

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇÖLYAK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARIN KLİNİK VE
LABORATUVAR BULGULARININ RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Serpil ALBAYRAK**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yaşar DOĞAN**

ELAZIĞ

2016

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Murad ATMACA

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Yaşar DOĞAN _____

Danışman (Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı Başkanı)

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan ve tezimin hazırlanmasına katkıda bulunan değerli danışman hocam Prof. Dr. Yaşar DOĞAN'a,

Çalıştığım süre içerisinde değerli bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan yine beraber çalışmaktan onur duyduğum yetişmemde emekleri olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalımı Başkanı Prof. Dr. Erdal YILMAZ ve diğer öğretim üyesi hocalarıma,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, kliniklerde görev yapan hemşire ve personellere,

Hayatım boyunca benden yardımını ve desteğini esirgemeyen kıymetli ve değerli büyüğüm Ahmet Muhammed İhsaneddin Tekin ve Yusuf Orhan 'a, hayat arkadaşım, yoldaşım sevgili eşim Fatih Albayrak'a, kızlarım Zeynep Nur, Şeyma Nur Albayrak ve çok değerli aileme en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Ve varlığıyla bana huzur veren, tüm kalbimle sevdiğim babama...

Dr. Serpil ALBAYRAK

ÖZET

Çölyak Hastalığı (ÇH) genetik duyarlılığı olan bireylerde farklı klinik görünümelerde ortaya çıkan, çocukluktan erişkin döneme uzanan geniş bir yaş aralığında tipik ve atipik bulgular ile seyreden, özellikle ince barsaklar başta olmak üzere bütün sistemlerde glutene karşı anormal immün yanıt sonucu gelişen bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı, çölyak hastalığı tanısı almış olguların klinik ve laboratuvar özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

Çalışmaya Ocak 2005- Haziran 2014 yılları arasında, Çocuk Gastroenteroloji polikliniğine çeşitli yakınmalarla gelmiş ve biyopsiyle kanıtlanmış 372 çölyak hastası (217 kız ve 155 erkek) alındı. Olguların ortalama tanı yaşı $101,6 \pm 50,4$ ay (6 - 212 ay) idi. Ortalama ağırlık Z skoru -1.70 ± 1.35 SD iken, ortalama boy Z skoru -1.78 ± 1.59 SDSD idi. En sık geliş yakınması %30, 4 oranında gelişme geriliği idi. En sık fizik muayene bulgusu olarak %30,9 oranında boy kısalığı tespit edildi. Olguların %2,4'ünde eş zamanlı Tip 1 DM vardı. Olguların %7'si birinci derece akrabalarına yapılan tarama sonucu ÇH tanısı almıştır. Laboratuvar bulgusu olarak en sık %41,4 oranında demir eksikliği tespit edildi. Ayrıca %14,8 oranında vitamin B12 eksikliği, %16 oranında folik asit eksikliği ve %36,9 oranında ise hipertransaminazemi olduğu görüldü.

Doku Tg IgA için cut- off değeri 20 IU/ml olarak kabul edildi. 330 (%94,8) olgudakı Tg IgA düzeyi pozitif, 18(%5,2)olguda ise negatif olarak tespit edildi. Doku Tg IgA düzeyi negatif olan 18 olgunun 14'ünde EMA IgA, 4'ünde AGA IgA pozitif tespit edildi. Ayrıca olguların Anti-endomisyum IgA düzeylerine bakıldı ve %83,5 olguda pozitifolarak tespit edildi. Olguların ilk KMY Z skoru değeri -5.9 ile 3.00 (ort: -1.16 ± 1.51) idi. Olguların % 26'sının Z skoru, pediatrik yaş grubuna göre düşük kemik mineral yoğunluğu kabul edilen -2 standart sapmadan daha düşük idi. Olgularda endoskopik olarak en sık görülen bulgu, %62,3 oranında duodenumda düzensizlik idi. Histolojik olarak olguların 26'sı (%7,0) Marsh 1, 66'sı (%17,7) Marsh 2, 246'sı (%66,1) Marsh 3 ve 34'ü (%9,2) Marsh 4 olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak; çölyaklı olgularda klinik ve laboratuvar bulguları çok geniş bir dağılım göstermektedir. Klasik gastrointestinal yakınmalar dışında gelişme geriliği, boy kısalığı, anemi, düşük kemik mineral yoğunluğu gibi ekstraintestinal yakınmalar ile başvuran olgularda ÇH mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, klinik ve laboratuvar bulgular, çocuk

ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS OF CHILDREN WITH CELIAC DISEASE

Celiac disease (CD), is a disease develops in individuals with genetic susceptibility as a result of abnormal immune response to gluten, may be seen in the whole systems but especially in the small intestine and presents with different clinical manifestations in a wide range of ages ranging from childhood to adulthood associated with typical and atypical symptoms. The aim of this study was to retrospectively evaluate the clinical and laboratory features of patients who had been diagnosed as celiac disease.

This study contains 372 patients (217 female and 155 male) admitted to pediatric gastroenterology polyclinic with various complaints between January 2005-June 2014 and diagnosed as celiac with biopsy. Average age of patients was 101.6 ± 50.4 months (6-212 months). Average weight Z score was -1.70 ± 1.35 SD, average height Z score was -1.78 ± 1.59 SDSD. The most common admission complaint was growth retardation in 30% frequency. In 2.4% of patients there was simultaneous type 1 DM edildi. Olgu stature ratio 30.9% had In the first-degree relatives of 7% of cases, celiac disease was diagnosed during screening. The most common laboratory finding was iron deficiency in 41,4% rate. Additionally, vitamin B12 deficiency was detected in 14.8% , folic acid deficiency in 16%, and hypertransaminasemia in 36,9 % of cases. The cut-off value for tissue Tg IgA was considered 20 IU / mL. In 330 cases (94,8%) Tg IgA was positive, in 18 (5.2%) patients it was negative. In 14 of 18 patients with negative tissue Tg IgA, EMA IgA; in 4 cases AGA IgA was positive. Additionally in %83,5 of cases anti-endomysium IgA was positive. The first BMD Z-score values of the patients were less than -2 standard deviations that is accepted as low bone mineral density in the pediatric age group. The most frequent endoscopic finding in patients was duodenal disorders in 62.3% rate. Histologically, 26 (7.0%) of the patients were assessed as Marsh 1; 66 (17.7%) were Marsh 2; 246 (66.1%) were Marsh 3; 34 (9.2%) were Marsh 4.

As a result; clinical and laboratory findings show wide range in patients with celiac disease. In addition to classical gastrointestinal complaints, celiac must be considered in the differential diagnosis in patients with extraintestinal symptoms such as growth retardation, short stature, anemia and low bone mineral density.

Key words: Celiac disease, clinical and laboratory findings, child.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iii
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
KISALTMALAR LİSTESİ	ix
1.GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	1
1.1.1. Tanım	1
1.1.2. Tarihçe	2
1.1.3. Epidemiyoloji	3
1.1.4. Patofizyoloji	3
1.1.5. Klinik	7
1.1.6. Klinik Bulgular	9
1.1.6.1. Gastrointestinal Bulgular	9
1.1.6.2. Ekstraintestinal Bulgular	9
1.1.7. Çölyak hastalığına eşlik eden sendromlar ve hastalıklar	10
1.1.7.1. Tanı	11
1.1.7.2. Serolojik Testler	11
1.1.7.3. Endoskopik Biyopsi ve Histoloji	13
1.1.8. Tedavi	18
1.1.8.1. Gluten Detoksifikasyonu	19
1.1.8.2. Bağırsak geçirgenliğinin modülasyonu	20
1.1.8.3. İmmün yanıtın modülasyonu	21
1.2. Çölyak Hastalığının Komplikasyonları	21
2. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3. BULGULAR	25
4. TARTIŞMA	31
5. KAYNAKLAR	38
6. ÖZGEÇMİŞ	49

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Çölyak Hastalığında Tahılların Toksisitesi	5
Tablo 2.	Çölyak Hastalarında klinik belirtiler (Gastrointestinal sistem)	9
Tablo 3.	Çölyak hastalığında klinik belirtiler (Gastrointestinal sistem dışı)	10
Tablo 4.	Çölyak hastalığına eşlik eden hastalıklar ve sendromların sıklığı	11
Tablo 5.	Çölyak hastalığında kullanılan serolojik testlerin duyarlılığı ve özgünlüğü	12
Tablo 6.	Çölyak hastalığına benzer histopatolojik bulgulara yol açan durumlar	13
Tablo 7.	Çölyak hastalığında histolojik bulguların sınıflandırılması	14
Tablo 8.	Çölyak hastalığı tanısında ESPGHAN' nın önerdiği basit puanlama sistemi	15
Tablo 9.	ESPGHAN'a göre çölyak için riskli semptomatik ve asemptomatik gruplar	18
Tablo 10.	Çölyak tanısı alan olguların demografik özellikleri	25
Tablo 11.	Cinsiyete göre olguların kilo ve boy Z skoru dağılımı	25
Tablo 12.	Olguların tanı yaşı aralığına göre dağılımı	25
Tablo 13.	Tanı esnasında olguların geliş yakınmaları	26
Tablo 14.	Yaş aralığına göre en sık geliş yakınması	26
Tablo 15.	Olguların fizik muayene bulguları	27
Tablo 16.	Tanı esnasında olguların laboratuvar bulguları	27
Tablo 17.	Serolojik parametre sonuçları	28
Tablo 18.	Olgulara yapılan endoskopi bulguları	30
Tablo 19.	Histopatolojik evrelerine göre olguların dağılımı	30

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Villus atrofisi, kript hipertrofisi ve ince bağırsak yüzey epitelinin hasarı	5
Şekil 2.	Çölyak buздаğı ve gluten duyarlılığı dağılımı	7
Şekil 3.	Yakınması olan çölyaklı hastaya yaklaşım algoritmi	16
Şekil 4.	Yakınması olmayan riskli gruptaki çölyaklı hastaya yaklaşım algoritmi	17
Şekil 5.	Doku TG IgA gruplarına göre olguların dağılımı	28
Şekil 6.	İlk KMY Z skoru dağılımı	29
Şekil 7.	Olguların KMY Z skoru gruplarına göre dağılım yüzdesi	29



KISALTMALAR LİSTESİ

AGA	: Anti Gliadin Antikorları
Anti-dTG	: Anti-doku transglutaminaz
Anti-DGP	: Anti-deamide gliadin peptid
ÇH	: Çölyak hastalığı
DEXA	: Dual Energy X-ray Absorbsiometry
DGP	: Deamide gliadin peptid
DM	: Diabetes mellitus
dTG	: Doku transglutaminaz
ESPGHAN	: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji-Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu
EİTHL	: Enteropatinin indüklediği T hücreli lenfoma
EMA	: Endomisyum antikor
GİS	: Gastrointestinal sistem
HLA	: Human leucocyte antigen
HP	: Helicobacter pylori
IEL	: İntra epitelyal lenfositozise
IELozis	: İntraepitelyal lenfositosis
IL-15	: İnterlökün 15
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
NK	: Natural killer (doğal öldürücü hücre)
NSAİİ	: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar
tTG	: Tissue trans glutaminaz (doku transglutaminaz)

1.GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH) dünyada en yaygın genetik ile ilgili olan gıda intoleransıdır. Glutamin ve prolinden zengin bir protein olan glutenin alımı ile tetiklenen multifaktöryel otoimmün bir enteropatidir (1). Çölyak hastalığı hem çocuklarda hem de erişkin yaş grubunda görülen ve yaşam boyu devam eden bir hastalıktır (2). Nedeni bilinmemekle birlikte hastalık kızlarda erkeklerden daha sık görülür. Kolay ve hızlı tanı yöntemlerinin gelişmesine paralel olarak ÇH sıklığı tüm dünyada giderek artmaktadır. Hastalığın sıklığı bölgesel farklılık göstermektedir. Dünyada ÇH sıklığı %0,05-0,1 olarak bildirilmiştir (3). ÇH primer olarak ince bağırsak mukozasını etkilemekte olup mukozada ilerleyici bir düzleşmeye yol açmakta olup, yağda emilen vitaminler, demir, vitamin B12 ve folik asit gibi mikro besinlerin emilimini bozmaktadır (4). Çölyak hastalığı klinik olarak potansiyel çölyak hastalığı, sessiz çölyak hastalığı ve latent çölyak hastalığı olmak üzere 3 farklı şekilde ortaya çıkar (5).

Çölyak hastalığında birçok komplikasyon gelişmekte olup, çocuklarda vitamin ve mineral eksikliği, kemik yoğunluğunda azalma, gelişme geriliği, puberte gecikmesi gibi önemli problemlere yol açmaktadır.Çölyak hastalığının tek tedavisi glutensiz diyetdir.

Yukarıda belirtilen bilgiler doğrultusunda, Çölyak hastalığı kronik bir hastalık olup, tanı, tedavi ve takipleri hem hasta hem de ülkeler için ciddi bir manevi ve maddi sorumluluklar getirmektedir. Bu çalışmanın amacı, çölyak hastalığı tanısı almış çocukların klinik ve laboratuvar özelliklerinin incelenmesidir.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Tanım

Çölyak hastalığı genetik olarak yatkın kişilerde glutene maruz kalma sonucu ince bağırsağın kronik, immün aracılı enteropatisi olarak tanımlanır (6). Gluten, buğday (gliadin ve gluten), çavdar (secalin), arpa (hordein) ve diğer yakın ilişkili tahıllarda bulunan çözünmeyen prolamin polipeptidlerinin genel bir adıdır (7, 8).

1.1.2.Tarihçe

Hastalığın ortaya çıkması asıl olarak insanlık tarihi ile birlikte zamanımızdan yaklaşık 10.000 yıl önce, ıslah edilmiş tahıl ekimi ile tarımın ilk başladığı “doğurgan hilal”, yani Orta Doğu, Mezopotamya ve Anadolu topraklarında olmuştur. İlk kez Kapadokya’lı Aretaeus birinci yüzyılda yazdığı tıp kitaplarında ÇH’na benzer tablodan bahsetmiştir (9). Bilinen en eski tarım toplumu olan Konya Çatalhöyük’deki kalıntılarda bu hastalık ile ilişkili bulgulara rastlanmıştır. Ancak tam olarak ÇH öyküsünün nereden ve ne zaman başladığı, buğday ve diğer tahılların insanoğlunun diyetine girdikten sonra olup olmadığı açıklanamamaktadır. Bunun yanı sıra çölyak hastalığı, insanoğlu toplayıcılık ve avcılıktan yerleşik tarım düzenine geçtikten sonra tarihsel sürecini tamamlamakta ve özellikle beslenme alışkanlıkları buğdaya dayanan unlu gıdalar ile değişen toplumlarda önceleri olmadığı düşünülürken şimdi yüksek sıklıklarda saptanmaktadır (7, 10). 1887-1888’de İngiliz patolog Samuel Gee hastalığın bugünkü bilinen şeklini tanımlamıştır (11). Bir çocuk doktoru olan Hollanda’lı Willem-Karel Dicke tarafından çölyak hastaları ve gluten arasındaki ilişki bulunmuştur (12). 1954 yılında Paulley tarafından çölyak hastalığının karakteristik olan intestinal lezyonları göstermiştir (13).

Çölyak hastalığında ailesel yatkınlığın olduğu 1965 yılında gösterilmiştir (14). İntestinal mukoza dokusunda gliadine karşı hücrel immün reaksiyon olduğu 1978 yılında gösterilmiştir (15). Howell ve ark. (16) 1986 yılında çölyak hastalığı ile HLA (human leukocyte antigen)-DQ2 haplotipleri arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. Çölyak hastalığında 1992 yılında Marsh histolojik sınıflama sistemi geliştirilmiştir (17). Daha sonraki yıllarda ÇH’nın tanı ve takibinde kullanılan otoantikor ve antikorların keşfi ile tanı kriterleri, tedavi ve takip algoritmaları oluşturulmuştur. Geçmiş çok eskilere dayanan ve son yüzyılda adı konan çölyak hastalığı ile birçok ülke ve şehirlerde dernekler kurulmuş olup, bu dernekler vasıtası ile hastalığın önemi, takibi ve yapılması gerekenlerle ilgili birçok faaliyet yapılmaktadır.

