

T. C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇÖLYAK HASTALIĞI (GLUTEN SENSİTİF ENTEROPATİ) OLAN
HASTALARIMIZIN MARSH SINIFLAMASINA GÖRE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

115213

115213

**ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ VE BESLENME BİLİM DALI
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

DR. NUR ARSLAN

T.C. DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ YÖNETİCİSİ

115213 **PROF. DR. BENAL BÜYÜKGEBİZ**

İZMİR, 2002

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
indekiler	I
Ablo Listesi	III
Ekil Listesi	IV
Esim Listesi	IV
Kler Listesi	IV
İsaltmalar	V
ÖZET	1
SUMMARY	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Epidemiyoloji	6
2.2. Çölyak hastalığının sınıflandırılması	6
2.3. Patogenez	8
2.3.1. Mukozal hasarlanma	9
2.3.2. Çölyak hastalığında genetik yapı	9
2.3.3. Gluten; yapısı ve patogenezde rolü	9
2.3.4. Doku transglutaminazı	10
2.3.5. İntraepitelyal lenfositlerin rolü	12
2.4. Çölyak hastalığı ile birlikte olabilen otoimmün hastalıklar	12
2.5. Klinik bulgular	14
2.6. Serolojik incelemeler	18
2.6.1. Antiretikülin antikörleri	19
2.6.2. Antigliadin antikörleri	19
2.6.3. Antijejunum antikörleri	19
2.6.4. Antiendomisyum antikörleri	19
2.6.5. Anti-doku transglutaminaz antikörleri	20
2.7. Laboratuvar bulguları	21
2.8. Histopatolojik bulgular	22
2.9. Morfometrik Bulgular	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Antropometrik değerlendirme	26
3.2. Laboratuvar incelemeleri	26

3.3. Emilim testleri	26
3.4. Serum antikor tayini	27
3.5. İnce barsak biyopsisinin alınması ve histopatolojik değerlendirme	27
3.6. İntestinal morfometrik ölçüm	28
3.7. Birlikte görülebilecek hastalıklar için tarama	28
3.8. Tanı algoritmi	29
3.9. İstatistiksel analiz	30
BULGULAR	31
TARTIŞMA	45
SONUÇLAR	57
KAYNAKLAR	59
EKLER	69

TABLO LİSTESİ

<u>o</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa</u>
	Çölyak hastalığı patogeneğinde rol alan tahılların yapıları	10
	Çölyak hastalığı ile birlikte görülen otoimmün hastalıkların prevalansı	13
	Çölyak hastalığı açısından riskli olan gruplarda hastalığın görülme sıklıkları	13
I	Çölyak hastalığının çocukluk dönemindeki klinik bulguları	16
	Adolesan ve erişkinlerde çölyak hastalığı ile uyumlu klinik ve laboratuvar bulguları	17
I	Antigliadin antikor IgA ve IgG, antiendomisyum antikoru IgA, doku transglutaminaz antikoru IgA'nın sensitivite, spesivite ve prediktif değerleri	21
II	Villöz atrofiye neden olabilen durumlar	24
III	Hastaların başvuru sırasındaki yakınmaları	32
IV	Hastaların başvurudaki antropometrik değerlendirme bulguları (Waterlow sınıflaması)	32
V	Hastaların fizik inceleme bulguları	33
VI	Hastalarımızda çölyak hastalığı ile birlikte görülen hastalıklar	33
VII	Hastalarımızın başvuru sırasındaki dışkı özellikleri	34
VIII	Patolojik laboratuvar bulguları tespit edilen hasta sayıları	34
IX	İshal yakınması ve ishal dışı yakınmalarla başvuran hastalarımızın antropometrik ve laboratuvar incelemelerinin karşılaştırılması	35
X	İshal yakınması ve ishal dışı yakınmalarla başvuran hastalarımızın ince barsak preparatlarının morfometrik ölçümlerinin karşılaştırılması	35
XI	İki yaşın altındaki ve üzerindeki hastalarda AEMA pozitiflik oranının dağılımı	39
XII	Farklı histopatolojik bulgulara sahip olan hastalarımızın AGA IgG, IgA ve AEMA IgA pozitiflik oranları	39
XIII	Antiendomisyum antikor pozitif ve negatif olan hastaların antropometrik ve laboratuvar incelemelerinin karşılaştırılması (ortalama±SD)	40
XIV	Antiendomisyum antikor pozitif ve negatif olan hastaların ince barsak preparatlarının morfometrik ölçümlerinin karşılaştırılması (ortalama±SD)	40
XV	Hastalarımızda tespit edilen ortalama villus alanı, mitoz sayısı ve kript boyunun Marsh sınıflamasına göre dağılımı (ortalama±SD)	41
XVI	Hastalarımızın başvuru yakınmalarının Marsh sınıflamasına göre dağılımı	42
XVII	Hastalarımızın başvuru sırasındaki yaş ortalamaları ve antropometrik ölçümlerinin Marsh sınıflamasındaki gruplara göre dağılımı (ortalama±SD)	42
XVIII	Hastalarımızın laboratuvar bulgularının Marsh sınıflamasındaki gruplara göre dağılımı (ortalama±SD)	43
XIX	Hastalarımızın dışkı özelliklerinin Marsh sınıflamasına göre dağılımı	43

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Başlık</u>	<u>Sayfa</u>
Çölyak hastalığı için oluşturulan buz dağı modeli	7
Çölyak hastalığını tetikleyen ve eğilimi arttıran faktörler	8
Çölyak hastalığının patogenezinin şematize edilmiş görünümü	11
Çölyak hastalığında görülebilen mukoza değişikliklerinin şematize edilmiş görünümü (Marsh sınıflaması)	25
Hastaların ilk başvuruları sırasındaki yaş dağılımları	31
Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımları	31
İnce barsak biyopsilerindeki histopatolojik bulgulara göre hastalarımızın dağılımı	36

RESİM LİSTESİ

<u>Başlık</u>	<u>Sayfa</u>
Normal villöz yapılanma "Evre 0-1"	37
Hafif villöz düzleşme ve kript derinliğinde artma "Evre 3a"	37
"Flat mucosa". Lamina propriada inflamatuvar infiltrasyon, kript hiperplazisi "Evre 3c"	38
Intraepitelyal lenfosit artışı ve kript hiperplazisi "Evre 3c"	38
Down Sendromu bir hastamızda tespit edilen dermatitis herpetiformisle uyumlu cilt lezyonları	44

EKLER LİSTESİ

<u>Başlık</u>	<u>Sayfa</u>
Hastalarımızın antropometrik, biyokimyasal, serolojik ve histopatolojik bulguları	69

KISALTMALAR

'Major histocompatibility complex"	MHC
'Human leukocyte antigen"	HLA
Intraepitelyal lenfosit	IEL
Doku transglutaminazı	tTG
Antigliadin antikoru	AGA
Antiendomisyum antikoru	AEMA
Epitelial hücre "epithelial cell"	EC
Alanin aminotransferaz	ALT
Aspartat aminotransferaz	AST
Boya göre ağırlık	BGA



1



ÖZET

Çölyak hastalığı (gluten sensitif enteropati) olan hastalarımızın Marsh sınıflamasına göre değerlendirilmesi

Dr. Nur ARSLAN

Çölyak hastalığı (gluten sensitif enteropati), genetik olarak yatkın bireylerde, gluten içeren tahıllara hassasiyet sonucu ortaya çıkan inflamatuvar ince barsak hastalığıdır. Hastalığın tipik klinik bulguları olan diyare, karın şişliği ve büyüme geriliği genellikle ilk iki yaşta ortaya çıkar. Çölyak hastalığının tanısında, ince barsaktan alınan biyopsinin histopatolojik incelemesi altın standarttır. Antikorların tespit edilmesi ve bu antikorların glutensiz diyetle kaybolması tanıyı destekler. Klinik bulguların çok geniş bir spektrumda değişkenlik göstermesinin nedeninin ince barsaktaki hasarlanmanın derecesi olduğu belirtilmektedir.

Bu çalışmanın amacı, çölyak hastalığı tanısı konulan hastalarda histopatolojik olarak tespit edilen tiplerin görülme sıklıklarının belirlenmesi ve bu tipler ile klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesidir.

Çalışmaya çölyak hastalığı tanısı konulmuş 26 hasta alındı. Tüm hastaların ağırlık, boy ölçümleri ve boya göre ağırlık hesaplamaları yapıldı. Hematolojik ve biyokimyasal analizler, immunglobulin A düzeyi, D-ksiloz testi yapıldı ve antiendomisyum IgA ile anti gliadin (IgA ve IgG) antikorları tarandı. Tüm hastalardan intestinal biyopsi alındı. Mukozal lezyonlar Marsh sınıflamasına göre sınıflandırıldı. Tüm preparatlarda villus alanı, mitoz sayısı ve kript boyu morfometrik olarak ölçüldü.

Hastaların başvuru sırasındaki yaş ortalaması 6.41 ± 5.0 yıl (minimum: 15 ay, maksimum: 17 yıl) idi. Ondört hasta (%53.7) ishal, 11 hasta (%42.5) boy kısalığı, bir hasta (%3.8) solukluk ve halsizlik nedeni ile başvurmuştu.

Başvuru sırasındaki laboratuvar analizleri incelendiğinde, 19 hastada anemi, 7 hastada alanin aminotransferaz yüksekliği, 7 hastada da hipoalbuminemi tespit edildi.

Hastaların ince barsak biyopsilerinin Marsh sınıflamasına göre evrelendirilmesi ile 5 (%19.2) hastanın ince barsak bulguları Marsh 1, 21 hastanın (%80.8) histolojik bulguları ise Marsh 3 olarak tespit edildi. Marsh 3a, 3b ve 3c tiplerinde sırası ile 7, 8 ve 6 hasta bulunmakta idi. Marsh 0, 2 ve 4 evrelerinde histopatolojik bulgusu olan hasta saptanmadı.

Anti gliadin IgA, IgG ve antiendomisyum IgA antikor pozitifliği sırası ile, 17 (%70.8), 20 (%83.3) ve 15 hastada (%62.5) bulundu. Tip 1 lezyonu olan hastalarda

Antiendomisyum antikoru pozitiflik oranı %75.0 iken, tip 3 lezyonu olanlarda bu oran 60.0 bulundu (p=0.513). Tip 3c lezyonu olan hastalarda pozitiflik oranı %100 idi. İki aşın altındaki ve üzerindeki hastalarda antiendomisyum antikoru pozitiflik oranı arasında anlamlı fark saptanmadı (sırası ile, %50.0 ve %66.7; p=0.634).

Antiendomisyum antikoru pozitif ve negatif olan hastaların başvuru sırasındaki yaşları, antropometrik ölçümleri, D-ksiloz test değerleri, albumin ve alanin aminotransferaz değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca, bu iki grupta bulunan hastaların başvuru sırasında alınan ince barsak biyopsi preparatlarında ölçülen ortalama villus alanı, mitoz sayısı ve kript boyu değerleri arasında fark saptanmadı.

Histopatolojik evre ilerledikçe villus alanının azaldığı tespit edildi (p=0.000, r=-0.973). Benzer şekilde, histopatolojik evre ilerledikçe mitoz sayısı anlamlı derecede artmakta ve kript boyu uzamakta idi (sırası ile, p=0.000, r=0.907 ve p=0.000, r=0.904).

Histopatolojik olarak sınıflandırılan gruplardaki hastalarımızın başvuru yakınmaları ele alındığında, Marsh 1 grubunda hastaların 3'ünün ishal, 2'sinin boy kısalığı nedeniyle başvurduğu görüldü. Marsh 3a grubunda bu yakınmalar sırası ile 3 ve 3, ve Marsh 3b'de ise sırası ile 2 ve 6 hastada tespit edildi. Marsh 3c grubunda ise, tüm hastalar ishal yakınması ile başvurmuştu.

Histopatolojik olarak sınıflandırılan gruplardaki hastalarımızın başvuru sırasındaki hemoglobin, ALT, albumin ve D-ksiloz değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak, çocukluk çağında çölyak hastalarının büyük bir kısmı tipik semptomlarla başvurmaktadır. Buna karşın, hastaların atipik bulgularla da başvurabileceği akla gelmeli ve duyarlı testler kullanılarak tanı konulmalıdır. Klinik olarak çölyak hastalığı düşünülen olgularda antiendomisyum antikoru negatif olsa bile ince barsak biyopsisi yapılmalıdır. İntestinal biyopside hastaların büyük kısmında parsiyel veya total villöz atrofi tespit edilmesine rağmen, daha az sıklıkla tip 1 lezyonu olan hasta da görülmektedir. Başvuru yakınmaları ve laboratuvar incelemelerinde görülen bozuklukların şiddeti ile histopatolojik evreleme arasında korelasyon tespit edilmemiştir.

Anahtar kelimeler: Gluten sensitif enteropati, Marsh sınıflaması, çocuk

SUMMARY

Evaluation of our celiac disease (Gluten sensitive enteropathy) patients according to the Marsh classification

Dr. Nur ARSLAN

Celiac disease (gluten sensitive enteropathy) is an inflammatory disease of variable severity which results from sensitivity to ingested dietary gluten in genetically susceptible people. The typical clinical picture of celiac disease with chronic diarrhea, abdominal distention and failure to thrive is encountered during the first two years of life. Histological examination of biopsies from the small bowel is the gold standard for the diagnosis of celiac disease. The presence of circulating antibodies and their disappearance on a gluten-free diet supports the diagnosis. It is suggested that the wide spectrum of clinical findings is related to the severity of intestinal damage.

The aim of this study is to determine the frequency of different histopathological celiac types and their association with clinical and laboratory findings.

Twenty six patients with celiac disease were included in the study. Weight, height and weight for height of patients were measured on admission. Routine hematologic and biochemical analysis, immunoglobulin A levels, D-xylose tests were performed and, IgA anti-endomysium and antigliadin antibodies (IgG and IgA) were analyzed. Intestinal biopsies were performed on all patients. Mucosal lesions were classified according to the Marsh classification. Villous area, crypt height and mitotic count were measured morphometrically for all biopsy samples.

The mean age of the patients was 6.41 ± 5.0 years on admission (range 15 months-17years). Fourteen patients (53.7%) were admitted for diarrhea, 11 (42.5%) for short stature and one (3.8%) for pallor and fatigue.

Anemia, elevated aminotransferase levels and hypoalbuminemia were detected in 19 (73.0%), 7 (26.9%) and 7 (26.9%) patients, respectively.

Histopathological findings of intestinal biopsies were determined as Marsh 1 and Marsh 3 for 5 (19.2%) and 21 (80.8%) patients, respectively. Seven patients were classified as Marsh 3a, 8 as Marsh 3b, and 6 as Marsh 3c. There were no patients with histopathological findings in Marsh class 0, 2 and 4.

Antigliadin IgA, IgG and antiendomysium IgA antibodies were found positive in 17 (70.8%), 20 (83.3%) and 15 (62.5%) patients, respectively. Antiendomysium

Antibodies were positive in 75% of patients with type 1 lesions, 60% in patients with type 2 lesions (p=0.513), and 100.0% in patients with type 3c lesions. Antiendomysium antibody positivity did not differ between patients younger than or older than 2 years of age (50.0% and 66.7%, respectively; p=0.634).

Age, anthropometric measurements, D-xylose, alanin aminotransferase and albumin levels on admission were not significantly different for patients with antiendomysium antibody positive or negative. Moreover, there was no significant difference in mean villous area, crypt height and mitotic count between intestinal samples of these two groups on admission.

A reduction of the villous area was seen as the histopathological stage increased (p=0.000, r= -0.973). Similarly, mitotic count and crypt height increased as the histopathological stage increased (p=0.000, r=0.907 and p=0.000, r=0.904, respectively).

Chief complaints of patients in the Marsh 1 group were diarrhea in 3 patients and short stature in 2 patients. In patients with Marsh 3a, 3 had diarrhea and 3 had short stature on admission. In group Marsh 3b 2 had diarrhea and 6 short stature. All patients in the Marsh 3c group had diarrhea on admission.

There was no significant difference in hemoglobin, aminotransferase, albumin and D-xylose levels between different histopathological groups.

In conclusion, celiac disease presents with typical symptoms in most pediatric patients. On the other hand, it should be kept in mind that patients can also present with atypical symptoms in which case a diagnosis can be established by using sensitive tests. In suspected cases intestinal biopsy should be performed even if antiendomysium antibodies are negative. Although partial or total villous atrophy are detected in the intestinal biopsy of most of the patients, patients with Marsh type 1 lesions are seen less frequently. No correlation was detected between severity of abnormal laboratory test results, initial complaints and histopathological classification.

Key words: Gluten sensitive enteropathy, Marsh classification, child

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı (gluten sensitif enteropati), gluten içeren tahılların alımı ile tetiklenen otoimmün bir enteropatidir (1). İnsanlarda görülen en sık genetik kaynaklı hastalıktır (2). Diyete gluten içeren yiyeceklerin eklenmesi ile klinik bulgular başlar (3). Hastalık, bozulmuş T hücre-aracılı immün cevap sonucu gelişmektedir (4). Erken yaş grubundaki çocuklarda diyare, karın şişliği ve büyüme geriliği gibi tipik semptomlarla ortaya çıkarken, daha büyük yaşlarda başvuru yakınmaları çok daha değişken olabilmektedir (5,6). Hastalığın erken dönemde tanınması ve tedaviye başlanması, çölyak hastalığına bağlı malnutrisyon, otoimmün hastalıklar ve intestinal lenfoma gibi komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır (2,7). Bu nedenle spesifik olmayan semptomlarla başvuran hastalarda bile hastalıktan şüphelenilmesi ve ileri incelemelerin yapılması önerilmektedir. Aynı amaçla, toplumda hastalık sıklığını belirlemek ve tanı almamış hastaları tespit edebilmek için bazı ülkelerde taramalar yapılmıştır. Hastalığın taranması amacıyla serumda anti gliadin antikor IgG ve IgA ile antiendomisyum antikor IgA tespiti yapılmaktadır (8). Hastalığın kesin tanısı ince barsak biyopsisi ile konulur (5). Klinik bulguların çok geniş bir spektrumda değişkenlik göstermesinin nedeninin ince barsaktaki hasarlanmanın derecesi olduğu belirtilmektedir (9). İnce barsak biyopsi bulguları Marsh sınıflamasına göre "tip 0 ile 4 arasında" klasifiye edilmiştir (10).

Bu çalışmanın amacı, çölyak hastalığı tanısı konulan hastalarda histopatolojik olarak tespit edilen tiplerin görülme sıklıklarının belirlenmesi ve bu tipler ile klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

Çölyak hastalığı (gluten sensitif enteropati), gluten içeren tahılların alımı ile tetiklenen otoimmün bir enteropatidir (6). Buğdaydaki glutende bulunan gliadin ve diğer tahıllarda bulunan alkolde çözünen benzer yapıdaki proteinler, intestinal hasarın gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (6,11). Çölyak hastalığı çok farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilmektedir. Erken dönemde tanınıp tedavi edilmediği durumda malabsorpsiyona bağlı komplikasyonların yanında, infertilite, otoimmün hastalıklar, intestinal malignite gibi önemli hastalıklar gelişebilmektedir (2).

2.1. Epidemiyoloji

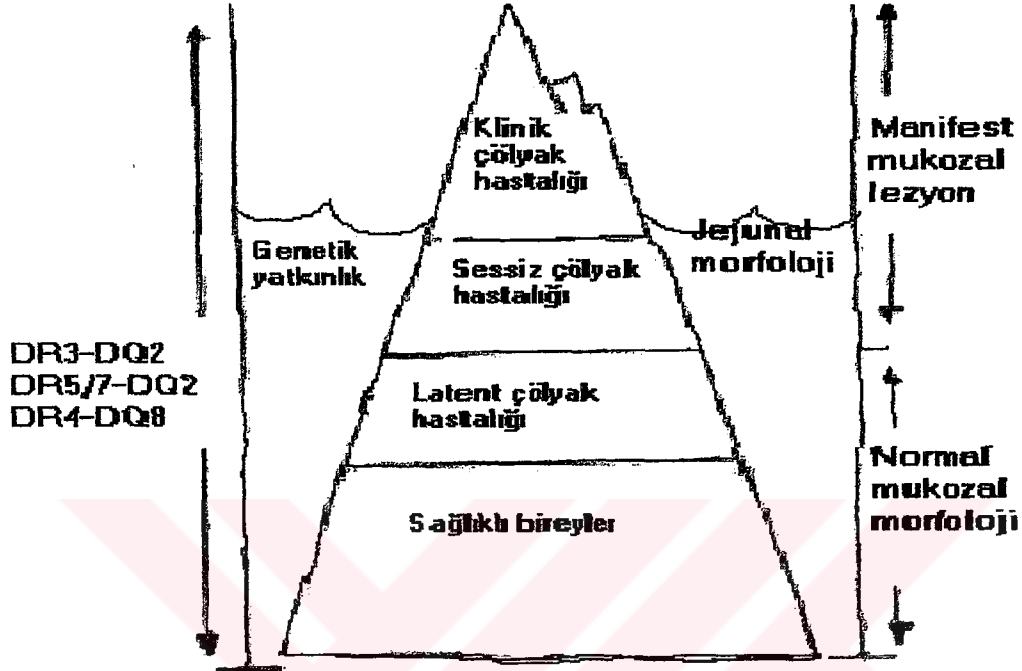
Çölyak hastalığı, insanlarda görülen genetik hastalıklar arasında en sık olanıdır (1,2). Yirminci yüzyılın ikinci yarısının başlarında, hastalığın sıklığı İngiltere'de 1/8000 ve İskoçya'da 1/4000 olarak belirtilmiştir (12). Ancak, bu dönemde hastalığın tanısı tipik klinik bulgular, komplikasyonlar ve basit testlerle konulmaktaydı. Hastalık hakkındaki araştırmalar ve bilgiler 1960'lı yıllarda artış göstermiştir (11). Daha sonraki dekatta İrlanda ve İskoçya'da çölyak hastalığı sıklığının 1/450-1/500 olduğu belirtilmiştir (13,14). Serolojik tanı testlerinin geliştirilmesi ve tarama amacıyla kullanılmasıyla birlikte, hastalığın asemptomatik bireylerde ve hastaların sağlam kardeşlerinde de tespit edilmesi söz konusu olmuştur. Bu yöntemle toplumda yapılan taramalarla çeşitli Avrupa ülkelerinde sıklık 1/130 ile 1/500 arasında bulunmuştur (15-19). Son yıllarda İsveç'te yapılan ve tanının ince barsak biyopsisi ile kesinleştirildiği, 690 çocuğun tarandığı çalışmada çölyak hastalığı sıklığı 1.3/100 bulunmuştur (20). Değişik toplumlarda hastalığın sıklığının farklı bulunması, genetik farklılıklara ek olarak, inek sütü formülalarının içeriği, anne sütünün verilme süresi, glutenin diyetle eklenme yaşı, alınan gluten miktarı, tahılın tipi ve buğday gluteninin diyetteki miktarı gibi çevresel faktörlere de bağımlıdır (17,21,22).

Hastalık kadınlarda erkeklerden yaklaşık 1.5-2.5 kat daha sık görülür (21,23).

