



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ÇOCUKLARDA ÇÖLYAK HASTALIĞINDAN ŞÜPHELENİRKEN
KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARINI NE KADAR
ÖNEMSEMELİYİZ?**

Dr. Esra KİLİM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Meltem GÜMÜŞ

KONYA-2022

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ÇOCUKLARDA ÇÖLYAK HASTALIĞINDAN ŞÜPHELENİRKEN
KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARINI NE KADAR
ÖNEMSEMELİYİZ?**

Dr. Esra KİLİM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Meltem GÜMÜŞ

KONYA-2022

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın fikrinin ortaya konmasında ve tüm aşamalarında bana yardımcı ve destek olan, çokça zaman ayıran, hoşgörülü tavrıyla yanında kendimizi rahatça ifade edebildiğimiz tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Meltem GÜMÜŞ 'e,

Bana inanan ve güzel dilekleriyle her zaman beni motive eden, her alanında bilgi ve becerilerini bize aktaran, Prof. Dr. Halil Haldun Emiroğlu'na ve anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Resul Yılmaz'a,

Uzmanlık eğitimimiz sürecinde hem iyi bir doktor hem iyi bir insan olarak yetişmemizde, özellikle tecrübe kazanmamızda büyük emeği olan ve bize her zaman fırsat tanıyan, zor zamanlarımızda babacan tavrıyla desteğini esirgemeyen, hekimliğine ve insanlığına hayran olarak örnek aldığımız Prof. Dr. Hanifi Soylu'ya,

Tez yazım döneminde istatistiği en baştan öğreten, zor anımızda hemen koşan, fedakarlığını esirgemeyen, kapısını çekinmeden aşındırdığımız, bir abi gibi hissettiren tüm desteklerinden dolayı Doç. Dr. Alaaddin Yorulmaz'a,

Eğitim sürecimde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve samimi arkadaşlıklar kurduğum, yeri geldiğinde omzunda ağladığım, beraber kahkahalarla güldüğüm, yeri geldiğinde refakatçim ve destekçim olan bana asistanlık sürecini zevkli kılan, çokça özleyeceğim asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın nerdeyse yarısına eşlik eden, hayatı paylaştığım, beraber büyüyüp geliştiğim lise ve üniversite arkadaşlarım,

Doğumumdan itibaren sürekli yanımda olan, dualarıyla ve fedakarlıklarıyla beni sürekli koruyan, kollayan en büyük destekçim biricik annem Ayşe KİLİM'e, çocukluğumdan beri tüm zorlu sınav süreçlerinde bana katlanan canım kardeşlerim ve yiğenlerime, iyi ki varlar dediğim canım aileme,

Hayatıma bugüne kadar değer katan herkese;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr Esra Kilim

İÇİNDEKİLER	
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ	iv
TABLolar LİSTESİ	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Çölyak Hastalığı	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Patogenez	7
2.1.5. Çevresel Faktörler.....	8
2.1.6. Genetik.....	11
2.1.7. İmmünolojik Faktörler	14
2.2. Klinik Bulgular	18
2.2.1. Tipik (Klasik) Çölyak Hastalığı	20
2.2.2. Atipik Çölyak Hastalığı	21
2.2.3. Sessiz/subklinik Çölyak Hastalığı.....	22
2.2.4. Potansiyel/Latent Çölyak Hastalığı.....	23
2.3. TANI	25
2.3.1. SEROLOJİK TETKİKLER	27
2.3.2. Genetik İncelemeler	31
2.4. Tedavi	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR.....	39
4.1. Tüm Hastaların Demografik Verileri	39
4.2. Çölyak Hasta Grubunun Demografik Verileri	57
4.3. Çölyak Hasta Grubunda Klinik	61
4.4. Çölyak Hastalarının 6. Ay Kontrolü.....	81

5. TARTIŞMA.....	100
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	109
7. KAYNAKLAR	110
ÖZET.....	121
SUMMARY	123
EKLER.....	124