1.1.3. Epidemiyoloji

Çölyak hastalığı sıklığı, giderek artan bir eğri çizmekte olup dünya genelinde toplumları 1/100-1/300 arasında değişen bir oranda etkilemektedir (18, 19). ÇH sıklığı Avrupa ve Batı Amerika’da yüksek olup, son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda dünya genelinde de yaygın olarak görüldüğü tespit edilmiştir. Son yıllarda gelişmiş tarama testleri ile yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ÇH Afrika, Orta Doğu ve Asya ülkelerinde de sık olarak görüldüğü hatta dünya genelinde en yüksek prevalansın %5 civarında Batı Sahra çocuklarında olduğu görülmüştür (20). Batı Sahra Afrika ve Asya-Pasifik bölgelerinde çölyak hastalığının yaygınlığı konusunda güvenilir veri yoktur (21). Batı Amerika’ da yapılan ÇH ile ilgili tarama testlerinde prevalansın %1 civarında olduğu tespit edilmiştir (22, 23). Halen Pasifik Adaları, Japonya, güney doğu Asya ve doğu Çin hastalığın nadir görüldüğü bölgelerdir. Bu durumun da beslenme alışkanlıklarının bu bölgelerde henüz batı tipi diyetle değişmemiş olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (24). Ülkemizde ÇH sıklığı, 2-18 yaş grubundaki 1000 sağlıklı çocukta yapılan bir çalışmada %0.9, 7-18 yaş grubundaki, 20190 sağlıklı çocukta yapılan bir başka çalışmada ise %0.47 olarak saptanmıştır (25, 26). İlk yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ÇH’nın beyaz ırkta sık olduğu tespit edilmiş olsa da daha sonra dünya genelinde yapılan çalışmalarda diğer birçok ırkta da sık olarak gözüktüğü tespit edilmiştir. ÇH’nın kadınlarda erkeklerden yaklaşık olarak 1-3 kat arasında daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (27). Epidemiyolojik çalışmalar son 20 yıl içinde çölyak hastalığı sıklığının katlanarak artacağını ortaya koymaktadır.

1.1.4. Patofizyoloji

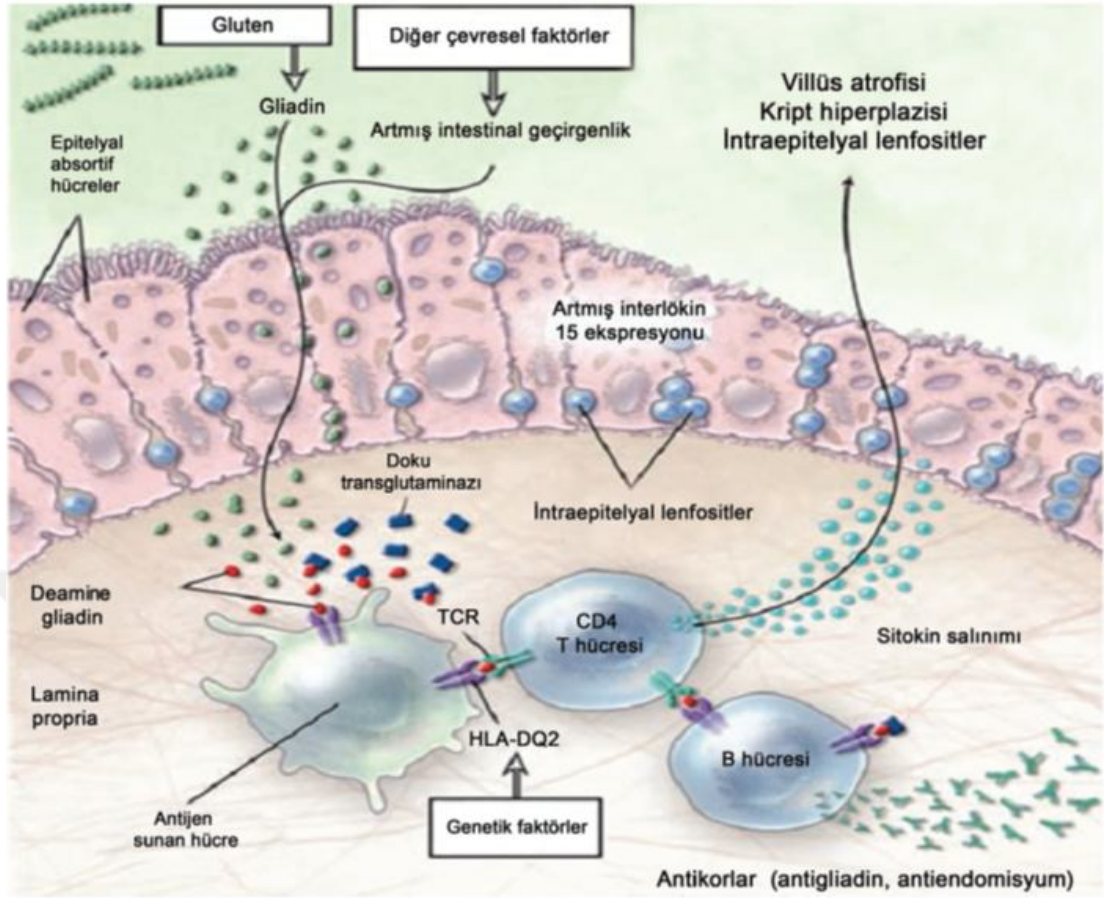
Çölyak hastalığı proksimal ince barsağı tutan ve glutene kalıcı intolerans ile karakterize bir enteropati olup, patofizyolojisinde immünolojik, çevresel ve genetik faktörler rol almaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ÇH’nın patogenezinde esas olarak immünolojik mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. Gluten bol prolin ve glutamin kalıntılarından oluşankompleks bir makromoleküldür. Gluten, glutenin ve gliadin den oluşmaktadır. Ayrıca, bu gliadin molekülü elektrodansite yoğunluğuna göre alfa, gamma ve omega fraksiyonuna ayrılmaktadır (28). Gliadin molekülü tamamiyle

toksik olup, yapısındaki 33-mer peptid olarak adlandırılan molekülün genetik olarak yatkın kişilerde inflamatuvar yanıtı başlatan öncü molekül olduğu gösterilmiştir (29). Gluten'in sindirim sistemine alınmasıyla ince bağırsak mukozasında bulunan gliadin peptidleri ile "Human leucocyte antigen" (HLA) sınıf II moleküllerinin birleşmesi sonucunda klinik bulguların olduğu immünolojik olaylar zinciri başlamaktadır. Gluten peptidleri ile en fazla reaksiyon gösteren doku grupları HLA-DQ2 ve DQ8' dir (30). Çölyak hastalığında glutenin içindeki gliadin veya çeşitli dokulara karşı IgA'nın ön planda olduğu güçlü humoral ve sitotoksik hücresel immün yanıt gelişir. İmmün yanıt CD4+ gluten duyarlı T hücrelerinin Th1/Th0 tipi bir inflamatuvar cevabı aktive etmesi ile başlar(31).Doku transglutaminaz (dTG) intrasellüler bir enzim olup mekanik irritasyon veya enflamasyona yanıt olarak inflamatuvar ve endotelial hücrelerden, fibroblastlardan salgılanır. Bu süreç tetiklendikten sonra buğdaydaki gluten gibi glutaminden zengin proteinlerle çapraz bağlantı oluşur. Bunun yanı sıra gluten içindeki glutamin artıkları glutamine deamide olurlar. Deamidasyon gluten peptidlerinde negatif yük oluşturur, bu da bu moleküllerin HLA DQ2 ve DQ8'e bağlanmalarını artırarak T hücrelerinin uyarıcı kapasitesini artırır. Gluten peptidlerinin HLADQ2 ve DQ8 pozitif hücrelere sunulması ile immünolojik yanıt tetiklenir. Gliadin epitel hücrelerinde yıkıma yol açarak interlökin-15 (IL-15) ekspresyonunu artırır, artmış interlökin-15 ekspresyonu ise intraepitelyal lenfositleri aktive eder. Aktive olmuş intraepitelyal lenfositler stres molekülü taşıyan epitelyum hücrelerini öldürür ve böylece villus atrofi, kript hipertrofi ve ince bağırsak yüzey epitelinin hasarı ile sonuçlanır (32) (Şekil 1).

İmmünolojik yanıtdışında çevresel faktörlerde hastalığın oluşumunda önemli rol almaktadır. Gluten, buğday ve diğer tahıllarda bulunan bir protein olup alkolde çözülebilen prolamin fraksiyonu hastalığa yol açmaktadır. Buğday prolaminlerinde glutamin (%30) ve prolin (%15) içeriği yüksek bulunurken mısır ve pirinçte bu oran düşüktür (33) (Tablo 1).

Gliadinde bulunan glutamin ve prolinden zengin peptid sekansları (Pro-Ser-Gln-Gln ve Gln-Gln-Gln-Pro) gluten toksisitesinden sorumludur (34).



Şekil 1. Villus atrofisi, kript hipertrofisi ve ince bağırsak yüzey epitelinin hasarı

Tablo 1.Çölyak Hastaklığında Tahılların Toksikitesi

Tahıl	Prolamin	İçerik	Toksisite
Buğday	Gliadin	%36G, %17-23P	+++
Arpa	Hordein	%36G, %17-23	++
Çavdar	Sekalin	%36G, %17-23	++
Yulaf	Avenin	Yüksek G, düşük P	+
Mısır	Zein	Düşük G	-
Pirinç	Orzein	Düşük G	-

Diyete buğday, dolayısıyla içindeki glutene maruz kalınmadığı sürece hastalık görülmez. Bundan dolayı beslenme alışkanlıklarında buğdayın önemli yer tuttuğu toplumlarda veya değişen beslenme alışkanlıkları nedeniyle bu hastalığa daha önce rastlanmayan etnik gruplarda da ÇH görülme sıklığı artmıştır. Glutene maruz kalma süresi ile otoimmün hastalık başlama ve gelişme sürecinde doğru orantı gösterir (35). Uzun süre anne sütünün verilmesi, anne sütü verilirken ek gıdalara başlanması pek

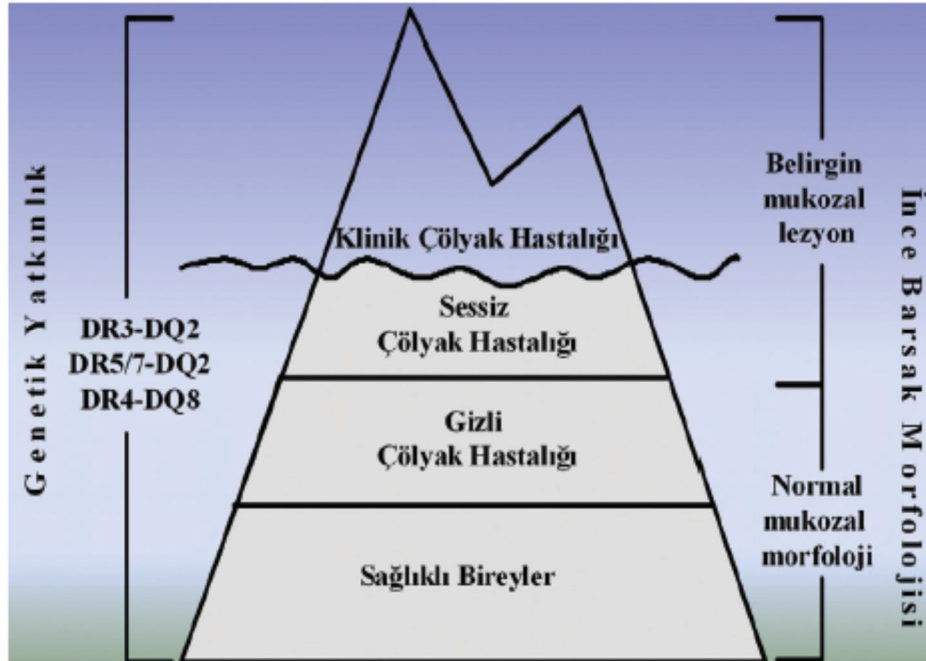
çok çalışmada yararlı bulunurken, viral enfeksiyonlar, sigara, gıda katkı maddeleri gibi çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasında olumsuz yönde etkili oldukları düşünülmektedir (36). Bugün için önerilen ideal olarak anne sütünün uzun süre verilmesi ve 4-7. aylarda henüz anne sütü alımı devam ederken gluten içeren tahıllı ek gıdalara başlanmasıdır (37). Bebek beslenmesinde yer alan ve geçiş dönemi beslenmesinde ilk olarak tahıl grubundan pirinçli gıdaların başlanması da bebeklerin glutenle erken karşılaşmasına karşı koruyucu bir önlem olarak değerlendirilebilir.

Çölyak hastalığının patofizyolojisinde immünolojik, çevresel faktörlerin yanı sıra genetik yatkınlıkta önemli rol almaktadır.

Genetik yatkınlık monozigotik ikizlerde hemen hemen %100'dür. Çölyak hastalarının birinci derece akrabaların %2-5'inde semptomatik ÇH görülmekte olup, bu akrabaların %10'unda da ince bağırsak (İB) mukozasında ÇH ile uyumlu asemptomatik hasar mevcuttur. ÇH'nın birlikte olduğu majör doku uyumluluk grupları olan sınıf II DQA1*0501 ve DQB1*0201 allelleri 6. kromozom kısa kolunda olup, Kuzey Avrupa kökenli çölyak hastalarının %98'sinde, Güney Avrupa'da ise %92 olarak bulunmuştur (38, 39). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise 75 çocuk çölyak hastasında HLA DQ2 doku grubu sıklığı %15 bulunmuştur. Klasik olarak sık görülen doku gruplarının ÇH olan Türk çocuklarında aynı sıklıkta olmadığı, farklı genotip özelliklerinin hastalığın klinik tablosu üzerinde de etkili olduğu düşünülmüştür (40). ÇH belli HLA grupları taşıyan bireylerde daha sık görülmekle birlikte (B8, DR7, DR3 ve DQw2) HLA bağımlı olmayan başka genetik faktörlerin de hastalığın patogeneğinde etkili olabileceği düşünülmektedir. HLA uyumluluğu %100 olan kardeşlerin ancak %30-50'sinde hastalığın ortaya çıkması bunun önemli bir göstergesidir. Toplumlarda DQ2- pozitifliğinin yüksek olmasına karşın, hastalığın aktif olarak ortaya çıkma sıklığının bire bir örtüşmemesi farklı genetik etkilenişlerin, hatta aynı doku grubuna ait polimorfizmlerin olduğunu destekler. Buna ilişkin başka gen lokuslarının varlığı da (kromozom 15q26, 5q ve olası 11q) ÇH ile birliktelik olarak bildirilmiştir (41, 42). ÇH gelişmesi dolayısıyla multigenik olarak tanımlansa da asıl sorumlu yapı DQ2 ve DQ8'dir. ÇH'na ait serolojik testlerin pozitif bulunduğu tip 1 diyabet hastalarında HLA DQ2 veya DQ8 genotipi baskındır (43).

1.1.5. Klinik

Çölyak hastalığı çok geniş bir yelpazede klinik bulgularla karakterizedir. ÇH daha çok gastrointestinal bulgular ile karşımıza çıkmakta olup, ekstra intestinal bulgular ile de karşımıza çıkabilmektedir. ÇH’da ekstra intestinal bulgular büyük oranda proksimal emilim bozukluğuna bağlı oluşmaktadır. Günümüzde ishal, karın şişliği, iştahsızlık gibi hastalık belirtileri gittikçe daha az görülmektedir (44). Serolojik testlerin kullanıma girmesiyle çok hafif bulguları olan hastalara bile tanı konulabilmektedir. Belirtili olgulara göre belirtisiz olguların daha fazla sayıda tanı alması hastalığın “buz dağı” modeline benzetilmesine sebep olmuştur (Şekil1) (45).



Şekil 2. Çölyak buzdağı ve gluten duyarlılığı dağılımı (38)

Çölyak hastalığı beş klinik kategoriye ayrılabilir (46).