2.2. Çölyak hastalığının sınıflandırılması

İlk kez 1992 yılında çölyak hastalığı için Richard Logan tarafından buzdağı modeli ortaya atılmıştır (24). Buzdağının suyun üzerindeki görünen kısmını, tanı almış ve çölyak hastalığı klinik bulguları gösteren hastalar oluşturmaktadır. Bununla birlikte, tarama testleri ile yapılan çalışmalarda her tanı almış çölyak hastalığı olgusuna

arşın, 5-10 tane tanı almamış vakanın bulunduğu belirtilmektedir ve bunlar suyun tında kalan kısmı oluşturmaktadır (Şekil 1) (11).



Şekil 1. Çölyak hastalığı için oluşturulan buz dağı modeli

Çölyak hastalığının genetik özelliklerinin son yıllarda daha iyi anlaşılması ve birlikte bazı hastalıkların görülebilmesi, prezentasyon şeklinin değişkenlik göstermesi ve serolojik testler ile yapılan tarama çalışmalarının sonuçları gibi birçok faktör çölyak hastalığının basit bir sınıflamaya tabi tutulamamasına neden olmaktadır. Bu amaçla hastaların, semptomsuz olguların ve sağlıklıların gruplandırılması aşağıdaki şekilde yapılmaktadır (2,11,25).

Tanı almamış hastalar: Bu grup hastalarda klasik semptomlar ve histopatolojik bulgular gelişmiş olmasına rağmen tanı konulamamış olan bireylerdir.

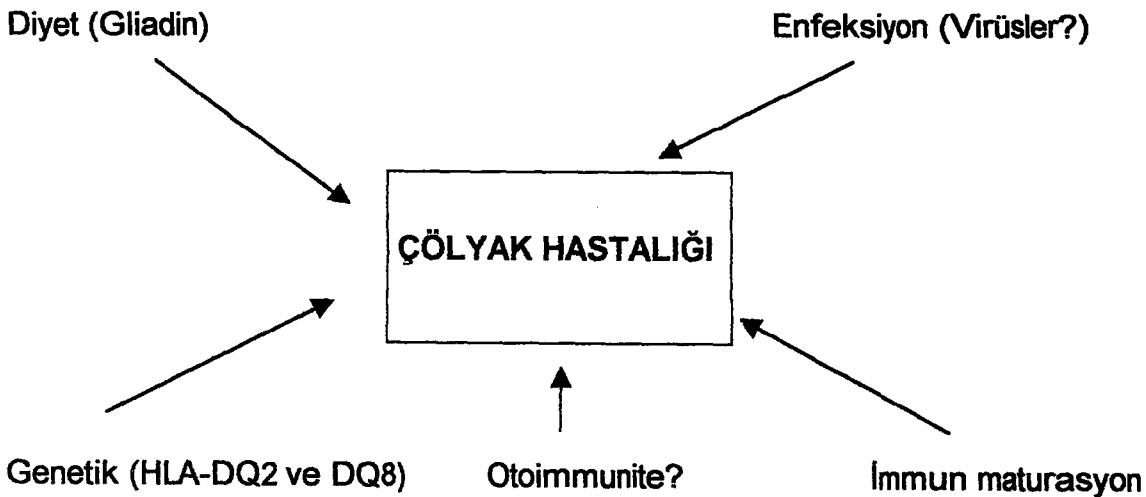
Sessiz çölyak hastalığı: Karakteristik intestinal patolojik değişiklikler saptanan ancak herhangi bir semptom veya klinik bulgu tespit edilemeyen hastalardır.

Latent çölyak hastalığı: Hastalığa genetik yatkınlığı olan ancak klinik veya histolojik bulgu tespit edilmeyen hastalardır. Bu gruptaki bireylerde çeşitli çevresel faktörler ve geçirilen enfeksiyonların, ayrıca gluten alımının artmasının hastalık bulgularını erişkin yaş grubunda ortaya çıkarabileceği belirtilir.

Hastalığı olmayan normal bireyler: Bu bireyler genetik yatkınlığı olmayan, çölyak hastalığının klinik veya histolojik bulgularını taşımayan kişilerdir.

2.3. Patogenez

Son zamanlarda yapılan çalışmalarla, çölyak hastalığının vücuda alınan glutene karşı bozulmuş T hücre-aracılı immun cevap sonucu geliştiği açıklık kazanmıştır (4). Patogenezde üç faktör rol oynamaktadır: toksik tahılların alınması, genetik yatkınlık ve çevresel faktörler (Şekil 2) (3,7). Yapılan çalışmalarda çölyak hastalığı tanısı almış olguların birinci derece yakınlarında %2-5 oranında semptomatik hastalık saptanmış, buna ek olarak, asemptomatik akrabalarda da %10 oranında çölyak hastalığı ile uyumlu histopatolojik ince barsak değişiklikleri tespit edilmiştir (3). Ayrıca çölyak hastalığı olanların belirli "human leukocyte antigen (HLA)" tipleri taşıdıkları tespit edilmiştir. Bu veriler genetik yapının rolünü desteklemektedir. Genetik yapının yanında çevresel faktörlerin de patogenezde rolünün olduğu, monozygotik ikizlerle yapılan çalışmalarda ikiz eşinde çölyak hastalığı saptanma oranının %30 bulunması ile desteklenmektedir (6,7). Buna ek olarak kardeşler %70 oranında aynı HLA tipini taşımasına rağmen hepsinde hastalık görülmeyebilir, çölyak hastalığı olan kardeşlerde bulgular farklı zamanlarda ortaya çıkabilir ve bulguların ortaya çıkması gastrointestinal cerrahi, antibiyotik kullanımı veya diyare ile tetiklenebilir (5,7,26).



Şekil 2. Çölyak hastalığını tetikleyen ve eğilimi arttıran faktörler

2.3.1. Mukozal hasarlanma:

Fizyolojik şartlarda, intestinal epitel ve onun geçirgen olmayan "tight junction" yapıları gluten gibi büyük yapıdaki moleküllerin geçişine karşı bariyer oluştururlar (11). Bu sağlıklı yapıda, bazı antijenlerin kantitatif olarak küçük miktarda ancak immunolojik olarak önemli olan fraksiyonları bu bariyeri aşabilirler. Bu antijenler, mukozal yapıyı iki fonksiyonel yol aracılığı ile geçer ve absorbe edilirler. Absorbe edilen proteinlerin büyük kısmı (%90'ı) intestinal bariyeri transsellüler yol ile geçer ve lizozomal yıkıma uğrayarak küçük yapıda ve immunojenik olmayan peptitlere dönüşürler (4). Geri kalan proteinler ise, intakt proteinler olarak transport edilirler ve antijenik immun cevaplara yol açarlar. Bu transport parasellüler yolla olur ve intersellüler "tight junction" yapılarındaki bazı düzenlemeler sonucu, buralarda antijen toleransı gelişmesiyle meydana gelirler. Bu "tight junction" sisteminde, çölyak hastalığında olduğu gibi bir yetersizlik gelişmesi durumunda, gluten gibi çevresel antijenlere karşı bir immun cevabın gelişmesi söz konusu olur (27). Son zamanlarda yapılan çalışmalarla "tight junction" sisteminin regülasyonunda rol oynadığı gösterilen ve bir intestinal peptit olan "zonulin" in up-regülasyonunun, çölyak hastalığındaki intestinal permeabilitenin artışında önemli rol oynadığı belirtilmektedir (28,29). Bu zonuline bağlı permeabilite artışının çölyak hastalığı olan bireylerde tespit edilen diğer otoimmun hastalıkların da nedeni olabileceği öne sürülmektedir (30).

2.3.2. Çölyak hastalığında genetik yapı:

İntestinal immunolojik cevabın önemli bir nedeni "major histocompatibility complex (MHC)" dir (11). "Human leukocyte antigen" class I ve II, kromozom 6 üzerinde bulunan MHC içinde yer alırlar. Bu genin kodladığı glikoproteinler, peptitlerle birleşirler ve bu HLA-peptit kompleksleri intestinal mukozada bulunan özgün T hücre reseptörleri tarafından tanınırlar (31). Aralarında çölyak hastalığının da bulunduğu çok sayıda hastalık HLA class I veya II allelleri ile ilişkilidir (11). Çölyak hastalığı, HLA allelleri DQA1*0501 ve DQB1*0201 ile ilişkilidir (32). Bu HLA-DQ2 allel kombinasyonu Kuzey Avrupa'daki çölyak hastalığı olan olguların %98'inde tespit edilmiştir (25).

2.3.3. Gluten; yapısı ve patogeneizde rolü:

Glutende bulunan gliadin çölyak hastalığını tetikleyen proteindir (6). Gluten; buğday, arpa ve çavdar tahıllarının protein fraksiyonudur (9). Gluten, etanolde çözünen prolaminler ve etanolde çözünemeyen gluteninlerden oluşur. Çalışmalar,

prolamin fraksiyonunun patogeneizde rol oynadığını belirtmesine rağmen glutenin de estinal mukozada hasarlanma yapabilmektedir (4). Prolaminler, glutamin ve prolinden zengin peptit içerirler. Buğday, arpa ve çavdarda bu yapılar bulunmaktadır (Tablo 1). Toksik olmayan mısır ve pirinçte bulunan prolaminler ise düşük glutamin ve prolinden zengin peptit içerirler (9). Yulafta bulunan prolamin yapısındaki avenin ise prolamin yapısı bakımından her iki grubun ortasında yer alır, yulafın fazla alınmasının toksisiteye yol açtığı belirtilmektedir (6,9). Buğdayda bulunan prolamin, elektroforetik özelliklerine göre sınıflandırılan, α , β , γ ve ω gliadin fraksiyonlarından oluşur ve bunlar tekrarlayan -glutamin ve prolinden zengin peptit- dizilerinden oluşurlar (4). Bu diziler toksisiteden sorumludur (9). A-gliadin, α gliadinin en önemli fraksiyonudur, çölyak hastalığının patogenezinde rol alır (6). A-gliadin molekülünün 31-43 ve 44-45 aminoasitleri immunojenik özelliktedir.

Tablo 1: Çölyak hastalığı patogenezinde rol alan tahılların yapıları

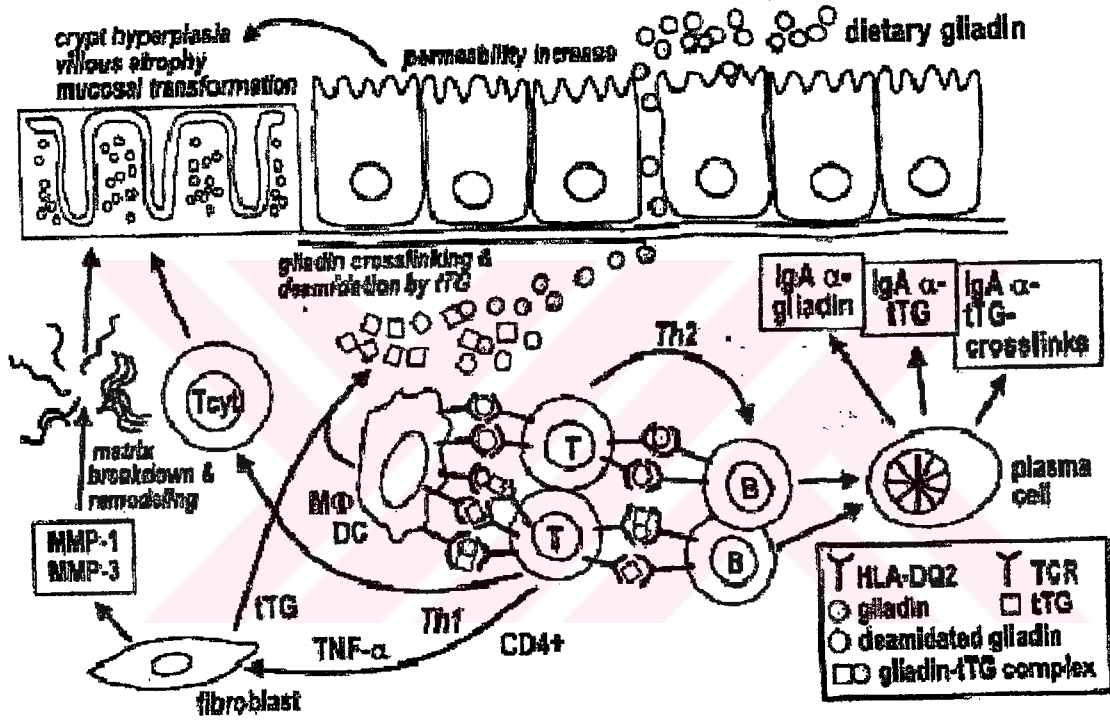
Tahıl	Prolamin	Yapı	Toksisite
Buğday	α -Gliadin	%36 Q, %17-%23 P	+++
Arpa	Hordein	%36 Q, %17-%23 P	++
Çavdar	Secalin	%36 Q, %17-%23 P	++
Yulaf	Avenin	Yüksek Q, düşük P	+
Mısır	Zein	Düşük Q, yüksek A, L	-
Pirinç	?	Düşük Q, yüksek A, L	-

A:alanin, L:lösin, P:prolin, Q:glutamin (Tablo, 4 ve 10 no'lu literatürlerden alınmıştır).

2.3.4. Doku transglutaminazı:

Çölyak hastalığında en önemli endomisyal otoantijen, kalsiyuma bağımlı intrasellüler bir enzim olan, doku transglutaminazıdır (Tissue transglutaminase -tTG-) (33,34). Proteinler arasında geri dönüşümsüz kovalent yapıdaki " ϵ -(γ -glutamyl)-lysine isopeptidyl" bağıntı yapar (33). Substrat olarak glutamilden zengin proteinler kullanır. Endotel hücreleri, fibroblastlar ve mononükleer hücrelerde bulunur (35,36). Enzim normalde hücre içinde depolanırken, hücre hasarlanmasında, enflamasyon ve enfeksiyon durumunda hücreden salınır (34).

Gliadin, glutamin ve prolinden zengin bir peptittir, tTG için iyi bir glutamil aynağıdır. Gliadin ile tTG karşılaştığında, tTG glutamildeki amin parçasını ayırır, lutamin yapısının negatif yük kazanarak HLA-DQ2 ile daha kolay bağlantı yapmasını sağlar (4). Bu işlem sonunda, gliadin-gliadin çarpaz bağları veya tTG-gliadin kompleksleri oluşur. Çölyak hastalığı olan bireylerde bu çarpaz bağlanmış eoepitoplara karşı, intestinal mukozada artmış olan plazma hücreleri tarafından nmunglobulin A antikoru üretilir (7).



Şekil 3: Çölyak hastalığının patogenezinin şematize edilmiş görünümü (4,7)

Gliadin, mukozal yeniden yapılanma ve antikor üretimi için anahtar rol oynayan proteindir. Diyetle alınan gliadin, mukozal hasarlanma durumunda lamina propria tabakasına ulaşır. Genetik olarak yatkın olan bireylerde (HLA-DQ2 veya DQ8), gliadin "antijen prezente eden hücelere (B hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücreler)" sunulur. Bu hücreler, antikor üretimi (Th2) veya doku yeniden yapılanması ve enflamasyon (Th1) oluşumu için T hücre cevabı gelişmesini sağlarlar. Th1 hücreleri "tumor necrosis factor" salgırlar ve bu da intestinal fibroblastlardan matriks metalloproteinazlarının (MMP) salınımını artırır. MMP-3, kollajen olmayan matriks bileşenlerinin yıkılmasını düzenleyerek ve ayrıca, fibriller kollajenlerin yıkımından sorumlu olan MMP-1'i aktive ederek doku yeniden yapılanmasında santral rol oynar.

2.3.5. İntraepitelyal lenfositlerin rolü:

Patogenezdeki diğer bir önemli faktör epitelyal hücrelerin lenfositik filtrasyonudur; intraepitelyal lenfositlerin (IEL) %90'ından fazlası CD8 ve %10'undan z kısmı CD4 ekspresse eder (5). Normal mukozada bulunan T IEL'ler hem α/β hücrelerin %90'ı) hem de γ/δ formu (hücrelerin %10'u) ekspresse ederler. Çölyak astalarının mukozalarında ise γ/δ IEL'ler hem tedavi edilenlerde hem de tedavi almamış hastalarda artmaktadır (5,25). Bu bulgular, litik potansiyelleri ve sitokin üretimleri de göz önüne alındığında, IEL'lerin çölyak hastalığı patogenezinde önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir (7). Glutenden meydana gelen peptit epitoplara DQ2 ile sunulduklarında, glutene sensitize olmuş T lenfositler tarafından tanınmaktadır (Şekil 3). Bu CD4 gluten-sensitif T hücrelerinin aktivasyonu, Th1/Th0 tipte enflamatuvar bir yanıt meydana getirerek, gözlenen mukozal hasarı gerçekleştirirler (7,37). Ayrıca, γ/δ IEL'ler, glutene hassas kişiler uzun süreli glutene maruz kaldıklarında mukozanın hasarlanmasına karşı koruyucu bir rol almaktadırlar (4,38).

2.4. Çölyak hastalığı ile birlikte olabilen otoimmün hastalıklar

Çölyak hastalığı olan hastalarda otoimmün hastalık görülme sıklığı artmıştır (30). Diğer taraftan, tip I diabet, konnektif doku hastalıkları ve Graves hastalığı gibi bazı otoimmün hastalıklarda da çölyak hastalığı daha sık görülür (11,39). Çölyak hastalığı ile otoimmün bozukluğu olan hastalar bazı ortak HLA doku antijeni taşımaktadırlar ve bu hastalıkların sıklıkla bir arada bulunmaları bu ortak genetik yapıya bağlanmaktadır (40,41). Buna ek bir faktör olarak, genetik olarak yatkın olan bireylerde gluten alımı, fibroblast kaynaklı ekstrasellüler matriks proteinlerine (çölyak hastalığı otoantijen proteinleri) karşı IgA tipinde otoantikör üretimine neden olmaktadır (11,42). Bu antijen jejunumda epitelyal bazal membran altında yer alır, ancak vücutta bulunan çok sayıda organdaki retiküler yapının içinde de bulunur. Doku transglutaminazı, anti-endomisyum antikörlerinin (AEMA) geliştirilmesine neden olan otoantijendir (36). Tedavi verilmemiş çölyak hastalığı olan bireylerde serumda çok sayıda organ spesifik otoantikörler tespit edilmektedir (6).

Yapılan bir çalışmada çölyak hastalığı olan bireylerde otoimmün hastalık görülme sıklığı %14 bulunmuştur (Tablo II)(30). Sağlıklı populasyonda ise bu oran %3'tür. Çölyak hastalığı ile birlikte görülen otoimmün hastalıkların prevalansı,

astanın glutenle karşılaşma süresi arttıkça artmaktadır (30). Buna ek olarak çölyak hastalığı görülme sıklığı da belirli hastalık gruplarında artmaktadır (Tablo III) (43).

Tablo II: Çölyak hastalığı ile birlikte görülen otoimmün hastalıkların prevalansı

Otoimmün hastalık	Çölyak hastalarında görülme sıklığı (%)
insuline bağımlı diabet	3.9
Dermatitis herpetiformis	3.5
Epilepsi ve intrakranyal kalsifikasyon	1.5
Alopesi	1.3
Konnektif doku hastalığı	1.3
Otoimmün tiroidit	1.2
Otoimmün hepatit	1.1
Atrofik gastrit	0.9
İmmün anemi, nötropeni, trombositopeni	0.2

Tabloda yer alan değerler 30 no'lu kaynaktan alınmıştır.

Tablo III. Çölyak hastalığı açısından riskli olan gruplarda hastalığın görülme sıklıkları

Riskli hastalık	Çölyak hastalığı görülme sıklığı (%)
İnsuline bağımlı diabet	5-10
Dermatitis herpetiformis	100*
İzole IgA eksikliği	7
Down Sendromu	7-19
Otoimmün tiroidit	8
Birinci derece akrabalar	4-11
İkinci derece akrabalar	5

*İntestinal histopatolojik değişiklik görülme oranı. Hastaların %10'unda malabsorpsiyon semptomları görülür (9).

Tabloda yer alan veriler 11,25, 43-48 no'lu kaynaklardan alınmıştır.

Çölyak hastalığı ve Down Sendromu: Down Sendromu'nda çölyak hastalığı görülme sıklığı 14-16 kat artmıştır (18,49). Bunun yanında, Down Sendromu olan hastalarda çölyak hastalığının klinik bulgularını değerlendirmek zor olabilmektedir. Bunun nedeni Down Sendromu'nun klinik bulguları arasında büyüme geriliği, hipotoni, konstipasyon ve gastrointestinal bozuklukların da görülebmesidir (44). Down sendromu olan bireylerde çölyak hastalığının sıklığının yüksek olması ve spesifik bulgu vermemesi nedeniyle, hastalığın komplikasyonlarının erken tanı ve tedavi ile önlenmesi için, çölyak hastalığı açısından taramaları önerilmektedir (49).

Çölyak hastalığı ve dermatitis herpetiformis: Dermatitis herpetiformis simetrik olarak diz, dirsek, gluteal bölge ve sırtta papuler, veziküler, kaşıntılı, bazen ağrılı olabilen deri döküntüleri ile giden ve cilt biyopsilerinde dermoepidermal ilişki de granüler IgA depolanması gösterilen bir hastalıktır (6,50). Lezyonların klinik özellikleri hastalığa özgüdür (50,51). Genellikle genç erişkin yaştan sonra tanı konulur, çocuklar tüm dermatitis herpetiformisli hastaların ancak %5'ini oluştururlar (52). Bu hastalığa sahip olan tüm bireylerde çeşitli derecelerde intestinal enteropati görülmektedir ve bu lezyonlar glutenin diyetten çıkarılması ile düzelmektedir (6). Dermatitis herpetiformisle birlikte görülen intestinal patoloji, çölyak hastalığında tespit edilen bulgulardan ayırtedilemez (50). Hastaların ancak %10'unda malabsorpsiyon semptomları mevcuttur (52). Bazı hastalarda çölyak hastalığının klinik bulgularından yıllar önce dermatitis herpetiformis lezyonları ortaya çıkabilir (9).

Çölyak hastalığı ve tip I diabet: Tip I diabeti olan hastalar arasında yapılan araştırmalarda çölyak hastalığının tipik klinik bulguları görülmeden de ince barsak değişiklikleri bulunabildiği tespit edilmiştir (53). Bu nedenle tip I diabeti olan hastalarda semptom olmasa bile çölyak hastalığının serolojik testler ile tanınması önerilmektedir (54).

2.5. Klinik bulgular

Çölyak hastalığı glutenin ince barsak üzerinde hasarlanma yapıcı etkisi sonucu geliştiği için, hastalığa özgü bulgular abdominal semptomlar, malabsorpsiyon bulguları ve bunların komplikasyonlarıdır (7,8). Hastalığın klinik bulguları hastanın yaşı, hastalığın süresi ile yaygınlığı ve barsaklar dışındaki sistemlerin tutulup tutulmadığı ile ilişkilidir (Tablo IV) (11). Gastrointestinal sisteme ait semptomlar doğumdan itibaren başlayabilir ancak semptomlar genellikle altıncı aydan sonra ortaya çıkar ve hastaların en sık tanı aldıkları yaş 6 ay-2 yaş arasındadır (3,26,55). Öyküden, bebeklerin

k aylarda normal büyüdüğü ancak diyetle glutenin eklenmesinden itibaren, haftalarca aylar sonra tipik dışkılama, karında distansiyon ve büyümede duraklama yakınmalarının başladığı öğrenilir (6). Buna rağmen, glutenin diyetle eklenmesi ile hastalığın klinik bulgularının başlaması arasında, değişken olan ve uzun olabilen bir süre vardır (26).