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2. 1: Çölyak tipleri (40).....	6
Şekil 2. 2: Çölyak hastalığı patogenezi (43)	8
Şekil 2. 3: ÇH vakalarında farklı tahıl kaynaklı ürünler ve bağırsak inflamasyonu (43, 45, 46).....	10
Şekil 2. 4: ÇH ile HLA -DQ ilişkisi (63)	12
Şekil 2. 5: ÇH’nda HLA ilişkisi (66)	13
Şekil 2. 6: ÇH ’nın patogeneziinde etkili faktörler (67).....	13
Şekil 2. 7: ÇH patogenezi	14
Şekil 2. 8: GLUTEN ALIMI İLE BAŞLAYARAK ANTİKOR ÜRETİMİ İLE SONLANAN SÜREÇ ÇÖLYAK PATOGENEZİ (50).....	15
Şekil 2. 9: Gluten peptitlerin deaminasyonu ve CD4+ t lenfositlere sunumu (71)....	16
Şekil 2. 10: Villus Atrofisi, Kript Hipertrofisi Ve İnce Bağırsak Yüzey Epitel Hasarı (73).....	17
Şekil 2. 11: ÇH’nda B Ve T Hücre Yanıtı (71).....	18
Şekil 2. 12: Çölyak hastalığındaki tasfirlenen buz dağı (76)	19
Şekil 2. 13: Semptomatik hastalarda tanı algoritması (112)	26
Şekil 2. 14: Asemptomatik ÇH’nda tanı algoritması (32).....	26
Şekil 2. 15: Modifiye Marsh/Oberhuber histopatolojik sınıflandırması (120)	31
Şekil 4. 1: Hastalarının Cinsiyete göre Dağılımı	40
Şekil 4. 2: Çalışmaya katılan hastaların gruplarına göre VA ve VA persentil dağılımı	43
Şekil 4. 3: Çalışmaya katılan hastaların hasta gruplarına göre boy ve boy persentil dağılımı	43
Şekil 4. 4: Çalışmaya katılan hastaların hasta gruplarına göre VKİ değerlerin dağılımı	44
Şekil 4. 5: Çalışmaya katılan çölyak hastalarının cinsiyete göre dağılımı.....	57
Şekil 4. 6: Çölyak hastaların intestinal başvuru şikayetleri	62
Şekil 4. 7: Çölyak hastaların intestinal dışı başvuru şikayetleri	63
Şekil 4. 8: Çölyak hastaların gruplarının hastaneye başvuru anı (glutensiz diyet başlama öncesi), 6. ay kontrolü (glutensiz diyet altında) ve kontrol grup ile VA ve VA persentillerin karşılaştırılması	83
Şekil 4. 9: Çölyak hastaların gruplarının hastaneye başvuru anı (glutensiz diyet başlama öncesi), 6. ay kontrolü (glutensiz diyet altında) ve kontrol grup ile boy uzunluğu ve boy uzunluğu persentillerinin karşılaştırılması	84
Şekil 4. 10: Çölyak hastaların gruplarının hastaneye başvuru anı, 6. ay	84
Şekil 4. 11: Çölyak hastaların gruplarının hastaneye başvuru anı, 6. ay kontrolü ve kontrol grup ile antropometrik ölçümleri line grafi ile gösterilmesi.....	85
Şekil 4. 12: Çölyak hastalarının vücut ağırlığı persentil oranları	86
Şekil 4. 13: Çölyak hastalarının boy uzunluğu persentil oranları	86
Şekil 4. 14: Çölyak hastalarının vücut kitle indeksi oranı	87
Şekil 4. 15: Çölyak hastalarının hastaneye başvuru anı (glutensiz diyet başlama öncesi), 6. Ay kontrol (glutensiz diyet sonrası) ve kontrol grubu arasında anemi parametrelerin karşılaştırılması.....	91
Şekil 4. 16: Çölyak hastaların ferritin, demir ve demir kapasitesi değerlerinin dağılımı	96
Şekil 4. 17: Çölyak hastalarının B12 düzeylerinin glutensiz diyet başlama öncesi ve diyet sonrası hasta grubu ve kontrol grubuna göre dağılımı	97

