



T. C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ÇÖLYAK HASTALARINDA NÖTROFİL/LENFOSİT,
TROMBOSİT/LENFOSİT, ERİTROSİT DAĞILIM
GENİŞLİĞİ/TROMBOSİT, LENFOSİT/MONOSİT ORANLARININ
MARSH SKORLAMASI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Cansel Dayan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL – 2024



T. C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ÇÖLYAK HASTALARINDA NÖTROFİL/LENFOSİT,
TROMBOSİT/LENFOSİT, ERİTROSİT DAĞILIM
GENİŞLİĞİ/TROMBOSİT, LENFOSİT/MONOSİT ORANLARININ
MARSH SKORLAMASI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Cansel Dayan

Tez Danışmanı: Profesör Dr. Funda Müşerref TÜRKMEN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL – 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesiyle bana destek olan ve yol gösteren, çok kıymetli hocam Prof. Dr. Funda Müşerref Türkmen 'e,

Beraber çalıştığım süre boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Refik Demirtunç, Prof. Dr. Kadir Kayataş, Doç. Dr. Sevil Özkan'a, Prof. Dr. Adnan Gökçel'e

Birlikte çalıştığım için mutluluk duyduğum Dahiliye B kliniği ve diğer asistan arkadaşlarıma, her konuda destek olan klinik sekreterlerimiz; Hatice Canpolat, Zülbiye Yüce ve Sultan Özcan'a

Lise yıllarımdan beri hep yanımda olup bana her konuda destek olan sevgili arkadaşlarım Ecz. Nida Nur Angigün ve HUMŞ. Arb. Av. Mesut Yürek'e

Tüm hayatım boyunca beni her zaman destekleyen ve hep yanımda olan aileme,

Hayatıma girdiği ilk andan itibaren bana her türlü sabrı ve fedakarlığı gösteren, hayatıma anlam katan Dr. Cihad Güzel'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Cansel Dayan

İstanbul, 2024

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| TEŞEKKÜR..... | i |
| İÇİNDEKİLER | ii |
| KISALTMALAR | iv |
| TABLO LİSTESİ..... | vi |
| ŞEKİL LİSTESİ..... | vii |
| ÖZET..... | viii |
| ABSTRACT..... | x |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. Çölyak Hastalığı Tanımı | 2 |
| 2.1.1. Çölyak Hastalığı Tarihçesi..... | 2 |
| 2.1.2. Çölyak Hastalığı Epidemiyolojisi | 3 |
| 2.1.3. Çölyak Hastalığı Patogenezi | 4 |
| 2.1.4. Genetik Faktörler | 5 |
| 2.1.5 Çevresel Faktörler..... | 6 |
| 2.1.6. İmmünolojik faktörler..... | 6 |
| 2.2. Klinik bulgular | 7 |
| 2.2.1. Gastrointestinal bulgular..... | 7 |
| 2.2.2. Ekstraintestinal Bulgular..... | 8 |
| 2.3. Klinik Sınıflama | 10 |
| 2.3.1. Klasik Çölyak Hastalığı | 10 |
| 2.3.2. Atipik Çölyak Hastalığı | 11 |
| 2.3.3. Subklinik veya Asemptomatik Çölyak Hastalığı..... | 11 |
| 2.3.4. Potansiyel Çölyak Hastalığı..... | 11 |
| 2.3.5. Refrakter Çölyak Hastalığı | 12 |
| 2.3.6. Latent Çölyak Hastalığı | 12 |
| 2.4. Çölyak Hastalığına Eşlik Eden Sendromlar ve Hastalıklar..... | 12 |
| 2.5. Tanı..... | 13 |
| 2.5.1. Serolojik Değerlendirme | 14 |
| 2.5.2. Endoskopik İnceleme Ve Histopatolojik Bulgular | 15 |

| | |
|--|----|
| 2.5.3. Genetik İnceleme | 17 |
| 2.5.4. Hematolojik Parametrelerin İnflamasyon Belirteci Olarak Kullanımı..... | 18 |
| 2.6. Ayırıcı Tanı | 18 |
| 2.7. TEDAVİ | 20 |
| 2.8. Çölyak Hastalarının Takibi | 22 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER..... | 23 |
| 3.1. Çalışma Onayı | 23 |
| 3.2. Olgular..... | 23 |
| 3.2.1. Olgu Grubunun Seçimi | 23 |
| 3.3.Kullanılan Cihazlar Ve Ölçüm Yöntemleri..... | 24 |
| 3.4. İstatistiksel Analiz | 25 |
| 4. BULGULAR..... | 25 |
| 5. TARTIŞMA | 39 |
| 6.SONUÇ | 44 |
| 7. KAYNAKLAR | 45 |

KISALTMALAR

| | |
|------------------|---|
| ALT | : Alanin Aminotransferaz |
| AST | : Aspartat Aminotransferaz |
| AIDS | : Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu |
| DTG | : Doku Transglutaminaz |
| dTG – IgA | : Doku Transglutaminaz İmmunglobulin A |
| Ca | : Kalsiyum |
| CVID | : Yaygın Değişkenli İmmun Yetmezlikler |
| CT | : Bilgisayarlı Tomografi |
| ÇH | : Çölyak Hastalığı |
| DH | : Dermatitis Herpetiformis |
| DPG | : Deamide Gliadin Peptid |
| DPG-IgA | : Deamide Gliadin Peptid İmmunglobulin A |
| EMA | : Endomisyum Antikoru |
| EMA-IgA | : Endomisyum Antikoru İmmunglobulin A |
| EPSGHAN | : Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji-Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu |
| Mg | : Magnezyum |
| Hgb | : Hemoglobin |
| HLA | : İnsan Lökosit Antijeni |
| GA | : Gluten Ataksisi |
| İBS | : İrritabl Bağırsak Sendromu |
| İEL | : İnterepitelyal Lenfosit |
| IL | : İnterlökin |
| Ig | : İmmunglobulin |
| NSAİİ | : Non Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar |
| MCV | : Ortalama Eritrosit Hacmi |
| MPV | : Ortalama Trombosit hacmi |
| RDW | : Eritrosit Dağılım Genişliği |
| MR | : Manyetik Rezonans |
| PET | : Pozitron Emisyon Tomografisi |

| | |
|-----------------|----------------------------------|
| NK | : Doğal Öldürücü Hücre |
| Tip-1 DM | : Tip 1 Diyabetes Mellitus |
| Tbc | : Tüberküloz |
| WBC | : Lökosit Sayısı |
| PLT | : Trombosit Sayısı |
| DBK | : Demir Bağlama Kapasitesi |
| TDBK | : Total Demir Bağlama Kapasitesi |
| NLO | : Nötrofil/Lenfosit Oranı |
| PLO | : Platelet/ Lenfosit Oranı |
| RPO | : RDW/Platelet Oranı |
| LMO | : Lenfosit/Monosit Oranı |

TABLO LİSTESİ

| | |
|---|----|
| Tablo 1: Çölyak Hastalarında Gastrointestinal Bulgular | 8 |
| Tablo 2: Çölyak Hastalarında Ekstraintestinal Klinik Belirtiler | 10 |
| Tablo 3: Diyete Dirençli Çölyak Hastalığıyla İlişkili Durumlar..... | 12 |
| Tablo 4: Tanıda Kullanılan ESPGHAN Puanlama Sistemi | 14 |
| Tablo 5: Tanıda Kullanılan Serolojik Testler..... | 15 |
| Tablo 6: Modifiye Marsh Sınıflaması | 17 |
| Tablo 7: Corazza Sınıflaması | 17 |
| Tablo 8: Villanacci Sınıflaması..... | 17 |
| Tablo 9: Genetik İncelemelerin Kullanıldığı Durumlar (35,56) | 18 |
| Tablo 10: Çölyak Hastalığı ile Ayırıcı Taniya Giren Hastalıklar (49,63)..... | 19 |
| Tablo 11: Gruplara Göre Cinsiyet ve Yaş Dağılımı..... | 26 |
| Tablo 12: Grupların Bazı Kan Değerlerinin Karşılaştırılması | 27 |
| Tablo 13: Çölyak Otoantikorlarının Dağılımı..... | 28 |
| Tablo 14: Hastaların Marsh Skoru Dağılımı | 28 |
| Tablo 15: Marsh Skoru Evreleri ile NLO, PLO, RPO, LMO Parametrelerinin Karşılaştırılması..... | 29 |
| Tablo 16: Marsh Skoru Evreleri ile Bazı Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması.... | 30 |
| Tablo 17: Çölyak Otoantikorları ile Marsh Skoru Evrelerinin Karşılaştırılması | 31 |
| Tablo 18: Grupların Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması..... | 32 |
| Tablo 19: NLO, PLO, RPO, LMO Kan Parametreleri ile Doku Transglutaminaz IgA Analiz Sonuçları | 33 |
| Tablo 20: NLO, PLO, RPO, LMO Kan Parametreleri ile Doku Transglutaminaz IgG Analiz Sonuçları | 34 |
| Tablo 21: NLO, PLO, RPO, LMO Kan Parametreleri ile Anti Endomisyum Antikoru Analiz Sonuçları | 36 |
| Tablo 22: NLO, PLO, RPO, LMO Kan Parametreleri ile Anti Gliadin IgA Antikoru Analiz Sonuçları | 37 |

ŞEKİL LİSTESİ

| | |
|---|----|
| Şekil 1: Çölyak Hastalığının Dünya Çapındaki Prevalansı | 4 |
| Şekil 2: Çölyak Hastalığı Patogenezi | 5 |
| Şekil 3: Çölyak Hastalığında Etyoloji | 7 |
| Şekil 4: Çölyak Hastalığına Eşlik Eden Hastalıklar | 13 |
| Şekil 5: Çölyak Hastalığında İnce Bağırsakların Endoskopik Görüntüsü | 16 |
| Şekil 6: Çölyak Hastalığında Tanı Algoritması-1 | 19 |
| Şekil 7: Çölyak Hastalığında Tanı Algoritması-2 | 20 |
| Şekil 8: Çölyak Hastalığı İçin Gelecek Tedavi Modaliteleri..... | 21 |
| Şekil 9: Çölyak Hastalarının Takibi | 22 |
| Şekil 10: NLO, PLO, RPO, LMO Kan Parametreleri ile Doku Transglutaminaz IgA'nın ROC Analizi ile Karşılaştırılması | 33 |
| Şekil 11: NLO, PLO, RPO, LMO Kan Parametreleri ile Doku Transglutaminaz IgG ROC Analizi ile Karşılaştırılması | 35 |
| Şekil 12: NLO, PLO, RPO, LMO Kan Parametreleri ile Anti Endomisyum Antikorumun ROC Analizi ile Karşılaştırılması..... | 36 |
| Şekil 13: NLO, PLO, RPO, LMO Kan Parametreleri ile Anti Gliadin IgA Antikorumun ROC Analizi ile Karşılaştırılması..... | 38 |

ÖZET

Giriş ve Amaç: Çölyak hastalığı gluten alımı sonrası ortaya çıkan, kronik, otoimmün ve sistemik ince bağırsak enteropatisidir. Tanı antikor testleri ve biyopsi sonuçlarının kombine edilmesi ile konulur. Çölyak hastalığı öncelikle bazı inflamatuvar belirteçlerde değişikliklere sebep olabilir. Çalışmamızda çölyak hastalığında nötrofil/lenfosit, trombosit/lenfosit, eritrosit dağılım genişliği/trombosit, lenfosit/monosit oranlarının Marsh skorlaması ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji Klinikleri'ne 01.01.2010 - 01.06.2023 tarihleri arasında başvuran hastalar dahil edilmiştir. Çölyak hastalığı tanısı almış olan hastalar (89), komorbid hastalığı olmayıp herhangi bir endikasyonla yapılan endoskopide bulguları normal saptanan hastalar(88) dahil edilme ve dışlama kriterlerine uygun olarak çalışmaya alınmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, doku transglutaminaz antikoru, anti endomisyum antikoru, anti gliadin antikoru, ALT, AST, demir, DBK, TDBK, folat, vitamin B12, D vitamini HGB, WBC, nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit, RDW, Marsh skoru kayıt edildi. NLO, PLO, RPO, LMO değerlerinin Çölyak hastalığını ve Marsh skorunu öngörmedeki yeri istatistiksel yöntemler ile araştırıldı. İstatistiksel analiz SPSS 27.0 paket programı ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çölyak hastalarında monosit ($p=0,001$), RDW ($<0,001$), trombosit ($p=0,004$) ve PLO ($p=0,023$) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek, LMO ($p=0,001$) ve hemoglobinin ($p=<0,001$) istatistiksel olarak düşük düzeylerde olduğu belirlendi. NLR ($p=0,099$) ve RPO ($p=0,423$) düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı bir fark saptanmadı. Marsh Skoru ile NLO, PLO, RPO, LMO parametreleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Sırasıyla $p=0,585$, $p=0,699$, $p=0,336$, $p=0,497$).Çölyak antikorları ile NLO, PLO, RPO, LMO arasındaki ilişkiye bakıldığında RPO değerinin Doku Transglutaminaz IgA pozitifliğini öngörmede iyi

bir güce sahip olduğu görüldü (AUC=0,344 p<0,046; sensitivite % 41,7, spesifisite % 41,2). Cut-off değeri 0,057 olarak bulundu.

Sonuç: İnflamatuvar belirteçlerden olan NLO, PLO, RPO, LMO parametrelerinin Çölyak hastalarında Marsh skorunu öngermeye yeri yoktur. Hastalığı tahmin etmede PLO ve LMO kullanılabilir. Bu değerlerin Çölyak hastalığındaki yerini kanıtlamak için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Çölyak hastalığı, Glutenler, Biyobelirteçler, Gastrointestinal hastalıklar



ABSTRACT

Objective: Celiac disease is a chronic, autoimmune and systemic small intestinal enteropathy that occurs after gluten intake. Diagnosis is made by combining antibody tests and biopsy results. Celiac disease may primarily cause changes in some inflammatory markers. Our study aimed to evaluate the relationship between neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte, erythrocyte distribution width/platelet, lymphocyte/monocyte ratios and Marsh scoring in celiac disease.

Material and Method: Patients who applied to Haydarpaşa Numune Health Practice and Research Center Internal Medicine and Gastroenterology Clinics between 01.01.2010 - 01.06.2023 were included. Patients diagnosed with celiac disease (89) and patients who did not have a comorbid disease and whose findings were found to be normal during endoscopy performed for any indication (88) were included in the study in accordance with the inclusion and exclusion criteria. Age, gender, tissue transglutaminase antibody, anti endomysium antibody, anti gliadin antibody, ALT, AST, iron, DBK, TDBK, folate, vitamin B12, vitamin D HGB, WBC, neutrophil, lymphocyte, monocyte, platelet, RDW, Marsh score of the patients It saved. The place of NLR, PLO, RPO, LMO values in predicting Celiac disease and Marsh score was investigated with statistical methods. Statistical analysis was performed with the SPSS 27.0 package program. statistical significance set at $p < 0.05$.

Results: Monocyte ($p=0.001$), RDW (<0.001), platelet ($p=0.004$) and PLO ($p=0.023$) levels were significantly higher in celiac patients than in the control group, and LMO ($p=0.001$) and hemoglobin ($p=<$) levels were significantly higher than the control group. 0.001) was determined to be at statistically low levels. No significant difference was detected in NLR (0.099) and RPO (0.423) levels compared to the control group. There was no significant difference between Marsh Score and NLR, PLO, RPO, LMO parameters ($p=0.585$, $p=0.699$, $p=0.336$, $p=0.497$, respectively). When looking at the relationship between celiac antibodies and NLR, PLO, RPO, LMO, it was seen that the RPO value had a good power in predicting Tissue

Transglutaminase IgA positivity (AUC=0.344 p<0.046; sensitivity 41.7%, specificity 41.2%). The cut-off value was found to be 0.057.

Conclusion: NLR, PLR, RPR, LMR parameters, which are inflammatory markers, have no place in predicting the Marsh score in celiac patients. PLR and LMO can be used to predict disease. Extensive studies are needed to prove the place of these values in Celiac disease.

Keywords: Celiac disease, Glutens, Biomarkers, Gastrointestinal diseases



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çölyak hastalığı genetik yatkınlığı olan kişilerde gluten alındıktan sonra ince bağırsaklarda histopatolojik değişikliklere yol açan otoimmün bir hastalıktır (1,2). Gluten, arpa, çavdar, buğday, gibi tahıllarda bulunur ve bu proteinlere verilen bir terimdir (3). Günümüzde yaşlı popülasyonda dahi rastlanmakta olup her yaşta da görülebilen bir hastalıktır. Artık her yaşta tespit edilmesinin sebebi tanı koymak için yapılan tarama testlerinin daha ulaşılabilir olması olarak düşünülmektedir (4).

Çölyak hastalığının tespiti ilk olarak çölyak spesifik antikor testleri ile yapılır. Kesin tanısı ise duodenal biyopside çölyak hastalığına özgü olan mukoza hasarının gösterilmesi ile konulur. Hastalık duodenal biyopside kript hiperplazisi, bağırsak iltihabı ve villuslarda atrofi görülmesi ile karakterizedir (5).

Son yıllarda serolojik tanının yeterliliğini savunan çok sayıda çalışma yapılmıştır. Serolojik tanı için spesifik olan doku Transglutaminaz Ig-A ve anti gliadin antikor testleri kullanılır. Ancak yine de duodenum biyopsisi tanıda altın standart kabul edilir (5,6,7).

