerden İnan’da 1/164, Suriye’de 1,5/100 oranında H saptanmıştır<sup>23, 166</sup>. Daha önce ülkemizde yapılan çalışmalarda sağlıklı okul ağı çocuklarında H sıklığı 1:158 ve %0,47 olarak saptanmıştır<sup>85, 167</sup>. Biyopsi ile H tanısı koyduğumuz hastaların oranını çocukluk döneminde saptanan H prevalansı ile benzer olarak saptadık. Bu durum hastalığın çocukluk döneminde başlayıp tanı almadan erişkin dönemde de devam ettiğinin bir göstergesi olabilir. Erişkinlerde yapılan çalışmalar ise daha çok sağlıklı kan vericilerde ve risk grubunda yapılan çalışmalardır. Sağlıklı kan vericilerde bu hastalığın sıklığı 1:140 olarak saptanmıştır<sup>87</sup>, bununla birlikte demir eksikliği anemisi olanlarda ise H görülme sıklığı yaklaşık 7-8 kat artmıştır<sup>99, 100</sup>. Çalışma sırasında sadece iki hastada daha önceden tanı konmuş demir eksikliği anemisi mevcuttu. Bunun dışında üç hastada daha asemptomatik demir eksikliği anemisi saptadık. Bu durum özellikle demir eksikliği anemisi ile başvuran premenapozal kadınlarda bile gastrointestinal semptomlar olmadan H olabileceğinin bir göstergesidir. Bu nedenle bu grup hastalarda serolojik olarak H saptanmasa bile endoskopik olarak ince bağırsak biyopsisi yapılmasının önemine işaret etmektedir. Çalışmamız sırasında bir hastada hashimoto tiroiditi öyküsü vardı. Bu durum tablo-3 de gösterildiği gibi H’na eşlik edebilen bir hastalıktır ve tiroid hastalığı, tip I Diabetes Mellitus, gibi hastalığı olan bireylerde H taraması yapılması gerekliliğinin bir göstergesi olabilir. Çalışmada sadece iki hastanın yakınlarında daha önceden lyak hastalığı öyküsü mevcuttu. Bu kişiler daha önceden lyak hastalığı açısından taranmamıştı ve bir hastanın da tarama sırasında anti-tTG pozitifliği saptandıktan sonra oğlunda irritabl barsak sendromu benzeri yakınmaları olması üzerine yapılan endoskopide H bulgularını saptadık. H patogenezinde genetik temeli olan bir hastalıktır. H olan bireylerin birinci derece yakınlarında H görülme sıklığı yaklaşık 10 kat artmıştır. Bu nedenle H saptanan bireylerin

mutlaka en azından birinci derece akrabaları taranmalıdır. ÇH hastalığı olan bir hastada premenapozal dönemde osteoporoz saptadık. ÇH'nın yol açabileceği klinik tablolardan biri de osteoporozdur. Osteoporozu olan premenapozal dönemdeki bir kadında eşlik eden malabsorbsiyon bulguları olsun veya olmasın ÇH da tanıda düşünülmelidir. Bunların dışında bir hastada vitamin B12 eksikliği saptadık. Bu da yine ÇH'nın klinik göstergelerinden biri olabilir.

İrritabl bağırsak sendromu veya dispepsi yakınması da ÇH ile birlikte olabilir. Yapılan çalışmalarda dispepsili hastalarda ÇH görülme sıklığı %1,44 olarak saptanmış ancak dispepsi varlığı ile ÇH tanısı arasında farklılık saptanmamıştır<sup>89</sup>.

168

Selektif IgA eksikliği, ÇH olan olgularda normal popülasyona göre 10-15 kat daha fazla görülmektedir. ÇH ve beraberinde selektif IgA eksikliği olan olgularda anti-tTG ve EMA IgA saptanamaz ve bu olgularda sadece IgG tipi antikorlar saptanabilir. Çalışmamızda ELISA yöntemi ile anti-tTG/DGP IgA ve IgG tipi antikor kullanmamızdan dolayı bu kişide antikor pozitifliğini saptadık. Çalışmanın sonraki aşamasında ise IgA anti-endomisyum antikor ve total IgA bakılarak hastada selektif IgA eksikliği olduğunu doğruladık. Sadece anti-tTG IgA bakılarak bu olgular atlanabilir. Bu nedenle tarama sırasında anti-tTG yanısıra total IgA düzeylerine de bakılmalıdır.

