



T.C

TOKAT

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

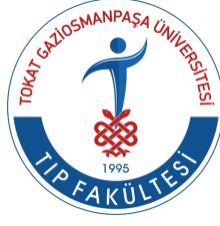
**ÇÖLYAK HASTALIĞI OLAN ERİŞKİNLERİN TEDAVİ ÖNCESİ  
VE SONRASI LABORATUVAR BULGULARININ  
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Meryem TUNÇ

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2020



T.C

TOKAT

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇÖLYAK HASTALIĞI OLAN ERİŞKİMLERİN TEDAVİ ÖNCESİ  
VE SONRASI LABORATUVAR BULGULARININ  
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Meryem TUNÇ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Şafak ŞAHİN

TOKAT

2020

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimleri ile mesleki gelişimimde büyük katkıları olan, başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Faruk Kutlutürk'e olmak üzere, Doç. Dr. Şafak Şahin'e, Doç. Dr. Türker Taşlıyurt'a, Doç. Dr. Abdullah Özgür Yeniova'ya, Doç. Dr. Abdurrahman Şahin'e, Doç. Dr. Ayşe Kefeli'ye, Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Kevser Demir'e, Dr. Öğr. Üyesi Süheyla Uzun'a, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Başak'a teşekkür ederim.

Çalışma disiplini, iş ahlakı ile kendime örnek aldığım, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Klinik Başasistanlarım Uzm. Dr. Hasan Dilaveroğlu'na, Uzm. Dr. Müsemma Oğuz'a, Uzm. Dr. Umut Bingöl'e, Uzm. Dr. Ayhan Açlan'a ve Uzm. Dr. Asiye Aslan'a ve yol arkadaşım Uzm. Dr. Sedanur Kurban'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen ve bana yol gösteren değerli danışman hocam Doç. Dr. Şafak Şahin'e ve çalışmamızın istatistik aşamasında emeği geçen Öğr. Gör. Yunus Emre Kuyucu'ya teşekkür ederim.

Hastanenin yoğun çalışma temposunda hayatın tüm renklerini paylaştığımız hepsi birbirinden kıymetli asistan arkadaşlarıma; ekip ruhuyla hareket eden hemşire, sekreter ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca sabır ve anlayışla her zaman yanımda olan, çok kıymetli anneme; maddi ve manevi desteğini arkamda hissettiğim, tecrübeleriyle yol gösteren babama; hayatımın her döneminde varlığıyla bana güç veren kardeşlerime özellikle Muhammed Yakup Tunç'a teşekkür ederim.

Bana her an destek olan sevgili nişanlım Ferat Toktaş'a en samimi teşekkürü sunarım.

Dr. Meryem TUNÇ

## ÖZET

Çölyak hastalığı genetik olarak duyarlı kişilerde başlıca buğdaydaki gluten ve arpa, çavdar, yulaf gibi tahıllardaki gluten benzeri diğer tahıl proteinlerine karşı kalıcı intolerans olarak gelişen proksimal ince barsak hastalığıdır. Çölyak hastalığında nutrisyonel tedavi tek kabul gören tedavi yöntemidir. Glutensiz diyetle cevap vermeyen ve semptomların relaps olduğu hastalarda üst GIS endoskopisi önerilmektedir.

Bu çalışmada Çölyak hastalarının tedavi öncesinde ve sonrasında hematolojik ve biyokimya parametreleri karşılaştırıldı. Amacımız; glutensiz diyet öncesi ve sonrasında hematolojik ve biyokimya parametrelerini inceleyerek, kolay ulaşılabilen, ucuz ve pratik bir yöntemle, tedavi başarısını gösterebilmektir. Özellikle nötrofil lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacmi gibi yeni gündeme gelen inflamasyon belirteçlerinin kullanılabilirliğini araştırmaktır.

Bu çalışmaya Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ve İç Hastalıkları Kliniğinde Çölyak hastalığı tanısıyla takip edilmekte olan yaşları 18-70 arasında değişen 150 hasta (98 kadın, 52 erkek) dâhil edildi. Glutensiz diyet başlanan hastaların sistemdeki en son laboratuvar sonuçları ve Çölyak antikoru geriye dönük olarak kaydedilip tanı anındaki değerlerle karşılaştırıldı.

Çalışmada Çölyak hastalığı tanısı ile izlenen 250 hasta tarandı. Dosyalarında verilerine ulaşılamayan 100 hasta çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak 98'i kadın (% 65,3), 52'si erkek (% 34,7) toplam 150 hasta değerlendirilmiştir. Olgularımızda glutensiz diyetten önce bakılan hemoglobin ölçümü, hematokrit değerleri, transferin saturasyonu ve ferritin ölçümü glutensiz diyetten sonra ölçümünde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Diyetten önce folat ölçümüne göre diyetten sonra folat ölçümünde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.01$ ).

Bunun haricinde bakılan alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, ortalama trombosit hacmi, nötrofil lenfosit oranı vitamin B12, kalsiyum ve albumin

değerlerinde diyet öncesi ve sonrası ölçümler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç olarak Çölyak hastalarının diyet uyumunun takibinde demir parametrelerinin dışında anlamlı bir hemogram ve / veya biyokimya parametresi bulunmamaktadır. Şuan için en anlamlı tedaviye uyum için takip çölyak otoantikorlarıyla olmaktadır. Bu konuda daha büyük hasta gruplarında prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Çölyak Hastalığı, nötrofil lenfosit oranı, ortalama trombosit oranı, anemi

## ABSTRACT

Celiac disease is a proximal small bowel disease in genetically susceptible individuals that develops as a permanent intolerance to gluten-like wheat and other gluten-like grain proteins in cereals such as barley, rye and oats. Nutritional therapy is the only accepted treatment method in celiac disease. Upper GIS endoscopy is recommended in patients who do not respond to a gluten-free diet and whose symptoms are relapsed.

In this study, hematological and biochemistry parameters were compared before and after treatment in Celiac patients. Our aim was to examine the hematological and biochemistry parameters before and after the gluten-free diet, to demonstrate the success of treatment with an easily accessible, cheap and practical method. We aimed to investigate the usability of new inflammation markers such as neutrophil lymphocyte ratio and mean platelet volume.

For this study, 150 patients (98 females, 52 males) aged between 18-70 years who were being followed as Celiac disease in Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine Gastroenterology and Internal Diseases Clinic were included. The latest laboratory results in the system and Celiac antibodies were recorded retrospectively and compared with the values at the time of diagnosis.

In the study, 250 patients with a diagnosis of Celiac disease were scanned. 100 patients whose data were not available in their files were excluded from the study. As a result, a total of 150 patients, 98 female (65,3%) and 52 male (34,7%), were evaluated. In our cases, the increase in hemoglobin measurement, hematocrit values, transferrin saturation and ferritin measurement after gluten-free diet was found statistically significant ( $p < 0.01$ ). The increase in folate measurement after diet

compared to the folate measurement before diet was statistically significant ( $p < 0.01$ ).

In addition, the measurements of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, neutrophil lymphocyte ratio, mean platelet volume, vitamin B12, calcium and albumin values before and after diet were not statistically significant. As a result, there is no significant hemogram and / or biochemistry parameter other than iron parameters in the follow-up of celiac patients' diet. Currently, follow-up is done with celiac autoantibodies in order to comply with the most meaningful treatment. Prospective studies with in larger patient groups are needed.

**Key Words:** Celiac Disease,



## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
SİMGE ve KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ .....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Çölyak Hastalığı .....	3
2.1.1. Tarihçe .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Patogenez.....	4
2.1.4. Genetik Faktörler .....	6
2.1.5 Klinik .....	7
2.1.6. Klinik Bulgular .....	9
2.1.7. Tanı .....	14
2.1.8. Tedavi .....	19

2.2 Nötrofil/Lenfosit Oranı ve Ortalama Trombosit Hacminin Klinik Kullanımı	21
2.2.1. Nötrofil / Lenfosit Oranı .....	21
2.2.2. Ortalama Trombosit Hacminin Klinik Kullanımı.....	22
2.3. Nutrisyonel Anemiler .....	23
2.3.1. Demir Eksikliği Anemisi ve Çölyak İlişkisi .....	23
2.3.2. Vitamin B12 Eksikliği ve Folat Eksikliğine Bağlı Anemi ve Çölyak İlişkisi.....	24
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	26
4.BULGULAR.....	27
5.TARTIŞMA .....	30
6.SONUÇ .....	35
7.KAYNAKÇA.....	36

## SİMGE ve KISALTMALAR

AGA: Antigliadin antikor

ALB: Albumin

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

CA: Kalsiyum

CD: Çölyak hastalığı

DEA: Demir eksikliği anemisi

DGP: Deamidated gliadin peptidi

EMA-IgA: Anti-endomysial antikor

GFD: Gluten içermeyen diyet

HB: Hemoglobin

HCT: Hematokrit

LYM: Lenfosit

MCV: Ortalama eritrosit hacmi

MPV: Ortalama trombosit hacmi

NCGS: Çölyak olmayan gluten duyarlılığı

NEU: Nötrofil

NLR: Nötrofil lenfosit oranı

PLT: Platelet

TDBK: Total demir bağlama kapasitesi

TG2: Transglutaminaz

TS: Transferrin saturasyonu

TSH: Tiroid stimulan hormon

(tTG) (tTG-IgA, tTG-IgG): Anti-doku Transglutaminaz antikorları

IgA- IgE: Immunoglobülin A-İmmünoglobülin E

WBC: Beyaz kan hücresi



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Marsh Sınıflandırması



## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Nongastrointestinal Belirtiler

Tablo 2. Çölyak Hastalığı Teşhis Testleri

Tablo 3. Nitel Değerlerin Dağılımı

Tablo 4. Tanı Anındaki Anemi Verileri

Tablo 5. Tanı Anındaki Laboratuvar Verileri

Tablo 6: Diyet Öncesine göre Diyet Sonra Laboratuvar Sonuçlarının  
Değerlendirilmesi

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çölyak hastalığı genel popülasyondaki insanların yaklaşık %1'inde görülür. Teşhis oranları artmaktadır ve bunun nedeni, artan farkındalık ve tespit yerine gerçek insidans artışından kaynaklanmaktadır. Çölyak hastalığı, bilinmeyen çevresel faktörlere yanıt olarak, daha sonra glutenin yutulmasıyla tetiklenen bir bağışıklık tepkisi geliştiren genetik olarak duyarlı bireylerde gelişir. Hastalığın şiddetli malabsorbsiyondan minimal semptomatik veya semptomatik olmayan prezentasyonlara kadar birçok klinik belirtisi vardır (1).

Çölyak hastalığı, tipik gastrointestinal semptomlar (örn., ishal, steatore, kilo kaybı, şişkinlik, şişkinlik, karın ağrısı) ve ayrıca gastrointestinal olmayan anormallikler (örn., anormal karaciğer fonksiyon testleri, demir eksikliği anemisi, kemik hastalığı, cilt rahatsızlıkları) dahil olmak üzere birçok semptomla ortaya çıkabilir. Gerçekten, çölyak hastalığı olan birçok kişide hiçbir belirti olmayabilir. Çölyak hastalığı genellikle çölyak spesifik antikorların serolojik olarak bakılmasıyla tespit edilir. Tanı duodenum mukozal biyopsileri ile doğrulanır. Çölyak hastalığı tedavisi öncelikle önemli hasta eğitimi, motivasyon ve takip gerektiren glutensiz bir diyeti içermektedir.

Çölyak hastalığı tanısı yeni konan kişiler mikrobesein eksiklikleri için test ve tedaviye tabi tutulmalıdır. Test için dikkate alınması gereken eksiklikler arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, demir, folik asit, D vitamini ve B12 vitamini bulunmalıdır. Çölyak hastalığı tanısı olan kişilerin izlenmesi, ilk laboratuvar araştırması sırasında tespit edilen laboratuvar anormalliklerinin normalleştirildiğinin doğrulanmasını içermelidir (2).

Tam kan sayımı ile elde edilebilen nötrofillerin lenfositlere oranı(NLR) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) parametreleri sistemik inflamatuvar yanıtın belirteçleridir. MPV, trombosit sayısı ve aktivitesi hakkında bilgi vermekle birlikte, sistemik inflamatuvar yanıtın ortaya çıktığı durumlarda değişkenlik gösterir (3).

Çölyak hastalığı karaciğer gibi diğer organları da etkileyebilir. Artmış karaciğer enzim yükseklikleri, tedavi edilmemiş Çölyak hastalığında sık görülür ve tanı anında yetişkinlerin% 40'ında ve çocukların% 60'ında görülebilir (4).Tersine, kronik açıklanamayan yükselmiş karaciğer enzim yükseklikleri olan kişilerin % 9'unda Çölyak hastalığı klinik veya serolojik olarak teşhis edilebilir (5).

Çölyak hastalığı olan hastalar, kalıntı veya yeni semptomlar için düzenli aralıklarla izlenmeye devam edilmeli, glutensiz diyetle bağlantı açısından, hem tarih hem de serolojik testlerle ve çölyak hastalığının komplikasyonları açısından değerlendirilmelidir. Glutenin diyetten çıkarılması serum IgA anti-gliadin ve IgA doku transglutaminaz düzeylerinde (altı ila sekiz haftalık yarılanma ömrü) kademeli bir düşüşe neden olur. Normal bir başlangıç değerine, tedavi öncesi konsantrasyonlara bağlı olarak tipik olarak 3 ila 12 ay içinde ulaşılır. Normal IgA tTG düzeyleri, villöz atrofidaki iyileşmeyi güvenilir bir şekilde göstermez. Özellikle iyileşme ve diyetle uyumu izlemek için serolojik testler kullanılabilir. Klinik iyileşme olan hastalarda takip biyopsisi ihtiyacı tartışılmıştır. Fikir birliği, tanıyı ve diyetle tatmin edici bir yanıtı doğrulamak için glutensiz bir diyetle başladıktan dört ila altı ay sonra yeniden biyopsi yapılması gerektiğidir. Rebiyopide kalıcı Marsh 2 veya daha fazla şiddetli histolojik lezyonu olan hastalarda, 12 ayda biyopsi ile takip üst endoskopi yapılmalıdır (4-6).

Bu çalışmamızda, Çölyak tanılı hastaların tedavi öncesi ve sonrası hematolojik ve biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldı. Amacımız pratik, kolay ulaşılabilir ve ucuz olan hematolojik ve biyokimyasal testlerin Çölyak hastalığı takibinde kullanılabilirliğini incelemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı, birtakım gen bozukluğu olan kişilerde, buğday, çavdar ve arpa gibi gluten içeren besinlerin alınmasıyla gözlenen bir ince barsak hastalığıdır (7).

