



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇÖLYAK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA TANI
ANINDA VE İZLEMDE SERUM VİTAMİN VE
MİNERAL DÜZEYLERİ**

Dr. Seyhan YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Kasım, 2018

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇÖLYAK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA TANI
ANINDA VE İZLEMDE SERUM VİTAMİN VE
MİNERAL DÜZEYLERİ**

Dr. Seyhan YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Sebahat ÇAM

İSTANBUL

Kasım, 2018

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Seyhan YILMAZ'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "ÇÖLYAK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA TANI ANINDA VE İZLEMDE SERUM VİTAMİN VE MİNERAL DÜZEYLERİ"başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

UNVAN, AD VE SOYAD

KURUMU

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:Dr. Öğr. Üyesi Sebahat ÇAM

Üyeler:

Tez Savunma Tarihi:

Yazar Bildirimi

“ÇÖLYAK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA TANI ANINDA VE İZLEMDE SERUM VİTAMİN VE MİNERAL DÜZEYLERİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Seyhan YILMAZ,

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır

Kasım, 2018

İmza: _____

- Bu tez kabulünden önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Seyhan YILMAZ



Teşekkür

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, oluşturduğu bilimsel ortam ile eğitimimde emeği olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fahri Ovalı'ya,

Asistanlığım süresince mesleki ve kişisel gelişimime büyük katkısı olan, geniş vizyonu ile her konuda destek ve ilgilerini eksik etmeyen değerli hocam Prof. Dr. Sertaç Arslanoğlu'na,

Eğitimim boyunca mesleki tecrübelerinden faydalandığım aynı zamanda insani duruşunu örnek aldığım, tezin her safhasında yardım ve yönlendirmeleri yapan danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Sebahat Çam'a

Asistanlık hayatımda en çok zaman geçirdiğim, klinisyenliği öğrendiğim, mesleki bilgi ve tecrübelerimin oluşmasında ve gelişmesinde büyük katkıları olan ve beni en iyi şekilde eğitim almam için yönlendiren saygıdeğer hocalarım ve uzmanlarıma,

Geçtiğimiz dört yıl boyunca tüm zorlukları birlikte aştığımız asistan arkadaşlarım başta olmak üzere tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına,

Asistanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca bana destek olan eşim Dr. Yusuf Yılmaz'a

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Seyhan YILMAZ
seyhanbirinci@gmail.com

Özet

ÇÖLYAK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA TANI ANINDA VE İZLEMDE SERUM VİTAMİN VE MİNERAL DÜZEYLERİ

AMAÇ. Çölyak hastalığı (ÇH), genetik yatkınlığı olan bireylerde gıda kaynaklı glutene maruziyet sonucu gelişen otoimmün bir enteropatidir. ÇH olan bireylerde malabsorbsiyona bağlı olarak vitamin ve mineral eksiklikleri görülmektedir. Bu çalışmada ÇH olan çocuklarda tanı anındaki ve glutensiz diyet başlandıktan 6 ve 12 ay sonraki serum vitamin ve mineral düzeylerini belirlemeyi ve bu değerlerin serum doku transglutaminaz (dTG) immunoglobulin A (IgA) antikoru ve tanı anındaki mukozal hasar derecesi ile korelasyonunu değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Polikliniğinde 2010-2017 yılları arasında ÇH tanısı konulan ve takip edilen 0-18 yaş arası hastaların verileri incelendi. Hastaların tanı anındaki ve glutensiz diyet başlandıktan 6 ve 12 ay sonraki serum vitamin, mineral ve dTG IgA düzeylerine bakıldı. Tanı sırasında alınan duodenal biyopsilerin histopatolojik değişiklikleri, modifiye Marsh sınıflaması kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR. ÇH tanısı olan 100 çocuğun (35 erkek, 65 kız; ortalama yaş $12,5 \pm 4,78$) verileri incelendi. Tanı anında D vitamini, eksikliği en sık görülen mikrobese idi (%81). Anemi sıklığı %54, B12 eksikliği oranı %8 iken, serum ferritin düzeyi hastaların %65 'inde düşük saptandı. Bakılan tüm vitamin ve mineral düzeylerinde glutensiz diyet başlandıktan 6 ve 12 ay sonra anlamlı artış görüldü. Hastaların boy, vücut ağırlığı ve vücut kitle indekslerinin glutensiz diyet ile birlikte artış gösterdiği saptandı. dTG IgA antikor pozitif ve negatif gruplar arasında demir ve transferin saturasyonundaki değişim açısından anlamlı fark izlendi. Villöz atrofi derecesi arttıkça tanı anındaki B12 ve folik asit değerlerinde azalma olduğu görüldü.

SONUÇ. ÇH olan çocukların büyük bir kısmında tanı anında vitamin ve mineral eksiklikleri mevcuttur. Glutensiz diyetle birlikte tüm mikrobesein düzeylerinde artış saptanırken D vitamini, demir gibi devam eden mikrobesein eksiklikleri olması sebebiyle hastaların uzun süreli izlemi gerekmektedir. Glutensiz diyetle birlikte hastaların boy, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi gibi antropometrik parametrelerinde artış görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çölyak hastalığı, mikrobesein eksiklikleri, doku transglutaminaz antikoru



Abstract

SERUM VITAMIN AND MINERAL LEVELS AT DIAGNOSIS AND FOLLOW – UP IN CHILDREN WITH CELIAC DISEASE

OBJECTIVE. Celiac disease (CD) is an autoimmune enteropathy, triggered by ingestion of gluten in genetically susceptible individuals. Deficiencies of vitamins and minerals may be seen due to malabsorption in patients with CD. In this study, we aimed to determine the prevalence of micronutrient deficiencies in children with CD at diagnosis, 6 months, and 12 months after starting of gluten free diet (GFD), and detect if there is a correlation between micronutrient deficiencies, serum tissue transglutaminase (tTG) immunoglobulin A (IgA) antibodies, and the degree of mucosal damage at diagnosis.

METHODS. Children with diagnosis of CD (0-18 years) followed at Istanbul Medeniyet University Goztepe Training and Research Hospital, Gastroenterology Clinic between 2010 and 2017 were included into the study. Serum vitamin-mineral levels, and anti-tTG IgA antibodies measured at diagnosis, 6 and 12 months after starting GFD. Histopathological changes in the duodenal mucosa at diagnosis were documented using modified Marsh classification.

RESULTS. The medical records of 100 children (35 boys, 65 girls; mean age $12,5 \pm 4,78$) with CD were reviewed. At diagnosis, serum vitamin D was the most commonly deficient micronutrient (%81). While the frequency of anemia was 54% and B12 deficiency was 8%, serum ferritin level was low in 65% of patients. A significant increase was observed at 6 and 12 months after starting GFD at all vitamin and mineral levels. Height, body weight and body mass index of the patients were increased with GFD. Significant differences were observed between tTG IgA antibody positive and negative groups in terms of change in iron and transferrin saturation. As the degree of villous atrophy increased, vitamin B12 and folic acid levels were found to be decreased.

CONCLUSIONS. Most children with CD have vitamin and mineral deficiencies at the time of diagnosis. While an increase was seen in all micronutrient levels with GFD, long-term follow-up of patients is required for vitamin D, iron-like micronutrient deficiencies. With GFD, anthropometric parameters such as height, body weight and body mass index are increased in patients with CD.

Key Words: Celiac disease; micronutrient deficiencies; tissue transglutaminase antibody



İçindekiler

Şekil Listesi	x
Tablo Listesi	xi
Kısaltmalar	xii
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. TANIM	3
2.2. TARİHÇE	4
2.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.4. ETYOPATOGENEZ.....	7
2.4.1. Gluten.....	7
2.4.2. Mukozal İmmünite	7
2.4.3. Genetik Faktörler	9
2.4.4. Çevresel Faktörler	12
2.5. KLİNİK.....	13
2.6. TANI	14
2.7. EŞLİK EDEN HASTALIKLAR	17
2.8. TEDAVİ	17
2.9. ÇÖLYAK HASTALIĞI VE MİKROBESİN EKSİKLİKLERİ.....	18
2.9.1. Demir Eksikliği	18
2.9.2. B12 Vitamini ve Folik Asit Eksikliği.....	20
2.9.3. D Vitamini ve Kalsiyum Eksikliği	21
2.9.4. Çinko ve Selenyum Eksikliği	22
2.9.5. Karnitin Eksikliği	23
GEREÇ ve YÖNTEM	24
3.1. ETİK ONAY	24
3.2. OLGULARIN SEÇİMİ.....	24
3.3. YÖNTEM.....	24
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	25
BULGULAR	26
TARTIŞMA ve SONUÇ	48
5.1. TARTIŞMA	48
5.2. TEZİN KISITLILIKLARI	54
5.3. SONUÇ VE ÖNERİLER	54
Kaynaklar	56
Etik Kurul Onay Formu	70

Şekil Listesi

2.1:	Çölyak Hastalığı buздаğı modeli (29).	6
2.2:	Glutenin çevresel immün ve genetik faktörlerle etkileşimi (40).	8
2.3:	Çölyak hastalığı ile HLA-DQ ilişkisi (49).	10
2.4:	Demir metabolizmasının şematik gösterimi. Crichton'dan adapte edilmiştir (89).	19
2.5:	Vitamin D ve Kalsiyum Metabolizması (100)	21
4.1:	Hastaların cinsiyet dağılımı	27
4.2:	Hastaların yaş ve tanı yaşlarının grafiği	27
4.3:	Boy persentil oranları	29
4.4:	VA persentil oranları.....	30
4.5:	VA SDS değerinin geliş, 6. ay ve 12. aydaki değişimi.....	31
4.6:	Boy SDS değerinin geliş, 6. ay ve 12. aydaki değişimi	31
4.7:	VKİ SDS değerinin geliş, 6. ay ve 12. aydaki değişimi	32
4.8:	Anemi, demir, transferin saturasyonu ve ferritin düşüklüğü; B12, D vitamini, Kalsiyum, Fosfor ve Folik asit eksikliği oranlarının geliş, 6. ve 12. aydaki oranları.....	33
4.9:	HGB'in geliş, 6. ve 12. Ayda değişimi	36
4.10:	Demirin geliş, 6. ve 12. aydaki değişimi	36
4.11:	TDBK'nin geliş, 6. ve 12. aydaki değişimi.....	37
4.12:	Transferin saturasyonunun geliş, 6. ve 12. aydaki değişimi.....	37
4.13:	Ferritin geliş, 6. ve 12. aydaki değişimi	38
4.14:	B12'nin geliş, 6. ve 12. aydaki değişimi.....	38
4.15:	D vitamini geliş, 6. ve 12. aydaki değişimi	39
4.16:	Kalsiyumun geliş, 6. ve 12. aydaki değişimi.....	39
4.17:	Fosforun geliş, 6. ve 12. aydaki değişimi.....	40
4.18:	Folik asitin geliş, 6. ve 12. aydaki değişimi	40
4.19:	Demir geliş değerleri ile 12. ay değerlerinin antikör pozitif olanlar ile antikör negatif olanlar arasındaki değişimi.....	45
4.20:	Transferin saturasyonu geliş değerleri ile 12. ay değerlerinin antikör pozitif olanlar ile antikör negatif olanlar arasındaki değişimi	45
4.21:	Marsh sınıflaması ile geliş B12 değerinin korelasyonu	47
4.22:	Marsh sınıflaması ile geliş folik asit değerinin korelasyonu	47

Tablo Listesi

2.1:	Çölyak Hastalığında Klinik Belirti ve bulgular (1,5,28, 76)	14
2.2:	Çölyak Hastalığı Tanısında Kullanılan Serolojik Testler	15
2.3:	ÇH Tanısında Kullanılan Serolojik Testlerin Duyarlılık/Özgüllük Değerleri	15
2.4:	Çölyak Hastalığının Histolojik Skorunun Değerlendirilmesi	16
2.5:	Çölyak Hastalığına Eşlik Eden Hastalıklar ve Sendromlar (83).....	17
4.1:	Hastaların cinsiyet ve ek hastalık sayıları	26
4.2:	Hastaların yaş ve tanı yaşı değerleri.....	27
4.3:	Hastaların cinsiyete göre tanı yaşlarının karşılaştırılması	28
4.4:	Boy ve VA persentil yüzdelerinin geliş, 6. ay ve 12. aydaki oranları.....	28
4.5:	Boy ve VA persentillerinin geliş, 6 ve 12. ay değerlerinin korelasyonu	29
4.6:	Kilo, boy ve VKİ SDS değerlerinin geliş, 6. ay ve 12. aydaki değişimleri	30
4.7:	Anemi, demir, transferin saturasyonu, Ferritin düşüklüğü; B12, D vitamini, Kalsiyum, Fosfor ve Folik asit eksikliği oranlarının geliş, 6. ve 12. aydaki oranları	33
4.8:	Hastaların geliş anındaki HGB, Demir, TDBK, TS, Ferritin, B12, 25 Hidroksi D vitamini, Kalsiyum, Fosfor, Folik asit değerlerinin 6. ay ve 12. aydaki değişimleri	35
4.9:	ÇH + tip 1 DM ile sadece ÇH olanların geliş vitamin mineral değerlerinin karşılaştırılması	41
4.10:	ÇH+ Tip 1 DM ile sadece ÇH olanların geliş VA, boy ve VKİ SDS değerlerinin karşılaştırılması	42
4.11:	Vitamin ve mineral geliş değerleri ile 6. ay değerlerinin antikör pozitif olanlar ile antikör negatif olanlar arasındaki değişimi	43
4.12:	Vitamin mineral geliş değerleri ile 12. ay değerlerinin antikör pozitif olanlar ile antikör negatif olanlar arasındaki değişimi	44
4.13:	Marsh sınıflaması ile geliş vitamin ve mineral değerlerinin korelasyonu	46

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AGA	Antigliadin Antikor
ASH	Antijen Sunan Hücrelerle
AVSD	Atrioventriküler Septal Defekt
Ca.....	Kalsiyum
CD	Celiac Disease
ÇH	Çölyak Hastalığı
DBP	Vitamin D Binding Protein
DEA.....	Demir Eksikliği Anemisi
DGP	Deamide Gliadin Peptid
DM	Diabetes Mellitus
DNA.....	Deoksiribo Nükleik asit
dTG	Doku Transglutaminaz
ELİSA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMA.....	anti EndomisyumAntikoru
ESPGHAN	Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği
GFD.....	Gluten Free Diet
GİS	Gastrointestinal
GWAS.....	Genomwide Association Studies
HGB.....	Hemoglobin
HLA	Human Lökosit Antijen
HPO ⁻² ₄	Fosfor
IFA.....	Immunofluorescence Assays
IFN-γ.....	interferon- γ
IgA.....	İmmunoglobulin A
IgG.....	İmmunoglobulin G
IKY.....	İmmuno Kromatografik Yöntem
IL.....	İnterlökin
İEL.....	İntraepitelyal Lenfosit
MIC-A	Majör Histo-uyumluluk-Kompleks sınıf I zincir ilişkili A
NMR	Nöromotorretardasyon
OH.....	Hidroksi
OHaz.....	Hidroksilaz

Kısaltmalar

Ort.....	Ortalama
PTH	Parathormon
RANK.....	Receptor Activator of Nuclear Factor-kappaB
RANKL.....	Receptor Activator of Nuclear Factor-kappaB Ligand
SDS	Standart Deviasyon Skorları
SLE.....	Sistemik Lupus Eritematozus
SNP.....	Single Nükleotit Polimorfizmler
SPSS.....	Statistical Package for the Social Sciences
SS.....	Standart Sapma
TDBK.....	total demir bağlama kapasitesi
TS.....	transferin saturasyonu
UVB.....	Ultraviyole B
VA.....	vücut ağırlığı
VKİ	vücut kitle indeksi

GİRİŞ ve AMAÇ

Çölyak hastalığı (ÇH) genetik olarak duyarlı bireylerde, buğdayda bulunan gluten veya arpa ve çavdarda bulunan ilgili prolaminlere maruziyet sonucunda ortaya çıkan, yaşam boyu süren sistemik bir bağışıklık bozukluğudur. Bu maruziyet, ince bağırsak enteropatisi ve giderek daha fazla tanınan ekstraintestinal bulgularla sonuçlanır (1).

ÇH'nin dünya çapında genel nüfusun yaklaşık %1'ini etkilediği ve artan farkındalık sebebiyle ÇH sıklığının zamanla arttığı belirtilmiştir (2). Hastalığın sıklığı toplumlar ve bölgeler arasında farklılıklar göstermektedir. Buğday tüketiminin fazla olduğu Avrupa, Amerika ve Ortadoğu'da hastalık sık görülürken, buğday tüketiminin az olduğu Uzak Doğu Asya'da daha az görülmektedir (3). Çölyak hastalığının başlangıcı genellikle çocukluk çağı ve adolesan dönemde olmasına rağmen erişkin dönemde de hastalık semptomları ortaya çıkabilmektedir (4).

ÇH karın ağrısı, kusma, abdominal distansiyon ve ishal gibi çeşitli gastrointestinal semptomlara sebep olabilmektedir. Osteoporoz, büyüme geriliği, gecikmiş ergenlik, anemi, dermatitis herpetiformis, kalıcı dişlerin mine hipoplazisi gibi birçok ekstraintestinal semptom da ÇH açısından tetkik etmeyi gerektiren uyarıcılardır (5).

ÇH tanısı ile takip edilen çocuklarda mikrobesein eksiklikleri sıklıkla görülmektedir. Kronik inflamasyon nedeniyle ince bağırsak villuslarında oluşan hasar genellikle çeşitli mikrobeseinlerin malabsorbsiyonuna yol açar. Tedavi edilmeyen bireylerde hastalığı olmayanlara kıyasla daha sık mikrobesein eksiklikleri görülmektedir. Bu mikrobeseinlerin başlıcaları demir, folik asit; vitaminler B6, B12 ve D, bakır, çinko ve karnitindir (6).

ÇH'na sahip bireyler değişken belirti ve bulgular göstermektedirler. Hastalarda gecikmiş tanı süresi ile değişmekle birlikte zamanla çeşitli seviyelerde vitamin ve mineral eksiklikleri oluşur. Ancak, rutin tarama bu besinler için her zaman yapılmaz çünkü hastalar bu besinlerin eksikliklerinin belirtilerini her zaman göstermeyebilir. Amerikan Beslenme ve Diyetetik Akademisi Çölyak hastalıklı tüm bireyleri serum ferritin, folat, B12 vitamini, kalsiyum, D vitamini ve çinko düzeyleri açısından başvuru semptomlarına bakılmaksızın değerlendirmeyi önermektedir (7). Glutensiz diyet, mukozal harabiyetin ortadan kalkmasına sebep olarak mukozal iyileşmeye ve yeterli seviyede besin emilimi olmasına olanak tanır bu sebeple glutensiz diyete uyum besin eksikliklerinin önlenmesi ve düzeltilmesinde en önemli faktör olarak görülmektedir (8).

Bu çalışmamızda İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Polikliniğinde ÇH tanısıyla takip edilmekte olan hastaların tanı anındaki ve glutensiz diyet başladıktan 6 ve 12 ay sonraki mikrobesein düzeylerini karşılaştırmayı ve bu düzeylerin serum doku transglutaminaz (dTG) immunoglobulin A (IgA) antikoru ve tanı anındaki mukozal hasar derecesi ile korelasyonunu belirlemeyi amaçladık.

Çalışma bu konuda farkındalığı arttırmayı ve bu konuda daha sonra yapılacak olan çalışmalara ışık tutmayı amaçlamaktadır.

GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Çölyak hastalığı; gluten alımı ile ilişkili, patogeneğinde immunolojik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülen ve genetik olarak yatkın bireylerde ortaya çıkan otoimmün bir enteropatidir (9). Diyare, kilo kaybı, aftöz stomatit ve malabsorbsiyon ile karakterize bir hastalık olan tropikal sprue hastalığına benzer bulgular göstermesi sebebi ile daha önceleri çölyak sprue olarak da adlandırılmıştır (10).

ÇH buğday, arpa ve çavdarda bulunan glutenin alınması ile tetiklenmektedir. Gluten proteini glutamin ve prolinden zengindir ve üst gastrointestinal sistemden sindirimi zayıftır. “Gluten” terimi buğdayın tüm protein bileşenini karşılar, gliadin ise glutenin alkolde çözünen halidir ve toksik bileşenlerin büyük bölümünü içerir. ÇH olan kişilerde, buğdayda gliadin, arpada hordein, çavdarda sekalin olarak adlandırılan glutenin alkolde çözülen prolamin kısımlarına karşı intolerans, yaşam boyu kalıcı olmak üzere mevcuttur (11).

Hastalığa sahip bireylerde gliadin fraksiyonlarına karşı bağışıklık yanıtı, üst ince bağırsak başta olmak üzere lamina propria ve epitelde inflamatuvar reaksiyona ve villöz atrofiye sebep olmaktadır (12). Hastalarda bağırsak mukozasında oluşan bu hasar sonucunda malabsorbsiyon gelişmekte ve buna bağlı olarak ishal, karın şişliği, yağlı dışkılama, büyüme gelişme geriliği gibi klinik bulgular ortaya çıkmaktadır (13). Diyetten glutenin çıkarılmasıyla günler veya haftalar içinde semptomlarda düzelme olurken

ilerleyen dönemde serolojik markırlar ve villöz atrofide düzelme gerçekleşmektedir (14).

Bugün için ÇH'nın basit bir malabsorbsiyondan ziyade, tipik bir enteropatinin yanı sıra bütün sistemleri ilgilendiren kompleks bir hastalık olduğu konusunda görüş birliği oluşmuştur (15, 16). Son yıllarda tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, boy kısalığı, puberte gecikmesi, aftöz stomatit, serum transaminaz yüksekliği, artrit, alopesi, diş ve diş eti bozuklukları gibi gastrointestinal sistem dışı belirti ve bulgulara daha sık rastlandığı belirtilmektedir (13).

2.2. TARİHÇE

ÇH'ndan ilk olarak Kapadokyalı Aretaesus 2. Yüzyılda bahsetmiştir, ancak hastalığın günümüzde bilinen formu ilk olarak 1888'de Samuel Gee tarafından tanımlanmıştır (17). Gee, ÇH'nı klasik olarak kronik ishal ve gelişme geriliği olan çocuk olarak tanımlamıştır (18).

Hububat tüketimi ve Çölyak hastalığı arasındaki ilişki 1950 yılında, Hollandalı bir pediatrist olan Willem Dicke tarafından belirtilmiş olup, Dicke çocuklarda görülen belirtilerin buğday, çavdar ve yulafın tüketilmesiyle arttığını fark etmiştir (19). İnce bağırsakta histolojik değişiklikler yine 1950'li yıllarda tanımlanmıştır ve 1970'lerde duodenal biyopsi ile esnek endoskopi uygulaması sadece küçük veya spesifik olmayan gastrointestinal semptomları olan hastalarda ÇH tanısı konulmasında kullanılmıştır (20).

Çölyak hastalığı tanı kriterleri 1969 yılında Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) tarafından belirlenmiş olup en son 2012 yılında revize edilmiştir (1).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

ÇH toplumun yaklaşık % 1'ini etkilemekle birlikte hastalığın prevalansında dünya çapında bilinen genetik ve çevresel risk faktörleri ile açıklanamayan farklılıklar vardır (21). Örneğin, Avrupa'da Almanya'nın diğer ülkelere göre daha düşük bir ÇH prevalansı vardır; en yüksek yaygınlık İsveç ve

Finlandiya'dadır. ABD'de ise Afrikan Amerikanlarda yaygınlık, beyaz etnik kökenden daha düşüktür (22).