1. Tipik (Klasik) ÇH
2. Atipik ÇH
3. Sessiz ÇH
4. Potansiyel ÇH
5. Latent ÇH

Tipik ÇH: Daha çok süt çocukları ve küçük çocuklarda, yaşamın 6-24. aylarında, diyetle glutenin girmesiyle ortaya çıkan, tipik olarak büyüme-gelişme geriliği, kronik ishal, karın şişliği, karın ağrısı, kusma, iştahsızlık, kas güçsüzlüğü ve hipotoni gibi gastrointestinal sistem (GİS) bulguları ile karakterizedir. Diyetle alınan

gluten miktarı ve bireyin immünolojik yanıtına göre haftalar, aylar sonra klinik bulgular ortaya çıkabilir. Dışkı tipik olarak cıvık, yağlı görünümde ve pis kokuludur. Emosyonel olarak bu çocuklar çok huzursuz, huysuz ve mutsuz olabilirler (5, 44, 45). Kilo alımı ve boy uzaması ise malabsorbsiyon ve/veya iştah azalmasına bağlı olarak yaşına göre geri kalır. Bu çocuklar vitamin D ve kalsiyum eksikliğine bağlı olarak sıklıkla rikets tablosu ile de tanı almaktadırlar.

Atipik ÇH: Genellikle 5-7 yaş üstü büyük çocuklar ve erişkinlerde görülür. Boy kısalığı, pubertede gecikme, diş mine tabakası bozuklukları, aftöz stomatit, tedaviye cevap vermeyen veya nedeni kesin belli olmayan demir eksikliği anemisi, kronik artrit, osteoporoz veya osteopenik kemik hastalıkları, kardiyomyopati gibi kalp kası bozuklukları, karaciğer metabolizmasında bozukluk, nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar gibi bulgular yanında, tekrarlayan karın ağrısı, şişkinlik, bulantı-kusma gibi irritabl barsak hastalığını düşündüren dispeptik yakınmalar, gastroözefageal reflü ve kabızlık gibi atipik intestinal yakınmalar ile saptanır (47).

Sessiz ÇH: Sessiz ÇH sağlam görünümlü ve herhangi bir yakınması olmayan bir çocukta veya erişkinde ÇH'yi destekleyen yeterli klinik belirti ve bulgu olmadan, ÇH'ye özgül antikorların, doku grubunun ve ince bağırsak biyopsi bulgularının saptanmasıdır (44). Son yıllarda sessiz çölyak hastalarının çoğunda hafif, gözden kaçabilen hastalık bulgularının olduğu ve glutensiz diyet sonrası fiziksel ve psikolojik açıdan kendilerini daha iyi hissettikleri gösterilmiştir (48).

Potansiyel ÇH: Potansiyel ÇH EMA ve/veya anti-dTG antikor pozitifliği olduğu halde duodenal biyopsilerde histolojik değişikliklerin görülmemesi olarak tanımlanır. Bu hastalar HLA DQ2 veya HLA DQ8 gibi ÇH ile uyumlu doku gruplarına sahiptirler ve ileri yıllarda ÇH olma riski taşırlar. Bu nedenle bu hastaların izlenmesi gerekmektedir. 106 potansiyel çölyak hastasının 3 yıl süresince izlendiği bir çalışmada hastaların %32'sinde antikor dalgalanması, %30,8'inde ise villus atrofi geliştiği gösterilmiştir (49). Bu hastalarda daha sonra mukozal atrofinin gelişmesinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Düşük miktarda gluten alımının ya da mukozal tutulumun dağınık olmasının ve mukozal biyopsilerin rastgele alınmış olmasının etkisi olabileceği düşünülmektedir.

Latent ÇH: Çölyak hastalığı ile uyumlu HLA grubuna sahip, ancak enteropatisi olmayan, hayatlarının bir döneminde gluten duyarlı enteropati gelişen

kişilerdir. Bu hastalarda ÇH klinik belirtileri olabilir ya da olmayabilir ve aynı şekilde serolojik açıdan ÇH antikorları pozitif ya da negatif olabilir (5).

1.1.6. Klinik Bulgular

Klinik polimorfizimden dolayı çölyak hastalığında çok geniş yelpaze içinde gastrointestinal ve ekstraintestinal semptomlar görülür. Çocukluk döneminde; ishal, gelişme geriliği, boy kısalığı ön plandadır. Anoreksia, kas erimesi, apati, abdominal distansiyon, irritabilite, kusma ile de hasta başvurabilir (38). Erişkin dönemde ise inatçı ishal, halsizlik, kilo kaybı ön plandadır.

1.1.6.1. Gastrointestinal Bulgular

Malabsorbsiyon ile birlikte seyreden ishal, kilo kaybı ve karın şişliği klasik başvuru şeklidir (50). Atrofik glossit, tekrarlayan aftöz ülserler, refrakter gastroözofageal reflü hastalığı, eozinofilik özofajit, rekürren pankreatit, transaminaz yüksekliği, otoimmün hepatit, steatohepatit, primer bilier siroz, primer sklerozan kolanjit, inflamatuvar barsakhastalığı gibi diğer gastrointestinal semptomlar ve hastalıklar ise çölyak hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (51-54) (Tablo 2).

Tablo 2. Çölyak Hastalarında klinik belirtiler (Gastrointestinal sistem)

Gastrointestinal Sistem
• İshal ve kabızlık • Karında şişkinlik • Karın ağrısı • Kilo kaybı • Bulantı, kusma ▪ Oral: Atrofik glossit, aftöz ülserleri ▪ Özofagus: Refrakter gastroözofageal reflü, eozinofilik özofajit ▪ Pankreas: Rekürren pankreatit ▪ Karaciğer: Transaminaz yüksekliği, otoimmün hepatit, steatohepatit, primer biller siroz, primer sklerozan kolanjit ▪ Barsak: İnflamatuvar barsak hastalığı, çölyak kriz

1.1.6.2. Ekstraintestinal Bulgular

Demir eksikliği anemisi ve vitamin D, kalsiyum eksikliğine bağlı metabolik kemik hastalığı en sık ekstraintestinal semptomlardır. Tedaviye dirençli demir eksikliği anemisinde, genç yaşta osteopeni ve osteoporozu olanlarda çölyak hastalığı tanıda düşünülmelidir. Vitamin D eksikliğine bağlı sekonder hiperparatiroidi görülebilir. İnfertilite, dermatitis herpetiformis, miyokardit, dilate kardiyomiyopati,

idiopatik pulmoner hemosiderozis, IgA nefropatisi, depresyon, epilepsi, B12 ve B1 eksikliğine bağlı periferik nöropati gibi nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar; demir, folat ve B12 eksikliğine bağlı anemi; tip 1 diabetes mellitus (DM), otoimmün tiroidit gibi otoimmün hastalıklar görülen diğer ekstraintestinal bulgulardır (50) (Tablo 3).

Tablo 3. ÇH’da klinik belirtiler (Gastrointestinal sistem dışı)

Gastrointestinal Sistem Dışı	
Dermatolojik	İmmunolojik
• Dermatitis herpetiformis	• IgA eksikliği
Endokrinolojik	Nöropsikiyatrik
• Tiroid: Otoimmün tiroidit	• Depresyon
• Kemik: Vit D/kalsiyum eksikliği, osteopeni, osteoporoz	• Migren
• Tıp 1 DM	• Periferik nöropati
Jinekolojik	• Ataksi
• İnfertilite	Romatolojik
• Tekrarlayan düşükler	• Sjögren Sendromu
• Endometriozis	• Romatoid artrit
Kardiyak	Hematolojik
• Miyokardit	• Anemi (Demir, B12, folat eksikliği)
• İdiopatik dilate kardiyomiyopati	• Hiposplenizm
• İskemik kalp hastalığı	Renal
Pulmoner	• IgA nefropatisi
• İdiopatik pulmoner hemosiderozis	
Genetik	
• Down, Turner, Williams Sendromu	

1.1.7. Çölyak hastalığına eşlik eden sendromlar ve hastalıklar

Otoimmün hastalıklar, IgA eksikliği ve bazı genetik sendromlarla ÇH’nin birlikteliği bilinmektedir. Tip 1 Diabetes mellituslu (DM) çocuklarda ÇH sıklığı %4.5-7.4 olduğu bildirilmiştir (55). Otoimmün tiroidit olan hastalarda ÇH sıklığının 6-7 kat artmış olduğu gösterilmiştir (56). Çölyak hastalığı ile bir arada görülebilen birçok genetik sendromdan en iyi araştırılan Down sendromudur. Down sendromunda ÇH sıklığı %3,2-10,3 arasında bildirilmiştir (57). Çölyak hastalığına eşlik eden hastalıklar ve sendromların sıklığı Tablo’da verilmiştir (58).

Tablo 4. Çölyak hastalığına eşlik eden hastalıklar ve sendromların sıklığı

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

1.1.7.1.Tanı

Çölyak hastalığı tanısı serolojik testler ve ince barsak biyopsisi ile konur. Tanıda ilk basamak serolojik testlerdir.

1.1.7.2. Serolojik Testler

Serolojik testler ile besinlerdeki proteinlere ve bağırsak mukozasındaki yapısal proteinlere (endomisyum, retikülin, transglutaminaz) karşı oluşmuş antikorlar aranmaktadır.

Endomisyal antikor (EMA) ilk kez 1983 yılında Chorzelski tarafından tanımlanmıştır. Lamina propria CD4+ T lenfosit aktivasyonu ve “mukozal remodeling” sonucu ortaya çıkmaktadır. Çölyak hastalığı tanısında en duyarlı olan test immüno floresan yöntemi ile bakılan EMA testidir (36). Ancak uygulanmasının daha zor, maliyetinin daha yüksek olması ve özel eğitilmiş laboratuvar elemanlarına gereksinim duyulması nedeniyle çok gerekli olmayınca tercih edilmemektedir.

Doku transglutaminazı (DTG) 1997 yılında Diterich tarafından tanımlanmıştır. EMA’nın antijenik bir determinantıdır (59). Anti-dTG antikorları ELİSA, immünokromatografi yöntemi gibi farklı yöntemlerle çok hızlı ve kolay sonuç vermesi, ucuz olması ve güvenilirliğinin yüksek olması nedeniyle taramada veya şüpheli olguların saptanmasında kullanılması önerilen ilk testtir (5). Testin titresi villüs atrofinin şiddeti ile korelasyon gösterir. Yüksek, özellikle normalin 10 katını aşan anti-dTG antikor düzeyinin villöz atrofiyi düşük ya da sınır değerlerden daha iyi gösterdiği saptanmıştır (60-62).

Anti Gliadin Antikorları (AGA) ilk kez 1958 yılında Berger tarafından tanımlanmıştır. Antigliadin antikor IgA ve IgG düşük özgünlük ve duyarlılık göstermeleri nedeni ile günümüzde artık kullanılmamaktadır. ESPHAN' ın son rehberinde artık bahsedilmemektedir. Ancak hastalıkta ilk ortaya çıkan antikorlardır ve 2 yaş altı çocuklarda tanısal değer taşıyabilirler (62).

Anti Deamide gliadin peptid (DGP), iki yaş altı hasta grubunda diğer serolojik testlere göre daha iyi tanısal test olduğu düşünülmektedir (63). Bu nedenle anti –DPG antikorlarının diğer ÇH özgün antikorları negatif ancak ÇH açısından ciddi şüphe duyulan 2 yaş altındaki çocuklarda ek tetkik olarak kullanılabileceği önerilmektedir (5).

Çölyak hastalığının tanısında tarama amacıyla en yaygın kullanılan serolojik test, hızlı sonuç vermesi, yüksek duyarlılığa ve özgünlüğe sahip olması ve ucuz olması nedeniyle dTG' a karşı gelişen antikorların analizidir. Tanısal testlerin seçimi ve değerlendirilmesi aşamasında IgA eksikliği de akılda tutulmalıdır. Serum total IgA düzeylerine bakılarak IgA eksikliğinin dışlanması gereklidir. Immünglobulin A eksikliğinde (serum Ig A düzeyi <0.2 g/L) özellikle Ig G sınıfı antikorların bakılması tercih edilmelidir (64). IgA eksikliği olmayan bir bireyde IgA sınıfı ÇH antikorları negatif ise belirtilere ÇH'nın yol açma olasılığı düşüktür ve 2 yaş altı çocuk, sınırlı gluten alımı, ağır belirtiler, ailevi yatkınlık, risk arttıran durum varlığı, immünsüpresif ilaç kullanımı gibi özel bir durum yoksa ileri tetkik gerekli değildir. Çölyak hastalığında kullanılan serolojik testlerin duyarlılığı ve özgünlüğü Tablo 5'de verilmiştir (65).

Tablo 5.Çölyak hastalığında kullanılan serolojik testlerin duyarlılığı ve özgünlüğü

Antikor tipi	Sensitivite (Duyarlılık) %	Spesifite (Özgünlük) %
Doku transglutaminaz (IgA, insan)	90-100	95-100
Anti-endomisyum (IgA)	93-100	98-100
Anti-gliadin IgA	52-100	72-100
Anti-gliadin IgG	83-100	47-94
Anti-deamide IgA	97	94
Anti-deamide IgG	94	92

1.1.7.3. Endoskopik Biyopsi ve Histoloji

Çölyak hastalığı tanısında altın standart yöntem ise ince bağırsak biyopsisidir. Günümüzde pozitif seroloji varsa ya da serolojik testler negatif, ancak kuvvetli klinik şüphe varsa ince bağırsak biyopsi yapılması önerilmektedir (5). Biyopsi hasta gluten içeren diyet alırken yapılmalıdır. Yamalı tutulum olabileceğinden bulbus ve distal duodenumdan çoklu örnek alınmalıdır. Endoskopik tanıda; duodenum 2.segmentten alınan 2 biyopsi %90,3 biyopsi %95,4 biyopsi ise %100 tanı koydurur. Çölyak hastalığında görülen biyopsi bulguları ÇH'yi destekler, ancak patognomonik değildir. Çölyak hastalığında görülen tipik biyopsi bulguları intraepitelyal lenfosit artışı, kript hiperplazisi ve “düz mukoza” olarak tanımlanan total villus atrofisidir (29). Bu bulgular ÇH için patagnomonik değildir, otoimmün enteropati, inek sütü alerjisi, rota virüs enfeksiyonu ve giardiaziste de görülebilir (66). Çölyak hastalığına benzer histopatolojik bulgulara yol açan durumlar Tablo 6'da verilmiştir (5, 67).

Tablo 6. Çölyak hastalığına benzer histopatolojik bulgulara yol açan durumlar

İntra epitelyal lenfositozise (IEL ozis) yol açan durumlar
HP ile birlikte olan gastroduodenitis
Besin alerjisi (Gluten ile olmayan)
İnfeksiyonlar (Giardia, cryptosporidium, CMV, vb)
Otoimmün enteropati
Crohn hastalığı
Bakteriyel aşırı çoğalma
Başta NSAİİ olmak üzere ilaçlar
IgA eksikliği
Sık değişkenli immün yetmezlik
İnce barsak allograft rejeksiyonu
Villöz kısalma / düzleşmeye yol açan durumlar
Mikrovillus inklüzyon hastalığı
Otoimmün enteropati
Tropikal sprue
Refrakter sprue
Kollajenöz sprue
Radyo-kemoterapi
Graft-versus-host hastalığı
Nutrisyonel eksiklikler
EİTHL

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

Histopatolojik tanı için Marsh kriterleri esas alınmakla birlikte bazı değişikliklerin yapılması önerilmektedir ve modifiye tanı kriterleri söz konusudur (68, 69). ÇH’da histolojik bulgular Marsh tarafından sınıflandırılmış ve Oberhuber tarafından ise modifiye edilmiş ve 5 evreye ayrılmıştır (69) (Tablo 7). Marsh sınıflamasına göre Marsh I lenfositik enterit olarak adlandırılır ve intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir, her 100 enterosite karşın >30 lenfosit varlığı ile belirlenir. Villüs boyları henüz kısalmamıştır. Marsh II’de lenfositik enteritle birlikte kript hiperplazisi vardır. Villüsler hafif kısalmış ve küntleşmiştir. Kriptler bu kaybı kompanze etmek için hipertrofiye uğramıştır. Marsh IIIa parsiyel villöz atrofi, Marsh-IIIb subtotal villöz atrofi ve Marsh IIIc total villöz atrofi ile karakterizedir. Tüm bu bulgulara lamina propriada lenfosit, plazma hücresi, goblet hücre kaybı ve enterositlerde mitotik aktivitenin artışı gibi bulgular da eşlik eder (68).

