

**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇÖLYAK HASTALIĞI TANISI OLAN ÇOCUKLARDA**  
**TANI ANINDAKİ OSTEOPONTİN DÜZEYİ İLE KLİNİK,**  
**LABORATUVAR VE HİSTOPATOLOJİK**  
**ÖZELLİKLERİN İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. Merve ATASOY KÜTRİ**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR**

**2022**



**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇÖLYAK HASTALIĞI TANISI OLAN ÇOCUKLARDA  
TANI ANINDAKİ OSTEOPONTİN DÜZEYİ İLE KLİNİK,  
LABORATUVAR VE HİSTOPATOLOJİK  
ÖZELLİKLERİN İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. Merve ATASOY KÜTRİ**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Yusuf AYDEMİR**

**ESKİŞEHİR**

**2022**

**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Merve ATASOY KÜTRİ'ye ait "Çölyak Hastalığı Tanısı Olan Çocuklarda Tanı Anındaki Osteopontin Düzeyi İle Klinik, Laboratuvar Ve Histopatolojik Özelliklerin İlişkisinin İncelenmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Yusuf AYDEMİR  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Zeren BARIŞ  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Hülya DEMİR  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun.....  
Tarih ve .....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma, tezimin hazırlanması sırasındaki emek ve katkılarından dolayı tez danışman hocam Doç. Dr. Yusuf AYDEMİR'e, tez hazırlık aşamasındaki ilgisinden dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Koray HARMANCI'ya, tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan Çocuk Gastroenteroloji Polikliniği hemşiresi Aslı YAVUZ'a teşekkür ederim.



## ÖZET

**Atasoy Kütri, M. Çölyak Hastalığı Tanısı Olan Çocuklarda Tanı Anındaki Osteopontin Düzeyi İle Klinik, Laboratuvar Ve Histopatolojik Özelliklerin İlişkisinin İncelenmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2022.** Çölyak hastalığı (ÇH) genetik yatkınlığı olan kişilerde gluten ile tetiklenen, çeşitli klinik belirti ve bulgulara neden olan inflamatuvar bir enteropatidir. Hastalığın tanı ve izleminde kullanılan birçok serolojik test bulunmakla birlikte, inflamasyon düzeyinin ve hastalık aktivitesinin izlemine olanak sağlayan bir belirteç bulunmamaktadır. Vücutta birçok rolü olduğu bilinen, inflamatuvar süreçlerde ve kemik metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiş olan Osteopontin (OPN) ve ÇH arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada çölyak hastalarının tanı anında ve sağlıklı kontrol grubundakilerin çalışmaya alındıklarında OPN düzeyleri ölçülerek karşılaştırıldı. Ayrıca çölyak hastalarında OPN düzeyinin klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgularla ilişkisi değerlendirildi. Çölyak hastalığı dışında bağırsak patolojisi, bilinen başka inflamatuvar ve/veya otoimmün hastalığı bulunan olgular çalışma grubuna dahil edilmedi. Çalışmaya 36 çölyak hastası ve 36 sağlıklı kontrol alındı. Osteopontin düzeyi hasta grubunda daha yüksek olduğu saptandı ( $p<0,001$ ). Hasta grubunda kemik mineral dansitesi (KMD) düzeyleri karşılaştırılması yapıldığında, azalmış Z skoru ve OPN düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ( $p=0,006$ ). Marsh tip 3a ve 3b bir grup olarak alınarak Marsh tip 3c hastalarla karşılaştırıldığında, aralarında OPN düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ( $p=0,027$ ). Sonuç olarak OPN'nin ÇH'de tanı anında inflamasyon ve atrofi derecesi ile kemik mineral yoğunluğunu yansıtan bir belirteç olabileceği düşünüldü. Ancak, ÇH tanısında serolojik belirteç olarak kullanılabilmesi ve *cut off* değeri belirlenmesi için daha geniş ve remisyon grubunu da içeren çalışmalara gereksinim vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Çölyak hastalığı, Osteopontin, inflamasyon, Kemik mineral dansitesi

## ABSTRACT

**Atasoy Kütri, M. Investigation Of The Relationship Between Osteopontin Level At Diagnosis And Clinical, Laboratory And Histopathological Features In Children With Celiac Disease. Eskişehir Osmangazi University Faculty Of Medicine, Department Of Child Health And Diseases In Medicine Thesis, Eskişehir, 2022.**

Celiac disease (CD) is an autoimmune disease triggered by gluten in people with a genetic predisposition, causing many clinical signs and symptoms. There are many serological tests used in the diagnosis and follow-up of the disease, although there is no marker that allows to observe the level of inflammation and disease activity. There is no study examining the relationship between Osteopontin (OPN) and CD, which is known to have many roles in the body and has been shown in many studies to play a role in inflammatory processes and regulation of bone mineral metabolism. In this study, OPN levels were measured and compared at the time of diagnosis of celiac patients and when healthy controls were included in the study. In addition, the relationship between OPN level and clinical, laboratory and histopathological findings in celiac patients was evaluated. Cases with intestinal pathology, other known inflammatory and/or autoimmune diseases other than CD were not included in the study group. 36 celiac patients and a control group that contains 36 healthy children were included in the study. Osteopontin level was found to be higher in the patient group ( $p<0.001$ ). When bone mineral density (BMD) levels were compared in the patient group, it was observed that there was a statistically significant difference between decreased Z score and OPN levels ( $p=0.006$ ). When Marsh type 3a and 3b were taken as a group and compared with patients with Marsh type 3c, a statistically significant difference observed between them in terms of OPN level ( $p=0.027$ ). As a result, it was thought that OPN might be a marker reflecting the degree of inflammation and atrophy and bone mineral density at the time of diagnosis in CD. However, larger studies including the remission group are needed in order to use it as a serological marker in the diagnosis of CD and to determine the cut-off value.

**Key Words:** Celiac Disease, Osteopontin, inflammation, Bone mineral density

## İÇİNDEKİLER

|                                                   |     |
|---------------------------------------------------|-----|
| TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI                         | iii |
| TEŞEKKÜR                                          | iv  |
| ÖZET                                              | v   |
| ABSTRACT                                          | vi  |
| İÇİNDEKİLER                                       | vii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ                    | ix  |
| ŞEKİLLER DİZİNİ                                   | xi  |
| TABLolar DİZİNİ                                   | xii |
| 1.GİRİŞ                                           | 1   |
| 2.GENEL BİLGİLER                                  | 4   |
| 2.1. Çölyak Hastalığı                             | 4   |
| 2.1.1. Tanım                                      | 4   |
| 2.1.2. Tarihçe                                    | 4   |
| 2.1.3. Epidemiyoloji                              | 6   |
| 2.1.4. Patogenez                                  | 8   |
| 2.1.5. Klinik Bulgular                            | 13  |
| 2.1.6. Tanı                                       | 19  |
| 2.1.7. Komplikasyonlar                            | 22  |
| 2.1.8. Tedavi                                     | 23  |
| 2.2. Osteopontin (OPN)                            | 25  |
| 3.GEREÇ VE YÖNTEM                                 | 30  |
| 3.1. Hasta grubu                                  | 30  |
| 3.2. Sağlıklı kontrol grubu                       | 30  |
| 3.3 Biyokimyasal incelemeler                      | 30  |
| 3.4. Çölyak hastalığına yönelik serolojik testler | 31  |
| 3.5. Kemik metabolizmasına yönelik incelemeler    | 31  |
| 3.6. Osteopontin örnekleri çalışma yöntemi        | 31  |
| 3.7. İstatistiksel Yöntem                         | 32  |
| 3.8. Etik Kurul Onayı                             | 32  |
| 4. BULGULAR                                       | 33  |



|                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.TARTIŞMA                                                               | 42 |
| 6.SONUÇ VE ÖNERİLER                                                      | 52 |
| KAYNAKLAR                                                                | 54 |
| EKLER                                                                    |    |
| EK 1: 6 Yaşından Büyük Çocuklar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu |    |
| EK 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu                                |    |
| EK 3: Hasta Takip Formu                                                  |    |



## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                       |                                                                                      |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 25-(OH)D <sub>3</sub> | 25-Hidroksikolekalsiferol                                                            |
| AGA                   | Anti Gliadin Antikor                                                                 |
| ALT                   | Alanin Aminotransferaz                                                               |
| ARA                   | Anti Retikülin Antikor                                                               |
| AST                   | Aspartat Aminotransferaz                                                             |
| BGVA                  | Boya göre vücut ağırlığı                                                             |
| BUN                   | Kan üre azotu                                                                        |
| ÇH                    | Çölyak Hastalığı                                                                     |
| GIS                   | Gastrointestinal Sistem                                                              |
| GLUFR                 | <i>Gluten Friendly Flour</i>                                                         |
| DEA                   | Demir Eksikliği Anemisi                                                              |
| DGP                   | Deamine Gliadin Peptid                                                               |
| DM                    | Diyabetes Mellitus                                                                   |
| dTG                   | Anti Doku Transglutaminaz                                                            |
| ECM                   | Ekstrasellüler Matriks                                                               |
| EGF                   | <i>Epidermal Growth Factor</i>                                                       |
| ELİSA                 | <i>Enzim-Linked ImmunoSorbent Assay</i>                                              |
| EMA                   | Anti Endomisyum antikor                                                              |
| ESPGHAN               | <i>The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition</i> |
| ETA-1                 | T Lenfosit Aktivatörü-1                                                              |
| FABP                  | Yağ asidi bağlayıcı protein                                                          |
| FDA                   | <i>Food and Drug Administrations</i>                                                 |
| HLA                   | <i>Human Leucocyte Antigen</i> (İnsan lökosit antijeni)                              |

|         |                                                              |
|---------|--------------------------------------------------------------|
| HMGB -1 | <i>High Mobility Group Box-1</i>                             |
| İB      | İnce Bağırsak                                                |
| İBH     | İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı                              |
| İEL     | İntraepitelyal Lenfosit                                      |
| IFN     | İnterferon                                                   |
| IgA     | İmmünglobulin A                                              |
| KMD     | Kemik mineral dansitesi                                      |
| LDL     | Düşük dansiteli lipoprotein                                  |
| OPN     | Osteopontin                                                  |
| PAR-2   | Proteaz Aktive Reseptör-2                                    |
| RGD     | Arjinin-Glisin-Aspartat                                      |
| SIBLING | <i>Small Integrin Binding Linked, N-Binding Glycoprotein</i> |
| SLE     | Sistemik Lupus Eritematozus                                  |
| SppI    | Bağımsız olarak salgılanan Fosfoprotein I                    |
| SVVYGLR | Serin-Valin-Valin-Tirozin-Glutamat-Lösin-Arjinin             |
| TCF1    | T-hücre faktörü-1                                            |
| TCR     | T hücre reseptörü                                            |
| TDBK    | Total Demir Bağlama Kapasitesi                               |
| Th      | T Helper Hücre                                               |
| TLR     | <i>Toll Like Receptor</i>                                    |
| VA      | Vücut ağırlığı                                               |
| VKİ     | Vücut kitle indeksi                                          |

| ŞEKİLLER                                                                | Sayfa |
|-------------------------------------------------------------------------|-------|
| 2.1. Çölyak Hastalığında Buz Dağı Modeli                                | 7     |
| 2.2. Çölyak Hastalığında İnflamasyon                                    | 10    |
| 2.3. Çölyak Hastalığında Patogenez                                      | 10    |
| 2.4. Çölyak Hastalığının Gelişmesine Neden Olan Etkenler                | 13    |
| 2.5. Marsh-Oberhuber Sınıflaması                                        | 22    |
| 2.6. Osteopontin Biyokimyasal Yapısı                                    | 26    |
| 4.1. Osteopontin Düzeyinin Gruplara Göre Dağılımı                       | 38    |
| 4.2. Osteoporozu Olan Çölyak Hastalarında OPN Düzeyleri İçin ROC Eğrisi | 40    |

| <b>TABLÖLAR</b>                                                      | <b>Sayfa</b> |
|----------------------------------------------------------------------|--------------|
| 2.1. Çölyak Hastalığı İle İlişkili Durumlar                          | 8            |
| 2.2. Çölyak Hastalığında Klinik Bulgular                             | 14           |
| 2.3. Villöz Atrofi Yapan Nedenler                                    | 18           |
| 2.4. Çölyak Hastalığı Tanısında Kullanılan Serolojik Testler         | 20           |
| 2.5. Marsh Sınıflaması                                               | 21           |
| 2.6. Marsh-Oberhuber Sınıflaması                                     | 22           |
| 4.1. Demografik Özellikler                                           | 33           |
| 4.2. Antropometrik Ölçümler                                          | 34           |
| 4.3. Çölyak Hastalarında Başvuru Yakınmaları                         | 34           |
| 4.4. Çölyak Hastalarında Tam Kan Sayımı ve Anemi Parametreleri       | 35           |
| 4.5. Kemik Metabolizması Laboratuvar Sonuçları                       | 36           |
| 4.6. Çölyak Hastalarında Kemik Mineral Dansitesi Bulguları           | 36           |
| 4.7. Çölyak Hastalığına Yönelik Serolojik Testler                    | 37           |
| 4.8. Çölyak Hastalarında Endoskopik Bulgular                         | 37           |
| 4.9. Marsh-Oberhuber Sınıflaması Sonuçları                           | 38           |
| 4.10. Osteopontin Düzeyi Sonuçları                                   | 38           |
| 4.11. Kemik Mineral Dansitesi Sonuçlarına Göre Osteopontin Düzeyleri | 39           |
| 4.12. Osteopontin İçin Cutt Off, Pozitif ve Negatif Öngörü Sonuçları | 40           |
| 4.13. Marsh-Oberhuber Skorlamasına Göre Osteopontin Sonuçları        | 41           |
| 4.14. Doku Transglutaminaz IgA Titresi Osteopontin İlişkisi          | 41           |

## 1.GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH) buğday, arpa ve çavdarda bulunan gluten ile aktive olan kronik, immün aracılı enteropati olarak tanımlanır. Genetik olarak duyarlı bireylerde, çevresel faktörlerin de etkisiyle, glutenle karşılaşma sonrası herhangi bir yaşta ortaya çıkabildiği bilinmektedir (1).

1900'lerden önce hastalığın nadir bir hastalık olduğu, sadece çocukları etkilediği ve Batı Avrupa'ya sınırlı olduğu görüşü kabul edilmekteydi. Ancak, yapılan çalışmalar sonucunda, gelişen tanı ve tarama testleri ile hastalığın tüm dünyayı etkilediği ve her yaşta görülebildiği ortaya çıkmıştır. 2015 yılında yapılan küresel bir seroprevalans çalışmasında, hastalığın tüm dünyadaki ortalama seroprevalansının %1,4 olduğu görülmüştür (2).

Klasik olarak karın ağrısı, karın şişliği, ishal, malabsorbiyon bulguları ve kilo kaybı gibi belirtilerle seyreder. Ancak, hastalar ÇH'nin neden olduğu boy kısalığı, osteoporoz, tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi (DEA) ve karaciğer enzim düzeylerinde yükseklik gibi bulgularla da başvurabilir. Hiç bir bulgu olmadan Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM), Hashimoto tiroiditi ve diğer otoimmün hastalığa sahip bireylerde tarama sırasında tanı alan hastalar da mevcuttur (3).

Tanıda ÇH'den şüphelenmek esastır. Biyopsi günümüzde hala tanıda altın standart olarak kabul edilmektedir. Avrupa Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) tanı kriterlerine göre biyopsiye gerek duyulmadan da ÇH tanısı konulabilmektedir. Tanıda en duyarlı ve özgül testler doku transglutaminaz İmmünglobulin A (dTG IgA) ve anti endomisyum antikordur (EMA) (4). 2020 yılında ESPGHAN tarafından yayınlanan kılavuzunda ÇH biyopsisiz tanı kriterleri:

- Çölyak hastalığında görülen semptomların olması
- dTG IgA düzeyinin normal değerin 10 katı ve üzerinde olması
- İkinci bir serum örneğinde bakılan EMA titresinin pozitif olmasıdır (3).

Ancak, test sonuçları biyopsisiz tanı kriterlerini karşılamadığında ince bağırsak (İB) biyopsisi yapmak gerekir (3). Biyopsi materyallerinin histopatolojik incelemesinde İB

mukozasında intraepitelyal lenfosit (İEL) artışı, kript hiperplazisi ve villus atrofisi görülür. (5,6).

Çölyak hastalığının etyolojisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik faktörlerin yanında çevresel faktörlerin de ÇH gelişmesinde etkin olduğu bilinmektedir. İnce bağırsak mukozasındaki epitelin hasarlanarak geçirgenliğin artması hastalığın gelişimindeki ilk basamak olarak kabul edilmektedir (7). Bağırsak mukozasının geçirgenliğindeki artışa neden olan bu hasar, glutene maruziyet durumunda, glutenin mukozal bariyer içine girerek, inflamasyonu tetiklemesine neden olur. Bu inflamasyonun aktivasyonu *Toll-Like receptor* (TLR2 ve TLR4) aracılığı ile pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını ile tetiklenir. Pro-inflamatuvar sitokinlerin salınmasına ve çeşitli sinyal yollarının aktivasyonuna ek olarak, hasarlı enterositlerden, TLR2 ve TLR4 reseptörleri üzerinden sitokinlerin aktivasyonuna neden olan tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin (IL-1, IL-6, IL-8, IL-15) gibi moleküller salınır (8). Bu salınan moleküller ile inflamasyon artarak zamanla İB mukozasındaki hasarın artmasına ve bulguların giderek şiddetlenmesine neden olur (8).

Bir inflamatuvar belirteç olan Osteopontin (OPN) ilk olarak kemik dokuda tanımlanmıştır (9). Yapılan çalışmalarda kemik dokunun yanında tüm vücut sıvılarında bulunduğu gösterilmiştir. Bu dokular arasında kas hücreleri, intestinal epitel hücreleri, beyin, böbrek, endotel dokusu, vücut sıvıları (anne sütü, tükürük, idrar, ter, safra ve pankreas salgıları) sayılabilir. Osteopontin üretimindeki uyarıcı mekanizmalar tam olarak anlaşılamamakla birlikte vücutta birçok önemli süreçte yer almaktadır. Bu süreçler arasında hücre canlılığının sürdürülmesi, inflamasyon, yara iyileşmesi, malignite gelişimi, otoimmünite sayılabilir (10,11). Neumann ve arkadaşları inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) modeli oluşturulan hayvanlarda, yüksek OPN düzeylerinin akut kolit bulgularıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (12).

Birçok inflamatuvar belirtinin rol oynadığı ÇH patogeneğinde şu ana dek OPN düzeyleri ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bu durumdan yola çıkarak çalışmamızda yukarıda belirtilen bilgiler ışığında, OPN düzeyinin inflamatuvar gastrointestinal hastalıklarda önemli bir molekül olabileceğini düşünerek serum

düzeyinin ÇH’de belirlenmesini ve klinik, histopatolojik ve laboratuvar bulgularıyla ilişkisini incelemeyi amaçladık.





## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Çölyak Hastalığı

#### 2.1.1. Tanım

Çölyak hastalığı 2011 yılında Oslo’da yapılan “14. Uluslararası Çölyak Hastalığı Sempozyumu”nda, genetik yatkınlığı olan bireylerde diyetle alınan gluten maruziyeti sonrasında ortaya çıkan, kronik, otoimmün aracılı bir enteropati olarak tanımlanmıştır (13). Birincil olarak gastrointestinal sistem (GİS) olmak üzere, birçok sistemi tutar (7). Klasik olarak GİS bulgularıyla ortaya çıksa da, başka organ ve sistemlerin tutulumu nedeniyle çok farklı kliniklerle karşımıza çıkabilmektedir (14).

Son yıllarda tanı koymayı kolaylaştıran serolojik testlerin bulunması, genetik yatkınlığın belirlenmesi, patolojik bulguların daha ayrıntılı değerlendirilebilmesi ve farkındalığın artması ile klasik ÇH dışında, non-klasik ÇH tanısı alan hasta sayısı da artmıştır (15). Hastalığın bu kadar çok görülmesinin nedeni olarak, tanı koymanın kolaylaşmasının yanında gelişen dünyamızdaki çok yüksek miktarlarda gluten tüketiminin (20 µg/gün'e kadar) yaygınlaşması görüşü öne sürülmüştür (16,17).

#### 2.1.2. Tarihçe

İnsanlık tarihinde tarım, özellikle son buzul çağından sonraki Neolitik dönemde, Bereketli Hilal adı da verilen Fırat, Dicle ve Yukarı Nil kıyılarında gelişmiştir. Çölyak hastalığının ilk tanımını yapan Kapadokyalı Arateus’un bu Bereketli Hilal’e komşu bölgede yaşaması oldukça dikkat çekicidir (18). Arateus GİS bulgularının hakim olduğu bu hastalığa abdomen kelimesinden (koelia) yola çıkarak hasta abdomen (koilakos) adını vererek ilk tanımlayan insan olmuştur (19). 1856’da Francis Adams, Arateus’un bulduğu bu kelimeyi ‘celiacs’ ya da ‘coeliac’ şeklinde çevirerek günümüzdeki tanımlamayı yapmıştır (19).

Çölyak hastalığı yüzyıllar boyunca bilim insanlarının dikkatini çekmiştir. Farklı araştırmacılar ne olduğunu bilmedikleri bu hastalığa tedavi bulmaya çalıştılar. Dr. Sidney Haas’ın günde sekiz muz tüketmeyi öngören diyetleri bir miktar başarılı olmuştur (20).

Çölyak hastalığı ile buğday tüketimi arasındaki bağlantı ilk kez Hollandalı çocuk doktoru Dr. Willem-Karel Dicke tarafından kuruldu. Çölyak hastası bir çocuğun annesi, ekmek yemediği zaman oğlundaki kaşıntıların azaldığını fark etti ve bu gözlemini Dr. Dicke ile paylaştı. İkinci Dünya Savaşı'nın sonlarına doğru yaşanan kıtlık sırasında ekmek bulmak zorlaşmıştı ve Dicke çocuklarda çölyak belirtilerinin azaldığını, İsveç yardım uçakları Hollanda'ya havadan ekmek dağıtımını yaptığında ise bu belirtilerin arttığını gözlemledi. Dr. Dicke bundan sonra çocukların gelişmesi ve dışkılarındaki yağ miktarı üzerinde ölçümler yaptı ve sonunda buğday, arpa ve çavdarda bulunan glutenin yaşamı tehdit eden bir unsur olduğu sonucuna vardı (21). Dicke'in yaptığı bu çalışmalar meslektaşları olan Dr. Weijers ve Van De Keimer tarafından da onaylandı. Dr. Weijers ve Van De Keimer, gaitadaki yağ miktarlarını ölçerek, diyetten buğday, arpa ve çavdarın çıkarılmasıyla belirtilerin hafiflediğini ve klinik olarak düzelmenin de sağlandığını gösterdi (22). French ve arkadaşları sadece çocuklarda değil yağlı dışkılama şikayeti olan yetişkinlerde de aynı ölçümleri yaparak glutenin diyetten çıkarılmasıyla belirtilerin hafiflediğini gösterdi (23).

1900'lerin başında otopsilerde görülen İB mukozalarındaki düzleşmenin otolize bağlı olduğu düşünülmekteydi. Ancak, 1954 yılında Paulley tarafından ameliyat sırasında alınan örneklerde de bu anormalliklerin yeniden gösterilmesiyle, ölüm sonrası otolize bağlı olmadığı anlaşıldı. Arjantin'de Royer ve arkadaşlarının bulguları ile İngiltere'de Margot Shiner'in geliştirdiği biyopsi aleti tarafından alınan örneklerin benzer bulgular göstermesiyle hastalığın anlaşılmasında büyük adımlar atılmış oldu (20,24).

Crosby'nin geliştirdiği Crosby-Kugler kapsülü, mukozayı görmek için çok başarılıydı ve uzun yıllar kullanıldı. Ancak, hem bu kapsülün hem de buna benzer olarak geliştirilen diğer kapsüllerin kanama, perforasyon ve tek bir odaktan biyopsi alabilme imkanı gibi dezavantajları vardı. Çoklu biyopsi örneklerinin önemini göz önünde bulunduran araştırmacılar hidrolik biyopsi tüpünü tasarladı (25).

