



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇÖLYAK HASTALIĞINDA ÇİFT BALON ENTEROSKOPİNİN  
YERİ: 1. KLİNİK VE/VEYA LABORATUVAR OLARAK ÇÖLYAK  
HASTALIĞI ÖN TANI/AYIRICI TANISI İLE TETKİK EDİLMİŞ  
OLGULARDA ÇİFT BALON ENTEROSKOPİNİN YERİ; 2.  
REFRAKTER ÇÖLYAK HASTALIĞI OLAN HASTALARDA ÇİFT  
BALON ENTEROSKOPİNİN DEĞERİ**

**Dr. Mesut AYDIN**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**2018**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇÖLYAK HASTALIĞINDA ÇİFT BALON ENTEROSKOPİNİN  
YERİ: 1. KLİNİK VE/VEYA LABORATUVAR OLARAK ÇÖLYAK  
HASTALIĞI ÖN TANI/AYIRICI TANISI İLE TETKİK EDİLMİŞ  
OLGULARDA ÇİFT BALON ENTEROSKOPİNİN YERİ; 2.  
REFRAKTER ÇÖLYAK HASTALIĞI OLAN HASTALARDA ÇİFT  
BALON ENTEROSKOPİNİN DEĞERİ**

**Dr. Mesut AYDIN**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**Prof. Dr. Sadettin HÜLAGÜ**

**YARDIMCI DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**Dr. Öğrt. Görevlisi Gökтуğ ŞİRİN**

**KOÜ GOKAEK-2017/13.17 2017/267**

**2018**

## **TEŞEKKÜR**

Bu tezin her aşamasında bana her zaman yardımcı olan ve değerli görüş ve önerileriyle bana ışık tutan, ayrıca tecrübe ve bilgi birikimiyle bana destek olan değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Sadettin Hülagü'ye en samimi ve içten duygularıyla teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmalarım sırasında bana her aşamada yardım eden değerli hocam Sayın Dr. Öğretim Üyesi Göktuğ Şirin'e ve değerli Gastroenteroloji Ünitesi çalışanlarına, İç Hastalıklarındaki hocalarıma ve doktor arkadaşlarıma içtenlikle teşekkürlerimi sunuyorum. Tüm hayatım boyunca her türlü zahmet ve sıkıntılarında bana yardım eden ve hiçbir zaman haklarını ödeyemeyeceğim başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi dile getiriyor ve sevgilerimi gönderiyorum.

Varlıklarıyla bana mutluluk veren, hayatı çekilir ve anlamlı kılan ve her türlü hayat mücadelesinde yanımda olan çok sevdiğim biricik ve değerli eşim ve kızıma sonsuz sevgilerimi iletiyorum.

# İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLOLAR DİZİNİ .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
KISALTMALAR .....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. ÇÖLYAK HASTALIĞI .....	2
2.1.1. TANIM VE TARİHÇE.....	2
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.1.3. PATOGENEZ .....	3
2.1.3.1. Genetik Faktörler.....	4
2.1.3.2. Çevresel faktörler .....	5
2.1.3.3. Gliadin Reaktif T Hücreleri.....	5
2.1.3.4. Doğal İmmünite.....	5
2.1.3.5. Otoantikorlar ve İntraepitelyal Lenfositler.....	6
2.1.3.6. Gliadin Reseptörü.....	6
2.1.4. KLİNİK .....	6
2.1.4.1. KLİNİK BULGULAR.....	6
2.1.4.1.1. Gastrointestinal Semptomlar .....	7
2.1.4.1.2. Ekstraintestinal Semptomlar .....	7
2.1.4.2. KLİNİK SINIFLAMA .....	8
2.1.4.2.1. Klasik Hastalık.....	8
2.1.4.2.2. Atipik Hastalık.....	8
2.1.4.2.3. Sessiz Hastalık.....	8
2.1.4.2.4. Latent Hastalık.....	8
2.1.4.2.5. Potansiyel Hastalık .....	9
2.1.5. TARAMA .....	9
2.1.6. TANI .....	10
2.1.6.1. Serolojik Testler.....	11
2.1.6.2. Endoskopik Bulgular ve Histoloji .....	12
2.1.7. TEDAVİ.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17

3.1. ÇİFT BALON ENTEROSKOPI.....	17
3.1.1 GİRİŞ .....	17
3.1.2. TARİHİ GELİŞİM.....	18
3.1.3. TEKNİK BİLGİ.....	19
3.1.4. İŞLEM HAZIRLIĞI.....	22
3.1.5. ÇBE ENDİKASYONLARI .....	23
3.1.6. ÇBE KONTRENDİKASYONLARI.....	24
3.1.7. İŞLEM BAŞARISI VE KLİNİK KULLANIM.....	24
3.1.8. KOMPLİKASYONLAR .....	31
3.2. HASTALARIN SEÇİLMESİ VE İŞLEM ÖNCESİ UYGULAMALAR .....	33
3.2.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.....	33
3.2.2. ÇALIŞMA İÇİN DIŞLANMA KRİTERLERİ .....	33
3.3. SEROLOJİK TESTLER .....	34
3.4. PATOLOJİK SPESMENLERİN İNCELENMESİ .....	35
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	36
4. BULGULAR .....	37
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	58
7. ÖZET .....	59
8. ABSTRACT .....	60
Kaynakça.....	61

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. ÇH' da Klinik Belirtiler (Gastrointestinal Sistem) .....	7
Tablo 2. ÇH' da Klinik Belirtiler (Gastrointestinal Sistem Dışı).....	8
Tablo 3. Çölyak Hastalığının Klinik Tipleri .....	9
Tablo 4. Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testlerin güvenilirliği.....	12
Tablo 5. Çölyak Hastalığında Modifiye Marsh Skorlaması (Oberhuber) .....	13
Tablo 6. Çölyak hastalığına benzer mukoza değişiklikleri yapan hastalıklar .....	14
Tablo 7. Fujinon ÇBE sisteminin spesifik özellikleri .....	21
Tablo 8. ÇBE İşleminin Tanı ve Terapotik Etkinlik Karşılaştırması .....	27
Tablo 9. Yeni endoskopik tekniklerin obskür kanamada tanı ve terapotik etkinliği (83) (84) (85) (86).....	28
Tablo 10. KE/ÇBE Tanı Oranı (Metaanaliz) (94).....	30
Tablo 11. Tedavi yada Kesin Tanı İçin Maliyet Azaltma Analizi (Sonlanım Noktası) (95) .....	30
Tablo 12. Çalışmaya dahil edilen hastaların serolojik durumu .....	35
Tablo 13. Duodenum örneklerinin jejunum ve ileum örnekleri ile karşılaştırılması (İEL sayısı)....	38
Tablo 14. Duodenum örneklerinin jejunum ve ileum örnekleri ile karşılaştırılması (MMS).....	39
Tablo 15. Endoskopik duodenum örnekleriyle ÇBE ile alınmış duodenum örneklerinin karşılaştırılması (İEL sayısı) .....	40
Tablo 16. Endoskopik duodenum örnekleriyle ÇBE ile alınmış duodenum örneklerinin karşılaştırılması (MMS) .....	41
Tablo 17. Endoskopik duodenum örnekleriyle ÇBE ile alınmış tüm örneklerin karşılaştırılması (İEL sayısı).....	42
Tablo 18. Endoskopik duodenum örnekleriyle ÇBE ile alınmış tüm örneklerin karşılaştırılması (MMS).....	43
Tablo 19. Endoskopiyle alınmış duodenum örneklerinin ÇBE ile alınmış jejunum-ileum örnekleriyle karşılaştırılması (İEL sayısı).....	44
Tablo 20. Endoskopi ile alınmış duodenum örneklerinin ÇBE ile alınmış jejunum-ileum örnekleriyle karşılaştırılması (MMS) .....	45
Tablo 21. ÇBE ile alınmış duodenum örneklerinin ÇBE ile alınmış jejunum-ileum örnekleriyle karşılaştırılması (İEL sayısı) .....	46
Tablo 22. ÇBE ile alınmış duodenum örneklerinin ÇBE ile alınmış jejunum-ileum örnekleriyle karşılaştırılması (MMS) .....	47
Tablo 23. Endoskopi ile alınmış duodenum örneklerinin ÇBE ile alınmış örneklerle (duodenum-jejunum-ileum) karşılaştırılması (İEL sayısı).....	48
Tablo 24. Endoskopi ile alınmış duodenum örneklerinin ÇBE ile alınmış örneklerle (duodenum-jejunum-ileum) karşılaştırılması (MMS) .....	49
Tablo 25. Endoskopi ile alınmış duodenum örneklerinin ÇBE ile alınmış duodenum örnekleriyle karşılaştırılması (İEL sayısı) .....	50
Tablo 26. ÇBE ile alınmış duodenum örneklerinin ÇBE ile alınmış jejunum-ileum örnekleriyle karşılaştırılması (İEL sayısı) .....	51

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Patogenez .....	4
Şekil 2. Dünya Gastroenteroloji Organizasyonunun önerisine göre Çölyak Hastalığı tanısına yaklaşım (2013) (47) .....	11
Şekil 3. Fujinon çift balonlu enteroskopi (ÇBE) sistemi (Kocaeli Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı) .....	18
Şekil 4. Balon ve overtüp kullanılarak, hem skopun ileri itilmesi esnasında uygulanan kuvvetin barsak lümenine paralel iletilmesi hem de ilerlemeye engel olan barsak duvarındaki gerilmenin belirgin ölçüde azaltılmasıyla kink oluşumunun önlenmesi ve derin entübasyonun mümkün olması (71) .....	21
Şekil 5. Oral (Anterograd) yoldan ÇBE işleminin şematizasyonu (ve duodenojejunal kısaltma işlemi) (69) .....	22
Şekil 6. Anal (Retrograd) yoldan ÇBE işleminin şematizasyonu (ve sigmoid kolonun kısaltılması) (69) .....	22
Şekil 7. KOÜ Gastroenteroloji B.D. ÇBE deneyiminden örnekler .....	32

## **KISALTMALAR**

**AGA:** Amerikan Gastroenteroloji Derneđi (*American Gastroenterological Association*)

**APK:** Argon Plazma Koagölasyonu

**BT:** Bilgisayarlı tomografi

**ÇBE:** Çift Balon Enteroskopi

**ÇH:** Çölyak Hastalığı

**DM:** Diyabetes Mellitus

**EATL:** Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma (*Enteropathy-Associated T-cell Lymphoma*)

**ELISA:** Enzim-bağlantılı immunosorban yöntem (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*)

**EMA:** Anti-Endomisyum Antikorları

**EMR:** Endoskopik Mukozal Rezeksiyon

**ERKP:** Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi

**ESD:** Endoskopik Submukozal Diseksiyon

**FAP:** Familyal Adenomatöz Polipozis

**Gİ:** Gastrointestinal

**GİS:** Gastrointestinal Sistem

**GİST:** Gastrointestinal Stromal Tümör

**İÇV:** İleoçekal valf

**İEL:** İntraepitelyal T lenfosit sayısı

**İgA:** İmmunoglobulin A

**İgG:** İmmunoglobulin G

**KE:** Kapsül Endoskopi



**MGIB:** Orta Gastrointestinal Sistem Kanaması (*Middle Gastrointestinal Bleeding*)

**MMS:** Modifiye Marsh Skoru

**MR:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**PE:** Push Enteroskopi

**RÇH:** Refrakter Çölyak Hastalığı



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın bireylerde tahıl ve tahıl ürünlerinde bulunan glutene karşı duyarlılık sonucu gelişen, genellikle malabsorbsiyonla seyreden, ince barsakta karakteristik lezyonlar yapan, glutensiz diyetle klinik yanıt alınan, otoimmün, ailesel özellikli bir hastalıktır (1).

Çölyak hastalığı epidemiyolojisi buzdağına benzer. Ciddi malabsorbsiyonun klasik semptomları olan hastadan çok daha fazla sayıda asemptomatik veya hafif semptomu olan hastanın bulunduğu ve tanı konulmamış çölyak hastalarının bilinen çölyak hastalarına oranının 7-10/1 olduğu düşünülmektedir (1). Çölyak hastalığı, dünya popülasyonunun %0.6 ile %1'ini etkilemektedir (2). Türkiye'nin çeşitli bölgelerinden 6-17 yaş arası 20.190 öğrencinin tarandığı önemli bir çalışmada, antikor pozitifliği ile birlikte biyopsi ile tanı alan çölyak hastalığı prevalansı %0.47 olarak belirlenmiştir (3).

Son yıllarda çift balon enteroskopinin kullanımı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaygınlaşmıştır. Özellikle okült gastrointestinal kanamalar başta olmak üzere; Crohn ve ülseratif kolit gibi iltihabi barsak hastalıkları, FAP ve Peutz-Jeghers sendromu gibi genetik kökenli barsak hastalıkları ve refrakter çölyak hastalıkları gibi birçok hastalıkta, çift balon enteroskopi tanı ve tedavi için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Yapılmış çalışmalarda, ÇBE kullanımı sayesinde ÇH ile ilişkili EATL (Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma), ince barsak maligniteleri ve ülseratif jejunit vakalarının tespit edilip tedavi edilebilmesi, refrakter çölyak hastalığı olan hastaların tıbbi yönetimi için, ÇBE işleminin ne kadar önemli olduğunu gözler önüne sermiştir (4) (5).

Bu retrospektif çalışma ile, tüm barsak segmentlerinin etkin bir şekilde incelenmesi, barsak patolojilerinin direkt olarak görülebilmesi ve gerektiğinde tedavi edilebilmesi olanağı sunan çift balon enteroskopi işleminin daha önce uygulanmış olduğu hastaların verilerinden yola çıkarak, bu modalitenin refrakter çölyak hastalığı olan veya çölyak ayırıcı tanısı için tetkik edilen hastalarda ne derece başarılı olduğunun incelenmesini ve standart endoskopik yöntemlerle karşılaştırılmasını amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ÇÖLYAK HASTALIĞI

#### 2.1.1. TANIM VE TARİHÇE

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak yatkın bireylerde tahıl ve tahıl ürünlerinde bulunan glutene karşı duyarlılık sonucu gelişen, genellikle malabsorbsiyonla seyreden, ince barsakta karakteristik lezyonlar yapan, glutensiz diyetle klinik yanıt alınan otoimmün, ailesel özellikli bir hastalıktır (1). Sessiz semptomlar hayatın ilk 3 yılında, hububatın diyetle girmesiyle ortaya çıkabilir. Sekizinci dekatta başlayan geç başlangıç bildirilmesine rağmen, hastalığın semptomatik ikinci piki erişkinlerde üçüncü ve dördüncü on yılda ortaya çıkar. Hastalar asemptomatik olabildiği gibi, karın ağrısı, şişkinlik, kilo kaybı, ishal gibi malabsorbsiyon semptomları ile de başvurabilir. Demir eksikliği anemisi, karaciğer enzim yüksekliği, tip1 diyabet, otoimmün tiroidit, Sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıklar, osteopeni, osteoporoz, Down, Turner sendromu gibi genetik hastalıklar eşlik edebilir (1).

Çölyak hastalığı, (Gluten sensitif enteropati veya non-tropikal sprue olarak da anlandırılır) kronik malabsorbsiyon hastalığı olarak ilk defa Kapadokyalı Aretaesus tarafından milattan önce 2. yüzyılda tanımlanmıştır. Bugün bilinen haliyle ise ilk kez Samuel Gee tarafından 1888 yılında tarif edilmiştir (6). Çölyak hastalığının nedeni Hollandalı pediatrist Willem K. Dicke'nin ekmek ve tahıl tüketimi ile diyare oluşumu arasındaki ilişkiyi tanımlaması ile açıklığa kavuşmuştur (7). Dr. Dicke, II. Dünya Savaşı sırasında besin ve tahıl yokluğunda diyare, sindirim bozukluğu ve gelişme geriliği olan bazı çocukların düzeldiğini, savaş sonunda kıtlık sona erince şikayetlerinin tekrar ortaya çıktığını farketmiş ve çölyak hastalığında "gluten" isimli proteinin rolünü tanımlamıştır (8-9). Buğday, arpa, çavdar ve yulafın malabsorbsiyonu tetiklediği ve bu toksik tahılların diyetten çıkarılmasıyla semptomların gerilediği görülmüştür (8). Kısa bir süre sonra, toksik ajanların buğday proteininin alkolde çözünebilir fraksiyonu olan glutende bulunduğu gösterilmiştir (9). Proksimal ince barsaktaki Çölyak lezyonları ilk kez 1954 yılında tanımlanmıştır. Bulgular arasında mukozal inflamasyon, kript hiperplazisi ve villöz atrofi bulunmaktadır (10). Marsh, hastalığın histopatolojisi ve patofizyolojisi arasında yorum yaparak, 1992 yılında ilk sınıflama sistemini geliştirmiştir (11). Çölyak hastalığında doku transglutaminazın otoantijen rolü 1997'de Dietrich tarafından gösterilmiştir (12). Molberg

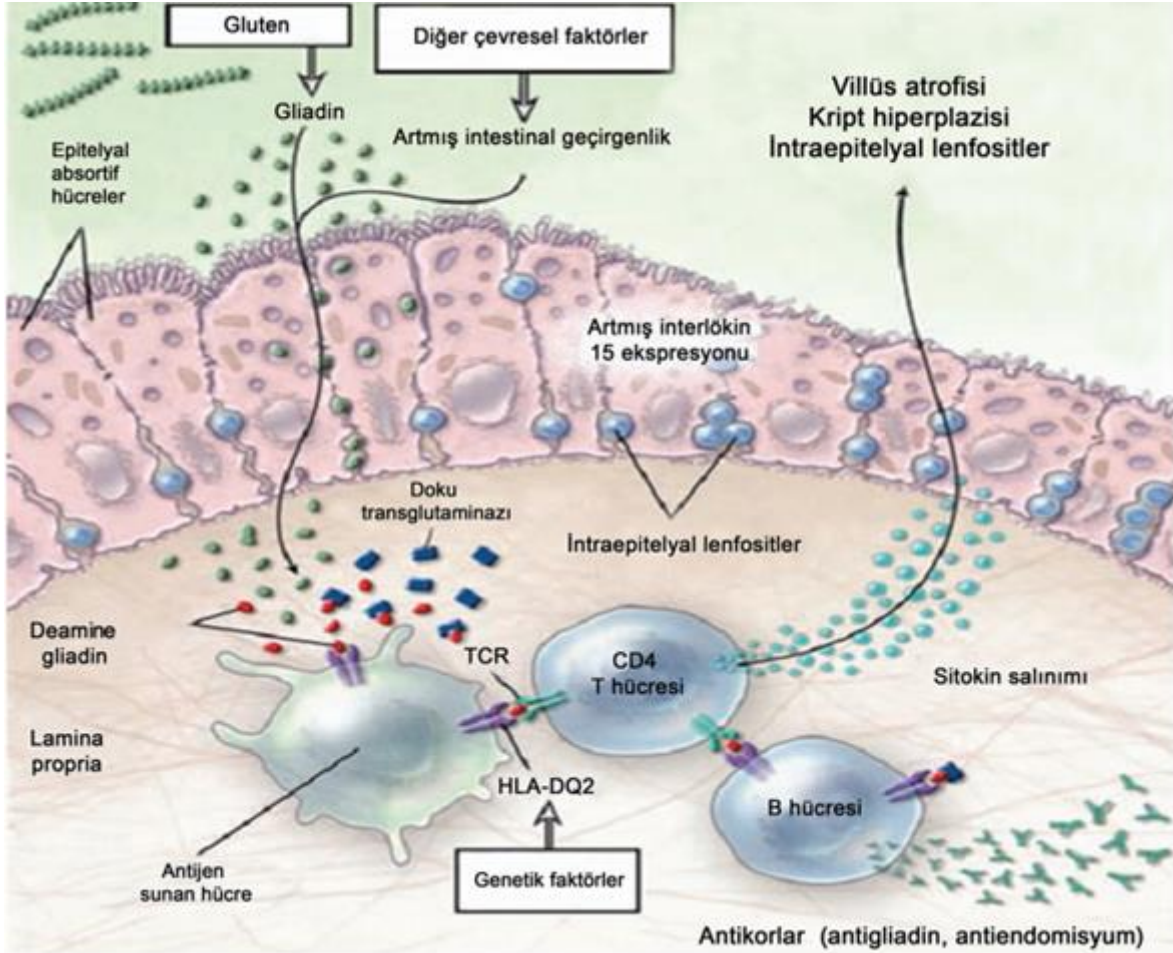
tarafından 1998 yılında doku transglutaminaz enziminin deamidasyon yaparak, gluten peptitlerini daha antijenik hale getirdiği anlaşılmıştır (13).

