

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

ÇÖLYAK HASTALARINDA ENDOTEL DİSFONKSİYONUNUN
ADEZYON MOLEKÜLLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Atakan Comba
YANDAL UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Gönül Çaltepe

SAMSUN
2014

ÖNSÖZ

Yandal eğitimim sırasında bilgi ve tecrübeleri ile mesleğime yeni bir yön veren; anlayışı, güler yüzü ve her daim pozitif davranışları ile bizlere huzurlu bir çalışma ortamı sunan değerli hocam ve bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. Ayhan Gazi Kalaycı'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez danışmanım ve değerli hocam Sayın Gönül Çaltepe'ye eğitimime vermiş olduğu sonsuz katkısı; tez çalışmam sırasında yapmış olduğu yardımlar ve göstermiş olduğu kolaylık, samimiyeti ve hoşgörüsü nedeniyle sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Endoskopi pratiğimdaki katkılarından dolayı Gastroenteroloji bilim dalının değerli hocaları Sayın Prof. Dr. Ahmet Bektaş, Doç. Dr. Beytullah Yıldırım, Yrd. Dr. İbrahim Gören'e Uzman Dr. Rahmi Arslan ve Uzman Dr. Fikret Gören'e ve endoskopi hemşire'lerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yandal eğitimim sırasında bazen poliklinikte beraber mücadele verdiğimiz bazende beraber hasta peşinde koştuğumuz sevgili arkadaşlarımlarım Özlem Yüce'ye ve Esra Eren'e, endoskopi hemşiremiz sevgili Nevin Kıröglü ve personelimiz Emine Çilingir'e üç yılı aşkın süredir beraber çalıştığım, pediatriinin sevgili yandal ve asistan doktor arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Beni bu günlere getirebilmek için her türlü fedakarlığa katlanan ve en zor anımda hep yanımda desteklerini hissettiğim canım annem ve babama; sevgili ağabeyim ve yengeme, güzel yeğenlerim Bengü Işık ve Arife Begüm'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince her zaman yanımda olan, güler yüzü ve sevgisi ile desteğini hep yanımda hissettiğim sevgili eşim Derya'ya, tezimi bitirememem için elinden geleni yapan ve “oyun süren doldu baba” diyerek bilgisayarımı elimden alan oğlum Ata Deniz'e ve “baba ee ee yapsın artık diyerek” bilgisayarımı kapatan miniklerim Ali ve Asya'ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Atakan COMBA

ÖZET

Çölyak Hastalarında Endotel Disfonksiyonunun Adezyon Molekülleri ile Değerlendirilmesi

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde, diyetteki glutene karşı kalıcı duyarlılık sonucu gelişen bir immün-enteropatidir. ÇH'nın diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği sıktır. Ancak hastalığın her geçen gün farklı hastalıklarla birlikteliği bildirilmektedir. Bunlardan en ilgi çeken ÇH'da ateroskleroz riskinin arttığına dair yayınlar olmuştur. Çölyak hastalarında bu durumun ateroskleroz için klasik risk faktörleri (obesite, hiperlipidemi gibi) ile değil de kronik inflamasyonla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Aterosklerozun ilk basamağı vasküler endotelde vasodilatör ve vazokonstriktörler arası dengenin bozularak endotel disfonksiyonu gelişmesidir. Endotel disfonksiyonu sırasında dolaşımda artan adezyon molekülleri hastalığın tanınmasında önemlidir, ayrıca aterosklerozun oluşumunda çeşitli basamaklarda görev alırlar. C-Reaktif Protein (CRP) karaciğerde sentezlenen ve akut ve kronik inflamatuvar olaylarda yükselen bir akut faz proteindir, son iki dekatta aterosklerozla yakın ilişkili olduğu ve her basamağında görev aldığı saptanmıştır. Bu nedenle CRP'de yükselmeler kardiyovasküler hastalıklar için prediktif olarak kabul edilmektedir.

Çalışmamız, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalında 01.07.2012 ve 15.11.2013 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışma için üniversite etik kurulundan onay alındı. Çalışmanın yürütüldüğü tarihler arasında tanı alan yeni tanı çölyak hastaları grup 1'e, en az bir yıldır çölyak hastalığı tanısıyla bölümümüzde izlenen takipli çölyak hastaları grup 2'ye dahil edildi. Bilinen bir kronik hastalığı ve büyüme-gelişme geriliği olmayan, çoğunlukla fonksiyonel karın ağrısı hastalarından da kontrol grubu (grup 3) oluşturuldu. Grup 2, öykü ve en son kontroldeki çölyak seroloji sonuçlarına göre glutensiz diyetine tam uyanlar (grup 2a) ve tam uymayanlar (Grup 2b) olarak ikiye ayrıldı. Endotel disfonksiyonu için bilinen risk faktörü olanlar çalışmaya alınmadı. Hastaların öykü, fizik inceleme ve antropometrik verileri, laboratuvar, endoskopi ve biyopsi sonuçları kaydedildi. Hastalardan yaklaşık 4-5 cc kan alınarak 3000 rpm 5 dakika olarak santrifüj edildi, -80°C deki derin dondurucuda saklandı. Çalışma bitiminde serum örnekleri oda ısısında çözöldükten sonra soluble vascular adhesion molecule-1(Human sVCAM-1), soluble intercelluler adhesion molecule-1 (Human sICAM-1),soluble endothelial selectin (sE-selectin) ve solubl vascular endothelial cadherin (sVE-Cadherin) [Instant ELISA, eBioscience,Austria], yüksek duyarlı CRP (hsCRP) [DRG USA] ve homocysteine [EIA Axis-shield, United Kingdom] düzeyleri prospektüse uygun olarak çalışıldı. Homosistein düzeyi yüksek bulunanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya 21 yeni tanı çölyak (grup-1), 44 takipli çölyak (grup-2) [(24 diyetle tam uyumlu (2a), 20 diyetle uyumsuz (2b)) ve 51 kontrol grubu (grup-3) olmak üzere toplam 116 çocuk alındı. Altmış sekizi kız (%58,6), 48'i (%41,4) erkek, yaş ortalamaları 9,9±5 yıldır. Antropometrik ölçümlerine göre, hastaların %89,1'inde akut malnütrisyon, %76,5'inde kronik malnütrisyon (bodurluk), %46,1'inde boy kısalığı vardı. Atipik çölyak hastalarında tanı yaşı daha geç, yakınmalarının süresi daha

uzundu. On bir yaş ve altındaki hastalarda tam diyet uyumu, 11 yaştan büyüklere göre daha yüksek orandaydı. Tüm çölyak hastalarının tanı sırasındaki laboratuvar verileri değerlendirildiğinde %35,3'ünde anemi, %33,8'inde demir eksikliği vardı, %28'inde folat eksikliği, altısında (%10) B₁₂ vitamin eksikliği saptandı. Grup-2a ve grup-2b'nin son kontroldeki antropometrik verileri arasında fark bulunmadı; hematolojik parametreleri karşılaştırıldığında her iki grupta da düzelme vardı, sadece ferritin ve folat düzeyleri grup-2a'da grup-2b'ye göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Serum albümin düzeyinin (4.2 gr/dL sınırı için) doku transglutaminaz antikor negatifliğini gösterme duyarlılığı %93-100, özgüllüğü %60-77 bulundu.

Grup-1'deki hastaların ortalama VCAM-1 (1320±308 ng/ml), ICAM-1 (336,8±99ng/ml) ve E-selektin (113,9±70 ng/ml) düzeyleri, kontrol grubuna göre (VCAM-1:1120±406 ng/ml, ICAM-1: 263±67 ng/ml, E-selektin 76,9±32 ng/ml) anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla p=0,013, p=0,025 ve p=0,007). Grup-2a'daki hastaların VCAM-1 (1050± 190 ng/ml) ve E-selektin (68,7±45 ng/ml) düzeyleri grup-1'e göre anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla p=0,006, p=0,0012), ICAM-1 için fark yoktu. VE-Kaderin düzeyleri Grup-1 (2,2 ng/ml) ve grup-2a (1,9 ng/ml)'da kontrol grubuna (2,6) ng/ml göre düşüktü, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Grup 2b'nin VE-Kaderin düzeyi (1,2 ng/ml) kontrol grubuna göre belirgin düşüktü (p=0,01). Gruplara göre hsCRP düzeyleri arasında fark saptanmadı (p=0,61).Sıkı glutensiz diyetle rağmen hastaların 1/3'ünde büyüme geriliğinin devam etmesi ve bunlarda ICAM-1 düzeylerinin yüksek saptanması bize bu dirençli hastalarda, antikorları negatif olsa bile ince bağırsaktaki inflamasyonun devam ettiğini düşündürdü. Bu hastalarda, ince bağırsak biyopsisi ile mukozal iyileşmenin değerlendirilmesi ve diyet yanı sıra steroid, TNF alfa blokerleri veya anti adezyon molekül tedavileri gibi inflamasyon baskılayıcı tedavilerin kullanımı ile ilgili ileri çalışmalar yapılabilceği düşünüldü.

Çalışmamızda adezyon moleküllerindeki değişimler çölyak hastalığında endotel disfonksiyonu olduğunu göstermiştir. Bu sonuç özellikle diyetle uymayan hastalarda ateroskleroz gelişme riskinin arttığını göstermektedir. Bu nedenle çölyak hastalarına, diyetle çok sıkı uymalarının yanı sıra, sigara, obezite, sedanter yaşam gibi önlenabilir risk faktörlerinden de uzak durmaları konusunda uyarılar yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, glutensiz diyet uyumu, VCAM-1, ICAM-1, E-selektin, VE-Kaderin, yüksek duyarlı CRP, çocuk

ABSTRACT

Assessment of Endothelial Dysfunction via Adhesion Molecules in Patients with Celiac Disease

Celiac disease (CD) is an immune-mediated enteropathy resulting from permanent sensitivity to gluten in the diet in genetically predisposed individuals. CD often appears with other autoimmune diseases. However, new associations with different diseases are reported in each passing day. Of these, the most interesting one is the publications that report increased atherosclerosis risk in CD. In celiac patients, this is thought to be associated with chronic inflammation rather than classic risk factors for atherosclerosis (obesity, hyperlipidemia, etc.). The first step in atherosclerosis is the development of endothelial dysfunction resulting from the distortion of the balance between vasodilation and vasoconstriction in vascular endothelial. Increased adhesion molecules in circulation during endothelial dysfunction are important for the diagnosis of the disease and also involved in various steps in the development of atherosclerosis. C-reactive protein (CRP) is an acute phase protein synthesized in the liver and elevates in acute and chronic inflammatory processes. Its close association with atherosclerosis and involvement in each step has been determined in the last two decades. Therefore, elevation in CRP levels is considered to be predictor for cardiovascular diseases.

The study was conducted at Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition between 01 July 2012 and 15 November 2013. The study was approved by the Ethics Committee of Ondokuz Mayıs University. While newly diagnosed celiac patients who were diagnosed during the study period were included in Group 1, those who have been followed up for at least one year in our department with a diagnosis of celiac disease were included in Group 2. Control group (group 3) includes patients experiencing functional abdominal pain but not having known chronic disease and growth retardation. Group 2 was subdivided into two groups as patients strictly adherent to the gluten-free diet (Group 2a) and those not (Group 2b) according to the celiac serology results in the last control. Patients with known risk factor for endothelium dysfunction were excluded from the study. Patient's history, physical examination and anthropometric data, laboratory, endoscopy and biopsy results were recorded. Blood samples (approximately 4-5 cc) were taken from all patients and centrifuged at 3000 rpm for 5 min and stored in a freezer at -80°C. After dissolving serum samples at room temperature, soluble vascular adhesion molecule-1(Human sVCAM-1), soluble intercellular adhesion molecule-1 (Human sICAM-1), soluble endothelial selectin (sE-selectin) and soluble vascular endothelial cadherin (sVE-cadherin) [Instant ELISA, eBioscience, Austria], high-sensitive CRP (hsCRP) [DRG USA], homocysteine [EIA Axis-shield, United Kingdom] levels were studied in accordance with the prospectus. Patients with high levels of homocysteine were excluded from the study.

A total of 116 children, 21 newly diagnosed celiac disease (group 1), 44 follow-up celiac disease (group 2) [(24 strictly adherent to the diet (2a), 20 not strictly adherent to the diet (2b))] and 51 control group (group 3). Of the patients, 68 (58.6 %) were female and 48 (41.4 %) were male and the mean age was 9.9 ± 5 years. According to the anthropometric measurements, 89.1% of the patients had acute malnutrition, 76.5 % had chronic malnutrition (stunting) and 46.1% had short stature. In atypical celiac patients, age at diagnosis was higher and complaints period was longer. The ratio of strict compliance to the diet was higher in patients younger than 11 than those older than 11. Evaluation of laboratory findings of all of celiac patients at diagnosis revealed that 35.3% had anemia, 33.8% had iron deficiency, 28% had folate deficiency and six (10%) had vitamin B₁₂ deficiency. No difference was observed between anthropometric data of Group 2a and Group 2b in the last control; comparison of hematological parameters revealed improvement in both groups; only ferritin and folate levels in Group 2a were found to be significantly higher than those in Group 2b. Sensitivity and specificity of serum albumin level (4.2 g / dl) for tissue transglutaminase antibody negativity were 93-100% and 60-77% respectively.

The mean VCAM-1 (1320 ± 308 ng/ml), ICAM-1 (336.8 ± 99 ng/ml) and E-selectin (113.9 ± 70 ng/mL) levels of the patients in Group-1 were significantly higher in comparison with those in control group (VCAM-1 1120 ± 406 ng/ml, ICAM-1 26 ± 67 ng/ml, E-selectin, 76.9 ± 32 ng/ml) ($p=0,013$, $p=0,025$ and $p=0,007$ respectively). VCAM-1 (1050 ± 190 ng/ml) and E- selectin (68.7 ± 45 ng/mL) levels of patients in Group-2a were significantly lower than those in Group 1 ($p = 0.006$, $p = 0.0012$ respectively) and there was no difference with respect to ICAM-1 levels. VE-cadherin levels were lower in Group-1 (2.2 ng/ml) and Group -2a (1.9 ng/ml) than that (2.6 ng/ml) in the control group, but this difference was not statistically significant. VE-cadherin level in Group 2 (1.2 ng/mL) was significantly lower than that in the control group ($p = 0.01$). No difference was observed between groups with respect to hsCRP levels ($p = 0.61$).

Having one third of patients with growth retardation and higher ICAM-1 levels despite strict gluten-free diet has suggested that infection of the small intestine continued despite negative antibodies in resistant patients. For these patients, evaluation of mucosal healing via small bowel biopsy and inflammation suppressive therapies such as steroids, TNF alpha blockers or anti-adhesion molecules can be considered.

In the study, changes in adhesion molecules have shown the presence of endothelial dysfunction in celiac disease. These results show that the risk of developing coronary atherosclerosis is high in patients who non-adherence to the diet. Therefore, celiac patients should be informed about the necessity for following a strict diet as well as avoiding from preventable risk factors such as smoking, obesity and sedentary lifestyle.

Keywords: celiac disease, compliance to gluten-free diet, VCAM-1, ICAM- E-selectin, VE- cadherin, high sensitive CRP, child

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Çölyak Hastalığı	3
2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.1.2. EtyopatogeneZ	5
2.1.3. Klinik Bulgular	9
2.1.4. Tanı	13
2.1.5. Ayırıcı Tanı	18
2.1.6. Tedavi	19
2.2. Endotel	19
2.3. Adezyon Molekülleri	22
2.4 Ateroskleroz	26
2.4.1. C-Reaktif Protein	27
3. MATERYAL METOD	29
3.1. Hastaların Seçimi ve Dışlama Kriterleri	29
3.1.1. Hastaların Seçimi	29
3.1.2. Dışlama Kriterleri	30
3.2. Hastaların Değerlendirilmesi	30
3.2.1. Grup 1 (Yeni Tanı Çölyak Hastaları)	30
3.2.2. Grup 2 (Takipli Çölyak Hastaları)	33
3.2.3. Grup 3 (Kontrol Grubu)	34
3.3. Hastalardan Örneklerin Toplanması ve saklanması	34
3.4. Serum Belirteçlerinin Ölçümü	34

3.5.İstatistiksel Analiz	35
4.BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ	74
KAYNAKLAR	78

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AGA	Antigliadin Antikor
APC	Antijen sunan hücreler
ARA	Antiretikülin antikor
BGA	Boya göre ağırlık
CDC	Central for disease Control and Prevention
CRP	C-reaktif Protein
ÇH	Çölyak Hastalığı
DGP	Deamine gliadin peptit
DM	Tip 1 Diyabetes Mellitus
EMA	Endomisyal antikor
E-Selektin	Endotelyal selektin
ESPGHAN	Avrupa Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği
GIS	Gastrointestinal sistem
HLA	Human lökosit antijeni
hsCRP	Yüksek duyarlı(High sensitive) C-reaktif Protein
ICAM-1	İntersellüler hücre adezyon molekülü-1
IgA	Immünglobulin A
İBH	İnflamatuar bağırsak hastalıkları
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MMP	Matriks metalloproteinaz
VCAM-1	Vasküler hücre adezyon molekülü-1
OMÜ	Ondokuz Mayıs Üniversitesi
TNSA	Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmaları
tTG-2	Doku transglutaminaz-2
VE-Kaderin	Vasküler endotelyal kaderin
VKİ	Vücut kitle indeksi
YGA	Yaşa göre ağırlık
YGB	Yaşa göre boy

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Tahılların taksonomisi	7
Şekil 2.2.	Çölyak hastalığı patofizyolojisi	8
Şekil 2.3	Buzdağı modeli	10
Şekil 2.4.	a.Normal ince bağıрак histolojik görünümü b. Hiperplastik kriptler ve total villöz atrofi görünümü	16
Şekil 2.5.	Endotelin fonksiyonları	20
Şekil 2.6.	Endotelde fizyopatolojik denge	20
Şekil 2.7.	Lökositlerin ekstrasvazasyonu	24
Şekil 2.8.	Lökositlerin endotelle etkileşimi ve dokuya geçişi	25
Şekil 4.1.	Çölyak hastalarının tanıda Waterlow sınıflandırması	40
Şekil 4.2.	Çölyak hastalığına eşlik eden hastalıklar	42
Şekil 4.3	Serum albümin düzeyinin doku transglutaminaz antikor negatifliğini için ROC analizi	49
Şekil 4.4.	Hastalarımızdan ikisinin endoskopik görüntüleri	50
Şekil 4.5.	Çölyak hastalarının ince bağırsak histopatolojik bulgularının Marsh(Oberhuber) sınıflamasına göre dağılımı	51
Şekil 4.6.	Hastalarımızdan ikisinin ince bağırsak biyopsisinde total villöz atrofi görünümü(Marsh 3c)	51
Şekil 4.7.	Gruplara göre VCAM-1'in değişimi	53
Şekil 4.8.	Gruplara göre ICAM-1'in değişimi	54
Şekil 4.9.	Diyete tam uyumlu hastalarda ICAM-1 ile boy kısalığı ilişkisi	55
Şekil 4.10.	Diyete tam uyumlu grupta boy kısalığı olan hastalar çıkarıldıktan sonra gruplara göre ICAM-1'in değişimi	56
Şekil 4.11.	Gruplara göre E-Selektin'in değişimi	57
Şekil 4.12.	logVE-Kaderin'in gruplara göre değişimi	58
Şekil 4.13.	hsCRP'nin gruplara göre değişimi	59
Şekil 4.14.	Boy kısalığı ICAM-1 ilişkisi	61
Şekil 4.15.	Boy kısalığı VCAM-1 ilişkisi	62

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	Çeşitli Ülkelerde Çocuklarda Çölyak Hastalığı Prevalansı	4
Tablo 2.2.	Ülkemizde Çölyak Hastalığı Prevelansı	5
Tablo 2.3.	Klasik çölyak hastalığı ayırıcı tanısı	9
Tablo 2.4.	Çölyak hastalığının klinik bulguları	12
Tablo 2.5.	Çölyak Hastalığı ile ilişkili durumlar	12
Tablo 2.6	Çölyak hastalığında kullanılan serolojik testlerin özgünlük ve duyarlılıkları	15
Tablo 2.7.	Modifiye Marsh sınıflaması (Oberhuber)	16
Tablo 2.8.	ESPGHAN 2012 ÇH Tanı Kriterleri	18
Tablo 2.9.	Çölyak hastalığı histopatolojik ayırıcı tanı	18
Tablo 2.10.	Endotel disfonksiyona neden olan durumlar	21
Tablo 3.1.	Hastaların incelenen laboratuvar değerleri	31
Tablo 3.2.	Laboratuvar verileri için normal düzey sınırları	32
Tablo 3.3.	Çölyak hastalığı tanısında kullanılan testler	32
Tablo 3.4.	Kitlere ait bilgiler	35
Tablo 4.1.	Hastaların gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı	37
Tablo 4.2.	Çölyak hastalarının tanıdaki yakınmalarının dağılımı	38
Tablo 4.3.	Hastaların özgeçmiş bilgileri	39
Tablo 4.4.	Çölyak hastalarının tanıda antropometrik ölçümleri	39
Tablo 4.5.	Çölyak hastalarının tanıda malnütrisyon sınıflaması	40
Tablo 4.6.	Tipik ve atipik çölyak hastalarının demografik ve antropometrik bulgularının karşılaştırılması	41
Tablo 4.7.	Takipli çölyak hastalarının antropometrik ölçümleri	42
Tablo 4.8.	Diyet uyumu ile yaş cinsiyet çölyak tipi ilişkisi	43
Tablo 4.9.	Diyet uyumu ve yaş ilişkisi	43
Tablo 4.10.	Çölyak hastalarının diyet uyumuna göre antropometrik ölçümleri	44
Tablo 4.11.	Çölyak hastalarının tanıdaki laboratuvar değerleri	45
Tablo 4.12.	Takipli çölyak hastalarının tanı ve kontroldeki laboratuvar değerleri	46

Tablo 4.13.	Takipli çölyak hastalarının diyetine uyuma göre laboratuvar değerleri	47
Tablo 4.14.	Çölyak antikorları ile albümin, folat ve ferritin ilişkisi	48
Tablo 4.15.	Çölyak hastalarının üst endoskopi bulguları	50
Tablo 4.16.	Gruplara göre adezyon molekülleri ve hsCRP değerleri	52
Tablo 4.17.	Gruplara göre VCAM-1 değerleri	53
Tablo 4.18.	Gruplara göre ICAM-1 değerleri	54
Tablo 4.19.	Gruplara göre E-selektin değerleri	57
Tablo 4.20.	VE-Kaderinin gruplara göre değerleri	58
Tablo 4.21.	Adezyon molekülleri ile cinsiyet, yaş ve antropometrik verilerin ilişkisi	60
Tablo 5.1.	Ülkemizde yapılan çalışmalarda çölyak hastalarında anemi ve malnütrisyon oranları	65

GİRİŞ ve AMAÇ

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde glutene kalıcı duyarlılık sonucu oluşan otoimmün bir enteropatidir (1,2). Klasik haliyle çölyak hastalığında, malabsorbsiyon bulguları ön planda olmakla birlikte, günümüzde hastaların yaklaşık yarısı ekstraintestinal bozukluklarla karşımıza çıkmaktadır (3). Otoimmün kökenli bir hastalık olması nedeniyle tip 1 diyabet, otoimmün tiroidit gibi hastalıklarla birlikteliği sıklıkla ayrıca IgA eksikliği ve epilepsi gibi otoimmün olmayan hastalıklarla da birlikteliği iyi bilinmektedir (4). Bunların dışında son yıllarda, çölyak hastalığı ile birlikteliği olan yeni hastalıklar gözlemlenmiştir. Özellikle çölyak hastalarında erken ateroskleroz riskinin arttığı ve sağlıklı bireylere göre kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin yüksek olduğu vurgulanmaktadır (5,6,7). Birçok çölyak hastası, tanıdan önce ve sonra uzun süre bağırsak inflamasyonuna maruz kalır (7,8). Kronik inflamasyon, günümüzde ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığı için major patojenik bir faktör olarak kabul edilmektedir (9,10). Sitokinler ve adezyon molekülleri gibi inflamatuvar faktörler, aterosklerotik lezyonun başlaması ve ilerlemesiyle bağlantılıdır, bu nedenle, adezyon moleküllerinin serumda artışı kardiyovasküler hastalıklar için prediktif olarak kabul edilir (11,12). Çölyak hastalarında sitokinlerin ve bazı adezyon moleküllerinin serumda artış gösterdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (13,14,15) ancak ÇH’da vasküler endotel disfonksiyonu tam anlamıyla araştırılmamıştır.

Biz çalışmamızda, bilinen endotel disfonksiyon nedenlerini dışlayarak (sigara, diyabet, homositein yüksekliği gibi) endotel hücre fonksiyonlarını adezyon molekülleri üzerinden değerlendirmeyi amaçladık. Bu nedenle intersellüler hücre adezyon molekül-1 (ICAM-1) ve E-selektin ile birlikte, daha önce çölyak hastalarında hiç değerlendirilmeyen vasküler hücre adezyon molekül-1 (VCAM-1) ve vasküler endotelyal kaderin (VE-Kaderin) düzeylerini çalıştık.

C-reaktif protein (CRP), sitokinlerin özellikle IL-6’nın uyarısıyla temel olarak karaciğerde sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. Serum düzeyi enfeksiyon ve

enflamasyon durumları dışında her insanda sabit değerde seyretmektedir. Son iki dekatta CRP'nin daha duyarlı yöntemlerle [yüksek duyarlı CRP (hsCRP)] ölçülmesi ile düşük dereceli inflamasyonun saptanmasına imkan sağlanmıştır (16). CRP sadece inflamasyon için bir gösterge değil ayrıca damar endotelinde inflamasyonu artıran, ateroskleroz gelişiminde doğrudan rol alan bir moleküldür. Bu nedenle günümüzde CRP serum düzeyi, düşük dereceli inflamasyon ve vasküler hastalıklar için bir belirteç olarak kabul edilmektedir (17,18).

CRP'nin çölyak hastalığındaki inflamasyonu genel olarak yansıtmadığı düşünülür çünkü standart ölçümle bakılan CRP çölyak hastalığında genellikle yükselmez (19) . Bu nedenle biz hsCRP ile yapılacak değerlendirmenin çölyak hastalarındaki düşük derece inflamasyonu yansıtabileceğini düşündük.

Özetle çalışmamızın amaçları:

- Çölyak hastalarında adezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM-1, E-selektin, VE-kaderin) ve hsCRP düzeylerini saptamak
- Bu düzeyleri sağlıklı çocuklarla karşılaştırarak değişimlerini incelemek
- Çölyak hastalarında diyet uyumunun, adezyon molekülleri ve hsCRP üzerine olan etkisini değerlendirmek olarak belirlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çölyak Hastalığı

2.1.1.Tanım ve Epidemiyoloji

Çölyak hastalığı (çölyak sprue, gluten duyarlı enteropati), genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde, diyetteki “gluten”e karşı kalıcı duyarlılık sonucu gelişen, bağırsak ve bağırsak dışı bulgularla seyreden, otoimmün, sistemik bir hastalıktır (20,21). Gluten, buğday, arpa ve çavdarda bulunan prolin ve glutaminden zengin proteinler (prolaminler) için sıkça kullanılan bir terimdir. Bunlar buğdayda gliadin, arpada hordein, çavdarda sekalindir (22). Hastalık yaşam boyu süren tek gıda alerjisidir. Otoimmün hastalıklar içerisinde tetikleyicisi belli olan ve etkenin uzaklaştırılması ile remisyona giren tek hastalıktır. Milattan sonra ikinci yüzyılda Kapadokya’da yaşamış olan Hekim Aretaeus çölyak hastalığına benzer bir “kronik malabsorptif bozukluk”tan bahsetmiştir (23). Ancak hastalık, bilinen şekli ile ilk kez 1888 yılında Samuel Gee tarafından “On the coeliac affection” (çölyak etkisi) adı ile tanımlanmıştır (24). Glutenin, hastalıktaki zararlı etkisinden ise ilk kez 1950’lerde Dr. Dicke bahsetmiştir (25). İnce bağırsak biyopsi tekniklerinin gelişmesi ile hastalığa ait mukozal lezyonların tanınma olanağı oluşmuş, 1960’larda glutenin diyetten çıkarılması ile mukozal iyileşmenin olduğu gösterilmiştir (20,26). Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) 1969 yılında hastalığın ilk tanı kriterlerini yayınladı (21). Hastalıkta önemli bir gelişme de 1970’li yıllarda dolaşımda glutene karşı oluşan antikorların (gliadin antikorları) gösterilmesi olmuştur, 1990’da anti endomisyal antikor (EMA), 1997’de doku transglutaminaz (tTG-2) antikorları, hastalıkta tanısal amaçlı kullanılmaya başlanmıştır (20).

Hastalık her iki cinste de eşit oranda görülür (4). Prevalansı, ırksal ve çevresel faktörlerden etkilenir. Bindokuzyüzdoksan yılına kadar çölyak hastalığının Avrupa’da beyaz ırkta görülen bir hastalık olduğu, diğer bölgelerde nadir olduğu düşünülmüştü (27). Avrupadaki sıklığı da 1/1000-6500 olarak belirtilirdi (28). Ancak son zamanlarda hastalığın atipik formlarının tanınması ve tarama testlerin yaygınlaşması ile dünya genelinde ortalama % 0,5-1 sıklıkta görüldüğü saptanmıştır

(27,29). Ülkemizde çocuklarda yapılan geniş çaplı bir çalışmada hastalık prevalansı, % 0,47 bulunmuştur (30) (Tablo 2.1). Günümüzde çölyak hastalığının en sık görülen kronik hastalıklardan biri olduğu kabul edilmektedir (30).

Tablo 2.1. Çeşitli Ülkelerde Çocuklarda Çölyak Hastalığı Prevalansı
(27, 30, 31, 32)

Ülke	Çalışma yılı	Hasta sayısı	Taranan antikor	Prevalans (Histolojik tanı)
Hollanda	1999	6127	EMA	%0,51
İsveç	2001	690	EMA	%1,36
ABD	2003	13145	EMA	%0,7
İtalya	2004	2645	Anti-tTG2	%0,72
İspanya	2004	830	Anti-tTG2	%0,84
Macaristan	2007	2690	Anti-tTG2	%1,19
İngiltere	2007	5470	EMA	%0,99*
Rusya	2009	1998	Anti-tTG2	%0,11
Türkiye	2010	20190	Anti-tTG2	%0,47
Avrupa (Finlandiya, Almanya, İtalya, İngiltere)	2010	29212	EMA/ Anti-tTG2	%1

* Serolojik tanı

EMA: Antiendomisyum antikor, Anti -tTG-2: Doku transglutaminaz-2 antikor

Ülkemizde değişik bölgelerde yapılan çalışmalarda bulunan çölyak hastalığı prevalansı Tablo 2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Ülkemizde Çölyak Hastalığı Prevelansı

	Çalışma yılı	Hasta Sayısı	Taranan kitle	Prevalans (Histolojik tanı)
Dalgıç ve ark (30)	Türkiye geneli 2010	20190	Sağlıklı okul çocukları	0,47/100
Demirçeken ve ark (33)	Ankara 2008	1000	Sağlıklı çocuklar	0,9/100
Ertekin ve ark (34)	Erzurum 2005	1263	Sağlıklı okul çocukları	0,6/100
Gürsoy ve ark (35)	Kayseri 2005	906	20-59 yaş sağlıklı	0,99/100
Karaarslan ve ark (36)	Ankara 2003	5054	Erişkin	0,07/100

Çölyak hastalarının birinci derece yakınlarında, ÇH görülme riski normal topluma göre artmıştır (37). Bu grupta biyopsi tanıli prevelans hızı %2,8 ile %12 arasındadır. Bu oran Human Lökosit Antijen (HLA) identik kardeşlerde %30’a monozigot ikizlerde %30-70’ e kadar yükselmektedir (21).

2.1.2.Etyopatogenezi

Çölyak hastalığı, genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile oluşan sistemik bir hastalıktır (38).

Genetik: Hastalık için en önemli genetik eğilimi, HLA sınıf 2 genleri olan DQ2 (DQA1*05/DQB1*02) ve DQ8 (DQA1*0301-DQB1*0302) oluşturur (1, 21, 39). HLA DQ2 çölyak hastalarının %90-95’inde pozitifdir. HLA DQ8 ise % 5-10 hastada pozitifdir (40). Normal toplumda HLA DQ2 ve DQ8 pozitifliği %30 oranındadır. Bunların pozitif olması yaklaşık %40 genetik yatkınlığa neden olur (26). Güncel çalışmalarda HLA sistemi dışında ÇH’ye yatkınlık oluşturan 13 lokus saptanmıştır (41). Bunlardan 11p11, 5q31-33 ve 19q13.4 çölyak hastalığına güçlü yatkınlık yarattığı düşünülen genetik lokuslardır (39).

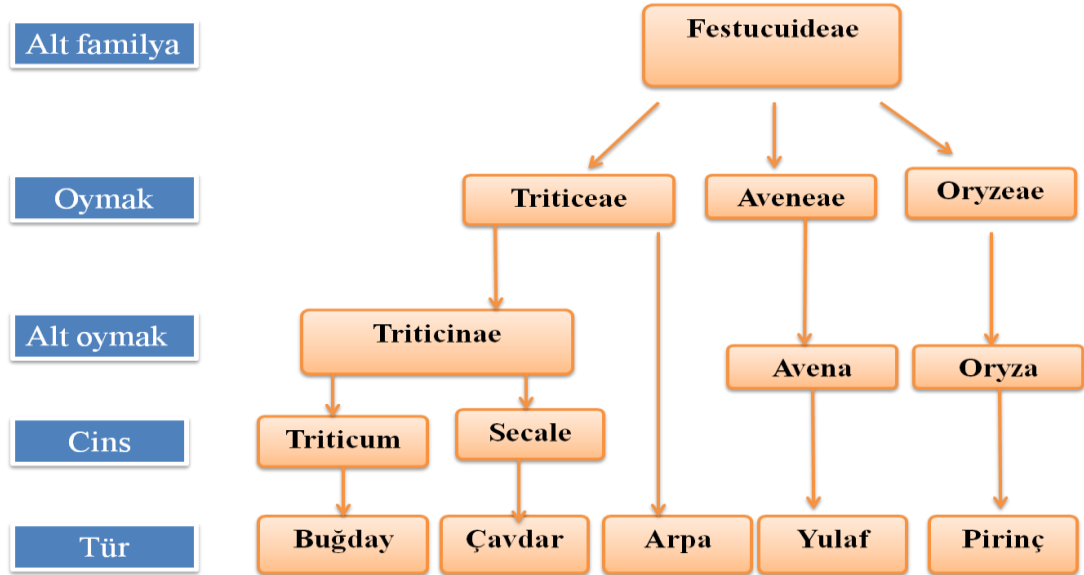
Çölyak hastalığı olan Türk çocuklarında yapılan çalışmalarda, Tüysüz ve ark (42) 2000 yılında 55 hastanın %83,6’sında HLA DQ2 pozitifliği saptadılar. Tümer ve ark (43) 33 hastada DQ2 sıklığını %52, DQ8 sıklığını %39 buldular. Kuloğlu ve ark (44) yaptığı bir çalışmada HLA DQ2 sıklığı %84,7 buldular.

Çevresel Faktörler: Gastrointestinal sistem (GİS), dış çevre ile sürekli irtibat halinde olan, sayısız gıda antijeniyle karşılaşan ve çok sayıda mikroorganizma içeren bir sistemdir. Bu potansiyel riskler nedeniyle, tamamen fizyolojik koşullarda bile çok sayıda lökosit barındırır. Bu lökositler lamina propriyada ve intraepitelyal alanlarda yayılmış durumdadırlar (45). Normal şartlarda GİS’e giren gıda veya mikroorganizma antijenlerinin zararlı olanları yok edilirken zararsızları tolere edilir yani fizyolojik cevapsızlık durumu oluşur. Bu cevapsızlık, regülatuar T hücrelerin (Treg), anti-gluten Foxp³⁺ T hücrelerini baskılaması ile anergi ve apoptozu sonucu oluşur ve “oral tolerans” olarak adlandırılır (41, 45, 46, 47). ÇH’da, glutene karşı oral tolerans bozulur, buna bağlı olarak interlökin-15 (IL-15) artar. Artan bu sitokin, Treg diferansiasyonunu etkileyerek gluten spesifik CD4⁺ T hücrelerinin baskılanmasını önler, böylece intraepitelyal alanda inflamasyon başlar (48,49).

Normal şartlarda intestinal epitelyum, pasajdaki moleküllere karşı bir bariyer görevi görür ve makromoleküllere (gliadin gibi) karşı geçirgen değildir (38,39). Çölyak hastalığında bu geçirgenlik bozulmuştur. Gluten subepitelyal bölgeye parasellüler ya da transellüler yolla geçebilir (39). İnflamatuar sitokinler olan tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve interferon-gama (INF- γ) bu geçirgenliği artırır. Parasellüler

geçirgenlik artışında, intestinal epitel sıkı bağlantılardaki “tight junction”da çözülme suçlanmaktadır. İntestinal bir peptit olan “zonulin” in artmış ekspresyonu sıkı bağlantıların gevşemesine neden olarak intestinal geçirgenliği artırmaktadır (38,40).

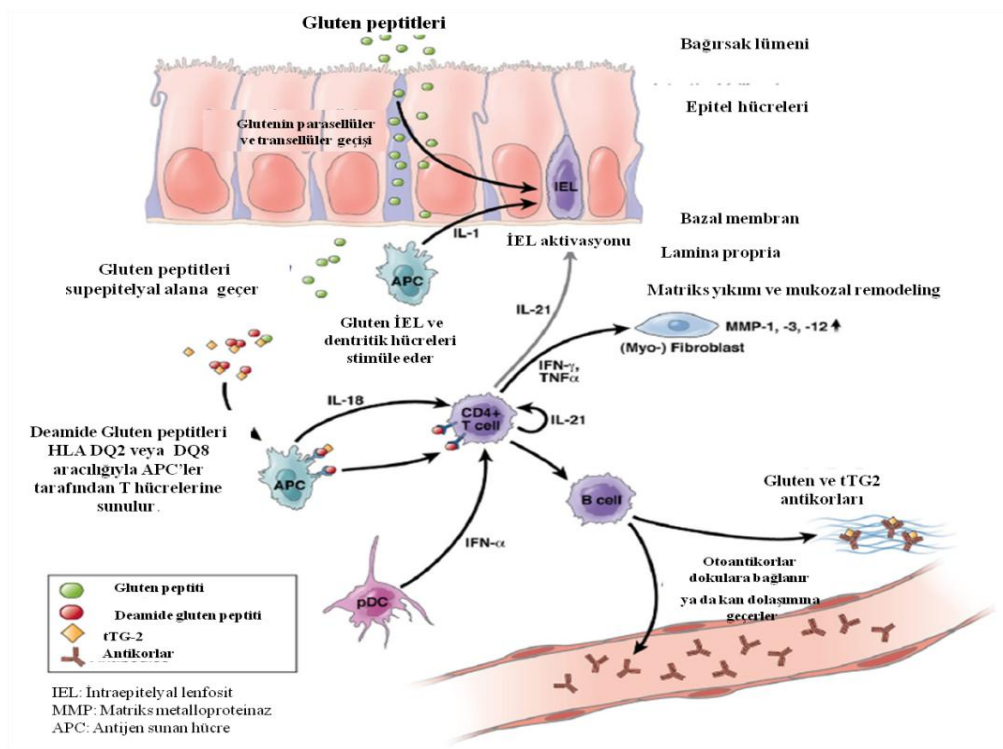
Gluten: Çölyak hastalığında bağırsak inflamasyon ve hasarı, diyetle alınan gluten maruziyetine bağlıdır, diyetle gluten girmedeği sürece hastalık oluşmaz (20). Gluten; buğdayda gliadin, arpada secalin, çavdarda hordein ve yulafta aveinde proteinlerinde bulunur. Yulaf gluten içeriği farklı tahıl kökünden geldiği için tartışmalıdır (2,3). Ancak ülkemizde kontaminasyon riski nedeniyle özellikle tedavinin başlangıcında, yasaklı listesinde yer almaktadır (50). Mısır ve pirinçte gluten yoktur (Şekil-2.1) (50).



Şekil 2.1. Tahılların taksonomisi (20)

Gluten insanda, “prolil endopeptidaz” enzimi olmadığı için ilk sindirimden sonra prolin ve glutaminden zengin, nispeten büyük gluten peptidleri olarak kalır, aminoasitlere kadar parçalanamaz (39). Yirmi beş ve 33 aminoasitli olarak kalan bu sindirime dirençli gluten peptitleri lamina propriyaya geçer. Gluten peptitlerinin normalde HLA-DQ2 ve HLA-DQ8’e afiniteleri zayıftır. Kalsiyum bağımlı hücre içi bir enzim olan tTG-2 enzimi inflamasyon sırasında ekstrasellüler alana salınarak glutamin içeren bu proteinlere bağlanır, deamidasyon yaparak glutaminleri (-) yüklü glutamik asite çevirir. Bu işlem gluten peptitlerinin, HLA-DQ2 ve DQ8’e olan afinitelerini yaklaşık 1000 kat artırır. HLA-DQ2 ve DQ8’e bağlanan gluten peptitleri

antijen sunan hücelere (APC) (dentritik hücre ve makrofajlara) sunulur. APC'ler de CD4+ T hücelerini aktive eder. Aktive CD4+ T hüceleri INF- γ gibi Th1 sitokinleri salgılar (38,39). Bu sitokinler lamina propriyadaki mononükleer hüceler ve fibroblastlardan, villöz atrofiden sorumlu proteolitik matriks metalloproteinazların (MMP) salınımı ve aktivasyonunu uyarırlar. Bu da villöz yapının kaybı ve kript hiperplazisi ile sonuçlanır. Aktive olmuş CD4+ T hüceleri, Th2 sitokinler aracılığıyla B hücelerini de aktive ederek plazma hücelerine dönüşmelerini uyarır (Şekil-2,2). Bunlar da glutene karşı antikor ve anti-tTG2 üretirler. Bu anti tTG-2'ler ekstrasellüler membrandaki tTG-2 ile birleşerek bazal membranda depozitler oluştururlar. Bu da enterosit iskeletindeki aktinin yeniden dağılımına sebep olarak epitelyum hasarı ile sonuçlanır. Aktif çölyak hastalığında intraepitelyal lenfosit (intraepitelyal lenfosit)'lerde CD8 T hücre reseptörleri $\alpha\beta+$ ve $\gamma\delta+$ artar. Böylece intraepitelyal lenfositler doğal öldürücü hücre reseptörleri kazanarak epitelyal hücre lizisine ve doku hasarına neden olurlar (38,39,40,41)



Şekil 2.2. Çölyak hastalığı patofizyolojisi (41)

Diğer çevresel tetikleyiciler: Hastalığın oluşumunda glutene ek olarak başka çevresel faktörler de suçlanmaktadır. Anne sütünün uzun süre alınması ve glutenin çocuğun diyetine anne sütü alırken girmesi çölyak hastalığı riskini azaltır. Bu etkinin tam sebebi bilinmemekle birlikte, anne sütü ve formüle alan bebeklerin mikrobiyotasındaki farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir (39,40), anne sütü alanlarda *bifidobakter* ve *laktobasilluslar* daha baskın olduğu için GİS enfeksiyonları daha az görülür (51). Buğday, arpa, çavdar gibi gluten içeren tahılların 4. aydan önce veya 7. aydan sonra bebeğe başlanması çölyak hastalığı riskini arttırdığı için, ESPGHAN, gluten içeren gıdaların 16-26 hafta aralığında ve anne sütü devam ederken başlanmasını önermektedir (52).

2.1.3. Klinik bulgular

Klasik (Tipik) Çölyak Hastalığı: Çölyak hastalığı klasik olarak 6-24 ay arasında diyetle gluten girdikten sonra başlayan kronik ishal, karın şişliği, kilo kaybı gibi bulgularla seyreden bir hastalıktır (1,38). Dışkı genellikle günde 3-4 kez bol miktarda, pis kokulu, köpüklü, yağlı ve donuk görünümlüdür. Süt çocuklarında iştahsızlık, durgunluk, çevreye ilgisizlik, huzursuzluk sık görülür, hastaların küçük bir grubu ise şiddetli ishal, ağır dehidratasyon ve ciddi hipokaleminin eşlik ettiği elektrolit imbalansı ile giden çölyak krizi ile başvurabilir (37). Süt çocuklarında bazen benzer klinik bulgular gösteren diğer hastalıklarla karışabileceğinden dolayı tanı gecikebilir. Mukozal seviyede de benzer bulgular veren bu hastalıklar ile ÇH' nin ayırıcı tanısının yapılması gerekir (Tablo 2.3). (24)

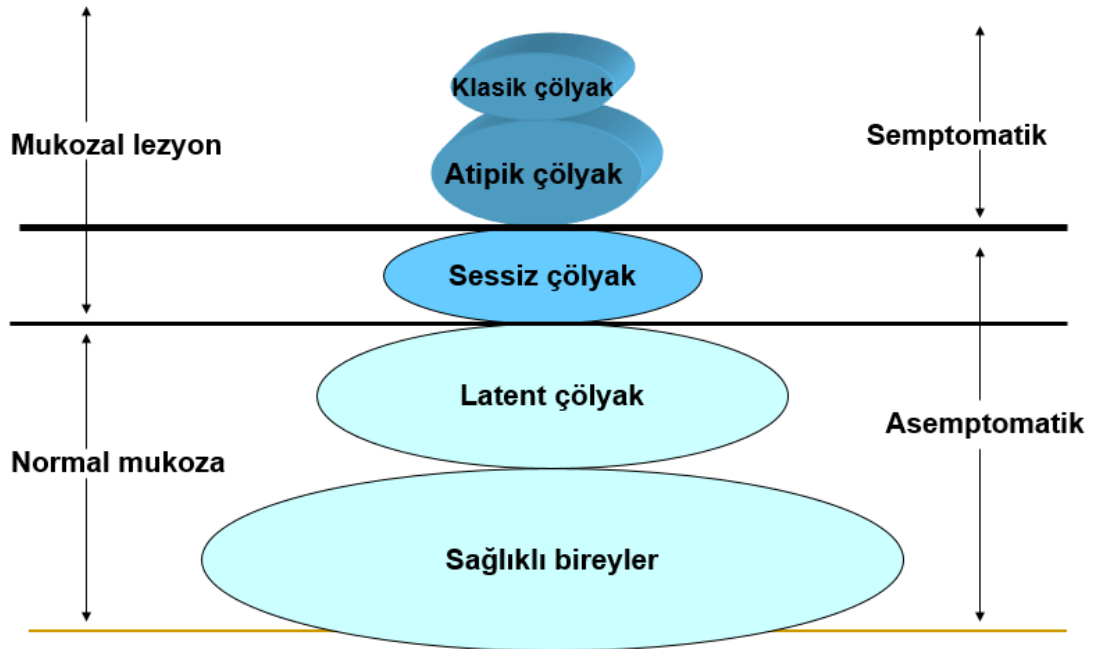
Tablo 2.3. Klasik çölyak hastalığı ayırıcı tanısı (24)

İnek sütü veya soya alerjisi	İmmün yetmezlik
Gastroenterit (bakteriyel, rotavirus)	Giardiyazis
Crohn hastalığı	Bakteriyel aşırı çoğalma
Eozinofilik gastroenterit	İlaçlar/Radyoterapi

Hastalar, bu klasik formun dışında daha hafif GİS semptomları ile herhangi bir yaşta başvurabilirler (37). Semptomların başlangıç yaşı alınan gluten miktarına ve anne

sütü ile beslenme süresi gibi diğer çevresel etkenlere bağlı olarak değişebilir. Hastaların tanı yaşı ile GİS semptomları arasında yakın ilişki vardır, süt çocuklarında GİS semptomları belirgin iken, çocukluk çağında azalmakta ve silikleşmekte; yetersiz kilo alımı, boy kısalığı, gecikmiş puberte ön plana çıkmaktadır. Adolesanlarda ise tedaviye dirençli anemi daha ön plandadır (1).

Bu bulgular dışında hastalık GİS dışı çok geniş bir spektrumla da karşımıza gelebilir. Günümüzde hastaların yaklaşık %50'si GİS dışı semptomlarla tanı almaktadır, bu nedenle çölyak hastalığı günümüzde sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Tanı olanaklarının artması, asemptomatik, atipik olguların tanınması nedeniyle Avrupa' da son iki dekatta ÇH insidansı belirgin olarak artmış ve tanı yaşı ileriye kaymıştır. Son yıllarda tanı almış her hastaya karşın, tanı almamış 5-7 hasta olabileceği düşünülmektedir (38). Bu atipik ve sessiz bulgular nedeniyle hastalık "buzdağı modeli" ne benzetilmektedir (Şekil-2.3). Semptomatik hastalar buzdağının sadece %10'unu oluştururlar (25).



Şekil 2.3. Buzdağı modeli

Atipik ÇH: Genellikle ileri yaş çocuklar ve adolesanlarda görülür. Kronik karın ağrısı, kabızlık gibi atipik GİS bulguları ile ya da sıklıkla boy kısalığı, tedaviye dirençli anemi, osteopeni/osteoporoz ve dermatitis hepetiformis gibi GİS dışı bulgularla belirti verir (Tablo 2.3). Hastaların %10-40'ı boy kısalığı ile başvururlar (1). Boy kısalığının oluşumunun sebebi tam açık olmamakla birlikte, çinko eksikliğinin IGF-1 üretimini bozması, malnütrisyonla bağlantılı olarak büyüme hormonunun hipofizden salınımının bozulması, santral sinir sisteminde anti-hipofiz hormonların varlığı, bozulmuş kemik metabolizma ve büyümesi suçlanmaktadır (38).

Gelişmekte olan ülkelerde bir toplum sağlığı sorunu olan malnütrisyon ÇH'de çok daha sık görülmektedir. Ülkemizde çölyak hastalarında yapılan çalışmalarda zayıflık %30-68 (53, 54, 55); bodurluk %76 oranında bulunmuştur (54). Normal çocuklarda bu oran sırasıyla %5,7 ve %20,7'dir (56). İlginç olarak son yıllarda çölyak hastalarının aşırı kilo ve obezite ile gelebileceği de yayınlarda belirtilmektedir (57).

Anemi, çölyak hastalığının sık bir bulgusudur. Yeni tanı çölyak hastalarının %12-69'unda anemi saptanır. Sıklıkla demir eksikliği anemisi şeklindedir. Özellikle adolesanlarda tedaviye dirençli demir eksikliği anemi durumunda akılda tutulmalıdır. Anemi bazen folik asit eksikliğine veya vitamin B₁₂ eksikliğine bağlı olarak da karşımıza çıkabilir. Çocukluk çağı demir eksikliği anemisi hastalarının yaklaşık %2-6'sında ÇH olduğu saptanmıştır (38). Ülkemizde yapılan çalışmalarda çölyak hastalarında anemi sıklığı %30,9-89 arasında (tipik ÇH'da %52,7-89, atipiklerde %46,1-67,6) bildirilmektedir (53,54,55,57,58).

Dermatitis herpetiformis günümüzde varyant ya da cilt ÇH olarak tanımlanır. Eritematöz papül ve veziküllerden oluşan ve dermoepidermal bölgede tipik granüler IgA depolanması ile karakterize büllü bir deri hastalığıdır. Çocukluk çağında nadirdir. Glutensiz diyet ile düzelir (1, 3, 4). Tablo 2.4'de çölyak hastalığının klinik bulguları özetlenmiştir.

Tablo 2.4. Çölyak hastalığının klinik bulguları (1, 37, 38)

Tipik ÇH	Atipik ÇH	
Kronik ishal	Anemi	Baş ağrısı
Yetersiz kilo alımı	(demir, B12, folik asit eksikliği)	Psikiyatrik bozukluklar
Abdominal distansiyon	Boy kısalığı	Polinöropati
Kas güçsüzlüğü	Artrit	Serebellar ataksi
Anoreksi	Osteopeni/osteoporoz	Epilepsi
Davranış değişikliği	Hipertransaminazemi	(oksipital kalsifikasyonla birlikte)
	Dermatitis herpetiformis	Puberte gecikmesi
	Dental enamel hypoplazia	İnfertilite
	Tekrarlayan aftöz stomatit	Tekrarlayan düşükler
	Kronik karın ağrısı	
	Kusma	
	Kabızlık	

Çölyak hastalığı bazı otoimmün hastalıklarla ilişkili olup en dikkate değer olanı tip 1 diyabettir. Diyabetli hastalarda, ÇH sıklığı yaklaşık %10 civarındadır. Otoimmün tiroidit hastalığı %7,8 oranında görülür (31). Hastalık ayrıca selektif IgA eksikliği ve Down sendromu, Turner sendromu ve William sendromu gibi kromozomal bozukluklarla da ilişkilidir. Bunlardan en iyi bilineni Down sendromu olup çalışmalarda Amerika’da Down sendromunda ÇH sıklığı %3,2 ile 10,3 arasında bildirilmiştir (26, 31) (Tablo 2.5.)

Tablo 2.5. Çölyak Hastalığı ile ilişkili durumlar (31)

İlişkili otoimmün hastalıklar	İlişkili Genetik Hastalıklar
Tip 1 Diyabet	Down sendromu
Otoimmün tiroidit	Turner sendromu
Otoimmün hepatitis	William sendromu
Myastania graves	IgA eksikliği
Primer biliyer siroz	
Primer sklerozan kolanjit	
Psöriyazis	
Sjögren sendromu	

Sessiz çölyak hastalığı: Bu hastaları, risk grubunda olmaları nedeniyle taranan kişiler ile toplum taramalarında saptanan ve hiç semptomu olmayan hastalar oluşturur, buz dağının görünmeyen yüzünü oluştururlar. EMA veya anti-tTG-2 antikoru pozitif ve karakteristik olarak intestinal mukoza lezyonlarına sahip olup glutensiz diyetle mukoza normale döner. Bu hastalarda irritabilite, okul başarısında düşüklük, kronik yorgunluk gibi belirtilerin olduğu bildirilmiştir (3, 4).

Latent/Gizli/Potansiyel çölyak hastalığı: Antiendomysial ve/veya Anti-tTG2 pozitif, ancak ince bağırsak mukozası normal ya da minimal değişiklik içeren olgular oluşturur. Bu hastalar genetik predispozisyona sahiptirler. Hayatlarının herhangi bir döneminde ÇH gelişebilir ve gelişebilecek komplikasyonlar açısından tanınmaları önemlidir, glutensiz diyet başlanmadan izleme alınırlar (29, 59).

2.1.4. Tanı

ESPGHAN tarafından ÇH tanı kriterleri ilk olarak 1969 yılında oluşturulmuştur. Bu rehberde ÇH tanısı için üçlü biyopsi (ilk tanıda, glutensiz diyet altında ve tekrar gluten başladıktan sonra olmak üzere) öneriliyordu. 1990 yılından itibaren, eğer çölyak serolojisi destekliyor, glutensiz diyetle yeterli klinik yanıt var ve hasta iki yaşın üstündeyse tek biyopsi yeterli olarak kabul edildi. Eğer tanı biyopsi olmadan konduysa, ilk biyopside tanı şüpheli ise veya hasta iki yaşından önce tanı aldıysa bu hastalara (inek sütü alerjisi, post enterit enteropati gibi bazı diğer tanılarla karışabileceği için) gluten challenge yapılması önerilmektedir. Gluten challenge hızlı büyüme dönemi olan ilk 5-7 yaşına kadar ve pubertal büyümenin pik yaptığı dönemlerde yapılmamalıdır (25, 60, 61).

Seroloji: Serolojik testler ÇH taramasında faydalı ve tanısında birinci basamak testlerdir. Testlerin ideal olarak en az altı hafta süreyle ve en az 3g/gün gluten alırken yapılması uygundur. Kullanılan serolojik testler antigliadin antikor (AGA) IgA ve IgG, anti retikülin antikor (ARA), antiendomysyum antikor (EMA) IgA, anti tTG2 IgA ve IgG ve deamide gliadin peptit antikor (DGP) IgA ve IgG'dir (29).

AGA: Çok değişken ve düşük özgünlük ve duyarlılık göstermeleri nedeniyle günümüzde artık tanıda kullanılmamaktadır, geniş saha taramalarında ve takip amaçlı kullanılabilir (61).

ARA: Oldukça özgün fakat duyarlılığı azdır, daha duyarlı ve benzer özgünlükteki testlerin uygulamaya girmesi nedeniyle artık klinik uygulamalarda pek kullanılmamaktadır (61).

EMA: Bağ doku proteini olan endomisyuma karşı oluşan IgA tipi antikordur. Test için substrat olarak maymun özefagusu kullanılır. İndirekt immün floresan yöntemi ile yapılır, iki yaşıñ üstünde yüksek özgünlük ve duyarlılığa sahiptir. Tetkikin pahalı ve yapan kişinin deneyimine bağlı olması yaygın kullanımını kısıtlamaktadır (62).

Anti-tTG2: İnflamasyon sırasında, hücre içinden ekstrasellüler alana salınan intrasitoplazmik bir enzim olan tTG-2'ye karşı oluşan antikorlardır. Diğer testlere göre oldukça duyarlı, özgün ve ucuzdur. Immünglobulin A eksikliği olan hastalarda IgG tipi antikorların bakılması önerilir (62, 39).

Anti-DGP: Üçüncü sınıf antigliadin antikor testleridir. IgG tipi antikorlar IgA tipinden daha sensitif ve spesifiktir. DGP-IgG'nin tanısal değeri anti-tTG2'ye benzerdir (26).

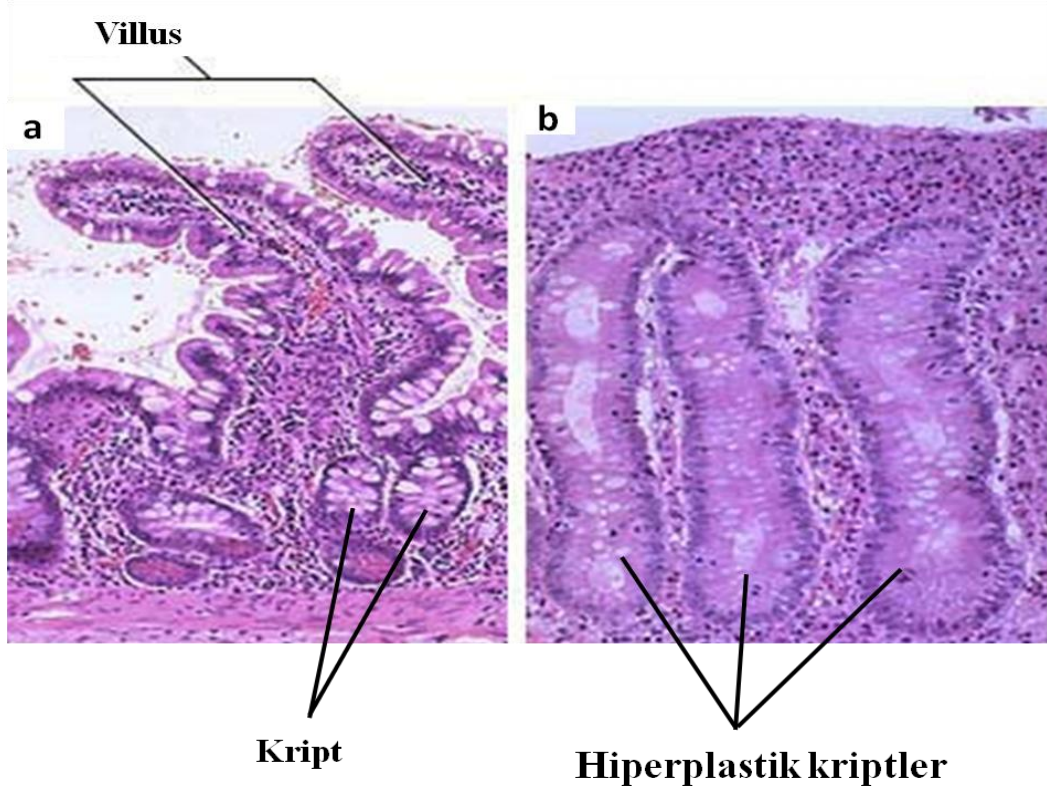
İki yaşıñdan küçük çocuklarda hem tTG2 antikorları hem de EMA çölyak hastalığını saptamada daha az duyarlıdır. Bu yüzden mümkünse birden fazla testle değerlendirme yapmak önerilir. Ön çalışmalar DGP'nin bu yaşı grubunda anti-tTG2'den daha duyarlı olduğunu göstermiştir (39). Testlerin yapılışı teknikleri, maliyetleri ve güvenilirlikleri göz önüne alındığında tarama çalışmaları için anti-tTG2 IgA, şüpheli durumlarda ÇH tanısını doğrulamak için EMA, seçici IgA eksikliğinde anti-tTG2 IgG ve AGA IgG bakılması önerilmektedir (63). Serolojik testlerin duyarlılıkları ve özgünlükleri Tablo 2.6'da gösterilmiştir.

Tablo2.6. Çölyak hastalığında kullanılan serolojik testlerin özgünlük ve duyarlılıkları (39, 61, 64).

Test Adı	Duyarlılık (%)	Özgünlük (%)
AGA IgA	52-100	72-100
AGA IgG	83-100	47-94
ARA	65	100
EMA IgA	90 (75-96)	98 (91-100)
tTG-2 IgA	98 (74-100)	97 (78-100)
DGP IgA	80-95	86-93
DGP IgG	80-98	86- 96

Endoskopi: Hastalıktaki endoskopi bulgularının tanıda özel bir yeri yoktur. Endoskopik bulgular arasında, duodenumda mozaik patern, taraklanma, atrofik görünüm, mukoza kıvrımlarının azalması, damarlanma azalması, nodülerite sayılabilir. Endoskopik görüntü normal de olabilir. Bir çalışmada ÇH’da endoskopi bulguları, mukoza kıvrımlarında azalma %47, mozaik patern %12 ve taraklanma %6 oranında bulundu (66, 67). Yapılan başka bir çalışmada çocuklarda taraklanmanın özgünlüğü %99, duyarlılığı %48, pozitif prediktif değeri %97 olarak belirtilmiştir (68).

Patoloji: Hastalığın tanısında ince bağırsak biyopsisi halen altın standarttır. Anti-tTG2 veya EMA’sı pozitif olan tüm bireylere ince bağırsak biyopsisi yapılması gereklidir. Hastalık yamalı tutulum gösterdiği için distal duodenum ve bulbustan çoklu biyopsi alınmalıdır (64). Tipik histopatolojik özellikler intraepitelyal lenfosit artışı (Tip 1), kript hiperplazisi (Tip 2) ve villöz atrofidir (Tip 3) (Şekil 2.5). Bu değişiklikler 1992’de Marsh tarafından skorlanmış ve 1999’da Oberhuber tarafından modifiye edilmiştir (Tablo 2.7). Buna göre hafif villöz atrofi Tip 3a, belirgin villöz atrofi Tip 3b, tam villöz atrofi Tip 3c olarak sınıflandırılır (Şekil 2.4) (69). Günümüzde sıklıkla bu modifiye Marsh sınıflaması kullanılır.



Şekil 2.4. a. Normal ince bağırsak histolojik görünümü
b. Hiperplastik kriptler ve total villöz atrofi görünümü

Tablo 2.7. Modifiye Marsh sınıflaması (Oberhuber) (69, 70)

Marsh Tipi	IEL / 100* enterosit – jejunum	IEL / 100* enterosit – duodenum	Kript hiperplazisi	Villus
0	<40	<30	Normal	Normal
1	>40	>30	Normal	Normal
2	>40	>30	Artmış	Normal
3a	>40	>30	Artmış	Hafif atrofi
3b	>40	>30	Artmış	Belirgin atrofi
3c	>40	>30	Artmış	Tam atrofi

• Tip 0: Normal
 • Tip1: Glutensiz diyet altındaki hasta (minimal gluten alımı), dermatitis herpetiformis, ÇH aile üyesi, nonspesifik enfeksiyonlar gibi)
 • Tip 2: Çok nadir, bazen dermatitis hepretiformis de görülür.
 • Tip 3: Semptomatik ÇH’lerde görülür
 *IEL/100 enterosit, intraepitelyal lenfosit her yüz enterosit için

ESPGHAN'ın 2012'de yayınladığı en son rehber'deki önerilerine göre; semptomatik olan bir hastada öncelikle tTG-2 Ig A ve serum IgA düzeyi bakılır sonuçlar negatifse yanlış negatiflik nedenleri gözden geçirilir (protein kaybettiren enteropati, düşük glutenli diyet alımı, immünsupresif ilaç kullanımı, hastanın 2 yaşından küçük olması) Bu durumlarda klinik şüphe güçlüyse duodenal biyopsi yapılabilir.(71).

Eğer sonuç anti-tTG-2 pozitif ise (normalin 10 katından daha az yükseklik) endoskopik biyopsi yapılır glutensiz diyetle hastanın semptomları düzelir ve antikorları negatifleşirse “gluten challenge” yapmaya gerek yoktur. Anti tTG-2, 10 kattan fazla pozitifse tanıyı doğrulamak için başka bir kan örneğinden EMA ölçülür, EMA da pozitifse ve hastada HLA DQ2 veya DQ8 pozitifliği varsa hastaya duodenal biyopsi yapılmaksızın ÇH tanısı konularak glutensiz diyet başlanabilir. EMA negatifliği ya da HLA DQ2 veya DQ8 negatifliği durumunda endoskopik biyopsi gereklidir. İki yaşından küçüklerde geçici gluten intoleransı olabileceğinden yedi yaşından sonra “gluten challenge” yapılması önerilir (62). Rehberde, çölyak hastalığı tanısı için basit bir skora sistemi geliştirilmiştir. Tanı için dört puan gereklidir (Tablo 2.8.) (71).

Tablo 2.8. ESPGHAN 2012 ÇH Tanı Kriterleri (71)*

Semptomlar	Puan	HLA	Puan
Malabsorbsiyon sendromu	2	HLA- DQ2 veya HLA DQ8 mevcut	1
Diğer çölyak ilişkili semptomlar veya Tip 1 DM veya 1. derece yakınında ÇH	1	HLA bakılmadı ya da sadece bir allele HLADQ2 (HLA DQB1*0202) mevcut	0
Aseptomatik	0	HLADQ2 veya DQ8 yok	-1
Otoantikorlar		Histoloji	
EMA (+) veya Anti-tTG2 10 kat yüksek	2	Marsh 3b veya 3c (subtotal veya total villöz atrofi)	2
Anti tTG-2 düşük pozitifliği veya izole anti DGP (+) liği	1	Marsh 2 veya 3a (ılımlı azalmış villüs kript oranı ya da Marsh 0-1 ve intestinal anti TG-2 antikorları	1
Seroloji bakılmamış	0	Marsh 0-1 veya biyopsi yapılmadı	0
Serolojinin tümü negatif	-1		

*Tanı için dört puan gereklidir

2.1.5. Ayırıcı Tanı: Hastalığın ayırıcı tanısında intraepitelyal lenfositosis yapan ve parsiyel villüs atrofi yapan nedenlerin dışlanması gerekir (Tablo 2.9). Özellikle ilk iki yaşta sık görülen inek sütü protein alerjisi ve endemik bölgelerde giardiya enfeksiyonu ayırıcı tanıda düşünülmelidir (62,65).

Tablo 2.9 Çölyak hastalığı histopatolojik ayırıcı tanı

İntraepitelyal lenfositosis	Villöz kısalma / düzleşme
HP ile birlikte olan gastroduodenitis	Mikrovilüs inklüzyon hastalığı
Besin alerjisi (Gluten dışı)	
Enfeksiyonlar (Giardia, cryptosporidium, CMV, vb)	EİTHL
Otoimmün enteropati	Tropikal sprue
Crohn hastalığı	Refrakter sprue
Bakteriyel aşırı çoğalma	Kollajenöz sprue
İlaçlar (Özellikle NSAİİ)	Radyoterapi/kemoterapi
IgA eksikliği	Graft-versus-host hastalığı
Sık değişkenli immün yetmezlik	İnce barsak allograft rejeksiyonu

HP: Helikobakter Piloni, CMV: Sitomegalovirus, NSAİİ: Nonsteroid antiinflatuar ilaç, EİTHL: Enteropatinin indüklediği T hücreli Lenfoma

2.1.6 Tedavi: Hastalığın tek tedavisi temel kural olarak “gluten” in diyetten çıkarılmasıdır. Gıdadaki gluten seviyesinin kilogram başına 20 mg’yi (20 ppm) aşmaması durumunda ürün “glutensiz”olarak kabul edilir (72, 73). Glutensiz diyet hayat boyu uygulanmalıdır. Glutenli buğday unu yerine “glutensiz un” kullanılmalıdır, gluten içermeyen tahıllardan mısır, mercimek, pirinç ve soya serbesttir. Yulaf teorikte serbest olmasına karşın ülkemizde bulaş riski nedeniyle yasaklı listesindedir. Henüz alternatif tedaviler yoktur. Glutensiz diyet klasik, atipik ve sessiz hastalar için endike iken latent çölyaklara önerilmemektedir (1, 3, 4).

Çocuk hastalarda diyet uyumu her yaşta özellikle de ergenlik döneminde zordur. Ergenlik döneminde diyet uyumu çocuğun psikolojik ve sosyal yaşamı nedeniyle çoğunlukla bozulur. Bu dönemde tanı alan veya asemptomatik hastalarda klasik semptomlu ve erken yaşta tanı alanlara göre diyet uyumu daha kötüdür, bu nedenle hastaların yakın takibi gereklidir (39).

Hastalığın immünopatogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla glutenin etkisinin azaltılması, bağırsak geçirgenliğinin baskılanması ve immün cevabın baskılanması gibi yöntemlerle ilgili tedavi çalışmaları sürdürülmektedir (38, 40, 41).

2.2. ENDOTEL

Endotel, damar duvarı ve dolaşan kan hücreleri arasında tek sıra hücrelerden oluşan, biyolojik olarak aktif bir bariyerdir (74). Damar endoteli, salgıladığı mediyatörler ile vasküler homeostaziste santral bir rol oynar. Endotelin, lümenal yüzeyi negatif yüklü glikokaliks tabakası ile kaplı olup bu tabaka dolaşımda bulunan hücrelerle endotelin temasını önler, bu özelliği nedeniyle endotel antienflamatuvar ve antikoagülan özelliğe sahiptir. Enflamasyonun başlamasında, pıhtılaşma ve fibrinolizin yönetiminde merkezi rol oynar (Şekil 2-5). Damar içerisinde meydana gelen fiziksel ve kimyasal uyarıları algılar ve homeostazisi sağlayabilmek için gerekli maddeler salgılar. Endotelin agonist ve antagonist etki eden çok sayıda molekülü salgılama kapasitesi vardır, bu sayede birbirine zıt yönde dengeleri sağlayabilir (Şekil 2.6).

Ayrıca dolaşım ile dokular arasında geçirgenliği düzenleyen seçici bir bariyer oluşturur. (75,76)



Şekil 2.5. Endotelin fonksiyonları (74)

Endotelin en önemli işlevlerinden birisi de vasküler tonusun düzenlenmesidir (Şekil 2.6). Normalde endotele paralel olarak akan kanın endotel üzerinde oluşturduğu basınç vardır, buna “shear stres” denir. Endotel bu “shear stres”e nitrik oksit üretimini artırarak vazodilatör yanıt verir. Bu nitrik oksit bazal vasküler tonusun düzenlenmesi yanında trombosit agregasyonu, lökosit adezyonunun inhibisyonu gibi endotelin diğer görevlerinin idamesi içinde gereklidir (75).



Şekil 2.6. Endotelde fizyopatolojik denge (74)

Genel olarak, endotelin fonksiyonel ya da morfolojik yapısında ortaya çıkan herhangi bir değişiklik endotel disfonksiyonu olarak tanımlanır. Endotel disfonksiyonunda, endotelin “shear stres”e, hipoksi ve hipertermiye vazodilatör yanıtı bozulur, küntleşir ya da vazokonstrüktör yanıt gelişir. Endotelden salınan vazodilatör ve vazokonstrüktörler arasındaki dengenin bozulması lökosit adezyonu, trombosit aktivasyonu, tromboza yatkınlık, prooksidatif değişiklikler ve vasküler inflamasyona neden olur. Endotel hücresinin bu hassas dengeyi sağlama yeteneğini kaybetmesi durumunda endotelin lipid ve lökositler tarafından istila edilmesine uygun ortam oluşur, bunlar çeşitli biyoaktif moleküller salgırlar, inflamatuvar yanıt başlar ve lipid depolanması, köpük hücre ve düz kas hücre proliferasyonu gelişir (77, 78, 79).

Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, kronik böbrek hastalıkları ve enflamatuar bağırsak hastalıkları gibi kronik enflamatuar hastalıklar endotel disfonksiyonuna ve devamında ateroskleroz gelişimine zemin hazırlarlar (80). Endotel disfonksiyonu ile ilişkisi kesin olarak gösterilen durumlar Tablo 2.10.’da verilmiştir.

Tablo 2.10. Endotel disfonksiyonuna neden olan durumlar (74, 77, 80)

Hipertansiyon	Homosistein yüksekliği
Obesite	Kronik stres maruziyeti
Diyabet	Metabolik Sendrom
Yaşlanma	Hiperlipidemi
Sigara	Sedanter yaşam

Endotel disfonksiyonu tanısı biri radyolojik diğeri biyokimyasal ölçümler olmak üzere temel olarak iki yaklaşımla yapılabilir. Radyolojik yöntemlerde bir stimulus ile endotelin vazodilatasyon cevabı değerlendirilir. Bu teknik, endotelin nitrik oksit sentez kapasitesini değerlendirir, direkt anjiyografi ile veya doppler ultrasonografi ile yapılabilir. Diğer tanı yaklaşımı da endotel disfonksiyonu sırasında ortaya çıkan inflamatuvar belirteçlerin, tromboz ile ilgili moleküllerin, adezyon moleküllerinin, direkt endotelin kendisi ya da parçasının dolaşımında saptanması esasına dayanır. Bunlar biyokimyasal ya da flowsitometrik ölçümlerle saptanabilir. Bu testlerin sensitivite ve spesifitesi ile ilgili bir çalışma olmayıp birbirlerine üstünlükleri net değildir. Birkaç testi birden yapmak güvenilirliği artırır (80,81).

Endotel disfonksiyonu sırasında adezyon moleküllerinin ekstrasellüler bölgelerinin preteolitik olarak ayrılması ile çözünebilir formları oluşur. Bu çözünebilir formlar serumda ELİSA yöntemi ile ölçülebilir. Bunların serum düzeylerinin artışı endotel hücre aktivasyon ya da hasarının bir göstergesidir (81). Birçok enfeksiyöz, inflamatuvar ve neoplastik hastalıklarda çözünebilir adezyon moleküllerinin serum düzeyleri artar (82, 83).

2.3. ADEZYON MOLEKÜLLERİ

İnflamasyon, çeşitli patojenlere karşı normal koruyucu mekanizmalarla yürütülen kritik bir süreçtir (84). Histolojik olarak, lökositlerin kan dolaşımından etkilenen dokuya göçü ile karakterizedir. Bu göç için lökositlerin, önce endotel hücresi ve sonra da ekstrasellüler matriks bileşenlerine bağlanması gerekir. Bu geçiş yeri, lenfatiklerdeki lenfositler için lenf nodlarına yakın yerleşimli “high endotelyal venüller”, kan dolaşımındaki lökositler için de “postkapiller venüller”dir (84). İnflamasyonun olduğu bölgeye, lökositlerin hareketi uzun süredir bilinmekle birlikte, moleküler mekanizmalar henüz günümüzde ortaya çıkarılmıştır (85). Dolaşımdaki lökositler, normalde endotel hücrelerine zayıf bir biçimde bağlanma eğilimindedir. Ancak doku inflamasyonu sırasında endotelin fenotipi değişir ve lökositlerin adezyonuna uygun hale gelir. Bu süreç, birden çok basamağı içeren dinamik bir süreçtir (84, 86). Bu yapışma olayı, lökositlerin yüzeyinde bulunan ve diğer hücre

yüzeyleri veya ekstrasellüler matriks proteinleriyle etkileşen adezyon molekülleri ile gerçekleşir (82).

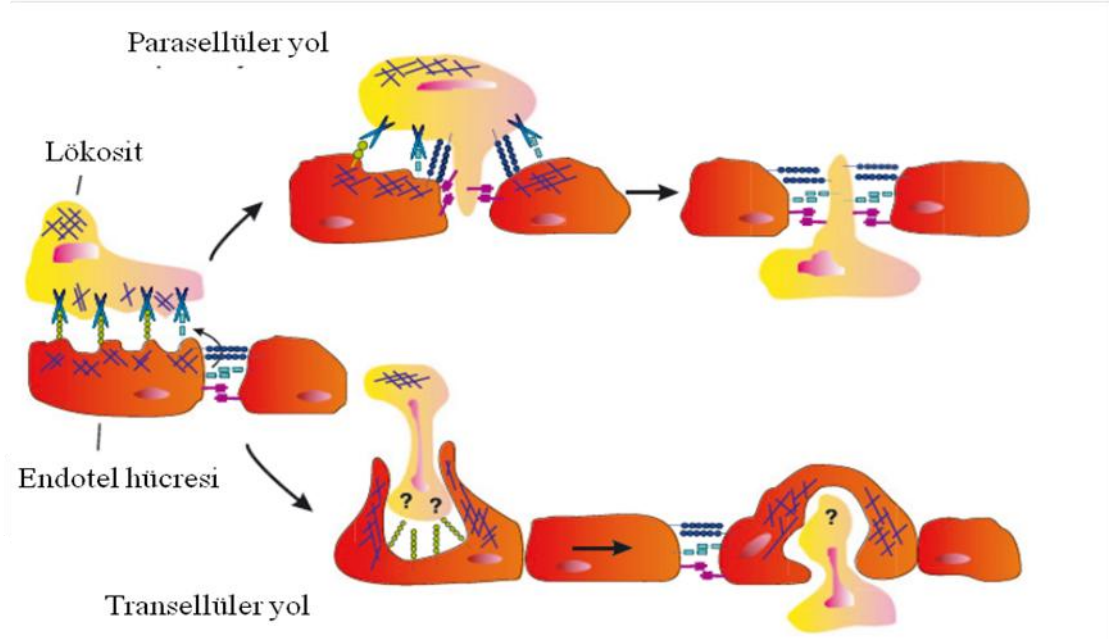
Adezyon molekülleri, hücrelerde yapısal olarak varolan, bazı uyarılarla hücre yüzeyinde beliren, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşiminde rol alan moleküllerdir. Ekstrasellüler kısım, membranöz kısım ve sitoplazmik kısımdan oluşurlar, dışarıdan gelen uyarıyla aktive olurlar. Hücre içinde bağlı oldukları moleküller sayesinde, hücre fonksiyonunu etkilerler. Lökosit endotel adezyonunda üç adezyon molekül ailesi görev alır: selektinler, immünglobulin süper ailesi ve kaderinler (83).

Selektinler, lökosit ve endotel hücrelerinde bulunurlar. Temel olarak enflamatuvar olaylar sırasında endotel hücrelerine, lökosit ve trombositlerin tutunmasında görevlidirler. Lökositlerin, endotel hücrelerine adezyonunu ilk başlatan moleküllerdir. E, P ve L selektin olarak üç grubu vardır, yapısal özellikleri benzerdir. E-Selektin endotelde, L-selektin lökositte ve P-selektin de trombositlerde bulunur. Enflamasyonda gözlenen lökositlerin endotele adezyonu ve yuvarlanmasında (rolling) primer rolü E-selektin oynar (87).

E-Selektinler, hızla akan kan akımından lökositleri yakalayarak zayıf bir bağlantı kurarlar, bu zayıf bağlanma, kan akımının da etkisiyle lökositin endotel yüzeyinde yuvarlanmasına izin verir (rolling), yuvarlanmayı algılayan lökositlerdeki integrinler aktive olur ve endoteldeki liganlarına olan afiniteleri artar. İntegrinlerin liganları immünglobulin süper aile üyelerinden olan intersellüler hücre adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler endotel hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1)'dir. Bu etkileşim endotel ile lökositin gerçek yapışmasına neden olur (85).

ICAM-1 ve VCAM-1'in, ekspresyonu, akut ve kronik enflamasyon alanlarında oluşan sitokinler (IL-1, TNF- α , INF- β gibi) ile artar (88). ICAM-1 tüm lökositlerin adezyonunda ve ekstrasellüler (diapedezis) major rol oynar. Ayrıca antijen sunan hücre ve T hücreleri arası etkileşimde de önemlidir. VCAM-1 ise lenfosit ve monositlerin endotele adezyonunda etkilidir (85, 89).

Endotele tutunan lökositler, parasellüler (intersellüler) ya da transsellüler (doğrudan endotelin içinden) yolla subendotelyal bölgeye göçerler (Şekil 2.7). Her iki geçişte de ICAM-1, platelet/endotel hücre adezyon molekülü (PECAM-1), junctional adezyon molekülleri (JAM) ailesi ve CD99 etkili rol oynar (85, 89).

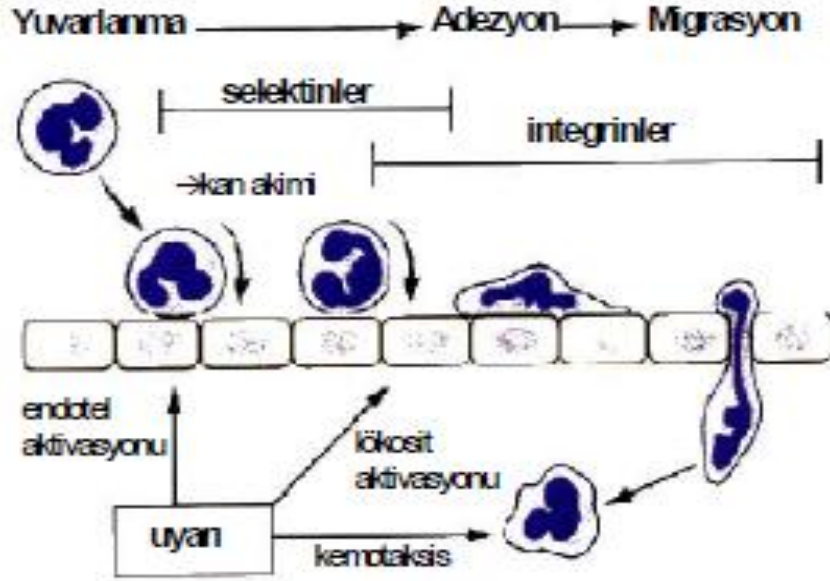


Şekil 2.7. Lökosit ekstrasvasyonu (86)

Endotel hücreleri hücre-hücre etkileşiminde iki tip adezyon kompleksi kullanır, “kaderin”ler ve “tight junction”lar. Tight junctionlar, endotel hücrelerde güçlü bariyerlerin (kan beyin bariyeri gibi) idamesinde önemli olan transmembran proteinlerdir (90).

Kaderin ailesinin bir üyesi olan vasküler endotelyal kaderin (VE-Kaderin, Kaderin-5, CD144), endotel hücreleri arasında yeralan ve endotel hücrelerini birbirine bağlayan transmembran kalsiyum bağımlı bir adezyon molekülüdür. VE-kaderin sitoplazmik kateninler aracılığıyla hücre iskeleti ile ilişkilidir. Endotel hücrelerinin etkileşim ve stabilizasyonunda temel rolü oynar. Primer olarak damar geçirgenliğinin düzenlenmesinden sorumludur. VE-kaderin aracılı endotel hücre-hücre ilişkisi lökositlerin ekstrasvasyonunu önleyen bir bariyer olarak görev yapar (89,91).

İnflamasyon sırasında lökositlerin diapedezisi için VE-kaderinde yeniden dağılım meydana gelir ya down regülasyon ya da bağlanma afinitesinin azalması ile interendotelial hücre bağlantıları zayıflar (86). Fare deneylerinde VE-kaderine karşı antikorların vasküler geçirgenliği artırdığı ve nötrofillerin inflame dokuya geçişini artırdığı gösterilmiştir (89, 91). Tüm bu olaylar zinciri ile (yapışma, yuvarlanma ve diapedezis) lökositler dokuya ulaşırlar (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Lökositlerin endotelle etkileşimi ve dokuya geçişi (88)

GİS'te akut inflamasyon, nötrofil infiltrasyonu ile, kronik inflamasyon ise plazma hücreleri ve lenfositler gibi mikts iltihabi hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Kronik inflamasyon asla fizyolojik bir durum değildir, konak tarafından ortadan kaldıramayan antijen ya da antijenler sonucu oluşur. Bu durum *mikobakteriyum tüberkülozis* enfeksiyonu, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) veya ÇH gibi bir durumlarda oluşabilir. Kronik inflamasyonda, lökositlerin aktivasyonu sonucu milyonlarca sitokin üretilerek çevreye yayılır. İnflamasyon sonucu ortaya çıkan sistemik sitokinler, damar endotelinde aktivasyona sebep olur, adezyon moleküllerinin üretimi artar, bunlar lökositlerin inflame dokuya göçünü sağlar ayrıca bu sitokinler doku metalloproteinazlarının salınımını artırarak yeniden şekillenme (remodeling) meydana getirirler (45,46). Bu ÇH'da tipik histopatolojik bulgu olan villöz atrofiye neden olurken, İBH'da skar, fibrozis, fistül gelişimi ve malignite gelişiminde etkili rol oynar. İBH ile gıda alerjilerinde adezyon moleküllerinin doku

ve serumda arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (92,93,94). ÇH'da adezyon molekülleri olan ICAM-1 ve E- selektinin artış gösterdiği çalışmalarla gösterilmiştir (14, 15). Bazı çalışmalarda ise çölyak hastalarında bu adezyon moleküllerinden E- selektin, ICAM-1 genlerinde polimorfizm olduğu saptanmıştır (95,96).

2.4. ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz, büyük ve orta çaplı arterlerin intima tabakasının, fokal, inflamatuvar ve fibrinolitik bir hastalıdır (6). Son iki dekatta yapılan araştırmalar, aterosklerozun önceden bilinenin aksine “damar duvarında basit yağlanma” olmadığını göstermiştir. Ateroskleroz, endotel disfonksiyonu ve inflamasyon kombinasyonunun oluşturduğu dinamik ve progresif bir hastalıktır. Belirtileri ileri yaşlarda ortaya çıkmasına rağmen, hastalık erken çocukluk döneminde oluşmaya başlar (6, 78). Normal şartlarda endotel salgıladığı vazodilatör ve vazokonstriktör mediatörler ile vasküler homeostazisin devamını sağlar (77). Aterosklerozun ilk basamağı herhangi bir nedenle bu dengenin bozularak endotel disfonksiyonu gelişmesidir (84). Erken yaşlardan itibaren risk faktörlerine maruz kalan endotel hücreleri, adezyon molekülleri, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılamaya başlar. VCAM-1, ICAM-1 ve selektinler gibi adezyon moleküllerinin ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi kemokinlerin artışı monositlerin endotele adezyonunu ve subendotelyal bölgeye geçişini artırır. Bu monositler daha sonra makrofajlara dönüşürler (97,98).

Endotel geçirgenliğinin artışı nedeniyle LDL kolesterol de endoteli geçerek intimaya ulaşır. İntimada agregasyon, oksidasyon ve yıkılma gibi değişimlere uğrar. LDL'nin oksidasyonu sonucu ortaya çıkan okside LDL, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır ve proinflamatuvar sitokinleri (IL-1 ve TNF- α) aktive eder. Bunlar da IL-6'yı uyarır. IL-6 karaciğerde CRP'nin üretimini artırır. Dokudaki makrofajlar okside LDL'yi fagosit ederek köpük hücrelerine dönüşür. Böylece aterosklerozisin erken formu olan lipid yüklü makrofajlar/yağlı çizgiler oluşur (6, 74, 96). Bu yağlı çizgiler, çocukluk döneminden itibaren başlar. Oluşan bu köpük hücreleri de birçok inflamatuvar sitokin ve büyüme faktörü salgılar. VCAM-1, monositlere ilaveten T hücrelerinin, dentritik hücre, mast hücrelerini, intimaya girişini kolaylaştırır. T hücreleri okside LDL'ye karşı aktive olarak sitokin salgılar.

Aktive T hücreleri, disfonksiyone endotel hücreleri ve köpük hücrelerinden salgılanan sitokinler (MCP-1, IL-1, TNF-alfa ve fibroblast growth faktör- β) aracılığı ile ortama düz kas hücreleri göç etmeye ve çoğalmaya başlar. Daha sonra inflamatuvar hücrelerin çoğalması ile fibröz bir kapsülün çevrelediği olgun aterosklerotik plak oluşur (98, 99).

2.4.1. C-reaktif Protein (CRP): Beşli dairesel proteinlerin birleşmesiyle oluşan pentraksin grubu bir proteindir (100). Büyük çoğunluğu karaciğerde sentezlenir, onun dışında adipositler, aterosklerotik lezyonlar, koroner arter düz kas hücresi ve aort endotel hücresinde üretilmektedir. Sağlıklı bireylerin %90'ında serum düzeyi 3 mg/L'nin altında, ortalama 1 mg/L'dir. Serum düzeyi yaş, cinsiyet ve ırka göre bir miktar değişebilir. Ancak aynı kişide zaman içinde stabil seyreder. Bu nedenle iyi bir enflamasyon göstergesi, pozitif akut faz reaktanıdır. Enfeksiyon, travma, infarkt, kronik inflamasyon ve neoplazilerde düzeyi yükselir. Akut enfeksiyonlarda ve doku hasarında serum düzeyi 1000 kata kadar yükselebilir, kronik inflamatuvar olaylarda ise sürekli yüksek seyreder (100, 101). Serum yarı ömrü 19 saattir. Serum düzeyini başta IL-6 olmak üzere TNF- α , IL-1, INF- γ gibi sitokinler belirler. 3-10 arası minör yükseklik olarak kabul edilir, düşük derecedeki inflamasyonu yansıtır (101).

CRP, endotelden salınan nitrik oksit salınımını bozarak endotel disfonksiyonuna sebep olur, adezyon molekül ekspresyonunu, IL-6 üretimini ve MCP-1 üretimini artırır. Bunlarda monosit ve lenfositlerin aterosklerotik plak içine alımını artırır (99, 101). LDL ve okside LDL'ye bağlanarak komplemanı aktive eder, sitokin salınımı ve kompleman aktivasyonu nedeniyle doku remodelingini kolaylaştırır. CRP serumda 5 mg/L düzeyinde iken ICAM-1, VCAM-1 ve selektin ekspresyonunun ve monositlerin aktivasyonunu artırır. 25 mg/L düzeyinde ise makrofajlarca LDL tutunmasını artırır. CRP aterogenezin tüm basamaklarında aktif rol alır (102). Bu nedenle günümüzde CRP damar duvarında artmış enflamasyonun göstergesi olarak kullanılır (101, 103).

İkibin iki yılında Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi [Central for disease Control and Prevention (CDC)] ve 2003'de Amerikan Kalp Derneği (AHA) yüksek

duyarlı CRP (hsCRP)'nin (Klas-2a kanıt) vasküler hastalıklar için prediktif olarak birincil korumada (hastalık oluşmadan önleme) kullanılabileceğini bildirmiştir (104). Enfeksiyon ekartasyonu için en az iki hafta arayla iki ölçüm önerilir. Prediktif değerinin LDL'ye eşdeğer olduğu kabul edilir. hsCRP'nin 1mg/L'nin altı düşük risk, 1-3 mg/L orta risk, 3-10 mg/L yüksek risk grubu, 10'un üstü başka enfeksiyon olarak değerlendirilir (18, 101, 104). Vasküler hastalığı olmadığı bilinen sağlıklı kişilerde yüksek bazal CRP düzeyleri, miyokart infarktüsü, inme, periferik vasküler hastalık için güçlü ve bağımsız bir risk faktörüdür (99, 101).

3.MATERYAL-METOD

Bu araştırmanın örneklemini, Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı'nda izlenen çölyak hastaları oluşturmuştur.

Çalışma, OMÜ Proje Yönetim Ofisinin P.Y.O. TIP. 1904.12.037 nolu desteği ile 01.07.2012 ve 15.11.2013 tarihleri arasında yürütüldü. OMÜ Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan izin alınarak yapıldı. Hastaların ebeveynleri çalışma hakkında bilgilendirildi ve gönüllü olur formu alındı.

3.1. Hastaların seçimi ve dışlama kriterleri

3.1.1. Hastaların Seçimi

Çalışmaya alınan hastalar üç gruba ayrıldı:

Grup 1. (Yeni tanı çölyak hastaları): Çalışmanın yapıldığı tarihler arasında Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme polikliniğine başvuran hastalardan, klinik ve serolojik değerlendirmeler ve ince bağırsak biyopsisi ile “çölyak hastalığı” tanısı konan 21 hasta grup 1'e dahil edildi.

Grup 2. (İzlemde çölyak hastaları): Polikliniğimizde en az bir yıldır çölyak hastalığı tanısı ile izlenen ve çalışma tarihleri arasında kontrole gelen 44 hasta alınarak grup 2 oluşturuldu. Bu gruptaki hastalar da; glutensiz diyetle tam uyan ve çölyak antikorları (anti tTG-2 ve EMA) negatif olanlar **Grup 2a** (n=24, %54,5), diyetine tam uymayan ve çölyak antikorları pozitif olanlar **Grup 2b** (n=20, %44,5) olarak ikiye ayrıldı. Grup 1 ve 2 den birlikte bahsederken **çölyak hastaları** söylemi kullanıldı.

Grup 3. (Kontrol grubu): Çalışma tarihleri arasında polikliniğimize başvuran kronik ve inflamatuvar bir hastalığı olmayan, dışlama kriterlerine uyan 51 hasta alınarak grup 3 oluşturuldu.

3.1.2. Dışlama Kriterleri

- 1) Çölyak hastalığı yanısıra kronik ve/veya enflamatuvar bir hastalığı olanlar
 - Akut veya kronik hepatit hastaları
 - Kronik kalp, akciğer, böbrek hastalığı olanlar
 - Enflamatuvar bağırsak hastalığı
 - Hipertansiyon ve diyabeti olanlar
- 2) Akut enfeksiyöz bir hastalık geçirenler (üst solunum yolu enfeksiyonu veya idrar yolu enfeksiyonu gibi)
- 3) Sigara kullananlar
- 4) Bilinen kalıtsal ya da edinsel tromboza eğilimi olanlar
- 5) Homosistein yüksekliği olanlar (grup 3'te, serum homosistein düzeyi yüksek saptanan bir hasta çalışmadan çıkarıldı.) çalışmaya alınmadı.

3.2. Hastaların değerlendirilmesi

3.2.1. Grup 1 (Yeni Tanı Çölyak Hastaları)

Hastalar başvuru sırasındaki yakınmalarına göre “**tipik çölyak hastalığı**” ve “**atipik çölyak hastalığı**” olarak sınıflandırıldı. Kronik ishal, karın şişliği ve yetersiz kilo alımı gibi klasik çölyak hastalığı bulguları ile başvuran hastalar tipik çölyak hastalığı olarak değerlendirildi. Anemi, boy kısalığı, karın ağrısı ve kabızlık gibi yakınmaları olanlar (ishal ve karın şişliği olmaksızın) ve tarama ile saptananlar atipik çölyak olarak değerlendirildi.

Hastaların;

- ✓ Sosyodemografik verileri
 - Yaş, cinsiyet
 - Doğum şekli, doğum ağırlığı
 - Anne sütü alma süresi ve ek gıdaya geçiş zamanı
 - Eşlik eden diğer hastalıkları
- ✓ Tanı sırasındaki
 - Başvuru yakınmaları (tipik/atipik olarak ayrıldı)
 - Boy, ağırlık, boy z skoru ve ağırlık z skoru

- Vücut kitle indeksi (VKİ) ve yüzdeleri (%)
- Yaşa göre boy (YGB)
- Yaşa göre ağırlık (YGA)
- Boya göre ağırlık (BGA) değerleri kaydedildi.
- Gomez ve Waterlow sınıflamasına (105,106) göre malnütrisyon durumları
- Pozitif fizik muayene belirtileri
- Tablo 3.1’de belirtilen hematolojik ve biyokimyasal parametreleri
- Tanı için kullanılan çölyak antikorları (Tablo 3.3)
- Endoskopi ve ince bağırsak patoloji bulguları değerlendirildi.

Tablo.3.1. Hastaların incelenen laboratuvar değerleri

Adı	Birimi		Adı	Birimi
Hemoglobin (Hb)	g/dL		Ferritin	ng/mL
Hematokrit (Htc)	%		Folik asit	ng/mL
MCV	fL		B₁₂ vit	pg/mL
Beyaz küre (BK)	mm ³		AST	U/L
Trombosit (Plt)	mm ³		ALT	U/L
Serum demir düzeyi (SD)	µg/dL		Albumin	g/dL
Serum demir bağlama kapasitesi (SDBK)	µg/dL		Serum IgA düzeyi	g/dL
Transferrin satürasyonu (TS)	%			

Hastalara, anemi, trombositoz, demir eksikliği, vitamin B₁₂ eksikliği, folat eksikliği, hipertransaminazemi tanısı Tablo 3.2’deki kriterler doğrultusunda kondu.

Tablo 3.2. Laboratuvar verileri için normal düzey sınırları

Anemi Hemoglobin (g/dL)	1-6 y<10,5 7-12y<11 13yaş ↑ Erkek <14 Kız < 12	Folik asit eksikliği	<3 ng/mL
		Vit B₁₂ eksikliği	< 200pg/mL
		Hipertransaminazemi (ALT)	>40 U/L
Trombositoz	>500000/mm ³	Ferritin	< 15 ng/mL
Hipoalbuminemi	<3,2g/dL	Transferrin satürasyonu	< %15

Hastalarda çölyak hastalığı tanısı için serumda EMA, anti-tTG-2 IgA ve serum IgA düzeylerine bakıldı. IgA eksikliği olan bir hastada tanı anti-tTG-2 IgG ile değerlendirildi. Sonuçları pozitif bulunan hastalara ince bağırsak biyopsisi yapıldı

Tablo 3.3. Çölyak hastalığı tanısında kullanılan testler

Kit adı	Yöntem	Sonuç	Menşei
EMA	İndirekt	1/10 +	Euroimmün Germany
	immün	1/32 ++	
	fleurosan	1/100 +++	
		1/320 +++++	
Antigliadin IgA	Mikroelisa	Negatif<12u/ml≤ pozitif	
Antigliadin IgG	Mikroelisa	Negatif<12u/ml≤ pozitif	
Anti tTG IgA	Mikroelisa	Negatif<10u/ml≤ pozitif	
Anti tTG IgG	Mikroelisa	Negatif<12u/ml≤ pozitif	

Endoskopik ince bağırsak biyopsisi 9,8 mm çapında pediatrik gastroskop (olympus GIF Q240Z Japan) ile yapıldı. Duodenum ikinci kısımdan üç biyopsi örneği alındı.

Biyopsi örnekleri OMÜ Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri tarafından değerlendirildi. Histopatolojik sınıflandırma için Modifiye Marsh (Oberhuber) sınıflaması kullanıldı. Çölyak hastalığı tanısı için Marsh 3 (3a, 3b,3c) lezyonu olanlar alındı.

Hastalara çölyak hastalığı tanısı; EMA ve/veya tTG-2 antikor pozitifliği ile birlikte (selektif IgA eksikliği olan hastada tTG-2-IgG tipi antikor pozitifliği ile birlikte) ince bağırsak biyopsisinde Marsh 3 lezyon olması ile kondu.

3.2.2. Grup 2 (Takipli Çölyak Hastaları)

Grup 2, Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme polikliniğinde çölyak hastalığı tanısı ile en az bir yıldır takipte olan 44 hastadan oluşturuldu. Çalışmaya alınan hastaların dosya kayıtları ve “nukleus otomasyon sistemi”ndeki bilgileri incelenerek kaydedildi. Hastaların grup 1 deki gibi

- Yakınmaları (tipik/ atipik olarak ayrıldı)
- Sosyodemografik verileri
- Tanıdaki antropometrik ölçümleri
- Tanıdaki laboratuvar değerleri
- Tanıdaki çölyak seroloji sonuçları
- Tanıdaki endoskopi ve patoloji sonuçları
- Kontroldeki antropometrik değerleri
- Kontroldeki laboratuvar değerleri
- Kontroldeki çölyak seroloji sonuçları
- Takip süreleri
- Glutensiz diyetle uyumları değerlendirildi.
- Glutensiz diyetle uyum, en az bir yıl glutensiz diyetle sonrası bakılan antikor sonuçları ile değerlendirildi.
 - Kontrolde bakılan EMA ve tTG-2 IgG ve tTG IgA’sı negatif olanlar, diyetle tam uyumlu kabul edilip **grup 2a**’ya alındı.
 - Kontrolde bakılan EMA ve tTG-2 IgG ve tTG-2 IgA’sı pozitif olanlar, uyumsuz olarak kabul edilip **grup 2b**’ye alındı

3.2.3. Grup 3 (Kontrol grubu)

Çalışma tarihleri arasında Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme polikliniğine başka sebeplerle başvuran ve dışlama kriterlerine uyan, boy kısalığı ve malnütrisyonu olmayan 51 hasta seçilerek kontrol grubu oluşturuldu. Bu gruptaki hastaların tanıları fonksiyonel karın ağrısı sendromu (n=44), anal fissür (n=2), karaciğerde basit kist (n=1), yakınmaları düzelmiş diğer kontrol hastaları (n=4) idi. Kontrol grubundaki hastaların da sosyodemografik verileri ve antropometrik ölçümleri kaydedildi.

3.3. Hastalardan Örneklerin Toplanması ve Saklanması

Hastalardan oturur pozisyonda, normal oda sıcaklığında, sağ veya sol kol antekubital bölgeden, bölge temizliği alkollü pamuk ile yapıldıktan sonra, standart kan alma tekniği kullanılarak yaklaşık 4-5 cc kadar serum örnekleri alındı. Alınan kan, enjektörden antikoagulan madde içermeyen kırmızı kapaklı vakumlu biyokimya tüpüne aktarıldı. Alınan tüpler 3000 rpm 5 dakika olarak santrifüj edildi ve serum çalışma zamanına kadar -80°C deki soğutucuda saklandı.

3.4. Serum belirteçlerinin ölçümü

Serum örnekleri oda ısısında çözüldükten sonra, Tablo 3.3’de belirtilen testler mikroelisa yöntemi ile üretici firmanın kit prospektüsündeki önerileri doğrultusunda OMÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı ELİSA araştırma laboratuvarında çalışıldı.

Tablo. 3.4. Kitlere ait bilgiler

KİT adı		Menşei	Katalog no	Beklenen normal değerler
1	Homocysteine EIA	Axis-shield United Kingdom	FHYC100	5-14 µmol/L
2	High sensitive CRP	DRG USA	EIA-3954	0-3 mg/L
3	Soluble intercelluler adhesion molecule-1 (Human sICAM-1 Instant ELISA)	eBioscience Austria	BMS201INST	302-1115ng/mL (504±171)
4	Soluble endothelial selectin (sE- selectin Instant ELISA)	eBioscience Austria	BMS205INST	23-79,2ng/mL (52,8±17,4)
5	Soluble vascular endothelial cadherin (sVE-CADHERİN Instant ELISA)	eBioscience Austria	BMS253INST	0-14 ng/mL (2,8ng/ml)
6	Soluble vascular adhesion molecule-1 (Human sVCAM-1 instant ELISA)	eBioscience Austria	BMS232/ BMS232TEN	400,6-1340,8ng/mL (772,4±207,2)

3.5. İstatistiksel Analiz

İki grup arası ortalama değerler karşılaştırılırken önce Kolmogorov-Smirnov normallik testi yapıldı. Normal dağılım gösteren bağımsız ikili gruplar t testi ile ikiden fazla grup değişkeni olanlar one-way ANOVA ile karşılaştırıldı, ikili karşılaştırmalarda Tukey testi kullanıldı. Normal dağılış göstermeyen verilerde ikili gruplar Mann- Whitney U testi ile ikiden fazla değişkenli gruplar Kruskal wallis testi ile karşılaştırıldı ve bonfferoni düzeltmesi yapıldı. Eşli gruplar normal dağılış gösteriyorsa paired t testi, göstermiyorsa Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı. Nitel veriler için yüzdeler karşılaştırılırken pearson ki-kare testi ve z testi yapıldı. Sürekli değişkenler arası korelasyon normal dağılım gösteren veriler için pearson korelasyon

testi ile, normal dağılmıyanlar için spearman korelasyon testi ile yapıldı, “r” ile gösterildi. r’nin 0,6’nın altı zayıf 0,6-0,8 arası orta düzeyde korelasyon olarak değerlendirildi. Adezyon moleküllerinin yaş, cinsiyet ve antropometrik ölçümleri ile olan ilişkisi üç faktör ANOVA karşılaştırıldı, p’nin 0,05’ten küçük olması anlamlı kabul edildi. Serum albümin düzeyinin doku transglutaminaz antikorları negatifliğini göstermedeki etkinliği ROC analizi ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya yeni tanı çölyak hastası 21, takipli çölyak hastası 44 ve kontrol 51 olmak üzere üç grupta toplam 116 çocuk dahil edildi. Altmış sekizi kız (% 58,6), 48'i (%41,4) erkekti. Yaş ortalamaları $9,9 \pm 5$ yıldır. Hastaların yaş ve cinsiyetlerinin gruplara göre dağılımı Tablo 4. 1'de gösterildi.

Tablo 4.1. Hastaların gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı

Yaş (yıl) (ort $\pm$ SD) (min-maks)	Yeni tanı çölyak (G1) (6,81 $\pm$ 5,34) (0,9-17,4)	Takipli çölyak (G2) (11,93 $\pm$ 3,96) (4,3-17,6)	Kontrol grubu (G3) (9,4 $\pm$ 5,11) (1-18)	Toplam
Kız n (%)	16 (%76,2)	25 (%56,8)	27 (%52,9)	68 (%58,6)
Erkek n (%)	5 (%23,8)	19 (%43,2)	24 (%47,1)	48 (%41,4)
Toplam n (%)	21 (%100)	44 (%100)	51 (%100)	116 (%100)

Çölyak hastalarının 35'i (%53,8) tipik çölyak belirtilerine sahipken, 30'u (%46,2) atipik bulgularla başvurmuştu. Tipik çölyak hastasının 35'inde (%100) ishal, 25'inde (%71,4) distansiyon, 13'ünde (%37,1) karın ağrısı, altısında (%17,1) kabızlık, dördünde (%11,4) büyüme geriliği saptandı (Tablo 4.2). Atipik çölyak hastalarının 16'sı (%53,3) büyüme geriliği, 12'si (%40) iştahsızlık, yedisi (%23,3) kilo alamama nedeniyle başvurmuştu. Büyüme geriliği, iştahsızlık ve kilo alamama yakınmaları atipik çölyak hastalarında tipik olanlara göre daha sıklıkla saptandı (Tablo 4.2). Tipik çölyak hastalarından birisi çölyak krizi ile biri de GİS obstrüksiyon bulguları ile başvurmuştu. Atipik çölyak hastalarından dördü tarama ile saptanmıştı. Bunların ikisine annede çölyak hastalığı olduğu için tarama yapılmış, ikisi de ülkemizde 2008-2009 tarihleri arasında yürütülen “çölyak hastalığı prevalans çalışması” sırasında

saptanmıştı. Üç hastada sadece kabızlık yakınması vardı, üç hasta derin anemi etiyolojisi araştırılırken ÇH tanısı konmuştu.

Tablo 4.2. Çölyak hastalarının tanıdaki yakınmalarının dağılımı

Yakınma	Toplam(n=65)	Tipik (n=35)	Atipik(n=30)	p
İshal	35 (%100)	35(%100)	-	-
Karın şişliği	25 (%71,4)	25(%71,4)	-	-
Karın ağrısı	19 (%29,2)	13 (%37,1)	6 (%20)	0,70
Kusma	15 (%23)	11 (%31,4)	4 (%13,3)	0,45
Kabızlık	10 (%6,5)	6 (%17,1)	4 (%13,3)	0,75
Büyüme geriliği	20 (%13)	4 (%11,4)	16 (%53,3)	<0,001
İştahsızlık	14 (%21,5)	2 (%5,7)	12 (%40)	<0,001
Kilo alamama	4 (%6,1)	3 (%8,5)	7 (%23)	0,019
Kilo kaybı	6(%9,2)	5 (%14,2)	1 (%3,3)	0,32
Anemi	8 (%12,3)	3 (%8,5)	5 (%16,6)	0,10
Diğer Yakınmalar	15 (%23)	8 (%22,8)	7 (%23)	
▪ Tarama	4 (%6,1)	0 (%0)	4 (%13,3)	
▪ Halsizlik	2 (%3)	0(%0)	2 (%6,6)	
▪ Saç dökülmesi	2 (%3)	2 (%5,7)	0(%0)	
▪ Ateş	1 (%1,5)	1 (%2,8)	0(%0)	
▪ Baş ağrısı	1(%1,5)	1(%2,8)	0(%0)	
▪ Adet görememe	1(%1,5)	1(%2,8)	0(%0)	
▪ Sık enfeksiyon	1(%1,5)	1(%2,8)	0(%0)	
▪ Ödem	1(%1,5)	1(%2,8)	0(%0)	
▪ Transaminaz ↑	1(%1,5)	1(%2,8)	0(%0)	
▪ Ağız kokusu	1(%1,5)	0(%0)	1(%3,3)	

Bilgilerine ulaşılabilen hastaların doğum ve süt çocukluğu dönemi beslenme verileri değerlendirildi. Çölyak hastalarının 37'si (%60,7), kontrol grubunun 24'ü (%66,7) normal spontan vaginal yolla doğmuştu. Çölyak hastalarının ek besine geçiş zamanı (4,9±1,7ay), kontrol grubuna göre (5,9±3 ay) anlamlı olarak daha erkendi (p=0,018).

Çölyak hastalarının ortalama anne sütü alma süresi $13,7 \pm 10$ aydı, kontrol grubu ile fark yoktu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların özgeçmiş bilgileri

GRUP	Doğum şekli		Doğum kilosu n±SD (gr)	Anne sütü alma süresi n±SD (ay)	Ek besine geçiş zamanı n±SD (ay)
	Normal n (%)	C/S n (%)			
Çölyak Hastaları	37 (%60,7)	24 (%39,3)	3245±478 (1500-4500)	13,70±10 (0-40)	4,9±1,7 (0-8)
Kontrol Grubu	24 (%66,7)	12 (%33,3)	3193±615 (1750-4300)	16,5±9,3 (0-36)	5,9±3 (0-10)
p	0,55		0,99	0,12	P=0,018

Hastalardan birinin vücut ağırlığı ve boy ölçüm bilgilerine ulaşamadı. Altmışdört çölyak hastasının tanı sırasındaki antropometrik verileri değerlendirildiğinde, yaklaşık yarısının VKİ %15'in altındaydı, ikisi aşırı kilolu idi, obez hasta yoktu. Hastaların % 32,3'ünde zayıflık, %46,1'inde boy kısalığı vardı (Tablo 4.4).

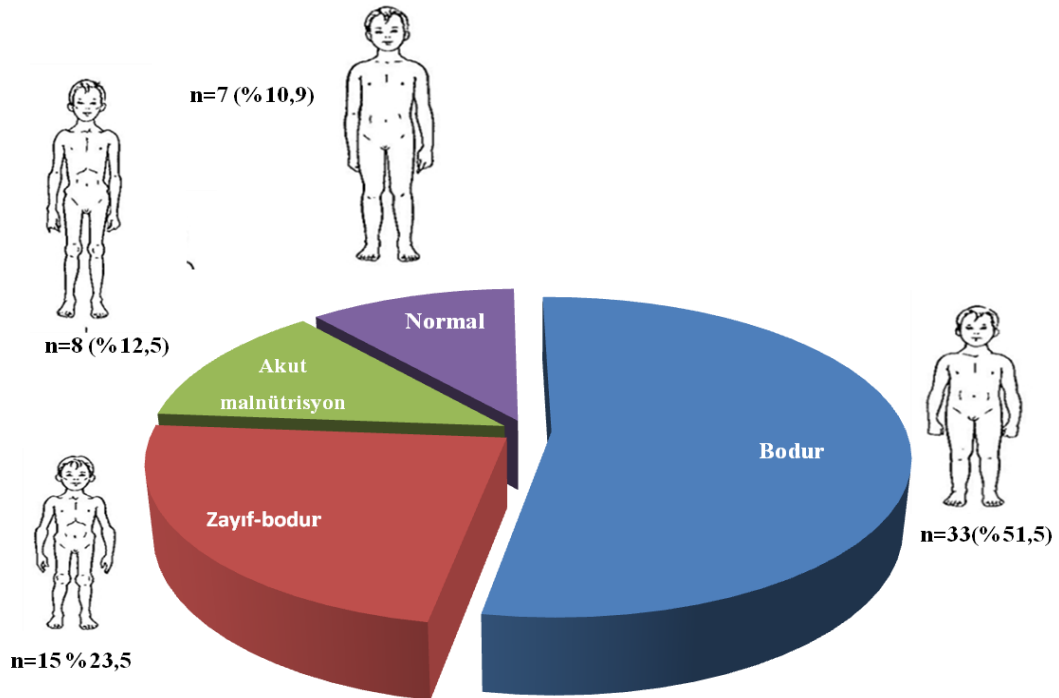
Tablo 4.4. Çölyak hastalarının tanıda antropometrik ölçümleri

	Yaşa göre ağırlık (%)	Yaşa göre boy (%)	Boya göre ağırlık (%)	Vücut kitle indeksi (kg/m ²)
Ortalama	76±12,75 (40-112)	95±10,33 (75-126)	90±5,56 (77-104)	15,87±2 (12,43-24,22)
Vücut kitle indeksi (%)				
n (%)	< 5	5-15	15-85	85-95
	15 (%23,4)	16 (%25)	32 (%48,6)	2 (%3)
	Ağırlık		Boy	
n (%) ≤-2 SDS	21 (%32,3)		30 (%46,1)	

Hastaların tanıda %75'inde kronik malnütrisyon (bodurluk), %89,1'inde yaşıya göre akut malnütrisyon vardı (Tablo 4.5). Waterlow sınıflaması ile değerlendirildiğinde hastaların %53,1'i bodur, %23,4'ü zayıf- bodur olmak üzere toplam %76,5'inde bodurluk saptandı. (Şekil 4.1).

Tablo 4.5. Çölyak hastalarının tanıda malnütrisyon sınıflaması

	Normal	Malnütrisyon		
		Hafif	Orta	Ağır
Yaşıya göre ağırlık (%)	7 (%10,9)	31 (%48,4)	20 (%31,3)	6 (%9,4)
Yaşıya göre boy (%)	16 (%25)	16 (%25)	25 (%39,1)	7 (%10,9)
Boya göre ağırlık (%)	41 (%64)	20 (%31)	3 (%5)	-



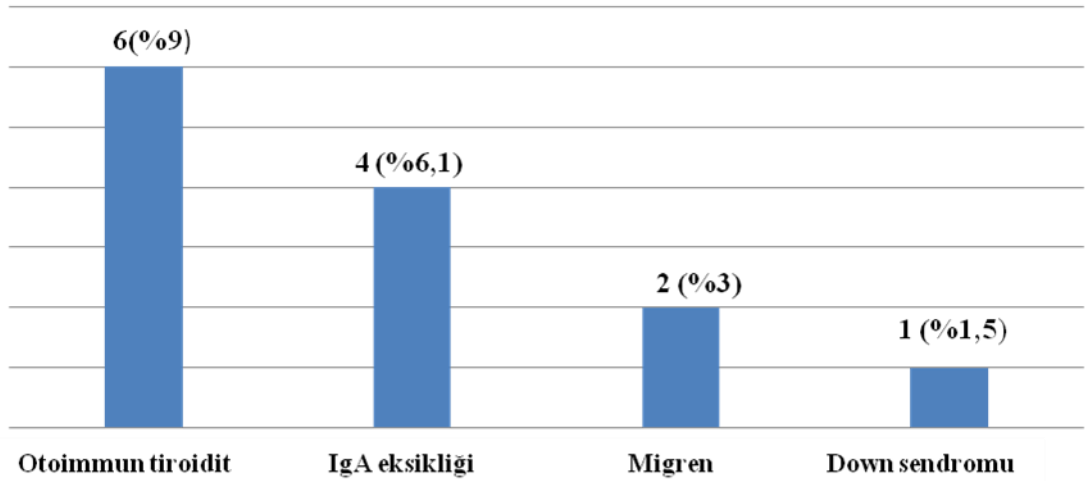
Şekil 4.1. Çölyak hastalarının tanıda Waterlow sınıflandırması

Çölyak hastalarının ortalama tanı yaşı $6,7\pm4,6$ yaş (11 ay-17,5 yıl) arasındaydı. Yakınmalarının süresi ortalama 12 ay'dı. Tipik ve atipik çölyak hastalarının bulguları karşılaştırıldığında atipik çölyak hastalarında tanı yaşının daha geç, yakınmalarının süresinin de daha uzun olduğu belirlendi. Atipik çölyak hastalarının yaşa göre boy ve yaşa göre ağırlık yüzdeleri tipik hastalara göre daha düşüktü (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Tipik ve atipik çölyak hastalarının demografik ve antropometrik bulgularının karşılaştırılması

	Çölyak tipi		P
	Tipik (n=35)	Atipik (n=30)	
Tanı yaşı ort $\pm$ SD (yıl)	5,5 $\pm$ 4,7	8,2 $\pm$ 4,2	0,01
Ortanca yakınma süresi(ay) (en küçük-en büyük)	21,48 (0,5-106)	39,01 (0,5-150)	0,05
Boy z skoru	-1,34 $\pm$ 1,3	-2,1 $\pm$ 1,4	0,022
Ağırlık z skoru	-1,35 $\pm$ 0,93	-1,72 $\pm$ 0,82	0,10
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	15,75 $\pm$ 2,3	16,08 $\pm$ 1,7	0,52
Yaşa göre boy (%)	92,78 $\pm$ 4,4	88,76 $\pm$ 5,9	0,003
Yaşa göre ağırlık (%)	79,64 $\pm$ 11	72,9 $\pm$ 13,2	0,035
Boya göre ağırlık (%)	93,48 $\pm$ 10,7	97,18 $\pm$ 9,5	0,15

Çölyak hastalığına eşlik eden diğer durumlar değerlendirildiğinde, altı hastada (%9,2) otoimmün tiroidit, dört hastada (%6,1) IgA eksikliği, iki hastada migren, bir hastada Down sendromu vardı. (Şekil 4.2)



Şekil 4.2. Çölyak hastalığına eşlik eden hastalıklar

Takipli çölyak hastalarının ortalama izlem süreleri $5,13 \pm 3$ yıldır. Hastaların tanı sırasındaki antropometrik verileri ile son kontroldeki antropometrik verileri karşılaştırıldığında boy z skoru, vücut kitle indeksi, yaşa göre boy ve boya göre ağırlıkta anlamlı düzelme olduğu saptandı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Takipli çölyak hastalarının antropometrik ölçümleri

	Tanıda	Kontrolde	p
Boy z skoru	$-1,71 \pm 1,3$	$-1,33 \pm 0,9$	0,012
Ağırlık z skoru	$-1,53 \pm 0,8$	$-0,51 \pm 4,6$	0,05
Vücut Kitle İndeksi (%)	$15,75 \pm 1,6$	$18,1 \pm 2,5$	<0,001
Yaşa göre ağırlık (%)	$75,86 \pm 13,6$	$83,28 \pm 17,8$	0,06
Yaşa göre boy (%)	$90,75 \pm 5,2$	$94 \pm 4,9$	<0,001
Boya Göre ağırlık (%)	$94,48 \pm 9,9$	$98,54 \pm 18$	0,01

Takipli 44 çölyak hastasının diyet uyumları değerlendirildiğinde, hastaların 20'si (%45,5) diyetine tam uymuyordu. Hastalar diyete tam uyanlar ve uymayanlar olarak gruplandırılıp cinsiyet ve çölyak tipi ilişkisi değerlendirildiğinde hiç biriyle anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 4.8). Diyetine uymayan hastaların yaşları $13,5 \pm 3,1$ yıl, uyanların $11,3 \pm 4,4$ yıl idi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 4.8. Diyet uyumu ile yaş cinsiyet çölyak tipi ilişkisi

Takipli çölyak hastaları	Diyete tam uyan n=24		Diyete tam uymayan n=20		p
Yaş (yıl)	11,3±4,4		13,5±3,1		0,071
Cinsiyet	Erkek	Kız	Erkek	Kız	0,40
	9 (%47,4)	15(%60)	10 (%52,6)	10(%40)	
Çölyak tipi	Tipik	Atipik	Tipik	Atipik	0,22
	12 (%48)	12(%66,7)	13(%52)	6 (%33,3)	

Hastaların yaşları, 11 yaştan küçük ve büyük olarak gruplandırılıp değerlendirme yapıldığında, 11 yaş ve altındaki hastaların diyet uyumu 11 yaştan büyük olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,029) (OR: 4,79 Cl:1,1-20,7) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Diyet uyumu ve yaş ilişkisi

		Yaş (yıl)		p	Odd Ratio (%95 güven aralığı)
		n≤11	n>11		
Diyete uyumu	Tam değil	n	3	0,029	4,79 (1,1-20,7)
		%	%21,4		
	Tam	n	11		
		%	%78,6		
Toplam		n	14		
		%	%100		

Takipli çölyak hastalarının antropometrik verilerinin değişimi incelendiğinde, tanı sırasında ve son kontrollerinde bakılan antropometrik verilerin çoğunda anlamlı düzelme olduğu görüldü. Ancak hastaların diyet uyumlarına göre antropometrik verilerindeki değişim karşılaştırıldığında, diyet tam uyan ve tam uymayan grupların son kontroldeki antropometrik verileri arasında fark bulunmadı (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Çölyak hastalarının diyet uyumuna göre antropometrik ölçümleri

	Diyete tam uyan			Diyete tam uymayan			P
	Tanıda	Kontrolde	p	Tanıda	Kontrolde	p	
Boy z skoru	-1,58±1,4	-1,1±1,2	0,08	-1,88±1,3	-1,25±0,8	0,02	0,87
Ağırlık z skoru	-1,6±0,9	-1±1,4	0,05	-1,4±0,8	-1±0,8	0,1	0,94
VKİ (%)	15,2±1,1	17,6±2,5	<0,01	16,4±2	18,8±2,3	<0,01	0,12
Yaşa göre ağırlık(%)	74±5	83,7±21	0,015	78,6±0	82,7±12	0,25	0,86
Yaşa göre boy (%)	91,1±5,9	94,3±5,5	0,001	90,4±4,3	93,6±3,9	0,006	0,61
Boya göre ağırlık (%)	92,9±8	98,9±13	0,01	98,6±11	102,6±11	0,06	0,34

Tüm çölyak hastalarının tanı sırasındaki laboratuvar verileri değerlendirildiğinde 23’ünde (%35,3) anemi saptandı. Bunların tümünde demir eksikliği vardı, 20 (%33,8) hastada ise anemi olmaksızın demir eksikliği vardı. Hastaların 16’sında (%28) folat eksikliği, 6’sında (%10) vitamin B₁₂ düzeyleri düşüktü. Megaloblastik anemisi olan hasta yoktu. Hastaların 29’unda (%45,3) trombositoz, 6’sında (%10) transaminaz yüksekliği, 4 hastada (%11) hipoalbuminemi vardı (Tablo 4.11).

Tipik çölyak hastalarında serum folat düzeyleri (4,4±2,7ng/ml) ile atipik çölyak hastaların serum folat düzeyi (7,2±3,79ng/ml) arasında (p=0,001); tipik çölyak hastalarının serum albümin düzeyi (3,8±0,7g/dl) ile atipik çölyak hastalarının serum albümin düzeyi arasında (4,3±0,4) (p=0,04) ve tipik çölyak hastalarının serum ALT

düzeyi ($29,7 \pm 4$ U/L) ile atipik çölyak hastalarının ALT düzeyleri (22 ± 12 U/L) arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,02$). Tipik çölyak hastalarında folat eksikliği sıklığı (%38,7), atipik çölyak hastalarına göre (%12) anlamlı olarak sıkı ($p=0,02$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Çölyak hastalarının tanıdaki laboratuvar değerleri

	Toplam (n=65)	Tipik (n=35)	Atipik (n=30)	p
Anemi	23/65 (%35,3)	13/35 (%37,1)	10/30 (%33,3)	0,74
Demir eksikliği	43/59 (%72,8)	23/33 (%69,6)	20/26 (%76,9)	0,33
Folat eksikliği	15/56 (%27)	12/31 (%38,7)	3/25 (%12)	0,025
B12 eksikliği	6/60 (%10)	4/32 (%12,5)	2/28 (%7)	0,51
Trombositoz	13/63 (%20,6)	8/34 (%23,5)	5/29 (%17,2)	0,53
Transaminaz ↑	6/61 (%10)	4/33 (%12,1)	2/27 (%7,4)	>0,99
Hipoalbuminemi	4/36 (%11)	4/22 (%18,2)	0/14 (%0)	0,09

Takipli çölyak hastalarının tanı ve kontroldeki laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında kontrolde özellikle hemoglobin, trombosit, folik asit, albumin ve demir parametrelerinde belirgin düzelme olduğu saptandı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Takipli çölyak hastalarının tanı ve kontroldeki laboratuvar değerleri

	Tanıda	Kontrolde	P
Hb (gr/dL)	11,29±1,5	12,31±1,8	<0,001
Hct (%)	34,36±4,1	37,37±4,7	<0,001
Mcv (fL)	74,97±8,6	80,57±8,2	<0,001
Beyaz küre (10³/mm³)	8,84±2,7	6,97±2,1	<0,001
Trombosit (10³/mm³)	392±139	329±75	0,005
Demir(µg/dL)	41,03±34	79,45±4	<0,001
TDBK (µg/dL)	375,9±97	392,8±78	0,64
Satürasyon (%)	12,80±11,5	28,25±39	0,05
Ferritin (ng/mL)	18,25±28	27,8±19	0,05
B12 (pg/mL)	367±176	429±297	0,18
Folat (ng/mL)	5,2±3,3	9,3±3,3	<0,001
Albumin(g/dL)	4±0,4	4,6±0,2	<0,001
	n (%)	n (%)	P
Demir eksikliği anemisi	16/44 (%36)	2/45 (%4,4)	<0,001
Demir eksikliği	30/41 (%73)	13/42 (%31)	<0,001
Folat eksikliği	12/38 (%31,5)	0/36 (%0)	<0,001
Vit B₁₂ eksikliği	5/39 (%12,8)	1/38 (%2,6)	0,04

Diyete tam uyan ve uymayan hastaların en son kontroldeki hematolojik parametreleri karşılaştırıldığında, her iki grupta da hemoglobinin değerlerinde belirgin yükselme olmakla birlikte sadece ferritin ve folat düzeylerin diyetle tam uyan grupta, diğerine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Takipli çölyak hastalarının diyetine uyuma göre laboratuvar değerleri

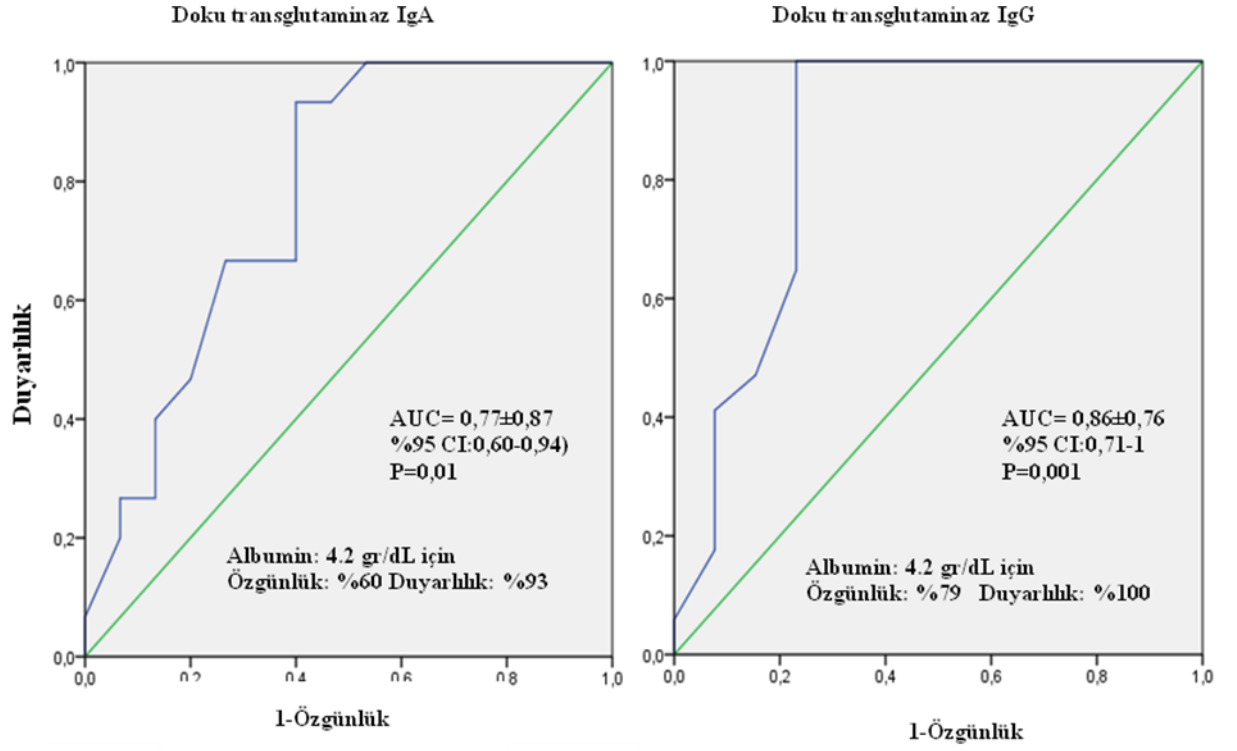
	Diyete tam uyan			Diyete tam uymayan			P
	Tanıda	Kontrolde	p	Tanıda	Kontrolde	p	
Hb (gr/dL)	11,5±1,2	13±1,3	<0,01	11,09±,4	12,6±1,4	0,008	0,43
Hct (%)	34,2±3,4	38,9±4	<0,01	34±3,8	38,4±3	0,006	0,69
Mcv (fL)	76,6±7,1	84,8±5	<0,01	72,7±9	81,9±5	<0,001	0,08
Beyaz küre (10³/mm³)	9,5±3,3	7,6±2,3	0,005	8,1±1,8	6,2±1,6	0,001	0,03
Trombosit (10³/mm³)	419±142	334±83	0,09	363±135	323±67	0,19	0,64
Demir (µg/dL)	42,2±34	80,3±37	<0,01	42,5±38	78,3±46	0,06	0,88
TDBK (µg/dl)	394±92	379±92	0,68	370±125	409±54	0,23	0,28
Satürasyon (%)	11±9	21,1±10	0,008	14±15	22,4±4	0,22	0,76
Ferritin (ng/mL)	20±37	34,8±20	0,08	18±22	19,2±13	0,87	0,009
Vit B₁₂ (pg/mL)	365±144	416,5±140	0,25	364±228	444±400	0,46	0,77
Folat (ng/mL)	6,6±3,7	10,6±3	0,002	3,9±2,1	7,6±3	0,002	0,006
Albumin (g/dL)	4,2±0,2	4,7±0,2	<0,01	3,8±0,5	4,5±0,3	0,03	0,21

Çölyak hastalarının serum albümin, folat, ferritin düzeyleri ile çölyak antikorları olan EMA, anti- TG-2 IgA ve anti- TG-2 IgG arasındaki korelasyon değerlendirildi. Ferritin ile EMA arasında zayıf ve anlamlı korelasyon saptandı. Folat ile EMA ve tTG-2 IgA ve IgG arasında zayıf ve anlamlı korelasyon saptandı. Albümin ile EMA ve tTG-2 IgA ve IgG arasında orta düzeyde ve anlamlı korelasyon saptandı (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Çölyak antikorları ile albümin, folat ve ferritin ilişkisi

		EMA	tTG-2 IgA	tTG-2 IgG
Albümin	n	36	30	30
	r	-0,402	-0,479	-0,611
	p	0,015	0,007	<0,001
Folat	n	50	44	44
	r	-0,372	-0,395	-0,317
	p	0,008	0,008	0,036
Ferritin	n	53	44	43
	r	-0,383	-0,286	-0,294
	p	0,005	0,060	0,055

Çölyak hastalarında dokutransglutaminaz IgA ve IgG negatifliği için serum albümin düzeyinin hassasiyet ve özgünlüğü ROC analizi ile değerlendirildi. Doku transglutaminaz IgA negatifliği için eğri altındaki alan [area under curve (AUC)] %77 p=0,01 bulundu. Serum albümin düzeyinin 4.2 gr/dL sınırı için tTG- IgA negatifliğini gösterme hassasiyeti %93, özgünlüğü %60 bulundu. tTG-IgG negatifliği için AUC)%88,6 (p=0,001) bulundu. Serum albümin düzeyinin 4.2 gr/dL sınırı için tTG-IgG negatifliğini gösterme hassasiyeti %100, özgünlüğü %79 bulundu (Şekil 4.3).

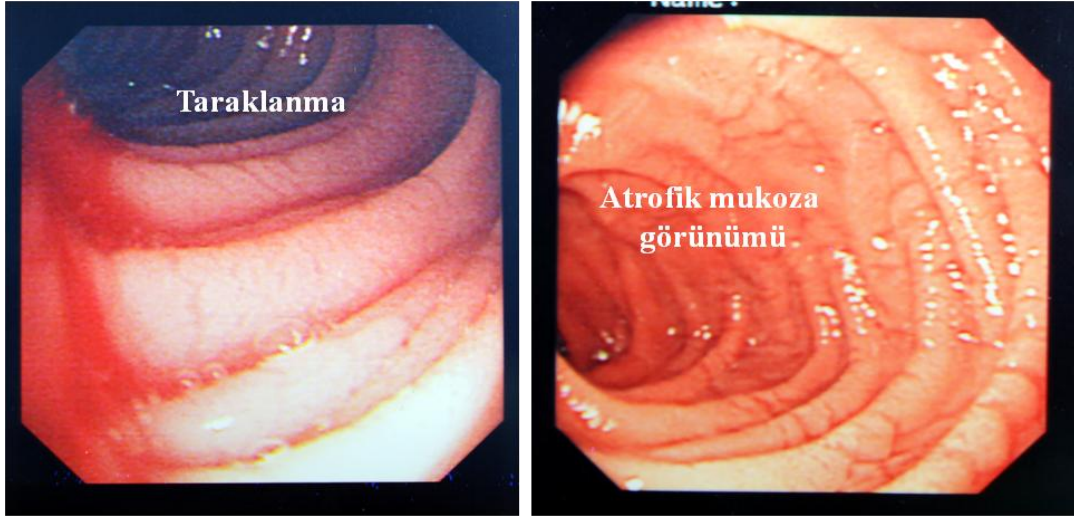


Şekil 4.3. Doku transglutaminaz antikoruna göre serum albümin düzeyinin ROC analizi

Tüm çölyak hastalarının tanı sırasındaki endoskopi bulguları değerlendirildiğinde (dört hastanın endoskopi bilgilerine ulaşamadı), 61 hastanın 14'ünde (%22) duodenum ikinci kısım mukozası normal izlendi. Mukozanın atrofik izlendiği 47 (%78) hastada ise en sık bulgu, 24 (%37,5) hastada izlenen taraksı görünümdü, 18 (%28) hastada pililerde azalma, dört hastada mozaik görünüm (%6,4), üç hastada ödemli mukoza (%4,6), bir hastada da (%1,6) nodülarite izlendi (Tablo 4.15, Şekil 4.4).

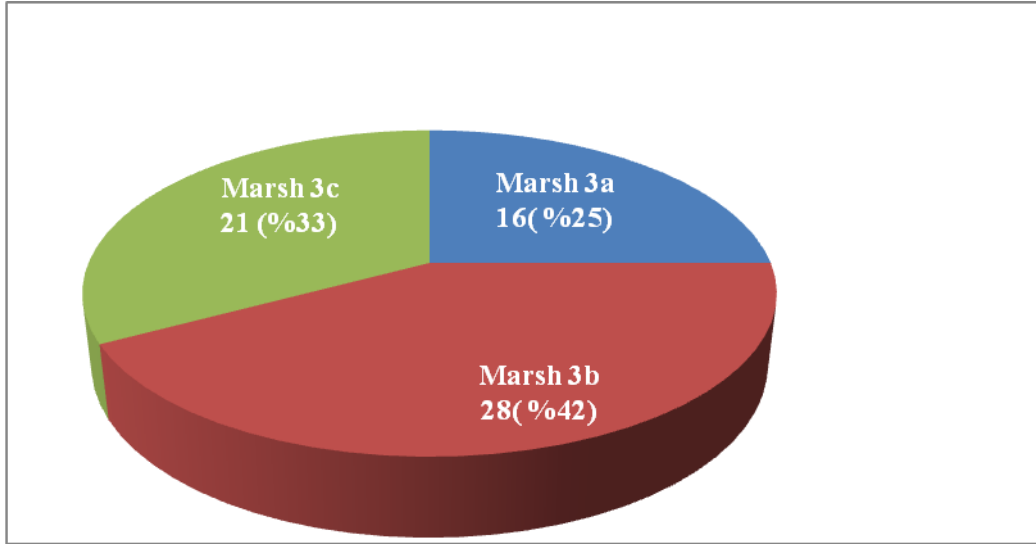
Tablo 4.15 Çölyak hastalarının endoskopi bulguları

Endoskopik görüntü	n	(%)
Normal	14	(%22)
Atrofik mukoza	50	(%78)
Taraksı görünüm	24	(%37,5)
Pililerde azalma	18	(%28)
Nodülerite	1	(%1,5)
Mozaik görünüm	4	(%6,4)
Ödemli	3	(%4,6)

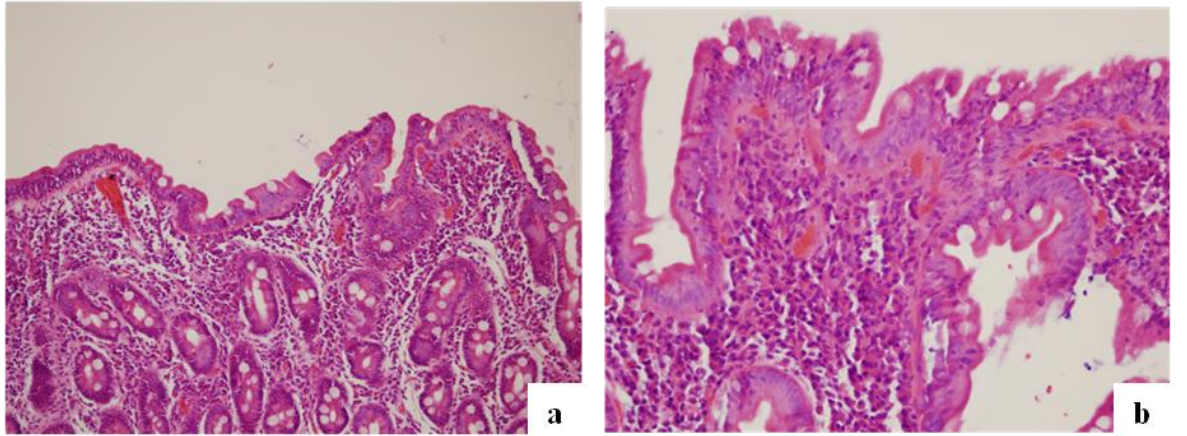


Şekil 4.4. Hastalarımızdan ikisinin endoskopik görüntüleri

Hastaların ince bağırsak patolojileri değerlendirildiğinde, Marsh (Oberhuber) sınıflamasına göre 65 hastanın 21’inde (%33) total villöz atrofi (Marsh 3c), 28’inde (%42) subtotal villöz atrofi (Marsh 3b), 16’sında (%25) parsiyel villöz atrofi (Marsh 3a) saptandı (Şekil 4.5). Total villöz atrofi saptanan hastalardan ikisinin histopatolojik görünümü şekil 4.6’da gösterilmiştir.



Şekil 4. 5. Çölyak hastalarının ince bağırsak histopatolojik bulgularının Marsh (Oberhuber) sınıflamasına göre dağılımı



Şekil 4.6. Hastalarımızdan ikisinin ince bağırsak biyopsisinde total villöz atrofi (Marsh 3c) görünümü a: H&E X 10, b: H&E X 20

Yeni tanı çölyak, takipli çölyak hastaları ve kontrol grubu olmak üzere her üç grupta adezyon moleküllerinin düzeylerine bakıldı. VCAM-1, ICAM-1, E-selektin, VE-Kaderin ve hsCRP'nin ortalama düzeylerinin gruplara göre dağılımı Tablo 4.16'te gösterildi.

Tablo 4.16. Gruplara göre adezyon molekülleri ve hsCRP değerleri

	Yeni tanı (n=21)	Takipli çölyak hastaları (n=44)		Kontrol grubu (n=51)	P
		Diyete tam uyan (n=24)	Diyete tam uymayan (n=20)		
VCAM-1(ng/mL) ort±SD (min-maks)	1320,08±308 (539,6-1829)	1083,6±201 (697-1604)	1050±190 (815-1604)	1120±406 (441-2647)	0,002
ICAM-1(ng/mL) ort±SD (min-maks)	336±99 (176-586)	316±95 (163,8-617,7)	331±103 (213-617)	263±67 (142-418)	0,01
E- SELECTİN(ng/mL) ort±SD (min-maks)	113,92±70,6 (35,9-328,4)	76±44 (20,5-228,3)	68,7±45 (20-228)	76,9±32 (15-160)	0,007
VE- KADERİN(ng/mL) ortanca (min-maks)	2,2 (0-7,7)	1,7 (0-31,3)	1,9 (0-31)	2,6 (0-12)	0,020
hsCRP (mg/L) ortanca (min-maks)	0,6 (0,2-10)	0,45 (0,2-14)	0,35 (0,2-4)	0,7 (0,2-10,8)	0,66

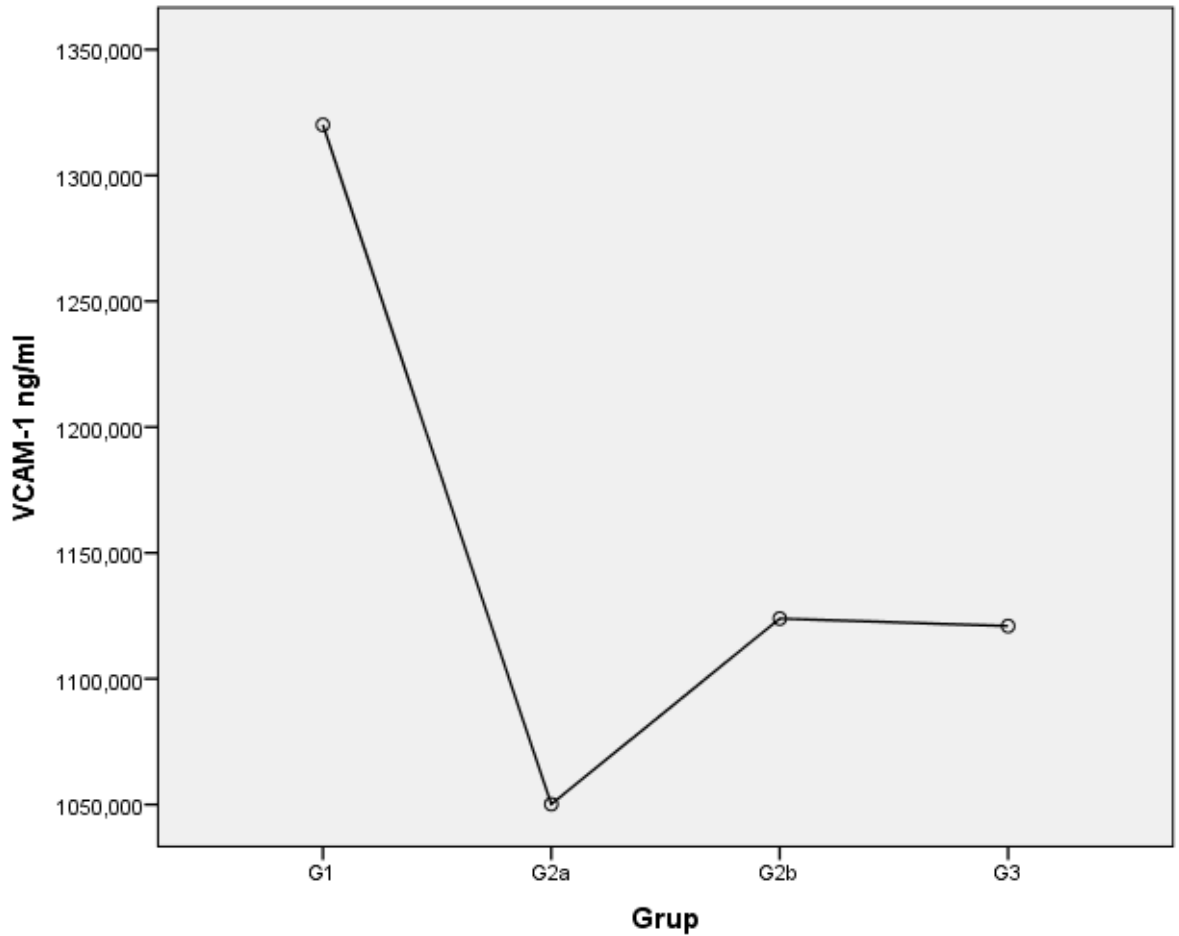
Gruplara göre ortalama VCAM-1 düzeyleri arasında anlamlı fark vardı ($p=0,002$). Yeni tanı çölyak hastalarının ortalama VCAM-1 değerleri (1320 ± 308 ng/ml), kontrol grubuna (1120 ± 406) göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,013$). Diyetine tam uyan takipli hastaların VCAM-1 düzeyleri (1050 ± 190) yeni tanı çölyak hastalarına göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0,006$) (Tablo 4.17, Şekil 4.7).

Tablo 4.17. Gruplara göre VCAM-1 değerleri

	VCAM-1 (ng/ml)	p
Yeni tanı çölyak (G1)	1320 ± 308^a	0,003* 0,006**
Diyetine tam uyan izlem (G2a)	1050 ± 190^b	
Diyetine uymayan izlem (G2b)	$1123,9\pm210^{ab}$	
Kontrol grubu (G3)	$1120,9\pm406^b$	

* G1 ve G2a arasında

** G1 ve G3 arasında



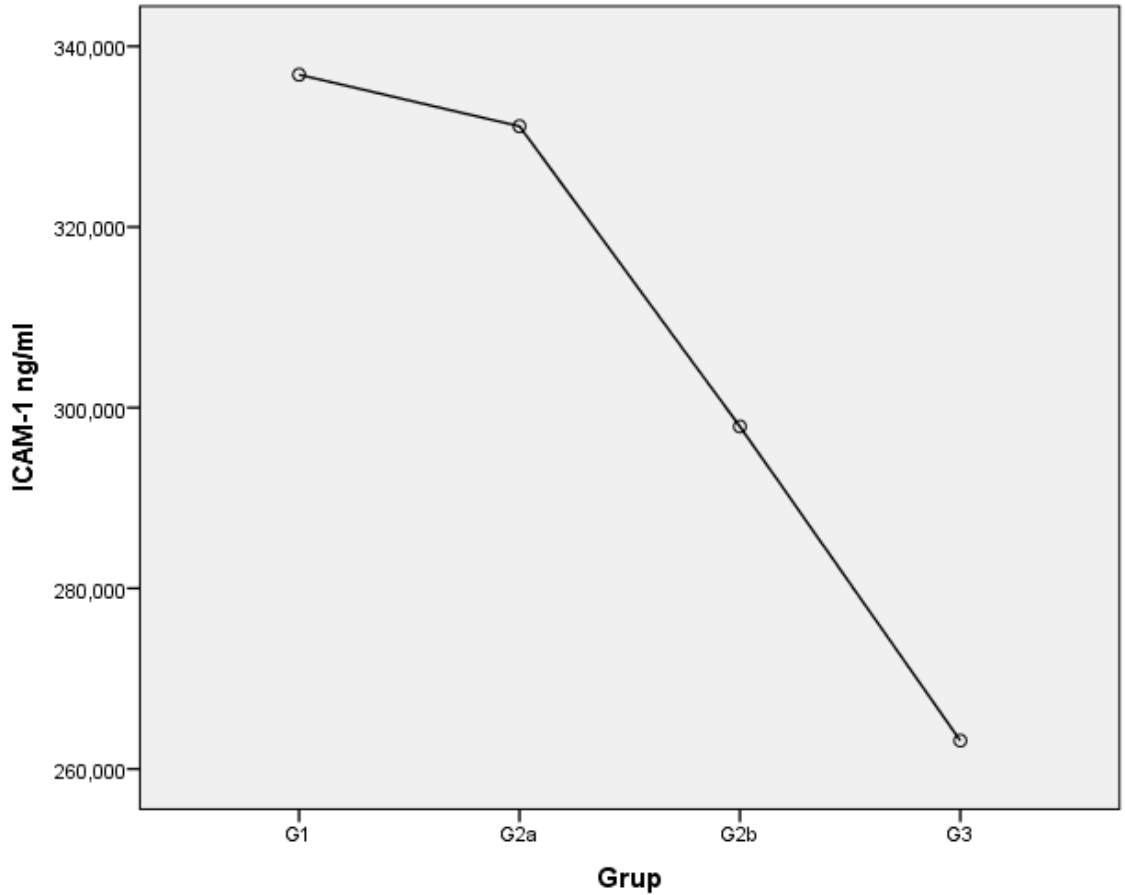
Şekil 4.7. Gruplara göre VCAM-1'in değişimi

Gruplar arasındaki ortalama ICAM-1 düzeyi arasında anlamlı fark vardı ($p=0,01$). Yeni tanı çölyak hastalarının ortalama ICAM-1 düzeyi ($336,8 \pm 99$ ng/ml), kontrol grubuna göre (263 ± 67 ng/ml) anlamlı olarak yüksekti ($p=0,025$) (Tablo 4.16). Diyetle tam uyumlu çölyak hastalarında ICAM-1 düzeyi (331 ± 103) ile kontrol grubu arasında fark yoktu (263 ± 67 ng/ml) ($p=0,9$) (Tablo 4.18, Şekil 4.8).

Tablo 4.18. Gruplara göre ICAM-1 değerleri

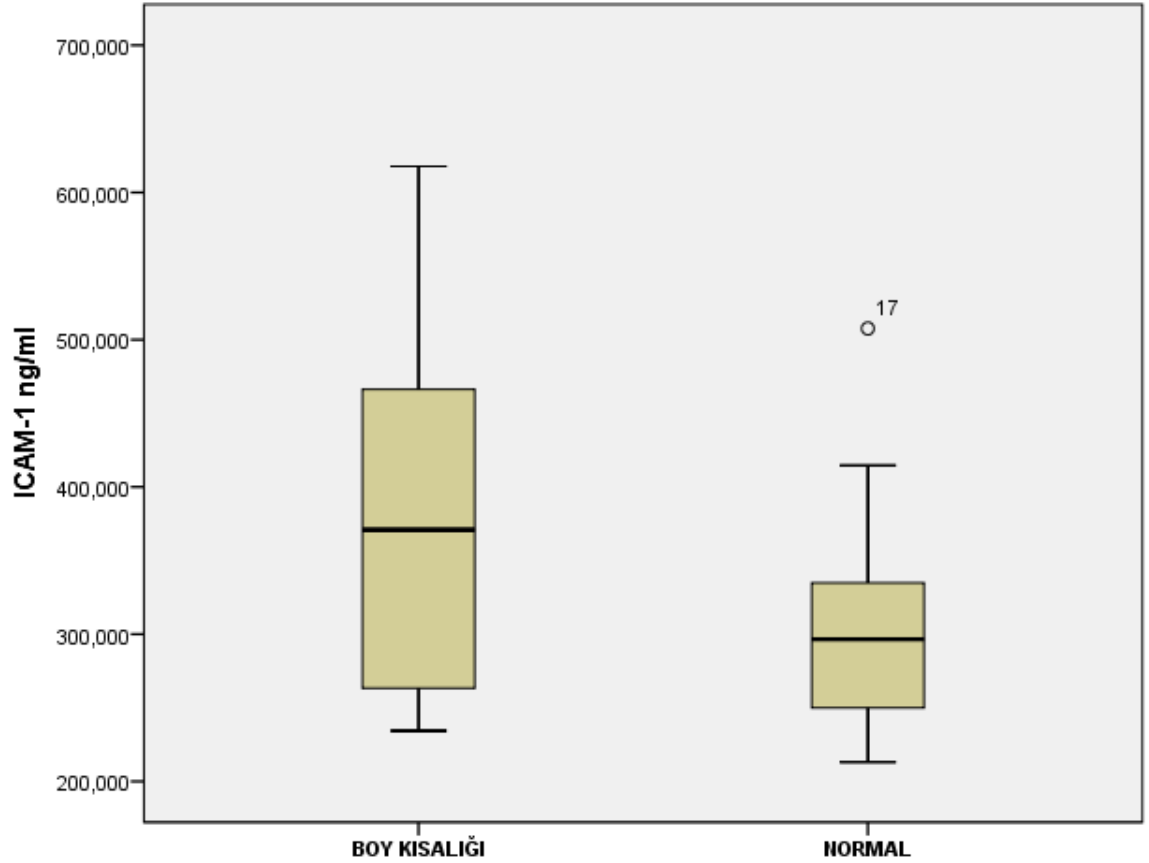
	ICAM-1 (ng/ml)	p
Yeni tanı çölyak (G1)	$336,8 \pm 99^a$	0,025*
Diyetine tam uyan izlem (G2a)	$331,1 \pm 103^a$	
Diyetine uymayan izlem (G2b)	$297,9 \pm 82^{ab}$	
Kontrol grubu (G3)	$263,1 \pm 67^b$	

*G1 ile G3 arasında



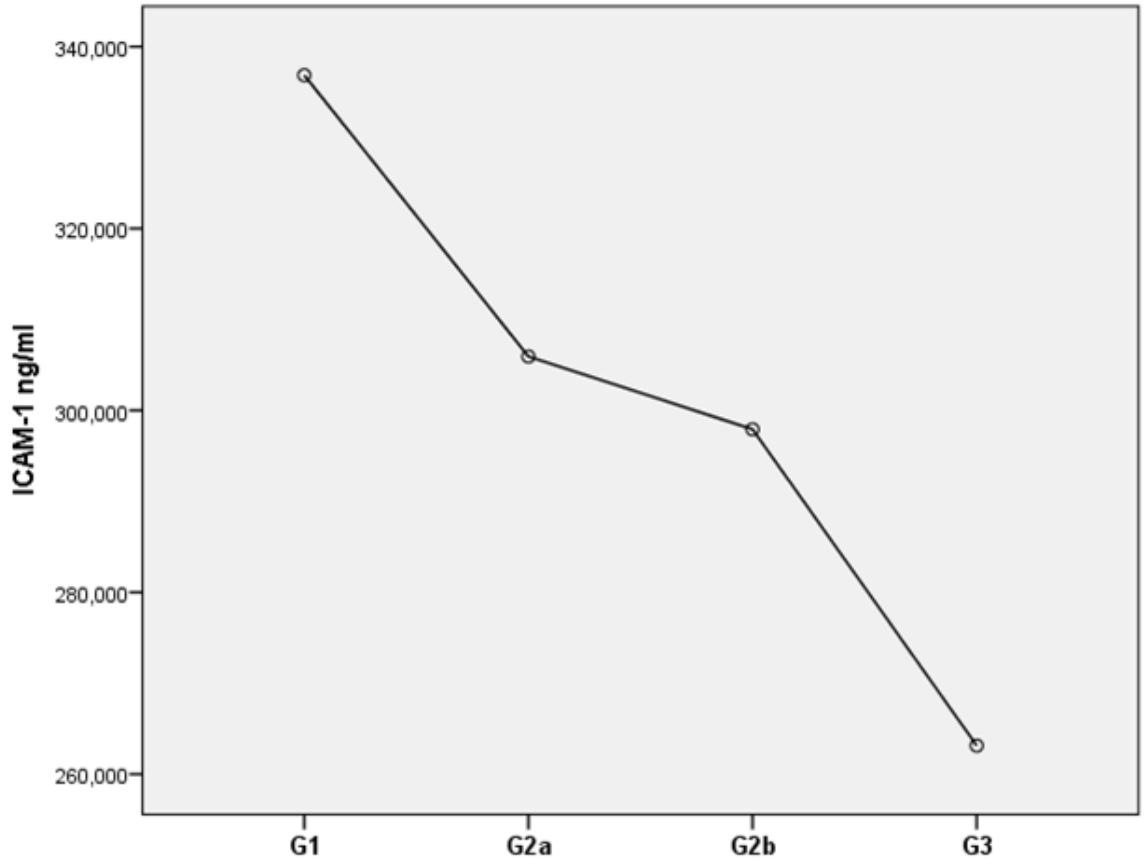
Şekil 4.8. Gruplara göre ICAM-1 değışimi

Diyetine tam uyan çölyak hastalarında boy kısalığının ICAM-1 düzeyi üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde, boy kısalığı olan hastalarda ICAM-1 düzeyleri (381 ± 122), olmayanlara göre (305 ± 83) yüksek bulundu ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,17$) (Şekil 4.9)



Şekil 4.9. Diyetle tam uyumlu hastalarda ICAM-1 ile boy kısalığı ilişkisi

Diyete tam uyan hastalardan boy kısalığı olan sekiz hasta çıkartılarak ICAM-1 düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, diyetle tam uyan grupta ICAM-1 düzeyi ($305,92 \pm 77$ ng/ml) yeni tanı çölyak hastalarına göre ($336,8 \pm 99$ ng/ml) düşük saptandı. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,31$) (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Diyetine tam uyan grupta boy kısalığı olan hastalar çıkarıldıktan sonra gruplar arası ICAM-1 düzeyleri

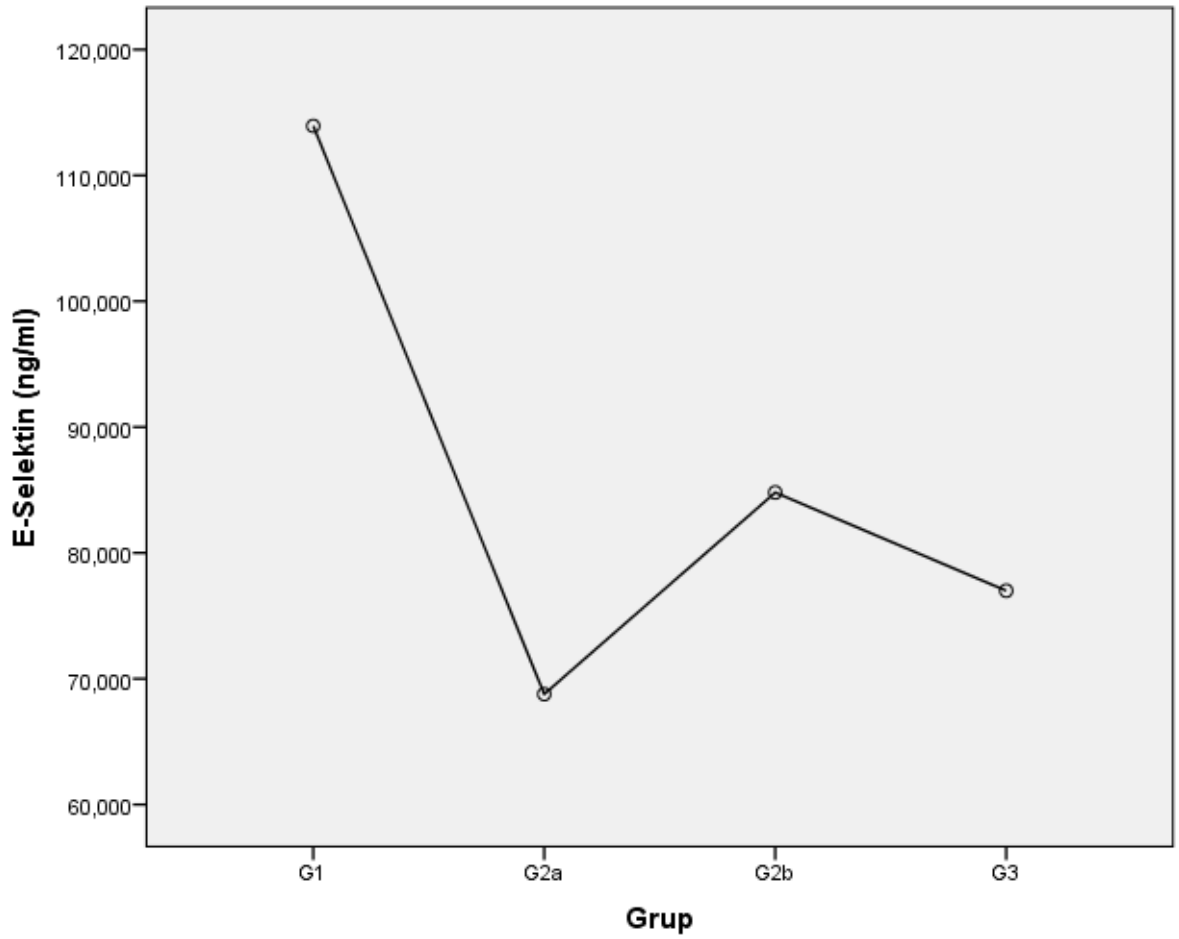
Gruplar arasında ortalama E-selektin düzeyleri arasında fark vardı ($p=0,007$). Yeni tanı çölyak hastalarının ortalama E-selektin düzeyleri ($113,9\pm70$ ng/ml) kontrol grubuna göre ($76,9\pm32$ ng/ml) anlamlı olarak yüksekti ($p=0,007$). Diyetine tam uyan çölyak hastalarının E-selektin düzeyleri ortalaması ($68,7\pm45$ ng/ml) yeni tanı çölyak hastalarına göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0,012$) (Şekil 4.11, Tablo 4.19).

Tablo 4.19 Gruplara göre E-selektin değerleri

	E-Selektin (ng/ml)	p
Yeni tanı çölyak (G1)	$113,9\pm70^a$	0,012* 0,007**
Diyetine tam uyan izlem (G2a)	$68,7\pm45^b$	
Diyetine uymayan izlem (G2b)	$84,7\pm42^{ab}$	
Kontrol grubu (G3)	$76,9\pm32^b$	

*G1 ile G2a arasında

**G1 ile G3 arasında



Şekil 4.11. Gruplara göre E-Selektin'in değişimi

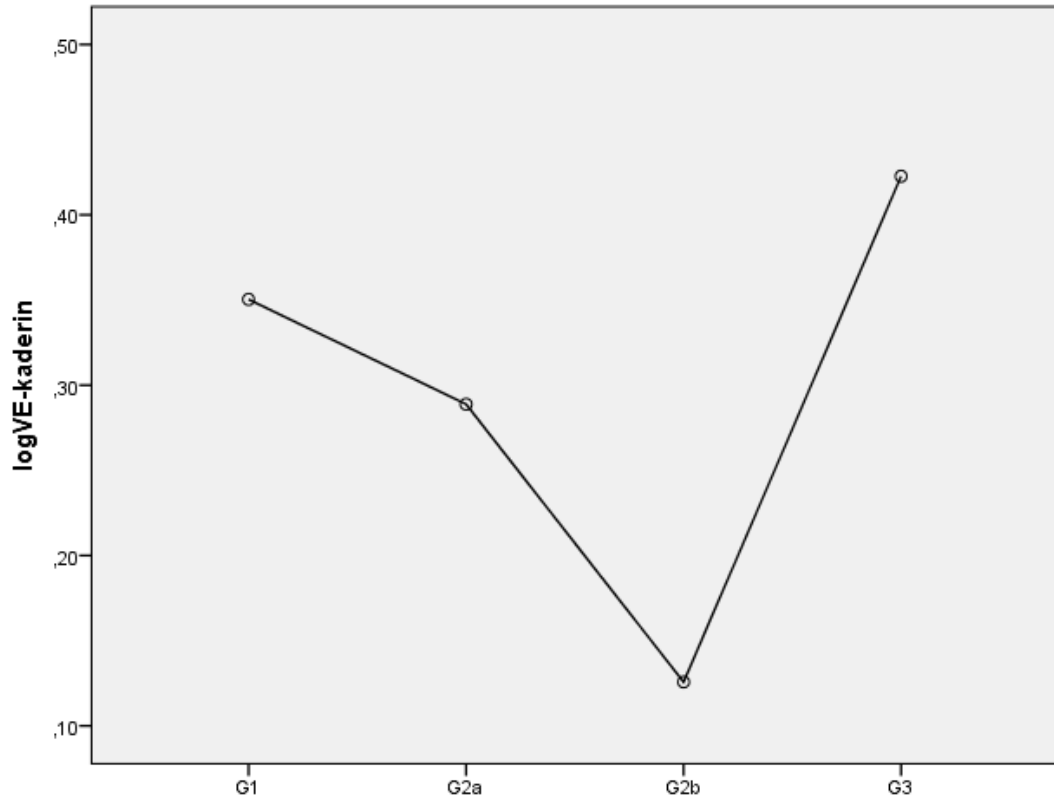
VE-Kaderin değerleri normal dağılıma uymadığı için logaritması alınarak normallik sağlandı. Gruplar arasında ortalama logVE-Kaderin düzeyleri arasında fark saptandı ($p=0,020$). Diyetine tam uymayan takipli lyak hastalarının sonuçları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0,01$) (Tablo 4.20, şekil 4.12).

Tablo 4.20. VE-Kaderinin gruplara göre değerleri

	VE Kaderin* (ng/ml)	LogVE-kaderin	p
Yeni tanı lyak (G1)	2,2	0,35 ^{ab}	0,01**
Diyetine tam uyan izlem (G2a)	1,9	0,28 ^{ab}	
Diyetine uymayan izlem (G2b)	1,2	0,12 ^a	
Kontrol grubu (G3)	2,6	0,42 ^b	

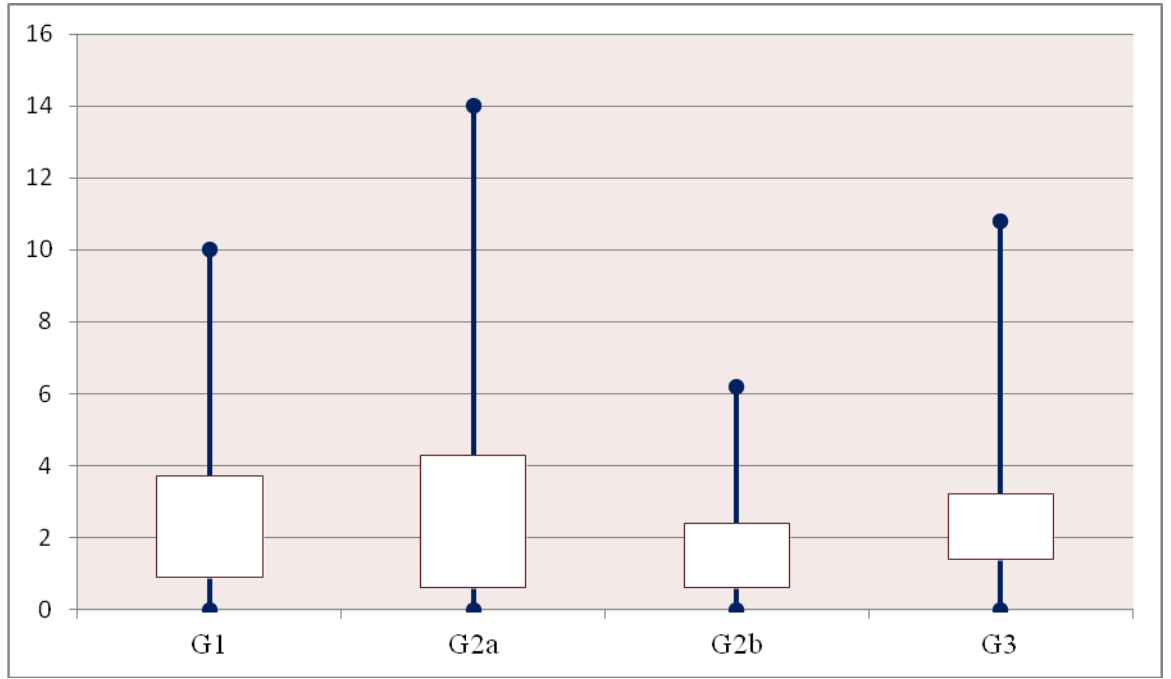
*Ortanca değer

**G3 ile G2b arasında



şekil 4.12. logVE-Kaderin'in gruplara göre değişimi

Gruplara göre hsCRP sonuçları değerlendirildiğinde gruplar arasında fark saptanmadı ($p=0,61$) (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. hsCRP'nin gruplara göre değişimi

Adezyon moleküllerinin, hastaların sosyodemografik ve antropometrik verileriyle ilişkisi değerlendirildi. Hiçbirisinin cinsiyet ile ilişkisi saptanmadı. Hastalar 10 yaş ve altı ve 10 yaş üstü olarak iki gruba ayrılıp yaş ile adezyon moleküllerinin ilişkisi değerlendirildiğinde VCAM-1'in 10 yaş dan küçük çocuklarda büyük olanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (p=0,003) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Adezyon molekülleri ile cinsiyet, yaş ve antropometrik verilerin ilişkisi

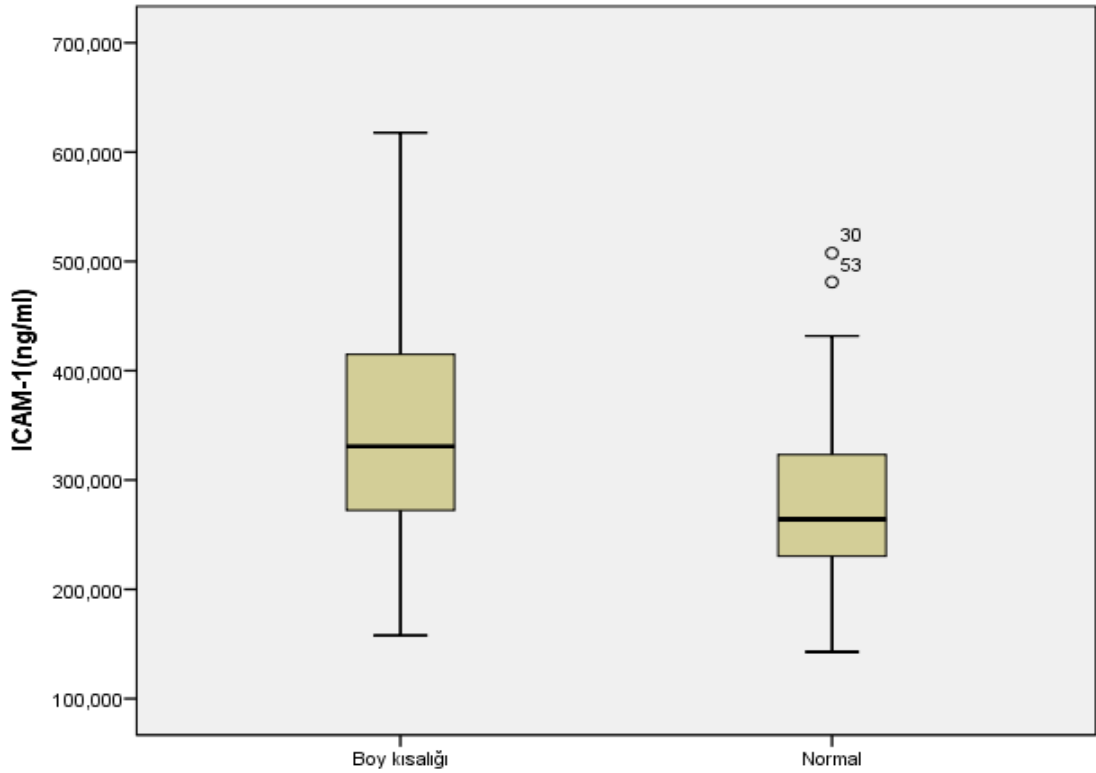
		VCAM-1 ng/mL±SD	p	ICAM-1 ng/mL±SD	p	E- Selektin ng/mL±SD	p	hs- CRP* mg/L	p	logVE- Kaderin ng/mL±SD	p
Cinsiyet	Kız	1132±327	0,7	300±89	0,5	82±51	0,8	0,6	0,9	0,36±0,3	0,2
	Erkek	1156±342		291±91		84±42		0,6		0,27±0,3	
Yaş	≤10	1249±386	0,003	314±80	0,06	96±45	0,06	0,65	0,3	0,36±4	0,3
	>10	1067±266		283±93		74±47		0,5		0,30±3	
YGA	<%90	1138±303	0,87	306±94	0,14	70±47	0,2	0,5	0,13	0,28±0,3	0,13
	≥%90	1149±375		281±80		89±47		0,75		0,39±0,3	
YGB	<%95	1189±273	0,16	317±93	0,02	87±54	0,34	0,6	0,45	0,28±0,4	0,27
	≥%95	1102±374		278±82		78±41		0,55		0,36±0,2	
VKİ	<%15	1215±389	0,16	307±99	0,45	71±35	0,1	0,40	0,1	0,25±0,3	0,19
	≥%15	1116±309		293±85		88±50		0,65		0,35±0,3	
Boy z skoru	≤-2	1242±296	0,02	351±99	0,01	91±50	0,3	0,6	0,9	0,3±0,3	0,7
	>-2	1109±339		278±74		80±46		0,6		0,3±0,3	
Ağırlık z skoru	≤-2	1247±253	0,16	317±99	0,29	78±39	0,66	0,40	0,03	0,15±0,3	0,6
	>-2	1124±342		292±85		84±49		0,60		0,35±0,3	
BGA	<%90	1132±329	0,85	274±66	0,16	87±59	0,5	0,40	0,008	0,28±0,3	0,5
	≥%90	1145±335		302±94		81±43		0,65		0,34±0,3	

*ortanca değer

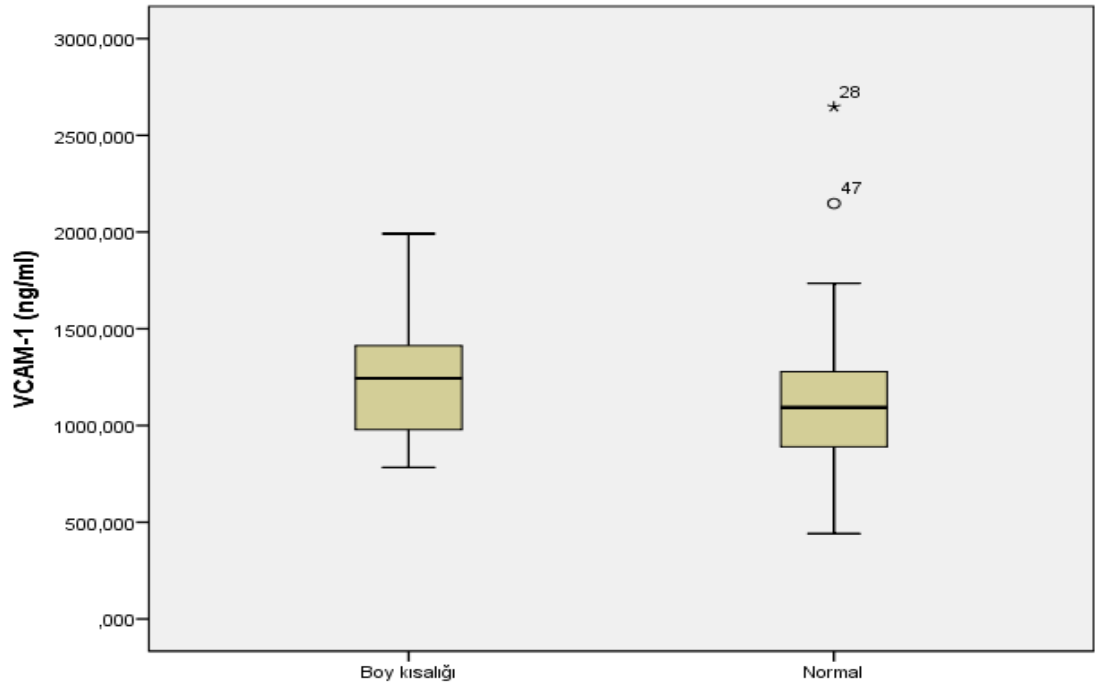
YGA: Yaşa göre ağırlık, YGB: Yaşa göre boy, BGA: Boya göre ağırlık, VKİ: Vücut kitle indeksi

Antropometrik verilerle hsCRP ilişkisi karşılaştırıldığında, ortanca hsCRP düzeyleri ağırlık z skoru -2 standart deviasyonun altında olanlarda 0,40 mg/L, olmayanlara ise 0,60 mg/L bulundu, aradaki fark anlamlıydı (p=0,03). Boya göre ağırlığı düşük olan hastalarda ortanca hsCRP'nin düzeyleri (0,4 mg/L) normal kilolu olanlara göre (0,65) anlamlı olarak düşük bulundu (p=0,008) (Tablo 4.21).

Boy kısalığı ile ICAM-1 ilişkisi değerlendirildiğinde, boy kısalığı (boy z skoru <-2) olan çocuklarda ortalama ICAM-1 düzeyi ortalaması (349 ± 107 ng/mL), olmayanlara göre (278 ± 74 ng/mL) anlamlı olarak yüksek bulundu ($P=0,01$) (Şekil 4.14). Boy kısalığı ile VCAM-1 ilişkisi değerlendirildiğinde, benzer olarak boy kısalığı olan çocuklarda ortalama VCAM-1 düzeyi (1231 ± 297 ng/mL) olmayanlara göre (1112 ± 340 ng/mL) anlamlı olarak yüksek saptandı ($P=0,02$) (Şekil 4.15). Adezyon molekülleri ve hs CRP'nin düzeyleri ile hastaların takip süreleri ve çölyak antikorları (EMA ve anti-TG-2) arasında bir korelasyonu saptanmadı.



Şekil 4.14. Boy kısalığı ICAM-1 ilişkisi



Şekil 4.15. Boy kısıtlığı VCAM-1 ilişkisi

5.TARTIŞMA

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik yatkınlığı olan bireylerde glutene kalıcı duyarlılık sonucu ortaya çıkan bir immün-enteropatidir. Hastalık için en büyük risk 6. kromozomda bulunan HLA- DQ2 ve DQ8 genotipleridir, hastaların en az %98'inde bulunur. ÇH, Avrupa ve Amerika'da en sık görülen kronik hastalıklardan birisidir (26,31). Hastalığın klinik spektrumu, genetik faktörlerin etkisi, glutenin diyetle giriş zamanı, yaş, anne sütü alımı gibi faktörlerle ilişkili olarak subklinik formdan ciddi malabsorpsiyon sendromuna kadar değişebilir. Hastalıkta tartışmasız tek tedavi glutenin diyetten ömür boyu çıkarılmasıdır (1,2). Glutensiz diyeti takiben klinik bulgularda hızlı bir düzelme olur, genellikle kiloda akranlarını yakalama 6-12 ayda, boyda 2-3 yılda olur. Bağırsak mukoza hasarı da 6-12 ay sonrasında düzelir (107).

Son iki dekatta ÇH'nın tanı yaşı ve başvuru bulgularında önemli değişimler olmuş, atipik hastaların sayısı artmıştır (4). Günümüzde hastaların yaklaşık yarısı boy kısalığı, anemi gibi atipik bulgular ile tanı almaktadır (59). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak çölyak hastalarının %53,8'i tipik, %46,2'si atipik bulgulara sahipti. ÇH'da lineer büyüme geriliği çok belirgindir ve boy kısalığı hastalardaki tek bulgu olabilir. Hastaların %8-10'u da boy kısalığı nedeniyle araştırılırken tanı almaktadır, yaklaşık %10-40'ında boy kısalığı vardır. Bizim hastalarımızın %13'ü boy kısalığı nedeniyle başvurmuş ve tüm hastalarımızın %46'sında boy kısalığı saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda çölyak hastalarında boy kısalığı oranları ise %8,2-52,9 arasında bulunmuştur (53-55, 108-109). Bizim sonuçlarımız da bu bilgilerle uyumlu bulundu. Çölyak hastalarında büyüme geriliği ve boy kısalığının nedeni tam olarak açık değildir, genellikle malnütrisyon ya da çinko malabsorbsiyonuna bağlanır. Ayrıca çölyak hastalarında büyüme hormonunun hipotalamik kontrolünün bozulduğu, büyüme hormonu direnci geliştiği ve IGF-1 ve IGF-BP-3 seviyelerinde düşme olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bunlar glutensiz diyetle normale döner (110).

Çölyak hastalığı ince bağırsağı proksimalden distale doğru etkileyen ve yamalı tarzda tutulum gösteren bir hastalıktır. Glutene immünolojik cevap, ince bağırsakta intraepitelyal lenfosit artışı, kript hiperplazisi, ve sonunda villöz atrofiye kadar giden mukoza hasarına neden olur. Bu durum kronik ishal, distansiyon, kilo kaybı, büyüme geriliği ve demir, folik asit ve diğer vitamin eksiklikleri ile sonuçlanır (111).

Çölyak hastalarında en sık demir eksikliği görülür, nedeni inflamasyonun proksimalden başlaması ve demirin de en iyi emilim yerinin proksimal ince bağırsak olmasıdır. Ek olarak, villöz atrofinin derecesine bağlı, %25-54 oranında gizli kanama da olabilir. Çölyak hastalarında anemi prevalansı çalışmalara göre değişmekle birlikte %12-69 arasında bildirilmektedir (112). Ülkemizde çölyak hastalarında yapılan çeşitli çalışmalarda anemi sıklığı %30,9 ile %89 arasında bulunmuştur (53-55,108-109). Çalışmamızda çölyak hastalarında anemi sıklığı %35,3 bulundu. Bunların tümünde demir eksikliği vardı, ayrıca %37,5 hastada da anemi olmaksızın demir eksikliği saptandı. Bizim sonuçlarımız da literatür bilgileri ile uyumlu bulunmuştur.

Folik asit ince bağırsak fırçamsı kenar enzimleri tarafından dekonjuge edilerek başta jejunum olmak üzere, tüm ince bağırsak boyunca emilir ve enterohepatik dolaşıma katılır, vücuttaki depoları sınırlı olup eksikliğinde 2-3 ayda tükenir. ÇH'nda bağırsaklarda meydana gelen inflamasyon ve kronik ishal ile azalmış folat konjugaz aktivitesi ve enterohepatik sirkülasyonun bozulması folat kaybını artırır (112). Ülkemizde yapılan çalışmalarda çölyak hastalarında %15,7- %31,3 oranlarında folik asit eksikliği bildirilmiştir. Kuloğlu ve ark.nın (58) yaptığı bir çalışmada atipik ve tipik çölyak hastalarında folik asit eksikliği açısından fark bulunmazken, Dinler ve ark (53) yaptıkları çalışmada tipik çölyak hastalarında folat eksikliğini atipiklere göre daha sık bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda hastaların %28'inde folat eksikliği saptandı ve Dinler ve arkadaşlarına benzer olarak tipik çölyak hastalarında serum folat düzeyi, atipik hastalara göre daha düşüktü. Vitamin B₁₂, proksimal ince bağırsakta intrensek faktörle kompleks oluşturur, primer emilim yeri ileumdur, bu nedenle ÇH'da eksikliğine diğerlerine göre daha az rastlanılır (113). Dünya genelinde yapılan çalışmalarda eksikliği %8-41 oranında, ülkemizde yapılan

çalışmalarda %4,3 ile %16,7 arasında bildirilmiştir, çalışmamızda da ölyak hastalarında B₁₂ vitamini eksikliği %10 oranında bulundu (53-55, 108-109).

Çölyak hastalığında malabsorpsiyonla ilişkili olarak ya da GİS'ten kayba bağlı olarak albümin düzeyi düşer. Bu düşüklük bazen protein kaybettiren enteropati olarak karşımıza çıkabilir ki, hastalarımızın 3'ünde tanıda protein kaybettiren enteropati tablosu vardı. 2002 yılında Ciacci ve ark'nın (114) yaptığı bir çalışmada ölyak hastalarında intestinal hasarın derecesi ile albümin düzeyi arasında ters bir ilişkili bulunmuştur. Bizim alışmamızda da EMA, tTG-2 antikorları ile serum albümin düzeyi arasında anlamlı bir negatif korelasyon saptandı ve serum albümin düzeyinin (4,2gr/dl sınırı için) tTG-2 antikor negatifliğini gösterme özgülüğü (60-79), hassasiyeti (%93-100) oldukça yüksek bulundu.

Tablo 5.1. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda ölyak hastalarında anemi ve malnütrisyon oranları

	Olgu (n)	Malnütrisyon	Boy kısılığı	Fe eks. anemisi	Folat eksikliği	B₁₂ vit eksikliği
Demir ve ark (108)	104	%51,9	%45,2	%52,9	-	-
Kuloğlu ve ark (58)	109	%37	%42,2	%81,6	%18,3	%8
Sarı ve ark (109)	227	-	%52,9	%30,9	%31,3	%16,7
Dinler ve ark (53)	87	%49,4	%33,3	%56,5	%15,7	%4,3
Balamtekin ve ark (55)	220	%52,7	%8,2	%48,2	-	-
Soylu ve ark (54)	37	%68	%76	%58	-	-
Çalışmamız	64	%32,3	%46,1	%35,3	%28	%10

Çölyak hastalarında diyet uyumu her yaşta, özellikle adölesan dönemde zordur. Adölesan dönemde tanı alan ya da asemptomatik hastalarda diyet uyumu, klasik

semptomlu ve erken çocuklukta tanı alan hastalara göre daha kötüdür (26). Çalışmalarda çocuklarda glutensiz diyetle uyum oranları %45 ile 81 arasında bulunmuştur (37). Ülkemizde yetişkin çölyak hastalarında yapılan bir çalışmada hastaların %71,6'ında diyet uyumu saptanmıştır (115). Çocuklarda yapılan çeşitli çalışmalarda diyet uyumu % 44 ile %58 aralığında bulunmuştur (116-117). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer olarak diyet uyum oranı % 54,5 bulundu.

Çalışmamızda diyetle uyumlu ve uyumlu olmayan hastaların antropometrik verilerindeki düzeltilmeler arasında fark saptanmadı. Literatürde gluten alımı ile büyüme gelişme arasında her zaman doğrusal bir ilişki olmadığı bildirilmiştir. Çölyak hastalarında gluten eliminasyonu ile büyümeyi yakalama çocuklarda açıkça gösterilmesine rağmen, bazı çalışmalarda antropometrik ölçümlerin diyet uyumu ile korele olmadığı bildirilmiştir (116). Birçok çalışmada erken tedaviye rağmen final boyun ortalama 1,5 SD aşağıda kaldığı gösterilmiştir (118-120). Bazı çalışmalarda tam diyet uyumuna ve serolojik antikorların negatifleşmesine rağmen çölyak hastalarının büyümeyi yakalayamadıkları bildirilmiştir (110). Glutensiz diyetle semptomlar, klinik bulgular ve serolojik göstergeler düzelmesine rağmen intestinal mukozal iyileşme tam olmayabilir. Çünkü serolojik remisyon her zaman mukozal iyileşmeyi yansıtmaz. Ayrıca çölyak hastalarında küçük miktar gluten alımı herhangi bir şikayete neden olmasa da, günlük 1mg/gün gluten alımı bile bağırsakta tam mukozal düzeltilmeyi önlemektedir (121,122). İlâveten çölyak hastalarında parsiyel büyüme hormon insensitivitesi de olabilir, hastalığa otoimmün hipofizite bağlı panhipopitüitarizm, ya da büyüme hormon eksikliği eşlik edebilir (110). Bizim çalışmamızda diyetine tam uyduğu ve çölyak serolojisi negatif olduğu halde 8 (%33) hastada boy kısalığı devam etmekteydi. Bunların beşinde son kontroldeki boy z skorları tanıdaki boy z skoruna göre yükselmişti ancak hala -2 SD'nin altındaydı. Diğer üç hastanın z skoru ise tam uyuma rağmen kötüleşmişti. Bu üç hastanın endokrinolojik değerlendirmesinde bir patoloji saptanmadı.

Radlovic ve ark (123) glutensiz diyetle tam uyan ve uymayan çölyak hastalarını karşılaştırarak, her iki grupta da ağırlık, boy ve hemoglobin değerlerinde düzelme olduğunu, iki grup arasında anlamlı fark olmadığını saptadılar. Jadresin ve ark (116)

diyetine uyan ve uymayan hastalar arasında ağırlık z skorunda anlamlı bir fark bulunmasına rağmen, boy z skorları arasında bir fark olmadığını saptadılar. Bizim çalışmamızda da hastaların antropometrik düzelmesiyle diyetle uyumu açısından fark bulunmadı. Laboratuvar değerlerinde ise sadece folik asit ve ferritin düzeylerinde fark vardı; ferritin ve folatın son kontroldeki düzeyi diyetle uyan hastalarda uyamayanlara göre anlamlı olarak yüksekti. Çölyak hastalığı ince bağırsağı proksimalden distale doğru etkileyen bir enteropatidir. Özellikle demirin emilimi proksimal bağırsakta daha iyidir, dolayısıyla biz bu farkı, yakınmalara ve antropometrik verilere yansımaya da mukozal hasarlanmanın bir belirtisi olarak yorumladık.

Diyete uyum, bireylerde sadece gıda alımı ile ilişkili değil aynı zamanda yaşam stili ve yaşam kalitesi ile de ilişkilidir. Adolesan dönemdeki fizyolojik değişimler, seyahat, dışarıda yemek yeme gibi sosyal olaylar sırasında uyumsuzluk yaşanabilir. (26). Klinisyenin bu durumu takip etmesi ve değerlendirmesi zordur (110). Çalışmamızda, 11 yaş ve büyüklerde, altındakilere göre diyet uyumu belirgin olarak bozuktur. Bu da bize, diğer çalışmalara benzer olarak, ergenlik döneminin diyet üzerine olumsuz etkileri olduğunu düşündürmüştür. Çölyak hastalarında diyeti bozmak uzun süre herhangi bir şikayete neden olmayabilir ancak küçük miktar gluten alımı bile jejunum mukozasında inflamatuvar değişimlere sebep olarak otoimmün hastalık, osteopeni, malignite gibi komplikasyonların gelişimine zemin hazırlar, persistan inflamasyon ateroskleroz ve iskemik kalp hastalıkları için de tetikleyici olabilir (7).

Çölyak hastalığı ile diğer otoimmün hastalıkların (tip 1 diyabet, otoimmün tiroidit, otoimmün hepatit gibi) birlikteliği sıktır, bu durum genellikle iki teoriye dayandırılır: birincisi hem çölyak hastalığı için hem de eşlik eden otoimmün hastalık için genlerde dengesiz bağlantı (linkage disequilibrium) olması, diğeri ise gliadinin başlattığı inflamatuvar olayın tip 1 diyabette iyi bilinen “antijen yayılma fenomeniyle” sonuçlanmasıdır. Bu olay çölyak hastalığında çok sayıda organ spesifik antikorları ve eşlik eden otoimmün hastalıkları açıklayabilir (31). Lerner ve ark (124) ÇH’da artan bu otoantijenlerin endotel disfonksiyonu ve tromboza neden olduğunu belirtmişlerdir.

Endotel disfonksiyonu aterosklerozun en erken belirtisidir. Endotel disfonksiyonun saptanması için angiografi, ultrason ve biyokimyasal belirteçlerden yararlanılabilir (80). Sarı ve ark (125) yetişkin çölyak hastalarında doppler ultrasonografi ile brakial arterde akım aracılı dilatasyon yöntemi ile yaptıkları bir çalışmada çölyak hastalarında endotel disfonksiyonu olduğunu gösterdiler. Pitocco ve ark (6) da yaptığı bir çalışmada, karotis intima media kalınlığı ölçümü ile erişkin çölyak hastalarında ateroskleroz riskini daha yüksek bulmuştur. Son yıllarda yapılan başka çalışmalar da çölyak hastalığında ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığı sıklığının arttığını göstermiştir (26). Bunlardan en dikkat çeken, İsveçte yapılan bir çalışmada ÇH olan adölesanlarda erken ateroskleroz riskinin sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanması olmuştur (126). 2008 yılında Wei ve ark (5), 2011 yılında Jonas ve ark (7) yaptıkları prevelans çalışmalarında çölyak hastalarında diğer bireylere göre kardiyovasküler hastalık riskinin daha yüksek olduğunu gözlemlediler. 2013 yılında Emilsson ve ark (19) iskemik kalp hastalığı olan çölyak hastalarında, klasik risk faktörleri olan obezite, sigara içimi ve kolesterol yüksekliği kontrol grubuna göre daha az olduğu halde, ÇH’de kardiyovasküler hastalıkların artmış olmasında sistemik inflamasyonun açıklayıcı rolü olabileceğini vurguladılar.

İnflamasyon, histolojik olarak, lökositlerin kan dolaşımından etkilenen dokuya göçü ile karakterizedir. Bu geçiş için dolaşımdaki lökositlerin endotele yapışması ve migrasyonu gerekir. Lökositlerin endotele yapışma ve yuvarlanmasında E-selektin, endotelden dokuya geçişinde ICAM-1, lenfosit ve monositlerin endotele yapışmasında ise VCAM-1 görev yapar. Endotel hücrelerinin birbirine bağlanmasını ve vasküler geçirgenliği düzenleyen VE-Kaderin de inflamasyon sırasında azalır ve lökositlerin dokuya göçünde etkili olur. Endotel aktivasyonu sırasında adezyon moleküllerinin ekstrasellüler bölgelerinin proteolitik olarak ayrılması ile çözünebilir formları oluşur. ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinin serum düzeyinin artışı endotel disfonksiyonun bir göstergesidir (83,88,91,127).

Diyabetes mellitus, romatoid artrit, kronik böbrek hastalıkları ve enflamatuar bağırsak hastalıkları gibi kronik enflamatuar hastalıklar endotel disfonksiyonu ve

devamında ateroskleroz gelişimine zemin hazırlarlar (97,98,128,129). Bu hastalıklarda ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin serum düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu ve bunların da endotel disfonksiyonu ve aterosklerozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu hastalıklarda, karotis intima kalınlığı artışı, kardiyovasküler hastalıklar, periferik arter hastalıkları ve inme normal topluma göre daha yüksek oranda gelişmektedir (130-132).

Bizim çalışmamızda, çölyak hastalarında vasküler adezyon molekülleri düzeyi değerlendirildi ve glutensiz diyet uyumunun bunlar üzerindeki etkisi araştırıldı. Çalışmamızda yeni tanı ve diyetine uymayan hastalarda VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin serum düzeylerini yüksek bulundu. Önceki çalışmalarda (133-135) çölyak hastalarının jejunum biyopsilerinde, lamina propriyada ICAM-1 düzeylerinin artış gösterdiği saptanmıştı. Jelinkova ve ark (14) yetişkin çölyak hastalarında E-selektin serum düzeylerinde yükselme olduğunu gösterdiler. Bu hastalarda glutensiz diyet ile E-selektin düzeyi normal düzeye gelmişti. Biz de bu çalışmaya benzer olarak E-selektin düzeylerini yeni tanı çölyak hastalarında yüksek, diyetle tam uyan hastalarda normal düzeyde bulduk ve diyetine uymayanlarda ise yüksek düzeyde kaldı. Jelinkova ve ark (14) aynı çalışmada çölyak hastalarında serum ICAM-1 düzeyini de incelediler, yeni tanı çölyak hastalarında yüksek düzeyde buldular, ancak diyetle tam uyan hastalarda ICAM-1 düzeyinin düşüş göstermediğini gözlemlediler. Merendino ve ark (15) çocuk ve yetişkin çölyak hastalarında yaptığı bir çalışmada, yeni tanı çölyak hastalarında serum ICAM-1 düzeyini kontrol grubuna göre yüksek buldular. Bu çalışmada hastaların ICAM-1 düzeyleri glutensiz diyet sonrası kontrol grubuyla benzer düzeylere gelmişti. Biz de çalışmamızda yeni tanı çölyak hastalarında serum ICAM-1 düzeyini yüksek bulduk ancak bizim çalışmamızda diyetle tam uyan hastalarda ICAM-1 düzeyi düşüş göstermedi. Bu hastalardan ICAM-1 düzeyi yüksek olanların %80'inde boy kısalığı vardı. Biz çalışmamızda boy kısalığını ICAM-1 yüksekliği için bir etken olarak bulduk, bu nedenle bu gruptaki ICAM-1'in yüksek oluşunu boy kısalığı olan hastalara bağladık. Çalışmamızda yeni tanı çölyak hastalarında VCAM-1 düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulundu ve diyetle normal düzeylere düştüğü saptandı.

Çalışmamızda yeni tanı ve diyetine uymayan çölyak hastalarında VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu sonuçlar bize bu hastalarda endotel disfonksiyonu ve sistemik inflamasyonun devam ettiğini ve bu hastaların diğer kronik inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi ateroskleroz riskinin artmış olduğunu düşündürdü.

Çölyak hastalığı kronik inflamatuvar bir immün- enteropatidir. İnflamatuvar bağırsak hastalığından en önemli farkı tetikleyicisinin belli olmasıdır. Glutenin diyetten çıkarılması halen en güncel tedavi seçeneğidir. Yapılan çalışmalarda budesonid gibi oral steroidlerin (136,137) çölyak hastalığında iyileşmeye katkısı olduğu gösterilmiştir. Ciacci ve ark (138) yetişkin çölyak hastalarında yaptığı bir çalışmada glutensiz diyetle ilaveten oral budesonid tedavisinin (6 mg/gün 4 hafta) sadece glutensiz diyet alanlara göre malabsorbsiyonu azalttığı, ICAM-1 ve COX2 ekspresyonunu anlamlı olarak düşürdüğünü saptadılar. Bizim hastalarımızda serum ICAM-1 düzeyi diyetine tam uyumlu grupta kontrol grubuna göre yüksek olarak kalmıştı. ICAM-1 düzeyi ile boy kısalığı arasında ilişki olması, ve bu hastalarda diyetle uyuma rağmen boy kısalığının da devam etmesi bize bu hastalarda intestinal inflamasyonun devam ettiğini düşündürdü. Bu sonuç bize diyet uyumuna rağmen yeterli klinik cevap alınamayan, boy kısalığı olan hastalarda ince bağırsak biyopsisinin tekrarlanarak, inflamasyonun devam ettiği durumda steroid ya da antiadezyon molekül tedavileri gibi ileri tedavi araştırmalarının yapılabileceğini düşündürdü.

Nash ve arkadaşları (139), E-selektin, ICAM-1 ve VCAM-1'in dokuz yaşından küçük çocuklarda yüksek serum düzeylerine sahip olduğunu, 9 yaşından itibaren ise azalarak erişkinlerde de daha düşük düzeylerde olduğunu gösterdiler. Pontieux ve ark (140) sağlıklı çocuklarda ICAM-1 ve E-selektin için normal serum düzeyini değerlendirdiler. ICAM-1 ve E-selektin cinsiyete göre farklılık göstermezken yaş büyüdükçe anlamlı olarak azaldığını saptadılar. Biz çalışmamızda ICAM-1, E-selektin ve VE-kaderin düzeylerinde yaş ile bir ilişki saptamazken VCAM-1 düzeyini on yaş altı çocuklarda 10 yaş üstüne göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Çalışmamızda boy kısalığı olan çölyak hastalarında serum VCAM-1 düzeyleri

anlamli olarak yuaksekti. 2010 yılında Abdulwahab ve ark (141) ICAM-1 ve VCAM-1 in serum duzeylerinin vucut kitle indeksi ile orantili olarak yukseldigini, ayrıca erkeklerde kizlara gore daha yuakse olduunu ve 14 yasin altında daha yuakse serum duzeyine sahip olduunu gosterdiler. Yapilan diger calismalarda da adezyon molekullerinin vucut kitle indeksi ile iliskisi olduğu ve obezite ile VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin serum duzeylerinin arttigi saptandi (141-143). Ancak bu calismalarda, hastaların malnütrisyon varligi ya da boy kisaligi ile ilgili bir bilgi verilmemis ve onların etkisi arastirilmamisti. Biz calismamizda kronik malnütrisyonlu boy kisaligi olan cocuklarda VCAM-1 ve ICAM-1 duzeylerini normal kiloda olan cocuklara gore anlamli olarak yuakse bulduk. Özellikle erken cocukluk cagindaki malnütrisyon, buyume yetersizligi ve bodurluk ileri yaslarda artmis kardiyovaskuler sistem hastaliklari, glukoz intoleransi ve metabolik sendrom ile iliskilidir (144,145). Son donem bubrekle yetmezligi olan hastalarda malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz sendromu olarak tanimlanan durumda, malnütrisyonun, inflamasyon ve aterosklerozu artırici ve mortalitede prediktör bir faktör olduğı gösterilmiştir (146,147). Protein enerji malnütrisyonu olan cocuklarda da inflamatuvar sitokinlerin arttigi ve antioksidan kapasitenin azaldigi cesitli calismalarda gösterilmiştir (148-150). Ancak malnütrisyonlu cocuklarda adezyon molekulleri duzeyi bildigimiz kadarıyla daha önce degerlendirilmedi. Biz calismamizda, boy kisaliginin gruplardan bagimsiz olarak VCAM-1 ve ICAM-1 duzeyini yukselttigini gosterdik.

Yapilan calismalarda sepsis, romatoid artrit ve Henoch Schönlein sendromu hastalarda VE- kaderin serum duzeyinde yukselme saptanmistir. Bizim calismamizda VE-kaderin serum duzeyini cölyak hastalarında duşuk bulduk, bu durum diyetine uymayan cölyak hastalarında en belirgin ve istatistiksel olarak anlamliydi (151-153). Vasküler-endotelyal kaderin, temel olarak endotelyal geçirgenlik ve anjiogenezin kontrolünden sorumlu olup lökosit ekstrasvazyonun kontrolünde önemlidir. Çok sayıda hücre içi mesenger, VE-kaderin tarafından regüle edilir ve bunların birçoğu GTP-az sinyalleridir (RhoA ve RhoC gibi). VE-kaderin, Rho C ve Rho A ile Rho kinaz (ROCK)'ı aktive ederek hücre içi aktomiyozin kompleksinin kontraktilitesini uyarir ve vasküler geçirgenligi arttırir (2,155). Doku transglutaminaz-2 enzimi

bağırsak dışı çeşitli dokularda da bulunan, hücre içi kalsiyum bağımlı bir enzimdir. Çölyak hastalığında dolaşımda bulunan tTG-2 otoantikorları sadece bağırsak mukozasında değil, kan damarlarında, lenf damarlarında, karaciğerde ve beyinde de depolanırlar. Beyinde birikim gluten-ataksisi, karaciğerde birikim hepatik bulgularla ilişkilendirilmektedir (155,156). Çölyak hastalarında tTG-2 antikorlarının bağırsakta damarlar çevresinde oluşan birikimleri, anjiogenez ve vasküler geçirgenliği olumsuz etkilemektedir (157). 2009 yılında Myrsky ve arkadaşlarının (158) yaptığı çalışmada tTG antikorlarının ince bağırsaktaki mukozal kan damarları çevresinde depolandığı ve hücre içi küçük GTP-az'lerden RhoA'nın aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Bu durum endotelial geçirgenliğin artışına, lenfosit adezyonu ve dokuya göçüne neden olur. Bizim çalışmamızda, çölyak hastalarında VE- kaderin düzeyleri sağlıklı çocuklara göre daha düşük bulundu. VE-Kaderin düzeyi ile tTG-2 otoantikorları arasında ilişki saptanmadı.

C- reaktif protein (CRP), karaciğerden inflamatuvar sitokinlerin etkisi ile salgılanan ateroskleroza neden olan bir akut faz reaktanıdır. Kronik inflamatuvar hastalıklarda hastalık aktivitesini göstermede uzun süredir kullanılmakla birlikte günümüzde yüksek duyarlı ölçümleri ile kardiyovasküler hastalıklar içinde bir prediktif olarak kullanılmaktadır. Çölyak hastalarının erken yaşta ateroskleroz gelişimi açısından risk altında olup olmadığını araştıran bir çalışmada, 6-8 ay glutensiz diyet sonrasında bakılan CRP düzeylerinin tanı sırasındaki değerlere göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (126). Biz de çalışmamızda çölyak hastalarında inflamasyon belirteci olarak yüksek duyarlı CRP'nin serum düzeylerini ölçtük ancak, çölyak hastaları ile kontrol grubu arasında bir fark saptamadık. Bizim çalışmamıza benzer olarak, de Carvalho ve ark (159) 101 çölyak hastasında yaptığı bir çalışmada da, yeni tanı çölyak hastaları, diyet altındakiler ve kontrol grubu arasında CRP düzeyleri arasında bir fark saptanmamıştı. CRP rutin olarak Crohn hastalığı, romatoid artrit gibi diğer inflamatuvar hastalıklarda izlemde kullanılmasına rağmen, sıklıkla çölyak hastalığında kullanılmaz (19). Bizim sonuçlarımız da benzer olarak CRP seviyesi ile çölyak hastalığı arasında bir ilişki olmadığını gösterdi. CRP düzeyi vücuttaki adiposit dokusuyla doğru orantılı olarak artış gösterir. Obez hastalarda CRP'nin normal kiloda olanlara göre yüksek olduğu iyi bilinir (160). Vücutta çoğalan adiposit dokusu

düşük dereceli inflamasyona neden olur. Bu durum IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırır bunlar da karaciğerden CRP sentezini uyarırlar (160,161). Malnütrisyonlu çocuklarda da tam tersi olarak CRP'nin enfeksiyonlardaki tanısal değeri düşüktür (162). Çalışmamızda CRP'nin antropometrik veriler ile olan ilişkisini değerlendirdik. Boya göre ağırlığı düşük olan zayıf hastalarda CRP düzeyinin normal kiloda olanlara göre daha düşük olduğunu bulduk. Bizim bulgularımız da literatür bilgileriyle uyumluydu.

Çalışmanın kısıtlılıkları: Çalışma 01.07.2012 ve 15.11.2013 tarihleri arasında yapıldı. Bu sürede kriterlerimize uygun olarak yeni tanı çölyak hastası 21 çocuk saptandı. Yeni tanı konan çölyak hastalarımız daha çok sayıda olsaydı daha ayrıntılı istatistik yapma imkanımız olabilirdi. Ayrıca süre kısıtlılığı nedeniyle yeni tanı çölyak hastalarının kendi kontrol değerlerine bakma imkanımız olmadı. Bu hastaları en az bir yıl glutensiz diyet ile takip edip diyet uyumlarına göre kontrol değerlerini görme imkanımız olsaydı istatistiksel açıdan daha kuvvetli sonuçlar elde edilebilirdi.

Sonuç olarak, çalışmamızda adezyon moleküllerindeki değişimler çölyak hastalığında endotel disfonksiyonu olduğunu göstermiştir. Bu da, özellikle diyetle uymayan hastalarda ateroskleroz gelişme riskinin artması anlamına gelmektedir. Bu nedenle çölyak hastalarına, glutensiz diyetle çok sıkı uymalarının yanısıra, sigara, obezite, sedanter yaşam gibi önlenabilir risk faktörlerinden de uzak durmaları konusunda daha dikkatli uyarılar yapılmalıdır. Ayrıca diyetle uyduğu halde boy kısalığı düzelmeyen, mukozal inflamasyonun devam ettiği dirençli hastalarda immün baskılayıcı tedavilerin etkisini araştırmak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya 65 çölyak hastası ve 51 kontrol grubu olmak üzere 116 çocuk alındı.
2. Altmış sekizi kız (% 58,6), 48'i (%41,4) erkekti, yaş ortalamaları $9,9\pm5$ yılı.
3. Altmışbeş çölyak hastasının 35'i (%53,8) tipik çölyak, 30'u (%46,2) atipik çölyak idi.
4. Tipik çölyak hastalarından biri çölyak krizi, bir diğer GİS obstrüksiyon bulgularıyla başvurmuştu.
5. Atipik çölyak hastalarının başvurudaki en sık şikayeti büyüme geriliği (%53,3) ve iştahsızlıktı (%40).
6. Atipik çölyak hastalarının dördü (%13,3) tarama ile saptanmıştı, üç hastada (%1) sadece kabızlık şikayeti vardı.
7. Çölyak hastalarının % 32,3'ünde zayıflık, %46,1'inde boy kısalığı vardı, %75'inde kronik malnütrisyon (bodurluk), %89,1'inde yaşa göre akut malnütrisyon vardı
8. Waterlow sınıflaması ile değerlendirildiğinde, hastaların %53,1'i bodur, %23,4'ü zayıf- bodur olmak üzere toplam %76,5'inde bodurluk saptandı.
9. Çölyak hastalarının ortalama tanı yaşı $6,7\pm4,6$ yaş (11 ay- 17,5 yaş) arasındaydı.
10. Tipik çölyak hastalarının tanı yaşı ($5,5\pm4,7$ yıl) atipiklere göre ($8,2\pm4,2$ yıl) daha küçüktü.
11. Atipik çölyak hastalarının şikayetlerinin başlangıç süreleri (39,01ay) tipiklere göre (21,48 ay) anlamlı olarak daha uzundu.
12. Tipik çölyak hastalarında serum folat düzeyleri ($4,4\pm2,7$ ng/ml) ile atipik çölyak hastaların serum folat düzeyi ($7,2\pm3,79$ ng/ml) arasında anlamlı fark vardı, tipik çölyak hastalarının serum albümin düzeyi ($3,8\pm0,7$ g/dl) ile atipik çölyak hastalarının serum albümin düzeyi arasında da ($4,3\pm0,4$) anlamlı fark saptandı.
13. Takipli 44 çölyak hastasının en son kontroldeki diyet uyumları değerlendirildiğinde % 54,5'inde diyetine tam uyum saptandı.

14. On bir yaş ve küçük hastalarda tam diyet uyumu (%21,4) 11 yaşın üstündekilere göre (%56,7) 4,79 kat daha yüksekti. OR (%95 CI): 4,79 (1,1-20,7)
15. Diyetine tam uyan ve uymayan grupta en son kontroldeki antropometrik verileri açısından fark saptanmadı.
16. Diyetine tam uyan hastaların son kontroldeki ferritin düzeyi ($34,8 \pm 20$ ng/ml) ile diyetine uymayan hastalardaki ferritin düzeyi ($19,2 \pm 13$ ng/ml) arasında, diyetine tam uyan hastalardaki folat düzeyi ($10,6 \pm 3$ ng/ml) ile diyetine uymayan hastalardaki folat düzeyi ($7,6 \pm 3$ ng/ml) arasında anlamlı fark saptandı.
17. Ferritin ile EMA arasında zayıf ve anlamlı korelasyon saptandı. Folat ile EMA ve tTG-2 IgA ve IgG arasında zayıf ve anlamlı korelasyon saptandı. Albümin ile EMA ve tTG-2 IgA ve IgG arasında orta düzeyde ve anlamlı korelasyon saptandı
18. Serum albümin düzeyinin 4.2 gr/dL sınırı için tTG-IgA negatifliğini gösterme hassasiyeti %93-100, özgünlüğü %60-77 bulundu.
19. Hastalardaki en sık endoskopi bulgusu (%37,5) taraksı görünümüdür. Hastaların %22'sinde endoskopi normal bulundu.
20. Hastaların Marsh Oberhuber sınıflamasına göre ince bağırsak patolojileri değerlendirildiğinde 65 hastanın 21'inde (%33) total villöz atrofi, 28'inde (%42) subtotal villöz atrofi, 16'sında (%33) parsiyel villöz atrofi saptandı.
21. Yeni tanı çölyak hastalarının ortalama VCAM-1 değerleri (1320 ± 308 ng/ml), kontrol grubuna (1120 ± 406) göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,013$). Diyetine tam uyan takipli hastaların VCAM-1 düzeyleri (1050 ± 190) yeni tanı çölyak hastalarına göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0,006$).
22. Yeni tanı çölyak hastalarının ortalama ICAM-1 düzeyi ($336,8 \pm 99$ ng/ml), kontrol grubuna göre (263 ± 67 ng/ml) anlamlı olarak yüksekti ($p=0,025$). Diyetine tam uyumlu çölyak hastalarında ICAM-1 düzeyi (331 ± 103) ile kontrol grubu arasında fark yoktu (263 ± 67 ng/ml) ($p=0,9$).
23. Yeni tanı çölyak hastalarının ortalama E-selektin düzeyleri ($113,9 \pm 70$) kontrol grubuna göre ($76,9 \pm 32$) anlamlı olarak yüksekti ($p=0,007$). Diyetine

tam uyan çölyak hastalarının E-selektin düzeyleri ortalaması ($68,7 \pm 45$) yeni tanı çölyak hastalarına göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0,012$).

24. VE-kaderin düzeyleri, yeni tanı çölyak ($2,2 \text{ ng/ml}$), diyetine tam uyan ($1,9 \text{ ng/ml}$) ve diyetine uymayan ($1,2 \text{ ng/ml}$) tüm çölyak hastalarında düşüktü. Diyetine tam uymayan takipli çölyak hastalarının sonuçları kontrol grubuna göre ($2,6 \text{ ng/ml}$) anlamlı olarak düşüktü ($p=0,01$).
25. hsCRP sonuçları değerlendirildiğinde gruplar arasında fark saptanmadı ($p=0,61$).
26. Yaş ile adezyon moleküllerinin ilişkisi değerlendirildiğinde VCAM-1'in 10 yaşdan küçük çocuklarda (1249 ± 386) büyük olanlara göre (1067 ± 266) anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p=0,003$).
27. Ortanca hsCRP düzeyleri ağırlık z skoru -2 standart deviasyonun altında olanlarda $0,40 \text{ mg/L}$, olmayanlarda ise $0,6 \text{ mg/L}$ bulundu ($p=0,03$). Boya göre ağırlığı düşük olan hastalarda ortanca hsCRP'nin düzeyleri ($0,4 \text{ mg/L}$) normal kilolu olanlara göre ($0,65$) anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,008$).
28. Boy kısalığı olan çocuklarda ortalama ICAM-1 düzeyi (349 ± 107), olmayanlara göre (278 ± 74) anlamlı olarak yüksek bulundu ($P=0,01$).
29. Boy kısalığı olan çocuklarda ortalama VCAM-1 düzeyi (1231 ± 297) olmayanlara göre (1112 ± 340) anlamlı olarak yüksek saptandı ($P=0,02$).

Elde edilen bu bilgiler ışığında;

- Çalışmamızda, hastaların %90'ında akut malnütrisyon, 3/4'ünde de kronik malnütrisyon saptandı. Yaklaşık yarısında boy kısalığı saptandı.
- Hastaların yaklaşık yarısı diyetine uymuyordu. Çalışmamızda diyet uyumu üzerine etkili en önemli faktör yaş olarak bulundu. 11 yaş ve küçüklerde diyet uyumu anlamlı olarak daha iyiydi. Bu sonuç ergenliğe girme ve/veya ortaöğrenime geçiş döneminin diyet uyumunda olumsuz etkisi olduğunu gösterdi.
- Serum albümin düzeyinin doku transglutaminaz antikor negatifliğini göstermedeki hassasiyeti albümin düzeyinin takipli çölyak hastalarında diyet uyumu için bir gösterge olabileceğini düşündürdü. Ancak bu konu,

ince bağırsak biyopsileri ile albümin düzeyi ilişkisini karşılaştıracak çalışmalarla desteklenmelidir.

- Çalışmamızda adezyon moleküllerindeki değişimler, çölyak hastalarında inflamasyon ve çölyak otoantikorlarına sekonder olarak endotel disfonksiyonu geliştiğini gösterdi. Glutensiz diyetin bu etkiyi azalttığı saptandı. hsCRP'nin ÇH'da hastalık aktivitesini yansıtmadığı gösterildi.
- Çalışmamızda boy kısalığı ve yaştan adezyon molekülleri düzeyini etkilediği gösterildi.

Sonuç olarak çalışmamızda glutensiz diyetine tam uyuma rağmen boy kısalığı devam eden hastaların olması ve bunlarda da ICAM-1 düzeyinin yüksek saptanması mukozal inflamasyonun devam ettiği olasılığı düşündürdü. Bu nedenle tam diyet uyumuna rağmen büyüme geriliği devam eden hastalarda ince bağırsak biyopsisi yapılarak atrofi varlığının araştırılması uygun olacaktır. Atrofinin devam etmesi durumunda bu hastalara diyetle ilave olarak steroid, TNF alfa blokerleri ve/veya anti adezyon molekül tedavileri gibi tedavilerin eklenmesi ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda çölyak hastalarında endotel disfonksiyonu olduğunun saptanması özellikle diyetle uymayan hastalarda ateroskleroz gelişme riskinin arttığını göstermektedir. Bu nedenle bu hastalara diyet uyumuna ilaveten, sigara, obezite, sedanter yaşam gibi ilave ateroskleroz risk faktörlerinden uzak durmaları konusunda gerekli yaklaşımlar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1) Guandalini S. Celiac disease. in: Guandalini S (ed). Essential Pediatric Gastroenterology Hepatology Nutrition. Chicago: McGraw-Hill. 2005;221-230
- 2) Moore JK, West Sr, Robins G. Advances in celiac disease. Curr Opin Gastroenterol. 2011 Mar;27:112-8
- 3) Ravikumara M, Tuthill DP, Jenkins HR. The changing clinical presentation of coeliac disease. Arch Dis Child. 2006;91:969-71
- 4) Lebenthal E, Shteyer E, Branski D. The changing clinical presentation of celiac disease. Pediatr Adolesc Med 2008;12:18-22
- 5) Wei L, Spiers E, Reynolds N, Walsh S, Fahey T, MacDonald TM. The association between coeliac disease and cardiovascular disease. Aliment Pharmacol Ther 2008 15;27:514-9
- 6) Pıtocco D, Zaccardi F, Martini F, Giubilata S, Liuzzo G, Crea F, Ghirlanda G. The Cardiovascular relevance of celiac disease. Diabetes Care 2012;onlineletters.<http://www.biomedsearch.com/attachments/00/22/35/50/22355023/e20.pdf> Erişim Tarihi: 01.03.2014
- 7) Ludvigson JF, James S, Askling J, Stenestrand U, Ingelsson E. Nationwide cohort study of risk of ischemic heart disease in patients with celiac disease. Circulation 2011 8;123:483-90
- 8) Mormile R. Celiac disease and ischemic heart disease: what is the link?. J Clin Cell Immunol 2013;4: 173-174
- 9) Avşar A, Akçi Ö, Beyter ME, Aterosklerozun patogenezi (Aterogenez). Türkiye Klinikleri J Cardiol Special Topics 2011;4:1-15
- 10) Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. N Engl J Med 1999;340:115-26
- 11) Blankenberg S, Barboux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. Atherosclerosis 2003;170:191-203
- 12) Fotis L, Giannakopoulos D, Stamogiannou L, Xatzipsalti M. Intercellular cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in

- children. Do they play a role in the progression of atherosclerosis? *Hormones (Athens)*. 2012;11:140-6
- 13) Manavalan JS, Hernandez L, Shah JG, Konikkara J, Naiyer AJ, Lee AR, Ciaccio E, Minaya MT, Green PH, Bhagat G. Serum cytokine elevations in celiac disease: association with disease presentation. *Hum Immunol*. 2010;71:50-7
 - 14) Jelínková L, Tucková L, Sánchez D, Krupicková S, Pozler O, Nevoral J, Kotalová R, Tlaskalová-Hogenová. Increased levels of circulating ICAM-1, E-selectin, and IL-2 receptors in celiac disease. *H. Dig Dis Sci*. 2000;45:398-402.
 - 15) Merendino RA, Di Pasquale G, Sturniolo GC, Ruella A, Albanese V, Minciullo PL, Di Mauro S, Gangemi S. Relationship between IL-18 and sICAM-1 serum levels in patients affected by coeliac disease: preliminary considerations. *Immunol Lett*. 2003;85:257-60
 - 16) Morrow DA, Kaski JA. C-reactive protein in cardiovascular disease. <http://www.uptodate.com/contents/c-reactive-protein-in-cardiovascular-disease> Erişim tarihi: 02.02.14
 - 17) Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000;102:2165-8
 - 18) Guran O, Akalin F, Ayabakan C, Dereli FY, Haklar G. High-sensitivity C-reactive protein in children at risk for coronary artery disease. *Acta Paediatr*. 2007;96:1214-9
 - 19) Emilsson L, Carlsson R, Homqvist M, James S, Ludvigsson JF. The characterisation and risk factors of ischaemic heart disease in patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:905-14
 - 20) Maki M. Celiac Disease. In: Kleinman RE, Goulet OJ, Mielli-Vergani G, Sanderson IR, Sherman PM, Shneider BL (eds) *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease* 5th edition. Shelton, CT: People's Medical Publishing House. 2008:319-328
 - 21) Troncone R, Auricchio S. Celiac Disease. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M, Marsha (eds). *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease* 3th edition. Cleveland Ohio: Saunders. 2006:517-528

- 22) Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest* 2007;117:41-49
- 23) Hill ID, Klish WJ, Management of celiac disease in children <http://www.uptodate.com/contents/celiac-disease-in-children-beyond-the-basics> Erişim Tarihi: 02.02.2014
- 24) Dowd B, Walker-Smith J. *British Medical Journal* 1974;2: 45-47
- 25) Rodrigues AF, Jenkins HR. Coeliac disease in children. *Curr Paediatr* 2006;16:317-321
- 26) Guandalini S, Assiri A. Celiac Disease. *JAMA pediatrics*. 2014;168:272-8
- 27) Kang Jy, Kang AH, Gren A, Gwee KA, Ho Ky. Systematic review: world wide variation in the frequency of coeliac disease and changes over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:226-245
- 28) Ertekin V. D nyadaki ve T rkiyedeki   lyak hastalığı prevalansı. İn: Selimoğlu MA (ed)   lyak Hastalığı. İstanbul: Logos yayıncılık. 2008:11-20
- 29) Hill ID, Klish WJ. Clinical manifestations and diagnosis of celiac disease in children. <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-celiac-disease-in-children>. Erişim Tarihi: 03.02.2014
- 30) Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A, Baris Z; Turkish Celiac Study Group. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1512-7
- 31) Fasano A, Catassi C. Coeliac disease in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19:467-7
- 32) Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, Mcmillan S, Murray L, Metzger MH, Gasparin M, Bravi E, Maki M. Coeliac EU Cluster, Project Epidemiology. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med*. 2010;42:587-95
- 33) Demirçeken FG, Kansu A, Kuloğlu Z, Girgin N, G riz H, Ensari A. Human tissue transglutaminase antibody screening by

immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. Turk J Gastroenterol. 2008;19:14-21

- 34) Vildan Ertekin, ,Mukadder Ayse Selimoglu, Fatih Kardas, and Esin Aktas, Prevalence of Celiac Disease in Turkish Children J Clin Gastroenterol 2005;39:689–691
- 35) Gürsoy S, Güven K, Şimşek T, et al. The prevalence of unrecognized adult celiac disease in Central Anatolia. J Clin Gastroenterol 2005; 39: 508-511
- 36) Karaaslan H, Bektaş M, Bozkaya H, et al. Gönüllü kan donörlerinde gluten enteropatisi seroprevalansı. 20. Ulusal Gastroenteroloji Haftası, Kuşadası. Turk J Gastroenterol 2003; 14 (Supp1): 18
- 37) Uenishi TH, Gandolfi L, Almeida LM, Fritsch PM, Almeida FC, Nobrega YK, Pratesi R. Screening for celiac in 1st degree relatives: a 10-year follow-up study. BMC Gastroenterol. 2014;14:36
- 38) Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. Int Rev Immunol. 2011;30:219-31.
- 39) Guandalini S, Setty M Celiac Disease. Curr Opin Gastroenterol. 2008;24:707-12
- 40) McAllister CS, Kagnoff MF. The immunopathogenesis of celiac disease reveals possible therapies beyond the gluten-free diet. Semin Immunopathol. 2012 ;34:581-600
- 41) Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. Gastroenterology. 2009;137:1912-33
- 42) Tüysüz B, Dursun A, Kutlu T, Sökücü S, Çine N, Süoğlu Ö, Erkan T, Erginel-ünaltuna N, Tümay G. HLA-DQ alleles in patients with celiac disease in Turkey. Tissue Antigens 2001;57:540-542
- 43) Tümer L, Altuntaş B, Hasanoğlu A, Söylemezoğlu O, Arınsoy T. Pattern of leukocyte antigens in Turkish children with celiac disease. Ped Internal 2000;42:678-681
- 44) Kuloğlu Z, Doğancı T, Kansu A, Demirçeken F, Duman M, Tutkak H, Ensari A, Girgin N. Turk J Pediatr 2008;50:515-520

- 45) Blanchard T, Fiocchi C, Czinn SJ. Inflammation. In: Kleinman RE, Goulet OJ, Mielli-Vergani G, Sanderson IR, Sherman PM, Shneider BL (eds) Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease 5th edition. Shelton, CT: People's Medical Publishing House. 2008:471-484
- 46) Srivastava M. Gastrointestinal mucosal immunology and mechanisms of inflammation. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay Masha (eds). Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease 3th edition. Cleveland Ohio: Saunders. 2006:85-107
- 47) Kupfer SS, Jabri B. Celiac Disease Pathophysiology. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2012;22:639-60
- 48) DePaolo RW, Abadie V, Tang F, Fehlner-Peath H, Hall JA, Wang W, Marietta EV, Waldmann TA, Murray JA, Semrad J, Kupper SS, Belkaid Y, Guandalini S, Jabri B. Coadjuvant effects of Retionic acid and IL₁₅ induce inflammatory immunity to dietary antigens 2001; 471:220-224
- 49) Hmida NB, Ahmed MB, moussa A, Rejeb MB, Said y, Kourda N, Meresse B, Abdeladhim M, Louzir H, Cerf-Bensussan N. Impaired control of effectors T cells by regulatory T cells: a clue to loss of oral tolerance and autoimmunity in celiac disease 2012;107: 604-611
- 50) Uğraş M, Okkabaz N, Ertem D. Çölyak hastalığının tedavisi gluten kontaminasyonu ve yulaf bilinmezi. İn: Selimoğlu MA (ed) Çölyak Hastalığı. İstanbul: Logos yayıncılık. 2008:163-175
- 51) Guaraldi F, Salvatori G. Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. Front Cell Infect Microbiol. 2012;2:94-98
- 52) Agostoni C, Decsi t, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, Moreno L, puntis J, Rigo J, Shamir R, Szejewska H, Turck D, van Goudoever J: ESPGHAN Committee on Nutrition. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008;46:99-110
- 53) Dinler G, Atalay E, Kalayci AG. Celiac disease in 87 children with typical and atypical symptoms in Black Sea region of Turkey. World J Pediatr. 2009;5:282-6

- 54) Soylu ÖB, Ecevit ÖM. Çölyak hastalığı tanısı ile izlenen olguların klinik değerlendirilmesi. İzmir Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2013;3:38-43
- 55) Balamtekin N, Uslu N, Baysoy G, Usta Y, Demir H, Saltık-Temizel İN, Özen H, Gürakan F, Yüce A. The presentation of celiac disease in 220 Turkish children. Turk J Pediatr 201;52:239-244
- 56) Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmaları 2008. <http://www.hips.hacettepe.edu.tr/TNSA2008-AnaRapor.pdf> Erişim Tarihi: 25.02.2013
- 57) Diamanti A, Capriati T, Basso MS, Panetta F, Di Ciommo Laurora VM, Bellucci F, Cristofori F, Francavilla R. Celiac disease and overweight in children: an update. Nutrients. 2014;6:207-20
- 58) Kuloğlu Z, Kırsacıoğlu CT, Kansu A, Ensari A, Girgin N. Celiac disease: presentation of 109 children. Yonsei Med J 2009;50:627-623
- 59) Admou B, Essaadouni L, Krati K, Zaher K, Sbihi M, Chabaa L, Belaabidia B, Alaoui-Yazidi A. Atypical celiac disease: from recognizing to managing. Gastroenterol Res Pract. 2012; 63:71-87
- 60) Doğan Y. Gluten challenge:kime, ne zaman?. İn: Selimoğlu MA (ed) Çölyak Hastalığı. İstanbul: Logos yayıncılık.2008:176-179
- 61) Özgenç F. Tanıda organ spesifik antikorların yeri. İn: Selimoğlu MA (ed) Çölyak Hastalığı. İstanbul: Logos yayıncılık.2008:138-145
- 62) Balamtekin N. Çölyak hastalığı ve diğer enteropatiler. İçinde: Özen H, Yüce A, Gürakan F, Saltık-Temizel İN, Demir H (eds) Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme. İstanbul:Akademi Yayınevi. 2012: 71-80.
- 63) Demirçeken FG. Gluten enteropatisi (Çölyak hastalığı): Klasik bir öykü ve güncel gelişmeler. Güncel Gastroenteroloji 2011;15:58-72
- 64) Klish WJ, Hill ID. Clinical manifestations and diagnosis of celiac disease in children. <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-celiac-disease-in-children> Erişim Tarihi: 21.02.2014
- 65) Gürsan N. Çölyak hastalığının patolojik özellikleri İn: Selimoğlu MA (ed) Çölyak Hastalığı. İstanbul: Logos yayıncılık.2008:146-159

- 66) Jan bures, stanislav R, Marcela K, tachei I. Papik Z. Milan S. Pozler O. Endoscopic features of coeliac disease. Gastroenterol Hepatol 2005;3:32-41
- 67) Oxentenko As, Grisolano SW, Murray JA, Butgart LJ, Dierhising RA, Alexander jA. The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease. Am J Gastroenterol 2002;97:933-938
- 68) Kasirer Y, Turner D, Lerman L, Schechter A, Waxman J, Dayan B, Bergwerk A, Rachman Y, Freier Z, Silbermintz A. Scalloping is a reliable endoscopic marker for celiac disease. Dig Endosc. 2014;26:232-5
- 69) Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. Eur J Gastroenterol Hepatol.1999;11:1185-94
- 70) <http://surgpathcriteria.stanford.edu/gi/celiac-disease/marsh.html> Erişim tarihi: 01.03.2014
- 71) Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 ;54:136-60
- 72) Türk gıda kodeksi gluten intoleransı olan bireylere uygun gıdalar tebliğı <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2012/01/20120104-8>. Erişim Tarihi: 02.02.2014
- 73) Hill et al. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. JPGN 2005; 40:1–19
- 74) Önder R, Barutçuoğlu B. Endotel. İn: Önder R, Barutçuoğlu B (eds). Endotel 2 Baskı. İstanbul: Levent Ofset Basım. 2007
- 75) Gürel Eİ. Endotelin işlevi ve hastalıklarla ilişkisi. Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2009;21:423-433

- 76) Landmesser U, Drexler H. Endotel disfonksiyonunun klinik anlamı. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20:547-551
- 77) Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109:27-32
- 78) Özdoğu H. İnflamasyonda bir baş aktör: Endotel. http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/6_IBK_03.pdf Erişim Tarihi: 25.02.2014
- 79) Glowinska B, Urban Mirosława, Peczynska J, Florys B. Soluble adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1) and selectins (sE selectin, sP selectin, sL selectin) levels in children and adolescents with obesity, hypertension, and diabetes. *Metabolism*. 2005;54:1020-6
- 80) Poredos P, Jezovnik MK. Testing endothelial function and its clinical relevance. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20:1-8
- 81) Constans J, Conri C. Circulating markers of endothelial function in cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta* 2006;368:33-47
- 82) Ergüler G, Demir N, Demir R. Adezyon moleküllerinin yapısal özellikleri ve fonksiyonları. *T Klin J Med Sci* 2002; 22:314-325
- 83) Terekeci MH, Şahan B, Top C. Hücre adezyon molekülleri. *Nobel Medicus* 2008;4:4-10
- 84) Stiehm ER, Etzioni A. Leukocyte-endothelial adhesion in the pathogenesis of inflammation. <http://www.uptodate.com/contents/leukocyte-endothelial-adhesion-in-the-pathogenesis-of-inflammation>. Erişim Tarihi: 25.02.2014
- 85) Vestweber D. *Immunol Rev*. 2007 Aug;218:178-96. Adhesion and signaling molecules controlling the transmigration of leukocytes through endothelium.
- 86) Petri B, Bixel G. Molecular events during leukocyte diapedesis. *FEBS Journal* 2006;273:4399-4407
- 87) Çakar A, Hücre adezyon moleküllerinin enfeksiyon sürecindeki rolü. *T Klin J Microbiol-Infec* 2003;2:44-51
- 88) Darka Ö, Hücre adezyon molekülleri ve enflamasyondaki rolleri. *T Klin J Microbiol-Infec* 2003;2:36-43

- 89) Engelhardt B, Wolburg H. Transendothelial migration of leukocytes: through the front door or around the side of the house? *Eur J Immunol* 2004;34:2955-2963
- 90) Haris ES, Nelson WJ. VE-cadherin: at the front, center, and sides of endothelial cell organization and function. *Curr Opin Cell Biol* 2010;22:651-658
- 91) Vestweber D. VE-Cadherin: The major endothelial adhesion molecule controlling cellular junctions and blood vessel formation. *Arterioscler Thromb Biol* 2008;28:223-232
- 92) Magro F, Araujo F, Pereira P, Meireles E, Diniz-Ribeiro M, Veloso FT. Soluble selectins, sICAM, sVCAM, and angiogenic proteins in different activity groups of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2004;49:7-8
- 93) Patel RT, Pall AA, Adu D, Keighley MR. Circulating soluble adhesion molecules in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995;7:1037-41
- 94) Gabor weres gıda alllerji adezyon moleküles Veres G, Westerholm-Ormio M, Kokkonen J, Arato A, Savilahti E. Cytokines and adhesion molecules in duodenal mucosa of children with delayed-type food allergy. *Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37:27-34
- 95) Kaur G, Raptap CC, Kumar S, Bhatnagar S, Bhan MK, Merhra NK. Polymorphism in L-selektin, E-selektin and ICAM-1 genes in Asian Indian pediatric patients with celiac disease. *Hum Immunol*. 2006;67:634-8
- 96) M Abel M, Cellier C, Kumar N, Cerf-Bensussan N, Schmitz J, Caillat-Zucman S. Adulthood-onset celiac disease is associated with intercellüler adhesion molecule-1 (ICAM-1) gene polymorphism. *Hum Immunol*. 2006;67:612-7
- 97) Kaski JC, Libby P, Zhao XQ. Pathogenesis of atherosclerosis. <http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-atherosclerosis> Erişim tarihi: 01.03.2013

- 98) Tokgözoğlu L. Ateroskleroz ve enflamasyonun rolü. Arch Turk Soc Cardiol 2009;37:1-6
- 99) Çelik T, Sağdıç A, Çandır M. Kardi,yovasküler risk belirlenmesi için yeni bir gösterge: c-reactive protein. Türkiye Klinikleri J med Sci 2006;26: 169-175
- 100) Daniel EF, Kushner I. Acute faz reactants. <http://www.uptodate.com/contents/acute-phase-reactants>. Erişim Tarihi 25.02.2014
- 101) Screening for cardiovascular risk with C-reactive protein. <http://www.uptodate.com/contents/screening-for-cardiovascular-risk-with-c-reactive-protein> Erişim Tarihi 02.03.2014
- 102) Hancı T, Türkön H, Aydoğdu AÇ, Yıldız Ö, Karademirdi İ,Çoker I. Yüksek duyarlıklı C- reaktif protein (HSCRp) ve obesite ilişkisi. Türk Klinik Biyokimya Derg 2012;10:1-7
- 103) Öner CN, Ömeroğlu RE, Nişli K, Yavuz T, Bornaun H,Türkoğlu Ü, Aydoğan Ü, Dindar A, Ertuğrul T. Ebeveynleri erken koroner kalp hastalığı geçirmiş çocuklarda endotel işlevi ve trombotik sistem değerlendirilmesi.Turk Arch Ped 2011;46:20-25
- 104) Yılmaz Y, Öngen Z. Lipt dışı rik faktörlerinin aterosklerozda önemi: c-reaktif protein odaklı bir değerlendirme Arch Turk Soc Cardiol 2009;37:7-13.
- 105) Gomez, F. et al., Journal of Tropical Pediatrics, 1956, 2, 77
- 106) Waterlow JC, Buzina R, Keller W, Lane JM, Nichaman MZ, Tanner JM. The presentation and use of height and weight data for comparing the nutritional status of groups of children under the age of 10 years. Bull World Health Organ 1977;55:489-498
- 107) Aydoğdu S, Midyat L, Cakir, M, Tumgor G, Yuksekkaya HA, Baran M, Arikan C, Ozgenc F, Yağcı RV. Dig Dis Sci 2009;54:2183-2187
- 108) Demir H, Yüce A, Koçak N, Özen H, Gürakan F. Celiac disease in Turkish children: presentation of 104 cases. Pediatrics International 2000;42:483-487

- 109) Sarı S, Dalgıç B. Çölyak hastalığı ön tanısı ile incelenen 227 hastanın değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005, 1:38-40
- 110) Cristina M, Sara P, Kamilia L, Francesca C, Paola C, Agata B, Mauro B. Short stature in children with coeliac disease. *Pediatric Endocrinology Reviews* 2009;6:457-463
- 111) Wahab PJ, Meijer JWR, Mulder CJJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet. *Am J Clin Pathol* 2002;118:459-463
- 112) Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007;109:412-421
- 113) Friedman A. Micronutrient deficiencies in pediatric celiac disease. *Can Infant Child Adolescent Nutrition* 2012;4:156-167
- 114) Ciacci C, Cirillo M, Cavallaro R, Mazzacca G. Long-term follow-up of celiac adults on gluten-free diet: prevalence and correlates of intestinal damage. *Digestion* 2002;66:178-185
- 115) Purnak T, Efe C, Yüksel O, Beyazıt Y, Özasan E, Altıparmak E. Mean platelet volume could be a promising biomarker to monitor dietary compliance in celiac disease. *Ups J Med Sci* 2001;116:208-211
- 116) Jadresin O, Misak Z, Kolacek S, Sonicki Z, Zizic V. Compliance with gluten-free diet in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:344-348
- 117) Roma E, Roubani A, E. Kolia, Panayiotou J, Zellos A, Syriopoulou VP. Dietary compliance and life style of children with coeliac disease. *J Hum Nutr Diet* 2010;23:176-182
- 118) Gemme G, Vignolo M, Naselli A, Garzia P. Linear growth and skeletal maturation in subjects with treated coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:339-342
- 119) Bosio L, Barera G, Mistura L, Sassi G, Bianchi C. Growth acceleration and final height after treatment for delayed diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:324-329
- 120) De Luca F, Astori M, Pandullo E, Sferlazzas C, Arrigo T, Sindoni A, Magazzu G. Effects of a gluten-free diet on catch-up growth and height

prognosis in coeliac children with growth retardation recognized after the age of 5 years. *Eur J Pediatr* 1988;147:188-191

- 121) Yachha SK, Srivastava A, Mohindra S, Krishnani N, Aggarwal R, Saxena A. Effect of a gluten-free diet on growth and small-bowel histology in children with celiac disease in India. *J Gastro Hepatol* 2007; 22: 1300-1305.
- 122) Bardella MT, Velio P, Cesana BM, Pramplini L, Casella G, Dibella D, Lanzini A, Gambrarotti M, Bassotti G, Villanacci V. Coeliac disease: a histological follow-up study. *Histopathology* 2007;50:465-471
- 123) Radlovic N, Mladenovic M, Lekovic Z, Zivanovic D, Brdar R, Radlovic V, Ristic D, Palvovic M, Stojic Z, Vuletic B, Djurdjevic J, Gajic M. *Srp Arh Celok Lek* 2009;137:623-637
- 124) Lerner A, Agmon-Levin N, Shapira Y, Gilburd B, Reuter S, Lavi I, Shoenfeld Y. The thrombophilic network of autoantibodies in celiac disease *BMC Med.* 2013;11:89
- 125) Sari C, Bayram NA, Doğan FE, Baştuğ S, Bolat AD, Sarı SÖ, Ersoy O, Bozkurt E. The evaluation of endothelial functions in patients with celiac disease. *Echocardiography.* 2012 ;29:471-7
- 126) Marchi SD, Chiarioni G, Arosio E. Young adults with coeliac disease may be at increased risk of early atherosclerosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:162-169
- 127) Alloi M, Tromba M, Di Narda G, Dilillo A, Del Giudice E, Marocchi E, Viola F, Civitelli F, Berni A, Cucchiara S. Premature subclinical atherosclerosis in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr.* 2012;161:589-94
- 128) Jeffrey J. Siracuse and Elliot L. Chaikof. The Pathogenesis of Diabetic Atherosclerosis. *Diabetes and Peripheral Vascular Disease* 2012
- 129) Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T.. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney.Int.* 1999;55:1899-911.

- 130) Thomas S, Baumgart D. Targeting leukocyte migration and adhesion in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflammopharmacology* 2012;20:1-18
- 131) Carter AM, Grant PJ. Vascular homeostasis, adhesion molecules, and macrovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1997;14:423-32
- 132) Bonomini M, Reale M, Santarelli P, Stuard S, Settefrati N, Albertezzi A. Serum levels of soluble adhesion molecules in chronic renal failure and dialysis patients. *Nephron.* 1998 ;79:399-407
- 133) Ala A, Dhillon AP, Hodgson HJ.. Role of cell adhesion molecules in leukocyte recruitment in the liver and gut. *Int J Exp Pathol.* 2003;84:1-16
- 134) Sturgess RP, Macartney JC, Makgoba MW, Hung CH, Haskard DO, Ciclitira PJ. Differential upregulation of intercellular adhesion molecule-1 in coeliac disease. *Clin Exp Immunol.* 1990;82:489-92
- 135) Villanacci V, Facchetti F, Pillan N, Menzini A, Donzelli C, Ugazio AG. Expression of cell adhesion molecules in jejunum biopsies of children with coeliac disease. *Ital J Gastroenterol.* 1993;25:109-16
- 136) Daum S, Ipczynski R, Heine B, Schulzke JD, Zeitz M, Ullrich R. Therapy with budesonide in patients with refractory sprue. *Digestion.* 2006;73:60-8
- 137) Brar P, Lee S, Lewis S, Egbuna I, Bhagat G, Green PH. Budesonide in the treatment of refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2007
- 138) Ciacci C, Maiuri L, Russo I, Tortora R, Bucci C, Cappello C, Santonicola A, Luciani A, Passananti V, Iovino P. Efficacy of budesonide therapy in the early phase of treatment of adult coeliac disease patients with malabsorption: an in vivo/in vitro pilot study. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2009 ;36:1170-6
- 139) Nash MC, Wade AM, Shah V, Dillon MJ. Normal levels of soluble E-selectin, soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), and soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) decrease with age. *Clin Exp Immunol.* 1996 ;103:167-70

- 140) Ponthieux A, herbeth B, Droesch S, Lambert D, Visvikis S. Age-and-sex-related reference values for serum adhesion molecule concentration in healthy individuals: intercellular adhesion molecule-1 and E-P-, and L-selectin. Clin Chemistry 2003;49:1544-1546
- 141) Al-Isa AN, Thalib L, Akanji AO. Circulating markers of inflammation and endothelial dysfunction in Arab adolescent subjects: reference ranges and associations with age, gender, body mass and insulin sensitivity. Atherosclerosis 2010;208:543-549
- 142) Süheyl Ezgü F, Hasanoğlu A, Tümer L, Ozbay F, Aybay C, Gündüz M. Endothelial activation and inflammation in prepubertal obese Turkish children Metabolism. 2005;54:1384-9
- 143) Martos R, Valle M, Morales RM, Cariete R, Gasfon F, Urbano MM.. Changes in body mass index are associated with changes in inflammatory and endothelial dysfunction biomarkers in obese prepubertal children after 9 months of body mass index SD score loss. Metabolism. 2009;58:1153-60
- 144) DeBoer MD, Lima AA, Oría RB, Scharf RJ, Moore SR, Luna MA, Guerrant RL. Early childhood growth failure and the developmental origins of adult disease: do enteric infections and malnutrition increase risk for the metabolic syndrome? Nutr Rev. 2012;70:642-53
- 145) Comba A, Çaltepe G. Tamamlayıcı beslenme ve fonksiyonel besinler in: Baysoy G (ed) Fonksiyonel Besinler. İstanbul akademi yayinevi. 2013:69-79
- 146) Tonnbul HZ, Demir M, altintepe L, Güney I, Yeter E, Türk S, Yeksan M, yıldız A. Malnutrition-inflammation-atherosclerosis (MIA) syndrome components in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. Ren Fail. 2006;28:287-94
- 147) Zyga S, Christopoulou G, Malliarou M. Malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome in patients with end-stage renal disease. J Ren Care. 2011;37:12-5

- 148) Dülger H, Arik M, Sekeroğlu MR, Tarakçioğlu M, Noyan T, Cesur Y, Balahoroğlu R. Pro-inflammatory cytokines in Turkish children with protein-energy malnutrition. *Mediators Inflamm.* 2002;11:363-5
- 149) Ashour MN, Salem SI, El-Gadban HM, Elwan NM, Basu TK.. Antioxidant status in children with protein-energy malnutrition (PEM) living in Cairo, Egypt. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53:669-73
- 150) Sauerwein RW, Mulder JA, Mulder L, Lowe B, Peshu N, Demacker PN, van der Meer JW, Marsh K. Inflammatory mediators in children with protein-energy malnutrition. *Am J Clin Nutr.* 1997;65:1534-9
- 151) Zhang RY, Liu YY, Li L, Cui W, Zhao KJ, Huang WC, Gu XW, Liu W, Wu J, Min D, Mao EQ, Tang YQ. Increased levels of soluble vascular endothelial cadherin are associated with poor outcome severe sepsis. *J Inter Med Research* 2010;38:1497-1506
- 152) Chen T, Guo ZP, Cao N, Qin S, Li MM, Jia RZ. Increased serum levels of soluble vascular endothelial-cadherin in patients with systemic vasculitis. *Rheumatol Int.* 2014 Jan 28
- 153) Sidibé A, Mannic T, Arboleas M, Subileau M, Gulino-Debrac D, Bouillet L, Jan M, Vandhuick T, Le Loët X, Vittecoq O, Vilgrain I. Soluble VE-cadherin in rheumatoid arthritis patients correlates with disease activity: evidence for tumor necrosis factor α -induced VE-cadherin cleavage. *Arthritis Rheum.* 2012;64:77-87
- 154) Harris ES, Nelson WJ. VE-cadherin: at the front, center, and sides of endothelial cell organization and function *Curr Opin Cell Biol.* 2010 j22 651-8
- 155) Lindfors K, Mäki M, Kaukinen K. Transglutaminase 2-targeted autoantibodies in celiac disease: Pathogenetic players in addition to diagnostic tools? *Autoimmun Rev.* 2010;9:744-9
- 156) Koskinen O, Lindfors K, Collin P, Peräaho M, Laurila K, Woolley N, Partanen J, Mäki M, Kaukinen K. Intestinal transglutaminase 2 specific antibody deposits in non-responsive coeliac disease. *Dig Liver Dis.* 2010;42:692-7

- 157) Myrsky E, Syrjänen M, Korponay-Szabo IR, Mäki M, Kaukinen K, Lindfors K. Altered small-bowel mucosal vascular network in untreated coeliac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44:162-7
- 158) Myrsky E, Caja S, Simon-Vecsei Z, Korponay-Szabo IR, Nadalutti C, Collighan R, Mongeot A, Griffin M, Mäki M, Kaukinen K, Lindfors K. Celiac disease IgA modulates vascular permeability in vitro through the activity of transglutaminase 2 and RhoA. *Cell Mol Life Sci.* 2009 ;66:3375-85
- 159) de Carvalho EG, da Rosa Utiyama SR, da Silva Kotze LM, de Messias Reason IT. Serum manan-binding lectin levels in patients with celiac disease: an analysis of clinical and autoimmune features. *Dig Dis Sci.* 2007;52:2145-51
- 160) Kao TW, Lu IS, Liao KC, Lai HY, Loh CH, Kuo HK. Associations between body mass index and serum levels of C-reactive protein. *S Afr Med J.* 2009;99:326-30
- 161) Brooks GC, Blaha MJ, Blumenthal RS. Relation of C-reactive protein to abdominal adiposity. *Am J Cardiol.* 2010;106:56-61
- 162) Page AL, de Rekeneire N, Sayadi S, Aberrane S, Janssens AC, Dehoux M, Baron E. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin and C-reactive protein in malnourished children. *Pediatrics.* 2014;133:363-70