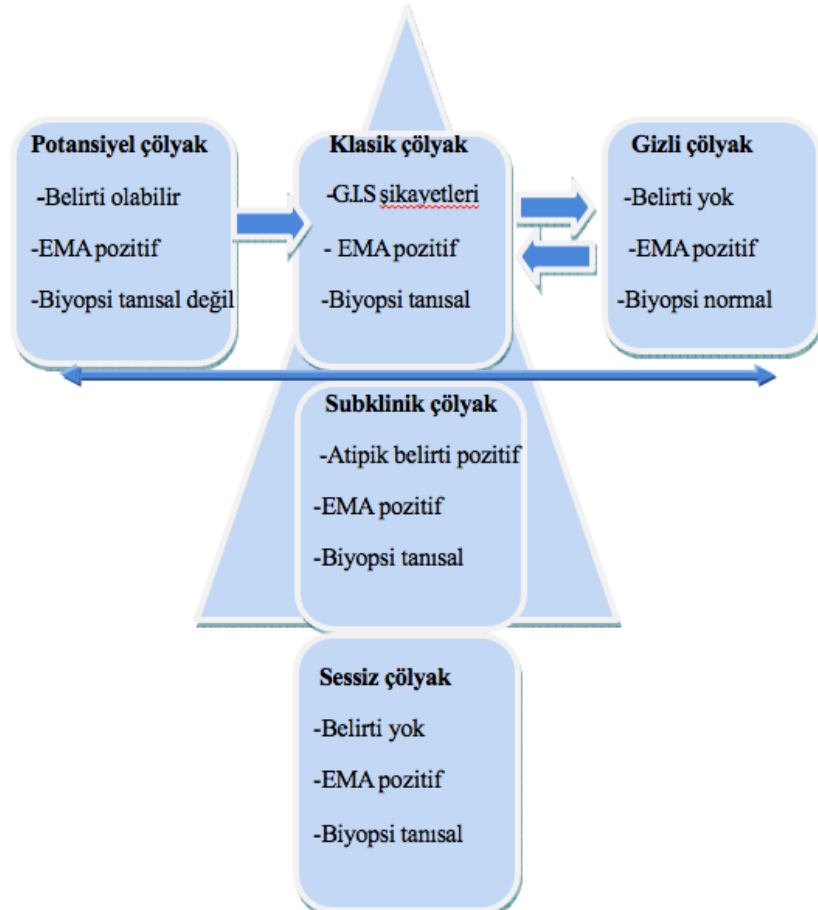
Avrupa'da yakın zamanda yayınlanan, çok merkezli bir çalışmada geniş bir popülasyon araştırılmış, dört farklı ülkede ÇH'nın genel prevalansı ortalama olarak %1 bulunmuştur. Ülkeler arasında varyasyonlar Finlandiya'da %2, İtalya'da %1.2, Kuzey İrlanda'da %0.9 ve Almanya'da %0,3 olarak belirlenmiştir (23). Bu ülkeler benzer buğday tüketim seviyelerine ve benzer Human Lökosit Antijen (HLA) haplotip frekanslarına sahip olsalar da, ÇH'nın değişen yaygınlığı, diğer çevresel ve/veya genetik faktörlerin hastalık sonuçlarını önemli ölçüde etkileyebileceğini düşündürmektedir (24).

Pediyatrik ÇH insidansı 20 yıl içerisinde 6,4 kat artmıştır (25). ÇH'nın çevresel bileşenleri (besinle alınan glutenin miktarı ve kalitesi, bebek beslenme şekilleri, enfeksiyonlar, bağırsak mikrobiyota kolonizasyonu, vb.) zaman içindeki bu değişiklikten sorumlu tutulmaktadır (26). Ayrıca son dönemde yoğun bir şekilde yapılan çölyak hastalığının patogenezi ve genetik mekanizması hakkındaki çalışmalar neticesinde, hastalığın tanı ve takibine yönelik, doku transglutaminaz antikoru (dTG IgA ve IgG), anti endomisyum antikoru (EMA) ve HLA-DQ2/DQ8 gibi, yüksek özgüllüğe ve duyarlılığa sahip, serolojik ve genetik belirteçlerin kullanımı yaygınlaşmış, böylece daha önceden tanı konulamayan, çok sayıda sessiz ve atipik çölyak hastalarına tanı konulabilir hale gelmiştir (27).

ÇH'nın epidemiyolojisi 'Buzdağı modeli' ile etkili bir şekilde kavramsallaştırılmıştır (28). Bu modelde popülasyondaki hastalık genotipine sahip ve gluten tüketiminden etkilenen bireyler buzdağının bütünü oluşturur. Tipik ÇH olan vakalar genellikle anlamlı şikayetler nedeniyle teşhis edilerek buzdağının görünür kısmını oluşturur. Ancak, gelişmiş ülkelerde teşhis edilen her bir ÇH vakasının yanında ortalama beş vaka genellikle atipik, minimal veya hatta şikayetleri olmaması nedeniyle teşhis edilmemektedir. Buzdağı modelinde bu vakalar batık kısmı temsil etmektedirler. Şekil 2.1 de Çölyak hastalığı buzdağı modeli gösterilmiştir (29).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda da, diğer ülkelerle benzer şekilde ÇH sıklığının giderek arttığı bildirilmiştir. Demirçeken ve arkadaşları, Ankara'da

hastaneye başvuran, sağlıklı 2-18 yaş arası, 1000 çocuk üzerinde dTG-IgA ve gliadin-IgA sınıfı antikorları tarayarak yaptığı çalışmada, ÇH sıklığını 1:111 (0.9%) olarak saptamışlardır (30). Ülkemizde Çölyak hastalığı ile ilgili en geniş epidemiyolojik çalışma, Dalgıç ve arkadaşları tarafından 2006-2008 yılları arasında, yaşları 6 ile 17 arasında olan, 62 farklı şehirdeki 20190 çocukta gerçekleştirilmiştir. Olgulara ilk planda tarama yöntemi olarak serum dTG IgA çalışılmıştır. Serolojik taramada pozitif gelen olgulara anti EMA ileri tetkik amaçlı bakılmış ve pozitif saptanan hastalara ince bağırsak biyopsisi yapılmıştır. Olgulara izole immüglobulin-A (Ig-A) eksikliği dışlandıktan sonra seropozitif saptanan 215 olgunun 95'inde biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada, ülkemizdeki ÇH sıklığı 1/212 (% 0,47) olarak bildirilmiştir (31).



Şekil 2.1: Çölyak Hastalığı buzağı modeli (29).

2.4. ETYOPATOGENEZ

Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın bireylerde gluten maruziyeti sonucu gelişen, immun mekanizmaların eşlik ettiği ve çevresel faktörlerden etkilenen otoimmün bir enteropatidir (28).

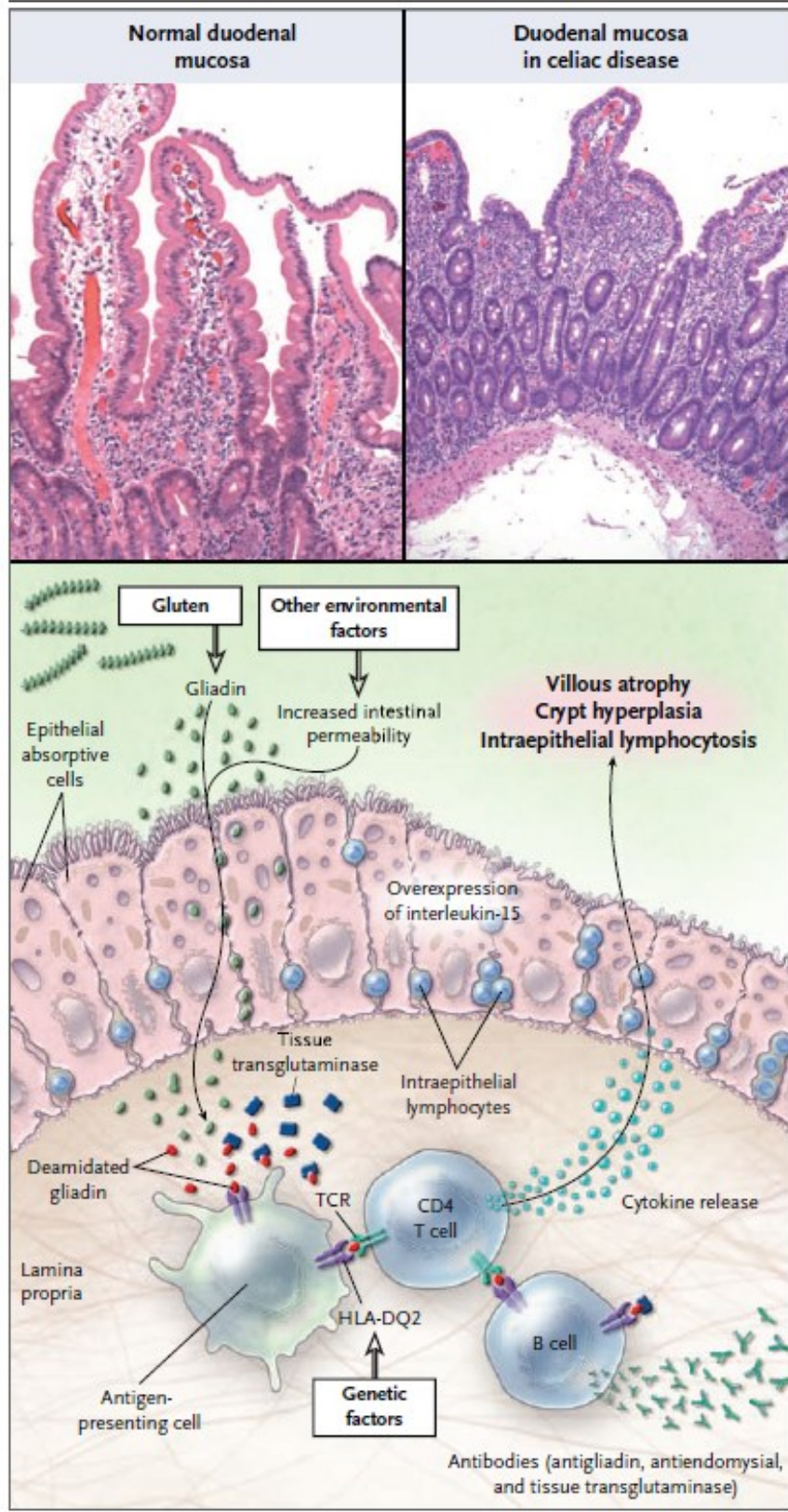
2.4.1. Gluten

Çölyak hastalığı, arpa, çavdar ve buğdayda bulunan proteinlerin tüketilmesi ile tetiklenir. Hastalığı aktive eden proteinler yaygın olarak 'gluten' olarak adlandırılrsa da gluten sadece buğdaydaki aktive edici proteini kapsar. Gluten, gliadin ve glutenin olmak üzere hastalığı aktive edici 2 tip proteini içerir (32-34). Arpa ve çavdardaki hastalığı aktive edici proteinler sırasıyla hordein ve sekalindir (35). Pirinç, mısır, kara buğday ve darı çölyak hastaları için mukozal immunitiyi tetikleyici değilken, yulaf ile ilgili fikir birliği yoktur (36).

Gliadinler, gluteninler, hordeinler ve sekalinler yüksek prolin ve glutamin içeriğine sahiptir. Yüksek prolin içeriği bu proteinleri gastrik, pankreatik ve bağırsak fırçası kenar enzimleri tarafından proteolitik sindirime karşı dirençli yapar çünkü bu enzimlerin prolil endopeptidaz aktivitesi eksiktir (37,38). Bunun sonucunda 50 kadar amino asit içeren prolin ve glutaminden zengin büyük peptit fragmanları ince bağırsakta birikir (38,39). Bu peptitler bağırsak enfeksiyonları sırasında veya bağırsak geçirgenliğinde bir artış olduğunda bağırsağın epitel bariyerinden geçerek lamina propria bulunan Antijen Sunan Hücrelerle (ASH) etkileşime girer (38).

2.4.2. Mukozal İmmünite

ÇH'na sahip bireylerde, gliadin fraksiyonlarına karşı immün yanıt, öncelikle üst ince bağırsakta, lamina propria ve epitelin kronik inflamatuvar hücreler tarafından infiltrasyonu ve takibinde villüs atrofisi ile seyreden inflamatuvar bir reaksiyon oluşturur (Şekil 2.2) (40).



Şekil 2.2: Glutenin çevresel, immün ve genetik faktörlerle etkileşimi (40).

Bu yanıt hem doğuştan bağışıklık sistemi hem de adaptif bağışıklık sistemi tarafından kontrol edilir. Adaptif immün cevap gliadin tarafından aktive edilen lamina propriada bulunan CD4+ T hücreleri tarafından kontrol edilir. Lamina propriadaki CD4+ T hücreleri, antijen üzerinde HLA sınıf II molekülleri DQ2 veya DQ8'e bağlanan gliadin peptitlerini tanır ve bu peptitlerle aktive olan T hücreleri başta interferon gama olmak üzere proinflamatuvar sitokinleri salgılar (41).

Takip eden inflamatuvar kaskad metalloproteinazların ve doku hasarına sebep olan diğer araçların serbest kalmasına sebep olur, bu süreç sonucunda kript hiperplazisi ve villöz hasar indüklenir (42).

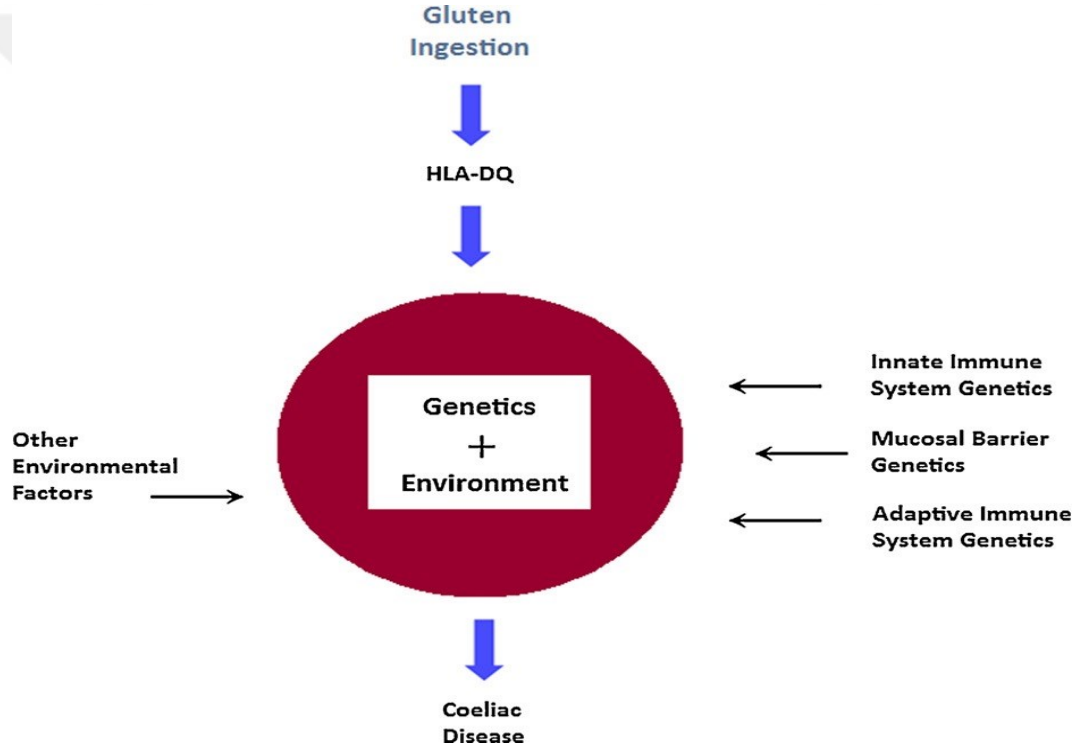
Gliadin peptitleri ayrıca intestinal epitelyumda enterositler tarafından interlökin-15 ekspresyonunun artması ile karakterize edilen doğal immün yanıtı aktive eder, bu da aktive edici reseptör ve doğal öldürücü hücre markırı olan NK-G2D'yi eksprese eden intraepitelyal lenfositlerin aktivasyonuna neden olur (43). Bu aktive hücreler sitotoksik hale gelir ve stresle indüklenen bir hücre yüzeyi antijeni olan Majör Histo-uyumluluk-Kompleks sınıf I zincir ilişkili A'nın (MIC-A) yüzey ekspresyonuna sahip enterositlerin yıkımına sebep olur (44,45).

2.4.3. Genetik Faktörler

Çölyak enteropati kalıtımında birçok faktörün rol aldığı, multigenik bir hastalıktır (46). Gliadin ve glutenin içeren gluten kritik bir çevresel bileşen olup, hastalığın kalıtımında hem HLA hem de HLA olmayan genlerin predispozan genetik faktörler olduğu düşünülmektedir. Çölyak hastalığının monozygotik ikizlerin her ikisinde de görülme oranı %75 ile çok yüksek iken bu oran dizigotik ikizler arasında da %11'e kadar düşmektedir (47). Bu güçlü kalıtsallık aile çalışmalarında da belirgin olup ÇH riski etkilenen bireylerin kardeşleri için yaklaşık %10'dur (48).

HLA proteinlerinin varlığı hastalığın gelişimi için gereklidir ancak tek başına yeterli değildir. Mukozal bariyer, doğal ve adaptif immün sistemi etkileyen diğer genetik faktörlerin kombinasyonu da hastalık gelişiminin olasılığını etkiler (49). Çölyak hastalığında genetik yatkınlığın %40'ını Sınıf-II HLA molekülleri oluşturur. HLA olmayan çeşitli genlerin de ÇH için genetik risk artışında etkisinin bulunduğu belirtilmiştir (50). Önemli iki HLA geni olan

HLA-DQA1 ve HLA-DQB1'deki allelik varyantların spesifik çiftleri ÇH ile birinci dereceden ilişkilidir. HLADQA1ve HLADQB1, altıncı kromozomun p21 bölgesinde bulunmaktadır. HLA-DQA1 çölyak hastalığıyla ilişkili HLA heterodimerlerinin alfa zincirini kodlarken, HLA-DQB1 hastalıkla ilişkili HLA heterodimerlerinin beta zincirini kodlamaktadır. HLA-DQ2 ve -DQ8 proteinleri ASH'lerin yüzeyinde bulunan heterodimerlerdir. DQ2 ÇH bireylerin %90'ından fazlasında ve genel popülasyonun %20-30'unda bulunurken; DQ8 çölyak hastalıklı bireylerin %5-10'unda, genel popülasyonun yaklaşık %10'unda bulunmaktadır (51,52). Şekil 2.3 te ÇH ile HLA-DQ ilişkisi gösterilmiştir (49).



Şekil 2.3: Çölyak hastalığı ile HLA-DQ ilişkisi (49).

HLA-DQ2'nin yapısındaki farklı heterodimer kombinasyonları klinik ve fenotip olarak farklı ÇH tipleriyle ilişkilidir. ÇH için en yüksek riske sahip HLADQ2 heterodimeri DQA1*05:01, DQB1*02:01 kombinasyonudur ve DQ2-5 olarak adlandırılır. HLA-DQ2-2 olarak ifade edilen DQA1*0201 ve DQB1*0202 tarafından oluşturulan HLADQ2 molekülü HLA-DQ2-5'e göre daha düşük ÇH riskine sahiptir (53).

ÇH için genetik yatkınlığı etkileyen bir diğer faktör de bulunan gen sayısı ve aralarındaki cis-trans bağlantı şeklidir. Örneğin HLA-DQ2 için homozigotluk durumunda, heterozigotluktan en az beş kat daha yüksek riskle hastalık gelişir. Homozigotlardan DQB1*02 ve DQA1*05'i her iki kromozomda cis formunda bulunduran veya ikinci bir DQB1*02 alleli diğer haplotipte taşıyan bireyler hastalık için daha büyük risk taşırlar (54).

Belirli HLA allellerinin varlığı hastalığa yatkınlığın yanı sıra, klinik fenotipini de belirlemede yardımcı olur. Örnek olarak HLA-DQB1*0201 homozigotluğu ciddi intestinal hasara neden olurken inatçı çölyak hastalığı ve tip-II enteropati ilişkili T-hücre lenfoma gelişimi ile HLA-DQ2 homozigotluğu arasında yakın ilişki gösterilmiştir (55). HLA-DQ2 homozigotluğunun erken yaşta belirlenmesi, bu tip ciddi komplikasyonların gelişmesini önlemede önemli bir etken olarak değerlendirilmektedir (56).

HLA tiplendirmesi ÇH için riski belirlemede yararlı olsa da hastalığın gerçek prevalansını belirlemede yeterli değildir. Genel populasyonda HLA-DQ2/DQ8 prevalansı yaklaşık %30-40 oranında olmasına karşın, ÇH prevalansı bunun çok altında olup, yaklaşık %0,5-1,4'tür. Bu oranlar hastalığın genetik yapısında HLA dışı genetik faktörlerin de etkili olduğu konusunda fikir vermektedir. Özellikle 2006 yılından sonra, genom çalışmalarındaki, genomwide association studies (GWAS), gelişmelerden sonra diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, ÇH ile ilgili de birçok genetik çalışma yapılmıştır. 2006 yılından önce daha çok HLA genleri üzerinde durulurken, genom haritalama çalışmalarıyla birlikte, non-HLA gen bölgeleri ve "single nükleotit polimorfizmler" (SNP) üzerindeki çalışmalar artış göstermiştir (57). Eş zamanlı olarak bulunan bu yeni non-HLA gen lokuslarının, romatoid artrit, Tip-1 Diabetes Mellitus (DM), otoimmün hipotiroidi, psöriazis, Sistemik Lupus Eritematosus (SLE), multiple skleroz gibi birçok otoimmün hastalıkta da ortak rol aldıkları görülmüştür (58). Yapılan yeni çalışmalarda, ÇH patogenezinin sorumlu olan, IL-2, IL-2A, IL-10, IL-12, IL-18, IFN- γ gibi sitokinlerle ilişkili, hem özel genetik lokuslar, hem de özel SNP yapıları gösterilmiştir (59).

Ülkemizde Tüysüz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, çölyak hastalıklı olgularda HLADQA1*05 – DQB1*02 sıklığını kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek oranda saptamıştır (60). Benzer bir çalışmada, Erkan ve arkadaşları, hasta grubunda HLA A25, B8, DR18 ve DQ2 antijenlerinin topluma göre daha sık olduğunu bildirmiştir. Çalışmada ÇH oluşma riskini, HLA B8 pozitifliğinin 5 kat, DQ2 pozitifliğinin ise 9 kat artırdığını belirtmiştir. Bu alleller içerisinde HLA A25'in Türk toplumuna özel riskli bir allel olabileceğini ileri sürmüştür. HLA B4 antijeninin ise ÇH'nda koruyucu rolü olduğunu vurgulamıştır (61).

2.4.4. Çevresel Faktörler

Çölyak hastalığı oluşumunda gluten maruziyeti ve HLA genlerinin varlığının yanı sıra çevresel faktörlerin de önemli yeri bulunmaktadır (62).

ÇH prevalansı artış göstermeye devam ederken, emzirme ve gluten maruziyetinin zamanlaması gibi erken bebek besleme uygulamalarında önleyici stratejiler araştırılmaktadır. Emzirmenin ÇH riski üzerinde etkisi olup olmadığı araştırılan çalışmalar bulunmaktadır (63). ESPGHAN 2016 yılında, anne sütü ile beslenmeyi sağlığa yararlı etkileri için teşvik etmekle birlikte, gluten alımı başladığında anne sütü almanın ÇH riskini azaltması ile ilgili kanıtlanmış veri olmadığını bildirmiştir. Glutenin 4 – 12. ay arasında diyetle eklenebileceği, ancak gluten başlanma yaşının ÇH veya ÇH otoimmünitesi geliştirme riskini etkilemediği bildirilmiştir. Büyük ölçekli randomize kontrollü çalışma olmamasına rağmen bebek diyetine girdikten sonraki ilk aylarda büyük miktarlarda gluten tüketiminden kaçınılması önerilmiştir (64).

Doğum şekli olarak elektif sezaryen ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkili olmakla birlikte elektif sezaryenin ÇH için risk teşkil ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (65,66).

Artmış toplam enfeksiyon sayısının ve solunum yolu enfeksiyonlarının (özellikle ilk 18 ayda) çocukluk döneminde ÇH riskini artırdığı belirtilmiştir (67). Benzer şekilde gastrointestinal sistem enfeksiyonları ve rotavirus çocuklarda ÇH gelişimi için risk faktörü olarak rapor edilmiş ve rotavirüs aşısı ile koruyucu bir etki sağlandığı gösterilmiştir (68). *Helicobacter pylori*

kolonizasyonunun ise çölyak hastalığı riskini azaltabildiği gösterilmiştir (69).