### **2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ**

Çölyak hastalığı, dünya popülasyonunun %0.6 ile %1'ini etkilemektedir (2). Çölyak hastalığı özellikle Kuzey Avrupalı beyazlarda görülür. Son yıllarda Kuzey Afrika ve Ortadoğu gibi gelişmekte olan ülkelerde sık görüldüğü tespit edilmiştir (14). Türkiye' de sağlıklı kan vericilerinde doku transglutaminaza karşı antikor sıklığı %1.3 olarak bulunmuştur. Klinik olarak aşık hastalık sıklığı hakkında kesin bilgi yoktur (15). Türkiye' nin çeşitli bölgelerinden 6-17 yaş arası 20.190 öğrencinin tarandığı önemli bir çalışmada antikor pozitifliği ile birlikte biyopsi ile tanı alan çölyak hastalığı prevalansı %0.47 olarak belirlenmiştir (3). Öte yandan hafif semptomlu veya semptomsuz çok sayıda hasta olduğu da bir gerçektir. Tanı konulmamış çölyak hastalarının bilinen çölyak hastalarına oranının 7-10/1 olduğu düşünülmektedir (1).

### **2.1.3. PATOGENEZ**

Çölyak Hastalığının patofizyolojisi tam olarak açıklanamamaktadır. Ancak genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerden etkilenen otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir.



**Şekil 1. Patogenez**

### 2.1.3.1. Genetik Faktörler

Birinci derece akrabalarda çölyak hastalığının daha sık görülmesi, (% 10–15) genetik olarak yatkınlık olabileceğini düşündürmektedir (16). Diğer kronik inflamatuvar hastalıklar ile karşılaştırıldığında, çölyak hastalığında görülen ailesel birikim anlamlı derecede daha yüksektir. Ayrıca monozigotik ikizlerde %75 gibi yüksek bir oranda birlikte görülme sıklığı mevcuttur. Bu genetik riskin arkasındaki sebep HLA genleridir (17). Günümüzde HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 en çok rastlanan çölyak hastalığı risk etkenleridir. Bahsedilen DQ moleküllerinin görevi, antijen özelliği olan peptitleri bağlayarak CD4 yardımcı T lenfositlere sunmaktır. Bu sebeple CD4 yardımcı T lenfositler çölyak hastalığının gelişiminde merkezi bir rol oynamaktadır. DQ8 ise DQ2 ile kıyaslandığında çölyak hastalığı riskini daha fazla arttırmaktadır. Bu HLA haplotiplerini taşıyan insanların barsaklarında, mukozal T hücrelerine gliadin peptitleri antijen olarak sunulmakta ve mukozal inflamatuvar reaksiyon başlamaktadır.

Amerika nüfusunun yaklaşık 1/3'ünde bu haplotipler ve alt tipleri olmasına karşın çölyak hastalığı prevalansının bu kadar çok olmaması, bu hastalığın zemininde diğer başka etkenlerin de bulunduğunu ve en az genetik temel kadar önemli olduğunu göstermektedir (18) (19). HLA-DQ2 normal populasyonun % 35 inde, çölyak hastalarının ise %90'ından fazlasında mevcuttur. HLA-DQ8 ise hemen hemen kalan hastaların tamamında mevcuttur. HLA-DQ2 alleli için homozigot olan bireylerde çölyak hastalığı gelişme olasılığı daha yüksektir. Türkiye'de ise Akar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, çölyak hastalığı vakalarının %88,9'unun HLA-DQ2 pozitif olduğu gösterilmiştir (20).

### **2.1.3.2. Çevresel faktörler**

Hastalığın oluşmasında çevresel faktörlerin rolü de önemlidir. Diyete buğday, dolayısıyla içindeki gluten girmedeği sürece hastalık görülmez. Bu nedenle beslenmelerinde buğdayın önemli yer tuttuğu toplumlarda veya değişen beslenme alışkanlıkları sebebiyle daha önce bu hastalığın görülmediği etnik gruplarda çölyak hastalığı görülme sıklığı artmıştır. Bu hastalar için pirinç ve mısır, toksik prolamin içermeyen, tamamen güvenli olan gıdalar arasındadır (11). Anne sütünün uzun süre verilmesi ve anne sütü verilirken ek gıdalara başlanması pek çok çalışmada faydalı bulunurken; sigara, gıda katkı maddeleri, viral enfeksiyonlar gibi çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasında olumsuz etkileri olduğu düşünülmektedir (21) (22) (11).

### **2.1.3.3. Gliadin Reaktif T Hücreleri**

Mekanik irritasyon veya inflamasyona bağlı olarak fibroblastlardan, endotel hücrelerinden ve inflamatuvar hücrelerden, bir hücre içi enzimi olan doku transglutaminaz salgınır. Bu enzim salındığında, gluten proteinleri gibi glutaminden zengin proteinlerle çapraz bağlanır. Ayrıca bu enzim glutendeki glutamin rezidülerini glutamik aside deamide eder. Deamidasyon gluten peptidlerindeki negatif yükü artırır ve böylece HLA-DQ2 ve DQ8'e bağlanma artar. Bu sayede T hücre stimülasyonu da potansiyalize edilir (13) (23).

### **2.1.3.4. Doğal İmmünite**

Glutenle ilişkili patojenik T hücre aktivasyonuna ilaveten, immün yanıtta doğal immunitenin de rolü vardır ve bu doğal immünite, genetik olarak yatkın bireylerde, gliadin spesifik T hücre yanıtını başlatmak için gerekli olabilir. Doğal immünite 'patern tanıma reseptörleri' aracılığıyla erken cevap meydana getirmektedir. Çölyak hastalarında, gluten

peptidlerinin intestinal epitelde doğal immun yanıt gelişiminden sorumlu olduğu gösterilmiştir (24) (25).

### **2.1.3.5. Otoantikorlar ve İntraepitelyal Lenfositler**

Hüresel immunité ile karşılaştırıldığında humoral immunitenin rölatif patojenik önemi kesin olarak bilinmemektedir. Bir hücre kültüründe doku transglutaminazına karşı olan otoantikorlar, intestinal epitelyum farklılaşmasını engellemiştir. Bunun da sebebi doku transglutaminazının epitelyum diferansiasyonu için gerekli olan transforming-growth faktör beta 1'in biyoaktivasyonunu desteklemesi olarak gösterilmiştir. İzole otoantikorların doku transglutaminaz üzerine olan bazı inhibe edici etkileri in vitro olarak gösterilmiştir (26). İntraepitelyal lenfositlerin sayısı, normal bireylere göre aktif gluten sensitif sprue olan hastalarda artış göstermiştir. İntraepitelyal T lenfositlerinin interferon gama ve IL-10 ekspresyonunda artış görülmüştür (27).

### **2.1.3.6. Gliadin Reseptörü**

T hücre aktivasyonunun meydana geldiği lamina propriaya gluten proteinlerinin taşınmasını, intestinal epitelyum hücrelerindeki gliadin reseptörleri düzenleyebilir. Bu reseptörlerin tanımlanması sayesinde reseptör fonksiyonlarını değiştirecek ilaçların üretimi ve böylece diyet dışı tedaviler gündeme gelebilir. Bir çalışmada CD71 (transferin reseptörü)'in çölyak hastalarında arttığı ve normalde yerleştiği bazolateral kısımdan farklı olarak enterositlerin apikal bölgelerinde yerleştiği gösterilmiştir (28). Başka bir çalışmada da gliadin ve kemokin reseptör CXCR3'ün birlikte lokalize olduğu gösterilmiştir. İlginç bir şekilde aktif çölyak hastalığı olan kişilerin intestinal dokularında artmış CXCR3 düzeyleri saptanmıştır. Glutensiz diyet sonrası artmış düzeylerde gerileme saptanmıştır (29).

## **2.1.4. KLİNİK**

### **2.1.4.1. KLİNİK BULGULAR**

Klinik polimorfizimden dolayı, çölyak hastalığında çok geniş bir yelpaze içinde gastrointestinal ve ekstraintestinal semptomlar görülür. Çocukluk döneminde; ishal, gelişme geriliği, boy kısalığı ön plandadır. Hastalar anoreksi, kas erimesi, apati, abdominal distansiyon, irritabilite veya kusma ile de başvurabilir (30). Erişkin dönemde ise inatçı ishal, halsizlik ve kilo kaybı ön plandadır.

### 2.1.4.1.1. Gastrointestinal Semptomlar

Malabsorbsiyon ile birlikte seyreden ishal, kilo kaybı ve karın şişkinliği klasik başvuru şeklidir (31). Atrofik glossit, tekrarlayan aftöz ülserler, refrakter gastroözofageal reflü hastalığı, eozinofilik özofajit, rekürren pankreatit, transaminaz yüksekliği, otoimmün hepatit, steatohepatit, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, inflamatuvar barsak hastalığı gibi diğer gastrointestinal semptomlar ve hastalıklar, çölyak hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (32) (33) (34) (35) (36) (37) (38) (39) (Tablo 1).

**Tablo 1. ÇH' da Klinik Belirtiler (Gastrointestinal Sistem)**

Gastrointestinal Sistem
• İshal veya kabızlık
• Karında şişkinlik
• Karın ağrısı
• Kilo kaybı
• Bulantı, kusma
- <b>Oral:</b> Atrofik glossit, aftöz ülserler
- <b>Özofagus:</b> Refrakter gastroözofageal reflü, eozinofilik özofajit
- <b>Pankreas:</b> Rekürren pankreatit
- <b>Karaciğer:</b> Transaminaz yüksekliği, otoimmün hepatit, steatohepatit, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit
- <b>Barsak:</b> İnflamatuvar barsak hastalığı, çölyak kriz

### 2.1.4.1.2. Ekstraintestinal Semptomlar

Demir eksikliği anemisi ve vitamin D, kalsiyum eksikliğine bağlı metabolik kemik hastalığı en sık görülen ekstraintestinal semptomlardır. Tedaviye dirençli demir eksikliği anemisinde, genç yaşta osteopeni ve osteoporozu olanlarda çölyak hastalığı tanıda düşünülmelidir. Vitamin D eksikliğine bağlı sekonder hiperparatiroidi görülebilir. İnfertilite, dermatitis herpetiformis, miyokardit, dilate kardiyomyopati, idiyopatik pulmoner hemosiderozis, IgA nefropatisi, depresyon, epilepsi, B12 ve B1 vitamin eksikliğine bağlı periferik nöropati gibi nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar; demir, folat ve B12 vitamin eksikliğine bağlı anemi; tip 1 diabetes mellitus (DM), otoimmün tiroidit gibi otoimmün hastalıklar görülen diğer ekstraintestinal bulgulardır (31) (Tablo 2).



**Tablo 2. ÇH' da Klinik Belirtiler (Gastrointestinal Sistem Dışı)**

Gastrointestinal Sistem Dışı	
<b>Dermatolojik</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dermatit herpetiformis</li></ul>	<b>İmmunolojik</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• IgA eksikliği</li></ul>
<b>Endokrinolojik</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tiroid: Otoimmün tiroidit</li><li>• Kemik: Vit D/kalsiyum eksikliği, osteopeni, osteoporoz</li><li>• Tip I DM</li></ul>	<b>Nöropsikiyatrik</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Depresyon</li><li>• Migren</li><li>• Periferik nöropati</li><li>• Ataksi</li></ul>
<b>Jinekolojik</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• İnfertilite</li><li>• Tekrarlayan düşükler</li><li>• Endometriozis</li></ul>	<b>Romatolojik</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sjögren Sendromu</li><li>• Romatoid artrit</li></ul>
<b>Kardiyak</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Miyokardit</li><li>• İdiopatik dilate kardiyomyopati</li><li>• İskemik kalp hastalığı</li></ul>	<b>Hematolojik</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Anemi (Demir, B<sub>12</sub>, folat eksikliği)</li><li>• Hiposplenizm</li></ul>
<b>Pulmoner</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• İdiopatik pulmoner hemosiderozis</li></ul>	<b>Renal</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• IgA nefropatisi</li></ul>
<b>Genetik</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Down, Turner, Williams Sendromu</li></ul>	

#### 2.1.4.2. KLİNİK SINIFLAMA

Çölyak hastalığı beş klinik subkategoriyeye ayrılabilir (40).

##### 2.1.4.2.1. Klasik Hastalık

Malabsorbsiyon, diyare (steatore), kilo kaybı, vitamin eksiklikleri ile seyreden olgularda serolojik testler pozitifdir ve biyopside klasik patolojik değişiklikler görülür. Glutensiz diyet ile bulgulara gerileme meydana gelir.

##### 2.1.4.2.2. Atipik Hastalık

Yorgunluk, anemi, artrit, dental bulgular, transaminaz yüksekliği, osteoporoz, infertilite ile prezente olan hastalarda serolojik testler pozitifdir ve biyopside klasik patolojik değişiklikler görülür.

##### 2.1.4.2.3. Sessiz Hastalık

Asemptomatik kişilerde serolojik testler ve biyopsi çölyak hastalığı ile uyumludur.

##### 2.1.4.2.4. Latent Hastalık

Asemptomatik kişilerde seroloji pozitifdir ancak biyopside villöz atrofi yoktur.

### 2.1.4.2.5. Potansiyel Hastalık

Semptomatik kişilerde seroloji pozitifdir, biyopsi ise negatiftir.

**Tablo 3. Çölyak Hastalığının Klinik Tipleri**

ÇH Klinik tipleri	Tanım
Tipik / Belirtili / Klasik ÇH	Tipik GIS belirtileri ve malabsorbsiyon bulguları+ Seroloji (+) ,Histopatoloji (+)
Atipik / Klasik Olmayan ÇH	GİS dışı belirtiler ve bulgular (+) Seroloji (+) ,Histopatoloji (+)
Sessiz / Belirtisiz ÇH	Belirti ve bulgu (-) Seroloji (+) ,Histopatoloji (+)
Latent ÇH	Belirti ve bulgu (-) Seroloji (+),Histopatoloji (-) (ya da çok hafif) İleride ÇH geliştirme potansiyeline sahip, genetik olarak ÇH' a yatkın bireyler
Potansiyel ÇH	Tipik ve atipik ÇH belirtileri ve bulguları (+) Seroloji (+) ,Histopatoloji (-) (ya da çok hafif)

### 2.1.5. TARAMA

Çölyak hastalığı açısından tarama aşağıdaki durumlarda düşünülmelidir :

- 1- Kronik ya da rekürren diyare, malabsorbsiyon, kilo kaybı ve abdominal distansiyon ya da şişkinlik gibi gastrointestinal şikayetleri olan hastalar.
- 2- Başka sebeple açıklanamayan ekstraintestinal semptomları ( demir eksikliği anemisi, folat ya da b12 vitamin eksikliği, serum aminotransferazlarının inatçı yüksekliği, boy kısalığı, gecikmiş puberte, tekrarlayıcı fetal kayıplar, düşük doğum ağırlıklı bebek anneleri, azalmış fertilitte, inatçı aftöz stomatit, diş minesini hipoplazisi, idyopatik periferik nöropati, herediter olmayan serebellar ataksi ya da tekrarlayıcı migren atakları) olan bireyler.
- 3- Tip 1 DM tanımlı hastalardan çölyak hastalığı belirti, bulgu ve laboratuvar kanıtları olanlar.
- 4- Çölyak hastalığı olduğu bilinen hastaların asemptomatik 1. derece akrabaları (41) (42).

Ancak ÇH'nın anlamlı belirti ve bulguları olmadan ÇH için tarama yapmak tartışmalıdır. Birleşik Devletler Önleyici Hizmetler Görev Gücü'nün sonuçlanan bir

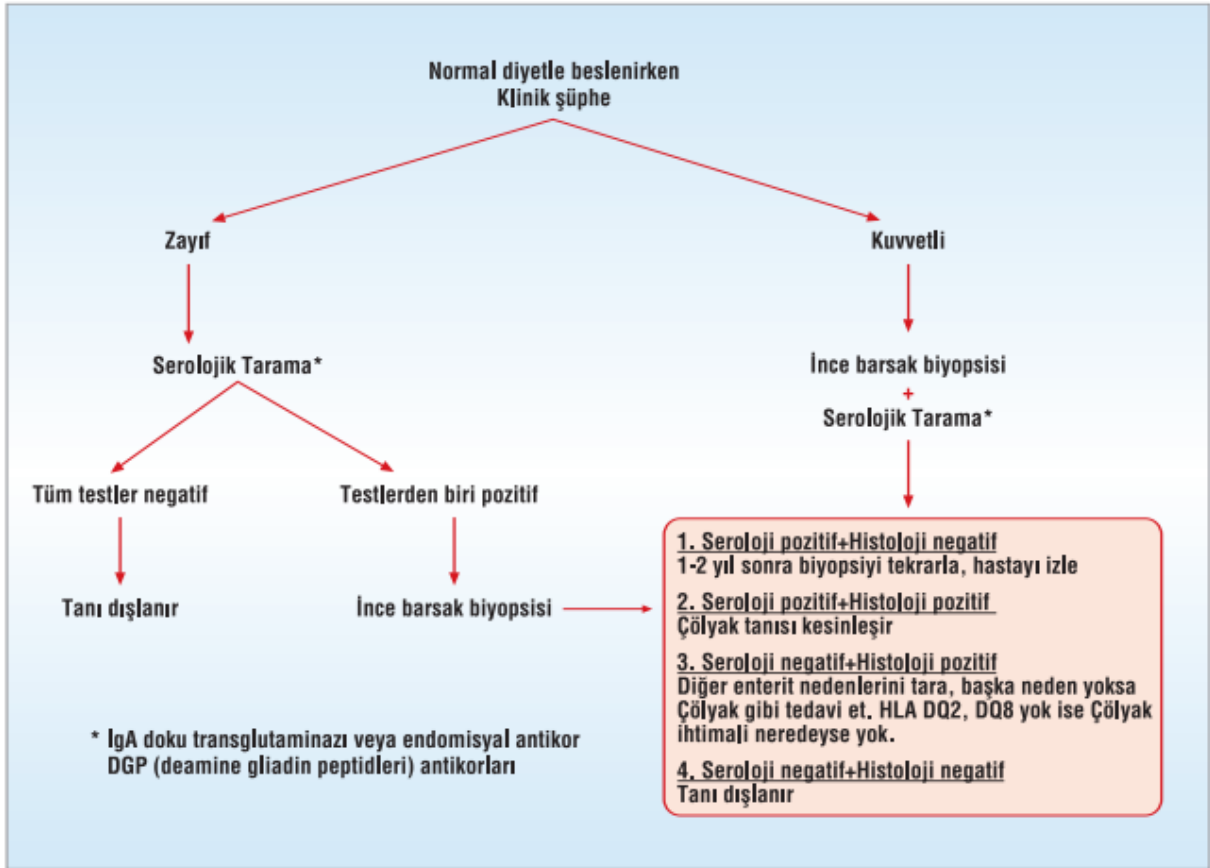
raporunda ifade edildiği gibi, asemptomatik bireylerde ÇH için tarama yapmayı destekleyecek veriler yetersizdir (43).

Osteoporozlu hastalarda ÇH prevalansı anlamlı olarak artmadığından, kılavuzlar, osteoporozlu hastalarda ÇH için tarama yapılmasını önermemektedir. Ancak bu sonuç, konsensüs konferansı sonrası yayınlanan ve osteoporozu olan 260 erkek ve kadın ile osteoporozu olmayan 575 kontrolde çölyak hastalığının prevalansının karşılaştırıldığı bir çalışma ile desteklenmemiştir (44). Biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı prevalansı osteoporoz grubunda anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir (yüzde 3.4'e karşı yüzde 0.2). Çoğu hastada biyokimyasal olarak vitamin D eksikliği ile birlikte aşikar sekonder hiperparatiroidizm mevcut olduğu görülmüştür. Dahası, biri hariç hepsinin, anemi, kilo kaybı veya gastrointestinal semptomlar dahil olmak üzere çölyak hastalığını düşündüren başka klinik özelliklerinin bulunduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle, bu çalışmada, daha fazla veri elde edilinceye kadar, osteoporozu olan hastaların çölyak hastalığı için taraması, bozukluğu düşündüren ek klinik veya laboratuvar özellikleri olan ve çölyak hastalığı için bilinen risk faktörleri olan kişilerle sınırlandırılmalıdır denmiştir (örneğin, pozitif aile öyküsü, otoimmün tiroid hastalığı veya tip 1 diyabetes mellitus) (44).

Taramada doku transglutaminaz (tTG) IgA bakılmalı, ancak IgA eksikliği varsa tTG IgG bakılmalıdır. Taramada antikor pozitifliği saptanan hastalara biyopsi yapılmalıdır. İlk testte negatif antikor saptananda ileride çölyak hastalığı gelişmeyeceğinin garantisi yoktur. O nedenle test tekrarlanmalıdır. Ancak bununun sıklığı hakkında görüş birliği yoktur (45). Hastaların %95'inde HLA DQ2 ve daha az oranda HLA DQ8 ekspresyonu bulunmaktadır. Risk belirlenmesini isteyen çölyak hastalarının yakın akrabalarında, tarama amaçlı HLA doku grubu incelemesi yapılabilir. Ayrıca şüpheli histolojik ve serolojik tanısı olanlarda, HLA DQ2 ve HLA DQ8 negatifliği tanıyı dışlamak için kullanılabilir (46).

### **2.1.6. TANI**

Çölyak hastalığı tanısı, serolojik testler ve ince barsak biyopsisi ile konur. Tanıda ilk basamak serolojik testlerdir. Biyopsi materyalinde karakteristik histopatolojik bulguların gösterilmesi ise tanıda altın standarttır (Şekil 2).