Tablo 7. ÇH’da histolojik bulguların sınıflandırılması

	Marsh 3						
	Marsh 0	Marsh 1	Marsh 2	Marsh 3a	Marsh 3b	Marsh 3c	Marsh 4*
İEL sayısı†	<30/100	>30/100	>30/100	>30/100	>30/100	>30/100	<30/100
Kript Hiperplazisi	—	—	+	+	+	+	—
Villöz atrofi	—	—	—	Hafif	Orta	Total	Total
	preinfiltarif	infiltratif	İnfiltratif-hiperplastik		Düz-destruktif		Atrofik-hipoplastik

İEL: İntraepitelyal lenfosit
† 100 enterosit başına İEL sayısı
*Bu sınıflama artık kullanılmamaktadır.

HLA Tiplendirmesi: Çölyak hastalığı tanısında doku gruplarının tanıdaki yeri giderek önem kazanmaktadır. HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 ÇH için düşük özgülüğe (ortalama %54) sahip olup, ÇH için öngörü değeri düşüktür. Ancak yapılan çalışmalarda ÇH’nda HLA DQ2 ve DQ8’in duyarlılığının yüksek olduğu (ortalama %96,2), her iki allel açısından negatif olan bireyin ÇH olma olasılığının son derece düşük olduğu gösterilmiştir (70, 71). Bu nedenle HLA-DQ tiplendirmesinin esas kullanım alanı ÇH’nin dışlanmasıdır. Doku tiplendirmesi ÇH’nin dışlanması ya da tanıdan uzaklaşılması için faydalı bir yöntem olarak kabul edilmektedir. HLA tiplendirmesi kuvvetli klinik şüphe durumunda, serolojik testleri negatif veya ince barsak biyopsisinde hafif infiltratif değişiklikler gösteren

bireylerde ya da ÇH için risk taşıyan hasta gruplarında serolojik izlem gerekliliğini belirlemek amacıyla kullanılmalıdır. Negatif sonuçlar bu olgularda ÇH olasılığının düşük olduğunu, dolayısı ile ÇH antikor izleminin gerekli olmadığını gösterir. Doku tiplerine bakılması gereken bir diğer hasta grubu ise ince barsak biyopsisi yapılmadan, normalin 10 katı yüksek pozitif antikor düzeyi ile ÇH tanısı konulacak hasta grubudur. Bu hastalarda tanıyı güçlendirmek için HLA-DQ2/HLA-DQ8 tiplendirmesi yapılması önerilmektedir (5).

Tablo 8.Çölyak hastalığı tanısında ESPGHAN’ nın önerdiği basit puanlama sistemi

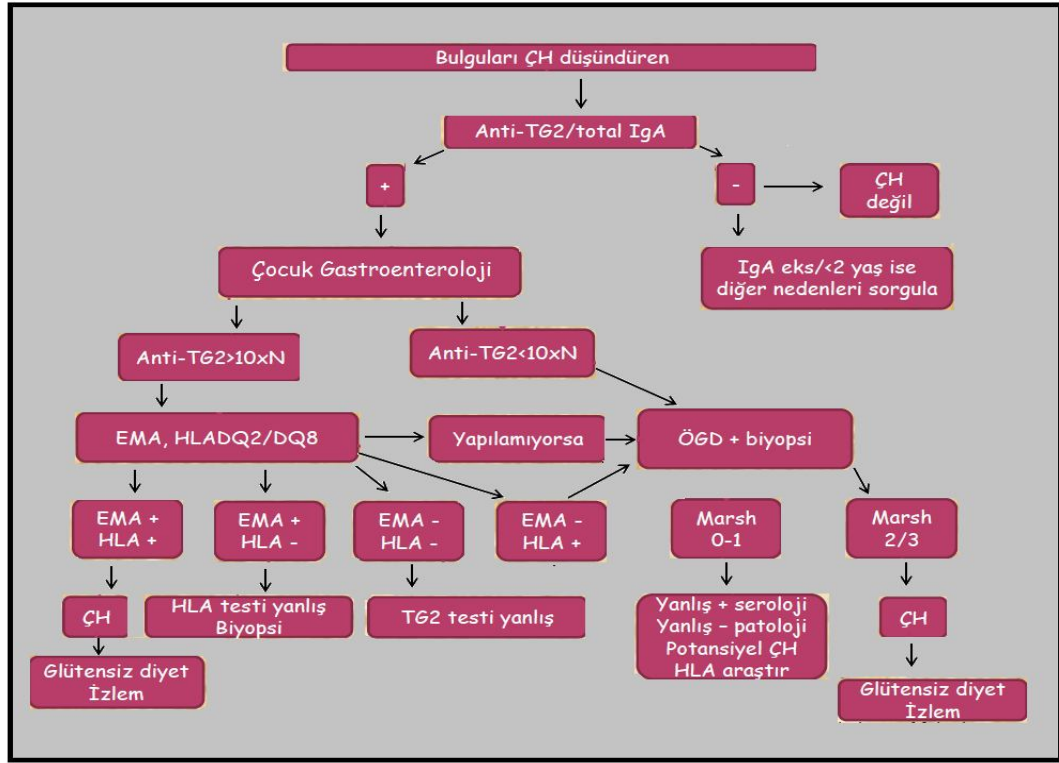
Belirtiler	Puanlar
Malabsorpsiyon sendromu	2
ÇH ile ilgili diğer belirtiler ya da Tip 1 DM ya da 1. derece yakınlarında ÇH varlığı	1
Belirtisiz	0
Serum antikorları	
EMA pozitifliği ve/veya anti-dTG antikorların normalin üst sınırından 10 kat yüksek olması	2
Anti- dTG antikorların düşük pozitifliği veya izole anti-DGP pozitifliği	1
Serolojik testler yapılmamış	0
Serolojik testler yapılmış ancak tüm ÇH’ye özgü antikorlar negatif	-1
HLA	
Tam HLA-DQ2 (cis ya da trans) veya HLA DQ8 heterodimerlerinin pozitifliği	2
HLA yapılmamış ya da %50 HLA DQ2 pozitifliği (sadece HLA-DOR1 -0202)	1
HLA DQ2 ve HLA DQ8 negatifliği	0
Histoloji	
Marsh 3b ya da 3c (subtotal villus atrofi, düz mukoza)	2
Marsh 2 ya da 3a (villus boyu/ kript derinliği oranında orta derecede azalma) ya da Marsh 0-1 ve bağırsak dokusunda dTG antikorların pozitifliği	1
Marsh 0-1 ya da biyopsi yapılmamış	0

Anti-dTG: Anti-doku transglutaminaz, **Anti-GDP:** Anti-deamide gladin peptid.

Çölyak hastalığı tanısı, günümüzde Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneğinin (ESPGHAN) önerileri doğrultusunda konulmaktadır. Dernek 2012 yılında gözden geçirilmiş yeni tanı kılavuzunu yayınlamıştır. Yeni kılavuzun 1999 yılında yayınlanmış mevcut kılavuzun yerini aldığı, ancak yeni kılavuzun uygulama ve sınanması için zamana ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Bu kılavuzda ÇH tanısı için basit bir puanlama sistemi önerilmekle birlikte, bu tür puanlama sistemlerinin rutin klinik uygulamaya geçmesi için ileriye dönük (prospektif) çalışmaların yapılması gerekli olduğu vurgulanmıştır. Puanlama sisteminin temel amacı tanısız bulguların değerlendirilmesine katkıda bulunmak ve yeterince değerlendirilmemiş ya da sınırda kalan olguların yanlış tanı almasının

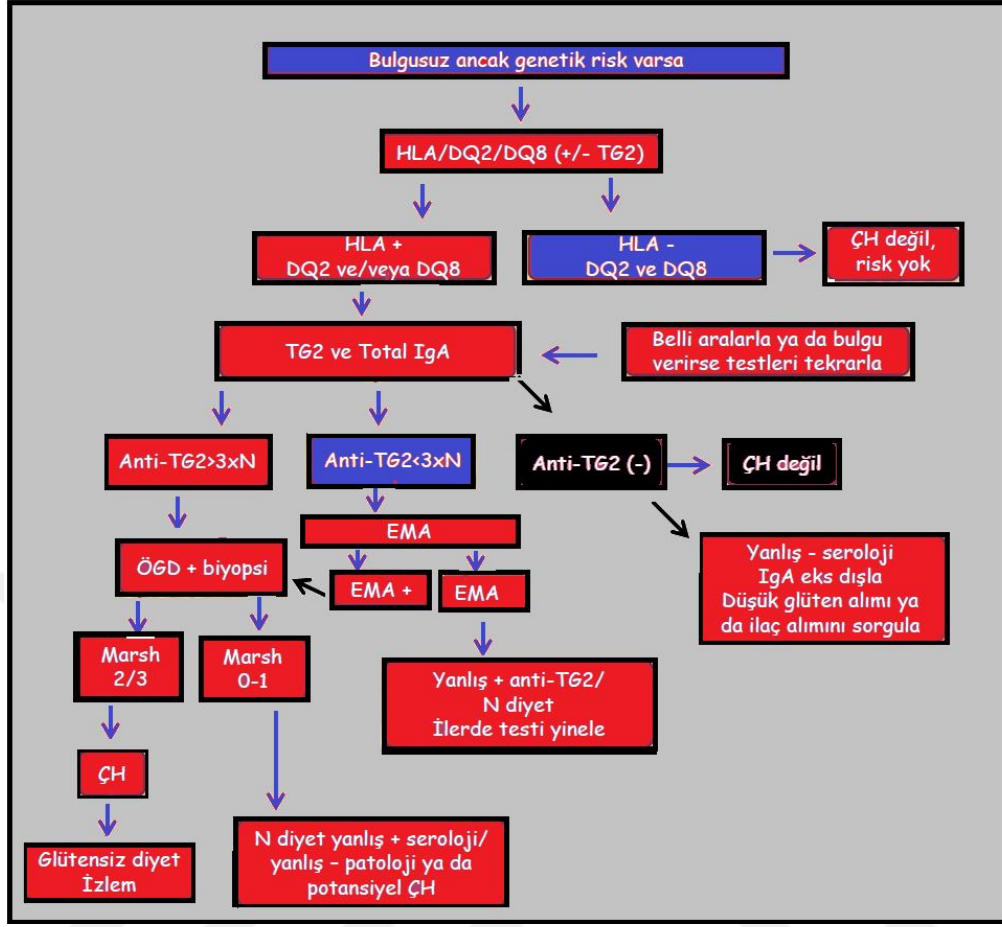
önüne geçmekir. Puanlama sistemine göre ÇH tanısı konulması için toplam 4 puan gereklidir (Tablo 8) (5).

Ayrıca aynı kılavuzda yakınması olan ve olmayan hastaya yaklaşımı gösteren çölyak algoritmeleri Şekil 3 ve Şekil 4’de gösterilmektedir (5).



Şekil 3. Yakınması olan çölyaklı hastaya yaklaşım algoritmi

Bu algoritmaya göre ÇH'ye özgü yakınmaları olan hastalardan öncelikli olarak serum total IgA ve anti-TG2 antikorları alınır. Anti-TG2 normalin 10 katından fazla ise EMA ve HLA DQ2/DQ8 için doku gruplarına bakılır. Her iki test sonucu pozitif olması durumunda hastaya endoskopik ince barsak biyopsisi yapılmadan glutensiz diyet başlanabilir. 1990 yılında yayınlanan rehberde göre, en son yayınlanan ESPGHAN rehberin de HLA doku grupları ön plana çıkmış hastaya endoskopik biyopsi yapmadan tanı koyup glutensiz diyet başlama mümkün hale gelmiştir. Ancak histopatolojik inceleme halen hastalığın teşhisi için altın standarttır.



Şekil 4. Yakınması olmayan riskli gruptaki çölyaklı hastaya yaklaşım algoritmi

1.1.7.4. Tarama

Serolojik taramada ki gelişmeler, çölyak hastalığının asemptomatik (sessiz) olgularının, aşikar olguların sayısını aştığı klasik 'buz dağı' dağılımını takip ettiğine inanmamıza yol açmıştır. Son zamanlarda, Birleşik Krallık' da gerçekleştirilen geniş bir nüfus tabanlı çalışmada, asemptomatik çocuklarda ki çölyak hastalığının %90'dan fazlasının tanı almadığına işaret edilmiştir (72). Erken tanı hastalığın seyrini değiştirebilir. Bu nedenle tarama önemlidir. Çölyak hastalığı çok değişken spesifik olmayan bulgu ve belirtilerle ortaya çıkabilmektedir. Sağlık üzerine olumsuz etkileri olduğundan sadece aşikar GIS semptomları olan çocuklar değil aynı zamanda daha silik şikayetleri olan çocuklarda ÇH yönünden taranmalıdır. Yüksek doğruluk oranına sahip serolojik testler ve diğer testler sayesinde kesin tanı mümkün olmaktadır. Test sonuçlarının yorumlanması semptomatik ve asemptomatik hastalarda bireyler arasında farklılık gösterir. Çölyak hastalığı açısından ESPHGAN'a göre şu iki grup hasta taranmalıdır.(Tablo9) (5).

Tablo 9. ESPGHAN’a göre çölyak için riskli semptomatik ve asemptomatik gruplar

Grup 1 (semptomatik grup)	Grup 2 (asemptomatik, riskli grup)
Kronik veya aralıklı ishali olan ve başka nedenle açıklanamayan çocuk ve adölesanlar	Tip 1 Diabetes mellitus
Gelişme geriliği, kilo kaybı, büyümede duraklama	Down sendromu
Gecikmiş puberte, amenore,	Otoimmün tiroid hastalıkları
Demir eksikliği anemisi	Turner sendromu
Bulantı veya kusma	Williams sendromu
Kronik karın ağrısı, kramplar veya distansiyon	Selektif Ig A eksikliği
Kronik kabızlık	Otoimmün karaciğer hastalıkları
Kronik yorgunluk	Çölyak hastasının birinci derece akrabaları
Tekrarlayan aftöz ülserler	
Rash benzeri dermatitif herpetiformis	
Hafif travma sonrası fraktür, osteopeni, osteoporoz	
Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk	
Alopesi, diş minesini hipoplazisi	

1.1.8. Tedavi

Tedavi ömür boyu sürecek glutensiz diyetdir. Glutensiz diyetle sıkı bir şekilde uyulması hastalığın prognozu açısından önemlidir. Çölyak hastalarının buğday, arpa, çavdar ve yulaf içeren ürünleri tüketmemesi gereklidir. Toksik prolamin düzeyi en düşük olan yulafın diyetle sokulması konusunda çalışmalar olmakla beraber bu konuda henüz kesin bir fikir birliği yoktur (58). Zararlı etkilere neden olmadan insanlar tarafından tolere edilebilecek tam gluten miktarının belirlenmesi zordur ve bu miktar bireyler arasında değişkenlik gösterebilir. Yapılan bir çalışmada pek çok hasta, 20 ppm gluten içeren 500 g’lık bir gıdaya eşdeğer olarak günde 50 mg’a kadar gluteni tolere edebilmiştir ancak yakın zamanda yapılmış bir sistematik derlemede, 10 mg’ın altındaki günlük gluten alımının güvenli olacağı ve anlamlı anormalliklere neden olmayacağı değerlendirilmiştir (73, 74). Hastalığın klinik, serolojik ve histopatolojik olarak iyileşmesi ve komplikasyonların önlenmesi glutensiz diyetle uyuma bağlıdır. Yine daha az immünojenik olan Etiyopya tahılı “tef”, “sorghum” (süperge darısı), “millet” (akdarı), “Buck Wheat” (karabuğday) gibi bölgesel tahılların üretilmesi ve diyetle sokulması çabaları da devam etmektedir. Gluten veya

diğer toksik prolamini içermeyen başlıca tahıllar mısır ve pirinçtir. Diyetteki ana tahıl grubunu bunlar oluşturur. Ancak son yıllarda glutenden arındırılmış buğday unu ve bu undan yapılan ürünler de çölyak hastalarının diyetinde yer almaktadır. Eksikliği olan vitamin ve diğer besin öğeleri destekleyici tedavi olarak akut dönemde glutensiz diyet yanında hastaya başlanır. Hastalara demir, folik asit, çinko, B12 vitamini, kalsiyum ve D vitamini desteği ile diğer vitamin, eser element destekleri gerekebilir. Barsak epitelinin hasarına bağlı gelişen sekonder disakkaridaz eksiklikleri için de barsakepiteli rejenere olup emilim düzelinceye kadar, ilk haftalarda, süt ve süt ürünleri, meyve ve meyve sularından kaçınılır (75).