İnfantil dönem ve erken çocukluk dönemi: Çölyak hastalığının tipik klinik bulguları fazla miktarda, yumuşak, kil renginde dışkılama ve büyüme geriliğidir (5,8). Genellikle erken çocukluk döneminde tanı alan hastalar bu semptomlarla başvururlar (55). Ancak tanının yıllar sonra konulduğu da görülmektedir. Küçük bebeklerde bol miktarda ve bazen eforsuz kusma da görülebilir. Bu bebeklerde genellikle karında distansiyon mevcuttur ancak ishal olmayabilir (25). Karındaki distansiyon, kaslarda zayıflık, peristaltik aktivitede değişkenlik ve intestinal sekresyonlar ile gazın birikimi sonucu ortaya çıkar (26). İnfantil dönemdeki hastalarda iritabilite ve huzursuzluk önemli semptomlardır (3,56). Kistik fibrozisli bebeklerden farklı olarak bu çocuklar yiyeceklerle fazla ilgilenmezler. Bazı hastalar karın ağrısı ile başvururlar. Bu ağrı, bazen yanlı olarak intestinal obstruksiyon tanısı konularak laparotomi yapılacak derecede şiddetli olabilir (26). Bazı olgularda, bu ağrı konstipasyon ile birlikte olabilir. Motor aktivitede gerilik saptanabilir. İnvajinasyon da erken çocukluk dönemindeki bulgulardan biri olabilir.

Geç çocukluk dönemi: Daha büyük yaş grubunda çocukların başvuru semptomları oldukça değişkenlik gösterir (55). Anemi, büyüme geriliği, rikets bulguları ilk başvuru semptomları olabilir (7). Anoreksi sıklıkla görülen bir yakınmadır ve kilo kaybı veya kilo alamamanın en önemli nedenlerinden biridir (3). Nedeni bulunamayan boy kısalığı, beraberinde gastrointestinal sistem semptomları olmasa bile çölyak hastalığının araştırılması için endikasyon oluşturur (11,26). İzole boy kısalığı tespit edilen hastaların yaklaşık %10'unun jejunal biyopsilerinde total villus atrofi tespit edilmiştir (57). Bu gruptaki hastalarda glutensiz diyetten sonra belirgin bir şekilde boy uzaması ve vücut ağırlığında artış tespit edilmektedir.

Tablo IV: Çölyak hastalığının çocukluk dönemindeki klinik bulguları

<u>Erken prezentasyon (<2 yaş)</u>	<u>Geç prezentasyon (>5 yaş)</u>
Diyare	Karın ağrısı
Kilo kaybı	Laktoz intoleransı
Malnutrisyon, büyüme geriliği	Anoreksi
Kusma	Büyüme geriliği
Anoreksi	Gecikmiş puberte
Abdominal distansiyon	Diyare
İrritabilite	Artrit
Apati	Anemi
Konstipasyon	Osteopeni
Solukluk	
Raşitizm	

Adolesan ve erişkin yaş grubu: Bu gruptaki hastalar, çok değişik yakınmalar ile hastanenin farklı departmanlarına başvurabilirler (Tablo V). İshal bu yaş grubunda da sıklıkla görülen başvuru nedenidir (56). Operasyon stresi veya enfeksiyonlar çölyak hastalığı olan bireylerde ciddi diyareye neden olabilir (7). Bununla birlikte büyüme geriliği, kilo alamama, glossit, anemi semptomları görülebilir (11). Nadiren şizofreni gibi psikiyatrik semptomlarla da hastalar prezente olabilir. Bazı hastalar rikets, osteopeni ve spontan kemik fraktürleri, miyopati ile başvurabilir. Bu durum D vitamini emilim bozukluğu sonucu gelişmektedir (7,58).

Primer veya sekonder amenore çölyak hastalığı olan adolesan kız çocuklarında sıklıkla görülmektedir (11).

Tablo V: Adolesan ve erişkinlerde çölyak hastalığı ile uyumlu klinik ve laboratuvar bulguları (23,56)

Diyare	Demir eksikliği anemisi
Anoreksi	Folat eksikliği
Bulantı, kusma	B ₁₂ vitamini eksikliği
Halsizlik	Protrombin zamanında uzama
Tekrarlayan karın ağrıları	Hiposplenizm
Kemik ağrıları	Hipoalbuminemi
Patolojik kırıklar	
Parmak çomaklaşması	
Tekrarlayan aftöz stomatit	
Kısa boy, kilo kaybı	
Depresyon	
Ekimozlar	
Çeliozis	

Birçok çölyak hastası uzun yıllar boyunca belirsiz semptomlar yaşarlar, ancak çok ciddi yakınmaları olmadığı için normal olarak değerlendirilirler (25). Bu nedenle erişkin yaş grubunda tanının konulması ve tedaviye başlanması gecikmektedir (59). Birçok çölyak hastasında başvuru semptomu nonspesifik olabilmektedir. Bu nedenle tanı bazı durumlarda hastalıktan şüphe edilmesi ile konulur (23,56). Hafif, nedeni açıklanamayan makrositik anemi ve beraberinde serum folik asit düzeyinde düşüklük olması veya etyolojisi bulunamayan mikrositik anemi daha ileri etyolojik inceleme gerektirir. Bu tetkiklerle çölyak hastalığı ortaya çıkarılabilir (9,11,23). Demir eksikliği anemisi dışkıda gizli kan varlığı ile birlikte olabilir (60). Serum aminotransferaz düzeyinde nedeni açıklanamayan yükseklik saptanması durumunda da çölyak hastalığı akla gelmeli ve bu açıdan gerekli incelemeler yapılmalıdır (61,62). Bazı hastalar sadece "sürekli halsizlik" yakınmasıyla başvurabilirler (23). Öykü derinleştirildiğinde kilo kaybı, ailede çölyak hastalığı olan birey, yapılan incelemelerde anemi gibi patolojik bulgular elde edilebilir ve bunlar da ileri inceleme gerektirir (11).

Serum kalsiyum ve magnezyum düzeylerinin düşüklüğü ile ilişkili olarak kaslarda kramplar ve tetani görülebilir (25).

Dışkılama alışkanlığının düzensiz olması, özellikle yumuşak kıvamlı dışkı yapıldığı dönemlerde ortaya çıkan en önemli semptomdur. Barsak hareketleri

leğişkenlik göstermekle birlikte genellikle günde 3-4 kez, nadiren de 8 kez labilmektedir. Normal kıvamlı ve renkteki dışkı tanıyı ekarte ettirmez. Hastanın lışkısı normal görünse bile steatore tespit edilebilir (26). Bu nedenle hekimler hasta lışkılama alışkanlığından yakınmasa bile bu açıdan hastayı sorgulamalı ve dışkıyı ncelemelidir. Fazla ön plana çıkan bir yakınma olmamasına rağmen konstipasyon rastaların %10'unda tespit edilmektedir (26). Bazen konstipasyon çok ciddi olabilir ve ntestinal motilitenin azalmasına ikincil ortaya çıkabilir (26,56). Bazı hastalara /yakınmalarının nedeni olarak iritabl barsak hastalığı gibi fonksiyonel bozukluk tanıları konularak lifli gıdalar verildiğinde, bu hastaların gastrointestinal sistem bulgularının arttığı görülmüştür. Bu durum lifli gıdaların içinde fazla miktarda gluten bulunmasından kaynaklanabilmektedir (7). Ancak hastalar, genellikle glutenli gıdalar aldıktan sonra yakınmalarının arttığını hatırlamazlar.

Karın ağrısı yakınmasıyla kendini gösteren hastalığın bazı komplikasyonları az sıklıkla başvuru semptomu olabilir. Bunlar volvulus, invajinasyon, mezenterik adenit, safra taşları, peptik ülser ve pankreatittir (25). Kusma bazı çocuklarda dikkat çekici olabilir, beraberinde konstipasyon ve karın ağrısı da varsa intestinal obstrüksiyonla, özellikle de invajinasyonla karışabilir (26). Rekürren karın ağrısı olan çocuklarda, karın ağrısı ile beraber boy kısalığı veya ishal gibi çölyak hastalığı düşündürecek bir bulgu da varsa hastaların bu açıdan araştırılmaları önerilir (63).

Aftöz stomatit tek bulgu olabilir, ciddi ve açıklanamayan tekrarlayan ağız ülserleri olan hastalarda çölyak hastalığı mutlaka ekarte edilmelidir (9).

Skorbüt ve epistaksisin de çölyak hastalığının başvuru semptomu olarak görülebildiği literatürde rapor edilmiştir. Kanamalar deri altına da gelişebilmektedir ve genellikle K vitamini eksikliği sonucu oluşmaktadır.

Birinci derece akrabalarda hastalığın görülme sıklığı %10'dur. Bu bireylerde halsizlik, glossit, angüler stomatit, çocuklarda bulantı, kusma, diyare, iştahsızlık, karında şişlik ön plana çıkabilen semptomlardır (9).

2.6. Serolojik incelemeler

Hastalığın taranması amacıyla malabsorpsiyon testlerinin kullanılması çölyak hastalığı olan olgularda bu testlerin normal sınırlarda çıkabilmesi nedeniyle önerilmemektedir (3). Bu amaçla serum antiigliadin (AGA) ve antiendomisyum antikoları (AEMA) ölçülmektedir. Tedavi almayan çölyak hastalığı olan olgularda, barsak mukozasının geçirgenliği arttığından, non-spesifik olarak diğer yiyeceklere

arşı da antikor gelişebilmektedir (25). Hastalar glutensiz diyet almakta iken serolojik testler negatif saptanır (25).

2.6.1. Antiretikülin antikorları

İmmunfloresan yöntemle ölçülür. Bu antikorlar çölyak hastalığı için spesifik (%100) olmalarına rağmen sensitiviteyi (%68) düşüktür (64). Crohn hastalığında da pozitif sonuç verebilir (64). Tarama amacıyla AEMA ve AGA daha sıklıkla kullanılmaktadır.

2.6.2. Antigliadin antikorları

Tahılların gliadin içeriğine karşı oluşurlar. Antigliadin IgA antikorları bazı çalışmalarda çölyak hastalığı için AGA-IgG türündeki antikorlardan daha spesifik bulunmuştur (64). Antigliadin antikorları inek sütü protein intoleransı, IgA nefropatisi, Crohn hastalığı, eozinofilik enterit, tropikal sprue ve sağlıklı bireylerde de (yaklaşık %30 oranında) pozitif saptanabilmektedir (2,7,59). Çölyak hastalığı olan olguların bir kısmında (%2-3) IgA eksikliği olabildiğinden, tüm IgA antikorları ölçümü yapılan testler negatif sonuç verebilir (2). Bu nedenle, çölyak hastalığı için yapılan tarama testlerinde AGA-IgG veya anti-tTG-IgG tipinde antikorların da yer alması veya hastanın serum IgA düzeyinin de ölçülmesi önerilmektedir (25). Eğer hastada IgA eksikliği saptanmışsa değerlendirmeler IgG türündeki antikorların sonuçlarına göre yapılır.

2.6.3. Antijejunum antikorları

Çölyak hastalığının tarama programlarında yaygın olarak kullanılmamaktadırlar. Antiretikülin ve AEMA antikorları ile benzer bağlanma karakteristiklerine sahiptirler.

2.6.4. Antiendomisyum antikorları

Primatların gastrointestinal traktuslarının miyofibrilleri arasında bulunan ve bir konnektif doku proteini olan endomisyum yapısına karşı gelişmiş olan bu antikorlar, çölyak hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (25). Testte substrat olarak, primatların ösefagusları veya son dönemlerde insan umbilikal kordu kullanılır. Primat ösefagusu ve insan umbilikal kordu kullanılarak yapılan AEMA ölçümlerinin sensitivite ve spesivitesi sırası ile, %97-90 ve %97-99 bulunmuştur (65,66). *Giardia lamblia* enfeksiyonu ve inek sütü protein intoleransında pozitif sonuç verebildiği bildirilmiştir

8). İki yaşın altındaki çölyak hastalığı olan çocuklarda negatif sonuç sıklığı artar. Selektif IgA eksikliği olanlarda da AEMA sonucu negatif çıkabilir (59). Toplum araamalarında AEMA antikörlerinin kullanılması AGA kullanımından daha üstün bulunmakla birlikte tetkikin pahalılığı kullanılabilirliğini kısıtlar (2,8). Ayrıca IgA eksikliği olan bireyler tanı açısından atlanabilme riski taşırlar. Bu amaçla hem AGA hem de AEMA antikörlerinin birlikte kullanılması tavsiye edilir. Bu yaklaşımın negatif ve pozitif prediktif değerleri %100'e yaklaşır (9,67). Bu antikörlerin kullanıldığı tarama sonucunda bireyin her iki antikoru da pozitif saptanırsa diagnostik ince barsak biyopsisi yapılması önerilir. Buna karşın diyetinde yeteri kadar gluten alan bir kişide, her iki test sonucu da negatif ise bu birey büyük olasılıkla çölyak hastası değildir (67).

Antiendomisyum antikör tayini için kullanılan diğer bir substrat, hücre kültürlerinden üretilen insan umbilikal veni endotelial hücreleridir. Metodun sensitivite ve spesivitesi laboratuvarlara bağlı olmak üzere değişmekte ise de %100'e ulaşan sonuçlar mevcuttur (25).

Antiendomisyum antikörlerinin diyetten etkilenme oranı diğer antikörlardan daha belirgindir. Glutensiz diyete geçildikten yaklaşık üç hafta sonra AEMA negatifleşme oranı diğer antikörlardan daha sık olarak tespit edilir (8).

2.6.5. Anti-doku transglutaminaz antikörları

Doku transglutaminazının endomisyum dokusunu antijen olarak aldığının gösterilmesinden sonra ELISA yöntemiyle hem IgA hem de IgG tipinde tTG antikörları çölyak hastalığının taranması amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (36). Anti-tTG IgA tipindeki antikörlerin sensitivitesi ve spesivitesi yüksektir (Tablo VI). Ayrıca yapılan çalışmalarda AEMA antikörları ile anti-tTG antikörlerinin %95-100 oranında uyumluluk gösterdikleri de bulunmuştur (66,68).

Tablo VI: Antigliadin antikor IgA ve IgG, antiendomisyum antikorlu IgA, dokü transglutaminaz antikorlu IgA'nın sensitivite, spesivite ve prediktif değerleri

	AGA-IgA	AGA-IgG	AEMA-IgA	Anti-tTG-IgA
Sensitivite (%)	79-96	76-88	74-100	93-100
Spesivite (%)	70-97	76-92	88-100	95-94
Özitif prediktif değeri (%)	28-96	71-88	91-100	93-93
Negatif prediktif değeri (%)	87-97	89-97	91-100	95-100

Tablodaki yer alan veriler 25,59,64-67,70 no'lu kaynaklardan alınmıştır.

2.7. Laboratuvar bulguları

Hematolojik ve biyokimyasal parametreler: Hafif mikrositer veya makrositer anemi sıklıkla tespit edilir (26). Derin anemi sık görülmez. Periferik yaymada target hücreler, Howell-Jolly cisimcikleri, siderositler, akantositler saptanabilir (25). Erişkin yaş grubunu kapsayan ve çölyak hastalarının klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirildiği bir çalışmada, serum folik asit düzeyi hastaların %3.1'inde ve demir düzeyi de %21'inde düşük bulunmuştur (71). Yine aynı çalışmada serum B₁₂ düzeyi hastaların %5.7'sinde düşük saptanmıştır.

Değişik derecelerde geri dönüşümlü karaciğer tutulumu çölyak hastalığında görülebilmektedir. Ayrıca, gastrointestinal sistem semptomları olmadan karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik çölyak hastalığının ilk bulgusu olabilmektedir (61). Genellikle alanin ve aspartat aminotransferaz (ALT ve AST) düzeylerinde yükselme görülür, bilirubin yüksekliği sık değildir.

Barsak grafileri: Kolonda dilatasyon en erken bulgulardan biridir (25). İnce barsağın baryumlu grafilerinde segmentasyon, dilatasyon, fragmentasyon ve hipersekresyon görülür (26). Dilate ince barsak segmentleri genellikle jejunum bölgesine lokalizedir ve gastrointestinal semptomları şiddetli olan hastalarda daha belirgindir. Bu dilate ince barsak alanları arasında baryumun biriktiği segmental bölgeler ve yer yer baryum birikintilerinde granüler yapı (hipersekresyon) tespit edilir (26).

2.8. Histopatolojik bulgular

Kırk yıldan daha uzun bir süredir çölyak hastalığının tanısı duodenal veya jejunal biyopsilerde tespit edilen histolojik bulgularla konulmaktadır (72,73). Yenilenen ESPGAN (European Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition) kriterlerine göre tanı için, başlangıçta alınan intestinal mukozal biyopsi örneklerinde karakteristik histolojik bulgular tespit edilmeli ve glutensiz diyet başlanmasından itibaren haftalar içinde de klinik bulgular düzelmeye başlamalıdır (74). Asemptomatik hastalarda glutensiz diyet uygulanırken mukozadaki düzelmenin gösterilmesi amacıyla ikinci intestinal biyopsinin yapılması da önerilmektedir. Benzer şekilde, başlangıçta biyopsi yapılamaması, biyopsi materyalinin yetersiz olması veya çölyak hastalığı için karakteristik histolojik bulguların olmaması gibi çölyak hastalığı tanısının kesin olarak konulamadığı durumlarda da ikinci biyopsinin yapılması önerilmiştir (74). Bundan sonra da glutenin diyete eklenmesi sonucunda klinik bulguların ortaya çıktığı önemde veya klinik yakınma olmasa bile altı ay sonra biyopsi yapılarak tanının kesinleştirilmesi uygun görülmektedir. Bu aşamada biyopsi normalse hastanın takibi sadece klinik bulgu geliştiğinde incelemelerin tekrarlanarak diyete başlanması önerilir. Tanı yapıldıktan sonra takip süresi pratikte iki yıl olarak belirtilse de, bir çok çalışmada gluten provakasyonu yapıldıktan beş ya da yedi yıl sonra bile relaps gelişen hastalar olduğu gösterilmiştir (75).

Hastalıkta ince barsak tutulumu proksimal kısımdan başlar ve distale doğru yayılım gösterir (3). Bu durumun çölyak hastalığı olan bireylerde semptomların farklılığından ve malabsorpsiyon bulgularının gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir. İnce barsağın yaygın olarak tutulduğu ve absorptif alanın azaldığı durumlarda malabsorpsiyon bulguları daha belirgindir. Serum kolesistokinin ve sekretin düzeylerindeki azalmaya bağlı olarak hastalarda pankreatik sekresyonlarda azalma görülebilir. Bazı olgularda gastrik ve rektal mukozada da tutulum tespit edilmiştir (25).

Çölyak hastalığında ince barsakta çok farklı evre ve tipte lezyonlar görülebilir ve bu lezyonlar dinamik bir gidiş gösterdiklerinden ince barsaktan alınan biyopsilerin değerlendirilmesinde problemler yaşanabilir (73). Ayrıca özellikle dermatitis herpetiformisli hastalarda lezyonların yama tarzında dağılımı söz konusu olabilmektedir (25). Ancak spektrumun bir ucunda villus ve kriptlerde tespit edilen yapısal değişiklikler ve düzleşmiş mukoza yer alırken, diğer ucunda ise normal intestinal mukozal yapının korunmuş olduğu intestinal yapılar olabilmektedir. Mukozal yapının tamamen normal görüldüğü biyopsilerde tek bulgu, villuslardaki intraepitelyal

enfositlerde (IEL) artış olabilir (10,76). Kript hiperplazisi ve lamina propria'nın enfositler ve plazma hücreleri tarafından infiltrasyonu nedeniyle mukozanın toplam kalınlığı artmış görülebilir. Kriptlerdeki mitotik aktivite normalde kriptlerin alt üçte birlik ölümünde gerçekleşirken, çölyak hastalığında bu aktivite, kriptler histolojik olarak normal görülseler bile artmıştır (25). Kriptlerden yüzeye hücre migrasyon zamanı 3-5 günden 1-2 güne kadar düşebilir.

Marsh sınıflamasına göre histopatolojik bulguların evrenmesi (Şekil 4)

Tip 0 (Preinfiltratif tip)

Mukozal yapının normal ve IEL sayısının <40 IEL/100 EC (epitel hücresi 'epithelial cell') olduğu tiptir. Dermatit herpetiformisli hastaların %5'inde mukozalar normaldir ancak, bu hastalarda antigliadin antikoru pozitif saptanmıştır (25).

Tip 1 (İnfiltratif tip)

Villus yapısının ve kript uzunluğunun normal ve IEL sayısının >40 IEL/100 EC olduğu histopatolojik tiptir. Erken evrede görülebilen bu tip lezyon genellikle semptomsuzdur ve intestinal permeabilite çalışmaları normal bulunmuştur (9,25). Bu evre çölyak hastalığının tipik histopatolojik bulgularını taşımamakla beraber, tam remisyona ulaşmamış hastalarda ve bazı aile fertlerinde saptanmaktadır (73,77). Bu histolojik evrede bulunan bireylerin bazıları glutensiz diyetle alınmamakta ve takip edilmektedir. Bu hastaların takip edilmelerinin önerilmesinin nedeni yıllar sonra çölyak hastalığının tipik histopatolojik bulgularının gelişebileceğinin tespit edilmesidir (78).

Tip2 (Hiperplastik tip)

Normal villöz yapı, kript hiperplazisi ve IEL sayısının >40 IEL/100 EC olduğu lezyondur. Genel olarak nadir görülen ve dermatit herpetiformis ile birlikte çölyak hastalığı olan hastalarda saptanabilen tiptir (25). Hastalığın tüm özelliklerinin henüz gelişmediği bireyler veya glutensiz diyet tedavisi altında olan hastalarda da tespit edilebilmektedir (73).

Tip 3 (Destrüktif tip)

Bu gruptaki lezyonlar diagnostik karakterdedir. Bu grup villöz atrofinin derecesine göre üçe ayrılmaktadır.

Tip 3a: Hafif villöz düzleşme

Tip 3b: Belirgin villöz düzleşme

Tip 3c: Total villus atrofi (düz mukoza)

Bu bulgulara ek olarak tüm tiplerde kriplerde uzama ve IEL sayısında artış (>40 IEL/100 EC) da görülür. Bu lezyon tipi çölyak tanısı almış olan hastaların birinci derece akrabalarının %10-20'sinde tespit edilir. Saptanan lezyonlara rağmen bu gruptaki hastalarda semptom olmayabilir (25). Bu lezyon çölyak hastalığı için karakteristiktir ancak diagnostik değildir, villöz atrofinin görülebildiği çok sayıda farklı hastalık durumu söz konusu olabilir (Tablo VII).

Tablo VII: Villöz atrofiye neden olabilen durumlar (5,6,25,26 no'lu kaynaklardan alınmıştır).