**Şekil 2. Dünya Gastroenteroloji Organizasyonunun önerisine göre Çölyak Hastalığı tanısına yaklaşım (2013) (47)**

### 2.1.6.1. Serolojik Testler

En duyarlı ve spesifik testler doku transglutaminaz (tTG) IgA ve anti-endomisyum IgA (EMA)'dır (48) (49). Anti-gliadin antikorların, düşük sensitivite ve spesifite nedeni ile tanıda kullanılması önerilmemektedir. Ancak ikinci kuşak anti gliadin antikorlarının tanı değeri %94 duyarlılık ve %97 özgüllük ile ilk kuşak testlerden daha yüksektir (50) (51). Çölyak hastalarının yaklaşık %2-3'ünde IgA eksikliğine bağlı olarak IgA temelli serolojik testler negatif bulunur (21). Dolayısı ile tarama programlarında serolojik testlerin yanı sıra IgA da istenmeli ve düşük bulunan olgularda IgG temelli testler kullanılmalıdır. Serolojik testler yapılırken, hasta en az 4 haftadır gluten içeren diyet alıyor olmalıdır. İki yaşından küçüklerde serolojik testler doğru sonuç vermeyebilir (Tablo 4).

**Tablo 4. Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testlerin güvenilirliği**

Test	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
Anti-gliadin IgG	75-85	75-90
Anti-gliadin IgA	80-90	85-90
Deamine anti-gliadin antikorları	94	97
Doku transglutaminaz IgA	90-98	95-97
Anti-endomisyal antikor IgA	85-98	95-97

#### **2.1.6.2. Endoskopik Bulgular ve Histoloji**

Çölyak hastalığının klinik özelliklerini gösteren ve/veya serolojik testleri pozitif olanlara tanının kesinleştirilmesi için endoskopik biyopsi yapılmalıdır. Endoskopide duodenumda sirküler foldların sayıca azalması, mukozada mozaik ve nodüler kadifemsi görünümün bulunması dikkati çeker. Bu endoskopik görünüm ÇH'na spesifik değildir. Tropikal sprue veya lenfoma gibi diğer hastalıklarda da görülebilir (52). Endoskopik tanıda; duodenum 2. segmentten alınan 2 biyopsi %90, 3 biyopsi %95, 4 biyopsi ise %100 tanı koydurur. *American Gastroenterological Association Institute (AGA)*, tanı için ideal biyopsi sayısının 6 olduğunu belirtmiştir (53). Hastalık yamasal tutulum gösterdiğinden, fazla biyopsi alındığında tanı duyarlılığı artmaktadır. ÇH'da major histopatolojik bulgular villüslarda atrofi, kript hiperplazisi, villüs kript oranının azalması ve intraepitelyal lenfosit (İEL) sayısının artmasıdır. Çölyak hastalığındaki histolojik bulgular, Marsh-Oberhuber sınıflaması kullanılarak tanımlanabilir (54).

**Tablo 5. Çölyak Hastalığında Modifiye Marsh Skorlaması (Oberhuber)**

Marsh Skoru	IEL / 100 enterosit – jejunum	IEL / 100 enterosit - duodenum	Kript Hiperplazisi	Villus yapısı
0	<40	<30	Normal	Normal
1	>40	>30	Normal	Normal
2	>40	>30	Artmış	Normal
3a	>40	>30	Artmış	*Hafif (Parsiyel) atrofi
3b	>40	>30	Artmış	**Belirgin (Subtotal) atrofi
3c	>40	>30	Artmış	***Tam (Total) atrofi

(\*MMS 3a: Hafif atrofi: Villuslar küntleşmiş ve kısalmış)

(\*\*MMS 3b: Belirgin atrofi: Villuslar belirgin olarak atrofik, ancak hala fark edilebilir)

(\*\*\*MMS 3c: Komplet atrofi: Villuslar rudimenter ya da yok ve mukoza, kolonik mukozaya benzer)

Villus atrofi, hafif, parsiyel ya da yaygın olabilir. Ancak bu histolojik değişiklikler, ÇH'na spesifik değildir; infeksiyöz diyarelerde, otoimmün enteropatilerde, gıda allerjilerinde, HIV enteropatisinde de aynı görünüm bulunabilir (Tablo 6).

**Tablo 6. Çölyak hastalığına benzer mukoza değişiklikleri yapan hastalıklar**

• Geçici gluten intoleransı
• Geçici besine duyarlı enteropatiler
• İnek sütü duyarlılığı enteropatisi
• Soya ve diğer besin proteinlerine intolerans
• Gastroenterit ve postenterit sendromları
• Eozinofilik enteropati
• Giardiazis
• Otoimmün enteropati
• Mikrovillus atrofsi
• Kazanılmış hipogamaglobulinemi (HIV)
• Birincil bağışıklık yetmezliği
• Bakteriyel aşırı üreme
• Protein enerji malnütrisyonu
• İnce barsak lenfoması

### **2.1.7. TEDAVİ**

Glutensiz diyet, tedavide temel prensiptir. Günde 50 mg gluten bile mukozal hasar yaratır (55). Ömür boyu diyetten buğday, arpa ve çavdarın tamamen çıkarılması gerekmektedir. Yulaf unu da, glutenle kontamine olması nedeni ile yasaklanmaktadır. Ancak bazı yayınlarda, toksik prolamin miktarı çok daha az olan yulafın, hafif hastalığı olanlarda 50-60 g/gün dozunda tüketilebileceği, ciddi hastalığı olanlarda ise tamamen yasaklanması gerektiği belirtilmektedir (30) (21) (56). Pirinç, mısır, baklagiller, et, balık, yumurta, patates, soya fasülyesi, meyve ve sebzeler gluten içermez. Tanı aldıktan sonra ilk 3 ay laktosuz diyet önerilir. Birçok hastada tedavi ile ilk iki haftada semptomlarda iyileşme olur, nadiren 6 aya kadar uzayabilir. Histolojik iyileşme ise genelde 6-24 ay içinde olur (57). Demir, folik asit, vitamin D ve kalsiyum en sık rastlanan besinsel eksikliklerdir ve yerine konmalıdır. Diğer vitamin ve eser element desteklerinin verilmesi gerekebilir. Hiposplenizm nedeni ile pnömokok aşısı önerilir (58). Diyet uyumu takibinde

doku transglutaminaz (tTG) IgA antikor seviyesi bakılması önerilir. tTG yarı ömrü 6-8 hafta olduğundan glutensiz diyetle, tTG antikor seviyesi 3-12 ayda normal bazal seviyesine ulaşır. Antikor takibinin bazı özellik ve limitasyonları bulunmaktadır; 1- Antikor değeri glutensiz diyet öncesi yüksek olmalıdır, 2- Seri örnekler aynı laboratuvarında değerlendirilmelidir, 3- Minör gluten tüketimi tespitinde duyarlı değildir (59). Diyet tedavisine cevap, klinik olarak ve serolojik testlerle takip edilir. Klinik olarak iyileşen hastalarda, takipte biyopsi yapılma gerekliliği tartışmalıdır. Birçok yazar, diyete başladıktan 1 yıl sonra histolojik iyileşmeyi göstermek için biyopsi yapılmasını önermektedir. En az 6-12 ay süreyle glutensiz diyet alınmasına rağmen klinik, histolojik ve serolojik bulguların düzelmemesi tedaviye cevapsızlık olarak değerlendirilir. Tedaviye cevapsızlıkta aşağıdaki nedenler düşünülmelidir (31);

1. Glutensiz diyete uyumsuzluk
2. İnce barsak villus atrofisi ile giden diğer hastalıklar
3. Eşlik eden diğer hastalıklar (Primer veya sekonder laktaz eksikliği, irritabl barsak sendromu, ince barsak bakteriyel aşırı gelişimi, pankreas yetersizliği, mikroskopik kolit)
4. Refrakter çölyak hastalığı (RÇH) (Tip1, Tip 2)
5. Ülseratif jejunit veya intestinal lenfoma.

Refrakter ÇH için tanı kriterleri aşağıda sıralanmıştır (60):

### **Majör kriterler**

1. En az 6-12 ay glutensiz diyete rağmen devam eden veya tekrarlayan semptomlar (diyare, kilo kaybı, karın ağrısı) ve intestinal hasar (en az parsiyel villöz atrofi),
2. Cevapsız ÇH'nın diğer sebeplerinin dışlanması, glutensiz diyete yanıtızlık nedeniyle alternatif tedaviye ihtiyaç duyulması,
3. İntestinal veya sistemik lenfomanın ekarte edilmesi,
4. Glutensiz diyete klinik yanıt öyküsü olan biyopsi onaylı ÇH tanısı olması, serolojik testlerin pozitif olması, HLA DQ2-DQ8 varlığı ve ÇH için aile öyküsü olması, özellikle primer cevapsızlığı olan hastalar için ÇH tanısında destekleyicidir.



5. Alt tiplerin (tip 1 veya tip 2) immünohistokimyasal yöntemler ile ortaya konması.

### **Minör kriterler**

1. Anti endomisyum veya doku transglutaminaz antikoları (başlangıçta pozitif olmaları ÇH tanısını desteklerken, izlemde negatif olmaları glutensiz diyete kompliyansı ve refrakterliği destekler),

2. Antienterosit antikoların negatif olması.

RÇH, intraepitelyal lenfositlerin immunfenotiplemesine göre iki tipe ayrılır. Tip 1’de normal fenotipli lenfositler bulunur ve prognoz iyidir. Tip 2’de ise premalign intraepitelyal lenfositler bulunur, prognoz kötüdür, 5 yıllık survi %58 bulunmuştur. Tip 2’de enteropati ilişkili T lenfoma ve ince barsak adenokarsinom riski artmıştır (31).

RÇH’da tedaviye yüksek doz kortikosteroid (40-60 mg prednisolon) ile başlanır. Klinik belirtiler kaybolduktan sonra doz hastayı remisyonda tutacak en düşük miktara kadar azaltılır. Yüksek doz kortikosteroid ihtiyacı olanlarda azatiopürin veya 6-merkaptopürin verilebilir. Bu ilaçlara cevapsız olgularda alemtuzumab (anti-CD52 antikoru), kladribin, infliksimab gibi diğer immunsupresif tedavilerle olumlu sonuçlar alınabilir (61). Otolog kemik iliği nakli uygulaması, her ne kadar çok invaziv bir tedavi olsa da, Tip 2 RÇH’nın tedavisi için umut verici bir yaklaşım olabilir (62).

### **Komplikasyonlar**

Kortikosteroide cevap vermeyen refrakter sprue hastalarında, ülseratif jejunit ve intestinal lenfoma düşünülmelidir. Ülseratif jejunitde çok sayıda benign ülserler ve barsak obstrüksiyonu gelişebilir. Prognoz kötüdür ve hastaların 1/3’ü komplikasyonlar nedeni ile kaybedilir (31). İntestinal lenfomada; ateş, splenomegali, hepatomegali, asit, abdominal kitle, kanama, obstrüksiyon, perforasyon bulguları görülür. Prognoz çok kötüdür, 5 yıllık survi %10 bulunmuştur (31). Toplum tabanlı çalışmalarda, özellikle non-Hodgkin lenfoma ve gastrointestinal kanser (özofagus skuamoz hücreli kanser, ince barsak adenokarsinom, kolorektal kanser vs) riskinin çölyak hastalarında normal popülasyona göre arttığı, meme ve akciğer kanseri riskinin ise azaldığı gösterilmiştir (60).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. ÇİFT BALON ENTEROSKOPI**

##### **3.1.1 GİRİŞ**

Çift balon ya da çift balonlu enteroskopi (ÇBE) veya kullanılan tekniğe atfen verilen adıyla Push ve Pull enteroskopi, balon yardımıyla yapılan derin enteroskopi uygulamalarından biri olup, diğer tanı yöntemleri ile tam olarak görüntülenemeyen ince barsak hastalıklarının tanı ve tedavisi ile zor kolonoskopilerin tamamlanmasında, gastrointestinal sistem anatomisi cerrahi olarak değiştirilmiş hastalarda standart yöntemlerle yapılamayan ERKP (Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi) işlemlerinin gerçekleştirilmesinde önemi gün geçtikçe artan bir tanı ve tedavi enstrümanıdır (63). 2000 yılı öncesi dönemde ince barsakların endoskopik olarak incelenmesinin ciddi bir sıkıntı kaynağı olduğu, direkt optik inceleme yapılamadığı için çift kontrastlı ince barsak grafisi başta olmak üzere çeşitli radyolojik yöntemler kullanılmasına rağmen ince barsak hastalıklarının yönetimi amacıyla, sıklıkla altın standart olarak kabul edilen perioperatif enteroskopi uygulaması için, mecburen cerrahi laparotomi yapılmak zorunda kalındığı, konuyla ilgilenen tıp doktorları açısından bilinen bir gerçektir.

Mart 1971 yılında total enteroskopi, ilk kez Dr.Hideo ve arkadaşları tarafından Ropeway metoduyla ve yine yaklaşık olarak aynı zamanlarda Tada ve arkadaşları tarafından Sonde metoduyla gerçekleştirilmiştir. Ancak her iki yönteminde aşırı zaman ve efor gerektirmesi yanında, uygulanmasının zor ve hasta açısından çok rahatsız edici olması nedeniyle, Dünya’da yaygın kullanımı ve tarihsel önemleri dışında anlam kazanması mümkün olamamıştır.

Biyopsi alınması ve terapotik girişimlerin yapılmasına olanak veren push enteroskopi (PE), ince barsakların endoskopik olarak görüntülenmesi noktasında, cerrahi olmayan gold standart yöntem olarak dikkati çekmesine rağmen, maalesef endoskopik olarak ulaşılan bölge genellikle proksimal jejunumla sınırlı kalmaktadır. Bir dekad öncesine kadar uzunluğu ve anatomik pozisyonu nedeniyle direkt optik incelemesi yapılamayan ince barsakların tamamının incelenmesi, yeni modalitelerin kullanıma girmesiyle mümkün olmuştur. Bunlardan biri olan ve 2000 yılında yaygın kullanımı onaylanan kapsül endoskopi (KE) ile ince barsağın tüm uzunluğu boyunca fotografik görüntülemesi

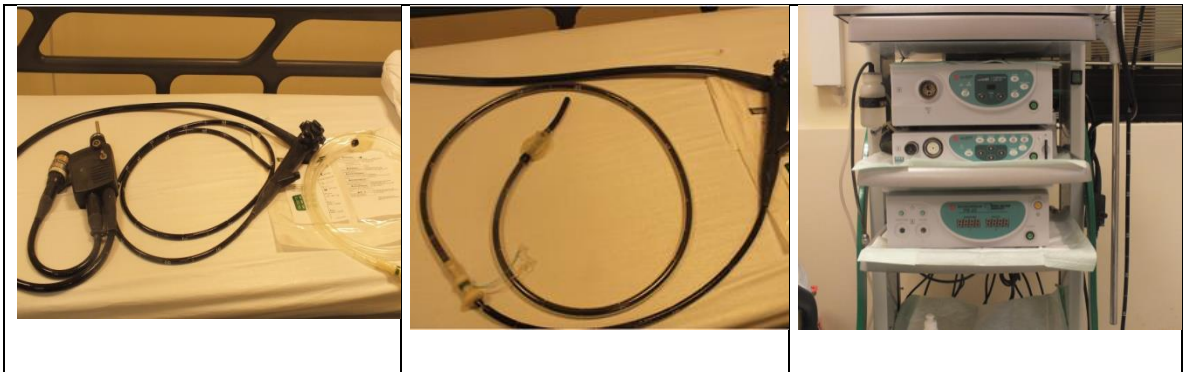
yapılabilmesine rağmen bu yeni teknoloji ile endoskopik girişimleri gerçekleştirmek için invaziv yöntemlere duyulan ihtiyaç ortadan kalkmamıştır (64) (65).

2001 yılında Yamamoto ve arkadaşları tarafından bu ihtiyaca cevap olarak geliştirilen, aynı zamanda KE ile tespit edilemeyen başta kitle lezyonlar olmak üzere çeşitli patolojileri, lümenin doğrudan görüntülenmesi sayesinde saptayabilen ÇBE, tüm ince barsak uzunluğu boyunca görüntüleme ve terapötik girişimlere olanak verme yeteneğiyle, 1969 yılında aya ayak basmayı başarmış olmasına rağmen, üç dekadı aşkın süre geçtiği halde uzak kaldığı topraklara, insanoğlunu gerçek anlamda yaklaştıran heyecan verici bir keşif olmuştur (66) (67) (68).

Bir tanesi endoskobun ve diğeri ise endoskopun üstündeki tüpün ucunda yerleşmiş iki ayrı balonun (Şekil 3), ardışık olarak tekrarlanan şişirme ve indirilmesi yoluyla uygulanan bu yeni teknik, endoskopun barsak lümeni içine derin intübasyonuna imkan sağlamaktadır. Endoskoptaki aksesuar kanalı sayesinde biyopsi alınabilmekte, hemostaz amaçlı müdahaleler ile polipektomi, dilatasyon gibi invaziv girişimler yapılabilmekte ve ilave laparoskopik girişim ya da klasik cerrahi yapılması ihtiyacı azalmaktadır.

### 3.1.2. TARİHİ GELİŞİM

Yamamoto ve arkadaşlarının, 1950'li yıllarda ABD'de geliştirilmeye çalışılan ancak ince barsak içersinde çok kısa mesafeli ilerleme sağlayabildiği için yaygın kullanıma girme şansı bulamayan yöntemin daha iyisini bularak, tüm ince barsakların endoskopik görüntülenmesinin sağlanması adına yaptıkları çalışmalar 1997 yılında meyvesini vermiş; 1998 yılında Japonya'da patent ve ardından etik kurul izni alınmasını takiben ilk kez hastalarda kullanılmaya başlanmıştır.



**Şekil 3. Fujinon çift balonlu enteroskopi (ÇBE) sistemi (Kocaeli Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı)**

2000 yılında projenin geliştirilmesi için Fujinon firmasının sağladığı destek sayesinde yürütülen çalışmalar ardından, konuyla ilgili ilk makale keşfi yapan grup tarafından 2001’de yayınlanmıştır (63). Cihazın güvenilir olması ve etkin kullanımı göz önünde bulundurularak 2003 yılında Japonya, Çin ve Avrupa’da kullanım onayı alınmış ve aynı yıl içerisinde diagnostik tipi olan EN-450 P5 modeli Fujinon firması tarafından satışa sunulmuştur. İlk ÇBE vakalarını içeren seri ve uygulama sonuçları Yamamoto ve arkadaşları tarafından 2004 yılında literatüre kazandırılmıştır (69). Ardından 2004 yılında aksesuar kanalı daha geniş olan terapötik formunun, EN-450 T5 modelinin, kullanıma girmesi sonrası FDA onayının alınmasıyla uygulama dünya çapında itibar görmüş ve özellikle Avrupa ve ABD’de kullanımı ile ilgili çok sayıda yayın, ardı ardına literatürde kendine yer bulmuştur (70). Bu iki model dışında, gastrik bypass cerrahisi geçirmiş hastalarda yapılacak ERKP işlemleri için, kullanım uzunluğu kısa olan bir modeli (EC-450 BI5) daha bulunmaktadır.