Sonuç olarak Çölyak Hastalığı, erişkin dönemde sıklıkla ekstra-gastrointestinal belirtilerle seyreder. Eşlik eden hastalık varlığında bile ÇH düşünülmedikten sonra tanı koymak zordur. Anti-tTG pozitif saptanan ancak histopatolojik olarak çölyak hastalığı saptanmayan olgular yakın takip edilmelidir.

## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER:

- Mersin İli genelinde Çölyak Hastalığı seroprevalansını 1/129(%0,77), biyopsi tanılı Çölyak hastalığı prevalansını 1/259 (%0,39) olarak saptadık.
- Mersin İli ülkemizde çok göç alan illerden birisi olduğu için bu oranlar ülke genelini yansıtabilir.
- Tanı konulan olgularda demir eksikliği anemisi, Hashimoto Tiroiditi gibi bulguların daha önceden saptanmış olması özellikle bu grup hastalarda Çölyak Hastalığının da eşlik edebileceği akılda tutulmalıdır.
- Çölyak Hastalığı olan olguların akrabalarında 10 kata varan oranda daha fazla çölyak hastalığı görülme sıklığı olabileceğinden çölyak hastalığı saptanan olguların birinci derece akrabaları da çölyak hastalığı açısından taranmalıdır.
- Tarama ile saptanan çölyak hastalığı aslında sessiz değildir sadece daha önce tanınmamıştır<sup>169</sup>.

## 7. KAYNAKLAR

1. Green, P.H., *The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population*. Gastroenterology, 2005. 128(4 Suppl 1): p. S74-8.
2. Adams, F., *The extant works of Aretaeus the Cappadocian*. Sydenham Society, 1856: p. 350.
3. Gee, S., *On the celiac affection*. St Bartholomew's Hosp Rep, 1888. 24: p. 17.
4. Cataldo, F. and G. Montalto, *Celiac disease in the developing countries: a new and challenging public health problem*. World J Gastroenterol, 2007. 13(15): p. 2153-9.
5. Dicke, W.K., H.A. Weijers, and J.H. Van De Kamer, *Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease*. Acta Paediatr, 1953. 42(1): p. 34-42.
6. Paulley, J., *Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhea; jejunal and lymph-node biopsies*. Br Med J (Clin Res Ed), 1954(4900): p. 1318.
7. McIver, C., *Gluten-free diet in idiopathic steatorrhea: report of a case*. Lancet, 1952. 2: p. 1112.
8. RB Smith, H.S., WH Crosby, BH Sullivan Jr. , *Peroral small bowel mucosal biopsy*. Am J Med, 1958. 25: p. 391.
9. Rubin, C.E., et al., *Studies of celiac disease. I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue*. Gastroenterology, 1968. 54(4): p. Suppl:800-2.
10. Anderson, C.M., *Histological changes in the duodenal mucosa in coeliac disease. Reversibility during treatment with a wheat gluten free diet*. Arch Dis Child, 1960. 35: p. 419-27.
11. Mortimer, P.E., et al., *Follow-up study of coeliac disease*. Br Med J, 1968. 3(5609): p. 7-9.
12. Mann, J.G., W.R. Brown, and F. Kern, Jr., *The subtle and variable clinical expressions of gluten-induced enteropathy (adult celiac disease, nontropical sprue). An analysis of twenty-one consecutive cases*. Am J Med, 1970. 48(3): p. 357-66.

13. Marsh, M.N., *Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue')*. *Gastroenterology*, 1992. 102(1): p. 330-54.
14. Chorzelski, T.P., et al., *IgA anti-endomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease*. *Br J Dermatol*, 1984. 111(4): p. 395-402.
15. Dieterich, W., et al., *Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease*. *Gastroenterology*, 1998. 115(6): p. 1317-21.
16. Jabri, B., D.D. Kasarda, and P.H. Green, *Innate and adaptive immunity: the yin and yang of celiac disease*. *Immunol Rev*, 2005. 206: p. 219-31.
17. Green, P.H. and B. Jabri, *Coeliac disease*. *Lancet*, 2003. 362(9381): p. 383-91.
18. West, J., et al., *Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England*. *Gut*, 2003. 52(7): p. 960-5.
19. Maki, M., et al., *Prevalence of Celiac disease among children in Finland*. *N Engl J Med*, 2003. 348(25): p. 2517-24.
20. Tatar, G., et al., *Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population*. *Dig Dis Sci*, 2004. 49(9): p. 1479-84.
21. Fasano, A., et al., *Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study*. *Arch Intern Med*, 2003. 163(3): p. 286-92.
22. Bingley, P.J., et al., *Undiagnosed coeliac disease at age seven: population based prospective birth cohort study*. *BMJ*, 2004. 328(7435): p. 322-3.
23. Shahbazkhani, B., et al., *High prevalence of coeliac disease in apparently healthy Iranian blood donors*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003. 15(5): p. 475-8.
24. Sood, A., et al., *Adult celiac disease in northern India*. *Indian J Gastroenterol*, 2003. 22(4): p. 124-6.
25. Gomez, J.C., et al., *Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area*. *Am J Gastroenterol*, 2001. 96(9): p. 2700-4.