İnek sütü proteini hipersensitivitesi

Eozinofilik gastroenteropati

Geçici gluten hipersensitivitesi

Postenterit diarezi

Giardia lamblia enfestasyonu

Bakteriyel aşırı çoğalma

Tropikal sprue

"Human immunodeficiency virus" enfeksiyonu

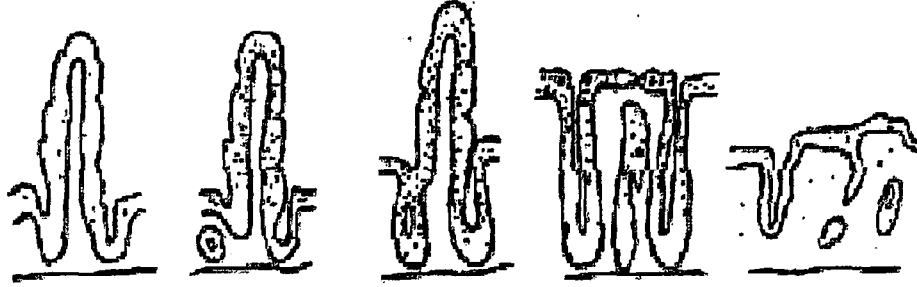
Protein-enerji malnutrisyonu

İntestinal lenfoma

Tip 4 (Hipoplastik tip)

Son derece nadir görülen tiptir. Kript uzunlukları ve IEL sayısının normal olduğu ancak, düz mukozanın tespit edildiği tiptir. Ciddi malnutrisyonu olan hastaların intestinal mukoza biyopsilerinde bu tipte bulgular elde edildiği belirtilmektedir (10). Bu tip lezyonun ayrıca çölyak hastalığında glutensiz diyetle yanıt vermeyen küçük bir grup hastada son dönem lezyon olduğu ve malign komplikasyon gelişme riski taşıdığı tespit edilmiştir (25). Mukoza ve submukozada kollajen depolanması söz konusudur

ollajenoz sprue), bu tip lezyonda steroidler, immunsupressif ajanlar ve moterapötik ilaçlara direnç söz konusudur.



	Preinfiltratif (Tip 0)	İnfiltratif (Tip 1)	Hiperplastik (Tip 2)	Destrüktif (Tip 3)	Hipoplastik (Tip 4)
İntraepitelial lenfosit sayısı	-	+	+	+	-
İntraepitelial lenfosit sayısı	-	+	+	+	+
İntraepitelial lenfosit sayısı	-	+	+	+	-
İntraepitelial lenfosit sayısı	-	+	+	+	-
İntraepitelial lenfosit sayısı	-	+	+	+	-
İntraepitelial lenfosit sayısı	-	+	+	+	-
İntraepitelial lenfosit sayısı	-	+	+	+	-
İntraepitelial lenfosit sayısı	-	+	+	+	-

H: Dermatitıs herpetiformıs
-v- H: Graft versus host hastalığı

Şekil 4: Çölyak hastalığında görülebilen mukoza değişikliklerinin şematize edilmiş örneğidir (Marsh sınıflaması)

2.9. Morfometrik Bulgular

İnce barsak hastalıklarında, morfometrik yöntemlerle kript derinliği, villus alanı, mitoz sayısı ve lamina propria genişliği ile içerdiği hücre sayısı ölçümleri yapılmaktadır (79). Çölyak hastalığı olan bireylerde, tanı aşamasında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, villus alanının azaldığı ve mitoz sayısı ile kript boyunun arttığı gösterilmiştir (79,80). Ayrıca bu parametreler glutensiz diyet ile düzelir (81). Çölyak hastalarının birinci derece akrabaları ile yapılan bir çalışmada, tarama amacı ile yapılan serolojik testleri pozitif bulunan akrabaların ince barsak biyopsilerinde morfometrik yöntemle saptanan intraepitelyal lenfositlerin, çölyak hastaları ile benzer sınırlarda olduğu bulunmuştur (82). Bu bulgular ışığında, bu hastaların biyopsi materyalleri ışık mikroskopisinde normal saptanmasına rağmen morfometrik bulgular ile latent hasta olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilir. Ayrıca tanı aşamasındaki hastalarda, bu çalışmaların da incelemeler arasında yer alması gerektiği öne sürülmektedir (82).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme-Metabolizma Bilim Dalı tarafından çölyak hastalığı tanısı ile izlenen hastalar alındı. Tüm hastaların antropometrik değerlendirmeleri ve fizik incelemeleri yapıldı.

3.1. Antropometrik değerlendirme:

Hastaların vücut ağırlıkları, boy, üst orta kol çevresi ve triceps deri kıvrım kalınlıkları ölçüldü. Malnutrisyonun değerlendirilmesi Waterlow sınıflamasına göre yapıldı. Yaşa göre boy uzunluğunun standardın %95'inden az olması kronik malnutrisyon, boya göre ağırlığın standart ağırlığa oranının %90'dan az olması ise akut malnutrisyon olarak değerlendirildi (83,84).

3.2. Laboratuvar incelemeleri:

Tüm hastaların tam kan sayımı ve periferik yayma, AST ve ALT düzeyleri, serum albumin, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ölçümleri yapıldı. Hemoglobin düzeyinin 6-12 yaş arasında olan hastalar için 11.5-15.5 g/dL, 12-18 yaş arasında olan kızlar için 12.0-16.0 g/dL ve erkekler için 13.0-16.0 g/dL değerleri arasında olması normal olarak kabul edildi (85). Alanin aminotransferaz düzeyinin 5-45 U/L olması normal olarak kabul edildi (85). Alanin aminotransferaz düzeyi yüksek olan tüm hastalardan hepatotrop virus serolojisi, dört hastadan serum bakır, seruloplazmin ve alfa 1 antitripsin düzeyi ölçüldü. İki hasta otoimmün hepatit açısından otoantikör ile tarandı.

Dışkıda yağ pozitifliği olan tüm hastalara kistik fibrozisi ekarte etmek için ter testi yapıldı. Ter testi sınırda yüksek olan hastalara (5 hasta) mutasyon analizi yapıldı (Δ F508 ve 1677delTA mutasyonları için).

3.3. Emilim testleri:

D-ksiloz testi emilim bozukluğunu gösteren sensitif bir test olması nedeni ile tüm hastalara D-ksiloz testi yapıldı (6). Oral olarak 5 gram verildikten 60 dakika sonra hastalardan kan alınarak, kan D-ksiloz düzeyi saptandı. Düzeyin 20 mg/dL'nin üzerinde olması normal olarak kabul edildi (26).

İntestinal protein atılımını en iyi gösteren yöntem dışkıda alfa-1 antitripsin ölçümü olduğundan, tüm hastalarımızın dışkıda alfa-1 antitripsin analizi yapıldı.

Tüm hastaların dışkıda yağ ve indirgen madde incelemeleri ile dışkıda üç kez parazit incelemeleri yapıldı.

3.4. Serum antikor tayini:

Yirmidört hastanın serum antiigliadin antikor (AGA) IgA ve IgG ve antiendomisyum (EMA) IgA antikorları araştırıldı. Antiigliadin antikorları indirekt ELISA tekniği ile ölçüldü (EUROIMMUN GmbH, Luebeck, Germany). Sonuçlar "arbitrary units"/mL (AU) olarak verildi: AGA IgG ve IgA değerlerinin 0-4 yaş arası çocuklarda 50 AU/mL ve 4 yaşından büyüklerde 25 AU/mL'nin üzerinde olması pozitif olarak kabul edildi. Antiendomisyum antikorları indirekt immunfloresan yöntemiyle ve substrat olarak maymunların ösofagus parçaları kullanılarak ölçüldü (EUROIMMUN GmbH, Luebeck, Germany).

Antikor tayini yapılan tüm hastaların serum IgA düzeyi ölçüldü. Serum IgA düzeyleri yaş gruplarına göre değerlendirildi: 7 ay-1 yaş: 11-106 mg/dL, 2-5 yaş: 14-159 mg/dL, 6-10 yaş: 33-236 mg/dL, erişkin: 70-312 mg/dL sınırları arasında olması normal kabul edildi (85). İki kez ölçülen serum IgA değeri yaşa göre belirtilen alt sınırın altında olanlar "IgA eksikliği" olarak kabul edildi.

3.5. İnce barsak biyopsisinin alınması ve histopatolojik değerlendirme:

Tüm hastalardan intestinal biyopsi alındı. Yirmidört hastanın biyopsisi endoskopik olarak duodenum ikinci kısmından mümkün olabilen en geniş forseps kullanılarak alındı. Tedavi almamış çölyak hastalığı olan hastalarda kanama profilinde bozulma olabileceği için, biyopsi öncesinde tüm hastaların hemoglobin düzeyi, trombosit sayısı ve protrombin zamanı ölçümleri yapıldı (6). Hastalardan inceleme aşamasında değerlendirme zorluklarını ortadan kaldırabilmek için en az iki biyopsi örneği alındı (25). Duodenal ülser veya yama tarzında tutulmuş duodenit durumunda, buradan alınan biyopsiler çölyak hastalığı ile karışabilecek enflamatuvar hücre içereceğinden, endoskopik yolla biyopsi alırken duodenumun makroskopik olarak değerlendirilmesine ve bu bölgelerden biyopsi alınmamasına dikkat edildi.

İki hastadan kapsül ile floroskopik kontrol altında Treitz ligamanını geçtikten sonraki duodenal bölümden biyopsi alındı.

Materyaller alındıktan sonra, %10'luk tamponlanmış formalin ile fikse edildi. İki örnekleri daha sonra parafin ile bloklandı. Yaklaşık 10-12 farklı düzeylerden olmak üzere 5 µm kalınlığında kesildi. Preparatlar hematoksilin ve eosin ile boyandı. Hazırlanan preparatlar Marsh sınıflamasına göre değerlendirildi. Tüm biyopsi preparatları bir patolog tarafından incelendi.

3.6. İntestinal morfometrik ölçüm:

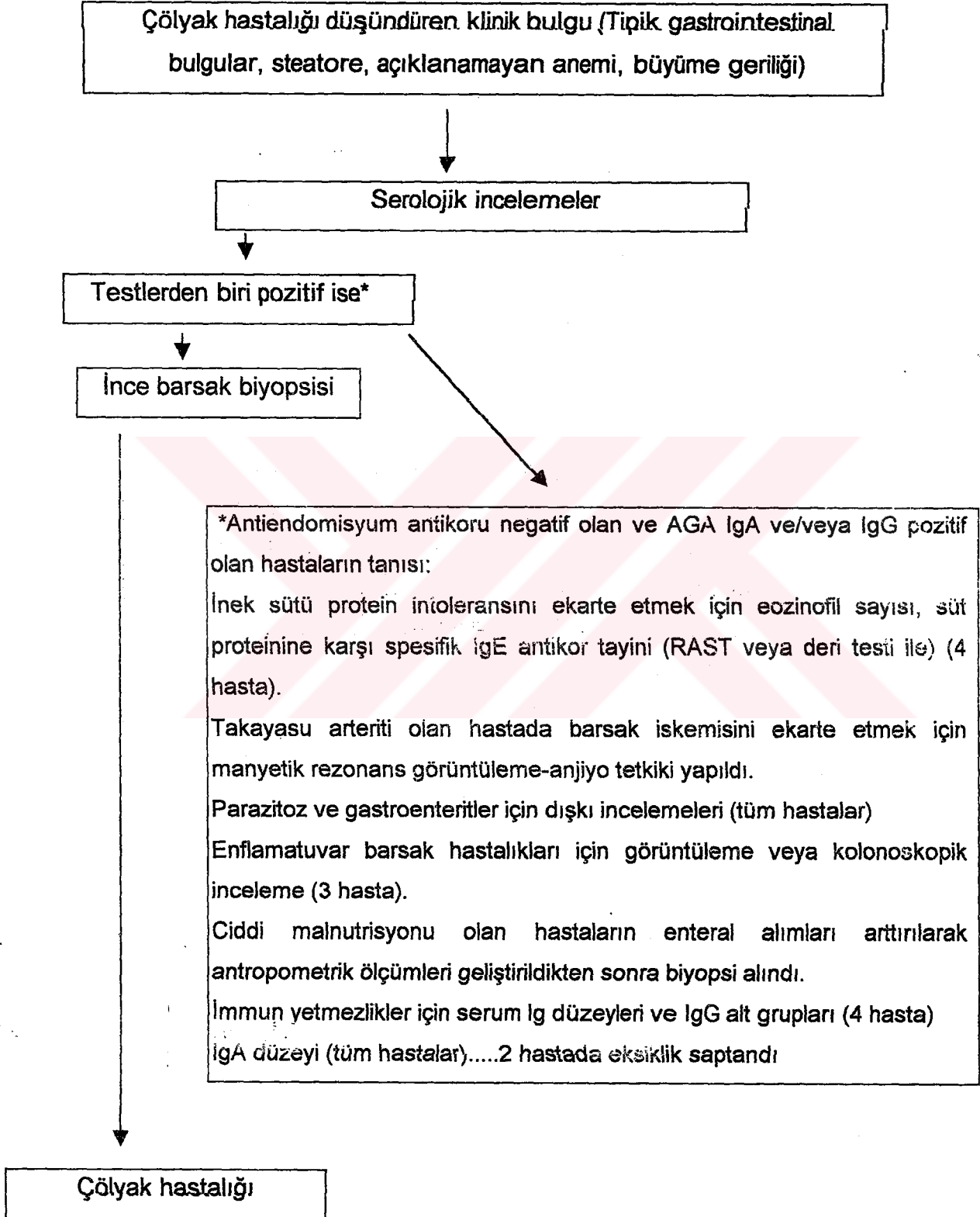
Morfometrik değerlendirme, hastaların klinik bilgilerini daha önceden bilmeyen bir morfometrist tarafından yapıldı. İncelemeler, bir mikroskop (Labophot-2, Nikon, Tokyo, Japan) ve yüksek rezolüsyonlu video-kameradan (VKC220E, Hitachi, Tokyo, Japan) oluşan bilgisayar bağlantılı "image analyzer" sistemi ile gerçekleştirildi. Alınan görüntüler IBM-uyumlu bilgisayar, yüksek rezolüsyonlu video monitör ve "image analysis software" (BS 200Docu Version 2.0, BAB Imaging Systems, Ankara, Türkiye) sistemleri ile değerlendirildi. Görüntüler, video kamera ile 10 kez büyütüldü ve 10 farklı kesitteki en az 4 villus seçilerek ölçümler yapıldı. Villus alanı (mm^3) ortalama alan \pm SD olarak verildi. Benzer şekilde 10 farklı kesitten 10 kript seçilerek kript uzunlukları ve mitoz sayısı tespit edildi. Mitoz sayısı, her kriptteki mitoz sayısı olarak ve kript uzunluğu (μm) ise ortalama kript boyu \pm SD olarak verildi.

3.7. Birlikte görülebilecek hastalıklar için tarama:

Çölyak hastalığı tanısı konulduktan sonra birlikte görülebilecek hastalıklar açısından hastalar tarandı. Tüm hastaların açlık kan şekeri ölçümü yapıldı. Aynı şekilde hastaların tiroid fonksiyonları ölçüldü ve antitiroglobulin, antimikrozomal antikorları bakıldı. Alanin aminotransferaz düzeyi yüksek olan iki hastanın otoimmün hepatit açısından otoantikorları çalışıldı. Bir hastanın myokardit tanısının ekarte edilebilmesi için biyokimyasal, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik incelemeleri yapıldı. Epilepsi tanısı ile tedavi görmekte olan bir hastanın eski kranial görüntüleme etkileri incelendi ve kalsifikasyon saptanmadı. Ancak maddi olanaksızlıklar nedeniyle yeni inceleme yapılamadı. Anemi ile başvuran bir hasta immun anemi nedenleri açısından değerlendirildi.

3.8. Tanı algoritmi:

Hastaların değerlendirilmeleri ve tanının konulmasında geçirilen aşamalar aşağıda şematize edilmiştir



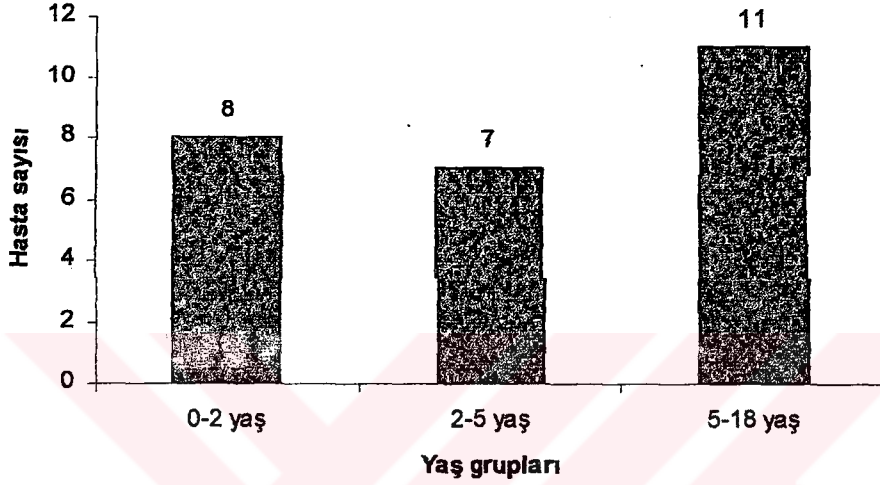
3.9. İstatistiksel analiz:

İstatistiksel analiz, SPSS Software 10.0'da yapıldı. Grup oranlarının karşılaştırılmasında ki-kare testi, gözlerde beklenen değerler 5'in altında ise Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. Grup ortalamalarının karşılaştırılması nonparametrik testler ile yapıldı. Bu amaçla, ikiden fazla grup ortalamalarının karşılaştırılmasında. Kruskal-Wallis, iki grup ortalamasının karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U-testi kullanıldı. İki grup arasındaki bağıntının saptanmasında Spearman korelasyon analizi kullanıldı. $p < 0.05$ bulunması anlamlı olarak kabul edildi.

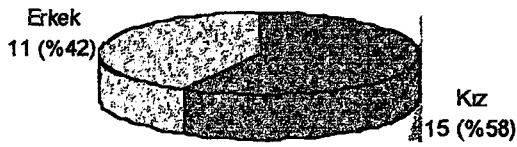


4. BULGULAR

Hastaların başvuru sırasındaki yaş ortalaması 6.41 ± 5.0 yıl (minimum:15 ay, maksimum: 17 yıl) idi. Hastaların başvuru sırasındaki yaş dağılımları şekil 5'de gösterilmiştir. Hastaların 15'i (%58.0) kız idi (Şekil 6).



Şekil 5: Hastaların ilk başvuruları sırasındaki yaş dağılımları



Şekil 6: Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımları

Başvuru yakınmalarına bakıldığında, 14 hasta (%53.7) ishal, 11 hasta (%42.5) boy kısalığı, bir hasta (%3.8) solukluk ve halsizlik nedeni ile başvurmuştu. Bu yakınmalara ek olarak hastalarda karın şişliği, kilo kaybı veya kilo alamama, yürüyememe gibi ek yakınmalar da mevcuttu (Tablo VIII).

Tablo VIII: Hastaların başvuru sırasındaki yakınmaları

Başvuru yakınması	Hasta sayısı (%)
İshal, kilo alamama, karın şişliği	7 (26.9)
İshal, kilo kaybı/kilo alamama	5 (19.2)
İshal ve yürüyememe	1 (3.8)
İshal ve nefes darlığı	1 (3.8)
Boy kısalığı	5 (19.2)
Boy kısalığı, kilo alamama	6 (23.3)
Halsizlik, solukluk	1 (3.8)

Başvuru sırasındaki ortalama yüzde boy oranı 87.8 ± 8.0 (minimum: %71- maksimum: %102), ortalama yüzde boya göre ağırlık oranı ise 88.6 ± 11.3 (minimum: %65- maksimum: %110) bulundu.

Başvuru sırasında hastaların 3'ünün boy uzunluklarının standardın %95'inin üzerinde olduğu, diğer hastaların (23 hasta) ise boylarının standardın %95'i ve altında olduğu tespit edildi (Tablo IX). Hastaların 11'inin boya göre ağırlığı %90'ın üzerinde idi.

Tablo IX: Hastaların başvurudaki antropometrik değerlendirme bulguları (Waterlow sınıflaması)

Antropometrik ölçümler	Hasta sayısı (%)
Yaşa göre boy (Standardın %'si)	
>%95	3 (11.5)
%90-95	10 (38.4)
%85-89	4 (15.3)
<85	9 (34.6)
Boya göre ağırlık (Standardın %'si)	
>%90	11 (42.3)
%81-90	8 (30.7)
%70-80	5 (19.2)
<70	2 (7.7)

Hastaların fizik incelemelerinde, boy kısalığı (19 hasta), batında distansiyon (13 hasta), kalp yetmezliği bulguları (1 hasta) ve çeşitli vitamin eksikliği bulguları saptandı. Hastaların başvuru sırasındaki fizik inceleme bulguları tablo X'da verilmiştir.

Tablo X: Hastaların fizik inceleme bulguları

	Hasta sayısı (%)
Boy kısalığı	19 (73.3)
Batında distansiyon	13 (50.0)
Raşitik kemik bulguları	5 (19.2)
Hepatomegali	4 (15.3)
Pretibial ödem	2 (7.7)
Parmak çomaklaşması	1 (3.8)
Kalp yetmezliği	1 (3.8)

Çölyak hastalığı ile birlikte görülen hastalıklar açısından hastalarımız incelendiğinde, 3 hastada büyüme hormonu eksikliği, 2 hastada Down Sendromu, 5 hastada ise çeşitli otoimmün hastalıkların olduğu tespit edildi (Tablo XI).

Tablo XI: Hastalarımızda çölyak hastalığı ile birlikte görülen hastalıklar

Birlikte görülen hastalık	Hasta sayısı (%)
Büyüme hormonu eksikliği	3 (11.5)
Down Sendromu	2 (7.7)
IgA eksikliği	2 (7.7)
Tip 1 diabet	1 (3.8)
Dermatitis herpetiformis	1 (3.8)
Takayasu arteriti	1 (3.8)

Hastaların dışkı incelemeleri yapıldığında 10 hastada çeşitli derecelerde yağ malabsorpsiyonu olduğu tespit edildi. Üç hastada dışkıda protein atılımı artmıştı, hiçbir hastada dışkıda indirgen madde saptanmadı (Tablo XII).

Tablo XII: Hastalarımızın başvuru sırasındaki dışkı özellikleri

	Hasta sayısı (%)
Dışkıda yağ	
(-)	16 (61.5)
+, ++	7 (26.9)
+++,++++	3 (11.6)
Dışkıda indirgen madde (pozitif bulunan hasta)	0 (0)
Dışkıda alfa 1 antitripsin (>2.2±0.8 µg/g kuru dışkı olan hasta)	3 (11.5)

Hastaların başvuru sırasındaki hematolojik ve biyokimyasal analizleri incelendiğinde, 19 hastanın hemoglobin düzeyi yaş ve cins için belirtilen referans değerlerin altında bulundu (Tablo XIII). Ortalama hemoglobin değeri 10.6±1.1 g/dL (minimum: 8.7-maksimum: 13.0) idi. Yedi hastada ALT yüksekliği, 7 hastada da hipoalbuminemi tespit edildi. Ortalama albumin değeri 3.8±0.45 g/dL (minimum: 2.6-maksimum:5.0 g/dL), ortalama ALT değeri ise 34.8±20.4 U/L (minimum: 10.0-maksimum: 86.0 U/L) bulundu. Üç hastada yağda eriyen vitamin eksikliğinin hematolojik ve biyokimyasal bulguları saptandı.