#### 2.1.1. Tarihçe

Çölyak kelimesi Yunanca karın anlamına gelen “koilliakos” kelimesinden gelmektedir. Çölyak hastalığı 2000 yıldır bilinmekte olup ilk olarak hekim Aretaeus tarafından bir emilim bozukluğusendromu olarak tanımlanmıştır. Bugünkü bilinen Çölyak Hastalığı olarak ilk kez Samuel Gee tarafından 1888 yılında tanımlanmıştır (8).

20. yüzyılın başlarında, bazı diyetlerle, ancak toksik bileşenlerin açıkça tanınması olmadan çeşitli diyetler denendi. 1950’li Wim Dicke’nin doktora tezi, buğday, çavdar ve yulafların diyetten çıkarılmasının çarpıcı bir iyileşmeye yol açtığını ortaya koydu. Toksisitenin, gluten olarak adlandırılan bir protein bileşeni olduğu gösterilmiştir. Dicke’nin meslektaşları Weijers ve Van de Kamer, dışkı yağ ölçümünün klinik durumu yansıttığını gösterdi. Erken çalışmalar çocuklarda yapıldı ancak dışkı yağ ölçümleri, durumun yetişkinlerde tanınabileceğini gösterdi. İnce bağırsak mukozasının histolojik anormallikleri 1954’te Paulley tarafından kuşku duyulmadan gösterildi ve Royer tarafından 1955’te tarif edilen ağızdan biyopsi teknikleri ve 1956’da Shiner tarafından güvenilir tanı kondu. 1965’de Çölyak hastalığında genetik faktörlerin de rol oynadığı görülmüştür (9).

1986’da Çölyak hastalığı ile insan lökosit antijen-DQ2 haplotipleri arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir (10).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Çölyak hastalığı prevalansı Güney Amerika’da %0,4, Afrika ve Kuzey Amerika’da %0,5, Asya’da %0,6 ve Avrupa ve Okyanusya’da %0,8; prevalansı kadın ve erkek bireylerde daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Çölyak hastalığı prevalansı

çocuklarda yetişkinlerden anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür. Çölyak hastalığının prevalansı cinsiyete, yaşa ve bölgeye göre değişir (11).

Ülkemizde Çölyak hastalığı nedeniyle toplam 1263 sağlıklı okul çocuğu üzerinde yapılan araştırmaya göre Çölyak hastalığı prevalansını 1:115 olarak hesaplanmış. Biyopsi ile kanıtlanmış Çölyak hastalığının prevalansı 1:158 çıkmıştır (12).

Bir başka araştırmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Bankası'na başvuran 2000 sağlıklı kan donörünün serum örnekleri, enzim bağlı immüno sorbent tahlili ile doku transglutaminaz IgA ve IgG antikorları için test edilmiştir. Donörlerin %97'sinin erkek olduğu çalışmada serolojik olarak % 1,3'ünde pozitiflik saptanmıştır (13).

Mersin'de tanı konmamış Çölyak hastalığının prevalansını araştırmak ve bu hastaların, Türkiye'deki erişkin popülasyondaki özelliklerini incelemek için yapılan bir araştırmada 1554 kişinin katıldığı, ortalama seropozitif katılımcı yaşın 41 ve %83'ünün kadın olduğu araştırmada Çölyak hastalığı seroprevalansının %0.77, biyopsinin ise %0.39 oranında Çölyak hastalığı prevalansı olduğu bulunmuştur (14).

Bütün bu çalışmalar ışığında Çölyak hastalığının prevalansının cinsiyete, yaşa ve bölgeye göre değiştiği ve Türkiye'deki prevalans oranının Avrupa'ya yakın olduğu söylenebilir.

### **2.1.3. Patogenez**

Çölyak hastalığı, otoimmün bir bileşeni olan T-hücresi aracılı, kronik enflamatuar bir hastalıktır. Çölyak hastalarında gözlenen tolerans kaybı, gliadinin özel fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlıdır. Gliadinin intralüminal enzimler tarafından değiştirilmiş bir şekilde işlenmesi, bağırsak geçirgenliğindeki değişiklikler ve doğal immün sistemin aktivasyonu, kurulu Çölyak hastalarında gözlenen adaptif immün yanıtın önce gelir. Enflamatuar reaksiyon, epitel tabakasında meydana gelir ve ayrıca lamina propria'da daha derindir.

Prolin ve glutamin içeriğinin yüksek olması nedeniyle, gliadinler gastrointestinal enzimlere alışılmadık bir direnç gösterir. Gastrik ve pankreas enzimlerinde ve insan ince barsağı fırça sınırında endoprolilpeptidaz aktivitesinin bulunmamasının, gluten proteinlerinde prolin bakımından zengin alanların etkili enzimatik saldırılarını önlediği gösterilmiştir.

Çölyak hastalığında barsak geçirgenliğinin birincil bir kusurunun olup olmadığı hala belirsizdir. Paraselüler yoldan artan bir geçiş ön görülmüştür.

Gliadin, Çölyaklı hastalarda hem doğal immün hem de adaptif immün sistemi aktive edebilir. Gliadinin immüno dominant olmayan peptid fragmanının (31-43 amino asit sayısı), in vitro kültürlenmiş tedavi edilmiş Çölyak hastalığı mukozasında doğal immün tepkisinin aktivasyonunu hızlı bir şekilde indüklediği gösterilmiştir.

Çölyak hastalığının patogeneziindeki kilit olaylardan biri, lamina propria T hücrelerinin, MHC sınıf II molekülleri insan lökosit antijeni-DQ2 veya insan lökosit antijeni-DQ8 ile sunulan gliadin peptidleri tarafından aktivasyonudur. Gluten proteinleri, T hücrelerini uyarabilen çok sayıda peptid içerir. Gliadin, doku transglutaminaz 2 enzimi ile DQ2 ve DQ8 arasındaki etkileşim incelenmiş, transglutaminaz 2'nin gliadin içindeki belirli glutamin kalıntılarını enzimatik olarak glutamik aside dönüştürdüğü bulunmuştur. Bu peptid fragmanları insan lökosit antijeni-DQ2 veya insan lökosit antijeni-DQ8'e olan afinitesini büyük ölçüde artırır, bu da saf T hücrelerine daha etkili antijen sunumu sağlar. Transglutaminaz 2 daha sonra Çölyak hastalığında gliadine özgü T hücre yanıtını artırır.

T hücrelerinin gliadin tarafından aktivasyonunu takiben üretilen sitokinlerin yapısı, mukozada interferon-y ile birlikte, TH1 baskın olarak karakterize edilmiştir. İlginç bir şekilde, bir başka TH1 sitokin olan interlökin12 tespit edilmemiştir. Hem interlökin18 hem de interferon-a, Çölyak hastalarında TH-1 T-hücresi farklılaşmasını ve interferon-y üretimini tercih eden itici faktörler olarak potansiyel adaylardır. Çölyak hasta mukozasında ekspresyonu arttırılmış diğer proinflamatuvar sitokinler arasında interlökin-6, interlökin-18 ve interlökin-21 bulunur. İmmünsüpresif ve immüno-regülatör sitokin interlökin-10, Çölyak hasta mukozasında da artar, ancak interferon-p'nin proinflamatuvar etkilerini olumsuzlamak için yeterli değildir. T hücresi regülasyonunun bir sorunu olup olmadığı hala belli değildir. Gliadine özgü T düzenleyici hücreler, Çölyak hasta mukozasında gösterilmiş ve hastalığın aktif fazında sayılan FOXP3-pozitif T hücrelerinin sayısındaki artış göstermiştir. T hücresi sinyalleşmesine ilave efektör hücreler toplanır ve aktive edilir. Matriks yapılarını bozan metaloproteinazların ve anjiyojenezin ve diğer büyüme faktörlerinin artan

ifadesi, sonuçta Çölyak hastalarında klasik düz mukozasına yol açan karmaşık yeniden şekillenme sürecine katkıda bulunur.

Villuslardaki kısalmanın, kript hiperplazisinin ve lamina propria'daki hücre artışının gösterilmesi ile intraepitelyal lenfositlerde artış tanı için önem arz etmektedir.

Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın kişilerde çevresel olarak tetiklenmiş immünolojik bir hastalıktır. Tedavi, sadece hastalar için oldukça ağır olan ve etkinliği sınırlamaları olan katı bir glutensiz diyeteye dayanmaktadır. Çölyak hastalığının otoimmün bir hastalık olarak sınıflandırılmasını destekleyen önemli ve artan kanıtlar vardır. Bunun en belirgin ifadesi, hasta serumlarında doku Transglutaminaz 2'ye karşı antikor bulunmasıdır. Transglutaminaz 2'ye ait antikorlar, enzimatik aktivitesini in vivo ve in vitro doza bağlı bir şekilde, kısmen de olsa inhibe eder. Ayrıca, in vitro olarak bu antikorlar, epitel hücreleri ve altındaki fibroblastlar arasındaki TGF-P aracılı çapraz karmayı bozan, epitel hücre farklılaşmasına da müdahale eder; Son olarak, epitel hücrelerinin çoğalmasını uyarırlar. Son veriler, Transglutaminaz 2 oto antikorlarının temel olarak dolaşımda görünmeden önce tespit edilebilecekleri bağırsak mukozasında üretildiğini desteklemektedir. Karaciğerde bulunan Transglutaminaz 2'nin hücre dışı formlarına karşı immüno globün A, kas ve lenf düğümleri Çölyak hastalarında tespit edildi, bu Transglutaminaz 2'nin bağırsaktan türetilmiş oto antikorlar için erişilebilir olduğunu gösterir (8).

#### **2.1.4. Genetik Faktörler**

Genetik olarak yapılan incelemelere göre Çölyak hastalığı prevalansı monozigotik ikizlerde %70, kız kardeşlerde % 17.6, erkek kardeşlerde % 10.8 ve ebeveynlerde% 3.4 olduğu gözlemlenmiştir. Çölyak hastalığı, insan lökosit antijen alelleri ve ayrıca 250'den fazla diğer MHC ve MHC olmayan genlerle ilişkilidir. Ana genetik faktör HLA-DQ genleri, yani 6p21'deki HLA kompleksinde DQ2 veya DQ8'i kodlayan genlerdir. Çölyak hastalarının yaklaşık% 95'i DQB1-302 ve DQA1- 03'ten oluşan bir DQ2'ye sahiptir. Bu heterodimerlerden herhangi birine sahip olmayan az sayıda insanda yalnızca DQB1-02 ve DQA1-05 bulunur. Gen dozajı ayrıca Çölyak

Hastalığı duyarlılığını da etkiler; heterodimeri olan kişiler, DQB1-02 ve DQA1-05'ten oluşur ve geri kalan% 5'in çoğu bir DQ8 heterodimerine sahiptir.DQB1-02 ve DQA1-05'i her iki kromozomda taşıyan homozigot bireylerin karmaşık Çölyak Hastalığı formları geliştirme riski çok yüksektir. Kafkas popülasyonlarının % 30'unun insan lökosit antijen-DQ2 taşıdığı ve çoğunun buğday yiyeceği, ancak 100'ünde sadece 1'inin hasta edeceği tespit edildi. Kalan duyarlılığın, genetik ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Buğday alımı, hastalığın gelişimi için gerekli olan bilinen bir çevre faktörüdür, ancak bunun üzerine, gluten alımının zamanlaması ve emzirmenin kesilmesi, enfektif (özellikle viral) faktörler gibi bir dizi faktör hastalığın gelişimini etkileyebilir. Çevresel faktörleri paylaştığı düşünülen ikizleri kullanan çalışmalar, hastalığa yatkın olan HLA dışı genetik varyantların yüzdesini yaklaşık% 60 olarak tahmin etmiştir (15).

### **2.1.5 Klinik**

Geçmişte Çölyak hastalığı bebeklerde, malabsorpsiyonlu ve gelişemeyen küçük çocuklarda görülürdü. Günümüzde Çölyak hastalığı, gastrointestinal veya gastrointestinal olmayan tezahürlerle birlikte, 10-40 yaşları arasında ortaya çıkma eğilimindedir. Hastalığın bu değişen sunumu, daha serolojik taramadaki ilerlemelere bağlı olarak subklinik hastalıkların tanınmasının artmasına bağlı olabilir.

Çölyak hastalığı, semptomatik formları (klasik veya tipik ve atipik) ve ayrıca potansiyel, subklinik ve refrakter alt formları içerir. Semptomatik Çölyak hastalığı terimi, klasik ve atipik formları tanımlar (16).

#### **2.1.5.1. Klasik Çölyak hastalığı:**

Çölyak hastalığının veya glutene duyarlı enteropatinin klasik tanımı şu özellikleri içerir: villöz atrofi, steatore, kilo kaybı veya diğer besin, vitamin eksikliği belirtileri gibi malabsorpsiyon belirtileri. Gluten içeren gıdaların çekilmesi üzerine mukozal lezyonların ve semptomların çözülmesi, genellikle birkaç hafta ila aylar arasında olur. Klasik hastalığı olan hastalar, diyare, kilo kaybı veya malabsorpsiyonla ortaya çıkar ve doku Transglutaminazına karşı en alakalı serolojik tanı aracı olarak antikorlara sahiptir (16).

### **2.1.5.2. Atipik Çölyak hastalığı:**

Atipik Çölyak hastalığı olan hastalar sadece küçük gastrointestinal şikâyetler sergiler. Anemi, diş minesi defektleri, osteoporoz, artrit, artmış transaminazlar, nörolojik semptomlar, kısırlık ve buna bağlı çeşitli otoimmün hastalıklar gösterebilirler. Bu hastalar duodenal biyopsilerde genellikle villöz atrofi gösterir ve belirgin olarak doku transglutaminazına karşı pozitif Çölyak antikoları mevcuttur. (16).