Hastalığın anlaşılmasındaki gelişmeler 1970-1990 yılları arasında, buğday proteinlerini glutenin ve gliadin olarak iki alt tipe ayrılması ile devam etti. Yapılan ilk çalışmalarda gliadinler (alfa, beta, gama ve omega) hastalık gelişiminde sorumlu tutuldu. Ancak, zamanla esas sorumlunun gluten olduğu anlaşıldı (19). Genetik

yatkınlığın var olabileceğini düşünen araştırmacılar 1993 yılında *Human Leucocyte Antigen* (HLA) DQ2/DQ8 genlerini keşfederek hastalıkla yakından ilişkili olarak tanımladı. Bu durum ÇH'yi anlamada devrim yaratan bir keşif olarak nitelendirildi. Bu dönemde HLA haplotiplerinin gösterilememesi hastalık tanısını dışlamada kullanılmaya başlandı. Yine bu dönemde yapılan çalışmalarda daha kolay bir yöntem olan serolojik testler keşfedilmeye başlandı. 1997'de hastalık tanı ve izleminde çığır açacak keşif olan otoantikör; anti dTG IgA keşfedildi. Bu otoantikörün keşfiyle ÇH'nin, otoimmün hastalık olabileceği düşüncesi belirmeye başladı (26). 1992'de Dr. Michael Marsh'ın gluten ilişkili mukozal patoloji spektrumunu ortaya koyan makalesi alanında ilk olup, hala kullanılmakta olan bir çalışma olma özelliğini korumaktadır. Bu çalışma ÇH'nin morfolojik sınıflandırması olarak değerlendirildi ve özellikle patoloğlar tarafından yaygın şekilde kullanılmaya başlandı. Bu çalışma aslında "gluten sensitivite spektrumu" olarak ortaya konulmuştur. Fakat, sınıflamanın ÇH'yi de içermesi nedeniyle günümüzde hâlâ kullanılmaya devam etmektedir (27). Marsh'a göre duodenal biyopsi materyallerinin histolojik değerlendirmesi subjektif olması gibi bir dezavantajı bulunmaktadır.

2011 yılında Oslo'da 14. Uluslararası Çölyak Hastalığı Sempozyumu'nda ÇH, histolojik ve serolojik bulgulara sahip, gastrointestinal belirtileri olan "klasik" ve ekstraintestinal belirtiler gösteren "klasik olmayan" ÇH olarak tanımlandı. Duodenal biyopsi materyallerinde mukozal hasarın gösterildiği, serolojik olarak pozitif saptanan, ancak belirtisi olmayan olgular için "sessiz" ya da "subklinik" ÇH tanımı kullanılarak tüm dünyada ÇH tanımlamasında ortak bir dil oluşturulmuştur (13).

### 2.1.3. Epidemiyoloji

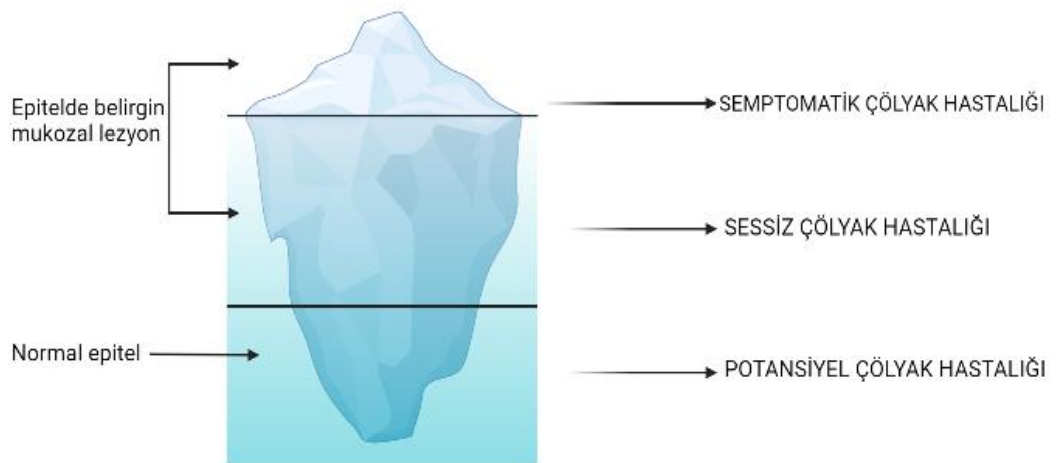
Çölyak hastalığının tanımlandığı günden günümüze kadar geçen süreçte, hasta sayısında büyük artış yaşanmıştır. Önceden sadece klasik belirtilerle gelen hastalar tanı alabilmekteyken gelişen tanı yöntemleriyle birlikte, günümüzde çok çeşitli belirti ve bulgularla ÇH tanısı alan hastalar mevcuttur. Hasta sayısındaki artışın nedenleri arasında serolojik testlerin keşfi, kullanımının ve farkındalığının artması yer alır (28). 1990'lardan önce ÇH çoğunlukla çocukları etkileyen ve batı Avrupa ile sınırlı olan nadir bir hastalık olarak kabul edilirdi (28). Ancak, ÇH'ye özgü serolojik testlerin keşfiyle hastalığın nadir olmadığı anlaşıldı. 2015 yılında yapılan küresel bir

seroprevalans çalışmasında, dTG IgA ve EMA pozitifliğinin tüm dünyadaki ortalama seroprevalansının %1.4 olduğu görülmüştür (29).

Dalgıç ve arkadaşlarının, Türkiye’de, 2006-2008 yılları arasında 62 şehirde, 139 okulda, 20190 çocukta yaptığı ÇH seroprevalans çalışmasında 489 öğrencide çölyak otoantikorları pozitif saptanmıştır. Bu 489 öğrencinin 104’ü İB biyopsisi yaptırmayı kabul etmiş ve biyopsi yapılanlar arasında 95’inin sonucunun ÇH ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç bize okul çocuklarında biyopsi ile kanıtlanmış ÇH oranının %0,47 olduğunu göstermektedir (30).

2017 yılında T.C Sağlık Bakanlığı’nın yayınladığı verilere göre Türkiye’de bütün yaş gruplarında bildirilmiş çölyak hastası sayısının 40703 olduğu görülmüştür. Ancak, hastalığın atipik belirtilerden dolayı tanı almadaki zorluk düşünüldüğünde, hastalığa sahip olan bireylerin sadece %10’unun tanı aldığı tahmin edilmektedir. 2019 yılında bildirilen hasta sayısının 68123 olması bu konuda biz klinisyenlerin bilincinin arttığını göstermektedir (31) (Şekil 2.1).

Yapılan çalışmalarda hastalığın, diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi kadınlarda daha sık görüldüğü ve belirli hastalıklarda sıklığının arttığı gösterilmiştir. Bu hastalıklar arasında selektif IgA eksikliği, Tip 1 DM, Down sendromu, Hashimoto tiroiditi, Williams sendromu, Turner sendromu sayılabilir (3,16,32) (Tablo 2.1).



**Şekil 2.1.** Çölyak Hastalığında Buzdağı Modeli

**Tablo 2.1.** Çölyak Hastalığı İle İlişkili Durumlar (3,33)

| Çölyak hastalığı ile ilişkili durumlar | Görülme sıklığı (%) |
|----------------------------------------|---------------------|
| Osteoporoz/Osteomalazi                 | 15 - 20             |
| 1. derece akrabalarda ÇH varlığı       | 7-10                |
| Otoimmün karaciğer hastalıkları        | 8-15                |
| Tip I diyabet mellitus                 | 3-12                |
| Williams sendromu                      | 9-10                |
| Gluten ataksi                          | 8-10                |
| Diğer nörolojik hastalıklar            | 4-8                 |
| Turner hastalığı                       | 6 - 7               |
| Tiroid hastalıkları                    | 3-5                 |
| Down sendromu                          | 1-5                 |
| Psöriyazis                             | 1-4                 |
| IgA eksikliği                          | 2-3                 |
| Juvenil kronik artrit                  | 1,5-2,5             |
| T hücreli lenfoma                      | < 1                 |

ÇH: Çölyak Hastalığı, IgA: İmmünglobulin A

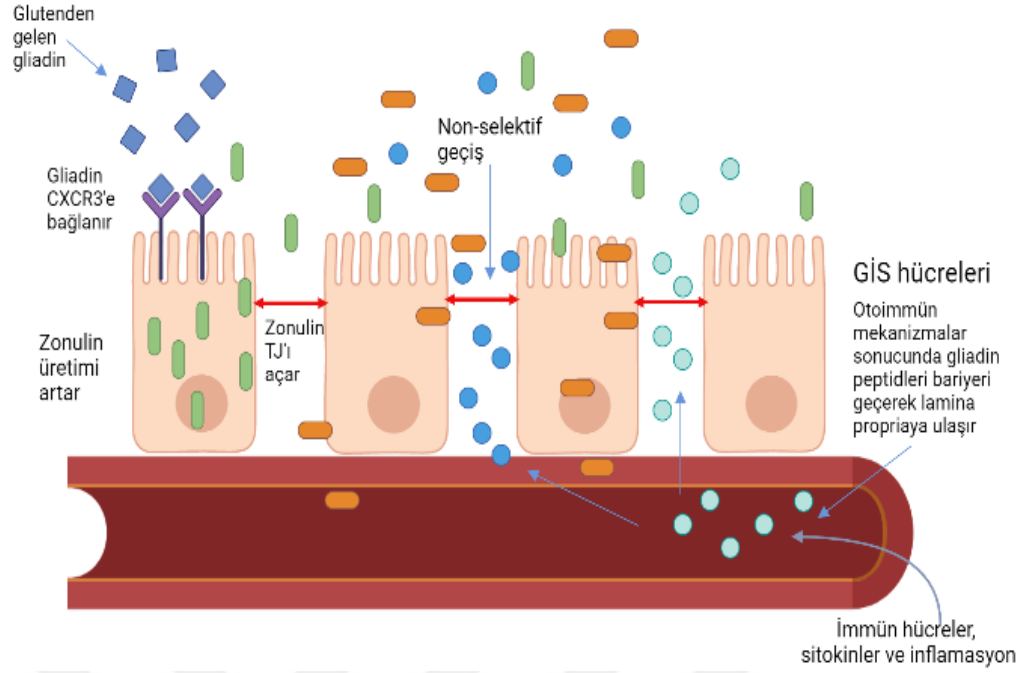
#### 2.1.4. Patogenez

Çölyak hastalığında çevresel etmen diyetle alınan glutendir. Gluten; buğday, arpa ve çavdarda bulunan ve prolamin yapısında olan bir maddedir. Buğdayda bulunan gluten alkolde çözünen gliadin ve alkolde çözünmeyen gluteninlerden oluşur. Bu maddeler prolin ve glutamin aminoasitlerinden zengindir (34). Yüksek prolin içeriği nedeniyle gluten mide, pankreas ve İB fırçamsı kenar enzimlerinin sindirimine karşı oldukça dirençlidir. Sindirimdeki zorluk nedeniyle uzun zincirli gliadin peptidleri halinde kalır. Bu peptidler İB mukozasında immün yanıtı başlatır (35).

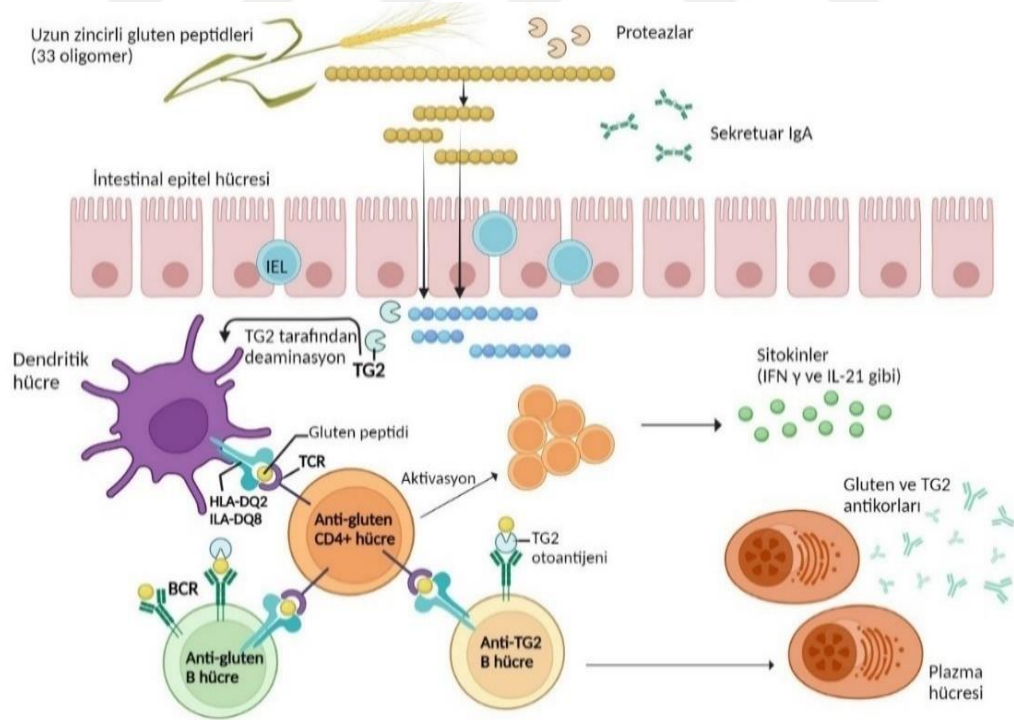
Sindirilemeyen gliadin peptidleri bağırsak lümeninde zonulin ekspresyonunu artırır. Zonulin artışı ile birlikte *Proteaz Active receptor 2* (PAR-2) ve *Epidermal Growth Factor* (EGF) aktive olur. Bu sinyal kaskadı ile İB membranında bulunan ‘sıkı bağlantı’lar (*tight junction*) açılır. Sıkı bağlantıların açılmasıyla birlikte gliadin peptidleri lamina propriaya ulaşır (36) (Şekil 2.2). İnce bağırsak lamina propriasında gliadin peptidlerinin içerisinde bulunan glutamin, transglutaminaz (TG2) enzimi tarafından deamide edilir. Bu biyokimyasal modifikasyon; glutamin kalıntılarının yerini glutamik asit ile değiştirir, bu da gluten peptitlerin antijen sunucu hücreler üzerindeki HLA DQ2 veya HLA DQ8 moleküllerine bağlanma afinitesini arttırır (37). HLA-bağlı gliadin peptitleri glutene özgü CD4+ T hücrelerine sunulur. Glutene özgü CD4+ T hücreleri, HLA tarafından sunulan gliadin peptitlerini hücre yüzeyi T hücre reseptörleri (TCR) ile tanır (38). Aktive edildikten sonra glutene özgü CD4+ T hücreleri, İnterferon (IFN) gama ve IL-21 dahil olmak üzere çeşitli sitokinler salgılar, böylece doku hasarına elverişli olan İB lamina propriasında inflamatuvar bir ortam oluşur (39–41) (Şekil 2.3).

Antijen sunucu hücre, HLA-bağlı gliadin ile karşılaştıktan ve aktive olduktan sonra, CD4 + T hücresi hem glutene özgü hem de TG2'ye özgü sinyaller sağlar. Böylece B hücrelerinin deamide edilmiş gliadin peptitlerine ve TG2'ye karşı antikor salgılayan plazma hücrelerine aktivasyonunu ve farklılaşmasını sağlar (42).

Kazanılmış bağışıklık aktivasyonu sonucunda glutene özgü CD4+ T hücreleri tarafından üretilen IFN- $\gamma$  ve IL-21 dahil olmak üzere sitokinlerin bir alt kümesi, kazanılmış ve doğal bağışıklık arasında bağlantı görevi görür. IL-15, IL-18 ve Tip I interferonların mukozal ekspresyonu artar. Bu sitokinlerden IL-15, CD4+ T hücrelerinin düzenleyici etkilerini inhibe ederek, oral tolerans kaybına ve bağışıklık yanıtın regülasyonuna neden olur. IL-15 artarak Foxp3+ oluşumuna neden olur. Oluşan Foxp3+ regülatuar T hücrelerinin oluşumunu engelleyerek, glutene karşı Th1 inflamatuvar bağışıklık yanıtının gelişmesine yardım eder. Artan IL-15’in etkisiyle  $\beta$  sinyalizasyon bozularak, proliferasyon ve inflamatuvar sitokinlerin üretiminde artışa, bu artışın etkisiyle de İB'deki inflamasyonun artmasına neden olur (43).



Şekil 2.2. Çölyak Hastalığında İnflamasyon



Şekil 2.3. Çölyak Hastalığında Patogenez

İntraepitelyal lenfositler aktive olarak bağırsak epitel hücreleri ile doğrudan etkileşir ve gerektiğinde apoptozu indükleyebilir. Çölyak hastalığında, İEL sayısı artar ve miktarları mukozal atrofinin şiddeti ile ilişkilidir. İlginç bir şekilde, Çölyak hastalarının mukozasındaki İEL'ler TCR'ye bağımlı antijenler tarafından yönlendirilmez. Bunun yerine, bu hücreler Fas ligand, perforin, granzim B ve Tip II integral membran proteini NKG2D'yi içeren mekanizmalar tarafından uyarılan, bağırsak epitel hücre apoptozunun indüklenmesine neden olan sitotoksik dönüşüm sergiler. TİP II integral membran proteini, İEL'lerin yüzeyinde aktive edici bir reseptördür ve IL-15'e yanıt olarak ÇH'de ekspresyonu artar. Bağırsak epitel hücrelerinde eksprese edilen Tip II integral membran proteini için ana ligand, ekspresyonu ÇH'de reseptör sayısı artan, stresle uyarılan MHC Sınıf I polipeptid ilişkili bir protein olan MICA'dır. Tip II integral membran proteini ve MICA'nın etkileşimi, yukarıda belirtilen apoptotik yollarla birlikte doğrudan bağırsak epitel hücre ölümünü indükler. Bu mekanizmalar İB mukozal villöz atrofisinin gelişmesine katkıda bulunur (44–47).

Çölyak hastalığı patofizyolojisindeki temel çevresel etken glutendir. Yapılan çalışmalarla en sık kullanılan tahılların glutamin ve diğer prolamın oranları ortaya konulmuştur. Buğday, arpa ve çavdarda %36 gluten bulunurken, mısır ve pirinçte ise çok düşük oranda gluten bulunmaktadır. Bu nedenle bu gıdaların toksisitesi daha az olarak görülmektedir (28). Gluten içerisindeki, toksikasyondan esas sorumlu olan gliadin yerine; arpada hordein, çavdarda sekalin, yulaftaki avenin bulunur. Gliadin bu maddelerden farklı olarak, alkolde çözülebilen, glutamin ve prolinden zengin, peptit sekansları bulundurur. Bu nedenle bağırsak mukozasına toksik bir prolamindir (48).

Genetik yatkınlığa sahip tüm bireylerde gelişmeyip, bu bireylerin sadece bir alt kümesinde ÇH'nin geliştiği bilinmektedir. Bu da bize genetiğin ve gluten maruziyetinin yanında başka çevresel faktörlerin de hastalık gelişiminde etkili olduğunu göstermektedir. Bunlar arasında; gluten maruziyeti dışında; yaşamın ilk yıllarında geçirilmiş bağırsak enfeksiyonu, bozulmuş bağırsak mikrobiyotası, yetersiz hijyenik koşullar, düşük sosyoekonomik durum gibi etmenler sayılabilir (49,50).

Erken yaşta antibiyotik kullanımı, bu nedenle oluşan İB disbiyozunun ÇH ile ilişkisini inceleyen çok fazla sayıda çalışma bulunmaktadır. Son zamanlarda, bazı

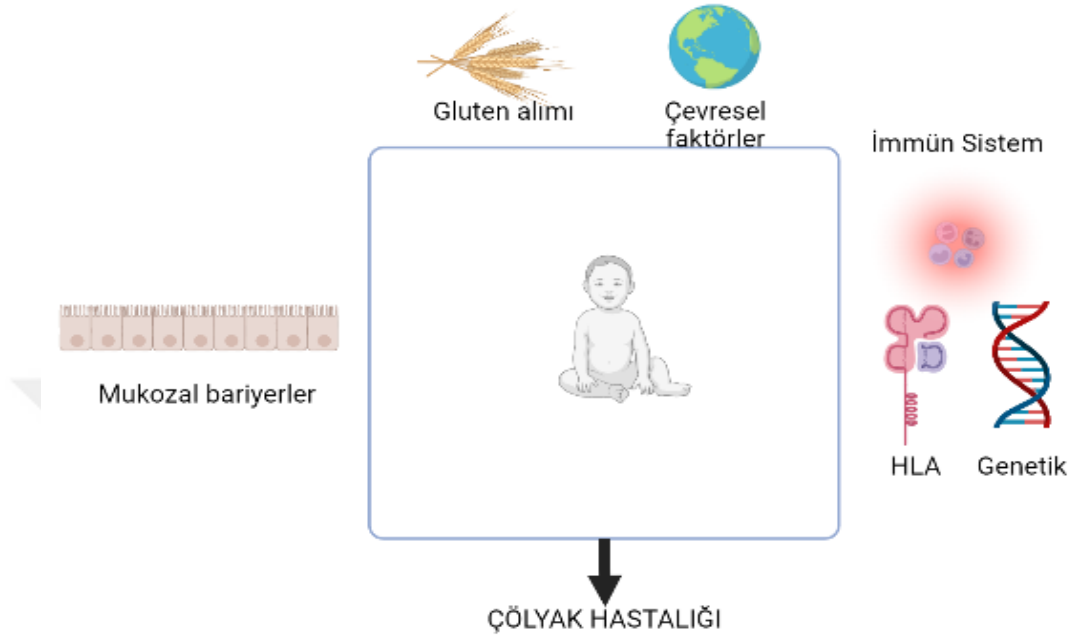


alışmalar H tanısı olan hastalarda bağırsak disbiyozunun ve hasta örneklerinden izole edilen spesifik mikrobiyal virölans genlerinin yaygınlığının arttığını bildirmektedir (51). Francavilla ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışma, H tanısı olan hastaların ince bağırsak ve fekal mikrobiyatasının normal popülasyona oranla daha fazla sayıda gram negatif bakteri (Bakteroides ve Enterobakter türleri) ve daha az sayıda gram pozitif bakteri (Acinetobakter ve Bifidobacterium gibi) içerdiğini göstermektedir (52). Bakterilere ek olarak, adenovirus, herpesvirus tip 1, rotavirüs ve reovirüs de dahil olmak üzere virüsler, H başlangıcında rol oynamaktadır. Yapılan alışmalar H patogeneğinde virüsler dahil olmak üzere mikroorganizmaların rolünü desteklemektedir (53,54).

Çölyak hastalığının gelişiminde, tamamlayıcı beslenmeye geçiş zamanı gibi diğerk çevresel faktörler de rol oynamaktadır. Bu ilişki ilk olarak 1984-1996 yılları arasında İsveç’te meydana gelen bebek beslenmesinde yapılan değişiklikler nedeniyle ortaya çıkan H tanısı alan hastaların sayısında artış olmasıyla tanımlandı. Bu dönemde anne sütü alan bebeklerde tamamlayıcı beslenmeye geçiş aşamasında, anne sütü tamamen kesilene kadar gluten alımı sınırlandırıldı. Ancak, eş zamanlı olarak ticari içerikli kavanoz mamalarında gluten içeriğı artırıldı. Denenen bu beslenme şekli ile tam olarak bir ölyak salgını başladı. Salgın tanımlandıktan sonra yapılan çalışmalarla değiştirilen beslenme şeklinin hasta sayısındaki artışa neden olabileceğı düşünülerek, ebeveynlere anne sütü ile beslenme devam ederken tamamlayıcı beslenmeye yavaş yavaş gluten eklenmesi önerildi ve ticari bebek mamalarında gluten içeriğı azaltıldı. Bu durum salgının sonunu getiren faktörler olarak tanımlandı (55).

Bebeklerde anne sütü alma süresinin ve glutenle tanışma zamanının H üzerine etkileri son zamanlarda yapılmış birçok çalışmada araştırılmıştır. Ancak, bu konuyla ilgili bir fikir birliğı sağlanamamıştır. Glutenle tanışmanın 4-6. aylar arasında olması ve bu döneme kadar anne sütü alımının devam etmiş olmasının daha önce gluten ile karşılaşanlara göre H riskini azalttığı gösterilmiştir (56). Ancak, anne sütü alım süresi ve gluten ile tanışma zamanının H üzerine bir etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (57,58). ESPGHAN bu çalışmalardan elde edilen bilgilerle glutenle ilk tanışmanın 4 ve 7. aylar arasında olması gerektiğini bildirmiştir. Ayrıca

uzun süreli emzirmenin ÇH açısından koruyucu bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir (59) (Şekil 2.4).