Tablo XIII: Patolojik laboratuvar bulguları tespit edilen hasta sayıları

	Hasta sayısı (%)
Anemi	19 (73.0)
ALT yüksekliği	7 (26.9)
Hipoalbuminemi	7 (26.9)
Hipokalsemi	2 (7.6)
Protrombin zamanında uzama	1 (3.8)

Başvuru sırasında yapılan D-ksiloz testinde, birinci saatte alınan serum D-ksiloz düzeyi ortalama 27.8 ± 10.1 mg/dL (10-49 mg/dL) bulundu. Dört hastanın (%15.3) D-ksiloz değeri 20 mg/dL'nin altında, 8 hastanın (%30.7) değeri ise 20-25 mg/dL arasında bulundu.

İshal ve ishal dışı nedenlerle başvuran hastaların, başvuru sırasındaki yaşları, antropometrik ölçümleri, D-ksiloz test değerleri, hemoglobin, albumin ve ALT değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo XIV).

Tablo XIV: İshal yakınması ve ishal dışı yakınmalarla başvuran hastalarımızın antropometrik ve laboratuvar incelemelerinin karşılaştırılması (ortalama \pm SD)

Başvuru yakınması	Yaş	BGA (%)	Boy (%)	D-ksiloz (mg/dL)	Hb (g/dL)	Albumin (g/dL)	ALT (U/L)
İshal	4.9 \pm 4.1	88.8 \pm 10.7	87.7 \pm 7.8	30.0 \pm 9.0	10.3 \pm 1.1	3.6 \pm 0.4	36.5 \pm 19.3
Büyüme geriliği/ anemi	7.8 \pm 4.7	88.3 \pm 11.1	88.5 \pm 8.4	27.8 \pm 9.9	11.1 \pm 1.0	3.9 \pm 0.4	31.2 \pm 19.7
p değeri*	0.085	0.940	0.940	0.145	0.067	0.840	0.347

* Mann-Whitney U-testi

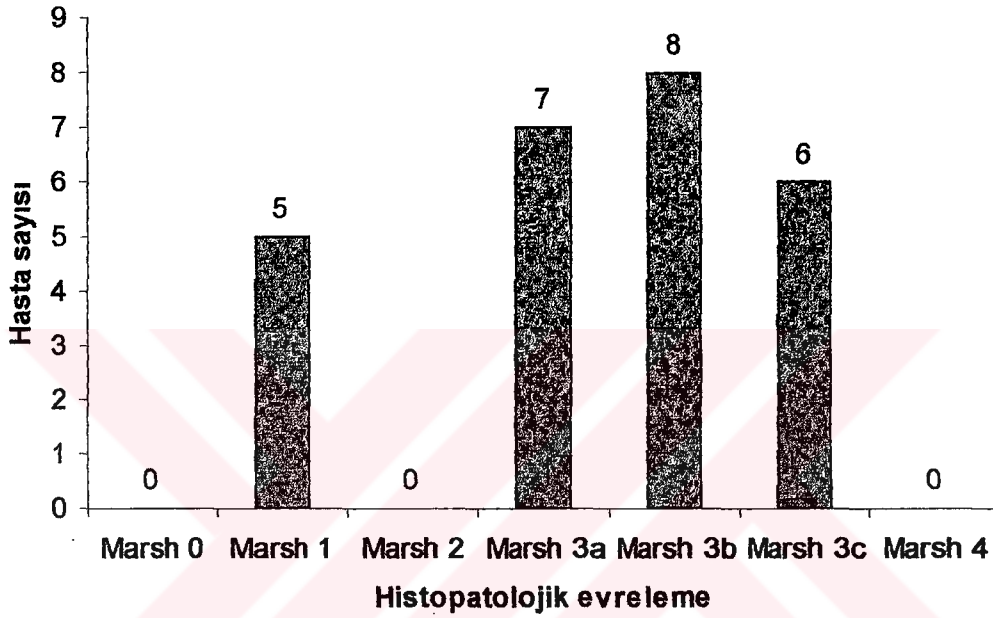
İshal ve ishal dışı nedenlerle başvuran hastaların başvuru sırasındaki alınan ince barsak biyopsi preparatlarında ölçülen ortalama villus alanı, mitoz sayısı ve kript boyu değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo XV).

Tablo XV: İshal yakınması ve ishal dışı yakınmalarla başvuran hastalarımızın ince barsak preparatlarının morfometrik ölçümlerinin karşılaştırılması (ortalama \pm SD)

Başvuru yakınması	Villus alanı (mm ³)	Mitoz sayısı	Kript boyu (µm)
İshal	0.020 \pm 0.002	5.2 \pm 2.6	249.1 \pm 97.7
Büyüme geriliği/ anemi	0.029 \pm 0.001	4.4 \pm 1.9	258.8 \pm 83.7
p değeri*	0.274	0.231	0.820

*Mann-Whitney U-testi

Hastaların ince barsak biyopsilerinin Marsh sınıflamasına göre evrelendirilmesi ile 5 (%19.2) hastanın ince barsak bulguları Marsh 1, 21 hastanın (%80.8) histolojik bulguları ise Marsh 3 olarak tespit edildi (Şekil 7). Marsh 0, 2 ve 4 evrelerinde histopatolojik bulgusu olan hasta saptanmadı. Hastaların histopatolojik preparatlarından örnekler resim 1-4' de sunulmuştur.

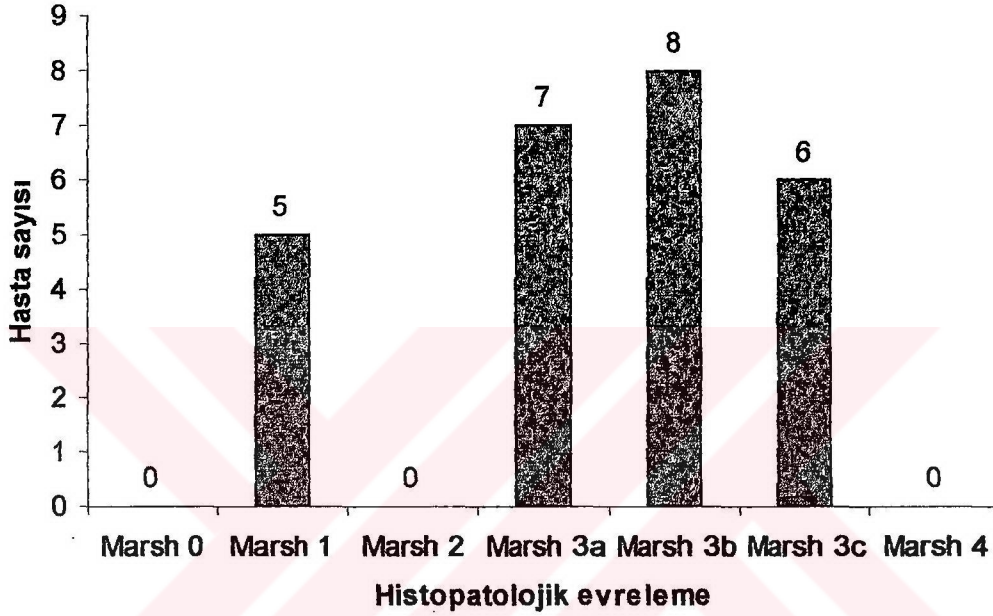


Şekil 7: İnce barsak biyopsilerindeki histopatolojik bulgulara göre hastalarımızın dağılımı

Hastalarımızın hepsinde serum IgA düzeyi bakıldı ve iki hastada IgA eksikliği tespit edildi (Onbir yaşındaki erkek hasta ve 17 yaşındaki kız hastada serum IgA düzeyleri sırası ile 19 ve 28 mg/dL bulundu).

Hastalarımızın AGA IgA, IgG ve AEMA IgA pozitifliği sırası ile, 17 (%70.8), 20 (%83.3) ve 15 hastada (%62.5) bulundu. Tip 1 lezyonu olan hastalarda AEMA pozitiflik oranı %75.0 iken, tip 3 lezyonu olanlarda bu oran %60.0 bulundu (p=0.513).

Hastaların ince barsak biyopsilerinin Marsh sınıflamasına göre evrelendirilmesi ile 5 (%19.2) hastanın ince barsak bulguları Marsh 1, 21 hastanın (%80.8) histolojik bulguları ise Marsh 3 olarak tespit edildi (Şekil 7). Marsh 0, 2 ve 4 evrelerinde histopatolojik bulgusu olan hasta saptanmadı. Hastaların histopatolojik preparatlarından örnekler resim 1-4' de sunulmuştur.

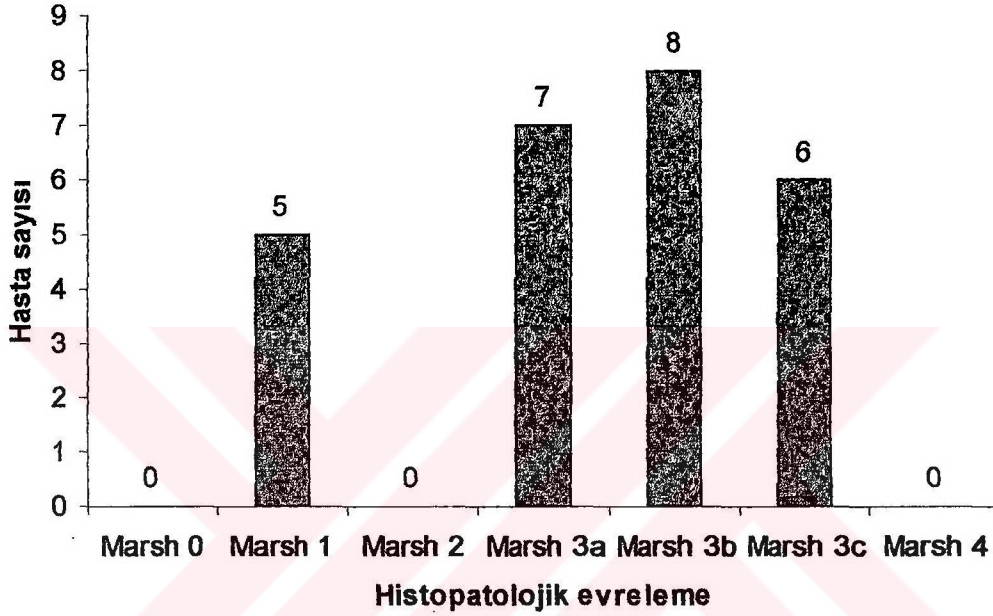


Şekil 7: İnce barsak biyopsilerindeki histopatolojik bulgulara göre hastalarımızın dağılımı

Hastalarımızın hepsinde serum IgA düzeyi bakıldı ve iki hastada IgA eksikliği tespit edildi (Onbir yaşındaki erkek hasta ve 17 yaşındaki kız hastada serum IgA düzeyleri sırası ile 19 ve 28 mg/dL bulundu).

Hastalarımızın AGA IgA, IgG ve AEMA IgA pozitifliği sırası ile, 17 (%70.8), 20 (%83.3) ve 15 hastada (%62.5) bulundu. Tip 1 lezyonu olan hastalarda AEMA pozitiflik oranı %75.0 iken, tip 3 lezyonu olanlarda bu oran %60.0 bulundu (p=0.513).

Hastaların ince barsak biyopsilerinin Marsh sınıflamasına göre evrelendirilmesi ile 5 (%19.2) hastanın ince barsak bulguları Marsh 1, 21 hastanın (%80.8) histolojik bulguları ise Marsh 3 olarak tespit edildi (Şekil 7). Marsh 0, 2 ve 4 evrelerinde histopatolojik bulgusu olan hasta saptanmadı. Hastaların histopatolojik preparatlarından örnekler resim 1-4' de sunulmuştur.



Şekil 7: İnce barsak biyopsilerindeki histopatolojik bulgulara göre hastalarımızın dağılımı

Hastalarımızın hepsinde serum IgA düzeyi bakıldı ve iki hastada IgA eksikliği tespit edildi (Onbir yaşındaki erkek hasta ve 17 yaşındaki kız hastada serum IgA düzeyleri sırası ile 19 ve 28 mg/dL bulundu).

Hastalarımızın AGA IgA, IgG ve AEMA IgA pozitifliği sırası ile, 17 (%70.8), 20 (%83.3) ve 15 hastada (%62.5) bulundu. Tip 1 lezyonu olan hastalarda AEMA pozitiflik oranı %75.0 iken, tip 3 lezyonu olanlarda bu oran %60.0 bulundu (p=0.513).

İki yaşın altındaki ve üzerindeki hastalarda AEMA pozitiflik oranı arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.634$). İki yaşın altındaki hastalarda pozitiflik oranı %50.0 iken daha büyük çocuklarda bu oran %66.7 olarak bulundu (Tablo XVI).

Tablo XVI: İki yaşın altındaki ve üzerindeki hastalarda AEMA pozitiflik oranının dağılımı

	AEMA pozitif n (%)	AEMA negatif n (%)	Toplam hasta* n (%)
< 2 yaş	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (100.0)
> 2 yaş	12 (66.7)	6 (33.3)	18 (100.0)

*İki hastada antikor çalışması yapılamadı
 $p=0.634$ (Fisher'in kesin ki-kare testi)

Antiendomisyum IgA pozitifliği, tip 3a, 3b ve 3c lezyonu olanlarda sırası ile %57.1, %28.6 ve %100.0 idi (Tablo XVII). Antigliadin IgA pozitifliği tip 1, 3a, 3b ve 3c lezyonu olanlarda sırası ile, %50.0, %71.4, %57.1 ve %100.0 idi. Antigliadin IgG pozitifliği ise sırası ile %100, %71.4, %71.4 ve %100.0 oranında saptandı.

Tablo XVII: Farklı histopatolojik bulgulara sahip olan hastalarımızın AGA IgG, IgA ve AEMA IgA pozitiflik oranları

	AGA IgA n (%)	AGA IgG n (%)	AEMA IgA n (%)	Toplam hasta
Marsh 1	2 (50.0)	4 (100.0)	3 (75.0)	4 ^{#*}
Marsh 3a	5 (71.4)	5 (71.4)	4 (57.1)	7 [#]
Marsh 3b	4 (57.1)	5 (71.4)	2 (28.6)	7 [*]
Marsh 3c	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6

*Bir hastada serolojik çalışma yapılamamıştır

[#]Bir hastada IgA eksikliği saptanmıştır

Antiendomisyum antikoru pozitif ve negatif olan hastaların başvuru yakınmalarına bakıldığında, ishal yakınmasının sırası ile 9 (%60.0) ve 4 (%44.4) olduğu belirlendi (p=0.675). Her iki grupta da 5 hasta büyüme geriliği ile başvurmuştu (p=0.452).

Antiendomisyum antikoru pozitif ve negatif olan hastaların başvuru sırasındaki yaşları, antropometrik ölçümleri, D-ksiloz test değerleri, albumin ve ALT değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo XVIII). Antiendomisyum antikoru pozitif olan grupta bulunan hastaların ortalama hemoglobin değeri 10.3±1.1 g/dL, negatif olanları ise 11.4±0.8 bulundu (p=0.030).

Tablo XVIII: Antiendomisyum antikor pozitif ve negatif olan hastaların antropometrik ve laboratuvar incelemelerinin karşılaştırılması (ortalama±SD)

	Yaş	BGA (%)	Boy (%)	D-ksiloz (mg/dL)	Hb (g/dL)	Albumin (g/dL)	ALT (U/L)
AEMA negatif	8,2±6.1	86.3±12.9	90.1±7.5	26.0±8.7	11.4±0.8	3.8±0.4	28.4±19.3
AEMA pozitif	5.2±4.2	90.0±10.52	88.2±7.5	31.2±8.8	10.3±1.1	3.9±0.4	38.1±22.0
p değeri*	0.482	0.682	0.556	0.194	0.030	0.379	0.263

* Mann-Whitney U-testi

Antiendomisyum antikoru pozitif ve negatif olan hastaların başvuru sırasındaki alınan ince barsak biyopsi preparatlarında ölçülen ortalama villus alanı, mitoz sayısı ve kript boyu değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo XIX).

Tablo XIX: Antiendomisyum antikor pozitif ve negatif olan hastaların ince barsak preparatlarının morfometrik ölçümlerinin karşılaştırılması (ortalama±SD)

	Villus alanı (mm ³)	Mitoz sayısı	Kript boyu (µm)
AEMA negatif	0.028±0.001	4.9±2.1	261.7±77.7
AEMA pozitif	0.020±0.002	5.0±2.4	257.5±92.5
p değeri*	0.238	0.897	0.753

*Mann-Whitney U-testi

Marsh sınıflamasına göre sınıflandırılan gruplar arasında, morfolojik olarak yapılan villus alan ölçümleri, mitoz sayısı ve boyu ölçümleri açısından anlamlı fark saptandı ($p=0.000$, tablo XX). İleri analiz olarak, gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında da (Mann-Whitney U-test), villus alanı ve mitoz sayısı tüm gruplar arasında anlamlı farklılık gösteriyordu ($p<0.001$). Kript boyu açısından Marsh 3b ve 3c olan gruplar arasında istatistiksel fark tespit edilmedi ($p=0.061$). Diğer gruplar arasındaki fark anlamlı idi ($p<0.001$).

Histopatolojik olarak oluşturulan gruplar ile morfolojik bulguların ilişkileri araştırıldığında, histopatolojik evre ilerledikçe villus alanının azaldığı tespit edildi ($p=0.000$, $r=-0.973$). Benzer şekilde, histopatolojik evre ilerledikçe mitoz sayısı anlamlı derecede artmakta ve kript boyu uzamakta idi (sırası ile, $p=0.000$, $r=0.907$ ve $p=0.000$, $r=0.904$).

Tablo XX: Hastalarımızda tespit edilen ortalama villus alanı, mitoz sayısı ve kript boyunun Marsh sınıflamasına göre dağılımı (ortalama \pm SD)

	Villus alanı (mm ³)	Mitoz sayısı	Kript boyu (µm)
Marsh 1	0.049 \pm 0.005	1.4 \pm 0.5	98.9 \pm 38.1
Marsh 3a	0.035 \pm 0.005	3.8 \pm 1.1	225.9 \pm 51.9
Marsh 3b	0.018 \pm 0.003	5.7 \pm 1.1	305.5 \pm 31.6
Marsh 3c	0.0 \pm 0.0	7.6 \pm 0.5	338.0 \pm 15.9
p değeri*	0.000	0.000	0.000

*Kruskal-Wallis testi

Histopatolojik olan sınıflandırılan gruplardaki hastalarımızın başvuru yakınmaları ele alındığında, Marsh 1 grubunda hastaların 3'ü ishal, 2'si boy kısalığı yakınmaları ile başvurmuştu. Marsh 3a bu yakınmalar sırası ile 3 ve 3, ve Marsh 3b'de ise sırası ile 2 ve 6 idi. Marsh 3c grubunda ise, tüm hastalar ishal yakınması ile başvurmuştu (Tablo XXI).

Tablo XXI: Hastalarımızın başvuru yakınmalarının Marsh sınıflamasına göre dağılımı

	İshal	Boy kısalığı	Halsizlik, solukluk
Marsh 1	3	2	-
Marsh 3a	3	3	1
Marsh 3b	2	6	-
Marsh 3c	6	-	-
Toplam	14	11	1

Histopatolojik olan sınıflandırılan gruplarda bulunan hastalarımızın başvuru sırasında yaş ortalamaları ve ölçülen antropometrik değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo XXII).

Tablo XXII: Hastalarımızın başvuru sırasındaki yaş ortalamaları ve antropometrik ölçümlerinin Marsh sınıflamasındaki gruplara göre dağılımı (ortalama±SD)

	Ortalama yaş	Yüzde yaşa göre boy	Yüzde boya göre ağırlık
Marsh 1	4.0±2.9	92.0±5.5	89.2±11.3
Marsh 3a	7.8±5.5	91.3±8.7	82.8±16.0
Marsh 3b	8.2 ±5.5	84.3±7.9	94.0±9.0
Marsh 3c	3.6±3.2	85.5±7.9	86.6±7.3
p değeri*	0.188	0.209	0.308

*Kruskal-Wallis testi

Histopatolojik olan sınıflandırılan gruplardaki hastalarımızın başvuru sırasındaki hemoglobin, ALT, albumin ve D-ksiloz değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo XXIII).

Tablo XXIII: Hastalarımızın laboratuvar bulgularının Marsh sınıflamasındaki gruplara göre dağılımı (ortalama±SD)

	Hemoglobin (g/dL)	ALT (U/L)	Albumin (g/dL)	D- ksiloz (mg/dL)
Marsh 1	10.8±1.0	29.4±8.4	3.8±0.6	28.6±12.9
Marsh 3a	10.8±0.9	29.6±10.9	4.0±0.4	32.3±10.0
Marsh 3b	11.1±0.9	34.5±14.9	3.9±0.4	22.2±9.8
Marsh 3c	9.7±1.2	45.1±26.4	3.7±0.3	30.3±6.4
p değeri*	0.167	0.637	0.661	0.148

*Kruskal-Wallis testi

Histopatolojik olan sınıflandırılan gruplardaki hastalarımızın başvuru sırasındaki dışkıda yağ pozitifliği arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo XXIV).

Tablo XXIV: Hastalarımızın dışkı özelliklerinin Marsh sınıflamasına göre dağılımı

	Dışkıda yağ pozitifliği olan hasta sayısı (%)	Alfa 1 AT yüksekliği (Hasta sayısı)
Marsh 1	1 (20.0)	-
Marsh 3a	2 (29.1)	1
Marsh 3b	4 (50.0)	1
Marsh 3c	3 (50.0)	1
p değeri*	0.676	

*Fisher'in kesin ki-kare testi

Dışkıda yağ pozitifliği olan 10 hastada yapılan ter testleri sonucunda bu testin 5 hastada sınırdan yüksek bulunduğu görüldü. Bu hastalarda yapılan mutasyon analizi incelemelerinde ΔF508 ve 1677delTA mutasyonları tespit edilmedi. Tüm hastaların tekrarlanan ter testi sonuçları normal sınırlarda bulundu.

Bir hastada dermatitis herpetiformis ile uyumlu deri lezyonları saptandı (Resim 5).

Histopatolojik olan sınıflandırılan gruplardaki hastalarımızın başvuru sırasındaki hemoglobin, ALT, albumin ve D-ksiloz değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo XXIII).

Tablo XXIII: Hastalarımızın laboratuvar bulgularının Marsh sınıflamasındaki gruplara göre dağılımı (ortalama±SD)

	Hemoglobin (g/dL)	ALT (U/L)	Albumin (g/dL)	D- ksiloz (mg/dL)
Marsh 1	10.8±1.0	29.4±8.4	3.8±0.6	28.6±12.9
Marsh 3a	10.8±0.9	29.6±10.9	4.0±0.4	32.3±10.0
Marsh 3b	11.1±0.9	34.5±14.9	3.9±0.4	22.2±9.8
Marsh 3c	9.7±1.2	45.1±26.4	3.7±0.3	30.3±6.4
p değeri*	0.167	0.637	0.661	0.148

*Kruskal-Wallis testi

Histopatolojik olan sınıflandırılan gruplardaki hastalarımızın başvuru sırasındaki dışkıda yağ pozitifliği arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo XXIV).