26. Catassi, C., et al., *Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara?* Lancet, 1999. 354(9179): p. 647-8.
27. Murray, J.A., et al., *Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950-2001.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2003. 1(1): p. 19-27.
28. Ciclitira, P.J., H.J. Ellis, and K.E. Lundin, *Gluten-free diet--what is toxic?* Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2005. 19(3): p. 359-71.
29. Wieser, H., *Chemistry of gluten proteins.* Food Microbiol, 2007. 24(2): p. 115-9.
30. Molberg, O., et al., *Intestinal T-cell responses to high-molecular-weight glutenins in celiac disease.* Gastroenterology, 2003. 125(2): p. 337-44.
31. Dewar, D.H., et al., *The toxicity of high molecular weight glutenin subunits of wheat to patients with coeliac disease.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2006. 18(5): p. 483-91.
32. Demir H , Yücel A. *Çölyak hastalığı ve otoimmünite.* Katkı Pediatri Dergisi 2002. 23(4): p. 389-94.
33. Neuhausen, S.L., et al., *HLA DQA1-DQB1 genotypes in Bedouin families with celiac disease.* Hum Immunol, 2002. 63(6): p. 502-7.
34. Salazar de Sousa, J., et al., *Late onset coeliac disease in the monozygotic twin of a coeliac child.* Acta Paediatr Scand, 1987. 76(1): p. 172-4.
35. Sollid, L.M., et al., *Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer.* J Exp Med, 1989. 169(1): p. 345-50.
36. Kagnoff, M.F., *Celiac disease. A gastrointestinal disease with environmental, genetic, and immunologic components.* Gastroenterol Clin North Am, 1992. 21(2): p. 405-25.
37. Bevan, S., et al., *Contribution of the MHC region to the familial risk of coeliac disease.* J Med Genet, 1999. 36(9): p. 687-90.
38. Kagnoff, M.F., et al., *Structural analysis of the HLA-DR, -DQ, and -DP alleles on the celiac disease-associated HLA-DR3 (DRw17) haplotype.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1989. 86(16): p. 6274-8.

39. Catassi, C. and A. Fasano, *Celiac disease*. *Curr Opin Gastroenterol*, 2008. 24(6): p. 687-91.
40. Mearin, M.L., *Celiac disease among children and adolescents*. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 2007. 37(3): p. 86-105.
41. Heap, G.A. and D.A. van Heel, *Genetics and pathogenesis of coeliac disease*. *Semin Immunol*, 2009. 21(6): p. 346-54.
42. Wolters, V.M. and C. Wijmenga, *Genetic background of celiac disease and its clinical implications*. *Am J Gastroenterol*, 2008. 103(1): p. 190-5.
43. Schuppan, D., Y. Junker, and D. Barisani, *Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies*. *Gastroenterology*, 2009. 137(6): p. 1912-33.
44. Di Sabatino, A. and G.R. Corazza, *Coeliac disease*. *Lancet*, 2009. 373(9673): p. 1480-93.
45. Kalayci, A.G., et al., *The prevalence of coeliac disease as detected by screening in children with iron deficiency anaemia*. *Acta Paediatr*, 2005. 94(6): p. 678-81.
46. Rubio-Tapia, A. and J.A. Murray, *Celiac disease beyond the gut*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008. 6(7): p. 722-3.
47. Megiorni, F., et al., *HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent-of-origin effects*. *Am J Gastroenterol*, 2008. 103(4): p. 997-1003.
48. Hunt, K.A., et al., *Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response*. *Nat Genet*, 2008. 40(4): p. 395-402.
49. Cammarota, G., et al., *Onset of coeliac disease during treatment with interferon for chronic hepatitis C*. *Lancet*, 2000. 356(9240): p. 1494-5.
50. Forsberg, G., et al., *Presence of bacteria and innate immunity of intestinal epithelium in childhood celiac disease*. *Am J Gastroenterol*, 2004. 99(5): p. 894-904.
51. Stene, L.C., et al., *Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study*. *Am J Gastroenterol*, 2006. 101(10): p. 2333-40.