Genel olarak diyet rejimleri veya diyet modifikasyonları, herhangi bir patolojiyi gidermek için mevcut tüm tıbbi yöntemler arasında en az cazip stratejilerdir (76). Glutensiz bir diyet uzun dönem uyumun, yetişkinler arasında %17-45 aralığında olduğu tahmin edilmektedir (77). Yaşam boyu glutensiz bir diyetin uygulanması, yolculuk sırasında kendi yemeklerini taşımalarını ve dışarıda yemek yemekten kaçınmalarını gerektireceğinden pek çok çölyak hastası için zorlayıcı olacaktır (78). Glutensiz ürünlerin bulunduğu büyük marketlerde yetersiz ürün olması, etiket bilgilerinin eksikliği ve yüksek maliyetlerde hastaların tatminsizliğinde ve olumsuz sağlık sonuçlarında rol oynayacaktır (79). Sadece sıkı bir glutensiz diyet dayanan tedavi hastalar için oldukça zorlayıcıdır ve etkinliği de sınırlıdır. Çölyak hastalığının immünopatogenezinin daha iyi anlaşılması, sadece yeni tanı araçlarının geliştirilmesini desteklemekle kalmamış ayrıca bireyin genel sağlık ve yaşam kalitesini iyileştirebilecek alternatif yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesine de katkı sağlamıştır. Bu nedenle yeni terapötik yöntemler olarak üç temel yaklaşım önerilmektedir: gluten detoksifikasyonu, bağırsak geçirgenliğinin inhibisyonu ve immün yanıtın modülasyonu.

1.1.8.1. Gluten Detoksifikasyonu

Batı tarzı beslenme genelde, çölyak hastaları için yüksek oranda toksik ve immünojenik olan gluten içerikli tahıllara dayanmaktadır. Yulaf gibi güvenli alternatifler değerlendirilmiş ancak bu tahıllar tam olarak tavsiye edilmemekte olup önemli besinleri de içermemektedir (80). Gluten toksisitesini azaltmak için ikinci seçenek olarak genetik mühendisliği ile üretilmiş tahıllar değerlendirilmiştir. Düşük

α ve β gluten içeren buğday taneleri, immünojenisiteyi azaltabilir ancak diğer gluten epitopları immün yanıtı arttırabilmektedir. Buğday genomundan α -gliadin odağının çıkartılması ile gerçekleştirilen genetik modifikasyonun, T hücresi stimülatörepitoplarını azaltabileceği gösterilmiştir (81, 82). Diğer yandan, aktif proteazlar özellikle ince bağırsak mukozasına geçmeden önce gluteniimmünojenik olmayan küçük parçalara ayırabilir. ALV003, sırasıyla arpa ve bakteriden elde edilmiş sistein endoproteaz B-izoform 2 (EP-B2 veya ALV001) ve prolil endopeptidaz (SC PEP veya ALV002) olmak üzere iki enzimi birleştiren bir aktif oral proteazdır. Bunlar, her iki enzimin tek başına olduğu zamana kıyasla birlikte olduklarında gluteni daha etkili şekilde parçalar (83). Tye-Din ve ark. (84)in vivo ALV003'ün, çölyak hastalarında 3 gün boyunca gluten uygulaması ile indüklenmiş periferik kan T hücresi IFN- γ yanıtlarını bozabileceğini göstermiştir.

1.1.8.2. Bağırsak geçirgenliğinin modülasyonu

Bağırsak epitelyumu, endojen ve ekzojen uyarıcılar için temel bariyeri oluşturur. Fizyolojik durumda immünojenik antijenler, transselüler ve paraselüler olmak üzere iki yolla mukozal bariyerini aşar; paraselüler yol, sıkı bağ regülasyonuna katılır (85). Bağırsak epitelindeki paraselüler yolları düzenleyen bu karmaşık mekanizma ile ilgili son görüşler, çölyak hastalığı dahil çeşitli klinik hastalıklarda araştırılan bir protein olan zonulinin keşfine yol açmıştır (86). Larazotid asetat (eski adı AT-001), gliadin ve sitokinler yoluyla indüklenmiş selüler değişiklikleri kontrol eden bir 8-mer peptid ve sıkı bağ (TG) regülatörüdür. Larazotid çölyak hastalığında önemli rol oynayan bir peptid olan gliadin 13-mer peptid translokasyonunu inhibe eder (87, 88). İnsanlarla yapılan üç adet faz II klinik çalışmada, larazotidin çölyak hastalığı tedavisinde uygun ve potansiyel bir aday olduğu görülmüştür. Larazotid asetatın güvenliliği ve etkinliği ile ilgili giderek artan kanıtlar, bunun çölyak hastalığının tedavisinde umut verici bir madde olabileceğini öne sürmektedir (89).

1.1.8.3. İmmün yanıtın modülasyonu

Son zamanlarda çölyak ve diğer enflamatuvar hastalıklarda görülen artış, sadece genetik yatkınlıktan kaynaklanmamakta ayrıca, çevresel faktörler de immün yanıtın düzenlenmesinde bariz bir rol oynamaktadır (90). Aşılama ve önceden bol miktarda bulunan “eski dostların” ya da mikropların artık bulunmaması gibi sağlık uygulamalarındaki son değişiklikler, çölyak hastalığında immün toleransı yeniden düzenleyecek olası terapötik alternatifler olarak daha fazla çalışılmıştır (91). Alerjik hastalıklarda, diğer otoimmün bozuklarda ve çölyak hastalıklarında aşılama yoluyla tolerans indüksiyonu yaygın şekilde değerlendirilmiştir. Glutene özgü terapötik bir aşı olan Nexvax 2, glutene özgü spesifik T hücrelerini yeniden programlayacak olan HLA-DQ2 genotipli hastalarda yaygın şekilde tanımlanmış üç peptidin (gliadin, hordein ve secalin) bir kombinasyonudur. Bir adet faz I randomize klinik çalışmada, Nexvax 2’nin glutensiz diyet alan çölyak hastalarında 3 hafta boyunca haftalık enjeksiyonunun ardından güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir (ClinicalTrials kayıt numarası NCT00879749). Nexvax 2’nin biyolojik yanıtı indüklediği görülmüştür ve glutene karşı immün yanıtın yeniden düzenlenmesinde aşının etkinliğine ilişkin daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Çölyak hastalığında immünolojik yolak boyunca pro-enflamatuvar yanıt, TNF- α , IFN- γ ve IL-15 gibi sitokinlerin üretimine yol açmaktadır; bu da monoklonal antikorlara dayanan tedavileri içeren makul bir yaklaşımı ortaya koymaktadır. TNF- α ’ya karşı monoklonal antikorlar (infliksimab), enflamatuvar bağırsak hastalığında kapsamlı olarak çalışılmakla birlikte infliksimab, bazı refrakter çölyak hastalığı olgularının tedavisinde başarılı olmuştur (92). Ayrıca hümanize IL-15’e özgü antikor da, Tip 2 refrakter çölyak hastalığının ve EATL’nin tedavisinde umut verici bir yaklaşımdır. IL-15’e yönelik monoklonal antikorlar, IL-15’in anti-apoptotik sinyalleri (Jak3/STAT5) naturel killer (NK) ve CD8+ T lenfositlerine ilettiği sinyal yolağını etkili bir şekilde hedefler ve bloke eder (93).

1.2. Çölyak Hastalığının Komplikasyonları

Uzun süre tanı almadan devam eden ÇH’nın en önemli komplikasyonları ilerleyen yaşla birlikte diğer otoimmün hastalıkların eşlik etmesi, osteoporoz, ülseratif jejunoileitis ve T hücreli intestinal lenfoma gibi malignansilerin ortaya

ıkmasıdır. Ayrıca çok az olguda lyak krizi gelişebilir. Klasik komplikasyonlar anemi, rikets, osteopeni/osteoporoz, karaciğer bozuklukları, epilepsi ve oksipital kalsifikasyon, ataksi, nöropati, otoimmün myokardit ve kardiyomyopati, böbrek hastalıkları, adrenal yetmezlik, üreme sistemi bozuklukları, kısırlık, psikolojik bozukluklar ve malignite (İB lenfoması ve diğer sindirim kanalı kanserleri) olarak sayılabilir (9, 36, 38, 75, 94)



2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 16.09.2014 tarihinde 04 nolu karar ile onay alınmıştır. Bu retrospektif çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğine Ocak 2005 ile Haziran 2014 tarihleri arasında ayaktan başvuran çölyak hastaları dahil edilmiştir. 431 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir. Gastroskopileri ve patoloji değerlendirmeleri hastanemizde yapılmayan ve sonuçları hasta dosyalarında kayıtlı olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma kriterlerine uyan toplam 372 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların cinsiyetleri, doğum tarihleri, başvuru yakınmaları, fizik muayene bulguları, tanı tarihleri dosyalarından kaydedilmiştir. Hastaların tanı esnasındaki ağırlık ve boy ölçümü verileri kaydedildi. Olguların ağırlık ve boy ölçümleri kayıt altına alınarak '*ölçülen değer - yaş ve cinsiyete göre ortanca değer / yaş ve cinsiyete göre standart sapma*' formülüyle Z skoru değerleri hesaplandı. Ayrıca hasta dosyalarından ALT, AST, hemoglobin, serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, vitamin B12, folik asit, doku tTgA, doku tTgG, AGA IgA, AGA IgG, EMA IgA ve EMA IgG değerleri kaydedildi.

Çocuklarda anemi değerlendirmesi yaşa göre, 6 ay- 2 yaş arası 10.5 g/dL, 2 - 12 yaş arası 11.5 g/dL, 12-18 yaş arası kızlarda 12.0 g/dL, erkeklerde 13.0g/dL hemoglobin değerleri referans olarak alınmıştır. Vitamin B12 için 175 pg/mL ve folik asit için 3ng/mL değerleri hastanemiz referans değerlerinin alt sınırı olup, vitamin B12 ve folik asit eksikliği, bu referans değerlere bakılarak değerlendirilmiştir.

Hastanemizde yapılan endoskopi rapor sonuçları ve alınan biyopsi sonuçlarının Marsh skoru kaydedildi. Hastaların tanı esnasındaki kemik mineral yoğunluğu (KMY) Dual Energy X-ray Absorbsiometry (DEXA) yöntemi ile ilk yapılan L1-L4 lumbar vertebra KMY ölçümlerinde bu bölgeler için kemik mineral yoğunluğu (KMY)(g/cm²) değerleri kayıt altına alındı ve Z skoru değeri belirlendi. Z skoru hastanın kemik yoğunluğunun sağlıklı aynı yaştaki kişilerin ortalama değerinden farklı sistem veri tabanındaki standart sapma miktarıdır. Z-skoru ≤ -2 değerler yaşa göre düşük kemik kütlesi, Z skoru >-2 değerler normal olarak kabul edildi

Olguların verileri SPSS 17.0 programında oluşturulan veri tabanına girildi ve verinin istatistiksel analizleri yine aynı program ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin ve alt gruplarına ait, ortalama, standart sapma, ortanca, alt ve üst değerleri, sınıfsal değişkenlerin frekansları ve yüzdeleri sunuldu.



3. BULGULAR

Çalışmaya biyopsiyle kanıtlanmış çölyak hastalığı tanısı alan 372 olgu alındı. Olguların 217'si (% 58,3) kız ve 155'i (% 41,7) erkek idi. Olguların ortalama yaşı $101,6 \pm 50,4$ ay (6 - 212 ay) idi (Tablo 10).

Tablo 10.Çölyak tanısı alan olguların demografik özellikleri

Hasta özellikleri	Veriler
Kız/erkek n(%)	217/155 (%58,3 %41, 7)
Ortalama tanı yaşı (ay)	101 ay (6-212)
Ortalama vücut ağırlığı Z skoru	-1.70 $\pm$ 1.35 SD
Ortalama boy Z skoru	-1.78 $\pm$ 1.59 SD

Olguların kilo ve boy Z skoru dağılımı >-2 SD, -2 ile -3 SD ve <-3 SD şeklinde 3 gruba ayrıldı ve cinsiyete göre dağılımı belirlendi (Tablo 11).

Tablo 11.Cinsiyete göre olguların kilo ve boy Z skoru dağılımı

Z SKORU	KİLO		BOY	
	KIZ (n)	ERKEK (n)	KIZ(n)	ERKEK(n)
>-2 SD	112 (%32,1)	79 (%19,25)	110(%31,6)	74 (%21,2)
-2 ile -3 SD	67 (%19,25)	38 (%10,9)	49 (%14,0)	42 (%12,0)
<-3 SD	24 (%6,89)	28 (%8,0)	44(%12,6)	29(%8,3)

Olgular tanı yaşı aralığına göre bakıldığında, 2 yaşından küçük 24 (%6, 5), 2-6 yaş arası 87 (%23, 4), 6-11 yaş arası 133 (%35, 8) ve 11 yaşından büyük 128 (%34, 4) olgu mevcuttu (Tablo 12).

Tablo 12.Olguların tanı yaşı aralığına göre dağılımı

Yaş aralığı (yıl)	n	%
<2 yaş	24	6,5
2-6 yaş	87	23,4
6-11 yaş	133	35,8
>11 yaş	128	34,4

Olguların 113'ünde (%30, 4) gelişme geriliği, 80'inde (%21,5) kronik karın ağrısı, 64'ünde (% 17,2) kronik ishal, 26 'sında (%7,0) boy kısalığı, 21'inde (%5,6) kronik kabızlık, 18'inde (%4,8) iştahsızlık, 8'inde (%2,2) kilo alamama, 7'sinde (%1,9) kusma yakınması mevcuttu (Tablo 13). 26 (%7,0) olgu ise birinci derece akrabalarında çölyak hastalığı olduğu için tarama sonucunda çölyak hastalığı tanısı alırken, 9 (%2,4) olgu ise Tip 1 diabetes mellitus hastalığından dolayı serolojik tarama sonucu çölyak hastalığı tanısı almıştı (Tablo 13).

Tablo 13.Tanı esnasında olguların geliş yakınmaları

	Hasta sayısı	%
Gelişme geriliği	113	30,4
Kronik karın ağrısı	80	21,5
Kronik ishal	64	17,2
Boy kısalığı	26	7,0
Kronik kabızlık	21	5,6
İştahsızlık	18	4,8
Kilo almama	8	2,2
Kusma	7	1,9
Diyabet	9	2,4
Tarama	26	7,0
Toplam	372	100,0

Yaş aralığına göre 2 yaşından küçük tanı alan olguların 8 (%33,3)'inde en sık geliş yakınması ishal olup, 2-6 yaş, 6-11 yaş ve 11 yaşından büyük tanı alan olgularda ise sırasıyla 28 (%32,2), 38 (%28,6), 44 (%34,4)'ünde en sık geliş yakınması gelişme geriliği idi. (Tablo 14).

Tablo 14. Yaş aralığına göre en sık geliş yakınması

Yaş aralığı (yıl)	En sık geliş yakınması	n (%)
<2 yaş	İshal	8/24 (33,3)
2-6 yaş	Gelişme geriliği	28/87 (32,2)
6-11 yaş	Gelişme geriliği	38/133 (28,6)
>11 yaş	Gelişme geriliği	44/128 (34,4)

Olguların tanı esnasında yapılan fizik muayenelerinde en sık tespit edilen bulgu boy kısalığı idi. Olguların 115'inde (%30,9) boy kısalığı, 28'inde (%7,5) karında distansiyon, 28'inde (%7,5) ciltte solukluk, 20'sinde (%5,4) kalpte üfürüm, 9'unda (%2,4) cilt altı yağ dokusunda azalma, 6'sında (%1,6) pretibial ödem, 4'ünde (%1,1) organomegali, 3'ünde (%0,8) saç dökülmesi mevcuttu. 159 olguda (%42,7) ise fizik muayenede özellik görülmedi (Tablo 15).

Olguların 367'sinde demir eksikliği açısından tetkik yapılmıştı ve 152 (%41,4) olguda demir eksikliği görüldü. Ortalama hemoglobin değeri 11,3±1.8 gr/dL (5.8 ile 16,6 arası) idi. Ayrıca, 331 olgunun vitamin B12 düzeyine bakıldı ve 49 (%14,8) olguda vitamin B12 eksikliği tespit edildi. 337 olgunun folik asit düzeyine bakıldı ve 54 (%16) olguda folik asit eksikliği tespit edildi. Bunun dışında 363

olgunun karaciğer fonksiyon testlerine bakıldı ve 134 (%36,9)olguda hipertransaminazemi tespit edildi (Tablo 16).