Tablo XXIV: Hastalarımızın dışkı özelliklerinin Marsh sınıflamasına göre dağılımı

	Dışkıda yağ pozitifliği olan hasta sayısı (%)	Alfa 1 AT yüksekliği (Hasta sayısı)
Marsh 1	1 (20.0)	-
Marsh 3a	2 (29.1)	1
Marsh 3b	4 (50.0)	1
Marsh 3c	3 (50.0)	1
p değeri*	0.676	

*Fisher'in kesin ki-kare testi

Dışkıda yağ pozitifliği olan 10 hastada yapılan ter testleri sonucunda bu testin 5 hastada sınırdan yüksek bulunduğu görüldü. Bu hastalarda yapılan mutasyon analizi incelemelerinde ΔF508 ve 1677delTA mutasyonları tespit edilmedi. Tüm hastaların tekrarlanan ter testi sonuçları normal sınırlarda bulundu.

Bir hastada dermatitis herpetiformis ile uyumlu deri lezyonları saptandı (Resim 5).

5. TARTIŞMA

Çölyak hastalığı tanısı ile izlenen hastalarımızın klinik bulguları, başvuru sırasındaki antropometrik ölçümleri, laboratuvar incelemeleri ve histopatolojik sınıflamasının incelendiği bu çalışmaya 26 hasta alındı. Başvuru yakınmalarına bakıldığında, 14 hasta ishal, 11 hasta boy kısalığı, bir hasta solukluk ve halsizlik nedeni ile başvurmuştu. Yirmi hastada iki veya daha fazla yakınma mevcuttu. Beş hasta sadece boy kısalığı ile bir hasta ise halsizlik ve solukluk yakınması ile başvurmuştu. İshal, karın şişliği ve kilo alamama gibi çölyak hastalığının tipik başvuru semptomları ile gelen hastaların yaş ortalaması 4.9 ± 4.1 yıl, diğer semptomlarla başvuranların ise 7.8 ± 4.7 yıl idi. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Çocukluk çağı grubunu kapsayan çalışmalarda en sık başvuru yakınmalarının ishal, karın şişliği ve kilo kaybı olduğu belirtilmektedir (86,87). Bu semptomlar sıklıkla beş yaşından önce ortaya çıkmaktadır ve genellikle ilk iki yaşta tanı alan hastalarda görülmektedir. Hastalarımız arasında da iki yaşından daha önce tanı alanların tümünün başvuru yakınması ishal idi. Benzer sonuçlar, Demir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da gözlemlenmiştir (87). Daha büyük yaş grubundaki çocuklarda büyüme geriliği önemli bir bulgudur ve bu durum hastaların tanı konulmadan önce uzun süredir hastalığa maruz kalması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Erişkinlerde ise daha sıklıkla gastrointestinal sistem dışı semptomlarla başvuru olmaktadır. İshal ve ishal dışı nedenlerle başvuran hastaların, başvuru sırasındaki antropometrik ölçümleri, D-ksiloz test değerleri, hemoglobin, albumin ve ALT değerleri arasında fark saptanmadı. Literatürde, hematolojik ve biyokimyasal parametreler açısından bu iki grubu karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Anemi ve hipoalbuminemi malabsorpsiyon sendromlarında sıklıkla görülen laboratuvar bozukluklarıdır. İshal yakınması ile başvuran grupta ortalama hemoglobin ve albumin değerleri diğer gruba göre düşük bulunmasına rağmen aradaki fark anlamlı değildi. Bu sonuç hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilir.

Hastaların başvuru sırasındaki yaş ortalaması 6.41 ± 5.0 yıl (minimum:15 ay, maksimum: 17 yıl) idi. Çocukluk yaş grubunu kapsayan çalışmalarda da başvuru sırasındaki ortalama yaş 5-7 yıl arasındadır (21,87,88).

Beş hasta boy kısalığı yakınması ile başvurdu. Bu hastaların hiç birinde boy kısalığı dışında çölyak hastalığı düşündürecek semptom yoktu. Literatürde yer alan

Bir çalışmada, sadece boy kısalığı ile başvuran hastaların tüm hastalar içindeki oranı %1.9 olarak tespit edilmiştir (87). Kısa boy nedeni ile araştırılan hastalar arasında çölyak hastalığı tespit edilme sıklığı ise farklı çalışmalara göre değişmekle birlikte, %1.7-55 olarak belirtilmektedir (8,89-91). Boy kısalığı olan çocuklar arasında, bu derece yüksek oranda çölyak hastalığı tespit edilmesi nedeni ile, bu grup çocuklarda başka bulgu olmasa bile çölyak hastalığının taranması önerilmektedir (89). Çölyak hastalığında büyüme geriliğinin bir çok nedeni olduğu öne sürülmektedir. Nutrisyonel eksiklikler, düşük serum somatomedin aktivitesi ve büyüme hormonu salınımında yetersizlik bunlar arasında sayılmaktadır (87,92,93). Üç hastada çölyak hastalığı ile birlikte büyüme hormonu eksikliği saptandı. Bu hastaların ikisine klinik ve histopatolojik bulgular ile çölyak hastalığı tanısı konulmuştu; glutensiz diyet başlandıktan sonraki takiplerinde vücut ağırlığı artışlarının çok iyi olmasına karşın, boy uzamalarının yeterli düzeyde olmaması nedeni ile büyüme hormonu eksikliği olabileceği düşünülerek test yapıldı ve eksiklik tespit edildi. Bir hasta ise büyüme hormonu eksikliği tanısı ile tedavi almakta idi. Ancak kilo alımının iyi olmaması nedeniyle araştırılarak çölyak hastalığı tanısı konuldu. İlk iki hastanın hormon replasman tedavisi ile boylarında, üçüncü hasta ise glutensiz diyetin başlanması ile vücut ağırlığında artış tespit edildi.

Sekiz yaşındaki bir hasta ishal, yürüyememe ve sırtında eğrilik yakınmaları ile başvurdu. Hastanın öyküsü derinleştirildiğinde dört yaşında iken sarı-yeşil renkli ishal ve kusma şikayetlerinin başladığı ve bu yakınmalara kısa zamanda el ve ayaklarda şişme ve kilo kaybının eklendiği öğrenildi. Beş yaşında iken sol femoral fraktür, el ve ayaklarda kasılmalar ve yürüyememe yakınmaları da ortaya çıkan hastaya, bu dönemde hipokalsemi ve anemi saptanarak kan transfüzyonu ve kalsiyum tedavisi yapıldığı öğrenildi. Hasta son iki yıldır diyetinde yeterince gluten almasına rağmen ishal yakınması yoktu. Fizik incelemede, kronik malnutrisyon (yaşa göre boy standardın %77'si), kaput kuadratum, göğüste raşitik tespihler ve Harison oluşu, sırtta açıklığı sağa bakan kifoskolyoz, her iki bacakta "X bacak" deformitesi, kas atrofisi, bilateral düşük ayak ve her iki bacak distalinde kas gücünde azalma (2/5) tespit edildi. Laboratuvar incelemelerinde, hemoglobin: 10 g/dL, ortalama eritrosit hacmi: 86 fL, kalsiyum: 9 mg/dL, fosfor: 3.1 mg/dL, alkalen fosfataz: 5082 IU/L, ALT: 69 U/L, albumin: 3.4 g/dL, protrombin zamanı: 35 saniye, A vitamini (26 µg/dL) ve B₁₂ vitamini düzeyi (210 pg/mL) düşük bulundu. Dışkıda alfa 1antitripsin düzeyi yüksekti

(6.7 mg/g kuru dışkı, normal: 2.1±0.8 mg/g kuru dışkı). Hastanın AGA ve AEMA pozitif saptanarak yapılan ince barsak biyopsisi "tip 3a" patoloji ile uyumlu bulundu ve glutensiz diyete başlandı. Hastaya ayrıca raşitizm tedavisi ile birlikte, B₁₂ vitamini, K vitamini desteği de verildi. Tedavinin ikinci ayından itibaren kas gücü artan ve yürümeye başlayan hastanın grafilerinde altıncı ayda da osteopeni bulguları devam etmekteydi. Metabolik kemik hastalığı ve hipokalsemi, malabsorpsiyon sendromlarında görülen kalsiyum, D vitamini veya her ikisinin emilim bozukluğu sonucu gelişen komplikasyonlardır (58). Hastalarda hipokalsemiye sekonder hiperparatiroidi gelişmektedir (26). Kalsiyum metabolizmasıyla ilgili komplikasyonlar ve kemik fraktürleri ile başvuran ve çölyak hastalığı tanısı alanlar, genellikle çölyak hastalığının tipik bulgularının görüldüğü küçük çocukluk döneminden sonra tanı alan olgulardır (58,94). Bir çok hasta sadece hipokalsemi, kemik kırıkları veya osteomalazi gibi fizik ve laboratuvar bulgularıyla başvurmakta ve gastrointestinal sistem yakınmaları mevcut değildir. Yapılan çalışmalarda bu şekilde başvuran hastalarda klinik olarak malabsorpsiyon bulguları olmasa da hastaların çölyak hastalığı açısından incelenmeleri önerilmektedir (94,95). Ayrıca ileri yaşta olanlarda da çölyak hastalığının akılda tutulması gerektiği belirtilmektedir.

Bir hastada Takayasu arteriti ile birlikte çölyak hastalığı saptandı. On iki yaşındaki bu hasta, 2-3 yaşından beri halsizlik ve solukluk yakınmaları ile düzensiz aralıklarla oral demir preparatı kullanan, son 1-2 yıldır bu şikayetlerine, batında distansiyon ve boyda uzamama yakınmalarının eklendiği bir kız hasta idi. Hastanemize başvurmadan üç ay önce Takayasu vaskülitini tanı olarak oral steroid tedavisi başlanmıştı. Hastanın fizik incelemesi ve yapılan tetkiklerinde, kronik malnutrisyon, deri altı yağ dokusunda azalma, batında distansiyon, hepatomegali, hipoalbuminemi (serum albumin değeri: 3.6 g/dL), anemi (hemoglobin: 10 g/dL, ortalama eritrosit hacmi: 64 fL, serum demir: 28 mcg/dL, transferrin saturasyonu: %7) ve A vitamini düzeyinde düşüklük saptandı. Koagülasyon profili normaldi ve ALT düzeyi 70 IU/L bulundu. Dışkı incelemelerinde yağ malabsorpsiyonu tespit edildi. Ter testi, ince barsak grafisi normal olan hastanın D-xyloze testi 17 mg/dL bulundu ve serolojik testleri negatif olan hastaya ince barsak biyopsisi ile çölyak hastalığı tanısı konuldu. Takayasu arteritinin mezenterik arterleri tutmuş olabileceği göz önüne alınarak, mezenterik arterlere yönelik yapılan manyetik rezonans-anjiyografi tetkiki sonucunda superior mezenterik arterde minimal daralma dışında patolojik bulgu

saptanmadı. Hastaya bu bulgularla glutensiz diyet, vitamin ve mineral destek tedavisi başlandı. Literatürde Takayasu arteriti ile birlikte çölyak hastalığı görülen bir olgu yayınlanmıştır (96). Bu olgu, renovasküler hipertansiyon ve malabsorpsiyonu olan ve Takayasu vaskülitine ek olarak, otoimmün tiroidit ve çölyak hastalığı da tespit edilen genç bir kadın hastadır. Verilen immunsupressif tedaviyle, ek otoimmün hastalıklarında düzelme saptanırken vasküler komplikasyonların devam ettiği rapor edilmiştir. Bunun dışında çölyak hastalığı olan hastalar arasında, sistemik lupus eritematozus, Behçet hastalığı gibi bazı vaskülitlerin birlikte görülebildiği literatürde belirtilmiştir (97-100).

Down Sendromu olan iki hastada çölyak hastalığı tespit edildi. Bu hastaların biri ishal, diğeri ise büyüme geriliği ile başvurdu. Down Sendromu'nun bulguları arasında büyüme geriliği, hipotoni, konstipasyon ve gastrointestinal bozuklukların görülebilmesi nedeni ile bu hastalarda çölyak hastalığının klinik bulgularını ayırt etmek zordur (44). Down Sendromu olan bireylerde çölyak hastalığının sıklığının yüksek olması ve spesifik bulgu vermemesi nedeniyle tüm hastaların çölyak hastalığı açısından taranmaları önerilmektedir (46,47,49).

Down Sendromu olan ve sekiz yaşında tip 1 diabet tanısı konularak insülin başlanan on yaşındaki bir kız hastada çölyak hastalığı tespit edildi. Kan şekeri regulasyonunda problemler yaşanıyordu, ayrıca hastada hipokalsemi (serum kalsiyumu: 7 mg/dL) ve hiperparatiroidi (parathormon: 97 pg/mL) tespit edilmişti. Fizik muayenede antropometrik ölçümleri kronik malnutrisyon ile (yaşa göre boy standardın %82'si) uyumlu idi. Tam kan sayımında, hemoglobin: 9 g/dL, ortalama eritrosit hacmi: 67 fL bulundu. Ayrıca hastada her iki diz ve dirsekte bazıları krutlu, kaşıntılı, kırmızı renkte papuler lezyonları ortaya çıktı. Bu lezyonların dermatitis herpetiformis ile uyumlu olabileceği belirtildi. Ancak lezyonlardan biyopsi alınamadı. Hastadan çölyak hastalığı için serolojik testler istendi ve AGA IgA ve IgG ile AEMA pozitif bulundu. Yapılan ince barsak biyopsisinde tip 3c lezyon tespit edilerek çölyak hastalığı tanısı ile tedaviye başlandı. Glutensiz diyetle başlanması ile birlikte kalsiyum değerleri normale döndü, kan şekeri düzeyleri regüle oldu, tedavinin ikinci ayından itibaren lezyonlar kayboldu ve izleyen dönemlerde tekrarlamadı.

Dermatitis herpetiformis, çölyak hastalığı ile yüksek oranda birliktelik gösteren immun aracılı bir cilt hastalığıdır (51). Hastaların %90'ı çölyak hastalığında olduğu gibi, HLA-DQ2 doku antijeni taşırlar (52). Hastaların deri biyopsilerinde saptanan IgA depolanması glutensiz diyetle azalmakta ve diyete gluten eklenmesi ile tekrar ortaya çıkmaktadır (101). Patogeneizde, tTG'a karşı gelişmiş IgA antikoru, kutanöz transglutaminaza karşı çarpaz reaksiyon sonucu ciltte birikmektedir (102). Yapılan çalışmalarda, IgA depolanmasının olduğu deri lezyonlarının çevresinde, tip VII kollajen ile tTG'ının çarpaz bağ yaptığı da gösterilmiştir (103). Tip 1 diabet gibi diğer otoimmün hastalıklar dermatitis herpetiformisli hastalarda sıklıkla rapor edilmektedir (104). Hastalarda histopatolojik olarak, çölyak hastalığında tespit edilen bulgulardan ayırdedilemeyen enteropatik değişiklikler tespit edilir (50). Bunlar, hastaların %75'inde total veya parsiyel villöz atrofi ve geri kalan %25'inde ise hafif mukozal değişikliklerle beraber IEL'lerde artış saptanmasıdır (52). Hastalığın cilt bulguları hastamızda da olduğu gibi kaşıntılı papüloveziküler lezyonlarla karakterizedir. Lezyonlar diyete duyarlıdır. Erişkin yaş grubundaki hastalarda glutensiz diyete başladıktan sonra ortalama iki yıl içinde lezyonlarda düzelme olurken çocuklarda yanıt daha hızlıdır. Yapılan bir çalışmada diyet başladıktan sonra çocukların %82'sinde ilk altı ay içinde lezyonlarda düzelme olduğu tespit edilmiştir (105). Hastamızda da diyete başladıktan iki ay sonra cilt bulguları düzeldi ve daha sonraki izleminde yeni lezyon saptanmadı.

Başvuru sırasında 19 hastada (%73) anemi saptandı. Bir hastada megaloblastik anemi (serum vitamin B₁₂ düzeyi düşük) mevcuttu. Diğer hastalarda ise demir eksikliği anemisi tespit edildi. Bir hasta solukluk ve oral demir tedavisine yanıt vermeyen demir eksikliği anemisi ile başvurdu. Ondört yaşındaki bu hastanın öyküsü derinleştirildiğinde, son bir yıldır anemi için demir tedavisi aldığı, halsizliğinin olduğu ve ishal, kusma gibi herhangi bir gastrointestinal sistem yakınmasının veya zayıflama probleminin olmadığı öğrenildi. Hastanın fizik incelemesinde kronik zeminde akut malnutrisyon (yaşa göre boy standardın %92'si ve boya göre ağırlık standardın %83'ü) tespit edildi. Laboratuvar incelemelerinde, hemoglobin: 9.4 g/dL, ortalama eritrosit hacmi: 65 fL, ferritin: 2 ng/mL, AGA IgG ve IgA ve AEMA antikoru pozitif bulundu ve yapılan ince barsak biyopsisi ile çölyak hastalığı tanısı konularak tedavi başlandı. Demir eksikliği anemisi çölyak hastalığında sık görülen bir bulgudur. Hastamızda da olduğu gibi çölyak hastalığının ilk başvuru yakınması olabilir. Corazza

ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada, anemi tanısı ile takip edilen 200 hasta AGA ve AEMA antikoru ile taranarak her iki antikoru da pozitif olanlara ince barsak biyopsisi yapılmıştır (106). Bu hastaların hiç birinde çölyak hastalığı ile uyumlu olabilecek gastrointestinal sistem yakınması belirtilmemiştir. Bu hastalardan 10'unda ince barsak biyopsi bulguları ile çölyak hastalığı tanısı konularak (prevalans: %5) tedaviye başlanmıştır. Bu çalışmada ve daha pek çok çalışmada oral demir tedavisine yanıt vermeyen veya daha önce kanaması olmayan demir eksikliği anemisi olan olgularda çölyak hastalığının düşünülmesi ve ileri incelemeler yapılması önerilmektedir (9,11,23,107). Çalışmamızda farklı histopatolojik evrede bulunan hastaların hemoglobin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu durum, çölyak hastalığının proksimal ince barsaktan başlayıp distale doğru ilerlemesi ve proksimal ince barsak tutulumunun tüm hastalarda mevcut olması ile açıklanabilir. Ayrıca, çölyak hastalarındaki gastrik lenfositik infiltrasyon nedeni ile ortaya çıkan hipoklorhidrinin de demir emilimini azalttığı saptanmıştır (71). Bu hastalarda demir eksikliği ile birlikte folik asit eksikliği de sıklıkla tespit edilmektedir (56). Çölyak hastalığında tespit edilebilen B₁₂ eksikliğine bağlı megaloblastik aneminin patogeneze yönelik çeşitli görüşler mevcuttur. Vitamin B₁₂ terminal ileumdan emilmektedir. Villöz atrofi daha çok proksimal ince barsakta görüldüğünden, bu durum villöz atrofi dışındaki mekanizmalarla açıklanmak istenmiştir. Görüşlerden biri, çölyak hastalarında tespit edilen mide, ince ve kalın barsakta bulunan lenfositik infiltrasyonun emilime engel olduğudur (108,109). Diğer bir görüş ise, tedavi edilmemiş çölyaklı hastaların ince barsaklarında ortaya çıkan bakteriyel aşırı çoğalmanın intraluminal B₁₂ miktarını azalttığı ve emilimin azaldığıdır (71). Literatürde, histopatolojik evre ile hemoglobin düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çölyak hastalarının laboratuvar özelliklerinin araştırıldığı çalışmalarda anemi oranı %41-52 arasında değişmektedir (21,87).

Yedi hastada serum aminotransferaz düzeylerinde yükseklik saptandı. Bu hastaların üçünde fizik incelemede hepatomegali tespit edildi. Yapılan çalışmalarda, sadece karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk olan hastalarda malabsorpsiyon bulgusu olmasa da çölyak hastalığının araştırılması gerektiği belirtilmektedir (61,110). Hastalarımız arasında nedeni açıklanamayan aminotransferaz yüksekliği ile başvuran hasta yoktu. Çölyak hastalığında tespit edilen karaciğer patolojileri incelendiğinde yağlanma, kronik hepatit veya fibrozis gibi şiddetli lezyonlar tespit edilmiştir (111).

Bütünlüğü bozulmuş olan intestinal mukozadan emilen toksik maddelerin karaciğer hasarına neden olduğu belirtilmektedir (112). Diyete başlanması ile birlikte karaciğer patolojilerinde düzelme bildirilmektedir (87). Ancak ilerlemiş ve geri dönüşümsüz lezyonları olan hastalarda düzelme olmamaktadır.

Başvuru sırasında yapılan D-ksiloz absorpsiyon testi ortalama 27.8 ± 10.1 mg/dL (10-49 mg/dL) bulundu. Dört hastanın (%15.3) D-ksiloz değeri 20 mg/dL'nin altında, 8 hastanın (%30.7) değeri ise 20-25 mg/dL arasında bulundu. Serum D-ksiloz değerinin 20 mg/dL'nin altında bulunması ince barsak hasarlanmasını gösterir (6). Bazı yazarlar, bu değer 25 mg/dL'nin altında olması durumunda ince barsak biyopsisi yapılması gerektiğini belirtmektedirler (26). Yapılan bir çalışmada, total villus atrofi saptanan hastaların başvurusu sırasında yapılan D-ksiloz testinin sensitivitesi %84.6 bulunmuştur (113). Bu çalışmada, histopatolojik incelemelerinde total villöz atrofi saptanan olguların ortalama D-ksiloz düzeyi 16.1 mg/dL, minimal değişiklikler saptanan hastaların ise ortalama düzeyi 36.2 mg /dL bulunmuştur ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Çalışmamızda farklı evrelerde bulunan hastaların serum D-ksiloz test sonuçları arasında anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca villus alanı azaldıkça D-ksiloz emiliminde anlamlı azalma da tespit edilmedi. Bu sonuçlar lezyonların evresinin yanında, ince barsak tutulum alanının da nutrientlerin emiliminde önemli olduğunu düşündürmektedir.