52. Zanoni, G., et al., *In celiac disease, a subset of autoantibodies against transglutaminase binds toll-like receptor 4 and induces activation of monocytes.* PLoS Med, 2006. 3(9): p. e358.
53. Ivarsson, A., et al., *Breast-feeding protects against celiac disease.* Am J Clin Nutr, 2002. 75(5): p. 914-21.
54. Norris, J.M., et al., *Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease.* JAMA, 2005. 293(19): p. 2343-51.
55. Maki, M. and P. Collin, *Coeliac disease.* Lancet, 1997. 349(9067): p. 1755-9.
56. Hill, I.D., et al., *Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005. 40(1): p. 1-19.
57. Farrell, R.J. and C.P. Kelly, *Celiac sprue.* N Engl J Med, 2002. 346(3): p. 180-8.
58. Fasano, A. and C. Catassi, *Coeliac disease in children.* Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2005. 19(3): p. 467-78.
59. Fasano, A. and C. Catassi, *Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum.* Gastroenterology, 2001. 120(3): p. 636-51.
60. Maki, M., et al., *Changing pattern of childhood coeliac disease in Finland.* Acta Paediatr Scand, 1988. 77(3): p. 408-12.
61. Fasano, A., *Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population.* Gastroenterology, 2005. 128(4 Suppl 1): p. S68-73.
62. Mehta, G., et al., *The changing face of coeliac disease.* Br J Hosp Med (Lond), 2008. 69(2): p. 84-7.
63. Jones, S., C. D'Souza, and N.Y. Haboubi, *Patterns of clinical presentation of adult coeliac disease in a rural setting.* Nutr J, 2006. 5: p. 24.
64. Mukherjee, R., et al., *Celiac disease: similar presentations in the elderly and young adults.* Dig Dis Sci, 2010. 55(11): p. 3147-53.
65. Mustalahti, K., *Unusual manifestations of celiac disease.* Indian J Pediatr, 2006. 73(8): p. 711-6.



66. Hill, I.D., et al., *Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005. 40(1): p. 1-19.
67. Ventura, A., G. Magazzu, and L. Greco, *Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease*. Gastroenterology, 1999. 117(2): p. 297-303.
68. Guandalini, S., *The influence of gluten: weaning recommendations for healthy children and children at risk for celiac disease*. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program, 2007. 60: p. 139-51; discussion 151-5.
69. Falstich-Magnusson, K., et al., *Infant feeding history shows distinct differences between Swedish celiac and reference children*. Pediatr Allergy Immunol, 1996. 7(1): p. 1-5.
70. Peters, U., et al., *A case-control study of the effect of infant feeding on celiac disease*. Ann Nutr Metab, 2001. 45(4): p. 135-42.
71. Akobeng, A.K., et al., *Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. Arch Dis Child, 2006. 91(1): p. 39-43.
72. Green, P.H.R., et al., *Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey*. Am J Gastroenterol, 2001. 96(1): p. 126-31.
73. Bai, D., et al., *Effect of gender on the manifestations of celiac disease: evidence for greater malabsorption in men*. Scand J Gastroenterol, 2005. 40(2): p. 183-7.
74. Freeman, H.J., *Biopsy-defined adult celiac disease in Asian-Canadians*. Can J Gastroenterol, 2003. 17(7): p. 433-6.
75. Brar, P., et al., *Celiac disease in African-Americans*. Dig Dis Sci, 2006. 51(5): p. 1012-5.
76. Hung, J.C., A.D. Phillips, and J.A. Walker-Smith, *Coeliac disease in children of West Indian origin*. Arch Dis Child, 1995. 73(2): p. 166-7.
77. Mustalahti, K., et al., *The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project*. Ann Med, 2010. 42(8): p. 587-95.