### **3.1.3. TEKNİK BİLGİ**

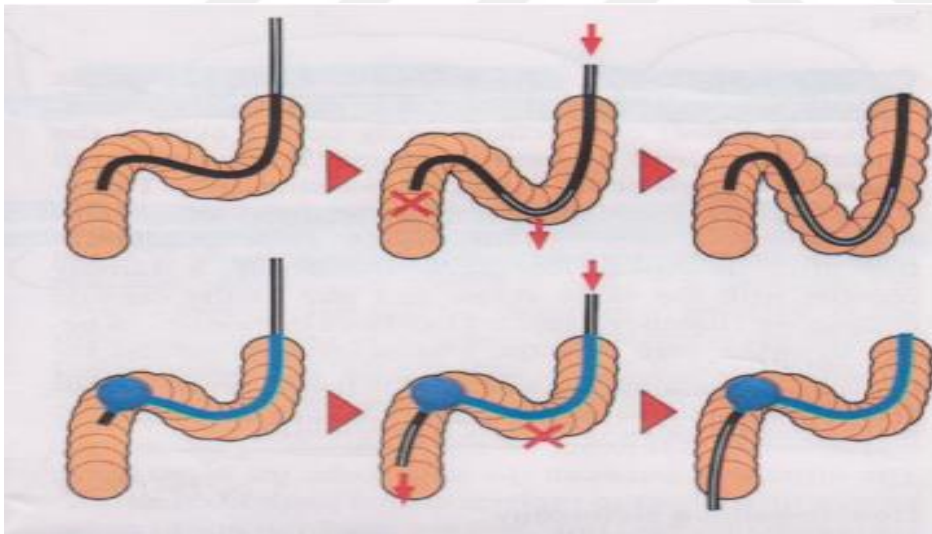
ÇBE işlemi için diagnostik (EN-450 P5) ve terapötik (EN-450 T5) olmak üzere iki farklı tip endoskop kullanılmaktadır. EN-450 T5 ( Fujinon şirketi, Saitama/Japonya ); çalışma kanalı 2.8 mm, dış çapı 9.4 mm olup, diagnostik tipe nazaran daha sert yapıdaki gelişmiş modelidir. Fujinon ÇBE sisteminin spesifik özellikleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

Fujinon ÇBE sistemi özetle söylemek gerekirse, çalışma uzunluğu 200 cm olan bir endoskop, 140 cm olan bir overtüp ve bir pompa ünitesi ile ana bilgisayar komponentinden oluşmaktadır. Biri endoskopun diğeri overtüpün ucuna ilişik iki lateks balon, basınç kontrollü hava verilmesini sağlayan pompa yardımıyla şişirilir ve indirilir. Basınç, şişirilme esnasında max. + 45 mmHg ve indirilme esnasında -45 mmHg olacak şekilde ayarlanır. Yamamoto ve arkadaşları tarafından tarif edilen teknikte, inceleme her iki balon sönmüş olduğu halde, overtüp endoskopun gerisinde yerleşik pozisyonda iken başlatılır. Endoskop standart gastroskopi işleminde olduğu gibi pilora doğru ilerletilir. Ardından overtüp proksimal bölümdeki yerinden kaydırılarak skopun 155.cm işaretine gelinceye kadar mide içine girilir. Daha sonra endoskop barsak lümeni içine doğru, treitz ligament seviyesini geçip daha fazla ilerleme imkanı kalmayınca kadar ilerletilir. Takiben endoskopun ucundaki balon şişirilir. Bunu overtüpün endoskopun üzerinden kaydırılarak lümen içine ilerletilmesi ve overtüp balonunun şişirilmesi takip eder. Ardından overtüp bir çapa olarak

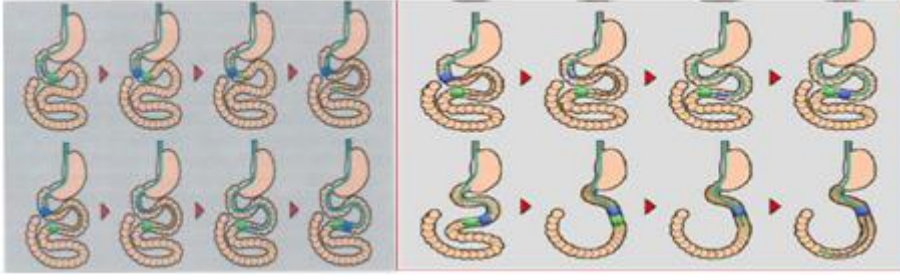
kullanılarak, endoskopun balonu indirilip, endoskop ince barsak derinliklerine doğru ilerletilir. Daha sonra overtüp balonu, endoskopun balonunun şişirilmesinin ardından indirilerek, endoskopun üzerinden kaydırılarak ilerletilir. Bu noktada ÇBE'nin itme (push) aşaması sonlanmış olur. Overtüp ile birlikte balon kullanılması sayesinde, hem endoskopun ilerletilmesi esnasında uygulanan gücün, PE gibi diğer endoskopik incelemelerin aksine, lümeneye paralel olarak uygulanması, hem de ilerlemeye engel olan barsak duvarındaki gerilmenin belirgin ölçüde azaltılmasıyla köşelenme (kink) oluşumu engellenerek; hastanın ağrı duymaması, travma riskinin azaltılması ve ince barsağın derin entübasyonunun kolaylaştırılması sağlanır (Şekil 4) (71). Ardından her iki balon da şişmiş vaziyette iken skop ve de üzerindeki overtüp nazikçe geri çekilerek işlemin çekme (pull) aşaması gerçekleştirilir. Bu çekme ile ise, ince barsak anslarının overtüp üzerine pili benzeri dizilmesi sağlanarak, barsağın düzleştirilip kısaltılması ve lümen içerisinde daha derin bölgelere doğru ilerlenilmesi mümkün olur. Bu aşamalar ardışık olarak tekrarlanır (70). Böylece iki balonun şişirilmesi ve indirilmesi yoluyla endoskop, ince barsak boyunca ilerletilmiş olur (Şekil 5). Anal uygulamada ise, kolon içinde iki veya üç istasyonda (sigmoid kolon, hepatik fleksura, çıkan kolon proksimali) nazik çekme işlemi gerçekleştirilerek İÇV (ileoçekal valf) ve çekum bölgesine ulaşılır. Ardından İÇV entübe edilerek terminal ileuma giriş yapılır. Daha sonra oral uygulamada tarif edilen tarzda itme ve çekme aşamaları ardışık olarak tekrarlanmak suretiyle inceleme gerçekleştirilir (Şekil 6). Her bir itme-çekme seansı ile ilerlenilen mesafe 25-40 cm arasında değişmektedir. Barsak içerisinde gidilebilen derinlemesine uzunluk, bu mesafelerin toplanmasıyla hesaplanmaktadır.

**Tablo 7. Fujinon ÇBE sisteminin spesifik özellikleri**

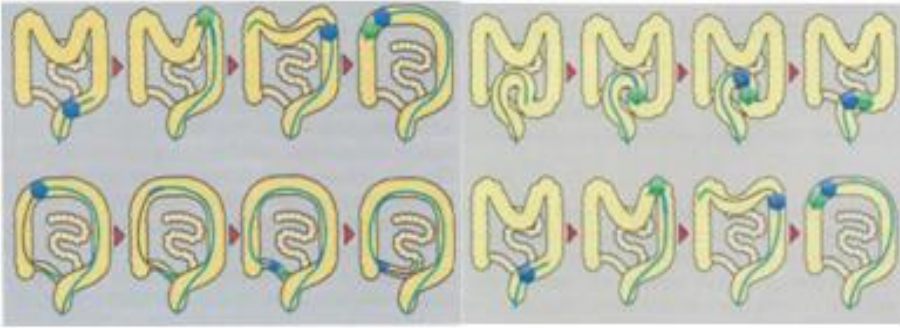
	EN-450 P5/20 (mm)	EN-450 T5(mm)	EC-450 BI5(mm)
<b>ENDOSKOP</b>			
Dış Çap	8.5	9.4	9.4
Toplam Uzunluk Çalışma	2300	2300	1820
Uzunluğu	2000	2000	1520
Çalışma kanalı	2.2	2.8	2.8
<b>OVERTÜP</b>	<b>TS-12140</b>	<b>TS-13140</b>	<b>TS-13101</b>
Dış Çap	12.2	13.2	13.2
İç çap	10	10.8	10.8
Toplam Uzunluk	1450	1450	1050
Çalışma Uzunluğu	1350	1350	950
<b>BALON</b>	<b>BS-2</b>	<b>BS-2</b>	<b>BS-2</b>
Dış Çap	40	40	40
<b>POMPA KONTROL ÜNİTESİ (PB-10)</b>			
Basınç Ayarlama Aralığı	5.6+/-2.0 kPa	5.6+/-2.0 kPa	5.6+/-2.0 kPa
Maksimum Akım Hızı	170 mL/10 s	170 mL/10 s	170 mL/10 s



**Şekil 4. Balon ve overtüp kullanılarak, hem skopun ileri itilmesi esnasında uygulanan kuvvetin barsak lümenine paralel iletilmesi hem de ilerlemeye engel olan barsak duvarındaki gerilmenin belirgin ölçüde azaltılmasıyla kink oluşumunun önlenmesi ve derin entübasyonun mümkün olması (71)**



**Şekil 5. Oral (Anterograd) yoldan ÇBE işleminin şematizasyonu (ve duodenojejunal kısaltma işlemi) (69)**



**Şekil 6. Anal (Retrograd) yoldan ÇBE işleminin şematizasyonu (ve sigmoid kolonun kısaltılması) (69)**

### **3.1.4. İŞLEM HAZIRLIĞI**

Tüm endoskopik incelemelerde olduğu gibi optimal inceleme ve değerlendirme için uygun luminal temizliğin sağlanmış olması şarttır. Oral uygulama için standart gastroskopi incelemesinde olduğu gibi 10-12 saatlik açlık süresi ve işlem öncesi 4-6 saat açık sıvı diyet tüketilmesi yeterli olarak kabul edilmektedir. Anal seans öncesi ise kolonoskopiye benzer tarzda hazırlık yapılması gerekmektedir. 2-3 günlük sıvı diyeti takiben, işlemden önceki gün alınacak 4 L polietilen glikol solüsyonları (Bazı otörler iki gün önce Mg içeren preparatların buna eklenmesini, bazıları ise bu miktarın işlem öncesi ve işlem günü sabah olmak üzere iki eşit parça halinde verilmesini önermekte ) işlem için çoğu kez yeterli olmaktadır. Ciddi kabızlığı, diyabetik nöropati başta olmak üzere motilite kusuru veya önceden standart hazırlık ile yetersiz temizlenme öyküsü bulunan bireylerde ise ilave olarak motilite artırıcı preparatların kullanılması ve/veya standart temizliğin iki gün üstüste verilmesi gerekebilmektedir.

**Sedasyon ve Analjezi:** İşlemler bilinçli sedasyon (anksiyolitik ve analjezik) veya derin sedasyon (propofol infüzyonu) ile yapılabilmektedir. Japonya gibi kimi ülkelerde olduğu gibi, özellikle anal uygulama bilinçli sedasyon ile yapılabilmekte ise de, oral yünden yapılan işlemlerin derin sedasyon altında yapılmamasının, işlemin uzun sürmesi nedeniyle hasta konforu açısından olumsuzluk yaratan bir durum olduğu ifade edilmelidir. Bunun aksine oral uygulamada bilinçli sedasyon kullanılması sayesinde, pankreatit gelişimi dahil komplikasyon gelişiminin çok daha erken tespit edilebileceğini ileri süren yayınlar da bulunmaktadır. Aspirasyon tehlikesi veya zor entübasyon riski gibi hastayla ilgili değişik durumların bulunması, sedasyon ile solunum depresyonu gelişmesi ya da hasta uyumu, motilite problemi gibi sebeplerden ötürü teknik olarak yapılmasında zorluklar oluşması halinde ise, işlemin ameliyathane koşullarında genel anestezi ile yapılması gerekebilmektedir.

### **3.1.5. ÇBE ENDİKASYONLARI**

Genel olarak ince barsak hastalığı şüphesi ya da varlığı durumunda tanıyı ya da olasılığı değerlendirmek, eğer varsa patolojinin mevcudiyetini, şiddeti ve yaygınlığını, gerekirse doku tanısı sağlanması adına doku örneği alınması suretiyle göstermek, tıbbi yönetim ya da tedaviyi düzenlemek amacıyla kullanılmaktadır. Aşağıda II. Uluslararası ÇBE Ortak Bildiri Toplantısında alınan kararlar doğrultusunda şekillenmiş olan endikasyonları sıralanmaktadır:

- İnce barsak kanamaları ( İnce barsak kanaması şüphesi olan ve kapsül endoskopi ile kanama odağı bulunamayan hastalarda kanama odağının bulunması veya kanama odağı tespit edilen hastalarda endoskopik hemostazın sağlanması için)
- Video kapsül endoskopi sonrası (Endoskopik tanı için doku örnekleme yapılabilmesi için ya da terapotik amaçla)
- İntestinal darlıkların endoskopik tanısı ve tedavisi ( Doku örnekleme ve darlığa yönelik dilatasyon ve/veya stent uygulamaları)
- Tümör ve kitle lezyonları (Diğer görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen lezyonlardan histolojik tanı için örnekleme yapılması, polipektomi, EMR ile uygun lezyonların çıkarılması, cerrahi öncesi endoskopik marker ya da hemoklips ile lezyon yerinin işaretlenmesi)



- Ailesel polip sendromlarının sürveyansı için, KE ve/veya MR sonrası
- İnce barsaklardan yabancı cisim çıkarılması
- Zor kolonoskopiler
- Geçirilmiş GİS cerrahisi nedeniyle ( Billroth II, gastrojejunostomi, bariatrik veya diğer bypass cerrahili hastalar ) hepatobiliyer patolojinin tespitine yönelik olarak, standart yöntemlerle gerçekleştirilemeyen ERKP işleminin ve gerekli terapötik girişimlerin yapılması (72).

### **3.1.6. ÇBE KONTRENDİKASYONLARI**

Standart gastroskopi veya kolonoskopi için kontrendikasyon oluşturan durumlar dışında özel bir kontrendikasyon tanımlanmamıştır. Ancak geçirilmiş appendektomi dışı cerrahi operasyon öyküsü, iskemik alt yapısı yada intestinal çeperde yerleşmiş tümöral lezyonu olan, kemoterapi görmekte olan GIS kökenli lenfoması bulunan hastalarda perforasyon riskinin artacağı ve işlem performansının azalabileceği akılda tutulmalıdır. Aşağıdaki durumların varlığında, işlem yapılmaması önerilmektedir (72):

- Yeni oluşturulmuş cerrahi anastomoz hikayesi
- Yüksek dereceli obstrüksiyon ya da perforasyon varlığı veya şüphesi
- Kemoterapi görmekte olan GİS tümör yada lenfomaları
- Kanama diyatezi durumu
- Yüksek riskli özofagus varisleri varlığı

### **3.1.7. İŞLEM BAŞARISI VE KLİNİK KULLANIM**

İşlem anal veya oral yolla yapılabilir. Tek seansta (tek yönden girilerek) erişilen total enteroskopi oranları yayınlanmış tüm serilerde oldukça düşüktür (% 1-3). Bu nedenle genellikle tercih edilen yöntem işlemin ardışık iki seans (Anal+oral veya oral+anal) olarak uygulanmasıdır. Hastanın mevcut klinik durumu ve önceden yapılan tetkiklerin sonucu göz önünde bulundurularak, lezyonun olası yerine göre ilk seansın hangi yolla yapılacağına endoskopist tarafından karar verilir (Jejunumdaki lezyon için oral yaklaşımın veya distal ileumdaki lezyon için anal yaklaşımın ilk olarak tercih edilmesi gibi ). İlk seansta klinikten

sorumlu lezyon tespit edilip gereken müdahale yapılabilir ya da lezyonun gerektirdiği klinik yönetim planlanabilirse ikinci seans yapılmaz. Ancak lezyon tespit edilemez veya tespit ve müdahale edilmesine rağmen hastanın klinik şikayetleri sürer ya da tekrarlırsa, yahut total enteroskopi yapılması gereken özel bir durum varsa, bu durumda ikinci seans yapılır. İnce barsakta, ilerlenilen son noktayı ya da görülen bir lezyonun yerini tarif etmemizi sağlayabilecek herhangi bir lüminal işaret olmadığı için, gidilen en son nokta yada cerrahi girişim gerektiren veya yeniden kontrolü gereken lezyonların yeri işaretlenmektedir. Bunun için endoskopik olarak tatbik edilen kimyasal solusyonlar veya hemoklipsler kullanılmaktadır. İkinci seansta, karşıt yönden yapılan ilk incelemede konulan işaret görüldüğünde total enteroskopi tamamlanmış olarak kabul edilmektedir. Cihazın üzerindeki çalışma kanalı aracılığıyla histolojik tanı için biyopsi alınması; kontrastlı grafi için kontrast madde verilmesi; endoskopik hemostaza yönelik olarak APK(Argon), skleroterapi, hemoklips uygulamaları; darlıklara yönelik olarak balon dilatasyon ve stent uygulamaları ve yine gerekli vakalarda polipektomi, EMR yada ESD işlemleri yapılabilmektedir (73) (74).

İşlem süresi, çeşitli çalışmalarda tek bir seans için ortalama 60-120 dk arasında değişmektedir. İşlem süresinin endoskopistin deneyimi, hastanın cerrahi geçirip geçirmemiş olması, şüpheli lezyonun önceden değişik tetkikler kullanılarak yerinin tespit edilip edilmemesiyle veya işlem için uygulanan sedasyon yöntemi ile direkt ilişkisinin olduğunu gösteren yayınlar vardır. Bunun dışında propofol ile derin sedasyon sağlanarak işlem yapıldığında hem hasta konforu iyileştirilmekte hem de kısmen hastanın konforsuzluğundan da kaynaklanan uzamaların önüne geçilebilmektedir. Propofol uygulamasının legal sebeplerle yapılamadığı Hollanda gibi ülkelerde, bilinçli sedasyon uygulamaları işlem süresini uzatmaktadır.

Endoskopistin deneyimi noktasında, öğrenme döneminde Fluoroskopi kullanılması önerilmekle birlikte yurt dışında bu eğitim öncelikli olarak endotrainer ve hayvan çalışmaları ile sağlanmaktadır (75) (76). Literatürde yapılan enteroskopi sayısının artmasının oral ve anal yaklaşımda gidilen mesafeyi uzattığı, oral yaklaşımda işlem süresinde kısalma sağladığı, ancak anal yaklaşımda işlem süresinde anlamlı bir kısalma sağlamadığını gösteren çalışmalar vardır. Genel olarak ÇBE işlemi için deneyimli olabilmek adına, oral yaklaşım için 20-40 ve anal yaklaşım için ise 60-80 uygulama

yapılması gerektiği ifade edilmektedir. İşlem başarısı kavramı ile, işlem öncesi konulan endikasyondan sorumlu lezyonun veya klinikten sorumlu ancak endikasyondan farklı bir lezyonun tespit edilebilme oranı ifade edilmektedir. İşlemin yapılabildiğini söyleyebilmek için oral uygulamada treitz ligamentin aşılması, anal uygulamada ise terminal ileumda en az 20-40 cm ilerlenilebilmiş olması gerekmektedir.

ÇBE uygulaması, en sık kanama şüphesi, anemi etyolojisi, karın ağrısı, intestinal tümör şüphesi ya da histolojik tanısı, intestinal darlık şüphesi ya da endoskopik tedavisi ve kimi zaman da kilo kaybı nedeniyle yapılmaktadır. Endikasyonların iyi konulması işlem başarısını etkileyen en önemli faktördür. İşlem sonrasında tanıya erişme oranı (İşlem başarısı) farklı serilerde, farklı endikasyonlar için değişen oranlarda (%40-86) ifade edilmektedir (Tablo 8). En sık endikasyon olan ince barsak kaynaklı kanama şüphesinde (obskür kanamalar) başarı oranı %86'lara kadar çıkmakta iken, karın ağrısı endikasyonu ile yapılan işlemlerde bu oran %20-60 aralığında seyretmektedir. Yeni endoskopik tekniklerin, obskür kanama vakalarındaki başarı oranları da farklılık göstermektedir (Tablo 9). Bu yüzden özellikle karın ağrısı nedeniyle tetkik edilecek hastalarda, medikal tedaviye dirençli, karakter ve şiddetini değiştirmiş ağrısı olup, anemi-kilo kaybı ya da hipoalbuminemiyle birliktelik gösteren hastalar için bu işlemin ilk planda düşünülmesi, diğer hastalarda ise farklı tanı yöntemleriyle tetkik sonrası hastanın yeniden değerlendirilmesi önerilmektedir (72) (74) (77).