### **2.1.5.3. Subklinik veya asemptomatik hastalık:**

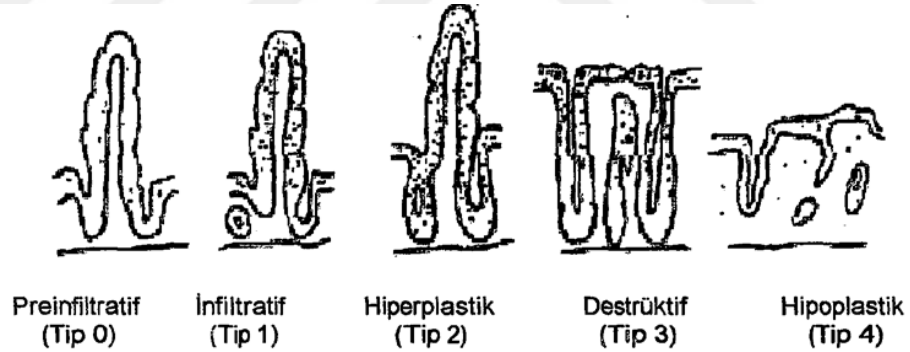
Serolojik taramanın gelişimi ve yaygınlığı, Çölyak hastalığının çok hafif bir biçimde var olabileceği, ayrıca çoğu hastanın yorgunluk, sınırda demir eksikliği gibi hafif ve spesifik olmayan semptomları olduğu için büyük ölçüde tespit edilemeyeceği anlayışına yol açmıştır. Demir eksikliği, serum aminotransferazlarda açıklanamayan yükselmeler veya belirti yoktur. Bu hastalar klinisyenin artan farkındalığı nedeniyle, başka nedenlerle yapılan endoskopi sırasında, tesadüfen veya doku Transglutaminaza karşı antikolar için test yapılmasına dayanarak teşhis edilir. Bu hastalar genellikle, klasik Çölyak hastalığında görülen intestinal mukozanın, özellikle villöz atrofinin karakteristik mimari şeklini göstermesine rağmen, klasik klinik belirtiler göstermezler. Genellikle küçük semptomlar (örneğin, yorgunluk) sadece glutensiz bir diyetin uygulanmasından sonra gerçekleşir. Bu nedenle Çölyak hastalığı değişken derecelerde şiddette bir sürekliliği temsil eder. Semptomların ciddiyeti hem histolojik ciddiyet hem de doku transglutaminaz ile ilişkili görünmektedir.

Subklinik veya asemptomatik Çölyak hastalığı teşhisinin belirlenmesi dört nedenden ötürü potansiyel öneme sahiptir: malignite tehlikesi, beklenmedik beslenme eksikliğinin varlığı, etkilenen annelerde düşük doğum ağırlıklı bebeklerle ilişkilendirme ve devam etmekte olan otoimmün hastalıkların artmış oluşumu. Subklinik Çölyak hastalığı olan hastalarda malignite riski bilinmemektedir, ancak malabsorpsiyon semptomları olan hastalardan daha düşük görünmektedir. Bununla birlikte, hastalık glutensiz bir diyetle remisyona girdiğinde, risk normal popülasyona yaklaşır. Bazı çalışmalar, otoimmün hastalıkların (örneğin, tip 1 diabetes mellitus,

kollajen vasküler hastalık, otoimmün tiroidit ve diğer otoimmün hastalıklar) prevalansının, saptanmamış Çölyak hastalığının süresi ile ilişkili olduğunu ve teşhis edilmeyen hastaların yüzde 30'undan fazlasına ulaşabileceğini ortaya çıkarmıştır. Bu genel olarak yaygın genetik yatkınlıklar nedeniyledir. Glutene maruz kalma süresi ve kapsamı ile otoimmün hastalıkların riski arasındaki ilişki dengesiz kalır.

Çölyak hastalığı, oligosemptomatik hastalarda önemli beslenme yetersizlikleri olabilir. Bu nedenle, bir ergen İtalyan popülasyonunun taranmasıyla saptanan, çoğunlukla oligosemptomatik olan Çölyak hastalığı olan 82 hastada, demir eksikliği, tekrarlayan karın ağrısı ve ruh hali değişiklikleri gibi çok sayıda önemli klinik ve laboratuvar bulgusu görülmüştür. Başka bir çalışmada, subklinik hastalığı olan hastaların yüzde 31'i (klasik belirtilerle yüzde 67'ye karşılık) yetersiz beslenmiştir. Bir kez glutensiz bir diyet yapıldığında, sübjektif iyileştirilme olduğu bildirilmiştir (16).

#### 2.1.6. Klinik Bulgular



Şekil 1. Marsh Sınıflandırması (17)

##### 2.1.6.1. Gastrointestinal belirtiler:

Hastalar, hacimli ishal, kötü kokulu, steatorreye bağlı kayan dışkı ve şişkinlik gibi klasik belirtiler gösterebilirler. Bu semptomlar, çocuklarda büyüme yetersizliği, kilo kaybı, şiddetli anemi, B vitaminleri eksikliğinden kaynaklanan nörolojik bozukluklar, D vitamini ve kalsiyum eksikliğinden kaynaklanan osteopeni gibi malabsorpsiyonun sonuçları ile paraleldir.

Bununla birlikte, klasik Çölyak hastalığı ile başvuran hastalardan atipik semptomları veya asemptomatik bir sunumu olan daha fazla hastaya kayma vardır. Çölyak hastalığı olan 3383 kişiyi içeren bir meta-analizde, irritabl barsak sendromu tipi semptomların havuzlanmış prevalansı yüzde 38'di. Tanı konmamış Çölyak hastalığı olan erişkin hastalar nadiren bol ishal ve ciddi metabolik bozukluklar (Çölyak krizi) ile ortaya çıkarlar. İnce bağırsaktaki histolojik değişikliklerin ciddiyeti, mutlaka klinik belirtilerin ciddiyeti ile ilişkili değildir. Proksimalden distal ince bağırsağa proksimalden azalan şiddeti gradyanı olmasına rağmen, diyet gluteni proksimal konsantrasyonunun daha yüksek olmasıyla ilişkili olarak, mukozal enflamasyon veya gluten sindirimindeki bireysel farklılıklardan dolayı örnekleme hatası meydana gelebilir.

Histolojik şiddeti, artmış intraepitelyal lenfositler (tip 1 lezyon) ile karakterize edilen hafif bir değişiklikten, toplam mukozal atrofi, tam vill kaybı, artmış epitel apoptoz ve kript hiperplazisi (tip 3 lezyon) ile düz bir mukozaya kadar değişmektedir. Özellikle, tip 1 lezyonu diğer birçok enteropatide ve gıda alerjilerinde de gözlenir ve tTG-IgA antikorlarının yokluğunda Çölyak hastalığı için sadece düşük bir öngörü değeri vardır. Tip 4 lezyon, tip 3 lezyonda görülen histolojik özelliklere sahiptir, ancak lamina propria hiperplazisi hipoplaziye dönüşür. Tip 4 lezyon, T hücreli lenfoma ve HIV-enteropatinin karakteristiğidir (16).

#### **2.1.6.2. Nongastrointestinal Belirtiler:**

##### Nöropsikiyatrik hastalıklar:

Bazı raporlar Çölyak hastalığı ile baş ağrısı, periferik nöropati, ataksi, depresyon, distimi, anksiyete ve epilepsi gibi nörolojik veya psikiyatrik belirtiler arasında bir ilişki olduğunu açıklamıştır. Retrospektif bir çalışmada ayrıca, nörolojik görüş için atıfta bulunulan Çölyak hastalığı olan hastaların, MRG'de kontrollere kıyasla anlamlı yapısal ve fonksiyonel beyin açıklarına sahip oldukları kaydedilmiştir. Bazı çalışmalarda tanı, duodenal histoloji veya daha spesifik otoantikorlar yerine gliadin antikorlarının varlığına dayandırılmıştır.

Ellerde ve ayaklarda yanma, karıncalanma ve uyuşukluk ile karakterize periferik nöropatiler, Çölyak hastalığı olan hastaların yüzde 50'sinde tanımlanmıştır ve tanı konulmasından önce gelebilir. İsveç'ten 14 000 Çölyak hastası ve 70 000 kontrol içeren geniş popülasyonlu bir çalışmada Çölyak hastalığı, polinöropati riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur. (tehlike oranı 3,4) Ancak diğer nörolojik sonuçlarla ilişkili değildir.

Çölyak hastalığı olan hastalarda nöropatiler ayrıca lenfoma ve B1 (tiamin), B2 (riboflavin), B3 (niasin), B6 (piridoksin), B12 (kobalamin) ve E vitaminlerinin eksiklikleri ile de ilişkili olabilir. Ancak, vitamin eksikliği sendromları şiddetli ve geniş ince bağırsak tutulumu yoksa nadirdir. Glutensiz bir diyetin baş ağrısı ve distimi üzerinde olumlu bir etkisi olduğu gösterilmiş olsa da, periferik nöropatileri iyileştirdiği kanıtlanmamıştır.

Çölyak hastalığı ile depresyon ve epilepsi arasındaki ilişki, araştırmaların çelişkili sonuçlar vermesi nedeniyle hala belirsizdir (16).

#### Artrit:

Çölyak hastalığında osteoartrit prevalansının daha yüksek olduğu, ancak nedensel bir ilişkinin olup olmadığı açık değildir (18).

#### Demir eksikliği:

Çölyak hastalığı şaşırtıcı bir şekilde demir eksikliği anemisinin bir nedeni olabilir. Demir eksikliği anemisinin değerlendirilmesi için başvuran 93 hastanın bir çalışmasında Çölyak hastalığına uygun ince barsak biyopsisi bulguları ile 11 (yüzde 12) bulunmuştur.

Bazılarında, aneminin nedeni olarak alınabilen ve Çölyak hastalığının keşfedilmesini geciktirebilecek özofajit ve gastrit gibi başka mukozal anormallikler gözlenmiştir. Demir eksikliği anemili 85 hastanın yüzde 6'sında Çölyak hastalığı olduğu başka bir raporda da benzer bulgular kaydedilmiştir. Görülme sıklığı yanıtlayıcı olmayan alt grupta tamamlayıcı demir için % 20 olduğu görülmüştür (19).

Bazı raporlar Çölyak hastalığının gizli gastrointestinal kanama ile ilişkili olabileceğini öne sürmektedir . Bununla birlikte, kalorimetrik testlerle elde edilen olumlu sonuçlar, bağırsak hücrelerinin aşırı kaybına ve/veya kırmızı kan hücrelerinin kaybindan ziyade peroksidaz içeren yiyeceklerin emilimine bağlı olabileceği düşünülmektedir (10).

Ayrıca, bir çalışmada, Çölyak hastalığı olan hastalarda kontrol popülasyonu ile karşılaştırıldığında okült kanamanın daha sık olmadığı bulunmuştur (19).

Tablo 1. Nongastrointestinal Belirtiler(16)

---

Kısırlık
Romatizmal bozukluklar
D vitamini ve kalsiyum eksikliği
Kemik yumuşaması
Osteoporoz
Nörolojik bozukluklar
Depresyon - % 10.6
Epilepsi - % 3.5
Migren baş ağrıları - % 3.2
Anksiyete - % 2.6
İntihar eğilimi - % 2.1
Karpal tünel sendromu - % 1.8
Miyopati - % 1.5

---

#### Hipospelenizm:

Birkaç olgu sunumu, patogenezi bilinmeyen Çölyak hastalığı ile ilişkili olarak hipospelenizmi tanımlamıştır. Profilaktik pnömokok aşılması önerilmiştir (20).

#### Böbrek hastalığı:

Glomerüler IgA birikimi, hastaların üçte biri kadar sık görülür. Etkilenen hastaların büyük çoğunluğunda, belki de kompleman aktivasyonu olmadığı için böbrek hastalığının klinik belirtileri yoktur (21).

#### İdiyopatik pulmoner hemosideroz:

Çölyak hastalığı ve idiyopatik pulmoner hemosideroz birlikteliği, Lane-Hamilton sendromu olarak da bilinir. Birkaç vakada bildirilmiş olup, glutensiz bir diyetin başlatılması birçok hastada pulmoner semptomların remisyonu ile ilişkilendirilmiştir (22).

#### Metabolik kemik hastalığı:

Metabolik kemik hastalığı, Çölyak hastalığında sık görülür ve gastrointestinal semptomları olmayan hastalarda ortaya çıkabilir (23).

Bir çalışmada, Çölyak hastalığı olan 77 hastada kemik mineral yoğunluğu ve osteopeni ve osteoporoz prevalansı 157 kontrol ile karşılaştırılmıştır. Çölyak hastalığı olan hastalarda lomber omurga ve femur boynunda kemik mineral yoğunluğu kontrolleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (sırasıyla yüzde 6 ve 5). Ayrıca lomber omurganın osteoporozuna sahip olma ihtimalinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür (yüzde 26 ila yüzde 5). Her iki grupta femur boynunun osteoporozu nadir olduğu gözlenmiştir. Bu hastaların da muhtemelen D vitamini eksikliğinden dolayı sekonder hiperparatiroidizm olduğu düşünülmüştür. Kesin prevalansı bilinmese de, D vitamini eksikliğine bağlı osteomalaziler de görülmüştür (24).

Yetişkinlerde, periferik iskeletteki kemik yoğunluğu kaybı, hastalar glutensiz bir diyet uygulandıktan sonra aksel iskelet bölgelerinde görülen normalleşmeye rağmen, devam edebilir (25).

Buna karşılık, uzun süreli glutensiz bir diyetle (ortalama 10,7 yıl) sürdürülen 30 çocuk ve ergenin bir çalışmasında, kemik mineral yoğunluğu ve kemik metabolizmasının serum belirteçleri tamamen normale döndüğü görülmüştür (26).

Bu parametreler glutensiz diyet sonrası çocuk ve ergenlerde düzelmiştir, ancak erişkinlerde geç tanı konulması sonucu glutensiz diyet ile bu parametrelerin normal seviyelere ulaşamadığı görülmüştür (27).

Başka bir raporda, yalnızca bir yıllık glutensiz bir diyet, klinik olarak sessiz Çölyak hastalığı olan 19 yeni tanı konulan erişkin hastada spinal ve femur boynu kemik yoğunluğunu belirgin şekilde iyileştirmiştir (28).

Çölyak hastalığı olan hastalarda kemik kaybının artmış kırık riskine dönüşme derecesi, 23 620 yaş ve cinsiyete göre kontrol edilenlerle karşılaştırılan Çölyak hastalığı olan 4732 hastaya odaklanan popülasyona dayalı bir kohort çalışmasında incelenmiştir. Herhangi bir kırılma için toplam tehlike oranı 1.3 idi (% 95 CI 1.16-1.46). Toplam kırılma oranındaki mutlak fark, 1000 kişi yılda 3.2'dir. Bu veriler Çölyak hastalığı olan hastalarda kırık riskinin sadece hafifçe arttığını göstermektedir (29).

### **2.1.7. Tanı**

#### **Çölyak Hastalığı Teşhis Testleri**

Tanısal yaklaşım, Çölyak hastalığı riskine ve hastanın gluten içeren bir diyetle sahip olup olmadığına dayanır. Çölyak hastalığı için tüm testler, hastalar gluten içeren bir diyet uygularken ideal olarak yapılmalıdır.