Antibiyotik tedavi ve proton pompa inhibitörü kullanımı, in utero maternal demir kullanımına maruziyet de ÇH riski ile ilişkili bulunmuştur (70-72). Fakat, çölyak hastalığı riski ile antibiyotiklere in utero maruziyet arasında ilişkili gösterilememiştir (73).

2.5. KLİNİK

Çölyak hastalığının klinik belirtileri yaş grupları arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Bebekler ve küçük çocuklar genellikle ishal, abdominal distansiyon ve gelişme geriliği ile başvururken aynı zamanda bu yaş grubunda kusma, huzursuzluk, iştahsızlık ve hatta kabızlık da yaygındır. Daha büyük çocuklar ve adolesanlar ise sıklıkla kısa boy, nörolojik semptomlar veya anemi gibi ekstraintestinal belirti ve bulgular göstermektedir (74).

Çölyak hastalığının prezentasyonu çocukluk çağında malabsorbsiyonun klasik semptomlarından yetişkinlik çağında doğru daha çok klasik olmayan semptomlara doğru kaymaktadır. Klasik semptomlar arasında kronik ishal, kilo kaybı ve gelişme geriliği bulunurken, daha yaygın olarak görülen, klasik olmayan belirtiler arasında demir eksikliği, şişkinlik, kabızlık, kronik yorgunluk, baş ağrısı, karın ağrısı ve osteoporoz bulunmaktadır (75,76). Tablo 2.1'de çölyak hastalığına ait klinik belirtiler detaylı olarak gösterilmiştir (1,5,28,76)

Tablo 2.1: Çölyak Hastalığında Klinik Belirti ve Bulgular (1,5,28, 76)

Gastrointestinal Sistem:	
Erken Başlangıç	Geç Başlangıç
2 yaş altı	Çocukluktan erişkinliğe her yaş
<ul style="list-style-type: none"> • Kronik ishal ve yağlı dışkılama • İştahsızlık • Kilo alamama • Karın şişliği • Kas erimesi, cilt altı yağ dokusunun kaybolması • Apati ve huzursuzluk • Hipotoni 	<ul style="list-style-type: none"> • İshal veya cıvık dışkılama • Bulantı ve kusma • Karında rahatsızlık hissi ve şişkinlik (dispepsi) • Tekrarlayan karın ağrısı • Kilo kaybı • Kabızlık
Gastrointestinal Sistem Dışı:	
Kas ve iskelet sistemi:	Mukoza ve deri belirtileri:
<ul style="list-style-type: none"> • Kısa boy • Rikets • Osteoporoz • Diş mine tabakası bozuklukları • Artrit ve artralji • Miyopati 	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatitis herpetiformis • Tekrarlayan aftöz stomatit • Vaskülit
Hematolojik Sistem:	Üreme sistemi :
<ul style="list-style-type: none"> • Anemi (demir, folat, B12 eksikliği) • Lökopeni • Trombositopeni • Vitamin E veya vitamin K eksikliği 	<ul style="list-style-type: none"> • Gecikmiş ergenlik • Adet düzensizlikleri ve amenore • Tekrarlayan düşükler ve/veya infertilite
Nöro-psikiyatrik Sistem:	Diğer belirtiler:
<ul style="list-style-type: none"> • Serebral kalsifikasyonla birlikte olan epilepsi • Serebellar ataksi • Periferik nöropati • Anksiyete, depresyon, demans, şizofreni, dikkat eksikliği ve algı bozuklukları • Baş ağrısı 	<ul style="list-style-type: none"> • Karaciğer enzim yüksekliği ve kronik hepatit • Açıklanamayan kilo kaybı • Saç dökülmesi • İntestinal lenfoma • Yorgunluk

2.6. TANI

1990 yılında Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) tarafından ÇH için tanı kriterleri yayınlanmıştır. Süregelen dönemde ÇH'ndaki oto-antijen doku transglutaminaz tanımlanmıştır; ÇH'nın algısı, oldukça nadir bir enteropatiden, insan lökosit

antijeni (HLA)-DQ2 ve HLA-DQ8 haplotiplerine güçlü bir şekilde bağımlı olan yaygın bir multiorgan hastalığı yönünde değişmiştir ve ÇH'na özgü antikor testleri geliştirilmiştir. ESPGHAN 2012 yılında gözden geçirilmiş, yeni tanı kılavuzunu yayınlamıştır (1).

Tipik ve atipik bulguları olan ve ÇH düşünülen olgularda tanı için ilk aşamada tarama amaçlı kullanılan en değerli yöntemler olan serolojik testler yapılmalıdır (Tablo 2.2). Bu testlerle besinlerdeki proteinlere ve bağırsak mukozasındaki yapısal proteinlere (endomisyum, retikülin, transglutaminaz) karşı oluşmuş antikorlar aranmaktadır ve gluten içeren diyet altında yapılmalıdır. Bu testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü birçok çalışmada belirlenmiştir. (Tablo 2.3) (1)

Tablo 2.2: Çölyak Hastalığı Tanısında Kullanılan Serolojik Testler

Serolojik testler	Yöntem
Antigliadin Antikor (AGA)IgA/IgG	ELISA
Anti Endomisyum Antikor (EMA)IgA/IgG	IFA, ELISA
Doku Transglutaminaz Antikor (dTG)IgA/IgG	ELISA, IKY
Deamide gliadin peptid (DGP) antikorIgA, IgG	ELISA

Tablo 2.3: ÇH Tanısında Kullanılan Serolojik Testlerin Duyarlılık/Özgüllük Değerleri

Testler	Duyarlılık(%) Sensivite	Özgüllük(%) Spesifite
Anti-tTG- IgA	90-100	95-100
EMA- IgA	93-100	98-100
AGA-IgA	52-100	72-100
AGA-IgG	83-100	47-94

Çölyak hastalığı tanısında en duyarlı olan test immünofloresan yöntemi ile bakılan EMA testidir. Ancak uygulanmasının daha zor, maliyetinin daha yüksek olması ve özel eğitilmiş laboratuvar elemanlarına gereksinim duyulması nedeniyle yaygın olarak kullanılamamaktadır. Anti-dTG antikorları ELISA, immüno-kromatografi yöntemi gibi farklı yöntemlerle çok hızlı ve kolay sonuç vermesi, ucuz olması ve güvenilirliğinin yüksek olması nedeniyle taramada veya şüpheli olguların saptanmasında kullanılması önerilen ilk testtir. Çölyak hastalığı tanısında doku gruplarının

tanıdaki yeri giderek önem kazanmaktadır. HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 ÇH için düşük özgüllüğe (%54), yüksek duyarlılığa (%96.2) sahiptir. HLA-DQ tiplendirmesinin esas kullanım alanı ÇH'nın dışlanmasıdır (1).

Çölyak hastalığı tanısında altın standart yöntem ise ince bağırsak biyopsisidir. Günümüzde pozitif seroloji varsa ya da serolojik testler negatif, ancak kuvvetli klinik şüphe varsa ince bağırsak biyopsi yapılması önerilmektedir. ÇH'nda görülen tipik biyopsi bulguları intraepitelyal lenfosit artışı, kript hiperplazisi ve "düz mukoza" olarak tanımlanan total villus atrofisidir (77). Histopatolojik tanı için Marsh kriterleri esas alınmakla birlikte bazı değişikliklerin yapılması önerilmektedir ve modifiye Marsh sınıflaması da kullanılmaktadır (Tablo 2.4) (78,79).

Tablo 2.4: Çölyak Hastalığının Histolojik Skorunun Değerlendirilmesi

Modifiye Marsh-Oberhuber Sınıflaması	
Tip	Histolojik Lezyon
Evre 0: (Preinfiltratif Evre)	Normal ince bağırsak mukozası
Evre 1: (infiltratif Evre)	İntraepitelyal lenfosit (İEL) sayısında artış
Evre 2: (Hiperplastik Lezyon)	Evre 1 + hiperplastik kriptler
Evre 3: (Destruktif Lezyon)	3a: Parsiyel villöz atrofi 3b: Subtotal villöz atrofi 3c: Total villöz atrofi
Evre 4: (Hipoplastik Lezyon)	Total villöz atrofi + kript hipoplazisi
Marsh Sınıflaması	
Tip 0: (Preinfiltratif Evre)	Normal ince bağırsak mukozası
Tip 1: (İnfiltratif Evre)	İEL sayısında artış (>25/100 epitelyal hücre) Normal villus yapısı (villus/kript: 3/1)
Tip 2: (Hiperplastik Lezyon)	İEL sayısında artış (>25/100 epitelyal hücre) Normal villus yapısı Kript hiperplazisi
Tip 3: (Destruktif Lezyon)	İEL sayısında artış (>25/100 epitelyal hücre) Kript hiperplazisi Değişik derecede villöz atrofi
Tip 4: (Hipoplastik Lezyon)	Normal İEL sayısı Villöz atrofi Kript hipoplazisi ve atrofisi

2.7. EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

Otoimmün hastalıklar, bazı genetik sendromlar ve IgA eksikliği ile ÇH'nın birlikteliği bilinmektedir. Tip 1 DM tanılı çocuklarda ÇH sıklığının %4.5-7.4 olduğu bildirilmiştir (80). Yine benzer çalışmalarda otoimmün tiroidit saptanan hastalarda ÇH sıklığının 6-7 kat artmış olduğu görülmüştür (81). Çölyak hastalığı ile birlikte görülebilen genetik sendromlardan en iyi araştırılan Down sendromudur ve Down sendromunda ÇH sıklığı %3.2-10.3 arasında bildirilmiştir (82). Tablo 2.5'te ÇH'na eşlik edebilen hastalık/sendromlar özetlenmiştir (83).

Tablo 2.5: Çölyak Hastalığına Eşlik Eden Hastalıklar ve Sendromlar (83).

Otoimmün hastalıklar	Sıklık (%)
Tip 1 DM	4.5-7.4
Otoimmün hepatit	12-13
Otoimmün tiroidit	7
Sjögren sendromu	4-12
Addison hastalığı	5
Selektif IgA eksikliği	2-8
Genetik sendromlar	Sıklık (%)
Down sendromu	3.2-10.3
Turner sendromu	6.4
Williams sendromu	9.5

2.8. TEDAVİ

Çölyak hastalığı için tek etkili tedavi buğday, çavdar ve arpanın elimine edildiği ömür boyu glutensiz diyettir. Diyette değişikliklerle birlikte klinik iyileşme haftalar içerisinde olurken ince bağırsak mukozal hasarı 1-2 yıl içerisinde iyileşmektedir (84). Çölyak hastalığı tanısı konulduktan sonra hasta demir ve folik asit dahil olmak üzere vitamin ve mineral eksiklikleri için değerlendirilmelidir. Herhangi bir eksiklik 3 ila 6 ayda bir takip edilmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir (83).

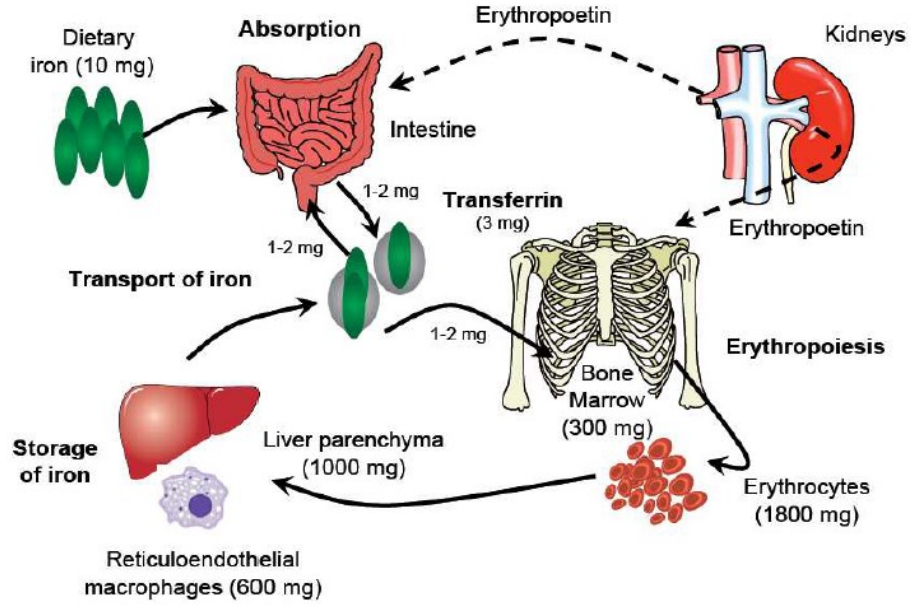
2.9. ÇÖLYAK HASTALIĞI VE MİKROBESİN EKSİKLİKLERİ

Kronik inflamasyon, ince bağırsakta besin emiliminden sorumlu olan villuslarda harabiyete sebep olur. Bu harabiyet genellikle villöz atrofi, kriptlerin hiperplazisi ve epitelde artmış inflamatuvar hücreler içeren çölyak lezyonu olarak adlandırılır. Bağırsaktaki hasar derecesi hastalığa sahip bireyler arasında değişkenlik gösterir. Hasar öncelikle ince bağırsak proksimal kısmında yer alır fakat bağırsağın diğer kısımlarını kapsayabilir. ÇH'nı ortadan kaldıracak bir tedavi olmamasına rağmen, bağırsak hasarı sıkı bir glutensiz diyet ile önlenabilir ve potansiyel olarak tersine çevrilebilir (85).

ÇH'nın iki klinik alt tipi vardır. Klasik tipin özellikleri kronik ishal, gelişme geriliği, abdominal şişkinlik ve kilo kaybı iken çoğu bireylerde sessiz veya atipik (subklinik) form, örneğin demir eksikliği anemisi (DEA), osteoporoz, kriptojenik hipertransaminemi veya nörolojik semptomlar bulunabilir (86,87). ÇH'ında hastalığa eşlik eden en yaygın hematolojik bozukluk anemidir. Anemi genellikle demir, folik asit ve B12 vitamini gibi mikro besinlerin malabsorbsiyonu nedeniyle oluşur (88).

2.9.1. Demir Eksikliği

DEA en sık karşılaşılan, genellikle demir emiliminde bozulma veya artan demir kaybı sonucu ortaya çıkan anemidir. Oral demir takviyesine dirençli DEA, ÇH'nın aşırı bir malabsorbsiyona sebep olmadan ortaya çıkan yaygın bir ekstraintestinal bulgusudur (88). Diyet demirinin emilmesi ince bağırsak proksimalinde gerçekleşir ve sağlam bir mukozal yüzey ve intestinal asidite gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Şekil 2.4'te demir metabolizması şematize edilmiştir (89).



Şekil 2.4: Demir metabolizmasının şematik gösterimi. Crichton'dan adapte edilmiştir (89).

Normal koşullar altında, demir vücutta farklı bölümler arasında dinamik bir dengede (kalın oklar) bulunur. Gıda ile alınan yaklaşık 10 mg demirden 1-2 mg duodenal enterositler tarafından emilirken benzer miktarda demir atılımı olur. Dolaşımda, demir transferrine (yaklaşık 3 mg) bağlanarak taşınır. Vücuttaki demirin yaklaşık üçte ikisi kırmızı kan hücrelerinde (1800 mg) ve kemik iliğindeki eritroid prekürsörlerinde (300 mg) hemoglobin olarak bulunurken % 10-15'i miyogloblin ve çeşitli enzimler içerisinde bulunur. Demir, karaciğerin parankimal hücrelerinde depolanır (yaklaşık 1000 mg). Retikuloendotelial makrofajlar, yıkıma uğrayan eritrositlerden elde edilen (yaklaşık 600 mg) demiri geçici olarak depolar. Böbreklerde üretilen eritropoetin, duodenal demir emilimini ve eritropoezi (kesikli çizgiler) düzenler (89).

ÇH olan bireylerdeki demir eksikliği öncelikle ince bağırsağın mukozal hasarına bağlı enteropati sebebi ile zayıflayan demir emilimine bağlı olup bu hastalarda gastrointestinal sistemde gizli kan kaybı da olabileceği bilinmektedir (88,90). DEA olan çocuklarda ÇH prevalansını araştıran çalışmada DEA ile başvuran hastaların % 4,4'lük kısmında ÇH tespit edilmiştir (91).

2.9.2. B12 Vitamini ve Folik Asit Eksikliği

Çölyak hastalığında vitamin B12 eksikliği ileal mukozal tutulumla bağlı olabilir, ancak spesifik transport proteinlerinin eksiklikleri de B12 eksikliğine katkıda bulunabilir. Çölyak hastalığında ileal tutulumun varlığı çalışmalarda sıklıkla değinilmemiştir. İleumun da bulunduğu distal ince bağırsak, diyet gluteni proksimal bağırsakta neredeyse tamamen parçalandığı için hasara uğramayabilir (92); fakat yüksek dozlarda oral gluten alımı, şiddetli ileal villöz atrofiyi indükleyebilir (93). Çölyak hastalığında, proksimal bağırsak hastalığının neden olduğu pankreatik sekresyonun uyarılmasının eksikliğine bağlı gelişen pankreatik yetmezlik pankreastan R proteini salgılanmasının olmamasına ve dolaylı olarak B12 vitamini malabsorbsiyonuna neden olabilir (94).

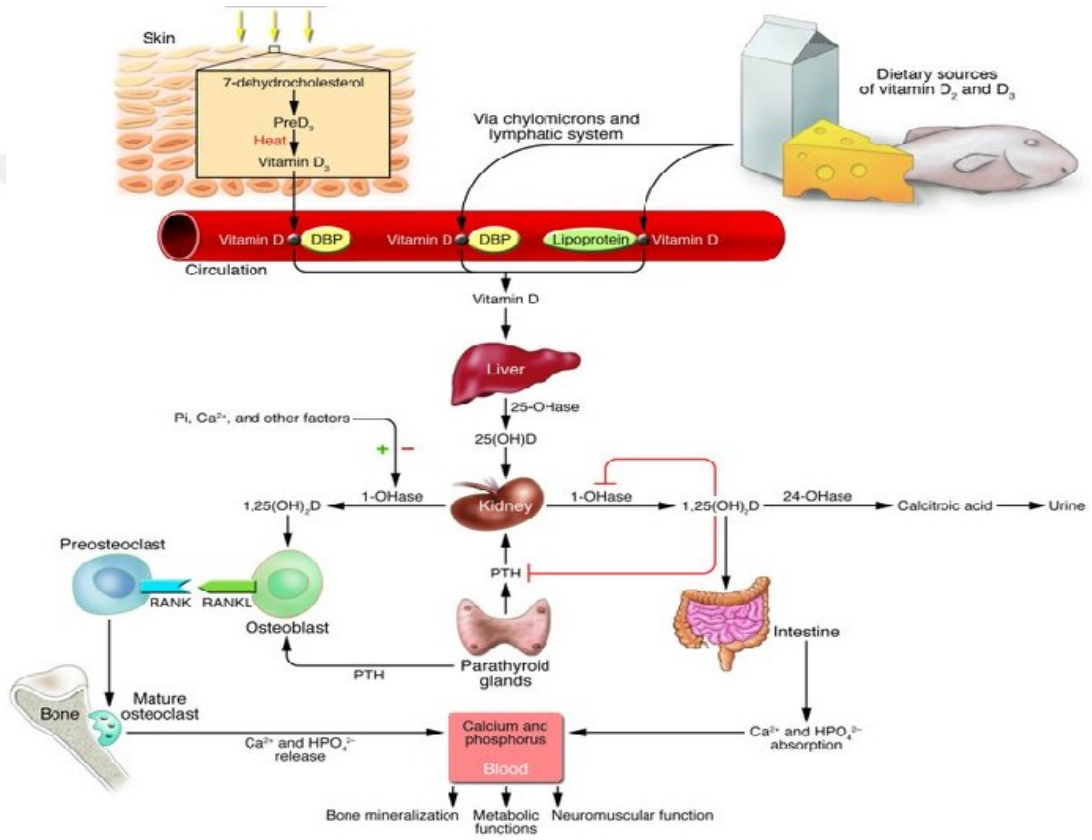
Folat absorpsiyonu primer olarak jejunumda gerçekleşir. Emilimin gerçekleşmesi için folatın, fırçamsı kenar peptidazı ile dekonjuge edilmesi gerekir. Bu enzim, ÇH zemininde gelişen mukozal hasarın bir sonucu olarak kaybolabilir ve bunun sonucunda folat eksikliği ortaya çıkabilir (88).

Folat, özellikle amino asit sentezi ve nükleik asit metabolizması için gerekli; vitamin B12, DNA sentezi için gerekli bir kofaktördür. Normal vücut folat depoları, tüketilmesi birkaç yıla kadar sürebilen B12 vitamini depoları ile karşılaştırıldığında 3 ila 6 ay içinde tüketilir (95). Yorgunluk, diyare, dispne, sinirlilik, iştahsızlık, unutkanlık ve kilo kaybı folik asit eksikliği belirtileridir. Uzamış vitamin B12 eksikliği ise sinir sisteminde hasara sebep olarak parestezi, kötü kas koordinasyonu, zayıf hafıza ve halüsinasyona neden olabilir (96). ÇH olan bireylerde DEA kadar yaygın olmamakla birlikte folat ve vitamin B12 malabsorbsiyonu da görülebilir ve tedavi edilmemiş vakalarda anemiye neden olabilir. Düşük folat ve düşük B12 vitamini varlığı sırasıyla % 15.7 ila % 18.3 ve % 4.3 ila % 8 arasında değişmektedir (97,98).

Glutensiz diyeti takiben, ÇH olan hastaların serum vitamin seviyelerinde iyileşme gösterilmiştir. Haapalahti ve arkadaşlarının pediatrik çölyak hastalarında yaptığı çalışmada, glutensiz diyete 4 ila 6 ay süre ile uyum sağlandıktan sonra serum folat, B12 vitamini, ferritin ve transferrin reseptör konsantrasyonlarında anlamlı iyileşmeler görülmüştür (99).

2.9.3. D Vitamini ve Kalsiyum Eksikliği

Kalsiyum emilimi duodenumda oluşur ve esas olarak 1,25-dihidroksi vitamin D ile düzenlenir. Yeterli D vitamini ile kalsiyum emilimi % 30'a kadardır ve aktif büyüme dönemlerinde kalsiyum emilimi % 60'dan % 80'e kadar artabilir. Vitamin D eksikliğinde kalsiyum emilimi %10 ila % 15'e kadar azalabilir. Şekil 2.4 'te D vitamini metabolizması ve etkileri ve kalsiyum metabolizması şematize edilmiştir (100).



Şekil 2.5: Vitamin D ve Kalsiyum Metabolizması (100)

D vitamini, Ultraviyole B (UVB) ışınına maruziyet ile ciltte üretilir veya diyetle alınır. D vitamini (D2 vitamini veya D3 vitamini), karaciğerdeki vitamin D-25-hidroksilaz (25-OHase) ile 25 (OH) D'ye dönüştürülür. 25 (OH) D, böbrekler içinde 1-OHase ile 1,25 (OH) 2D'ye dönüştürülür. 1,25 (OH) 2D, intestinal kalsiyum ve fosfor emilimini artırır ve, kalsiyum ve fosfor (HPO_4^{2-}) salgılayan olgun osteoklastik aktiviteyi indüklemek üzere preosteoklastlar üzerinde bulunan RANK reseptörlerini uyarma görevinde bulunan osteoblastlar üzerindeki RANKL ekspresyonunu artırır. Ek olarak, 1,25 (OH)

2D, renal 1-OHazı inhibe eder ve renal 25 (OH) D-24-hidroksilaz (24-OHaz) ekspresyonunu uyarır. 24-OHazın indüksiyonu, 1,25 (OH) 2D'nin suda çözünebilen bir inaktif metabolit kalsitroik aside yıkılması ile sonuçlanır (100).