**Şekil 2.4.** Çölyak Hastalığının Gelişmesine Neden Olan Etkenler

### 2.1.5. Klinik Bulgular

Çölyak hastalığı, değişken klinik belirti ve bulgular göstermektedir (28,35). Hastalar karın ağrısı, ishal gibi intestinal belirtilerle başvurabileceği gibi, yalnızca ekstraintestinal belirtilerle de başvurabilir (60).

Tanı yöntemlerinin bu kadar gelişmesinden önce ÇH'nin klasik klinik bulgusu ağır malabsorbsiyon bulgularıydı. Ancak, zamanla gelişen artmış ve kolay tanı yöntemleri sayesinde artık hastalığın en sık klinik prezentasyonu hafif multiorgan tutulumu olan sistemik hastalık olarak görülmektedir (3,14,29,61). Gastrointestinal belirtiler hâlâ yaygındır. Ancak, hastalar genellikle hafif ishal, rahatsızlık hissi veya şişkinlik dahil olmak üzere sadece hafif belirtiler gösterir ve hatta gastrointestinal belirtiler olmayabilir. Gelişmiş tanı yöntemleri ve ÇH hakkında artan klinisyen bilgisi muhtemelen ÇH'nin kliniğinde görülen değişikliklerin çoğunu açıklamaktadır (28). Belirtiler intestinal ve ekstraintestinal bulgular olarak ayrılabilir (Tablo 2.2).

**Tablo 2.2.** Çölyak Hastalığında Klinik Bulgular (3)

| <b>İntestinal Bulgular</b> | <b>Ekstraintestinal Bulgular</b> |
|----------------------------|----------------------------------|
| Kronik-İntermittan ishal   | Kilo kaybı ya da kilo alamama    |
| Kabızlık                   | Gecikmiş puberte                 |
| Karın ağrısı               | Anormal karaciğer biyokimyası    |
| Karın şişliği              | Nöropati                         |
| Tekrarlayan bulantı-kusma  | Artrit-Artralji                  |
|                            | Kronik demir eksikliği anemisi   |
|                            | Osteopeni-Osteoporoz             |
|                            | Rekürren aftöz stomatit          |
|                            | Dermatitis herpetiformis         |
|                            | Dental enamel hipoplazi          |

Hastalığın giderek artan bir yelpazede belirtiler göstermesi nedeniyle hastalığı yeniden sınıflandırma ihtiyacı doğmuştur. 2011 yılında Oslo’da, 7 ülkeden 16 katılımcı ile yapılan 14. Uluslararası Çölyak Hastalığı Sempozyumu’nda, hastalığın 12 alt başlık halinde tanımlanması uygun görülmüştür (13).

### **Aseptomatik Çölyak Hastalığı**

Herhangi bir belirti göstermeyen, ancak yapılan testlerde ÇH’nin serolojik olarak gösterildiği bireyler bu grupta sınıflandırılmaktadır. Bu gruptaki hastalar gluten içeren diyet ile beslendikleri halde herhangi bir klasik veya non klasik ÇH belirtisi göstermemektedir. Hastalar çoğunlukla 1. derece akrabalarda ÇH tanısı olduğu için ya da ÇH’ye sıklıkla eşlik ettiği bilinen Tıp 1 DM, Hashimoto tiroiditi, Down sendromu gibi tanılara sahip oldukları için yapılan taramalarda tanı alır. Hastaların zaman zaman halsizlik gibi belirtiler göstermesi nedeniyle subklinik ÇH olarak sınıflandırılmasına karar verilmiştir (13).

### **Tipik Çölyak Hastalığı**

Daha çok küçük çocuklarda, özellikle yaşamın 4.-24. aylarında, diyetle gluten alımını takiben ortaya çıkan ishal, kusma, karın ağrısı, büyüme-gelişme geriliği gibi gastrointestinal bulgularla karakterize şeklidir. İshal en sık görülen bulgudur,

karakteristik olarak cıvık, kötü kokulu, açık renktedir. Malabsorbsiyona bağlı olarak büyüme ve gelişme geriliği, kilo alamama veya tartı kaybı, D vitamini emiliminin bozulmasına bağlı olarak rikets, osteoporoz, kırıklar ve demir emiliminin bozulmasına bağlı tedaviye dirençli DEA görülebilir (13).

Tanıda ne kadar gecikme yaşanır, gluten maruziyeti süresi ne kadar uzarsa hastalık belirtilerinin o kadar şiddetli olması beklenebilir (62).

2011 yılında Oslo’da yapılan toplantıda son zamanlarda diğer belirtileri olan hasta sayısı artması nedeni ile tipik ÇH terimini kullanmanın doğru olmayacağı kararı alınmış, hastalığın klasik ÇH olarak tanımlanması kararlaştırılmıştır (13).

### **Atipik Çölyak Hastalığı**

Çoğunlukla 5-7 yaş üstü büyük çocuklar ve erişkinlerde görülür. Gastrointestinal bulguların görülmesi beklenmez (13). Boy kısalığı, anemi, nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar, osteoporoz görülebilen belirtiler arasında yer almaktadır (63).

En sık tedaviye dirençli DEA ile karşılaşılmaktadır. Bunun yanında vitamin B12 eksikliği ve folat eksikliğine bağlı anemi görülebilir. D vitamini eksikliği görülüp, ÇH tanısı alan birçok hasta bulunmaktadır. Klasik olarak bağırsaklarda oluşan inflamasyona bağlı olarak gelişen villöz atrofi sonucunda emilim bozulurak vitamin ve mineral eksiklikleri ortaya çıkar (63,64).

Aynı zamanda bu grubun içindeki hastalar nörolojik belirtiler (depresyon, konvulsiyon, ataksi gibi), boy kısalığı, dermatitis herpetiformis benzeri döküntüler, dişte enamel hipoplazileri gibi non klasik belirtilerle başvurabilirler (65,66).

2011 yılında Oslo’da yapılan toplantıda atipik ÇH yerine non-klasik ÇH teriminin kullanılmasının daha doğru olacağına karar verilmiştir (13).

### **Klasik Çölyak Hastalığı**

Malabsorbsiyon belirti ve bulguları ile başvuran hastalar bu grupta sınıflandırılmaktadır. Malabsorbsiyon bulguları arasında ishal, steatore, karın şişliği, kas yıkımı, anoreksi, davranışsal bozukluk, kilo kaybı veya büyüme geriliği sayılabilir (13).

Önceki yıllarda klasik ve tipik ÇH benzer kavramlar olarak kullanılmıştır. Ancak, 2011 yılında Oslo’da yapılan toplantıda klasik ÇH teriminin kullanımını teşvik

edilmektedir. Çünkü gitgide artan atipik ÇH tanısına sahip hastaların yanında klasik ÇH teriminin kullanılmasının daha doğru olacağı savunulmuştur (13).

Klasik ÇH, glutenle tanışmayı takiben ortalama olarak 6-18. aylar arasında ortaya çıkar. Malabsorbsiyona ikincil olarak hastalarda malnütrisyon tablosu gelişir (67).

### **Klasik Olmayan Çölyak Hastalığı**

Malabsorbsiyon belirti ve bulguları olmadan ortaya çıkar. Hastalar daha önceki dönemlerde atipik ÇH olarak adlandırılmıştır (13).

Genelde süt çocuğu döneminden sonra görülürler. Hastalarda GİS ilişkili bulgu görülmez ya da GİS ilişkili bulgulardan yalnızca bir tanesi malabsorbsiyon bulguları olmadan (karın ağrısı, bulantı gibi) ortaya çıkar (13).

Klasik olmayan ÇH’de belirti ve bulgular çok çeşitlidir. Hastalar genel olarak anemi, boy kısalığı, kabızlık, osteoporoz, dental enamel hipoplaziler gibi klasik olmayan bulgularla tanı alırlar (68). Nörolojik belirtiler, psikiyatrik bozukluklar ÇH’ye bağlı olarak görülebilir (65,69). Klasik olmayan ÇH’de en sık görülen bulgu DEA’dır. Demir esas olarak ÇH’de de en sık tutulan bölge olan proksimal İB’den emilir. Çölyak hastalığının neden olduğu inflamasyona bağlı olarak mukozadaki emilim mekanizmasının bozulması ile demir emilimi bozulur ve sonucunda DEA gelişir (64,70). Emilimin bozulması ile birlikte, inflamasyona bağlı kronik hastalık anemisi ve bağırsaklardan olabilecek gizli kan kayıpları ÇH’deki diğer anemi nedenleridir (71).

Demir emiliminin yanında ÇH’de folik asit ve vitamin B12 emilimleri de etkilenebilir. (71). Vitamin B12’nin esas emilim yeri terminal ileumdur. Bu nedenle B12 vitamini eksikliği görülen hastaların terminal ileumun da tutulmuş olduğu, ciddi belirtiler gösteren hastalar olması beklenir (72). Folik asit emiliminin sorunsuz gerçekleşmesi için enterositlerdeki peptidaz ile konjuge olması gerekmektedir. ÇH’de inflamasyon nedeniyle peptidaz enziminin sekresyonu bozulduğundan folat emilimi bozulur ve sonucunda folat eksikliği gelişir. Hastalar megaloblastik anemi ile başvurabilir (73).

Klasik olmayan ÇH’de, hastalar bozulmuş kemik mineralizasyonu ile başvurabilir. Hastalarda görülen bozulmuş kemik mineralizasyonunun birçok nedeni olmakla birlikte, en çok suçlanan mekanizma, ÇH’ye bağlı kalsiyum emiliminin bozulması, buna bağlı gelişen sekonder hiperparatirodizm, kemik metabolizmasındaki dengenin bozulmasıdır (74).

Boy kısalığı, klasik olmayan ÇH’de en sık görülen bulgular arasındadır. Rijn ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada boy kısalığı ile başvurmuş olan hastaların %1,7-8,3’ünde ÇH saptandığı bildirilmiştir (75).

### **Sessiz Çölyak Hastalığı**

Herhangi bir belirtisi olmayan çocuk veya erişkinde rastlantısal olarak ÇH’nin saptanmasıdır. Çoğunlukla 1. dereceden akrabada ÇH varlığı, Tip 1 DM gibi ÇH’ye yatkınlık yaratan bir durum varlığı nedeniyle tarama yapılırken tanı alır. Asemptomatik hastalıktan farkı, bu grupta hafif silik belirtilerin görülebilesidir. Bu hastalarda ÇH serolojisi pozitif bulunur ve İB biyopsisinde mukozal hasar görülmektedir (13).

### **Subklinik Çölyak Hastalığı**

Tarama sırasında ÇH tanı kriterlerini karşılayan, ancak yeterince belirti ve bulguya sahip olmayan hastalar bu grupta yer almaktadır (13).

### **Semptomatik Çölyak Hastalığı**

Gluten alımıyla ortaya çıkan GİS ve/veya GİS dışı bulgulara sahip olan hasta grubu bu alt başlıkta yer almaktadır. Aşikâr ÇH olarak da tanımlanmakta olan bu tip, 2011 Oslo sınıflamasından sonra semptomatik ÇH olarak adlandırılmıştır. Herhangi bir belirtiyle tanı almış ve belirti gösteren hastalar olarak da açıklanabilir (13).

### **Aşikâr Çölyak Hastalığı**

Çölyak Hastalığı tanısı alan ve GİS ve/veya GİS dışı belirgin bulgusu olan hastalar bu grupta yer almaktadır. Ancak, semptomatik ÇH’nin daha uygun olması nedeni ile aşikâr ÇH teriminin kullanılmaması önerilmektedir (13).

### Dirençli Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı tanısı konulduktan sonra 12 aydan uzun süre tam olarak glutensiz diyetle uyuma rağmen, malabsorbsiyon bulgularının (ishal, kilo kaybı, karın ağrısı, hipoalbüminemi gibi) devam ettiği ve biyopside villöz atrofinin gösterildiği hasta grubunu tanımlamaktadır. Bu hasta grubunda diğer villöz atrofi nedenlerinin dışlanmış olması gereklidir (76) (Tablo 2.3).

**Tablo 2.3.** Villöz Atrofi Yapan Nedenler (28)

#### İmmün Hastalıklar

- *Çölyak Hastalığı*
- *Otoimmün Enteropati*
- *İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları*

#### İmmün yetmezlikler

#### Enfeksiyonlar

#### Nutrisyonel Yetmezlik

#### Maligniteler

#### Diğer Nedenler

- *Peptik duodenit*
- *Non steroid anti inflamatuvar ilaçlar*
- *Eozinofilik gastroenterit*
- *Radyoterapi ve kemoterapi*

Dirençli ÇH tanısına sahip olan hastaların çoğu serolojik olarak negatiftir. Serolojinin pozitif olması dirençli ÇH tanısını dışlamaz (13). Ancak, serolojik testleri pozitif olan hastalarda dirençli ÇH tanısı konulmadan önce gluten maruziyetinin mutlaka sorgulanması, ayrıntılı bir diyet öyküsü alınması gerekir (77).

### Latent Çölyak Hastalığı

Bu grup 4 farklı hasta popülasyonunu oluşturmaktadır. Biyopsi materyalinde histopatolojik olarak mukozanın normal olduğunun gösterildiği fakat ÇH serolojisi pozitif olan hastalar, glutensiz diyetle uyumu tam olmasına rağmen bir süre sonra gluten içeren diyetle karışlaştığında mukozanın atrofik olduğunun gösterildiği

hastalar, tanı konulamayan ÇH veya herhangi bir otoimmün hastalığa sahip olan hastalarda ortaya çıkmış olan ÇH bu gruba dahil olmaktadır. Tüm bu tanımlar için potansiyel ÇH teriminin kullanılması gerektiği daha uygun görülmüştür (13).

### **Potansiyel Çölyak Hastalığı**

Genotip olarak HLA DQ2 ve HLA DQ8 taşıyan ve çölyak otoantikörleri pozitif olan bireylerde İB histopatolojisinin normal ya da İEL sayısında minimal artış ile karakterize olmasıdır. Asemptomatik dahi olsalar ilerleyen yıllarda çölyak enteropatisi gelişimi riski taşırlar. Çölyak hastalığında yamalı tutulum görülebilmesi nedeniyle, bu hastalarda, yeterli ve uygun şekilde (en az biri bulbustan olmak koşuluyla, dört farklı bölgeden) biyopsi almak gereklidir (13).

### **2.1.6. Tanı**

Çölyak hastalığının görülme sıklığının bütün dünyada çok yaygın olduğu, farklı toplumlarda ortalama %1,4 oranında görüldüğü bilinmektedir. Çölyak hastalığı tanısı, klinik, serolojik, genetik ve histopatolojik bulguların birlikte değerlendirilmesi ile konulur. Son dönemde ÇH ile ilgili serolojik ve genetik belirteçlerin yaygınlaşması ile belirtiler görülmeden, ÇH tanısı koyma ihtimali artmıştır (78).

ESPGHAN'ın son güncellemesinde biyopsi olmadan tanı yaklaşımında; ÇH'de görülen belirtilerin olması, dTG IgA düzeyinin normal değerin üst sınırından 10 kat veya daha yüksek olması, EMA titresinin pozitif olması durumunda ÇH tanısı koyularak biyopsiye gerek kalmadan glutensiz diyetle başlanması gerektiği bildirilmiştir (79). Ancak ülkemizde ve dünyanın birçok merkezinde, halen altın standart tanı yöntemi olarak intestinal biyopsi kullanılmaktadır (80).

### **Seroloji**

Modern serolojik testlerin keşfiyle ÇH tanısını koymak aslında oldukça kolaylaşmıştır. Ancak, non-klasik belirtiler dolayısıyla, klinisyenin ÇH'den şüphelenmemesi hastalığın tanısındaki zorluğun temel nedenini oluşturur (81).

Klinik olarak ÇH şüphesinin olduğu durumlarda, serolojik testlerin pozitifliğinin gösterilmesi, biyopsi yapılmadan hastalık tanısını koyduracağından, gereksiz invaziv işlemi korumak için faydalıdır (81,82). Bu testlerle besinlerdeki



proteinlere (gluten) ve bağırsak mukozasındaki yapısal proteinlere (endomisyum, retikülin, transglutaminaz) karşı oluşmuş antikorlar aranmaktadır. En duyarlı ve spesifik testler dTG IgA ve EMA'dır (83). Anti-gliadin antikorların (AGA) düşük duyarlılık ve özgüllük nedeni ile tanıda kullanılması önerilmemektedir (3,84). Çölyak hastalarının yaklaşık %2-3'ünde IgA eksikliğine bağlı olarak IgA temelli serolojik testler negatif bulunur. Dolayısı ile tarama programlarında serolojik testlerin yanı sıra serum IgA düzeyinin mutlaka gösterilmesi, olası bir IgA eksikliğinin dışlanması gerekmektedir (83).

İlk aşamada ve tarama testi olarak dTG IgA kullanılır. dTG IgA düzeylerinin tayini *Enzim-Linked ImmunoSorbent Assay* (ELISA) yöntemine dayanır. Bu düzey bazı otoimmün hastalıklardan (Tip 1 DM, otoimmün tiroidit gibi) veya enfeksiyonlardan etkilenebileceğinden yanlış pozitiflik veya yanlış negatiflikler görülebilir. Anti endomisyum antikor serolojik testler arasında en yüksek özgüllüğe sahip olandır. Ancak, temeli immün floresan yöntemine dayalı olduğundan pahalı, zahmetli, subjektiftir. Bu nedenle tarama testi olarak kullanılması önerilmemektedir (85) (Tablo 2.4).

**Tablo 2.4.** Çölyak Hastalığı Tanısında Kullanılan Serolojik Testler (84)

| Test    | Duyarlılık | Özgüllük | Pozitif Öngörü | Negatif Öngörü |
|---------|------------|----------|----------------|----------------|
| AGA IgA | 57-78      | 71-87    | 0,2-0,9        | 0,4-0,9        |
| AGA IgG | 55-100     | 71-100   | 0,3-1,0        | 0,7-1,0        |
| ARA IgA | 78-97      | 98-100   | -              | -              |
| EMA IgA | 86-100     | 98-100   | 0,98-1,0       | 0,8-0,95       |
| DTG IgA | 77-100     | 91-100   | >0,9           | >0,95          |
| DGP     | 79-98      | 80-95    | -              | -              |
| DTG IgA | 98-100     | 98-100   | >0,9           | <0,95          |
| EMA IgA |            |          |                |                |

AGA:Anti Gliadin Antikor, ARA: Anti Retikülin Antikor, EMA: Anti Endomisyum Antikor, DTG: Doku Transglutaminaz Antikor, DGP: Anti Deamidated Gliadin Peptid,

Yakın zamanlarda kullanıma giren anti deamidated gliadin peptid (DGP) düzeyi, diğer serolojik testlerin kaçırdığı çölyak hastalarının tanısında kullanılır. Özellikle 2 yaşın altında ve (IgG tipinde bir antikor olduğundan) selektif IgA eksikliği gibi IgA düzeylerinin düşük olduğu olgularda oldukça değerlidir (83).

### Histopatoloji

Günümüzde serolojik testlerin özgüllük ve duyarlılığının artmasına ve biyopsi olmadan tanı algoritmaları geliştirmesine rağmen ÇH tanısında altın standart olarak histopatolojik inceleme yerini korumaktadır (82). İlk histopatolojik skorlama, 1992 yılında Michael Newton Marsh tarafından yapılmıştır (Tablo 2.5). İzleyen dönemlerde farklı sınıflama yöntemleri geliştirilmiştir. Günümüzde ise en çok 1992 yılında yapılan Marsh ve 1999 yılında yenilenen modifiye Marsh-Oberhuber sınıflaması kullanılmaktadır (83,84) (Tablo 2.6).

**Tablo 2.5.** Marsh Sınıflaması (86)

| Tip                          | Histopatolojik bulgu                                                                        |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tip 0: (Preinfiltratif Evre) | Normal ince bağırsak mukozası<br>İEL sayısında artış (>25/100 epitelyal hücre)              |
| Tip 1: (İnfiltratif Evre)    | Normal villus yapısı (villus/kript: 3/1)<br>İEL sayısında artış (>25/100 epitelyal hücre)   |
| Tip 2: (Hiperplastik Lezyon) | Normal villus yapısı<br>Kript hiperplazisi<br>İEL sayısında artış (>25/100 epitelyal hücre) |
| Tip 3: (Destruktif Lezyon)   | Kript hiperplazisi<br>Değişik derecede villöz atrofi                                        |

İEL: İntraepitelyal Lenfosit

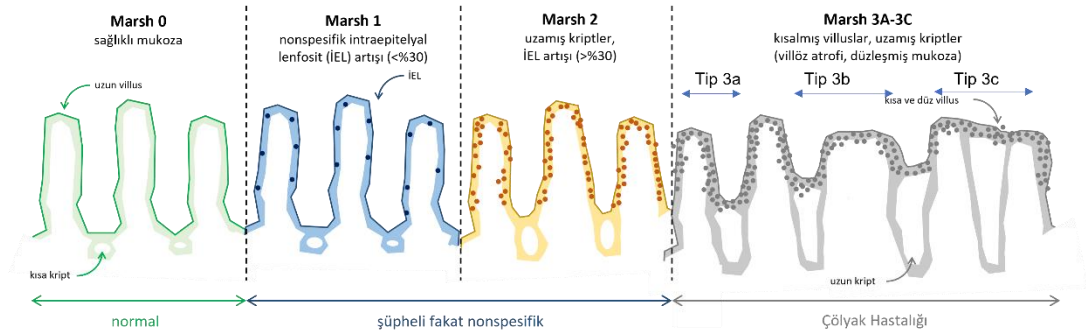
Biyopsi materyallerinde İB mukozasındaki karakteristik değişikliklerin histopatolojik olarak gösterilmesi ile ÇH tanısı konulmaktadır. ESPGHAN'da önerilen yöntem, endoskopik girişim sırasında intestinal mukozanın en az 4 farklı bölgesinden biyopsi örneği alınması, ve bu örneklerin en az birinin bulbustan olmasıdır (3).

Alınan biyopsi örneklerinin patolojik incelemesi Marsh-Oberhuber Sınıflamasına göre değerlendirilir. Bu sınıflama sistemi; İB mukozasından alınan biyopsi örneğini, İEL sayısı, kript hiperplazisi ve villus atrofisi düzeyine göre evrelere ayırır. Tip 1’de normal villus yapısı ve intraepitelyal lenfositosis görülür. Tip 2’de intraepitelyal lenfositosis kript hiperplazisi eşlik eder, Tip 3’te villusların boyutunda orta dereceden şiddetli dereceye varan bir azalma vardır, 3 alt gruba ayrılır ve Tip 3c’de total villus düzleşmesi ve kript hiperplazisi görülür (87,88) (Şekil 2.5).

**Tablo 2.6.** Marsh-Oberhuber Sınıflaması (87)

| Tip                          | Histopatolojik bulgu          |
|------------------------------|-------------------------------|
| Tip 0: (Preinfiltratif Evre) | Normal ince bağırsak mukozası |
| Tip 1: (İnfiltratif Evre)    | İEL sayısında artış           |
| Tip 2: (Hiperplastik Lezyon) | Tip 1 + hiperplastik kriptler |
|                              | 3a: Parsiyel villöz atrofi    |
| Tip 3: (Destruktif Lezyon)   | 3b: Subtotal villöz atrofi    |
|                              | 3c: Total villöz atrofi       |

İEL: İntraepitelyal Lenfosit



**Şekil 2.5.** Marsh-Oberhuber Sınıflaması

### 2.1.7. Komplikasyonlar

Çölyak hastalığı tanısı almış olan hastaların, glutensiz diyet başlandıktan sonra hasta olmayan bireylerle aynı uzunlukta bir hayat sürdüğü klinisyenler tarafından

gözlenmektedir. Ancak, hastaların bir kısmında kanser gibi ciddi komplikasyonlar gözlenebilir (89). Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma, Hodgkin dışı lenfomalar, bağırsak adenokarsinomları sıklığında artış olduğu bildirilmiştir (90,91).