Endoskopik ve patolojik incelemeler invaziv ve aynı zamanda pahalı yöntemlerdir. Biyokimyasal testler ise genellikle çölyak hastalığı düşünülen hastaların değerlendirmelerinde kullanılan basit testlerdir. Bu testlerin hesaplanması için ek başka tetkik yapılmasına gerek yoktur ve bu yüzden maliyeti düşüktür.

Günümüzde nötrofil-lenfosit, trombosit-lenfosit, eritrosit dağılım genişliği-trombosit, lenfosit-monosit oranları farklı hastalıkların tanısında veya prognozunda yararlı belirteçler olarak tanıtılmaktadır. (8,9)

Ancak hematolojik parametrelere dayanan testlerin çölyak hastalarında tanı için yeterli olup olmadığı ile ilgili çalışmalar kısıtlı olup, yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmanın amacı nötrofil-lenfosit, trombosit-lenfosit, eritrosit dağılım genişliği-trombosit, lenfosit-monosit oranlarının sistemik ve inflamatuvar bir hastalık olan çölyak hastalığı arasındaki ilişkisini ortaya çıkarmak, elde edilen değerleri Marsh skoru ile karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çölyak Hastalığı Tanımı

Gluten; nişastasının uzaklaştırılması için buğday hamuru yıkandığında ortaya çıkan protein kütesine verilen isimdir. Arpa, buğday ve çavdarda bulunur. Suda çözünmeyen bir proteindir. (10,11).

Çölyak hastalığı, glutenin diyetle alınmasından sonra meydana gelen ve diyetten çıkarılmasıyla da iyileşme gösteren bağırsak mukozasındaki inflamasyon, kriptlerde hiperplazi ve villöz atrofi ile giden otoimmün, sistemik bir ince bağırsak hastalığıdır (12).

İntestinal veya ekstraintestinal belirtilerle karakterize olup her yaş grubunda ortaya çıkabilir (4).

Otoimmün (otoimmün tiroidit, demir eksikliği anemisi, Sjögren sendromu, Tip I Diyabetes Mellitus) ve genetik (Turner sendromu, Down sendromu) hastalıklar eşlik edebilir.

2.1.1. Çölyak Hastalığı Tarihçesi

Çölyak hastalığı ilk olarak tarımın yani tahıl kaynaklı besinlerin ortaya çıkması ile olmuştur. Çölyak kelimesinin kökeni “koilliakos”dur. Yunanca kökenli bir kelimedir ve karın anlamına gelir (13).

İlk olarak Kapadokyalı bir hekim olan Aretaeus tarafından milattan sonra tanımlanmıştır. Aretaeus bir raporunda kilo kaybı, ishal, karın ağrısı, gelişme geriliği olan hastalardan söz etmiştir. Çölyak hastalığının şu anki haline en yakın olarak tanımlayan ise ilk olarak 1888 yılında pediatri hekimi Samuel Gee Trainman'dır. Hastalığı Kuzey Avrupa'da yaşayan çocuklar üzerinde tanımlamıştır (13,14).

2.Dünya Savaşından sonra 1950 yılında hastalığın sebebinin buğday unu olduğu fark edilmiştir.

Çölyak hastalığının patolojik olarak ilk tanımı 1954'te İngiliz hekim John W Paulley tarafından yapılmıştır. Bağırsak biyopsisi Bu tanımlamadan sonra yapılmaya başlanmıştır. Böylece çölyak hastalığının özelliklerinin tanımlanması sağlanmıştır (15).

Çölyak hastalığında genetiğin rolü 1965'te gösterilmiştir (16).

1969'da Çölyak hastalığının tanı kriterleri "Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği" (ESPGHAN) tarafından belirlenmiştir (17, 18).

ÇH ve human lökosit antijen (HLA)-DQ2 arasındaki ilişki 1972'de gösterilmiştir (3).

1983'te Çölyak hastalığına spesifik antikorlar tespit edildi.

1992'de ise Marsh tarafından histolojik bir sınıflandırma olan Marsh skorlaması geliştirilmiştir. (19)

2.1.2. Çölyak Hastalığı Epidemiyolojisi

Çölyak hastalığının nokta prevalansının %1 olduğu düşünülmektedir. İnsidansı yıldan yıla artmaktadır (20,21). Kadınlarda DQ2/DQ8 geni daha sık bulunur. Bu yüzden çölyak hastalığı kadınlarda erkeklere göre 1,5 kat fazla görülür. Çocuklarda ise yetişkinlere göre 2 kat daha sık görülmektedir (22).

ÇH prevalansı diyetle alınan gluten nedeniyle coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Gluten ve türevlerinin çok tüketildiği Avrupa, İngiltere, Avusturya, Kuzey Amerika gibi ülkelerde Uzak Doğu ülkelerine göre çölyak hastalığı daha sık görülür. Bunun sebebi uzak doğu ülkelerinde buğday tüketiminin bu ülkelere göre daha az olmasıdır (23).

Hindistan'ın kuzey bölgelerinde son yıllarda ÇH prevalansı artmaktadır. Bunun nedeni Kuzey Hindistan bölgesinde yüksek gluten içerikli besin tüketimi olmasıdır (24). 2016'da Amerika'da yapılan bir çalışmada 500.000 duodenal biyopsi örneği incelenmiş. Kökeni Hindistan'ın kuzeyi olan hastaların patolojisinde daha yüksek oranda villöz atrofi görülmüştür (25).

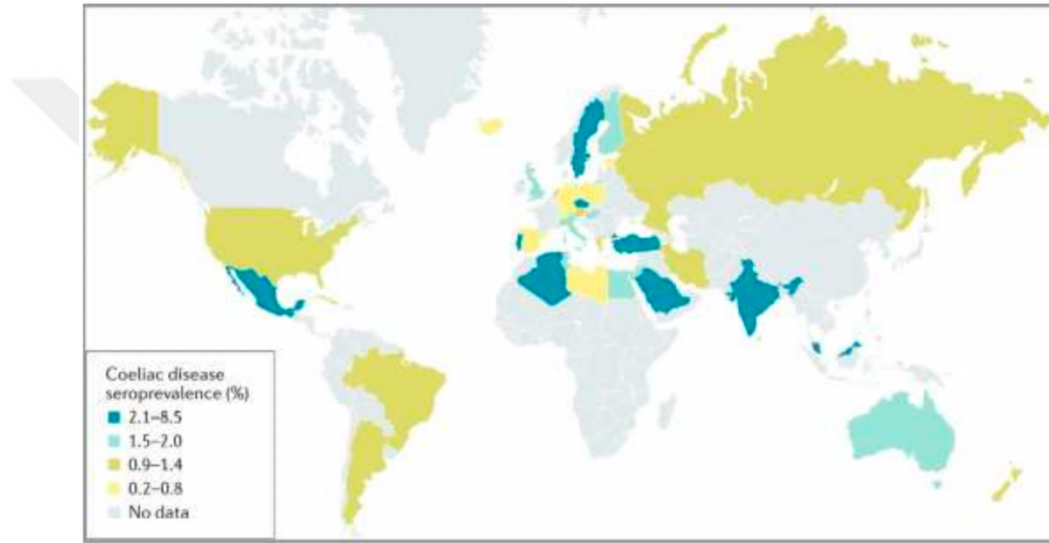
Amerika ve Finlandiya'da ÇH oranında bir artış görülmektedir (26). Avrupa'da en fazla Türkiye, İtalya, Finlandiya, Çek Cumhuriyeti, İsveç ve Portekiz'de görülür. Daha az görünen ülkeler ise Polonya, Rusya, Estonya ve İsviçre'dir (27). ÇH günümüzde gelişmiş teknolojiye bakılacak olursa hala yeteri kadar teşhis edilememektedir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmaya 2000 sağlıklı yetişkin dahil edilmiş. ÇH tespiti için serolojik test yapılmış. Çalışmaya alınanlar arasından 23 kişide yapılan test pozitif bulunmuş. Bunlardan bağırsak biyopsi yapılmasına onay veren 12 hastanın 10'unda ise patolojik olarak ÇH ile uyumlu bulgular bulunmuş (28). Bu çalışmayla

beraber Türkiye'deki ÇH prevalansının Avrupa'daki ülkelere göre daha fazla olduğu görülmüştür.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın 2021 yılının verilerinde tanı konulan çölyak hastası sayısı 138.230'dur. Bu sayı patolojik veri ile tanı konulmuş hasta sayısıdır. Çölyak hastası sayısının 250.000 ile 750.000 arasında değiştiği düşünülüyor (29).

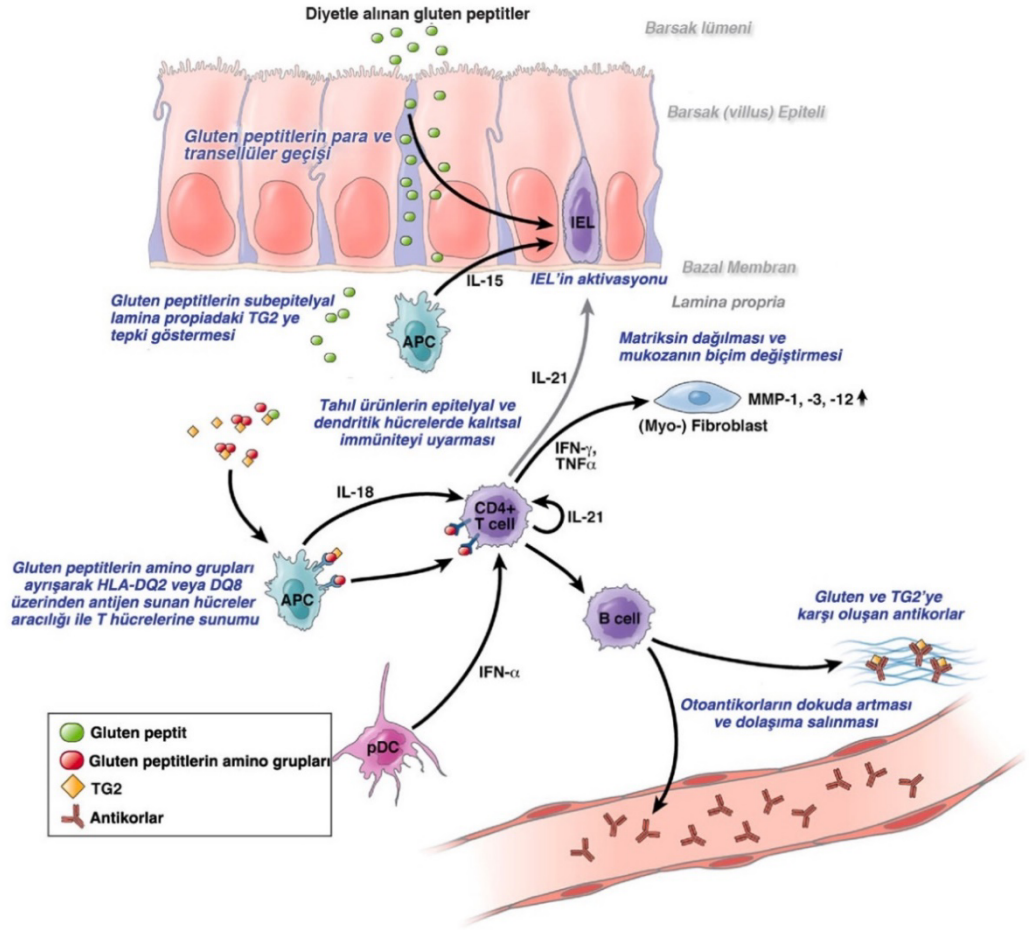
Hastaların özellikle birinci ve ikinci derece akrabaları da risk altındadır. Down sendromu, Turner sendromu, otoimmün tiroidit, Tip 1 Diyabetes Mellitus, pulmoner hemosiderozis gibi hastalıklarda çölyak hastalığı daha sık görülmektedir.



Şekil 1: Çölyak Hastalığının Dünya Çapındaki Prevalansı (27)

2.1.3. Çölyak Hastalığı Patogenezi

Çölyak hastalığı gelişiminde immünolojik mekanizmaların, genetik ve çevresel faktörlerin etkileyici rolü olduğu düşünülmektedir. Hastalık diyetle glutenin alınmasıyla beraber ortaya çıkmaktadır.



Şekil 2: Çölyak Hastalığı Patogenezi (30)

2.1.4. Genetik Faktörler

Çölyak hastalığının genetik temeli, HLA DR3-DQ2-DR4-DQ8 gen lokusu ile oldukça yakın ilişki göstermektedir. Hastaların %99'unda HLA DQ2-DQ8 bulunur. Bu gen lokusu hastalığa genetik bir yatkınlık oluşturmaktadır. HLA DQ2-DQ8 genleri yok ise ÇH kesin olarak dışlanır.

Genetik testler genellikle patolojik ve klinik olarak şüpheli olan hastalarda çölyak hastalığını dışlamak amacıyla kullanılır. Örneğin; kriptlerde hiperplazi ve artmış intraepitelyal lenfositoz olanlarda, Marsh skoru düşük olanlarda (1 veya 2), serolojik ve patolojik değerlendirmede farklı sonuçları olan hastalarda ya da dirençli hastalarda hastalığın dışlanması için genetik olarak değerlendirme yapılması önerilir (31).

2.1.5 Çevresel Faktörler

ÇH gelişiminde ana çevresel etken gluten alımıdır. Buğday, çavdar, arpa dünyada pazarlanan ve tüketilen en önemli gıda türlerindedir. Glutenler ısıya ve enzimlere dayanıklıdır. İçinde buldukları ürünlerin kıvamını ve lezzetini arttırmak için kullanılır. Sadece unlu mamullerde bulunmaz, işlenmiş gıdalarda katkı maddesi olarak da kullanılır.

Hastalığın ortaya çıkmasını hızlandıran etkenler arasında gebelik, viral enfeksiyonlar (rotavirüs, adenovirüs), stres, gastrointestinal sistem cerrahisi bulunur (32).

Bazı çalışmalarda Adenovirüs Tip 12 EB1 proteini ile α - gliadin arasında benzerlikler görülmüştür. Amerika'da yapılan bir çalışmada çölyak hastalarının %89'unun daha önce Adenovirüs Tip 12 enfeksiyonu geçirdiği bildirilmiştir. Benzer antijenik yapıları nedeniyle ÇH patogenezinde rolü olduğu anlaşılmıştır (33).

Helicobacter pylorinin varlığı çölyak hastalığına karşı koruyucu olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (34).

Doğum mevsimi ve sezaryen doğumun yenidoğanın florası üzerinde etkisi olduğu için hastalığa neden olabileceği düşünülmektedir. Emzirmenin hastalık üzerine etkisi ise hala tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda gluten ile ilk tanışmanın 4-6. aylar arasında olması ve daha önce tanışanlara göre daha az risk oluşturduğu belirtilmiştir (34-37).

Antibiyotikler çölyak hastalığı için risk faktörü olarak görülmemektedir.

2.1.6. İmmünolojik faktörler

ÇH genetik olarak duyarlı olan kişilerde gluten alımıyla tetiklenen immünolojik reaksiyonlar ile oluşmaktadır. HLA bağımlı ve HLA bağımsız olmak üzere iki farklı immünolojik reaksiyon ortaya konulmuştur. HLA'dan bağımsız olan yanıt doğuştandır ve bu olayda sitotoksik T hücreleri ve CD8- T hücreleri rol alır.

Gluten vücuda alındıktan sonra interlökin-15 (IL-15) sitokin açığa çıkar ve immün yanıt tetiklenmiş olur. CD8 T hücreleri Natural Killer özelliği kazanmış olur. Böylece bağırsak epitelinde hasar oluşur. Kript hipertrofisi ve villöz atrofi meydana gelir (38). En fazla hasar barsağın proksimalinde olur ve barsağın her bölümünde hasar derecesi farklı olabilir (17).

Deaminasyon reaksiyonları sonucunda glutamik asit başka proteinlere bağlanır. Bunlardan biri de endomisyumdur ve anti endomisyum antikoru oluşur. Doku Transglutaminaz da glutamik asit ile birleştiğinde antikor oluşur. Bu antikorlar hastalığın tanısında kullanılmaktadır.



Şekil 3: Çölyak Hastalığında Etyoloji

2.2. Klinik bulgular

Çölyak hastalarında gastrointestinal ve ekstraintestinal semptomlar görülebilir. Pediatrik hastalarda gastrointestinal bulgular genelde, glutenin diyetle ilk olarak eklenmesi nedeniyle daha fazla görülür. Kusma, kilo kaybı, iştahsızlık, ishal, şişkinlik, büyüme ve gelişme geriliği ile karakterizedir. Yetişkinlerde ise daha az gastrointestinal bulgular görülürken ekstraintestinal şikayetler daha sık görülür (4).

2.2.1. Gastrointestinal bulgular

Diyete glutenin girmesinden sonra 2 yaşa kadar olan çocuklarda ishal, yağlı dışkılama, büyüme gelişme geriliği, kilo kaybı görülebilir. 2 yaşından sonra ve yetişkinliğe kadar olan dönemdeki belirtiler diğer hasta grubundaki kadar kötü değildir. (39,40).