Kalsiyum emilimi jejunum ve ileumdaki pasif difüzyon yoluyla da oluşabilir fakat D vitamini öncelikle jejunumdan absorbe edilir (101). ÇH'nda villusların düzleşmesi kalsiyum emilimini azaltır. Yağda çözünen vitaminlerin malabsorbsiyonunun bir sonucu olarak D vitamini eksikliği de oluşabilir (85). Kalsiyum ve D vitamini malabsorbsiyonuna ek olarak, ÇH olan bireylerde genellikle villus atrofisi sonucu laktoz intoleransı nedeniyle laktaz enziminin yetersizliği de olur (102). Laktoz intoleransı kalsiyum ve D vitamini bakımından zengin gıda kaynaklarının azalmasına yol açıp bunlardaki eksikliğe de katkıda bulunur. Kemik kütlesi öncelikle yaşamın ve ergenin ilk 2 yılında arttığından, bunlar yeterli kalsiyum ve D vitamini emilimi için kritik dönemlerdir (101).

2.9.4. Çinko ve Selenyum Eksikliği

Çinko öncelikle proksimal ince bağırsakta emilir. Çinko emiliminin 2 mekanizmasından ilki; barsak fırça kenarını metallothionein gibi proteinlere bağlanarak geçebilmesiyken ikincisi pasif olarak emilebilmesidir. Çölyak hastalığına bağlı eksiklik villöz atrofi, düşük serum protein bağlama kapasitesi, çinko bağlanma alanlarının desatürasyonu ve bağırsakta hasarlı epitelyumdan kayıp sonucu oluşur (103).

Çinko büyüme ve gelişme için önemli bir besin maddesidir ve insülin benzeri büyüme faktörü 1'in üretimini uyarır. Ayrıca bağışıklık sisteminde anti inflamatuvar özellik sergiler (104). Literatürde ÇH tanısı alan çocukların düşük çinko seviyelerine sahip olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (97,103). Ülkemizde bu konuda yapılan bir araştırmada çinko eksikliği oranı% 65 bulunmuştur (97).

Selenyum total parenteral beslenme, kanser veya muskuler distrofi durumlarında eksikliği görülebilen esansiyel bir elementtir. Düşük selenyum seviyeleri çölyak hastalarında malabsorbsiyona veya selenyumdan düşük beslenmeye bağlı olabilir. Ülkemizde yapılan bir

çalışmada çölyak hastalarında selenyum düzeyleri normal kontrol grupla karşılaştırıldığında düşük saptanmıştır (105).

2.9.5. Karnitin Eksikliği

Karnitin uzun zincirli yağ asitlerinin okside olmak üzere mitokondriyal iç membrandan geçişi için esansiyel kofaktördür. Eksikliği mitokondriyal metabolizma bozukluğu bulguları olan kas tonusunda azalma, kas güçsüzlüğü ve karaciğer fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Karnitin endojen sentezine ek olarak diyetle alım ve absorpsiyon karnitin doku depolarının sürdürülebilmesi için önemlidir. Absorpsiyon bozukluğu ve diyetle alım eksikliği Çölyak tanılı hastalarda karnitin eksikliğine sebep olabilir. Daha önceki çalışmalar serum karnitin konsantrasyonunun glutensiz diyetle normale döndüğünü göstermektedir (106).

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ETİK ONAY

Bu çalışma için İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'na başvurularak, 15.08.2018'de 2018/0320 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

3.2. OLGULARIN SEÇİMİ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Polikliniğine 2010-2017 yılları arasında başvuran 0-18 yaş arası, serolojik testleri ve ince barsak biyopsisinde histopatolojileri Çölyak hastalığı ile uyumlu olup Çölyak hastalığı tanısı almış hastalar seçildi. Çalışmaya, tanı anından itibaren 1 yıl boyunca düzenli takibe gelen hastalar alındı.100 adet hastanın verileri incelendi.

3.3. YÖNTEM

Hasta dosyaları geriye dönük olarak incelenerek hastaların cinsiyeti, yaşı, ek hastalıkları, soy geçmişleri, polikliniğe başvuru anındaki boy ve vücut ağırlığı (VA), vücut kitle indeksi (VKİ) SDS (Standart Deviasyon Skorları) değerleri ve persentilleri, hemoglobin (HGB), demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), B12, 25 Hidroksi (OH) D vitamin, folik asit, kalsiyum, fosfor, çinko, selenyum, karnitin, Doku Transglutaminaz Antikor (dTG IgA) düzeyleri, patoloji sonuçlarına göre Marsh sınıflandırmaları incelendi. Hastaların izleminde glutensiz diyet başlandıktan 6 ve 12 ay sonraki boy, VA,VKİ SDS değerleri ve persentilleri, HGB, demir, TDBK, B12, 25 OH D

vitamin, folik asit, kalsiyum, fosfor, çinko, selenyum, karnitin, dTG IgA değerleri incelendi.

Hastalardan alınan hemogram parametreleri Coulter LH 780 otomatik Hematoloji Analiz Cihazı (Beckman Coulter Ireland Inc. Mervue, Galway, İrlanda) kullanılarak elde edildi.

Biyokimyasal parametreler (B12, 25(OH) D vitamin, folik asit, kalsiyum, fosfor, demir, çinko, selenyum) biyokimya laboratuvarında standart enzimatik yöntemlerle değerlendirildi. dTG IgA düzeyi Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle değerlendirildi.

Yaşa ve cinsiyete göre HGB değeri -2SDS altındaki değerler anemi olarak değerlendirildi. B12 vitamini için 200 pg/mL altı yetersizlik olarak değerlendirildi. Folik asit için 3 ng/dL'nin altı eksiklik olarak değerlendirildi (107). Ferritin 12 ng/ml, TS<15 in altı düşük olarak değerlendirildi (108). 25 OH D vitamin düzeyi 20ng/ml nin altı eksiklik olarak değerlendirildi (109). Serum kalsiyum, fosfor, demir, çinko, selenyum, karnitin düzeyleri laboratuvar referans aralığına göre değerlendirildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca ve minimum-maximum değerler kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren (parametrik) değişkenler gruplar arasında değerlendirilirken Bağımsız gruplarda T Testi, normal dağılım göstermeyenler (nonparametrik) gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi'nden faydalanılmıştır. Tekrarlı ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılması Tekrarlayan Ölçümler Analizi ile yapılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

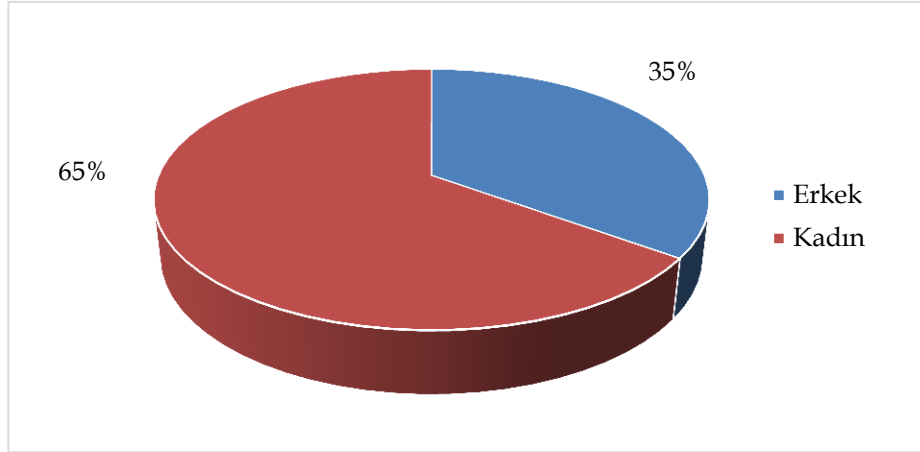
BULGULAR

Çalışmamıza Medeniyet Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji polikliniğine başvuran 100 Çölyak Hastası çocuk alınmıştır.

Çalışma grubu 35 erkek (%35) ve 65 kız (%65) çocuktan oluşmaktadır. 60 hastada sadece ÇH varken 40 hastada eşlik eden başka bir hastalık bulunmaktadır. 15 hastada ÇH ile birlikte Tip 1 DM, 12 hastada hipotiroidi, 5 hastada Down sendromu, 3'er hastada astım, epilepsi, nöromotor retardasyon (NMR), 2 hastada bacakta tromboz, birer kişide Atrioventriküler septal defekt (AVSD), Büyüme Hormon Eksikliği, Otizm, tek böbrek görülmüştür.

Tablo 4.1: Hastaların cinsiyet ve ek hastalık sayıları

		n
Cinsiyet	Erkek	35
	Kız	65
Grup	Sadece ÇH	60
	Tip 1 DM	15
	Astım	3
	AVSD	1
	Bacakta Tromboz	2
	Büyüme Hormon Eksikliği	1
	Down Sendromu	5
	Epilepsi	3
	Hipotiroidi	12
	NMR	3
	Otizm	1
	Tek Böbrek	1

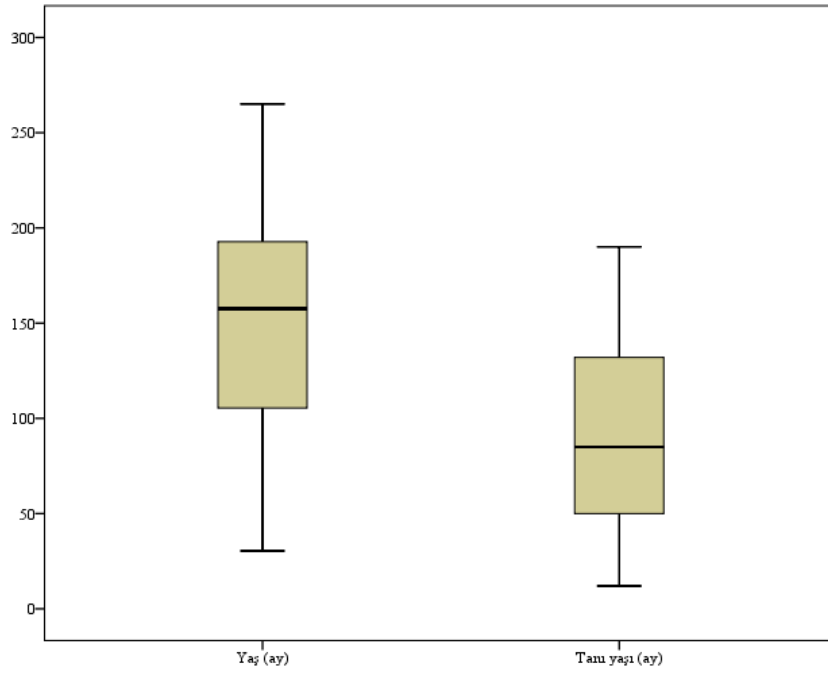


Şekil 4.1: Hastaların cinsiyet dağılımı

Çalışmaya katılanların ortalama yaşı $150,66 \pm 57,43$ ay ortalama tanı yaşı $90,87 \pm 50,07$ aydır.

Tablo 4.2: Hastaların yaş ve tanı yaşı değerleri

	Ort	s.s.	Medyan	Minimum	Maximum
Yaş (ay)	150,66	$\pm 57,43$	157,62	30,40	265,07
Tanı yaşı (ay)	90,87	$\pm 50,07$	86,50	12,00	190,00



Şekil 4.2: Hastaların yaş ve tanı yaşlarının grafiği

Hastaların tanı yaşları cinsiyete göre karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.3: Hastaların cinsiyete göre tanı yaşlarının karşılaştırılması

	Erkek			Kadın			p ¹
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Tanı yaşı (ay)	88,14	52,76	80,00	92,34	48,91	101,00	0,691

¹Bağımsız T Testi

Hastaların boy ve vücut ağırlığı (VA) persentil yüzdelerinin geliş, 6. ay ve 12. aydaki oranları Tablo 4.4: 'de verilmiştir.

Tablo 4.4: Boy ve VA persentil yüzdelerinin geliş, 6. ay ve 12. aydaki oranları

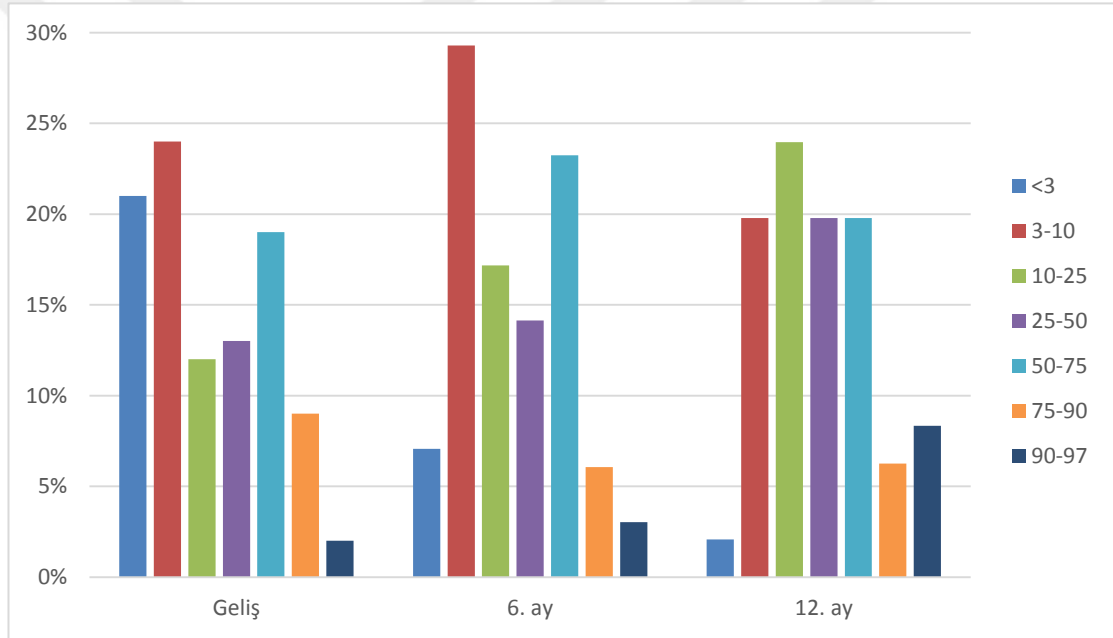
		Geliş		6. ay		12. ay	
		n	%	n	%	n	%
Boy Persentili	<3	21	(21,00)	7	(7,07)	2	(2,08)
	3-10	24	(24,00)	29	(29,29)	19	(19,79)
	10-25	12	(12,00)	17	(17,17)	23	(23,96)
	25-50	13	(13,00)	14	(14,14)	19	(19,79)
	50-75	19	(19,00)	23	(23,23)	19	(19,79)
	75-90	9	(9,00)	6	(6,06)	6	(6,25)
	90-97	2	(2,00)	3	(3,03)	8	(8,33)
VA Persentili	<3	13	(13,00)	3	(3,03)	1	(1,04)
	3-10	21	(21,00)	22	(22,22)	20	(20,83)
	10-25	24	(24,00)	22	(22,22)	19	(19,79)
	25-50	17	(17,00)	19	(19,19)	18	(18,75)
	50-75	12	(12,00)	14	(14,14)	20	(20,83)
	75-90	9	(9,00)	14	(14,14)	10	(10,42)
	90-97	4	(4,00)	5	(5,05)	8	(8,33)

Hastaların tanı anı boy persentili ile 6. ve 12. ay boy persentili arasında pozitif yönde kuvvetli derecede anlamlı korelasyon vardır. 6. ay boy persentili ile 12. ay boy persentili arasında da pozitif yönde kuvvetli derecede anlamlı korelasyon vardır. Hastaların tanı anı VA persentili ile 6. ve 12. ay VA persentili arasında pozitif yönde kuvvetli derecede anlamlı

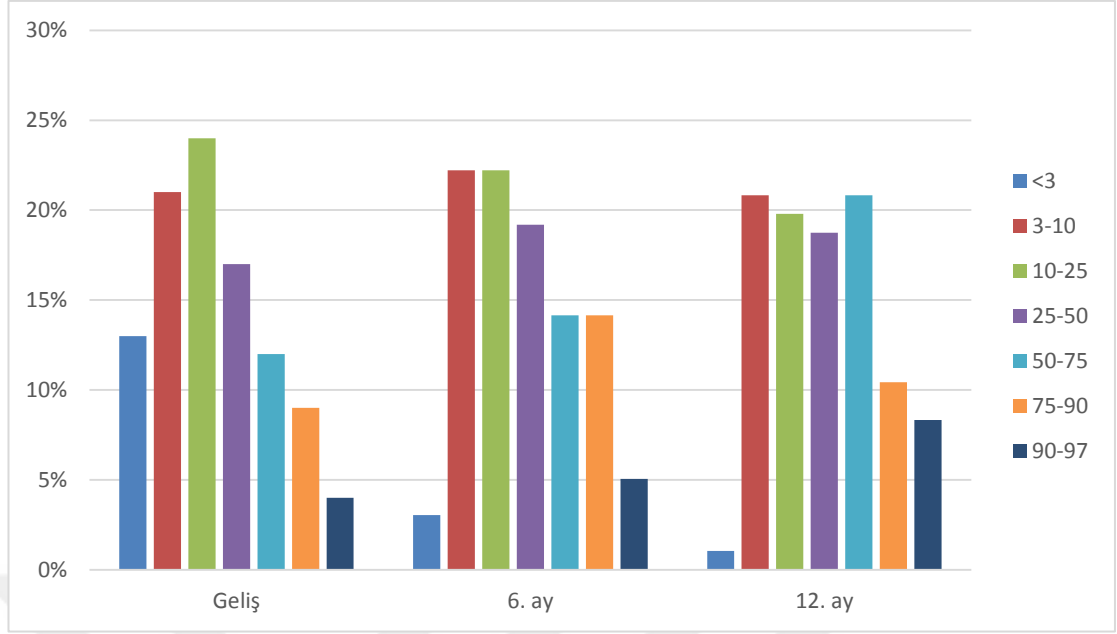
korelasyon vardır. 6. ay VA persentili ile 12. ay VA persentili arasında da pozitif yönde kuvvetli derecede anlamlı korelasyon vardır.

Tablo 4.5: Boy ve VA persentillerinin geliş, 6 ve 12. ay değerlerinin korelasyonu

		6. ay Boy Persantil	12. ay Boy Persantil			6. ay kilo Persantil	12. ay kilo Persantil
Geliş Boy Persantili	r	,898	,849	Geliş VA Persantili	r	,822	,796
	p	<0,001	<0,001		p	<0,001	<0,001
6. ay Boy Persantil	r		,911	6. ay VA Persantil	r		,906
	p		<0,001		p		<0,001



Şekil 4.3: Boy persentil oranları



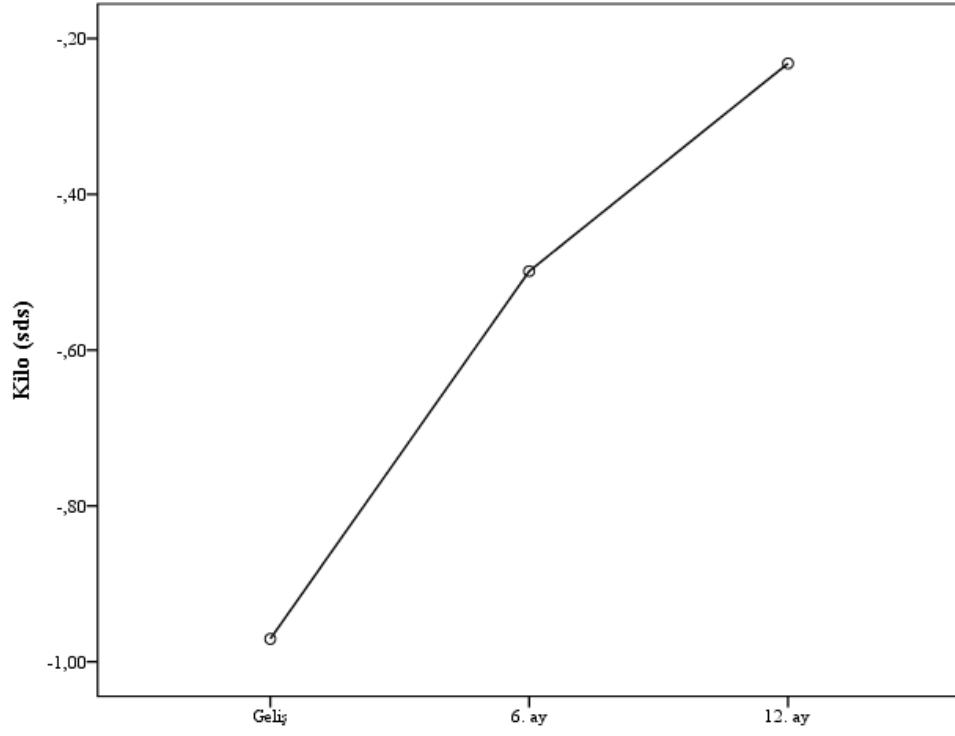
Şekil 4.4: VA persentil oranları

Hastaların VA, boy ve vücut kitle indeksi (VKİ) SDS (z skoru) değerlerinin geliş, 6. ay ve 12. aydaki değişimleri incelenmiştir. Geliş VA SDS ($-0,94 \pm 1,27$) 6. Ayda artmış ($-0,50 \pm 1,29$) ve 12. ayda da ($-0,22 \pm 1,31$) artış göstermiştir ($p < 0,001$). Benzer şekilde boy SDS değerleri (geliş: $-1,19 \pm 1,53$ – 6.ay: $-0,87 \pm 1,49$ – 12.ay: $-0,68 \pm 1,46$), VKİ SDS değerleri (geliş: $-0,42 \pm 1,17$ – 6.ay: $-0,03 \pm 1,06$ – 12.ay: $0,17 \pm 1,02$)de artış göstermiştir ($p < 0,001$).