Çölyak hastalığı olasılığı düşük olan bireyler:

- Anlamli kronik ishal / steatorre veya kilo kaybı gibi düşündürücü belirtiler veya malabsorpsiyon belirtileri olmaması

-Çölyak hastalığı aile öyküsünün olmaması

- Çin, Japon veya Sahra Altı Afrika kökenli

Klinik senaryolardan bir veya daha fazlasına sahip kişilerde düşüktür.

Çölyak hastalığı riski düşük olan bireyler serolojik testlere tabi tutulmalıdır. Serolojik testi pozitif olan hastalar, Çölyak hastalığını teşhis etmek için ince bağırsak biyopsisi ile üst endoskopiye tabi tutulmalıdır. Serum dokusu transglutaminaz (tTG) -IgA ve endomisyal (EMA) -IgA antikor testleri benzer duyarlılıklara sahiptir. EMA-IgA testi en yüksek tanısal doğruluğa sahiptir, ancak tTG-IgA testinden daha pahalı ve daha az yaygındır.

Çölyak hastalığı olasılığı yüksek olan bireyler:

Çölyak hastalığı olasılığı yüksek bireylerde hem serolojik testler hem de ince bağırsak biyopsisi (Çölyak spesifik seroloji sonuçlarından bağımsız olarak) yapılmalıdır. Çölyak hastalığı olasılığı yüksek olan bireyler şunları içerir:

-Kliniği, kronik diyare / steatorre gibi Çölyak hastalığı için kilo kaybı ile birlikte yüksek oranda olan kişiler

-Hem orta hem de yüksek derecede Çölyak hastalığı riski taşıyan ve sürekli gastrointestinal veya ekstraintestinal semptomlar / Çölyak hastalığı belirtileri gösteren risk faktörleri olan kişiler.

Çölyak hastalığı için orta veya yüksek riskli bireyi yerleştiren risk faktörleri şunlardır:

-Doğrulanmış Çölyak hastalığı ile birinci ve ikinci derece akraba

-Tip 1 diyabet

-Otoimmün tiroidit

-Down ve Turner sendromları

-Pulmoner hemosideroz (orta risk) (31)

**2.1.7.1 Serolojik değerlendirme:**

Doku Transglutaminaz (tTG) -IgA antikoruna, yetişkinlerde Çölyak hastalığının tespiti için tek tercih edilen testtir. Ek olarak, toplam IgA seviyelerini eşzamanlı olarak ölçülür. IgA eksikliği olan hastalarda, deamidat gliadin peptidi (DGP) -IgG ile IgG bazlı test yapılabilir. Alternatif bir yaklaşım, Çölyak hastalığı olasılığı yüksek olan hastalarda hem IgA hem de IgG bazlı test, özellikle tTG-IgA ve DGP-IgG'yi içermektedir (32).

Tablo 2.Çölyak Hastalığı Teşhis Testleri (30)

<i>SEROLOJİK TEST</i>	<i>DUYARLILIK (%)</i>	<i>ÖZGÜLLÜK (%)</i>	<i>LR +</i>	<i>LR-</i>
IgG deamine gliadin peptidi	80	98	40	0.20
IgA endomisyal antikoruna	> 90	> 95	>18	<0.11
IgA deamine gliadin peptidi	88	95	17.6	0.13
IgA doku Transglutaminazı *	95 – 98	94 - 95	17.5	0.04
IgA anti gliadin antikoruna	80 – 90	85 - 95	8.5	0.17
IgG endomysial antikoruna	40	95	8	0.63
IgG dokusu Transglutaminaz	40	95	8	0.63
IgG anti gliadin antikoruna	80	80	4	0.25

NOT: LR'ler duyarlılık ve özgüllükten hesaplanır. Hassasiyet ve özgüllük için bir aralık verildiğinde, hesaplamalar için orta nokta kullanılmıştır.

Ig = immünoglobulin; LR += pozitif olabirlik oranı; LR- = negatif olabirlik oranı.

\* - IgA doku Transglutaminaz çoğu hasta için önerilen ilk testtir.

### Serum antikor analizleri:

Çölyak hastalığı için serolojik çalışmalar, hedef antijenlerine dayanarak iki gruba ayrılabilir:

-Otoantikolarlar:

- Anti-endomisyal antikor (EMA-IgA)
- Anti-doku Transglutaminaz antikolarları (tTG) (tTG-IgA, tTG-IgG)

-Gliadini hedefleyen antikolarlar:

- Doğal gliadine karşı antikor: Anti-gliadin antikoru (AGA-IgA, AGA-IgG)
- Sentetik olarak dmidatlanmış gliadin peptidlerine karşı antikolarlar: Deamidat edilmiş gliadin peptidi (DGP) -IgA, DGP-IgG (33)

Anti-endomysial antikor:

Endomisyal antikolarlar, düz kas hücrelerini çevreleyen bağ dokularına bağlanır ve dolaylı immünofloresan ile görselleştirilen karakteristik bir boyama deseni üretir. Hedef antijen, bir doku Transglutaminazı olarak tanımlanmıştır. EMA-IgA orta derecede hassastır ve tedavi edilmemiş Çölyak hastalığı için oldukça spesifiktir (duyarlılık yüzde 85 ila 98; özgüllük sırasıyla yüzde 97 ila 100) (34).

Test sonucu genellikle basit veya pozitif olarak rapor edilir, çünkü düşük EMA-IgA titreleri bile Çölyak hastalığına özgüdür. Serum EMA-IgA seviyeleri glutensiz bir diyetle düşmektedir. Bu testin sınırlamaları arasında, gözlemciler arası çeşitlilikle sonuçlanabilecek maliyet, karmaşıklık ve operatör bağımlılığı sayılabilir (35).

Anti-doku Transglutaminaz antikolarları:

Antiendomysial antikolarların yönlendirildiği antijen, tTG-2'dir. Anti-tTG antikolarları, Çölyak hastalığının teşhisi için oldukça hassastır ve spesifiktir. (duyarlılık yüzde 90 ila 98; özgüllük yüzde 95 ila 97) Pozitif bir endomiziyal antikorla birlikte kuvvetle pozitif bir TG2-IgA'nın (> 10 üst normal limit) pozitif prediktif değeri yaklaşık olarak % 100'dür (36).

Antigliadin antikor analizleri:

Gliadin, gluten, buğday depolama proteininin bir bileşenidir.

-Anti-deamidated gliadin peptidi:

DGP (deamidated gliadin peptidi), DGP'ye karşı serum IgA veya IgG'yi yakalamak için tTG ile modifiye edilmiş gliadin dizilerini taklit eden sentetik gliadin peptidlerini kullanır. DGP-IgA, sırasıyla yüzde 94 ve yüzde 99 duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir. DGP-IgG, sırasıyla yüzde 92 ve yüzde 100 hassasiyete ve özgüllüğe sahiptir (28).

Antigliadin antikor:

Geleneksel antigliadin antikor testleri (AGA-IgA ve AGA-IgG), Çölyak hastalığı için diğer serolojik testlerle karşılaştırıldığında daha düşük tanısal doğruluğa sahiptir ve test edilen kişilerin yüzde 15 ila 20'sinde birçok yanlış pozitif sonuç verdikleri için önerilmez (37).

Çölyak hastalığı için serolojik testlerin tanısal performansı aşağıdaki faktörlerden etkilenir:

-Test yöntemleri arasında varyasyon

Teknik ve metodolojik faktörler, tanısal testlerin bildirilen doğruluğunu etkileyebilir. Bununla birlikte, literatür, farklı laboratuvarlar arasında test duyarlılığı ve özgüllüğü konusunda geniş farklılıklar olduğunu bildirmektedir. Bu nedenle, belirli bir test sonucunun klinik önemini belirlemeden önce test laboratuvarı tarafından gerçekleştirilen testin hassasiyetini ve özgüllüğünü bilmek önemlidir.

-Çölyak hastalığının şiddeti

Laboratuvar varyasyonuna ek olarak, bu testlerin duyarlılığı Çölyak hastalığının şiddetine bağlı olabilir. Bir raporda, bir örnek olarak, biyopsi ile kanıtlanmış Çölyak hastalığı olan 101 hastada serum antikorları belirlenmiştir. EMA-IgA'nın duyarlılığı total villöz atrofi olan hastalarda yüzde 100'den, parsiyel villöz atrofi olanlarda sadece yüzde 31'e kadar değişmiştir.

-Diyet faktörleri:

Çölyak hastalığı için zayıf pozitif bir serolojik test glutensiz bir diyetle bağıllık haftalarında negatif hale gelebilir.

-Hasta yaşı:

İki yaşı altındaki çocuklarda tTG-IgA ve EMA-IgA yanlış negatif olabilir.

- IgA eksikliği:

Belirlenemeyen IgA seviyeleri, ancak parsiyel immünoglobulin A eksikliği (düşük ancak saptanabilir serum IgA), TTG-IgA'nın duyarlılığını azaltır (31).

Sonuç olarak Çölyak hastalığının ayırıcı tanısında en sık görülen bozukluklar irritabl barsak sendromu, ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma, laktoz intoleransı, kronik pankreatit, mikroskobik kolit ve enflamatuar barsak hastalığıdır. Çölyak hastalığı, serolojik değerlendirme ve ince bağırsak biyopsisi ile bunlardan ayrılabilir.

Çölyak olmayan gluten duyarlılığı (NCGS), Çölyak hastalığının serolojik veya histolojik kanıtı olmayan hastalarda gluten alımına semptomatik yanıt sendromunu tarif eder. Glutensiz bir diyetle verilen klinik tepkiye, plasebo etkisi ve mayalanabilir oligodi ve monosakaritler ve poliollerin azaltılması ve bazı hastalarda gerçek gluten duyarlılığı gibi çeşitli mekanizmalar neden olabilir. Glutene atfedilen semptomları olan kişiler için hem Çölyak hastalığı hem de IgE aracılı buğday alerjisi açısından test yapmak önemlidir.

### **2.1.8. Tedavi**

Çölyak hastalığı, glutensiz bir diyetle tedavi edildiğinde morfolojik olarak iyileşen ve gluten tekrar verildiğinde tekrar ortaya çıkan anormal ince bağırsak mukozasının olduğu bir durum olarak tanımlanabilir. Çölyak hastalığı olan hastalarda (klasik hastalık, atipik Çölyak hastalığı ve asemptomatik veya sessiz Çölyak hastalığı) glutensiz bir diyet önerilir.

Genel bir kural olarak, Çölyak hastalığı olan hastaların yönetiminde, aşağıdaki kısaltma ile özetlenebilecek beş ana unsurla süreç ele alınabilir:

- Uzman bir diyetisyene danışılması
- Hastalık hakkında eğitim
- Glutensiz bir diyete yaşam boyu bağlılık
- Beslenme eksikliklerinin belirlenmesi ve tedavisi
- Çok disiplinli bir ekip tarafından sürekli uzun süreli takip

#### Diyet Danışmanlığı:

Çölyak hastalığının tedavisinin temel taşı diyetteki glutenin ortadan kaldırılmasıdır. Çölyak hastalığı olan hastanın tedavisi diyet danışmanlığı ile başlar. Gizli Çölyak hastalığı olan hastalara (pozitif IgA endomysial antikoru, ancak normal ince barsak biyopsisi) şu anda glutensiz bir diyet yapılması önerilmemektedir. Ancak semptomlar gelişirse izlenmeye ve yeniden ispatlanmaya devam edilmelidir.

#### Glutensiz diyetin bileşenleri:

Diyetteki glutenin temel kaynakları buğday, çavdar ve arpadır. Glutensiz bir diyetin tüketilmesi büyük bir yaşam tarzı değişikliği gerektirir çünkü gluten genellikle bir Batı diyetinde tüketilen çeşitli yiyeceklerde bulunur. Bu nedenle, uyumluluğun artırılması için yazılı bilgi ve diyet danışmanlığı sağlamak genellikle yararlıdır. Çölyak hastalığı olan hastalar için çeşitli kaynaklar mevcuttur.

Genel kurallar olarak, tüm hastalara aşağıdaki diyet önerileri verilebilir:

- Buğday, çavdar ve arpa içeren gıdalardan kaçınılmalıdır.
- Soya fasulyesi, pirinç, mısır, karabuğday ve patatesler güvenlidir.

- Hazırlanan yiyecekler ve çeşniler üzerindeki etiketleri dikkatlice okuyunuz, gluten içerebilecek stabilizatörler veya emülgatörler gibi katkı maddelerine özellikle dikkat ediniz.

- Damıtılmış alkollü içecekler ve sirkelerin yanı sıra şarap da glutensizdir. Bununla birlikte, bira ve malt sirkelerinden kaçınılmalıdır, çünkü bunlar genellikle gluten içeren tahıllardan yapılırlar ve damıtılmaz.

-Çölyak hastalığı olan birçok hasta sekonder laktoz intoleransına sahip olabileceğinden süt ürünleri başlangıçta iyi tolere edilmeyebilir. Sonuç olarak, laktoz içeren ürünler, semptomları tarafından daha da kötüleştiği görülen hastalarda başlangıçtan kaçınılmalıdır.

-Yulaf dikkatli bir şekilde diyet içine alınmalı ve hastalar advers reaksiyonlara karşı izlenmelidir. Sunum sırasında hafif hastalığı olan veya katı bir glutensiz diyet sonrasında hastalığı remisyonda olan hastalarda yulaf tüketimi günde 50 ila 60 g (yaklaşık 2 ons) ile sınırlandırılmalıdır. Şiddetli hastalığı olan hastalar yulaftan tamamen uzak durmalıdır.

Glutensiz olarak etiketli ürünlerde eser miktarda gluten bulunabilir. Bununla birlikte, bu ürünlerde bulunan az miktarda gluten mutlaka tedavi başarısızlığına neden olmaz. Glutensiz bir diyetle 76 hasta arasında gizli gluten alımını (tahıl kirleticilerinden) değerlendiren bir çalışma, milyonda 100 parçaya kadar (günde toplam 30 mg'a kadar) gluten kontaminasyonunun histolojik yaralanma ile sonuçlanmadığını gözlemlediler (38).

İlaçlar (haplar) genellikle minimal gluten içerir ve bundan kaçınılması gerekmez. Bunun bir istisnası, bazı antasit ilaçlarının, etkilenen kişiler için göz önünde bulundurulması gereken bir yardımcı madde olarak buğday unu kullanmasıdır.