Tablo 1: Çölyak Hastalarında Gastrointestinal Bulgular

| Erken başlangıçlı dönem (2 yaş altı) | Geç başlangıçlı dönem (çocukluktan erişkinliğe kadar her yaşta) |
|---|--|
| Kronik ishal/yağlı dışkılama | Bulantı/kusma |
| Kilo Kaybı | Karın şişkinlik hissi |
| Büyüme ve gelişme geriliği | Kabızlık |
| Abdominal distansiyon | Kilo kaybı |
| Hipotoni | Tekrarlayan karın ağrısı |
| Apati ve huzursuzluk | |
| Kas erimesi | |

2.2.2. Ekstraintestinal Bulgular

Anemi hem yetişkinlerde hem de çocuklarda görülen en sık ekstraintestinal semptomdur. Aneminin temel sebebi demir, b12 vitamini ve folat emilim bozukluğudur. Prevalansı değişmektedir. Çölyak hastalarında demir eksikliği anemisi mevcut ise glutensiz diyet ve demir tedavisi önerilir (41).

Dermatitis herpetiformis (DH) çölyak hastalığının kutanöz varyantı olarak düşünülmektedir. Hastaların diş minelerinde defektler görülür. DH döküntüleri papüloveziküler döküntülerdir. Dirseklerin ekstansör bölgelerinde kaşıntılıdır ve simetrik olarak çıkar. Kalçada, dizlerde, sırtta, yüzde, gövdede, ağız içinde de görülebilir. Tedavide diyetten gluten çıkarılır ve dapson önerilir (42).

Osteopeni ve osteoporoz da sık olarak görülür. Çölyak hastalarında metabolik kemik hastalıklarının görülmesinin nedeni bağırsaklardan kalsiyum ve D vitamini emiliminin bozuk olmasından kaynaklanır (43). Yetişkinlerde kırık riskinde de artış meydana getirirken çocuklarda ise büyüme gelişme geriliğine yol açar.

Çölyak hastalığı olan yetişkinlerde en sık görülen nörolojik bulgu gluten ataksisidir. Serebellumu tutan otoimmün bir hastalıktır. Alt ekstremitate ataksisi, yürüme bozukluğu, kas koordinasyonunda bozulma şeklinde ortaya çıkar. GA'nın tüm ataksiler arasındaki prevalansı %15'tir. Tedavisi diyetten glutenin çıkarılmasıdır (44). Periferik nöropati ise çölyak hastalığı olanlarda görülen en sık ikinci nörolojik bulgudur. Kadınlarda daha sık görülür. Genel popülasyona bakıldığında ise prevalansı %2- %23 arasındadır. El ve ayakta yanma, his kaybı gibi semptomlarla ortaya çıkar

(45). Epilepsi, oksipital kalsifikasyonlu epilepsi de görülebilen diğer nörolojik bulgulardandır. Anksiyete ve depresyon çölyak hastalarındaki en sık psikiyatrik semptomlardandır. Çölyak hastalarında en sık görülen diğer bulgulardan biri de karaciğer hastalıklarıdır. ÇH'deki hepatik bulgular, serum aminotransferazların artmasıyla karşımıza çıkmaktadır. Hastalar tanı anında karşımıza aminotransferaz yüksekliği ile gelebilir.

Çölyak hastalarında hasarlı bağırsak epitelinin geçirgen olup bağırsak epitelinden geçen toksik maddeler ve immun mekanizmalar transaminaz yüksekliğinin sebebi olarak düşünölmüştür. Ayrıca çölyak hastalarında akut hepatit, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, primer biliyer kolanjit, son dönem karaciğer yetmezliği ve otoimmün hepatit de görülebilir (46). Bu nedenle nedeni bilinmeyen aminotransferaz yüksekliği ya da karaciğer hastalığı olan hastalarda altta yatan bir çölyak hastalığı olabileceği akla gelmelidir. Aynı zamanda çölyak hastalarında pankreatit riski de artmıştır (56).

Çölyak hastalarında ayrıca amenore, geç menarş, tekrarlayan düşükler, erken menopoz, erken doğum ve üreme fonksiyon bozuklukları da görülebilir. Semptomlar diyetten glutenin çıkarılmasıyla geriler (4).

Tablo 2: Çölyak Hastalarında Ekstraintestinal Klinik Belirtiler

| Cilt Bulguları | Endokrinolojik | Hematolojik |
|---|--|---|
| Peteşi Dermatitis herpetiformis Vaskülit | Amenore İnfertilite Sekonder hiperparatiroidizm Otoimmün tiroidit | Anemi Trombositoz Hiposplenizim |
| Hepatik | Nörolojik-Psikiyatrik | İskelet Sistemi |
| Transaminaz yüksekliği Otoimmün hepatit Primer biliyer kolanjit | Glüten ataksisi Periferik nöropati Depresyon Nöbet Serebellar ataksi Baş ağrısı | Osteopeni Osteoporoz Rikets Artralji |
| Pulmoner | Renal | Romatolojik |
| İdiyopatik pulmoner hemosiderozis | IgA nefropatisi | Sjögren Sendromu Romatoid artrit |

2.3. Klinik Sınıflama

Çölyak hastalığı spektrumu geniş olduğu için 2011 yılında Oslo'da yeni terminoloji tanımlanmıştır (47).

2.3.1. Klasik Çölyak Hastalığı

İshal veya malabsorpsiyon belirtileriyle ortaya çıkar. Glutensiz diyet ile histolojik değişiklikler ve belirtiler geriler. Karakteristik histolojik değişiklikler mevcuttur (48).

Çocuklarda genellikle 6- 18 aylıkken anne sütü kesildikten sonra diyetle glutenin alınması sonucu büyüme bozukluğu, ishal, hipotoni, iştahsızlık, kas kaybı, sinirlilik şeklinde ortaya çıkar. İshal kötü kokulu ve cıvıktır (49).

Yetişkinlerde semptomlar spesifik değildir. İshal çölyak hastalarının %50'sinde görülebilir. Akut veya kronik başlangıçlı olabilir. İrritabl bağırsak sendromu bulguları ile de karışabilir. (50).

2.3.2. Atipik Çölyak Hastalığı

Çoğunlukla yetişkin çölyak hastalarının olduğu gruptur ancak 5 yaş üstü çocuklarda da görülür. Çocuklarda açıklanamayan boy kısalığı, anemi, pubertede gecikme, kemik hastalıkları, nörolojik bozukluklar gibi ekstraintestinal belirtilerle açığa çıkar. Gastrointestinal belirtiler arasında karın ağrısı, reflü, dispeptik yakınmalar, kabızlık mevcuttur (51,52).

Dermatitis herpetiformis, ekstraintestinal yaygın bir bulgudur. Ayrıca diş minesini hipoplazisi, osteopeni, osteoporoz, infertilite, vitamin ve mineral eksiklikleri, periferik nöropati, nöbet, ataksi, migren ve depresyon sayılabilir.

2.3.3. Subklinik veya Asemptomatik Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığına özgü antikorlar veya tesadüfen yapılan endoskopideki biyopsi bulguları pozitifdir. Ancak hasta asemptomatiktir ya da tanı koymak için yeterli semptomlara sahip değildir (53). Semptom olmadığı için tarama ile tanı konulur. Tarama yapılacak grup ise riskli gruplardır. Bunlar; ÇH tanılı hastaların 1. derece akrabaları, Tip 1 DM, otoimmün tiroidit, otoimmün karaciğer hastalığı, Down sendromu, Turner sendromu, Williams sendromu, selektif IgA eksikliği, gibi hastalığa sahip hastalardır.

Malignite riski, şüphelenilmeyen beslenme yetersizliğinin varlığı ve ÇH'li annelerde düşük doğum ağırlıklı bebeklerle ilişki nedeniyle tanı konulması önemlidir. (54).

2.3.4. Potansiyel Çölyak Hastalığı

Çölyak antikorları pozitif ve HLA alelleri mevcut olduğu halde yapılan ince bağırsak biyopsileri normal ya da çölyak hastalığıyla uyumlu olmayan hastalardır. Bu hastalarda malabsorpsiyon gösteren semptom veya bir laboratuvar bulgusu yoktur. Klasik çölyak hastalığına yakalanma olasılıkları yüksektir. Bu yüzden bu hastaların da tanısı yüksek riskli grupların taranması ile konulur (55).

2.3.5. Refrakter Çölyak Hastalığı

Glutensiz diyetle uyulmasına rağmen semptomların devam etmesi ve patolojinin gerilememesi durumudur. Hastalar genellikle 50 yaşın üzerindedir. Fakat genç hastalarda da gösterilmiştir.

Tablo 3: Diyetle Dirençli Çölyak Hastalığıyla İlişkili Durumlar

| |
|--|
| Az miktarda glutene karşı yüksek hassasiyete bağlı olarak ince bağırsağın malign olmayan inflamasyonu (refrakter çölyak hastalığı tip 1) |
| Yarı-malign İnflamatuvar durum (refrakter çölyak hastalığı tip 2) |
| Enteropati ile ilişkili T hücreli lenfoma |
| Subepitelyal kollajen birikimi ile karakterize bozukluk |
| Otoimmün enteropati, yaygın değişken immün yetmezlik (CVID; IgG eksikliği) veya ilaca bağlı villöz atrofi |

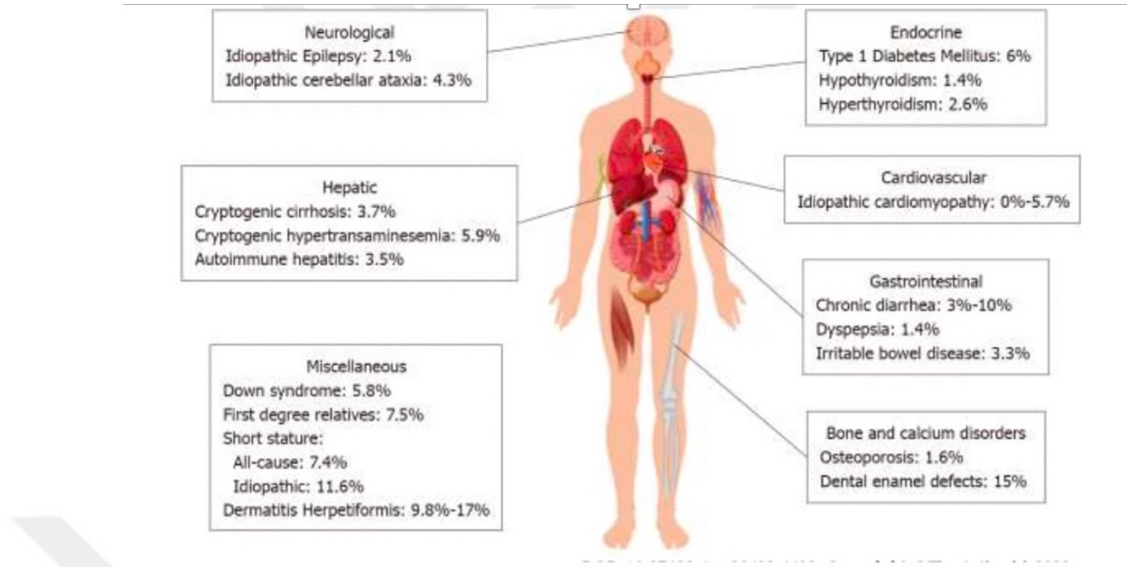
2.3.6. Latent Çölyak Hastalığı

Hastalar tanıyı çocuklukta almıştır. Diyetten gluten çıkarıldığında semptomları gerileyen ve normal diyet aldığı da semptom vermeyenler için kullanılan bir terimdir (55). Bu hastalar takip edildiğinde %20'sinin tekrar semptom vermediği görüldüğü için latent olarak terminolojiye eklendi. Takip edilen Hastaların %80'inde ise villöz atrofi geliştiği görülmüş (56). Bu yüzden bu gruptaki hastalar takip altında olmalıdırlar(57).

2.4. Çölyak Hastalığına Eşlik Eden Sendromlar ve Hastalıklar

Tip 1 Diyabetes Mellitus'ta %4.5-7.4, Down sendromunda % 3.2- 10.3 oranında ÇH geliştiği görülmüştür, Hashimoto tiroiditi olanlarda ÇH riski 6, IgA eksikliği olanlarda ise 10-20 kat risk artışı mevcuttur. Ayrıca Sjögren hastalığı, Addison hastalığı, Williams sendromu, Turner sendromu, Down sendromu gibi sendrom ve hastalıklarda ÇH görülmektedir (58,59).

Dermatitis herpetiformis, alopesia areata, serebellar ataksi, epilepsi, periferik nöropati, otoimmün hepatit, primer biliyer ve sklerozan kolanjit, ve idiyopatik dilate kardiyomyopati ile birliktelik gösterebilir (60).



Şekil 4: Çölyak Hastalığına Eşlik Eden Hastalıklar

2.5. Tanı

Çölyak hastalığı tanısı için ilk basamakta serolojik inceleme kullanılır. Ancak ince bağırsak biyopsisi altın standart tanı yöntemidir. Tanı sonrası hastalara gluten içermeyen diyet uygulanır. Diyet ile hastaların semptomları geriler ve serolojik testler negatif olursa tanı doğrulanır.

Tablo 4: Tanıda Kullanılan ESPGHAN Puanlama Sistemi (61)

| <i>Belirtiler</i> | <i>Puanlar</i> |
|---|----------------|
| Malabsorpsiyon sendromu | 2 |
| ÇH semptomları/1.derece yakınlarında ÇH olması/Tip 1 DM | 1 |
| Semptomsuz | 0 |

| <i>Serum antikorları</i> | <i>Puanlar</i> |
|--|----------------|
| EMA (+) /normalin 10 katından yüksek olması | 2 |
| Anti-dTG antikorların düşük pozitifliği/izole anti-DGP pozitifliği | 1 |
| Serolojik testler yapılmamış | 0 |
| Serolojik test yapılmış fakat ÇH özgü antikorlar negatif | -1 |

| <i>HLA</i> | <i>Puanlar</i> |
|---------------------------------|----------------|
| Tam HLA-DQ2/DQ8 (+) | 2 |
| Test yapılmamış/HLA DQ2 %50 (+) | 1 |
| HLA-DQ2 ve DQ8 (-) | 0 |

| <i>Histoloji</i> | <i>Puanlar</i> |
|--|----------------|
| Marsh 3b/3c | 2 |
| Marsh 2/3a/0-1 ve bağırsak dokusunda dTG antikor (+) | 1 |
| Marsh 0-1/biyopsi yapılmamış | 0 |

EN AZ 4 PUAN ALMAK TANI KOYDURUR

2.5.1. Serolojik Değerlendirme

ÇH’de serolojik testler tarama ve tanıda ilk basamakta kullanılır. Serolojik testler diyetdeki proteinlere (gluten) ve bağırsaktaki proteinlere (endomisyum, transglutaminaz, retikülin) karşı gelişmiş antikorları gösterir. Bu testler anti gliadin IgA- IgG, anti Transglutaminaz IgA - IgG , anti endomisyum IgA’dır.

2.5.1.1. Anti-Endomisyal Antikor: Düz kas hücrelerindeki bağ dokusuna bağlanırlar. Serolojik testler içinde en değerli olanıdır. EMA-IgA orta derecede (%85-98) duyarlıdır ve tedavi olmamış çölyak hastalarında özgüllüğü %100’e yakındır. Daha çok doğrulama testi olarak kullanılmaktadır. Glutensiz diyet sonrası seviyeleri düşer (62).

Düşük titreler bile anlamlı olduğu için sonuç pozitif ve negatif olarak raporlanır (63).

2.5.1.2. Anti-doku Transglutaminaz antikorları: Sensitif ve spesifik bir testtir. Maliyeti düşük ve güvenilir olması sebebiyle taramada ilk basamak olarak

kullanılması önerilir. Literatürde yüksek düzeylerinin (≥ 100 U/A) villus atrofisini gösterdiği belirtilmiştir (64). Hastalarda IgA eksikliği mevcut ise IgA-dTG ve IgA-EMA yapımı yoktur. Bu yüzden yalancı negatif sonuçlar açısından dikkatli olunmalıdır.

2.5.1.3. Anti-gliadin Antikor: ÇH tanısı için diğer serolojik testlere göre tanı koymak için duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. ESPGHAN kılavuzunda hiç söz edilmemiştir (65).

2.5.1.4. Anti-deamidated gliadin peptide: DGP-IgA'nın duyarlılığı ve özgüllüğü çok yüksektir (66). 2 yaşın altında tanısal değeri daha iyidir. Ancak daha sonra yapılan iki yaşın altındaki ÇH olan çocukların olduğu bir çalışmada, DTG'nin daha spesifik ve snesitif olduğunu göstermiştir. Bu yüzden sadece ek tetkik için önerilmektedir (67).