Tablo 15.Olguların fizik muayene bulguları

BULGULAR	Hasta sayısı	%
Boy kısalığı	115	30,9
Karında distansiyon	28	7,5
Ciltte solukluk	28	7,5
Kalpde üfürüm	20	5,4
Cilt altı yağ dokusunda azalma	9	2,4
Pretibial ödem	6	1,6
Organomegali	4	1,1
Saç dökülmesi	3	0,8
Özellik yok	159	42,7
Toplam	372	100,0

Tablo 16. Tanı esnasında olguların laboratuvar bulguları

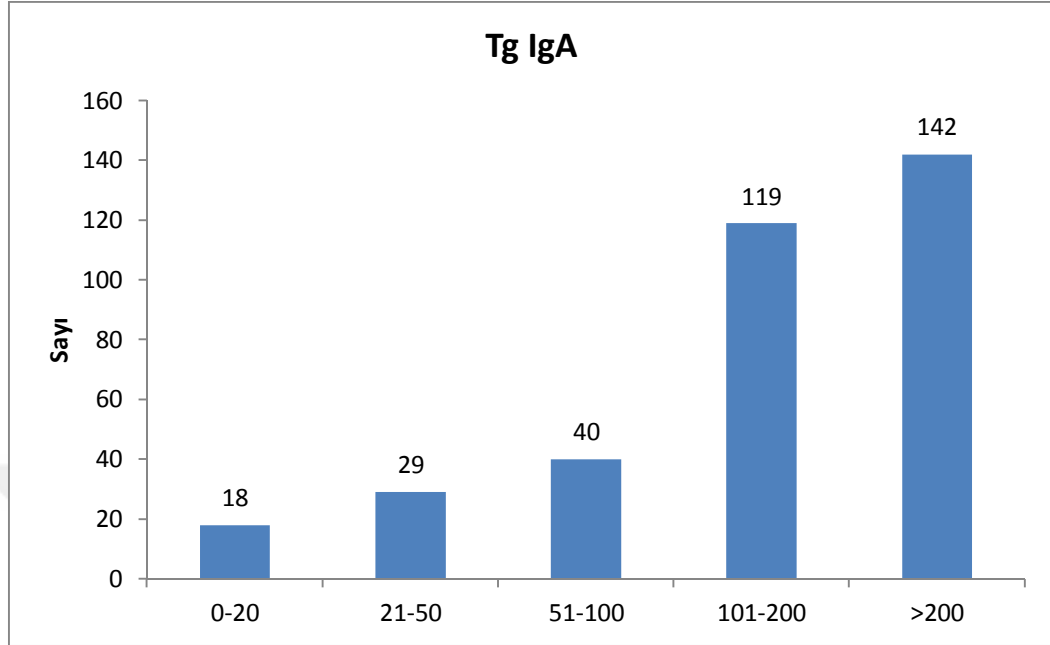
Laboratuvar bulguları	Sayı (%)
Demir eksikliği anemisi	152 (%41,4)
Vitamin B12 eksikliği	49 (%14,8)
Folik asit eksikliği	54 (%16)
Hipertransaminazemi	134 (%36,9)

Olgularda bakılan serolojik test sonuçları, 348 (%93,5) olgunun doku Tg IgA düzeylerine bakıldı. Doku Tg IgA için cut- off değeri 20 IU/ml olarak kabul edildi. Ortalama doku Tg IgA düzeyi 213,4±153,0 olarak tespit edildi. 330 (%94,8) olgunun doku Tg IgA düzeyi 20 IU/ml’ nin üzerindeydi ve pozitif kabul edildi. 18 (%5,2) olguda ise doku Tg IgA düzeyleri 20 U/ml altındaydı ve negatif olarak kabul edildi (Şekil 5).

Doku Tg IgA değeri negatif çıkan 18olgunun, 14’ünde EMA IgA, 4 ‘ünde AGA IgA pozitif olarak tespit edildi. Klinik olarak ÇH düşündüren semptomu ve EMA IgA/AGA IgA pozitifliği olması üzerine,18 olguya endoskopi yapıldı. Alınan biyopsi sonuçları ÇH ile uyumlu gelmesi üzerine olgulara ÇH tanısı konuldu.

Olguların bakılan Anti-gliadin IgA düzeyleri cut-off değeri 20Iu/ml olarak kabul edildi ve 179 (%48,1) olgunun AGA IgA düzeylerine bakıldı ve 115 (%64,2) olguda pozitif, 64 (%35,8) olguda ise negatif olaraktespit edildi. Ayrıca 134 (%36)

olguda, Anti-endomisyum IgA düzeylerine bakıldı ve 113 (%84,3) olguda pozitif, 21 (%15,7) olguda negatif olarak tespit edildi (Tablo 17).

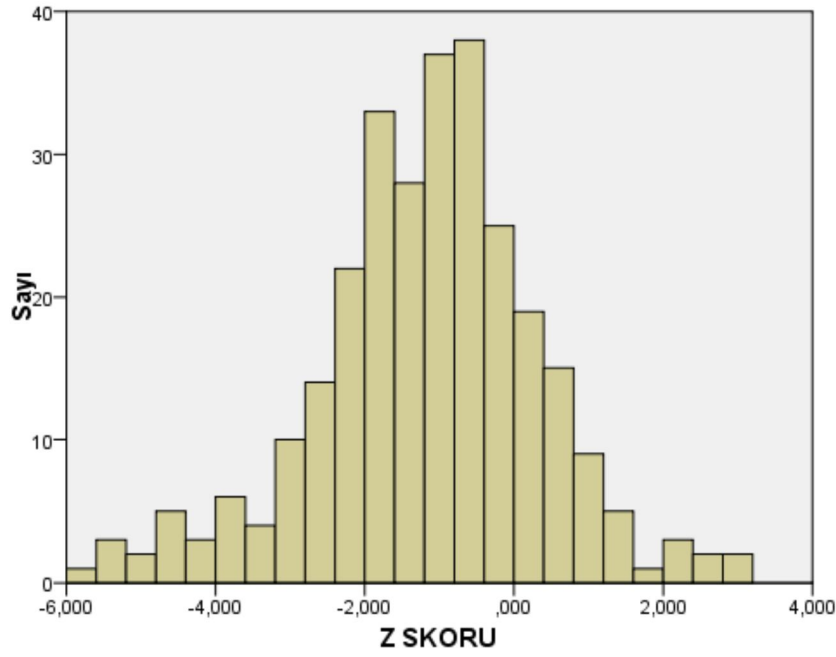


Şekil 5. Doku Tg IgA gruplarına göre olguları

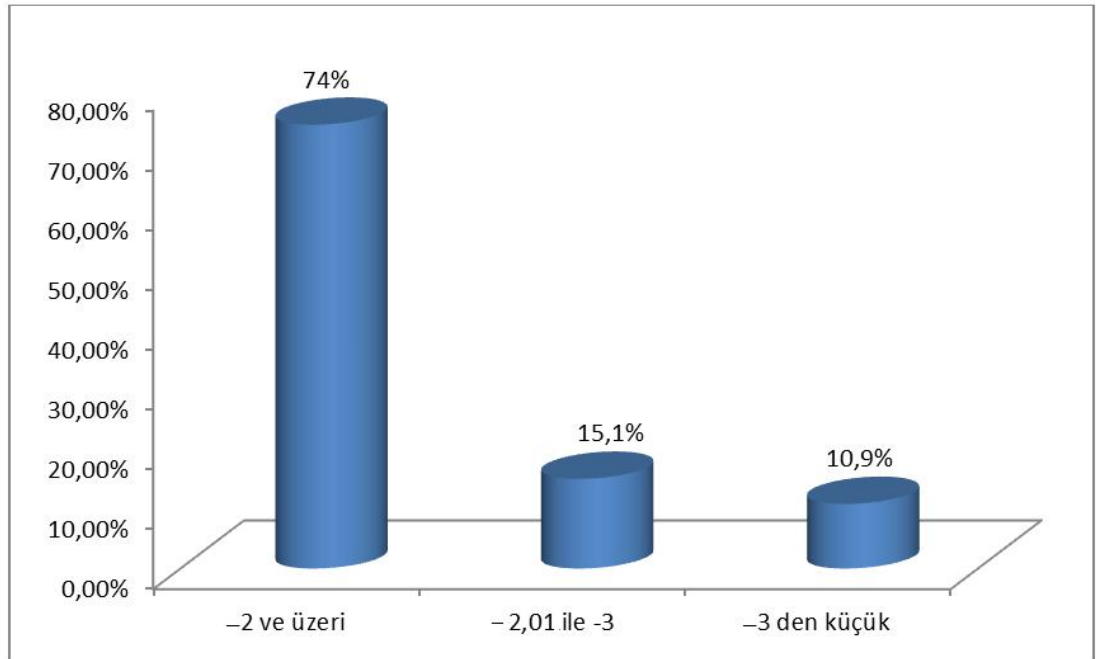
Tablo 17. Serolojik parametre sonuçları

	Pozitif n (%)	Negatif n (%)	Toplam n
AGA IgA	115 (%64,2)	64 (%35,8)	179
EMA IgA	113 (%84,3)	21 (%15,7)	134

Olguların 285 (%76,6)'ine KMY bakıldı ve KMY Z skor değerleri -5.9 ile 3.00 (ort: -1.16 ± 1.51) arasında idi (Şekil 6). KMY Z skor değerleri çocukluk yaş grubunda düşük KMY anlamına gelen Z skoru -2 değeri baz alınarak 3 gruba ayrıldı. KMY'ye göre 211 (% 74) olgunun KMY'si - 2 ve üzerinde, 43 (% 15,1) olgunun KMY'si -2, 01 ile -3 arasında, 31 (% 10,9) olgunun ise -3'den daha düşük bulundu (Şekil 7). Olguların ortalama KMY değerleri ise 0.52 ± 0.14 g/cm² idi. Bu sonuçlara göre yapmış olduğumuz hesaplamada KMY bakılan olgularımızın % 26'sının Z skoru, pediatrik yaş grubuna göre düşük kemik mineral yoğunluğu kabul edilen -2 standart sapmadan daha düşük idi.



Şekil 6. İlk KMY Z skoru dağılımı



Şekil 7. Olguların KMY Z skoru gruplarına göre dağılım yüzdesi

Olgulara tamamına endoskopi yapılmış olup, endoskopi bulguları; 232 (%62,3) olguda duodenumda düzensizlik, 55 (%14,9) olguda duodenumda düzleşme ve 85 (%22,8) olguda ise endoskopi bulguları normal olarak görülmüştür (Tablo 18).

Tablo 18. Olgulara yapılan endoskopi bulguları

	Hasta Sayısı	%
Duodenum düzensizlik	232	62,3
Duodenum düzleşme	55	14,9
Normal	85	22,8
Toplam	372	100,0

Yapılan endoskopi sonucu, alınan ince bağırsak biyopsilerinin patoloji sonuçları, 26 (%7,0) olguda Marsh 1, 66 (%17,7) olguda Marsh 2, 246 (%66,1) olguda Marsh 3 ve 34 (%9,2) olguda ise Marsh 4 olarak rapor edilmiştir. Bu tabloya göre olgularımızın % 66,1'ini villuslarda hafif veya ileri derecede bozulmanın olduğu Marsh 3 grubu (destruktif tip) oluşturmaktaydı. Olgularımızın yalnızca % 17,7'si villus yapısının korunduğu Marsh 2 ile (hiperplastik tip) uyumlu idi (Tablo19).

Tablo 19. Histopatolojik evrelerine göre olguların dağılımı

Histopatolojik Evre	Hasta Sayısı	%
Marsh 1	26	7,0
Marsh 2	66	17,7
Marsh 3	246	66,1
Marsh 4	34	9,2
Toplam	372	100,0

4. TARTIŞMA

Çölyak hastalığı genetik olarak yatkın kişilerde glutene maruz kalma sonucu ince bağırsağın kronik, immün aracılı enteropatisi olarak tanımlanır (6). Çölyak hastalığı hem çocuklarda hem de erişkin yaş grubunda görülen ve yaşam boyu devam eden bir hastalıktır (2). Nedeni bilinmemekle birlikte hastalık kızlarda erkeklerden daha sık görülür. Kolay ve hızlı tanı yöntemlerinin gelişmesine paralel olarak ÇH sıklığı tüm dünyada giderek artmaktadır. Çölyak hastalığı çok geniş bir yelpazede klinik bulgularla karakterizedir. ÇH daha çok gastrointestinal bulgular ile karşımıza çıkmakta olup, ekstra intestinal bulgular ile dekarşımıza çıkabilmektedir. Çölyak hastalığında birçok komplikasyon gelişmekte olup, çocuklarda vitamin ve mineral eksikliği, kemik yoğunluğunda azalma, gelişme geriliği, puberte gecikmesi gibi önemli problemlere yol açmaktadır.

Çölyak hastalığı ile son yıllarda yapılan ulusal ve uluslararası çalışmalarda çölyak hastalarının yaş ortalamasının arttığı tespit edilmiştir. Demir ve ark.(95) tarafından 2000 yılında yapılan çalışmada hastaların ortalama tanı yaşı 5.2 yıl iken, aynı merkezde 2010 yılında Balamtekin ve ark. (96) tarafından yapılan çalışmada 7.2 yıl olarak bulunmuştur. Maki ve ark.(39) okul çağı ve adölesan dönemde tanı alan hasta sayısının arttığını bildirmişlerdir. Aynı şekilde Demirçeken ve ark. (25) yapmış oldukları çalışmada hastaların %45,5'nin okul çağı, %31,6 'nın ergenlik döneminde tanı aldığını bildirmişlerdir. Yapmış olduğumuz çalışmada, ortalama tanı yaşı 8, 4±4, 2 yıl olarak çıkmıştır. Çölyak hastalığının ortaya çıkış yaşının değişmesinin bebek beslenmesindeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda hastalık belirtilerinin geç yaşlarda ortaya çıkmasında, anne sütü alma süresinin uzaması ve diyetle glutenin geç girmesinin etkili olduğu bildirilmiştir (97, 98). Ayrıca bu durumun, taramanın yaygınlaşması ve atipik vakalarında tanı almasına bağlanmaktadır (96).

Yapmış olduğumuz çalışmada da tanı alma yaşının literatür ile uyumlu olup yüksek çıkması son zamanlarda ülkemizde anne sütü ile beslenmenin öneminin iyi anlaşılması, çocuklarda beslenme alışkanlıklarının değişmesi ve gastrointestinal yakınmalar dışı şikayet ile başvuran çocuklarda da; çölyak hastalığının olabileceği son yapılan bilimsel çalışmalarla kanıtlanması, çölyak hastalığı tanı alma yaşını arttırdığını düşünmekteyiz.

Yapılan birçok çalışmada ÇH'nin kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğü bildirilmiştir (32, 97). Bardella ve ark. (99) erkeklerin tanısının atlandığını ve aslında her iki cinsin eşit etkilendiğini ileri sürmüşlerdir. Balamtekin ve ark. (96) yapmış oldukları çalışmada kız cinsiyet oranını %60,9 bulmuşlardır. Başka bir çalışmada Ertekin ve ark. (100) kız cinsiyet oranını %53,6 olarak tespit etmişlerdir. Literatürlerdeki değişik görüşlere rağmen çalışmaların çoğu ÇH'nin kız cinsiyette fazla olduğunu bildirmekte olup bizim çalışmamız da kız cinsiyeti %58,3 olup bu görüşü desteklemektedir. Bu durum bize ülkemizde kız cinsiyetin genetik olarak çölyak hastalığına yatkın olabileceğini düşündürülebilir.