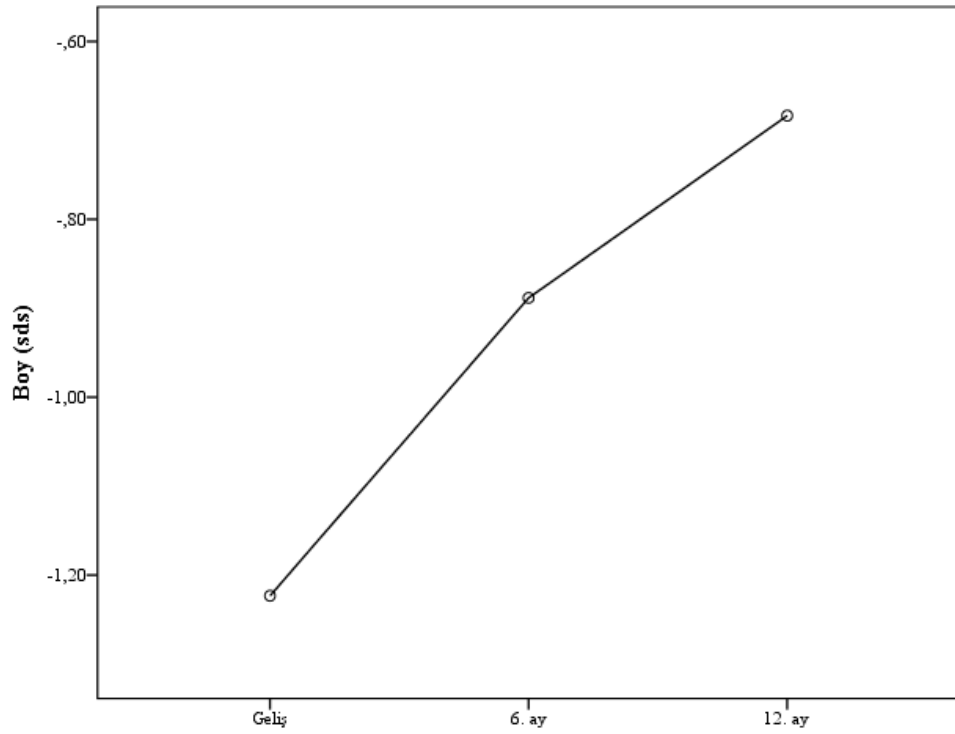
Tablo 4.6: Kilo, boy ve VKİ SDS değerlerinin geliş, 6. ay ve 12. Aydaki değişimleri

	Geliş			6. ay			12. ay			p ¹
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
VA (sds)	-0,94	$\pm 1,27$	-1,08	-0,50	$\pm 1,29$	-0,58	-0,22	$\pm 1,31$	-0,37	<0,001
Boy (sds)	-1,19	$\pm 1,53$	-1,35	-0,87	$\pm 1,49$	-1,05	-0,68	$\pm 1,46$	-0,91	<0,001
VKİ (sds)	-0,42	$\pm 1,17$	-0,38	-0,03	$\pm 1,06$	-0,21	0,17	$\pm 1,02$	0,19	<0,001

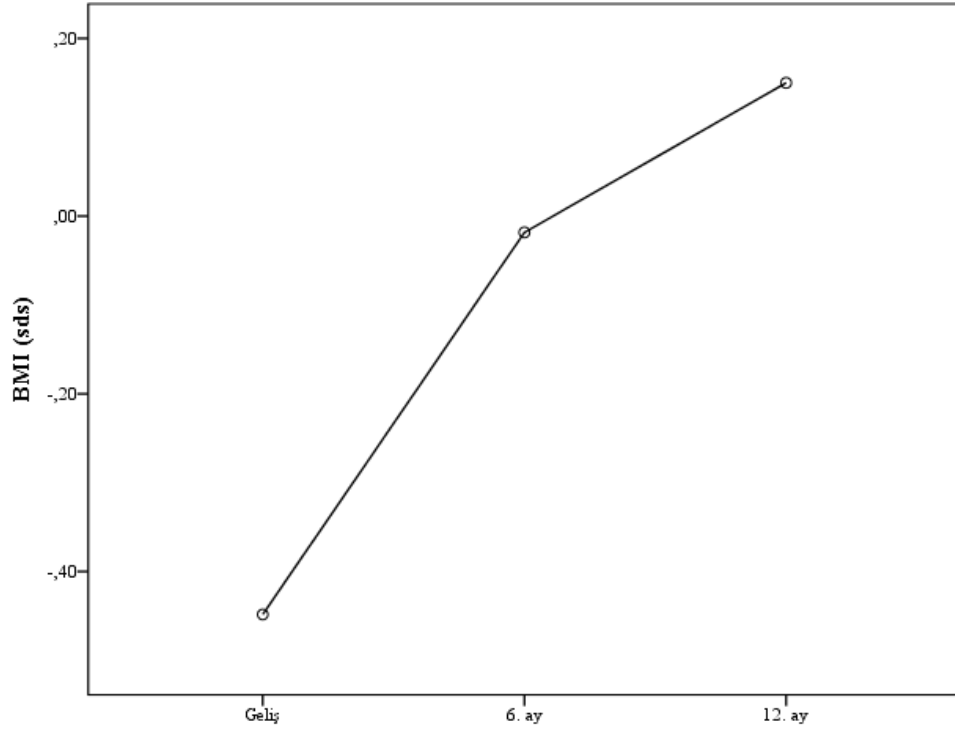
¹Tekrarlayan ölçümler



Şekil 4.5: VA SDS değerinin geliş, 6. ay ve 12. aydaki değişimi



Şekil 4.6: Boy SDS değerinin geliş, 6. ay ve 12. aydaki değişimi

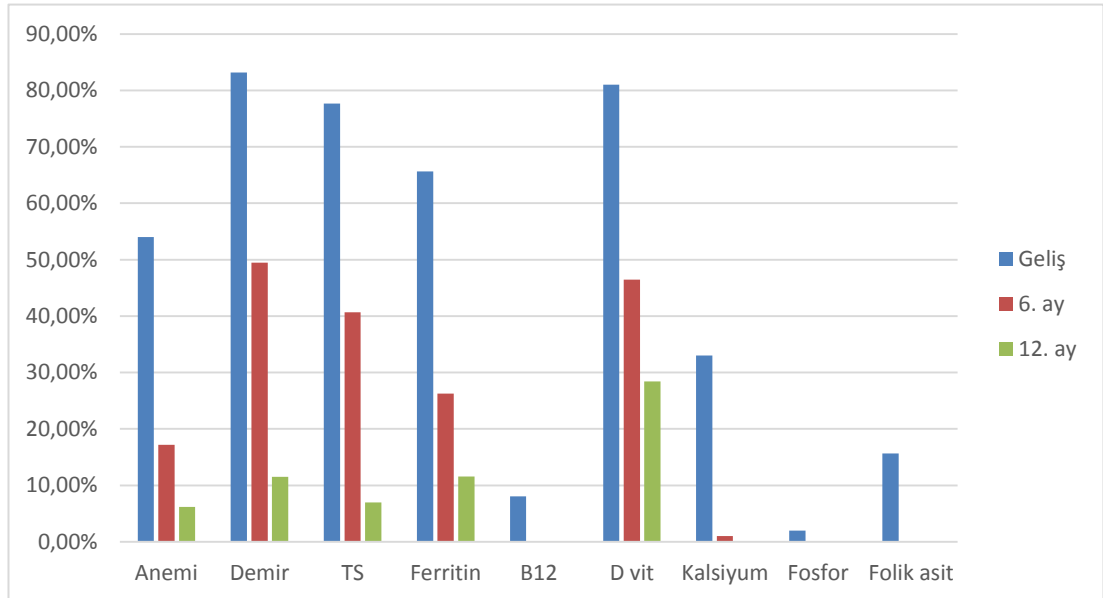


Şekil 4.7: VKİ SDS değerinin geliş, 6. ay ve 12. aydaki değişimi

Anemi, demir eksikliği, transferin saturasyonu, ferritin düşüklüğü; B12, D vitamini, kalsiyum, fosfor ve folik asit eksikliklerinin oranlarının geliş, 6. ve 12. aydaki yüzdeleri Tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.7: Anemi, demir eksikliği, transferin saturasyonu, ferritin düşüklüğü; B12, D vitamini, kalsiyum, fosfor ve folik asit eksikliği oranlarının geliş, 6. ve 12. aydaki yüzdeleri

		Geliş		6. ay		12. ay	
		n	%	n	%	n	%
Anemi	Var	54	(54,00)	17	(17,17)	6	(6,19)
	Yok	46	(46,00)	82	(82,83)	91	(93,81)
Demir eksikliği	Var	79	(83,16)	46	(49,46)	10	(11,49)
	Yok	16	(16,84)	47	(50,54)	77	(88,51)
TS düşüklüğü	Var	73	(77,66)	37	(40,66)	6	(6,98)
	Yok	21	(22,34)	54	(59,34)	80	(93,02)
Ferritin düşüklüğü	Var	65	(65,66)	26	(26,26)	11	(11,58)
	Yok	34	(34,34)	73	(73,74)	84	(88,42)
B12 eksikliği	Var	8	(8,08)	0	(0,00)	0	(0,00)
	Yok	91	(91,92)	98	(100,00)	96	(100,00)
D vitamini eksikliği	Var	81	(81,00)	46	(46,46)	27	(28,42)
	Yok	19	(19,00)	53	(53,54)	68	(71,58)
Kalsiyum eksikliği	Var	33	(33,00)	1	(1,01)	0	(0,00)
	Yok	67	(67,00)	98	(98,99)	94	(100,00)
Fosfor eksikliği	Var	2	(2,00)	0	(0,00)	0	(0,00)
	Yok	98	(98,00)	99	(100,00)	92	(100,00)
Folik asit eksikliği	Var	15	(15,63)	0	(0,00)	0	(0,00)
	Yok	81	(84,38)	96	(100,00)	88	(100,00)



Şekil 4.8: Anemi, demir eksikliği, transferin saturasyonu ve ferritin düşüklüğü; B12, D vitamini, kalsiyum, fosfor ve folik asit eksikliği oranlarının geliş, 6. ve 12. aydaki yüzdeleri

Tanı anında HGB düzeyi 54 hastada (%54) düşük saptandı. Geliş HGB ortalaması $11,22 \pm 1,70$, 6. ay HGB ortalaması $12,40 \pm 1,28$ iken 12. ay HGB ortalaması $12,88 \pm 1,05$ idi. 6. ve 12. ayda HGB düzeyi düşük olan sırasıyla 17 (%17,17) ve 6 hasta (%6,19) vardı.

Geliş serum demir düzeyi ortalaması $34,23 \pm 21,12$ idi ve demir eksikliği 79 hastada (%83,16) vardı. 6. ay demir düzeyi ortalaması $63,81 \pm 29,95$, 12. ay demir düzeyi ortalaması $87,37 \pm 29,75$ idi. 6. ayda 46 hastada (%49,46), 12. ayda 10 hastada (%11,49) demir eksikliği vardı.

73 hastada (%77,66) tanı anında TS düşük idi. Geliş TS ortalaması $9,26 \pm 6,04$, 6. ay TS ortalaması $17,54 \pm 8,66$ ve 12. ay TS ortalaması $24,99 \pm 8,96$ idi. 6. ayda 37 (%40,66), 12. ayda 6 hastada (%6,98) TS düşük saptandı.

Geliş ferritin ortalaması $11,21 \pm 9,35$, 6. ay ferritin ortalaması $19,40 \pm 12,54$, 12. ay ferritin ortalaması $24,00 \pm 12,61$ idi. Ferritin düşüklüğü tanı anında 65 (%65,66), 6. ayda 26 (%26,26) ve 12. ayda 11 hastada (%11,58) vardı.

Geliş B12 ortalaması $284,44 \pm 93,43$ idi ve 8 hastada (%8,08) B12 eksikliği vardı. 6. ay B12 ortalaması $365,02 \pm 158,75$ iken 12. ay B12 ortalaması $406,40 \pm 125,61$ idi. 6. ayda ve 12. ayda B12 eksikliği olan hasta yoktu.

Geliş 25 hidroksi D vitamini düzeyi ortalaması $15,00 \pm 6,83$ idi ve 81 hastada (%81) D vitamini eksikliği vardı. 25 hidroksi D vitamini düzeyi ortalaması 6. ayda $21,79 \pm 7,97$ ve 12. ayda $24,40 \pm 8,41$ idi. 6. ayda 46 hastada (%46,46) ve 12. ayda 27 hastada (%28,42) D vitamini eksikliği vardı.

Tanı anında kalsiyum eksikliği 33 hastada (%33) vardı. Geliş kalsiyum düzeyi ortalaması $9,13 \pm 0,72$, 6. ay kalsiyum düzeyi ortalaması $9,81 \pm 0,39$ ve 12. ay kalsiyum düzeyi ortalaması $9,92 \pm 0,39$ idi. 6. ayda kalsiyum eksikliği 1 hastada (%1,01) varken 12. ayda kalsiyum eksikliği olan hasta yoktu.

Geliş fosfor düzeyi ortalaması $4,52 \pm 0,77$ idi ve fosfor eksikliği 2 hastada (%2) vardı. 6. ay fosfor düzeyi ortalaması $5,01 \pm 0,74$ idi, 12. ay fosfor düzeyi ortalaması $5,10 \pm 0,54$ idi. 6. ayda ve 12. ayda fosfor eksikliği olan hasta yoktu.

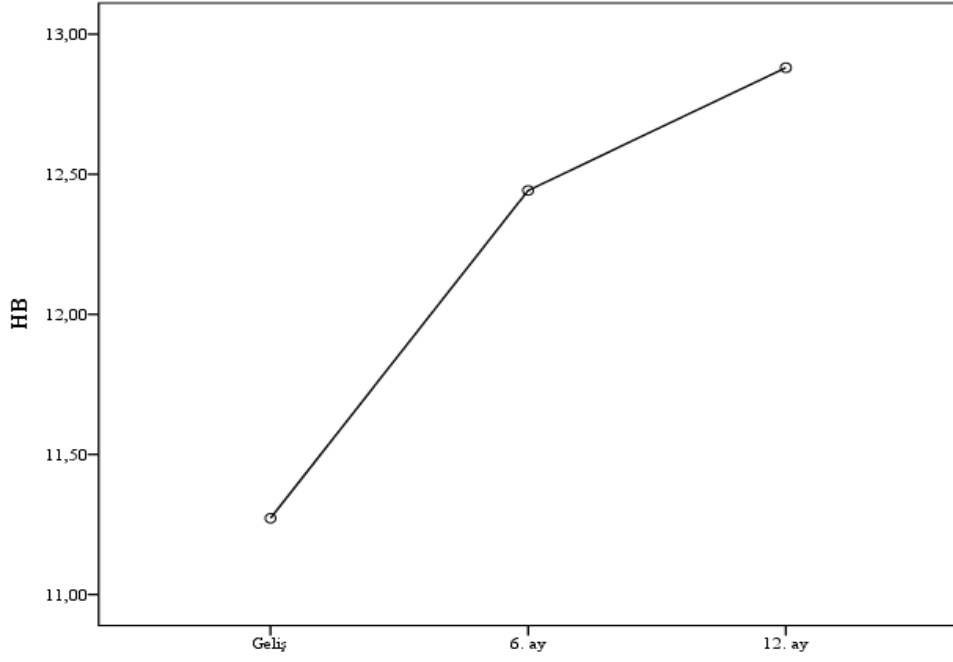
Tanı anında 15 hastada (%15,63) folik asit eksikliği vardı. Geliş folik asit ortalaması $6,26 \pm 3,45$, 6. ay folik asit ortalaması $9,34 \pm 4,26$, 12. ay folik asit ortalaması $12,31 \pm 4,38$ idi. 6. ve 12. ayda folik asit eksikliği olan hasta yoktu (Tablo 4.8 ve Tablo 4.9).

Hastaların geliş anındaki HGB, Demir, TDBK, TS, Ferritin, B12, 25 Hidroksi D vitamini, Kalsiyum, Fosfor, Folik asit değerlerinin 6. ay ve 12. aydaki değişimleri incelenmiştir. HGB, Demir, TS, Ferritin, B12, 25 Hidroksi D vitamini, Kalsiyum, Fosfor, Folik asit değerlerinde anlamlı artış olduğu görülmüştür. TDBK değerinde ise anlamlı azalma olduğu görülmüştür.

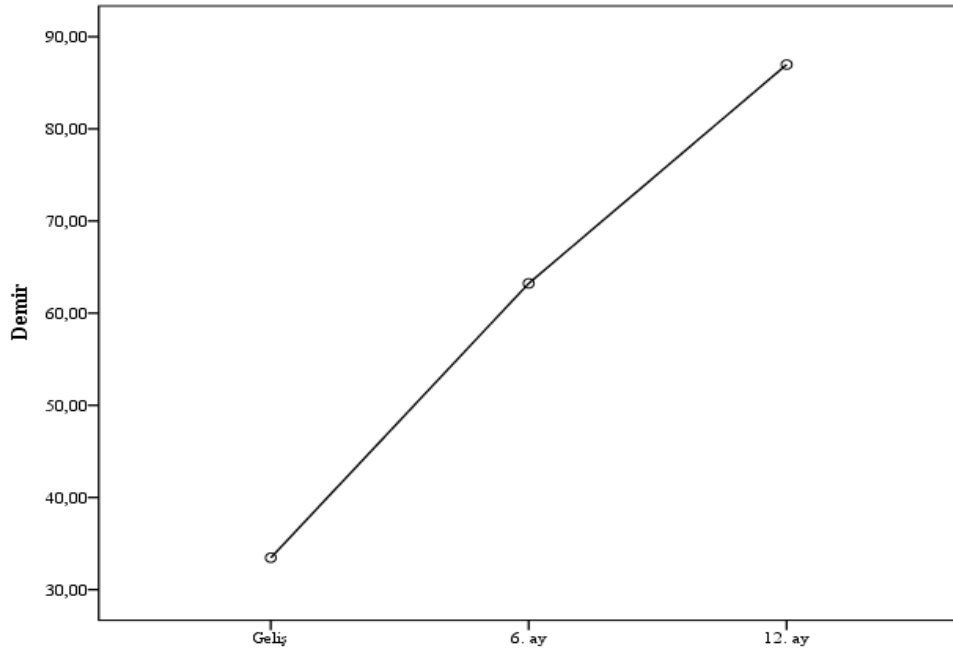
Tablo 4.8: Hastaların geliş anındaki HGB, Demir, TDBK, TS, Ferritin, B12, 25 Hidroksi D vitamini, Kalsiyum, Fosfor, Folik asit değerlerinin 6. ay ve 12. aydaki değişimleri

	Geliş			6. ay			12. ay			p ¹
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
HGB	11,22	$\pm 1,70$	11,30	12,40	$\pm 1,28$	12,60	12,88	$\pm 1,05$	12,90	<0,001
Demir	34,23	$\pm 21,12$	31,00	63,81	$\pm 29,95$	65,00	87,37	$\pm 29,75$	82,00	<0,001
TDBK	384,98	$\pm 56,25$	388,00	369,66	$\pm 49,08$	370,00	355,51	$\pm 47,52$	345,50	<0,001
TS	9,26	$\pm 6,04$	7,56	17,54	$\pm 8,66$	17,75	24,99	$\pm 8,96$	23,89	<0,001
Ferritin	11,21	$\pm 9,35$	8,20	19,40	$\pm 12,54$	15,00	24,00	$\pm 12,61$	21,30	<0,001
B12	284,44	$\pm 93,43$	266,00	365,02	$\pm 158,75$	327,50	406,40	$\pm 125,61$	373,00	<0,001
25 OH D vitamini	15,00	$\pm 6,83$	13,65	21,79	$\pm 7,97$	21,00	24,40	$\pm 8,41$	23,90	<0,001
Kalsiyum	9,13	$\pm 7,2$	9,10	9,81	$\pm 3,39$	9,90	9,92	$\pm 3,39$	10,00	<0,001
Fosfor	4,52	$\pm 7,7$	4,60	5,01	$\pm 7,4$	5,00	5,10	$\pm 5,4$	5,15	<0,001
Folik asit	6,26	$\pm 3,45$	5,04	9,34	$\pm 4,26$	8,15	12,31	$\pm 4,38$	12,00	<0,001

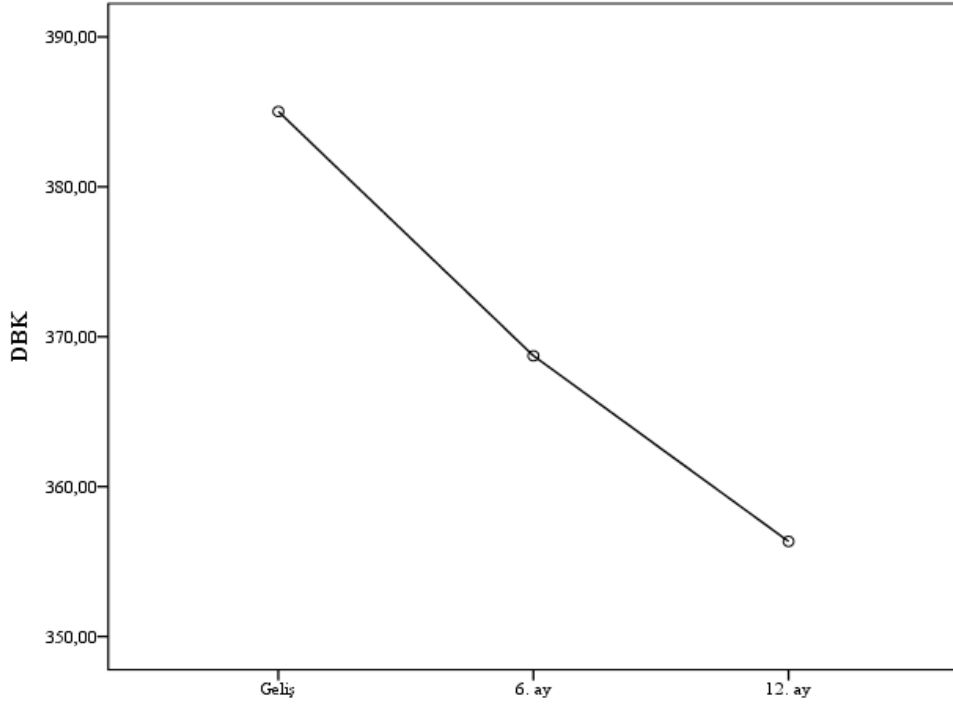
¹Tekrarlayan ölçümler



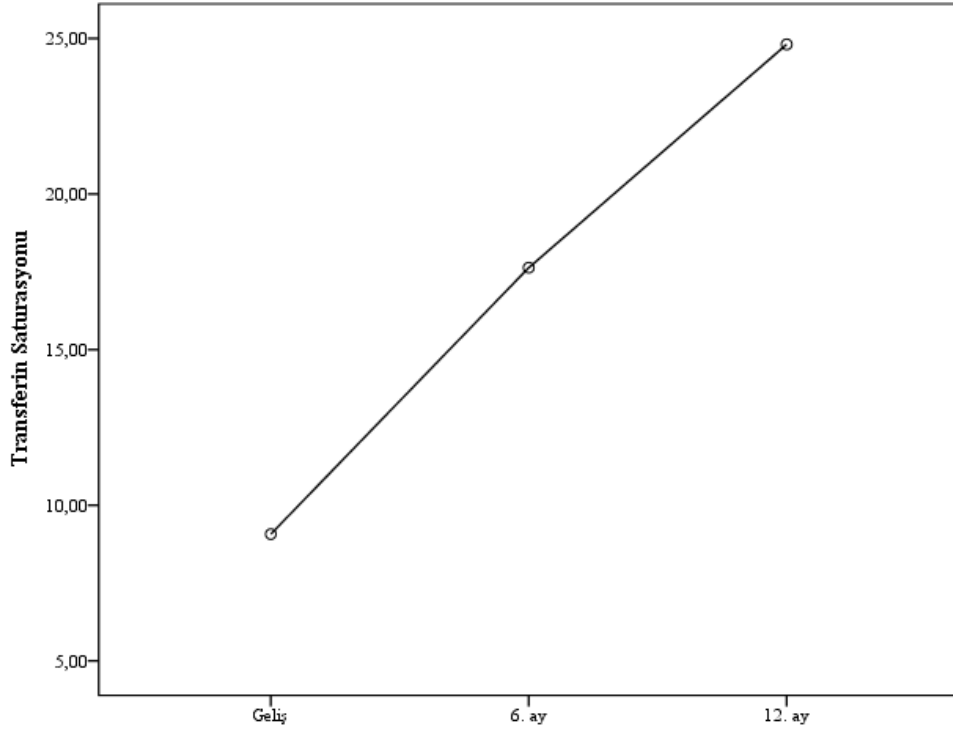
Şekil 4.9: HGB'in geliş, 6. ve 12. Ayda değişimi



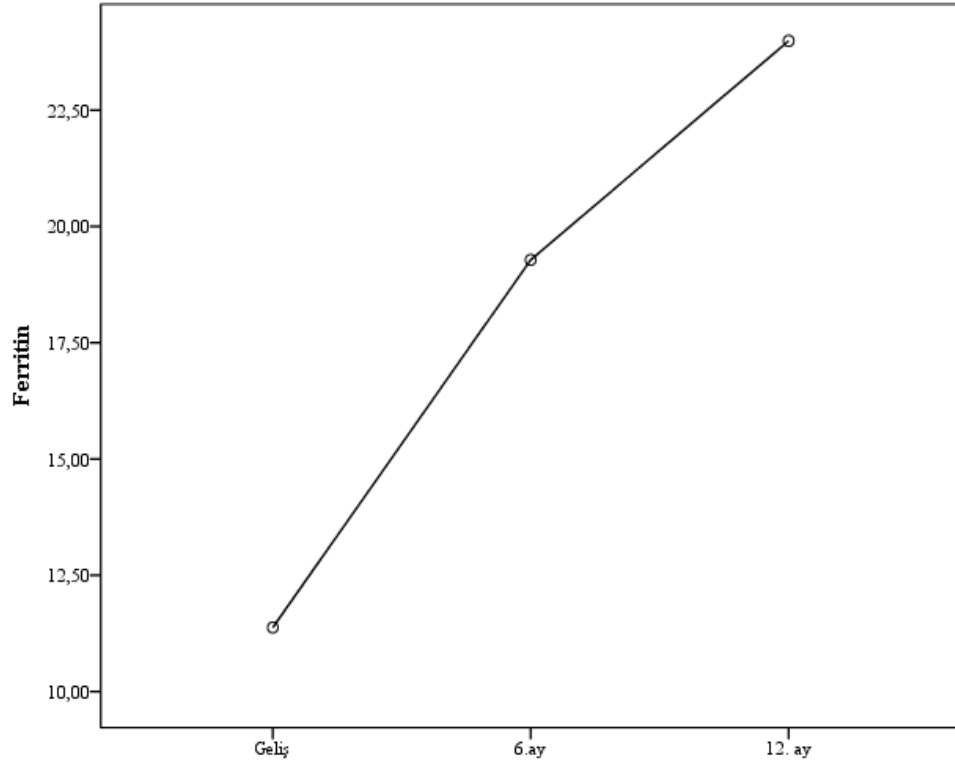
Şekil 4.10: Demirin geliş, 6. ve 12. aydaki değişimi