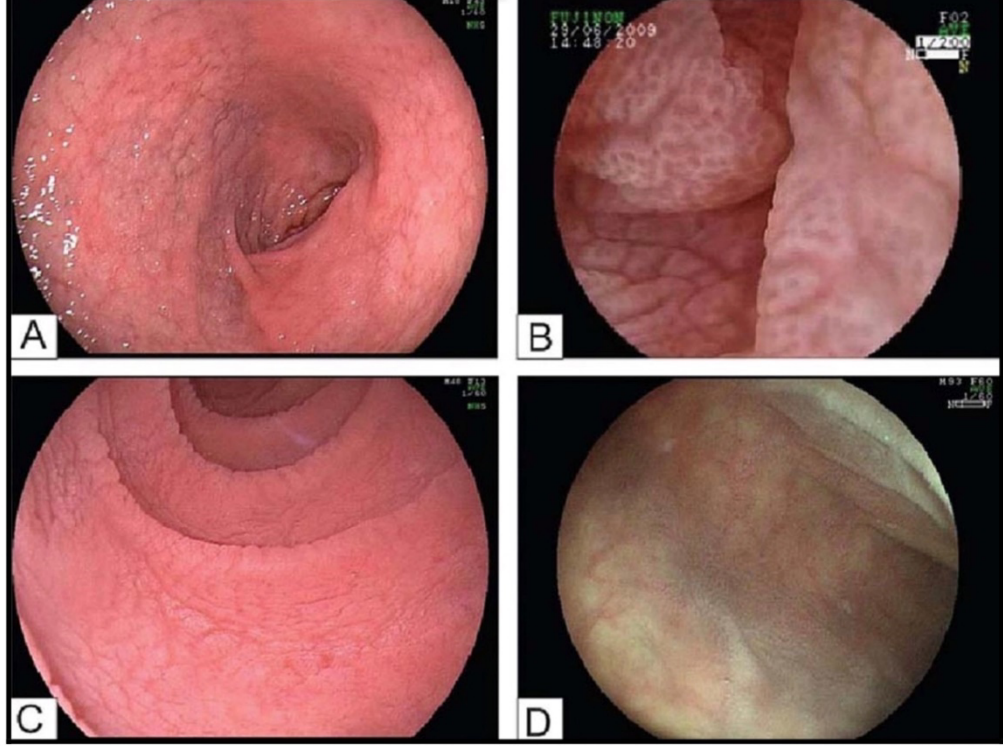
Tablo 5: Tanıda Kullanılan Serolojik Testler

| Antijen | Antikor tipi | Duyarlılık % | Özgüllük % |
|------------------------|--------------|--------------|-------------|
| Gliadin | IgA | 85 (57-100) | 90 (47-94) |
| | IgG | 80 (42-100) | 80 (50-94) |
| Endomisyum | IgA | 95 (86-100) | 99 (97-100) |
| | IgG | 80 (70-90) | 97 (95-100) |
| Doku transglutaminaz | IgA | 98 (78-100) | 98 (90-100) |
| | IgG | 70 (45-95) | 95 (94-100) |
| Deamıne gliadin peptid | IgA | 88 (74-100) | 90 (80-95) |
| | IgG | 80 (70-95) | 98 (95-100) |

2.5.2. Endoskopik İnceleme Ve Histopatolojik Bulgular

Çölyak hastalarında yapılan endoskopide çorak toprak manzarası, nodülarite, submukozal vaskülaritenin belirginleşmesi, taraklanma, fissürlerin kıvrımlarında azalma, ve atrofik mukoza görünür. Duyarlılığı %59-94, spesifitesi ise %92-100 arasındadır. Ancak bu bulgular spesifik değildir. Aynı bulgular otoimmün enteropati, HIV, giardiyazisde de görülebilir. Bu yüzden mutlaka histolojik inceleme yapılması

önerilmektedir. Tanı için post bulber bölgeden en az 4 biyopsi alınması gerekmektedir (68,69).



A: Duodenal ampul, mukozal nodülerlik / mozaik deseni; B: Total villöz atrofi; C: Oniki parmak bağırsağının ikinci kısmı; mukozal çatlaklar ve kıvrımların taraklanması; D: Kısmi villöz atrofi (düzensiz villöz atrofi) alanları ile serpiştirilmiş total villöz atrofi alanları.

Şekil 5: Çölyak Hastalığında İnce Bağırsakların Endoskopik Görüntüsü (70)

İlk defa 1992 yılında Michael Newton Marsh histopatolojik skorlamayı geliştirmiştir. Daha sonrasında bu sınıflama revize edilmiştir. 2005 yılında ise Corazza ve Vilanacci yeni bir sınıflama geliştirmiştir. Günümüzde halâ Modifiye Marsh-Oberhuber sınıflaması en çok kullanılandır (71).

Tablo 6: Modifiye Marsh Sınıflaması

| | |
|-------------------|--|
| Marsh 0 | Mukoza normal, intraepitelyal lenfosit artışı yok |
| Marsh I | Lenfositik enterit: intraepitelyal lenfosit sayısı 30/100'ün üzerindedir. |
| Marsh II | Kript hiperplazisi ve lenfositik enterit |
| Marsh III | İntraepitelyal lenfositoz, kript hiperplazisi ve villus atrofisi. Üç aşaması vardır |
| Marsh IIIA | Parsiyel villus atrofisi |
| Marsh IIIB | Subtotal villus atrofisi |
| Marsh IIIC | Total villus atrofisi |
| Marsh IV | Hipoplazi |

Tablo 7: Corazza Sınıflaması

| | |
|-----------------------------------|---|
| Atrofik olmayan (Grade A): | İntraepitelyal lenfosit artışı mevcut Villus yapısı normal |
| Atrofik (Grade B): | |
| Grade B1: | Parsiyel atrofi |
| Grade B2: | Total atrofi |

Tablo 8: Villanacci Sınıflaması

| | |
|--|---------------------------------------|
| Kategori A: Atrofik olmayan tip | İntraepitelyal lenfosit artışı mevcut |
| Kategori B: Atrofik tip | Villus atrofisi ve kript hiperplazisi |

2.5.3. Genetik İnceleme

Genetik testler rutinde kullanılmazlar. HLA-DQ2 veya HLA- DQ8 neredeyse bütün hastalarda pozitifdir. Negatif olması hastalığı ekarte ettirir.

Tablo 9: Genetik İncelemelerin Kullanıldığı Durumlar (38,56)

| <i>Genetik İncelemelerin Kullanıldığı Durumlar</i> |
|---|
| Serolojisi negatif olmasına rağmen Marsh evre-1/2 olan hastalar |
| Glutensiz diyet yapılırken serolojik testleri negatif olan hastalar |
| Seroloji ve histoloji arasında uyumsuzluk olan hastalar |
| Refrakter çölyak hastalığında |
| Down sendromlu hastalar |
| Endoskopi yaptırmayı reddeden hastalar |
| Biyopsi yapılamayan hastalarda |
| Riskli çocuklarda sürekli serolojik test yapılmaması amaçlı |

2.5.4. Hematolojik Parametrelerin İnflamasyon Belirteci Olarak

Kullanımı

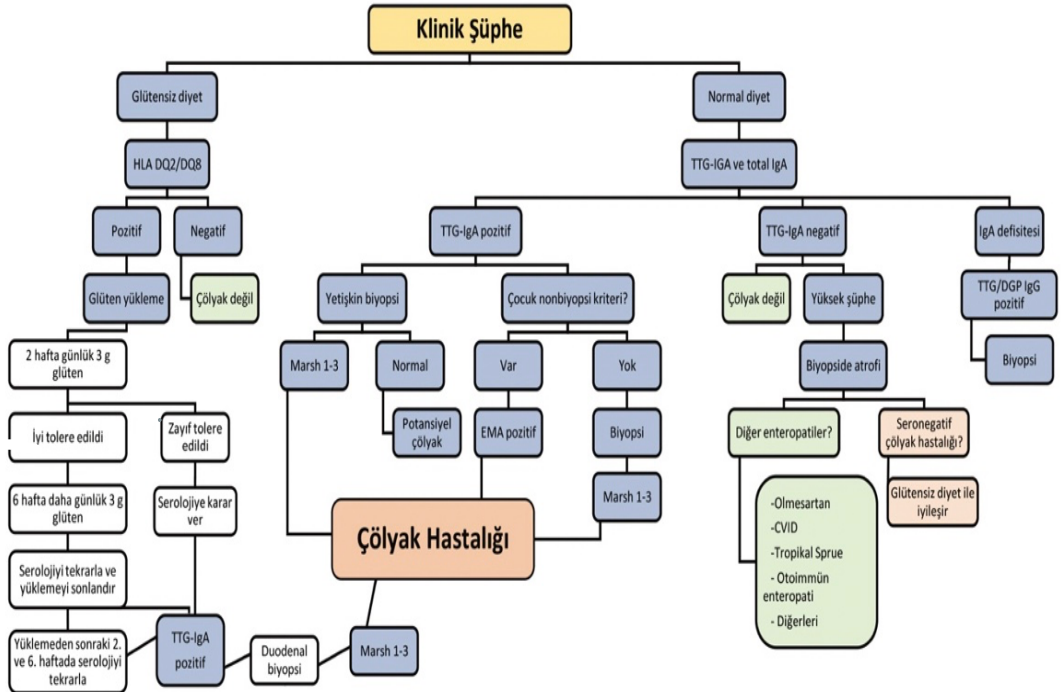
Hematolojik parametrelerden Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO), Platelet/Lenfosit oranı (PLO), RDW/Platelet oranı (RPO) ve Lenfosit/Monosit oranı (LMO) değerlerinin sistemik inflamasyon ile seyreden hastalarda inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Enfeksiyon, romatolojik hastalıklar, malignite, sepsis, KOAH veya pankreatit gibi inflamatuvar hastalıklarda tanıda, prognozu öngörmede, tedaviye yanıtı değerlendirmede faydalı bulunmuştur (8,9,73).

2.6. Ayırıcı Tanı

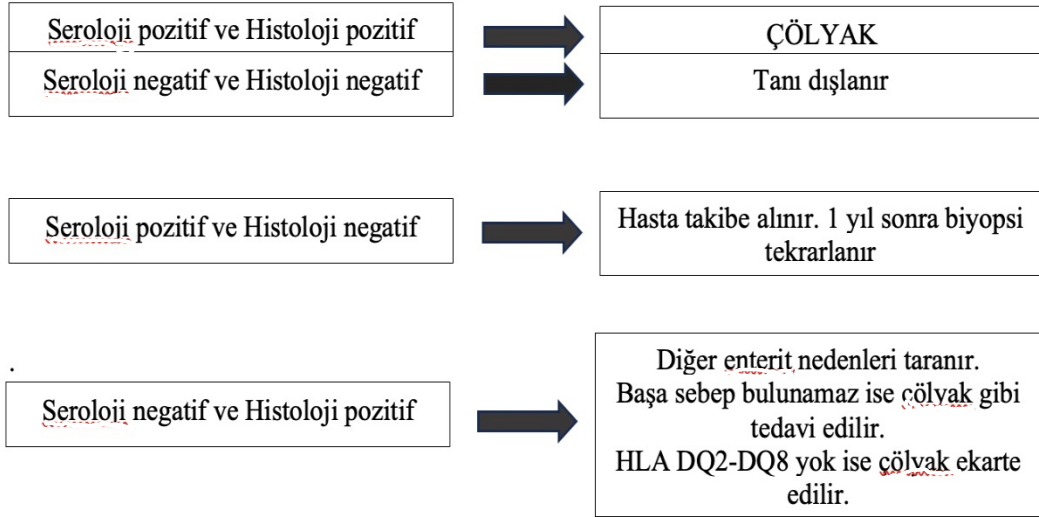
- Çölyak hastalığı tanısı klinik, laboratuvar ve endoskopik bulguların bir bütün olarak değerlendirilmesi ile konur. Ayırıcı tanıda benzer semptomlar gösteren hastalar da akla gelmelidir.

Tablo 10: Çölyak Hastalığı ile Ayırıcı Taniya Giren Hastalıklar (49,63)

| <u>İntestinal Epitelde Lenfositöz Yapan Durumlar</u> | <u>Villularda Atrofi Yapan Durumlar</u> |
|--|---|
| İlaçlar | Anjiyotensin reseptör blokerleri |
| Gastrit | İmmünomodülatör ilaçlar |
| Giardia enfeksiyonu | Whipple hastalığı |
| Bakteriyel aşırı çoğalma | Otoimmün enteropati |
| IgA eksikliği | Graft-versus-host hastalığı |
| İnflamatuvar bağırsak hastalıkları | Zolinger Ellison sendromu |
| IgE aracılı buğday alerjisi | AIDS enteropatisi |
| Otoimmün enteropati | İntestinal TBC |
| | İnek sütü ve soya proteini Alerjisi |
| | Common variable immun yetmezlik |



Şekil 6: Çölyak Hastalığında Tanı Algoritması-1(73)



Şekil 7: Çölyak Hastalığında Tanı Algoritması-2 (74)

2.7. TEDAVİ

Çölyak hastalığında tek tedavi yöntemi diyetten glutenin çıkarılmasıdır. Diyetin hayat boyu sürdürülmesi gerekir. Pirinç, mısır ve karabuğdayda gluten yoktur bu yüzden tüketilebilir. Diyet sonrası klinik olarak semptomlar günler sonra gerilemeye başlar fakat histolojik olarak düzelme 2 yıla kadar devam eder (74).

Tedavide malabsorpsiyona bağlı gelişen vitamin (A,D,E,K) ve mineral (Ca, Mg) eksiklikleri de unutulmamalıdır (75).

Glutensiz diyetle rağmen semptomları gerilemeyen hastalarda kortikosteroidler düşünülebilir. Fakat risklerinden dolayı kemik mineral yoğunluğu düşük hastalarda kullanılması önerilmez. Dirençli hastalarda genellikle inflamatuvar bağırsak hastalıklarında olduğu gibi biyolojik ajanlar kullanılmaktadır (76).

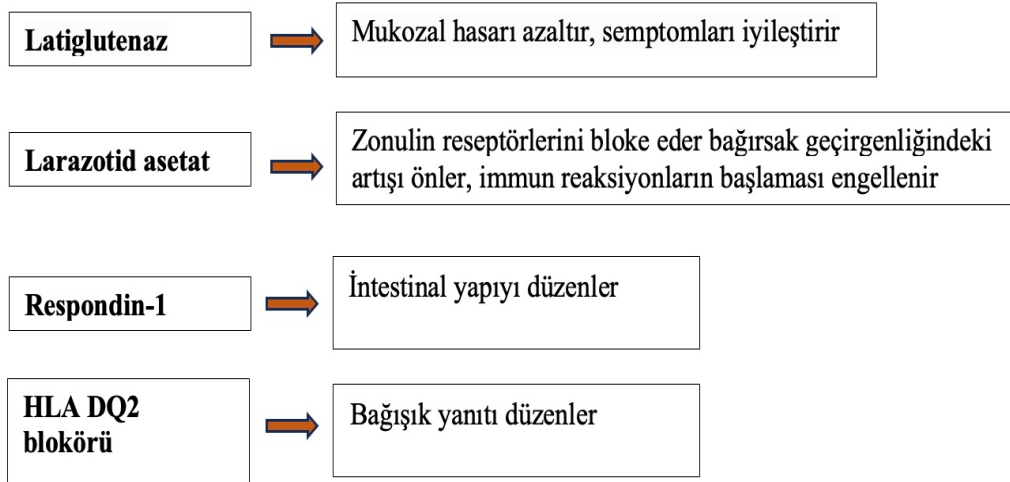
Çölyak hastalığında toplumdan kazanılmış pnömoni riskinde bir artış söz konusudur. Bu yüzden bu hastalara pnömokok aşısı yapılmalıdır.

Hastalarda kırık ve osteoporoz riski artmıştır. Bu nedenle 55 yaşın üstünde veya osteoporoz için risk faktörleri olan hastalarda, 1 yıl boyunca glutensiz diyet uygulanması sonrası kemik mineral dansitesi ölçümü önerilmektedir (47).

Çölyak hastalarının tedavisi; ayrıntılı bilgilendirilmesi, diyetisyen ile birlikte takip edilmesi, hayat boyu glutensiz diyet, vitamin mineral eksikliklerin tanımlanması ve replasmanı, ilgili bölümlerle birlikte uzun süreli takipte multidisipliner yaklaşım şeklindedir (77).

ÇH ve İBS semptomları olan hastaların alındığı çalışmada probiyotik, plasebodan daha üstün bulunmuştur (78). Bu çalışmalara rağmen, tedavide probiyotiklerin rolü henüz belirsizliğini korumaktadır.

Yulaf tüketiminin ÇH'li bireylerde kullanımı hala tartışmalıdır. 28 çalışmayı içeren meta analizde 12 ay boyunca yulaf tüketiminin, histoloji veya seroloji üzerinde hiçbir etki göstermediği bulunmuştur (79). ÇH prognozu glutensiz diyet ile ilişkilidir. Glutensiz diyete ömür boyu uyum gösteren hastalarda yaşam beklentisi sağlıklı popülasyondan farklı değildir. Çölyak hastalığında geç tanı almak ve glutensiz diyete uyumsuzluk komplikasyonlarla ilişkilidir. Komplikasyonlar genellikle HLA DQ2 homozigot, diyete uymayan ve yaşlı hastalarda görülür.