78. Goddard, C.J. and H.R. Gillett, *Complications of coeliac disease: are all patients at risk?* Postgrad Med J, 2006. 82(973): p. 705-12.
79. Hopper, A.D., et al., *Adult coeliac disease.* BMJ, 2007. 335(7619): p. 558-62.
80. Rampertab, S.D., et al., *Trends in the presentation of celiac disease.* Am J Med, 2006. 119(4): p. 355 e9-14.
81. Husby, S., et al., *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2012. 54(1): p. 136-60.
82. Kneepkens, C.M. and J.H. Hoekstra, *Chronic nonspecific diarrhea of childhood: pathophysiology and management.* Pediatr Clin North Am, 1996. 43(2): p. 375-90.
83. SE, C., *Celiac Disease.* Clinical gastroenterology: Nutrition and gastrointestinal disease, ed. D. MH. 2008, Totowa, N.J: Humana Press.
84. Dalgic, B., et al., *Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children.* Am J Gastroenterol, 2011. 106(8): p. 1512-7.
85. Ertekin, V., et al., *Prevalence of celiac disease in Turkish children.* J Clin Gastroenterol, 2005. 39(8): p. 689-91.
86. Demirceken, F.G., et al., *Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children.* Turk J Gastroenterol, 2008. 19(1): p. 14-21.
87. Karaaslan H, B.M., Bozkaya H, Soykan İ, Bahar K, Özden A, *Gönüllü kan donörlerinde glüten enteropatisi seroprevalansı,* in 20. *Ulusal Gastroenteroloji Haftası;*2003, Turk J Gastroenterol. p. 18.
88. Gursoy, S., et al., *The prevalence of unrecognized adult celiac disease in Central Anatolia.* J Clin Gastroenterol, 2005. 39(6): p. 508-11.
89. Altintas, E., M.S. Senli, and O. Sezgin, *Prevalence of celiac disease among dyspeptic patients: a community-based case-control study.* Turk J Gastroenterol, 2008. 19(2): p. 81-4.
90. Altuntas, B., et al., *Celiac disease in Turkish short-statured children and the value of antigliadin antibody in diagnosis.* Acta Paediatr Jpn, 1998. 40(5): p. 457-60.

91. Tumer, L., A. Hasanoglu, and C. Aybay, *Endomysium antibodies in the diagnosis of celiac disease in short-statured children with no gastrointestinal symptoms*. *Pediatr Int*, 2001. 43(1): p. 71-3.
92. Ertekin, V., et al., *Prevalence of celiac disease in a sample of Turkish children and adolescents with type 1 diabetes mellitus*. *J Clin Gastroenterol*, 2006. 40(7): p. 655-7.
93. Aygun, C., et al., *Celiac disease in an adult Turkish population with type 1 diabetes mellitus*. *Dig Dis Sci*, 2005. 50(8): p. 1462-6.
94. Cogulu, O., et al., *Celiac disease in children with Down syndrome: importance of follow-up and serologic screening*. *Pediatr Int*, 2003. 45(4): p. 395-9.
95. Dalgic, B., et al., *Latent and potential celiac disease in epileptic Turkish children*. *J Child Neurol*, 2006. 21(1): p. 6-7.
96. Sari, S., et al., *Prevalence of Celiac disease in Turkish children with type 1 diabetes mellitus and their non-diabetic first-degree relatives*. *Turk J Gastroenterol*, 2010. 21(1): p. 34-8.
97. Sari, S., et al., *Prevalence of celiac disease in Turkish children with autoimmune thyroiditis*. *Dig Dis Sci*, 2009. 54(4): p. 830-2.
98. Ertekin, V., et al., *Prevalence of celiac disease in a sample of Turkish children with epilepsy*. *Pediatr Neurol*, 2010. 42(5): p. 380; author reply 380-1.
99. Cekin, A.H., Y. Cekin, and C. Sezer, *Celiac disease prevalence in patients with iron deficiency anemia*. *Turk J Gastroenterol*, 2012. 23(5): p. 490-5.
100. Fehmi Ateş, S.Y., Bünyamin Sarıtaş, Gülhan Orekici, Engin Altıntaş, Orhan Sezgin, *Demir ekskliği anemi etyolojisinin araştırılmasında üst gastrointestinal sistem endoskopisinin etkinliği nedir? Ne kadar sık uygulanıyor?* *The Turkish Journal Of Gastroenterology*, 2011. 22(supplement 1): p. 127-128.
101. Farrell, R.J. and C.P. Kelly, *Diagnosis of celiac sprue*. *Am J Gastroenterol*, 2001. 96(12): p. 3237-46.
102. Chand, N. and A.A. Mihas, *Celiac disease: current concepts in diagnosis and treatment*. *J Clin Gastroenterol*, 2006. 40(1): p. 3-14.