İsveç'te yapılan büyük epidemiyolojik kayıt çalışmasında, mortalitenin genel popülasyona oranla 1,4 kat artmış olduğu gösterilmiştir (92). Birleşik Krallık'ta 2000'e yakın ÇH tanısı olan hastada yapılan bir çalışma ise, hastaların artmış bir mortalite riskine sahip olmadığını göstermiştir. Ancak, aynı çalışmada hastaların Hodgkin dışı lenfomadan ölme olasılığının normal popülasyona oranla %0,15 daha fazla olduğu gösterilmiştir (93).

### 2.1.8. Tedavi

Şu ana kadar kanıtlanmış tek tedavi yaşam boyunca sürdürülecek olan glutensiz diyettir. Çölyak hastalığında, İB mukozal iyileşmesi ve belirtilerin hafifletilmesi için diyetle bağlılık esastır (94). Günlük 10-20 mg gluten alımı zararsız görünür, ancak günlük 200-500 mg'lık tüketim, ince bağırsak villöz hasarına ve inflamasyonun artmasına neden olur. Bu nedenledir ki hastaların diyetle tam uyum gerekmektedir (95).

Standart batı diyeti günlük 10-20 gram gluten içerir (96). Glutensiz ürünlerin mevzuatı *World Health Organisation* (WHO) *Codex Alimentarius* standardını temel alır. Buna dayalı olarak 2012'de Avrupa Komisyonu ve 2013'te *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) bir takım düzenlemeler yayınlamıştır. Bu düzenlemede glutensiz etiketi içeren bir ürünlerdeki gluten miktarı milyonda 20'den daha az veya kg gıda başına 20 miligramdan daha az olması gerekmektedir (96).

Yapılan çalışmalar devam etmekle birlikte, şu ana kadar ÇH'de onay almış, rutin kullanılan herhangi bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır. Çok çeşitli ilaç denemeleri olmakla birlikte umut vaat eden bazı çalışmalar aşağıda belirtilmiştir.

Larazotid Asetat (AT- 1001); bağırsak permeabilitesini düzenleyen, sekiz aminoasitlik sentetik bir regülatuar proteindir. Etkisini sıkı bağlantılar üzerinden göstermektedir. Larazotid zonulin reseptörlerini inhibe eder, bunun sonucu olarak uyarıların etkisiyle aktin fragmanlarının yeniden düzenlenmesi engellenir. Sıkı bağlantıların geçirgenliği azalır. Bu konuda yapılan çalışmalarda sadece glutensiz diyet ile İB mukozal

bütünlüğünün geriye kazanıldığı olgularda, küçük miktarlarda alınan glutene karşı etkinliği olduğu gösterilmiştir (97,98).

Latiglutenaz (ALV003), iki rekombinant proteinden oluşan enzim terapisinin örneğidir. Gliadin türevi oligomerlerin lamina propriaya girmesi ve bir bağışıklık reaksiyonu başlatmaması için oligomerler dokuz veya daha az amino asit içermelidir. Latiglutenaz, isminden de anlaşılacağı gibi, uzun zincirli gliadin peptidlerini kısaltarak immün yanıtın başlamasını engeller. Şiddetli yakınmaları olan hastalarda rahatlama sağladığı gösterilmiştir (99).

ZED1227; mukozada TG2 tarafından glutenin kimyasal modifikasyonunu inhibe ederek inflamasyonun ilk aşamasını baskılamaktadır. Yapılan çalışmalarda bu preparatla tedavi edilen ve orta düzeyde gluten maruziyeti bulunan hasta grubunda, İB mukozasındaki atrofinin önemli düzeyde azaldığı gösterilmiştir (100).

AMG 714; glutenle karşılaştığında ekspresyonu artan IL-15'in monoklonal antikorudur. IL-15'i inhibe ederek İEL'lerin farklılaşmasını ve dolayısıyla inflamasyonu inhibe etmektedir. Faz 2 çalışması yürütülen bu preparatın rutinde kullanımı bulunmamaktadır (101).

BL-7010; glutenin polimerizasyonunu sağlamaktadır. Glutenin polimerizasyonu toksik etkisinin ortadan kalktığı rat çalışmalarında gösterilmiştir. İnsanlarda kullanımında mukozal hasarı azalttığı görülmüştür (102).

NexVax2 (çölyak aşısı); her biri 15-16 amino asit uzunluğunda olan NPL001, NPL002 ve NPL003 adlı üç tescilli, immünodominant gliadin peptitinden oluşur. Aşı hedefi, antijen sunan hücreyi gluten-reaktif CD4 + T hücrelerine bağlayan HLA DQ2.5-epitop-TCR kompleksidir. Antijen-antikor bağlanmasını bozarak, İB'de devam eden inflamasyonu önler, bağırsaklardaki mukozal hasar iyileşir ve diyetsiz yaşam sürdürülebilir (103).

*Gluten Friendly Flour* (GLUFR); mikrodalga ışınlarını kullanarak kullanarak buğdaydaki gluten proteinlerini detoksifiye etme esasına dayanır. Öğütmeden önce, yüksek sıcaklıklara ulaşmak için temizlenmiş, hidratlanmış buğday çekirdeklerine %15-18 oranında nemle mikrodalga enerjisi uygulanır. İşlem, 80-90°C sıcaklığa ve

tahıllarda % 13-13,5 neme ulaşılana kadar birkaç döngü boyunca tekrarlanır. Bundan sonra, taneler 24 saat boyunca oda sıcaklığında kurutulur ve öğütülür. Glutenin immünotoksitesini % 99 oranında hafifletmeyi amaçlar. Bu konuda yapılmış birkaç çalışma tamamlanmış, ancak sonuçları henüz yayınlanmamıştır (101).

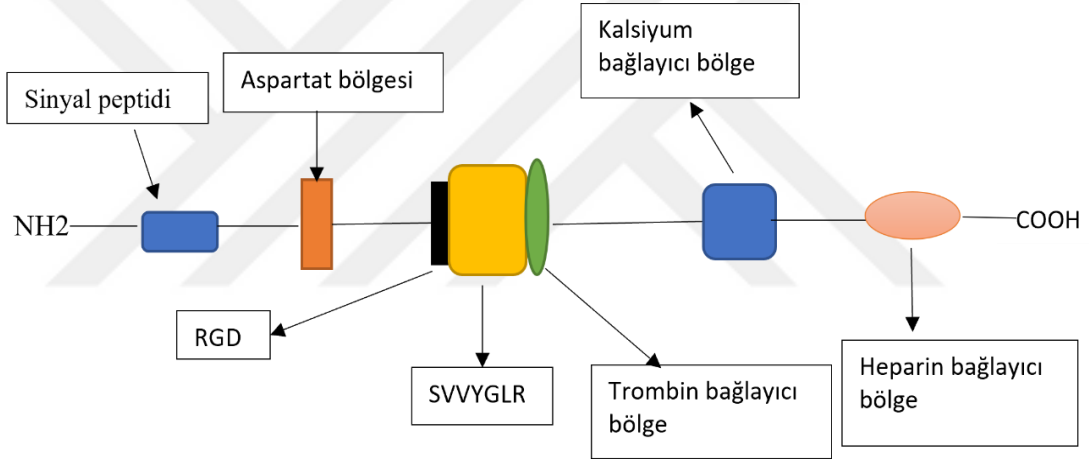
Steroidler; refrakter ÇH'de inflamasyonu ve dolayısıyla mukozal hasarı azaltmak, şiddetli bulguların gerilemesine yardımcı olmak amacıyla kullanılır (76).

## 2.2. Osteopontin (OPN)

Osteopontin, ilk olarak kemik dokuda tanımlanmış, sonrasında bağımsız olarak salgılanan fosfoprotein I (SppI) ve erken T lenfosit aktivatörü-1 (ETA-1) olarak isimlendirilmiştir. Kromozom 4'te yer alan *Small Integrin Binding Linked, N-Binding Glycoprotein* (SIBLING) ailesinin bir üyesidir (104). Sentezlendiğinde 32 kDa ağırlığına sahiptir ancak, post-translasyonel modifikasyonlar nedeniyle ağırlığı 44-75 kDa aralığına ulaşır. Yaklaşık olarak 314 aminoasitten oluşur ve serin, glutamat ve aspartat gibi aminoasitlerden zengin olması nedeniyle negatif yük yoğunluğuna sahiptir. Kalsiyum bağlanma bölgesi, 2 adet heparin bağlanma bölgesi, trombin bağlayıcı bölge, arjinin-glisin-aspartat bağlanma bölgesi (RGD) içermektedir (Şekil 2.6). N-bağlı ve O-bağlı oligosakkaritler içeren OPN, fibronektin, kollajen tip 1 gibi ekstrasellüler matriks (ECM) proteinleri ile doğrudan etkileşime girebilir (105).

Osteopontin, birçok hücre tipi ile etkileşime olanak sağlayan çoklu, fonksiyonel, adheziv elemanlar içermektedir. Etkileştiği hücreler arasında düz kas hücreleri, endotel hücreleri ve inflamatuvar hücreler sayılabilir. Adhezyondan asıl sorumlu olan alan RGD bölgesidir. RGD bölgesi  $\alpha\beta1$ ,  $\alpha\beta3$ ,  $\alpha\beta5$ ,  $\alpha\beta6$ ,  $\alpha8\beta1$  ve  $\alpha5\beta1$  integrinleri aracılığıyla, OPN'nin diğer proteinlerle etkileşmesine aracılık etmektedir. RGD alanının C-terminalinde, trombinle bölünme sonrasında açığa çıkmış olan serin-valin-valin-tirozin-glutamat-lösin-arjinin (SVVYGLR) dizisi bulunmaktadır. Bu dizi  $\alpha9\beta1$ ,  $\alpha4\beta1$  ve  $\alpha4\beta7$  integrinleri ile etkileşime aracılık etmektedir. Bunun yanında OPN, bir hyaluronik asit reseptörü olan CD44 ile etkileşime girmektedir. Yapılan çalışmalarda OPN'nin özellikle osteoklastlarda CD44 ekspresyonunun ana düzenleyicisi olduğu gösterilmiştir (106,107).

Osteopontinin işlev görebilmesi için posttranslasyonel modifikasyona uğraması gerekmektedir. Bu modifikasyonda sülfasyon, glikozilasyon, transglutaminasyon ve serin ve treonin gibi aminoasitlerin fosforilasyonu da yer almaktadır. Salgılanan OPN'nin fosforilasyon derecesi dokuya özgüdür, örneğin anne sütünde bulunan OPN, 36 adet fosfat bölgesi ile en yüksek fosforilasyon seviyesine sahip OPN'dir (108). Fosforile OPN'nin düz kas hücrelerinde kalsifikasyonu inhibe ettiği, ancak fosforile olmamış veya in vitro olarak üretilmiş OPN'nin kalsifikasyon üzerinde etkisinin olmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Transglutaminaz 2 ile polimerize olan OPN, SVVYGLR alanından bağımsız olarak  $\alpha 9\beta 1$  integrin yoluyla adheziv etki göstermektedir (109,110).



**Şekil 2.6.** Osteopontinin Biyokimyasal Yapısı

Posttranslasyonel modifikasyonun yanında OPN biyoaktivitesi proteolitik mekanizmalar sayesinde de düzenlenmektedir. Osteopontin, matriks metalloproteinazları olan MMP-3, MMP-7, MMP-2, MMP-9 ve trombin için bir substrat görevi görmektedir. İnsanlarda tanımlanmış olan OPN'nin sahip olduğu üç bölge (Gly166- Leu167, Ala201-Tyr202 ve Asp210-Leu211) MMP'lerle etkileşime girmektedir (111). Yapılmış olan bir rat çalışmasında trombin ile proteolitik bir işleminden geçmiş olan OPN'nin, romatoid artritli hastaların sinoviyal sıvısında

SLAYGLR (insandaki SVVYGLR)'ye karşı bir antikör üreterek, buraya inflamatuvar hücrelerin göçünü engellediği gösterilmiştir (112).

Osteopontinin hücre içi formu dendritik hücreler ve makrofajlarda sentezlenmektedir. Hücre içi OPN (iOPN), N terminal sinyal dizisinden yoksundur ve adaptör proteinler olan TLR9 ve MyD88 ile etkileşir. Bu etkileşim sonucunda bir transkripsiyon faktörü olan IRF7'yi aktive eder, IFN-  $\alpha$  ekspresyonu indüklenir ve sonuçta Th1 aracılı bağışıklık ve proinflamatuvar sürece yardımcı olur (113,114). Yapılan çalışmalarda iOPN'nin aynı zamanda T helper 17 (Th17) yanıtını artırdığı, bu nedenle IL-17 salınımının arttığı ve otoinflamatuvar süreçlerde bu nedenle düzeyinin arttığı öne sürülmüştür (115).

Osteopontin salınımının düzenlenmesi tam olarak anlaşılamamakla birlikte makrofajlardan salınımının TNF-  $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  ve IL-6 gibi moleküller tarafından uyarıldığı bilinmektedir. Aynı zamanda yapılan çalışmalarda anjiyotensin II, forbol esterleri ve oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) gibi moleküllerin ve D vitamini, IFN uyarıcı elementler, glukokortikoidler ve pürinden zengin dizilimin OPN salınımını uyardığı gösterilmiştir (116). Nakamachi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada karaciğer X faktörünün ve peroksizom proliferatif reseptörünün OPN üretimini baskıladığı bildirilmiştir (117).

Vücutta birçok biyolojik süreçte yer alır. Bunlar arasında akut ya da kronik inflamasyonlar, hücrelerde canlılık-ölüm (apoptosis) sürecindeki denge, yara iyileşmesi, çeşitli maligniteler, Tip 1 ve 2 DM sayılabilir (118,119).

Osteopontin, T hücreleri ve makrofajlar için önemli bir çekici maddedir. İnflamasyon süreci başladığı andan itibaren, dendritik hücreler, T hücreleri, makrofajlar, endotel hücreleri, kas dokusu gibi hücrelerden OPN salınımı artar. Artan OPN salınımı makrofaj ve T hücrelerinin inflamasyon bölgesine göçünü artırarak inflamasyon sürecini hızlandırır (120). Ratlarda yapılmış olan bir çalışmada, dokudaki OPN uzaklaştırılmış ve bu dokularda *Listeria Monositogenes*, Herpes Simpleks ve *Mycobacterium Bovis*'e bağlı enfeksiyonların sıklığı ve şiddetinde artış olduğu gösterilmiştir (121). Benzer olarak insanlarda yapılmış olan bir çalışmada, OPN düzeyi düşüldükçe mikobakteriyel enfeksiyonlara direncin arttığı gösterilmiştir (122).



Yapılan çalışmalarda OPN'nin IL-10 üretimini azalttığı, IL-12, IL-13 ve IFN- $\gamma$  üretimini artırdığı, makrofaj ve T hücre aktivasyonunu artırdığı, bu nedenle de inflamatuvar süreci hızlandığı gösterilmiştir. Osteopontinin yara iyileşmesinde de önemli roller oynadığı gösterilmiştir. Endotelial hücreleri apoptozdan korur. Yara iyileşmesindeki rolünü fibroblast proliferasyonunu artırarak ve metalloproteinaz sekresyonunu düzenleyerek yerine getirmektedir (105).

İlk olarak kemik dokuda tanımlanan ve kemikten yüksek oranda salınan OPN, osteoblast ve osteoklast hücreleri tarafından üretilmektedir. Kemik dokuda sentezinin uyarılması kalsitriol tarafından düzenlenmektedir (123). Osteopontin, kemik dokuya en sıkı bağlanan non-kollajenöz yapılardan birisi olma özelliğini taşımaktadır. Kemik dokunun mineralizasyon sürecinde; hücreler arasındaki bağlantılar, osteoklast fonksiyonları ve ECM mineralizasyonunun düzenlenmesi olmak üzere başlıca 3 görevi bulunmaktadır (124). Osteopontin kemik doku yıkımında iki temel mekanizma ile rol alır. Bu mekanizmalardan ilki OPN'in integrin  $\alpha\beta3$  aracılığıyla osteoklast hücrelerinin tanınmasını ve kemik dokuya yapışmasını sağlaması, ikincisi ise yine integrin  $\alpha\beta3$  aracılığıyla osteoklast fonksiyonunu düzenlemesidir (125,126).

Hem hayvanlarda hem de insanlarda var olduğu gösterilmiş olan OPN, makrofajlardan kemik hücrelerine, tümör hücrelerinden İB hücrelerine kadar çok çeşitli hücreler tarafından üretilen bir glikoproteindir (104). Ekstrasellüler matrikste, hücre göçüne öncüllük eden OPN, çeşitli integrinler ve CD44 reseptörleriyle etkileşerek tümörlerin oluşmasında ve ilerlemesinde önemli görev üstlenmektedir (127,128). Bu konuda yapılmış olan çalışmalar sayesinde artan bilgi birikimiyle OPN'nin bazı kanser türlerinde tanı ve takip aşamasında faydalı olabilecek bir biyobelirteç olarak kullanılması fikri ortaya atılmıştır (127,129,130).

Diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonlarda OPN'nin önemli rolü bulunmaktadır (131,132). Ratlarda yapılmış olan bir çalışmada, diyabetik ratların arterlerinin media tabakasında OPN salınımının arttığı gösterilmiştir. Diyabete bağlı komplikasyonların gelişimine neden olan proinflamatuvar sitokinler OPN salınımı ile doğru orantılı olarak artmaktadır (131). Yağ dokusuna makrofaj göçünü artırarak inflamasyon oluşumunu başlatan ve inflamasyonu ilerleten OPN, insülin direncinin oluşmasında önemli rol oynamaktadır (133,134). Bu konuda yapılmış olan başka bir

hayvan çalışmasında diyabetik nefropatisi mevcut olan ratlarda OPN düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (135).

2016 yılında Gomar ve arkadaşlarının yaptığı sağlıklı genç ve yaşlı insanların plazma OPN düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, sağlıklı genç insanlarda OPN düzeyinin daha yüksek olduğu, yaş arttıkça plazma OPN düzeyinin düştüğü gösterilmiştir (136). 2020 yılında, Almanya’da, 117 hastada yapılmış bir çalışmada, OPN düzeylerinin yaşla değişimi incelenmiştir. Çalışmada hastalar yenidoğan (0-28 gün), infant ve süt çocuğu (0-24 ay), erken çocukluk (2-7 yaş), orta çocukluk (7-11 yaş), adölesan (12-18 yaş) ve yetişkinlik (>18 yaş) dönemleri olmak üzere 6 gruba ayrılmıştır. Osteopontin düzeyini etkileyebilecek diğer parametreler dışlandıktan sonra, en yüksek plazma OPN düzeyinin umbilikal korddan ve yenidoğan dönemindeki hastalardan alınmış olan serum örneklerinde saptanmış olduğu, yaş büyüdükçe plazma OPN düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (137).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Grubu

Mart 2020-Eylül 2021 tarihleri arasında T.C. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ÇH tanısı ile izlenen 2-18 yaş arası hastalar çalışmaya alındı. Çölyak hastalarından tanı anında rutin kanları alınırken bilgilendirilmiş gönüllü onam formu ile onamları alınarak, ek olarak 2 ml serum örneği alınıp, santrifüj edilerek -20 °C'de, OPN düzeyleri çalışılana kadar saklandı.

Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru şikayeti, intestinal ve ekstraintestinal belirtileri, fizik muayene bulguları, laboratuvar değerleri, çölyak serolojileri, endoskopik inceleme bulguları, histopatolojik değerlendirme sonuçları arşivden kaydedildi.

Çölyak hastalığına eşlik eden ek bağırsak patolojisi bulunan, bilinen başka inflamatuvar hastalığı olan, otoimmün hastalığı (Hashimoto tiroiditi, Tip1 DM) olan veya tanı anında enfeksiyon bulgusu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

#### 3.2. Sağlıklı Kontrol Grubu

T.C. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Pediatri polikliniğine başvuran ve bilinen herhangi bir kronik, inflamatuvar hastalığı ve enfeksiyonu olmayan, hasta grubu ile benzer yaş ve cinsiyette çocuklar sağlıklı kontrol grubuna dahil edildi. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu ile onamları alınarak, 2 ml serum örneği alınıp, santrifüj edilerek -20 °C'de, OPN düzeyleri çalışılana kadar saklandı. Boy, kilo, yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri kaydedildi.

#### 3.3 Biyokimyasal İncelemeler

Hastaların tanı anındaki aspartat aminotransferaz (AST) (normal: 8-40 IU/L), alanin aminotransferaz (ALT) (normal: 5-40 IU/L), gama glutamil transferaz (GGT) (normal: 6-42 IU/L), total protein (normal: 6-8 g/dL), albumin (normal: 3,5-5,5 g/dL),

total bilirubin (normal: 0-1,1 mg/dL), direkt bilirubin (normal: 0-0,2 mg/dL), kan üre azotu (BUN) (normal: 5-18 mg/dL), kreatinin (normal: 0,6-1,2 mg/dL), hemoglobin (normal 2-5 yaş > 11 gr/dL, 5-11 yaş >11,5 gr/dL, 12-14 yaş > 12 gr/dL, 15 yaşından büyük kızlarda > 12 gr/dL, 15 yaşından büyük erkeklerde >13 gr/dL), serum demir düzeyleri (normal: 32-104 ug/dL), total serum demir bağlama kapasitesi (TDBK) (normal: 228-428 ug/dL), ferritin düzeyi (normal: 7-14 ng/mL), vitamin B12 düzeyi (normal: 196-1020 pg/mL) ve folat düzeyi (normal:5-20 ng/mL), serum immunoglobulin A düzeyleri (normal 2 yaş:14-123 g/L, 3 yaş:22-159 g/L, 4-5 yaş:25-154 g/L, 6-8 yaş:33-202 g/L, 9-10 yaş:45-236 g/L, 10 yaşından büyük çocuklarda:70-312 g/L) arşivden kaydedildi.

### **3.4. Çölyak Hastalığına Yönelik Serolojik Testler**

Hastaların tanı anındaki doku transglutaminaz İmmunglobulin A (dTG IgA) (normal: 0-10 IU/mL) ve anti endomisyum antikor (EMA) (normal: negatif) sonuçları arşivden kaydedildi.

### **3.5. Kemik Metabolizmasına Yönelik İncelemeler**

Hastaların tanı anında, kemik metabolizmasına yönelik kalsiyum (normal: 8,8-10,8 mg/dL), fosfor (normal: 3-6 mg/dL), alkalen fosfataz (ALP) (normal: 0-250 U/L), serum 25-hidroksikolekalsiferol (25-(OH) D3) (normal: 25-100 ug/L) sonuçları kaydedildi.

Kemik mineral dansitesi (KMD) ölçümleri Hologic QDR 4500 cihazında (Waltham, MA, USA) dual enerji X-ışını absorbsiyometri yöntemi ile lumbal 1-4. vertebralardan yapıldı. Ölçüm için KMI değeri “gram” olarak kayıt edilirken; KMD ise KMI değerinin ölçüm alanına bölünmesi ile “g/cm<sup>2</sup> olarak elde edildi. KMD Z skoru, -2’den büyük olan hastalar normal, -2 değerine eşit veya altında olanlar osteoporoz olarak değerlendirildi.

### **3.6. Osteopontin Örnekleri Çalışma Yöntemi**

Hastalardan ve sağlıklı kontrol grubundan alınan serum örnekleri sorumlu araştırmacılar tarafından çalışmaya katılanların onamı alındıktan sonra uygun tüplere aktarıldı. Alınan örnekler serum ayırıcı tüp (SST) kullanılarak 4000x’de 4 dakika santrifüj

edilerek -20 °C'de saklandı. Uygun şartlarda saklanan serum örnekleri kantitatif sandviç enzim immünoassay tekniğini kullanılarak ölçümler yapıldı. Serumda Osteopontin ölçümü Bioassay Technology Laboratory marka Human Osteopontin ELİSA ölçüm kiti ile yapıldı (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China). Absorbans okuması Chromate 4300 marka elisa okuyucu cihazında yapıldı (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Sonuçlar ng/ml olarak verildi.

### 3.7. İstatistiksel Yöntem

Bu çalışmada araştırmaya dahil olacak hasta/gönüllü sayısı güç analizi yapılarak 36 çölyak hastası, 36 sağlıklı kontrol grubu olarak belirlendi.