Şekil 8: Çölyak Hastalığı İçin Gelecek Tedavi Modaliteleri (23)

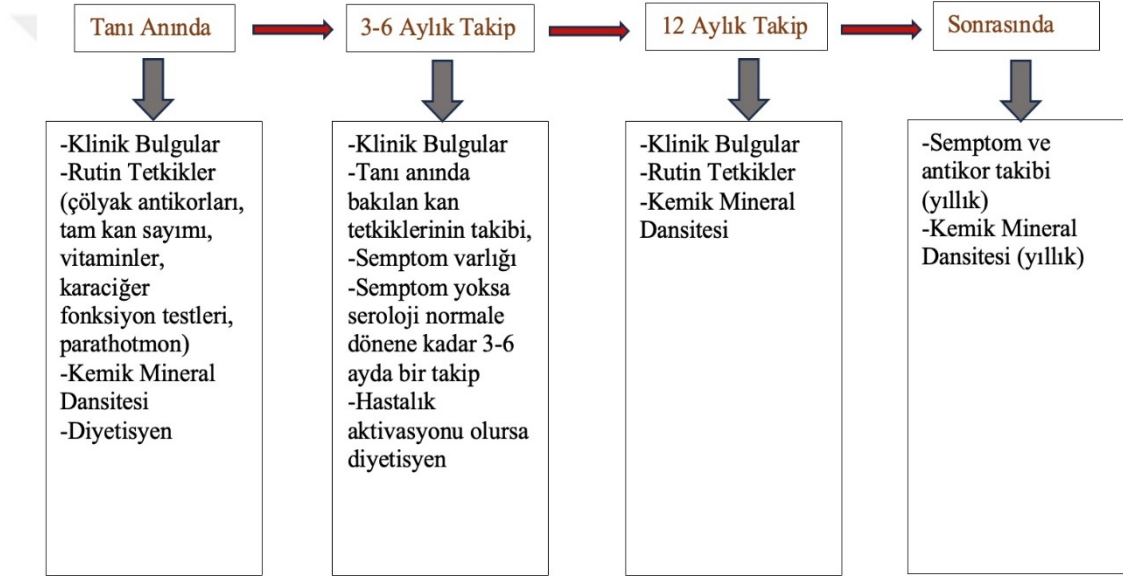
Malabsorpsiyon sonucu ortaya çıkan demir eksikliği anemisi, B12 vitamini ve folat eksikliği, vitamin D eksikliği, osteoporoz/osteopeni, rikets görülebilir.

Hodgkin lenfomalar, nazofarenks kanseri, özefagus kanseri, ince bağırsak kanseri, kolon kanseri, pankreas kanseri ve hepatobiliyer kanser riskinde artış meydana gelir.

Başka bir komplikasyon ise refrakter çölyak hastalığıdır. Malignite gelişme riskinden dolayı önemli bir komplikasyondur. Hastanın 1 yıl boyunca diyete uyum göstermesine rağmen semptomların ve villöz atrofinin devam etmesidir (80).

2.8. Çölyak Hastalarının Takibi

İlk tanı anında ÇH'ye eşlik edebilecek olan otoimmün hastalıklar açısından hastalar taranmalıdır. İlk kontrol 3- 6 ay içerisinde olmalıdır. Semptomlar, seroloji, aşilar, rutin kan tetkikleri bakılmalıdır. Eğer herhangi bir problem yok ise yıllık takip önerilir. Eğer takiplerde bir komplikasyon saptanırsa ya da yetersiz cevap mevcutsa öncelikle diyet kontrolü yapılmalıdır. Diyet kontrolünden sonra diğer nedenleri araştırmak için ek olarak beta-2 mikroglobulin, laktat dehidrogenaz, protein elektroforezi gerekirse bilgisayarlı tomografi, MR, PET CT ve yeni duodenum biyopsileri yapılmalıdır. Takip aralığı 3-6 aya düşürülür. (105-106)



Şekil 9: Çölyak Hastalarının Takibi

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Onayı

Araştırmamız retrospektif olup Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune SUAM Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'nun 9.10.2023 tarihinde E-62977267-771-226388942 numaralı kararı ile onay almıştır.

3.2. Olgular

3.2.1. Olgu Grubunun Seçimi

Çalışmamızda 01.01.2010- 01.06.2023 tarihleri arasında SBÜ Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları, Gastroenteroloji Klinikleri 'ne başvuran, çölyak tanısı almış olan 18-65 yaş arası ve komorbid hastalığı olmayıp herhangi bir endikasyonla yapılan endoskopide bulguları normal saptanan hastaların anamnezleri, patoloji raporları, biyokimyasal test ve tam kan sayımı sonuçları hastanemiz Health Information Systems otomasyon sistemi üzerinden tarandı.

3.2.2. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

Araştırmaya dahil edilme kriterleri aşağıda sıralanmıştır:

- Çölyak hastalığı tanısı olan
- 18- 65 yaş arası hastalar
- Hematolojik hastalığı olmayanlar
- Romatizmal hastalığı olmayan kişiler
- Hipertansiyon tanısı olmayanlar
- Kemik iliğini etkileyen ilaç kullanımı olmayanlar
- Gebeliği olmayanlar
- Diyabetes mellitus tanısı olmayanlar
- Enfeksiyon tablosu olmayanlar
- Koroner arter hastalığı olmayanlar
- Kronik karaciğer hastalığı bulunmayan ve/veya transaminaz değerleri

3 katın altında olanlar

- Kronik böbrek yetmezliği olmayanlar

3.2.3. Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri aşağıda sıralanmıştır:

- Endoskopik değerlendirme yapılmamış olanlar
- 18 yaş altında ve 65 yaş üstünde olanlar
- Gebeler
- Serolojik tetkik yapılmamış olanlar
- Hematolojik hastalığı olanlar
- Hipertansiyon tanısı olanlar
- Tam kan sayımı sonucu olmayanlar
- Enfeksiyon tablosu olanlar
- Diyabetes Mellitus tanısı olanlar
- Kemik iliğini etkileyen ilaç kullanımı olanlar
- Koroner arter hastalığı tanısı olan
- Romatizmal hastalığı olan kişiler
- Kronik karaciğer hastalığı bulunan
- Kronik böbrek yetmezliği olanlar

3.3.Kullanılan Cihazlar Ve Ölçüm Yöntemleri

AST ve ALT; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Biyokimya Laboratuvarında, Roche HITACHI CobasTM 8000 cihazıyla çalışılmıştır. PT, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Biyokimya Laboratuvarında, StagoTM STA Compact Max cihazıyla çalışılmıştır.

INR, Uluslararası Duyarlılık İndeksi formülü (hastanın PT'si/ortalama normal PT) kullanılarak hesaplanmıştır. Tam kan sayımı parametreleri, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarında, MindrayTM BC-6800 cihazında çalışılmıştır.

Doku Transglutaminaz IgA testi immunblotting tekniği ile çalışılmış ve 20 RU/ml üzeri değerler yüksek kabul edilmiştir. Doku Transglutaminaz IgG 20 RU/ml üzeri değerler pozitif olarak kabul edilmiştir. Anti endomisyum antikoru 10 U/ml üzeri

değerler pozitif olarak kabul edilmiştir. Anti-gliadin IgA 25 RU/ml üzeri değerler pozitif olarak kabul edilmiştir.

Hemogram tetkikleri kan Mindray BC-6800 cihazı ile çalışılmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Dahil edilme kriterlerine uyan hastalar çalışma örnekleme alındı. Örneklem büyüklüğü G-Power 3.1.9.4 programı ile hesaplandı. İki grup arasındaki farkın etki büyüklüğü 0,5 ve % 95 güven aralığı, %80 power için her grupta en az 88 kişi alınmasına karar verildi.

Analizler IBM SPSS versiyon 27.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) ile yapılarak, istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, kategorik veriler ise sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normallik analizler Kolmogorov-Smirnov Uyum İyiliği testi ile yapıldı. Veriler normal dağılıma uygun çıkmadığı durumlarda Mann Whitney U Testi, Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Kategorik veriler arasındaki farkın değerlendirilmesi Ki-kare Testi ile yapıldı. Antikor pozitifliği olan hastaların Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO), Platelet/Lenfosit oranı (PLO), RDW/Platelet oranı (RPO), Lenfosit/Monosit oranı (LMO) değerleri için kesim (cut-off) değerleri Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite, spesifite prediktif değerleri hesaplandı. Tip 1 hata düzeyinin %5'in altı istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlandı.

4. BULGULAR

Gruplara göre cinsiyet ve yaş dağılımına bakıldığında; deney grubunda yer alan hastaların %74,2'sinin (n=66) kadın, %25,8'sinin (n=23) erkek olduğu belirlendi. Kontrol grubunda yer alan bireylerin %54,54'ünün (n=48) kadın, % 45,46'sının (n=40) erkek olduğu saptandı. Grupların cinsiyet ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Grupların yaş dağılımlarına bakıldığında; deney grubunun $37,96\pm 11,74$, kontrol grubunun ise $40,48\pm 10,86$ olduğu belirlendi. Grupların yaş ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11: Gruplara Göre Cinsiyet ve Yaş Dağılımı

| | | Grup | | | | p |
|----------|--------------|-------------------|------|-------------------|-------|-------|
| | | Deney | | Kontrol | | |
| | | n | % | n | % | |
| Cinsiyet | Kadın | 66 | 74,2 | 48 | 54,54 | 0,006 |
| | Erkek | 23 | 25,8 | 40 | 45,46 | |
| Yaş | Ort \pm ss | 37,96 \pm 11,74 | | 40,48 \pm 10,86 | | 0,060 |

Deney grubunda yer alan hastaların monosit düzeylerinin ($0,54 \pm 0,19$), kontrol grubuna göre ($0,45 \pm 0,13$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek düzeylerde olduğu belirlendi ($p=0,001$). Deney grubunda yer alan hastaların RDW düzeylerinin ($0,54 \pm 0,19$), kontrol grubuna göre ($0,45 \pm 0,13$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek düzeylerde olduğu belirlendi ($p=0,000$). Deney grubunda yer alan hastaların platelet düzeylerinin (297 ± 92), kontrol grubuna göre (259 ± 61) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek düzeylerde olduğu belirlendi ($p=0,004$). Deney grubunda yer alan hastaların PLO düzeylerinin ($139,97 \pm 49,67$) kontrol grubuna göre ($123,7 \pm 40,16$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek düzeylerde olduğu belirlendi ($p=0,023$). Deney grubunda yer alan hastaların LMO düzeylerinin ($4,6 \pm 1,86$) kontrol grubuna göre ($5,22 \pm 1,45$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük düzeylerde olduğu belirlendi ($p=0,001$). Deney grubunda yer alan hastaların HGB düzeylerinin

(11,97±1,84) kontrol grubuna göre (13,82±1,66) istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük düzeylerde olduğu belirlendi (p=0,000). Deney grubunda yer alan hastaların MCV düzeylerinin (81,5±12) kontrol grubuna göre (86,6±6,7) istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük düzeylerde olduğu belirlendi (p=0,001). Diğer parametreler açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 12).

Tablo 12: Grupların Bazı Kan Değerlerinin Karşılaştırılması

| | Grup | | p |
|-------------------------------------|---------------|---------------|--------------|
| | Deney | Kontrol | |
| | ort±ss | ort±ss | |
| WBC(10³/μL) | 6,97 ± 1,42 | 7,22±1,72 | 0,448 |
| Nötrofil (10³/μL) | 3,95 ± 1,08 | 4,32±1,22 | 0,06 |
| Lenfosit(10³/μL) | 2,27 ± 0,73 | 2,21±0,55 | 0,974 |
| Monosit(10³/μL) | 0,54 ±0,19 | 0,45±0,13 | 0,001 |
| RDW(%) | 16,9±4,9 | 14,1±2,9 | 0,001 |
| Platelet(10³/μl) | 297±92 | 259±61 | 0,004 |
| MCV(fL) | 81,5±12 | 86,6±6,7 | 0,001 |
| Hemoglobin(g/dL) | 11,97±1,84 | 13,82±1,66 | 0,001 |
| Ferritin ng/mL | 15,55±16,36 | 53,12±28,65 | 0,093 |
| Folat ng/mL | 5,60±6,25 | 7,9±8,25 | 0,606 |
| B12 pg/mL | 310,98±138,20 | 408,24±162,30 | 0,143 |
| TDBK ug/dL | 346,52±78,64 | 305,42±68,98 | 0,360 |
| DBK ug/dL | 286,26±96,12 | 252,32±84,12 | 0,432 |
| DEMİR ug/dL | 57,70±35,76 | 74,80±45,82 | 0,305 |
| D-VİT | 13,39±7,82 | 11,4±9,2 | 0,445 |
| RPO RDW/Platelet oranı | 0,06±0,02 | 0,06±0,02 | 0,423 |
| NLO Nötrofil/Lenfosit oranı | 1,92±0,83 | 2,03±0,66 | 0,077 |
| PLO Platelet/Lenfosit oranı | 139,97±49,67 | 123,67±40,18 | 0,023 |
| LMO Lenfosit/Monosit oranı | 4,6±1,86 | 5,22±1,45 | 0,001 |

Çölyak otoantikörlerinin dağılımı Tablo 13'te verilmiştir. Hastaların %81'inin (n=72) Doku Transglutaminaz IGA otoantikörü pozitif, %46'sının (n=41) Doku Transglutaminaz IGG otoantikörü pozitif, %82'sinin (n=73) Anti Endomisyum Antikörü pozitif, %69'unun (n=61) Anti Gliadin IGA antikörünün pozitif olduğu belirlenmiştir (Tablo 13).

Tablo 13: Çölyak Otoantikörlerinin Dağılımı

| | | n | % |
|---------------------------------|----------------|----------|----------|
| Doku Transglutaminaz IGA | Negatif | 17 | 19 |
| | Pozitif | 72 | 81 |
| Doku Transglutaminaz IGG | Negatif | 48 | 54 |
| | Pozitif | 41 | 46 |
| Anti Endomisyum Antikor | Negatif | 16 | 18 |
| | Pozitif | 73 | 82 |
| Anti Gliadin IGA | Negatif | 28 | 31 |
| | Pozitif | 61 | 69 |

Hastaların Marsh skoru dağılımlarına bakıldığında; %23,6'sının (n=21) intraepitelyal lenfosit artışı (İEL), % 5,6'sının (n=5) Marsh I, % 5,6'sının (n=5) Marsh II, % 13,5'inin (n=12) Marsh IIIA, % 37,1'inin (n=33) Marsh IIIB, % 14,6'sının (n=13) Marsh IIIC olduğu saptanmıştır (Tablo 14)

Tablo 14: Hastaların Marsh Skoru Dağılımı

| | | n | % |
|--------------------|---------------|-----------|------------|
| Marsh Skoru | İEL | 21 | 23,6 |
| | I | 5 | 5,6 |
| | II | 5 | 5,6 |
| | IIIA | 12 | 13,5 |
| | IIIB | 33 | 37,1 |
| | IIIC | 13 | 14,6 |
| | Toplam | 89 | 100 |

Marsh Skoru evreleri ile NLO, PLO, RPO, LMO parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Sırasıyla $p=0,585$, $p=0,699$, $p=0,336$, $p=0,497$) (Tablo 15)

Tablo 15: Marsh Skoru Evreleri ile NLO, PLO, RPO, LMO Parametrelerinin Karşılaştırılması

| | Marsh Skoru Evre | | | | | | p |
|---------------------------------|------------------|-----------|-------------|-------------|------------|------------|-------|
| | İEL | MARSH I | MARSH II | MARSH IIIA | MARSH IIIB | MARSH IIIC | |
| | Ort±ss | Ort±ss | Ort±ss | Ort±ss | Ort±ss | Ort±ss | |
| NLO Nötrofil/Lenfosit | 1,91±0,69 | 1,47±0,6 | 1,7±0,98 | 2,05±0,55 | 1,98±0,93 | 1,91±1,10 | 0,585 |
| PLO Platelet/Lenfosit | 129,39±31,55 | 138,88±6 | 135,01±44,5 | 130,93±53,0 | 153,8±61,3 | 132,7±29,7 | 0,699 |
| RPO RDW/Platelet | 0,06±0,02 | 0,05±0,01 | 0,07±0,02 | 0,06±0,02 | 0,06±0,01 | 0,07±0,03 | 0,336 |
| LMO Lenfosit/Monosit | 4,76±2,13 | 5,96±2,51 | 5,2±1,88 | 4,15±1,73 | 4,50±1,60 | 4,28±1,94 | 0,497 |

ALT kan parametresi ile Marsh Skoru evreleri (İEL (28±19), Marsh I 19±18), Marsh II (41±17), Marsh IIIA (23±7), Marsh IIIB (27±13), Marsh IIIC (30±16)) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,036$). Farkın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; İEL hasta grubunun ALT düzeylerinin (28±19) Marsh II hasta grubuna göre (41±17) istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük düzeylerde olduğu belirlendi ($p=0,047$). Marsh II hasta grubunun ALT düzeylerinin (41±17) Marsh IIIA hasta grubuna göre (23±7) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek düzeylerde olduğu belirlendi ($p=0,004$).