103. Shamir, R., *Advances in celiac disease*. Gastroenterol Clin North Am, 2003. 32(3): p. 931-47.
104. JP, R.F.K., *Celiac Sprue and Refractory Sprue*, in *Sleisenger and Fortrans Gastrointestinal And Liver Disease*, L.S.F. Mark Feldman, Lawrence J. Brandt, Editor. 2006, Saunders elsevier: Philadelphia. p. 2277-2306.
105. Loftus CG, M.J., *Celiac Disease Diagnosis and Management*. . 2003;. Hospital Physician, 2003. May: 45-55.
106. J, T., *Celiac Sprue and Refractory Sprue*, in *Gastrointestinal And Liver Disease*, M. Feldman, Scharschmidt BF, Sleisensenger MH., Editor. 2000, Saunders Co: Philadelphia. p. 1817-41.
107. O'Grady, J.G., et al., *Hyposplenism and gluten-sensitive enteropathy. Natural history, incidence, and relationship to diet and small bowel morphology*. Gastroenterology, 1984. 87(6): p. 1326-31.
108. Scotta, M.S., et al., *Bone mineralization and body composition in young patients with celiac disease*. Am J Gastroenterol, 1997. 92(8): p. 1331-4.
109. Fickling, W.E., et al., *The clinical impact of metabolic bone disease in coeliac disease*. Postgrad Med J, 2001. 77(903): p. 33-6.
110. Siqueira Neto, J.I., et al., *Neurological manifestations of celiac disease*. Arq Neuropsiquiatr, 2004. 62(4): p. 969-72.
111. Otley, C. and R.P. Hall, 3rd, *Dermatitis herpetiformis*. Dermatol Clin, 1990. 8(4): p. 759-69.
112. Collin, P., et al., *Infertility and coeliac disease*. Gut, 1996. 39(3): p. 382-4.
113. Kaukinen, K., et al., *Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure*. Gastroenterology, 2002. 122(4): p. 881-8.
114. Sayıcı Yasin, Altıntaş E., Sezgin O. *Gluten enteropatisine eşlik eden karaciğer enzim yüksekliği*. AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ, 2003. 2(2): p. 90-92.
115. Rodrigo, L., *Celiac disease*. World J Gastroenterol, 2006. 12(41): p. 6585-93.
116. Bozzola, M., et al., *Growth hormone deficiency and coeliac disease: an unusual association?* Clin Endocrinol (Oxf), 2005. 62(3): p. 372-5.

117. Corrao, G., et al., *Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study*. Lancet, 2001. 358(9279): p. 356-61.
118. Holmes, G.K., et al., *Malignancy in coeliac disease--effect of a gluten free diet*. Gut, 1989. 30(3): p. 333-8.
119. *Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition*. Arch Dis Child, 1990. 65(8): p. 909-11.
120. Hill, I.D., *What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations?* Gastroenterology, 2005. 128(4 Suppl 1): p. S25-32.
121. Rostom, A., et al., *The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review*. Gastroenterology, 2005. 128(4 Suppl 1): p. S38-46.
122. Armstrong, M.J., G.G. Robins, and P.D. Howdle, *Recent advances in coeliac disease*. Curr Opin Gastroenterol, 2009. 25(2): p. 100-9.
123. Liu, E., et al., *Natural history of antibodies to deamidated gliadin peptides and transglutaminase in early childhood celiac disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2007. 45(3): p. 293-300.
124. Leffler, D.A. and D. Schuppan, *Update on serologic testing in celiac disease*. Am J Gastroenterol, 2010. 105(12): p. 2520-4.
125. Shamir, R., et al., *ELISA of anti-endomysial antibodies in the diagnosis of celiac disease: comparison with immunofluorescence assay of anti-endomysial antibodies and tissue transglutaminase antibodies*. Isr Med Assoc J, 2002. 4(8): p. 594-6.
126. Li, M., et al., *A report on the International Transglutaminase Autoantibody Workshop for Celiac Disease*. Am J Gastroenterol, 2009. 104(1): p. 154-63.
127. Villalta, D., et al., *Testing for IgG class antibodies in celiac disease patients with selective IgA deficiency. A comparison of the diagnostic accuracy of 9 IgG anti-tissue transglutaminase, 1 IgG anti-gliadin and 1 IgG anti-deaminated gliadin peptide antibody assays*. Clin Chim Acta, 2007. 382(1-2): p. 95-9.
128. Giersiepen, K., et al., *Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2012. 54(2): p. 229-41.