Şekil 4. 18: Çölyak hastaların çinko düzeylerinin glutensiz diyet başlama öncesi ve diyet sonrası hasta grubu ve kontrol grubuna göre dağılımı	97
Şekil 4. 19: Çölyak hastalarının folik asit düzeylerinin glutensiz diyet başlama öncesi ve diyet sonrası hasta grubu ve kontrol grubuna göre dağılımı	98

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2. 1: Çölyak hastalığının dünyadaki görülme sıklığı (42)	7
Tablo 2. 2: Tahılların içerikleri ve toksiteleri (43, 45, 46).....	9
Tablo 2. 3: DQ Molekül kombinasyonuna göre ÇH gelişme riski	12
Tablo 2. 4: Çölyak hastalığındaki belirtiler ve bulgular (32, 36, 80, 81).....	20
Tablo 2. 5: Çölyak subgrupları (44,123).....	23
Tablo 2. 6: Tanıda ESPGHAN ‘a göre puan tablosu (112).....	25
Tablo 2. 7: Tanıda kullanılmakta olan serolojik tetkikler (32, 116)	28
Tablo 2. 8: ÇH tanısında serolojik testler ve çalışma yöntemleri (32).....	28
Tablo 2. 9: Histopatolojik açıdan Çölyak Hastalığında ki bulgularla benzerliğe sebebiyet veren olaylar (32)	29
Tablo 2. 10: ÇH ’nın histolojik skorları	30
Tablo 2. 11: ÇH’nda alternatif tedavi çalışmaları (136)	34
Tablo 2. 12: ESPGHAN’in Çölyak Hastalığı açısından risk grupları (32)	35
Tablo 4. 1: Çalışmaya katılan hastaların cinsiyete göre dağılımı	39
Tablo 4. 2: Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalamasının karşılaştırılması	40
Tablo 4. 3: Çalışmaya katılan tüm hastaların yaş ortalamalarının cinsiyete göre karşılaştırılması	41
Tablo 4. 4: Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı.....	41
Tablo 4. 5: Çalışmaya katılan tüm hastaların antropometrik ölçümlerin dağılımı	42
Tablo 4. 6: Çalışmaya katılan hastaların antropometrik ölçümleri hasta grubu ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması	42
Tablo 4. 7: Hastaların başvuru antropometrik ölçümleri cinsiyete göre dağılımı.....	45
Tablo 4. 8: Hastaların antropometrik ölçümleri yaş gruplarına göre karşılaştırılması	46
Tablo 4. 9: Çalışmaya katılan hastaların vücut ağırlığı, boy persentil grupları ve VKİ hasta ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması	46
Tablo 4. 10: Hastaların vücut ağırlığı, boy persentil grupları ve VKİ’nin hasta ve kontrol grubunda cinsiyete göre karşılaştırılması	47
Tablo 4. 11: Hastaların başvuru anındaki hematolojik değerleri	49
Tablo 4. 12: Olguların WBC, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, trombosit sayısı, PDW ve MPV değerlerinin çölyak hasta grubu ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması	50
Tablo 4. 13: Olguların anemi parametreleri çölyak hasta grubu ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması	51
Tablo 4. 14: Hastaların başvuru anındaki diyet öncesi hematolojik indeks değerleri	51
Tablo 4. 15: Olguların başvuru anındaki (glutensiz diyet başlama öncesi) hematolojik indeks değerleri hasta ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması.....	52
Tablo 4. 16: Olguların başvuru anındaki (glutensiz diyet başlama öncesi) biyokimya değerleri hasta ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması	53
Tablo 4. 17: Olguların biyokimyasal parametrelerin referans aralıkları çölyak hasta grubu ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması	54