Marsh II hasta grubunun ALT düzeylerinin (41 ± 17) Marsh IIIB hasta grubuna göre (27 ± 13) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek düzeylerde olduğu belirlendi ($p=0,034$). Diğer parametreler açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16: Marsh Skoru Evreleri ile Bazı Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması

| | Marsh Skoru Evre | | | | | | p |
|-------------------|------------------|----------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| | İEL | MARSH I | MARSH II | MARSH | | | |
| | | | | IIIA | IIIB | IIIC | |
| Ort±ss | Ort±ss | Ort±ss | Ort±ss | Ort±ss | Ort±ss | | |
| Ferritin ng/mL | 13,25±12,58 | 18,27±11 | 11,63±10,76 | 16,08±24,50 | 17,71±18,01 | 13,61±11,38 | 0,656 |
| Folat ng/mL | 6,1±3,5 | 5,7±2,8 | 3,9±3,8 | 5,7±3,6 | 5,6±9,3 | 5,4±3,7 | 0,258 |
| TSHu IU/mL | 3,78±7,21 | 1,63±0,5 | 2,14±0,98 | 1,92±0,92 | 1,99±1,06 | 1,93±0,91 | 0,428 |
| B12 pg/mL | 320±157 | 311±137 | 311±92 | 332±171 | 282±92 | 351±192 | 0,987 |
| TDBK ug/dL | 360±83 | 358±11 | 356±70 | 359±67 | 333±90 | 337±73 | 0,772 |
| DBK ug/dL | 307±104 | 273±31 | 284±36 | 300±90 | 275±109 | 274±92 | 0,769 |
| DEMİR ug/dL | 54±37 | 84±27 | 52±34 | 56±33 | 56±35 | 63±45 | 0,259 |
| D-VİT | 13,0±5,8 | 11,7±10 | 12,6±6,8 | 15,9±11,1 | 13,4±8,1 | 12,4±6,4 | 0,873 |
| Albumin g/dL | 4,14±0,42 | 3,90±0,8 | 4,18±0,36 | 4,28±0,42 | 4,04±0,47 | 4,17±0,34 | 0,978 |
| ALT IU/L | 28±19 | 19±18 | 41±17 | 23±7 | 27±13 | 30±16 | 0,036 |
| AST IU/L | 26±10 | 24±18 | 36±12 | 24±5 | 27±10 | 28±15 | 0,172 |

Hastaların Marsh Skoruna göre Anti Gliadin IGA düzey pozitifliklerine bakıldığında; % 48'inin (n=10) İEL, %60'ının (n=3) Marsh I, %60'ının (n=3) Marsh II, %77'sinin (n=10) Marsh IIIA, % 88'inin (n=29) Marsh IIIB, % 50'sinin (n=6) Marsh IIIC kategorisinde olduğu belirlenmiştir. Hastaların Marsh Skoruna arasında Anti Gliadin IGA düzey pozitiflikleri açısından anlamlı fark bulunmuştur (p=0,027). Diğer parametreler açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 17).

Tablo 17: Çölyak Otoantikörleri ile Marsh Skoru Evrelerinin Karşılaştırılması

| | Marsh Skoru Evre | | | | | | | | | | | | p | |
|---------------------------------|------------------|----|-------------|----|-------------|----|-------|----|------|----|------|-----|--------------|--|
| | İEL | | MARS H I | | MARSH II | | MARSH | | | | | | | |
| | n | % | n | % | n | % | IIIA | | IIIB | | IIIC | | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | | |
| Doku Transglutaminaz IGA | | | | | | | | | | | | | | |
| Negatif | 6 | 29 | 2 | 40 | 2 | 40 | 2 | 15 | 4 | 12 | 1 | 8 | 0,296 | |
| Pozitif | 15 | 71 | 3 | 60 | 3 | 60 | 11 | 85 | 29 | 88 | 11 | 92 | | |
| Doku Transglutaminaz IGG | | | | | | | | | | | | | | |
| Negatif | 13 | 62 | 4 | 80 | 4 | 80 | 7 | 54 | 17 | 52 | 3 | 25 | 0,193 | |
| Pozitif | 8 | 38 | 1 | 20 | 1 | 20 | 6 | 46 | 16 | 48 | 9 | 75 | | |
| Anti Endomisyum Antikor | | | | | | | | | | | | | | |
| Negatif | 6 | 29 | 1 | 20 | 2 | 40 | 3 | 23 | 4 | 12 | - | - | 0,229 | |
| Pozitif | 15 | 71 | 4 | 80 | 3 | 60 | 10 | 77 | 29 | 88 | 12 | 100 | | |
| Anti Gliadin IGA | | | | | | | | | | | | | | |
| Negatif | 11 | 52 | 2 | 40 | 2 | 40 | 3 | 23 | 4 | 12 | 6 | 50 | 0,027 | |
| Pozitif | 10 | 48 | 3 | 60 | 3 | 60 | 10 | 77 | 29 | 88 | 6 | 50 | | |

Deney grubunda PLO ortalamalarının (139,97±49,67), kontrol grubuna göre (123,67±40,18) istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlenmiştir (p=0,023). Deney grubunda LMO ortalamalarının (4,60±1,86), kontrol grubuna göre (5,22±1,45) istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlenmiştir (p=0,001). Diğer parametreler açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 18).

Tablo 18: Grupların Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

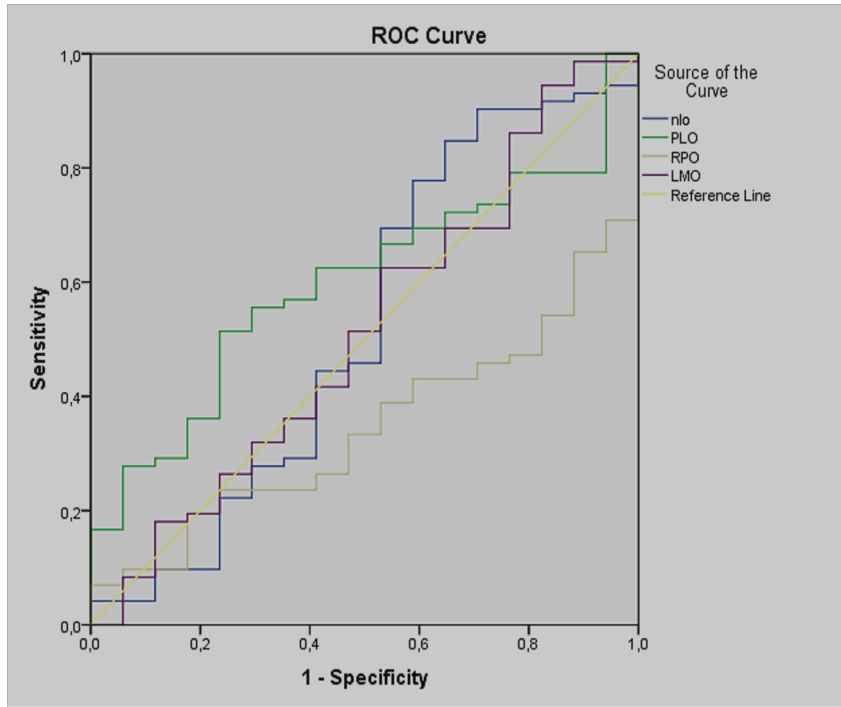
| | Grup | | p |
|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| | Deney | Kontrol | |
| | Ort±ss | Ort±ss | |
| RPO RDW/Platelet | 0,06±0,02 | 0,06±0,02 | 0,423 |
| NLO Nötrofil/Lenfosit | 1,92±0,83 | 2,03±0,66 | 0,077 |
| PLO Platelet/Lenfosit | 139,97±49,67 | 123,67±40,18 | 0,023 |
| LMO Lenfosit/Monosit | 4,60±1,86 | 5,22±1,45 | 0,001 |

Doku Transglutaminaz IgA değeri pozitif olan hastaların NLO, PLO, RPO, LMO parametreleri karşılaştırılmıştır. NLO değeri istatistiksel olarak anlamlı olmadığı için bu hasta grubunda cut-off değeri belirlenememiştir (AUC=0,523 p=0,77; sensitivite % 56,9 ve spesifisite % 52,9). PLO değeri istatistiksel olarak anlamlı olmadığı için bu hasta grubunda cut-off değeri belirlenememiştir (AUC=0,599 p=0,207; sensitivite % 58,3 ve spesifisite % 58,8). RPO değerinin Doku Transglutaminaz IgA pozitifliğini öngörmeye iyi bir ayırım gücüne sahip olduğu görüldü (AUC=0,344 p<0,046; sensitivite % 41,7, spesifisite % 41,2). Cut-off değeri 0,057 olarak bulundu. LMO değeri istatistiksel olarak anlamlı olmadığı için bu hasta grubunda cut-off değeri belirlenememiştir (AUC=0,515 p=0,851; sensitivite % 51,4 ve spesifisite % 52,9) (Tablo 19).

Tablo 19: NLO, PLO, RPO, LMO Kan Parametreleri ile Doku Transglutaminaz IgA Analiz Sonuçları

| Faktörler | AUC (%95) | Sensitivite (%) | Spesifite (%) | Cut Off | p |
|---------------------------------|-----------|-----------------|---------------|---------|--------------|
| NLO Nötrofil/Lenfosit | 0,523 | 0,569 | 0,529 | - | 0,77 |
| PLO Platelet/Lenfosit | 0,599 | 0,583 | 0,588 | - | 0,207 |
| RPO RDW/Platelet | 0,344 | 0,417 | 0,412 | 0,057 | 0,046 |
| LMO Lenfosit/Monosit | 0,515 | 0,514 | 0,529 | - | 0,851 |

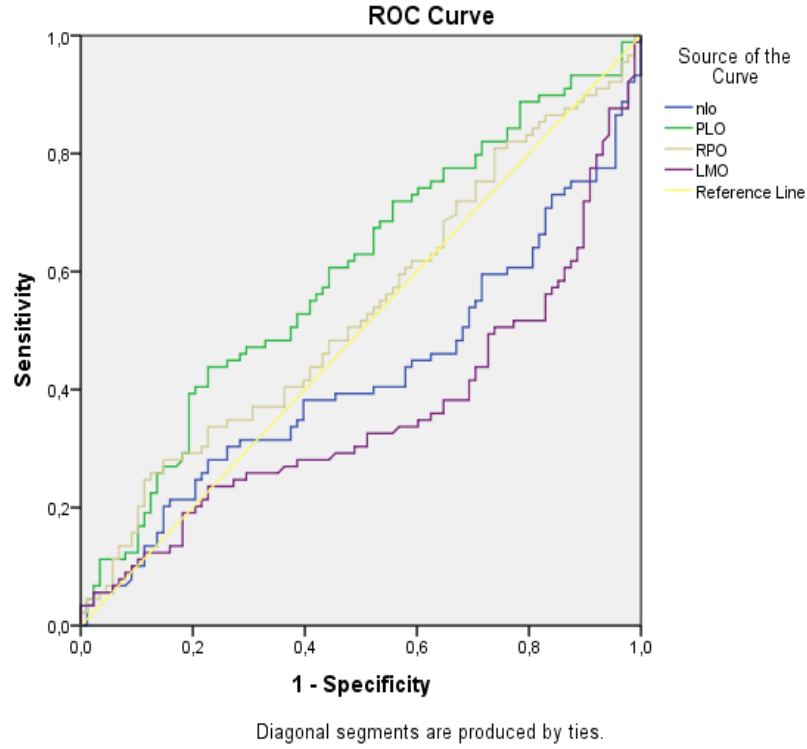
Şekil 10: NLO, PLO, RPO, LMO Kan Parametreleri ile Doku Transglutaminaz IgA'nın ROC Analizi ile Karşılaştırılması



Doku Transglutaminaz IgG değeri pozitif olan hastaların NLO, PLO, RPO, LMO parametreleri karşılaştırılmıştır. NLO değeri istatistiksel olarak anlamlı olmadığı için bu hasta grubunda cut-off değeri belirlenememiştir (AUC=0,513 p=0,831; sensitivite % 56,1 ve spesifisite % 56,2). PLO değeri istatistiksel olarak anlamlı olmadığı için bu hasta grubunda cut-off değeri belirlenememiştir (AUC=0,469 p=0,613; sensitivite % 46,3 ve spesifisite % 47,9). RPO değeri istatistiksel olarak anlamlı olmadığı için bu hasta grubunda cut-off değeri belirlenememiştir (AUC=0,520 p=0,742; sensitivite % 56,1 ve spesifisite % 54,2). LMO değeri istatistiksel olarak anlamlı olmadığı için bu hasta grubunda cut-off değeri belirlenememiştir (AUC=0,554 p=0,385; sensitivite % 51,2 ve spesifisite % 52, 1) (Tablo 20).

Tablo 20: NLO, PLO, RPO, LMO Kan Parametreleri ile Doku Transglutaminaz IgG Analiz Sonuçları

| Faktörler | AUC (%95) | Sensitivite (%) | Spesifite (%) | Cut Off | p |
|---------------------------------|------------------|------------------------|----------------------|----------------|----------|
| NLO Nötrofil/Lenfosit | 0,513 | 0,561 | 0,562 | - | 0,831 |
| PLO Platelet/Lenfosit | 0,469 | 0,463 | 0,479 | - | 0,613 |
| RPO RDW/Platelet | 0,520 | 0,561 | 0,542 | - | 0,742 |
| LMO Lenfosit/Monosit | 0,554 | 0,512 | 0,521 | - | 0,385 |

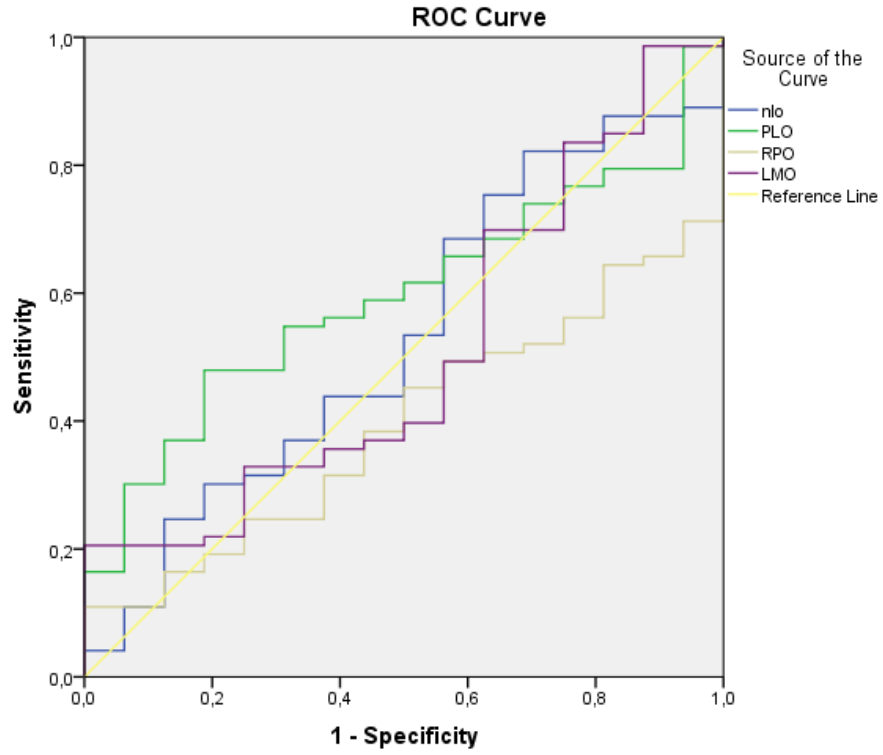


Şekil 11: NLO, PLO, RPO, LMO Kan Parametreleri ile Doku Transglutaminaz IgG ROC Analizi ile Karşılaştırılması

Anti Endomisyum Antikor değeri pozitif olan hastaların NLO, PLO, RPO, LMO parametreleri karşılaştırılmıştır. NLO değeri istatistiksel olarak anlamlı olmadığı için bu hasta grubunda cut-off değeri belirlenememiştir (AUC=0,533 p=0,685; sensitivite % 50,7 ve spesifisite % 50). PLO değeri istatistiksel olarak anlamlı olmadığı için bu hasta grubunda cut-off değeri belirlenememiştir (AUC=0,596 p=0,231; sensitivite % 56,2 ve spesifisite % 56,2). RPO değeri istatistiksel olarak anlamlı olmadığı için bu hasta grubunda cut-off değeri belirlenememiştir (AUC=0,395 p=0,189; sensitivite % 45,2 ve spesifisite % 43,7). LMO değeri istatistiksel olarak anlamlı olmadığı için bu hasta grubunda cut-off değeri belirlenememiştir (AUC=0,898 p=0,510; sensitivite % 43,8 ve spesifisite % 43,7) (Tablo 21).

Tablo 21: NLO, PLO, RPO, LMO Kan Parametreleri ile Anti Endomisyum Antikoru Analiz Sonuçları

| Faktörler | AUC (%95) | Sensitivite (%) | Spesifite (%) | Cut Off | p |
|---------------------------------|-----------|-----------------|---------------|---------|-------|
| NLO Nötrofil/Lenfosit | 0,533 | 0,507 | 0,500 | - | 0,685 |
| PLO Platelet/Lenfosit | 0,596 | 0,562 | 0,562 | - | 0,231 |
| RPO RDW/Platelet | 0,395 | 0,452 | 0,437 | - | 0,189 |
| LMO Lenfosit/Monosit | 0,510 | 0,438 | 0,437 | - | 0,898 |

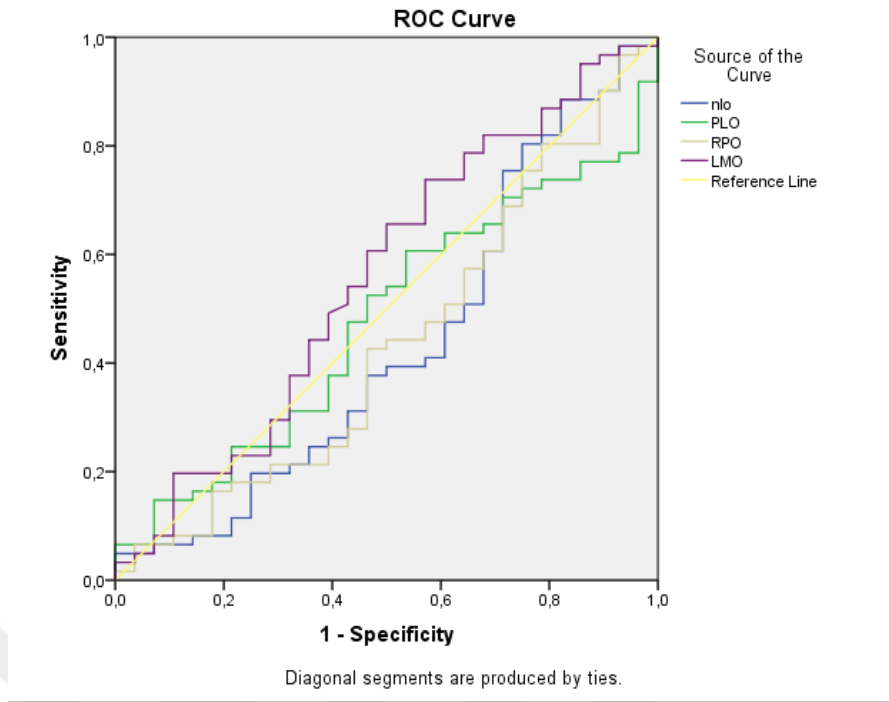


Şekil 12: NLO, PLO, RPO, LMO Kan Parametreleri ile Anti Endomisyum Antikoru ROC Analizi ile Karşılaştırılması

Anti Anti Gliadin IgA değeri pozitif olan hastaların NLO, PLO, RPO, LMO parametreleri karşılaştırılmıştır. NLO değeri istatistiksel olarak anlamlı olmadığı için bu hasta grubunda cut-off değeri belirlenememiştir (AUC=0,433 p=0,310; sensitivite % 41 ve spesifisite % 39,3). PLO değeri istatistiksel olarak anlamlı olmadığı için bu hasta grubunda cut-off değeri belirlenememiştir (AUC=0,477 p=0,724; sensitivite % 52,5 ve spesifisite % 50). RPO değeri istatistiksel olarak anlamlı olmadığı için bu hasta grubunda cut-off değeri belirlenememiştir (AUC=0,435 p=0,327; sensitivite % 44,3 ve spesifisite % 42,9). LMO değeri istatistiksel olarak anlamlı olmadığı için bu hasta grubunda cut-off değeri belirlenememiştir (AUC=0,559 p=0,375; sensitivite % 54,1 ve spesifisite % 53,6) (Tablo 22).