Verilerin analizi SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) (IBM Corp., Armonk, NY, USA) Versiyon 11.0 paket program ile yapıldı. Nitel değişkenlere ait özet değerler frekans ve yüzde, nicel değişkenlerde ise ortalama±standart sapma ya da medyan (25 persentil -75 persentil) olarak gösterildi. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım görülmediği için Mann Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla grup karşılaştırmalarında, normal dağılım görülmediği için grup karşılaştırılması Kruskal Wallis testi ile gerçekleştirildi. İki grup arasındaki korelasyon karşılaştırmaları Pearson korelasyon testi ile gerçekleştirildi. Analiz sonucu  $p<0.05$  olan durumlar anlamlı kabul edildi.

### 3.8. Etik Kurul Onayı

Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 19.03.2020 tarihli 80558721-050.99-E.39186 sayılı olumlu kararı alındıktan sonra başlanmıştır. Çalışma bütçesi, araştırmacı tarafından karşılanmıştır.

#### 4. BULGULAR

Mart 2020-Eylül 2021 tarihleri arasında, T.C. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran 36 çölyak hastası ve 36 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Hasta grubunda 23 kız (%63,9), 13 erkek (%36,1) ve kontrol grubunda 22 kız (%61), 14 erkek (%39) vardı. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,809$ ). Çölyak hastalarının yaş ortalamaları  $9,4\pm4,5$  yıl iken, kontrol grubunun  $8,7\pm4$  yıl idi. Yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,69$ ) (Tablo 4.1).

Vücut ağırlığı ortalaması hasta grubunda  $28,6\pm15,6$  kg iken kontrol grubunda  $32,7\pm17,8$  kg olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,781$ ). Yedi (%19,4) hastanın vücut ağırlığı Z skorunun yaşa göre -2 SDS altında olduğu görüldü. Boy ortalaması hasta grubunda  $126,9\pm27,7$  cm iken kontrol grubunda  $133,6\pm30,9$  cm olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,679$ ). Toplamda 9 (%25) hastanın boy uzunluğu Z skorunun -2 SDS altında olduğu görüldü. Vücut kitle indeksi ortalaması hasta grubunda  $16,1\pm2,6$  iken kontrol grubunda  $17,8\pm1,9$  olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,812$ ). Vücut kitle indeksi persentilleri açısından değerlendirildiğinde 9 (%25) hastanın VKİ Z skorunun -2 SDS altında olduğu görüldü (Tablo 4.2).

**Tablo 4.1.** Demografik Özellikler

|                             |       | Hasta Grubu   | Kontrol Grubu | p     |
|-----------------------------|-------|---------------|---------------|-------|
| <b>Cinsiyet</b>             | Kadın | 23 (%63,8)    | 22 (%61,1)    | 0,809 |
|                             | Erkek | 13 (%36,1)    | 14 (%38,9)    |       |
| <b>Yaş ortalaması (yıl)</b> |       | $9,41\pm4,48$ | $8,66\pm4,00$ | 0,691 |

Çölyak hastalarının 18'inin (%50) intestinal dışı, 13'ünün ise (%36,1) intestinal belirtiler ile başvurduğu görüldü. 7 (%19,4) hastanın hem intestinal hem de intestinal dışı bulgular gösterdiği görüldü. 5 (%13,8) hastanın ise hiçbir yakınması olmayıp tarama esnasında tanı almıştı. En sık karşılaşılan intestinal başvuru

yakınmaları; 10 (%27,7) hastada karın ağrısı, 8 (%22) hastada ishal ve 3 (%2,5) hastada kilo alamama iken, en sık karşılaşılan intestinal dışı başvuru yakınması ise 12 (%33,3) hastada gördüğümüz boy kısalığı idi (Tablo 4.3).

**Tablo 4.2.** Antropometrik Ölçümler

|                               | Hasta Grubu | Kontrol Grubu | p     |
|-------------------------------|-------------|---------------|-------|
| <b>Vücut Ağırlığı (kg)</b>    |             |               |       |
| ±Standart Sapma               | 28,6±15,6   | 32,7±17,8     | 0,781 |
| <b>Z Skoru</b>                |             |               |       |
| ±Standart Sapma               | -1,29±1,39  | 0,97±1,75     | 0,69  |
| <b>Boy (cm)</b>               |             |               |       |
| ±Standart Sapma               | 126,95±27,7 | 133,6±30,9    | 0,679 |
| <b>Z Skoru</b>                |             |               |       |
| ±Standart Sapma               | -1,05±1,58  | 1,06±1,92     | 0,458 |
| <b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b> |             |               |       |
| ±Standart Sapma               | 16,07±2,64  | 17,78±1,98    | 0,812 |

VKİ: Vücut kitle indeksi

**Tablo 4.3.** Çölyak Hastalarında Başvuru Yakınmaları

| Başvuru Yakınması | n (%)    |
|-------------------|----------|
| Boy kısalığı      | 12 (%33) |
| Karın ağrısı      | 10(%27)  |
| İshal             | 8(%22)   |
| Kilo alamama      | 5(%13)   |
| İştahsızlık       | 2(%5)    |
| Kusma             | 2(%5)    |
| Karın şişliği     | 2(%5)    |
| Kabızlık          | 2(%5)    |
| Kansızlık         | 1(%2)    |
| Tarama            | 5(%14)   |

Hemoglobin ortanca değeri hasta grubunda 11,9 (11,4-12,5) gr/dL idi. Olguların tanı anındaki tam kan sayımı sonuçları değerlendirildiğinde 6 (%16,7) hastada anemi olduğu görüldü (Tablo 4.4).

Serum demir düzeyi ortancası hasta grubunda 49,9 ug/dL (38,6-61,3) olup, 15 (%41,7) hastada düşük idi. Serum demir bağlama kapasitesi ortancası ise hasta grubunda 388,2 ug/dL (375,9-418,4) olup, 12 (%33,3) hastada yüksek saptandı. Serum ferritin ortancası hasta grubunda 19,45 ng/mL (14,4-24,46) olup, 8 (%22,2) hastada düşük olduğu görüldü (Tablo 4.4).

Serum B12 vitamini düzeylerinin ortancası hasta grubunda 397,8 pg/mL (329,5-465,9) olup, 14 hastada (%38,8) B12 vitamin eksikliği saptandı. Folat düzeyleri ortancası hasta grubunda 7,733 ng/mL (5,76-8,89) olup, Folat eksikliği olan hasta sayısının 10 (%27,7) olduğu görüldü (Tablo 4.4).

Biyokimyasal değerlendirmede 1 (%2,8) hastada AST (80 IU/L) ve ALT (124 IU/L) değerlerinin yüksek olduğu görüldü.

**Tablo 4.4. Çölyak Hastalarında Tam Kan Sayımı ve Anemi Parametreleri**

|                                               | <b>Ortanca (25 – 75 p)</b> |
|-----------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Hemoglobin (gr/dL)</b>                     | 11,94 (11,41-12,47)        |
| <b>Demir (ug/dL)</b>                          | 49,96 (38,59-61,34)        |
| <b>Total demir bağlama kapasitesi (ug/dL)</b> | 388,16 (375,9-418,43)      |
| <b>Ferritin (ng/mL)</b>                       | 19,45 (14,43-24,46)        |
| <b>B12 vitamin düzeyi (pg/mL)</b>             | 397,75 (329,57-465,93)     |
| <b>Folat düzeyi (ng/mL)</b>                   | 7,33 (5,76-8,89)           |

25-(OH) D<sub>3</sub> vitamini serum düzeyi ortancasının hasta grubunda 20,7 ng/ml (17,7-23,6) olduğu görüldü. Toplamda 24 (%66,7) hastada 25-(OH) D<sub>3</sub> vitamini eksikliği saptandı. Bir hastada hipokalsemi ve hipofosfatemi saptandı. Diğer tüm hastalarda ise serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri normal sınırlar



içerisindeydi. 7 (%19,4) hastada alkalen fosfataz değerlerinin normale göre artmış olduğu görüldü (Tablo 4.5).

Hasta grubunda kemik mineral dansitesi Z skoru ortanca değerinin -1,5 (-2,1 - -0,7) g/cm<sup>2</sup> olduğu görüldü. Hastaların KMD ölçümleri incelendiğinde 12 (%33,3) hastada osteoporoz saptanırken, kalan 23 (%63,8) hastanın kemik mineral yoğunluğu normal olarak değerlendirildi. 1 (%2,8) hasta tanı anında 5 yaşın altında olduğundan KMD ölçümü yapılamadı (Tablo 4.6).

Hasta grubunda tüm olguların serum IgA düzeylerinin yaşa göre normal referans aralıkları içinde olduğu, hiçbir hastada IgA eksikliği olmadığı görüldü.

Çölyak hastalığı tanısı için bakılan serum belirteçlerinden EMA titrleri hastaların dördünde (%11,1) bir pozitif, beşinde (%13,8) iki pozitif, dokuzunda (%25) üç pozitif ve on yedisinde (%47,2) dört pozitif idi. Anti endomisyum antikor düzeyi çalışılmayan bir hasta hariç EMA titresi tüm hastalarda pozitif. Doku transglutaminaz IgA düzeyinin bütün hastalarda normale göre artmış olduğu gözlemlendi. 10 kat üzerinde artış olan 32 hasta (%88,9) ve 10 kat altında artış olan 4 hasta (%11,1) olduğu görüldü (Tablo 4.7).

**Tablo 4.5.** Kemik Metabolizması Laboratuvar Bulguları

|                                | <b>Ortanca (25 – 75 p)</b> |
|--------------------------------|----------------------------|
| <b>D Vitamin düzeyi (IU/L)</b> | 20,2 (17,76-23,64)         |
| <b>Kalsiyum (mg/dL)</b>        | 9,7 (9,53-9,86)            |
| <b>Fosfor (mg/dL)</b>          | 4,56 (3,71-5,42)           |
| <b>Alkalen Fosfataz (U/L)</b>  | 187,9 (129-209)            |

**Tablo 4.6.** Çölyak Hastalarında Kemik Mineral Dansitesi Bulguları

|                                                    | <b>Ortanca (25 – 75 p)</b> |
|----------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Kemik Mineral Dansitesi (gr/cm<sup>2</sup>)</b> | -1,5 (-2,1 - -0,7)         |

Endoskopik değerlendirmede 27 hastada (%75) duodenumda atrofi, 6 (%16,7) hastada taraklanma bulgusu, 3 (%8,3) hastada duodenumda ülser ve 2

(%11,1) hastada duodenumda yama tarzında hiperemi saptandı (Tablo 4.8).

Patolojik değerlendirme sonucu Marsh-Oberhuber sınıflamasına göre 13 (%36,1) olgu tip 3a, 4 (%11,1) olgu tip 3b, 19 (%52,7) olgu tip 3c olarak değerlendirildi (Tablo 4.9).

**Tablo 4.7. Çölyak Hastalığına Yönelik Serolojik Testler**

|                       | n (%)     |
|-----------------------|-----------|
| <b>EMA Titresi</b>    |           |
| +1                    | 4 (11,1)  |
| +2                    | 5 (13,8)  |
| +3                    | 9 (25)    |
| +4                    | 17 (47,2) |
| <b>dTG IgA düzeyi</b> |           |
| <10 kat artmış        | 4 (11,1)  |
| ≥10 kat artmış        | 32 (88,9) |

dTG IgA: Doku Transglutaminaz İmmünglobulin A, EMA: Anti Endomisyum Antikor

**Tablo 4.8. Çölyak Hastalarında Endoskopik Bulgular**

|                 | Endoskopik Görünüm     | n(%)     |
|-----------------|------------------------|----------|
| <b>Duodenum</b> | Atrofik görünüm        | 27 (75)  |
|                 | Taraklanma bulgusu     | 6 (16,7) |
|                 | Ülser                  | 3 (8,3)  |
|                 | Yama tarzında hiperemi | 2 (5,5)  |

**Tablo 4.9.** Marsh-Oberhuber Sınıflaması Sonuçları

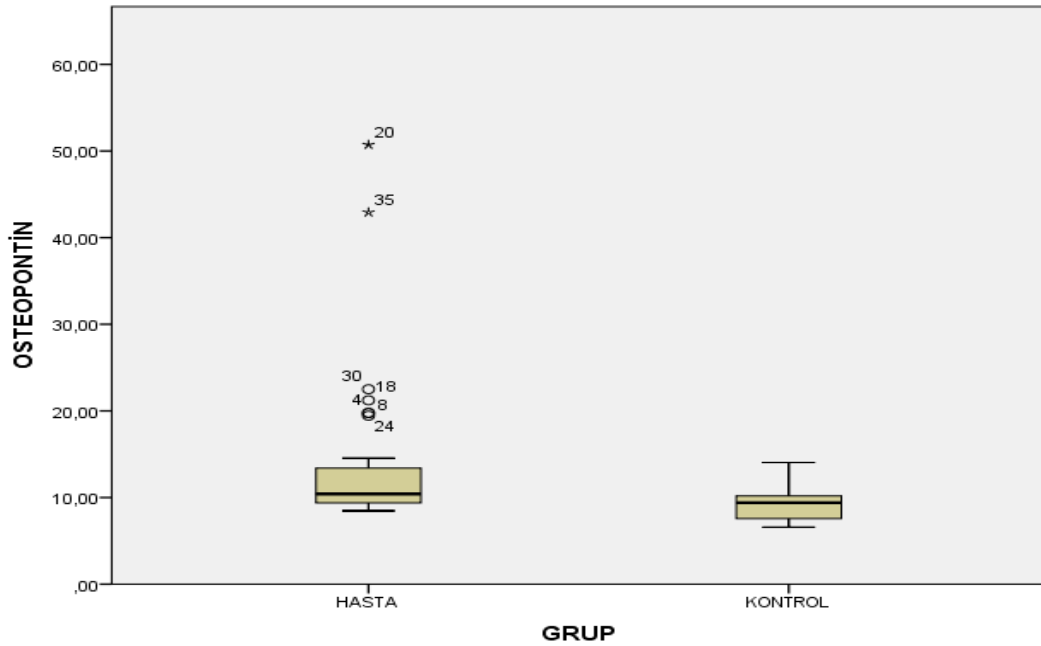
| Modifiye Marsh Skoru | n (%)     |
|----------------------|-----------|
| Marsh Tip3a          | 13 (36,1) |
| Marsh Tip3b          | 4 (11,1)  |
| Marsh Tip3c          | 19 (52,7) |

Osteopontin düzeyi ortancası hasta grubunda 10,41 (9,3-13,5) ng/mL iken, kontrol grubunda 9,42 (7,6-10,2) ng/mL olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,001$ ) (Tablo 4.10) (Şekil 4.1).

**Tablo 4.10.** Osteopontin Düzeyi Sonuçları

|                                             | Hasta Grubu                   | Kontrol Grubu                | p      |
|---------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------|
| <b>OPN düzey<br/>ortancası<br/>(25-75p)</b> | 10,41<br>(9,34 - 13,47) ng/mL | 9,42<br>(7,56 - 10,19) ng/mL | 0,001* |

OPN: Osteopontin, \* $p<0,001$

**Şekil 4.1.** Osteopontin Düzeylerinin Gruplara Göre Dağılımı

Hasta grubunda VA -2 SDS altında olan hastalar, VA normal olan hastalarla karşılaştırıldığında OPN düzeyleri açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (16,2 vs 15,3,  $p=0,399$ ). Benzer şekilde, boy kısalığı olan ve olmayan hastalar arasında OPN düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (11,4 vs 14,5,  $p=0,206$ ). VKİ -2 SDS altında olan hastalar ile VKİ normal olan hasta grubu karşılaştırıldığında da OPN düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (10,7 vs 14,8,  $p=0,086$ ).

Yaş ve OPN düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, hasta grubu ve kontrol grubu kendi içinde değerlendirildiğinde, yaş arttıkça OPN düzeyinin korele olarak artmadığı, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ( $r=-0,015$ ,  $p=0,934$  vs  $r=0,163$ ,  $p=0,342$ ).

Hasta grubunda anemisi olan ve olmayan olguların OPN düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (14,7 vs 13,6,  $p=0,523$ ).

Hasta grubunda %66,7 oranında 25-(OH)D<sub>3</sub> eksikliği görüldü. 25-(OH)D<sub>3</sub> eksikliği olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında OPN düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (15,2 vs 10,9,  $p=0,603$ ).

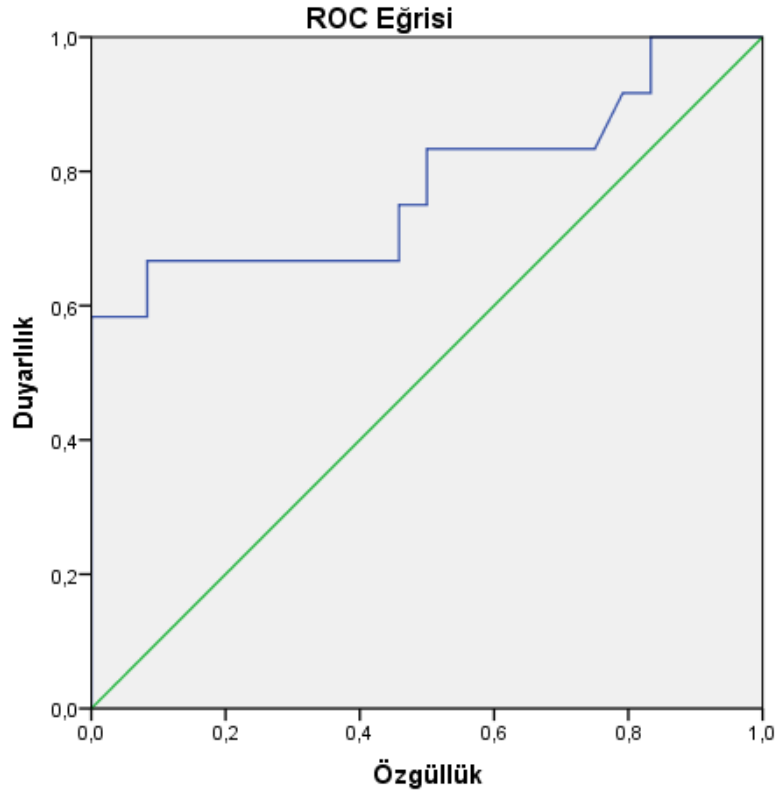
Kemik mineral dansitesi sonuçları ile OPN düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, osteoporozu olan hastalar ile KMD z skoru normal olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (20,7 vs 9,87,  $p=0,006$ ) (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** Kemik Mineral Dansitesi Sonuçlarına Göre Osteopontin Düzeyleri

|                   | <b>Osteopontin düzey ortancası</b> |          |
|-------------------|------------------------------------|----------|
|                   | <b>ng/mL</b>                       | <b>p</b> |
|                   | <b>(25-75p)</b>                    |          |
| <b>Normal</b>     | 9,87 (9,16 - 10,75)                |          |
| <b>Osteoporoz</b> | 20,70 (10,12 – 21,22)              | 0,006    |

Osteoporozu tahmin etmede OPN düzeyleri için *cut off* değeri 10,74 ng/ml olarak bulundu. Bu değer üzerinde olan OPN seviyeleri %66,6 duyarlılık ve %66,7 özgüllükle osteoporoz göstergesi olarak bulundu. Eğrinin altında kalan alan (AUC) 0,78 istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,006$ ). Pozitif öngörü değeri %50 ve

negatif öngörü değeri %80 olarak hesaplandı (Tablo 4.12, Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Osteoporozu Olan Çölyak Hastalarında OPN Düzeyleri İçin ROC Eğrisi

Tablo 4.12. Osteopontin için *cut off*, pozitif ve negatif öngörü sonuçları

|     | Cut off<br>düzeyi | Duyarlılık<br>(%95 güven<br>aralığı) | Özgüllük<br>(%95 güven<br>aralığı) | Pozitif Öngörü<br>(%95 güven<br>aralığı) | Negatif Öngörü<br>(%95 güven aralığı) |
|-----|-------------------|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------|
| OPN | 10,74 ng/ml       | %66,6<br>(0,52 - 0,69)               | %66,7<br>(0,59 - 0,86)             | %50<br>(0,47 - 0,88)                     | %80<br>(0,72 - 0,96)                  |

OPN: Osteopontin

Hasta grubunda OPN düzeyi ile Marsh-Oberhuber sınıflaması arasındaki ilişkiye baktığımızda; Marsh Tip 3a olan 13 hastanın OPN ortancası 9,53 (9,3 – 10,42) ng/mL, Marsh Tip 3b olan 4 hastanın 9,78 (8,62 – 15,28) ng/mL ve Marsh Tip 3c olan 19 hastanın ise 11,51 (9,88 – 19,75) ng/mL olduğu görüldü. Marsh Tip 3a ve 3c

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $p=0,032$ ). Marsh Tip 3b olan sadece 4 hasta olduğundan hasta sayısı azlığından kaynaklı anlamlı istatistiksel analiz yapılamadı. Marsh Tip 3a ve Tip 3b olan hastalar bir grup olarak alınarak Tip 3c olan hastalarla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ( $p=0,027$ ) (Tablo 4.12).

**Tablo 4.13.** Marsh-Oberhuber Sınıflamasına Göre Osteopontin Sonuçları

|                                             | Tip 3a                           | Tip 3b                          | Tip 3c                           | p      |
|---------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--------|
| <b>OPN düzey<br/>ortancası<br/>(25-75p)</b> | 9,53<br>(10,42 - 37,42)<br>ng/mL | 9,78<br>(8,62 - 15,28)<br>ng/mL | 11,51<br>(9,88 - 19,75)<br>ng/mL | 0,027* |

OPN: Osteopontin, \*Tip 3a ve Tip 3b olan hastaların bir grup olarak Tip 3c'deki hastalarla karşılaştırmasıdır.

Serolojik testler açısından yapılan incelemede dTG IgA düzeyi ve OPN düzeyleri arasında korelasyon olmadığı görüldü, bu iki düzey arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı ( $r=0,098$ ,  $p=0,752$ ). Benzer şekilde EMA pozitiflik derecesi ile OPN düzeyi arasında korelasyon olmadığı, istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ( $r=0,127$ ,  $p=0,576$ ) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.14: Doku Transglutaminaz IgA titresi ve Osteopontin İlişkisi**

|                                              | Ortalama ( $\pm$ SD)   | p     |
|----------------------------------------------|------------------------|-------|
| <b>dTG IgA&lt;10 kat artış</b>               | 9,94 $\pm$ 1,06 ng/mL  | 0,752 |
| <b>dTG IgA <math>\geq</math>10 kat artış</b> | 10,57 $\pm$ 9,49 ng/mL |       |

DTG IgA: Doku transglutaminaz İmmünglobulin A

## 5.TARTIŞMA

Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkınlığı olan kişilerde glutenle karşılaşma sonrasında herhangi bir yaşta görülebilmektedir. Ortalama tanı yaşının yapılan çalışmalarda 3,6 olduğu bildirilmiştir (138). Bununla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalarda ekstraintestinal ve non-klasik belirtiler dolayısıyla hastaların tanı aldıkları yaşın arttığı görülmektedir (139). 2010 yılında Balamtekin ve arkadaşlarının 220 çocukta yaptığı bir çalışmada ortalama tanı yaşının 7,2 olduğu, ÇH tanısı konulan hastaların %34,6'sının GİS bulguları göstermeyip ekstraintestinal belirtilerle başvurduğu görülmüştür (140). Bizim çalışmamızda ise ortalama tanı yaşı yüksek olup bunun ekstraintestinal bulgusu olan hasta sayısının fazla oluşu nedeniyle daha geç tanı almalarına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Çölyak hastalığı, kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir (141). 2018 yılında yayınlanmış, farklı ülkelerden olan yapılmış olan çalışmaları içeren bir metaanalizde, ÇH sıklığının kadınlarda, erkeklere oranla 1,5 kat daha fazla olduğu görülmektedir (142). Dalgıç ve arkadaşlarının Türkiye çapında çocukluk çağında yaptığı çalışmada ise, çölyak hastalarının %64,2'sinin kız, %35,8'inin ise erkek cinsiyette olduğu bildirilmiştir (30). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde hasta grubunda kız cinsiyetin daha fazla olduğu (%63,9) görülmüştür.