Tablo 4. 18: Çalışmaya katılan olguların başvuru anında bakılan hormon, vitamin ve immunglobulin değerlerinin hasta ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması.....	55
Tablo 4. 19: Olguların ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, B12, folik asit ve vitamin D değerleri referans aralıklarına göre çölyak hasta grubu ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması.....	56
Tablo 4. 20: Hastaların tanı yaş ortalamaları cinsiyete göre dağılımı.....	57
Tablo 4. 21: Çölyak hastaları yaş grubuna ve cinsiyete göre karşılaştırılması	58
Tablo 4. 22: Çölyak Hastalığı tanısı konulan hastaların antropometrik ölçümlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	58
Tablo 4. 23: Hastaların antropometrik ölçümleri yaş gruplarına göre dağılımı.....	60
Tablo 4. 24: Çölyak hastalarının VA persentil, boy persentil ve VKİ gruplarının cinsiyete göre dağılımı	60
Tablo 4. 25: Hastaların antropometrik ölçüm gruplarının yaş gruplarına göre dağılımı	61
Tablo 4. 26: Çölyak hastalarının başvuru şikayetlerinin dağılımı	62
Tablo 4. 27: Çalışmaya katılan hastaların histopatolojik olarak Modifiye Marsh evrelemesine göre dağılımı	63
Tablo 4. 28: Çölyak hastalığına eşlik eden ek hastalıkların dağılımı	64
Tablo 4. 29: Hastaların HLA DQ2 ve HLA DQ8 sonuçlarının dağılımı	65
Tablo 4. 30: Hastaların kemik dansitometre ölçüm aralıkları.....	65
Tablo 4. 31: Hastaların tam kan parametre değerlerin dağılımı.....	66
Tablo 4. 32: Çölyak hastalarının tam kan parametreleri cinsiyete göre karşılaştırılması	67
Tablo 4. 33: Çölyak hastalarının tam kan parametreleri yaş gruplarına göre karşılaştırılması	68
Tablo 4. 34: Çölyak hastalarının tam kan parametreleri referans değerleri yaş gruplarına göre karşılaştırılması.....	69
Tablo 4. 35: Çölyak Hastalarının meinzter indeksi, NLO, LMO, PLO, RPO değerlerinin dağılımı	70
Tablo 4. 36: Çölyak hastalarının meinzter indeksi, NLO, LMO, PLO ve RPO değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	71
Tablo 4. 37: Çölyak hastalarının meinzter indeksi, NLO, LMO, PLO ve RPO değerlerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması	72
Tablo 4. 38: Çölyak hastalarının hastaneye başvuru anındaki biyokimyasal parametreleri	73
Tablo 4. 39: Çölyak hastalarının başvuru anında ki (glutensiz diyet başlama öncesi) biyokimya parametreleri cinsiyete göre karşılaştırılması	74
Tablo 4. 40: Çölyak hastalarının başvuru anındaki (glutensiz diyet başlama) öncesi biyokimya parametreleri yaş gruplarına göre karşılaştırılması.....	75
Tablo 4. 41: Çölyak hastalarının biyokimyasal parametrelerinin referans değerleri yaş gruplarına göre karşılaştırılması	76
Tablo 4. 42: Çölyak hastalarının hastaneye başvuru anındaki hormon, vitamin, mineral ve immünglobülin değerleri.....	77
Tablo 4. 43: Çölyak hastalarının hastaneye başvuru anındaki hormon, vitamin, mineral ve immünglobülin değerleri cinsiyete göre karşılaştırılması	78
Tablo 4. 44: Çölyak hastalarının hastaneye başvuru anındaki hormon, vitamin, mineral ve immünglobülin değerleri yaş gruplarına göre karşılaştırılması	79
Tablo 4. 45: Çölyak hastalarının hastaneye başvuru anında ki hormon, vitamin, mineral ve immünglobülin referans değerlerine göre yaş grupları arasında karşılaştırılması	81