Çölyak hastalığının tanısında ince barsak biyopsisi "gold standard" olmasına rağmen, serolojik testler, hastalığın tanısında ve tekrarlayan biyopsilerin yapılamadığı durumlarda, sıklıkla kullanılmakta ve yol gösterici olmaktadır (107). Bu çalışmada hem antikor araştırılması hem de ince barsak biyopsisi yapıldı. Çalışmamızda, antikor taramaları negatif bulunan hastalara biyopsi yapılmadığından testlerin spesivitesi ölçülemedi. Hastalarımızın AGA IgA, IgG ve AEMA IgA pozitifliği oranları sırası ile, %70.8, %83.3 ve %62.5 bulundu. Tip 1 lezyonu olan hastalarda AEMA pozitiflik oranı %75.0 iken tip 3 lezyonu olanlarda bu oran %60.0 bulundu. Tip 3c lezyonu olanlarda bu oran %100.0 idi. Çölyak hastalığında serolojik belirleyicilerin sensitivite ve spesiviteleri ile ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu araştırmalarda, sensitivite ve spesivitesi en yüksek antikor AEMA'dır (64-69). Çalışmamızda sensitivitesi en yüksek test AGA IgG (%83.3) olarak belirlendi. Immunglobulin A tipindeki antikorların sensitivitesinin daha düşük olmasındaki etkenlerden birinin,

genellikle çalışmalarda belirtilen orandan daha sık (%7.6) IgA eksikliğinin saptanması olabileceği düşünöldü. Benzer sonuçlar ölkemizden yapılan diğer çalışmalarda da bulunmuştur. Demir ve arkadaşlarının yaptığı 104 çölyak hastasının sunulduğu çalışmada en yüksek sensitivite %94 ile AGA IgG testinde bulunmuştur (87). Bu çalışmada da total villöz atrofi olan çocuklarda AEMA pozitifliği oranı %100'dür. Sökücü ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AGA IgG sensitivitesi %93 ile en yüksek değere sahip test olarak bulunmuştur (114). Libya'da yapılan çocukluk çağını kapsayan bir çalışmada da AGA IgG en yüksek oranda pozitif saptanan (%92), buna karşın AEMA en düşük (%59) sensitivitesi olan test olarak bulunmuştur (21). Çölyak hastalığı olan eriskinler arasında yapılmış olan iki ayrı çalışmada AEMA sensitivitesi %74 ve 79 bulunmuş ve ilk çalışmada iki hastada IgA eksikliği saptanmış iken, ikinci çalışmada IgA eksikliği olan hasta tespit edilmemiştir (59,115). Çalışmamızda AEMA sensitivitesinin diğer çalışmalardan daha düşük bir oranda (%62.5) bulunmasının diğer bir nedeni, evre 1, 3a ve 3b tipindeki lezyonlara sahip olan hastaların daha fazla olmasından kaynaklanabilir. Rostami ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, daha hafif histopatolojik bulguları olan hastalarda AEMA pozitifliği sıklılığının daha az olduğu belirtilmiştir (116). Bu çalışmada, Marsh 1-2 grubundaki hastalarda AEMA pozitiflik oranı %0, Marsh 3a ve 3b grubundakilerde, sırası ile, %31 ve %70 bulunmuştur. Marsh 3c grubunda bulunan hastalarda ise pozitiflik oranı, bizim çalışmamızda olduğu gibi, %100'dür (116). Bu araştırmada ayrıca, tarama çalışmalarının sadece AEMA testi ile yapıldığı durumlarda, özellikle evre 1 ve 3a grubundaki hastaların atlanabileceği belirtilmektedir. Benzer şekilde, Yüce ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, tip 1 ve 2 lezyonu olan hastalarda AEMA pozitifliği %66 oranında bulunmuş ve tüm hastalar glutensiz diyete yanıt vermiştir (117). Bu nedenle, AEMA antikörleri pozitif olsun veya olmasın, klinik ve laboratuvar bulguları ile çölyak hastalığı düşünölen hastalara ince barsak biyopsisi yapılması gerektiği belirtilmektedir (21).

Dokuz hastanın AEMA çalışması sonucu negatif bulundu. Bu hastalardan ikisinde (%7.6) selektif IgA eksikliği saptandı. Selektif IgA eksikliği çölyak hastalığında %2-5 oranında görölmektedir (2,87). Bu durum, IgA tipindeki antikörlerin negatif saptanmasına ve tarama amacı ile sadece bu tipte antikörler kullanılıyor ise, hastaların atlanmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, çölyak hastalığı için yapılan tarama testlerinde IgG tipinde antikörlerin da yer alması veya hastanın serum IgA

düzeyinin de ölçülmesi önerilmektedir (2,25). Eğer hastada IgA eksikliği saptanmışsa değerlendirmeler IgG türündeki antikorların sonuçlarına göre yapılır. Antiendomisyum antikoru negatif saptanan hastalarımızdan üçü iki yaşın altında idi. Bazı çalışmalarda AEMA testi pozitifliğinin iki yaşın altındaki çölyak hastalığı olan hastalarda azaldığı belirtilmektedir (88). Ancak, başka çalışmalarda benzer sonuçlar bulunmamıştır (118,119). Bizim hastalarımızda da iki yaşın altında AEMA pozitifliği %50.0 iken, daha büyük çocuklarda bu oran %66.7 idi. Ancak aradaki fark anlamlı değildi ($p=0.634$).

Antiendomisyum antikoru negatif olan, ancak çölyak hastalığı düşündürecek yakınmalarla başvuran ve AGA IgA ve/veya IgG pozitif bulunan hastalarda, malnutrisyon veya malabsorpsiyonun diğer sık görülen nedenleri ekarte edildikten sonra, çölyak hastalığı açısından ince barsak biyopsisi yapılması ve biyopsi ile kesin tanının konulması önerilmektedir (56). Serum AEMA antikorları negatif olan ve IgA ve/veya IgG AGA pozitif olan hastalarımızın tanısını koyarken, çölyak hastalığına benzer klinik ve histopatolojik bulguları taşıyan hastalıklar ekarte edildi. Ayrıca tüm hastalara glutensiz diyet başlandıktan sonraki birkaç hafta içinde yakınmalar ve klinik bulgular düzelmeye başladı.

Antiendomisyum antikoru negatif olan tüm hastaların serum IgA düzeyi bakılarak IgA eksikliği araştırıldı ve iki hastada eksiklik saptandı. İnek sütü protein allerjisi de çölyak hastalığına benzer histopatolojik değişiklikler yapabileceğinden (120), dört hastada buna yönelik araştırma testleri uygulandı ve negatif bulundu. Biyopsisinde eozinofilik infiltrasyon bulunan hastalar, eozinofilik gastroenteropati nedenleri açısından araştırılmaya başlandı ve çalışmaya alınmadı. Tüm hastalardan dışkıda üç kez parazit incelemesi istendi. Ayrıca biyopsi preparatları da *Giardia lamblia* açısından ayrıntılı olarak incelendi. Üç adolesan hastada enflamatuvar barsak hastalıkları açısından radyolojik çalışma yapıldı. Ciddi malnutrisyonu olan çocuklarda da ince barsakta villus atrofi gelişebileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle boya göre ağırlığı standardın %75'inden daha az olan çocukların biyopsilerinde, çölyak hastalığının ince barsak bulgularına çok benzeyen bulgular saptanmaktadır (121). Bu nedenle, ağır malnutrisyonu olan hastalarımızın enteral alımları arttırılarak, antropometrik ölçümleri geliştirilmeye çalışıldı ve daha sonra bu hastalardan ince barsak biyopsisi alındı. Takayasu arteriti olan hastanın süperior mezenterik arter tutulumuna bağlı barsak iskemisini ekarte etmek için manyetik

rezonans görüntüleme-anjiyo tetkiki yapıldı. Erken dönemde yakınmaları başlayan, belirgin malnutrisyonu olan ve ishal ve büyüme geriliğine ek olarak sık enfeksiyon geçiren hastalarda immün yetmezlik sendromları (HIV dahil) araştırıldı ve bunlara yönelik tetkikler tüm hastalarda normal sınırlarda bulundu. Bir hastanın kuzenine çölyak hastalığı tanısı konulmuştu.

İnce barsakta hasarlanma yapan Crohn hastalığı, giardiazis veya inek sütü protein intoleransı gibi hastalıklarda, AGA testlerinde pozitiflik saptanabilmekte ve bu hastalarda AEMA negatif bulunmaktadır (67,69,114). Bu durum gluten sensitizasyonuna bağlanmaktadır (2,7,59). Bu nedenle, serum AEMA antikoru negatif olan ve IgA ve/veya IgG AGA pozitif olan ve yakınmaları nedeni ile ileri inceleme yapılan hastalardan başka tanı alanlar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca ishal nedeni ile başvuran 4 ve büyüme geriliği nedeni ile başvuran 8 hastaya, IgA ve/veya IgG AGA pozitif saptanarak ince barsak biyopsisi yapıldı ve biyopsi bulguları Marsh 0 bulundu. Bu hastalarda çölyak hastalığı dışında bu yakınmalara neden olacak diğer hastalıklar açısından ileri incelemeler yapıldı ve bu hastaların tümü çölyak hastalığı açısından biyokimyasal ve serolojik tetkikler ile izleme alındı. Büyüme geriliği veya boy kısalığı olan hastalarda çölyak hastalığının diğer tipik yakınmaları veya klinik bulguları saptanmadı. Ayrıca, bu hastaların tümünde D-ksiloz düzeyi 25 mg/dL'nin üzerinde idi.

Antiendomisyum antikoru pozitif ve negatif olan hastaların başvuru yakınmaları, yaşları, antropometrik ölçümleri, D-ksiloz test değerleri, albumin ve ALT değerleri ayrıca, ortalama villus alanı, mitoz sayısı ve kript boyu değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Buna karşın, AEMA pozitif olan grupta bulunan hastaların ortalama hemoglobin değeri 10.3 ± 1.1 g/dL, negatif olanların ise 11.4 ± 0.8 bulundu ve aradaki fark anlamlı idi. Ashabani ve arkadaşlarının yaptığı ve çocukluk çağı çölyak hastalarını inceleyen çalışmada, AEMA pozitif olan hastaların ortalama yaşı 6.6, negatif olanların ise 8 yıl olarak bulunmuştur (21). Çalışmamızda da bu değerler sırası ile 5.2 ve 8.2 yıldır, ancak iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Erişkin yaş grubunu kapsayan bir çalışmada, AEMA pozitifliği olan grupta diyarenin daha sıklıkla görüldüğü (%64'e karşın %0), ancak, AEMA pozitif olan hastalarda hemoglobin, albumin ve demir düzeylerinin daha yüksek olduğu ve her iki grupta da histopatolojik derecelendirme arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir (59). Bu bulgulara

dayanılarak AEMA pozitifliğinin hastalarda daha ciddi tablolara yol açmadığı belirtilmiştir. Hastalarımızın biyokimyasal ve morfolojik inceleme sonuçları da literatürle uygunluk göstermektedir.

Hastalarımızın histopatolojik değerlendirmeleri Marsh sınıflamasına göre yapıldı. Beş hastanın (%19.2) ince barsak bulguları Marsh 1, 21 hastanın (%80.8) histolojik bulguları ise Marsh 3 olarak tespit edildi. Marsh 0, 2 ve 4 evrelerinde histopatolojik bulgusu olan hasta saptanmadı. Çölyak hastalarının sunulduğu geniş serilerde de Marsh 2 ve 4 evrelerinde histopatolojik bulguya sahip hasta sayısına çok az rastlanmaktadır (87,88,116). Çalışmamızda çölyak hastalığı ile uyumlu yakınmaları olan beş hasta (%19) Marsh 1 evresinde histopatolojik bulgulara sahipti. Bu hastaların yakınmaları, klinik ve laboratuvar bulguları glutensiz diyet başlandıktan sonraki birkaç hafta içinde düzelmeye başladı. Klinik ve serolojik bulguları ile çölyak hastalığı düşünülen ve yapılan ince barsak biyopsisi normal bulunan hastaların 2-9 yıl sonra tekrarlanan biyopsilerinde villus atrofi ve kript hiperplazisi saptanmıştır (78). Bazı araştırmacılar bu grupta bulunan bireyleri "potansiyel çölyak hastalığı" olan hastalar olarak değerlendirmektedirler ve bu hastaların yakından izlenerek, yakınmaları başladığı zaman glutensiz diyet başlanması gerektiğini savunmaktadırlar (122). Erişkin yaş grubunda yapılan bir çalışmada klinik bulguları ile çölyak hastalığı düşünülen on hastanın biyopsilerinde villöz atrofi saptanmamış ve bunların sekizinde AEMA pozitif bulunmuştur (123). Hastaların tamamının histopatolojik incelemesinde İEL infiltrasyonu görülmüş ve bunlar Marsh evre 1 olarak sınıflandırılmıştır. Bu çalışmada ayrıca birden fazla biyopsi almanın önemi de vurgulanmıştır. Çünkü hastaların bir kısmında, alınan biyopsilerin birkaçında evre 1 lezyon saptanırken, sadece bir biyopsi materyalinde villöz atrofi tespit edilmiştir. Bu da çölyak hastalığının mukozayı yama tarzında tutması ve tutulan bölgelerin makroskopik olarak belirlenememesi ile ilişkilidir (123). Tüm hastalara glutensiz diyet verilmiş ve kontrol ince barsak biyopsilerinde İEL sayısında belirgin azalma saptanmıştır. Bu nedenle çölyak hastalığının tanısı için villöz atrofinin tespit edilmesinin gerekli olduğu kuralının tekrar gözden geçirilmesi gerektiği belirtilmiştir.

Histopatolojik olarak evrelendirilen gruplar arasında morfolojik olarak ölçülen villus alanı, kript boyu ve mitoz sayısı ortalamaları karşılaştırıldı. İleri analiz olarak, gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında villus alanı ve mitoz sayısı tüm gruplar arasında

anlamli farklilik gosteriyordu. Kript boyu acısından Marsh 3b ve 3c olan gruplar arasında istatistiksel fark tespit edilmedi, diğer gruplar arasındaki fark anlamlı idi. Histopatolojik evre ilerledikçe villus alanının azaldığı tespit edildi. Benzer şekilde, histopatolojik evre ilerledikçe mitoz sayısı anlamlı derecede artmakta ve kript boyu uzamakta idi. Literatürde de çalışmamızda bulduğumuz verilere benzer sonuçlar yer almaktadır. Çölyak hastalığı olan bireylerde, tanı aşamasında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, villus alanının azaldığı ve mitoz sayısı ile kript boyunun arttığı gösterilmiştir (79,80). Ayrıca bu parametreler glutensiz diyet ile düzelmektedir (81). Çölyak hastalarının birinci derece akrabaları ile yapılan bir çalışmada, tarama amacı ile yapılan serolojik testleri pozitif bulunan akrabaların ince barsak biyopsilerinde morfolometrik yöntemle saptanan intraepitelyal lenfositlerin, çölyak hastaları ile benzer sınırlarda olduğu bulunmuştur (82). Benzer şekilde, ülkemizde yapılan bir çalışmada, gastrointestinal sistem dışı semptomlarla başvuran, serolojik testleri pozitif ancak, ince barsak histopatolojik bulguları normal olan çocuklarda morfolometrik inceleme yapılmış ve bunlarda İEL sayısında sağlıklı kontrollere göre anlamlı artış olduğu tespit edilmiştir (124). Bu bulgular ışığında, bu hastaların biyopsi materyalleri ışık mikroskopisinde normal saptanmasına rağmen morfolometrik bulgular ile latent hasta olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilmektedir. Ayrıca tanı aşamasındaki hastalarda, bu çalışmaların da incelemeler arasında yer alması gerektiği öne sürülmektedir (82).

6. SONUÇLAR

Çölyak hastalığı tanısı ile takip edilen hastalarımızın ilk ince barsak biyopsilerinin Marsh sınıflamasına göre sınıflanması ve klinik ve laboratuvar bulguları ile bu sınıflama arasındaki korelasyonun incelendiği çalışmamızda şu sonuçlar elde edilmiştir.

1. Çölyak hastalığı tanısı alan 14 hasta (%53.7) ishal, 11 hasta (%42.5) boy kısalığı, bir hasta (%3.8) solukluk ve halsizlik nedeni ile başvurmuştu.
2. Hastaların başvuru sırasındaki yaş ortalaması 6.41 ± 5.0 yıl (minimum: 15 ay, maksimum: 17 yıl) idi.
3. Başvuru sırasındaki ortalama yüzde boy oranı $\%87.8 \pm 8.0$ (minimum: %71- maksimum: %102), ortalama yüzde boya göre ağırlık oranı ise $\%88.6 \pm 11.3$ (minimum: %65- maksimum: %110) bulundu.
4. Çölyak hastalığı ile birlikte görülen hastalıklar açısından hastalarımız incelendiğinde, 3 hastada büyüme hormonu eksikliği, 2 hastada Down Sendromu, 2 hastada IgA eksikliği, bir hastada tip 1 diabet ve dermatitis herpetiformis olduğu tespit edildi.
5. Hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar analizleri incelendiğinde, 19 (%73.0) hastada anemi, 7 hastada (%26.9) alanin aminotransferaz yüksekliği, 7 hastada da (%26.9) hipoalbuminemi tespit edildi.
6. İshal ve ishal dışı nedenlerle başvuran hastaların, başvuru sırasındaki yaşları, antropometrik ölçümleri, D-ksiloz test değerleri, hemoglobin, albumin ve ALT değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı.
7. Hastaların ince barsak biyopsilerinin Marsh sınıflamasına göre evrelendirilmesi ile 5 (%19.2) hastanın ince barsak bulguları Marsh 1, 21 hastanın (%80.8) histolojik bulguları ise Marsh 3 olarak tespit edildi. Marsh 0, 2 ve 4 evrelerinde histopatolojik bulgusu olan hasta saptanmadı.
8. Antigliadin antikor IgA, IgG ve AEMA IgA pozitifliği sırası ile, 17 (%70.8), 20 (%83.3) ve 15 hastada (%62.5) bulundu. Tip 1 lezyonu olan hastalarda AEMA

pozitiflik oranı %75.0 iken, tip 3 lezyonu olanlarda bu oran %60.0 bulundu (p=0.513).

9. İki yaşın altındaki ve üzerindeki hastalarda AEMA pozitiflik oranı arasında anlamlı fark saptanmadı (sırası ile %50.0 ve %66.7, p=0.634).
10. Antiendomisyum IgA pozitifliği, tip 3a, 3b ve 3c lezyonu olanlarda sırası ile %57.1, %28.6 ve %100.0 idi. Antigliadin IgA pozitifliği tip 1, 3a, 3b ve 3c lezyonu olanlarda sırası ile, %50.0, %71.4, %57.1 ve %100.0 idi. Antigliadin IgG pozitifliği ise sırası ile %100, %71.4, %71.4 ve %100.0 oranında saptandı.
11. Histopatolojik olan sınıflandırılan gruplardaki hastalarımızın başvuru sırasındaki hemoglobin, ALT, albumin ve D-ksiloz değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı.
12. Histopatolojik olan sınıflandırılan gruplardaki hastalarımızın başvuru yakınmaları ele alındığında, Marsh 1 grubunda hastaların 3'ü ishal, 2'si boy kısalığı yakınmaları ile başvurmuştu. Marsh 3a grubunda bu yakınmalar sırası ile 3 ve 3, ve Marsh 3b'de ise sırası ile 2 ve 6 idi. Marsh 3c grubunda ise, tüm hastalar ishal yakınması ile başvurmuştu.
13. Marsh sınıflamasına göre sınıflandırılan gruplar arasında, morfometrik olarak yapılan villus alan ölçümleri, mitoz sayısı ve boyu ölçümleri açısından anlamlı fark saptandı (p=0.000).
14. Histopatolojik olarak oluşturulan gruplar ile morfometrik bulguların ilişkileri araştırıldığında, histopatolojik evre ilerledikçe villus alanının azaldığı tespit edildi (p=0.000, r=-0.973). Benzer şekilde, histopatolojik evre ilerledikçe mitoz sayısı anlamlı derecede artmakta ve kript boyu uzamakta idi (sırası ile, p=0.000, r=0.907 ve p=0.000, r=0.904).

7. KAYNAKLAR

1. Fasano A. Celiac disease: The past, the present, the future. *Pediatrics* 2001;107:768-770.
2. Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, Coppa GV, Giorgi PL. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994;343:200-203.
3. Ulshen M. Malabsorptive disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds). *Textbook of Pediatrics* (16th ed), W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000:1159-1170.
4. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000;119:234-242.
5. Branski D, Troncone R. Celiac disease: A reappraisal. *J Pediatr* 1998;133:181-187.
6. Troncone R, Auricchio S. Celiac disease. In: Wyllie R, Hyams JS (Eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease* (2nd ed), W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1999:306-314.
7. Murray JA. The widening spectrum of celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1999;69:354-365.
8. Rossi TM. Celiac disease. In: Brandt LJ (Ed). *Clinical Practice of Gastroenterology*, Current Medicine, Inc., Philadelphia, 1999;1333-1338.
9. Mäki M, Collin P. Coeliac disease. *Lancet* 1997;349:1755-1759.
10. 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;102:330-354.
11. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636-651.
12. Davidson LSP, Fountain JR. Incidence of sprue syndrome with some observation on the natural history. *BMJ* 1950;1:1157-1161.
13. Mylotte M, Egan-Mitchel B, McCarthy CF, McNicholl B. Incidence of coeliac disease in the west of Ireland. *BMJ* 1973;1:703-705.
14. Logan RFA, Rifking EA, Busuttill A, Gilmours HM, Ferguson A. Prevalence and "incidence" of celiac disease in Edinburgh and the Lothian region of Scotland. *Gastroenterology* 1986;90:334-342.

15. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, Iwanejko G, Domenici R, Mei E, Miano A, Marani M. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:29-35.
16. Johnston SD, Watson RG, McMillan SA, Sloan J, Love AH. Prevalence of coeliac disease in Northern Ireland. *Lancet* 1997;350:1370.
17. Ascher H, Krantz I, Kristiansson B. Increasing incidence of coeliac disease in Sweden. *Arch Dis Child* 1991;66:608-611.
18. Csizmadia CG, Mearin ML, von Blomberg BM, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. An iceberg of childhood coeliac disease in The Netherlands. *Lancet* 1999;353:813-814.
19. Kolho KL, Farkkila MA, Savilathi E. Undiagnosed coeliac disease is common in Finish adults. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:1280-1283.
20. Carlsson AK, Axelsson IEM, Borulf SK, Bredberg ACA, Ivarsson SA. Serological screening for celiac disease in healthy 2.5 year-old children in Sweden. *Pediatrics* 2001;107:42-45.
21. Ashabani A, Errabtea H, Shapan A, Tuckova L, Hogenova HT. Serologic markers of untreated celiac disease in Libyan children: Antigliadin, antitransglutaminase, antiendomysial, and anticalreticulin antibodies. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:276-282.
22. Mäki M, Holm K, Ascher H, Greco L. Factors affecting clinical presentation of coeliac disease: role of type and amount of gluten-containing cereals in the diet. *Dyn Nutr Res* 1992;2:76-82.
23. Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewell D. Coeliac disease in primary care: a case finding study. *BMJ* 1999;318:164-167.
24. Logan RFA. Problems and pitfalls in epidemiological studies of coeliac disease. *Dyn Nutr Res* 1992;2:14-24.
25. Ciclitira PJ. American Gastroenterological Association technical review on celiac sprue. *Gastroenterology* 2001;120:1526-1540.
26. Malabsorption Syndromes. In: Roy CC, Silverman A, Alagille D, (Eds). *Pediatric Clinical Gastroenterology* (4th edition), Mosby-Year Book, Inc., Missouri, 1995:721-733.