## **2.2Nötrofil Lenfosit Oranı ve Ortalama Trombosit Hacminin Klinik Kullanımı**

### **2.2.1. Nötrofil Lenfosit Oranı**

Lökositoz en kullanışlı ve en bilinen inflamatuvar belirteçlerden biridir. Neredeyse her tür hastalıkta kullanılır, kolayca yeniden çalışılabilir ve maliyeti düşük bir testtir. Birçok hastalıkta yüksek lökosit sayısının hastalığın şiddeti ve prognozu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (39, 40, 41). İnflamasyona bağlı olarak kandaki nötrofillerin sayısında değişiklikler olur. Nötrofil artarken, lenfositler azalır. Bu bilgiler ışığında yapılan araştırmalar, artan nötrofil lenfosit oranının (NLR), vasküler inflamasyon için tek başına lökositoya kıyasla daha iyi bir marker olduğunu göstermiştir.

NLR'nin akut koroner sendromlarda (42, 43), malignitelerde (44) kontrast nefropatide (45) kalp yetmezliğinde (46) ve pulmoner hipertansiyonda yararlı bir belirteç olduğunu ortaya koyan raporlar vardır (47).

### **2.2.2.Ortalama Trombosit Hacminin Klinik Kullanımı**

Sağlıklı bireylerde, artan trombosit sayısı, geri bildirim yoluyla, karaciğer tarafından Tpo sentezinin önemli ölçüde inhibisyonuna yol açar ve sonuç olarak sürekli trombosit kütlelerini korumak için megakaryositler tarafından trombosit salınmasına neden olur. Bununla birlikte, devam eden iltihaplı hastalarda, başta IL-6 olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin artan konsantrasyonu trombosit salınmasına yol açabilir. Bu, IL-6 ile trombopoietin üretiminin uyarılması ve bu sitokinin megakaryositler üzerinde doğrudan bir etkisi ile ilişkilidir. IL-6, megakaryositik çekirdeklerin ploidisinde bir artışa ve sitoplazma hacminde bir artışa neden olur ve bu da çok sayıda kan trombositinin üretilmesine yol açar (48).

Enflamatuvar bir durumun seyri, muhtemelen prokoagülatör ve proenflamatuvar faktörlerin hücre içi sentezi, granüllerin degranülasyonu ve dalakta depolanan trombosit havuzunun başlatılması nedeniyle artan büyük trombosit yüzdesiyle ilişkilidir (49). Aynı zamanda, bu hücreler hızla aktivasyon ve aşınma geçirdikleri iltihap bölgesine göç ederler (50). Bu, devam eden inflamasyonu olan hastalarda MPV'deki düşüşü açıklamaktadır(51).

Şu anda MPV'deki değişikliklerin bir dizi inflamatuvar hastalıkta prognostik bir faktör olarak düşünülebileceği ve kullanılabileceği önerilmektedir.

Kardiyovasküler hastalıklar, serebral inme, solunum yolu hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği, bağırsak hastalıkları, romatoid hastalıklar, diyabet ve çeşitli kanserlerde MPV artışı gözlenmiştir. Hastalık alevlenmesi, ülseratif kolit, erişkinlerde SLE ve farklı neoplastik hastalıklar sırasında tüberkülozda MPV azalması kaydedildi (52, 53).

### **2.3.Nutrisyonel Anemiler**

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre anemi: Hemoglobinin(Hb), 15 yaşın üstünde erkekte 13 g/dL'nin, 15 yaşın üstünde ve gebe olmayan kadında 12 g/dL'nin, gebelerde ise 11 g/dL'nin altı olarak tanımlanır (54).

Demir eksikliği, vitamin B12 eksikliği, folik asit eksikliği ve piridoksin eksikliği başlıca nutrisyonel anemi nedenlerindedir. Bu vitamin ve elementlerin eksikliği aneminin yanı sıra çocukların büyüme ve gelişmesini olumsuz etkiler. Demir eksikliği anemisi demir gereksiniminin yüksek olduğu infant döneminde sık görülür, diyet desteği ile tedavi edilebilir ve çocuklarda en sık gördüğümüz nutrisyonel eksiklik anemisidir (55). Gelişmiş ülkelerde diyetle alımında sorun olmadığı için B12 eksikliğinden kaynaklanan makrositer anemiler enderdir. Bu ülkelerde, gastrointestinal sistemden bozulmuş emilim gibi nedenlerle B12 eksikliği anemisi görülürken, özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük, beslenme koşullarının iyi olmadığı toplumlarda demir eksikliğinin yanı sıra B12 vitamin eksikliğine bağlı anemiler de sık görülmektedir. B12 vitamin eksikliğine bağlı megaloblastik anemilerin tanısının zamanında konularak tedavi edilmesi önemlidir. Tedavide gecikme derin anemi, kalıcı nörolojik hasar, tromboemboli gibi oldukça ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir (56).

#### **2.3.1.Demir Eksikliği Anemisi ve Çölyak İlişkisi**

Çölyak hastalarında anemi etiyolojide çok faktörlüdür; ancak en sık bildirilen demir eksikliği anemisidir (57). Demir eksikliği anemisi için yapılan laboratuvar tetkiklerinde anemi, düşük MCV, düşük serum demiri, düşük serum ferritin veya anizositoz (artmış kırmızı kan hücresi dağılım genişliğini) olabilir(58). Çölyak hastalığındaki demir eksikliği anemisinin ana mekanizması, demir emilim bölgesi -

proksimal duodenum- neredeyse her zaman dahil olduğu için malabsorbsiyon ile ilgilidir(59).Demir malabsorpsiyonunun şiddeti, ince bağırsak boyunca atrofinin derecesi ile ilişkili gibi görünmektedir, çünkü ultra kısa Çölyak hastalığındaki (duodenal ampulla sınırlı Çölyak hastalığı) son veriler, bu grupta geniş Çölyak hastalığına kıyasla daha düşük oranda ferritin eksikliği rapor etmiştir (60, 61).İlginç bir şekilde, Çölyak hastalığındaki anemi sadece bağırsak mukozasının glüten kaynaklı hasarı ile ilişkili değildir. Çünkü atrofi gelişmeden önce pozitif serolojisi olan hastalarda da bildirilmiştir (62); bu demir eksikliği anemisi hastalarında Çölyak hastalığı testi ihtiyacını ve bu potansiyel Çölyak hastalığı hastalarında (“çölyak özelliği” olarak adlandırılan) glutensiz diyetin erken önerisini ekstraintestinal bulgularla güçlendirir (63).

Demir eksikliği anemisi, Çölyak hastalığının en sık görülen bağırsak dışı prezentasyonlarından biridir ve mevcut kılavuzlara göre Çölyak hastalığı taramasının bir göstergesidir. Yakın zamanda yapılan bir sistematik derleme ve meta-analize göre, demir eksikliği anemisi olan hastaların% 3.2'sinde biyopsi ile kanıtlanmış Çölyak hastalığı vardır. (64) Tersine, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde yeni tanı konmuş Çölyak tanılı hastalarının yarısına kadar anemisi vardır (65-68).Bu ortamda, bazı yazarlar demir eksikliği anemisi hastalarında Çölyak hastalığı için bir vaka bulma stratejisi olarak rutin duodenal biyopsiler önermişlerdir, ancak bunun maliyet-etkin olduğu kanıtlanmamıştır(69-71). Bu şekilde, demir eksikliği anemisi hastalarında çölyak hastalığının şüphe değerlendirilmesindeki ilk aşama, serolojik test kalır (72, 73).

Çölyak hastalığındaki demir eksikliği anemisinin özelliklerinden biri, oral demir takviyelerine refrakterliktir (74).Semptomatikse, aneminin düzeltilmesi intravenöz demir ile yapılabilir; aksi takdirde glutensiz diyetle atrofik mukozanın histolojik olarak iyileşmesine paralel olarak iyileşir (75). Takip ziyaretlerinde anemi düzeltilmesi yapılmaması, diğer nedenlerin (kolonoskopi, kapsül endoskopi) araştırılması ve refrakter Çölyak hastalığı için değerlendirme yapılmasını gerektirmelidir (76).

### **2.3.2. Vitamin B12 Eksikliği ve Folat Eksikliğine Bağlı Anemi ve Çölyak İlişkisi**

Çölyak tanılı hastalarda villus atrofi ile bağlantılı olarak malabsorbsiyonun sonucunda folat ve vitamin B 12 eksiklikleri gelişebilir. Her iki vitamin de normal hematopoez ve nörolojik fonksiyon için gereklidir.

Folat emilimi öncelikle Çölyak hastalığında sıklıkla etkilenen jejunumda meydana gelir (77, 78). Yetişkin Çölyak hastalarında yapılan çeşitli çalışmalar, yeni teşhis edilen hastaların % 20-30'una kadar ulaşabilen artmış folat eksikliği riski göstermiştir (79, 80). Çölyak hastalığındaki bağırsak mukozası hasarı folat eksikliğine yol açan enzim aktivitesini etkileyebilir. Serum folat seviyeleri büyük ölçüde folat alımını yansıtır (81).

Vitamin B 12 terminal ileumda emilir ve küçük miktarlarda da tüm bağırsak boyunca pasif taşıma ile emilebilir. B 12 vitamini eksikliği Çölyak hastalığında yaygındır ve sıklıkla anemiye neden olur. Garcia-Manzanares ve [Lucendo 80] yeni teşhis edilen Çölyak hastalarında % 8 ile % 41 arasında B12 vitamini eksikliği bildirdi.

Çölyak hastalığında vitamin B 12 eksikliğinin nedenleri hala net değildir, ancak gastrik asidite, bakteriyel aşırı büyüme sıklığı nedeniyle kobalamin alımı, otoimmün gastrit ve etkinliğin azalması dahil olmak üzere ince bağırsak hasarının komplikasyonları ile ilişkili olabilir. Düşük folat ve düşük vitamin B 12 prevalansı sırasıyla % 15.7-18.3 ve % 4.3-8 idi (82, 83).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma için Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu onayı (20-KAEK-128) alınmıştır.

Bu çalışma için Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ve İç Hastalıkları kliniğine başvuran, endoskopik biyopsi sonucu Çölyak hastalığı ile uyumlu gelen ve/veya Çölyak serolojisi pozitif olarak sonuçlanan 250 hasta çalışmaya uygunluk açısından retrospektif olarak hastane veri tabanı üzerinden (Enlil version:v2.20.14 20200406) tarandı. Dosyalarında verilerine tam olarak ulaşılabilen hastalar çalışma dışında bırakıldı. Dosya verilerine tam olarak ulaşabilen Çölyak tanısıyla takip edilmekte olan yaşları 18-70 arasında değişen 150 hasta (98 kadın, 52 erkek) çalışmamıza dahil edildi. Hastaların laboratuvar kayıtları incelenerek tanı anındaki ve ortalama bir yıl glutensiz diyet sonrası klinik özellikleri kayıt altına alındı. Retrospektif olarak hasta dosyaları taranarak tüm hastaların yaş, cinsiyet, hastalık hikâyesi saptandı. Tedavi öncesi ve sonrası hastaların kanları yaklaşık 2 saat içinde Sysmex xn 1000 (Japonya) hemogram ve ROCHE COBAS C501 otoanalizör biyokimya cihazında çalışıldı. Nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, MPV, hemoglobin, MCV değerleri, trombosit sayısı, AST, ALT, albumin, total protein, kalsiyum, demir, TDBK, ferritin, B12, folat tespit edildi. Tam kan sayımından tedavi öncesi ve sonrası, nötrofil değerinin lenfosit değerine bölümünden NLR hesaplandı.

İstatistiksel analiz için SPSS 15,0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişken için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Bağımlı grup karşılaştırmaları sayısal değişkenlerin farkları normal dağılım koşulunu sağladığında Paired t test normal dağılım koşulunu sağlamadığında Wilcoxon testi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmada Çölyak hastalığı tanısı ile izlenen 98'i kadın (% 65.3), 52'si erkek (% 34.7) toplam 150 hasta değerlendirilmiştir (Tablo 3). Hastaların ortalama tanı yaşı  $35.6 \pm 15.01$  (min –max:12-76) olarak saptanmıştır. Kadın hastaların ortalama tanı yaşı 36.01 erkeklerin 35.4 olarak saptanmış olup arada istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Çalışmaya alınan hastaların 53'ünün (%35.6) biyopsisi mevcut olmayıp 96'sının (% 64.4) biyopsisi mevcuttu. Biyopsisi olmayan hastaların sistemde Çölyak tanısını doğrulayan otoantikörleri mevcuttu.

Tablo 3. Nitel Değerlerin Dağılımı (n=150)

		N	%
BIYOPSI	Hayır	53	35.6
	Evet	96	64.4
CİNSİYET	Erkek	52	34.7
	Kadın	98	65.3

Hastaların %41.4'ünde demir eksikliği anemisi (n:62), %14.8'ünde vitamin B12 eksikliği (n: 22) , % 12.1'inde folik asit eksikliği (n:18) ve %7,3'ünde hem demir eksikliği anemisi hem de vitamin B12 eksikliği anemisi (n:11) mevcuttu (Tablo 4).

Hastaların ortalama hemoglobin değeri 12.38 gr/dl (min/max:6.68/16.9), ortalama lökosit değeri 7580 mcL (min/max:3460/15800), ortalama trombosit değeri 306953.3 (min/max:115000/670000), ortalama AST düzeyi 26.94 U/L (min/max: 5.3/110.2), ortalama ALT düzeyi 25.19 U/L (min/max:5/119), ortalama ferritin düzeyi 33.68 ng/mL (min/max: 2.24/196) ortalama vitamin B12 düzeyi 321.96 pikog /ml (min/max:98/1501), ortalama folat düzeyi 6.46 ng/mL (min/max:1.53/15.58), ortalama transferin saturasyonu 19.36 (min/max:3/55) ve ortalama kalsiyum düzeyi 9.32 mg/dL (min/max:7.78/11) olarak saptandı (Tablo 5).