Tablo 22. NLO, PLO, RPO, LMO Kan Parametreleri ile Anti Gliadin IgA Antikorun Analiz Sonuçları

| Faktörler | AUC (%95) | Sensitivite (%) | Spesifite (%) | Cut Off | p |
|---------------------------------|------------------|------------------------|----------------------|----------------|----------|
| NLO Nötrofil/Lenfosit | 0,433 | 0,410 | 0,393 | - | 0,310 |
| PLO Platelet/Lenfosit | 0,477 | 0,525 | 0,500 | - | 0,724 |
| RPO RDW/Platelet | 0,435 | 0,443 | 0,429 | - | 0,327 |
| LMO Lenfosit/Monosit | 0,559 | 0,541 | 0,536 | - | 0,375 |



Şekil 13: NLO, PLO, RPO, LMO Kan Parametreleri ile Anti Gliadin IgA Antikorumun ROC Analizi ile Karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın bireylerde diyetle gluten alınması sonrası bağırsağın otoimmün enteropatisi olarak tanımlanmaktadır (1,2). ÇH'de bağırsak hasarında hücrel immünite de önemli rol oynar. Kandaki biyobelirteçlerin bağışıklık sistemini yansıttığı bilinmektedir. Tanı, tedavi ve prognoz için bu biyobelirteçler üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan edinilen bilgiler, inflamasyonun birçok hastalık üzerindeki etkisini göstermektedir.

Bu çalışmada çölyak hastalarında NLO, PLO, RPO, LMO'nun hastalığı öngörmedeki yeri araştırılmış ve bu testlerin tanısal doğruluğu Marsh skorlaması ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya 18-65 yaş arası toplam 89 hasta (66 kadın, 23 erkek) ve 18-65 yaş arası 88 sağlıklı kontrol (48 kadın, 40 erkek) dahil edildi.

Finlandiya'da 2013 yılında yapılan bir çalışmada K/E oranı 3,1 olarak bulunmuş. Hasta grubunda kadın sayısının erkeklere göre daha fazla olması diğer çalışmalardaki bulgularla benzerlik göstermektedir (8, 27). Grupların cinsiyet ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

İsveç'te yapılan ÇH tanılı kadınların olduğu bir çalışmada hastaların %39'unun 18-44 %40'ının 45 yaştan sonra tanı konduğu görülmüştür (80). Bizim çalışmamızda tanı yaşı literatürle benzer olarak $37,96 \pm 11,74$ olarak görüldü. Ancak biz çalışmaya 18 yaş altını ve daha önce tanı almış hastaları almadık. (81)

Çalışmamızda AE IgA %82, AG IgA % 69, TG IgA % 81, TG IgG % 46 oranında pozitif bulunmuştur. 174 kişi ile yapılan bir çalışmada; AG IgA %76, AE %79, TG IgA %79, TG IgG %62,6 olduğu görülmüştür (62). Ayrıca 228 kişi ile yapılan bir başka çalışmada hastaların %80,5'inde AE IgA veya TG IgA pozitif olduğu bulunmuştur. Son yıllarda yapılan çalışmalara göre tanı için en değerli antikorun TG IgA olduğu düşünülmektedir. AE IgA ve TG IgA'nın beraber değerlendirildiğinde özgüllükleri % 100'e yakındır. AG IgA'nın ise daha çok tarama amaçlı kullanılması önerilmektedir. (82)

Marsh skoru ve çölyak spesifik antikorlar arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla 324 hasta ile yapılan bir çalışmada TG IgA ile Marsh skoru arasında ilişki saptanmıştır (64). Rostami ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AE IgA ve AG IgA

ile Marsh skoru arasında anlamlı ilişkilerinin olduğu ortaya konmuştur (83). Bizim çalışmamızda Hastaların Marsh Skoru ve Anti Gliadin IGA düzey pozitiflikleri açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,027$). Diğer antikorlar açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Hastalar sistem üzerinden tarandığında bazı yıllarda antikor sonuçları pozitif veya negatif olarak verilmişken bazı yıllarda ise antikor düzeyi sayı olarak verilmişti. Yıllar içindeki bu değişimin çalışmamızda böyle bir sonuca neden olabileceği düşünülmektedir.

D vitamini, demir ve folat eksikliği bağırsaktaki emilim bozukluğu nedeniyle çölyak hastalarında sık rastlanır. Ciğerli ve ark. tarafından yapılan çalışmada hastaların D vitamini eksikliği bildirilmiştir (84). Wierdsma NS ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada hastaların folat ve B12 vitamini eksikliği saptanmıştır. Yine aynı çalışmada çölyak hastalarında demir eksikliği anemisi saptandığı da bildirilmiştir (85). Yapılan bir başka çalışmada ise çölyak hastalarının %69,4'ünde en sık görülen bulgunun D vitamini eksikliği olduğu bildirilmiştir (86). 2012 yılında yapılan bir çalışmada ise hasta ile kontrol grubuna bakıldığında D vitamini değerleri arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (87). Çalışmamızda hastaların ferritin, D vitamini, folat, demir düşük, demir bağlama kapasitesi ise yüksek bulunmuştur.

Çölyak hastalarında sık görülen bir diğer bulgu da malabsorbsiyondur. Çalışmalar arasında görülen farklılıkların, hastaların aldığı vitamin desteklerinin bilinip bilinmemesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Buna rağmen B12 vitamini değerlerinin normal sınırlarda olması endoskopi öncesi B12 replasman tedavisine bağlı olabilir.

Çölyak hastalığında görülen en sık hematolojik bulgu anemidir. Hastaların %20'sinde görülmektedir (117). Aneminin en sık sebebi ise demir eksikliğidir (118). Ancak hastalıkta folat eksikliği, vitamin B12 eksikliği ve diğer mikro elementlerin eksikliği de anemi oluşmasında etkili olabilmektedir (41). Bizim çalışmamızda hasta grubundaki HGB değerleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük saptandı.

Çölyak hastalarındaki trombositoz, demir eksikliği anemisine sekonder olarak gelişen trombositoz, fonksiyonel hiposplenizm ve inflamatuvar mediatörlerin bir sonucu olduğu düşünülmektedir (90,91). Terleme S ve ark. 2018 yılında çölyak hastası ile yaptıkları çalışmada hastaların %57,5'inde trombositoz saptandığını ve tedavi sonrasında trombositozun gerilediğini bildirmişlerdir (92). Çalışmamızdaki

çölyak hastalarının trombosit düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek düzeyde olduğu belirlendi.

RDW ile ilgili olarak, RDW'nin çölyak hastalarında değişen eritropoezin ve demir eksikliği anemisinin erken göstergesi olduğu bilinmektedir (88). Çeşitli çalışmalar, çölyak hastalarında RWD artışı olduğunu göstermiştir. Sategna ve ark. yaptığı bir çalışmada çölyak hastası olan yetişkinlerin %53,7'sinde ve çölyak hastası olmayan yetişkinlerin %28,6'sında RDW artışını göstermiştir (93). Aynı çalışmada RDW değerleri ile Marsh skoru arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Harmancı ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Çölyak hastalığı tanısı alan yetişkinlerin %89'unda RDW artışı gösterilmiştir (94). Çalışmamızda çölyak hastalarının RDW düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Nötrofil ve lenfosit enflamasyon başladığında iltihaplı dokulara salınır. Bu yüzden, nötrofil salınımı bağışıklık için önemlidir. Bununla beraber aşırı nötrofil salgılanması inflamatuvar bozukluklara ve doku bozulmasına yol açabilir. Nötrofiller nötrofil elastaz enzimi salgıladıkları için kronik inflamasyonda da rol alırlar (8). Lenfositin immün yanıtta etkisi ile nötrofilin inflamasyona olan katkısı kombine edildiğinde ortaya çıkan NLO parametresinin, prognoz ve inflamasyon göstergesi olarak kullanımına dair birçok çalışma yapılmıştır (9,95). Lee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sağlıklı olguların nötrofil lenfosit oranına bakıldığında cinsiyetler arasında farklılık görülmüş. Kadınlarda 50 yaş altında NLO yüksek saptanmış iken, erkeklerde 50 yaş üstünde NLO daha yüksek görülmüş. Bunun nedeni olarak seks hormonlarının kemik iliğinde nötrofil atılımını artırması olarak gösterilmiştir (96). Uslu AU ve ark. 2016 yılında yaptıkları çalışmada NLO'nun çölyak hastalarında anlamlı olarak daha yüksek, lenfosit miktarının ise daha düşük olduğu gösterilmiştir (8). Sarıkaya M. ve ark. tarafından yapılan çalışmada çölyak hastalarının olduğu grupta NLO'nun daha yüksek olduğu gösterilmiştir (97). Palmacci F ve ark. tarafından 2019 yılında yapılan çalışmada glutensiz diyetin, akdeniz diyetinin ve bazı gıda gruplarının NLO üzerine etkilerini araştırılmış. Glutensiz diyet yapan hasta grubunda NLO düşük saptanmış. Aynı çalışmada osteoporozu olan hastalarda NLO'nun daha yüksek olduğu görülmüş ancak Modifiye Marsh sınıflaması ile NLO arasında ilişki görülmemiş (98). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında NLO, nötrofil ve lenfosit düzeyleri arasında fark saptanmamıştır. NLO'nun Marsh sınıflaması ile de arasında

fark bulunmamıştır. Nötrofil ve lenfosit kontrol grubuna göre daha düşük görülmüştür. Çalışmaya alınan hastalarda nötrojeni veya lökopeni olmasa da nötrojeni ve lökopeni çölyak hastalığında nadir de olsa görülen belirtilerdir. Literatürde bununla ilgili birkaç vaka rapor edilmiştir (41, 99). Çölyak hastalığındaki nötrojeninin, besinlerin emilememesine bağılı olarak folat, B12 vitamini, bakır ve çinko eksikliğinden kaynaklanabilir. Aynı şekilde otoimmünitede ile de ilgili olabileceğı düşünölmektedir.

PLÖ'nun, bir çok hastalıkta, prognoz ve inflamasyon göstergesi olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Pulmoner emboli, periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı veya abdominal aort anevrizması gibi kardiyovasköler hastalıklarda bir prognoz göstergesi olarak kullanılabileceğı bildirilmiştir (100, 101). Balaban DV ve ark. 2018 yılında yaptıkları 16 tedavi altında olan çölyak hastası ile 34 yeni tanı almış çölyak hastasının karşılaştırıldığı çalışmada tedavi edilen hasta grubunda PLO daha düşük bulunmuş (102). Bizim çalışmamızda PLO düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu göröldü. Ancak marsh skoru ile arasında fark bulunmamıştır.

Bazı çalışmalarda RDW ile plateletin oranlanmasıyla oluşturulan RPO'nun bazı inflamatuvar hastalıklarda biyobelirteç olarak kullanılabileceğı bildirilmiştir (103,104). Karaciğer fibrozisi derecesinin, incelendiğı bir çalışmada PLO'nun fibrozisi öngörmede kullanılabilecek bir parametre olduğu ortaya çıkmıştır (105). Ancak Uluslararası literatürde çölyak hastalarında, RPO'nun rolünü inceleyen bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda çölyak hastalarında RPO düzeylerinin kontrol grubuyla ve Marsh skorlamasıyla arasında fark saptanmamıştır.

Monositler ve monosit aktivasyonu sonucu oluşan makrofajlar, inflamasyonda, sitokinlerin salınımında ve sentezinde önemli rol alırlar. Lökositlerin %3-8'ini oluştururlar ve inflamasyonda ve kontrolünde önemli bir role sahiptirler (106). Literatürde LMO'nun, bazı hastalıkların tanısında, prognozunda ve mortalitenin öngörölmesinde kullanılan sistemik bir inflamasyon belirteci olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (100,107,108) LMO'nun düşük seviyelerinin akut iskemik inmenin prognozu ile ilişkili olabileceğı bildirilmiştir (109). Son zamanlarda, LMO'nun pankreas, kolon ve rektum kanserinde prognozu öngörmede bir belirteç olabileceğine ilişkin çalışmalar yapılmıştır (107,108). Ancak Uluslararası literatürde çölyak hastalarında, LMO'nun rolünü inceleyen bir çalışmaya rastlamadık.

Çalışmamızda çölyak hastalarının monosit düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek görüldü. Bu monositozdan dolayı LMO düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Ancak LMO ile Marsh skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Çalışmamızın retrospektif olması en büyük kısıtlılıklarından biridir. Çalışmamıza proinflamatuvar yolakta aktivasyona yol açabilen hiperlipidemi, SVO, astım KOAH gibi hastalıklara sahip hastaların çalışmaya alınması bir diğer kısıtlılıktır. Tek merkezde yapıldığı için geniş hasta grubunda yapılamamıştır. Çok merkezli, prospektif, uluslararası çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ

Çölyak hastalığında tanı için serolojik testler ve duodenal biyopsi kullanılır. Son yıllarda serolojik tanının yeterliliğini savunan çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak altın standart duodenal biyopsidir. Duodenal biyopsi invaziv ve aynı zamanda pahalı bir yöntemdir. Serolojik testler de her laboratuvarında çalışılmamaktadır. Biyokimyasal testler ise genellikle çölyak hastalığı düşünülen hastaların değerlendirmelerinde kullanılan basit testlerdir. Bu testlerin hesaplanması için başka tetkik yapılmasına gerek yoktur ve bu yüzden maliyeti düşüktür.

Çalışmamızda PLO düzeyi çölyak hastalarında anlamlı şekilde yüksek, LMO düzeyi ise anlamlı şekilde düşük bulundu. NLO ve RPO parametreleri ile çölyak hastalığı arasında ilişki bulunamadı. PLO, LMO, NLO, RPO parametrelerinin Marsh skorunu arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. RPO değerinin doku Transglutaminaz IGA pozitifliğini öngörmeye anlamlı bulunmasına rağmen diğer antikorlar ile arasında ilişki saptanmadı. LMO, NLO, RPO parametreleri ile diğer çölyak spesifik antikorlar arasında da ilişki bulunamadı.

Prospektif ve çok merkezli yapılacak yeni çalışmalarda seroloji patoloji ve inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişki daha net aydınlatılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Farrel R, Kelly C. Celiac Sprue New England Journal of Medicine, 2002 Jan 17; 346 (3): 180-8. Review 1Margutti P, Delunardo F, Ortona E Antibodies Associated With Psychiatric Disorders Curr Neurovascular Research. 2006;3:149-57.
2. Green PH, Cellier C. Celiac disease. N Engl J Med 2007;357:1731-44.
3. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. N Engl J Med [Internet]. 2012 Dec 20 [cited 2022 Nov 24];367(25):2419–26.
4. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, de Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: A comprehensive current review. Vol. 17, BMC Medicine. BioMed Central Ltd.; 2019.
5. Wakim-Fleming J, Pagadala MR, Lemyre MS, Lopez R, Kumaravel A, Carey WD, et al. Diagnosis of celiac disease in adults based on serology test results, without small-bowel biopsy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(5):511-6.
6. TUNCEL F, ALPASLAN, A.,. Endoskopi Gastrointestinal. 2020;28(3, 107):107-12.
7. Rahmani P, Heidari G, Farahmand F, Moradzadeh A. Relationship of citrulline and tissue transglutaminase antibody with duodenal histopathology among children with celiac disease. Annals of Medicine and Surgery. 2022 Apr 1;76:103489.
8. Uslu,AU., Korkmaz,S., Yönm,O., et al. Is there a link between neutrophil-lymphocyte ratio and patient compliance with gluten free diet in celiac disease? Gulhane Medical Journal. 2016;58(4):353-356
9. Zheng,J., Cai,J., Li,H., et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio as prognostic predictors for hepatocellular carcinoma patients with various treatments: A meta-analysis and systematic review. Cell Physiol Biochem 2017;44:967-981
10. Guandalini S. The approach to Celiac Disease in children. Int J Pediatr Adolesc Med 2017; 43: 124-7
11. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. Vol. 7, United European Gastroenterology Journal. SAGE Publications Ltd; 2019. p. 583–613.
12. Diagnosis of celiac disease in adults - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Oct 28]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-coeliac-disease-in-adults?search=gluten%20hassasiyeti&source=search_result&selected_title=1~150&usage_type=default&display_rank=1
13. Dowd B, Walker-Smith J. Samuel Gee, Aretaeus, and the coeliac affection. Br Med J. 1974;2(5909):45-7.
14. Paveley WF. From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease. BMJ. 1988;297(6664):1646-9.