**Tablo 8. ÇBE İşleminin Tanı ve Terapotik Etkinlik Karşılaştırması**

<b>HASTA SAYISI (n)</b>	123	137	62	100	275	213
<b>ÇBE/PPE (n)</b>	178	248	89	147	316	268
<b>BAŞLICA ENDİKASYON</b>	Orta GIS Kanaması (MGIB)	Orta GIS Kanaması (MGIB)	Orta GIS Kanaması (MGIB)	Orta GIS Kanaması (MGIB)	Orta GIS Kanaması (MGIB)	Orta GIS Kanaması (n=120)
<b>GİRİŞ UZUNLUĞU (cm)</b>						
Anal	Bilgi yok	140+/-90	180+/-150	130+/-80	150+/-120	185 (40-280)
Oral	Bilgi yok	240+/-100	250+/-170	220+/-90	270+/-100	290 (80-390)
<b>TERCİH EDİLEM YÖN</b>	<b>Anal</b>	<b>Oral</b>	<b>Oral</b>	<b>Oral</b>	<b>Oral</b>	<b>Oral</b>
<b>MAJÖR KOMPLİKASYON</b>	1.6 % (2/123) 1.1 % (2/178)	Yok (1/100) propofol ilişkili	Yok	Yok (1/100) propofol ilişkili	1.1 % (3/275)	Yok
<b>TANI BAŞARISI</b>	% 76 (MGIB)	% 79 (MGIB)	% 80 (MGIB)	% 72 (MGIB)	% 73 (MGIB)	% 81 (MGIB)
<b>TEDAVİ BAŞARISI</b>	Bilgi yok	<b>% 76</b>	Bilgi yok	<b>% 62</b>	Bilgi yok	
Endoskopik	% 20	% 41.5	% 42	% 42	% 55 (MGIB)	% 61 (MGIB)
Medikal	% ?	% 20	% ?	% 12	% ?	
Cerrahi	% ?	% 17.5	% ?	% 8	% ?	
	<b>Japon Retrospektif Çalışma Grubu (69)</b>	<b>Wiesbaden Prospektif Çalışma Grubu (78)</b>	<b>Avrupa Retrospektif Çalışma Grubu (79)</b>	<b>Avrupa Prospektif Çalışma Grubu (74)</b>	<b>Hollanda Prospektif Çalışma Grubu (80)</b>	<b>Kocaeli B.D. Deneyimi (81) (82)</b>

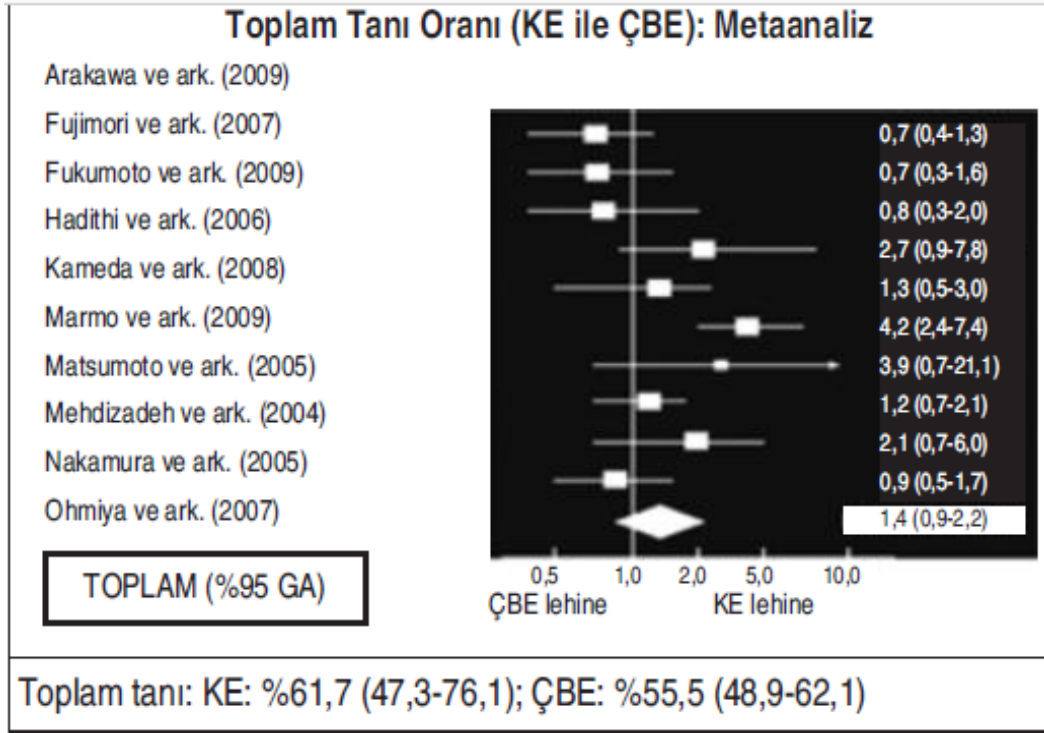
**Tablo 9. Yeni endoskopik tekniklerin obskür kanamada tanı ve terapötik etkinliği  
(83) (84) (85) (86)**

Tanısal Test	Tanı Oranı (%)	Tedavi Oranı (%)	Yorum
Video Kapsül Endoskopi (KE)	Overt: 36-92 Okült: 41-63	Tedavi Edici Müdahale Şansı Yok	-Yüksek PPD (%94-97) ve NPD (% 83-100) Kullanım Sınırları: -Kapsül Retansiyon riski (%1-3) -Luminal debris varlığında sınırlı görüntüleme
Çift Balon Enteroskopi(ÇBE)	60-80	35-65	-PE'e kıyasla daha derin ince barsak girişi -Push ve pull tekniği -Komplikasyon Oranı: Diagnostik: % 1 Terapotik : % 3-4
Tek Balon Enteroskopi (TBE)	40-60	5-42	-Komplikasyon Oranı: Diagnostik: % 0-2 Terapotik : % 0-5
Spiral Enteroskopi	10-65	5-64	-Komplikasyon Oranı: Diagnostik: % 0-6.5 Terapotik : ??

Orta gastrointestinal sistem kanaması (MGIB), May ve arkadaşlarının KE çalışmaları sonrasında literatürde yer alma imkanı bulan, terminolojiye görece yeni girmiş bir kavram olup, papilla vateri ile ileoçekal valf arasında kalan bölümdeki kanamaları tarif etmektedir (78) (87). MGIB olan hastalarda eğer intestinal darlık yoksa ve aktif kanama sürmüyorsa, ilk seansın hangi yoldan yapılacağına yardımcı olması açısından KE ilk tercih olabilir. İntestinal darlık (ya da ciddi şüphe) varsa KE uygulaması bilindiği üzere kontrendikedir (88). Öte yandan ÇBE ile yapılan ince barsaktan yabancı cisim çıkarılması çalışmalarında en çok çıkarılan şeyin KE olduğu da unutulmamalıdır. Keza aktif kanama varlığında ÇBE

ilk düşünülmesi gereken tetkik ve endoskopik terapotik ajan olarak ön plana çıkmaktadır. İnce barsak kanserleri tüm GİS tümörleri arasında oldukça düşük bir yüzdeyi oluşturmaktadır (%0.5-2). Ancak özellikle ÇBE'nin yaygın kullanıma girmesiyle ince barsağın adenokarsinom, stromal tümör, nöroendokrin tümör ve lenfomalarının artan sıklıkta tanınmaya başladığı görülmektedir. Malignite düşünülen veya obskür kanama ya da ince barsak kaynaklı kanama şüphesi olan hastalarda ilk tercih ÇBE olmalıdır. Polipozis sendromlarında KE tarama amaçlı ilk tercih olup, gerektiğinde endoskopik tedavi için ÇBE uygulanmalıdır. Glutensiz diyetle dirençli gluten enteropatisinde ÇBE ilk tercih olmalıken, ince barsak kaynaklı Crohn hastalığında, eğer darlık yoksa, KE öncelikli olarak tercih edilmelidir (89) (90) (91) (92). Her ne kadar bazı endikasyonlarda ilk tercih olarak telaffuz edilse de, KE ile bir patoloji tespit edildiğinde histolojik tanı konulamaması, endoskopik müdahale yapılamaması ve yine KE ile tespit edilemeyen kitle lezyonlar ile çeşitli patolojilerin literatürde geniş yer bulduğu gerçeği de göz önüne alınarak; ÇBE'nin gerçek endikasyonlarda ilk tercih edilmesi gereken yöntem olduğunu ifade etmek doğru olacaktır (Tablo 10). Ülkemiz gerçekleri ve patoloji tespit edilen lezyonlar için ÇBE yapılmasının gerekliliği, KE'nin ilave maliyeti ve ödemelerinin halihazırda devam eden uygulama gereği hasta tarafından yapılması mecburiyeti, bu uygulamayı haklı çıkarmaktadır. Ekonomik problemler çözüldüğü ve maliyet etkinlik ile ilgili çok geniş çalışma sonuçları açıklandığında, en azından bazı endikasyonlarda, ama muhakkak ÇBE ile ardışık yapılmak kaydıyla, geniş kullanım şansı bulabileceğini söylemek doğru olacaktır (Tablo 11) (93).

**Tablo 10. KE/ÇBE Tanı Oranı (Metaanaliz) (94)**



ÇBE: Çift balon endoskopi; KE: Kapsül enteroskopi; GA: Güven Aralığı.

**Tablo 11. Tedavi yada Kesin Tanı İçin Maliyet Azaltma Analizi (Sonlanım Noktası) (95)**

Sıra	Strateji	Maliyet (\$)	Artan maliyet(\$)
1	BYE	3824	0
2	KE	4263	440
3	Kontrastlı Filmler	4311	488
4	EN	4331	508
5	PE	4408	585

Balon yardımcı enteroskopi (BYE) başlangıç testi olarak tercih edilmeli

Kapsül enteroskopi (KE) tercih edilmeli:

- Tanı konulması hedeflenmesi durumu (Tedavi yapılmayacak)
- BYE maliyeti > 1850 \$

### 3.1.8. KOMPLİKASYONLAR

Literatürde ÇBE işlemi ile ilgili oluşan komplikasyonlar hafif, orta şiddette ya da şiddetli (müdahale ve cerrahi girişim gerektiren ya da hayatı tehdit eden) olmak üzere farklı serilerde farklı oranlarda ifade edilmektedir (96) (97). Öte yandan diagnostik (% 0,4-0,8) ve terapotik amaçlı (% 3-4,3) yapılan işlemler arasında da sıklık ve olası sonuçları açısından farklılıklar bulunmaktadır. Genel olarak ÇBE işlemi, standart endoskopiye kıyasla daha yüksek komplikasyon oranlarıyla birlikte dir. Terapotik işlem, daha önceden cerrahi geçirmiş olma durumu, büyük poliplere müdahale ediliyor olması perforasyon riskini; genç yaş, bayan cinsiyet, oddi sfinkter disfonksiyonu ise işlem sonrası pankreatit gelişme ihtimalini arttırıyor gibi durmaktadır.

ÇBE sonrası parotit, paralitik ileus, segmental enterit (APK), intestinal nekroz (adrenalin kullanımı) ve cilt anfizemi gibi vaka takdimi olarak literatürde yer bulan komplikasyonlar bir yana; en sık görülen komplikasyon işlem sonrası karında uzamış rahatsızlık hissidir (%5-20) (98) (99) (100). Görülme sıklığı pankreatit için %1-3, perforasyon için %1-4 iken; kanama, sedasyon ya da anesteziye bağlı gelişen komplikasyonlar (solunum depresyonu, aspirasyon ve pnömoni) çok seyrek görülen diğer komplikasyonlarıdır.

İşleme bağlı olarak oluşan, görece sık karşılaşılan komplikasyon pankreatittir (101) (102) (103). Oluşum mekanizması olarak ampullanın ve bununla bağlantılı olarak pankreasın iki balon arasındaki bölgede oluşan basınç nedeniyle gerilmesi veya duodenal içeriğın pankreasa reflüsü sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle işlem esnasında pankreatiti önlemeye yönelik olarak, her iki balonun ampuller bölge geçtikten sonra şişirilmesi, işlemin olabildiğince kısa sürede tamamlanması ve özellikle çekme esnasında çok nazik davranılması önerilmektedir. Gelişebilecek pankreatite yönelik olarak özellikle karın ağrısı devam eden hastaların tetkik edilmesi ve kimi zaman hospitalizasyonu gerekmektedir. Literatürde, işlem sonrası komplikasyon olarak gelişen pankreatitlerin büyük kısmının kendi kendine veya medikal tedaviyle düzeldiği ifade edilmektedir.

Perforasyon ise özellikle geçirilmiş apandisit dışı karın cerrahisi, batın içi yapışıklığı, GİS'i ilgilendiren iskemik alt yapısı olan ya da kemoterapi gören lenfomalı hastalarda görülebilen ve hemen daima cerrahi müdahale gerektiren bir durumdur. ÇBE esnasında oluştuğu görülen minik perforasyonlar (EMR ya da polipektomi esnasında) hemoklipsler ile kontrol altına alınabilir.



Özetlemek gerekirse işlem süresinin uzunluğu yanında, hem hasta hem de endoskopist için yorucu bir işlem olmasına rağmen ÇBE işlemi, alternatifinin çoğu kez cerrahi girişim gerektirebilecek müdahale ve yaklaşımlar olduğu göz önünde bulundurulduğunda, bunlardan korunmayı sağlamak adına hayati öneme sahip bir uygulamadır. Kullanımı yaygın kabul gördükten sonra, ince barsak patolojilerinin zannedildiğinden çok daha fazla olduğu anlaşılmıştır. Sistem veya aparatlarında yapılabilecek olası modifikasyonlar sonrası, örneğin her bir itme ve çekme seansında ilerlenilebilen mesafenin çok daha fazla olmasının sağlanması sayesinde, kullanımının ve terapötik etkinliğinin, potansiyel olarak bugünkünden çok daha başarılı noktalara gelebileceği düşüncesi geleceğe umutla bakmamızı sağlamaktadır. Kliniğimizde yapılmış ÇBE işlemlerinden örnek resimler aşağıda sunulmuştur (Şekil 7) (93).



**Şekil 7. KOÜ Gastroenteroloji B.D. ÇBE deneyiminden örnekler**

## **3.2. HASTALARIN SEÇİLMESİ VE İŞLEM ÖNCESİ UYGULAMALAR**

Ocak 2010-temmuz 2017 tarihleri arasında, Kocaeli Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından, ÇH ön tanısı veya RÇH tanısıyla tetkik edilen hastaların dosyaları, hastane kayıt sistemi ile poliklinik ve endoskopi ünitesi işlem kayıt defterleri taranarak tespit edildi ve incelendi. Çölyak hastalığı için serolojik testler, Ig A düzeyi, gastroskopik duodenal biyopsi çalışması yapılmış olmasına rağmen tanı almamış hastalar ve RÇH tanısı olan hastalar, çalışmaya uygunluk açısından değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygun olan toplamda 32 hasta çalışmaya alındı.

İlk hasta grubunda daha önce çölyak hastalığı ön tanısı ya da ayırıcı tanısı için tetkik edilmiş, Kocaeli Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Endoskopi Ünitesi'nde oral yoldan ÇBE uygulanmış 26 hasta çalışmaya dahil edilirken, ikinci grupta oral yoldan ÇBE uygulanmış 6 refrakter çölyak hastası (RÇH) (RÇH: en az 6 aylık diyetle rağmen çölyak hastalığı semptom ve bulguları olan hastalar) bulunmakta idi. Tüm işlemler öncesinde hastalara işleme, işlemin olası risk ve komplikasyonları ile alternatif tanı yöntemleri hakkında bilgi verilmiş; yazılı hasta onamları ve anestezi ekibi eşliğinde yapılacak ÇBE işlemi için anestezi onayları alınmış idi. Çalışmaya dahil edilen, her iki grupta toplamda 32 hastanın, tüm işlemleri anestezi ekibi eşliğinde ve propofol infüzyonu altında yapılmıştı.

### **3.2.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ**

- 1-ÇH tanısı almamış veya RÇH tanısı almış olunması,
- 2-ÇH tanısı için veya RÇH tanılı hastada tıbbi yönetimin yapılması adına ÇBE uygulanmış olması,
- 3-ÇBE öncesi ÇH tanısı için gastroskopik duodenal biyopsi alınmış olması,
- 4-ÇBE öncesi ÇH tanısı için serolojik testlerin (Anti-EMA IgA, IgG ve Anti tTG IgA, IgG ve IgA düzeyinin kantitatif ve semikantitatif ölçümleri) çalışılmış olması.

### **3.2.2. ÇALIŞMA İÇİN DIŞLANMA KRİTERLERİ**

- 1-Çölyak tanısının kesin olması,
- 2-RÇH tanısının kesin olmaması,
- 3-ÇBE yapılmamış olması,

4-Tanıya yönelik tetkiklerde eksiklik olması,

Hastaların klinik özellikleri, yaş-cinsiyet gibi demografik özellikleri, yapılan ÇBE işlemine ait tanımlayıcı özellikler, işlem sonuçları ve işlemin tanı ya da tedaviye katkısı olup olmadığı, varsa işleme ait komplikasyonlar tespit edildi.

Çalışmanın ilk kolunda, ÇBE yönteminin çölyak hastalığının tanısına ve tıbbi yönetimine katkısı araştırılırken, ikinci kolunda ise tedaviye yanıtızsızlık sebepleri araştırılmış; işlemin hasta yönetimine katkısının olup olmadığı hususu değerlendirilmiştir.

### 3.3. SEROLOJİK TESTLER

Her iki hasta grubunda da, daha önce çölyak hastalığı açısından tetkik edilmiş hastaların tanı amaçlı serolojik tetkikleri (anti-endomisyum IgA ve IgG ve/veya doku transglutaminaz (tTG) IgA ve IgG) yapılmış idi. Tüm serolojik testler Kocaeli Üniversitesi laboratuvarlarında incelenmişti.

IgA EMA ve IgG EMA'nın semikantitatif olarak değerlendirilip, primat karaciğerin (maymun) (Euroimmun) ticari preparatlarının dondurulmuş kesitlerinde indirekt immunfloresan ile incelendiği görüldü. Yanlış negatif sonuçlardan kaçınmak için, EMA 1:10 dilüsyondan başlanarak 1:100, 1:1000, 1:10000 gibi artan dilüsyonlarda incelenmiş ve bu artan dilüsyonlar için belirli bir üst limit olmadığı belirtilmiştir.

IgA tTG, enzim-bağlantılı immunosorbent assay (ELISA) ile semikantitatif ve kantitatif olarak değerlendirilmiştir (Euroimmun). Bu ölçümlerde alınan örneklerden öncelikle stop ve kromojen/substrat solüsyonları üretilmiş ve daha sonra bu solüsyonlar optik fotometri ile değerlendirilmiştir. Semikantitatif inceleme, kontrol ya da hasta örneklerinin sönme değerlerinin (*extinction value*) kalibratörün sönme değerine oranı hesaplanarak değerlendirilmiş (kalibratör ve kontroller kullanıma hazır) ve bu oran 1'in altında ise negatif, 1 ve üzerinde ise pozitif kabul edilmiştir. Kantitatif incelemede ise, Euroimmun tarafından önerilen IgA tTG cut-off değeri 20 relative unit (RU/ml) olup; 20 RU/ml altında ise negatif; 20 RU/ml ve üzerinde ise pozitif kabul edilmiştir.

IgG tTG, enzim-bağlantılı immunosorbent assay (ELISA) ile semikantitatif olarak değerlendirilmiştir (Euroimmun). Bu ölçümlerde alınan örneklerden öncelikle stop ve kromojen/substrat solüsyonları üretilmiş ve daha sonra bu solüsyonlar optik fotometri ile

değerlendirilmiştir. Semikantitatif inceleme, kontrol ya da hasta örneklerinin sönme değerlerinin kalibratörün sönme değerine (Euroimmun tarafından kalibratörün sönme değeri, sağlıklı deneklerin referans aralığının üst limiti olarak tanımlanmış (cut-off)) oranı hesaplanarak değerlendirilmiş olup (kalibratör ve kontroller kullanıma hazır), bu oran; 1'in altındaysa IgG tTG negatif, 1 ile 1.99 arasındaysa zayıf pozitif, 2 ile 4.99 arasındaysa pozitif ve 5'in üzerindeyse yüksek pozitif kabul edilmiştir.

ÇH ön tanı/ayırıcı tanısı ile incelenen ilk gruptaki hastaların tümünde otoantikolar (Anti-EMA IgA, IgG ve/veya Anti tTG IgA, IgG) negatif iken, 2. gruptaki hastaların tümünde en az bir otoantikör pozitif (Tablo 12).

**Tablo 12. Çalışmaya dahil edilen hastaların serolojik durumu**

GRUPLAR/SEROLOJİ	POZİTİF	NEGATİF
1.Grup (Hasta sayısı)	0	26
2.Grup (Hasta sayısı)	6	0

### 3.4. PATOLOJİK SPESMENLERİN İNCELENMESİ

Çalışmaya katılan tüm hastalara oral yoldan ÇBE işlemi uygulanmış ve ince barsağın sırasıyla duodenum, jejunum ve ileum bölgelerinden biyopsiler alınıp (incelenen ince barsak bölümlerinin her birinden tanının gözden kaçmasını engellemek amacıyla 4'er biyopsi örneği), distalden proksimale doğru numaralandırılmış idi. Hastalardan alınan biyopsiler, Holland solusyonu içeren Eppendorf tüplerine konulmuş ve patolojiye gönderilmiştir. Kocaeli Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda alınan örnekler makroskopik olarak (alınan örneğin boyutu , sayısı) incelenip, bloklanmış ve 1 gün formol, alkol, ksilen solüsyonlarında bekletildikten sonra doku parafin bloğa gömülmüştür. Hazırlanan parafin bloklar mikrotom cihazında kesilip lama kesitler alınmış ve alınan kesitler daha sonra Hematoksilin-Eozin boyası ile boyanıp incelenmiştir. İlk inceleme sonrası klinik ve/veya patolojik olarak ÇH düşünülen hastaların parafin blokları, bu defa CD3 ile immün boyanmış ve CD3 sayımı yapılmıştır. Veriler incelendiğinde alınan biyopsi örneklerinin Modifiye Marsh Skorlamasına göre incelendiği ve aynı deneyimli patolog tarafından raporlandığı görülmüştür.

### 3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler Ortalama  $\pm$  standart sapma ve medyan (25. - 75. persentil) ve frekans (yüzelikler) olarak verildi. Gruplar/materyaller arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenlerde Student's t testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arası farklılıkları değerlendirmek amacı ile kategorik değişkenlerde Fisher's Exact Ki-kare testi, Yates Ki-kare testi ve Monte Carlo Ki-kare testi kullanıldı.  $p < 0.05$  iki yönlü testlerde istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışma 2 grupta (ÇH ön tanı/ayırıcı tanısı ile incelenen grup ve refrakter çölyak hastalığı grubu olmak üzere) ele alındı. 26 hastanın bulunduğu ilk grupta daha önce çölyak hastalığı ön tanı/ayırıcı tanısı ile tetkik edilmiş olgular bulunurken, 6 hastanın bulunduğu 2. grupta ise daha önce çölyak tanısı almış ancak diyetle uydukları halde şikayetleri (1 hastada karın ağrısı, kilo kaybı, ishal, 1 hastada karın ağrısı ve dispeptik yakınmalar, 1 hastada karın ağrısı ve aralıklı olarak az miktarda melena, 1 hastada ishal-kabızlık ve dispeptik yakınmalar, 1 hastada ishal ve 1 hastada kabızlık şikayetleri mevcuttu) gerilememiş olgular yer almakta idi. 1. gruptaki hastaların yaş ortalaması  $38,34 \pm 12,83$  (min-max: 20-65) yıl idi. 2. grupta ise hastaların yaş ortalaması  $41,16 \pm 16,29$  (min-max: 19-68) yıl idi. 1. gruptaki hastaların 16'sı kadın (%61,54), 10'u erkekti (%38,46). 2. Gruptaki hastaların 4'ü kadın (%66,7), 2'si erkekti (%33,3).