Büyüme ve gelişme geriliği ile sonuçlanabilen ÇH'de, büyüme çağındaki çocuklarda izlemde, büyümenin değerlendirilmesi önemlidir. Balamtekin ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı çalışmada, 220 çölyak hastası çocuğun 95'inde (%53) malnütrisyon olduğu saptanmıştır (140). Literatürde ÇH'de farklı oranlarda malnütrisyon bildiren birçok çalışma vardır. Setavand ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı bir çalışmada hastaların %22'sinde VKİ'nin -2SD altında olduğu görülmüştür (143). Pooni ve arkadaşlarının Kuzey Hindistan'da yapmış olduğu bir çalışmada ise hastaların yalnızca %8,3'ünün yaşa göre normal kiloya sahip olduğu görülmektedir (144). Koziol-Kozakowska ve arkadaşları tarafından yapılmış olan çalışmada ise tanı anında hastaların %67,5'inin VKİ'nin 3 persentil altında olduğu bildirilmiştir (145). Bizim çalışmamızda ise hastaların %25'inin VKİ'nin 3 persentil altında olduğu görülmektedir. Çalışmaların sonuçları arasındaki farklılıkların ülkelere göre beslenme şekli, sosyoekonomik düzey ve hastaların tanı alma yaşı gibi parametrelerdeki farklılıklara bağlı olduğu düşünülebilir.

Çölyak hastalığında hastalar birçok klinik belirtiyle tanı almaktadır. Hastalığın tanımlandığı günden, modern tanı yöntemlerinin kullanımının artmasına kadar olan süreçte hastalar daha çok klasik belirtiler (kronik ya da intermittan diyare, kabızlık, karın ağrısı, karın şişliği, tekrarlayan bulantı ve kusma) ile tanı almaktaydı. Ancak son zamanlarda ÇH hakkında farkındalığın artması ve serolojik testlerin yaygın olarak kullanılmaya başlaması ile birlikte non-klasik belirti ve bulgulara sahip olan hastalar da ÇH tanısını daha kolay alabilmektedir (28,146). 2005 yılında Kondolot ve arkadaşlarının yaptığı 52 hastanın alındığı bir çalışmada, en sık başvuru şikayetinin ishal olduğu, ishal şikayetinin yaş ilerledikçe azaldığı ve 12 yaşından büyük çocuklarda en sık başvuru yakınmasının boy kısalığı olduğu gösterilmiştir (147). Balamtekin ve arkadaşlarının 2010 yılında yapmış olduğu çalışmada, ÇH tanısı alan hastaların yaklaşık %34'ünde başvuru yakınmasını non-klasik belirtilerin oluşturduğu gösterilmiştir (140). 2001 yılında Fasano ve arkadaşları tarafından yayınlanmış olan bir derlemede ise, ekstraintestinal belirtileri olan Çölyak hastalarının, önceki yıllara oranla daha kolay tanı alabildiği, yapılmış farklı çalışmalarda bu oranın %50'lere ulaşabildiği bildirilmiştir (148). Bizim çalışmamızda, literatüre benzer şekilde hastaların %36,1'inin klasik belirtilere sahip olduğu, %50'sinin ise klasik belirtilerden hiçbirini göstermeyerek non-klasik belirtilerle başvurduğu görülmüştür.

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre dünya üzerinde 2 milyondan fazla insan beslenmedeki yetersizliklerden kaynaklı demir eksikliği yaşamaktadır (149). Amerika Birleşik Devleti Ulusal Sağlık ve Beslenme Anketine (NHANES-IV) göre 1-2 yaş arası çocukların %7'si ve adolesan kızların %9'u anemi olmadan demir eksikliğine sahiptir (150). Türkiye'de Binicier ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, geriye dönük incelemelerde DEA sıklığının yaklaşık %53 olduğu gösterilmiştir (151). Demir eksikliği anemisi kendi başına birçok nedene bağlı olabilmekle birlikte, ÇH ile birlikteliği çok sık görülen bir durumdur. Çölyak hastalığı en sık proksimal İB'yi tutarak burada inflamasyona ve inflamasyon sonucunda mukozal hasara neden olmaktadır. Proksimal İB'de oluşan mukozal hasar sonucunda emilim yeri esas olarak proksimal İB olan demir molekülünün emilimi bozulur (152). Aynı zamanda İB'deki mukozal hasar nedeniyle oluşmuş olan mikroskopik GİS kanamalarının ve ÇH'nin neden olduğu hemolizin de demir eksikliğine neden olabileceğini gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur (153,154).



2018 yılında yayınlanmış olan bir metaanaliz çalışmasında DEA tanısı almış olan her 30 hastadan birine ÇH tanısı konulduğu gösterilmiştir (70). 2013 yılında Ertekin ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışma, 25 tedaviye dirençli DEA tanısı olan hastanın 7'sinde ÇH tanısı olduğunu göstermiştir (155). 2018 yılında Shahriari ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir çalışmada ise, tedaviye dirençli DEA olan hastaların %28,9'una ÇH tanısı konulmuştur (156). Gökçe ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptığı bir çalışmada, Çölyak hastalarının %61,7'sinde demir eksikliği saptanmıştır (157). Bottaro ve arkadaşlarının sessiz/subklinik Çölyak hastalarında yaptığı bir çalışmada, ÇH tanısı bulunan pediatrik yaş grubunda demir eksikliği oranı %34,2 olarak bulunmuştur (158). Bizim çalışmamızda anemisi olan hastaların oranı %16 iken, demir eksikliği olanların oranı ise %41,6 bulunmuştur. Sonuçlarımızın literatürle benzer özellik gösterdiği görülmektedir.

Demir eksikliği ve DEA'nın yanında, anemi ile birlikte ya da anemi ortaya çıkmadan vitamin B12 ve folik asit eksiklikleri görülebilir. Vitamin B12 temel olarak terminal ileumdan emilir. Bu nedenle vitamin B12 eksikliği gelişmiş olan hastaların terminal ileumun da tutulmuş olduğu ciddi hastalar olması beklenir (159). 2001 yılında Dahele ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ÇH tanısı almış olan hasta grubunda vitamin B12 eksikliği olan hastaların %41 oranında olduğu gösterilmiştir (160). Kuloğlu ve arkadaşlarının çalışmasında ise çocukluk çağında ÇH tanısı almış olan hastalarda bu oranın %8'e kadar düştüğü gösterilmiştir (161). Ayrıca, ÇH tanısı olmayan çocuklarda Türkiye'de, Koç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Şanlıurfa yöresinde %10,8, Varkal'ın yaptığı çalışmada İstanbul'da ise %4,3 oranında vitamin B12 eksikliği bildirilmiştir (162,163). Bizim çalışmamızda bu oranın %38,8 olduğu görülmektedir. Literatürden farklı olarak çalışmamızda vitamin B12 eksikliğin daha fazla oranda görülmesinin nedeni olarak, hasta grubumuzda tanı yaşının literatüre göre daha fazla olması, bu nedenle inflamasyona maruziyet süresinin artması olarak gösterilebilir. Folik asit enterositlerde üretilen enteropeptidaz enzimi aracılığıyla parçalanarak jejunumdan emilmektedir. Çölyak hastalığında bu enzimin salgılanmasının villuslardaki atrofiye bağlı bozulmasıyla emilimin etkilendiği ve bu nedenle folik asit eksikliği geliştiği düşünülmektedir (164). Dinler ve arkadaşlarının ülkemizde 87 ÇH tanısı olan çocukta yapmış olduğu bir çalışmada ise bu oran %15,7 olarak saptanmıştır (165). Bizim çalışmamızda folik asit eksikliği olan hastalar tüm hasta grubunun %27,7'sini oluşturmaktadır. Vitamin

B12 eksikliği ile benzer olarak, folik asit eksikliği oranının yüksek olmasının nedeninin tanı yaşının geç olması nedeniyle maruz kalınan inflamasyonun süresinin uzaması olduğu düşünülebilir.

Çölyak hastalığında birçok vitamin ve mineralin yanında 25-(OH)D<sub>3</sub> emilimi de bozulmaktadır (166). 25-(OH)D<sub>3</sub>'nin intestinal mukoza bariyerinde inflamasyon ve immün mekanizmanın yönetiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. İntestinal epitelde inflamasyona neden olan sitokinleri inhibe ederek ÇH ve ÇH'ye benzer diğer hastalıklara karşı koruyucu bir etkiye sahiptir. Bu iki durum göz önüne alındığında ÇH'de 25-(OH)D<sub>3</sub> eksikliğinin çift taraflı bir ilişkisi olduğu söylenebilmektedir (166,167). 2013 yılında Tavakkoli ve arkadaşlarının yaptığı 530 çölyak hastasını içeren bir çalışmada hastaların %25'inde 25-(OH)D<sub>3</sub> seviyesinde eksiklik olduğu, %34 hastanın 25-(OH)D<sub>3</sub> seviyesinin yetersiz olduğu, %41 hastanın ise normal 25-(OH)D<sub>3</sub> seviyesine sahip olduğu gösterilmiştir (168). Ülkemizde Alpdemir ve arkadaşları tarafından yapılmış olan çok geniş kapsamlı bir metaanaliz çalışması normal popülasyonda 25-(OH)D<sub>3</sub> eksikliği görülme oranının %63 olduğunu ortaya koymaktadır. Aynı çalışmada çocukluk çağında bu oranın tüm popülasyona benzer şekilde %63,5 olduğu gösterilmektedir (169). 25-(OH)D<sub>3</sub> düzeyinin çocukluk çağında bağırsak epitel hücre bütünlüğü üzerine etkisini araştıran, Aydemir ve arkadaşlarının Eskişehir ili içerisinde Çölyak hastalarında yapmış olduğu çalışmada, hasta grubunda %61 oranında 25-(OH)D<sub>3</sub> eksikliği saptanmıştır (170). Tokgöz ve arkadaşları tarafından pediatrik hasta grubunda yapılmış olan çalışmada ise 25-(OH)D<sub>3</sub> eksikliği olan hastalar tüm hastaların %61,5'ini oluşturmaktadır (171). Çalışmamızda literatürle benzer oranda 25-(OH)D<sub>3</sub> eksikliği saptanmıştır.

Çölyak hastalığında kemik mineral yoğunluğunda azalma sık görülen bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır (172). ÇH'de bozulmuş kemik mineralizasyonunun nedeni olarak birçok faktör suçlanmaktadır. Mukozal atrofiye bağlı kalsiyum emiliminin bozulması, emilimi bozularak seviyesi düşen kalsiyumu kompanse etmek için paratiroid hormon (PTH) salgısının artması, artan PTH düzeyinin kemik rezorbsiyonunu artırması, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunun artarak RANKL/OPG oranının artması bu faktörler arasında sayılabilir (173). Kırsaçlıoğlu ve arkadaşlarının 2016 yılında Ankara'da yaptığı, glutensiz diyetin KMD üzerine ilişkisini araştıran çocuk yaş grubunda bir

çalışmada hastaların tanı anında %10,8'inde osteoporoz saptandığı görülmüştür (174). 2014 yılında Trovato ve arkadaşlarının 4-15 yaş aralığında yaptığı bir çalışmada Z skoru -2SD altında olan hastaların oranı %13 saptanmıştır (175). Aydemir ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada osteoporoz oranının %44 olduğu bildirilmiştir (170). Bizim çalışmamızda hastaların 1/3'inde osteoporoz olduğunu, hastaların 2/3'sinde ise kemik mineral yoğunluğunun normal olduğunu görmekteyiz. Literatüre göre yüksek olan bu oranın non klasik belirtileri fazla olan hasta sayısının ve dolaylı olarak artmış tanı yaşının inflamasyona maruz kalınan süreyi artırması nedeniyle olduğu düşünülebilir.

ESPGHAN tarafından yayınlanmış olan son rehberde, ÇH tanısı için kullanılmakta olan serolojik testlerin özgüllük ve duyarlılığının teknolojiyle bağlantılı olarak arttığına dikkat çekilmektedir. Ancak, gelişen teknoloji ile birlikte önceden kullanılmakta olan testlerin kullanımının azaldığı belirtilmektedir (94). Doku Transglutaminaz IgA, dTG IgG, EMA gibi testler yüksek güvenilirliğe sahip tetkikler olarak kabul görmekte iken, geçmişte kullanılan AGA IgA gibi testlerin artık kullanılması önerilmemektedir (176). Chou ve arkadaşlarının yaptığı bir derlemede dTG IgA duyarlılığının %92,8, özgüllüğünün %97,9 olduğu gösterilmiştir (82). Meena ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, dTG IgA pozitif olan hastaların %95,4'ünde histopatolojik olarak ÇH gösterilmiştir (177). Ülkemizde Balamtekin ve arkadaşları tarafından 220 hastada yapılmış olan bir çalışmada dTG IgA düzeyinin %95'ten fazla hastada pozitif olduğu görülmektedir (140). Bizim çalışmamızda literatüre benzer şekilde hastaların tamamında dTG IgA düzeyinin artmış olduğu, bu hastaların %11,1'inde 10 kattan az, %88,9'unda ise 10 kattan fazla artış olduğu dikkat çekmektedir.

Çölyak hastalarının yaklaşık %60'ının tanı anında Marsh-Oberhuber sınıflamasına göre tip 3'te olduğu bilinmektedir (87). İsa ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı bir çalışmada, ÇH tanısı konulan hastaların %45,7'sinin tanı anında Marsh-Oberhuber sınıflamasına göre tip 3'te olduğunu göstermiştir (178). 2013 yılında Macaristan'da Kocsis ve arkadaşlarının yaptığı, 1997-2011 yılları arasındaki hastaları tarayan büyük bir retrospektif çalışmada, hastaların çoğunun tanı anında ileri evrede olduğu, %13 oranında hastanın Marsh tip 3b, %50 hastanın Marsh tip 3c olmasına karşın Marsh 1-3a arasındaki hastaların tüm hasta sayısının %30'unu oluşturduğu gösterilmiştir (179). 2018 yılında Karaahmet ve arkadaşları tarafından

yayınlanmış olan bir çalışmada ise tanı anında hasta oranları Marsh tip 3a %12,39, Marsh tip 3b %33,6, Marsh tip 3c %14,25 olarak bulunmuştur (180). Bizim çalışmamızda tüm hastaların tanı anında Marsh-Oberhuber sınıflamasına göre tip 3'ün üzerinde olduğu, hastaların %36,1'inin 3a, %11,1'inin 3b, %52,7'sinin 3c olduğu görülmektedir. Çalışmamızda, tip 3c olan hasta sayısının yüksek oranda oluşu ise tanı yaşının literatüre göre daha fazla olması ile açıklanabilir.

ESPGHAN tarafından önerilmiş ve günümüzde ÇH tanısında kullanılmakta olan birçok serolojik belirteç bulunmaktadır. Ancak testlerden hiç birinin %100 duyarlılık ve %100 özgüllüğe sahip olmaması, birçok etkenden etkilenmesi nedeniyle bu konuda çalışan araştırmacılarda yeni belirteçler bulunmasının gerekli olduğu düşüncesi hakimdir (181). Son yıllarda bu konuda yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Basso ve arkadaşları tarafından yapılmış olan çalışmada, hastalarda intestinal atrofi düzeyi arttıkça sitrülün düzeyinin azaldığı, bu bulgunun sessiz ÇH'de invaziv işlemde korumak için faydalı olabileceği gösterilmiştir (182). Derikx ve arkadaşları tarafından yayınlanmış olan başka bir çalışmada ise yağ asidi bağlayıcı proteinin (FABP) mukozal hasar derecesiyle yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (183). Manti ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada *High Mobility Group Box-1* (HMGB1) düzeylerinin ÇH'de, intestinal atrofi derecesiyle yakından ilişkili olduğu ve bunun hastalık tanısında kullanılabileceği öne sürülmüştür (184). 2021 yılında Yağcı ve arkadaşları tarafından yapılmış olan ÇH'de hasta ve remisyon grubunu da içeren çalışmada, HMGB1 düzeylerinin hasta grubunda belirgin derecede yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışmada remisyon ve kontrol gruplarına oranla hasta grubunda HMGB1 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş, kontrol ve remisyon grupları arasında fark bulunamamıştır. Aynı çalışmada Marsh-Oberhuber sınıflamasına göre atrofi derecesi arttıkça HMGB1 düzeylerinin de arttığı görülmüş olup çalışmanın sonucunda HMGB1 düzeylerinin intestinal atrofi derecesiyle ilişkili olduğu, remisyon grubundaki hastalarda intestinal mukoza iyileştiğinden HMGB1 düzeylerinin düştüğü bu nedenle bu düzeyin hastalık aktivitesini göstermede kullanılabileceği öngörülmüştür (185).

Osteopontin, vücutta birçok inflamatuvar süreçte rol olan bir glikofosfoproteindir. Normal dokuda belirli bir miktarda bulunan OPN'nin, inflamasyon bölgelerinde belirgin bir şekilde arttığı gösterilmiştir (186). Hücre içi OPN'nin, Th17 aracılığıyla IL-17 artışına neden olduğu ve bu nedenle

otoinflamatuvar süreçlerde rol oynadığı bilinmektedir (187). Son yıllarda romatoid artrit, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi hastalıklarda OPN düzeyinin artmış olarak bulunmasına bağlı olarak, OPN'nin otoinflamatuvar hastalıklarda rol oynadığı gösterilmiştir (188). Ayrıca OPN eksikliği olan ratlarda yapılmış olan bir çalışmada, normal düzeyde OPN salgılayabilen ratlara oranla daha az oranda RA, tip 1 DM, SLE gibi otoimmün hastalıkların görüldüğü bildirilmiştir (189). Chabas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, OPN'nin Th1 yanıtı aracılığı ile multipl sklerozis (MS) patofizyolojisinde önemli rolü olduğu bildirilmiştir (190). Bir otoimmün hastalık olan SLE'de, hastaların serum ve plazmalarında OPN düzeylerinin artmış olduğu bildirilmiş ve SLE'nin hastalık şiddetinin belirlenmesinde kullanılabileceği görüşü ileri sürülmüştür (191). Ayrıca SLE'ye bağlı böbrek hasarında, glomerüllerde normal dokuya oranla OPN düzeyleri artmış olarak gösterilmiştir. Burada artmış olan OPN düzeylerinin, Th1 ve Th17 aktivasyonunu sağladığı, bu nedenle proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyardığı ve inflamatuvar hücrenin bu bölgeye göçünü sağlayarak böbrek hasarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (192). Başka bir otoimmün hastalık olan Tip 1 DM tanısı olan ve özellikle bu hasta grubu içindeki diyabete bağlı komplikasyonları olan hasta grubunda (mikroalbuminüri, yüksek VKİ, hipertansiyon, yüksek LDL seviyesi, diyabetik retinopati gibi) OPN düzeylerinin daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (193). Literatür tarandığında ÇH'de OPN düzeylerinin araştırıldığı bir çalışma bulunmadığı görülmüştür. Çalışmamızda ÇH tanısı olan hastaların kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek OPN düzeyine sahip olduğunu görülmektedir. Bu yükseklik ÇH'nin otoinflamatuvar bir hastalık olması ve daha önceki çalışmalarda, birçok otoimmün hastalıkla birlikteliği gösterilen OPN'nin ÇH'deki inflamasyonla ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

2016 yılında Almanya'da yapılan ve sağlıklı yetişkinlerin OPN düzeylerini karşılaştıran çalışmada, yaşla birlikte OPN düzeyinin düştüğü gösterilmiştir (136). Benzer şekilde 2020 yılında pediatrik yaş grubunda yapılmış olan bir çalışmada, yenidoğan ve yenidoğanların kord kanlarındaki OPN düzeyinin en yüksek olduğu, yaş ilerledikçe OPN düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (137). Bizim çalışmamızda yaş ile OPN düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakta idi. Bu bulgu çalışmamızdaki hasta sayımızın az olması ile ve gruplardaki yaş dağılımının homojen olmamasıyla ilişkili olabilir.

Osteopontinin, obeziteyle yakından ilişkili olduğu bilinmektedir (133). İnsülin direnci, metabolik sendrom, diyabet gibi durumlarla yakından ilişkili olduğu bilinen obezite, adipöz dokunun kronik inflamasyonu olarak tanımlanmaktadır (194). Yapılan çalışmalarda obez hasta grubunda OPN'nin, özellikle insülin direnci ve diyabet gelişimiyle yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (195). Yapılan başka bir çalışmada obez farelerde OPN düzeyinin, normal farelere oranla 40-80 kat daha fazla up-regüle edildiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada OPN geni olmayan farelerde, vücut kompozisyonu ve enerji tüketiminden bağımsız olarak, diğer farelere oranla daha az oranda insülin direnci görüldüğü, glukoz toleransının belirgin derecede iyileştiği gösterilmiştir (134). Bizim çalışmamızda VKİ düzeyi obezite sınırında olan hasta bulunmamaktaydı. Bozulmuş vücut kompozisyonuna örnek olarak malnütrisiyonu olan hasta grubu ile normal VKİ'ye sahip hasta grubu OPN düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

İlk olarak kemik dokudan tanımlanmış olan OPN'nin azalmış kemik yoğunluğu ile ilişkili olduğu bilinmektedir (126,196). 124 postmenapozal kadında yapılmış olan bir çalışmada, KMD'de osteoporoz saptanmış olan hastalarda daha yüksek oranda OPN olduğu tespit edilmiş ve OPN düzeylerinin kırık riski ve osteoporozla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (197). Cho ve arkadaşları tarafından yapılmış olan benzer bir çalışmada aynı şekilde yüksek OPN düzeyi ile osteoporoz arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (198). Saki ve arkadaşlarının Tip 1 DM tanısı olan çocuklarda yapmış olduğu bir çalışmada, düşük KMD Z skoru ile OPN seviyesinin yakından ilişkili olduğu, KMD Z skoru düştükçe OPN düzeylerinin up-regüle olduğu gösterilmiştir (199). Zelman ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, normal düzeyde fosfor yüküne sahip olan OPN'nin kemiğe kalsiyum iyonu taşınmasına ve dolayısıyla kemik mineralizasyonuna katkıda bulunduğu, ancak yetersiz fosfor ile edilmiş OPN'nin kemik mineralizasyonunu inhibe ettiği ve osteoporoz gelişimine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Çalışmada osteoporoz olan hastalarda gösterilen artmış OPN düzeyi bu hipotezle açıklanmaktadır (200). Bizim çalışmamızda literatüre benzer şekilde azalmış kemik yoğunluğu ile OPN arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir.

Literatürde intestinal inflamasyona neden olan hastalıklar ve OPN ilişkisini açıklayan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Ancak, daha önce ÇH ve OPN ilişkisini

inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Dolayısıyla Marsh-Oberhuber sınıflaması ve OPN arasındaki ilişkiyi açıklayan herhangi bir çalışma da bulunmamaktadır. Ancak 2005 yılında Sato ve arkadaşları tarafından yapılmış olan İBH ve OPN ilişkisini inceleyen bir çalışmada, OPN düzeyleri Crohn hastalığında anlamlı derecede artmış bulunmuştur. Aynı çalışmada ülseratif kolit hastalarında OPN düzeylerinde anlamlı fark gösterilememiştir. Bu çalışma aynı zamanda OPN ve İBH arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olma özelliğine sahiptir (201). Sato'dan sonra İBH ve OPN ilişkisini inceleyen Mishima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Crohn hastalığına ek olarak ülseratif kolit ile de OPN arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (202). Aizawa ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir başka çalışmada İBH ve OPN arasında ilişki olduğu ortaya konulmuş ve aynı zamanda proktokolektomi yapılan hasta grubunda, hastalık aktivitesinin azalmasına bağlı olarak OPN seviyelerinin de düştüğü gözlemlenmiştir. Bu durum OPN'nin inflamasyon bölgesinden üretilmekte olduğunu düşündürmüştür (203). Kourepini ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir çalışmada İBH'lı hastalarda CD103-Dendritik hücrelerinin arttığı, bu hücrelerin çeşitli sitokinlerin yanında artmış seviyede OPN eksprese ettiği ve bu yüksek OPN düzeyleri nedeniyle akut kolit bulgularının arttığı gösterilmiştir (204). Bizim çalışmamızda Marsh-Oberhuber sınıflamasına göre 3a'dan 3c'ye doğru gidildikçe OPN seviyesinin arttığı görülmektedir. Çalışmamızda Marsh 3b olan 4 hasta bulunduğundan istatistiksel olarak değerlendirilememiştir. Ancak Marsh 3a ve 3b birlikte alınarak Marsh 3c ile karşılaştırıldığında, OPN düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmektedir. Bu durum ÇH'nin neden olduğu intestinal inflamasyon şiddeti arttıkça, OPN düzeyinin de artıyor olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; vücutta birçok süreçte görev yapan ve daha önce yapılan çalışmalarla inflamasyon durumunda düzeyinin arttığı gösterilmiş olan OPN'nin, ÇH'de düzeyinin arttığı ilk kez çalışmamızda gösterilmiştir. Kontrol grubuna oranla hasta grubunda daha yüksek olan OPN seviyelerinin, ÇH'de görülen bağırsak inflamasyonuna bağlı yükseldiği düşünülmüştür. Bunun yanında kemikteki mineralizasyonun düzenlenmesinde önemli görevi olan OPN'nin; osteoporozun eşlik ettiği Çölyak hastalarında düzeyinin daha da arttığı ilk kez çalışmamızda gösterilmiştir. Bu bilgiye dayanarak Çölyak hastalarında osteoporozu saptamak için KMD'nin rutin kullanımı yerine, yüksek OPN düzeyleri olanları risk grubu olarak

belirleyip, bu grupta KMD ölçümü yapılabilir. Marsh-Oberhuber sınıflamasına göre atrofinin derecesi arttıkça OPN düzeyinin anlamlı olarak yükseldiğini gösteren çalışmamıza dayanarak, OPN'nin ÇH'de inflamasyon derecesini gösterecek bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülebilir. Ancak, tüm bu konularda kullanılabilmesi için remisyondaki hastaları da içeren daha geniş katılımlı ve daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.





## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada Mart 2020-Eylül 2021 tarihleri arasında, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda izlenen 36 çölyak hastası ve 36 sağlıklı kontrol alınarak serum OPN düzeyleri çalışılmış ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Çölyak hastalarının tanı anında ortalama yaşı  $9,41 \pm 4,48$  yıl olarak saptanmıştır.
2. Hastaların başvuru anında 18'inin (%50) intestinal dışı, 13'ünün (%36,1) intestinal ve bu hastaların 7'sinin (%19) ise hem intestinal hem de intestinal dışı belirtileri olduğu görülmüştür.
3. En sık karşılaşılan intestinal başvuru yakınmaları; 10 (%27,7) hastada karın ağrısı ve 8 (%22) hastada ishal olarak bulunmuştur.
4. En sık intestinal dışı başvuru yakınması 12 (%33,3) hastada boy kısalığı ve 5 (%13,9) hastada kilo alamama olarak bulunmuştur.
5. Hasta grubunda 9 (%25) olguda malnütrisyon olduğu görüldü.
6. Vücut ağırlığı ve boy ortalama değerleri ( $28,6 \pm 15,6$  kg,  $126,95 \pm 27,7$  cm) ile VKİ ortalaması ( $16,07 \pm 2,64$ ) hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü.
7. Boy kısalığı şikayetiyle başvuran 12 (%33,3) hastanın 9'unda (%25) boyun -2 SDS altında olduğu görüldü.
8. Tam kan sayımı sonuçları değerlendirildiğinde hasta grubunda 6 (%16,6) olguda anemi saptandı.
9. Hasta grubunda 24 (%66,7) olguda 25-(OH) D3 vitamini eksikliği olduğu saptandı.
10. DEXA yöntemi ile ölçülen kemik mineral dansitesi Z skoru sonuçlarına göre hasta grubunda 12 (%33,3) olguda osteoporoz saptandı.
11. Tanı anında hasta grubundaki tüm olgularda dTG IgA ve EMA'nın pozitif olduğu saptandı.
12. Çölyak hastalarının endoskopik muayenelerinde en sık görülen bulgunun duodenum mukozasında atrofik görünüm olduğu saptandı. Bu bulgu 27 (%75) hastada görüldü.

13. Çölyak hastalığı histopatolojik değerlendirmesinde kullanılan Marsh-Oberhuber sınıflandırılmasına göre hasta grubunda 13 (%36,1) hastada tip 3a, 4 (%11,1) hastada tip 3b ve 19 (%52,7) hastada tip 3c saptandı.
14. Osteopontin düzeyi ortancası hasta grubunda 10,41 (9,34-13,47) ng/mL, kontrol grubunda 9,42 (7,56-10,19) ng/mL olarak ölçüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ).
15. Hasta grubunda OPN düzeyinin Marsh-Oberhuber sınıflandırmasına göre atrofi derecesi arttıkça yükseldiği görüldü. Osteopontin ortancasının en yüksek Marsh Tip 3c'de (11,51) olduğu ve az sayıda hasta olduğu için değerlendirmeye alınamayan tip 3b (9,78) ile 3a (9,53) beraber değerlendirildiğinde atrofi dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ( $p=0,027$ ).
16. Osteopontin düzeyi ile KMD arasındaki ilişkiye bakıldığında, osteoporozu olan hastalarda OPN düzeyinin arttığı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu görüldü (20,7 vs 9,87,  $p=0,006$ ).
17. Osteoporozu olan ve kemik mineral yoğunluğu normal olan hastalar için OPN düzeyi %66,6 (0,52 - 0,69) duyarlılık ve %66,7 (0,59 - 0,88) özgüllükle *cut off* değeri 10,74 ng/mL olarak hesaplandı.
18. Osteopontinin inflamatuvar süreçlerde önemli rol oynayan bir molekül olduğu göz önünde bulundurularak çölyak hastalığında da kontrol grubuna oranla daha yüksek düzeylerde bulunmuştur. Bu bulgularla OPN'nin ÇH tanısında ve bağırsaklardaki inflamasyonun derecesini belirlemede kullanılabilecek bir molekül olabileceği düşünülmektedir.
19. Osteopontinin ÇH tanısında kullanılabilmesi, bir cut-off değerinin belirlenebilmesi için daha geniş popülasyonda yapılacak olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of Genetic and Immunological Insights into a Model of Celiac Disease Pathogenesis. *Annu Rev Immunol.* 23 Nisan 2011;29(1):493-525.
2. Catassi C, Rätsch I-M, Fabiani E, Rossini M, Coppa GV, Giorgi PL, vd. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *The Lancet.* Ocak 1994;343(8891):200-3.
3. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, vd. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Ocak 2020;70(1):141-56.
4. Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nusslé D, vd. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child.* Ağustos 1991;66(8):941-7.
5. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, Kolho K-L, Korponay-Szabó IR, Sarnesto A, vd. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology.* Aralık 1998;115(6):1322-8.
6. Mothes, T. (2007). Deamidated Gliadin Peptides as Targets for Celiac Disease- Specific Antibodies. *Advances in Clinical Chemistry.* 2007;35–63.
7. Prince HE. Evaluation of the INOVA Diagnostics Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kits for Measuring Serum Immunoglobulin G (IgG) and IgA to Deamidated Gliadin Peptides. *Clin Vaccine Immunol.* Ocak 2006;13(1):150-1.
8. Sugai E, Vázquez H, Nachman F, Moreno ML, Mazure R, Smecuol E, vd. Accuracy of Testing for Antibodies to Synthetic Gliadin-Related Peptides in Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Eylül 2006;4(9):1112-7.

9. Franzén A, Heinegård D. Isolation and characterization of two sialoproteins present only in bone calcified matrix. *Biochem J.* 15 Aralık 1985;232(3):715-24.
10. Kaleta B, Lachota M, Łukaszewicz J, Woźniacka A, Bogaczewicz J. Osteopontin Gene Polymorphisms rs1126616 C>T and rs1126772 A>G are Associated with Atopic Dermatitis in Polish Population. *Appl Clin Genet.* 05 Ekim 2021;14:417-25.
11. Uede T. Osteopontin, intrinsic tissue regulator of intractable inflammatory diseases: Osteopontin, cytokine or matrix protein? *Pathol Int.* Mayıs 2011;61(5):265-80.
12. Neuman MG. Osteopontin Biomarker in Inflammatory Bowel Disease, Animal Models and Target for Drug Discovery. *Dig Dis Sci.* Haziran 2012;57(6):1430-1.
13. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai J, Biagi F, Fasano A, Green PH, vd. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* Ocak 2013;62(1):43-52.
14. Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol.* 18 Kasım 2014;14:194.
15. van den Broeck HC, de Jong HC, Salentijn EMJ, Dekking L, Bosch D, Hamer RJ, vd. Presence of celiac disease epitopes in modern and old hexaploid wheat varieties: wheat breeding may have contributed to increased prevalence of celiac disease. *TAG Theor Appl Genet Theor Angew Genet.* 2010;121(8):1527-39.
16. Volta U, Caio G, Tovoli F, De Giorgio R. Non-celiac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness. *Cell Mol Immunol.* Eylül 2013;10(5):383-92.
17. de Lorgeril M, Salen P. Gluten and wheat intolerance today: are modern wheat strains involved? *Int J Food Sci Nutr.* Ağustos 2014;65(5):577-81.
18. Losowsky MS. A history of coeliac disease. *Dig Dis Basel Switz.* 2008;26(2):112-20.

19. Akbulut D, Ensari A. Çölyak Hastalığı: Kapadokyalı Aretaeus'dan Günümüze, Bir Hastalığın (D)evrimi. 2020;5.
20. Guandalini S. Historical perspective of celiac disease. *Pediatric and Adolescent Medicine*. 2008;12(R):1.
21. van Berge-Henegouwen GP, Mulder CJ. Pioneer in the gluten free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten free diet. *Gut*. Kasım 1993;34(11):1473-5.
22. Dicke WK, Weijers HA, Kamer JH v. D. Coeliac Disease The Presence in Wheat of a Factor Having a Deleterious Effect in Cases of Coeliac Disease. *Acta Paediatr*. Ocak 1953;42(1):34-42.
23. Anderson CharlotteM, Frazer AC, French JM, Gerrard JW, Sammons HG, Smellie JM. CÆLIAC DISEASE : GASTRO-INTESTINAL STUDIES AND THE EFFECT OF DIETARY WHEAT FLOUR. *The Lancet*. Nisan 1952;259(6713):836-42.
24. Sakula J, Shiner M. CÆLIAC DISEASE WITH ATROPHY OF THE SMALL-INTESTINE MUCOSA. *The Lancet*. Kasım 1957;270(7001):876-7.
25. Buchan DJ, Gerrard JW. Peroral Jejunal Biopsy. *Can Med Assoc J*. 09 Aralık 1961;85(24):1301-3.
26. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, vd. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med*. Temmuz 1997;3(7):797-801.
27. Briani C, Samaroo D, Alaedini A. Celiac disease: From gluten to autoimmunity. *Autoimmun Rev*. Eylül 2008;7(8):644-50.
28. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, vd. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primer*. 10 Ocak 2019;5(1):3.
29. Kivelä L, Kaukinen K, Lähdeaho M-L, Huhtala H, Ashorn M, Ruuska T, vd. Presentation of Celiac Disease in Finnish Children Is No Longer Changing: A 50-Year Perspective. *J Pediatr*. Kasım 2015;167(5):1109-1115.e1.

30. Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A, vd. Prevalence of Celiac Disease in Healthy Turkish School Children. *Am J Gastroenterol*. Ağustos 2011;106(8):1512-7.
31. 05/2019 Çölyak ve Görülme Sıklığı [Online]. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/metabolizma-ve-colyak/html> (26.01.2022)
32. Behrman RE, Kliegman R, Schor NF, St. Geme JW, Stanton B, Nelson WE. *Nelson textbook of pediatrics* 2020.
33. Singh P, Arora S, Lal S, Strand TA, Makharia GK. Risk of Celiac Disease in the First- and Second-Degree Relatives of Patients With Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. Kasım 2015;110(11):1539-48.
34. Biesiekierski JR. What is gluten?: What is gluten? *J Gastroenterol Hepatol*. Mart 2017;32:78-81.
35. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol*. Eylül 2002;2(9):647-55.
36. Fasano A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*. Temmuz 2012;1258(1):25-33.
37. Wijmenga C, Gutierrez-Achury J. Celiac Disease Genetics: Past, Present and Future Challenges. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Temmuz 2014;59(Supplement 1):S4-7.
38. Green PHR, Cellier C. Celiac Disease. *N Engl J Med*. 25 Ekim 2007;357(17):1731-43.
39. Burden S, Langley-Evans S, Talley N. Coeliac disease: pathogenesis, prognosis and management. *J Hum Nutr Diet*. Haziran 2014;27(3):203-4.
40. Kagnoff MF. Overview and pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology*. Nisan 2005;128(4):S10-8.
41. Mention J-J, Ben Ahmed M, Bègue B, Barbe U, Verkarre V, Asnafi V, vd. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and

- lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology*. Eylül 2003;125(3):730-45.
42. Soya S, Ün C. Çölyak hastalığındaki moleküler ve genetik gelişmeler. 2014;9.
  43. Abadie V, Jabri B. IL-15: a central regulator of celiac disease immunopathology. *Immunol Rev*. Temmuz 2014;260(1):221-34.
  44. Oberhuber G, Vogelsang H, Stolte M, Muthenthaler S, Kummer AJ, Radaszkiewicz T. Evidence that intestinal intraepithelial lymphocytes are activated cytotoxic T cells in celiac disease but not in giardiasis. *Am J Pathol*. Mayıs 1996;148(5):1351-7.
  45. Maiuri L, Ciacci C, Raia V, Vacca L, Ricciardelli I, Raimondi F, vd. FAS engagement drives apoptosis of enterocytes of coeliac patients. *Gut*. Mart 2001;48(3):418-24.
  46. Hüe, S., Mention, J.-J., Monteiro, R. C., Zhang, S., Cellier, C., Schmitz, J., ... Caillat-Zucman, S. A Direct Role for NKG2D/MICA Interaction in Villous Atrophy during Celiac Disease. *Immunity*, 2004; 21(3), 367–377.
  47. Kutlu T, Brousse N, Rambaud C, Le Deist F, Schmitz J, Cerf-Bensussan N. Numbers of T cell receptor (TCR) alpha beta+ but not of TcR gamma delta+ intraepithelial lymphocytes correlate with the grade of villous atrophy in coeliac patients on a long term normal diet. *Gut*. Şubat 1993;34(2):208-14.
  48. García-Molina MD, Giménez MJ, Sánchez-León S, Barro F. Gluten Free Wheat: Are We There? *Nutrients*. 26 Şubat 2019;11(3):487.
  49. Serena G, Lima R, Fasano A. Genetic and Environmental Contributors for Celiac Disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. Eylül 2019;19(9):40.
  50. Lerner A, Arleevskaya M, Schmiedl A, Matthias T. Microbes and Viruses Are Bugging the Gut in Celiac Disease. Are They Friends or Foes? *Front Microbiol*. 02 Ağustos 2017;8:1392.
  51. Chander AM, Yadav H, Jain S, Bhadada SK, Dhawan DK. Cross-Talk Between Gluten, Intestinal Microbiota and Intestinal Mucosa in Celiac

- Disease: Recent Advances and Basis of Autoimmunity. *Front Microbiol.* 01 Kasım 2018;9:2597.
52. Francavilla R, Ercolini D, Piccolo M, Vannini L, Siragusa S, De Filippis F, vd. Salivary Microbiota and Metabolome Associated with Celiac Disease. *Appl Environ Microbiol.* Haziran 2014;80(11):3416-25.
  53. Plot L, Amital H. Infectious associations of Celiac disease. *Autoimmun Rev.* Şubat 2009;8(4):316-9.
  54. Bouziat R, Hinterleitner R, Brown JJ, Stencel-Baerenwald JE, Ikizler M, Mayassi T , vd. Reovirus infection triggers inflammatory responses to dietary antigens and development of celiac disease. *Science.* 07 Nisan 2017;356(6333):44-50.
  55. Ivarsson A, Persson L, Nyström L, Ascher H, Cavell B, Danielsson L, vd. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr.* Şubat 2000;89(2):165-71.
  56. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LÅ. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 01 Mayıs 2002;75(5):914-21.
  57. Sandberg-Bennich S, Dahlquist G, Källén B. Coeliac disease is associated with intrauterine growth and neonatal infections. *Acta Paediatr.* 02 Ocak 2007;91(1):30-3.
  58. Ascher H, Krantz I, Rydberg L, Nordin P, Kristiansson B. Influence of infant feeding and gluten intake on coeliac disease. *Arch Dis Child.* Şubat 1997;76(2):113-7.
  59. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N, vd. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Ocak 2017;64(1):119-32.
  60. Gasbarrini G, Malandrino N, Giorgio V, Fundarò C, Cammarota G, Merra G, vd. Celiac Disease: What's New about It? *Dig Dis.* 2008;26(2):121-7.



61. Steens RFR, Csizmadia CGDS, George EK, Ninaber MK, Hira Sing RA, Mearin ML. A National Prospective Study on Childhood Celiac Disease in the Netherlands 1993–2000: An Increasing Recognition and a Changing Clinical Picture. *J Pediatr*. Ağustos 2005;147(2):239-43.
62. Andrén Aronsson C, Lee H-S, Hård af Segerstad EM, Uusitalo U, Yang J, Koletzko S, vd. Association of Gluten Intake During the First 5 Years of Life With Incidence of Celiac Disease Autoimmunity and Celiac Disease Among Children at Increased Risk. *JAMA*. 13 Ağustos 2019;322(6):514.
63. Al-Bawardy B, Codipilly DC, Rubio-Tapia A, Bruining DH, Hansel SL, Murray JA. Celiac disease: a clinical review. *Abdom Radiol*. Şubat 2017;42(2):351-60.
64. Freeman HJ. Iron deficiency anemia in celiac disease. *World J Gastroenterol WJG*. 21 Ağustos 2015;21(31):9233-8.
65. Freeman HJ. Neurological disorders in adult celiac disease. *Can J Gastroenterol*. Kasım 2008;22(11):909-11.
66. Hvas CL, Jensen MD, Reimer MC, Riis LB, Johannes J, Skovbjerg H, vd. Celiac disease: diagnosis and treatment. :13.
67. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, Aralica M, Chiriva-Internati M, Stifter S, vd. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 15 Mayıs 2017;8(2):27-38.
68. Bucci P, Carile F, Sangianantoni A, D'Angiò F, Santarelli A, Lo Muzio L. Oral aphthous ulcers and dental enamel defects in children with coeliac disease. *Acta Paediatr*. 01 Ocak 2006;95(2):203-7.
69. Butwicka A, Lichtenstein P, Frisén L, Almqvist C, Larsson H, Ludvigsson JF. Celiac Disease Is Associated with Childhood Psychiatric Disorders: A Population-Based Study. *J Pediatr*. Mayıs 2017;184:87-93.e1.
70. Mahadev S, Laszkowska M, Sundström J, Björkholm M, Lebwohl B, Green PH, vd. Prevalence of Celiac Disease in Patients with Iron Deficiency Anemia – a Systematic Review with Meta-analysis. *Gastroenterology*. Ağustos 2018;155(2):374-382.e1.

71. Balaban DV, Popp A, Ionita Radu F, Jinga M. Hematologic Manifestations in Celiac Disease—A Practical Review. *Medicina (Mex)*. 15 Temmuz 2019;55(7):373.
72. Akay S, Binicier OB, Cakir E, Akar H. Serum iron and vitamin B 12 deficiency could indicate celiac disease by flexible spectral imaging color enhancement. *Rev Assoc Médica Bras*. 20 Temmuz 2020;66:818-23.
73. Baydoun A, Maakaron JE, Halawi H, Abou Rahal J, Taher AT. Hematological manifestations of celiac disease. *Scand J Gastroenterol*. Aralık 2012;47(12):1401-11.
74. Stazi AV, Trecca A, Trinti B. Osteoporosis in celiac disease and in endocrine and reproductive disorders. *World J Gastroenterol WJG*. 28 Ocak 2008;14(4):498-505.
75. van Rijn JCW, Grote F, Oostdijk W, Wit J. Short stature and the probability of coeliac disease, in the absence of gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child*. Eylül 2004;89(9):882-3.
76. Malamut G, Cellier C. Refractory Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. Mart 2019;48(1):137-44.
77. Hujoel IA, Murray JA. Refractory Celiac Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. Nisan 2020;22(4):18.
78. Demirçeken FG. Gluten Enteropatisi (Çölyak Hastalığı): Klasik Bir Öykü ve Güncel Gelişmeler. 2011;15.
79. Lionetti E, Catassi C. New Clues in Celiac Disease Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Treatment. *Int Rev Immunol*. 29 Temmuz 2011;30(4):219-31.
80. Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology*. 01 Nisan 2005;128(4):S25-32.
81. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, vd. Accuracy of Diagnostic Antibody Tests for Coeliac Disease in Children:

- Summary of an Evidence Report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Şubat 2012;54(2):229-41.
82. Chou R, Bougatsos C, Blazina I, Mackey K, Grusing S, Selph S. Screening for Celiac Disease: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 28 Mart 2017;317(12):1258.
  83. Ortiz G, Messere G, Toca MDC, Fiorucci M, Bigliardi M, Vidal J, Reynoso R, IgA anti-tissue transglutaminase antibodies and IgG antibodies against deamidated gliadin peptides as predictors of celiac disease. *Arch Argent Pediatr.* 2019 Feb 1;117(1):52-55.
  84. Toftedal P, Nielsen C, Madsen JT, Titlestad K, Husby S, Lillevang ST. Positive predictive value of serological diagnostic measures in celiac disease. *Clin Chem Lab Med* 2010 May;48(5):685-91.
  85. Ferrara F, Quaglia S, Caputo I, Esposito C, Lepretti M, Pastore S, vd. Anti-transglutaminase antibodies in non-coeliac children suffering from infectious diseases. *Clin Exp Immunol.* Şubat 2010;159(2):217-23.
  86. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology.* ubat 1992;102:330-54.
  87. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother.* Ağustos 2000;54(7):368-72.
  88. N Marsh M, W Johnson M, Rostami K. Mucosal histopathology in celiac disease: a rebuttal of Oberhuber's sub-division of Marsh III. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2015;8(2):99-109.
  89. Tio M, Cox MR, Eslick GD. Meta-analysis: coeliac disease and the risk of all-cause mortality, any malignancy and lymphoid malignancy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(5):540-51.
  90. Lebwohl B, Granath F, Ekbom A, Smedby KE, Murray JA, Neugut AI, vd. Mucosal Healing and Risk of Lymphoproliferative Malignancy in Celiac Disease. *Ann Intern Med.* 06 Ağustos 2013;159(3):169-75.

91. Ilus T, Kaukinen K, Virta LJ, Pukkala E, Collin P. Incidence of Malignancies in Diagnosed Celiac Patients: A Population-based Estimate. *Am J Gastroenterol*. Eylül 2014;109(9):1471-7.
92. Ludvigsson JF. Small-Intestinal Histopathology and Mortality Risk in Celiac Disease. *JAMA*. 16 Eylül 2009;302(11):1171.
93. Abdul Sultan A, Crooks CJ, Card T, Tata LJ, Fleming KM, West J. Causes of death in people with coeliac disease in England compared with the general population: a competing risk analysis. *Gut*. Ağustos 2015;64(8):1220-6.
94. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, vd. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur Gastroenterol J*. Haziran 2019;7(5):583-613.
95. Collin, P., Thorell, L., Kaukinen, K., & Maki, M. The safe threshold for gluten contamination in gluten-free products. Can trace amounts be accepted in the treatment of coeliac disease? *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2004; 19(12), 1277–1283.
96. Dessì M, Noce A, Vergovich S, Noce G, Daniele N. Safety Food in Celiac Disease Patients: A Systematic Review. *Food Nutr Sci*. 01 Ocak 2013;04:55-74.
97. Leffler DA, Kelly CP, Green PHR, Fedorak RN, DiMarino A, Perrow W, vd. Larazotide Acetate for Persistent Symptoms of Celiac Disease Despite a Gluten-Free Diet: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. Haziran 2015;148(7):1311-1319.e6.
98. Kelly, C. P., Green, P. H. R., Murray, J. A., DiMarino, A., Colatrella, A., ... Leffler, D. A. Larazotide acetate in patients with coeliac disease undergoing a gluten challenge: a randomised placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2012; 37(2), 252–262.
99. Syage JA, Murray JA, Green PHR, Khosla C. Latiglutenase Improves Symptoms in Seropositive Celiac Disease Patients While on a Gluten-Free Diet. *Dig Dis Sci*. Eylül 2017;62(9):2428-32.