15. Gasbarrini GB, Mangiola F, Gerardi V, Ianiro G, Corazza GR, Gasbarrini A. Coeliac disease: An old or a new disease? History of a pathology. Vol. 9, Internal and Emergency Medicine. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2014. p. 249–56.
16. Losowsky MS. A history of coeliac disease. *Dig Dis*. 2008;26(2):112-20.
17. Kagnoff MF. Overview and pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;128(4):S10–8.
18. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child*. 1990;65(8):909-11.
19. MN. M. *Gastroenterology* 1992. 330-54 p.
20. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE. The prevalence of celiac disease in the United States. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2012;107(10):1538-44.
21. Larson SA, Khaleghi S, Rubio-Tapia A, Ovsyannikova IG, King KS, Larson JJ, et al. Prevalence and morbidity of undiagnosed celiac disease from a community-based study. *Gastroenterology*. 2017;152(4):830-9. e5.
22. Megiorni, F., Mora, B., Bonamico, M., Barbato, M., Montuori, M., Viola, F., and Mazzilli, M. C. (2008). HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent-of-origin effects. *The American Journal of Gastroenterology*, 103(4), 997-1003.
23. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2012;18:6036.
24. Ramakrishna B, Makharia GK, Chetri K, Dutta S, Mathur P, Ahuja V, et al. Prevalence of adult celiac disease in India: regional variations and associations. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2016;111(1):115-23.
25. Krigel A, Turner KO, Makharia GK, Green PH, Genta RM, Lebwohl B. Ethnic variations in duodenal villous atrophy consistent with celiac disease in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016;14(8):1105-11.
26. Gasbarrini G, Mangiola F. Wheat-related disorders: A broad spectrum of ‘evolving’ diseases. *United European gastroenterology journal*. 2014;2(4):254-62.
27. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Nov 24];5(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30631077/>
28. Tatar G, Elsurur R, Simsek H, Balaban YH, Hascelik G, Ozcebe OI, et al. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population. *Dig Dis Sci*. 2004;49(9):1479-84.
29. Çölyak Hastalığı Görülme Sıklığı Ve İllere Dağılımı. In: Müdürlüğü TCSBHSYG, editor. 2019.
30. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac Disease: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Reviews in basic and clinical gastroenterology* 2009; 137: 1912-1933.
31. Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. Vol. 160, *Gastroenterology*. W.B. Saunders; 2021. p. 63–75.

32. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *Jama*. 2005;293(19):2343-51.
33. Plot L, Amital H. Infectious associations of Celiac disease. *Autoimmun Rev*. 2009;8(4):316-9.
34. Lebowitz B, Blaser MJ, Ludvigsson JF, Green PH, Rundle A, Sonnenberg A, et al. Decreased risk of celiac disease in patients with *Helicobacter pylori* colonization. *Am J Epidemiol*. 2013;178(12):1721-30.
35. Tanpowpong P, Obuch JC, Jiang H, McCarty CE, Katz AJ, Leffler DA, et al. Multicenter study on season of birth and celiac disease: evidence for a new theoretical model of pathogenesis. *The Journal of pediatrics*. 2013;162(3):501-4.
36. Mårild K, Stephansson O, Montgomery S, Murray JA, Ludvigsson JF. Pregnancy outcome and risk of celiac disease in offspring: a nationwide case- control study. *Gastroenterology*. 2012;142(1):39-45.e3.
37. Ivarsson A, Persson L, Nyström L, Ascher H, Cavell B, Danielsson L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta paediatrica*. 2000;89(2):165-71.
38. Maruntelu I, Preda CM, Sandra I, Istratescu D, Chifulescu AE, Manuc M, et al. HLA Genotyping in Romanian Adult Patients with Celiac Disease, their First- degree Relatives and Healthy Persons. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2022 Jun 1;31(2):191-7
39. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. Vol. 373, *The Lancet*. Elsevier; 2009. p. 1480-93.
63. Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PH. Trends in the presentation of celiac disease. *The American journal of medicine*. 2006;119(4):355. e9-. e14.
40. Murray JA, Watson T, Clearman B, Mitros F. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;79(4):669-73.
41. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood*. 2006;109(2):412-21.
42. Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut*. 2002;50(5):624-8.
43. Selby PL, Davies M, Adams JE, Mawer EB. Bone loss in celiac disease is related to secondary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 1999;14(4):652-7.
44. Hadjivassiliou M, Sanders DD, Aeschlimann DP. Gluten-related disorders: gluten ataxia. *Digestive Diseases*. 2015;33(2):264-8.
45. Durazzo M, Ferro A, Brascugli I, Mattivi S, Fagoonee S, Pellicano R. Extra-Intestinal Manifestations of Celiac Disease: What Should We Know in 2022? *J Clin Med*. 2022;11(1).
46. Chand N, Mihas AA. Celiac Disease: Current Concepts in Diagnosis and Treatment. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2006;40(1):3-14.
47. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43-52.

48. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, Aralica M, Chiriva-Internati M, Stifter S, et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2017;8(2):27-38.
49. Demirçeken FG. Gluten enteropatisi (çölyak hastalığı): Klasik bir öykü ve güncel gelişmeler. *Güncel Gastroenteroloji.* 2011;15(1):58-72.
50. Chand N, Mihas AA. Celiac Disease: Current Concepts in Diagnosis and Treatment. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 2006;40(1):3-14.
51. Farrel R, Kelly C. Celiac Sprue *New England Journal of Medicine,* 2002 Jan 17; 346 (3): 180-8. Review 1Margutti P, Delunardo F, Ortona E Antibodies Associated With Psychiatric Disorders *Curr Neurovascular Research.* 2006;3:149-57.
52. Mehta G, et al. The changing face of coeliac disease. *Br J Hosp Med (Lond),.* 2008;69:84-7.
53. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *New England Journal of Medicine.* 2003;348(25):2517-24.
54. Auricchio R, Tosco A, Piccolo E, Galatola M, Izzo V, Maglio M, et al. Potential celiac children: 9-year follow-up on a gluten-containing diet. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG.* 2014;109(6):913-21.
55. Hill ID, et al. . Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. . *J Pediatr Gastroenterol Nutr,* 2005;40:1-19
56. Matysiak-Budnik T, Malamut G, de Serre NP, et al. Long-term follow-up of 61 coeliac patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet. *Gut* 2007; 56:1379.
57. Taavela J, Koskinen O, Huhtala H, et al. Validation of morphometric analyses of small-intestinal biopsy readouts in celiac disease. *PLoS One* 2013; 8:e76163.
58. Holmes G. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Archives of Disease in Childhood.* 2002;87:495-498.
59. Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, De Silvestri A, Asti M, Badulli C, et al. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. *The Journal of pediatrics.* 2001;139:738-740.
60. Dewar DH, Ciclitira PJ. Clinical features and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology.* 2005 Apr 1;128(4):S19-24.
61. Kuloğlu Z. Çölyak hastalığı. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi,* 2014;8(2).
62. Alaedini A, Green PH. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Annals of internal medicine.* 2005;142:289-298.
63. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Mearin M, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2012;54:136-160.

64. Vivas S, de Morales JGR, Riestra S, Arias L, Fuentes D, Alvarez N, et al. Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. *World journal of gastroenterology*:2009;15:4775.
65. Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nusslé D, et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1991;66(8):941-7.
66. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: Results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med*. 2010 Dec;42(8):587–95.
67. Frulio G, Polimeno A, Palmieri D, Fumi M, Auricchio R, Piccolo E, et al. Evaluating diagnostic accuracy of anti-tissue Transglutaminase IgA antibodies as first screening for Celiac Disease in very young children. *Clinica Chimica Acta*. 2015;446:237-240.
68. Cammarota G, Martino A, Pirozzi GA, Cianci R, Cremonini F, Zuccalà G, et al. Direct visualization of intestinal villi by high-resolution magnifying upper endoscopy: a validation study. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2004 Nov [cited 2022 Nov 7];60(5):732–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15557949/>
69. Lo A, Guelrud M, Essenfeld H, Bonis P. Classification of villous atrophy with enhanced magnification endoscopy in patients with celiac disease and tropical sprue. *Gastrointest Endosc*. 2007;66(2):377-82.
70. Rosa Rm, Ferrari Mdl, Pedrosa Ms, Ribeiro Gm, Brasileiro-Filho G, Cunha Asd. Correlation Of Endoscopic and Histological Features in Adults With Suspected Celiac Disease in a Referral Center Of Minas Gerais, Brazil. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2014;51:290-296.
71. Villanacci V, Magazzù G, Pellegrino S, Gambarotti M, Sferlazzas C, Tuccari G, et al. Comparison of the Marsh-Oberhuber classification with a new grading system in identifying patients with latent celiac disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2010;56(4):371-5.
72. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Ann Lab Med* 2019;39:345-357. <https://doi.org/10.3343/alm.2019.39.4.345>
73. Chaudrey KH. ACG Guideline: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2023;118:23.
74. Mearin ML. Celiac disease among children and adolescents. Current problems in pediatric and adolescent health care. 2007;37:86-105.
75. Feldman M FL, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease E-Book: Pathophysiology, Diagnosis, Management, Expert Consult Premium Edition-Enhanced Online Features 2010.
76. Cellier C, Bouma G, van Gils T, Khater S, Malamut G, Crespo L, et al. Safety and efficacy of AMG 714 in patients with type 2 refractory coeliac disease: a phase 2a, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Nov 9];4(12):960–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31494097/>

77. National Institutes of Health. "Consensus development conference statement on celiac disease, June 28–30, 2004." *Gastroenterology* 2005;128: 1-9.
78. Francavilla R, Piccolo M, Francavilla A, et al. Clinical and microbiological effect of a multispecies probiotic supplementation in celiac patients with persistent IBS-type symptoms: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *J Clin Gastroenterol* 2019;53:E117-E125.
79. Pinto-Sánchez MI, Causada-Calo N, Bercik P, et al. Safety of adding oats to a gluten-free diet for patients with celiac disease: Systematic review and meta-analysis of clinical and observational studies. *Gastroenterology* 2017;153:395-409.e3.
80. Tortora R, Capone P, de Stefano G, Imperatore N, Gerbino N, Donetto S, et al. Metabolic syndrome in patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2022 Nov 9];41(4):352–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25581084/>
81. Zugna D, Richiardi L, Akre O, Stephansson O, Ludvigsson JF. A nationwide population-based study to determine whether coeliac disease is associated with infertility. *Gut*. 2010;59(11):1471-5.
82. De Leo L, Bramuzzo M, Ziberna F, Villanacci V, Martelossi S, Leo G Di, et al. Diagnostic accuracy and applicability of intestinal auto-antibodies in the wide clinical spectrum of coeliac disease. *EBioMedicine*. 2020 Jan 1;51:102567.
83. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg MBE, Meijer JWR, Mulder CJJ. Sensitivity of Antiendomysium and Antigliadin Antibodies in Untreated Celiac Disease: Disappointing in Clinical Practice. *American Journal of Gastroenterology*. 1999 Apr;94(4):888–94
84. Cigerli, O., Parildar, H., Unal, A. D., et al. Vitamin D deficiency is a problem for adult outpatients? A university hospital sample in Istanbul, Turkey. *Public health nutrition*. 2013;16(7):1306-1313.
85. Wierdsma, N. J., van Bokhorst, D. E., van der Schueren, M. A., et al. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients*. 2013;5(10):3975-3992.
86. Deora, V., Aylward, N., Sokoro, A., El-Matary, W. Serum Vitamins and Minerals at Diagnosis and Follow-up in Children With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(2):185-189.
87. Villanueva, J., Maranda, L., Nwosu, B. U. Is vitamin D deficiency a feature of pediatric celiac disease? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25:607-610
88. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PH. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am J Hematol* 2007;996–1000.
89. Zipser RD, Patel S, Yahya KZ, Baisch DW, Monarch E: Presentations of adult celiac disease in a nationwide patient support group. *Dig Dis Sci* 2003, 48:761-4
90. Mohamed M. Functional hyposplenism diagnosed by blood film examination. *Blood*. 2014;124(12):1997.

91. Voigt W, Jordan K, Sippel C, Amoury M, Schmoll HJ, Wolf HH. Severe thrombocytosis and anemia associated with celiac disease in a young female patient: a case report. *J Med Case Reports* 2008;96.
92. Terlemez, S., Tokgöz, Y. Çölyak hastası çocuklarda glutensiz diyetin hematolojik parametreler üzerindeki etkileri. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2018;19:126-130
93. Sategna C., Scaglione N., Martini S. Red cell distribution width as a marker of coeliac disease: A prospective study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002;14:177–181. doi: 10.1097/00042737-200202000-00012.
94. Harmanci O., Kav T., Sivri B. Red cell distribution width can predict intestinal atrophy in selected patients with celiac disease. *J. Clin. Lab. Anal.* 2012;26:497–502. doi: 10.1002/jcla.21553.
95. Bilge M, Yesilova A, Adas M, Helvacı A. Neutrophil- and Platelet- to Lymphocyte Ratio in Patients with Euthyroid Hashimoto's Thyroiditis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019 Sep;127(8):545-549. doi: 10.1055/a-0723-3441. Epub 2018 Sep 28. PMID: 30267388.
96. Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea Medicine (Baltimore). 2018 Jun; 97(26): e11138. Published online 2018 Jun 29. doi: 10.1097/MD.00000000000011138
97. Sarıkaya, M., Dogan, Z., Ergul, B., Filik, L. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a sensitive marker in diagnosis of celiac disease. *Ann Gastroenterol.* 2014;27(4):431-432
98. Palmacci, F., Toti, E., Raguzzini, A., et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Mediterranean Diet, and Bone Health in Coeliac Disease Patients: A Pilot Study. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;7384193.
99. Fisgin T, Yarali N, Duru F, Usta B, Kara A. Hematologic manifestation of childhood celiac disease. *Acta Haematol.* 2004; 111: 211–4.
100. Köse N, Yıldırım T, Akın F, Yıldırım SE, Altun İ. Prognostic role of NLR, PLR, and LMR in patients with pulmonary embolism. *Bosn J Basic Med Sci.* 2020 May 1;20(2):248-253. doi: 10.17305/bjbm.2019.4445. PMID: 31724521; PMCID: PMC7202190.
101. Akboga MK, Canpolat U, Yayla C, Ozcan F, Ozeke O, Topaloglu S, et al. Association of Platelet to Lymphocyte Ratio With Inflammation and Severity of Coronary Atherosclerosis in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Angiology.* 2016;67(1):89–95. 10.1177/ 0003319715583186
102. Balaban, DV., Popp, A., Beata, A., et al. Diagnostic accuracy of red blood cell distribution width-to-lymphocyte ratio for celiac disease. *Revista Română de Medicină de Laborator.* 2018;1:45-50.
103. Bilgin B, Sendur MAN, Hizal M, Dede DS, Akinci MB, Kandil SU, et al. Prognostic effect of red cell distribution width-to-platelet ratio in colorectal cancer according to tumor stage and localization. *J Cancer Res Ther.* 2019 Jan-Mar;15(1):54-60. doi: 10.4103/jert.JCRT_624_17. PMID: 30880755.

104. Milas GP, Karageorgiou V, Cholongitas E. Red cell distribution width to platelet ratio for liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Sep;13(9):877-891. doi: 10.1080/17474124.2019.1653757. Epub 2019 Aug 12. PMID:31389726.
105. W Lu, YP Zhang, HG Zhu, T Zhang, L Zhang, N Gao, et al (2019). Evaluation and comparison of the diagnostic performance of routine blood tests in predicting liver fibrosis in chronic hepatitis B infection, *British Journal of Biomedical Science*, 76:3, 137-142, DOI: 10.1080/09674845.2019.1615717
106. Ancuta P, Wang J, Gabuzda D. CD16+ monocytes produce IL- 6, CCL2, and matrix metalloproteinase-9 upon interaction with CX3CL1-expressing endothelial cells. *J Leukoc Biol* 2006; 80: 1156–64.
107. Guo YH, Sun HF, Zhang YB, Liao ZJ, Zhao L, Cui J et al (2017) The clinical use of the platelet/lymphocyte ratio and lymphocyte/monocyte ratio as prognostic predictors in colorectal cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*
108. Sierzega M, Lenart M, Rutkowska M, Surman M, Mytar B, Matyja A et al (2017) Preoperative neutrophil-lymphocyte and lymphocyte-monocyte ratios reflect immune cell population rearrangement in resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 24(3):808–815
109. Kaşıkçı MT, Yıldırım S. Akut iskemik inme hastalarında hastane mortalitesi ile hematolojik parametrelerin ilişkisi. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi* 2020;7(1):45-49