Tablo 4. Tanı Anındaki Anemi Verileri

	N= 150	%
Demir Eksikliği Anemisi	62	% 41.4
Vitamin B12 Eksikliği	22	% 14.8
Folik Asit Eksikliği	18	% 12.1
DEA + vitB12 Eksikliği	11	% 7.3

Tablo 5. Tanı Anındaki Laboratuvar Verileri

	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
WBC (10 <sup>3</sup> /mL)	7.58	2.13	3.46	15.8
NEU(10 <sup>3</sup> /L)	4.53	1.92	1.1	13.4
LYM(10 <sup>3</sup> /μL)	2.27	0.87	0.48	4.67
NLR	2.41	1.83	0.58	13.01
MPV ( fL)	8.63	1.92	1	13.9
MCV (fL)	81.08	8.36	57.61	101
HB (gr/dL)	12,38	2,09	6,68	16,9
HCT (%)	37.51	5.5	20.8	50.2
PLT( /mm <sup>3</sup> )	30693.3	10296.5	115000	670000
ALB (gr/dL)	4.6	0.53	2.46	5.7
AST (U/L)	26.94	16.42	5.3	110.2
ALT (U/L)	25.19	18.16	5	119
			2,24	196
FERRİTİN(ng/mL)	33.68	35,71		
B12 (pikog /ml)	321.96	159.37	98.7	1501
FOLAT(ng/mL)	6.46	2.54	1.53	15.58
CA (mg/dL)	9.32	0.66	7.78	11
TS(%)	19.36	9.89	3	55

Olgularımızda glutensiz diyetten önce bakılan hemoglobinin ölçümü 12.38 gr/dL  $\pm$ 2.09 olup diyetten sonra hemoglobinin ölçümü 13.46 gr/dL  $\pm$ 1.8 olarak sonuçlanmış artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( p< 0.01). Bununla paralel olarak diyet öncesi ölçülen hematokrit değerleri 37.51 $\pm$ 5.5 diyet sonrası ölçülen hematokrit değeri 39.92 $\pm$ 4.59 olarak sonuçlanmış ve artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( p< 0.01). Diyetten önce transferin saturasyonu ölçümüne göre diyetten sonra transferin saturasyonu ölçümünde artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.01). Diyetten önce ferritin ölçümüne göre, diyetten sonra ferritin ölçümünde

görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Diyetten önce folat ölçümüne göre diyetten sonra folat ölçümünde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.01$ ).

Hastaların tanı konulduğu andaki bakılan notrofil /lenfosit oranının ölçümüne göre hastaların diyetten sonra notrofil /lenfosit ölçümünde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0.316$ ;  $p > 0.05$ ). Diyet öncesi ve sonrası ölçülen albumin ölçümü istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0.327$ ;  $p > 0.05$ ). Diyet öncesi ve sonrası ölçülen karaciğer fonksiyon testlerinden ALT ve AST ölçümü istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). Diyetten önce ölçülen vitamin B12 ve serum kalsiyum değerleri de diyetten sonra ölçümlerle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 6).

Tablo 6: Diyet Öncesine göre Diyet Sonra Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	t	P
WBC ( $10^3/\text{mL}$ )	7.58±2.13	7.73±3.05	0.563	0.574
NEU ( $10^3/\text{L}$ )	4.53±1.92	4.79±2.83	1.006	0.316
LYM( $10^3/\mu\text{L}$ )	2.27±0.87	2.15±0.78	1.525	0.129
NLR	2.41±1.83	2.95±6.26	1.027	0.306
MPV( fL)	8.63±1.92	8.83±1.64	0.899	0.370
MCV( fL)	81.08±8.36	83.41±6.15	3.189	<b>0.002*</b>
HB(gr/dL)	12.38±2.09	13.46±1.8	5.247	<b>&lt;0.001*</b>
HCT (%)	37.51±5.5	39.92±4.59	4.324	<b>&lt;0.001*</b>
PLT( /mm <sup>3</sup> )	306953.33±102996.45	281253.33±89423.9	2.471	<b>0.015*</b>
ALB(gr/dL)	4.36±0.53	4.31±0.53	0.984	0.327
AST(U/L)	26.94±16.42	24.48±14.99	1.562	0.120
ALT(U/L)	25.19±18.16	24.09±20.21	0.556	0.579
FERRİTİN(ng/mL)	33.68±35.71	58.43±65.65	4.437	<b>&lt;0.001*</b>
Vit.B12(pikog /ml)	321.96±159.37	341.79±112.06	1.226	0.222
FOLAT(ng/mL)	6.46±2.54	8.11±3.3	4.902	<b>&lt;0.001*</b>
CA(mg/dL)	9.32±0.66	9.35±0.69	0.520	0.604
TS(%)	19.36±9.89	25.35±11.12	5.303	<b>&lt;0.001*</b>

## 5. TARTIŞMA

Çölyak hastalığı, ince bağırsak mukozasındaki yapısal proteinlere karşı lokal ve sistemik oto antijenlerin üretimi, bu nedenle de ince bağırsağın hücre-aracılı hasarı ile karakterize immünolojik bir bozukluktur (84). İnce bağırsaktaki hasara bağlı olarak Çölyak hastalığında, demir eksikliği anemisi, diyare veya konstipasyon gibi gastrointestinal sorunlar ve yorgunluk bitkinlik semptomları sıklıkla gözlenmektedir (85). Gluten duyarlı enteropati otoimmün bir hastalık olduğundan kadınlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir (86).

Geçmişte Çölyak hastalığı sadece çocuklarda tanı konan bir hastalık olarak görülse de, Gils ve arkadaşlarının yaptığı 26986 kişilik çalışmada Çölyak hastalarının çoğunun yetişkin olarak teşhis edildiğini göstermiştir. Ayrıca bu çalışmada kadın hasta sayısı erkek hasta sayının 2.4 katı şeklindeydi (87). Çölyak hastalığında kadın cinsiyet baskınlığı için birkaç hipotez vardır. Birincisi, kadınlara romatoid artrit, multipl skleroz ve otoimmün tiroid hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarla daha sık teşhis edildiği iyi bilinmektedir. Bu yüksek prevalans, hormonlar, genetik (Y kromozomunun koruyucu bir rolü olabilir) ve gebeliğe bağlı faktörler gibi birçok faktörle açıklanabilir (88). İkincisi, kadınların erkeklerden daha yüksek tıbbi bakım hizmeti kullanımı vardır ve bu nedenle tanı testleri yapacak bir doktorla tanışma olasılığı daha yüksektir (89). Bu, daha önce bildirildiği gibi, 16-30 yaşlarında teşhis edilen genç erişkin erkeklerin düşük sayısını da açıklayabilir (90). Üçüncüsü, kadınlarda Çölyak hastalığının erkeklerden daha sık semptomatik olduğu düşünülmektedir (91). Uyanıkoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadın cinsiyette tanı konulan Çölyak hastalarının sayısı erkek cinsiyette tanı konulan Çölyak hastalarının iki katı şeklinde sonuçlanmıştır (92). Rubio Tapia ve arkadaşlarının yaptığı 385 kişilik çalışmada kadın oranı %71 şeklindeydi. Bu çalışmada kadınların tanı yaşı erkeklerin tanı yaşından daha erken yaşta idi (93). Bizim çalışmamızda hastalarımızın 98'i kadın (%65.3). 52'si erkek (% 34.7) olup çalışmamızda kadın hasta oranı daha fazla saptanmıştır. Hastaların ortalama tanı yaşı  $35.6 \pm 15.01$  (min –max:12-76) olarak saptanmıştır. Kadın hastaların ortalama tanı yaşı 36.01 erkeklerin 35.4 olarak saptanmış istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Çölyak hastalığı neden olduğu enteropati ve bundan kaynaklanan malabsorbsiyon çeşitli hematolojik ve biyokimyasal değişikliklere de neden olmaktadır.

Çölyak hastalığı en sık proksimal duodenumda emilimde kusur oluşturmakta ve çok şiddetli seyreden vakalarda terminal ileumu da etkileyip burada da emilim kusuruna sebep olmaktadır. Çölyak hastalığında bağırsağın etkilenen bu bölümlerinden dolayı demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliği ortaya çıkabilir. Anemi Çölyak hastalarında sık rastlanan bir bulgudur ve tanımlanan tek anormal prezentasyon olabilir (94). Demir eksikliği anemisi de Çölyak hastalarında sık rastlanan laboratuvar bulgularından biridir ve subklinik Çölyak hastalarının % 46'sına kadar bildirilmiştir. Yetişkinlerde demir eksikliği anemisi çocuklardan daha yaygındır (95). Akın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalarda en sık rastlanılan ekstraintestinal bulgu anemi ve hastaların %77'sinde demir eksikliği, %36'sında B12 vitamini, %31'inde ise folik asit eksikliği, %13'ünde her üçünün eksikliği de saptanmıştır (96). Halfdanarson ve Bonamico'nun çalışmalarında da Çölyak hastalarında değişik derecelerde anemi olduğu bildirilmiştir. Halfdanarson'nun çalışmasında tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi olgularının %4 ile %6'sında Çölyak olduğu bildirilmiştir (97, 98). Başka bir çalışmada Kondolot ve arkadaşları Çölyak hastalarında demir eksikliği anemisi oranını %44,5 olarak tespit etmişlerdir. (89) Yaptığımız çalışmada Çölyak hastalarının %41,4'ünde demir eksikliği anemisi tespit ettik. Ayrıca çalışmamızda, %14,8 oranında vitamin B12 eksikliği , %12.1 oranında ise folik asit eksikliği ve %7.3 'ünde hem demir hem de vitamin B12 eksikliği anemisi olduğunu tespit ettik.

Hallert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bilinen bir nedeni olmayan, düşük serum folat değerine sahip olduğu saptanan hastalarda, yetişkin Çölyak hastalığı için düşük değer prediktif değeri incelemiştir. Elde ettiği bulgular bu hastaların araştırılmasının jejunal biyopsiyi içermesi gerektiğini göstermiştir (99).

Bergamaschi ve arkadaşlarının yaptığı 150 kişilik araştırmada demir eksikliği anemisi oranının % 34 olduğunu, vitamin eksiklikleri ve kronik hastalık anemisinin bu hasta grubunda sık görüldüğünü ve GFD tedavisinin anemiyi iyileştirdiği kanısına varmışlardır (100).

Bu yüksek yüzdeler gösteriyor ki dirençli olsun veya olmasın demir eksikliği anemisi bulunan kişilerde mutlaka gluten duyarlı enteropati ekarte edilmelidir. Annibale ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prospektif olarak 26 tanılı Çölyak hastası değerlendirilmiştir. Bu hastaların demir eksikliği mevcut olup, demir takviyesi olmadan takip edilmiş ve on iki aylık glutensiz diyet sonrası bu hastaların %55'i demir eksikliğinden kurtulmuştur (101). Bizim çalışmamızda da glutensiz diyet öncesi 62 (%41.4) hastada demir eksikliği anemisi mevcuttu. Diyet sonrası demir eksikliği anemisi olan hasta sayısı ise 27 (%18) şeklinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlandı. Bununla paralel olarak ferritin, hemoglobin, hematokrit, ortalama eritrosit hacmi ve transferin saturasyonu glutensiz diyet sonrası istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artmıştır.

İnce bağırsaktaki oluşturduğu hasarın yanı sıra, Çölyak hastalığı karaciğer gibi diğer organları da etkileyebilir. Artmış karaciğer enzim yükseklikleri, tedavi edilmemiş Çölyak hastalığında sık görülür ve tanı anında yetişkinlerin% 40'ında ve çocukların% 60'ında görülebilir (102). Tersine, kronik açıklanamayan yükselmiş karaciğer enzim yükseklikleri olan kişilerin% 9'unda Çölyak hastalığı veya Çölyak hastalığına bağlı klinik veya serolojik kanıt vardır (103). Castillo ve arkadaşlarının yaptığı 463 kişilik bir çalışmada biyopsi ile tanısı doğrulanmış Çölyak tanısı olan erişkin hastaların tanı esnasında karaciğer fonksiyon testleri %40.6 sında artmıştı (104). Bardella ve arkadaşlarının yaptığı 140 kişilik çalışmada da karaciğer fonksiyon testleri yüksek olan hastaların Çölyak hastalığı prevalansı 18.6 olarak sonuçlanmıştır (105). Yapmış olduğumuz retrospektif çalışmada 150 hastanın 45'inde (%30) karaciğer enzim yüksekliği tespit ettik. Açıklanamayan artmış karaciğer enzim yükseklikleri ve /veya ilerlemiş karaciğer hastalığı olan tüm hastalarda Çölyak hastalığı araştırılmalıdır. Bardella ve arkadaşlarının yaptığı karaciğer fonksiyon testleri yüksek 158 Çölyak hastasıyla yapılan çalışmada çoğu durumda karaciğer fonksiyon test yüksekliği sadece gluten içermeyen diyet ile normalleşmiştir. Bununla birlikte, gluten içermeyen diyet sonrası karaciğer fonksiyon testlerinin kalıcı yüksekliği incelenmelidir, çünkü viral enfeksiyon veya sistemik otoimmün hastalık ile ilişkili karaciğer hasarının varlığı terapötik bir sorunu temsil etmektedir (106). Bizim çalışmamızda da glutensiz diyet sonrası karaciğer

fonksiyon testlerinde düşüklük olmuştur; ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Nötrofiller ve lenfositler, enflamatuvar süreçlerde önemli bir rol oynayan hücrelerdir. Bu nedenle, nötrofil ve lenfositlerin sayısı inflamasyonda geçici olarak değişir. Bundan dolayı nötrofil lenfosit oranı (NLR) postmenopozal kadınlarda kemik kaybı indeksi olarak (107) ve Çölyak hastalarında inflamasyonun bir belirteci olarak önerilmiştir (108). Hücrel bağışıklık açıkça Çölyak hastalığında bağırsak hasarında önemli bir rol oynar (109-111). Enflamasyon duodenumla sınırlı değildir, aynı zamanda diğer gastrointestinal mukozayı da içerir. Buna göre mide ve kolonda yüzey lenfositik infiltrasyonu da görülebilir (112). NLR değişimi bu inflamasyon ve sitokinlerle bağlantılı görünmektedir. Palmacci ve arkadaşlarının yaptığı 50 kişilik çalışmada uygun diyet sonrası Çölyak hastalarında nötrofil lenfosit oranı arasındaki ilişkiyi açıklığa kavuşturmak için daha ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç olduğuna karar verilmiştir (113). Sarıkaya ve arkadaşları yaptıkları 76 kişilik çalışmada NLR nin Çölyak hastalığının taranması ve tanısında hassas bir laboratuvar indeksi olarak kullanılabilmesi kanaatine varmıştır (114). Kokulu ve arkadaşlarının yaptığı 100 kişilik çalışmada akut pankreatitli olgularda NLR ciddi akut pankreatit ile ilişkilendirilmiş ve bu hastalarda sistemik komplikasyonların gelişimini değerlendirmek için değerli bir parametre olarak ön görmüşlerdir (115). Çelikkalek ve arkadaşlarının yaptığı 26 kişilik Ülseratif kolit hastasında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla NLR aktif Ülseratif kolit hastalarında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artmıştı (116). Bizim çalışmamızda glutensiz diyet öncesi ve sonrasında kaydedilen nötrofil lenfosit oranında anlamlı bir artma veya azalma istatistiksel olarak saptanmamıştır.