129. Sugai, E., et al., *Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: is biopsy avoidable?* World J Gastroenterol, 2010. 16(25): p. 3144-52.
130. Hadithi, M., et al., *Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease.* Ann Intern Med, 2007. 147(5): p. 294-302.
131. Hopper, A.D., et al., *Pre-endoscopy serological testing for coeliac disease: evaluation of a clinical decision tool.* BMJ, 2007. 334(7596): p. 729.
132. Green, P.H. and J.A. Murray, *Routine duodenal biopsies to exclude celiac disease?* Gastrointest Endosc, 2003. 58(1): p. 92-5.
133. [www.semaaydogdu.com/metinler/colyaktanitedavisinde\\_guncel\\_yaklasimler\\_doc](http://www.semaaydogdu.com/metinler/colyaktanitedavisinde_guncel_yaklasimler_doc). *Çölyak Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*. [cited 2013 31/01/2013].
134. Oberhuber, G., G. Granditsch, and H. Vogelsang, *The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 1999. 11(10): p. 1185-94.
135. Ensari, A., *Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): controversies in diagnosis and classification.* Arch Pathol Lab Med, 2010. 134(6): p. 826-36.
136. Kneepkens, C.M. and B.M. von Blomberg, *Clinical practice : coeliac disease.* Eur J Pediatr, 2012. 171(7): p. 1011-21.
137. Catassi, C., et al., *A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease.* Am J Clin Nutr, 2007. 85(1): p. 160-6.
138. J, C.M.a.B., *NIH Consensus Conference Report. Frontiers in CeliacDisease*, ed. T.R. (Fasano A, Branski D. Vol. 12. 2008, Basel, Switzerland: Karger Med &Scientific Publishers.
139. Barton, S.H. and J.A. Murray, *Celiac disease and autoimmunity in the gut and elsewhere.* Gastroenterol Clin North Am, 2008. 37(2): p. 411-28, vii.
140. van Heel, D.A. and J. West, *Recent advances in coeliac disease.* Gut, 2006. 55(7): p. 1037-46.
141. Cengiz, C., *Çölyak Hastalığında Yeni Terapötik Yaklaşımlar*. Güncel Gastroenteroloji, 2010. 14(4): p. 198-201.

142. Peters, U., et al., *Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort*. Arch Intern Med, 2003. 163(13): p. 1566-72.
143. Solaymani-Dodaran, M., J. West, and R.F. Logan, *Long-term mortality in people with celiac disease diagnosed in childhood compared with adulthood: a population-based cohort study*. Am J Gastroenterol, 2007. 102(4): p. 864-70.
144. Lewis, N.R., et al., *No increase in risk of fracture, malignancy or mortality in dermatitis herpetiformis: a cohort study*. Aliment Pharmacol Ther, 2008. 27(11): p. 1140-7.
145. Mention, J.J., et al., *Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease*. Gastroenterology, 2003. 125(3): p. 730-45.
146. Verkarre, V., et al., *Recurrent partial trisomy 1q22-q44 in clonal intraepithelial lymphocytes in refractory celiac sprue*. Gastroenterology, 2003. 125(1): p. 40-6.
147. Cellier, C., et al., *Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue*. Gastroenterology, 1998. 114(3): p. 471-81.
148. Cellier, C., et al., *Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma*. French Coeliac Disease Study Group. Lancet, 2000. 356(9225): p. 203-8.
149. Corazza, G.R., et al., *Autoimmune enteropathy and villous atrophy in adults*. Lancet, 1997. 350(9071): p. 106-9.
150. Fine, K.D., R.L. Meyer, and E.L. Lee, *The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet*. Gastroenterology, 1997. 112(6): p. 1830-8.
151. Rubio-Tapia, A., et al., *Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience*. Gastroenterology, 2009. 136(1): p. 99-107; quiz 352-3.
152. Al-Toma, A., et al., *Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience*. Gut, 2007. 56(10): p. 1373-8.