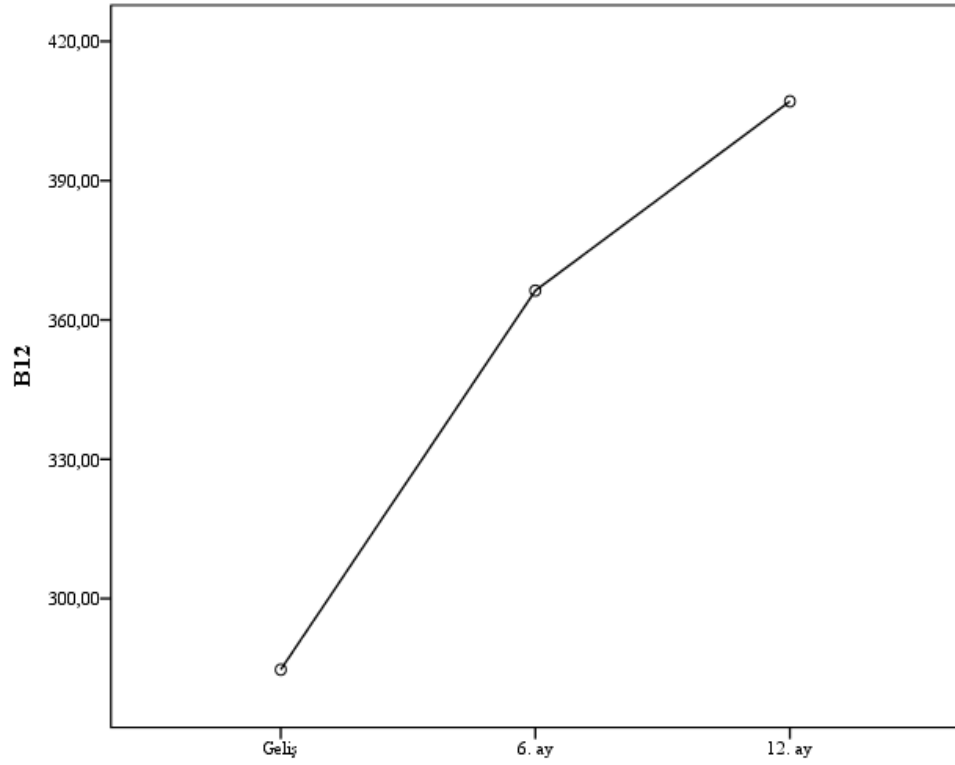
Şekil 4.11: TDBK'nin geliş, 6. ve 12. aydaki değişimi



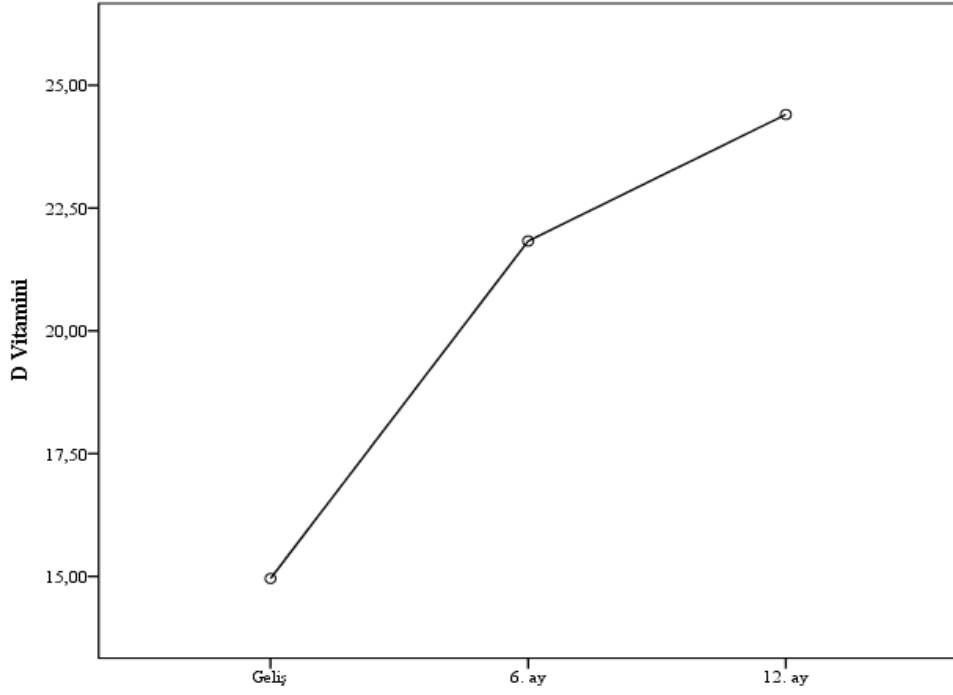
Şekil 4.12: Transferin saturasyonunun geliş, 6. ve 12. aydaki değişimi



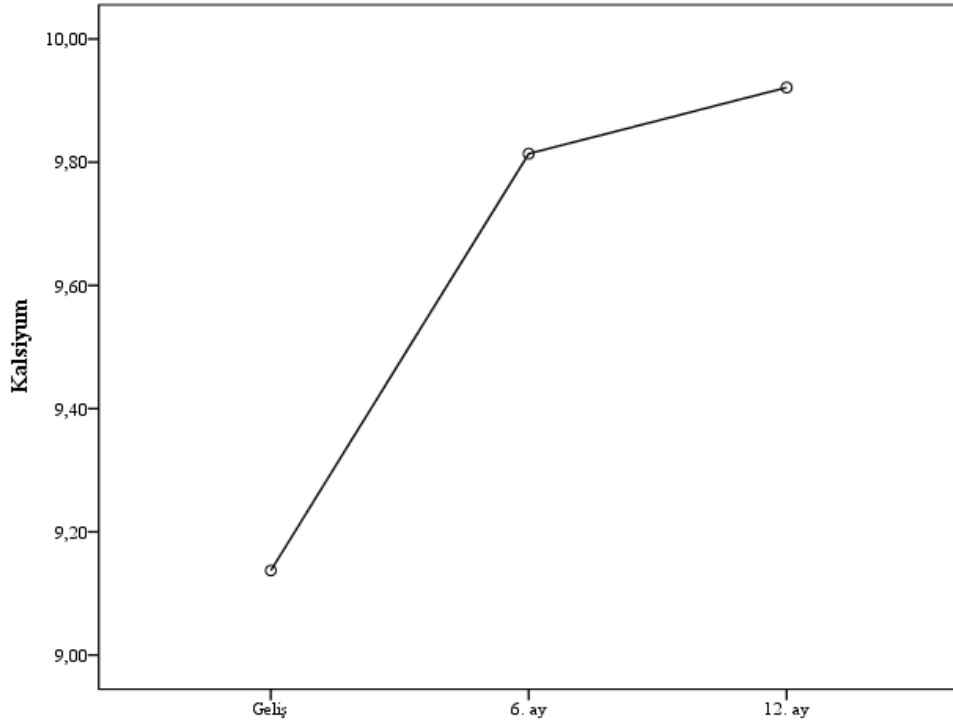
Şekil 4.13: Ferritinin geliş, 6. ve 12. aydaki değişimi



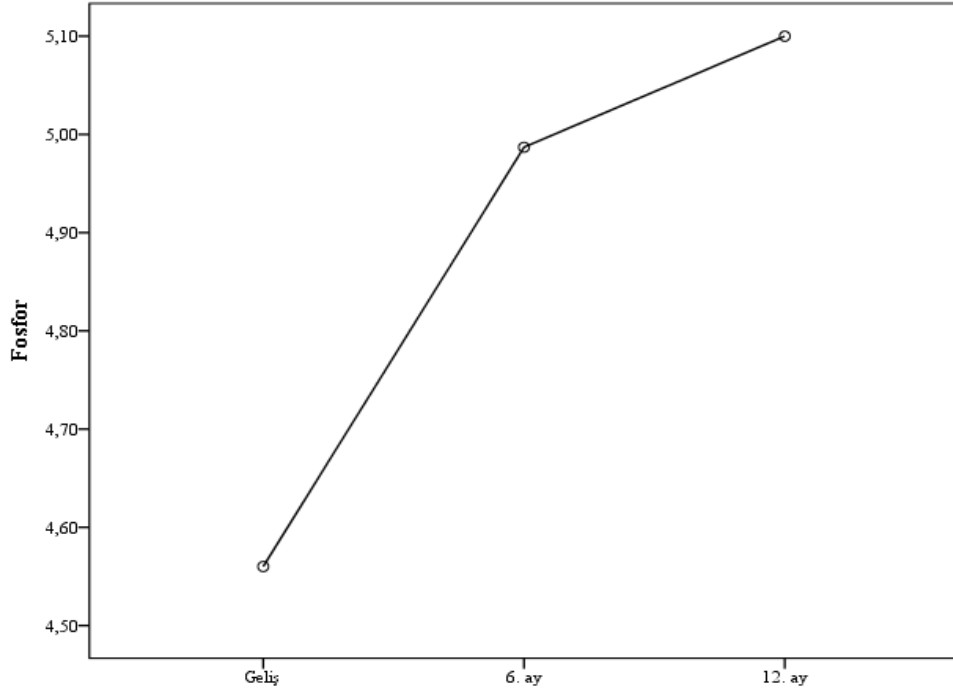
Şekil 4.14: B12'nin geliş, 6. ve 12. aydaki değişimi



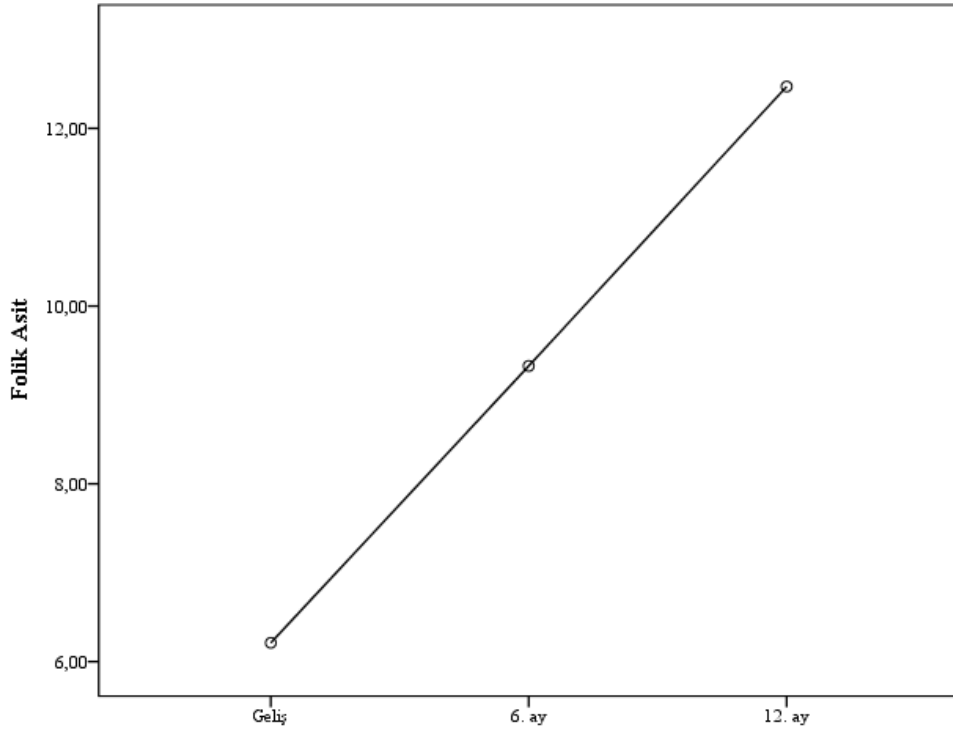
Şekil 4.15: D vitamini geliş, 6. ve 12. aydaki değişimi



Şekil 4.16: Kalsiyumun geliş, 6. ve 12. aydaki değişimi



Şekil 4.17: Fosforun geliş, 6. ve 12. aydaki değişimi



Şekil 4.18: Folik asitin geliş, 6. ve 12. aydaki değişimi

Çalışmamızda tanı anında 14 hastanın çinko, selenyum ve karnitin düzeyleri bakılmış ve düşük olan hasta saptanmamıştır. 51 hastanın izlem sırasında çinko, selenyum ve karnitin düzeylerine bakılmış çinko ve karnitin eksikliği saptanmamış olup selenyum eksikliği olan 3 hasta saptanmıştır.

ÇH + tip 1 DM ile sadece ÇH olanların geliş vitamin ve mineral değerleri karşılaştırılmıştır. Sadece ÇH olan hastalar ile ÇH + Tip 1 DM olan hastalar arasında HB, Demir, TS, Ferritin ve Folik asit değerleri bakımından anlamlı fark vardır. ÇH + Tip 1 DM olan hastaların ortalama HGB değeri (12,39±1,54) sadece ÇH olan hastalara göre (10,89±1,62) daha yüksektir (p:0,003). ÇH + Tip 1 DM olan hastaların ortalama demir değeri (44,71±20,59) sadece ÇH olan hastalara göre (28,94±18,60) daha yüksektir (p:0,016). ÇH + Tip 1 DM olan hastaların ortalama TS değeri (12,35±6,46) sadece ÇH olan hastalara göre (7,77±5,59) daha yüksektir (p:0,010). ÇH + Tip 1 DM olan hastaların ortalama Ferritin değeri (14,97±11,31) sadece ÇH olan hastalara göre (10,68±9,71) daha yüksektir (p:0,041). ÇH + Tip 1 DM olan hastaların ortalama Folik asit değeri (7,68±3,40) sadece ÇH olan hastalara göre (5,48±2,83) daha yüksektir (p:0,030).

Tablo 4.9: ÇH + tip 1 DM ile sadece ÇH olanların geliş vitamin mineral değerlerinin karşılaştırılması

	ÇH			ÇH+ Tip 1 DM			p ¹
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
dTG IgA	172,96	±58,14	200,00	132,10	±88,32	200,00	0,081
HGB	10,89	±1,62	11,00	12,39	±1,54	12,40	0,003
Demir	28,94	±18,60	20,00	44,71	±20,59	46,95	0,016
TDBK	388,28	±53,61	379,00	374,93	±57,69	367,50	0,417 ²
TS	7,77	±5,59	5,05	12,35	±6,46	11,55	0,010
Ferritin	10,68	±9,71	6,50	14,97	±11,31	9,00	0,041
B12	274,63	±77,54	267,00	301,57	±83,20	293,00	0,277
25 OH D vitamini	15,15	±6,66	13,85	12,49	±4,52	13,10	0,297
Kalsiyum	9,13	±,72	9,15	9,09	±,70	9,00	0,921
Fosfor	4,64	±,74	4,70	4,30	±,73	4,40	0,142
Folik asit	5,48	±2,83	5,00	7,68	±3,40	8,24	0,030

¹Mann Whitney U Testi

²Bağımsız T Testi

Bulgular

Ek hastalığı olmayan çölyak hastalarının VA SDS ortalamaları (-1,24±1,04) ÇH+Tip 1 DM hastalarına göre (0,00±0,75) daha düşüktür (p<0,001). Ek hastalığı olmayan çölyak hastalarının boy SDS ortalamaları (-1,36±1,28) ÇH+Tip 1 DM hastalarına göre (-0,28±0,96) daha düşüktür (p:0,003). Ek hastalığı olmayan çölyak hastalarının BMI SDS ortalamaları (-0,70±1,16) ÇH+Tip 1 DM hastalarına göre (0,15±0,71) daha düşüktür (p:0,009).

Tablo 4.10: ÇH+ Tip 1 DM ile sadece ÇH olanların geliş VA, boy ve VKİ SDS değerlerinin karşılaştırılması

Geliş	Sadece çölyak			Çölyak + Tip 1 DB			P
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Kilo (sds)	-1,24	±1,04	-1,37	0,00	±0,75	0,06	<0,001
Boy (sds)	-1,36	±1,28	-1,45	-0,28	±0,96	-0,05	0,003
BMI (sds)	-0,70	±1,16	-0,84	0,15	±0,71	0,25	0,009

Vitamin ve mineral değerlerinin geliş değerleri ile 6. ay değerlerinin antikor pozitif olanlar ile antikor negatif olan hastalar arasındaki değişimi incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: Vitamin ve mineral geliş değerleri ile 6. ay değerlerinin antikor pozitif olanlar ile antikor negatif olanlar arasındaki değişimi

	6. ay dTG IgA						p ¹
	Negatif			Pozitif			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Geliş HGB	11,02	±1,65	11,10	11,48	±1,71	11,55	0,118
6.ay HGB	12,39	±1,12	12,50	12,44	±1,37	12,65	
Geliş demir	34,22	±21,25	31,00	34,59	±21,40	24,00	0,636
6. ay demir	64,68	±26,86	67,00	63,04	±33,05	62,00	
Geliş TDBK	380,02	±61,71	384,00	391,55	±50,41	390,00	0,496
6. ay TDBK	360,93	±53,14	354,50	377,96	±44,93	380,00	
Geliş TS	9,50	±6,18	8,23	9,06	±5,96	6,40	0,326
6. ay TS	18,45	±8,31	18,95	16,67	±9,02	15,43	
Geliş ferritin	11,38	±8,97	8,70	11,37	±9,92	8,20	0,896
6. ay ferritin	19,68	±11,44	14,90	19,18	±13,75	14,80	
Geliş B12	276,62	±74,83	266,00	293,33	±107,39	253,00	0,495
6. ay B12	350,58	±135,22	325,00	380,29	±179,47	333,00	
Geliş 25 OH D vitamini	14,65	±5,98	14,00	14,97	±7,15	13,30	0,968
6. ay 25 OH D vitamini	21,69	±7,41	21,00	22,08	±8,57	21,45	
Geliş kalsiyum	9,07	±,79	9,00	9,16	±,67	9,20	0,534
6. ay kalsiyum	9,82	±,39	9,90	9,82	±,39	9,90	
Geliş fosfor	4,57	±,74	4,60	4,55	±,75	4,70	0,774
6. ay fosfor	5,03	±,66	5,00	4,98	±,79	5,00	
Geliş Folik asit	6,11	±3,67	5,10	6,51	±3,34	5,40	0,184
6. ay Folik Asit	9,73	±4,76	8,25	9,11	±3,83	8,50	

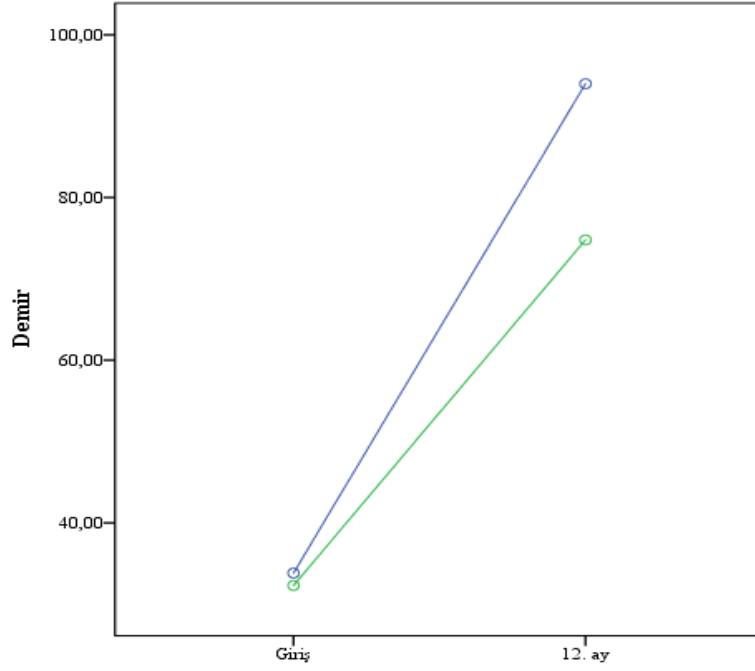
¹Tekrarlayan ölçümler

Vitamin ve mineral geliş değerleri ile 12. ay değerlerinin antikor pozitif olanlar ile antikor negatif olanlar arasındaki değişimi incelendiğinde; demir ve TS değerlerindeki değişim ile gruplar arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür. 12. ay dTG IgA negatif olanların demir ve TS değerlerindeki artış dTG IgA sınıflaması pozitif olanlara göre daha fazladır(Tablo 4.12).

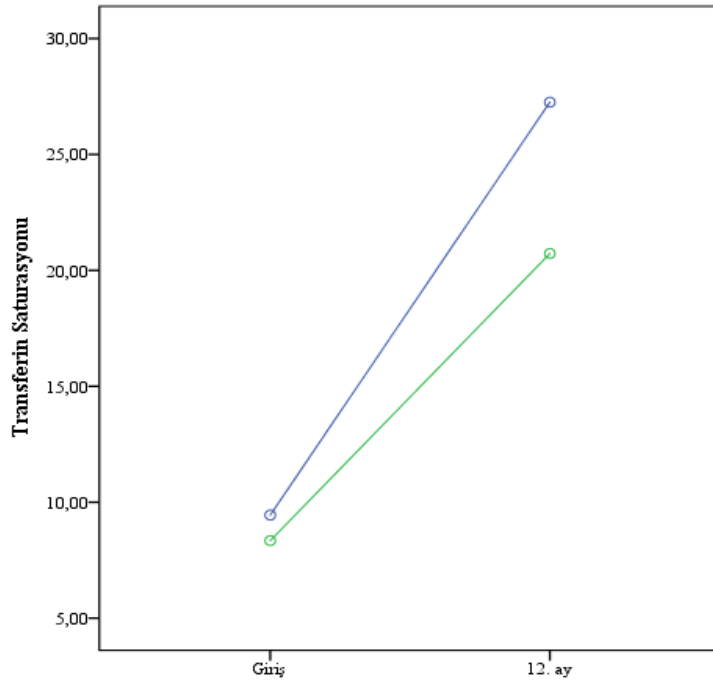
Tablo 4.12: Vitamin mineral geliş değerleri ile 12. ay değerlerinin antikor pozitif olanlar ile antikor negatif olanlar arasındaki değişimi

	12. ay dTG IgA						p ¹
	Negatif			Pozitif			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Geliş HGB	11,21	±1,56	11,40	11,30	±1,82	11,30	0,287
12.ay HGB	12,31	±1,20	12,60	12,57	±1,30	12,60	
Geliş demir	33,83	±21,77	24,00	34,75	±20,62	33,00	0,006
12. ay demir	95,06	±28,84	90,50	74,79	±27,16	74,00	
Geliş TDBK	376,25	±58,48	375,50	399,15	±50,86	404,50	0,589
12. ay TDBK	362,09	±50,91	355,00	379,86	±45,27	383,00	
Geliş TS	9,45	±6,42	6,83	8,93	±5,54	8,70	0,004
12. ay TS	27,65	±8,77	26,67	20,73	±7,59	20,94	
Geliş ferritin	11,23	±9,89	7,43	11,61	±8,96	9,00	0,852
12. ay ferritin	18,12	±10,39	14,50	21,61	±15,06	15,00	
Geliş B12	286,59	±85,10	269,00	285,24	±106,37	250,00	0,491
12. ay B12	363,52	±147,45	326,50	369,22	±175,94	335,00	
Geliş 25 OH D vitamini	15,17	±6,67	13,90	14,63	±6,47	13,50	0,679
12. ay 25 OH D vitamini	22,13	±8,13	21,00	21,27	±8,09	21,00	
Geliş kalsiyum	9,16	±,74	9,20	9,11	±,70	9,00	0,622
12. ay kalsiyum	9,78	±,37	9,80	9,86	±,43	9,90	
Geliş fosfor	4,52	±,71	4,60	4,65	±,74	4,80	0,632
12. ay fosfor	4,99	±,66	5,00	5,06	±,84	5,00	
Geliş Folik asit	6,27	±3,36	5,45	6,16	±3,46	4,95	0,583
12. ay Folik Asit	9,78	±4,43	8,85	8,52	±3,73	7,70	