32 hastanın tümünde ÇBE işlemi oral yoldan yürütülmüş olup ortalama insersiyon derinliği postbulber bölgeden itibaren  $330 (\pm 73,94)$  cm. idi. Çalışmaya alınan ilk grupta insersiyon derinliği postbulber bölgeden itibaren  $325 (\pm 78,16)$  cm iken, ikinci grupta ise  $352 (\pm 52,15)$  cm idi. Bu iki grup arasında insersiyon derinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,472$ ).

ÇH ön tanı/ayırıcı tanısı ile incelenen grupta hastaların hepsinin endoskopik girişimlerle (üst GİS endoskopi veya çift balon enteroskopi) elde edilmiş duodenum örnekleme mevcuttu. Yapılan ilk karşılaştırmada bu duodenum örnekleri, ÇBE ile jejunum ve ileumdan alınmış örneklerle karşılaştırıldı (Tablo 13,14). İlk olarak hastaların patolojik örnekleri 100 enterositte içerdikleri intraepitelyal T lenfosit sayısına (İEL) göre karşılaştırıldı. Duodenum örneklerinde İEL sayısı ortalama  $34,19 \pm 17,96$  iken, jejunum ve ileum örneklerinde İEL sayısı ortalama  $33,44 \pm 13,97$  idi. İki kategori arasında İEL sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,868$ )(Tablo 13).

**Tablo 13. Duodenum örneklerinin jejunum ve ileum örnekleri ile karşılaştırılması (İEL sayısı)**

<b>Grup İstatistikleri</b>						
	<b>Örneklerin alınma yeri</b>	<b>N</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Standart Sapma</b>	<b>Standart Hata Ortalaması</b>	<b>P</b>
<b>% İEL</b>	Duodenum	26	34,19	17,962	3,523	0,868
	Jejunum/ileum	25	33,44	13,973	2,795	

Daha sonra aynı patolojik örnekler modifiye marsh skorlamasına (MMS) göre karşılaştırıldı. Duodenum örneklerinde MMS 0 (sıfır) olup, jejunum ve ileum örneklerinde MMS 1,2 ya da 3 olan hasta yoktu (%0), ancak duodenum örneklerinde MMS 1,2 ya da 3 olup, jejunum ve ileum örneklerinde MMS 0 (sıfır) olan hasta sayısı 5'ti (%20)(5 hastanın 3'ünde MMS 1 iken, 2'sinde MMS 3 tü.). İki kategori arasında MMS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,002$ )(Tablo 14).

**Tablo 14. Duodenum örneklerinin jejunum ve ileum örnekleri ile karşılaştırılması (MMS)**

<b>Duodenum (MMS) * Jejunum/ileum (MMS)</b>						
		<b>Jejunum/ileum (MMS)</b>		<b>Total</b>	<b>P</b>	
		1.kategori (MMS 0 olanlar)	2.kategori (MMS 1,2,3 olanlar)			
<b>Duodenum (MMS)</b>	<b>1.kategori (MMS 0 olanlar)</b>	Sonuç	12	0	12	0,002
		Beklenen Sonuç	12,0	0,0	12,0	
		Toplamın %	48,0%	0,0%	48,0%	
	<b>2.kategori (MMS 1,2,3 olanlar)</b>	Sonuç	5	8	13	
		Beklenen Sonuç	5,0	8,0	13,0	
		Toplamın %	20,0%	32,0%	52,0%	
	<b>Total</b>	Sonuç	17	8	25	
		Beklenen Sonuç	17,0	8,0	25,0	
		Toplamın %	68,0%	32,0%	100,0%	

ÇH ön tanı/ayırıcı tanısı ile incelenen grupta hastaların her iki yöntem ile elde edilmiş duodenum biyopsileri karşılaştırıldı (Tablo 15,16). 26 hastanın 22'sinin endoskopik yöntemlerle alınmış duodenum biyopsileri mevcutken, 19'unun ise ÇBE ile alınmış duodenum biyopsileri mevcuttu. İlk olarak hastaların patolojik örnekleri 100 enterositte içerdikleri intraepitelyal T lenfosit sayısına (İEL) göre karşılaştırıldı. Endoskopik



duodenum örneklerinde İEL sayısı ortalama  $28,55 \pm 14,51$  iken, ÇBE ile alınmış duodenum örneklerinde İEL sayısı ortalama  $34,32 \pm 18,41$  idi. İki kategori arasında İEL sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,269$ )(Tablo 15).

**Tablo 15. Endoskopik duodenum örnekleriyle ÇBE ile alınmış duodenum örneklerinin karşılaştırılması (İEL sayısı)**

Grup İstatistikleri						
	Örneklerin Alınma Yeri	N	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata Ortalaması	P
% İEL	Endoskopik duodenum	22	28,55	14,513	3,094	0,269
	ÇBE duodenum	19	34,32	18,406	4,223	

Daha sonra aynı patolojik örnekler modifiye marsh skorlamasına (MMS) göre karşılaştırıldı. Endoskopik duodenum örneklerinde MMS 0 (sıfır) olup, ÇBE ile alınmış duodenum örneklerinde MMS 1,2 ya da 3 olan hasta sayısı 2 iken (%33,3)(2 hastanın 1'inde MMS 1 iken, 1'inde MMS 3 tü.), endoskopik duodenum örneklerinde MMS 1,2 ya da 3 olup, ÇBE ile alınmış duodenum örneklerinde MMS 0 (sıfır) olan hasta sayısı 4'tü (%44,4)(4 hastanın 3'ünde MMS 1 iken, 1'inde MMS 3 tü.). İki kategori arasında MMS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,608$ )(Tablo 16).

**Tablo 16. Endoskopik duodenum örnekleriyle ÇBE ile alınmış duodenum örneklerinin karşılaştırılması (MMS)**

Endoskopi duodenum (MMS) * ÇBE Duodenum (MMS)					
		ÇBE Duodenum(MMS)		Toplam	P
		1.kategori (MMS 0 olanlar)	2.kategori (MMS 1,2,3 olanlar)		
Endoskopi duodenum(MMS)	1.kategori (MMS 0 olanlar)	Sonuç	5	2	7
		Beklenen Sonuç	4,2	2,8	7,0
		% within ÇBE Duodenum (m.marsh)	55,6%	33,3%	46,7%
	2.kategori (MMS 1,2,3 olanlar)	Sonuç	4	4	8
		Beklenen Sonuç	4,8	3,2	8,0
		% within ÇBE Duodenum (m.marsh)	44,4%	66,7%	53,3%
Toplam		Sonuç	9	6	15
		Beklenen Sonuç	9,0	6,0	15,0
		% within ÇBE Duodenum (m.marsh)	100,0%	100,0%	100,0%

ÇH ön tanı/ayırıcı tanısı ile incelenen grupta hastaların endoskopiyle alınmış duodenum örnekleri, ÇBE ile alınmış tüm örneklerle (duodenum-jejunum-ileum) karşılaştırıldı (Tablo 17,18). 26 hastanın 22'sinin endoskopik yöntemlerle alınmış duodenum biyopsileri mevcutken, 25'inin ise ÇBE ile alınmış biyopsileri mevcuttu. İlk olarak hastaların patolojik örnekleri 100 enterositte içerdikleri intraepitelyal T lenfosit sayısına (İEL) göre karşılaştırıldı. Endoskopik duodenum örneklerinde İEL sayısı ortalama  $28,55 \pm 14,51$  iken, ÇBE ile alınmış tüm örneklerde İEL sayısı ortalama  $35,2 \pm 15,99$  idi. İki kategori arasında İEL sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,144$ )(Tablo 17).

**Tablo 17. Endoskopik duodenum örnekleriyle ÇBE ile alınmış tüm örneklerin karşılaştırılması (İEL sayısı)**

Grup İstatistikleri						
	Örneklerin alınma yeri	N	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata Ortalaması	P
% İEL	Endoskopik duodenum	22	28,5455	14,51347	3,09428	0,144
	Tüm ÇBE	25	35,2000	15,99219	3,19844	

Daha sonra aynı patolojik örnekler modifiye marsh skorlamasına (MMS) göre karşılaştırıldı. Endoskopik duodenum örneklerinde MMS 0 (sıfır) olup, ÇBE ile alınmış tüm örneklerde MMS 1,2 ya da 3 olan hasta sayısı 2 iken (%9,5)(2 hastanın 1'inde MMS 1 iken, 1'inde MMS 3 tü.), endoskopik duodenum örneklerinde MMS 1,2 ya da 3 olup, ÇBE ile alınmış tüm örneklerde MMS 0 (sıfır) olan hasta sayısı 3'tü (%14,3)(3 hastanın 2'sinde MMS 1 iken, 1'inde MMS 3 tü.). İki kategori arasında MMS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,056$ )(Tablo 18).

**Tablo 18. Endoskopik duodenum örnekleriyle ÇBE ile alınmış tüm örneklerin karşılaştırılması (MMS)**

Tüm ÇBE (MMS) * Endoskopi Duodenum (MMS)						
			Endoskopi duodenum(MMS)		Total	P
			1.kategori (MMS 0 olanlar)	2.kategori (MMS 1,2,3 olanlar)		
Tüm ÇBE (MMS)	1.kategori (MMS 0 olanlar)	Sonuç	11	3	14	0,056
		Beklenen Sonuç	8,7	5,3	14,0	
		Toplamın %	52,4%	14,3%	66,7%	
	2.kategori (MMS 1,2,3 olanlar)	Sonuç	2	5	7	
		Beklenen Sonuç	4,3	2,7	7,0	
		Toplamın %	9,5%	23,8%	33,3%	
Toplam		Sonuç	13	8	21	
		Beklenen Sonuç	13,0	8,0	21,0	
		Toplamın %	61,9%	38,1%	100,0%	

ÇH ön tanı/ayırıcı tanısı ile incelenen grupta hastaların endoskopiyle alınmış duodenum örnekleri, ÇBE ile alınmış jejunum-ileum örnekleriyle karşılaştırıldı (Tablo 19,20). 26 hastanın 22'sinin endoskopik yöntemlerle alınmış duodenum biyopsileri mevcutken, 25'inin ise ÇBE ile alınmış jejunum ve ileum biyopsileri mevcuttu. İlk olarak hastaların patolojik örnekleri 100 enterositte içerdikleri intraepitelyal T lenfosit sayısına (İEL) göre karşılaştırıldı. Endoskopik duodenum örneklerinde İEL sayısı ortalama  $28,55 \pm 14,51$  iken, ÇBE ile alınmış jejunum-ileum örneklerinde İEL sayısı ortalama  $33,44 \pm 13,97$  idi. İki

kategori arasında İEL sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,245)(Tablo 19).

**Tablo 19. Endoskopiyle alınmış duodenum örneklerinin ÇBE ile alınmış jejunum-ileum örnekleriyle karşılaştırılması (İEL sayısı)**

Grup İstatistikleri						
	Örneklerin alınma yeri	N	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata Ortalaması	P
% İEL	Endoskopik Duodenum	22	28,55	14,513	3,094	0,245
	Jejunum/ileum	25	33,44	13,973	2,795	

Daha sonra aynı patolojik örnekler modifiye marsh skorlamasına (MMS) göre karşılaştırıldı. Endoskopik duodenum örneklerinde MMS 0 (sıfır) olup, ÇBE ile alınmış jejunum-ileum örneklerinde MMS 1,2 ya da 3 olan hasta sayısı 1 iken (%4,8)(Hastanın MMS 1 idi.), endoskopik duodenum örneklerinde MMS 1,2 ya da 3 olup, ÇBE ile alınmış jejunum-ileum örneklerinde MMS 0 (sıfır) olan hasta sayısı 4'tü (%19)(4 hastanın 3'ünde MMS 1 iken, 1'inde MMS 3 tü.). İki kategori arasında MMS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,047)(Tablo 20).

**Tablo 20. Endoskopi ile alınmış duodenum örneklerinin ÇBE ile alınmış jejunum-ileum örnekleriyle karşılaştırılması (MMS)**

Endoskopi duodenum (MMS) * Jejunum/ileum(MMS)						
			Jejunum/ileum(MMS)		Toplam	P
			1.kategori (MMS 0 olanlar)	2.kategori (MMS 1,2,3 olanlar)		
Endoskopi duodenum(MMS)	1.kategori (MMS 0 olanlar)	Sonuç	12	1	13	0,047
		Beklenen Sonuç	9,9	3,1	13,0	
		Toplamın %	57,1%	4,8%	61,9%	
	2.kategori (MMS 1,2,3 olanlar)	Sonuç	4	4	8	
		Beklenen Sonuç	6,1	1,9	8,0	
		Toplamın %	19,0%	19,0%	38,1%	
Toplam		Sonuç	16	5	21	
		Beklenen Sonuç	16,0	5,0	21,0	
		Toplamın %	76,2 %	23,8%	100,0%	

ÇH ön tanı/ayırıcı tanısı ile incelenen grupta hastaların ÇBE ile alınmış duodenum örnekleri, ÇBE ile alınmış jejunum-ileum örnekleriyle karşılaştırıldı (Tablo 21,22). 26 hastanın 22'sinin ÇBE ile alınmış duodenum biyopsileri mevcutken, 25'inin ise ÇBE ile alınmış jejunum-ileum biyopsileri mevcuttu. İlk olarak hastaların patolojik örnekleri 100 enterositte içerdikleri intraepitelyal T lenfosit sayısına (İEL) göre karşılaştırıldı. ÇBE ile alınmış duodenum örneklerinde İEL sayısı ortalama  $34 \pm 18,41$  iken, ÇBE ile alınmış jejunum-ileum örneklerinde İEL sayısı ortalama  $33,44 \pm 13,97$  idi. İki kategori arasında İEL sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,909$ )(Tablo 21).

**Tablo 21. ÇBE ile alınmış duodenum örneklerinin ÇBE ile alınmış jejunum-ileum örnekleriyle karşılaştırılması (İEL sayısı)**

Grup İstatistikleri						
	Örneklerin alınma yeri	N	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata Ortalaması	P
% İEL	ÇBE Duodenum	19	34,00	18,409	4,223	0,909
	ÇBE jejunum/ileum	25	33,44	13,973	2,795	

Daha sonra aynı patolojik örnekler modifiye marsh skorlamasına (MMS) göre karşılaştırıldı. ÇBE ile alınmış duodenum örneklerinde MMS 0 (sıfır) olup, ÇBE ile alınmış jejunum-ileum örneklerinde MMS 1,2 ya da 3 olan hasta sayısı 1 iken (%5,3)(Hastanın MMS 1 idi.), ÇBE ile alınmış duodenum örneklerinde MMS 1,2 ya da 3 olup, ÇBE ile alınmış jejunum-ileum örneklerinde MMS 0 (sıfır) olan hasta sayısı 2 idi (%10,5)(2 hastanın 1'inde MMS 1 iken, 1'inde MMS 3 tü.). İki kategori arasında MMS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,005$ )(Tablo 22).

**Tablo 22. ÇBE ile alınmış duodenum örneklerinin ÇBE ile alınmış jejunum-ileum örnekleriyle karşılaştırılması (MMS)**

ÇBE Duodenum (MMS) * Jejunum/ileum (MMS)						
			Jejunum/ileum(MMS)		Toplam	P
			1.kategori (MMS 0 olanlar)	2.kategori (MMS 1,2,3 olanlar)		
ÇBE duodenum (MMS)	1.kategori (MMS 0 olanlar)	Sonuç	9	1	10	0,005
		Beklenen Sonuç	5,8	4,2	10,0	
		Toplamın %	47,4%	5,3%	52,6%	
	2.kategori (MMS 1,2,3 olanlar)	Sonuç	2	7	9	
		Beklenen Sonuç	5,2	3,8	9,0	
		Toplamın %	10,5%	36,8%	47,4%	
Toplam		Sonuç	11	8	19	
		Beklenen Sonuç	11,0	8,0	19,0	
		Toplamın %	57,9%	42,1%	100,0%	

Refrakter ÇH grubunda değerlendirmeye alınan 6 hastadan biri, 3 yaşından beri çölyak hastalığı nedeni ile takip edilmekteydi. Bahsi geçen hastada distal jejunum ve proksimal ileumdan yapılan patolojik incelemenin ardından Crohn hastalığı tanısı konulmuştur. Bir diğer hasta ise yapılan ÇBE işlemi sırasında ileum orta bölümde yerleşmiş, 3 santimetreye yakın büyüklükte, ortası göbekenme ve ülserasyon gösteren, submukozal komponenti olan lezyondan biyopsi alınarak GİST tanısı almıştır. Ayrıca çölyak hastalığının histopatolojik bulgularının devam ettiği gözlenmiştir.

Refrakter ÇH grubundaki hastaların ilk olarak endoskopi ile alınmış duodenum örnekleri, ÇBE ile alınmış örneklerle (duodenum-jejunum-ileum) karşılaştırıldı (Tablo



23,24). 6 hastanın 5'inin endoskopi ile alınmış duodenum biyopsileri mevcutken (1 hasta jejunum biyopsisi ile ÇH tanısı almıştı), 6'sının da ÇBE ile alınmış biyopsileri mevcuttu. İlk olarak hastaların patolojik örnekleri 100 enterositte içerdikleri intraepitelyal T lenfosit sayısına (İEL) göre karşılaştırıldı. Endoskopi ile alınmış duodenum örneklerinde İEL sayısı ortalama  $33 \pm 9,59$  iken, ÇBE ile alınmış örneklerde İEL sayısı ortalama  $67,33 \pm 35,77$  idi. İki kategori arasında İEL sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,066$ )(Tablo 23).

**Tablo 23. Endoskopi ile alınmış duodenum örneklerinin ÇBE ile alınmış örneklerle (duodenum-jejunum-ileum) karşılaştırılması (İEL sayısı)**

Grup İstatistikleri						
	Örneklerin alınma yeri	N	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata Ortalaması	P
% İEL	Endoskopik Duodenum	5	33,00	9,592	4,290	0,066
	Tüm ÇBE	6	67,33	35,770	14,603	

Daha sonra aynı patolojik örnekler modifiye marsh skorlamasına (MMS) göre karşılaştırıldı. Endoskopi ile alınmış duodenum örneklerinde MMS 0 (sıfır) olup, ÇBE ile alınmış örneklerde MMS 1,2 ya da 3 olan hasta yoktu (%0). Aynı şekilde endoskopi ile alınmış duodenum örneklerinde MMS 1,2 ya da 3 olup, ÇBE ile alınmış örneklerde MMS 0 (sıfır) olan hasta da yoktu (%0). Her iki hasta grubunda da MMS 0 olan hasta sayısı 1 (%20) iken, MMS 1,2 ya da 3 olan hasta sayısı 4'tü (%80)(Her iki kategoride de karşılaştırılan 4 hastadan endoskopi ile alınmış duodenum örneklerinin içinde MMS 2 olan 1, MMS 3 olan 3 hasta varken, ÇBE ile alınmış örneklerin içinde MMS 1 olan 1, MMS 3 olan 3 hasta vardı.)(Tablo 23). İki kategori arasında MMS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,2$ )(Tablo 24).

**Tablo 24. Endoskopi ile alınmış duodenum örneklerinin ÇBE ile alınmış örneklerle (duodenum-jejunum-ileum) karşılaştırılması (MMS)**

Endoskopi duodenum (MMS) *Tüm ÇBE (MMS)						
			Tüm ÇBE(MMS)		Toplam	P
			1.kategori (MMS 0 olanlar)	2.kategori (MMS 1,2,3 olanlar)		
Endoskopi duodenum(MMS)	1.kategori (MMS 0 olanlar)	Sonuç	1	0	1	0,200
		Beklenen Sonuç	20,0%	0,0%	20,0%	
	2.kategori (MMS 1,2,3 olanlar)	Sonuç	0	4	4	
		Toplamın %	0,0%	80,0%	80,0%	
Toplam		Sonuç	1	4	5	
		Toplamın %	20,0%	80,0%	100,0%	

Refrakter ÇH grubunda hastaların endoskopi ile alınmış duodenum örnekleri, ÇBE ile alınmış duodenum örnekleri ile karşılaştırıldı (Tablo 25). 6 hastanın 5'inin endoskopi ile alınmış duodenum biyopsileri mevcutken, 5'inin de ÇBE ile alınmış duodenum biyopsileri mevcuttu. Hastaların patolojik örnekleri 100 enterositte içerdikleri intraepitelyal T lenfosit sayısına (İEL) göre karşılaştırıldı. Endoskopi ile alınmış duodenum örneklerinde İEL sayısı ortalama  $33 \pm 9,59$  iken, ÇBE ile alınmış örneklerde İEL sayısı ortalama  $61,2 \pm 26,85$  idi. İki kategori arasında İEL sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,078$ )(Tablo 25). Her iki kategoride de karşılaştırmalı analiz yapılan 4 hasta mevcuttu ve tüm hastaların her iki kategoride de MMS 1,2 ya da 3 olduğundan çapraz analizi yapılamadı.