100. Schuppan D, Mäki M, Lundin KEA, Isola J, Friesing-Sosnik T, Taavela J, vd. A Randomized Trial of a Transglutaminase 2 Inhibitor for Celiac Disease. *N Engl J Med*. 01 Temmuz 2021;385(1):35-45.
101. Yoosuf S, Makharia GK. Evolving Therapy for Celiac Disease. *Front Pediatr*. 14 Mayıs 2019;7:193.
102. McCarville JL, Nisemblat Y, Galipeau HJ, Jury J, Tabakman R, Cohen A, vd. BL-7010 Demonstrates Specific Binding to Gliadin and Reduces Gluten-Associated Pathology in a Chronic Mouse Model of Gliadin Sensitivity. *PLoS ONE*. 03 Kasım 2014;9(11):e109972.
103. Alhassan E, Yadav A, Kelly CP, Mukherjee R. Novel Nondietary Therapies for Celiac Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 27 Mayıs 2019;8(3):335-45.
104. Castello LM, Raineri D, Salmi L, Clemente N, Vaschetto R, Quaglia M, vd. Osteopontin at the Crossroads of Inflammation and Tumor Progression. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:4049098.
105. Clemente N, Raineri D, Cappellano G, Boggio E, Favero F, Soluri MF, vd. Osteopontin Bridging Innate and Adaptive Immunity in Autoimmune Diseases. *J Immunol Res*. 2016;2016:7675437.
106. Platzer G, Schedlbauer A, Chemelli A, Ozdowy P, Coudeville N, Auer R, vd. The Metastasis-Associated Extracellular Matrix Protein Osteopontin Forms Transient Structure in Ligand Interaction Sites. *Biochemistry*. 12 Temmuz 2011;50(27):6113-24.
107. Christensen, B., & Sørensen, E. S. Structure, function and nutritional potential of milk osteopontin. *International Dairy Journal*, 2016; 57, 1–6.
108. Beltrao P, Bork P, Krogan NJ, van Noort V. Evolution and functional cross-talk of protein post- translational modifications. *Mol Syst Biol*. 20 Aralık 2013;9:714.
109. Shanmugam V, Chackalaparampil I, Kundu GC, Mukherjee AB, Mukherjee BB. Altered Sialylation of Osteopontin Prevents Its Receptor-Mediated

- Binding on the Surface of Oncogenically Transformed tsB77 Cells. *Biochemistry*. 01 Mayıs 1997;36(19):5729-38.
110. Kaartinen MT, Pirhonen A, Linnala-Kankkunen A, Mäenpää PH. Cross-linking of Osteopontin by Tissue Transglutaminase Increases Its Collagen Binding Properties. *J Biol Chem*. Ocak 1999;274(3):1729-35.
  111. Agnihotri R, Crawford HC, Haro H, Matrisian LM, Havrda MC, Liaw L. Osteopontin, a Novel Substrate for Matrix Metalloproteinase-3 (Stromelysin-1) and Matrix Metalloproteinase-7 (Matrilysin). *J Biol Chem*. Temmuz 2001;276(30):28261-7.
  112. Yamamoto N, Sakai F, Kon S, Morimoto J, Kimura C, Yamazaki H, vd. Essential role of the cryptic epitope SLAYGLR within osteopontin in a murine model of rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 15 Temmuz 2003;112(2):181-8.
  113. Shinohara ML, Lu L, Bu J, Werneck MBF, Kobayashi KS, Glimcher LH, vd. Osteopontin expression is essential for interferon- $\alpha$  production by plasmacytoid dendritic cells. *Nat Immunol*. Mayıs 2006;7(5):498-506.
  114. Shinohara ML, Kim H-J, Kim J-H, Garcia VA, Cantor H. Alternative translation of osteopontin generates intracellular and secreted isoforms that mediate distinct biological activities in dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 20 Mayıs 2008;105(20):7235-9.
  115. Rittling SR, Singh R. Osteopontin in Immune-mediated Diseases. *J Dent Res*. Aralık 2015;94(12):1638-45.
  116. Tachibana H, Ogawa D, Matsushita Y, Bruemmer D, Wada J, Teshigawara S, vd. Activation of Liver X Receptor Inhibits Osteopontin and Ameliorates Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol JASN*. Kasım 2012;23(11):1835-46.
  117. Nakamachi T, Nomiyama T, Gizard F, Heywood EB, Jones KL, Zhao Y, vd. PPAR $\alpha$  Agonists Suppress Osteopontin Expression in Macrophages and Decrease Plasma Levels in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 01 Haziran 2007;56(6):1662-70.
  118. Wai PY, Kuo PC. The role of Osteopontin in tumor metastasis. *J Surg Res*. Ekim 2004;121(2):228-41.

119. Ophascharoensuk V, Giachelli CM, Gordon K, Hughes J, Pichler R, Brown P, vd. Obstructive uropathy in the mouse: Role of osteopontin in interstitial fibrosis and apoptosis. *Kidney Int.* Ağustos 1999;56(2):571-80.
120. Ashkar S, Weber GF, Panoutsakopoulou V, Sanchirico ME, Jansson M, Zawaideh S, vd. Eta-1 (Osteopontin): An Early Component of Type-1 (Cell-Mediated) Immunity. *Science.* 04 Şubat 2000;287(5454):860-4.
121. Nau GJ, Liaw L, Chupp GL, Berman JS, Hogan BLM, Young RA. Attenuated Host Resistance against *Mycobacterium bovis* BCG Infection in Mice Lacking Osteopontin. *Infect Immun.* Ağustos 1999;67(8):4223-30.
122. Nau GJ, Chupp GL, Emile J-F, Jouanguy E, Berman JS, Casanova J-L, vd. Osteopontin Expression Correlates with Clinical Outcome in Patients with Mycobacterial Infection. *Am J Pathol.* Temmuz 2000;157(1):37-42.
123. Lenton S, Seydel T, Nylander T, Holt C, Härtlein M, Teixeira S, vd. Dynamic footprint of sequestration in the molecular fluctuations of osteopontin. *J R Soc Interface.* 06 Eylül 2015;12(110):20150506.
124. Reinholt FP, Hultenby K, Oldberg A, Heinegård D. Osteopontin--a possible anchor of osteoclasts to bone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Haziran 1990;87(12):4473-5.
125. Ross FP, Chappel J, Alvarez JI, Sander D, Butler WT, Farach-Carson MC, vd. Interactions between the bone matrix proteins osteopontin and bone sialoprotein and the osteoclast integrin alpha v beta 3 potentiate bone resorption. *J Biol Chem.* Mayıs 1993;268(13):9901-7.
126. Si J, Wang C, Zhang D, Wang B, Hou W, Zhou Y. Osteopontin in Bone Metabolism and Bone Diseases. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 30 Ocak 2020;26:e919159-1-e919159-9.
127. Hao C, Cui Y, Owen S, Li W, Cheng S, Jiang WG. Human osteopontin: Potential clinical applications in cancer (Review). *Int J Mol Med.* Haziran 2017;39(6):1327-37.

128. Lamort A-S, Giopanou I, Psallidas I, Stathopoulos GT. Osteopontin as a Link between Inflammation and Cancer: The Thorax in the Spotlight. *Cells*. 02 Ağustos 2019;8(8):815.
129. Rangaswami H, Bulbule A, Kundu GC. Osteopontin: role in cell signaling and cancer progression. *Trends Cell Biol*. Şubat 2006;16(2):79-87.
130. Brown LF, Papadopoulos-Sergiou A, Berse B, Manseau EJ, Tognazzi K, Perruzzi CA, vd. Osteopontin expression and distribution in human carcinomas. *Am J Pathol*. Eylül 1994;145(3):610-23.
131. Yan X, Sano M, Lu L, Wang W, Zhang Q, Zhang R, vd. Plasma concentrations of osteopontin, but not thrombin-cleaved osteopontin, are associated with the presence and severity of nephropathy and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 29 Ekim 2010;9:70.
132. Takemoto M, Yokote K, Yamazaki M, Ridall AL, Butler WT, Matsumoto T, vd. Enhanced Expression of Osteopontin by High Glucose in Cultured Rat Aortic Smooth Muscle Cells. *Biochem Biophys Res Commun*. Mayıs 1999;258(3):722-6.
133. Ahlqvist E, Osmark P, Kuulasmaa T, Pilgaard K, Omar B, Brøns C, vd. Link Between GIP and Osteopontin in Adipose Tissue and Insulin Resistance. *Diabetes*. Haziran 2013;62(6):2088-94.
134. Nomiya T, Perez-Tilve D, Ogawa D, Gizard F, Zhao Y, Heywood EB, vd. Osteopontin mediates obesity-induced adipose tissue macrophage infiltration and insulin resistance in mice. *J Clin Invest*. 01 Ekim 2007;117(10):2877-88.
135. Fischer JW, Tschöpe C, Reinecke A, Giachelli CM, Unger T. Upregulation of osteopontin expression in renal cortex of streptozotocin-induced diabetic rats is mediated by bradykinin. *Diabetes*. 01 Eylül 1998;47(9):1512-8.
136. Sanchis-Gomar F, Santos-Lozano A, Pareja-Galeano H, Garatachea N, Alis R, Fiuza-Luces C, vd. Galectin-3, osteopontin and successful aging. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 2016;54(5).



137. Nourkami-Tutdibi N, Graf N, Beier R, Zemlin M, Tutdibi E. Plasma levels of osteopontin from birth to adulthood. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(7):e28272.
138. Tanpowpong P, Broder-Fingert S, Katz AJ, Camargo CA. Age-Related Patterns in Clinical Presentations and Gluten-Related Issues Among Children and Adolescents With Celiac Disease. *Clin Transl Gastroenterol*. Şubat 2012;3(2):e9.
139. Bardella MT, Fredella C, Saladino V, Trovato C, Cesana BM, Quatrini M, vd. Gluten intolerance: Gender- and age-related differences in symptoms. *Scand J Gastroenterol*. Ocak 2005;40(1):15-9.
140. Balamtekin N, Uslu N, Baysoy G, Usta Y, Demir H, Saltik-Temizel I, vd. The presentation of celiac disease in 220 Turkish children. *Turk J Pediatr*. 01 Eylül 2010;52:239-44.
141. Murray JA, Dyke CV, Plevak MF, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton LJ. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950–2001. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Ocak 2003;1(1):19-27.
142. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, vd. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Haziran 2018;16(6):823-836.e2.
143. Setavand Z, Ekramzadeh M, Honar N. Evaluation of malnutrition status and clinical indications in children with celiac disease: a cross-sectional study. *BMC Pediatr*. 29 Mart 2021;21:147.
144. Pooni PA, Chhina RS, Jaina BK, Singh D, Gautam A. Clinical and Anthropometric Profile of Children with Celiac Disease in Punjab (North India). *J Trop Pediatr*. 01 Şubat 2006;52(1):30-3.
145. Kozioł-Kozakowska A, Salamon D, Grzenda-Adamek Z, Krawczyk A, Duplaga M, Gosiewski T, vd. Changes in Diet and Anthropometric Parameters in Children and Adolescents with Celiac Disease—One Year of Follow-Up. *Nutrients*. 28 Kasım 2021;13(12):4306.

146. Shomaf M, Rashid M, Faydi D, Halawa A. Is the Diagnosis of Celiac Disease Possible Without Intestinal Biopsy? *Balk Med J. Temmuz 2017*;34(4):313-7.
147. Kondolot M, DemiRçeken F, Ertan Ü. 52 VAKA İLE TÜRK ÇOCUKLARINDA ÇÖLYAK HASTALIĞI. *Turk J Pediatr Dis. 2009*;3(1):8.
148. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterology. Şubat 2001*;120(3):636-51.
149. Miller JL. Iron Deficiency Anemia: A Common and Curable Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med. Temmuz 2013*;3(7):a011866.
150. Gupta PM, Perrine CG, Mei Z, Scanlon KS. Iron, Anemia, and Iron Deficiency Anemia among Young Children in the United States. *Nutrients. 30 Mayıs 2016*;8(6):330.
151. Binicier OB, Tosun F. Evaluation of adult celiac disease from a tertiary reference center: a retrospective analysis. *Rev Assoc Médica Bras. Ocak 2020*;66(1):55-60.
152. Ganz, T. Systemic Iron Homeostasis. *Physiological Reviews, 2013* 93(4), 1721–1741.
153. Ivanovski P, Nikolić D, Dimitrijević N, Ivanovski I, Perišić V. Erythrocytic transglutaminase inhibition hemolysis at presentation of celiac disease. *World J Gastroenterol WJG. 28 Kasım 2010*;16(44):5647-50.
154. Kosnai I, Kuitunen P, Siimes MA. Iron deficiency in children with coeliac disease on treatment with gluten-free diet. Role of intestinal blood loss. *Arch Dis Child. Mayıs 1979*;54(5):375-8.
155. Ertekin V, Tosun MS, Kucuk N. The prevalence of celiac disease in children with iron-deficiency anemia. *Turk J Gastroenterol. 01 Ağustos 2013*;24(4):334-8.
156. Shahriari M, Honar N, Yousefi A, Javaherizadeh H. ASSOCIATION OF POTENTIAL CELIAC DISEASE AND REFRACTORY IRON DEFICIENCY ANEMIA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. *Arq Gastroenterol. Mart 2018*;55(1):78-81.

157. Gokce S, Arslantas E. Changing face and clinical features of celiac disease in children: Celiac disease in children. *Pediatr Int*. Şubat 2015;57(1):107-12.
158. Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, Spina M, Corazza GR. The Clinical Pattern of Subclinical/Silent Celiac Disease: An Analysis on 1026 Consecutive Cases Figure 1. *Am J Gastroenterol*. Mart 1999;94(3):691-6.
159. Dickey W, Hughes DF. Histology of the terminal ileum in coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. Ocak 2004;39(7):665-7.
160. Dahele A, Ghosh S. Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease. *Am J Gastroenterol*. Mart 2001;96(3):745-50.
161. Kuloğlu Z, Kırsacıoğlu CT, Kansu A, Ensari A, Girgin N. Celiac Disease: Presentation of 109 Children. *Yonsei Med J*. 31 Ekim 2009;50(5):617-23.
162. Koç A, Koçyiğit A, Ulukanlıgil M, Demir N. Şanlıurfa yöresinde 9-12 yaş grubu çocuklarda B12 vitamini ve folik asit eksikliği sıklığı ile bağırsak solucanlarıyla ilişkisi. 2005;8.
163. Varkal MA. Genel pediatri polikliniği vakalarında B12 vitamini eksikliği. *Çocuk Dergisi - Journal of Child*. Published online September 21, 2021.
164. Martín-Masot R, Nestares MT, Diaz-Castro J, López-Aliaga I, Alférez MJM, Moreno-Fernandez J, vd. Multifactorial Etiology of Anemia in Celiac Disease and Effect of Gluten-Free Diet: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 23 Ekim 2019;11(11):2557.
165. Dinler G, Atalay E, Kalaycı AG. Celiac disease in 87 children with typical and atypical symptoms in Black Sea region of Turkey. *World J Pediatr*. Kasım 2009;5(4):282-6.
166. Vici G, Camilletti D, Polzonetti V. Possible Role of Vitamin D in Celiac Disease Onset. *Nutrients*. 10 Nisan 2020;12(4):1051.
167. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis*. Eylül 2007;66(9):1137-42.

168. Tavakkoli A, DiGiacomo D, Green PH, Lebwohl B. Vitamin D Status and Concomitant Autoimmunity in Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol*. Temmuz 2013;47(6):515-9.
169. Alpdemir M, Alpdemir MF. Meta Analysis Vitamin D deficiency status in Turkey: A meta-analysis. *Int J Med Biochem*. 2019;2(3):118-31.
170. Aydemir Y, Erdogan B, Türkeli A. Vitamin D deficiency negatively affects both the intestinal epithelial integrity and bone metabolism in children with Celiac disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. Temmuz 2021;45(4):101523.
171. Tokgöz Y, Terlemez S, Karul A. Fat soluble vitamin levels in children with newly diagnosed celiac disease, a case control study. *BMC Pediatr*. 09 Nisan 2018;18:130.
172. Vazquez H, Mazure R, Gonzalez D, Flores D, Pedreira S, Niveloni S, vd. Risk of fractures in celiac disease patients: a cross-sectional, case-control study. *Am J Gastroenterol*. Ocak 2000;95(1):183-9.
173. Di Stefano M, Mengoli C, Bergonzi M, Corazza GR. Bone Mass and Mineral Metabolism Alterations in Adult Celiac Disease: Pathophysiology and Clinical Approach. *Nutrients*. 22 Kasım 2013;5(11):4786-99.
174. Kirsacıoğlu CT, Kuloğlu Z, Tanca A, Küçük NÖ, Aycan Z, Öcal G, vd. Bone mineral density and growth in children with coeliac disease on a gluten free-diet. *Turk J Med Sci*. :6.
175. Trovato CM, Albanese CV, Leoni S, Celletti I, Valitutti F, Cavallini C, vd. Lack of Clinical Predictors for Low Mineral Density in Children With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Aralık 2014;59(6):799-802.
176. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, vd. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Ocak 2012;54(1):136-60.
177. Meena DK, Akunuri S, Meena P, Bhramer A, Sharma SD, Gupta R. Tissue Transglutaminase Antibody and Its Association with Duodenal Biopsy in

- Diagnosis of Pediatric Celiac Disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. Temmuz 2019;22(4):350-7.
178. Isa HM, Farid E, Makhlooq JJ, Mohamed AM, Al-Arayedh JG, Alahmed FA, vd. Celiac disease in children: Increasing prevalence and changing clinical presentations. *Clin Exp Pediatr*. 17 Ekim 2020;64(6):301-9.
  179. Kocsis D, Miheller P, Lőrinczy K, Herszényi L, Tulassay Z, Rácz K, vd. Coeliac disease in a 15-year period of observation (1997 and 2011) in a Hungarian referral centre. *Eur J Intern Med*. Temmuz 2013;24(5):461-7.
  180. Karaahmet F. Çölyak hastalığı'nda teşhis süresi. *Ege Tıp Dergisi/Ege Journal of Medicine* 2018;57(4):228-231
  181. Gustafsson Bragde H. Biomarkers of Inflammation and Intestinal Mucosa Pathology in Celiac Disease. Linköping University Electronic Press; 2019 (Linköping University Medical Dissertations; c. 1672).
  182. Basso MS, Capriati T, Goffredo BM, Panetta F, Diamanti A. Citrulline as marker of atrophy in celiac disease. *Intern Emerg Med*. Eylül 2014;9(6):705-7.
  183. Derikx JPM, Vreugdenhil ACE, Van den Neucker AM, Grootjans J, van Bijnen AA, Damoiseaux JGMC, vd. A Pilot Study on the Noninvasive Evaluation of Intestinal Damage in Celiac Disease Using I-FABP and L-FABP. *J Clin Gastroenterol*. Eylül 2009;43(8):727-33.
  184. Manti S, Cuppari C, Tardino L, Parisi G, Spina M, Salpietro C, vd. HMGB1 as a new biomarker of celiac disease in children: A multicenter study. *Nutrition*. Mayıs 2017;37:18-21.
  185. Yağcı M. Çölyak Hastalığı Olan Çocuklarda Tanı Anında ve Remisyonundaki HMGB1 Düzeyleri ile Klinik, Laboratuvar ve Histopatolojik Bulguların İlişkisinin Değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir, 2021.
  186. Lindahl G, Rzepecka A, Dabrosin C. Increased Extracellular Osteopontin Levels in Normal Human Breast Tissue at High Risk of Developing Cancer

- and Its Association With Inflammatory Biomarkers in situ. *Front Oncol.* 2019;9.
187. Przepiórka-Kosińska J, Bartosińska J, Raczkiewicz D, Bojar I, Kosiński J, Krasowska D, vd. Serum concentration of osteopontin and interleukin 17 in psoriatic patients. *Adv Clin Exp Med.* 28 Şubat 2020;29(2):203-8.
  188. Chen, G., Zhang, X., Li, R., Fang, L., Niu, X., Zheng, Y., Zhang, J. Z. Role of osteopontin in synovial Th17 differentiation in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2010; 62(10), 2900–2908.
  189. Liaw L, Birk DE, Ballas CB, Whitsitt JS, Davidson JM, Hogan BL. Altered wound healing in mice lacking a functional osteopontin gene (spp1). *J Clin Invest.* 01 Nisan 1998;101(7):1468-78.
  190. Chabas D, Baranzini SE, Mitchell D, Bernard CCA, Rittling SR, Denhardt DT, vd. The Influence of the Proinflammatory Cytokine, Osteopontin, on Autoimmune Demyelinating Disease. *Science.* 23 Kasım 2001;294(5547):1731-5.
  191. Kaleta B. Role of Osteopontin in Systemic Lupus Erythematosus. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2014;62(6):475-82.
  192. SALIMI S, NOORA M, NABIZADEH S, REZAEI M, SHAHRAKI H, MILAD M-K, vd. Association of the osteopontin rs1126616 polymorphism and a higher serum osteopontin level with lupus nephritis. *Biomed Rep. Mart* 2016;4(3):355-60.
  193. Barchetta I, Alessandri C, Bertocchini L, Cimini FA, Taverniti L, Di Franco M, vd. Increased circulating osteopontin levels in adult patients with type 1 diabetes mellitus and association with dysmetabolic profile. *Eur J Endocrinol.* Şubat 2016;174(2):187-92.
  194. Rössger K, Charpin-El-Hamri G, Fussenegger M. A closed-loop synthetic gene circuit for the treatment of diet-induced obesity in mice. *Nat Commun.* 26 Kasım 2013;4:2825.

195. Kiefer FW, Zeyda M, Gollinger K, Pfau B, Neuhofer A, Weichhart T, vd. Neutralization of Osteopontin Inhibits Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance. *Diabetes*. Nisan 2010;59(4):935-46.
196. Kruger TE, Miller AH, Godwin AK, Wang J. Bone Sialoprotein and Osteopontin in Bone Metastasis of Osteotropic Cancers. *Crit Rev Oncol Hematol*. Şubat 2014;89(2):330-41.
197. Chang I-C, Chiang T-I, Yeh K-T, Lee H, Cheng Y-W. Increased serum osteopontin is a risk factor for osteoporosis in menopausal women. *Osteoporos Int*. Ağustos 2010;21(8):1401-9.
198. Cho E-H, Cho K-H, Lee HA, Kim S-W. High Serum Osteopontin Levels Are Associated with Low Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *J Korean Med Sci*. Ekim 2013;28(10):1496-9.
199. Saki F, Sheikhi A, Omrani G, Karimi H, Dabbaghmanesh M, Mousavinasab S. Evaluation of Bone Mineral Density in Children with Type I Diabetes Mellitus and Relationship to Serum Levels of Osteopontin. *Drug Res*. Eylül 2017;67(09):527-33.
200. Fratzl-Zelman N, Gamsjaeger S, Blouin S, Kocijan R, Plasenzotti P, Rokidi S, vd. Alterations of bone material properties in adult patients with X-linked hypophosphatemia (XLH). *J Struct Biol*. Eylül 2020;211(3):107556.
201. Sato T, Nakai T, Tamura N, Okamoto S, Matsuoka K, Sakuraba A, vd. Osteopontin/Eta-1 upregulated in Crohn's disease regulates the Th1 immune response. *Gut*. Eylül 2005;54(9):1254-62.
202. Mishima R, Takeshima F, Sawai T, Ohba K, Ohnita K, Isomoto H, vd. High Plasma Osteopontin Levels in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol*. Şubat 2007;41(2):167-72.
203. Komine-Aizawa S, Masuda H, Mazaki T, Shiono M, Hayakawa S, Takayama T. Plasma Osteopontin Predicts Inflammatory Bowel Disease Activities. *Int Surg*. Ocak 2015;100(1):38-43.
204. Kourepini E, Aggelakopoulou M, Alissafi T, Paschalidis N, Simoes DCM, Panoutsakopoulou V. Osteopontin expression by CD103– dendritic cells

drives intestinal inflammation. Proc Natl Acad Sci U S A. 04 Mar 2014;111(9):E856-65.