¹Tekrarlayan ölçümler



Şekil 4.19: Demir geliş değerleri ile 12. ay değerlerinin antikor pozitif olanlar (yeşil) ile antikor negatif olanlar (mavi) arasındaki değişimi

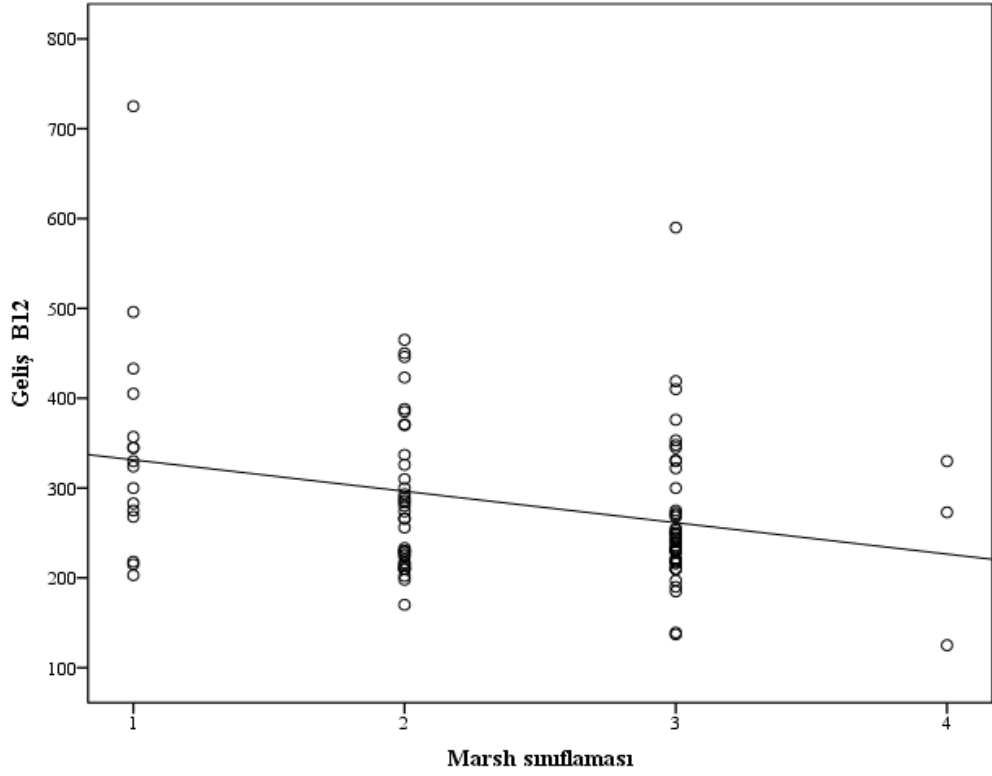


Şekil 4.20: Transferin saturasyonu geliş değerleri ile 12. ay değerlerinin antikor pozitif olanlar (yeşil) ile antikor negatif olanlar (mavi) arasındaki değişimi

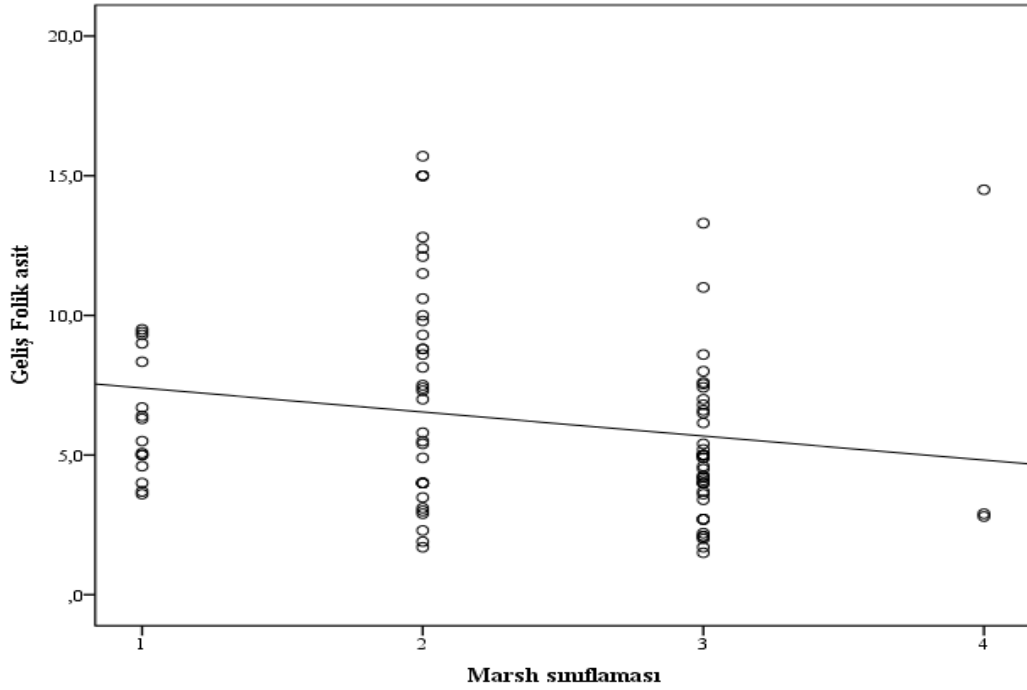
Marsh sınıflaması ile geliş vitamin ve mineral değerlerinin korelasyonuna bakıldığında, Marsh sınıflaması ile B12 ve folik asit arasında zayıf derecede negatif yönlü anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür. Marsh sınıflaması arttıkça geliş B12 ve folik asit değerlerinde azalma olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.13: Marsh sınıflaması ile geliş vitamin ve mineral değerlerinin korelasyonu

Geliş		Marsh sınıflaması
dTG IgA	r	0,090
	p	0,406
Hb	r	-0,052
	p	0,610
Demir	r	0,006
	p	0,953
DBK	r	-0,066
	p	0,526
TS	r	0,010
	p	0,927
Ferritin	r	-0,074
	p	0,469
B12	r	-0,246
	p	0,014
D vitamini	r	-0,021
	p	0,839
Kalsiyum	r	0,028
	p	0,782
Fosfor	r	-0,015
	p	0,881
Folik asit	r	-0,276
	p	0,006



Şekil 4.21: Marsh sınıflaması ile geliş B12 değerinin korelasyonu



Şekil 4.22: Marsh sınıflaması ile geliş folik asit değerinin korelasyonu

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1. TARTIŞMA

ÇH, toplumun yaklaşık %1'ini etkileyen nispeten yaygın bir kronik immün aracılı enteropatidir. Kronik inflamasyon ve bağışıklık yanıtı, besinsel emilimin çoğunun oluştuğu ince bağırsakta bağırsak villusunun yok olmasına neden olur. Hasar, genellikle villöz atrofi, kript hiperplazisi ve epitelde artmış inflamatuvar hücreleri içerir ve derecesi, hastalarda değişkendir. Hasar genellikle ince bağırsağın proksimal kısmında yer almakla birlikte düzensiz de olabilir ve bağırsağın diğer bölümlerini de kapsayabilir (6).

Malabsorbsiyon çölyak hastalığı tanısı alan hastalarda sık görülen bir durumdur. Malabsorbsiyona bağlı olarak vitamin ve mineral eksiklikleri görülebilir. Glutensiz diyet çölyak hastalığı tanısı konulduktan sonra klinik uygulamada etkili tek tedavidir. Diyetle birlikte mukozal hasar önlenir ve potansiyel olarak tersine çevrilebilir (7).

ÇH'lı çocuklarda tanı anında mikrobesein eksikliklerini inceleyen çalışmalar bulunmakla birlikte (97,110), literatürde hastaların glutensiz diyetle izleminde vitamin ve minerallerin değişimini inceleyen çok az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda ÇH olan çocukların vitamin ve mineral düzeyleri tanı anında ve glutensiz diyet başlandıktan 6 ve 12 ay sonra değerlendirilmiştir.

Çalışma grubumuz 35 erkek (%35) ve 65 kız (%65) çocuktan oluşmaktadır. Literatürde de benzer şekilde ÇH sıklığının kızlarda daha fazla olduğu görülmektedir (111). Kız çocuk hakimiyetinin nedeni bilinmemektedir, ancak bu durum immün aracılı hastalıkların kadınlarda genellikle daha sık görülmesi ile ilişkili olabilir (112).

Çalışmamızda hastalarımızın boy, VA ve VKİ SDS değerleri ve persentilleri tanı anında, glutensiz diyet başlandıktan sonra 1 yıl boyunca izlenmiştir. Glutensiz diyetin ÇH'lı çocuklarda antropometrik parametreler üzerine etkisini araştıran bilimsel literatür verileri çelişkilidir. Glutensiz diyet uyumun yağsız vücut kütlelerinin geri kazanımı, vücut kitle indeksinin (VKİ) normalizasyonu, lineer büyümenin hızlanması gibi olumlu etkileri olduğuna dair kanıtlar çoğunlukta olmakla birlikte glutensiz diyetin ÇH'lı bireylerde obeziteye eğilim oluşturarak vücut kompozisyonu ve antropometrik parametreler üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabileceğini gösteren çalışmalar da vardır (113,114). Çalışmamızda başvuru sırasında hastaların %21'inin boyları büyüme çizelgesine göre 3 persentilin altında değerlendirilirken izlemin birinci yılının sonunda bu oranın azaldığı görülmüştür. Vücut ağırlığı persentili başvuru anında %13 hastada 3 persentilin altında iken bu oran da 12. ayda azalmıştır. Bu bulgular glutensiz diyetin hastaların lineer büyümesi ve nutrisyonel durumu üzerinde olumlu etki gösterdiğini düşündürmektedir.

Hastaların boy, kilo, VKİ SDS değerlerinde artış olduğu saptanmıştır. Tanı anında bakılan VKİ SDS ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde $-0,42 \pm 1,17$ 'den 12. ayda $0,17 \pm 1,02$ 'ye yükseldiği saptanmıştır. İki hastada da bir yılın sonunda obezite geliştiği gözlenmiştir. VKİ SDS değerlerindeki bu artışla birlikte yeni gelişen obezite olgularının olması takip süresinin daha uzun olduğunda obezite gelişim sayısının daha fazla olabileceği yönünde bir fikir vermektedir bu sebeple glutensiz diyetin obezite üzerine etkisini araştıran daha uzun takip süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anemi, ÇH olan hastalarda en sık görülen ekstraintestinal semptomlardan biridir ve sıklıkla demir eksikliği ile ilişkilidir. Bunun sebebi demirin ÇH'ndan en çok etkilenen bağırsak bölümü olan duodenumdan emilmesi ile ilişkilidir (14). ÇH olan hastalarda demir eksikliği anemisi sıklığı %12 ile %69 arasında değişmektedir (110). Çalışmamızda hastaların tanı anında anemi sıklığı %54 olarak saptanmıştır. Bu oran Dinler ve arkadaşlarının 2009'da ülkemizde yaptığı çalışmada ÇH'lı çocuklardaki %56,5 olan demir eksikliği anemisi oranına benzerdir (98). Ayrıca hastaların demir eksikliğini saptamak amacıyla TS ve ferritin düzeylerini incelediğimizde %73 hastada transferrin saturasyonu ve %65 hastada ferritin düşüklüğü saptanmıştır.

Çalışmamızda glutensiz diyetle birlikte hastaların transferrin saturasyonu ve ferritin değerlerinde anlamlı yükselmeler saptanmıştır. Glutensiz diyetin 6 ve 12. ayında oranları azalmakla birlikte TS ve ferritin düşüklüğü olan hastalar bulunmaktadır. Hastalara glutensiz diyet başlandığında bağırsak morfolojisi düzeline ve demir depoları dolana kadar demir eksikliği devam edebilir. Bu nedenle TS, ferritin gibi demir eksikliğini gösteren parametreler tüm hastalarda izlem amacıyla belirlenmelidir.

Ülkemizde sağlıklı çocuklarda yapılan geniş kapsamlı çalışmalardan birinde İstanbul'da yaşayan okul çağındaki çocuklarda anemi sıklığı araştırılmış erkek ve kız çocuklarında anemi sıklığı %27.3 ve %28.0 olarak saptanmıştır. Ülkemizde bu oran okul öncesi çocuklarda yapılan çalışmalarda %30-40 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ÇH'lı çocuklarda daha önce sağlıklı çocuklarda bildirilen oranlardan daha yüksek anemi oranı saptanmıştır (115,116).

Çölyak hastalığı olan bireyler, osteoporoz, osteopeni ve kemik kırıkları dahil olmak üzere metabolik kemik hastalıkları açısından risk altındadırlar. Çölyak hastalığı olan hastalarda metabolik kemik hastalığının gelişimini etkileyen çeşitli faktörler vardır. Hastalığın etkisi altında ince bağırsağın proksimal bölümünde gelişen villus atrofi aktif kalsiyum emilimini etkiler. Ek olarak, malabsorbsiyon sonucu artan intraluminal yağ asitleri kalsiyuma bağlanmaktadır. Ayrıca aktif hastalık döneminde barsak duvarında vitamin D'ye bağlı kalsiyum bağlayıcı proteinin miktarı azalır. Sonuç olarak, kalsiyum emilimi azalır. Çalışmamızda hastaların gelişiminde %33'ünde kalsiyum düzeyi düşük saptanmıştır. 2008 yılında Zanchi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Çölyak hastalığı olan çocukların %40'ında hipokalsemi saptanmıştır (117). Bu oran bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda ayrıca glutensiz diyet ile birlikte kalsiyum seviyesinin artış gösterdiği ve 12. ayda kalsiyum düzeyi düşük olan hasta bulunmadığı saptanmıştır.

Çölyak hastalığı olan hastalarda malabsorbsiyona bağlı düşük D vitamini seviyeleri, metabolik kemik hastalığının gelişiminde bir diğer nedendir. Bu nedenle, vitamin D eksikliğinin erken teşhisi ve tedavisi, çölyak hastalığı olan hastalarda metabolik kemik hastalığının gelişmesini engelleyecektir (118). Çalışmamızda hastaların tanı anında %81'inde D vitamini eksikliği

saptanmıştır. 2017’de Çölyak hastalıklı çocuklarda yapılan bir çalışmada %69,4 oranıyla en fazla eksik olan mikrobesein D vitamini olarak saptanmıştır (119).

Sağlıklı çocuklarda rapor edilen D vitamini eksikliğinin yaygınlığı, tanımlanma kriteri, mevsim ve ülke üzerindeki çalışma popülasyonunun yaşadığı bölgeye göre değişmektedir. Ülkemizde 2013 yılında yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada D vitamini eksikliği genel oranı %63.5 olarak bulunmuştur ve bu oranın mevsime ve yaş gruplarına göre farklılık gösterdiği bildirilmiştir (120). Bir diğer çalışmada Andiran ve ark. çalışma popülasyonlarında toplam yetmezliğin (20 ng / mL) %40 olduğunu ve ergen kızların en yüksek (%64.8) prevalansa sahip olduğunu bildirmişlerdir (121). Çalışmamızda bulduğumuz D vitamini eksiklik oranının daha önceleri sağlıklı çocuklarda bildirilen oranlardan yüksek olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda D vitamini düzeyinde glutensiz diyet başlandıktan sonra anlamlı derecede yükselmeler görülmüştür. Ancak D vitamini eksikliğinin glutensiz diyet başlangıcından 6 ve 12 ay sonra %46, %27 olarak devam etmesi sebebiyle uzun dönemde D vitamini düzeyinin takip edilmesi gerekmektedir.

Teorik olarak, B12 vitamininin emilim yeri olan terminal ileumun ÇH’nın tipik tutulum yerlerinden biri olmaması sebebiyle bu hastalarda B12 eksikliğinin seyrek olacağı düşünülmüştür. Bununla birlikte, ÇH olan hastalarda B12 eksikliği oranları farklı çalışmalarda %8 ile % 41 arasında değişmektedir (122). Çalışmamızda hastaların %8’inde B12 vitamin eksikliği saptanmıştır. Hastaların B12 vitamin düzeylerinde glutensiz diyetle birlikte anlamlı derecede artış görülmüş olup glutensiz diyet yapan hastaların 6. ve 12. ay takiplerinde B12 eksikliği görülmemiştir. Ülkemizde sağlıklı çocuklarda B12 yetersizlik düzeyini yansıtan veriler oldukça azdır. Wetherilt ve ark.ları Türkiye’de 7-17 yaş grubunda 960 okul çağı çocuğunu kapsayan bir çalışma yapmışlardır. Bu çocuklarda B12 vitamin eksikliğini %5.9 oranında saptamışlardır (123).

Folik asit, ÇH tarafından ilk etkilenen bağırsak bölümü olan jejunumdan emilmesi sebebiyle malabsorpsiyonu görülen mikrobeseinlerden biridir (124). Çalışmamızda %15 hastada tanı anında folik asit eksikliği saptanmıştır.

Daha önce yapılan bir çalışmada folik asit eksiklik oranı benzer şekilde %18,3 saptanmıştır (97).

ÇH tanısında altın standart ince bağırsak biyopsisidir. Hastalıkta ince barsak mukozal lezyonları hastalığın şiddeti ve yaygınlığına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Histopatolojik tanı için Marsh kriterleri esas alınmakla birlikte modifiye tanı kriterleri oluşturulmuştur. Bu kriterlere göre evre 0' da normal mukoza, evre 1'de intraepitelyal lenfosit artışı, evre 2'de buna ek olarak kript hiperplazisi mevcuttur. Evre3'te ise villus atrofi gelişirken parsiyel, subtotal ve total villöz atrofi olmak üzere kendi içinde 3'e ayrılmaktadır, evre 4'te total mukoza hipoplazisi gelişir (78).

Çalışmamızda tüm hastaların ince bağırsak biyopsileri yapılarak, histolojik skorları modifiye Marsh sınıflamasına göre belirlenmiştir. Histolojik skor arttıkça tanı anında bakılan B12 ve folik asit değerlerinde anlamlı azalma olduğu saptanmıştır. Çölyak hastalığında B12 değerlerinin hastalığın histolojik etkilenme derecesinin artışı ile azalması hastalığın şiddetinin artışı ile tipik tutulum yerlerine ek olarak terminal ileum gibi beklenmeyen bağırsak bölgelerinde de tutulum yapmış olabileceğini düşündürebilir. Bu konuda ikinci bir açıklama ise folik asit değerlerinin de Marsh sınıfı ilerledikçe azalması göz önünde bulundurulduğunda, histolojik skor yüksek olan hastaların daha uzun süre gluten maruziyetinde oldukları, daha geç tanı aldıkları, bu sebeple depolanma süreleri uzun olan bu vitaminlerin, histolojik olarak daha az etkilenen bireylere göre daha düşük olduğu yönünde olabilir .Çocuklarda ÇH histolojik aktivitesi ile hastaların vitamin ve mineral değerlerinin ilişkisinin araştırıldığı, Deora ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anlamlı ilişki saptanmamıştır (119).

Tanı anında bir veya daha fazla mikrobesein düzeyinde düşüklükle takibe başlanan ancak tanıyı takiben glutensiz diyet başlanan ve uygun mikrobesein desteklerinin reçete edildiği çocuklarda, tanıdan 6 ila 12 ay sonra mikrobesein düzeylerinin normale döndüğü görülmektedir. Tanıdan 12 ay sonra eksikliği devam eden mikrobeseinler, D vitamini, demir olup bu durum D vitamini ve demir parametrelerinin uzun süreli izleminin ÇH'lı çocuklarda önemli olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda ÇH'na en fazla eşlik eden hastalık %15 oranla Tip 1 DM olarak saptanmıştır. ÇH ve Tip 1 DM birlikteliğinin prevalansı farkı

çalışmalarda %1,6 ile %16,4 arasında değişmektedir (80). Çalışmamızda ÇH + tip 1 DM ile sadece ÇH olanların tanı anında bakılan vitamin ve mineral değerleri karşılaştırılmıştır. Sadece ÇH olan hastalar ile ÇH + Tip 1 DM olan hastalar arasında HGB, demir, TS, ferritin ve folik asit değerleri bakımından anlamlı fark vardır. ÇH + Tip 1 DM olan hastaların ortalama HGB, demir, TS, ferritin, folik asit değerleri sadece ÇH olan hastalara göre daha yüksek saptanmıştır. Tip 1 DM tanısı alan hastalar rutin olarak ÇH hastalığı açısından taranmakta ve çalışmamızda yer alan Tip 1 DM'li hastaların ÇH tanısı tarama ile konulmuştur. ÇH+ Tip 1 DM olan hastaların vitamin ve mineral değerlerinin daha yüksek saptanma sebebi hastalığın malabsorbsiyon yapıcı etkileri ortaya çıkmadan tanı alıp glutensiz diyet başlanması ile ilişkilendirilebilir. ÇH+ Tip 1 DM olan hastaların tanı anındaki boy, VA ve VKİ SDS değerlerinin sadece ÇH olan hastalara göre daha yüksek olduğunun saptanması bu ilişkiyi güçlendirmektedir.

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği'nin kılavuzları, ÇH tanısı alan çocukların, semptomatik iyileşme ve ÇH' na özgü antikor testlerinin normalleştirilmesi için düzenli olarak takip edilmesini önermektedir (125). Glutensiz diyetle birlikte serum dTG IgA antikor düzeyindeki değişimi inceleyen çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda ÇH'lı çocuklarda glutensiz diyet başlanmasıyla birlikte antikor seviyesinde başlangıçta hızlı daha sonra yavaş olmak üzere zamanla düşüş olduğu görülmektedir. Bununla birlikte bazı hastalar glutensiz diyetle birlikte 2 yıl sonra bile yüksek dTG IgA konsantrasyonlarına sahip olmaktadır. ÇH'lı 93 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, glutensiz diyet başlandıktan 6 ay sonra hastaların %49'unda, 2 yıl sonra da hastaların %88' inde dTG IgA negatif bulunmuştur (126).

Çalışmamızda hastaların tanı anı ve glutensiz diyetin 6. ve 12. ayında dTG IgA düzeylerine bakılmıştır. Tanı anında tüm hastaların dTG IgA antikoru pozitif saptanmıştır. Glutensiz diyet başlandıktan 6 ay sonra hastaların %54'ünün antikor değeri negatif saptanırken 1. yılın sonunda %74 hastanın antikor değeri negatif saptanmıştır. Bu oranlar literatürdeki bu yönde yapılmış çalışmalarla benzerlik göstermektedir (126).

Hastalar glutensiz diyetin 6. ayında antikor pozitif ve negatif olarak 2 grupta incelendiğinde vitamin ve mineral değerlerinin tanı anına göre

değişiminde 2 grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların 12. ay dTG IgA sınıflaması negatif olanların demir ve TS düzeylerindeki artış dTG IgA sınıflaması pozitif olanlara göre daha fazla olduğu saptanmış olup bu ilişki diğer vitamin ve minerallerde saptanmamıştır. Daha önce yapılan benzer bir çalışmada antikor düzeyleri ile vitamin ve mineral düzeylerinin artışı arasında anlamlı ilişki görülmemiştir (119).

5.2. TEZİN KISITLILIKLARI

Çalışmamızda kullanılan D vitamini ölçümleri yılın hangi zamanında ölçüldüğü ve cilt rengi gibi diğer faktörlerden etkilenebilmektedir. Ayrıca, retrospektif tasarım ve normal kontrol grubunun alınmaması çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

5.3. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışma grubumuz 35 erkek (%35) ve 65 kız (%65) çocuktan oluşmaktaydı ve ortalama yaş $12,5 \pm 4,78$ olarak bulundu.

ÇH 'lı çocuklarda tanı anında anemi %54, TS düşüklüğü %73, ferritin düşüklüğü %65, kalsiyum düşüklüğü %33, D vitamini eksikliği %81, B12 eksikliği %8, folik asit eksikliği %15 olmak üzere vitamin ve mineral düzeylerinde düşüklükler saptandı.

Tanıyı takiben glutensiz diyet başlanan ve uygun mikrobese desteklerinin reçete edildiği çocuklarda tanıdan 6 ila 12 ay sonra mikrobese düzeylerinin normale döndüğü görüldü.

Glutensiz diyet ile birlikte boy ve VA 3 persentil altında olan hasta sayısında azalma olduğu görüldü. Ayrıca boy, vücut ağırlığı ve VKİ SDS lerinde artış olduğu saptandı.