**Tablo 25. Endoskopi ile alınmış duodenum örneklerinin ÇBE ile alınmış duodenum örnekleriyle karşılaştırılması (İEL sayısı)**

Grup İstatistikleri						
	Örneklerin alınma yeri	N	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata Ortalaması	P
% İEL	Endoskopik Duodenum	5	33,00	9,592	4,290	0,078
	ÇBE Duodenum	5	61,20	26,846	12,006	

Refrakter ÇH grubunda hastaların ÇBE ile alınmış duodenum örnekleri, ÇBE ile alınmış jejunum-ileum örnekleriyle karşılaştırıldı (Tablo 26). 6 hastanın 5'inin ÇBE ile alınmış duodenum biyopsileri mevcutken, 6'sının da ÇBE ile alınmış jejunum-ileum biyopsileri mevcuttu. Hastaların patolojik örnekleri 100 enterositte içerdikleri intraepitelyal T lenfosit sayısına (İEL) göre karşılaştırıldı. ÇBE ile alınmış duodenum örneklerinde İEL sayısı ortalama  $61,2 \pm 26,85$  iken, ÇBE ile alınmış jejunum-ileum örneklerinde İEL sayısı ortalama  $45,33 \pm 29,5$  idi. İki kategori arasında İEL sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,379$ )(Tablo 26). Her iki kategoride de karşılaştırmalı analiz yapılan 5 hasta mevcuttu ve bu hastaların 4'ünün her iki grupta da MMS 1,2 ya da 3 idi. Bir hastanın ise duodenum örneğinde MMS 3 iken, jejunum-ileum örneğinde MMS 0 idi. Bu kategorilerde çapraz analiz yapılamadı.

**Tablo 26. ÇBE ile alınmış duodenum örneklerinin ÇBE ile alınmış jejunum-ileum örnekleriyle karşılaştırılması (İEL sayısı)**

Grup İstatistikleri						
	Örneklerin alınma yeri	N	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata Ortalaması	P
% İEL	ÇBE Duodenum	5	61,20	26,846	12,006	0,379
	ÇBE jejunum/ileum	6	45,33	29,500	12,043	

## 5. TARTIŞMA

ÇH, gastrointestinal ve/veya gastrointestinal sistem dışı belirtilerle seyredabilen, genetik olarak yatkın kişilerde, çevresel faktörlerin de etkisi ile ortaya çıkan, ince barsakların kronik inflamatuvar bir hastalığıdır (104). Tanı konulmamış çölyak hastalarının, bilinen çölyak hastalarına oranının 7-10/1 olduğu düşünülmektedir (1) ve bu nedenle çalışmamızın ilk grubunda standart tanı yöntemleri ile ÇH ön tanı/ayırıcı tanısı ile incelenen ve ÇBE işlemi uygulanmış hastaları çalışmamıza dahil ettik. ÇH tanısı konması sırasında, ÇBE rutin olarak kullanılan bir yöntem değildir ve bu nedenle ÇBE kullanılarak bu alanda yapılmış çalışmalar, daha ziyade RÇH tanılı hasta popülasyonlarında yapılmıştır. Yine refrakter çölyak hastalarının dahil edildiği bir çalışmada, ince barsak endoskopik özelliklerinin klinik anlamını anlamak ve ÇBE endikasyonlarını optimize etmek için çalışmalar yapılmasının gerekli olduğu ifade edilmiştir (5). Çölyak hastalığının klinik çeşitliliğinden dolayı zaman zaman tanı koymakta zorlanılmakta, bazen de tanı gecikmektedir. Günümüzde, klinik şüphe halinde çölyak tanısı için ilk basamakta otoantikör testleri istenmektedir. Bu serolojik testlerin yüksek duyarlılık ve özgüllüğü sebebiyle, pozitiflik durumunda, hasta asemptomatik olsa dahi histopatolojik örnekleme yapılması önerilmektedir. Dünya Gastroenteroloji Organizasyonu, seroloji pozitif ve histopatolojik inceleme negatif ise hastanın izlenmesinin ve 1-2 yıl sonra biyopsinin tekrarlanmasının uygun olabileceğini söylemektedir (47). Bu konuda Höroldt BS ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada push enteroskopi (PE) kullanılarak alınan jejunal biyopsilerin çölyak hastalığının tanısına etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya klinik olarak çölyak hastalığı düşünülen, seroloji pozitif (23 hastada anti-gliadin IgA ve/veya IgG pozitifken, 8 hastada antiendomisyum antikörler (EMA) pozitif), ancak non-diagnostik duodenal biyopsileri olan 31 hasta dahil edilmiştir. PE ile bu hastalardan duodenal ve jejunal biyopsiler alınmış ve patolojik olarak değerlendirilmiştir. EMA pozitif 8 hastanın 5'inde çölyak hastalığı tanısı doğrulanmıştır. Daha da önemlisi, 5 hastanın 3'ünün (%60) tanısı, jejunal biyopsiler ile konmuştur (105). Türkiye'de 2012 yılında Taylan Kav ve arkadaşlarının yaptığı bir derlemede, otoantikör pozitif ve ilk inceleme sırasında özofagogastroduodenoskopi ile alınan biyopsisi negatif olan hastalarda enteroskopi işlemi tanı için gerekli olabilir denmiştir. Ayrıca bu derlemede enteroskopi işleminin çölyak hastalığının takibi sırasında komplikasyonların araştırılması sırasında da kullanılabileceği

belirtmiştir, ancak çölyak hastalığı tanısının ilk aşamasında enteroskopi önerilmemiştir (106).

Öte yandan, otoantikör testleri negatif olan hastalarda bile eğer klinik şüphe kuvvetli ise histopatolojik örnekleme yapılması, histopatoloji pozitifse diğer enterit nedenlerinin taranması ve eğer başka neden bulunamazsa çölyak hastalığı gibi tedavi edilmesi önerilmektedir (47). Eğer hem serolojik testler hem de histopatolojik örnekleme negatif ise tanının dışlanması gerektiği düşünülmektedir (47).

Bizim çalışmamızın ilk grubundaki hastalar, otoantikör negatif hastalardan oluşmaktadır. Bu hastaların bazılarının histopatolojik incelemesi çölyak tanısını destekleyici iken; bazılarında ise histopatolojik örnekleme de çölyak hastalığını desteklememekteydi, ancak klinik olarak çölyak hastalığı ayırıcı tanılar içerisinde yer almaktaydı. Bu nedenle bu hastalar da çalışma grubuna dahil edildi. Bilindiği üzere, Sanders DS ve arkadaşlarının yayınladığı bir olgu sunumunda, başlangıçtaki klinik şikayetleriyle (anemi, hızlı kilo kaybı, yorgunluk ve hazımsızlık tarif etmekte olan bir hasta) çölyak hastalığından şüphe edilmiş olup, yapılan incelemede serolojik (anti-endomisyum antikör) ve histopatolojik olarak çölyak hastalığı düşünülmeyen 79 yaşındaki erkek hastada, 3 ay sonra klinik şikayetlerin kötüleşmesi (dışkıda kötü koku, abdominal şişkinlik ve yellenmede artış) nedeni ile yapılan kontrol incelemede seroloji (anti-endomisyum ve doku transglutaminaz (tTG) otoantikörleri) ve histopatolojik inceleme pozitif (duodenal biyopside total villöz atrofi, video kapsül endoskopide lenfoma ile ilgili hiçbir kanıt olmaksızın pan-atrofi varlığı) tespit edilerek çölyak tanısı konulmuştur (107). Bu örnek vaka, başlangıçta hem antikör hem de patolojik inceleme sonuçları çölyak ile uyumlu olmasa bile, takibin sürmesi halinde tekrarlanan tetkikler ile tanının konulabileceğine vurgu yapmaktadır.

Bazı çalışmalarda -bilinenin aksine- ilk yapılan duodenal biyopsilerde villöz atrofinin atlanabileceğinden ve sonradan ince barsak biyopsileri tekrarlandığında villöz atrofinin tanınabildiğinden bahsedilmiştir (108) (105). Ayrıca anti-endomisyum antikörleri, %90'nın üzerinde spesifik olmasına rağmen, villöz atrofinin daha düşük derecelerinde (parsiyel ya da subtotal villöz atrofi) negatif bulunabildiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (108) (109). Yapılan bu klinik çalışmalar göz önüne alındığında, otoantikör ve histopatolojisi negatif olan hastalarda bile, klinik kötüleşmenin devam etmesi durumunda, yeniden

serolojik incelemenin ve gereğinde histopatolojik çalışmanın tekrarlanması mantıklı bir yaklaşım gibi durmaktadır.

Çalışmamızda ilk gruptaki hastaların ilk aşamada duodenum (postbulber) örnekleri, jejunum ve ileumdan alınmış örneklerle karşılaştırıldı. Bu şekilde ÇBE ile standart endoskopi ile ulaşılamayan jejunum ve ileum bölgelerinden alınan biyopsilerin, ÇH açısından ek fayda sağlayıp sağlamadığı değerlendirildi. Yapılan patolojik incelemede, intraepitelyal T lenfosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, örnekler MMS'na göre karşılaştırıldığında, ÇH açısından duodenal örnekler lehine istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Bu nedenle ÇBE'nin ÇH tanısı adına ek fayda sağlamadığı düşünüldü. Çölyak hastalığı ayırıcı tanısı için incelenen hastalardan birinde, jejunal örneklemeyle, Crohn hastalığı tespit edilmiş idi. Bunun dışında, MMS 0 (sıfır) hastalardan alınan diğer tüm patolojik örneklerde, mevcut klinik ve laboratuvar belirti ve bulgulara sebep olabilecek başka bir hastalık tespit edilmemiştir.

Çalışmamızın ilk grubundaki hastaların standart endoskopik yöntem ve ÇBE ile farklı zamanlarda alınmış postbulber biyopsi örnekleri de karşılaştırıldı. Yapılan patolojik inceleme sonucunda her iki yöntemle alınmış duodenum örnekleri karşılaştırıldığında, intraepitelyal T lenfosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Aynı patolojik örnekler MMS'na göre karşılaştırıldığında da istatistiksel anlamlı fark yoktu. Ancak standart endoskopik yöntemlerle MMS 1,2 ya da 3 olup, ÇBE ile MMS 0 (sıfır) olan 4 kişi (%44,4) ve ÇBE ile MMS 1,2 ya da 3 olup standart endoskopik yöntemlerle MMS 0 (sıfır) olan 2 kişi (%33,3) mevcuttu. Bu durum, farklı zamanlarda yapılan postbulber örneklemelemlerin, çölyak hastalarının diyetlerindeki veya hastalık aktivitelerindeki değişikliklere bağlı oluşan farklılıkları yansıtmaya bağlı olabileceği gibi, çölyak hastalığının yamasal tutulumunun bir sonucu da olabilir. Zira endoskopik tanıda; duodenum 2. segmentten alınan biyopsi sayısı arttıkça tanı koyma oranının arttığı bilinmektedir. Nilofer Husnoo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre, ÇH'nin varlığını değerlendirmek amacıyla 4'ten az biyopsi örneğinin alınmasının, ÇH tanısının gözden kaçırılmasına sebep olabileceği belirtilmiştir (110). Bu konuda American Gastroenterological Association Institute (AGA) de tanı için ideal biyopsi sayısının 6 olduğunu belirtmiştir (53). Çalışmamıza dahil edilen hastaların daha önce serolojik testleri bulunmaktaydı, ancak ÇBE öncesi serolojik testleri tekrar edilmemişti. Yalnız 2 hastanın (bu hastaların birinin histopatolojik incelemesi çölyak lehine iken (MMS 1), diğerinin

histopatolojik incelemesi çölyak lehine değildi (MMS 0 (sıfır)) ÇBE öncesi tekrar edilen testlerinde, otoantikolar pozitif tespit edilmiştir. Bu sonuç, şikayetleri devam eden hastalarda serolojik testlerin ( seroloji ve histopatoloji negatif olsa bile) mükerrer kez bakılması gerekliliğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın ilk grubundaki hastaların standart endoskopik yöntem ile alınan postbulber biyopsi örnekleri, ÇBE kullanılarak jejunum ve ileumdan alınmış örneklerle karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmanın amacı, duodenum dışı ince barsak bölgelerinden alınan biyopsi örneklerinin, standart endoskopik yöntemle alınan postbulber biyopsi örneklerine göre, ÇH'nın tanısı açısından ilave fayda sağlayıp sağlamadığını görmektir. Yapılan patolojik incelemede, karşılaştırılan her iki kategoride, intraepitelyal T lenfosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken; örnekler MMS'na göre karşılaştırıldığında, ÇH açısından duodenal örnekler lehine istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Dolayısıyla, ÇBE ile daha ileri barsak bölgelerinden (jejunum ve ileum) alınan biyopsi örnekleri, ÇH tanısına ek bir fayda sağlamamakta idi.

Çalışmamızın ilk grubundaki hastalarda yapılan son karşılaştırmalı incelemede, ÇBE ile alınmış postbulber biyopsi örnekleri, yine ÇBE aracılığıyla jejunum ve ileumdan alınmış örneklerle karşılaştırıldı. Bu kez aynı seansta alınan jejunum ve ileum örneklerinin, postbulber bölgeden alınan örneklere oranla üstünlüğü araştırıldı. Yapılan patolojik incelemede, karşılaştırılan her iki kategoride, intraepitelyal T lenfosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken; örnekler MMS'na göre karşılaştırıldığında, ÇH açısından duodenal örnekler lehine istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Ancak her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilse de duodenum biyopsilerinde MMS 1,2 ya da 3 olup, jejunum ve ileum biyopsilerinde MMS 0 (sıfır) olan 2 kişi (%10,5) mevcutken, jejunum ve ileum biyopsilerinde MMS 1,2 ya da 3 olup, duodenum biyopsilerinde MMS 0 (sıfır) olan 1 kişi (%5,3) mevcuttu. Her iki kategoriye giren hasta sayısının az olması ve örnekleme gruplarının küçüklüğü nedeniyle, istatistiksel değerlendirme yapmak zorlaşsa da, bu iki kategorinin karşılaştırılmasında, ÇBE ile daha ileri barsak bölgelerinden (jejunum ve ileum) alınan biyopsi örneklerinin tanıya ek bir fayda sağlamadığı görüldü.

Çalışmanın ilk grubunda endoskopi ve ÇBE ile yapılmış tüm karşılaştırmalı analizler sonucunda, jejunal ve ileal örneklerin histopatolojik tanı koymada duodenal örneklere oranla daha üstün olmadığı görüldü.



ÇH ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken birçok hastalık bulunması nedeniyle, klinik şikayetlerin başka bir sebeple açıklanamadığı durumlarda ÇBE incelemesi, tanı algoritmasında düşünülmesi gereken bir modalite gibi durmaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen ikinci grup hastalar, çölyak hastalığı tanısı olup, bu nedenle diyet tedavisi almakta olan ve cevap elde edilememiş bireylerdi. Bilindiği üzere, bu grup hastalarda ÇBE ile yapılmış çalışmalar mevcuttur. 2007 yılında Hadithi ve arkadaşlarının yapmış olduğu prospektif bir çalışmada, refrakter çölyak hastalığı olan 21 hasta çalışmaya dahil edilmiştir (yüksek riskli ülser lezyonları olan hastalarda, bu ülserlerden kontrol biyopsiler alınmış). Doku örneklerinin, modifiye MARSH skorlaması yapılarak ve ayrıca EATL (Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma) varlığı açısından değerlendirilmiş olduğu bu çalışmada, 5 hastada EATL bulunurken (3 tanesi MMS 3 iken 2 hasta MMS 1 olarak değerlendirilmiş), 2 hastada EATL olmadan ülseratif jejunit varlığı tespit edilmiştir ( Bu lezyonlar MMS 3 ile uyumlu). Bunun dışında kalan 14 hastada yüksek riskli lezyon tespit edilmemiş iken, ÇBE sayesinde daha önce BT ile EATL şüphe edilen 4 hastada EATL tanısının dışlanması mümkün olabilmiştir. Sonuçta ÇBE ile EATL ve ülseratif jejunit etkili bir şekilde tespit edilebilir ya da dışlanabilir denmiştir (4).

2016 yılında Tomba C. ve arkadaşları tarafından, Avrupa'da iki farklı, üçüncü basamak merkezde ( Milan ve Sheffield) yürütülen retrospektif bir çalışmada, 24 çölyak hastası değerlendirilmeye alınmıştır. Çalışmada çift balon enteroskopi için endikasyonlar; 9 hastada refrakter çölyak hastalığı, 6 hastada gastrointestinal semptomlar, 6 hastada şiddetli demir eksikliği anemisi ve 3 hastada uzun süreli kötü diyet uyumu olarak belirlenmiştir. Demir eksikliği olanlarda, iki jejunal adenokarsinom ve bir ileal nöroendokrin tümör tespit edilmiştir. Üç tip 1 ve üç tip 2 refrakter çölyak hastasında jejunal ülserasyon gözlenirken, iki tip 2 refrakter çölyak hastasında küçük beyaz renkli kabarık yamalı lezyonlar görülmüştür. Diyet uyumu olmayan hastalar ile kısa süreli glutensiz diyet uygulayan 2 hastada yamalı atrofi izlenmiştir. Çift balon enteroskopi sonrası hastaların %33'ünde tedavi planlanmış ve takiplerde hiçbir hastada istenmeyen olay tespit edilmemiştir. Yayınlandığı döneme kadar çölyak hastalığında çift balon enteroskopinin sonuçları üzerine yapılmış en geniş çalışma olan bu çalışma ile, minör lezyonlarla ilişkili olanlarda bile, çift balon enteroskopinin malign ve premalign durumları doğrulamada ve dışlamadaki faydası kanıtlanmıştır (5).

Çalışmamızın ikinci grubunda, ilk aşamada endoskopi ile alınmış duodenum örnekleri, ÇBE ile alınmış örneklerle (duodenum-jejunum-ileum) karşılaştırıldı. Bu gruba alınan hastaların birinde yapılan ÇBE sonucunda; klinik olarak yeni gelişen şikayetlerin sebebinin Crohn hastalığı olduğu tespit edilirken, bir başka hastada, ÇBE sırasında ileum orta bölümünde 3 santimetreye yakın büyüklükte bir lezyon olduğu görülmüş idi. Lezyonu olan bu hasta, ince barsak rezeksiyon materyalinin patolojik incelemesi sonucunda GİST tanısı almıştı. Bu durum, RÇH olan olgularda, ÇBE işleminin çölyak hastalığı ile ilişkili malign ve benign lezyonları gösterme ve tedaviye imkan verme olanağı sunduğunu, literatürü destekleyecek tarzda ortaya koymaktadır.

Çalışmamızın bu basamağında patolojik örnekler MMS'na göre de değerlendirildi. ÇBE ile MMS 1,2 ya da 3 olup, standart endoskopik yöntemle MMS 0 (sıfır) olan hasta bulunmadığı gibi; ÇBE ile MMS 0 (sıfır) olup, standart endoskopik yöntemle MMS 1,2 ya da 3 olan hasta da mevcut değildi. Bu iki durum arasında MMS skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, bu sonucun çalışmaya dahil edilen kişi sayısının çok az olmasına bağlı olabileceği ve daha objektif yorum yapabilmek adına geniş hasta toplulukları üzerinde başka çalışmaların yapılmasının gerekli olduğu düşünüldü.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde çölyak hastalığının tanısında ilk basamakta önerilen, serolojik testlerin yapılması ve endoskopik olarak duodenal biyopsi alınmasıdır. ÇBE gibi enteroskopik yöntemler başlangıçta tanı amaçlı önerilmemektedir. Bizim yaptığımız çalışmada da, çölyak hastalığı tanısı amacıyla yapılan histopatolojik değerlendirmede, jejunal ve ileal bölgelerden alınan biyopsilerinin duodenal biyopsilerden üstün olmadığı görüldü. Dahası, postbulber duodenal biyopsilerin, histopatolojik tanıya ulaşma noktasında, jejunal ve ileal biyopsilere göre daha başarılı olduğu tespit edilmiştir. Bu araştırma sırasında standart endoskopik yöntem ile alınan duodenal örnekler (ilk tarama sırasında alınan örnekler), ÇBE ile alınmış duodenal örneklerle karşılaştırıldığında ise MMS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasına rağmen, ÇBE ile alınmış duodenal örneklerde, ilk duodenal örnekleme göre histopatolojik olarak pozitif hastalar olması, şikayetleri devam eden ve başka bir sebep bulunamayan hastalarda, serolojik ve histopatolojik incelemenin tekrar edilmesinin uygun bir strateji olduğunu düşündürmektedir.

Çölyak hastalığında, ÇBE uygulanması ile ilgili yapılmış son yıllardaki çalışmalar, özellikle RÇH üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalar, RÇH olanlarda, ÇBE yönteminin tanı koyma ya da tanıyı dışlamada ve tedavi etmedeki başarısını göstermiştir. Bizim çalışmamızda da çalışmaya dahil edilen 6 refrakter çölyak hastasının birinin Crohn hastalığı ve diğerinin ise GİST tanısı alması, ÇBE yönteminin bu grup hastaların tıbbi yönetimi ve tedavisindeki değerini göstermektedir.