153. Malamut, G., et al., *Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II*. Gastroenterology, 2009. 136(1): p. 81-90.
154. Ashton-Key, M., et al., *Molecular analysis of T-cell clonality in ulcerative jejunitis and enteropathy-associated T-cell lymphoma*. Am J Pathol, 1997. 151(2): p. 493-8.
155. Gale, J., et al., *Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center*. J Clin Oncol, 2000. 18(4): p. 795-803.
156. Sezgin O, Altıntaş E., Tombak A, Karabacak T. *Jejunal non-hodgkin lenfoma ile ortaya çıkan çölyak hastalığı*. AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ, 2008. 7(1): p. 46-50.
157. Svedlund, J., I. Sjodin, and G. Dotevall, *GSRSS--a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease*. Dig Dis Sci, 1988. 33(2): p. 129-34.
158. Clot, F. and M.C. Babron, *Genetics of celiac disease*. Mol Genet Metab, 2000. 71(1-2): p. 76-80.
159. Green, P.H. and C. Cellier, *Celiac disease*. N Engl J Med, 2007. 357(17): p. 1731-43.
160. Ferguson, A., *Celiac disease, an eminently treatable condition, may be underdiagnosed in the United States*. Am J Gastroenterol, 1997. 92(8): p. 1252-4.
161. Nachman, F., et al., *Quality of life in celiac disease patients: prospective analysis on the importance of clinical severity at diagnosis and the impact of treatment*. Dig Liver Dis, 2009. 41(1): p. 15-25.
162. Sollid, L.M. and E. Thorsby, *HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis*. Gastroenterology, 1993. 105(3): p. 910-22.
163. H AKAR, S.S., SUOGLU O et al., *Çölyak Hastalığı olan Türk Çocuklarında Genotip ile Klinik Bulguların İlişkisi*, in UGH,2001: Antalya. p. s21.
164. Rubio-Tapia, A., et al., *The prevalence of celiac disease in the United States*. Am J Gastroenterol, 2012. 107(10): p. 1538-44; quiz 1537, 1545.



165. Tommasini, A., et al., *Mass screening for coeliac disease using antihuman transglutaminase antibody assay*. Arch Dis Child, 2004. 89(6): p. 512-5.
166. Challar MH, J.M., Sitzmann FC, *Prevalence of asymptomatic celiac disease in a syrian population sample*. JABMS, 2004(6): p. 155-60.
167. Dalgic, B., et al., *Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children*. Am J Gastroenterol, 2011. 106(8): p. 1512-7.
168. Lima, V.M., et al., *Prevalence of celiac disease in dyspeptic patients*. Arq Gastroenterol, 2005. 42(3): p. 153-6.
169. Johnston, S.D., et al., *Coeliac disease detected by screening is not silent-- simply unrecognized*. QJM, 1998. 91(12): p. 853-60.

## 8. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ÇH: Çölyak Hastalığı

TTG: Doku Trans Glutaminaz

DGP: Deamide Gliadin Peptid

EMA: Anti-Endomisyum Antikorları

AGA: Anti Gliadin Antikor

EATL: Enteropati İlişkili T Hücreli Lenfoma

İEL: İntraepitelyal Lenfosit

IgA: İmmun globulin A

IgG: İmmun globulin G

ELISA: Enzyme-Linked İmmunoSorbent Assay

## 9. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil-1: Çölyak Hastalığında etyolojik faktörler	10
Şekil-2: Çölyak Buzdağı ve Gluten sensitivitesi spektrumu	13
Şekil-3: Çölyak Hastalığı Tanı algoritmi	31
Şekil-4: Ant-tTG pozitif saptanan olguların özellikleri	39
Resimler	
Resim-1: Çölyak hastalığında endoskopik görünüm	29
Resim-2: Marsh sınıflaması	30

## 10. TABLOLAR DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
----------	----------

Tablo 1: Çölyak Hastalığında tahılların toksisitesi	11
Tablo-2. Çölyak Hastalığının Klinik Tipleri	14
Tablo-3: Çölyak Hastalığı Prezantasyon Spektrumu	18
Tablo-4: Çölyak Hastalığı ile İlişkili semptomlar ve Durumlar	19
Tablo-5: Değişik klinik durumlarda ÇH prevalansı	19
Tablo-6: Ülkemizde Sağlıklı ve Hastaneye Başvuran Bireylerde Çölyak Hastalığı Prevalansı	20
Tablo-7: Ülkemizde Risk Gruplarında Yapılan Çölyak Hastalığı Prevalans Çalışmaları	20
Tablo-8: Çölyak Hastalığında ekstraintestinal bulgular ve sebepleri	21
Tablo-9: ÇH'a Eşlik Eden Diğer Hastalıklar ve Sendromlar	24
Tablo-10: ÇH ile Benzerlik Gösteren Diğer Durumlar	24
Tablo-11: Çölyak hastalığı için ESPGHAN tanı kriterleri (1990)	25
Tablo-12: ÇH histopatolojik tanısının karışabildiği diğer durumlar	27
Tablo-13: ÇH Tanısında Serum testleri	27
Tablo- 14: Çölyak Hastalığında Yeni Terapötik Yaklaşımlar	33
Tablo-15. Tip-1 ve Tip-2 Refrakter ÇH'nın karşılaştırılması	34
Tablo-16: Gönüllülerin yaş ve cinsiyet dağılımı	36
Tablo-17: ÇH saptanan bireylerin demografik özellikleri	38