Çölyak hastalığının ortaya çıkmasında aile öyküsü önemli bir etmendir. ÇH aile öyküsü bulunan çocuklarda hastalığın görülme olasılığı %1-18 arasındadır (15). Ülkemizden yapılan bir çalışmada, ÇH olan çocukların belirtisiz ebeveynlerinde %7,1 ve kardeşlerinde %9,3 oranında ÇH saptanmıştır (101). Uluslararası literatürde çölyak hastalarının birinci derece yakınlarında ÇH sıklığı %4-5 oranında bildirilmiştir (36, 75). Dogan ve ark. (102) yapmış oldukları bir çalışmada çölyak hastalığı olan çocukların birinci derece yakınlarında çölyak hastalığı sıklığını %4, 8 olarak bulmuşlardır. Başka bir çalışmada Balamtekin ve ark. (96) birinci derece akrabalarında çölyak hastalığı sıklığının %6, 4 olarak bulmuşlardır. İtalya'da yapılan çalışmada Bonamico ve ark. (103) çölyak hastalığı tanısı olan hastaların birinci derece yakınlarında çölyak hastalığı sıklığını %9,5 olarak bulmuşlardır. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise çölyak hastalarının %7'sine, birinci derece akrabalarına yapılan tarama sonucunda çölyak hastalığı tanısı konmuştur. Çölyak hastalığı genetik yatkınlığı olan bir durum olup, tanı alan çölyak hastalarının birinci derece yakınlarının en azından serolojik olarak taranması, toplumda ve sağlık çalışanlarında, bu durumun farkındalığının arttırılması gerektiği önemli bir durumdur. Bu bağlamda, çölyak hastalığı tanısı almamış birinci derece akrabaların erken tanı alması ve çölyak hastalığı komplikasyonların erken önüne geçilmesi açısından gelişmiş geniş çaplı tarama programlarının olması ve tüm çocuk hekimlerinin bu durumu göz önünde bulundurması gerekmektedir.

Çölyak hastalığı tanısı alan çocuklar çok geniş bir yelpazede geliş yakınması ile karşımıza gelmektedir. Yaşamın 6. ayından itibaren diyetle glutenin eklenmesinden itibaren hastalar GİS yakınmalarıyla başvurmaktadırlar. Hastalar

kronik ishal, iştahsızlık, karın şişliği, karın ağrısı, kusma, gelişme geriliği, kas zayıflığı ve huzursuzluk yakınmaları ile gelirler. Daha büyük çocukluk döneminde ise boy kısalığı, gelişme geriliği, puberte gecikmesi, tedaviye dirençli anemi, karaciğer fonksiyonlarında bozulma gibi GİS dışı bulgularla başvurmaktadırlar (36). Ertekin ve ark. (100) yaptıkları çalışmada en sık geliş yakınmasının gelişme geriliği olduğunu göstermişlerdir. Demir ve ark.(95) yaptıkları çalışmada, 2 yaş altı tanı alan çocukların en sık başvuru yakınmasının ishal olduğunu tespit etmişlerdir. Kondolat ve ark. (104)'nın yapmış oldukları çalışmada, 2 yaş altı çocukların en sık başvuru nedeni ishal olarak görülmüştür. Yapmış olduğumuz çalışmada en sık başvuru yakınması %30,4 oranla gelişme geriliği olup bunu sırasıyla kronik karın ağrısı, ishal ve boy kısalığı izlemektedir. Çalışmamızda 2 yaş üstü çocuklarda ise en sık geliş yakınması gelişme geriliğidir ve bu durum hastalığın uzun zamandır var olduğunun göstergesi olabilir. Yaptığımız çalışmada 2 yaş altı çocuklarda en sık başvuru yakınması ishal olup yapılan çalışmalarla benzer sonuç çıkmıştır. Öte yandan bazı çalışmalarda ise ishal yakınmasının son yıllarda giderek azaldığı belirtilmektedir (105, 106).

Bilindiği gibi boy kısalığı çölyak hastalığında tek başına klinik bulgu olarak görülebileceği yapılan bir çalışmada gösterildi (107). Boy kısalığı olarak kabul edilen seçilmemiş vakalarda, çölyak hastalığı sıklığı %2,9 ile %8,3 arasında değişmekte olup, çölyak hastalığı büyüme hormonu eksikliği veya diğer organik nedenlerden daha sık görülmektedir. Boy kısalığına neden olan diğer nedenler dışlandığında bu oran %59'a çıkmaktadır (108). ÇH'nda gelişme geriliğinin ve boy kısalığının; nutrisyonel eksiklikler, serum somatomedin aktivitesinin düşüklüğü ve büyüme hormonu salınımindaki defektlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (109, 110). Ertekin ve ark. (100) yaptıkları çalışmada en sık klinik bulgu olarak boy kısalığını (%83,5) tespit etmişlerdir. Bunu destekleyen başka bir çalışmada Kondolat ve ark. (104) en sık ekstraintestinal bulgu olarak boy kısalığını %44,5 göstermişlerdir. Başka bir çalışmada Demir ve ark.(95) çölyak hastalığı tanısı alan olgularda en sık klinik bulgu olarak karında distansiyon ve boy kısalığını %45,2 göstermişlerdir. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada boy kısalığı oranı %30,9 ile en sık görülen klinik bulgudur. Diğer taraftan yaptığımız çalışmada çölyak hastalarının başvuru yakınmaları içinde boy kısalığı oranı %7,0 olup, düşük bir orandır. Hastalar sıkı bir

glutensiz diyet ile kısa sürede boy ve kilo alarak yaşitlarını yakalarlar. Boy kısalığı çölyak hastalarında önemli bir ekstraintestinal bulgu olup, endokrinolojik patoloji olmayan boy kısalığı ile başvuran olgularda mutlaka çölyak hastalığı ayırıcı tanı olarak düşünülmesi gerekmektedir.

Çölyak hastalığı en sık proksimal duodenumda emilim bozukluğu yapmakta olup, şiddetli olgularda terminal ileumda tutup emilim bozukluğuna yol açmaktadır. ÇH'da demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliği emilim bozukluğundan dolayı oluşmaktadır. Demir eksikliği anemisi, çölyak hastalarında sık görülen laboratuvar bulgusu olup önemli bir durum oluşturmaktadır. Kuloğlu ve ark. (111) yaptıkları çalışmada çölyak hastalarında demir eksikliği anemi sıklığını %14,6 olarak bulmuşlardır. Başka bir çalışmada Kondolat ve ark. (104) çölyak hastalarında demir eksikliği anemisi oranını %44,5 olarak tespit etmişlerdir. Kalaycı ve ark. (112) yapmış oldukları çalışmada demir eksikliği anemisi olan hastalarda çölyak hastalığı sıklığını %4,4 olarak tespit etmişlerdir. Yaptığımız çalışmada çölyak hastalarının %41,4'ünde demir eksikliği anemisi tespit ettik. Kondolat ve ark. (104) yaptıkları çalışmada ÇH'da %8 oranında vitamin B12 eksikliği, %33 oranında ise folik asit eksikliği tespit etmişlerdir. Yaptığımız çalışmada, %14,8 oranında vitamin B12 eksikliği ve %16 oranında ise folik Asit eksikliği olduğunu tespit ettik. Çocuklarda açıklanamayan demir eksikliği anemisi, vitamin B12 ve folik asit eksikliğine bağlı oluşan megaloblastik anemi olgularında çölyak hastalığını ayırıcı tanıda düşünmek gerekmektedir. Ayrıca çölyak tanısı koyulan çocuklara takiplerinde demir, vitamin B12 ve folik asit seviyelerinin kontrolü ve eksikliklerinde replasmanının yapılması ayrı bir önem göstermektedir.

Çölyak hastalığı birçok sistemi ilgilendiren bir hastalık olduğu için, özellikle karaciğerde hafif hepatit tablosundan siroza kadar ilerleyen inflamasyona neden olan bir durumdur. Genellikle hafif karaciğer enzim yüksekliği yapmakta olup, bazı olgularda sadece karaciğer enzim yüksekliği yaptığı için tanı koyulabilmektedir. Glutensiz diyet ile enzim seviyelerinin normale geldiği ve inflamasyonun gerilediği bilinmektedir (113, 114). Ertekin ve ark. (100) yaptıkları çalışmada 67 (%48,6) çölyak tanılı çocukta hipertransaminazemi tespit etmişlerdir. Başka bir çalışmada Balamtekin ve ark. (96) 14 (%6,4) olguda karaciğer enzim yüksekliği olduğunu tespit etmişlerdir. Kuloğlu ve ark. (111) yaptıkları çalışmada 26 (%24,7) olguda

transaminaz yüksekliği tespit etmişlerdir. Yapmış olduğumuz retrospektif çalışmada 134 (%36,9) olguda karaciğer enzim yüksekliği tespit ettik ve yukarıda yapılan çalışmalara göre yüksek bir oran olup hasta sayımızın fazla olmasından kaynaklanan bir durum olabilir. Çölyak hastaları sadece karaciğer enzim yüksekliği ile biz hekimlere başvurabileceği gibi sıkı glutensiz diyet ile bu değerler normale gelebileceği bilinmelidir. Ayrıca açıklanamayan karaciğer enzim yüksekliği ve kriptojenik karaciğer sirozu olgularında çölyak hastalığı araştırılmalı ve ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Çölyak hastalığının tarama, tanı ve takibinde serolojik testlerin önemli bir yeri vardır. ÇH' da doku tTg Ave EMA Ig A testlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir. Özellikle doku tTg A testi, ucuz, hızlı sonuç vermesi ve güvenilir olması nedeni ile en sık kullanılan serolojik testir. Kondolot ve ark. (104) yaptıkları çalışmada dTg A ve EMA IgA sıklığını %80,8 oranında pozitif bulmuşlardır. Balamtekin ve ark. (96)'nın yaptığı çalışmada dTg A sıklığını %96, 7 EMA IgA sıklığını ise %96,4 oranında pozitif bulmuşlardır. Yaptığımız çalışmada ise dTg A sıklığını %94,8, EMA IgA sıklığını ise % 84,3 oranında pozitif bulduk. Ayrıca çalışmamızda AGA IgA sıklığında bakılmış olup %64,2oranında pozitif bulunmuştur. Bulmuş olduğumuz sonuçlar literatür ile benzerlik göstermekte olup, doku transglutaminaz testinin yüksek oranda pozitif çıkması tarama ve tanıda ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. AGA antikortestinin düşük oranda pozitif çıkması artık çölyak hastalığının tanısında fazla önemi kalmadığı bilgisini desteklemektedir. Bir diğer önemli durum ise serolojik olarak negatif olgularda öykü, klinik ve fizik muayene bulguları çölyak hastalığını düşündürüyor ise mutlaka kesin tanı olarak ince bağırsak biyopsisi yapılmalıdır.

Düşük kemik mineral yoğunluğu tedavi edilmemiş çölyak hastalarında önemli bir komplikasyondur. ÇH'na bağlı düşük kemik mineral yoğunluğu, intestinal malabsorpsiyona bağlı gelişen kalsiyum ve vitamin D eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Tau ve ark. (115) yaşları 1 ile 11 arasında değişen 24 çölyak tanılı hastaya yapılan Lumbar vertebra DEXA ölçümündeZ skoru değerlerinin oldukça düşük olduğunu (-1.36 ± 1.20) saptamışlardır. Bu çalışmada olguların % 17'sinin Z skorunun -2'den daha düşük olduğu ortaya çıkmıştır. Zanchi ve ark. (116) tedavisiz 54 çölyaklı çocukta yaptıkları DEXA taramasında %18 oranında osteopeni

(Z skoru -2 SD ile -1 SD arası) tespit etmişlerdir.6 aylık glutensiz diyet sonrasında ise hastaların kemik yoğunluğunda iyileşme olduğunu, bu nedenle çölyak hastalığı olan ve glutene kısa süre maruz kalmış çocuklarda kemik metabolizması için ileri tetkiklerin gereksiz olduğunu belirtmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada ise 285 hastanın yapılan kemik mineral yoğunluğu ölçümünde ortalama Z skoru değeri %26 olguda düşük kemik mineral yoğunluğu kabul edilen -2 standart sapmanın altında idi. Olgularımızda düşük KMY oranının daha fazla görülmesi çalışmalar arasındaki hastaların ırk, beslenme alışkanlıkları, genetik yapı gibi farklılıklardan kaynaklanabileceği düşündürmektedir. Yine hastaların yakınma süreleri ve dolayısıyla glutene maruziyet süreside villus yapısındaki bozulmayı artırarak mevcut malabsorbsiyonu ve inflamasyonu kötüleştirebilmektedir.

Günümüzde çölyak hastalığı ile diğer otoimmün hastalıkların birlikteliği daha iyi bilinmektedir. Özellikle genel populasyonla karşılaştırıldığında Tip 1 DM olgularında çölyak hastalığı daha sık görülmektedir. Baptista ve ark. (117) yaptıkları çalışmada çölyak hastalarında %4,8 oranında Tip 1 DM tespit etmişlerdir. Ertekin ve ark. (100) yapmış oldukları çalışmada ise %6,4 oranında Tip 1 DM tespit etmişlerdir. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise ÇH'nın %2,4'ü eş zamanlı Tip 1 DM tanısı almıştı. Yeni tanı almış Tip 1 DM olguları çölyak açısından mutlaka sorgulanmalı ve gerekirse ÇH açısından serolojik marker bakılmalıdır. Ayrıca diğer otoimmün hastalıkların varlığında sorgulanmalı ve gerekirse ileri tetkik yapılmalıdır.

Günümüzde çölyak hastalığı tanısında altın standart yöntem ince bağırsak biyopsisidir. Çölyak hastalığının klinik özelliklerini gösteren ve/veya serolojik testleri pozitif olanlara tanının kesinleştirilmesi için endoskopik biyopsi yapılmalıdır. ÇH' da endoskopide duodenum mukozasında düzensizlik, yamalı tutulum, duodenum mukoza kıvrımlarında taraklaşma ve düzleşme gibi makroskopik görünüm dikkati çekmektedir. Bu bulgular ÇH' nı desteklemekte fakat ÇH için patognomik bulgular değildir. İntestinal biyopsi sonucu Marsh 2, Marsh 3a, 3b ve 3cile uyumlu ise bu sonuçlar ÇH tanısını kuvvetli bir şekilde desteklemektedir. Sheiko ve ark.(118)'nin yaptıkları çalışmada ÇH tanısı konan olguların %43,7'sinde yapılan endoskopide duodenum mukozasında normal bulgu tespit edilmiş. Kondolat ve ark.(104) yaptıkları çalışmada, ÇH' na yapılan biyopsi sonucu %94,2 oranında Marsh 2 ve üzeri olarak çıkmıştır. Yapmış olduğumuz çalışmada, yapılan

endoskopide hastalarda %77,2 oranında duodenum mukozasında patolojik bulgu, %22,8 oranında ise normal bulgu tespit edildi. Tüm hastalardan alınan biyopsi sonucu, %93 oranında Marsh 2 ve üzeri, %7,0 oranında ise Marsh 1 olarak gelmiştir. Bu anlamda, ÇH düşünülen olgularda yapılan endoskopide duodenum mukozasında normal görünüm olsa bile mutlaka biyopsi alınmalıdır. Patolojik olarak Marsh 1 rapor edilen olgularda klinik ve serolojik takip mutlaka yapılmalıdır.

Sonuç olarak, çölyak hastalığı birçok sistemi ilgilendiren heterojen bir hastalık olup, yaygınlaşan serolojik taramalar sonucu görülme sıklığı ileri yaşlara doğru kaymaktadır. Çölyak hastalığı düşünülen olgularda gelişme yakınması çok dikkate alınmalı, olgular gastrointestinal yakınmalar dışında gelişme geriliği, boy kısalığı, anemi, osteoporoz gibi ekstraintestinal yakınmalar ilede karışımına çıkabileceği unutulmamalıdır. Özellikle ekstraintestinal bulgu ile gelen çocuklarda çölyak hastalığı mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Serolojik olarak negatif olgularda öykü, klinik ve fizik muayene bulguları çölyak hastalığını düşündürüyor ise mutlaka histopatolojik tanı koyulmalıdır. Bu anlamda, çölyak hastalığında erken tanı koyulması düşük kemik mineral yoğunluğu gibi ciddi komplikasyonları önlemede önem arz eder.

5. KAYNAKLAR

1. Guandalini S, Setty M. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 707-712.
2. Trancone R, Jabri B. Celiac disease and gluten sensitivity. *J Intern Med* 2011; 269: 582-590.
3. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Int Rev Immunol* 2011; 30: 219-231.
4. Reilly NR, Fasano A, Green PH. Presentation of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012; 22: 613-621.
5. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136-160.
6. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62: 43-52.
7. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 1981-2002.
8. Platt SG, Kasarda DD. Separation and characterization of α -gliadin fractions. *Biochim Biophys Acta* 1971; 243: 407-415.
9. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac Sprue. *N Engl J Med* 2002; 346: 180-188.
10. Catassi C, Räscher IM, Gandolfi L. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet* 1999; 354: 647-648.
11. Gee S. On the Coeliac Affection. *St. Bartholomews Hospital Reports* 1888; 24: 17-20.
12. Van Berge- Hessegoniven GP. Mulder CJJ. Pioneer in the gluten free diet: Willem Karel Dicke 1905-1962 over 50 years of gluten free diet. *Gut* 1993; 34: 1473-1475.
13. Paulley JR. Observations on aetiology of idiopathic steatorrhea. *BMJ* 1954; 2: 1318-1321.