## 7. ÖZET

**Amaç:** Çölyak hastalığında Çift Balon Enteroskopinin yerinin değerlendirildiği çalışmanın ilk kolunda, Çölyak Hastalığı düşünülerek tetkik edilmiş olgularda Çift Balon Enteroskopinin yeri araştırılırken; ikinci kolunda, Refrakter Çölyak Hastalığı olan hastalarda Çift Balon Enteroskopinin değeri araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2010-temmuz 2017 tarihleri arasında, Kocaeli Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından ÇH ön tanısı veya RÇH tanısıyla tetkik edilen hastaların dosyaları, hastane kayıt sistemi ile poliklinik ve endoskopi ünitesi işlem kayıt defterleri taranarak tespit edildi ve incelendi. Ön tanıda ÇH düşünülen ve herhangi bir tanı alamayan hastalar ile RÇH tanısı olan hastalardan ÇBE işlemi uygulananlar çalışmaya uygunluk açısından değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygun olan toplamda 32 hasta çalışmaya alındı.

**Bulgular:** ÇH tanısının araştırıldığı çalışmanın ilk kolunda, duodenal biyopsi örnekleri jejunum ve ileumdan alınan biyopsi örnekleri ile karşılaştırıldığında, iki kategori arasında histopatolojik tanı koymada duodenal örnekler lehine anlamlı fark saptandı ( $p=0,002$ ). Çalışmanın aynı kolunda, hastalardan Çölyak Hastalığının ilk taranmasında alınan duodenum örnekleri, daha sonra ÇBE ile duodenumdan alınan örneklerle karşılaştırıldığında, her iki kategori arasında MMS açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,608$ ). RÇH nedeniyle ÇBE uygulanan çalışmanın ikinci kolunda, ÇBE yöntemi ile ince barsaktan alınan biyopsiler sayesinde 6 hastanın 2'sinde klinik şikayetlerin GIST ve Crohn hastalıklarına bağlı olduğu görüldü (%33,3).

**Sonuçlar:** ÇH şüphesi olduğunda, duodenal biyopsilerin jejunum ve ileumdan alınan biyopsilere üstün olduğu görüldü ve bu nedenle ilk yapılacak tetkiklerde postbulber bölgeden alınan biyopsilerin yeterli olacağı düşünüldü. Ancak ÇH ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken birçok hastalık bulunması nedeniyle, klinik şikayetlerin başka bir sebeple açıklanamadığı durumlarda ÇBE incelemesi, tanı algoritmasında düşünülmesi gereken bir modalite gibi durmaktadır. RÇH grubunda 6 hastanın 2'sinde klinik şikayetlerin başka hastalıklara bağlı olduğunun tespiti, ÇBE yönteminin bu grup hastalardaki önemini, literatürü destekleyecek şekilde göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Çölyak Hastalığı, Çift Balon Enteroskopi

## 8. ABSTRACT

**Aim:** In the first arm of the study, where the place of Double Balloon Enteroscopy was assessed in Celiac Disease, the place of Double Balloon Enteroscopy was investigated in cases examined in consideration of Celiac Disease; in the second arm, the value of Double Balloon Enteroscopy was investigated in patients with Refractory Celiac Disease.

**Materials and Methods:** Between January 2010 and July 2017, files of patients examined by Kocaeli University Gastroenterology Department with pre-diagnosis of CD or diagnosis of RCD, were determined and examined by scanning the records of the hospital registry system, the outpatient clinic and the endoscopy unit. In patients who were thought as having CD at the preliminary diagnosis and who did not have any diagnosis and who were diagnosed with RCD; those who undergo DBE procedure, were assessed for compliance to the study. A total of 32 patients were included in the study, who were eligible for inclusion and exclusion.

**Results:** When the duodenal biopsy specimens were compared with the jejunum and ileum biopsy specimens in the first arm of the study, the histopathological diagnosis between the two categories was significant ( $p = 0.002$ ) in favor of the duodenal specimens. In the same branch of the study, there was no statistically significant difference between the two groups in terms of MMS ( $p = 0,608$ ), when comparing duodenal specimens taken from the first scanning of celiac disease with duodenal specimens taken by DBE. Due to RCD, DBE was performed in the second arm of the study, clinical complaints in 2 of 6 patients were found to be due to GIST and Crohn's disease (33,3%) due to biopsies taken from the small intestine by DBE.

**Conclusion:** When CD was suspected, it was observed that duodenal biopsies were superior to jejunum and ileum biopsies and therefore biopsies from postbulbular regions were considered to be sufficient for the initial examinations. However, in cases where there are many diseases that should be considered in the differential diagnosis of CD, and the clinical complaints can not be explained for any other reasons, DBE examination seems to be a modality that should be considered in the diagnosis algorithm. In the RCD group, 2 of 6 patients were found to have clinical complaints due to other diseases, demonstrates the importance of DBE in this group of patients, which supporting the literature.

**Key words:** Celiac Disease, Double Balloon Enteroscopy

## Kaynakça

1. Yonal O, Ozdil S. Çölyak Hastalığı. *Güncel Gastroenteroloji*. 2014;18/1:93-100.
2. Biagi F, Klersy C, Balduzzi D, Corazza GR. Are we not over-estimating the prevalence of coeliac disease in the general population? *Ann Med* 2010;42:557-61.
3. Dalgic B, Sari S, Basturk B, et al, Turkish Celiac Study Group. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1512-7.
4. Hadithi M, Al-toma A, Oudejans J, et al. The value of double-balloon enteroscopy in patients with refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:987-96.
5. Tomba C, Sidhu R, Sanders DS, et al. Celiac disease and double-balloon enteroscopy: What can we achieve? The experience of 2 European tertiary referral centers. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:313-7.
6. Booth CC. History of celiac disease. *BMJ* 1989;298:527.
7. Dicke WK. Simple dietary treatment for the syndrome of GheeHerter. *Ned Tijdschr Geneesk* 1941;85:1715.
8. Dicke WK, Weijers HA, Van De Kamer JH. Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr* 1953;42(1):34-42.
9. Van De Kamer JH, Weijers HA, Dicke WK. Coeliac disease. IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. *Acta Paediatr* 1953;42(3):223-31.
10. Paulley JW. Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymph-node biopsies. *Br Med J* 1954;2:1318-21.
11. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992;102:330-54.
12. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nature Medicine* 1997;3:797-801.
13. Molberg O, Mcadam SN, Körner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 1998;4:713-7.
14. Alarida K, Harown J, Ahmida A, et al. Coeliac disease in Libyan children: a screening study based on the rapid determination of anti-transglutaminase antibodies. *Dig Liver Dis* 2011;43:688-91.
15. Tatar G, Elsurer R, Simsek H, et al. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population. *Dig Dis Sci* 2004;49:1479-84.

16. Risch N. Assessing the role of HLA-linked and unlinked determinants of disease. *Am J Hum Genet.* 1987;40(1):1.
17. Greco L, Romino R, Coto I, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut.* 2002;50(5):624-8.
18. Anderson RP, Degano P, Godkin AJ, Jewell DP, Hill AV. In vivo antigen challenge in celiac disease identifies a single transglutaminase-modified peptide as the dominant A-gliadin T-cell epitope. *Nature medicine.* 2000;6(3):337-42.
19. Arentz-Hansen H, Körner R, Molberg Ø, et al. The intestinal T cell response to  $\alpha$ -gliadin in adult celiac disease is focused on a single deamidated glutamine targeted by tissue transglutaminase. *J Exp Med.* 2000;191(4):603-12.
20. Akar H, Sökücü S, Süoğlu Ö. Çölyak hastalığı olan türk çocuklarında genotip ile klinik bulguların ilişkisi. *UG, Antalya.* 2001:21.
21. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. 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.
22. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac Sprue. *N Engl J Med* 2002;346:180-8.
23. Van de Wal Y, Kooy Y, van Veelen P, et al. Selective deamidation by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T cell reactivity. *J Immunol* 1998;161:1585.
24. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *Lancet* 2003;362:30.
25. Cinova J, Palová-Jelínková L, Smythies LE, et al. Gliadin peptides activate blood monocytes from patients with celiac disease. *J Clin Immunol* 2007;27:201.
26. Esposito C, Paparo F, Caputo I, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies from coeliac patients inhibit transglutaminase activity both in vitro and in situ. *Gut* 2002;51:177.
27. Forsberg G, Hernell O, Melgar S, et al. Paradoxical coexpression of proinflammatory and down-regulatory cytokines in intestinal T cells in childhood celiac disease. *Gastroenterology* 2002;123:667.
28. Matysiak-Budnik T, Moura IC, Arcos-Fajardo M, et al. Secretory IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease. *J Exp Med* 2008;205:143.
29. Lammers KM, Lu R, Brownley J, et al. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology* 2008;135:194.
30. Maki M, Lohi O. Celiac Disease. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, et al (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease.* 4th ed. Ontario: B.C. Decker 2004:932-43.

31. Harris LA, Park JY, Voltaggio L, Lam-Himlin D. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. *Gastrointest Endosc* 2012;76:625-40.
32. Lähteenoja H, Toivanen A, Viander M, et al. Oral mucosal changes in coeliac patients on a gluten-free diet. *Eur J Oral Sci* 1998;106:899-906.
33. Nachman F, Vázquez H, González A, et al. Gastroesophageal reflux symptoms in patients with celiac disease and the effects of a gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:214-9.
34. Leslie C, Mews C, Charles A, Ravikumara M. Celiac disease and eosinophilic esophagitis: a true association. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:397-9.
35. Thompson JS, Lebwohl B, Reilly NR, et al. Increased incidence of eosinophilic esophagitis in children and adults with celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:e6-e11.
36. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A. Risk of pancreatitis in 14.000 individuals with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1347-53.
37. Abdo A, Meddings J, Swain M. Liver abnormalities in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:107-12.
38. Duggan JM, Duggan AE. Systematic review: the liver in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:515-8.
39. Breen EG, Coghlan G, Connolly EC, et al. Increased association of ulcerative colitis and coeliac disease. *Ir J Med Sci* 1987;156:120-1.
40. Farrell RJ, Kelly CP. Diagnosis of celiac sprue. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3237-46.
41. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Celiac Disease 2004. Available at: <http://consensus.nih.gov/> (Accessed on October 25, 2004).
42. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:656.
43. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for Celiac Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2017;317:1252.
44. Stenson WF, Newberry R, Lorenz R, et al. Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2005;165:393.
45. Crowe SE. In the clinic. Celiac disease. *Ann Intern Med* 2011;154:ITC5-1-ITC5-15.
46. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, 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;64:469-77.



47. Bai JC, Fried M, Corazza GR, et al; World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:121-6.
48. Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child* 1991;66:941-7.
49. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:1322-8.
50. Prince HE. Evaluation of the INOVA diagnostics enzyme-linked immunosorbent assay kits for measuring serum immunoglobulin G (IgG) and IgA to deamidated gliadin peptides. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13:150-1.
51. Sugai E, Vázquez H, Nachman F, et al. Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1112-7.
52. Shah VH, Rotterdam H, Kotler DP, et al. All that scallops is not celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2000;51:717-20.
53. AGA Institute. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2006;131:1977-80.
54. 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.
55. Catassi C, Fabiani E, Iacono G, et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2007;85:160-6.
56. Schmitz J. Lack of oats toxicity in coeliac disease. *BMJ* 1997;314:159-60.
57. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med* 2012;367:2419-26.
58. Schmitz F, Herzig KH, Stüber E, et al. On the pathogenesis and clinical course of mesenteric lymph node cavitation and hyposplenism in coeliac disease. *Int J Colorectal Dis* 2002;17:192-8.
59. Vahedi K, Mascart F, Mary JY, et al. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1079-87.
60. Askling J, Linet M, Gridley G, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002;123:1428-35.
61. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut* 2010;59:547-57.
62. Al-toma A, Visser OJ, van Roessel HM, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory celiac disease with aberrant T cells. *Blood* 2007;109:2243-9.

63. Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, Higashizawa T, Miyata T, Iino S, et al. Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc.* 2001;53(2):216-20.
64. Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Gut* 2003;52 Suppl 4:iv48-50.
65. Fireman Z, Kopelman Y. Small bowel capsule endoscopy: have we conquered the last frontier? *Isr Med Assoc J.* 2008;10(4):298-301.
66. Chong AK, Chin BW, Meredith CG. Clinically significant small-bowel pathology identified by double-balloon enteroscopy but missed by capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2006;64(3):445-9.
67. Ros A, Mehdizaneh S, Tokar J, Leighton JA, Kamal A, Chen A, et al. Double balloon enteroscopy detects small bowel mass lesions missed by capsule endoscopy. *Dig Dis Sci* 2008;53(8):2140-3.
68. Postgate A, Despott E, Burling D, Gupta A, Phillips R, O'Beime J, et al. Significant small bowel lesions detected by alternative diagnostic modalities after negative capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2008;68(6):1209-14.
69. Yamamoto H, Kita H, Sunada K, Hayashi Y, Sato H, Yano T, et al. Clinical Outcomes of Double-Balloon Endoscopy for the Diagnosis and Treatment of Small-Intestinal Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(11):1010-6.
70. Yamamoto H, Kita H. Double-Balloon Endoscopy: From Concept to Reality. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2006;16(2):347-61.
71. Yamamoto H, Kita H. Enteroscopy. *J Gastroenterol.* 2005;40:555-62.
72. Pohl J, Blancas JM, Cave D, Choi KY, Delvaux M, Ell C, et al. Consensus report of the 2nd International Conference on double balloon endoscopy. *Endoscopy* 2008;40(2):156-60.
73. Mönkemüller K, Weigt J, Treiber G, Kolfenbach S, Kahl S, Röcken C, et al. Diagnostic and therapeutic impact of double balloon enteroscopy. *Endoscopy* 2006;38(1):67-72.
74. Di Caro S, May A, Heine DG, Fini L, Landi B, Petruzzello L, et al; DBE-European Study Group. The European experience with doubleballoon enteroscopy: indications, methodology, safety, and clinical impact. *Gastrointest Endosc.* 2005;62(4):545-50.
75. Perez-Cuadrado E, Latorre R, Carballo F, Perez-miranda M, Martin AL, Shanabo J, et al. Training and new indications for double balloon endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2007;66(3):39-46.
76. May A, Nachbar L, Schneider M, Neumann M, Ell C. Push and Pull Enteroscopy using the Double-Balloon Technique. Method of Assessing Depth of Insertion and Training of the Enteroscopy Technique using the Erlangen Endo-Trainer. *Endoscopy* 2005;37(1):66-70.

77. Akahoshi K, Kubokawa M, Matsumoto M, Endo S, Motomura Y, Ouchi J, et al. Doubleballoon endoscopy in the diagnosis and management of GI tract diseases methodology, indications, safety and clinical impact. *World J Gastroenterol.* 2006;12(47):7654-9.
78. May A, Nachbar L, Schneider M, Ell C. Double- balloon enteroscopy (push-and-pull enteroscopy) of the small bowel: feasibility, diagnostic and therapeutic yield in patients with suspected small bowel disease. *Gastrointest Endosc.* 2005;62(1):62-70.
79. Ell C, May A, Nachbar L, Cellier C, Landi B, di Caro S, et al. Push and pull enteroscopy in the small bowel using the double-balloon technique: results of a prospective European multicenter trial. *Endoscopy* 2005;37(7):613-6.
80. Heine GDN, Hadithi M, Groenen MJM, Kuipers EJ, Jacobs MAJM, Mulder CJJ. Double- balloon enteroscopy; indications, diagnostic yield, and complication in a series of 275 patients with suspected small-bowel disease. *Endoscopy* 2006;38(1):42-8.
81. Hülögü S, Şentürk Ö, Çelebi A, Şirin G, Aygün C, Kocaman O, ve ark. Çift Balon Enteroskopinin İnce Barsak Hastalığı Şüphesi Olan 213 Hastada Kullanımına Ait Sonuçlar: Endikasyon, Tanı Oranı ve Komplikasyonlar. *The Turkish J of Gastroenterology* 2010;21(3) . The Turkish J of Gastroenterology 2010;21(3) Suppl 1:41.
82. Hülögü S, Şentürk Ö, Şirin G, Çelebi A, Korkmaz U, Duman AE, et al. Double-Balloon Enteroscopy for Obscure Gastrointestinal Bleeding: Five Years Experience in a Single Center. *The Turkish J of Gastroenterology* 2011;22 Suppl 1:260.
83. Fisher L, Lee Krinsky M, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Ben-Menachem T, et al. The role of endoscopy in the management of obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2010;72(3):471-9.
84. Pasha SF, Hara AK, Leighton JA. Diagnostic evaluation and management of obscure gastrointestinal bleeding: a changing paradigm. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2009;5(12):839-50.
85. May A. How to approach the small bowel with flexible enteroscopy. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39(4):797-806.
86. May A. Balloon enteroscopy: single- and double- balloon enteroscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2009;19(3):349-56.
87. May A, Nachbar L, Pohl J, Ell C. Endoscopic interventions in the small bowel using double balloon enteroscopy: feasibility and limitations. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(3):527-35.
88. Ohmiya N, Arakawa D, Nakamura M, Honda W, Shirai O, Taguchi A, et al. Small-bowel obstruction: diagnostic comparison between double-balloon endoscopy and fluoroscopic enteroclysis, and the outcome of enteroscopic treatment. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(1):84-93.
89. Van weyenberg SJB, Jarbandhan SVA, Mulder CJJ, Jacobs MAJM. Double Balloon Endoscopy in Celiac Disease. *Tech Gastrointest Endosc* 2008;10(2):87-93.

90. Pennazio M. Crohn's disease. Diagnostic and therapeutic potential of modern small-bowel endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2007;66(3):91-3.
91. Leighton J.A, Legnani P, Seidman EG. Role of capsule endoscopy in inflammatory bowel disease: where we are and where we are going. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(3):331-7.
92. Zisman TL, Rubin DT. Novel Diagnostic and Prognostic Modalities in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38(4):729-52.
93. Hülögü S, Şirin G. Çift Balonlu Endoskopi ve Güncel Gastroenterolojideki Rolü. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2012;5(1):78-87.
94. Teshima CW, Kuipers EJ, van Zanten SV, Mensink PB. Double balloon enteroscopy and capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding: an updated metaanalysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(5):796-801.
95. Somsouk M, Gralnek IM, Inadomi JM. Management of obscure occult gastrointestinal bleeding: a cost-minimization analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(6):661-70.
96. Mensink PB, Haringsma J, Kucharzik T, Cellier C, Pérez Cuadrado E, Mönkemüller K, et al. Complications of double balloon enteroscopy: a multicenter survey. *Endoscopy* 2007;39(7):613-5.
97. Mensink PB. Complications of double balloon enteroscopy. *Tech Gastrointest Endosc.* 2008;10:66-9.
98. Yen HH, Su WW, Chiu YH, Chen YY, Soon MS. Acute parotitis after double-balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2008;68(5):1017-9.
99. Attar A, Maissiat E, Sebbagh V, Cellier C, Wind P, Bénamouzig R. First case of paralytic intestinal ileus after double balloon enteroscopy. *Gut* 2005;54(12):1823-4.
100. Yen HH, Chen YY, Su WW, Soon MS, Lin YM. Intestinal necrosis as a complication of epinephrine injection therapy during doubleballoon enteroscopy. *Endoscopy* 2006;38(5):542.
101. Kopacova M, Rejchrt S, Tacheci I, Bures J. Association of hyperamylasemia and acute pancreatitis with oral double balloon enteroscopy: 100 consecutive oral procedures. *Endoscopy* 2009;41(Suppl 1):A234.
102. Honda K, Itaba S, Mizutani T, Sumida Y, Kanayama K, Higuchi N, et al. An increase in the serum amylase level in patients after peroral double-balloon enteroscopy: an association with the development of pancreatitis. *Endoscopy* 2006;38(10):1040-3.
103. Aktas H, Mensink PB, Haringsma J, Kuipers EJ. Low incidence of hyperamylasemia after proximal double-balloon enteroscopy: has the insertion technique improved? *Endoscopy* 2009;41(8):670-3.
104. Clot, F. and M.C. Babron. Genetics of celiac disease. *Mol Genet Metab.* 2000.71(1-2): p.76-80.

105. Höroldt BS, McAlindon ME, Stephenson TJ, Hadjivassiliou M, Sanders DS. Making the diagnosis of coeliac disease: is there a role for push enteroscopy?. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16:1143-1146.
106. Kav T, Sivri B. Is enteroscopy necessary for diagnosis of celiac disease?. *World J Gastroenterol.* 2012 Aug 21;18(31):4095–4101.
107. Sanders DS, Hurlstone DP, McAlindon ME, et al. Antibody negative coeliac disease presenting in elderly people—an easily missed diagnosis. *BMJ : British Medical Journal.* 2005;330(7494):775-776.
108. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636-51.
109. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BME, Meijer JWR, Mulder CJJ. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:888-94.
110. Husnoo N, Ahmed W, Shiwani MH. Duodenal biopsies for the diagnosis of coeliac disease: are we adhering to current guidance?. *BMJ Open Gastro* 2017;4:e000140.