Ortalama trombosit hacmi (MPV) trombosit fonksiyonu ve aktivasyonu ile yakından ilişkilidir (117). Basit inflamasyon belirteci olarak bazı çalışmalarda incelenmiştir. Endler ve arkadaşları koroner hastalığın ilerlemesine bakılmaksızın, artan trombosit hacminin daha yüksek akut kardiyak olay riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Yazarlar  $MPV \geq 11.6$  fl'nin koroner hastalığı olan hastalarda bağımsız bir kalp enfarktüsü risk faktörü olabileceğini ve akut kardiyak olaylarla tehdit edilen hastaları belirleyebileceğini öne sürmektedir (118). Ayrıca, Slavka ve arkadaşları, yüksek MPV'nin akut iskemik kardiyak olaydan sonra hastalarda

bağımsız bir yüksek risk faktörü olabileceğini gözlemlemişlerdir (119). Akut serebrovasküler iskemili hastalarda yüksek MPV değerlerine de rastlanır. MPV'si yüksek olan hastalar, normal MPV'si olanlardan daha fazla akut inme riski altındaydı (120). O'Malley ve arkadaşları akut serebral iskemili hastalarda kontrol grubuna göre MPV'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış ve trombosit sayısında bir düşüş olduğunu gösterdiler (121). Kapsoritakis ve arkadaşları ülseratif kolitli hastalarda ve Crohn hastalığında MPV seviyesinde önemli değişiklikler gözlemlenemedi. Ayrıca hastalık aktivitesi ile MPV arasında bir korelasyon bulamadılar (122). Son yıllarda, MPV'nin romatoid artrit aktivitesiyle bağlantılı olabileceği önerilmektedir; bununla birlikte, bu konudaki veriler halen tartışmalıdır (123). Demirezer Bolat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada eşlik eden ciddi hastalığı olan ve glutensiz diyetle yeterli şekilde uyum göstermeyen hastalar çalışmadan çıkarıldıktan sonra kalan 50 çölyak hastalığı olan hasta (erkek/kadın: 9/41) ve 50 sağlıklı gönüllü (erkek/kadın: 10/40) çalışmaya alınmış ve klinik ve laboratuvar değerleri kıyaslanmış. Glutensiz diyet sonrası birinci yılda klinik olarak ve serolojik olarak remisyonda olan hastaların tanı anındaki ve diyetten sonraki değerleri de karşılaştırılmış. Retrospektif yapılan bu çalışmada Çölyak hastalığı olanlar ile kontrol grubu arasında ortalama trombosit hacim düzeyi farklı saptanmadığı belirlenmiştir. Çölyak grubunda da bir yıllık diyet sonrasında ortalama trombosit hacmi düzeyinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (124). Bizim çalışmamızda 150 hastanın verileri kayıt altına alınmıştır, tedavi öncesinde ve sonrasında MPV değerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

## 6.SONUÇ

-Hastalarımızın yaş ortalaması 35.6 şeklinde sonuçlandı. Çölyak hastalığı geçmişte bilinen aksine artık daha ileri yaşlarda prezente olmaktadır.

-Hastalarımızın 98'i kadın (% 65.3), 52'si erkek (% 34.7) olup diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi Çölyak hastalığında da kadın cinsiyet baskın olmaktadır.

-Tanı anında hastaların %41,4'ünde demir eksikliği anemisi (n:62), %14.8'ünde vitamin B12 eksikliği (n: 22) , % 12.1'inde folik asit eksikliği (n:18) ve %7.3 2ünde hem demir eksikliği anemisi hem de vitamin B12 eksikliği anemisi (n:11) mevcuttu. Hastaların anemi gibi tek ekstraintestinal bulguyla başvurabileceği unutulmamalıdır.

-Çalışmamıza dahil edilen hastaların 45'inde (%30) karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik mevcuttu. Bu da gösteriyor ki açıklanamayan karaciğer fonksiyon testlerinin yüksekliğinde mutlaka Çölyak hastalığı ekarte edilmelidir.

-Glutensiz diyet kabul gören tek tedavi rejimidir. Glutensiz diyete uyum açısından hasta bilgilendirilmeli diyetisyen eşliğinde hasta motive edilerek tedaviye uyum sağlanmalıdır.

-Çölyak tanısı konulan hastaların takibinde her vizitte demir eksikliği, B12 vitamini eksikliği, folat eksikliği gibi mikrobesein eksiklikleri açısından değerlendirilmelidir.

-Yaptığımız çalışmada glutensiz diyet öncesi ve sonrasında demir parametrelerinde anlamlı değişiklik saptanmıştır. Glutensiz diyete uyum için takipte demir parametreleri kullanılabilir ancak bu konuda daha geniş gruplarda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

-Glutensiz diyete uyum için en iyi takip günümüzde halen çölyak otoantikörleriyle olmaktadır. Yeni bilgiler ışığında takipte daha ucuz ve pratik kullanılabilen MPV ve NLR değerleri tedavi öncesi ve sonrasında kıyaslanmıştır. Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası bu parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu parametrelerin kullanılabilirliğini araştırmak için daha geniş gruplarda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKÇA

1. Lebwohl B, S Sanders D, Hr Green P, Coeliac disease. The Lancet. 2018; volume 391 p. 70-81
2. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; Amerikan Gastroenteroloji Koleji. ACG klinik kılavuzları: çölyak hastalığının tanısı ve yönetimi. J Gastroenterol 2013; 108: 656-76.
3. Yuri Gasparyan A, Ayvazyan L, P Mikhailidis D, D Kitas G. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? Current pharmaceutical design. 2011;17(1):47-58.
4. Lebwohl B, Murray JA, Rubio-Tapia A, ve diğ. Çölyak hastalığında in villöz atrofinin prediktörleri: popülasyon temelli bir çalışma. Aliment Pharmacol Ther. 2014; 39: 488-95.
5. Volta U, De Franceschi L, Lari F ve ark. Kriptojenik hipertransaminazemi ile gizlenen çölyak hastalığı. Lancet. 1998; 352: 26–9.
6. Haines ML, Anderson PR, Gibson PR. The evidence base for long term management of celiac disease. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28. 1024-66.
7. Goldman L, Schafer A. Goldman - Cecil Medicine volume 1-2 " 25.ed'. America, 2016; 453 s.
8. Booth C. History of celiac disease. BMJ, 1989; 298-527.
9. Losowsky M.S. A history of coeliac disease. Digestive Diseases, 2008;26(2), 112-20.
10. Howell M, Austin R.K, Kelleher D. An HLA-D region restriction fragment length polymorphism associated with celiac disease. J Exp Med, 1986; 126(8), 164-333.
11. Sing P, Arora A, Strand A, Leffler A. D ve ark. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2018; 16(6), 823-836.
12. Ertekin V, Selimoğlu M, Kardaş F ve ark. Prevalence of Celiac Disease in Turkish Children. Journal of Clinical Gastroenterology, 2005; 39(8),689-691.

13. Tatar G, Elsurur R, Simsek H ve ark. Screening of Tissue Transglutaminase Antibody in Healthy Blood Donors for Celiac Disease Screening in the Turkish Population. *Digestive Diseases and Sciences*, 2004; 49(9), 1479-84.
14. Troncone R, Auricchio S. Celiac Disease. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease (Fourth Edition)*, 2011; 366-373.
15. Gujral N, Freeman H. J, Thomson A. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol*, 2012; 18(42), 6036-6059.
16. Schuppan D, Dieterich W. Pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of celiac disease in adults. 2018; <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-epidemiology-and-clinical-manifestations-of-celiac-disease-in-adults> (30.11.2019).
17. Marsh, M. N. Mucosal pathology in gluten sensitivity, in *Coeliac Disease*, Marsh, M. N, ed, Blackwell Scientific, Oxford, UK, 1992; pp. 136–191.
18. Lubrano E, Ciacci C, Ames P. R. J. Clinical review the arthritis of coeliac disease: prevalence and pattern in 200 adult patients. *British Journal of Rheumatology*, 1996; 35, 1314—1318.
19. Carroccio A, Iannitto E, Cavataio F ve ark. 1998. Sideropenic Anemia and Celiac Disease. *Digestive Diseases and Sciences*, Vol. 43, No. 3, 1998; 673-678.
20. McKinley M, Leibowitz S, Bronzo R ve ark. Appropriate Response to Pneumococcal Vaccine in Celiac Sprue. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 1995; 20(2), 113–116.
21. Cheung C. K, Barratt J. Pathogenesis of IgA. nephropathy. 2018; <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-iga-nephropathy> (29.11.2019).
22. Milman N. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. 2018; <https://www.uptodate.com/contents/idiopathic-pulmonary-hemosiderosis> (29.11.2019).
23. Kempainen T, Kröger H, Janatuinen E ve ark. Osteoporosis in adult patients with celiac disease. *Bone*, 1999; 24(3), 249-255.

24. Fickling W. E, McFarlane X. A, Bhalla A. K ve ark. The clinical impact of metabolic bone disease in coeliac disease. *Postgrad Med J*, 2011; 77, 33-36.
25. Selby P. L, Davies M, Adams J. E ve ark. Bone Loss in Celiac Disease Is Related to Secondary Hyperparathyroidism. *Journal of bone and mineral research*, 1999; 14(4).
26. Mora S, Barera G, Beccio S ve ark. Bone Density and Bone Metabolism Are Normal After Long-Term Gluten-Free Diet in Young Celiac Patients. *American Journal of Gastroenterology*, 199; 94(2), 398–403.
27. Mora S, Weber G, Barera G ve ark. Effect of gluten-free diet on bone mineral content in growing patients with celiac disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1993; 57(2), 224-228.
28. Mustalahti K, Collin P, Sievänen H ve ark. Osteopenia in patients with clinically silent coeliac disease warrants screening. *The Lancet*, 1999; 744-745.
29. West J, Logan R. F.A, Card T. R ve ark. Fracture risk in people with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, 2003; 125(2), 429-436.
30. Pelkowski T. D, Vincent S, Viera A. J. Celiac Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*, 2014; 89(2), 99-105.
31. Kelly C. P. Diagnosis of celiac disease in adults. 2019; <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-celiac-disease-in-adults> (30.11.2019).
32. Rubio Tapia A, Hill I. D, Kelly C. P ve ark. American college of gastroenterology clinical guideline: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*, 2013; 108(5), 656-677.
33. Mäki M. The humoral immune system in coeliac disease. *Baillière's Clinical Gastroenterology*, 1995; 9(2), 231-249.
34. Sugai E, Vázquez H, Nachman F ve ark. Accuracy of Testing for Antibodies to Synthetic Gliadin-Related Peptides in Celiac Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 206; 4(9), 1112-1117.

35. Kapuscinska A, Zalewski T, Chorzelski T ve ark. Disease Specificity and Dynamics of Changes in IgA Class Anti-endomysial Antibodies in Celiac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 1987; 6(4), 529–534
36. Husby S, Murray J. A, Katzka D. A. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease—Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology* 2019; 156(4), 885-889.
37. Wolff B, Gaze H, Hadziselimovic F ve ark. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Archives of Disease in Childhood*, 1991; 66: 941-947.
38. Collin P, Thorell L, Kaukinen K ve ark. The safe threshold for gluten contamination in gluten-free products. Can trace amounts be accepted in the treatment of coeliac disease? *Aliment Pharmacol Ther*, 2004; 19: 1277-1283.
39. Furman MI, Gore JM, Anderson FA, vd. Akut koroner sendromlu hastalarda yüksek lökosit sayısı ve advers hastane olayları: Global Akut Koroner Olaylar Kayıt Defteri'nden (GRACE) *Am Heart J*. 2004; 147: 42–8.
40. Engström G, Melander O, Hedblad B. Lökosit sayısı ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış sıklığı. *Circ Heart Fail*. 2009; 2: 217-22.
41. Gül M, Uyarel H, Ergelen M, et al. ST yükselmesiz miyokard infarktüsünün ve dengesiz anjina pektorisin klinik sonuçlarında nötrofilin lenfosit oranının tahmin edici değeri: 3 yıllık bir takip. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014; 20: 378-84.
42. Kaya MG, Akpek M, Lam YY, vd. Primer koroner girişim geçiren ST yükselmeli miyokard infarktüslü hastalarda nötrofil / lenfosit oranının prognostik değeri: prospektif, çok merkezli bir çalışma. *Int J Cardiol*. 2013; 168: 1.

43. Soylu K, Yüksel S, Gülel O, vd. Primer perkütan koroner girişim yapılan hastalarda koroner akımın nötrofil / lenfosit oranı ile ilişkisi. J Thorac Dis. 2013; 5: 258-64.
44. Balta S, Unlu M, Arslan Z, Demirkol S. Mide kanseri prognozunda nötrofil lenfosit oranı. J Gastrik Kanser. 2013; 13: 196–7.
45. Kaya A, Kurt M, Tanboğa İH. Nötrofil lenfosit oranı, primer perkütan koroner girişim geçiren hastalarda kontrast kaynaklı nefropatiyi öngörür. Anjioloji. 2014; 65: 59.
46. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, vd. Nötrofilin lenfosit oranının akut dekompanse kalp yetmezliğinde uzun dönem sonuçları öngörmeye faydası. J Cardiol. 2011; 107: 433–8.
47. Yıldız A, Kaya H, Ertuş F, vd. Nötrofil / lenfosit oranı ile pulmoner arter hipertansiyonu arasındaki ilişki. Türk Kardiyol Dern Ars. 2013; 41: 604–619
48. Senchenkova EY, Komoto S., Russell J., vd. İnterlökin-6, deneysel kolit ile ilişkili trombosit anormalliklerine ve trombogeneze aracılık eder. Amerikan Patoloji Dergisi.2013; 183 (1): 173-181.
49. Schwertz H, Koster S, Kahr WHA ve ark. Anükleat trombositler döl üretir. Kan. 2010; 115 (18): 3801-3809.
50. Kamath S, AD Blann. Lip GY Trombosit aktivasyonu: değerlendirme ve miktar tayini. Avrupa Kalp Dergisi.2001; 22 (17): 1561–1571.
51. Afsar N, Afroze IA, Tahniath H ve ark. Akut inflamasyonun değerlendirilmesinde yardımcı olarak ortalama trombosit hacminin rolü. Yıllıklar Patoloji ve Laboratuvar Tıbbı. 2017; 4 (4): 466 – 469.
52. Yuri Gasparyan A, Ayvazyan L, P Mikhailidis D ve ark. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? Current pharmaceutical design. 2011;17(1):47-58.
53. Chung I, Choudhury A, Lip GY. Platelet activation in acute, decompensated congestive heart failure. Thrombosis research. 2007;120(5):709-13.
54. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İçHastalıkları, 2. baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 2003; s:1791-95.

55. Seung Min Song, Keun Wook Bae, Hoi-Soo Yoon ve ark. A case of anemia caused by combined vitamin B12 and iron deficiency manifesting as short stature and delayed puberty. *Korean J Pediatr* 2010;53(5):661-665.
56. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on Cobalamin, Folate, and Homocysteine. *Hemato* 2003;1: 62-81.
57. Berry N, Başa J, Varma N ve ark. Çölyak hastalığında anemi etiolojide çok faktörlüdür: Hindistan'dan prospektif bir çalışma. *JGH Açık* 2018, 2, 196-200.
58. Balaban DV, Popp A, Beata A ve ark. Çölyak hastalığı için kırmızı kan hücresi dağılım genişliği / lenfosit oranının tanısal doğruluğu. *Rev. Romana Med. Lab.* 2018, 26, 45-50.
59. Baydoun A, Maakaron JE, Halawi H ve ark. Çölyak hastalığının hematolojik belirtileri. *Scand. J. Gastroenterol.* 2012, 47, 1401–1411.
60. Mooney PD, Kurien M, Evans KE ve ark. Ultra kısa çölyak hastalığının klinik ve immünolojik özellikleri. *Gastroenteroloji* 2016, 150, 1125–1134.
61. Doyev R, Cohen S, Ben-Tov A ve ark. Ultra kısa çölyak hastalığı, çocuklarda hastalığın belirgin ve daha hafif bir fenotipidir. *Dig. Dis. Sci.* 2019; 64.167-172.
62. Repo M, Lindfors K, Mäki M ve ark. Potansiyel Çölyak Hastalığı Olan Çocuklarda Kalle, K. Anemi ve Demir Eksikliği. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 64: 56-62.
63. Popp A, Maki M. Gluten kaynaklı, potansiyel çölyak hastalığı-çölyak özelliğinde bağırsak dışı belirtiler. *Besinler* 2019; 11: 320.
64. Mahadev S, Laszkowska M, Sundstrom J ve ark. Demir eksikliği anemisi olan hastalarda çölyak hastalığı prevalansı - Sistemik bir gözden geçirme ve meta-analiz. *Gastroenteroloji* 2018; 155, 374-382.
65. Catal, F, Topal, E. Ermistekin H ve ark. Glutensiz diyetin tanısı ve etkinliği sırasında pediatrik çölyak hastalığının hematolojik belirtileri. *Türk. J. Med. Sci.* 2015; 45: 663-667.

66. Wierdsma NJ, van Bokhorst-de van der Scheuren MA, Berkenpas M ve ark. Vitamin ve mineral eksiklikleri yeni teşhis edilen çölyak hastalarında oldukça yaygındır. *Besin maddeleri* 2013; 5: 3975-3992.
67. Deora V, Aylward N, Sokoro A ve ark. Çölyak hastalığı olan çocuklarda tanı ve takipte serum vitaminleri ve mineralleri. *Ped. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 65: 185-189.
68. Laurikka P, Nurminen S, Kivelä L ve ark. Çölyak hastalığının ekstraintestinal belirtileri: Daha iyi uzun vadeli sonuçlar için erken teşhis. *Besinler* 2018; 10: 1015.
69. Herrod PJJ, Lund JN. Çölyak hastalığını aneminin bir nedeni olarak dışlamak için rastgele duodenal biyopsi maliyet etkin değildir ve kanser şüphesi olan hastalarda evrensel olarak uygulanan endoskopi öncesi seroloji ile değiştirilmelidir. *Tech. Coloproctol.* 2018; 22: 121-124.
70. Grisolano SW, Oxentenko AS, Murray JA ve ark. Rutin ince bağırsak biyopsilerinin demir eksikliği anemisinde değerlendirilmesindeki yararlılığı. *J. Clin. Gastroenterol.* 2004; 38: 756-760.
71. Mandal AK, Mehdi I, Munshi SK ve ark. Demir eksikliği anemisi olan hastalarda çölyak hastalığının teşhisinde rutin duodenal biyopsinin değeri. *Yetki. Med. J.* 2004; 80: 475-477
72. Lau MS, Mooney P, Beyaz W ve ark. Demir eksikliği anemisinde çölyak hastalığı için endoskopi öncesi bakım noktası testi (Simtomax-IgA / IgG-Deamide Edilmiş Gliadin Peptid): Tanısal doğruluk ve maliyet tasarruflu ekonomik model. *BMC Gastroenterol.* 2016; 16: 115.
73. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. İngiliz Gastroenteroloji Derneği. Demir eksikliği anemisinin tedavisi için kılavuzlar. *Gut* 2011; 60: 1309-1316.
74. Hershko C, Patz J. Çölyak hastalığında anemi mekanizmasının ütülenmesi. *Hematologica* 2008; 93: 1761-1765.
75. Jericho H, Sansotta N, Guandalini S. Çölyak Hastalığının Ekstraintestinal Belirtileri: Glutensiz Diyetin Etkinliği. *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.* 2017; 65; 75-79.

76. Hopper AD, Leeds JS, Hurlstone DP ve ark. Çölyak hastalığı olan hastalarda düşük gastrointestinal araştırmalar gerekli mi? Avro. J. Gastroenterol. Hepatol. 2005; 17: 617-621.
77. Dinler G, Atalay E, Kalayci AG Türkiye'nin Karadeniz bölgesinde tipik ve atipik semptomları olan 87 çocukta çölyak hastalığı. Dünya J. Pediatr. 2009; 5: 282-286.
78. Wierdsma N, van Bokhorst-de van der Schueren M, Berkenpas M ve ark. Vitamin ve Mineral Eksiklikleri Yeni Teşhis Edilen Çölyak Hastalarında Çok Yaygındır. Besinler. 2013; 5: 3975-3992.
79. García-Manzanares Á, Lucendo AJ Derleme: Çölyak Hastalığının Beslenme ve Diyet Yönleri. Nutr. Clin. Pract. 2011; 26: 163-173.
80. Carmel R. Megaloblastik Anemi: Bozuk DNA Sentez Bozuklukları. 1. baskı. Williams ve Wilkins; Baltimore, MD, ABD: 2004. Wintrobe Klinik Hematolojisi.
81. Kulođlu Z, Kirsacıoğlu CT, Kansu A, Ensari A, Girgin N. Çölyak hastalığı: 109 çocuğun sunumu. Yonsei Med. J. 2009; 50: 617-623.
82. Macdonald S. Gastroenterology. In: Shaw V, Lawson M. Clinical Paediatric Dietetics. 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2007. p. 100-103.
83. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I ve ark. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 54: 136-160.
84. Farrell R. J, Kelly C. P. Celiac sprue and refractory sprue. In Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology / Diagnosis /Management. Vol II, 7th ed. M Feldman, LS Friedman, MH Sleisenger (eds). Philadelphia. Elsevier Science, 2002, pp 1818-1841.
85. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabo I., Mearin M., Phillips A., Shamir R., et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 54: 136-160

86. Quintero OL, Amador-Patarroyo MJ, Montoya-Ortiz G ve ark. Autoimmune disease and gender: plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity. *J Autoimmun* 2012; 38: J109- J119.
87. Gils T.V., Rootsart B. , Bouma G., Mulder C. J.J., Celiac disease review ,*J Gastrointestin Liver Dis*, December 2016 Vol. 25 No 4: 441-445
88. Dixit R, Lebwohl B, Ludvigsson JF ve ark. Celiac disease is diagnosed less frequently in young adult males. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1509-1512.
89. Kondolot M, Demirçeken F, Ertan Ü. 52 Vaka ile türk çocuklarında Çölyak hastalığı. *Türkiye Çocuk Hast Dergisi* 2009; 3: 10-17.
90. Ciacci C, Cirillo M, Sollazzo R ve ark. Gender and clinical presentation in adult celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 1077-1081.
91. Rubio-Tapia A, Jansson-Knodell C. L, Rahim M. W ve ark. Influencia del género en la presentación clínica y enfermedades asociadas en adultos con enfermedad celíaca, *Gac Med Mex.* 2016;152: 38-46
92. Uyanıkoğlu A, Coşkun M, Binici D.N, Öztürk Y,Erzurum ve çevresinde erişkin hastalarda endoskopik çölyak hastalığı sıklığı , *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* ,2013 ;12(1):13-16
93. Rubio-Tapia A., Jansson-Knodell C. L., Rahim M. W., See J A.. Murray J. A , Influencia del género en la presentación clínica y enfermedades asociadas en adultos con enfermedad celíaca, *Gac Med Mex.* 2016;152:38-46
94. Croese, J., Harris, O., Bain, B. Coeliac disease. Haematological features, and delay in diagnosis. *Med. J. Aust.*1979, 2, 335–338.
95. Baydoun A, Maakaron J.E, Halawi H ve ark. Hematological manifestations of celiac disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2012, 47, 1401–1411.
96. Akın M, Songür Y, Aksakal G. Clinical and laboratory features and, extraintestinal manifestations of Celiac disease in adults. *J Clin Anal Med* 2012;3: 194-197.
97. Halfdanarson T.R, Litzow M.R, Murray J.A. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007, 109, 412–421.

98. Bonamico M, Pitzalis G, Culasso F ve ark. Çocuklarda çölyak hastalığında karaciğer hasarı. *Minerva Pediatr.* 1986; 38: 959-62.
99. Hallert, C, Tobiasson, P, Walan, A. Erişkin çölyakların izlenmesinde serum folat tayinleri. *Scand. J. Gastroenterol.* 1981, 16, 263-267.
100. Bergamaschi G, Markopoulos K, Albertini R ve ark. Çölyak hastalığı olan hastalarda kronik hastalık anemisi ve kusurlu eritropoietin üretimi. *Haematologica* 2008, 93, 1785-1791.
101. Annibale B, Severi C, Chistolini A. Efficacy of gluten-free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients, *Amerikan Gastroenteroloji Dergisi.* 2001; 96 (1): 132–137
102. Bardella M. T, Fraquelli M, Quatrini M ve ark. Yetişkin Çölyak hastalarında hipertransaminemi prevalansı ve glutensiz diyetin etkisi. *Hepatoloji.* 1995; 22: 833
103. Bardella M. T, Vecchi M, Conte D, Del Ninno E ve ark. Kronik açıklanamayan hipertransaminemiye gizli Çölyak hastalığı neden olabilir. *Hepatoloji.* 1999; 29: 654–657
104. Castillo N.E, Vanga R.R, Theethira G.T ve ark. Prevalence of abnormal liver function tests in celiac disease and the effect of a gluten-free diet in the US population. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(8): 1216-1222
105. Bardella M. T, Vecchi M, Conte D ve ark. Kronik açıklanamayan hipertransaminemiye gizli Çölyak hastalığı neden olabilir. *Hepatoloji.* 1999; 29: 654–657.
106. Bardella M. T, Fraquelli M, Quatrini M ve ark. Yetişkin Çölyak hastalarında hipertransaminemi prevalansı ve glutensiz diyetin etkisi. *Hepatoloji.* 1995; 22: 833-6.
107. W. Liu, Z. Huang, S. Tang, S. Wei ve Z. Zhang, “Postmenopozal osteopenik kadınlarda homosistein, C-reaktif protein, lipit seviyeleri, nötrofiller / lenfosit oranının değerlendirilmesi,” *Jinekolojik Endokrinoloji*, cilt. 32, 6, sayfa 446-448, 2016.

108. M. Sarikaya, Z. Dođan, B. Ergul ve L. Filik, “Çölyak hastalığının tanısında hassas bir belirteç olarak nötrofil-lenfosit oranı”, *Annals of Gastroenterology*, cilt. 27, s. 431-432, 2014.
109. Ciclitira PJ. Çölyak hastalığında son gelişmeler. *Clin Med*. 2003; 3: 166-169.
110. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R ve ark. Tedavi edilmeyen çölyaklarda antiendomysium ve antigliadin antikorları: klinik uygulamada hayal kırıklığı. *J Gastroenterol*. 1999; 94: 888-894.
111. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Çölyak hastalığının hematolojik belirtileri. *Kan*. 2007; 109: 412-421.
112. J Murray JA. Glutensiz diyet: çölyak hastalığının tıbbi ve beslenme yönetimi. *Nutr Clin Uygulaması* 2006; 21: 1-15.
113. Hindawi *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2019, Article ID 7384193, 14
114. Sarikaya M. , Dođan Z. ,Ergul B ve ark. Çölyak hastalığının tanısında duyarlı bir belirteç olarak nötrofil-lenfosit oranı ,*Ann Gastroenterol* . 2014; 27 (4): 431-432.
115. Kokulu K, Günaydın YK, Akıllı NB, et al. Akut pankreatitte nötrofil-lenfosit oranı ile hastalığın şiddeti ve sistemik komplikasyonları arasındaki ilişki. *Turk J Gastroenterol*. 2018; 29 : 684–91.
116. Çelikbilek M, Dođan S, Özbakır O, et al. Ülseratif kolitte hastalık şiddetinin bir yordayıcısı olarak nötrofil-lenfosit oranı. *Klinik Laboratuvar Analizleri Dergisi* . 2013; 27 (ek 1): 72-76.
117. Bath P, Algert C, Chapman N ve ark. Progress Collaborative Group. Association on mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004;35:622-666.
118. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H ve ark. Ortalama trombosit hacmi miyokard enfarktüsü için bağımsız bir risk faktörüdür, ancak koroner arter hastalığı için değildir. *İngiliz Hematoloji Dergisi* 2002; 117 (2): 399-404.

119. Slavka G, Perkmann T, Haslacher H ve ark. Ortalama trombosit hacmi, genel vasküler mortalite ve iskemik kalp hastalığı için prediktif bir parametreyi temsil edebilir. Arteriyoskleroz, Tromboz ve Vasküler Biyoloji. 2011; 31 (5): 1215–1218.
120. Greisenegger S, Endler G, Hsieh K ve ark. Akut iskemik serebrovasküler olayları olan hastalarda daha yüksek ortalama trombosit hacmi daha kötü sonuçlarla ilişkili mi? İnme. 2004; 35 (7): 1688-1691.
121. O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C. İnme hastalarında trombosit boyutu. İnme. 1995; 26 (6): 995-999.
122. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI. Sırdemir eksikliği anemisi. Ortalama trombosit hacmi: inflamatuvar bağırsak hastalığı aktivitesinin yararlı bir belirteci. Amerikan Gastroenteroloji Dergisi. 2001; 96 (3): 776-781.
123. Kim DA, Kim TY. Romatoid artritte ortalama trombosit hacmindeki değişikliklerin yorumlanması üzerine tartışmalar. Trombositler. 2011; 22 (1): 79-80
124. Demirezer Bolat A, Köseoğlu H, Akın F. E ve ark. Ortalama eritrosit hacim değeri Çölyak hastalığı olan hastalarda inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabilir mi? Akademik Gastroenteroloji Dergisi, 2016; 17: (2), 62-65