27. Schulzke JD, Bentzel CJ, Schultzke I, Riecken EO, Fromm M. Epithelial tight junction structure in the jejunum of children with acute and treated celiac sprue. *Pediatr Res* 1998;43:435-441.
28. Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *J Cell Sci* 2000;113:4435-4440.
29. Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I, Tommasini A, Goldblum SE. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet* 2000;355:1518-1519.
30. Ventura A, Magazzu G, Graco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in celiac patients. *Gastroenterology* 1999;117:297-303.
31. Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B, Bennet WS, Strominger JL, Wiley DC. The foreign antigen binding site and T-cell recognition regions of class I immunohistocompatibility antigens. *Nature* 1987;329:512-518.
32. Sollid L, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role of pathogenesis. *Gastroenterology* 1993;105:910-922.
33. Molberg Ø, McAdam SN, Sollid LM. Role of tissue transglutaminase in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:232-240.
34. Korponay-Szabó IR, Sulkanen S, Halttunen T, Maurano F, Rossi M, Mazzarella G, Laurila K, Troncone R, Mäki M. Tissue transglutaminase is the target in both rodent and primate tissues for celiac disease-specific autoantibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:520-527.
35. Greenberg CS, Achyuthan KE, Borowitz MJ, Shuman MA. The transglutaminase in vascular cells and tissues could provide an alternate pathway for fibrin stabilization. *Blood* 1987;70:702-709.
36. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997;3:797-801.
37. Nilsen EM, Laundin KEA, Krajci P, Scott H, Sollid LM, Branatzaeg P. Gluten specific HLA-DQ restricted T cells from celiac mucosa produce cytokines with Th1 and Th0 profile dominated by interferon γ . *Gut* 1995;37:766-776.
38. Boismenu R, Havran WL. Modulation of epithelial cell growth by intraepithelial $\gamma\delta$ T cells. *Science* 1994;266:1253-1255.

39. Lepore L, Martellosi S, Pennesi M, Falcini F, Ermini ML, Ferrari R, Peticarari S, Presani G, Lucchesi A, Lapini M, Ventura A. Prevalence of coeliac disease in patients with juvenile chronic arthritis. *J Pediatr* 1996;129:311-313.
40. Spurkland A, Ingvarsson G, Falk ES, Knutsen I, Sollid LM, Thorsby E. Dermatitis herpetiformis and celiac disease are both primarily associated with the HLA-DQ (alpha 1*0501, beta 1*02) or the HLA-DQ (alpha 1*03, beta 1*0302) heterodimers. *Tissue Antigens* 1997;49(1):29-34.
41. Shanahan F, McKenna R, McCarthy CF, Drury MI. Coeliac disease and diabetes mellitus: a study of 24 patients with HLA typing. *QJM* 1982;51:329-335.
42. Mäki M. Coeliac disease and autoimmunity due to unmasking of cryptic epitopes. *Lancet* 1996;348:1046-1047.
43. Hill I, Fasano A, Schwartz R, Counts D, Glock M, Horvarth K. The prevalence of celiac disease in at-risk groups of children in the United States. *J Pediatr* 2000;136:86-90.
44. Hansson T, Annerén G, Sjöberg O, Klareskog L, Dannæus A. Celiac disease in relation to immunologic serum markers, trace elements, and HLA-DR and DQ antigens in Swedish Children with Down Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:286-292.
45. Zachor DA, Mroczek-Musulman, Brown P. Prevalence of celiac disease in Down Syndrome in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:275-279.
46. Carlsson A, Axelsson I, Borulf S, Bredberg A, Forslund M, Lindberg B, Sjöberg K, Ivarsson SA. Prevalence of IgA-antigliadin antibodies and IgA-antiendomysium antibodies related to celiac disease in children with Down Syndrome. *Pediatrics* 1998;101:272-275.
47. George EK, Mearin L, Bouquet J, Blomberg ME, Stapel SO, van Elburg RM, de Graaf EA. High frequency of celiac disease in Down Syndrome. *J Pediatr* 1996;128:555-557.
48. Carlsson A, Axelsson IEM, Borulf SK, Bredberg ACA, Lindberg BA, Sjöberg KG, Ivarsson SA. Prevalence of IgA-antiendomysium and IgA-antigliadin autoantibodies at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in Swedish children and adolescents. *Pediatrics* 1999;103:1248-1252.
49. Csizmadia CG, Mearin L, Oren A, Krombout A, Crusius JBA, Blomberg BME, Peña S, Wiggers MNL, Vandenbroucke JP. Accuracy and cost-effectiveness of a

- new strategy to screen for celiac disease in children with Down syndrome. *J Pediatr* 2000;137:756-761.
50. Galvez L, Falchuk ZM. Dermatitis herpetiformis: Gastrointestinal association. *Clin Dermatol* 1992;9:325-333.
51. Prendiville JS, Esterly N. Childhood dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 1992;9:375-381.
52. Reunala TL. Dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 2001;19:728-736.
53. Rossi TM, Albini CH, Kumar V. Incidence of celiac disease identified by the presence of serum endomysial antibodies in children with chronic diarrhea, short stature, or insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1993;123:262-264.
54. Aktay AN, Lee PC, Kumar V, Parton E, Wyatt DT, Werlin SL. The prevalence and clinical characteristics of celiac disease in juvenile diabetes in Wisconsin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:462-465.
55. Troncone R, Greco L, Auricchio S. Gluten-sensitive enteropathy. *The Pediatr Clin North Am* 1996;43:355-374.
56. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002;346:180-188.
57. Cacciari E, Salardi S, Lazzari, Cicognani A, Collina A, Pirazzoli P, Tassoni P, Biasco G, Corazza GR, Cassio A. Short stature and coeliac disease: a relationship to consider even in patients with no gastrointestinal symptoms. *J Pediatr* 1983;103:708-711.
58. Bertoli A, Di Daniele N, Troisi A, Lauro R. A woman with bone pain, fractures, and malabsorption. *Lancet* 1996;347:300.
59. Valdimarsson T, Franzen L, Grodzinsky E, Skogh T, Strom M. Is small bowel biopsy necessary in adults with suspected celiac disease and IgA anti endomysium antibodies? 100% positive predictive value for celiac disease in adults. *Dig Dis Sci* 1996;41:83-87.
60. Fine KD, Meyer RL, Lee EL. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology* 1997;112:1830-1838.
61. Vajro P, Fontanella A, Mayer M, DeVincenzo A, Terracciano LM, D'Armiento M, Vecchione R. Elevated serum aminotransferase activity as a presentation of gluten-sensitive enteropathy. *J Pediatr* 1993;122:416-419.
62. Volta U, De Franceschi L, Lari F, Molinaro N, Zoli M, Bianchi FB. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminemia. *Lancet* 1998;352:26-29.

63. Saltık IN, Koçak N, Yüce A, Gürakan F. Celiac disease screening of Turkish children with recurrent abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:424.
64. Lerner A, Kumar V, Iancu TC. Immunological diagnosis of childhood coeliac disease: comparison between antigliadin, antireticulin and antiendomysial antibodies. *Clin Exp Immunol* 1994;95:78-82.
65. Stern M. for the Working Group on Serologic screening for Celiac Disease. Comparative evaluation of serologic tests for celiac disease: A European initiative toward standardization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:513-519.
66. Vitoria JC, Arrieta A, Arranz C, Ayesta A, Sojo A, Maruri N, García-Masdevall MD. Antibodies to gliadin, endomysium, and tissue transglutaminase for the diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:571-574.
67. Russo PA, Chartrand LJ, Seidman E. Comparative analysis of serologic screening tests for the initial diagnosis of celiac disease. *Pediatrics* 1999;104:75-78.
68. Troncone R, Maurano F, Rossi M, Micillo M, Greco L, Auricchio R, Salerno G, Salvatore F, Sacchetti L. IgA antibodies to tissue transglutaminase: An effective diagnostic test for celiac disease. *J Pediatr* 1999;134:166-71.
69. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, Kolho K-L, Korponay-Szabo IR, Sarnesto A, Savilahto E, Collin P, Mäki M. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunoabsorbent assay in detecting coeliac disease. *Gastroenterology* 1998;115:1322-1328.
70. Leon F, Camarrero C, R-Pena R, Eiras P, Sanchez L, Baragaño M, Lombardia M, Bootello A, Roy G. Anti-transglutaminase IgA ELISA: Clinical potential and drawbacks in celiac disease diagnosis. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:849-853.
71. Delcò F, El-Serag HB, Sonnenberg A. Celiac sprue among US military veterans. Associated disorders and clinical manifestations. *Dig Dis Sci* 1999;44:966-972.
72. Rubin CE, Brandborg LL, Phelps PC, Taylor HC Jr. Studies of celiac disease. I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. *Gastroenterology* 1968;54 Suppl:800-802.
73. Oberhuber O. Histopathology of celiac disease. *Biomed & Pharmacother* 2000;54:368-372.
74. Walker Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990;65:909-911.

5. Shmerling DH, Francx J. Childhood coeliac disease: a long term analysis of relapses in 91 patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:565-569.
6. Ferguson A. Coeliac disease research and clinical practice: maintaining momentum into the twenty-first century. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995;9:395-412.
7. Marsh MN, Bjarnason I, Shaw J, Ellis A, Baker R, Peters TJ. Studies of intestinal lymphoid tissue. XIV-HLA status, mucosal morphology, permeability and epithelial lymphocyte populations in first-degree relatives of patients with coeliac disease. *Gut* 1990;31:32-36.
8. Mäki M, Holm K, Koskimies S, Hallstrom O, Visakorpi JK. Normal small bowel biopsy followed by coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990;65:1137-1141.
9. Cummins AG, Thompson FM, Butler RN, Cassidy JC, Gillis D, Lorenzetti M, Southcott EK, Wilson PC. Improvement in intestinal permeability precedes morphometric recovery of the small intestine in coeliac disease. *Clin Sci* 2001;100:379-386.
0. Ensari A, Marsh MN, Loft DE, Morgan S, Moriarty K. Morphometric analysis of intestinal mucosa. V. Quantitative histological and immunocytochemical studies of rectal mucosae in gluten sensitivity. *Gut* 1993;34:1225-1229.
1. Garcia de Davila MT, De Rosa S. Mitotic index of intraepithelial lymphocytes in children with celiac disease. Retrospective study. *Acta Gastroenterol Lationam* 1993;23:83-85.
2. Vazquez H, Cabanne A, Sugai E, Fiorini A, Pedreira S, Maurino E, Smecuol E, Dezi R, Niveloni S, Valero J, De Rosa S, Litwin N, Kogan Z, Boerr LA, Bai JC. Serological markers identify histologically latent coeliac disease among first-degree relatives. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:15-21.
3. Waterlow JC. Evolution of kwashiorkor and marasmus. *Lancet* 1974;2:712.
4. Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *BMJ* 1972;3:566.
5. Nicholson JF, Pesce MA. Reference ranges for laboratory tests and procedures. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds). *Textbook of Pediatrics* (16th ed), W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000:2181-2258.
6. Kalaycı AG, Kansu A, Girgin N. Çölyak hastalığının prezentasyon şekli değişiyor mu? 4. Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Kongresi, Bursa, 2000.

7. Demir H, Yüce A, Koçak N, Özen H, Gürakan F. Celiac disease in Turkish children: Presentation of 104 cases. *Pediatr Int* 2000;42:483-487.
8. Wolff AB, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nusslé D, Berthet CR. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child* 1991;66:941-947.
9. Altuntaş B, Kansu A, Ensari A, Girgin N. Celiac disease in Turkish short-statured children and the value of antigliadin antibody in diagnosis. *Acta Paediatr Jpn* 1998;40:457-460.
10. Tümer L, Hasanoğlu A, Aybay C. Endomysium antibodies in the diagnosis of celiac disease in short-statured children with no gastrointestinal symptoms. *Pediatr Int* 2001;43:71-73.
11. Dağdemir A. Nedeni açıklanamayan fizik gelişme geriliklerinde asemptomatik çölyak hastalığının araştırılmasında intestinal biyopsinin değeri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi*, Ankara, 1992.
12. Day G, Evans K, Wharton B. Abnormalities of insulin and growth hormone secretion in children with coeliac disease. *Arch Dis Child* 1973;48:41-46.
13. Peracchi M, Molteni N, Cantalamessa L, Bardella MT, Peracchi G, Orsatti A, Faggioli P, Bianchi PA. Abnormal growth hormone responsiveness to stimuli in women with active celiac sprue. *Am J Gastroenterol* 1992;87:580-583.
14. Shaker JL, Brickner RC, Findling JW, Kelly TM, Rapp R, Rizk G, Haddad JG, Schalch DS, Shenker Y. Hypocalcemia and skeletal disease as presenting features of celiac disease. *Arch Intern Med* 1997;157:1013-1016.
15. Paul R. Skeletal scintigraphy in coeliac disease. *J Intern Med* 1990;228:401-403.
16. Korinek J, Lubanda JC, Karetova D, Linhart A, Novakova L, Krivanek J, Aschermann M. Takayasu's disease associated with autoimmune thyroiditis and celiac disease. Clinical course and limitations of treatment. *J Mal Vasc* 2001;26:191-195.
17. Mukamel M, Rosenbach Y, Zahavi I, Mimouni M, Dinari G. Celiac disease associated with systemic lupus erythematosus. *Isr J Med Sci* 1994;30:656-658.
18. Aldersley MA, James TE, Markham AF, Howdle PD. Coeliac disease and Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 1997;81:710.
19. Triolo G, Triolo G, Accardo-Palumbo A, Carbone MC, Giardina E, La Rocca G. Behçet's disease and coeliac disease. *Lancet* 1995;346:1495.

100. Rush PJ, Inman R, Bernstein M, Carlen P, Resch L. Isolated vasculitis of the central nervous system in a patient with celiac disease. *Am J Med* 1986;81:1092-1094.
101. Leonard JN, Haffenden G, Tucker W. Gluten challenge in dermatitis herpetiformis. *N Engl J Med* 1983;308:816-819.
102. Porter WM, Unsworth DJ, Lock RJ, Hardman CM, Baker FS, Fry L. Tissue transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 1999;117:749-750.
103. Raghunath M, Höpfner B, Aeschlimann D, Luthi U, Meuli M, Altermatt S, Gobet R, Bruckner-Tuderman L, Steinmann B. Cross-linking of the dermo-epidermal junction of skin regenerating from keratinocyte autografts. *J Clin Invest* 1996;98:1174-1184.
104. Kaplan RP, Callen JP. Dermatitis herpetiformis: Autoimmune disease associations. *Clin Dermatol* 1992;9:347-360.
105. Ermacora E, Prampolini L, Tribbia G, Pezzoli G, Gelmetti C, Cucchi G, Tettamanti A, Giunta A, Gianotti F. Long-term follow-up therapy of dermatitis herpetiformis in children. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:24-30.
106. Corazza GR, Valentini RA, Andreani ML, D'Anchino M, Leva MT, Ginaldi L, De Feudis L, Quaglino D, Gasbarrini G. Subclinical coeliac disease is a frequent cause of iron-deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:153-156.
107. Kennedy NP, Feighery C. Clinical features of coeliac disease today. *Biomed & Pharmacother* 2000;54:373-380.
108. Loft DE, Marsh MN, Sandle GI, Crowe PT, Garner V, Gordon D, Baker R. Studies of intestinal lymphoid tissue. Epithelial lymphocyte and mucosal responses to rectal gluten challenge in celiac sprue. *Gastroenterology* 1989;97:29-37.
109. Wolber R, Owen D, DelBuono L, Appelman H, Freeman H. Lymphocytic gastritis in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1990;98:310-315.
110. Pehlivanoğlu E, Özgüven E, Güran S. Aminotransferase activity in celiac disease. *J Pediatr* 1993;123:1018.
111. Altuntaş B, Kansu A, Girgin N. Hepatic damage in gluten sensitive enteropathy. *Acta Paediatr Jpn* 1998;40:597-599.
112. Lindberg T, Berg NO, Borulf S, Jakobsson I. Liver damage in coeliac disease or other food intolerance in childhood. *Lancet* 1978;11:390-391.

113. Dinçer BZ. Ülkemiz çocuklarında çölyaki hastalığının özellikleri, tanı ve diyetle uyumu takipte serum folik asit düzeyleri ve D-ksiloz testinin öneminin incelenmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, İstanbul, 1991.
114. Sökücü S. Çocuklarda çölyaki hastalığında antigliadin antikorlarının tanıdaki yeri. Pediatrik Gastroenterohepatoloji Yandal Uzmanlık Tezi, İstanbul, 1996.
115. Cummins A, Thompson F. Sensitivity of anti-endomysial antibody in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 2002;122:246-247.
116. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomerg BM, Meijer JW, Mulder CJ. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: dissapointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999;94:888-894.
117. Yüce A, Demir H, Koçak N, Gürakan F, Özen H. Antiendomysium and antigliadin antibodies for the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1366.
118. Del Rosario MA, Fitzgerald JF, Chong SK, Croffie JM, Gupta SK. Further studies of anti-endomysium and anti-gliadin antibodies in patients with suspected celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:191-195.
119. Lindquist BL, Rogozinski T, Moi H, Danielsson D, Olcén P. Endomysium and gliadin IgA antibodies in coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:425-456
120. Justinich C. Allergic bowel disease and eosinophilic gastroenteritis. In: Wyllie R, Hyams JS (Eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease* (2nd ed), W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1999:334-346.
121. Sullivan PB, Marsh MN, Mirakian R, Hill SM, Milla PJ, Neale G. Chronic diarrhea and malnutrition-Histology of the small intestinal lesion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:195-203.
122. Catassi C, Fabiani E. The spectrum of coeliac disease in children. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997;11:485-507.
123. Kaukinen K, Mäki M, Partanen J, Sievänen H, Collin P. Celiac disease without villous atrophy. *Dig Dis Sci* 2001;46:879-887.
124. Kuloğlu Z, Ensari A, Kansu A, Kalaycı AG, Girgin N. Çölyak hastalığında ince barsak ve rektal mukozanın immunmorfometrik analizi. V. Ulusal Gastroenteroloji ve Beslenme Kongresi, İstanbul, 2002.

No	Adi	Yaş	Cins	BY	Boy (%)	BGA (%)	BGH	Dışkıda yağ	D-ksalo (mg/dL)	Hb (g/dL)	ALT (U/L)	AGA (lgA, /lgG)	AEMA (lgA)	Marsh	VA	MS	KB
1	M. K.	4 y	K	B. gerillği	91	78		-	25	12	25	-/+	+	1	0,041±0,008	1,0	88,8±4,5
2	S. S. M	1 y, 3 ay	K	İshal	99	91		-	24	10	35	+/+	+	1	0,049±0,008	1,8	93,6±8,0
3	F. T.	2 y, 6 ay	E	İshal	95	100		-	46	10	24	+/+	+	1	0,054±0,008	2,1	156,6±4,6
4	Z. A.	2 y	K	İshal	84	77		+	12	10	42	Çalışılmadı	Çalışılmadı	1	0,047±0,007	1,0	50,6±6,4
5	Y. U. U.	11 y	E	B. gerillği	91	100	IgA eksikliği	-	36	12	21	-/+	-	1	0,056±0,011	1,2	105,3±8,8
6	M. D.	5 y	K	B. gerillği	95	81		+	28	11	14	+/+	+	3a	0,027±0,006	3,0	228,7±8,3
7	S. S.	17 y	K	İshal	96	89	IgA eksikliği	-	26	11	10	-/+	-	3a	0,039±0,008	2,0	175,0±7,3
8	K. Ş.	15 ay	K	B. gerillği	102	65		-	25	11	46	+/-	-	3a	0,039±0,005	4,5	263,3±8,9
9	F. B.	7,5 y	K	İshal, yarıyememe	77	110		-	36	11	64	+/+	+	3a	0,031±0,006	4,2	150,3±5,5
10	D. Y.	4 y, 4 ay	K	İshal	86	69	Antropozis multipte	+	36	12	23	+/+	-	3a	0,037±0,008	5,0	275,0±10,3
11	G. K.	14,5 y	K	Anemi	92	83		-	49	9	21	+/+	+	3a	0,039±0,008	4,5	265,3±8,8
12	A. P.	6 y	K	B. gerillği	94	83		-	27	12	15	-/-	+	3a	0,035±0,005	4,8	271,1±9,3
13	C. B.	3 y, 9 ay	K	B. gerillği	86	95	BH eksikliği	-	36	11	62	+/+	+	3b	0,015±0,006	4,3	304,3±10,3
14	M. C.	8,5 y	E	B. gerillği	71	94	BH eksikliği	+	10	11	17	Çalışılmadı	Çalışılmadı	3b	0,017±0,005	5,9	325,6±10,3
15	M. Ş.	13 y	K	İshal	83	98		+	21	10	18	-/+	-	3b	0,020±0,006	4,9	283,9±9,8
16	G. T.	15 ay	K	B. gerillği	95	79	Down S.	-	20	11	22	+/+	-	3b	0,023±0,005	6,9	345,5±10,6
17	B. T.	1 y, 3 ay	E	İshal	95	90		+	38	12,4	25	+/+	-	3b	0,014±0,003	7,3	275,5±9,6
18	S. A.	12 y	K	B. gerillği	84	100	Takayasu arteriti	+	17	11	73	-/-	-	3b	0,019±0,006	5,7	279,3±7,9
19	H. D.	14 y	E	B. gerillği	82	109	Epilepsi	-	21	10	41	-/-	+	3b	0,017±0,006	4,3	278,0±9,7
20	B. E.	13 y	E	B. gerillği	79	87	BH eksikliği	-	15	13	18	+/+	-	3b	0,021±0,005	6,8	325,5±10,6
21	M. U.	1 y, 4 ay	E	İshal	94	77		+	24	9	17	+/+	+	3c	0	8,1	354,5±11,3
22	S. A. K	3 y	E	İshal	85	95		+	32	12	60	+/+	+	3c	0	8,0	350,5±13,2
23	H. T.	4,5 y	E	İshal, Nefes derliği	88	78	VSD	-	28	10	55	+/+	+	3c	0	7,9	347,5±10,6
24	B. D. E	10,5 y	K	İshal	82	89	Down S, diabet, hiperparatroidi	+	39	9	23	+/+	+	3c	0	7,8	344,4±14,8
25	V. A.	2 y	E	İshal	92	90		-	36	8,7	30	+/+	+	3c	0	6,6	325,8±16,5
26	F. D.	1 y, 8 ay	K	İshal	72	91		-	23	10	86	+/+	+	3c	0	7,5	311,3±13,5

Ek 1: Hastalarımızın antropometrik, biyokimyasal, serolojik ve histopatolojik bulguları

BY: Başvuru yakınması, Boy: Yaşa göre boy, BGA: Boya göre ağırlık, BGH: Birlikte görülen hastalık, VSD: Ventriküler septal defekt, BH : Büyüme hormonu, Hb: Hemogloblin, VA: villus alanı (mm²), MS: mitoz sayısı, KB: kript boyu (µm)

TEŞEKKÜR

Yan dal uzmanlık eğitim sürecim boyunca ve tez çalışmam sırasında her türlü yardım, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli Hocam Prof. Dr. Benal BÜYÜKGEBİZ'e teşekkür ve saygılarımı sunarım. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde bana gerekli çalışma ortamını sağlayan Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hasan ÖZKAN'a ve tüm öğretim üyelerine, tez çalışmalarım sırasında katkılarını esirgemeyen Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Erdener ÖZER'e teşekkürlerimi sunarım. Çalışmalarım sırasında manevi olarak beni destekleyen eşim ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nur ARSLAN

2002