14. MacDonald WC, Dobbins IWO, Rubin CE. Studies of the familial nature of celiac sprue using biopsy of the small intestine. *N Engl J Med* 1965; 272: 448-456.
15. Ferguson A, MacDonald TT, McClure JP. Cell-mediated immunity to gliadin within the small-intestinal mucosa in coeliac disease. *Lancet* 1975; 1: 895-897.
16. Howell MD, Austin RK, Kelleher D. An HLA-D region restriction fragment length polymorphism associated with celiac disease. *J Exp Med* 1986; 164: 333-338.
17. Marsh MN. Mucosal Pathology in Gluten Sensitivity. Marsh MN (ed). *Coeliac Disease* Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992: 136-191.
18. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology* 2005; 128: 47-51.
19. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A. The prevalence of CD in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med* 2010; 42: 587-595.
20. Dydensborg S, Toftedal P, Biaggi M, Lillevang ST, Hansen DG, Husby S. Increasing prevalence of coeliac disease in Denmark: a linkage study combining national registries. *Acta Paediatr* 2012; 101: 179-184.
21. Makharia GK, Mulder CJ, Goh KL. Issues associated with the emergence of coeliac disease in the Asia-Pacific region: a working party report of the world gastroenterology organization and the Asian Pacific association of gastroenterology. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 666-677.
22. Riddle MS, Murray JA, Porter CK. The incidence and risk of celiac disease in a healthy US adult population. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1248-1255.
23. Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, Sturgeon C, Helzlsouer K, Clipp SL. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med* 2010; 42: 530-538.
24. Cummins AG, Roberts-Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1347-1351.
25. Demirçeken FG, Kansu A, Kuloğlu Z, Girgin N, Güriz H, Ensari A. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay

- for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turk Gastroenterol* 2008; 19: 14-21.
26. Dalgıç B, Sarı S, Baştürk A, Ensari A, Eğritaş Ö, Bükülmez A, Barış Z. Prevalance of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1512-1517.
 27. Ivarsson A, Persson LA, Nyström L. The Swedish coeliac disease epidemic with a prevailing twofold higher risk in girls compared to boys may reflect gender specific risk factors. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 677-684.
 28. Barone MV, Troncone R, Auricchio S. Gliadin peptides as triggers of the proliferative and stress/innate immune response of the celiac small intestinal mucosa. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 20518-20537.
 29. Molberg O, McAdam S, Lundin KE. T cells from celiac disease lesions recognize gliadin epitopes deamidated in situ by endogenous tissue transglutaminase. *Eur J Immunol* 2001; 31: 1317-1323.
 30. Kaukinen K, Partanen J, Mäki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 695-699.
 31. Salvati VM, MacDonald TT, Vecchio GD. Enhanced expression of interferon regulatory factor-1 in the mucosa of children with celiac disease. *Pediatr Res* 2008; 54: 312-318.
 32. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1731-1743.
 33. Demir H, Yüce A. Çölyak hastalığı ve otoimmünite. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002; 23: 389-394.
 34. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119: 234-242.
 35. Ventura A, Magazzù G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 297-303.
 36. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS. North American society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. Guideline for the diagnosis and treatment

of celiac disease in children: recommendations of the north American society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 1-19.

37. Akobeng AK, Heller FR. Assessing the population impact of low rates of breast feeding on asthma, coeliac disease and obesity. *Arch Dis Child* 2007; 92: 583-585.
38. Maki M, Lohi O. Celiac Disease. Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4th ed. Ontario: BC Decker 2004: 932-943.
39. Maki M, Kakkonen K, Lahdeaho ML. Changing pattern of childhood celiac disease in Finland. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 408-412.
40. Kuloğlu Z, Doğanç T, Kansu A. HLA types in Turkish children with celiac disease. *Turk J Pediatr* 2008; 50: 515-520.
41. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 843-851.
42. Bonamico M, Ferri M, Mariani P. Serologic and genetic markers of celiac disease: a sequential study in the screening of first degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 150-154.
43. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 2767-77.
44. Ravikumara M, Tuthill DP, Jenkins HR. Clinical presentation of coeliac disease. *Arch Dis Child* 2006; 91: 969-971.
45. Lindfors K, Koskinen O, Kaukinen K. An update on the diagnosis of celiac disease. *Int Rev Immunol* 2011; 30: 185-196.
46. Farrell RJ, Kelly CP. Diagnosis of celiac sprue. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3237-3246.
47. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 2005; 128: 68-73.
48. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636-651.

49. Tasco A, Salavati VM, Aricchio R, Maglio M, Borrelli M, Cruzzio A, et al. Natural history of potential celiac disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 320-325.
50. Harris LA, Park JY, Voltaggio L, Lam-Himlin D. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 625-40
51. Lähteenoja H, Toivanen A, Viander M. Oral mucosal changes in coeliac patients on a gluten-free diet. *Eur J Oral Sci* 1998; 106: 899-906.
52. Nachman F, Vázquez H, González A. Gastroesophageal reflux symptoms in patients with celiac disease and the effects of a gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 214-219.
53. Abdo A, Meddings J, Swain M. Liver abnormalities in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 107-112.
54. Breen EG, Coghlan G, Connolly EC. Increased association of ulcerative colitis and coeliac disease. *Ir J Med Sci* 1987; 156: 120-121.
55. Holmes GK. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child* 2002; 87: 495-498.
56. Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, De Silvestri A, Asti M, Badullin C, Autelli M. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. *J Pediatr* 2001; 39: 738-740.
57. Book L, Hart A, Black J, Feolo M, Zone J, Neuhausen SL. Prevalence and clinical characteristics of celiac disease in Down syndrome in a US study. *Am J Med Genet* 2001; 98: 70-74.
58. Kaukinen K, Lindfors K, Collin P, Koskinen O, Maki M. Coeliac disease diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 1205-1216.
59. Aydoğdu S, Tümgör G. Çölyak Hastalığı. *Güncel Pediatri* 2005; 2: 47-53.
60. Dahlbom I, Korponay-Szabo IR, Kovacs JB, Szalai Z, Mäki M, Hansson T. Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 140–146.

61. Hill PG, Holmes GK. Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 572–575.
62. Vivas S, Ruiz de Morales JG, Riestra S, Arias L, Fuentes D, Alvarez N, et al. Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4775–4780.
63. Barbato M, Maiella G, Di Camillo C, Guida S, Valitutti F, Lastrucci G, et al. The anti-deamidated gliadin peptide antibodies unmask celiac disease in small children with chronic diarrhoea. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 465-469.
64. Kurppa K, Collin P, Lindfors K, Maki M, Kaukinen K. Spontaneous negative seroconversion of endomysial antibodies does not exclude subsequent celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 576-579.
65. Wahiba S, Amani M, Azza G, Achouak A, Yosra T, Ibtissem G. Performance of anti-deamidated gliadin peptides antibodies in celiac disease diagnosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 598-603.
66. Ensari A. Gluten sensitive enteropathy: controversies in diagnosis and classification. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 826-836.
67. Demirçeken FG. Gluten Enteropatisi (Çölyak Hastalığı): Klasik Bir Öykü ve Güncel Gelişmeler. *Güncel Gastroenteroloji* 2011; 15: 58-72.
68. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U, Gruppo Italiano Patologi Apparato Digerente (GIPAD). Società Italiana di anatomia patologica e citopatologia diagnostica/international academy of pathology. Italian division (SIAPEC/IAP). Coeliac disease: The histology report. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 385-395.
69. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: Time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185-1194.
70. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1_05- DQB1_02 (DQ2) heterodimer: Results from the European GeneticsCluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 2003; 64: 469–477.

71. Vidales MC, Zubillaga P, Zubillaga I, Alfonso-Sánchez MA. Allele and haplotype frequencies for HLA class II (DQA1 and DQB1) loci in patients with celiac disease from Spain. *Hum Immunol* 2004; 65: 352–358.
72. Ravikumara M, Nootigattu VKT, Sandhu BK. Ninety percentage of celiac disease is being missed. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 497-499.
73. Catassi C, Fabiani E, Iacono G. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 160–166.
74. Akobeng AK and Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1044–1052.
75. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636–651.
76. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004; 42: 200–209.
77. Leffler DA, Edwards-George J, Dennis M. Factors that influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1573–1581.
78. Cranney A, Zarkadas M, Graham ID. The Canadian Celiac Health Survey. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1087–1095.
79. Lee AR, Ng DL, Zivin J. Economic burden of a gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet* 2007; 20: 423–430.
80. Peraaho M, Kaukinen K, Mustalahti K. Effect of an oats-containing gluten-free diet on symptoms and quality of life in coeliac disease. A randomized study. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 27–31.
81. Spaenij-Dekking L, Kooy-Winkelaar Y, van Veelen P. Natural variation in toxicity of wheat: potential for selection of nontoxic varieties for celiac disease patients. *Gastroenterology* 2005; 129: 797–806.
82. van den Broeck HC, van Herpen TW, Schuit C. Removing celiac disease-related gluten proteins from bread wheat while retaining technological properties: a study with Chinese Spring deletion lines. *BMC Plant Biol* 2009; 9: 41.

83. M'hir S, Ziadi M, Chammem N. Gluten proteolysis as alternative therapy for celiac patients: A mini-review. *African Journal of Biotechnology* 2012; 11: 7323–7330.
84. Tye-Din JA, Anderson RP, Ffrench RA. The effects of ALV003 pre-digestion of gluten on immune response and symptoms in celiac disease in vivo. *Clin Immunol* 2010; 134: 289–295.
85. Menard S, Lebreton C, Schumann M. Paracellular versus transcellular intestinal permeability to gliadin peptides in active celiac disease. *Am J Pathol* 2012; 180: 608–615.
86. Sapone A, de Magistris L, Pietzak M. Zonulin up-regulation is associated with increased gut permeability in subjects with type 1 diabetes and their relatives. *Diabetes* 2006; 55: 1443–1449.
87. Gopalakrishnan S, Durai M, Kitchens K. Larazotide acetate regulates epithelial tight junctions in vitro and in vivo. *Peptides* 2012; 35: 86–94.
88. Schumann M, Richter JF, Wedell I. Mechanisms of epithelial translocation of the alpha (2)-gliadin-33mer in coeliac sprue. *Gut* 2008; 57: 747–754.
89. Leffler DA, Kelly CP, Abdallah HZ. A randomized, doubleblind study of larazotide acetate to prevent the activation of celiac disease during gluten challenge. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1554–1562.
90. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1217–1225.
91. Rook GA. Hygiene hypothesis and autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 42: 5–15.
92. Gillett HR, Arnott ID, McIntyre M. Successful infliximab treatment for steroid-refractory celiac disease: a case report. *Gastroenterology* 2002; 122: 800–805.
93. Malamut G, El Machhour R, Montcuquet N. IL-15 triggers an antiapoptotic pathway in human intraepithelial lymphocytes that is a potential new target in celiac disease-associated inflammation and lymphomagenesis. *J Clin Invest* 2010; 120: 2131–2143.
94. Fasano A, Catassi C. Coeliac disease in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 467–478.

95. Demir H, Yüce A, Koçak N, Ozen H, Gurakan F. Celiac disease in Turkish children: presentation of 104 cases. *Pediatr Int* 2000; 42: 483-487.
96. Balamtekin N, Uslu N, Baysoy G, Usta Y, Demir H, Saltık-Temizel İN, et al. The presentation of celiac disease in 220 Turkish children. *Turk J Pediatr* 2010; 52: 239-244.
97. Roma E, Panayiotou J, Karantana H. Changing pattern in the clinical presentation of pediatric celiac disease: a 30-year study. *Digestion* 2009; 80: 185-191.
98. Stone ML, Bohane TD, Whitten KE, Tobias VH, Day AS. Age related clinical features of childhood coeliac disease in Australia. *BMC Pediatr* 2005; 5: 11.
99. Bardella MT, Fredella C, Saladino V. Gluten intolerance: gender-and age-related differences in symptoms. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 15-19.
100. Ertekin V, Selimoglu MA, Altinkaynak SCeliac disease in childhood: evaluation of 140 patients. *Eurasian J Med.* 2009; 41: 154-157.
101. Sarı S, Dalgıç B. Çölyak hastalarının birinci derece yakınlarında çölyak hastalığı sıklığı. İzmir:7 Ulusal Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Kongresi 11-14 Nisan; Poster No: 56257: 2006.
102. Doğan Y, Yildirmaz S, Ozercan IH. Prevalence of celiac disease among first-degree relatives of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 205-208.
103. Bonamico M, Scire G, Mariani P, Pasquino AM, Triglione P, Scaccia S, et al. Short stature as the primary manifestation of monosymptomatic celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 12-16.
104. Kondolot M, Demirçeken F, Ertan Ü. 52 Vaka ile türk çocuklarında çölyak hastalığı. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2009; 3: 10-17.
105. Lo W, Sano K, Lebwohl B, Diamond B, Green PH. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 395-398.
106. McGowan KE, Castiglione DA, Butzner JD. The changing face of childhood celiac disease in North America: impact of serological testing. *Pediatrics* 2009; 124: 1572-1578.

107. Iughetti L, Bulgarelli S, Forese S, Lorini R, Balli F, Bernasconi S. Endocrine aspects of coeliac disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 805-818.
108. van Rijn JC, Grote FK, Oostdijk W, Wit JM. Short stature and the probability of coeliac disease, in the absence of gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child* 2004; 89: 882-883.
109. Vanderschueren-Lodeweyckx M, Wolter R, Molla A, Engermont E, Eeckels R. Plasma growth hormone in coeliac disease. *Helv Pediatr Acta* 1973; 28: 349-357.
110. Lecornu M, David L, Francois R. Low serum somatomedin activity in celiac disease. *Helv Pediatr Acta* 1978; 33: 509-516.
111. Kuloglu Z, Kirsaciloglu CT, Kansu A, Ensari A, Girgin N. Celiac disease: presentation of 109 children. *Yonsei Med J* 2009 31; 50: 617-623.
112. Kalayci AG, Kanber Y, Birinci A, Yildiz L, Albayrak D. The prevalence of coeliac disease as detected by screening in children with iron deficiency anaemia. *Acta Paediatr* 2005; 94: 678-681.
113. Kaukinen K, Halme L, Collin P. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure *Gastroenterology* 2002; 122: 881-888.
114. Ojetti V, Fini L, Zileri Dal Verme L, Migneco A, Pola P, Gasbarrini A. Acute cryptogenic liver failure in an untreated coeliac patient: a case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1119-1121.
115. Tau C, Mautalen C, De Rosa S, Roca A, Valenzuela X. Bone mineral density in children with celiac disease. Effect of a Gluten-free diet. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 358-363.
116. Zanchi C, Di Leo G, Ronfani L, Martellosi S, Not T, Ventura A. Bone metabolism in celiac disease. *J Pediatr* 2008; 153: 262-265.
117. Baptista ML, Koda YK, Mitsunori R, Nisihara, Ioshii SO. Prevalence of celiac disease in Brazilian children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 621-624.

118. Sheiko MA, Feinstein JA, Capocelli KE, Kramer RE. The concordance of endoscopic and histologic findings of 1000 pediatric EGDs. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 1385-1391.



6. ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Hatay'ın Dörtööl ilçesinde doğdum. İlkokulu, ortaokulu ve lise eğitimimi Dörtööl'da tamamladım. 2002 yılında üniversite giriş sınavında Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi bölümünü kazandım ve üniversite hayatıma başladım. 6 yıllık tıp eğitimimi 2008 yılında tamamladım. Aynı yıl mecburi hizmet kurasında memleketim Dörtööl'a atandım ve yaklaşık 12 ay pratisyen hekim olarak hizmet ettim. 2009 yılında TUS sınavında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümünü kazandım ve 3 yıl asistanlık eğitimimim ardından eş durumu tayini ile Fırat Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümüne başladım ve şu anda, Fırat Üniversite'sinde araştırma görevlisi olarak eğitime devam etmekteyim. Evli ve iki kız çocuk annesiyim.