ÇH + Tip 1 DM olan hastaların tanı anındaki ortalama HGB, demir, TS, ferritin, folik asit değerleri sadece ÇH olan hastalara göre daha yüksek saptandı. Ayrıca Tip 1 DM' nin eşlik ettiği hastalarda tanı anındaki boy, VA, VKİ SDS değerleri daha yüksek bulundu.

Glutensiz diyet başlandıktan sonra hastaların %54'ünün antikor değeri 6. ayın sonunda negatif saptanırken 1. yılın sonunda %74 hastanın antikor değerinin negatifleştiği saptandı.

Hastaların 12. ay dTG IgA negatif olanların demir ve TS düzeylerindeki artış dTG IgA pozitif olanlara göre daha fazla olduğu saptanmış olup bu ilişki diğer vitamin ve minerallerde saptanamadı.

Çalışmamızda ÇH histolojik aktivitesi ile hastaların tanı anındaki vitamin ve mineral değerlerinin ilişkisi araştırıldı, histolojik skor arttıkça B12 ve folik asit değerlerinde azalma olduğu saptandı.

Glutensiz diyetle izlenen hastalarda vitamin ve minerallerde artış olması ile birlikte D vitamini ve demir eksikliğinin devam etmesi, hastaların uzun süre mikrobesein eksiklikleri açısından takibi gerektiğini göstermektedir. Glutensiz diyetin hastaların lineer büyümelerinin artması, malnutrisyon durumlarının azalması gibi olumlu etkilerine karşın obezite gelişimini değerlendirmek açısından hastaların daha uzun süre izlendiği çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz ÇH histolojik şiddeti ve B12 ilişkisi, bize hastalığın ilerleyen dönemlerinde terminal ileumu etkileyebileceği fikrini vermekle birlikte bu konuda prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir, R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2012, 54,1: 136-160.
2. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE. The prevalence of celiac disease in the United States. *The American journal of gastroenterology*, 2012, 107.10: 1538.
3. Cummins AG, Roberts-Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Aug;24(8):1347-51.
4. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013 Jan;62(1):43-52.
5. Hill ID, Dirks MH, Liplak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:1-19.
6. Friedman A. Micronutrient deficiencies in pediatric celiac disease. *ICAN Infant Child Adolesc Nutr* 2012;4:156-67.
7. Fric P, Gabrovska D, Nevoral J. Celiac disease, gluten-free diet, and oats. *Nutr Rev*. 2011;69:107-115
8. Dennis CKARLM, Sandquist D, Sharrett M, Thompson T. American Dietetics Association Celiac Disease Evidence Based Nutrition Practice Guideline. <http://www.adaevidencelibrary.com/topic.cfm?cat=3677>
9. Steele R; CRF. Diagnosis and management of coeliac disease in children. *Postgrad Med J*. 2011 Jan;87(1023):19-25.

10. Collins JR, Isselbacher KJ. Treatment of adult celiac disease (nontropical sprue). *N Engl J Med* 1964;271:1153-6
11. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003;362:383-91.
12. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol* 2002;2:647-55.
13. Doğancı T, Selimođlu MA (ed). Çocuklarda Çölyak Hastalığının Klinik Bulguları. Çölyak Hastalığı. İstanbul: Logos yayıncılık 2008:43-9.
14. Murray JA, Watson T, Clearman B, Mitros F. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 669-73.
15. Zawahir S, Safta A, Fasano A. Pediatric celiac disease. *Curr Opin Pediatr.* 2009 Oct;21(5):655-60.
16. Maki M, Lohi O. Celiac Disease. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR(eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4th ed. Ontario:B.C.Decker,2004:932- 943.
17. Dicke W. Simple dietary treatment for the syndrome of Gee-Herter. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1941;85:1715-1716.
18. Gee SJ. The coeliac affection. *St. Bartholomews Hosp. Rep.* 1888; 24: 17-20.
19. Paveley WF. From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease. *BMJ.* 1988 Dec 24-31;297(6664):1646-9.
20. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology* 2005; 128: S47-51.
21. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1538-44.

22. Choung RS, Ditah IC, Nadeau AM, Rubio-Tapia A, Marietta EV, Brantner TL, et al. Trends and racial/ ethnic disparities in gluten-sensitive problems in 81 the United States: findings from the National Health and Nutrition Examination Surveys from 1988 to 2012. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 455–61.
23. Meaki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003;348:2517e24.
24. Lionetti E, Catassi C. Co-localization of gluten consumption and HLA-DQ2 and -DQ8 genotypes, a clue to the history of celiac disease. *Dig Liver Dis* 2014;46(12):1057e63.
25. White LE, Merrick VM, Bannerman E, Russell RK, Basude D, Henderson P, et al. The rising incidence of celiac disease in Scotland. *Pediatrics* 2013;132:e924e31.
26. Ivarsson A, Myleus A, Norstrom F, van der Pals M, Rosen A, Heogberg L, et al. Prevalence of childhood celiac disease and changes in infant feeding. *Pediatrics* 2013;131:e687e94.
27. Lionetti E, Gatti S, Pulvirenti A, Catassi C. Celiac disease from a global perspective. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015 Jun;29(3):365-79.
28. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol* 2011;30:219e31.
29. Catassi C, Fasano A. Coeliac disease. The debate on coeliac disease screening are we there yet? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:457e8.
30. Demirçeken FG, Kansu A, Kuloğlu Z, Girgin N, Güriz H, Ensari A. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turk J Gastroenterol.* 2008 Mar;19(1):14-21.

31. Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A, et al. Turkish Celiac Study Group. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol*. 2011 Aug;106(8):1512-7.
32. Van de Wal Y, Kooy YM, van Veelen P, Vader W, August SA, Drijfhout JW, et al. Glutenin is involved in the gluten-driven mucosal T cell response. *European journal of immunology*, 1999, 29.10: 3133-3139.
33. Molberg Ø, Solheim Flaete N, Jensen T, Lundin KE, Arentz-Hansen H, Anderson OD, et al. Intestinal T-cell responses to high-molecular-weight glutenins in celiac disease. *Gastroenterology*. 2003 Aug;125(2):337-44. PubMed PMID: 12891534.
34. Dewar DH, Amato M, Ellis HJ, Pollock EL, Gonzalez-Cinca N, Wieser H, et al. The toxicity of high molecular weight glutenin subunits of wheat to patients with coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006 May;18(5):483-91. PubMed PMID: 16607142.
35. Shewry PR, Tatham AS, Kasarda DD. Cereal proteins and coeliac disease. *Coeliacdisease*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992, 305-348.
36. Mäki M, Lohi O. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, et al (eds). *Celiac Disease. Pediatric Gastrointestinal Disease 4th ed*. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc. 2004:932-943.
37. Hausch F, Shan L, Santiago NA, Gray GM, Khosla C. Intestinal digestive resistance of immunodominant gliadin peptides. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002 Oct;283(4):G996-G1003. PubMed PMID: 12223360.
38. Shan L, Molberg Ø, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*. 2002 Sep 27;297(5590):2275-9. PubMed PMID: 12351792.
39. Shan L, Qiao SW, Arentz-Hansen H, Molberg Ø, Gray GM, Sollid LM, et al. Identification and analysis of multivalent proteolytically resistant peptides from gluten: implications for celiac sprue. *J Proteome Res*. 2005 Sep-Oct;4(5):1732-41. PubMed PMID: 16212427;

41. Nilsen EM, Jahnsen FL, Lundin KE, Johansen FE, Fausa O, Sollid LM, et al. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease. *Gastroenterology*. 1998 Sep;115(3):551-63. PubMed PMID: 9721152.
42. Mohamed BM, Feighery C, Kelly J, Coates C, O'Shea U, Barnes L, et al. Increased protein expression of matrix metalloproteinases -1, -3, and -9 and TIMP-1 in patients with gluten-sensitive enteropathy. *Dig Dis Sci*. 2006 Oct;51(10):1862-8. PubMed PMID: 16964549.
43. Mention JJ, Ben Ahmed M, Bègue B, Barbe U, Verkarre V, Asnafi V, et al. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology*, 2003, 125.3: 730-745.
44. Meresse B, Chen Z, Ciszewski C, Tretiakova M, Bhagat G, Krausz TN, et al. Coordinated induction by IL15 of a TCR- independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease. *Immunity* 2004;21:357-66.
45. Hùe S, Mention JJ, Monteiro RC, Zhang S, Cellier C, Schmitz J, et al. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity*. 2004 Sep;21(3):367-77. PubMed PMID: 15357948.
46. Risch N. Assessing the role of HLA-linked and unlinked determinants of disease. *Am J Hum Genet* 1987;40:1-14.
47. Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut*. 2002 May;50(5):624-8. PubMed PMID: 11950806.
48. Bourgey M, Calcagno G, Tinto N, Gennarelli D, Margaritte-Jeannin P, Greco L, et al. HLA related genetic risk for coeliac disease. *Gut*. 2007 Aug;56(8):1054-9. Epub 2007 Mar 7. PubMed PMID: 17344279.
49. Ivarsson A, Persson LA, Hernell O. Does breast-feeding affect the risk for coeliac disease? *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2000;478:139-49.

50. Soya S, Ün C. Çölyak Hastalığındaki Moleküler ve Genetik Gelişmeler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi (2014),57, 274-282.
51. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 843-851
52. Mashayekhi K, Rostami-Nejad M, Amani D, Rezaei-Tavirani M, Mohaghegh-Shalmani H, Zali MR. A rapid and sensitive assay to identify HLA-DQ2/8 risk alleles for celiac disease using real-time PCR method. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2018 Summer;11(3):250-258. PubMed PMID: 30013750
53. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. European Genetics Cluster on Celiac Disease. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. Hum Immunol. 2003 Apr;64(4):469-77.
54. Louka AS, Sollid LM. HLA in coeliac disease: unravelling the complex genetics of a complex disorder. Tissue Antigens. 2003 Feb;61(2):105-17.
55. Karinen H, Kärkkäinen P, Pihlajamäki J, Janatuinen E, Heikkinen M, Julkunen R, et al. Gene dose effect of the DQB1*0201 allele contributes to severity of coeliac disease. Scand J Gastroenterol. 2006 Feb;41(2):191-9. PubMed PMID: 16484124.
56. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, Peña AS, Crusius JB, Mulder CJ. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 Mar;4(3):315-9.
57. van Heel DA, Franke L, Hunt KA, Gwilliam R, Zhernakova A, Inouye M, et al. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. Nat Genet. 2007 Jul;39(7):827-9. Epub 2007 Jun 10.
58. Trynka G, Wijmenga C, van Heel DA. A genetic perspective on coeliac disease. Trends Mol Med 2010;16: 537-50.

59. Tjon JM, van Bergen J, Koning F. Celiac disease: how complicated can it get? *Immunogenetics*. 2010 Oct;62(10):641-51. doi: 10.1007/s00251-010-0465-9. Epub 2010 Jul 27.
60. Tüysüz B, Dursun A, Kutlu T, Sökücü S, Cine N, Süoğlu O, et al. HLA-DQ alleles in patients with celiac disease in Turkey. *Tissue Antigens*. 2001 Jun;57(6):540-2. PubMed PMID: 11556984.
61. Erkan T, Kutlu T, Yilmaz E, Cullu F, Tümay GT. Human leukocyte antigens in Turkish pediatric celiac patients. *Turk J Pediatr*. 1999 Apr-Jun;41(2):181-8.
62. Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet*. 2018 Jan 6;391(10115):70-81. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31796-8. Epub 2017 Jul 28. Review. PubMed PMID: 28760445.
63. Szajewska H, Shamir R, Chmielewska A, Pieścik-Lech M, Auricchio R, Ivarsson A, et al. PREVENTCD Study Group. Systematic review with meta-analysis: early infant feeding and coeliac disease--update 2015. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jun;41(11):1038-54. doi: 10.1111/apt.13163. Epub 2015 Mar 26. Review. PubMed PMID: 25819114.
64. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Koninckx C, Catassi C, Domellöf M, et al. Gluten introduction and the risk of coeliac disease: a position paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2016, 62.3: 507-513.
65. Lebwohl B, Green PH, Murray JA, Ludvigsson JF. Season of birth in a nationwide cohort of coeliac disease patients. *Arch Dis Child* 2013; 98: 48–51.
66. Marild K, Stephansson O, Montgomery S, Murray JA, Ludvigsson JF. Pregnancy outcome and risk of celiac disease in offspring: a nationwide case-control study. *Gastroenterology* 2012; 142: 39–
67. Marild K, Kahrs CR, Tapia G, Stene LC, Stordal K. Infections and risk of celiac disease in childhood: a prospective nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1475–84.

68. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol*. 2006 Oct;101(10):2333-40. PubMed PMID: 17032199.
69. Lebewohl B, Blaser MJ, Ludvigsson JF, Green PH, Rundle A, Sonnenberg A, et al. Decreased risk of celiac disease in patients with *Helicobacter pylori* colonization. *Am J Epidemiol*. 2013 Dec 15;178(12):1721-30. doi:10.1093/aje/kwt234. Epub 2013 Oct 11. PubMed PMID: 24124196.
70. Mårild K, Ye W, Lebewohl B, Green PH, Blaser MJ, Card T, et al. Antibiotic exposure and the development of coeliac disease: a nationwide case-control study. *BMC Gastroenterol*. 2013 Jul 8;13:109. doi: 10.1186/1471-230X-13-109. PubMed PMID: 23834758;
71. Lebewohl B, Spechler SJ, Wang TC, Green PH, Ludvigsson JF. Use of proton pump inhibitors and subsequent risk of celiac disease. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 36–40.
72. Stordal K, Haugen M, Brantsater AL, Lundin KE, Stene LC. Association between maternal iron supplementation during pregnancy and risk of celiac disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 624–31.
73. Marild K, Ludvigsson J, Sanz Y, Ludvigsson JF. Antibiotic exposure in pregnancy and risk of coeliac disease in offspring: a cohort study. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 75
74. D'Amico MA, Holmes J, Stavropoulos SN, Frederick M, Levy J, DeFelice AR, et al. Presentation of pediatric celiac disease in the United States: prominent effect of breastfeeding. *Clin Pediatr (Phila)* 2005;44:249-58.
75. Downey L, Houten R, Murch S, Longson D. Recognition, assessment, and management of coeliac disease: summary of updated NICE guidance. *Bmj*, 2015, 351: h4513.

76. Gray AM, Papanicolas IN. Impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of coeliac disease: results from a UK population survey. *BMC Health Serv Res* 2010; 10: 105.
77. Ensari A. Gluten sensitive enteropathy: Controversies in diagnosis and classification. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 826-36.
78. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U, Gruppo Italiano Patologi Apparato Digerente (GIPAD), Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia Diagnostica/International Academy of Pathology, Italian division (SIAPEC/IAP). Coeliac disease: The histology report. *Dig Liver Dis* 2011; 43: S385-95.
79. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: Time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185-94
80. Holmes GK. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child* 2002;87:495-8.
81. Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, De Silvestri A, Asti M, Badulli C, et al. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. *J Pediatr* 2001;39: 738-40.
82. Book L, Hart A, Black J, Feolo M, Zone J, Neuhausen SL. Prevalance and clinical characteristics of celiac disease in Down syndrome in a US study. *Am J Med Genet* 2001; 98: 70-4.
83. Kaukinen K, Lindfors K, Collin P, Koskinen O, Maki M. Coeliac disease diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 1205-16.
84. Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow, incomplete recovery. *Am J Clin Pathol* 2002;118:459-63.
85. See J, Murray JA. Gluten-free diet: the medical and nutrition management of celiac disease. *Nutr Clin Pract.* 2006;21:1-15.

86. Mody RJ, Brown PI, Wechsler DS. Refractory iron deficiency anemia as the primary clinical manifestation of celiac disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25:169-72.
87. Baccini F, Spiriti MA, Vannella L, Monarca B, Delle Fave G, Annibale B. Unawareness of gastrointestinal symptomatology in adult coeliac patients with unexplained iron-deficiency anaemia presentation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Apr 1;23(7):915-21. PubMed PMID: 16573794.
88. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007; 109:412-21.
89. Crichton RR, Danielson BG, Geisser P. *Iron Therapy with Special Emphasis on Intravenous Administration*, 4th ed.; UNI-MED Verlag AG: Bremen, Germany, 2008
90. Mody RJ, Brown PI, Wechsler DS. Refractory iron deficiency anemia as the primary clinical manifestation of celiac disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25:169-72.
91. Kalayci AG, Kanber Y, Birinci A, Yildiz L, Albayrak D. The prevalence of coeliac disease as detected by screening in children with iron deficiency anaemia. *Acta Paediatr.* 2005 Jun;94(6):678-81. PubMed PMID: 16188768.
92. Rolny P, Jarnerot G, Blomberg B, Kraaz W. The terminal ileum in coeliac disease. *J Clin Nutr Gastroenterol* 1990;5:53-6.
93. Rubin CE, Brandborg LL, Flick AL, Phelps P, Parmentier C, Van Niel S. Studies on celiacsprue. III. The effect of repeated wheat instillation into the proximal ileum of patients on a gluten free diet. *Gastroenterology* 1962;43:621-41.
94. Hjelt K. The role of the exocrine pancreas in early-onset vitamin B₁₂ malabsorption in gluten-challenged celiac children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;13:27-31.
95. Stopler T. Medical nutrition therapy for anemias. In: Mahan LK, Escott-Stump S, eds. *Krause's Food, Nutrition, and Diet Therapy*. 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2004:838-859

96. Gallagher ML. Vitamins. In: Mahan LK, Escott-Stump S, eds. Krause's Food, Nutrition, and Diet Therapy. 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2004:75-119.
97. Kuloglu Z, Kirsacıoğlu CT, Kansu A, Ensari A, Girgin N. Celiac disease: presentation of 109 children. *Yonsei Med J.* 2009;50:617-623.
98. Dinler G, Atalay E, Kalayci AG. Celiac disease in 87 children with typical and atypical symptoms in Black Sea region of Turkey. *World J Pediatr.* 2009;5: 282-286.
99. Haapalahti M, Kulmala P, Karttunen TJ, Paajanen L, Laurila K, Mäki M, et al. Nutritional status in adolescents and young adults with screen-detected celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 May;40(5):566-70. PubMed PMID: 15861017.
100. Holick Michael F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of clinical investigation* 116.8 (2006): 2062-2072.
101. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett- Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics.* 2008;122:398-417.
102. Ojetti V, Nucera G, Migneco A, Gabrielli M, Lauritano C, Danese S, et al. High prevalence of celiac disease in patients with lactose intolerance. *Digestion.* 2005;71(2):106-10. Epub 2005 Mar 16. PubMed PMID: 15775678.
103. Högberg L, Danielsson L, Jarleman S, Sundqvist T, Stenhammar L. Serum zinc in small children with coeliac disease. *Acta Paediatr.* 2009;98:343-345.
104. Bianchi ML, Bardella MT. Bone in celiac disease. *Osteoporos Int.* 2008; 19:1705-1716
105. Yüce A, Demir H, Temizel IN, Koçak N. Serum carnitine and selenium levels in children with celiac disease. *Indian J Gastroenterol.* 2004 May-Jun;23(3):87-8.

106. Ceccarelli M, Cortigiani L, Assanta N, Nutini P, Ughi C. Plasma L-carnitine levels in children with celiac disease. *Minerva Pediatr.* 1992 Sep;44(9):401-5.
107. Garcí'a-Casal1 MN, Osorio C, Landaeta M, Leets I, Matus P, Fazzino F et al. High prevalence of folic acid and vitamin B12 deficiencies in infants, children, adolescents and pregnant women in Venezuela. *European Journal of Clinical Nutrition* 2005;59:1064-70.
108. Özdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. *Turk Pediatri Ars.* 2015 Mar 1;50(1):11-9. doi:10.5152/tpa.2015.2337. eCollection 2015 Mar. Review. PubMed PMID: 26078692
109. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 Jun;56(6):692-701.
110. Erdem T, Ferat Ç, Nurdan YA, Halime E, Muhammed Selçuk S, Hamza K, et al. Vitamin and mineral deficiency in children newly diagnosed with celiac disease. *Turk J Med Sci.* 2015;45(4):833-6. PubMed PMID: 26422854.
111. Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A, Baris Z. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *The American journal of gastroenterology*, 2011, 106.8: 1512.
112. Tajuddin T, Razif S, Dhar R, Thorne J, Murray FE. Clinical presentation of adult coeliac disease. *Ir Med J* 2011; 104:20-22
113. Barera G, Mora S, Brambilla P, Ricotti A, Menni L, Beccio S, et al. Body composition in children with celiac disease and the effects of a gluten-free diet: A prospective case-control study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000, 72, 71–75.
114. Kabbani TA, Goldberg A, Kelly CP, Pallav K, Tariq S, Peer A, et al. Body mass index and the risk of obesity in coeliac disease treated with gluten-free diet. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012, 35, 723–729.

115. Gür E, Yıldız I, Celkan T, Can G, Akkus S, Arvas A, et al. Prevalence of anemia and the risk factors among schoolchildren in Istanbul. *J Trop Pediatr*. 2005 Dec;51(6):346-50.)
116. Gökçay G, Kılıç A. Çocuklarda demir eksikliği anemisinin epidemiyolojisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2000; 43: 3-13.
117. Zanchi C, Di Leo G, Rofani L, Martelossi S, Not T, Ventura A. Bone metabolism in celiac disease. *J Pediatr*. 2008;153:262-265.
118. Assiri A, Saeed A, Al Sarkhy A, El Mouzan MI, El Matary W. Celiac disease presenting as rickets in Saudi children. *Ann Saudi Med* 2013; 33: 49–51.
119. Deora V, Aylward N, Sokoro A, El-Matary W. Serum Vitamins and Minerals at Diagnosis and Follow-up in Children With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Aug;65(2):185-189.
120. Ozhan B, Evrengül H, Agladioglu SY, Yasar SÜ, Demir S. Vitamin D Status of Children in a University Hospital in West Turkey. *HK J Paediatr (new series)*, 2016; 21(4), 251-256.
121. Andiran N, Celik N, Akca H, Dogan G. Vitamin D deficiency in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4: 25-9.
122. Dahele A, Ghosh S. Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:745-750.
123. Wetherilt H, Ackurt F, Brubacher G, Okan B, Aktas S, Turdu S. Blood vitamin and mineral levels in 7-17 years old Turkish children. *Int J Vitam Nutr Res* 1992; 62: 21- 29.
124. Binder HJ, Reuban A. Nutrient digestion and absorption. In: Boron WF, Boulpaep EL, eds. *Medical Physiology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2009:949-997.
125. Wolf J, Petroff D, Richter T, Auth MKH, Uhlig HH, Laass MW, et al. Validation of Antibody-Based Strategies for Diagnosis of Pediatric Celiac Disease Without Biopsy. *Gastroenterology*. 2017 Aug;153(2):410-419.e17. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.023. Epub 2017 Apr 28. PubMed PMID: 28461188.

126. Martin-Pagola A, Ortiz-Paranza L, Bilbao JR, Nanclares GPD, Estevez EP, Castano L, et al. Two-year follow-up of anti-transglutaminase autoantibodies among celiac children on gluten-free diet: comparison of IgG and IgA. *Autoimmunity* 2007;40:117-21.



EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU				
SAYI:		Tarih: 15.08.2018		
KONU: Etik Kurulu Kararı				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Çölyak Hastalığı Olan Çocuklarda Tanı Anında ve İzlemede Serum Vitamin ve Mineral Düzeyleri		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	TELEFON	216 570 91 90		
	FAKS	216 565 55 26		
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Sebahat Çam		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Gastroenteroloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
FAZ 4		<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>		
	İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>		
	Retrospektif	<input checked="" type="checkbox"/>		
	TEK MERKEZ	ÇOK MERKEZLİ	ULUSAL	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			
	OLGU RAPOR FORMU			
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	ILAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018/0320	Tarih: 15.08.2018		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza:

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

Tarih: 15.08.2018

SAYI:
 KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çölyak Hastalığı Olan Çocuklarda Tanı Anında ve İzlemede Serum Vitamin ve Mineral Düzeyleri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
 Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
 İmza: