



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE  
CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA  
MERKEZİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**

**ÇÖLYAK HASTALIĞI TANILI ÇOCUKLARDA  
HELICOBACTER PYLORI POZİTİFLİĞİ SIKLIĞI  
VE KLİNİĞE ETKİLERİ**

**Dr. Serçin KARAKAŞ DURMUŞ**

**( TIPTA UZMANLIK TEZİ )**





**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE  
CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA  
VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**

**ÇÖLYAK HASTALIĞI TANILI ÇOCUKLARDA  
HELİCOBACTER PYLORİ POZİTİFLİĞİ SIKLIĞI  
VE KLİNİĞE ETKİLERİ**

**Dr. Serçin KARAKAŞ DURMUŞ**

**Tez Danışmanı: Başasistan Uzm. Dr. Cahit Barış ERDUR**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İZMİR / 2025**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
KISALTMALAR .....	v
TABLolar .....	vi
ŞEKİLLER.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT .....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Çölyak Hastalığı.....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	5
2.1.4. Patogenez .....	5
2.1.4.1. Çevresel Faktörler .....	5
2.1.4.2. Genetik Faktörler .....	7
2.1.4.3. İmmünolojik Faktörler .....	8
2.1.5. Klinik.....	11
2.1.5.1. Tipik ( Klasik ) Çölyak Hastalığı .....	13
2.1.5.2. Atipik ( Non-Klasik ) Çölyak Hastalığı .....	13
2.1.5.3. Sessiz Çölyak Hastalığı.....	14
2.1.5.4. Latent Çölyak Hastalığı.....	14
2.1.5.5. Potansiyel Çölyak Hastalığı .....	15
2.1.6. Tanı .....	15
2.1.6.1. Serolojik Testler .....	16
2.1.6.2. Endoskopi ve Histopatoloji.....	18
2.1.7. Algoritmalar .....	21
2.1.7.1. Semptomatik Hastalarda Tanısal Yaklaşım Algoritması .....	21
2.1.7.2. Asemptomatik Hastalarda Tanısal Yaklaşım Algoritması.....	22
2.1.8. Tedavi, İzlem, Prognoz .....	23
2.2. Helicobacter Pylori.....	25
2.2.1. Tanım .....	25
2.2.2. Tarihçe.....	25
2.2.3. Mikrobiyoloji .....	26

2.2.4. Epidemiyoloji.....	27
2.2.4.1. Bulaş Yolları ve Risk Faktörleri .....	28
2.2.5. Klinik.....	29
2.2.6. Tanı .....	31
2.2.6.1. Non-İnvaziv Testler .....	31
2.2.6.1.1. <i>H.pylori</i> Dışkı Antijen Testi.....	31
2.2.6.1.2. Üre Nefes Testi .....	32
2.2.6.1.3. Serolojik Testler .....	32
2.2.6.2. İnvaziv Testler.....	32
2.2.6.2.1. Üst Sindirim Sistemi Endoskopisi .....	32
2.2.6.2.2. Hızlı Üreaz Testi .....	33
2.2.6.2.3. Histopatolojik Değerlendirme.....	33
2.2.6.2.4. Bakteri Kültürü.....	34
2.2.6.2.5. Moleküler Testler.....	35
2.2.7. Tedavi.....	36
2.3. Malnütrisyon .....	40
2.3.1. Tanım .....	40
2.3.2. Sınıflandırma.....	41
2.3.2.1. Gomez Sınıflandırması.....	41
2.3.2.2. Waterlow Sınıflandırması .....	42
2.3.2.3. Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması .....	43
2.3.3. Çölyak Hastalığı ve <i>H.pylori</i> Enfeksiyonunda Malnütrisyon .....	44
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	46
3.1. Araştırma Planı.....	46
3.2. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri .....	47
3.3. Çalışmadan Dışlama Kriterleri.....	47
3.4. Çalışmanın Örneklem Büyüklüğü.....	47
3.5. Çalışmanın Niteliği ve Türü.....	47
3.6. Bağımlı Değişkenler.....	48
3.7. Bağımsız Değişkenler .....	48
3.8. İstatistiksel Analizler.....	48
3.9. Etik Kurul İzni Ve Helsinki Bildirgesine Uygunluk.....	48
3.10. Çıkar Çatışması .....	48
3.11. Çalışma Tasarımı, Atıf Yöntemi Ve Benzerlik Oranı.....	49
4. BULGULAR.....	50
5. TARTIŞMA .....	61

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	73
7. KAYNAKLAR .....	75
8. EKLER.....	88
8.1. Olgu Rapor Formu .....	88



## TEŞEKKÜR

*Ulu Önder Mustafa Kemal Atatürk* sayesinde bir kadın olarak sahip olabildiğim tüm haklar doğrultusunda ve yine *Yüce Atam'ın* açtığı çağdaş ve aydınlık yolda, bilimin rehberliğinde almış olduğum asistanlık eğitimim süresince, mesleki gelişimime katkı sunan, bilgi ve deneyimleriyle yolumu aydınlatan, bana yalnızca mesleki değil insani değerler açısından da örnek olan çok değerli *hocalarım ve uzmanlarıma,*

Asistanlığımın ilk gününden beri bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tez sürecinde desteğini hissettiğim değerli tez hocam *Uzm.Dr. Cahit Barış ERDUR'a,*

Zorlu asistanlık yıllarımda beraber gülüp beraber ağladığım hep yanımda olan ve desteklerini hiç esirgemeyen çok değerli canım *eşkidemlerime (nam-ı diğer Behçet Uz Aileme)* ve tüm *Behçet Uz pediatri asistan arkadaşlarıma,*

Tüm akademik hayatım boyunca her konuda yanımda olup maddi, manevi desteklerini her zaman hissettiğim, hep çok sevildiğimi ve değerli olduğumu bana hissettiren çok değerli *aileme,*

Zor günlerde kaybettiğim yaşam enerjimi geri kazandıran, omzunu ve kucağını ağlamam için açarak en duygusal anlarımda beni motive eden, en büyük destekçim, hayat arkadaşım ve can yoldaşım olan canım eşim *Furkan DURMUŞ'a* bütün kalbim ve içtenliğimle sonsuz teşekkür ederim.

**Dr. Serçin KARAKAŞ DURMUŞ**

## KISALTMALAR

<b>AGA</b>	: Anti-Gliadin Antikor
<b>APC</b>	: Antijen Sunan Hücre
<b>ARK</b>	: Arkadaşları
<b>ÇH</b>	: Çölyak Hastalığı
<b>DGP</b>	: Deamide Gliadin Peptit
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>dTG</b>	: Doku Transglutaminaz
<b>EMA</b>	: Anti-Endomisyum Antikor
<b>ESPGHAN</b>	: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği
<b><i>H.pylori</i></b>	: Helicobacter pylori
<b>HBYS</b>	: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
<b>HLA</b>	: Human Leukocyte Antigen
<b>IFN-<math>\alpha</math></b>	: İnterferon Alfa
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	: İnterferon Gama
<b>IgA</b>	: İmmünglobulin A
<b>IgG</b>	: İmmünglobulin G
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>MALT</b>	: Mukoza İlişkili Lenfoid Doku
<b>SBÜ</b>	: Sağlık Bilimleri Üniversitesi
<b>SDS</b>	: Standart Deviasyon Skoru
<b>SUAM</b>	: Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
<b>TGF</b>	: Tümör Growth Faktör
<b>TNF</b>	: Tümör Nekrozis Faktör
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi

## TABLULAR

- Tablo 1.** Çölyak Hastalığı İle Birliktelik Gösteren Hastalıklar Ve Prevelansları
- Tablo 2.** Çölyak Hastalığı Klinik Bulguları
- Tablo 3.** Çölyak Hastalığı Klinik Fenotipleri
- Tablo 4.** Çölyak Hastalığında Kullanılan Serolojik Testlerin Duyarlılığı Ve Özgüllüğü (%)
- Tablo 5.** Modifiye Marsh Sınıflaması
- Tablo 6.** *H. pylori* ile İlişkili Sistemik Tablolar
- Tablo 7.** *H.pylori* ile İlişkili Gastrointestinal Sistem Bulguları
- Tablo 8.** *H. pylori* Tanısında Kullanılan Testler
- Tablo 9.** Pediatrik Hastalarda Kullanılan Antibiyotikler Ve Tedavi Dozları
- Tablo 10.** Pediatrik Hastalarda Kullanılan Tedavi Rejimleri Ve Süreleri
- Tablo 11.** Pediatrik Hastalarda İlk Basamak Tedavi
- Tablo 12.** Pediatrik Hastalarda Kurtarma Tedavisi
- Tablo 13.** Gomez Yaşa Göre Ağırlık Sınıflandırması
- Tablo 14.** Waterlow Boya Göre Ağırlık Sınıflaması
- Tablo 15.** Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması
- Tablo 16.** Çölyak Hastalarının Cinsiyete Göre *H. pylori* Dağılımı
- Tablo 17.** Çölyak Hastalarının Tanı Yaşı, Boy Ve Kiloya Ait İstatistik Göstergeleri
- Tablo 18.** Çölyak Hastalarının Tanı Yaşı, Boy Ve Kiloya Ait İstatistik Verilerinin *H.pylori* Durumuna Göre Dağılımı
- Tablo 19.** Çölyak Hastalarının Boy ve Kilo SDS Gruplarına Göre Dağılımı
- Tablo 20.** Çölyak Hastalarının *H. pylori* Durumuna Göre Boy Ve Kilo SDS Gruplarına Dağılımı
- Tablo 21.** İki Yaş Altındaki Hastaların Boya Göre Ağırlık Dağılımı
- Tablo 22.** İki Yaş Altı Malnütrisyonu Olan Hastaların *H.pylori* Durumuna Göre Dağılımı
- Tablo 23.** İki Yaş Üstü Çölyak Hastalarının VKİ Değerlerine Göre Malnütrisyon Dağılımı
- Tablo 24.** İki Yaş Üstü VKİ Değerine Göre Malnütrisyonu Olan Hastaların *H.pylori* Durumuna Göre Dağılımı

- Tablo 25.** Çölyak Hastalarındaki Nütrisyonel Parametrelerin Dağılımı
- Tablo 26.** Çölyak Hastalarında *H.pylori* Durumuna Göre Nütrisyonel Parametrelerin Dağılımı
- Tablo 27.** Nütrisyonel Parametrelerin *H.pylori* Durumuna Göre Dağılımı
- Tablo 28.** Çölyak Hastalarının Histopatolojik Marsh Sınıflamasına Göre Dağılımı
- Tablo 29.** Çölyak Hastalarımızda Görülen Ek Hastalıklar

## ŞEKİLLER

- Şekil 1.** Çölyak Hastalığında Patogenezinde Etkili Temel Mekanizmalar
- Şekil 2.** Çölyak Hastalığı Buz Dağı Modeli
- Şekil 3.** Marsh Sınıflamasına Göre Histopatoloji
- Şekil 4.** *H.pylori* Enfeksiyonu Dünya Üzerindeki Prevalans Haritası
- Şekil 5.** Gastrik Lezyonlar İçin Güncellenmiş Sydney Sınıflaması
- Şekil 6.** Çölyak Hastalarının Cinsiyete Göre Dağılımı
- Şekil 7.** Çölyak Hastalarının *H. pylori* Dağılımı

## ÖZET

**Amaç:** Çalışmada merkezimizde incelenen biyopsiler ile Haziran 2019-Haziran 2024 tarihleri arasında çölyak hastalığı tanısı alan olgularda *Helicobacter pylori* pozitifliği sıklığının hesaplanması ve *H.pylori* pozitif saptanan çölyak hastalarında klinik durumun; malnütrisyon ( yaşa göre boy, yaşa göre ağırlık, boya göre ağırlık, vücut kitle indeksi), nutrisyonel eksiklikler ( demir, b12 vitamini, ferritin düzeyleri), anemi (hemoglobin değeri) varlığı açısından değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Çalışma ile Çölyak Hastalığı ve *H.pylori* enfeksiyonu arasındaki ilişki incelenecektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Haziran 2019-Haziran 2024 tarihleri arasında S.B.Ü İzmir Dr.Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'ne başvuran ve Çölyak Hastalığı ön tanısıyla üst gis endoskopisi yapılarak Çölyak Hastalığı tanısı alan ve eşzamanlı biyopsi patoloji raporunda *H.pylori* durumu belirtilen 140 olgu çalışmaya dahil edildi. Hastaların tanı anındaki yaşları, cinsiyetleri, eşlik eden hastalıkları, boy ve ağırlık ölçümleri, hemoglobin değeri, serum ferritin düzeyi, serum vitamin B12 düzeyi, serum demir düzeyi, üst gis endoskopi biyopsi patoloji raporundaki *H.pylori* pozitiflik durumu ve Marsh sınıflamasına göre evreleri Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS)'nden retrospektif olarak elde edilerek olgu rapor formuna kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 140 çölyak hastası dahil edilmiş olup, olguların %70'i kız, %30'u ise erkekti. Üst gastrointestinal endoskopisi sırasında alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik değerlendirmesinde hastaların %26,4'ünde (n=37) *H.pylori* pozitifliği saptanırken, %73,6'sında (n=103) negatifti. Cinsiyet ile *H.pylori* pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). Histopatolojik inceleme sonucunda, *H. pylori* pozitif ve negatif olguların her ikisinde de en yaygın olarak gözlenen Marsh evresi Marsh 3B saptandı. Marsh evresi ile *H. pylori* varlığı arasında anlamlı bir fark izlenmedi. Olguların antropometrik verileri değerlendirildiğinde; tüm hasta grubunda düşük kilolu olanların oranı %28,6, bodur olanların oranı ise %19,3 olarak tespit edildi. *H. pylori* pozitif grupta bodurluk oranı %24,3 olup, negatif gruba göre daha yüksek saptanmasına

rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ). Nütrisyonel parametreler açısından değerlendirildiğinde; tüm grupta ferritin eksikliği oranı %53,6, anemi oranı yaklaşık %45,0 olarak bulundu. Ayrıca, serum demir, vitamin B12, ferritin ve hemoglobin düzeyleri *H. pylori* pozitif ve negatif hastalar arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Hastaların eşlik eden hastalıkları incelendiğinde, en sık görülen komorbid durumun Tip 1 DM olduğu ve bu durumun 20 hastada (%14,2) mevcut olduğu belirlendi.

**Sonuç:** Çölyak hastalığı tanısı alan çocuklarda *H.pylori* pozitifliği %26,4 oranında saptanmış olup, bu oran genel pediatrik popülasyonda bildirilen sıklıklardan daha az bulunmuş, çölyak hastalarında artmış bir enfeksiyon sıklığı saptanmamıştır. *H.pylori* pozitifliği ile cinsiyet, histopatolojik evre, boy-kilo değerleri ve nütrisyonel parametreleri (hemoglobin, ferritin, demir, vitamin B12) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Çalışma sonuçları, literatürde yer alan bazı çalışmalarla uyumlu şekilde, *H. pylori* enfeksiyonunun çölyak hastalarında daha sık görülmediğini ve klinik tabloyu anlamlı derecede ağırlaştırmadığını ortaya koymuştur. Ancak çölyak hastalarında oldukça yüksek oranda saptanan mikronutrient eksiklikleri, her hastanın tanı anında kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. *H. pylori* enfeksiyonunun klinik sonuçlara etkisini daha net ortaya koyabilmek için daha geniş kapsamlı, çok merkezli ve prospektif tasarımı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Çölyak Hastalığı, *H.pylori* enfeksiyonu, malnütrisyon, anemi, nütrisyonel eksiklikler

## ABSTRACT

**Aim:** In the study, it is aimed to calculate the frequency of *Helicobacter pylori* positivity in cases diagnosed with celiac disease between June 2019 and June 2024 with biopsies examined in our center and to evaluate the clinical status of celiac patients with *H.pylori* positive in terms of malnutrition (height for age, weight for age, weight for height, body mass index), nutritional deficiencies (iron, vitamin B12, ferritin levels), anemia (hemoglobin value). The study will examine the relationship between celiac disease and *H.pylori* infection.

**Materials and Methods:** The study included 140 patients who applied to the Gastroenterology Clinic of S.B.Ü İzmir Dr. Behçet Uz Children's Diseases and Surgery Education and Research Hospital between June 2019 and June 2024 and were diagnosed with Celiac Disease by upper GI endoscopy with a preliminary diagnosis of Celiac Disease and whose *H. pylori* status was indicated in the concurrent biopsy pathology report. The patients' ages at the time of diagnosis, gender, concomitant diseases, height and weight measurements, hemoglobin value, serum ferritin level, serum vitamin B12 level, serum iron level, *H. pylori* positivity status in the upper GI endoscopy biopsy pathology report and stages according to Marsh classification were obtained retrospectively from the Hospital Information Management System (HBYS) and recorded in the case report form.

**Results:** A total of 140 celiac patients were included in the study, 70% of the cases were female and 30% were male. In the histopathological evaluation of the biopsy samples taken during upper gastrointestinal endoscopy, *H. pylori* positivity was detected in 26.4% (n=37) of the patients, while it was negative in 73.6% (n=103). No statistically significant difference was found between gender and *H. pylori* positivity ( $p>0.05$ ). As a result of histopathological examination, the most common Marsh stage was detected as Marsh 3B in both *H. pylori* positive and negative cases. No significant difference was observed between Marsh stage and *H. pylori* presence. When the anthropometric data of the cases were evaluated; the rate of underweight patients in the entire patient group was 28.6%, and the rate of stunted patients was 19.3%. The stunting rate in the *H. pylori* positive group was 24.3%, which was higher than the

negative group, but this difference was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). When evaluated in terms of nutritional parameters, the ferritin deficiency rate was 53.6% and the anemia rate was approximately 45.0% in the entire group. In addition, when serum iron, vitamin B12, ferritin and hemoglobin levels were compared between *H. pylori* positive and negative patients, no significant difference was found ( $p > 0.05$ ). When the accompanying diseases of the patients were examined, it was determined that the most common comorbid condition was Type 1 DM, and this condition was present in 20 patients (14.2%).

**Conclusion:** *H. pylori* positivity was found at a rate of 26.4% in children diagnosed with celiac disease, which was lower than the frequencies reported in the general pediatric population, and no increased frequency of infection was found in celiac patients. There was no statistically significant difference between *H.pylori* positivity and gender, histopathologic stage, height-weight values and nutritional parameters (hemoglobin, ferritin, iron, vitamin B12). The results of the study revealed that *H. pylori* infection was not more common in celiac patients and did not significantly aggravate the clinical picture, in line with some studies in the literature. However, the high rate of micronutrient deficiencies in celiac patients necessitates a comprehensive evaluation of each patient at the time of diagnosis. More comprehensive, multicenter and prospective studies are needed to more clearly demonstrate the effect of *H. pylori* infection on clinical outcomes.

**Key Words:** *Celiac Disease, H.pylori infection, malnutrition, anemia, nutritional deficiencies*

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çölyak Hastalığı genetik olarak yatkın bireylerde “gluten” bileşeninin alımının tetiklediği T hücre aracılı, ince bağırsak mukozasının hasar görmesiyle sonuçlanan otoimmün bir hastalıktır (1). Dünyada Çölyak Hastalığı sıklığı %0.05-0,1 olarak bildirilmiştir (2). Ülkemizde Çölyak Hastalığı sıklığı, 2-18 yaş grubundaki 1000 sağlıklı çocukta yapılan bir çalışmada %0,9 (3), 7-18 yaş grubundaki, 20190 sağlıklı çocukta yapılan bir başka çalışmada ise %0,47 olarak saptanmıştır (4).

Çölyak hastalığı kript hiperplazisi ve villöz atrofi ile ilişkili olarak intraepitelyal lenfositlerin sayısında bir artışa neden olup, ince bağırsak mukozasında hasar meydana getirir. Hasara bağlı olarak birçok mikronutrientlerin emilim mekanizması etkilenmektedir. Emilim bozukluğuna bağlı olarak nutrient eksikleri oluşmakta ve birçok çocuk malnütrisyon kliniği ile karşımıza gelmektedir.

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonu tüm dünyada en sık görülen gastrointestinal sistem enfeksiyonudur. Özellikle kronik gastrit, gastrik ülser, duodenal ülser ve gastrik maligniteler gibi birçok hastalığın ana nedeni sayılmaktadır. *H.pylori* enfeksiyonu varlığında özellikle çocukluk çağında gastrik ve duodenal bölgelerden emilim mekanizmaları etkilenmekte ve emilim bozukluklarına bağlı mikronutrient eksiklikler meydana gelmektedir.

Her iki durumda da çocukluklarda malnütrisyon ve nutrisyonel eksiklikler görülmekle birlikte *H. pylori* enfeksiyonu ve çölyak hastalığı arasındaki ilişki iyi belirlenememiştir. Çeşitli çalışmalarda çölyak hastalığında *H. pylori* enfeksiyonunun prevalansının yüksek olduğu bildirilirken (5), aralarında herhangi bir ilişkinin saptanmadığı çalışmalar da mevcuttur (6).

Çalışmada merkezimizde incelenen biyopsiler ile çölyak hastalığı tanısı alan olgularda ve *H. pylori* görülme sıklığını tespit edip, *H. pylori* pozitif saptanan olguların kliniğe etkilerini değerlendirilmesi planlanmaktadır. Çalışmanın bulgularının malnütrisyon derinliği ve nutrisyonel eksikliklerin fazla olduğu görülen olgularda öncelikle Çölyak Hastalığına eşlik edebilecek *H.pylori* enfeksiyonu varlığı hakkında uyarıcı olması, endoskopik incelemede patolojik olarak *H.pylori* varlığına bakılması

açısından yönlendirici olması ve bu olguların takiplerinin daha yakın aralıklar şeklinde yapılması hakkında uyarıcı olması hedeflenmektedir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Çölyak Hastalığı

#### 2.1.1. Tanım

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde diyet ile alınan buğday, arpa ve çavdar gibi besinlerin içerdiği gluten ve gluten ilişkili proteinlere maruz kalınması sonucu ortaya çıkan barsak mukozasında inflamatuvar değişiklik ile izlenen gastrointestinal sistem ve gastrointestinal sistem dışı belirtileri olan bir kronik otoimmün hastalıktır (7). Glutene duyarlı enteropati, çölyak sprue, non-tropikal sprue olarak da adlandırılan ÇH'nin günümüzde birçok organ ve sistemi tutan bir hastalık olduğu bilindiği için bu adların kullanımı yaygın değildir (8).

Çocukluk çağının en sık görülen malabsorbsiyon nedenlerinden biri olan ÇH herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmekte ve çeşitli semptomlarla kendini göstermektedir (9). Kronik ishal, steatore, kilo kaybı, gelişim geriliği gibi klasik bulgularla birlikte bitkinlik, osteopeni, demir eksikliği, anemi, nörolojik ve psikososyal bozukluklar ile de sonuçlanabilmektedir (10). Hastalık, bireylerde mevcut olan lökosit antijenlerini kodlayan DQ2 ve DQ8 genleri ile yakından ilişkilidir (7). Günümüzde geçerli olan ÇH'nin tedavisi için bilinen tek yöntem diyetten glutenin çıkarılmasıdır. Diyetten glutenin çıkarılması ile semptomlarda gerileme, emilim yüzeyinde düzelme gözlenir; ancak bu diyetin ömür boyu devamlılığı gerekmektedir. Diyete glutenin yeniden dahil edilmesi ile hastalarda bulgular yeniden ortaya çıkarmaktadır (11).

#### 2.1.2. Tarihçe

Çölyak terimi eski Yunanca'da *koiliakós = abdominal* kökeninden gelmektedir. İlk olarak milattan sonra 2.yüzyılda yaşayan Kapadokyalı Aretaeus, malabsorpsiyon ve tüm vücudun zayıf düşmesiyle karakterize bir hastalık tablosu tanımlamış ve adını Eski Yunanca'da karnın etkilenmesi anlamına gelen "Çölyak Etkilenmesi" olarak belirtmiştir. Francis Adams tarafından 1856 yılında İngilizceye *koilakos* kelimesi ise *coeliacs* olarak çevrilmiştir. Francis Adams, Aretaeus'un eserlerinin bir tercümesini İngiltere'de bir toplantıda sunmuş toplantı sonrasında batı tıbbı bu hastalık tablosuna aşinalık kazanmıştır (12).

Çocuk doktoru Samuel Gee 1887’de Londra’da yaptığı bir sunumda hastalığın çocuklardaki halinin ilk kez tanımını yapmış ve hastalık tablosu için Çölyak Hastalığı adını kullanmıştır. Ayrıca hastalığın tedavi edilebilmesinin tek yolunun da diyetten geçtiğini belirtmiştir (12, 13).

1908’de Amerikalı doktor Christian Archibald Herter çocuklardaki bu hastalığı intestinal infantilizm olarak tanımlamış ve bu hastalardaki büyüme geriliğine dikkat çekmiştir. Dr. Herter ek olarak bu hastalarda yağların karbonhidratlara göre daha iyi tolere edildiğini belirtmişti (14).

Hollandalı doktor Willem Karel Dicke hastalıkla buğdayın bağlantısını 1944 Hollanda Kıtılığı’nda unun yetersizliği ile hastalarındaki iyiye gidiş arasında bağlantı kurarak keşfetmiştir. Ek olarak Dicke, kıtlık sonrasında buğdayın ve unun yeniden ulaşılabilir olmasıyla bu hastalık tablosuna sahip hastaların sayısının eski sayılara ulaştığını da belirtmiştir (15).

Buğdayın gluten içeriğinin hastalıkla olan bağlantısı 1952 yılında İngiltere Birmingham’da bir ekip tarafından ortaya konulmuş, villöz atrofi ise 1954 yılında yine İngiliz bir cerrah olan John W. Pauley tarafından ameliyat sırasında alınan örneklerin incelenmesi sonrasında tanımlanmıştır (16, 17). Bu gelişme endoskopi ile bağırsaktan biyopsi alınmasının yolunu açmıştır (12).

Hastalığın kalıtsal karakteri 1965’te fark edilmiştir (18). Tanı kriterleri ilk kez 1969’da Avrupa Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) tarafından ortaya konulmuş ve son olarak da 2019’da güncellenmiştir. (19)

Hastalığın İnsan Doku Tipi Antijenleri (Human Leukocyte Antigen=HLA) ile ilişkisi ilk kez 1986’da Howel ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (20). 1997’de de hastalık tanısında doku transglutaminaz (dTG) enzimlerinin rolü Dieterich tarafından ortaya konmuştur (21). İlk kez 1992 yılında Marsh tarafından histopatolojik sınıflandırması yapılmıştır. Bu sınıflandırma, tarihsel süreçte güncellenerek günümüzde de hala ince bağırsak endoskopik biyopsi örneklerinin incelenmesinde ve değerlendirilmesinde kullanılan sınıflandırma olma niteliğini korumaktadır (22, 23).

### **2.1.3. Epidemiyoloji**

Tanı yöntemlerinin gelişmesi ile Çölyak Hastalığı sıklığı giderek artmakta olup Dünya genelinde prevalansı %0,5 ile 1 arasında değişmektedir (24). Hastalığın görülme sıklığı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Buğdayın bol miktarda tüketildiği bölgeler olan Avrupa, Avustralya ve Kuzey Amerika'da hastalık daha sık görülmekte iken; buğdayın daha az tüketildiği Japonya ve Çin gibi Uzakdoğu bölgelerinde daha az görülmektedir (25).

Yapılan bir meta analizde, ÇH için antikor pozitifliği oranı %1,4, biyopsi ile doğrulanmış hastalık oranı ise %0,7'dir (26). Ülkemizde Çölyak Hastalığı sıklığı, 2-18 yaş grubundaki 1000 sağlıklı çocukta yapılan bir çalışmada %0,9 (3), 7-18 yaş grubundaki, 20190 sağlıklı çocukta yapılan bir başka çalışmada ise DTG antikor pozitifliği %1,3 iken biyopsi ile tanı alan ÇH oranı %0,47 olarak saptanmıştır (27).

ÇH, kızlarda erkeklere göre yaklaşık 1.5 kat ve çocuklarda ise yetişkinlere göre yaklaşık iki kat daha sık görülmektedir (26). Birinci derece akrabalarında ÇH öyküsü olanlarda ÇH sıklığı %10, ikinci dereceden akrabalarında ÇH olanlarda bu sıklığın %3 ile %6 arasında olduğu gösterilmiştir (28). Çölyak Hastalığı olan bireylerin kardeşlerinde ÇH sıklığı %3,9 oranında iken monozigotik ikizlerde bu oran %75 ile %80 arasında saptanmış olan çalışmalar mevcuttur (29).

Otoimmün bir hastalık olan, Çölyak Hastalığı; otoimmün tiroidit, Tip I diyabet, Addison Hastalığı, Sjögren Hastalığı gibi hastalıklarla sık birliktelik göstermektedir. ÇH, Selektif immünglobulin A (IgA) eksikliği ve Down Sendromu gibi diğer rahatsızlıklarla da ilişkilendiren çalışmalar bulunmaktadır (30).

### **2.1.4. Patogenez**

#### **2.1.4.1. Çevresel Faktörler**

Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın bireylerde glutene maruziyet sonrasında ortaya çıkan, immün mekanizmaların eşlik ettiği, çevresel faktörlerin de etkisiyle gelişen otoimmün bir bağırsak hastalığıdır (31).

Çölyak Hastalığı diyetle gluten alımı olması ile başlar. Tahılların başlıca tohum proteini prolaminlerdir. Prolaminler buğdayda gluten, arpada hordein, çavdarda

sekalin, yulafta avenin şeklinde bulunmaktadır. Buğday gluteni; gliadin, glutenin, albümin ve globulin kısmından oluşmaktadır. Gliadin alkolde çözünen toksik olan kısmı olup hastalığın ortaya çıkmasına asıl yol açan proteindir. Arpadaki hordein ve çavdardaki sekalin de buğday gliadin peptidlerine benzerliği olması nedeniyle hasara yol açmaktadır (32- 34). Başlangıçta yalnızca gliadinin çölyak hastalığını tetikleyen tek prolamin olduğu düşünülse de günümüzde gluten terimi hastalık patogenezinde katkıda bulunan tüm prolamini kapsayan genel bir adlandırma olarak kullanılmaktadır (35). Gliadin peptidleri, mide, bağırsak ve pankreas proteazları tarafından yeterince sindirilemezler. Yetersiz sindirim ile oluşan 10-50 aminoasit içeren uzun peptid parçaları ince bağırsak epitelinde lamina propriaya kadar ulaşır, edinsel ve doğal bağışıklık sistemini uyarır (32- 34).

Çölyak hastalığının patogenezinde, glutenle ilk temas zamanı dışında çeşitli çevresel faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. Viral enfeksiyonlar, intestinal mikrobiyota bileşimi, emzirme süresi ve stres gibi faktörlerin hastalığın gelişimine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür. Özellikle erken çocukluk döneminde rota virüsü ve adenovirüs gibi viral enfeksiyonların çölyak hastalığı gelişim riskini artırabileceği belirtilmiştir (36). Bir çalışmada, rota virüsü aşısı yapılan bebeklerin glutenle karşılaşmasının ardından çölyak hastalığı gelişim riskinin azaldığı gösterilmiştir (37).

Erken yaşta antibiyotik kullanımına bağlı ince bağırsak disbiyozunun çölyak hastalığı ile ilişkisini inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır (38). Yapılan başka bir çalışmada, ÇH tanısı almış bireylerin ince bağırsak ve fekal mikrobiyotasının, sağlıklı bireylere kıyasla daha fazla gram negatif bakteri (*Bacteroides* ve *Enterobacter* türleri) ve daha az gram pozitif bakteri (*Acinetobacter* ve *Bifidobacterium* türleri) içerdiği tespit edilmiştir (39). Bunun yanı sıra, proton pompa inhibitörü kullanımı ve introuterin dönemde maternal demir maruziyetinin de çölyak hastalığı riskini artırabileceği bildirilmiştir (40).

Anne sütü alımının çölyak hastalığına karşı koruyucu etkisi üzerine yapılan araştırmalar, farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Daha eski yapılan bazı çalışmalar, anne sütü ile beslenmenin çölyak hastalığı riskini azaltabileceğini öne sürerken, son dönem araştırmalar genetik yatkınlığı olan bireylerde bu faktörlerin çölyak hastalığı

gelişimi üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Genetik yatkınlığı olmayan bireylerde ise glutenin diyete eklenme zamanı ve şeklinin hastalık gelişim riskini etkilemediği görülmüştür (41).

Avrupa Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği bebeklerde gluten tüketimine 4 ila 12. aylar arasında herhangi bir dönemde başlanabileceğini, ancak başlangıçta aşırı miktarda gluten tüketiminden kaçınılması gerektiğini önermektedir (42).

#### **2.1.4.2. Genetik Faktörler**

Çölyak hastalığına duyarlılık oluşturan genler tanımlanmış olup bunlar “Major Histocompatibility Complex (MHC)” Human Leukocyte Antigen (HLA) benzer HLA sınıf II antijenleri HLA DQA1\*0501-DQB1\*02 (DQ2) ve HLA DQA1\*0301-DQB1\*0302 (DQ8)’dir. ÇH sahip bireylerin %90-95’inde DQ2, %5-10’unda ise DQ8 bulunmaktadır. Bu haplotiplerin yokluğu çoğu zaman ÇH’yi dışlamak için kanıt oluşturmaktadır (43). HLA DQ2.5 haplotipi ise DQ2’nin varyant formu olup HLA DQ2.5 homozigot olarak saptanması, HLA DQ2.5 heterozigot olarak saptanmasına göre ÇH için beş kat yüksek risk oluşturmaktadır (43, 44). ÇH gelişiminde 5, 11 ve 15. kromozomlarda bu hastalıkla ilişkili gen lokusları da tanımlanmıştır (45).

Yapılan araştırmalar, HLA genetik yapısının yanı sıra ÇH ile ilişkili 40’tan fazla gen bölgesi bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu gen bölgelerinin büyük bir kısmı, diğer otoimmün hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir (46). Tip 1 diyabet tanısı almış hastaların %80’inde HLA-DQ2 pozitifliği, geri kalanında ise HLA-DQ8 pozitifliği tespit edilmiştir. Ayrıca, Down sendromlu bireylerin neredeyse tamamında HLA-DQ2 pozitifliği gözlenirken, Turner sendromu olan bireylerde de HLA-DQ2 pozitifliği bulunanlarda çölyak hastalığı sıklığında bir artış olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, çölyak hastalığı tanısı almış bireylerin birinci derece akrabaları ile Tip 1 DM, Down sendromu, Williams sendromu ve Turner sendromu gibi genetik hastalıklara sahip bireylerin çölyak hastalığı açısından taranması önerilmektedir (47). En sık görülen primer immün yetersizlik olan selektif IgA eksikliği çölyak hastalarında 10-20 kat daha sık görülmektedir (19). Çölyak hastalığının monozigot ikizlerde %70, benzer HLA yapısına sahip kardeşlerde %30 ve birinci derece akrabalarda %10-20 oranında

görülmesi, genetik faktörlerin hastalığın oluşumundaki belirleyici rolünü desteklemektedir (48).

**Tablo 2.** Çölyak Hastalığı İle Birliktelik Gösteren Hastalıklar Ve Prevelansları (49)

Hastalık	Prevelans ( % )
Tip 1 Diyabet	4-10
Down Sendromu	5-10
Turner Sendromu	4-10
Sjögren Sendromu	4-10
Selektif IgA Eksikliği	7
Otoimmün Tiroidit	4-5
Addison Hastalığı	5
Otoimmün Hepatit	3-6

### 2.1.4.3. İmmünolojik Faktörler

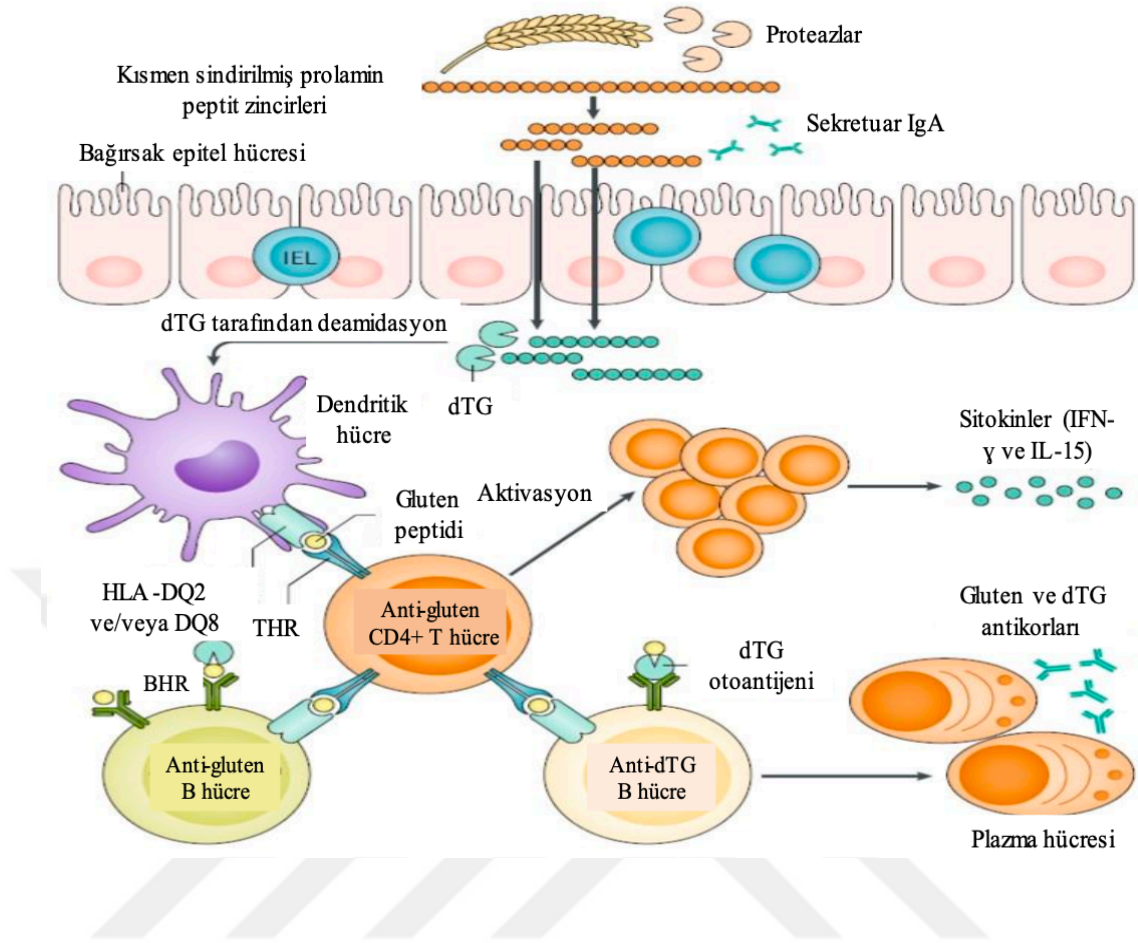
Çölyak hastalığında, immünolojik olaylar glutenin sindirim sistemine alınmasıyla bağırsak mukozasında başlar. Yeterince sindirilemeden ince bağırsak epiteline ulaşan gluten peptitleri, burada yerleşik olan antijen sunan hücreler (APC'ler) tarafından tanınır. Bu hücrelerin yüzeyinde HLA Sınıf II molekülleri bulunur. Gluten peptitleri, lamina propria içinde doku transglutaminaz tarafından deamidasyona uğrayarak negatif yüklü glutamik asit kalıntılarına dönüşür. Bu dönüşüm, söz konusu peptitlerin, antijen sunan hücre yüzeyindeki pozitif yüklü HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 moleküllerine olan afinitesini artırır. HLA molekülleri, modifiye edilmiş gluten peptitlerini CD4+ T-hücrelerine sunarak, bu peptitlere özgü bir immün yanıtın tetiklenmesine neden olur. Bu süreç, çölyak hastalığının patogenezi oluşturur (48).

CD4+ T-hücreleri, doğrudan doku hasarına yol açmazlar; ancak bu hücrelerden salınan İnterlökin (IL)-4, IL-5, IL-6, IL-10, İnterferon (IFN)- $\gamma$ , tümör nekrozis faktör

(TNF)- $\alpha$ , transforming growth faktör (TGF)- $\beta$  gibi proinflamatuvar sitokinler inflamatuvar yanıtın başlatılmasında önemli bir rol oynar. Bunun yanı sıra, bölgedeki fibroblastlar birikir, bağırsak geçirgenliği artar ve bağırsak mukozasında hasara yol açan matriks metalloproteazları salınır. Gluten spesifik CD4+T-hücreleri, B-hücrelerinin glutene ve doku transglutaminazına karşı antikor üreten plazma hücrelerine diferansiyasyonunu tetikler. Bu süreç, çölyak hastalığının immün yanıtının ilerlemesinde önemli bir aşamadır (43).

Çölyak hastalığının patogenezinde kritik bir rol oynayan ve özellikle T hücrelerini güçlü bir şekilde uyarabilen gliadin peptid bölgesi alfa ( $\alpha$ )-gliadin bölgesidir. Yapılan çalışmalarda,  $\alpha$ -gliadin 31-43 peptidinin doğal bağışıklık sistemi aracılığıyla hastalık gelişiminde etkili olduğunu göstermektedir. Bu peptidin, mitojen ile aktive olan protein kinazları (MAPK) aktive ettiği ve interlökin-15 (IL-15) ekspresyonunu artırdığı bildirilmiştir. Bu mekanizmalar, çölyak hastalığında inflamatuvar yanıtın oluşumunda önemli bir yere sahiptir (50).

Lamina propria bölgesinde interlökin-15 (IL-15) seviyesinin artışı lokal immün regülasyonun bozulmasına yol açarak sitotoksik CD8+ T hücrelerinin aktivasyonunu tetikler. Bu aktivasyon sonucunda gelişen sitotoksik etki, epitel hücrelerinde hasara neden olur (51). Hasara uğramış epitel hücreleri, intraepitelyal lenfositler (İEL) tarafından tanınarak elimine edilir. Bu intraepitelyal lenfositlerin bir kısmı CD4 ve CD8 reseptörlerini eksprese etmez; ancak inflamasyon sürecinde nötrofil lökositler ve monosit infiltrasyonu ile birlikte rol alır. Bu durum, histopatolojik olarak belirgin intraepitelyal lenfositoz ile karakterizedir ve doğal bağışıklık sisteminin bir parçası olarak değerlendirilir. Bu immün yanıt sonucunda, ince bağırsak yüzey epitelinde hasar meydana gelir, bu da barsak villus yapısının kaybı ve kript hipertrofisi ile karakterize edilen mukozal değişikliklere yol açar (50-52).



**Şekil 1.** Çölyak Hastalığında Patogenezinde Etkili Temel Mekanizmalar (35)

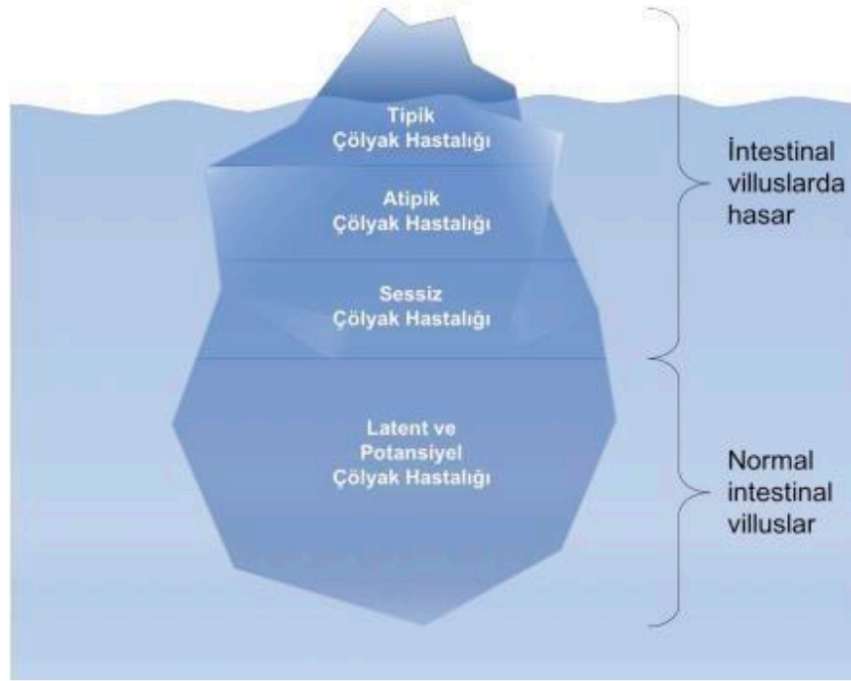
(BHR: B hücre reseptörü. dTG: Doku transglutaminaz. IEL: İntraepitelyal lenfosit. IFN- $\gamma$ : İnterferon- $\gamma$ . IL-15: İnterlökin-15. THR: T hücre reseptörü.)

ÇH'ye bağlı olarak bağırsak ortamındaki değişiklikler, sindirime yardımcı enzimlerin yetersiz salgılanmasına ve dolayısıyla makro ve mikrobelerin malabsorpsiyonuna neden olabilir (53).

Her ne kadar gluten alımı, ÇH gelişimi için temel bir ön koşul olsa da gluten içeren besinleri tüketen bireylerin tümünde hastalığın ortaya çıkmaması, ÇH'nin genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda geliştiğini göstermektedir (54, 55).

### 2.1.5. Klinik

Çölyak hastalığı, geniş bir klinik spektruma sahip olup, şiddetli malabsorpsiyon belirtileri gösteren tipik vakaların yanı sıra hafif semptomlarla seyreden veya asemptomatik bireyleri de içermektedir. Yapılan araştırmalar, belirgin semptomları olmayan ancak hastalığa sahip bireylerin sayısının, klasik semptomları gösterenlerden daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum, çölyak hastalığının prevalansının bir buzdağına benzetilmesine neden olmaktadır; tanı almış hastalar, buzdağının suyun üzerinde kalan küçük bir kısmını temsil ederken, henüz tanı konmamış atipik olgular ise suyun altında kalan, çok daha büyük bir kesimi oluşturmaktadır. Avrupa'da, gluten duyarlılığı olan bireylerde tanı konan vakaların oranı, tanı konmamış olgulara kıyasla 1/5 ile 1/13 arasında değişmektedir (56).



Şekil 2. Çölyak Hastalığı Buz Dağı Modeli (57)

Çocukluk çağında çölyak hastalığının klasik klinik triadı; karın distansiyonu, ishal ve büyüme geriliğidir (58). Geçmişte hastalık, özellikle küçük yaş grubundaki çocuklarda malabsorpsiyon bulguları ve büyüme geriliği ile teşhis edilirken, günümüzde daha ileri yaşlarda gastrointestinal veya ekstraintestinal semptomlarla ortaya çıkabilmektedir (59).

**Tablo 3. Çölyak Hastalığı Klinik Bulguları (60)**

<b>Gastrointestinal Bulgular</b>	<b>Ekstraintestinal Bulgular</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>- Kronik ishal</li><li>- Kronik kabızlık</li><li>- Batın distansiyonu</li><li>- Büyüme geriliği</li><li>- Karın ağrısı</li><li>- Mide bulantısı</li><li>- Kusma</li><li>- İştahsızlık</li></ul>	<b><i>Nöropsikiyatrik Bulgular</i></b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Baş ağrısı</li><li>- Serebellar ataksi</li><li>- Periferik nöropati</li><li>- Epilepsi</li><li>- Hipotoni</li><li>- Migren</li><li>- Anksiyete, depresyon, yeme bozuklukları</li><li>- Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHAB)</li></ul>	<b><i>Hematolojik Bulgular</i></b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Anemi ( demir, b12 vitamini, folat eksikliğine bağlı)</li><li>- Trombositopeni</li><li>- Trombositoz</li><li>- Lökopeni</li><li>- Nötropeni</li><li>- Tromboza yatkınlık</li><li>- Vitamin K eksikliğine bağlı koagülopati</li></ul>
	<b><i>Kas ve İskelet Sistemi</i></b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Osteopeni / Osteoporoz</li><li>- Artrit ve Artralji</li><li>- Myalji</li><li>- Raşitizm</li><li>- Diş mine tabakası bozuklukları</li></ul>	<b><i>Endokrinolojik Bulgular</i></b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Büyüme gelişme geriliği</li><li>- Boy kısalığı</li><li>- Puberte gecikmesi</li><li>- Amonore</li><li>- Hipotirioidi</li></ul>
	<b><i>Dermatolojik Bulgular</i></b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Dermatitis Herpatiformis</li><li>- Tekrarlayan aftöz stomatit</li><li>- Atopik dermatit</li><li>- Vitiligo</li><li>- Alopesi</li></ul>	<b><i>Diğer bulgular</i></b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Kronik yorgunluk</li><li>- Karaciğer enzim yüksekliği</li><li>- Açıklanamayan kilo kaybı / kilo alamama</li><li>-İntestinal Lenfoma</li></ul>

### **2.1.5.1. Tipik ( Klasik ) Çölyak Hastalığı**

Çölyak hastalığı, genellikle 6-24 aylık süt çocukluğu döneminde, glutenin diyete eklenmesiyle ortaya çıkan bir enteropati türüdür. Hastalık, sıklıkla kronik ishal, abdominal distansiyon, karın ağrısı, büyüme ve gelişme geriliği ile iştahsızlık gibi gastrointestinal semptomlarla kendini gösterir. Tanı gecikmesi durumunda ağır sulu ishalleri olan olgular dehidratasyon, elektrolit bozuklukları, letarji ve hipotansiyonun eşlik ettiği çölyak krizi ile başvurabilir (61).

Hastalığın klinik semptomları, gluten alım miktarı ve bireyin immün yanıtı gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak, haftalar veya aylar içinde ortaya çıkabilir. Tipik olarak, hastaların dışkıları yağlı, sulu ve kötü kokulu olabilir. Ayrıca, bazı olgularda nörolojik semptomlar da görülebilir. Bu durumda olan çocuklar sıklıkla duygusal açıdan çekingen, huzursuz, mutsuz ve irritabl bir tablo sergileyebilirler (35, 58, 62).

Tedavi edilmediği takdirde hastalık, ciddi besin eksikliklerine yol açabilir. Uzun süreli tedavisiz kalan hastalarda D vitamini eksikliğine bağlı rikets veya hipokalsemiye bağlı tetani gibi klinik tablolar gelişebilir. Ayrıca, vitamin K eksikliğine bağlı koagülopati ve demir ya da folat eksikliğine sekonder anemi de görülebilir. Bu hasta grubunda yapılan ince bağırsak biyopsilerinde genellikle villöz atrofi ve çölyak hastalığına özgü diğer histopatolojik değişiklikler tespit edilmektedir. Diyetten glutenin tamamen çıkarılması ile hastaların semptomlarında ve mukozal lezyonlarında genellikle haftalar veya aylar içinde belirgin düzelme gözlenmektedir (63).

### **2.1.5.2. Atipik ( Non-Klasik ) Çölyak Hastalığı**

Günümüzde çölyak hastalığının (ÇH) klinik prezentasyonu, klasik olarak erken çocukluk döneminde malabsorpsiyon bulgularıyla başvuran fenotipten, daha çok atipik veya non-klasik formuna evrilmiştir. Çölyak hastalığının tipik malabsorpsiyon bulguları olmaksızın seyreden formu genellikle 5 ila 7 yaş üzerindeki çocuklar ve erişkin bireylerde görülmektedir (60). Atipik klinik belirtilerle seyretmesi tanı koyma sürecini önemli ölçüde zorlaştırmaktadır (64).

Bu formda hastalar; bulantı, kusma, hazımsızlık, kabızlık ve tekrarlayan karın ağrısı gibi alışılmışın dışında gastrointestinal semptomlarla başvurabilmekte, ayrıca

boy kısalığı, gecikmiş puberte, demir eksikliği anemisi, dental enamel defektleri ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk gibi ekstra-intestinal bulgular sergileyebilmektedirler (9).

Bu hasta grubunda serolojik testlerde pozitiflik saptanırken, ince bağırsak biyopsisinde çölyak hastalığına özgü histopatolojik değişiklikler izlenmektedir (65, 66).

2011 yılında Oslo'da gerçekleştirilen uluslararası toplantıda, "Atipik Çölyak Hastalığı" terimi yerine "Non-Klasik Çölyak Hastalığı" teriminin kullanılması önerilmiştir (65).

### **2.1.5.3. Sessiz Çölyak Hastalığı**

Sessiz çölyak hastalığı, herhangi bir klinik belirti veya semptom göstermeyen, sağlıklı görünümlü çocuk veya erişkin bireylerde, tarama testleri sırasında çölyak hastalığına özgü antikorların ve ince bağırsak biyopsisinde çölyak hastalığına özgü histopatolojik bulguların saptanması ile tanımlanmaktadır (58).

Serolojik tanı yöntemlerindeki ilerlemeler, çölyak hastalığının birinci derece akrabalar ve yüksek risk grubunda yer alan bireyler arasında beklenenden daha yaygın olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle Tip 1 diyabet, seçici IgA eksikliği, Down sendromu, Turner sendromu, Williams sendromu ve Hashimoto tiroiditi gibi hastalıkları olan bireylerde çölyak hastalığı prevalansının arttığı bildirilmiştir (67). Bu nedenle, risk grubunda yer alan bireylerin belirli aralıklarla çölyak hastalığı açısından taranması önerilmektedir. Sessiz çölyak hastalığı, çölyak buzdığının görünmeyen en büyük kısmını oluşturmaktadır (9, 47).

### **2.1.5.4. Latent Çölyak Hastalığı**

Bu hastalar, yaşamlarının belirli bir döneminde gluten duyarlı enteropati gelişen bireylerdir. Genetik olarak çölyak hastalığı ile ilişkili HLA doku grubuna sahiptirler. Bağırsak biyopsilerinde normal bulgular saptanabileceği gibi intraepitelyal lenfosit artışı gibi minimal histopatolojik değişiklikler de gözlenebilir. Serolojik incelemelerde çölyak hastalığına özgü antikorlar pozitif veya negatif sonuçlanabilir. Ayrıca,

hastalarda çölyak hastalığına ait klinik semptomlar bulunabileceği gibi, herhangi bir belirti de gözlenmeyebilir (68).

#### 2.1.5.5. Potansiyel Çölyak Hastalığı

Klinik bulgular göz önüne alınmaksızın serolojik testlerin pozitif olduğu, ancak duodenal biyopsilerde histopatolojik değişikliklerin saptanmadığı durumlar "potansiyel çölyak hastalığı" olarak tanımlanmaktadır. Bu hasta grubu, HLA DQ2/DQ8 gibi çölyak hastalığı ile ilişkili doku gruplarına sahip olup, zamanla histopatolojik değişiklikler geliştirme potansiyeline sahiptir. Potansiyel çölyak hastaları, aktif çölyak hastalığı tanısı almadıkları için tedavi edilmemekle birlikte, tipik çölyak hastalığı gelişme riski taşıdıklarından düzenli aralıklarla klinik ve serolojik olarak izlenmeleri gerekmektedir (69).

**Tablo 4.** Çölyak Hastalığı Klinik Fenotipleri

Fenotip Özellik	Klasik ÇH	Non-Klasik ÇH	Sessiz ÇH	Latent ÇH	Potansiyel ÇH
Gastrointestinal Bulgular	+	+ / -	-	+ / -	-
Ekstraintestinal Bulgular	+ / -	+	-	+ / -	-
Çölyak Antikor Pozitifliği	+	+	+	+ / -	+
İntestinal Biyopside Karakteristik Bulgular	+	+	+	+ / -	-

#### 2.1.6. Tanı

Çölyak hastalığı tanısı, klasik olarak, hastalığa özgü belirti ve bulguları gösteren bireylerde serolojik testlerin uygulanması ve gluten içeren diyet öncesinde gerçekleştirilen ince bağırsak biyopsisinde karakteristik histopatolojik değişikliklerin saptanmasına dayanmaktadır (70). Güncel tanı kılavuzları, yalnızca semptomatik bireylerde değil, aynı zamanda atipik bulgular, aile öyküsü veya yüksek risk taşıyan

diğer durumlara sahip bireylerde de çölyak hastalığı taraması yapılmasını ve olguların bu yolla tespit edilmesini önermektedir (19, 71).

Çölyak hastalığının tanısında ilk basamak, serolojik tanı testleridir. Klinik belirtiler doğrultusunda değerlendirilen serolojik test sonuçları, tanının kesinleştirilmesi amacıyla uygulanan ince bağırsak biyopsisi ile birlikte ele alınmakta olup, biyopsi çölyak hastalığı tanısında altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir (71).

### **2.1.6.1. Serolojik Testler**

Çölyak hastalığının tanısında ilk basamak testleri serolojik incelemeler oluşturmaktadır. Serolojik testlerde, bağırsak mukozasında bulunan endomisyum, retikülin ve transglutaminaz gibi yapısal proteinlere ve besin kaynaklı proteinlere özellikle glutene karşı oluşan antikorlar değerlendirilmektedir (9). Tanısal testlerin, hastaların gluten içeren bir diyet uyguladığı dönemde gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Bu antikorlar arasında Antigliadin Antikor (AGA) IgA/IgG, Anti-Endomisyum Antikor (EMA) IgA/IgG, Doku Transglutaminaz Antikor (dTG) IgA/IgG ve Deamidine Gliadin Peptid (DGP) antikor IgA/IgG yer almaktadır (72). Çölyak hastalığının tanısında kullanılan serolojik testlerin duyarlılığı ve özgüllüğüne ilişkin veriler Tablo 4'te sunulmaktadır.

Yapılan çalışmalar, EMA ve dTG IgA antikorlarının, AGA IgA ve IgG antikorlarına kıyasla daha yüksek tanısal değer taşıdığını ortaya koymuştur (73). Güncel kılavuzlar doğrultusunda, anti-gliadin antikorlarının çölyak hastalığı tanısında kullanımı artık önerilmemektedir.

Serolojik testler içerisinde anti-endomisyum antikoru (EMA) testi yüksek duyarlılığa sahiptir (47). Ancak EMA testinin maliyetinin yüksek olması ve yorumlanmasının özel eğitim almış laboratuvar personeli gerektirmesi nedeniyle günümüzde ilk basamak tarama testi olarak tercih edilmemektedir. Buna karşın, doku transglutaminaz (dTG) antikorları, hızlı ve kolay sonuç vermesi, düşük maliyetli ve yüksek güvenilirliğe sahip olması nedeniyle çölyak hastalığı taramasında ilk tercih edilen testtir (19). Çalışmalar, dTG antikorlarının titresinin villüs atrofinin şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Özellikle, dTG antikor düzeyinin normalin 10

katından yüksek olduğu olgularda, villüs atrofisinin daha iyi tanımlandığı bildirilmiştir (74, 75).

Doku transglutaminaz antikorları ve EMA'nın tam ekspresyonu genellikle 2-3 yaş sonrasında gerçekleştiğinden, daha küçük yaş gruplarında bu testlerin tanısal sensitivitesi düşük bulunmuştur (76). Bu nedenle, iki yaş altındaki hasta grubunda deamidine gliadin peptid (DGP) antikorlarının tanısal değeri, dTG ve EMA'ya kıyasla daha yüksek olup, çölyak hastalığına özgü antikor testleri negatif olmasına rağmen klinik şüphe yüksek olan olgularda DGP antikorlarının kullanımı önerilmektedir (19).

Çölyak hastalarının yaklaşık %2-3'ünde IgA eksikliği gözlenebilmesi nedeniyle, olası immünoglobulin A (IgA) eksikliği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, serum total IgA düzeylerinin değerlendirilmesi ile IgA eksikliği dışlanmalıdır. İmmünoglobulin A eksikliği olan bireylerde özellikle IgG sınıfı antikorların analizi tercih edilmelidir (19).

**Tablo 4.** Çölyak hastalığında kullanılan serolojik testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü (%) (77, 78)

Serolojik Test	Özgüllük (%)	Duyarlılık (%)
<b>Anti gliadin antikor (AGA)</b>	IgA: % 72-100 IgG: % 47-94	IgA: % 52-100 IgG: %83-100
<b>Anti deamide gliadin peptidi (DGP)</b>	IgA: % 91-95 IgG: % 86-98	IgA: % 80-91 IgG: % 88-95
<b>Anti endomisyum antikor (EMA)</b>	IgA: % 98-100	IgA: % 93-100
<b>Doku transglutaminaz (dTG)</b>	IgA: % 95-100 IgG: % 91-93	IgA: % 90-100 IgG: % 84-97

Doku transglutaminaz (dTG) IgA testi negatif ve serum total IgA düzeyi normal ise çölyak hastalığı olasılığı düşüktür. Ancak klinik şüphenin devam ettiği durumlarda, yanlış negatif dTG sonuçlarına yol açabilecek faktörler değerlendirilmelidir. Bu faktörler arasında düşük gluten alımı, protein kaybettiren enteropati, immünosupresif ilaç kullanımı ve iki yaştan altındaki hastalar yer almaktadır. Serolojik testlerin

güvenilirliği açısından, hastaların testlerden önce en az iki ila sekiz hafta boyunca gluten içeren besinleri tüketmeleri önerilmektedir. Doku transglutaminaz testi pozitif sonuç vermekle birlikte, elde edilen değer üst sınırın on katının altında ise tanıyı kesinleştirmek amacıyla gastroduodenoskopi ve ince bağırsaktan çoklu biyopsi alınması gerekmektedir (29).

Çölyak hastalığını (ÇH) düşündüren semptomları olan bir hastada, doku transglutaminaz (dTG) IgA düzeyi referans aralığının on katından yüksekse, biyopsi yapılmaksızın tanı konulabilir. Ancak bu yaklaşım öncesinde, hastanın ebeveynleri ile görüşülerek bilgilendirme yapıldıktan sonra, DTG testinin yanlış pozitiflik ihtimalini dışlamak amacıyla kontrol kan örneğinden anti-endomisyum antikoru (EMA) ve HLA DQ2/DQ8 testleri değerlendirilmelidir. EMA testinin pozitif saptanması halinde, biyopsi yapılmaksızın ÇH tanısı konulabilir. Bu yöntemin klinik uygulamada endoskopi ihtiyacını %30 ila %50 oranında azalttığı bildirilmiştir (29).

HLA DQ2/DQ8 testinin negatif prediktif değeri yaklaşık %99 iken, pozitif prediktif değeri yaklaşık %12 olarak belirlenmiştir (79). Negatif prediktif değerinin yüksek olması nedeniyle bu test, genellikle hastalığı dışlama amacıyla kullanılmaktadır. Güncel çalışmalar, HLA DQ2/DQ8 testinin, DTG IgA düzeyinin referans aralığının on katından yüksek olduğu vakalarda ek bir tanı değeri sağlamadığını vurgulamaktadır. Bu nedenle, günümüzde HLA DQ2/DQ8 tayininin, tanının kesinleşmediği durumlarda belirsiz çölyak antikor sonuçları, histolojik bulgular veya daha önce yapılan gastroduodenoskopi sonuçları gibi ikinci basamak değerlendirme aracı olarak kullanılması önerilmektedir (19).

#### **2.1.6.2. Endoskopi ve Histopatoloji**

Serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllüğünün artmasına ve biyopsi gerektirmeyen tanı algoritmalarının geliştirilmesine rağmen, çölyak hastalığı (ÇH) tanısında altın standart histopatolojik incelemedir.

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN), biyopsinin yamalı tutulum gösterebileceği göz önünde bulundurularak, bulbus ve distal duodenumdan en az iki örnek alınmasını önermektedir (60). Endoskopik tanı sürecinde duodenumun ikinci segmentinden alınan biyopsi sayısına

bağlı olarak tanı doğruluk oranları %90-100 arasında değişmektedir. Amerikan Gastroenteroloji Derneği Enstitüsü (AGAI), ideal biyopsi sayısının altı olduğunu belirtmektedir (80). Serolojik testler ile histopatolojik sonuçlar uyumsuz olduğunda, biyopsilerin yeniden değerlendirilmesi ve deneyimli bir patoloğdan ikinci görüş alınması önerilmektedir (64).

Endoskopik görüntülemenin duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olup (81), çölyak hastalığına işaret edebilecek mukozal değişiklikler (örneğin kıvrımların kaybolması, mozaik patern, taraklanmış kıvrımlar ve nodüler yapı) farklı hastalıklarda da görülebileceğinden, kesin tanı için biyopsi gerekmektedir (82).

Biyopsilerde, çölyak hastalığına bağlı olarak çeşitli histolojik değişiklikler saptanabilmektedir. Bu değişiklikler, tüm çölyak merkezlerinde Oberhuber tarafından modifiye edilen Marsh sınıflamasına göre değerlendirilmektedir. Bu sınıflama kapsamında, histopatolojik bulgular beş farklı kategoriye ayrılmaktadır. Tip 1 ve Tip 2 lezyonlar, artmış intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu ile birlikte normal villus yapısının korunması ile karakterizedir. Ancak bu bulgular çölyak hastalığı ile uyumlu olmasına rağmen spesifik değildir. Tip 2 lezyonlarda Tip 1'e ek olarak kript hiperplazisi gözlenmektedir (23).

Tip 1 ve Tip 2 gibi minimal histolojik değişiklikler yalnızca çölyak hastalığında değil; besin alerjileri, Crohn hastalığı, lenfositik kolit, bakteriyel veya parazitik bağırsak enfeksiyonları, yaygın değişken immün yetmezlik sendromu, ince bağırsak bakteriyel aşırı çoğalması, non-steroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı ve *H.pylori* enfeksiyonu gibi çeşitli durumlarda da görülebilmektedir. Bu nedenle, çölyak hastalığı tanısında biyopsi bulgularının diğer klinik ve laboratuvar verileriyle birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir (83). Diğer hastalıklardan ayırt edici histopatolojik özelliği, yamalı villöz atrofi olarak tanımlanmaktadır (84).

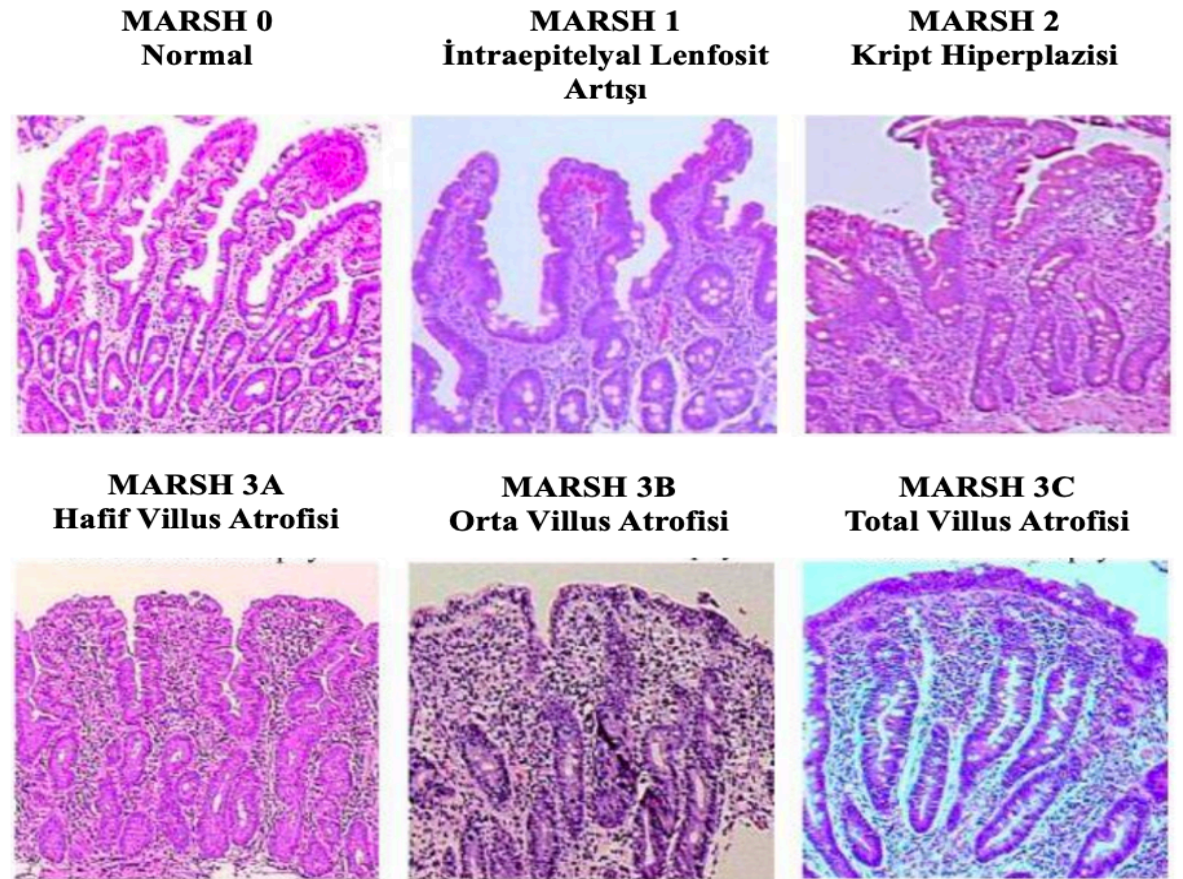
Marsh sınıflamasına göre, Tip 1 ve Tip 2 lezyonlarda villus yapısı korunmuş durumdayken, villus yapısında bozulmanın başlamasıyla Tip 3 lezyonları tanımlanmaktadır. Tip 3, villus atrofisinin derecesine göre üç alt gruba ayrılmaktadır. Tip 3a, hafif villus atrofisi ile karakterize olup, Tip 3b'de belirgin villus atrofisi mevcuttur. Tip 3c ise en ileri evre olup, villus yapısının tamamen kaybolduğu

durumdur. Bu histolojik değişiklikler, çölyak hastalığının şiddetini belirlemede önemli olup, tanısal değerlendirmede dikkate alınmaktadır (23).

**Tablo 5.** Modifiye Marsh Sınıflaması (23)

	Tip 0	Tip 1	Tip 2	Tip 3A	Tip 3B	Tip 3C
<b>İntraepitelyal lenfositoz*</b>	<40	>40	>40	>40	>40	>40
<b>Kript</b>	Normal	Normal	Hiperplazik	Hiperplazik	Hiperplazik	Hiperplazik
<b>Villus</b>	Normal	Normal	Normal	Hafif Atrofi	Belirgin Atrofi	Tam Atrofi

\*Her 100 epitelyal hücreye karşılık olarak lenfosit sayısı verilmiştir.



**Şekil 3.** Marsh Sınıflamasına Göre Histopatoloji (23)

## 2.1.7. Algoritmalar

### 2.1.7.1. Semptomatik Hastalarda Tanısal Yaklaşım Algoritması

Klinik olarak çölyak hastalığından şüphelenilen bir hastada tanıya yaklaşmak için öncelikle dTG ve total IgA düzeyine bakılır. dTG testi negatif çıkarsa çölyak hastalığı dışlanır. Ancak bazı özel durumlar varsa ileri tanısal testler düşünülmelidir. Bu durumlar arasında IgA eksikliği, hastanın 2 yaşından küçük olması, düşük gluten tüketimi, ilaçla önceden tedavi almış olması, ciddi semptomların varlığı veya eşlik eden hastalıkların bulunması yer alır. Bu gibi durumlarda çölyak hastalığı hala olasılık dahilindedir ve ileri değerlendirme yapılmalıdır.

Eğer DTGA testi pozitif bulunursa hasta çocuk gastroenteroloji uzmanına sevk edilir. Uzman değerlendirmesi sonrasında dTG düzeyi normalin 10 katından fazla ise, anti-endomisyum antikor (EMA) ve HLA DQ2/DQ8 genetik testleri yapılır. Eğer EMA pozitif ve HLA pozitifse, çölyak hastalığı tanısı biyopsiye gerek kalmadan konabilir. EMA pozitif ancak HLA negatifse, HLA testinde yanlış negatiflik olabileceği düşünülür ve tanının kesinleştirilmesi için biyopsi yapılması önerilir. EMA ve HLA her ikisi de negatifse, dTG testinde yanlış pozitiflik olabileceği düşünülerek çölyak hastalığı dışlanabilir. EMA negatif fakat HLA pozitif olan hastalarda ise biyopsi yapılır. Biyopsi sonucu Marsh sınıflamasına göre değerlendirilir. Eğer Marsh 2-3 düzeyindeyse çölyak hastalığı tanısı konur. Marsh 0-1 düzeyindeyse serolojik testlerin yanlış pozitifliği ya da biyopsinin yanlış negatifliği söz konusu olabilir. Bu durumda potansiyel çölyak hastalığı düşünülür ve hasta ileri değerlendirmeye alınır.

dTG düzeyi normalin 10 katından az olan hastalarda ise EMA ve HLA testleri yapılmadan doğrudan biyopsi uygulanır. Biyopsi sonucunda Marsh 2-3 bulunursa çölyak hastalığı tanısı konur. Marsh 0-1 bulunursa potansiyel çölyak hastalığı ya da testlerde hata olasılığı düşünülerek klinik, serolojik ve histolojik veriler birlikte değerlendirilmelidir (19).

### 2.1.7.2. Asemptomatik Hastalarda Tanısal Yaklaşım Algoritması

Çölyak hastalığı açısından risk taşıyan, ancak asemptomatik olan bir bireyde ilk olarak HLA DQ2 ve/veya DQ8 genetik testine bakılır. Eğer HLA testi negatif çıkarsa, yani DQ2 ve DQ8 allelleri bulunmazsa, kişide çölyak hastalığı riski yoktur ve başka bir incelemeye gerek yoktur.

Eğer HLA pozitif bulunursa, yani bireyde DQ2 ve/veya DQ8 varsa, bu durumda çölyak gelişme riski olduğu için izlem gerekir. Takipte dTG ve total IgA testleri yapılır. dTG testi negatifse, çölyak hastalığı mevcut değildir ancak bazı durumlarda yanlış negatiflik olabileceği unutulmamalıdır. Özellikle IgA eksikliği, düşük gluten alımı veya bazı ilaçların kullanımı gibi durumlarda serolojik testler yanıltıcı olabilir. Bu nedenle bu kişilerde seroloji risk faktörleri göz önünde bulundurularak izlem gerekebilir.

Eğer dTG sonucu pozitifse, dTG düzeyinin normalin kaç katı olduğuna göre yaklaşım değişir. Eğer dTG düzeyi normalin 3 katından yüksekse, tanı koymak amacıyla çoklu duodenal biyopsi yapılmalıdır. Biyopsi sırasında en az 4 örnek duodenumdan ve en az 1 örnek de duodenumun distalinden alınmalıdır. Biyopsi sonucunda Marsh 2-3 düzeyinde histolojik değişiklikler saptanırsa, bu durumda Çölyak Hastalığı tanısı konur. Eğer Marsh 0-1 ise tanı netleşmemiştir. Bu durumda yanlış serolojik pozitiflik, biyopsi yanlış negatifliği veya potansiyel çölyak hastalığı ihtimali göz önünde bulundurularak hasta normal diyetle izlenir ve gerektiğinde tekrar değerlendirilir.

dTG sonucu pozitif olup, düzeyi normalin 3 katından azsa, bu kez ek olarak EMA yapılır. EMA pozitif bulunursa, biyopsi ile tanı desteklenebilir. EMA negatif bulunursa, dTG pozitifliğinin geçici ya da yanlış pozitif olabileceği düşünülür. Bu bireylerde gluten içeren normal bir diyetle takip yapılmalı ve serolojik testler düzenli olarak tekrar edilmelidir.

Sonuç olarak çölyak hastalığı tanısı konulurken serolojik testler, genetik yatkınlık ve histopatolojik bulgular birlikte ele alınmalıdır. Testler arasında tutarsızlık

varsa tanı süreci dikkatli yönetilmeli, potansiyel çölyak olasılığı göz önünde bulundurularak multidisipliner değerlendirme yapılmalıdır (19).

### **2.1.8. Tedavi, İzlem, Prognoz**

Günümüzde çölyak hastalığının (ÇH) bilinen tek tedavisi, buğday, çavdar ve arpanın diyetten tamamen çıkarılarak ömür boyu glutensiz beslenmenin sürdürülmesidir (85, 86).

Çölyak hastalarında, intestinal mukozanın hasar görmesine bağlı olarak sekonder laktaz eksikliği gelişebilir. Laktaz eksikliği şüphesi olan hastalarda, tedavinin ilk haftalarında laktoz içeren besinlerden kaçınılması semptomların düzelmesine katkı sağlayabilir. Ancak, bağırsak epitelinin rejenerasyonu sonrasında laktaz eksikliği genellikle gerilemektedir (87).

Glutensiz diyet, klasik, sessiz ve atipik çölyak hastalığı vakalarının tedavisinde önerilen bir yaklaşımdır. Ancak, potansiyel çölyak hastalığı olan bireylerde glutensiz diyetin uygulanması önerilmemektedir (2).

Glutenden tamamen arındırılmış bir diyetin uygulanması pratik açıdan zorluklar içermektedir. Doğal olarak glutensiz kabul edilen gıdalar dahi eser miktarda gluten içerebilir. Son yıllarda, çölyak hastaları için güvenli gluten eşik değerini belirlemeye yönelik yapılan çeşitli araştırmalar mevcuttur. Bu çalışmalar, günlük 10-20 mg gluten alımının genellikle zararsız olduğunu ortaya koyarken, günlük 200-500 mg'dan fazla gluten tüketiminin ince bağırsakta inflamasyon ve mukozal hasarla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (88, 89).

Glutensiz diyetin başlanmasını takiben semptomlarda genellikle birkaç hafta içinde iyileşme gözlemlenir. Bununla birlikte, çölyak hastalığı tanısı için spesifik otoantikörlerin negatifleşmesi genellikle 3 ay ile 1 yıl arasında değişirken, intestinal mukozanın tam iyileşmesi yaklaşık 3 yıl sürebilmektedir (87).

Tedavinin ilk altı ayında, hastaların klinik semptomları, diyete uyumu ve laboratuvar bulgularındaki iyileşme süreci açısından 1-2 ayda bir düzenli olarak takip edilmesi önerilmektedir. Diyete uyum sağlandıktan sonra, genellikle yıllık 2-3 kontrol

yeterli olmaktadır (90). Diyet uyumunun değerlendirilmesinde dTG IgA antikor düzeyi izlenmekte olup, bu antikor düzeyinin genellikle 3 ila 12 ay içerisinde normal bazal seviyeye ulaştığı belirtilmektedir. Düzenli takipler sırasında çocuk hastaların glutensiz diyetle uyumu ve semptomları detaylı şekilde sorgulanmalı; fizik muayene ile büyüme ve gelişme süreçleri mutlaka değerlendirilerek diyetle uyumları desteklenmelidir (91).

Laboratuvar değerlendirmeleri kapsamında karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, serum demir düzeyi, vitamin D, kalsiyum, folik asit ve vitamin B12 seviyeleri analiz edilmelidir. Ayrıca, eşlik edebilecek diyabet ve otoimmün tiroidit gibi hastalıkların taranması önerilmektedir. Bununla birlikte, erişkin dönemde osteoporozun önlenmesi amacıyla kemik mineral yoğunluğu ölçümünün belirli aralıklarla gerçekleştirilmesi önerilmektedir. Ancak, çocukluk döneminde kemik mineral yoğunluğu ölçümünün hangi yaş itibarıyla yapılması gerektiği ve ölçüm sıklığı konusunda literatürde net bir görüş birliği bulunmamaktadır (70, 92).

Glutensiz diyet (GD) uygulayan çölyak hastalarının yaklaşık %20'sinde ısrarcı ve tekrarlayan semptomlar görülmektedir. Bu hastalar "Glutensiz Diyetle Yanıtsız Çölyak Hastalığı" olarak sınıflandırılmakta olup, en yaygın nedenin farkında olunmadan devam eden gluten alımı olduğu belirtilmektedir (93). Bu durumun yönetiminde, uzman bir diyetisyen eşliğinde diyetin detaylı olarak gözden geçirilmesi önerilmektedir. Ancak, diyetin yeniden düzenlenmesine rağmen semptomların devam etmesi halinde ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve pankreatik yetmezlik gibi diğer olası tanılar değerlendirilmelidir (54).

En az 6-12 ay süresince GD'ye rağmen malabsorpsiyon bulgularının gerilememesi ve villöz atrofinin devam etmesi durumu "Refrakter Çölyak Hastalığı" olarak tanımlanmaktadır. Refrakter ÇH nadir görülmekle birlikte (%1-2), enteropati ilişkili T hücreli lenfomaya dönüşüm riski taşıması nedeniyle tanısının erken konulması büyük önem taşımaktadır (54, 94).

Günümüzde ÇH için onaylanmış spesifik bir farmakolojik tedavi bulunmamaktadır. Glukokortikoidler semptomatik iyileşme sağlamakla birlikte, uzun

dönem yan etkileri nedeniyle yalnızca GD'ye yanıtız veya refrakter ÇH olgularında geçici bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır (87).

Çölyak hastalığının prognozu bireyin glutensiz diyete uyumuyla doğrudan ilişkilidir. Tanı almamış, geç tanı almış veya glutensiz diyete uyumu yetersiz olan ÇH'li çocuklarda çeşitli komplikasyonlar görülebilir. Bu komplikasyonlar arasında malnütrisyon, anemi, raşitizm, osteopeni/osteoporoz, kırıklar, çölyak krizi, büyüme geriliği, amenore, puberte gecikmesi, karaciğer fonksiyon bozuklukları, epilepsi, ataksi, dermatolojik bulgular, psikiyatrik rahatsızlıklar ve intestinal T hücreli lenfoma yer almaktadır. İlerleyen yaşlarda, özellikle erişkinlik döneminde görülen T hücreli lenfoma prognozu en kötü olan komplikasyondur. Ek olarak gastrointestinal sistemde adenokarsinom gelişme riski de artmıştır (54).

## **2.2. Helicobacter Pylori**

### **2.2.1. Tanım**

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*), dünya çapında yaygın olarak görülen mide mukozasına yerleşen gram-negatif bir bakteridir ve çocukluk çağında edinilen enfeksiyonlar erişkin dönemde süregelen gastrointestinal hastalıklara zemin hazırlayabilir. Enfeksiyonun prevalansı coğrafi bölgelere, sosyoekonomik koşullara ve hijyen durumuna bağlı olarak değişmektedir. Çocuklarda enfeksiyon oranı, gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek olup, hijyen koşullarının iyileştirilmesiyle azalma eğilimi göstermektedir (95).

### **2.2.2. Tarihçe**

Günümüzde yapılan bilimsel araştırmalar *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonunun insanlık tarihi kadar eskiye dayandığını göstermektedir. Bununla birlikte, bu bakterinin mide hastalıkları ile ilişkili olabileceğine dair ilk kanıtlar yaklaşık 150 yıl öncesine dayanmaktadır. 1875 yılında G. Bottcher ve M. Letulle, ülser zemininde ve ülserlerin mukozal sınırlarında bakteri kolonilerini gözlemlemişlerdir. On dokuzuncu yüzyılın sonları ve yirminci yüzyılın ilk yarısında, kedi, köpek, fare ve domuz gibi memelilerin mide mukozalarında da spiral şekilli organizmaların bulunduğu ve bu organizmaların ülserlerle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (96).

Freedberg ve Barron, 1940 yılında yaptıkları çalışmada, parsiyel rezeksiyon cerrahisi ile elde edilen insan mide dokularında gümüş boyama tekniğini kullanarak spiral şekilli bir bakterinin varlığını ortaya koymuşlardır. Bununla birlikte, bu bakterinin ülserli dokularda, ülsersiz dokulara oranla daha yüksek oranda bulunduğunu (%53-%14) göstermelerine rağmen, bakterinin ülser etiopatogeneziindeki rolünü tam anlamıyla kanıtlayamamışlardır (96).

1975 yılında Steer, gastrik ülseri olan hastalardan alınan biyopsi örneklerinde mide mukozası içinde polimorfonükleer lökosit migrasyonunu incelerken epitel ile yakın ilişki içinde bulunan bakterileri ve lökositlerin bu bakterilere yönelimini gözlemlemiştir (96).

Robin Warren ve Barry Marshall, 1982 yılında kronik aktif gastrit tanısı konan biyopsi örneklerinde gümüş boyama tekniği ile çok sayıda spiral şekilli bakteri bulunduğunu ve bu bakterilerin granülosit infiltrasyonu ile yakından ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Aynı yıl içerisinde, bu bakteriyi laboratuvar ortamında kültüre etmeyi başarmış ve "Campylobacter-like organism" olarak adlandırmışlardır (96). Daha sonra Goodwin ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmalar sonucunda, bu mikroorganizmanın RNA yapısındaki farklılıklar nedeniyle *Campylobacter* türleri arasında yer alamayacağı ileri sürülmüştür. Helikal yapısı ve genellikle midenin pilor bölgesinde izole edilmesi nedeniyle bakteri *Helicobacter pylori* olarak adlandırılmıştır (97). Robin Warren ve Barry Marshall, *H. pylori* ile ilgili yaptıkları çalışmalar dolayısıyla 2005 yılında "Fizyoloji ve Tıp Bilimleri" alanında Nobel Ödülü'ne layık görülmüşlerdir.

### 2.2.3. Mikrobiyoloji

*Helicobacter pylori* yaklaşık 3,5 µm uzunluğunda ve 0,5 µm genişliğinde, spiral şekilli, mikroaerofilik, Gram-negatif bir bakteridir. Laboratuvar ortamında, kanlı agar veya Skirrow's besiyeri gibi seçici besiyerlerinde 37°C'de, düşük oksijen konsantrasyonu altında üç ila yedi gün süren inkübasyonla kültürlenebilir. Küçük, yarı saydam ve homojen koloniler oluşturan bu bakteri, spiral veya çubuk formunda morfolojik özellikler sergilemektedir. *H.pylori*, iki ila yedi adet tek kutuplu kılıflı kamçıya sahip olup yüksek hareketlilik göstermektedir (98).

Biyokimyasal olarak katalaz, oksidaz ve üreaz pozitif olup, özellikle üreaz enzimi bakterinin mide ortamında hayatta kalması ve kolonizasyonu için kritik bir rol üstlenmektedir. Üreaz enzimi, mide asidini nötralize ederek üreyi amonyum ve bikarbonata dönüştürmekte, böylece bakterinin gastrik mukus tabakasında yaşamını sürdürebilmesine olanak tanımaktadır. *H. pylori*'nin üreaz aktivitesi, klinik tanıda kullanılan invaziv ve non-invaziv testlerin temelini oluşturmaktadır (99).

Bakterinin spiral yapısı ve kamçıları, mukus tabakasında hareketini kolaylaştırarak mide epiteline tutunmasını sağlamaktadır. Kolonize olan bakterilerin %90'ı mukus içinde serbest halde bulunurken, %10'u epitelyal yüzeye yapışmaktadır. *H. pylori* ekstrasellüler bir bakteri olup invaziv değildir; dolayısıyla epitel altına geçiş göstermez (99, 100).

#### **2.2.4. Epidemiyoloji**

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*), dünya genelinde en yaygın görülen enfeksiyöz ajanlardan biri olup (101), yaklaşık 4,4 milyar insanın bu bakteriyel enfeksiyona sahip olduğu tahmin edilmektedir. *H. pylori* enfeksiyonunun prevalansı coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Enfeksiyon oranları Afrika'da %79,1, Latin Amerika ve Karayipler'de %63,4 gibi yüksek seviyelerde bildirilirken, en düşük oranlar Kuzey Amerika (%37,1) ve Okyanusya'da (%24,4) saptanmıştır (102).

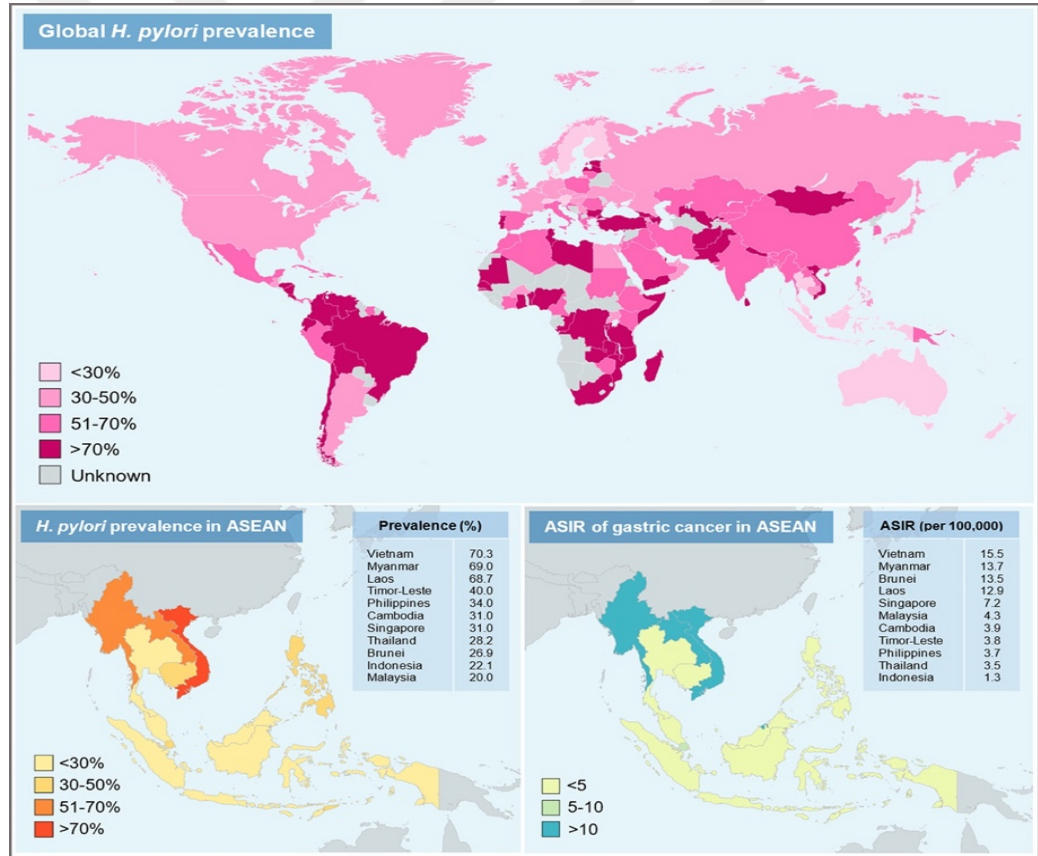
Dünya genelinde çocuklarda *H. pylori* enfeksiyon prevalansı bölgelere göre büyük farklılıklar göstermektedir. Örneğin, gelişmiş ülkelerde çocukluk çağında enfeksiyon oranı %10-20 arasında değişirken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran %50-80'e kadar çıkabilmektedir (103). Türkiye'de yapılan bir çalışmada, çocuklarda *H. pylori* seropozitifliği %40-70 arasında bildirilmiştir (104).

Genellikle çocukluk döneminde edinilen *H. pylori* enfeksiyonu, eradikasyon tedavisi uygulanmadıkça yaşam boyu süregelmektedir (105). Yirmi birinci yüzyıl itibarıyla, gelişmiş ülkelerde *H. pylori* prevalansında azalma gözlemlenirken, gelişmekte olan veya yeni gelişen ülkelerde enfeksiyon oranları yüksek seviyelerde kalmaya devam etmektedir (106).

*H. pylori*' nin küresel çapta değişkenlik gösteren prevalansı, kentleşme oranı, hijyen koşulları, temiz suya erişim ve sosyoekonomik durum gibi faktörlerle doğrudan ilişkilidir. Bu farklılıklar, yalnızca ülkeler arasında değil, aynı ülke içerisindeki farklı bölgeler veya etnik gruplar arasında da gözlemlenebilmektedir (102).

#### 2.2.4.1. Bulaş Yolları ve Risk Faktörleri

Enfeksiyonun yayılmasında temel bulaş yolu fekal-oral ve oral-oral geçiş olarak belirtilmiştir. Hijyen koşullarının kötü olması, kalabalık yaşam alanları, düşük sosyoekonomik düzey, kontamine su kaynaklarına maruziyet, diğer aile bireylerinde *H.pylori* enfeksiyonu varlığı enfeksiyonun yayılmasını arttıran ve risk oluşturan başlıca faktörlerdir (107).



ASEAN = the Association of Southeast Asian Nations, ASIR = Age-standardized incidence rate

Şekil 4. *H.pylori* Enfeksiyonu Dünya Üzerindeki Prevalans Haritası (102)

### 2.2.5. Klinik

*Helicobacter pylori* ile enfekte çocukların büyük bir kısmı asemptomatik olup, enfeksiyonun varlığı sıklıkla belirgin klinik bulgulara yol açmamaktadır. Enfekte çocukların çoğunda kronik-aktif ve/veya nodüler gastrit olarak tanımlanan gastrik mukozal inflamasyon mevcuttur. Çocuklarda bu inflamasyonun yetişkinlere kıyasla daha yaygın olduğu bildirilmiştir (108, 109). Nodüler gastrit çoğu vakada asemptomatik seyretmekte olup, enfeksiyona bağlı ciddi komplikasyonlar nadiren gelişmektedir. Bununla birlikte, bazı olgularda belirgin mukozal erozyonlar, duodenal ülserler ve daha nadir olarak gastrik ülserler ortaya çıkabilmektedir.

Gastroduodenal ülserler epigastrik bölgede karın ağrısına neden olabilmektedir. Gastrik veya duodenal ülseri olan çocuklar, fonksiyonel karın ağrısı olan çocuklardan farklı olarak alarm semptomlarına daha sık sahip olmaktadır. Bu alarm semptomları arasında dışkıda gizli kan, kilo kaybı, kusma ve gece ağrı ile uyanma gibi bulgular yer almaktadır (110, 111).

*H. pylori* enfeksiyonu, yetişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da peptik ülser hastalığı ile güçlü bir ilişki göstermektedir. Ayrıca, düşük düzeyde kanıtlar olmakla birlikte, mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması, kronik immün trombositopenik purpura (ITP) ve tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi ile de bağlantılı olduğu öne sürülmektedir (112 -114).

Gastrik kanser, dünya genelinde en yaygın görülen solid tümörlerden biri olup, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından 1994 yılında *H. pylori*, Grup1 karsinogen olarak sınıflandırılmıştır. Epidemiyolojik çalışmalar, *H. pylori* enfeksiyonu ile gastrik kanser gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir (110).

Mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALTOMA), *H. pylori* enfeksiyonu ile doğrudan ilişkili bir malignite olup, bu ilişki mide kanseri ile olandan çok daha belirgindir. MALT lenfoması olan hastaların %72-98'inde *H. pylori* pozitifliği saptanmış; ayrıca *H. pylori* eradikasyon tedavisinden sonra olguların %70-80'inde gerileme gözlenmiştir. Patogenez açısından, *H. pylori*'ye bağlı gelişen inflamatuvar sürecin poliklonal lenfoid yanıtı tetiklediği ve zaman içerisinde neoplastik transformasyonun gelişimine zemin hazırladığı düşünülmektedir (100).

*Helicobacter pylori* enfeksiyonu, sadece gastrik patolojilere yol açmakla kalmayıp, çeşitli mikrobelerin emilimini de olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Özellikle demir, vitamin B12 ve folik asit gibi temel mikrobelerin emilimi bu enfeksiyondan önemli derecede etkilenmektedir. *H. pylori*'nin neden olduğu kronik gastrit, mide mukozasında hasara yol açarak asid sekresyonunu azaltır. Bu durum, hipoklorhidri veya ileri vakalarda aklorhidri ile sonuçlanabilir. Mide asiditesindeki azalma, özellikle demir gibi pH bağımlı çözünürlüğe sahip mikrobelerin emiliminde ciddi bozulmalara neden olur.

Ayrıca *H. pylori* enfeksiyonu, mide paryetal hücrelerinin fonksiyonunu bozarak intrinsek faktör üretimini azaltabilir. İntrinsek faktör, vitamin B12'nin terminal ileumdan emilimi için gereklidir. Bu nedenle enfeksiyonun kronikleşmesi durumunda B12 vitamini eksikliği gelişebilir.

**Tablo 6.** *H. pylori* ile İlişkili Sistemik Tablolar (115)

Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	Ekstraintestinal Sistem Hastalıkları
-Gastrit -Gastroözefageal Reflü -Peptik Ülser -Gastrik MALT Lenfoma	-Kronik immün trombositopenik purpura -Demir eksikliği anemisi -Pernisyöz anemi -Migren -Astım -Büyüme geriliği -Kronik spontan ürtiker

**Tablo 7.** *H. pylori* ile İlişkili Gastrointestinal Sistem Bulguları

<b>Gastrointestinal Sistem Bulguları</b>
-Epigastrik ağrı
-Şişkinlik
-Hızlı doyma
-Bulantı ve kusma
-Disfaji

### **2.2.6. Tanı**

*Helicobacter pylori* enfeksiyonunun tanısında invazif ve non-invazif testler kullanılmaktadır. İnvazif testler arasında endoskopik inceleme, kültür, histoloji, hızlı üreaz testi (HÜT) ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yer almaktadır. Non-invazif testler ise üre nefes testi (ÜNT), dışkıda antijen testi ve seroloji yöntemlerinden oluşmaktadır. İnvazif testler daha çok klinik pratikte tanı koyma amacıyla tercih edilirken, non-invazif testler epidemiyolojik araştırmalarda ve tedavi sonrası eradikasyon başarısının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (116, 117).

#### **2.2.6.1. Non-İnvaziv Testler**

Girişimsel olmayan testler, pediatrik hastalarda genellikle birincil tedavi kararı vermek amacıyla kullanılmaz; bunun yerine tedaviye yanıtı değerlendirmek için tercih edilmektedir (110).

##### **2.2.6.1.1. *H.pylori* Dışkı Antijen Testi**

*H. pylori* antijenlerini (katalaz) dışkı örneklerinde saptamaya yönelik olan bu test, düşük maliyetli olup, pek çok laboratuvarında uygulanabilen girişimsel olmayan bir testtir. Monoklonal antikor bazlı iki aşamalı enzim immün testinden oluşmaktadır. Tüm yaş gruplarında kullanılabilmeyle birlikte, özellikle küçük yaşta çocuklarda üre nefes testine alternatif olarak önerilmektedir (118). Yapılan çalışmalar, monoklonal dışkı antijen testinin yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahip olduğunu göstermiştir. Dışkı antijen testleri, düşük maliyetli, yaygın olarak erişilebilir ve küçük

çocuklarda kolay uygulanabilir olmaları nedeniyle üre nefes testine göre avantajlıdır (119, 120).

#### **2.2.6.1.2. Üre Nefes Testi**

Bu test, protokol gerekliliklerine uyum sağlayabilen altı yaş ve üzeri çocuklar için uygulanabilir bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. Ancak, daha küçük yaştaki veya iş birliği yapamayan çocuklarda oral üreaz üreten mikroorganizmalar nedeniyle yalancı pozitif sonuç verme olasılığı daha yüksektir (121). Altı yaşın üzerindeki çocuklarda, üre nefes testinin pozitif ve negatif prediktif değerlerinin %100'e ulaştığı bildirilmektedir. Bu test, yalnızca tedavi sonrası eradikasyonun değerlendirilmesi amacıyla kullanılmalıdır.

Dışkı antijen testi ve üre nefes testi uygulanmadan önce hastaların en az dört hafta süreyle antibiyotik, en az iki hafta süreyle proton pompa inhibitörü ve en az bir gün süreyle histamin 2 reseptör antagonistleri kullanmamış olmaları gerekmektedir. Bu ilaçlara maruziyet, aktif enfeksiyonun belirlenmesine yönelik testlerin duyarlılığını azaltabilir (110).

#### **2.2.6.1.3. Serolojik Testler**

Serolojik testler, *H. pylori* enfeksiyonunun tanısı veya tedavi sonrası izleminde önerilmemektedir (121). Bu testlerin duyarlılık ve özgüllük oranlarının düşük olması nedeniyle, düşük prevalanslı popülasyonlarda pozitif prediktif değerleri sınırlıdır. Ek olarak, serolojik testler aktif ve geçirilmiş enfeksiyon ayrımı yapamadıkları için klinik kullanımda tercih edilmemektedir. Endoskopinin endike olmadığı veya kontrendike olduğu hastalarda, monoklonal dışkı antijen testi veya üre nefes testi, aktif *H. pylori* enfeksiyonunun belirlenmesi için güvenilir kanıt sağlamaktadır (110).

#### **2.2.6.2. İnvaziv Testler**

##### **2.2.6.2.1. Üst Sindirim Sistemi Endoskopisi**

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonunun tanısında, çocuk hastalarda noninvaziv testlerden ziyade endoskopik testlerin tercih edilmesi gerekmektedir. Bunun temel nedeni, *H. pylori* test endikasyonunun genellikle peptik ülser hastalığı veya nodüler gastrit tanısı konduğunda, tanısal endoskopi sırasında ortaya çıkmasıdır.

Ek olarak, endoskopik testler antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılmasına imkân tanımakta ve noninvaziv testlere kıyasla en yüksek tanısal kesinliği sağlamaktadır.

*H. pylori* için endoskopik test uygulandığında, histoloji, hızlı üreaz testi ve *H. pylori* kültürü için örneklerle birlikte en az altı mide biyopsisi alınması önerilmektedir (122). Endoskopik inceleme sırasında, *H. pylori* enfeksiyonunu düşündürebilecek ancak spesifik olmayan makroskopik bulgular saptanabilir. Çocuk hastaların çoğunda, gastrit varlığını gösteren hem endoskopik (nodüler yapı, hiperemi ve ödem gibi belirgin mukozal değişiklikler) hem de histolojik kanıtlar mevcuttur.

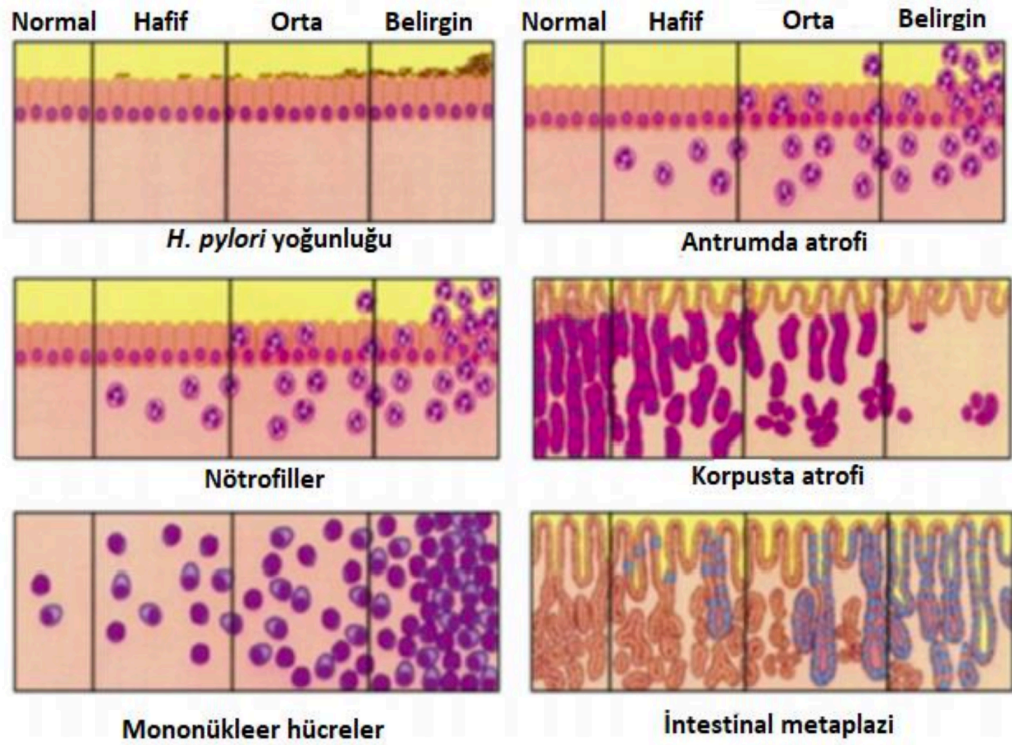
#### **2.2.6.2.2. Hızlı Üreaz Testi**

Hızlı üreaz testi (HÜT), endoskopik olarak elde edilen mide mukozası örneklerinde üreaz enziminin varlığını saptamak amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Üreaz enzimi, üreyi amonyağa ve karbondioksit parçalayan bir enzim olup, bu reaksiyon sonucunda ortam pH'sında artış meydana gelir. Endoskopik işlem sırasında mide mukozasından bir veya birden fazla biyopsi örneği alınarak, üre ve pH indikatörü içeren özel bir test kitine yerleştirilir. Eğer biyopsi örneğinde *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) bulunuyorsa, bakterinin üreaz enzimi salgılaması sonucu test kitindeki reaktif madde ile kimyasal bir reaksiyon gerçekleşir. Bu reaksiyon neticesinde test ortamında renk değişimi gözlemlenir ve bu değişim, *H. pylori* enfeksiyonunun varlığına ya da yokluğuna işaret eder (123). Hızlı üreaz testi, *H. pylori* enfeksiyonunun teşhisinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip, hızlı ve güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Ancak, endoskopik biyopsi alınmasını gerektirmesi nedeniyle invaziv bir test olarak değerlendirilir. Yapılan çalışmalar, hızlı üreaz testinin duyarlılık ve özgüllüğünün %100'e ulaşabildiğini ortaya koymaktadır (123).

#### **2.2.6.2.3. Histopatolojik Değerlendirme**

*H. pylori* enfeksiyonunun histopatolojik tanısında çeşitli boyama yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemler arasında Hematoksilen-eozin, modifiye Romanovsky (Giemsa ve Diff-3) ve gümüş boyama teknikleri (Dieterle, Warthin-Starry, Steiner ve Genta) yer almaktadır. Gümüş boyama yöntemleri yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmakla birlikte, teknik olarak zorluk arz eden ve maliyeti yüksek yöntemlerdir. Buna karşın, modifiye Giemsa boyama yöntemi hem ekonomik hem de uygulanması

kolay bir teknik olup, yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermektedir. Histopatolojik değerlendirmede *H. pylori* tanısının duyarlılığının özgüllüğünden daha düşük olduğu tespit edilmiştir (123, 124). Bu nedenle, histopatolojik incelemenin yanı sıra üre nefes testi, hızlı üreaz testi, serolojik yöntemler veya moleküler teknikler gibi ek tanı yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir. Gastrit tanısında ise histopatolojik değerlendirme, güncellenmiş Sydney Sistemi'ne göre skorlanmaktadır (125). (Şekil 5)



Şekil 5. Gastrik Lezyonlar İçin Güncellenmiş Sydney Sınıflaması (126)

#### 2.2.6.2.4. Bakteri Kültürü

*Helicobacter pylori*, özel kültür koşulları altında üretilmesi mümkün olan bir mikroorganizmadır. Mide biyopsi örneklerinin, uygun taşıma ortamında en geç 2-3 saat içinde laboratuvara ulaştırılması gerekmektedir. Örnekler, nalidiksik asit ve vankomisin içeren kanlı agar besiyerine (Skirrow ortamı) inoküle edilerek inkübasyona alınır. Bu besiyeri, oro-faringeal flora elemanlarının üremesini baskılamak amacıyla tercih edilmektedir. İlk kolonilerin gözlemlenebilmesi için inkübasyon süresi genellikle 5-7 gün olup, çocuk hastalarda düşük bakteri yükü nedeniyle daha uzun süreler gerekebileceği bilinmektedir. *H. pylori*'nin doğrulama

işlemi, üreaz, katalaz ve oksidaz pozitif mikroorganizma özelliklerinin tespiti ile sağlanmaktadır. Kültür yöntemi %100 özgüllüğe sahip olmasına rağmen, duyarlılığı görece düşük bir tanı yöntemidir. Bununla birlikte, kültürün en önemli avantajı, antibiyotik duyarlılık testlerinin uygulanmasına olanak sağlamasıdır (110, 127).

#### 2.2.6.2.5. Moleküler Testler

*Helicobacter pylori* varlığının biyopsi örneklerinde saptanması amacıyla flüoresans in situ hibridizasyon (FISH) ve gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi moleküler yöntemler kullanılmaktadır. Tanısal etkinliğin artırılması için biyopsi örneklerinin mide mukozasının en az iki farklı bölgesinden (örneğin antrum ve korpus) alınması ve besiyeri içinde laboratuvara iletilmesi önerilmektedir. Moleküler yöntemler, özellikle antibiyotik direncinin belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır (128). Yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bu testler, *H. pylori* tanısında değerli bir yere sahiptir.

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan hastalarda *H. pylori* tanısında altın standart, gastrik antrum biyopsisine dayalı testlerdir. Çocuk hastalarda *H. pylori* enfeksiyonunun tanısı için aşağıdaki kriterlerden en az birinin sağlanması gerekmektedir:

- *H. pylori* için pozitif kültür sonucu veya
- Histopatolojik incelemede *H. pylori* varlığının tespit edilmesiyle birlikte aşağıdaki biyopsiye dayalı testlerden en az birinin pozitif bulunması:
  - Hızlı üreaz testi
  - Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)
  - Floresan in situ hibridizasyon (FISH)

*H. pylori* enfeksiyonu tanısı konulduktan sonra, hastaların takibinde invaziv olmayan testlerin (üre nefesi testi veya dışkı antijen testi) kullanılması önerilmektedir (110)

**Tablo 8.** *H. pylori* tanısında kullanılan testler (129)

<b>Non- İnvaziv Testler</b>		
<b>TESTLER</b>	<b>DUYARLILIK</b>	<b>ÖZGÜLLÜK</b>
<b>Dışkıda antijen</b>	%96	%97
<b>Üre Nefes Testi</b>	>%95	>%95
<b>Seroloji</b>	%76-84	%79-90
<b>İnvaziv Testler</b>		
<b>TESTLER</b>	<b>DUYARLILIK</b>	<b>ÖZGÜLLÜK</b>
<b>Histoloji</b>	%95	%99
<b>Hızlı Üreaz Testi</b>	%90	%93
<b>Kültür</b>	%58,1	%100
<b>FISH</b>	%92-94	%100
<b>PCR</b>	%96-100	%94-100

\*\*\*PCR; Polimeraz zincir reaksiyonu, FISH; Floresan in situ hibridizasyon

### **2.2.7. Tedavi**

*H. pylori* eradikasyonu için günümüzde %100 başarı sağlayan kesin bir tedavi rejimi bulunmamaktadır. Kullanılan tedavi protokolleri; bölgesel antibiyotik direnç profilleri, hastanın daha önce maruz kaldığı antibiyotikler ve ilaçların erişilebilirliği gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (130).

Pediyatrik hasta grubunda, birinci basamak tedavi olarak amoksisilin, metronidazol ve klaritromisin kombinasyonu önerilmekle birlikte, artan antibiyotik direnci nedeniyle bu rejimlerin eradikasyon oranları giderek azalmaktadır (131). Zhou ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, standart üçlü tedavi (amoksisilin, klaritromisin ve proton pompa inhibitörü) uygulanan çocukların yalnızca %60'ında eradikasyon sağlanabildiği gösterilmiştir (132). Öte yandan, Portekiz'de gerçekleştirilen prospektif bir çalışmada, antibiyotik duyarlılığına göre düzenlenen 14 günlük tedavi rejimi ile enfekte çocuklarda %97,8 oranında eradikasyon elde edilmiştir (133).

Güncel kılavuzlar, çocuklarda *H. pylori* tedavisinde antibiyotik duyarlılığına dayalı bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının benimsenmesini önermektedir (110). Pediatrik hastalarda kullanılan antibiyotikler ve önerilen tedavi rejimlerine ilişkin detaylı bilgiler Tablo 9 ve 10’da sunulmaktadır.

**Tablo 9.** Pediatrik Hastalarda Kullanılan Antibiyotikler Ve Tedavi Dozları (110)

İlaçlar	Kilo aralığı	Doz
<b>PPI</b>	15-24 kg	2 x 20 mg
	25-34 kg	2 x 30 mg
	>= 35 kg	2 x 40 mg
<b>Amoksisilin standart doz (yüksek doz) (AMO)</b>	15-24 kg	2x500 mg (2x750 mg)
	25-34 kg	2x750 mg (2x1000 mg)
	>= 35 kg	2x1000 mg (2x1500 mg)
<b>Klaritromisin (CLA)</b>	15-24 kg	2x250mg
	25-34 kg	2x500mg
	>= 35 kg	2x500mg
<b>Metronidazol (MET)</b>	15-24 kg	2 x 250 mg
	25-34 kg	S: 500 mg A:250 mg
	>= 35 kg	2 x 500 mg
<b>Bizmut (Bİ)</b>	< 10 yaş	4x262 mg
	>=10 yaş	4x524 mg

**Tablo 10.** Pediatrik Hastalarda Kullanılan Tedavi Rejimleri Ve Süreleri (110)

<b>TEDAVİ REJİMİ</b>	<b>İÇERİK</b>	<b>SÜRE</b>
<b>Standart Üçlü Tedavi</b>	Klaritromisin -Amoksisilin-PPİ	14 gün
	Metronidazol - Amoksisilin -PPİ	14 gün
<b>Yüksek Doz Amoksisilin Tedavisi</b>	Metronidazol - Amoksisilin (yüksek doz)-PPİ	14 gün
<b>Bizmutlu Tedavi</b>	Bizmut-PPİ- Metronidazol -Tetrasiklin (Amoksisilin)	10-14 gün
<b>Ardışık Tedavi</b>	İlk 5 gün Amoksisilin -PPİ Sonraki 5 gün Klaritromisin - Metronidazol -PPİ	10 gün
<b>Kombine Tedavi</b>	Klaritromisin - Metronidazol - Amoksisilin -PPİ	14 gün

**Tablo 11.** Pediatrik Hastalarda İlk Basamak Tedavi (110)

<b>Bilinen Duyarlılık</b>	<b>İlk Basamak Tedavi</b>	<b>Alternatif İlk Basamak tedavi</b>
<b>Klaritromisin ve Metronidazol duyarlı</b>	14 gün üçlü tedavi Klaritromisin - Amoksisilin -PPİ	10 gün ardışık tedavi
<b>Klaritromisin duyarlı Metronidazol dirençli</b>	14 gün üçlü tedavi Klaritromisin - Amoksisilin -PPİ *	14 gün bizmutlu tedavi *
<b>Klaritromisin dirençli Metronidazol duyarlı</b>	14 gün üçlü tedavi Metronidazol - Amoksisilin -PPİ *	14 gün bizmutlu tedavi *
<b>Bilinmeyen duyarlılık veya çifte direnç</b>	14 gün üçlü tedavi Metronidazol - Amoksisilin (yüksek doz)-PPİ	14 gün bizmutlu tedavi* ya da kombine tedavi

\* penisilin alerjisi durumunda suş klaritromisin ve metronidazole duyarlı ise standart doz üçlü tedavide amoksisilin yerine metronidazol kullanılabilir, eğer klaritromisin direnci varsa 8 yaş üstünde amoksisilin yerine tetrasiklin verilebilir.

Klaritromisin ve metronidazole yönelik direnç oranları dünya genelinde yüksek olup, artış eğilimi göstermektedir (131). Son yıllarda çocuklarda gerçekleştirilen çalışmalarda, klaritromisin ve metronidazol direnç oranlarının %20'yi aştığı, buna karşın amoksisilin ve levofloksasin direncinin oldukça düşük seviyelerde olduğu saptanmıştır (134). Antibiyotik direncinin, tedavi başarısızlığını önemli ölçüde artırdığı bilinmektedir (134). Bu nedenle, ilk basamak tedavinin başarısız olması durumunda, sonraki tedaviye başlamadan önce antibiyotik direnç profilinin belirlenmesi klinik açıdan gereklidir (110).

**Tablo 12.** Pediatrik Hastalarda Kurtarma Tedavisi (110)

<b>Başlangıçtaki Antibiyotik Duyarlılığı</b>	<b>Önceki Tedavi Düzeni</b>	<b>Kurtarma Tedavisi</b>
<b>Klaritromisin ve metronidazol duyarlı</b>	Amoksisilin ve klaritromisin içeren üçlü tedavi	Amoksisilin ve metronidazol içeren üçlü tedavi
<b>Klaritromisin ve metronidazol duyarlı</b>	Ardışık tedavi	Endoskopiye tekrarlayıp 14 gün kişiye öze tedaviyi düşün veya ikili direnç gibi tedavi et
<b>Klaritromisin dirençli</b>	Metronidazol kullanarak üçlü tedavi	İkili direnç varmış gibi tedavi et
<b>Metronidazol dirençli</b>	Klaritromisin kullanarak üçlü tedavi	Endoskopiye tekrarlayıp 14 gün kişiye öze tedaviyi düşün veya ikili direnç gibi tedavi et
<b>Primer antibiyotik direnci bilinmiyor</b>	Üçlü tedavi veya ardışık tedavi	Endoskopiye tekrarlayıp ikincil antibiyotik duyarlılığını değerlendirmeyi düşün veya ikili direnç gibi tedavi et

## 2.3. Malnütrisyon

### 2.3.1. Tanım

Malnütrisyon, vücudun doku, organ ve fonksiyonları üzerinde ölçülebilir etkileri olan besin öğelerinin eksikliği veya fazlalığı durumu olarak tanımlanmaktadır (135). Malnütrisyon her ne kadar diğer besin öğelerinin eksikliğini ya da fazlalığını kapsasa da klinik pratikte protein-enerji malnütrisyonu (PEM) terimi daha yaygın olarak kullanılmakta olup, günümüzde küresel ölçekte önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (136). Gelişmiş ülkelerde de nadir olmayan bu durum, özellikle hastanede yatan hastalar arasında %6 ile %51 oranında görülmekte olup, daha çok kistik fibrozis, kronik böbrek hastalıkları, çocukluk çağı maligniteleri ve konjenital kalp hastalıkları gibi kronik hastalıklar zemininde ortaya çıkmaktadır (135).

Protein-enerji malnütrisyonundan en fazla etkilenen grubun özellikle beş yaş altındaki çocuklar olduğu ve dünya genelinde yaklaşık 149 milyon çocuğun kronik malnütrisyon sorunu yaşadığı tahmin edilmektedir. Her yıl yaklaşık 13 milyon çocuğun malnütrisyonla ilgili nedenlerle hayatını kaybettiği göz önüne alındığında, bu durumun erken çocukluk dönemi için büyük bir sağlık tehdidi oluşturduğu anlaşılmaktadır. Ağır derecede malnütrisyonlu çocukların yaklaşık %20-30'unun ise hastane tedavisi sırasında kaybedildiği bildirilmektedir (137).

Mikronutrient eksiklikleri ile çocukluk çağı enfeksiyonları ve mortalite arasındaki ilişki de literatürde tanımlanmıştır (138). Örneğin, demir ve çinko eksikliklerinin mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Çinko desteğinin pnömoni, ishal ve sıtma gibi enfeksiyon hastalıklarına bağlı ölümlerin azalmasına katkı sağladığı belirtilmiştir (139). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılan araştırmalarda, okul öncesi çocukların %47'sinde demir eksikliği olduğu ve bu durumun özellikle düşük gelirli ülkelerde, bir yaş altındaki çocuklarda inek sütü tüketimi, anne sütünün yeterli ek gıdalarla desteklenmemesi ve yetersiz besin alımına bağlı olduğu ortaya konmuştur (140). Düşük gelirli toplumlarda boy kısalığı ile A vitamini ve çinko eksiklikleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu, orta gelirli ülkelerde ise çinko eksikliğinin özellikle Asya ve Latin Amerika bölgelerinde yaygın olarak görüldüğü belirtilmiştir.

Bir çocuğun büyüme ve gelişme durumunun değerlendirilmesi ve yetersiz beslenmenin olumsuz etkilerinden korunması için en etkili yöntem antropometrik ölçümlerin yapılmasıdır. Ağır malnütrisyon vakaları klinik olarak kolaylıkla tanınabilmekle birlikte, orta veya hafif derecede malnütrisyonu olan çocukların tespitinde zorluklar yaşanabilmekte ve gereksiz tetkiklere başvurulabilmektedir (138). Orta ve hafif derecede malnütrisyon görülen çocuklarda izlenmesi gereken yaklaşım; beslenme düzeninin optimize edilmesi, enerji gereksiniminin karşılanması, düzenli antropometrik ölçümlerin yapılması ve biyokimyasal parametrelerin dikkate alınmasıdır.

### 2.3.2. Sınıflandırma

#### 2.3.2.1. Gomez Sınıflandırması

Gomez ve arkadaşları, 1956 yılında Meksika’da yetersiz beslenen çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada, yaşa göre ağırlık kriterine dayalı bir sınıflama geliştirmiştir. Bu sınıflama, malnütrisyonun derecesini belirlemek amacıyla kullanılır ve zamanla Gomez sınıflaması olarak adlandırılmıştır. Bu sınıflamada, çocuğun mevcut kilosunu, aynı yaştaki sağlıklı bir çocuğun kilosuna oranlanarak değerlendirilir. Bu yöntem, yalnızca yaşa göre ağırlık oranına dayanır ve boyu dikkate almaz. Bu nedenle akut veya kronik malnütrisyon ayrımı yapamaz (141).

**Tablo 13.** Gomez Yaşa Göre Ağırlık Sınıflandırması (141)

Yaşa Göre Ağırlık (%)	Malnütrisyon Derecesi
> % 90	Normal
% 75–89	1. Derece (Hafif) Malnütrisyon
% 60–74	2. Derece (Orta) Malnütrisyon
< % 60	3. Derece (Ağır) Malnütrisyon

### 2.3.2.2. Waterlow Sınıflandırması

Waterlow, 1973 yılında beslenme durumunun değerlendirilmesinde "yaşa göre boy" ve "boya göre ağırlık" ölçütlerinin daha doğru sonuçlar verdiğini belirtmiş ve bu doğrultuda çocukları bodur, zayıf ve kavruk olarak sınıflandırmıştır.

Waterlow'un bu yaklaşımı, malnütrisyonun süresini belirlemek ve akut ya da kronik malnütrisyon ayrımını yapmak açısından büyük kolaylık sağlamaktadır. Yaşa göre boy, çocuğun büyüme sürecindeki kronik beslenme durumunu gösterir. Eğer çocuğun boyu, olması gerekenin %95'inden düşükse, kronik malnütrisyon düşünülmelidir. Boya göre ağırlık ise mevcut ağırlık kaybını, yani akut durumu yansıtır. Eğer bu oran %90'ın altındaysa, akut malnütrisyon varlığı söz konusudur. Eğer hem yaşa göre boy düşük hem de boya göre ağırlık düşükse, bu durumda kronik malnütrisyon zemini üzerine eklenmiş akut malnütrisyon olduğu değerlendirilir (142).

Hastanın boyu (cm)

**Yaşa Göre Boy:**----- ×100

Aynı yaştaki 50 persantildeki sağlıklı çocuğun boyu (cm)

Hastanın ağırlığı (kg)

**Boya Göre Ağırlık:**----- ×100

Boy uzunluğunun 50 persantile karşılık geldiği  
yaştaki 50 persantil ağırlığı

**Tablo 14.** Waterlow Boya Göre Ağırlık Sınıflaması

Boya Göre Ağırlık ( %)	Malnütrisyon Durumu
> % 90	Normal
% 80 -89	Hafif Malnütrisyon
% 70 -79	Orta Malnütrisyon
< %70	Ağır Malnütrisyon

### 2.3.2.3. Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1999 yılında orta ve ağır düzeyde Protein-Enerji Malnütrisyonu (PEM) için bir sınıflama geliştirmiştir. Bu sınıflama zamanla revize edilmiştir ve temeli standart sapma skoru (Z skoru) sistemine dayanmaktadır. Özellikle epidemiyolojik çalışmalarda, beslenme bozukluklarının değerlendirilmesinde kullanılan bu yöntem, antropometrik ölçümlerin z-skor birimleriyle ifade edilmesi ve belirli kesme noktalarına göre sınıflandırılması esasına dayanır (143).

DSÖ'nün önerdiği bu yöntem, çocuklarda beslenme durumu hakkında bilgi veren üç temel antropometrik göstereye odaklanır: yaşa göre kilo (zayıf kilolu), yaşa göre boy (bodurluk) ve boya göre kilo (zayıflık). Bu parametrelerde <-2 standart sapma (SD) değeri, malnütrisyon açısından riskli durumu gösterir.

Antropometrik Ölçüm – Aynı Yaş Grubu Median Değeri

**Z Skoru:** -----

Referans Median Standart Sapma

DSÖ, akut malnütrisyon tanımında boya göre kilo Z skorunu kullanır. Bu değer -2 ile -3 arasında olması orta derecede, -3'ün altında olması ise ağır derecede akut malnütrisyon olarak kabul edilir.

Kronik malnütrisyon ise genellikle yaşa göre boy Z skoru ile değerlendirilir. Bu skor -2 ile -3 arasında ise orta, -3'ün altında ise ağır kronik malnütrisyon olarak sınıflandırılır.

Malnütrisyonun değerlendirilmesinde daha yaygın olarak kullanılan bir yöntem vücut kitle indeksi (VKİ) olup, bireyin vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun karesine (m<sup>2</sup>) bölünmesiyle elde edilen bir ölçüttür. VKİ, yaş ve cinsiyete göre belirlenen standartlara göre değerlendirilmekte olup iki yaş ve üzerindeki çocuklarda nütrisyonel durumun belirlenmesinde de önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir. VKİ değerleri belirli standart sapma aralıklarına göre sınıflandırılmaktadır. Buna göre; VKİ değeri -2 SDS'nin altında olan bireyler zayıf, -2 SDS ile +2 SDS arasında olanlar normal, +2 SDS'nin üzerinde olanlar ise obez olarak değerlendirilmektedir. DSÖ özellikle iki yaş ve altındaki çocuklarda VKİ değerleri yerine boya göre ağırlık yüzdesi kullanılarak malnütrisyon varlığının belirlenmesini önermektedir.

**Tablo 15.** Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması

Sınıflandırma Değerler	Yaşa Göre Boy	Yaşa Göre Ağırlık	VKİ
< -2 SDS	Bodur	Düşük Kilolu	Zayıf
(-2) – (+2) SDS	Normal	Normal	Normal
> +2 SDS	Uzun Boylu	Fazla Kilolu	Obez

### 2.3.3. Çölyak Hastalığı ve *H.pylori* Enfeksiyonunda Malnütrisyon

Çölyak hastalığında (ÇH), başlıca etkilenen bağırsak segmenti proksimal ince bağırsak olduğu için, bu bölgeden emilen vitamin ve minerallerin eksiklikleri sık görülmekte ve hastalığın başvuru bulguları arasında yer almaktadır. Zamanla hastalık yalnızca proksimal ince bağırsağı değil, tüm bağırsak segmentlerini ve dolayısıyla tüm vücudu etkileyerek daha geniş çapta mikronutrient eksikliklerine yol açabilmektedir. Bu eksikliklerin başında demir eksikliği gelmektedir. Demir eksikliği yalnızca azalmış emilime bağlı olmayıp, ferritinin depolandığı duodenal enterositlerin kaybı da önemli

bir etken olabilir. Ayrıca gizli gastrointestinal kanamaların demir eksikliğine katkısı olduğu düşünölmekle birlikte, bu konuda literatürde çelişkili bulgular mevcuttur (144). Türkiye’de yapılan bir çalışmada, nedeni açıklanamayan demir eksikliği anemisi olan çocuklarda ÇH sıklığı %4,4 olarak bildirilmiştir (145). Vitamin B12 ise esas olarak terminal ileumdan emilir. Buna rağmen, yeni tanı almış ÇH hastalarında %8-41 oranında B12 eksikliği bildirilmiştir.

Özellikle demir, vitamin B12 ve folik asit gibi temel besin öğelerinin emilimi, *H.pylori* enfeksiyondan önemli ölçüde etkilenmektedir. Bu mikronutrient eksiklikleri sonucunda, çocuklarda iştahsızlık, kilo kaybı, büyüme geriliği ve zayıflık gibi malnütrisyon belirtileri ortaya çıkabilir.

Çölyak hastalığı ve *H. pylori* enfeksiyonu çocuklarda malnütrisyonu neden olabilen iki önemli gastrointestinal durumdur. Bu nedenle, açıklanamayan malnütrisyon bulguları olan çocuklarda altta yatan Çölyak Hastalığı veya *H. pylori* enfeksiyonu araştırılmalı, tanı konulduğunda uygun tedavi ile beslenme durumunun düzeltilmesi sağlanmalıdır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Araştırma Planı

Çalışmamıza S.B.Ü İzmir Dr.Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenterolojisi Kliniğine başvurup Haziran 2019- Haziran 2024 tarihleri arasında Çölyak Hastalığı tanısı alan hastane sisteminde Üst GİS endoskopi ve patoloji raporu bulunan 1-18 yaş arasındaki 140 olgu dahil edilmiştir. Hastaların medikal kayıtları Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS)'nden retrospektif olarak elde edilmiştir.

Hastaların tanı anındaki yaşları, cinsiyetleri, eşlik eden hastalıkları, boy ve ağırlık ölçümleri, hemoglobün değeri, serum ferritin düzeyi, serum vitamin B12 düzeyi, serum demir düzeyi, üst gis endoskopi biyopsi patoloji raporundaki *H.pylori* pozitiflik durumu ve Marsh sınıflamasına göre evreleri dosyalarından olgu rapor formuna kaydedildi. ( EK-1) (Olgu Rapor Formu)

Büyüme değerlendirmesi kapsamında boy ve vücut ağırlığı ölçümleri santimetre (cm) ve kilogram (kg) cinsinden kaydedildi. Ölçülen boy uzunluğu, vücut ağırlığı ve hesaplanan vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri, Neyzi ve ark. (2008) tarafından oluşturulan Türk çocuklarına ait persentil çizelgeleri temel alınarak değerlendirilmiş ve standart sapma skorları (SDS) hesaplanmıştır (146). Down sendromu tanısı olan 2 olgu için büyüme değerlendirmesi Zemel ve ark. tarafından geliştirilen büyüme eğrileri kullanılarak yapılmıştır (147).

Boy uzunluğu -2 SDS'nin altında olan tüm bireyler "bodur", 2 yaşın üzerindeki bireylerde VKİ'ye göre Z skoru -2 SDS'den düşük olanlar "zayıf /malnütre ", Z skoru -2 ile 2 arasında olanlar "normal", Z skoru 2'nin üzerinde olanlar ise "obez" olarak sınıflandırılmıştır. 2 yaşın altındaki olgularda ise boya göre ağırlık yüzdesine göre oluşturan Waterlow Sınıflandırması'na göre malnütrisyon durumu belirlenmiş olup >%90 normal, %81-90 hafif, %71-80 orta, <%70 ağır malnütre olarak kabul edilmiştir.

Hemoglobün değeri; 6 ay- 5 yaş arasında 11 g/dL, 5-12 yaş arasında 11.5 g/dL, 12-18 yaş arası kızlarda 12.0 g/dL, erkeklerde 13.0 g/dL altındaki değerler anemi

olarak kabul edildi. Ferritin değeri; 6 ay- 5 yaş arasında 7.0 µg/L, 5-14 yaş arasında 14.0 µg/L, 14-18 yaş arası kızlarda 6.0 µg/L, erkeklerde 13.0 µg/L altındaki değerler ferritin düşüklüğü olarak kabul edildi. Vitamin B12 değeri; 200 ng/L altında olanlarda eksiklik, 200-300 ng/L arasında olanlarda yetersizlik, 300 ng/L üzerindeki olanlar normal olarak kabul edildi. Demir değeri; 50 µg/dL altındaki değerler demir eksikliği olarak kabul edildi. (148-150)

### **3.2. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri**

S.B.Ü. İZMİR Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Kliniğinde Çölyak Hastalığı tanısı almış olan, endoskopi ve patoloji raporu olan, dosyalarından çalışma için gerekli demografik ve laboratuvar verileri elde edilebilen 1-18 yaş arasındaki hastalar çalışmaya dahil edilecektir.

### **3.3. Çalışmadan Dışlama Kriterleri**

Olgularda daha önce *H.pylori* eradikasyonu öyküsü olan, son 4 hafta içinde antibiyotik veya asit baskılayıcı ilaç tedavisi gören ve altta yatan herhangi bir kronik hastalığı (özellikle nörometabolik ve otoimmüniteye bağlı malnütrisyonla yatkinliği artan hastalıklar) olan hastalar çalışma dışında bırakılması planlandı.

### **3.4. Çalışmanın Örneklem Büyüklüğü**

Örnek büyüklüğü %95 güven aralığında, tip I hata 0.05, etki genişliği 0.3 alınarak % 90 güç elde edilmesi için G-Power analiz programı (Faul, Erdfelder, Lang and Buchner, 2007; version 3,1) kullanılarak 88 olarak hesaplanmıştır. %10 çalışma dışı hasta kalabileceği öngörülerek toplam 96 hasta alınması planlanmıştır. Hastanemizde Haziran 2019-Haziran 2024 tarihleri arasında Çölyak Hastalığı tanısı almış fakat son 4 hafta içinde asit baskılayıcı tedavi gören 6 hasta çalışmadan dışlanarak toplamda 140 olgu çalışmaya dahil edilmiştir.

### **3.5. Çalışmanın Niteliği ve Türü**

Bu çalışma ilaç dışı, girişimsel olmayan, kesitsel bir klinik araştırma olarak tasarlanmıştır.

### 3.6. Bağımlı Değişkenler

Serum demir, B12 vitamin, ferritin, hemoglobin düzeyi, yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy, boya göre ağırlık, vücut kitle indeksi

### 3.7. Bağımsız Değişkenler

Hastanın yaş, cinsiyet, çölyak hastalığı, *H.pylori* pozitifliği

### 3.8. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler, Windows için SPSS 27.0 yazılım programı kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilmiş olup  $p < 0,05$  değeri anlamlı, kabul edilmiştir. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler yüzde ve frekans; sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler medyan, en küçük (min)-en büyük (max), ortalama ve standart sapma değerler olarak ifade edilmiştir.

Sayısal değişkenler için önce Kolmogorov-Smirnov ile normallik testi yapılmıştır. Bu test sonucunda normal dağılıma sahip olmayan değişkenlere ait iki bağımsız grup için Mann-Whitney U testi, normal dağılıma sahip değişkenlere ait iki bağımsız grup için t testi yapılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Ki Kare testi kullanılmıştır. Nicel verilerin gösteriminde medyan (minimum-maksimum) ve ortalama  $\pm$  standart sapma kullanılmıştır.

### 3.9. Etik Kurul İzni Ve Helsinki Bildirgesine Uygunluk

Bu çalışma, SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi SUAM Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından GOA-105 protokol numarası ile değerlendirilmiş ve 26/12/2024 tarihli 2024/18-03 numaralı karar ile onaylanmıştır. Ayrıca, çalışma İyi Klinik Uygulamalar ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüş olup, süreç boyunca yerel yasa ve yönetmeliklere tam uyum sağlanmıştır.

### 3.10. Çıkar Çatışması

Çalışmanın tarafsızlığını etkileyebilecek herhangi bir mali destek, çıkar çatışması potansiyeli veya ilişkili herhangi bir durum söz konusu değildir.

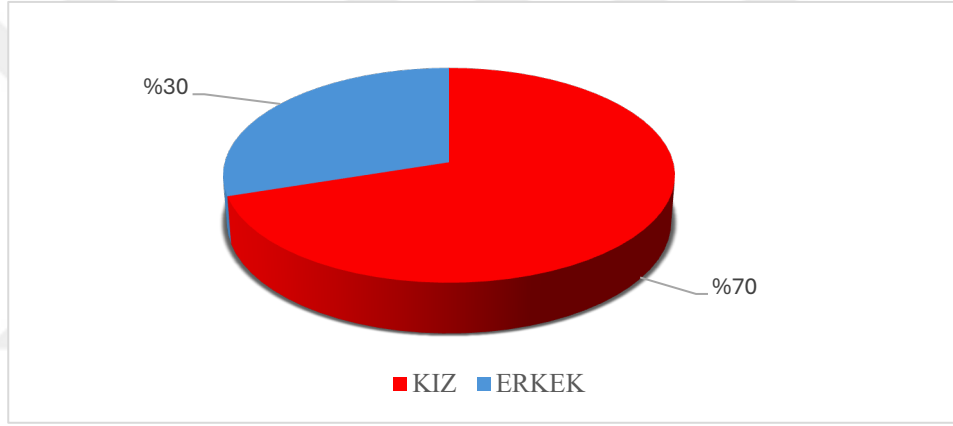
### 3.11. Çalışma Tasarımı, Atıf Yöntemi Ve Benzerlik Oranı

Çalışmanın tasarımı, üniversitemizin tez yazım kılavuzunun 3.6'ncı maddesinin I ve İ bentlerine uygun olarak STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) kılavuzu doğrultusunda hazırlanmıştır. Kaynak gösterimi, metin içinde ve kaynakça bölümünde Vancouver stiline uygun şekilde yapılmıştır. Çalışmanın benzerlik oranı, Turnitin®, LLC (2020) programı kullanılarak gerçekleştirilen orijinallik raporunda, herhangi bir filtreleme uygulanmadan değerlendirilmiş ve kılavuz önerisine uygun olarak %7 saptanmış olup %25'in altında bulunmuştur.

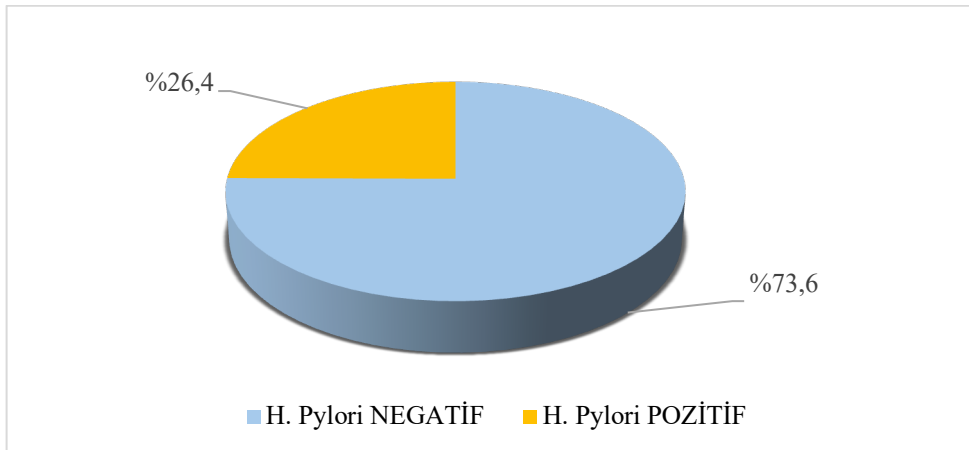


#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 140 Çölyak Hastası olgu dahil edilmiştir. Bu olguların cinsiyet dağılımı incelendiğinde, hastaların %70'inin (n=98) kız, %30'unun (n=42) erkek olduğu belirlenmiştir (Şekil 6). *H. pylori* durumuna göre değerlendirildiğinde, hastaların %26,4'ünün (n=37) *H. pylori* pozitif, %73,6'sının (n=103) ise *H. pylori* negatif olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar, çalışmadaki hastaların büyük çoğunluğunun *H.pylori* taşımadığını göstermektedir (Şekil 7). *H. pylori* pozitiflik oranı erkeklerde %33,3 (n=14), kızlarda ise %23,5 (n=23) olarak hesaplanmıştır. Ancak, cinsiyet ile *H. pylori* pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 16).



Şekil 6. Çölyak Hastalarının Cinsiyete Göre Dağılımı



Şekil 7. Çölyak Hastalarının *H. pylori* Dağılımı

**Tablo 16.** Çölyak Hastalarının Cinsiyete Göre *H. pylori* Dağılımı

	<i>H. pylori</i> (-)	<i>H. pylori</i> (+)	Toplam	Test İstatistiği	p
<b>Cinsiyet</b>			140	1,471	0,225*
<b>Erkek</b>	28 (66,7)	14 (33,3)	42 (100,0)		
<b>Kız</b>	75 (76,5)	23 (23,5)	98 (100,0)		

\* Ki Kare Testi; n (%), n: Hasta sayısı.

Çalışmaya dahil edilen 140 hastanın tanı yaşı medyan 101,5 ay (8,5 yıl) olarak bulunmuş olup, tanı yaşı 13 ile 214 ay (1,1–17,8 yıl) arasında değişmektedir. Boy uzunlukları incelendiğinde, medyan boy uzunluğu 124 cm olup, değerler 73–173 cm arasında değişmiştir. Vücut ağırlığı değerlendirildiğinde, ortalama ağırlık 25,9 kg olup, kilo değerleri 7,4–60,8 kg aralığında bulunmuştur. (Tablo 17)

*H. pylori* negatif olguların medyan tanı yaşı 90 ay, pozitif olguların ise 118 ay olarak belirlenmiş olup, gruplar arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Boy uzunluğu açısından değerlendirildiğinde, *H. pylori* negatif hastalarda medyan boy uzunluğu 121 cm, pozitif hastalarda ise 132 cm olarak hesaplanmış; bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Ortalama vücut ağırlığı *H. pylori* negatif hastalarda 25,1 kg, pozitif hastalarda ise 28,2 kg olarak belirlenmiş olup, gruplar arasında yapılan analiz sonucunda anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 18).

**Tablo 17.** Çölyak Hastalarının Tanı Yaşı, Boy Ve Kiloya Ait İstatistik Göstergeleri

	Hasta sayısı	Ortalama	Medyan	Standart sapma	Min	Max	Açıklık (%25)	Açıklık (%75)
<b>Tanı yaşı (ay)</b>	140	99,7	101,5**	53,1	13	214,0	56,3	143,3
<b>Boy (cm)</b>	140	122,4	124,0**	25,8	73,0	173,0	101,5	144,0
<b>Kilo (kg)</b>	140	25,9**	22,9	13,7	7,40	60,8	15,0	33,9

**Tablo 18.** Çölyak Hastalarının Tanı Yaşı, Boy Ve Kiloya Ait İstatistik Verilerinin *H.pylori* Durumuna Göre Dağılımı

	<i>H.Pylori</i> (-) (n=103)	<i>H.Pylori</i> (+) (n=37)	Toplam, (n=140)	Test İstatistiği	P
<b>Tanı yaşı (ay)</b>	90 (13-214)	118 (19-203)	101,5 (13-214)	1553,0	0,096*
<b>Boy (cm)</b>	121 (73-173)	132 (77-165)	124 (73-173)	1512,5	0,135*
<b>Kilo (kg)</b>	25,12±13,7	28,2±13,67	26,7±18,1	1616,0	0,249**

\*Mann Whitney U Testi; medyan (min.-max.) \*\*Student's T Testi; ortalama±standart sapma, n: Hasta sayısı.

Yaşa göre boy değerlendirmesinde hastaların %80,7'si (n=113) normal boylu, %19,3'ü (n=27) bodur olarak sınıflandırılmıştır. Yaşa göre ağırlık dağılımında ise hastaların %71,4'ü (n=100) normal kilolu, %28,6'sı (n=40) düşük kilolu olarak bulunmuştur. Bu veriler, çalışmadaki bireylerin yaklaşık üçte birinin zayıf kategorisinde yer aldığını ortaya koymaktadır. (Tablo 19)

Çalışmada yaşa göre boy dağılımı incelendiğinde, *H. pylori* negatif olguların %17,5'inin (n=18) bodur, *H. pylori* pozitif olguların ise %24,3'ünün (n=9) bodur olduğu belirlenmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, gruplar arasında yaşa göre boy dağılımı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ). Yaşa göre ağırlık değerlendirmesinde ise, *H. pylori* negatif hastaların %29,1'inin (n=30) düşük kilolu, *H. pylori* pozitif hastaların ise %27,0'sinin (n=10) düşük kilolu olduğu saptanmıştır. İki grup arasında yaşa göre ağırlık dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 20)

**Tablo 19.** Çölyak Hastalarının Boy ve Kilo SDS Gruplarına Göre Dağılımı

		Hasta sayısı	Yüzde (%)
Yaşa Göre Boy	<b>Bodur</b> (< -2 SDS)	27	19,3
	<b>Normal</b> (> -2 SDS)	113	80,7
	<b>Toplam</b>	140	100,0
Yaşa Göre Ağırlık	<b>Düşük Kilolu</b> (< -2 SDS)	40	28,6
	<b>Normal</b> (> -2 SDS)	100	71,4
	<b>Toplam</b>	140	100,0

**Tablo 20.** Çölyak Hastalarının *H. pylori* Durumuna Göre Boy Ve Kilo SDS Gruplarına Dağılımı

		H.Pylori (-)	H.Pylori (+)	Toplam	p
Yaşa Göre Boy	<b>Bodur</b> (< -2 SDS)	18 (%17,5)	9 (%24,3)	27 (%19,3)	0,45*
	<b>Normal</b> (> -2 SDS)	85 (%82,5)	28 (%75,7)	113 (%80,7)	
	<b>Toplam</b>	103 (%100)	37 (%100)	140 (%100)	
Yaşa Göre Ağırlık	<b>Düşük Kilolu</b> (< -2 SDS)	30 (%29,1)	10 (%27)	40 (%28,6)	0,79*
	<b>Normal</b> (> -2 SDS)	73 (%70,9)	27 (%73)	100 (%71,4)	
	<b>Toplam</b>	103 (%100)	37 (%100)	140 (%100)	

\*Ki-kare testi, n (%), n: Hasta sayısı.

Çalışmamızda iki yaş altındaki hastaların boya göre ağırlık dağılımı değerlendirilmiş ve Waterlow Sınıflamasına göre malnütrisyon durumu belirlenmiştir. Çalışmaya katılan 1-2 yaş aralığındaki 13 hastanın %61,5'i (n=8) normal olup

boylarına göre ağırlıkları %90'ın üzerinde bulunmuştur. Hastaların %38,5'i (n=5) ise hafif malnütrisyon grubunda yer almakta olup, boylarına göre ağırlıkları %81–90 aralığında bulunmuştur (Tablo 21). Çalışmamızda, iki yaş altı malnütrisyonu olan toplam 5 hastanın tamamının *H. pylori* negatif olduğu belirlenmiştir. (Tablo 22).

**Tablo 21.** İki Yaş Altındaki Hastaların Boya Göre Ağırlık Dağılımı

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
<b>Normal (&gt;%90)</b>	8	61,5
<b>Hafif malnütrisyon (%81-90)</b>	5	38,5
<b>Orta malnütrisyon (%71-80)</b>	-	-
<b>Ağır malnütrisyon (&lt; %70)</b>	-	-
<b>Toplam</b>	13	100,0

**Tablo 22.** İki Yaş Altı Malnütrisyonu Olan Hastaların *H.pylori* Durumuna Göre Dağılımı

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
<b><i>H.pylori</i> (+)</b>	-	-
<b><i>H.pylori</i> (-)</b>	5	100
<b>Toplam</b>	5	100

Çalışmaya dahil edilen iki yaş ve üzeri çölyak hastalarının vücut kitle indeksi (VKİ) değerlerine göre malnütrisyon dağılımı incelendiğinde, malnütrisyonu olan hastaların sayısı (VKİ<-2 SDS) 26 olup, bu grup toplam örneklemin %20,5'ini oluşturmaktadır. (Tablo 23)

İki yaş ve üzerinde malnütrisyon saptanan 26 hastanın %30,8'i (n=8) *H. pylori* pozitif, %69,2'si (n=18) *H. pylori* negatif olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p> 0,05). (Tablo 24)

**Tablo 23.** İki Yaş Üstü Çölyak Hastalarının VKİ Değerlerine Göre Malnütrisyon Dağılımı

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
<b>Malnütrisyonu olanlar (VKİ &lt; -2 SDS)</b>	26	20,5
<b>Malnütrisyonu olmayanlar (VKİ &gt; -2 SDS)</b>	101	79,5
<b>Toplam</b>	127	100,0

**Tablo 24.** İki Yaş Üstü VKİ Değerine Göre Malnütrisyonu Olan Hastaların *H.pylori* Durumuna Göre Dağılımı

	Hasta sayısı	Yüzde (%)	p
<b>H.Pylori (+)</b>	8	%30,8	0,12*
<b>H.Pylori (-)</b>	18	%69,2	
<b>Toplam</b>	26	%100	

\* Fisher's Exact Test

Çalışmaya katılan 140 çölyak hastasının %7,9'unda (n=11) Vitamin B<sub>12</sub> eksikliği, %23,6'sında (n=33) Vitamin B<sub>12</sub> yetersizliği saptanmıştır. *H. pylori* durumuna göre yapılan değerlendirmede, *H. pylori* negatif hastaların %10,7'sinde (n=11) Vitamin B<sub>12</sub> eksikliği, %24,3'ünde (n=25) Vitamin B<sub>12</sub> yetersizliği bulunmuştur. *H. pylori* pozitif hastalarda ise Vitamin B<sub>12</sub> eksikliği görülmemiş, %21,6'sında (n=8) Vitamin B<sub>12</sub> yetersizliği tespit edilmiştir. *H. pylori* negatif hastalarda medyan Vitamin B<sub>12</sub> düzeyi 362 ng/L, pozitif hastalarda ise 386 ng/L olarak bulunmuş olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Hastalara ait nutrisyonel bulgular Tablo-25, Tablo-26 ve Tablo-27'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Hastaların demir düzeyleri değerlendirildiğinde, %32,9'unda (n=46) demir eksikliği, %67,1'inde (n=94) normal demir seviyeleri tespit edilmiştir. *H. pylori* negatif hastalarda demir eksikliği oranı %29,1 (n=30), *H. pylori* pozitif hastalarda ise demir eksikliği oranı %43,2 (n=16) olarak belirlenmiştir. *H. pylori* negatif hastaların medyan demir düzeyi 48,2 µg/dL, pozitif hastaların ise 43,8 µg/dL olarak saptanmış; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05). Hastalara ait nütrisyonel bulgular Tablo-25, Tablo-26 ve Tablo-27'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Hastaların ferritin düzeyleri incelendiğinde, %53,6'sında (n=75) ferritin eksikliği, %46,4'ünde (n=65) normal ferritin seviyeleri saptanmıştır. *H. pylori* negatif hastalarda ferritin eksikliği oranı %53,4 (n=55), pozitif hastalarda ise %54,1 (n=20) olarak bulunmuştur. *H. pylori* negatif grubun medyan ferritin düzeyi 10,3 µg/L, pozitif grubun ise 8,0 µg/L olarak belirlenmiş olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Hastalara ait nütrisyonel bulgular Tablo-25, Tablo-26 ve Tablo-27'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Hastaların hemoglobin düzeyleri değerlendirildiğinde, %45'inde (n=63) anemi, %55'inde (n=77) normal hemoglobin seviyeleri saptanmıştır. *H. pylori* negatif hastalarda anemi oranı %41,7 (n=43), pozitif hastalarda ise %54,1 (n=20) olarak bulunmuştur. *H. pylori* negatif hastaların ortalama hemoglobin düzeyi 11,7 g/dL, pozitif hastaların ise 11,3 g/dL olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Hastalara ait nütrisyonel bulgular Tablo-25, Tablo-26 ve Tablo-27'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

**Tablo 25.** Çölyak Hastalarındaki Nütrisyonel Parametrelerin Dağılımı

		Hasta sayısı	Yüzde (%)
<b>Vitamin B<sub>12</sub></b> (ng/L)	<b>Eksiklik</b>	11	7,9
	<b>Yetersizlik</b>	33	23,6
	<b>Normal</b>	96	68,6
	<b>Toplam</b>	140	100,0
<b>Demir</b> (µg/dL)	<b>Eksiklik</b>	46	32,9
	<b>Normal</b>	94	67,1
	<b>Toplam</b>	140	100,0
<b>Ferritin</b> (µg/L)	<b>Eksiklik</b>	75	53,6
	<b>Normal</b>	65	46,4
	<b>Toplam</b>	140	100,0
<b>Hemoglobin</b> (g/dl)	<b>Düşüklük</b>	63	45,0
	<b>Normal</b>	77	55,0
	<b>Toplam</b>	140	100,0

**Tablo 26.** Çölyak Hastalarında *H.pylori* Durumuna Göre Nütrisyonel Parametrelerin Dağılımı

		<i>H.Pylori</i> (-)	<i>H.Pylori</i> (+)	Toplam
	<b>Eksiklik</b>	11 (%10,7)	0 (%0)	11 (%7,9)
<b>Vitamin B<sub>12</sub></b>	<b>Yetersizlik</b>	25 (%24,3)	8 (%21,6)	33 (%23,6)
<b>(ng/L)</b>	<b>Normal</b>	67 (%65)	29 (%78,4)	96 (%68,6)
	<b>Toplam</b>	103 (%100,0)	37 (%100,0,0)	140 (%100,0)
<b>Demir</b>	<b>Eksiklik</b>	30 (%29,1)	16 (%43,2)	46 (%32,9)
<b>(µg/dL)</b>	<b>Normal</b>	73 (%70,9)	21 (%56,8)	94 (%67,1)
	<b>Toplam</b>	103 (%100,0)	37 (%100,0)	140 (%100,0)
<b>Ferritin</b>	<b>Eksiklik</b>	55 (%53,4)	20 (%54,1)	75 (%53,6)
<b>(µg/L)</b>	<b>Normal</b>	48 (%46,6)	17 (%45,9)	65 (%46,4)
	<b>Toplam</b>	103 (%100,0)	37 (%100,0)	140 (%100,0)
<b>Hemoglobin</b>	<b>Düşüklük</b>	43 (%41,7)	20 (%54,1)	63 (%45)
<b>(g/dl)</b>	<b>Normal</b>	60 (%58,3)	17 (%45,9)	77 (%55)
	<b>Toplam</b>	103 (%100,0)	37 (%100,0)	140 (%100,0)

Not. n(%), n: Hasta sayısı.

**Tablo 27.** Nütrisyonel Parametrelerin *H.pylori* Durumuna Göre Dağılımı

	<i>H.Pylori</i> (-) (n=103)	<i>H.Pylori</i> (+) (n=37)	Toplam, (n=140)	Test İstatistiği	p
<b>Vitamin B<sub>12</sub></b> (ng/L)	362 (96-1154)	386 (228-1145)	376,5 (96-1154)	1610,0	0,163*
<b>Demir</b> (µg/dL)	48,2 (14-173)	43,8 (13,6-105,9)	47,2 (13,6-173)	1627,0	0,188*
<b>Ferritin</b> (µg/L)	10,3 (0,5-68,8)	8 (0,8-49,7)	10,3 (0,5-68,8)	1882,0	0,912*
<b>Hemoglobin</b> (g/dL)	11,7±1,53	11,3±1,42	11,6±1,5	1575,5	0,119**

\*Mann Whitney U Testi; medyan (min.-max.) \*\*Student's T Testi; ortalama±standart sapma, n: Hasta sayısı.

Çölyak hastalarının histopatolojik Marsh sınıflamasına göre dağılımı incelendiğinde, en sık gözlenen evre %42,1 (n=59) oranıyla Marsh 3B olmuştur. Bunu sırasıyla Marsh 3A (%18,6; n=26), Marsh 3C (%13,6; n=19), Marsh 2 (%10,0; n=14) ve Marsh 1 (%0,7; n=1) evreleri takip etmiştir. *H. pylori* durumuna göre değerlendirildiğinde, Marsh 3B evresi hem *H. pylori* pozitif (%48,6) hem de negatif (%39,9) hastalarda en sık izlenen evre olarak bulunmuştur. Marsh 3C evresi ise *H. pylori* negatif hastalarda (%16,5) daha sık görülmüş, pozitif hastalarda bu oran daha düşük saptanmıştır (%5,4). Bu bulgular, çölyak hastalarının önemli bir kısmında ileri evre villus hasarının mevcut olduğunu göstermektedir. (Tablo 28)

**Tablo 28.** Çölyak Hastalarının Histopatolojik Marsh Sınıflamasına Göre Dağılımı

	Tüm Hastalar		<i>H.Pylori</i> (-)		<i>H.Pylori</i> (+)	
	Hasta sayısı	Yüzde (%)	Hasta sayısı	Yüzde (%)	Hasta sayısı	Yüzde (%)
<b>Marsh 1</b>	1	0,7	1	0,9		
<b>Marsh 2</b>	14	10,0	9	8,8	5	13,5
<b>Marsh 2 A</b>	1	0,7	1	0,9		
<b>Marsh 2 B</b>	1	0,7	1	0,9		
<b>Marsh 3 A</b>	26	18,6	18	17,5	8	21,6
<b>Marsh 3 B</b>	59	42,1	41	39,9	18	48,6
<b>Marsh 3 C</b>	19	13,6	17	16,5	2	5,4
<b>Bilinmeyen</b>	19	13,6	15	14,6	4	10,8
<b>Toplam</b>	140	100,0	103	100,0	37	100,0

Çalışmamızda, çölyak hastalarına eşlik eden ek hastalıklar incelendiğinde, en sık rastlanan durumun %14,2 (n=20) oranıyla Tip 1 Diabetes Mellitus olduğu belirlenmiştir. Tip 1 DM'yi, %3,5 (n=5) ile Hashimoto Tiroiditi, %1,5 (n=2) ile Down Sendromu, ve her biri %0,7 (n=1) oranında olmak üzere Turner sendromu, adrenal yetmezlik ve otoimmün hepatit izlemiştir. Bu bulgular, çölyak hastalığına sıklıkla eşlik eden otoimmün ve genetik hastalıkların varlığını desteklemektedir. (Tablo 29)

**Tablo 29.** Çölyak Hastalarımızda Görülen Ek Hastalıklar

Hastalık	Sayısı	Yüzdesi (%)
<b>Tip 1 DM</b>	20	% 14, 2
<b>Hashimoto Tiroiditi</b>	5	% 3,5
<b>Down Sendromu</b>	2	% 1,5
<b>Turner Sendromu</b>	1	% 0,7
<b>Adrenal Yetmezlik</b>	1	% 0,7
<b>Otoimmün Hepatit</b>	1	% 0,7

## 5. TARTIŞMA

Çölyak hastalığı, genetik yatkınlığı olan bireylerde gluten alımına bağlı olarak gelişen otoimmün bir enteropatidir. Son yıllarda tanı yöntemlerindeki gelişmeler ve artan klinik farkındalık sayesinde hastalık daha sık teşhis edilmekte, bu da birçok ülkede bildirilen prevelans oranlarında artışa yol açmaktadır (9). Dünya genelinde yapılan serolojik tarama çalışmalarında çölyak hastalığının 266 kişide 1 oranında görüldüğü bildirilmiştir; Asya-Pasifik ülkelerini kapsayan bir meta-analizde ise genel prevelans %0,59 olarak belirlenmiştir (151). Türkiye’de de benzer şekilde yapılan tarama çalışmalarında prevelans oranları %0,46 ila %0,9 arasında değişmektedir. Bu veriler, hastalığın düşünüldüğünden daha yaygın olduğunu ve erken tanı ile tedavinin önemini ortaya koymaktadır.

Çölyak hastalığı, erken tanı konulup glutensiz diyetle tam uyum sağlandığında iyi prognoza sahiptir. Ancak tedavi edilmediği takdirde osteoporoz, otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları ve özellikle malign lenfomalar gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Tedavisiz çölyak hastalarında mortalitenin 1,9 ila 3,4 kat arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle, hastalığın komplikasyonlarını önleyebilmek ve yaşam kalitesini artırmak amacıyla hem toplumun hem de sağlık profesyonellerinin farkındalığının artırılması, tanı ve tedavi süreçlerinin geciktirilmeden başlatılması büyük önem taşımaktadır (152).

*H.pylori*, dünya genelinde yaygın görülen ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde yüksek prevalansa sahip bir enfeksiyöz ajandır. Bulaşma mekanizması tam olarak netleşmemiş olsa da, oral-oral veya fekal-oral yolla, genellikle aile içi temasla geçtiği düşünülmektedir. Enfeksiyon sıklığı düşük sosyoekonomik düzey, hijyen eksikliği ve kalabalık yaşam koşullarıyla ilişkilidir. Çocukluk çağında edinilen enfeksiyon, tedavi edilmediği takdirde yaşam boyu devam edebilir. Türkiye’de yapılan çalışmalar, enfekte çocukların ebeveynlerinde de yüksek seropozitiflik oranları (%76–85) olduğunu göstermektedir (153).

Otoimmün hastalıkların kadınlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir (154). Yapılan araştırmalarda Çölyak hastalığının da kız çocuklarında erkeklere göre daha

yaygın olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada da literatürdeki bulgularla uyumlu olarak hastaların %70'inin kız, %30'unun ise erkek, K/E: 2,3/1 olduğu saptanmıştır.

2018 yılında gerçekleştirilen ve 96 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, Çölyak hastalarında kız/erkek oranının 1,5/1 olduğu gösterilmiştir (26). Thomas ve ark.'ı tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada ise bu oran 2,8/1 olarak tespit edilmiştir (156).

Ülkemizde de yapılan benzer araştırmalarda çıkan sonuçların dünya literatürü ile uyumlu olduğu görülmüştür. Balamtekin ve ark.'nın (157) çalışmasında hastaların %60,9'unun kız, Kuloğlu ve ark.'nın araştırmasında ise hastaların %58,7'sinin kız olduğu saptanmıştır (158). Bayrak ve ark.'nın yapmış olduğu çok merkezli kesitsel başka bir çalışmada ise hastaların %58,5'i kız, Aydoğdu ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada hastaların %66,6'sı kız, Yavuz ve ark.'nın çalışmasında da 198 hastanın %66,7'si kız olduğu tespit edilmiştir (159-161).

Çölyak hastalığının kadın cinsiyetinde daha sık görülmesinin nedeni olarak, baba kökenli HLA-DQ allellerinin henüz tam olarak aydınlatılamamış epigenetik modifikasyonlarıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, İnterlökin 174G/C gen polimorfizminin kadınlarda ÇH yatkınlığını artırdığına dair bulgular da mevcuttur.

Çölyak hastalığının semptomları, gluten içeren gıdalara başlama zamanı, diyetle alınan gluten miktarı ve kalitesi gibi faktörlere bağlı olarak farklı yaşlarda ortaya çıkabilmektedir (152). Bununla birlikte, hastalığın başvuru belirtilerindeki değişimler ve tanı imkanlarının gelişmesi, çölyak hastalığının tanı yaşında zaman içinde değişimlere yol açmıştır (9).

Örneğin, 2000 yılında Demir ve ark.'ı tarafından yapılan araştırmada ortalama tanı yaşı 5,2 yıl olarak belirlenmişken, 2010 yılında aynı merkezde Balamtekin ve ark.'ı bu yaşı 7,2 yıl olarak bildirmiştir (157, 162). Baştürk ve ark.'nın 2017'de yaptığı çalışmada ortalama tanı yaşı 7,42 yıl olarak saptanırken (163), Anafy ve ark.'ı bu değeri 7,87 yıl olarak bildirmiştir (164). Oliveira ve arkadaşlarının 2017'de üçüncü basamak bir sağlık merkezinde 159 çölyak hastası üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada ise ortalama tanı yaşı 8,5 yıl olarak tespit edilmiştir (165). Aydoğdu ve ark.'nın yapmış

olduğu çalışmasında hastalarının tanı anındaki ortalama yaşı 8,2 yıl (160), Bayrak ve ark.'nın yapmış olduğu çok merkezli kesitsel başka bir çalışmada hastaların ortalama yaş ise 9,2 yıl olarak saptanmıştır (159).

Çalışmamıza dahil edilen 140 hastanın tanı yaşlarının 1,08 ile 17,8 yıl arasında değiştiği ve medyan değerı 101,5 ay (8,5 yıl) olarak belirlenmiştir. Bulgularımız, literatürde yer alan verilerle de uyumluluk göstermektedir.

*H.pylori* enfeksiyonu ile lyak hastalığı arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma yapılmış olup, bu çalışmalar farklı sonuçlar ortaya koymuştur. Bazı alışmalar, *H. pylori* enfeksiyonunun lyak hastalığını şiddetlendirdiğini ve duodenum mukozasına zarar verdiğini ne sürerken, bazı araştırmalar ise *H.pylori'* nin lyak hastalığına karşı koruyucu bir rol oynayabileceğini savunmaktadır. Bu çelişkili sonuçlar, *H.pylori* enfeksiyonunun lyak Hastalığı patogenezindeki olası etkilerinin tam olarak anlaşılamadığını göstermektedir.

Lebwohl ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda, *H. pylori* enfeksiyonu prevalansı lyak hastalığı olan bireylerde (%4,4), H olmayanlara kıyasla (%8,8;  $P < 0.0001$ ) anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (166) . Benzer şekilde, Diamanti ve ark.'ı ve Rostami Nejad ve ark.'ı da yaptıkları çalışmalarda, lyak hastalarında HP enfeksiyonu prevalansının kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğunu bildirmiştir (167, 168).

Luzza ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada, 81 lyak hastası ve 81 sağlıklı kontrolde ocuklarda HP enfeksiyonu varlığı incelenmiş; sırasıyla %18,5 ve %17,3 oranında saptanmasına rağmen gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (169). Benzer şekilde, Crabtree ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da H ile *H.pylori* arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (170).

Bununla birlikte, bazı alışmalar *H. pylori* varlığında lyak hastalığı sıklığının artabileceğini göstermiştir. Konturek ve arkadaşları, H olan bireylerde *H.pylori* prevalansının %26,37, H olmayanlarda ise %20 olduğunu bildirmiş ve bu farkın H ile *H.pylori* arasındaki potansiyel ilişkiyi gösterebileceğini belirtmişlerdir (171).

Ülkemizde yapılmış çeşitli çalışmalarda da çölyak hastası çocuklarda *H.pylori* enfeksiyonu sıklığı araştırılmıştır. Aydoğdu ve ark.'nın yaptığı çalışmada 96 çölyak hastası ile 235 kişilik kontrol grubunda *H. pylori* enfeksiyon oranları karşılaştırılmıştır. *H. pylori* çölyak hastalarının %21,8'inde (n=21), kontrol grubunun ise %23,8'inde (n=56) saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (160).

Yavuz ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada Çölyak hastalığı olan çocuklarda *H. pylori* pozitiflik oranı %44 olarak bulunurken, kontrol grubunda bu oran %53,4 olarak belirlenmiştir. *H. pylori* pozitiflik oranı çölyak grubunda daha düşük olmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (161).

Bayrak ve ark.'nın yapmış olduğu çok merkezli, kesitsel çalışmada, 482'si çölyak hastası, 2060'ı ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Elde edilen sonuçlara göre, *H. pylori* enfeksiyonu çölyak grubunda %26.3, kontrol grubunda ise %50.1 oranında saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (159).

Demir ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada da tüm olgular çölyak hastası olup olguların %42 *H. pylori* pozitif, %58 *H.pylori* negatif saptanmıştır. Fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (162).

Çalışmamızda da 140 hastanın %26,4'ü (n=37) *H. pylori* pozitif, %73,6'sı (n=103) *H. pylori* negatif olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde Çölyak hastası dışında kontrol gruplarında yapılan çalışmalarda *H.pylori* pozitiflik oranları Yavuz ve ark.'nın çalışmasında %54,3 ve Bayrak ve ark.'nın çalışmasında %50,1 olduğu görülmüştür. Bu veriler ile yaptığımız istatistiksel analiz sonucunda, çalışmamızdaki *H. pylori* pozitiflik oranı, bu kontrol gruplarına kıyasla anlamlı derecede daha düşüktür ( $z = -6.32$ ,  $p < 0.001$ ). Bu fark, istatistiksel olarak anlamlıdır ve *H. pylori* enfeksiyonunun çölyak hastalığında daha düşük oranda görüldüğünü ortaya koymaktadır. Bu sonuç, *H. pylori* enfeksiyonunun çölyak hastalığına karşı koruyucu olabileceğini öne süren bazı literatürle uyumlu olsa da, anlamlılık düzeyine ulaşmaması nedeni ile net bir sonuca varmak mümkün değildir.

Bazı çalışmaların sonucunda, *H. pylori* enfeksiyonunun çölyak hastalığı açısından koruyucu bir etkiye sahip olabileceği öne sürülmüştür. *H. pylori* tarafından

aktive edilen T regülatör lenfositlerin sistemik etkileri olduğu bilinmektedir. Çölyak hastalığı patogenezinde bu T regülatör hücrelerin bağırsak duvarındaki hücresel yanıtı baskılayarak koruyucu rol oynayabileceği öne sürülmektedir; zira çölyak hastalarında bu hücresel yanıtın baskılanmasının azaldığı gösterilmiştir (166). Bu mekanizmalar, *H. pylori*'nin çölyak hastalığına karşı koruyucu bir etkisi olabileceği hipotezini desteklemektedir.

Çalışmamızda Çölyak hastalarının cinsiyetine göre dağılımı incelendiğinde toplam 140 hastanın %30'u (n=42) erkek, %70'i (n=98) kızdır. *H. pylori* pozitifliği erkeklerde %33,3 (n=14), kızlarda ise %23,5 (n=23) olarak bulunmuştur. Cinsiyet ile *H.pylori* pozitifliği sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantının olmadığı tespit edilmiştir. Bayrak ve ark.'nın çalışmasında ve Yavuz ve ark.'nın çalışmasında da *H. pylori* pozitifliği ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (159, 161) .

Çölyak hastalığında bağırsak mukozasında meydana gelen yapısal hasarlar, özellikle villüslerin tahribatı sonucu emilim bozukluklarına yol açmakta ve bu durum birçok mikrobesein eksikliğini beraberinde getirmektedir. *H.pylori* enfeksiyonu da sadece gastrik patolojilere yol açmakla kalmayıp, çeşitli mikrobeseinlerin emilimini de olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Özellikle demir, vitamin B12 ve folik asit gibi temel mikrobeseinlerin emilimi bu enfeksiyondan önemli derecede etkilenmektedir. Bu durumlarda da her iki hastalığın etkileri olarak da demir eksikliği anemisi, Vitamin B12 eksikliği, büyüme gelişmede gerilik, boy kısalığı, malnütrisyon gözlenmektedir.

Çölyak hastalığında özellikle büyüme geriliği ve boy kısalığı, sık karşılaşılan klinik bulgulardan biridir. Bu durumun ortaya çıkmasında serum somatomedin (IGF-1) düzeylerinde azalma, beslenme yetersizlikleri ve büyüme hormonu salınımındaki bozukluklar gibi çeşitli mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda boy kısalığının çölyak hastalığının tek bulgusu olarak ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (172).

Aggarwal ve ark.'nın 2021 yılında yayımladığı bir diğer çalışmada ise, tedavi almamış 12–18 yaş arası çölyak hastası ergenlerde boy kısalığı oranı %57,9 olarak bulunmuş, erişkin ve yine tedavi almamış bireylerde ise bu oran %19,6 olarak

saptanmıştır (173). İmran ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise çölyak hastalarının %62,9'unda boy kısalığı tespit edilmiş. Aynı çalışmada hastaların %19,8'inin tanı anında boy SDS değeri -2'nin altında bulunmuştur (174).

Bizim çalışmamızda ise hastaların boy uzunlukları incelendiğinde, medyan boy uzunluğu 124 cm olarak hesaplanmıştır. Yaşa göre boy değerlendirmesinde, hastaların %80,7'si (n=113) normal boylu, %19,3'ü (n=27) bodur olarak değerlendirilmiştir. 140 hastanın boy dağılımının *H.pylori* durumuna göre yapılan değerlendirmesinde *H. pylori* negatif olan hastalar arasında %17,5'i (n=18) bodur, *H. pylori* pozitif hastalarda ise bodurluk oranı %24,3 (n=9) saptanmıştır. *H.Pylori* (-) olan hastalarda medyan boy uzunluğu 121 cm iken *H.Pylori* (+) olan hastalarda 132 cm olarak elde edilmiştir. Elde edilen değerler arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır (p>0,05).

Singh ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada, daha önce herhangi bir tanı almamış kısa boylu bireylerin %11,1'ine çölyak hastalığı tanısı konmuştur (26). Bu durum, gastrointestinal semptomları olmayan ancak persistan boy kısalığı bulunan çocuklarda da çölyak hastalığının mutlaka ayırıcı tanıları arasında değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Çölyak hastalığı komplikasyonlarından olan büyüme geriliği, iştahsızlık, kilo kaybı gibi durumlar çocuklarda yaşına göre ağırlıklarının geride kalmasına neden olabilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, normal kilolu çölyak hastalarının sayısının düşük kilolu olanlardan fazla olduğu bildirilmiştir. Anafy ve ark.'nın 2021 yılında yayınladıkları çalışmada, hastaların %10,1'inin düşük kilolu, %76,3'ünün ise normal kiloda olduğu saptanmıştır (164). Pals ve ark.'nın yaptığı bir diğer çalışmada ise çölyak hastalarının yaşlarına kıyasla daha kısa boylu ve daha düşük kilolu olduğu bulunmuştur (175).

Yavuz ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada çölyak grubunda vücut ağırlığı ortalaması 31,06 kg saptanırken kontrol grubunda 46,97 kg saptanmış olup aradaki fark belirgin olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (161).

Çalışmamızda değerlendirilen hastaların ortalama vücut ağırlığı 25,9 kg olarak bulunmuştur. Yaşa göre ağırlık SDS değerlerine göre yapılan sınıflamada hastaların %71,4'ünün normal kilolu ( $> -2$  SDS), %28,6'sının ise düşük kilolu ( $< -2$  SDS) olduğu saptanmıştır. *H. pylori* pozitif ve negatif hastalar karşılaştırıldığında düşük kilolu bireylerin oranları sırasıyla %27 ve %29,1 olarak bulunmuştur. Ayrıca, *H. pylori* pozitif hastaların ortalama vücut ağırlığı 28,2 kg, negatif olanların ise 25,1 kg olarak saptanmış, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Bu bulgular, *H. pylori* enfeksiyonunun Çölyak hastalığı olan çocukların vücut ağırlığı üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, bazı literatür çalışmalarında *H. pylori* enfeksiyonunun büyüme ve kilo alımı üzerinde olumsuz etkileri olabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda bu etkinin görülmemesi, hasta grubunun özellikleri, beslenme durumu ve enfeksiyon süresi gibi değişkenlerle ilişkili olabilir. Bu nedenle, *H. pylori* enfeksiyonunun büyüme parametreleri üzerindeki etkisini daha net değerlendirebilmek için daha geniş örneklemler ve uzunlamasına izlem gerektiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çölyak hastalarında emilim bozukluğu nedeniyle vücut kitle indeksinin (VKİ) normal sınırların altında olması beklenir. Ancak bazı hastalarda VKİ'nin normal aralıkta olduğu da görülmektedir. Sağlıklı çocukların %4,2'si zayıf olarak değerlendirilirken, çölyak hastalarında bu oran %5,2 olarak belirlenmiştir (175).

Ballı ve ark.'nın çalışmasında çölyak hastalarında VKİ göre yapılan sınıflamada %16,8 hastada malnütrisyon saptanmıştır (176). Selbuz S. yaptığı çalışmada ise VKİ'ye göre malnütrisyon oranı % 14,3 saptandı (177).

Çalışmamızda iki yaş altı hastaların boy-ağırlık oranları Waterlow Sınıflamasına göre değerlendirildi. Hastaların %61,5'i normal, %38,5'inde ise hafif malnütrisyon varlığı saptandı. Bu yaş grubundaki tüm malnütrisyonlu hastaların *H. pylori* negatif olduğu gözlemlendi. Çalışmamıza katılan iki yaş ve üzeri çölyak hastalarında VKİ'ye göre malnütrisyon oranı %20,5 olup, bu hastaların %30,8'i *H. pylori* pozitif, %69,2'si negatif olarak sonuçlandı.

Sonuçlarımız literatürle uyumludur ve çölyak hastalarının malnütrisyonla yatkın olduklarını göstermektedir. Ancak *H. pylori* enfeksiyonunun bu durumu artırıp

artırmadığına ilişkin kesin bir yargıya varmak için daha geniş örneklem gruplarıyla, ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çölyak hastalığında sıklıkla eşlik eden klinik durumlar incelendiğinde, demir eksikliği en belirgin bulgulardan biri olarak öne çıkmaktadır. Özellikle tekrarlayan veya tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi varlığında, altta yatan neden olarak çölyak hastalığı mutlaka değerlendirilmelidir. Bu ilişkiyi destekleyen kapsamlı bir meta-analiz çalışmasında, İngiltere, ABD, İtalya, Türkiye, İran ve İsrail'den bildirilen 18 çalışma incelenmiş ve demir eksikliği anemisi olan bireylerde çölyak hastalığı prevalansı %3,2 olarak saptanmıştır. Bu da her 31 hastadan birinin histolojik olarak doğrulanmış çölyak hastası olduğunu göstermektedir (178).

Benzer şekilde, tekrarlayıcı demir eksikliği anemisi olan bireylerde yapılan bir başka çalışmada, katılımcıların %28,9'unda potansiyel çölyak hastalığı belirlenmiş ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (179). Literatürde yeni tanı almış çölyak hastalarında demir eksikliği anemisinin görülme sıklığının %12 ile %82 arasında değiştiği bildirilmektedir (180). Bu geniş aralık, hastaların yaş grubu, hastalığın ciddiyeti ve tanı anındaki klinik duruma göre farklılık gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

Demir ve ark.'nın yaptığı çalışmada çölyak hastalarının %47,2'sinde demir eksikliği anemisi saptanmıştır. Aynı çalışmada *H. Pylori* (+) hastanın %47'sinde, *H. Pylori* (-) hastanın %48'inde demir eksikliği anemisi görülmüş, hemoglobin ortalama değerleri *H. pylori* (+) hastalarda  $10,7 \pm 1,6$ , *H.pylori* (-) hastalarda  $10,7 \pm 2,1$  saptanmıştır. ( $p > 0,05$ ) Bu çalışmada Çölyak hastalığı olan hastalarda *H. pylori* enfeksiyonu ile demir eksikliği anemisi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı görülmektedir (162).

Aydoğdu ve ark.'nın yaptığı çalışmada çölyak hastalarında *H. pylori* enfeksiyonunun nutrisyonel parametreler üzerindeki etkisi incelenmiş ve *H. pylori* pozitif olan grup ile negatif olan grup karşılaştırılmıştır. Demir eksikliği *H. pylori* (+) grupta %80.1, *H.pylori* (-) grupta %74.6 saptanmış olup, demir eksikliği anemisi *H. pylori* (+) hastalarda %76.1, *H. pylori* (-) hastalarda %72 olarak bildirilmiştir. Demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak

anlamli fark saptanmamıştır. (  $p > 0,05$  ) Aynı çalışmada ferritin düzeylerinin ortalaması *H.pylori* (+) hastalarda  $6.4 \pm 8.4$  µg/dL, *H.pylori* (-) hastalarda  $9.5 \pm 11.2$  µg/dL saptanmış ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir (160).

Ballı ve ark.'nın (176) çalışmasında bakılan hemoglobin, ferritin ve demir değerlerinin sırasıyla %22, %45 ve %30 oranında düşük olduğu görülmüş olup bir başka benzer çalışma olan Emiroğlu ve ark. çalışmalarında hemoglobin düşüklüğü (anemi) %32.5 ve ferritin düşüklüğü %40 olarak raporlanmıştır (181).

Çölyak hastalarına yönelik yapılan 140 hastanın katıldığı çalışmamızda demir düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, hastaların %32,9'unda (n=46) demir eksikliği, %67,1'inde (n=94) ise normal demir seviyeleri tespit edilmiştir. *H. pylori* (-) hastaların %29,1'inde demir eksikliği, *H. pylori* (+) hastalarda %43,2 demir eksikliği belirlenmiştir. *H.Pylori* (-) olan hastaların medyan demir değeri 48,2 µg/dL iken *H.Pylori* (+) olan hastalarda 43,8 µg/dL olarak elde edilmiştir ve elde edilen değerler arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ).

Çalışmamızda ferritin düzeyleri incelendiğinde, hastaların %53,6'ında (n=75) ferritin eksikliği, %46,4'ünde (n=65) normal ferritin seviyeleri olduğu belirlenmiştir. Bu bulgu, hastaların yarısından fazlasında vücut demir depolarının yetersiz olduğunu göstermektedir. *H. pylori* (-) grupta %53,4 (n=55) oranında ferritin eksikliği saptanırken, *H. pylori* (+) hastalarda bu oran %54,1(n=20) ile benzer seviyededir. *H.Pylori* (-) olan hastaların medyan ferritin değeri 10,3 µg /L iken *H.Pylori* (+) olan hastalarda 8,0 µg /L olarak elde edilmiştir ve elde edilen değerler arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ).

Aydoğdu ve ark.'nın yaptığı çalışmada *H. pylori* (+) hastalarda hemoglobin ortalaması  $10.1 \pm 2.2$  g/dL, *H.pylori* (-) hastalarda ise  $10.3 \pm 1.9$  g/dL saptanmış olup her iki grup arasında hemoglobin düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (160).

Hemoglobin seviyeleri açısından bakıldığında, çalışmamıza katılan hastaların %45'inde (n=63) hemoglobin düşüklüğü (anemi), %55'inde (n=77) ise normal hemoglobin seviyeleri olduğu görülmüştür. Bu sonuç, hasta grubunun

neredeysi yarisinda anemi varliginin oldugunu ortaya koymaktadir. *H. pylori* (-) hastalarin %41,7'sinde (n=43) hemoglobun dusuklugu (anemi), *H. pylori* (+) grupta ise %54,1 (n=20) anemi varligi saptanmistir. *H.Pylori* (-) olan hastalarin ortalama Hemoglobin degeri 11,7 g/dL iken *H.Pylori* (+) olan hastalarda 11,3 (g/dL) olarak elde edilmiştir ve elde edilen degerler arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır (p>0,05).

Bu bulgular, demir eksikliginin ve demir eksikligi anemisinin çölyak hastaligi acısından önemli bir belirteç olabilecegini düşündürmektedir. Bu durumun fizyopatolojik açıklaması, demir emiliminin temel olarak gerçekleştiği proksimal duodenumun, çölyak hastalığında en sık etkilenen bağırsak segmentlerinden biri olmasıyla ilişkilidir. Mukozal hasar nedeniyle demir emiliminde bozulma meydana gelmekte ve bu durum demir eksikligi anemisine yol açmaktadır.

Literatür ile uyumlu şekilde saptanan çalışmamızda da çölyak hastalarında *H.pylori* enfeksiyonunun nütrisyonel parametreler ve demir metabolizması üzerine belirgin bir etkisi olmadığını düşündürmektedir. Bu durum, çölyak hastalığında demir eksikligi ve aneminin multifaktöriyel etiyojisine işaret etmekte olup, *H. pylori* enfeksiyonunun bu tabloda ikincil veya katkı sağlayan bir etken olabilecegini düşündürmektedir.

Çölyak hastalarında vitamin B12 eksikligi sık karşılaşılan bir durumdur. Prospektif bir erişkin çalışmasında, tedavi öncesi çölyak hastalarının %41'inde vitamin B12 eksikligi tespit edilmiştir (182). Literatürde yer alan diğer çalışmalarda ise bu oranın %8 ile %41 arasında değiştiği bildirilmektedir. Bu geniş oran aralığı, hasta gruplarındaki yaş, hastalık süresi, diyet uyumu ve eşlik eden diğer faktörlere bağlı farklılıkları yansıtır olabileceği düşünülmektedir.

Aydoğdu ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada çölyak hastalarında *H.pylori* pozitif ve negatif grup arasında yapılan karşılaştırmada vitamin B12 düzeyleri her iki grupta benzer olup, pozitif grupta  $360.1 \pm 100.2$  pg/mL, negatif grupta ise  $395.7 \pm 77.2$  pg/mL olarak bulunmuştur, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (160).

Ballı ve ark.'nın 113 çölyak hastası çocuğun dahil edildiği çalışmada Vitamin B12 kan seviyesi %39.1 hastada düşük (<200 pg/dl), %60.9 hastada normal (>200 pg/dl) tespit edilmiştir (176). Daele ve ark. erişkin çölyak hastalarında yaptıkları çalışmada vitamin B12 eksikliği oranı %41 ile Ballı ve ark.'nın çalışması ile benzer bulmuştur (182). Emiroğlu ve ark.'nın çölyak hastalar ile yaptığı çalışmada vitamin B<sub>12</sub> eksikliği %3.2 olarak belirtilmiştir (181).

Çalışmamızda Çölyak hastalarına ait nütrisyonel parametreler incelendiğinde, çalışmaya katılan 140 hastanın %7,9 'unda (n=11) Vitamin B<sub>12</sub> eksikliği, %23,6'sında (n=33) Vitamin B<sub>12</sub> yetersizliği, %68,6' sının (n=96) normal Vitamin B<sub>12</sub> seviyelerine sahip olduğu saptanmıştır. *H. pylori* negatif hastaların %10,7'sinde (n=11) Vitamin B<sub>12</sub> eksikliği, %24,3'ünde (n=25) Vitamin B<sub>12</sub> yetersizliği bulunmuştur. *H. pylori* pozitif hastalarda ise Vitamin B<sub>12</sub> eksikliği görülmemiş, %21,6'sında (n=8) Vitamin B<sub>12</sub> yetersizliği tespit edilmiştir. Çalışmamızda *H.Pylori* (-) olan hastaların medyan Vitamin B<sub>12</sub> değeri 362 (ng/L) iken *H.Pylori* (+) olan hastalarda 386 (ng/L) olarak elde edilmiştir ve elde edilen değerler arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır (p>0,05).

Bayrak ve ark.'nın çalışmasında çölyak hastalarında en gözlenen evre Marsh 3C olmuştur. Aynı çalışmada *H.pylori* (+) hastalarda en sık Marsh 3B, *H.pylori* (-) hastalarda ise en sık evre Marsh 3C olarak sonuçlanmıştır (159).

Yavuz ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise çölyak hastalarında en sık saptanan evre Marsh 3B olup, sırayla Marsh 3A ve Marsh 3C evreleri takip etmiştir. Aynı çalışmada *H.pylori* pozitif ve negatif grupta da en sık gözlenen evre yine Marsh 3B olarak sonuçlanmıştır (161).

Çalışmamızda Çölyak hastalarının histopatolojik Marsh sınıflamasına göre dağılımı incelendiğinde, en sık gözlenen evre Marsh 3B olup, tüm hastaların %42,1'ini (n=59) oluşturmaktadır. Bunu sırasıyla Marsh 3A (%18,6; n=26) ve Marsh 3C (%13,6; n=19) takip etmektedir. Daha hafif histolojik bulgulara sahip olan Marsh 2 (%10,0; n=14) ve Marsh 1 (%0,7; n=1) evreleri ise daha düşük oranlarda gözlenmiştir.

*H. pylori* enfeksiyonu varlığına göre alt gruplar incelendiğinde, Marsh 3B evresinin hem *H. pylori* pozitif (%48,6) hem de negatif (%39,9) hastalarda en sık

görülen evre olduğu görülmektedir. Marsh 3C evresi, *H. pylori* negatif grubunda (%16,5) daha sık gözlenirken, *H. pylori* pozitif grubunda bu oran belirgin şekilde düşüktür (%5,4).

Bu veriler, literatür ile de uyumlu şekilde çölyak hastalarının önemli bir kısmının ileri evre villus hasarı ile başvurduğunu ve *H. pylori* varlığının histopatolojik dağılım üzerinde sınırlı ancak dikkate değer bazı farklılıklar oluşturabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, bazı hastaların histopatolojik evresi bilinmediğinden (%13,6; n=19), sonuçların bu açıdan sınırlı olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda çölyak hastalarına eşlik eden hastalıklar arasında en sık gözlenen durum %14,2 (n=20) oranıyla Tip 1 DM olmuştur. Bu oran, literatürde bildirilen yaklaşık %8–10'luk sıklığa kıyasla daha yüksektir. Çalışmamızda Tip 1 DM birlikteliğinin daha yüksek oranda saptanmasının, hastanemizde Tip 1 DM tanısı alan tüm olguların rutin olarak çölyak hastalığı açısından taranmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, çölyak hastalığı tanısı almış 140 pediatrik hastada *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) pozitifliği sıklığı ve bu durumun klinik, histopatolojik ve nütrisyonel parametreler üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular doğrultusunda şu sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Çalışma grubunun %70'ini kız, %30'unu erkek hastalar oluşturmuştur. *H.pylori* pozitifliği %26,4 oranında saptanmış olup, bu oran genel pediatrik popülasyonda bildirilen sıklıklardan daha az bulunmuş, çölyak hastalarında artmış bir enfeksiyon sıklığı gözlenmemiştir. *H. pylori* pozitifliği açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).
2. *H. pylori* pozitif olan hastalarda en sık karşılaşılan histopatolojik evre Marsh 3B olup, *H. pylori* negatif hastalarda da en sık Marsh 3B evresi izlenmiştir. Ancak Marsh evresi ile *H. pylori* varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).
3. Tüm hasta grubunda bodurluk oranı %19,3, düşük kiloluluk oranı %28,6 olarak belirlenmiştir. *H. pylori* pozitif hastalarda bodurluk oranı daha yüksek saptanmış olsa da (pozitif: %24,3, negatif: %17,5) bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ).
4. Nütrisyonel parametreler incelendiğinde; ferritin eksikliği %53,6, anemi (hemoglobin düşüklüğü) %45,0, demir eksikliği %32,9 ve vitamin B12 eksikliği %7,9 olarak belirlenmiştir. Serum demir, ferritin, hemoglobin ve vitamin B12 düzeyleri açısından *H. pylori* pozitif ve negatif gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).
5. Çalışma grubundaki en sık eşlik eden hastalık Tip 1 DM olup, 20 hastada (%14,2) tespit edilmiştir.
6. Çalışma sonuçları, literatürde yer alan bazı çalışmalarla uyumlu şekilde, *H.pylori* enfeksiyonunun çölyak hastalarında daha sık görülmediğini ve klinik tabloyu anlamlı derecede ağırlaştırmadığını ortaya koymuştur. Bununla

birlikte, bazı çalışmalarda bildirilen *H.pylori*'nin mukozal immün yanıtı etkileyerek çölyak hastalığının histolojik bulgularını modifiye edebileceği yönündeki görüşler, mevcut çalışmada desteklenmemiştir.

7. Çalışmamızda çölyak hastalığı tanılı çocuklarda *H. pylori* enfeksiyonu ile malnütrisyon, anemi ve nutrisyonel parametreler arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Ancak çölyak hastalarında oldukça yüksek oranda saptanan mikronütrient eksiklikleri, her hastanın tanı anında kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. *H. pylori* enfeksiyonunun klinik sonuçlara etkisini daha net ortaya koyabilmek için daha geniş kapsamlı, çok merkezli ve prospektif tasarımı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Collins, J.R., Isselbacher, K.J. (1964) Treatment of adult celiac disease (nontropical sprue). *The New England Journal of Medicine* (271), 1153-1156; Trier, J.S., Falchuk, Z.M., Carey, M.C., Schreiber, D.S. (1978) Celiac sprue and refractory sprue. *Gastroenterology* (75 (2), 307-316 )
2. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Int Rev Immunol* 2011; 30: 219-31.
3. Demirçeken FG, Kansu A, Kuloğlu Z, Girgin N, Güriz H, Ensari A. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turk Gastroenterol* 2008; 19: 14-21.
4. Dalgıç B, Sarı S, Baştürk A, Ensari A, Eğritaş Ö, Bükülmez A, Barış Z. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1512-7.
5. Villanacci V, Bassotti G, Liserre B, et al. Helicobacter pylori infection in patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1880-5. ve Konturek PC, Karczewska E, Dieterich W, Hahn EG, Schuppan D. Increased prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3682-3
6. Ciacci C, Squillante A, Rendina D et al. Helicobacter pylori infection and peptic disease in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1283-7.)
7. Alaedini A, Green PHR. Narrative Review: Celiac Disease: Understanding a Complex Autoimmune Disorder 2005 Feb 15;142(4):289-98
8. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur Gastroenterol J.* 2019;7(5):583–613
9. Fasano A, Catassi C. Coeliac disease in children. Vol. 19, *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*. Bailliere Tindall Ltd; 2005. p. 467–78
10. Itzlinger A, Branchi F, Elli L, Schumann M. Gluten-Free Diet in Celiac Disease- Forever and for All? *Nutrients*. 2018;10(11)
11. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technical Review on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1981–2002
12. Losowsky MS (2008). "A history of coeliac disease". *Digestive Diseases*. 26 (2): 112–20.67
13. Gee, SJ (1888). "On the coeliac affection". *St Bartholomew's Hospital Report*. 24: 17–20.
14. Freeman RG. The Intestinal Infantilism of Herter. *Am J Dis Child*. 1911; II (5):332-339.)
15. Van Berge-Henegouwen GP, Mulder CJ (1993). "Pioneer in the gluten free diet: Willem-Karel Dicke 1905–1962, over 50 years of gluten free diet". *Gut*. 34 (11): 1473–5
16. Anderson CM, French JM, Sammons HG, Frazer AC, Gerrard JW, Smellie JM (1952). "Coeliac disease; gastrointestinal studies and the effect of dietary wheat flour". *Lancet*. 1 (17): 836–42.

17. Paulley JW (1954). "Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhea; jejunal and lymph-node biopsies". *Br Med J.* 2 (4900): 1318–21.
18. Macdonald WC, Dobbins WO, Rubin CE (1965). "Studies of the familial nature of celiac sprue using biopsy of the small intestine". *N Engl J Med.* 272 (9): 448–56.
19. \*\*\*19. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Troncone R, Auricchio R, Castillejo G, Christensen R, Dolinsek J, Gillett P, Hróbjartsson A, Koltai T, Maki M, Nielsen SM, Popp A, Størdal K, Werkstetter K, Wessels M. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 Jan;70(1):141-156.
20. Howell MD, Aurtin RK, Kelleher D, et al. An HLA-D region restriction fragment length polymorphism associated with celiac disease. *J Exp Med* 1986; 164: 133.),
21. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med.* 1997 Jul;3(7):797-801
22. Marsh MN (1992). "Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue')". *Gastroenterology.* 102 (1): 330–54
23. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H (October 1999). "The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists". *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 11 (10): 1185–94
24. Ludvigsson JF, Murray JA. Epidemiology of Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2019 Mar 1;48(1):1–18
25. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease *Gastroenterology.* 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S47-51.
26. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C. Global prevalence of celiac disease: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(6):823-836
27. Dalgıç B, Sarı S, Baştürk A, Ensari A, Eğritaş Ö, Bükülmez A, Barış Z. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1512-7.
28. Williams PM, Harris LM DO, Odom MR. Celiac disease: Common questions and answers. *Am Fam Physician.* 2022;106(1):36-43.
29. Sahin Y. Celiac disease in children: A review of the literature. *World J Clin Pediatr.*2021;10(4):53-71.)
30. Cataldo F, Marino V. Increased prevalence of autoimmune diseases in first-degree relatives of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003 Apr;36(4):470–3.).
31. Paveley WF. From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease. *BMJ.*1988 297(6664):1646– 9.
32. Wieser H, Koehler P, Scherf KA. The Two Faces of Wheat. *Frontiers of Nutrition.* 2020;7:517313.

33. Chaudhry NA, Jacobs C, Green PH, Rampertab SD. All things gluten: A review. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2021;50(1):29-40.
34. Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*. 2002;297(5590):2275-2279.
35. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, Murray JA, Verdu EF, Kaukinen K. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Jan 10;5(1):3
36. Akobeng AK, Heller RF. Assessing the population impact of low rates of breast feeding on asthma, coeliac disease and obesity: the use of a new statistical method. *Archives of Disease in Childhood*. 2007;92(6):483-485
37. Kempainen KM, Lynch KF, Liu E, Lönnrot M, Simell V, Briese T, Koletzko S, Hagopian W, Rewers M, She JX, Simell O, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, Krischer JP, Lernmark Å, Hyöty H, Triplett EW, Agardh D; TEDDY Study Group. Factors That Increase Risk of Celiac Disease Autoimmunity After a Gastrointestinal Infection in Early Life. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 May;15(5):694-702.e5
38. Chander AM, Yadav H, Jain S, Bhadada SK, Dhawan DK. Cross-Talk Between Gluten, Intestinal Microbiota and Intestinal Mucosa in Celiac Disease: Recent Advances and Basis of Autoimmunity. *Front Microbiol*. 2018 Nov 1;9:2597.
39. Francavilla R, Ercolini D, Piccolo M, Vannini L, Siragusa S, De Filippis F, De Pasquale I, Di Cagno R, Di Toma M, Gozzi G, Serrazanetti DI, De Angelis M, Gobbetti M. Salivary microbiota and metabolome associated with celiac disease. *Appl Environ Microbiol*. 2014 Jun;80(11):3416-25.
40. Lebowitz B, Spechler SJ, Wang TC, Green PHR, Ludvigsson JF. Use of proton pump inhibitors and subsequent risk of celiac disease. *Dig Liver Dis*. 2014 Jan ;46(1):36–40.
41. Chmielewska A, Pieścik-Lech M, Szajewska H, Shamir R. Primary Prevention of Celiac Disease: Environmental Factors with a Focus on Early Nutrition. *Ann Nutr Metab*. 2015;67 Suppl 2:43-50.
42. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Koninckx C, Catassi C, Domellöf M, Fewtrell MS, Husby S, Papadopoulou A, Vandenplas Y, Castillejo G, Kolacek S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Lionetti E, Polanco I, Troncone R. Gluten Introduction and the Risk of Coeliac Disease: A Position Paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Mar;62(3):507-13
43. Sumnik Z, Cinek O, Bratanic N, Kordonouri O, Kulich M, Roszai B, et al. Risk of celiac disease in children with type 1 diabetes is modified by positivity for HLA- DQB1\* 02-DQA1\* 05 and TNF- 308A. *Diabetes Care*. 2006;29(4):858-63.)
44. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2006;101(10):2333-2340.

45. Romanos J, Van Diemen CC, Nolte IM, Trynka G, Zhernakova A, Fu J, et al. Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease. *Gastroenterology*. 2009;137(3):834-840. e3.
46. Trynka G, Hunt KA, Bockett NA, Romanos J, Mistry V, Szperl A, et al. Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. *Nat Genet*. 2011 Dec ;43(12):1193–201.
47. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg EJ, Horvath K, Murray JA, Pivor M, Seidman EG; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Jan;40(1):1-19.)
48. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, Vacca L, Raia V, Auricchio S, Picard J, Osman M, Quarantino S, Londei M. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *Lancet*. 2003 Jul 5;362(9377):30-7.
49. Kaukinen K, Lindfors K, Collin P, Koskinen O, Mäki M. Coeliac disease—a diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Chem Lab Med*. 2010 Sep 1 ;48(9):1205–16.
50. Murray JA, Moore SB, Van Dyke CT, Lahr BD, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, et al. HLA DQ gene dosage and risk and severity of celiac disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007;5(12):1406-1412.
51. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2005;3(9):843-851.
52. Dunne MR, Byrne G, Chirido FG, Feighery C. Coeliac Disease Pathogenesis: The Uncertainties of a Well-Known Immune Mediated Disorder. *Frontiers Immunology*. 2020;11:1374
53. Malterre T. Digestive and nutritional considerations in celiac disease: could supplementation help? *Altern Med Rev* 2009; 14: 247-257.
54. Lebowitz B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet*. 2018 Jan 6;391(10115):70-81
55. Saturni L, Ferretti G, Bacchetti T. The gluten-free diet: safety and nutritional quality. *Nutrients* 2010; 2: 16-34.
56. Robins G, Howdle PD. Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005 Mar;21(2):152-61.
57. Nagarajappa P, Chavali SM, Mylavarapu M. Pathological manifestations of gluten- related neuro-psychiatric disorders and the impact of gluten-free diet in a pediatric age group: A systematic review. *Cureus*. 2023;15(10):e47062.
58. Ravikumara M, Tuthill DP, Jenkins HR. The changing clinical presentation of coeliac disease. *Arch Dis Child*. 2006 Dec;91(12):969-71.
59. Khatib M, Baker RD, Ly EK, Kozielski R, Baker SS. Presenting Pattern of Pediatric Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Jan;62(1):60-3.
60. Demirçeken F,. Gluten Enteropatisi (Çölyak Hastalığı): Klasik Bir Öykü ve Güncel Gelişmeler. *güncel gastroenteroloji*. 2011;15(1):58–72.

61. Van Kalleveen MW, De Meij T, Plötz FB. Clinical spectrum of paediatric coeliac disease: a 10- year single-centre experience. *Eur J Pediatr.* 2018 Feb 1 ;177(4):593–602.
62. Mubarak A, Wolters VM, Gmelig-Meyling FH, Ten Kate FJ, Houwen RH. Tissue transglutaminase levels above 100 U/mL and celiac disease: a prospective study. *World J Gastroenterol.* 2012 Aug 28;18(32):4399-403.
63. Barker JM, Liu E. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. *Adv Pediatr.* 2008;55:349-65.
64. Harris LA, Park JY, Voltaggio L, Lam-Himlin D. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. *Gastrointest Endosc.* 2012 Sep;76(3):625-40.
65. Abadie V, Jabri B. IL-15: a central regulator of celiac disease immunopathology. *Immunol Rev.* 2014;260(1):221.
66. D. Akbulut ve A. Ensarı ,Çölyak Hastalığı: Kapadokyalı Aretaeus'dan Günümüze, Bir Hastalığın (D)evrimi,» güncel gastroenteroloji , cilt 24, no. 1, 2020.
67. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, Aralica M, Chiriva-Internati M, Stifter S, Elli L, Grizzi F. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2017 May 15;8(2):27-38
68. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Koninckx C, Catassi C, Domellöf M, Fewtrell MS, Husby S, Papadopoulou A, Vandenas Y, Castillejo G, Kolacek S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Lionetti E, Polanco I, Troncone R. Gluten Introduction and the Risk of Coeliac Disease: A Position Paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 Mar;62(3):507-13.
69. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013;62(1):43-52.
70. Elli L, Ferretti F, Orlando S, Vecchi M, Monguzzi E, Roncoroni L, Schuppan D. Management of celiac disease in daily clinical practice. *Eur J Intern Med.* 2019 Mar; 61:15-24.
71. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013 May;108(5):656–76.
72. Sakly W, Mankai A, Ghdes A, Achour A, Thabet Y, Ghedira I. Performance of anti-deamidated gliadin peptides antibodies in celiac disease diagnosis. *Clinical Research in Hepatology and Gastroenterology.* 2012;36(6):598-603.
73. Bajor J, Szakács Z, Farkas N, Hegyi P, Illés A, Solymár M, et al. Classical celiac disease is more frequent with a double dose of HLA-DQB1\* 02: A systematic review with meta-analysis. *PloS one.* 2019;14(2):e0212329.
74. Dahlbom I, Korponay-Szabo IR, Kovacs JB, Szalai Z, Maki M, Hansson T. Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2010;50(2):140-146.
75. Vivas S, de Morales J. R, Riestra S, Arias L, Fuentes D, Alvarez N, Calleja S, Hernando M, Herrero B, Casqueiro J, Rodrigo L: Duodenal biopsy may be avoided when high

- transglutaminase antibody titers are present. *World Journal of Gastroenterology*. 2009;15:4775-4780.
76. Liu E, Li M, Emery L, Taki I, Barriga K, Tiberti C, et al. Natural history of antibodies to deamidated gliadin peptides and transglutaminase in early childhood celiac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2007;45(3):293-300.
  77. Absah I, Rishi AR, Gebrail R, Snyder MR, Murray JA. Lack of Utility of Anti-tTG IgG to Diagnose Celiac Disease When Anti-tTG IgA Is Negative. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017;64(5):726-729.
  78. Agardh D. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides and tissue transglutaminase for the identification of childhood celiac disease. *Clinical Experimental Gastroenterology and Hepatology*. 2007;5(11):1276-1281.
  79. Kaukinen K, Partanen J, Mäki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(3):695-699.
  80. AGA Institute. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2006 Dec;131(6):1977-80.
  81. Oxentenko AS, Grisolano SW, Murray JA, Burgart LJ, Dierkhising RA, Alexander JA. The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2002 Apr;97(4):933-8.
  82. Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1995 Jun;9(2):273-93.
  83. Brown I, Mino-Kenudson M, Deshpande V, Lauwers GY. Intraepithelial lymphocytosis in architecturally preserved proximal small intestinal mucosa: an increasing diagnostic problem with a wide differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(7):1020-1025.
  84. Sansotta N, Amirikian K, Guandalini S, Jericho H. Celiac Disease Symptom Resolution: Effectiveness of the Gluten-free Diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018 Jan 1;66(1):48–52
  85. Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol*. 2002 Sep;118(3):459-63.
  86. Kaukinen K, Collin P, Holm K, Rantala I, Vuolteenaho N, Reunala T, Mäki M. Wheat starch-containing gluten-free flour products in the treatment of coeliac disease and dermatitis herpetiformis. A long-term follow-up study. *Scand J Gastroenterol*. 1999 Feb;34(2):163-9
  87. Al-Bawardy B, Codipilly DC, Rubio-Tapia A, Bruining DH, Hansel SL, Murray JA. Celiac disease: a clinical review. *Abdom Radiol (NY)*. 2017 Feb;42(2):351-360
  88. Hischenhuber C, Crevel R, Jarry B, Mäki M, Moneret-Vautrin DA, Romano A, Troncone R, Ward R. Review article: safe amounts of gluten for patients with wheat allergy or coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Mar 1;23(5):559-75.
  89. Catassi C, Fabiani E, Iacono G, D'Agate C, Francavilla R, Biagi F, Volta U, Accomando S, Picarelli A, De Vitis I, Pianelli G, Gesuita R, Carle F, Mandolesi A, Bearzi I, Fasano A. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2007 Jan;85(1):160-6.)

90. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: The evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Nov 1;28(9):1042-66.
91. Husby S, Bai JC. Follow-up of Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019 Mar;48(1):127-136.
92. Steele R; CRF. Diagnosis and management of coeliac disease in children. *Postgrad Med J.* 2011 Jan;87(1023):19-25.
93. Leffler DA Dennis M, Hyett B, Kelly E, Schuppan D, Kelly CP. Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Apr;5(4):445-50.
94. Van Gils T, Nijeboer P, van Wanrooij RL, Bouma G, Mulder CJ. Mechanisms and management of refractory coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Oct;12(10):572-9.
95. Malaty HM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21(2):205-14.
96. Kidd M, Modlin IMJD. A Century of *Helicobacter pylori*. 1998;59(1):1-15.
97. Goodwin C, Armstrong JJEJoCM, Diseases I. Microbiological aspects of *Helicobacter pylori* (*Campylobacter pylori*). 1990;9(1):1-13.
98. Goodwin, C.S. and B.W. Worsley, *Microbiology of Helicobacter pylori.* *Gastroenterol Clin North Am,* 1993. 22(1): p. 5-19.
99. Chan, W.Y., et al., Modes of *Helicobacter* colonization and gastric epithelial damage. *Histopathology,* 1992. 21(6): p. 521-8.)
100. Parsonnet, J., *Helicobacter pylori.* *Infect Dis Clin North Am,* 1998. 12(1): p. 185-97
101. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(3):449-90.
102. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta- Analysis. *Gastroenterology.* 2017;153(2):420-9
103. Rowland M, Daly L, Vaughan M, et al. Age-specific incidence of *Helicobacter pylori.* *Gastroenterology.*2006;130(1):65-72
104. Özen A, Ertem D, Pehlivanoglu E, et al. *Helicobacter pylori* infection in Turkish children: epidemiology and comparison of diagnostic tests. *Helicobacter.* 2006;11(2):57-65.
105. Miyamoto R, Okuda M, Lin Y, Murotani K, Okumura A, Kikuchi S. Rapidly decreasing prevalence of *Helicobacter pylori* among Japanese children and adolescents. *J Infect Chemother.* 2019;25(7):526-30
106. Sabbagh P, Javanian M, Koppolu V, Vasigala VR, Ebrahimpour S. *Helicobacter pylori* infection in children: an overview of diagnostic methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(6):1035-45.
107. Goodman KJ, Correa P. The transmission of *Helicobacter pylori.* A critical review of the evidence. *Int J Epidemiol.* 2000;29(3):431-7

108. Bahu Mda, G., et al., Endoscopic nodular gastritis: an endoscopic indicator of high-grade bacterial colonization and severe gastritis in children with *Helicobacter pylori*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003. 36(2): p. 217-22.
109. Broide, E., et al., Lymphoid follicles in children with *Helicobacter pylori*-negative gastritis. *Clin Exp Gastroenterol*, 2017. 10: p. 195-201
110. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranel S, Casswall T, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(6):991-1003
111. Spechler, S.J., L. Fischbach, and M. Feldman, Clinical aspects of genetic variability in *Helicobacter pylori*. *JAMA*, 2000. 283(10): p. 1264-6
112. Yamaoka, Y., et al., *Helicobacter pylori* cagA gene and expression of cytokine messenger RNA in gastric mucosa. *Gastroenterology*, 1996. 110(6): p. 1744-52
113. Tummuru, M.K., S.A. Sharma, and M.J. Blaser, *Helicobacter pylori* picB, a homologue of the *Bordetella pertussis* toxin secretion protein, is required for induction of IL-8 in gastric epithelial cells. *Mol Microbiol*, 1995. 18(5): p. 867-76.
114. Nogueira, C., et al., *Helicobacter pylori* genotypes may determine gastric histopathology. *Am J Pathol*, 2001. 158(2): p. 647-54.)
115. Wong F, Rayner-Hartley E, Byrne M. Extraintestinal manifestations of *Helicobacter pylori*: a concise review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11950
116. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):51-69 e14.
117. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Gisbert J, Kuipers E, Axon A, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report *Gut* 2017; 66: 6–30. 2021
118. Gisbert, J.P. and J.M. Pajares, Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter*, 2004. 9(4): p. 347-68.
119. Vaira, D. and N. Vakil, Blood, urine, stool, breath, money, and *Helicobacter pylori*. *Gut*, 2001. 48(3): p. 287-9
120. Kato, S., et al., Accuracy of the stool antigen test for the diagnosis of childhood *Helicobacter pylori* infection: a multicenter Japanese study. *The American journal of gastroenterology*, 2003. 98(2): p. 296-300.
121. Kindermann, A., et al., Influence of age on <sup>13</sup>C-urea breath test results in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2000. 30(1): p. 85-91.
122. Saez, J., et al., Real-time PCR for diagnosing *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding: comparison with other classical diagnostic methods. *J Clin Microbiol*, 2012. 50(10): p. 3233-7.) (Rimbara, E., M. Sasatsu, and D.Y. Graham, PCR detection of *Helicobacter pylori* in clinical samples. *Methods Mol Biol*, 2013. 943: p. 279-87

123. Guarner, J., et al., *Helicobacter pylori* diagnostic tests in children: review of the literature from 1999 to 2009. *Eur J Pediatr*, 2010. 169(1): p. 15-25
124. Yañez, P., et al., Comparison of invasive and noninvasive methods for the diagnosis and evaluation of eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. *Archives of medical research*, 2000. 31(4): p. 415-421
125. Domsa, A.T., et al., *Helicobacter pylori* Gastritis in Children-The Link between Endoscopy and Histology. *J Clin Med*, 2020. 9(3.) (Dixon, M.F., et al., Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*, 1996. 20(10): p. 1161-81
126. Kotilea K, Bontems P, Touati E. Epidemiology, Diagnosis and Risk Factors of *Helicobacter pylori* Infection. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1149:17-33
127. Ndir, R.N., et al., Culturing *Helicobacter pylori* from clinical specimens: review of microbiologic methods. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2003. 36(5): p. 616- 622.
128. Feydt-Schmidt, A., et al., Fluorescence in situ hybridization vs. epsilometer test for detection of clarithromycin- susceptible and clarithromycin- resistant *Helicobacter pylori* strains in gastric biopsies from children. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2002. 16(12): p. 2073-2079.
129. Lee JY, Kim NJAotm. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology. 2015;3(1)
130. Guevara B, Cogdill AGJDd, sciences. *Helicobacter pylori*: A review of current diagnostic and management strategies. 2020;65(7):1917-31.
131. Peng C, Hu Y, Ge Z-M, Zou Q-M, Lyu N-HJcd, medicine t. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infections in children and elderly populations. 2019;5(4):243-51.
132. Zhou Y, Ye Z, Huang J, Huang Y, Yan W, Zhang YJAP. High prevalence and low spontaneous eradication rate of *Helicobacter pylori* infection among schoolchildren aged 7–12 years. 2018;107(9):1624-8.
133. Silva GM, Silva HM, Nascimento J, Gonçalves JP, Pereira F, Lima RJH. *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance in a pediatric population. 2018;23(5):e12528.
134. Butenko T, Jeverica S, Orel R, Homan MJH. Antibacterial resistance and the success of tailored triple therapy in *Helicobacter pylori* strains isolated from Slovenian children. 2017;22(5):e12400
135. K. F. M. Joosten and J. M. Hulst, “Prevalence of malnutrition in pediatric hospital patients,” *Current Opinion in Pediatrics*, vol. 20, no. 5. *Curr Opin Pediatr*, pp. 590– 596, Oct. 2008.
136. Z. Grover and L. C. Ee, “Protein Energy Malnutrition,” *Pediatric Clinics of North America*, vol. 56, no. 5. pp. 1055–1068, 2009.)
137. G. A. Rocha, E. J. M. Rocha, and C. V. Martins, “The effects of hospitalization on the nutritional status of children,” *J. Pediatr. (Rio. J)*., vol. 82, no. 1, pp. 70–74, 2006.

138. Z. A. Bhutta, "Effect of infections and environmental factors on growth and nutritional status in developing countries," *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, vol. 43, no. SUPPL. 3. Lippincott Williams and Wilkins, pp. S13–S21, Dec. 2006.
139. R. Black, "Micronutrient deficiency - An underlying cause of morbidity and mortality," *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 81, no. 2. World Health Organization, p. 79, 2003.
140. Who, "The World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life - World Health Organization - Google Kitaplar," 2002.
141. Gómez F, Ramos Galvan R, Frenk S, Cravioto Muñoz J, Chávez R, Vázquez J. Mortality in second and third degree malnutrition. 1956. *Bull World Health Organ* 2000;78:1275-80.
142. Waterlow JC. Note on the assessment and classification of protein-energy malnutrition in children. *Lancet* 1973;2:87-9.
143. WHO. Recommendations for data collection, analysis and reporting on anthropometric indicators in children under 5 years old. Geneva: World Health Organization; 2019
144. Barton SH, Kelly DG, Murray JA. Nutritional deficiencies in celiac disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007 Mar;36(1):93-108, vi
145. Kalayci AG, Kanber Y, Birinci A, Yildiz L, Albayrak D. The prevalence of coeliac disease as detected by screening in children with iron deficiency anaemia. *Acta Paediatr*. 2005 Jun;94(6):678-81.
146. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, Baş F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008;51(1):1-14.
147. Zemel BS, Pipan M, Stallings VA, Hall W, Schadt K, Freedman DS, Thorpe P. Growth charts for children with Down syndrome in the United States. *Pediatrics*. 2015;136(5):e1204-e1211.
148. Adeli K, Higgins V, Trajcevski K, White-Al Habeeb N. The Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Intervals: a CALIPER white paper. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017;54(7-8):358-413.
149. Wong ECC, Brugnara C, Straseski JA, Kellogg MD, Adeli K. Chemistry tests. In: Wong ECC, Brugnara C, Straseski JA, Kellogg MD, Adeli K, editors. *Pediatric Reference Intervals*. 8th ed. Elsevier; 2021. p. 1-208.
150. Gatti S, Lionetti E, Balanzoni L, Verma AK, Galeazzi T, Gesuita R, Scattolo N, Cinquetti M, Fasano A, Catassi C; Celiac Screening Team. Increased Prevalence of Celiac Disease in School-age Children in Italy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar;18(3):596
151. Ashtari S, Najafimehr H, Pourhoseingholi MA, Rostami K, Asadzadeh-Aghdai H, Rostami-Nejad M, Tavirani MR, Olfatifar M, Makharia GK, Zali MR. Prevalence of celiac disease in low and high risk population in Asia-Pacific region: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Jan 27;11(1):2383
152. Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardaş F, Aktaş E. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol*. 2005 Sep;39(8):689–91.

153. Wizla-Derambure, N., et al., Familial and community environmental risk factors for *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001. 33(1): p. 58-63
154. Kronzer VL, Bridges SL Jr, Davis JM 3rd. Why women have more autoimmune diseases than men: An evolutionary perspective. *Evol Appl*. 2020 Dec 1;14(3):629–633.
155. Yilmaz, E., et al., Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection among children and their parents in eastern Turkey. *J Paediatr Child Health*, 2002. 38(2): p. 183-6
156. Thomas HJ, Ahmad T, Rajaguru C, Barnardo M, Warren BF, Jewell DP. Contribution of histological, serological, and genetic factors to the clinical heterogeneity of adult-onset coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(9):1076-83
157. Balamtekin N, Uslu N, Baysoy G, Usta Y, Demir H, Saltik-Temizel IN, Ozen H, Gürakan F, Yüce A. The presentation of celiac disease in 220 Turkish children. *Turk J Pediatr*. 2010 May-Jun;52(3):239-44
158. Kuloğlu Z, Kirsacıoğlu CT, Kansu A, Ensari A, Girgin N. Celiac disease: presentation of 109 children. *Yonsei Med J*. 2009 Oct 31;50(5):617-23. doi: 10.3349/ymj.2009.50.5.617. Epub 2009 Oct 20
159. Bayrak, N. A., Tutar, E., Volkan, B., Akkelle, B. S., Polat, E., Kutluk, G., & Ertem, D. *Helicobacter pylori* infection in children with celiac disease: Multi-center, cross-sectional study. *Helicobacter*, 2020;00:e12691
160. Aydogdu S, Cakir M, Yuksekkaya H, Tumgor G, Baran M, Arikan Ç, Yagci R. *Helicobacter pylori* infection in children with celiac disease Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2008; 43: 1088-1093
161. Yavuz S, Ballı H, Uygun H, Kılıç Çil M. *Helicobacter pylori* infection in pediatric patients with celiac disease: A single-center experience. *ADYÜ Sağlık Bilimleri Derg*. 2024;10(1):55-59
162. Demir H, Yüce A, Koçak N, Özen H, Gürakan F. Celiac disease in Turkish children: presentation of 104 cases. *Pediatr Int*. 2000;42(5):483–7
163. Basturk A, Artan R, Yilmaz A. The incidence of HLA-DQ2/DQ8 in Turkish children with celiac disease and a comparison of the geographical distribution of HLA-DQ. *Prz Gastroenterol*. 2017;12(4):256–61.
164. Anafy A, Cohen S, Ben Tov A, Amir A, Weintraub Y, Moran-Lev H, Dali Levy M, Ankona Bussel M, Yerushalmy Feler A. The effect of gluten-free diet on body mass index in paediatric celiac disease. *Acta Paediatr*. 2021 Jul;110(7):2233-2239
165. Oliveira GN, Mohan R, Fagbemi A. Review Of Celiac Disease Presentation In A Pediatric Tertiary Centre. *Arq Gastroenterol*. 2018 Jan-Mar;55(1):86-93.
166. Lebowhl B, Blaser MJ, Ludvigsson JF, Green PH, Rundle A, Sonnenberg A, et al. Decreased risk of celiac disease in patients with *Helicobacter pylori* colonization. *Am J Epidemiol*. 2013;178(12):1721-30

167. Diamanti A, Maino C, Niveloni S, Pedreira S, Vazquez H, Smecuol E, et al. Characterization of gastric mucosal lesions in patients with celiac disease: a prospective controlled study. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(5):1313-9.
168. Rostami-Nejad M, Villanacci V, Mashayakhi R, Molaei M, Bassotti G, Zojaji H, et al. Celiac disease and Hp infection association in Iran. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009;101(12):850-4
169. Lizza F, Mancuso M, Imeneo M, Mesuraca L, Contaldo A, Giancotti L, et al. Helicobacter pylori infection in children with celiac disease: prevalence and clinicopathologic features. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;28(2):143-6.
170. Crabtree JE, O'Mahony S, Wyatt JI, Heatley RV, Vestey JP, Howdle PD, et al. Helicobacter pylori serology in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *J Clin Pathol.* 1992;45(7):597-600
171. Konturek PC, Karczewska E, Dieterich W, Hahn EG, Schuppan D. Increased prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(12):3682-3.)
172. Lughetti L, Bulgarelli S, Forese S, Lorini R, Balli F, Bernasconi S. Endocrine aspects of coeliac disease. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003 Jul-Aug;16(6):805-18.
173. Aggarwal N, Dwarakanathan V, Singh A, et al. Spectrum of height in patients with celiac disease. *Indian Journal of Gastroenterology.* 2021;40(6):604-612
174. Imran, Cheema HA, Alvi MA, Rehman MU, Ali M, Sarwar HA. Spectrum of Clinical Presentation of Celiac Disease in Pediatric Population. *Cureus.* 2021 Jun 10;13(6):e15582
175. Van der Pals M, Myléus A, Norström F, et al. Body mass index is not a reliable tool in predicting celiac disease in children. *BMC Pediatrics.* 2014;14(1):1-6
176. Ballı H, Dereci S, Aşık A. Çölyak Hastalığı Olan Çocukların Malnütrisyon Durumu. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2021;15:526-530
177. Selbuz S. Çölyak hastalığı olan çocuklarda beslenme durumu ve mikro besin yetersizliklerinin değerlendirilmesi, *Türkiye Klinikleri J Pediatr.* 2021;30(1):48-55. doi:10.5336/pediatr.2020-77962
178. Mahadev S, Laszkowska M, Sundström J, et al. Prevalence of Celiac Disease in Patients With Iron Deficiency Anemia—A Systematic Review With Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2018;155(2):374-382.e1.
179. Shahriari M, Honar N, Yousefi A, Javaherizadeh H. Association of potential celiac disease and refractory iron deficiency anemia in children and adolescents. *Arq Gastroenterol.* 2018;55(1):78-81.
180. Talarico V, Giancotti L, Mazza GA, Miniero R, Bertini M. Iron Deficiency Anemia in Celiac Disease. *Nutrients.* 2021;13(5)
181. Emiroğlu HH, Emiroğlu E, Akbulut H, Eryılmaz A, Bayram RO, Yüksel A ve ark. Çölyak Hastalığı Tanısı ile İzlenen Çocuklarda Klinik Özellikler: Tek Merkez Sonuçları. *Çağdaş Tıp dergisi* 2017;7: 333-9

182. Dahele A, Ghosh S. Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(3):745-750.



## 8. EKLER

### 8.1. Olgu Rapor Formu

<b>Hastanın Adı Soyadı:</b>	
<b>Hastanın Yaşı (ay):</b>	
<b>Hastanın Cinsiyeti:</b>	
<b>Hastanın Kilosu (kg):</b>	
<b>Hastanın Boyu (cm):</b>	
<b>Hastanın Tanısındaki Endoskopi Patoloji Raporunda H.Pylori:</b>	Pozitif <input type="checkbox"/> Negatif <input type="checkbox"/>
<b>Hastanın Tanısındaki Endoskopi Patoloji Raporunda Marsh Evresi:</b>	
<b>Hastanın Eşlik Eden Başka Hastalığı:</b>	
<b>Hastanın Demir Kan Düzeyi:</b>	
<b>Hastanın B12 Vitamini Kan Düzeyi:</b>	
<b>Hastanın Ferritin Kan Düzeyi:</b>	
<b>Hastanın Hemoglobin Değeri:</b>	
<b>Hastanın Yaşa Göre Ağırlığı:</b>	
<b>Hastanın Yaşa Göre Boyu:</b>	
<b>Hastanın Boya Göre Ağırlığı:</b>	
<b>Hastanın Vücut Kitle İndeksi:</b>	