Tablo 4. 46: Hastaların başvuru anı (glutensiz diyet başlama öncesi) ve 6.ay kontrol (glutensiz diyet altında) antropometrik değerlerin karşılaştırılması	82
Tablo 4. 47: Çölyak hastalarının diyet öncesi ve diyetten 6 ay sonra tam kan sayımı değerlerinin karşılaştırılması	88
Tablo 4. 48: Çölyak hastalarının tam kan sayımı referans değerlerine göre diyet öncesi ve diyet sonrası karşılaştırılması	89
Tablo 4. 49: Çölyak hastalarının indeks değerleri diyet öncesi ve diyet sonrasına göre karşılaştırılması	90
Tablo 4. 50: Çölyak hastalarının hemogram değerlerinin glutensiz diyet başlama öncesi ve diyet sonrasına göre karşılaştırılması	90
Tablo 4. 51: Çölyak hastalarının hemogram parametrelerinin referans değerlerine göre glutensiz diyet başlama öncesi ve glutensiz diyet 6. ay karşılaştırılması	92
Tablo 4. 52: Çölyak hastalarının biyokimyasal parametre değerleri glutensiz diyet başlama öncesi ve diyet sonrasına göre karşılaştırılması	93
Tablo 4. 53: Çölyak hastalarının biyokimyasal parametrelerinin referans değerlerine göre glutensiz diyet başlama öncesi ve diyet sonrası karşılaştırılması	94
Tablo 4. 54: Çölyak hastalarının diyet öncesi ile diyet sonrası biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması	95
Tablo 4. 55: Çölyak hastaların vitamin ve mineral değerlerinin glutensiz diyet başlama öncesi ve diyet sonrası karşılaştırılması	95
Tablo 4. 56: Hastaların tanı anı ve 6.ay kontrol Anti-Endomisyum Ig A değerleri...	98
Tablo 4. 57: Hastaların tanı anı ve 6.ay kontrol Doku Transglutaminaz Ig A değerleri	98
Tablo 4. 58: Hastaların tanı anı ve 6.ay kontrol Doku Transglutaminaz Ig G değerleri	99
Tablo 4. 59: Hastaların tanı anı ve 6.ay kontrol Anti Gliadin Ig A değerleri	99
Tablo 4. 60: Hastaların tanı anı ve 6.ay kontrol Anti Gliadin Ig G değerleri	99

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGA:	Antigliadin Antikor
ALP:	Alkalen Fosfataz
ALT:	Alanin Aminotransferaz
AST:	Aspartat Aminotransferaz
Ca:	Kalsiyum
ÇH:	Çölyak Hastalığı
DM:	Diyabetes Mellitus
dTG:	Doku Tranlutaminaz
ELİSA:	Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay
EMA:	Endomisyum Antikor
ESPGHAN:	Avrupa Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği
DEXA:	Dual Energy X-ray Absorbsiometry
FeBaK:	Demir Bağlama Kapasitesi
FMF:	Famlyal Mediterrian Fever
GİS:	Gastrointestinal Sistem
GSE:	Gluten Sensitif Enteropati
GD:	Glutensiz Diyet
Hb:	Hemoglobin
HLA:	Human Leukocyte Antigen
IFN-y:	İnterferon Gama
IgA:	İmmünglobulin A
IgG:	İmmünglobulin G
IL:	İnterlökin
KCFT:	Karaciğer fonksiyon testi
Kg:	Kilogram
KMY:	Kemik Mineral Yoğunluğu
LMO:	Lenfosit Monosit Oranı

MCV: Mean Corpuscular Hemoglobin
MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
MPV: Mean platelet volume
NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı
PDW: Platelet Distribution Width
PEM: Protein Enerji Malnütrisiyonu
PLO: Platelet Lenfosit Oranı
RBC: Red Blood Cell
RPO: RDW Platelet Oranı
RDW: Red Cell Distribution Width
SDS: Standart Deviasyon Skoru
SLE: Sistemik Lupus Eritematozus
TCR: T Hücre Reseptörü
TNF- α : Tümör Nekroz Faktör alfa
TNP: Tek Nükleotit Polimorfizm
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
WBC: White Blood Cell

1. GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH) genetik yatkınlık zemininde çevresel bir ajan (buğday ve ilgili tahılların gluten bileşeni) tarafından tetiklenen bir bağışıklık bozukluğudur (1). Çölyak Hastalığı olan bireylerde, gliadin fraksiyonlarına verilen bağışıklık tepkileri, lamina propria ve epitelin kronik inflamatuvar hücreler ve villöz atrofi ile infiltrasyonu ile karakterize bir inflamatuvar reaksiyonu teşvik eder. Bu cevaba hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık sistemleri aracılık eder (1, 2). Her yerde bulunan bir hücre içi enzim olan doku transglutaminaz, gluten peptitlerini deamide ederek immünojenisitelerini artırır. Doku transglutaminaz, mekanik tahriş veya iltihaplanmaya yanıt olarak enflamatuvar ve endotelial hücreler ve fibroblastlar tarafından salgınır. Salgılandıktan sonra, buğdaydan gelen gluten proteinleri gibi glutamin bakımından zengin proteinleri çapraz bağlar. Bununla birlikte, gluten içindeki glutamin kalıntılarını glutamik aside deamitleyebilir. Deamidasyon, gluten peptitlerinde, HLA-DQ2 ve DQ8'e bağlanmalarını artıran, T hücrelerini uyarma kapasitelerini güçlendiren negatif bir yük üretir (3). T lenfositler aracılığı ile epitel hasarı ve villöz atrofi meydana gelir ve malabsorbsiyon olarak sonuçlanır (4). Çocuk ve erişkinleri ömür boyu etkileyen bu hastalık her yaşta görülebilir (5).

Dünya çapında ÇH genel nüfusun yaklaşık olarak %1'ini etkiler. Farkındalığın artmasıyla ÇH oranının zaman içinde artış olduğu belirtilmiştir (6). Hastalığın görülme oranı topluluklar arasında farklılık gösterir. Avrupa, Amerika ve Ortadoğu'da buğday tüketimi fazla olduğundan hastalık daha sık saptanırken, gluten tüketim oranının daha az olduğu Uzak Doğu Asya ülkelerine bakıldığında sıklığı daha az saptanmaktadır (7). Ülkemizde sıklığı % 0,47 olarak bildirilmiştir (8).

Çölyak hastalığı kliniği; bir veya birden fazla organ sisteminin etkileyerek farklı bulgularla ortaya çıkabilir. ÇH'nın çocuklardaki klasik triadı; gelişim geriliği, karın şişliği, diyaredir. Sık gözlenen diğer semptomlar karın ağrısı, halsizlik, bulantı, kilo kaybı ve kusma olarak sıralanabilir. Üç yaşın altı çocuklarda daha sık gastrointestinal semptomlar görülürken; büyük çocuklarda demir eksikliği anemisi, boy kısalığı gibi ekstraintestinal semptomlar sıktır (9). ÇH otoimmün hastalıklardan; Tip 1 diyabetes mellitus (DM), otoimmün karaciğer hastalıkları, otoimmün tiroidit

gibi, genetik hastalıklardan; Turner sendromu, Down sendromu, Williams sendromu gibi hastalıklarla beraberlik gösterebilir (10). Çölyak hastalığının tanısı klinik, serolojik testler ile gerekli durumlarda ince bağırsaktan biyopsi yapılarak konulur. Tanıda altın standart biyopsi ile ÇH ile uyumlu olan histopatolojik bulgularının gösterilmesidir. 2020 yılında The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) tarafından yayınlanan klavuzunda çölyak hastalığı tanı kriterleri:

- Çölyak hastalığında görülen semptomların olması
- Doku transglutaminaz (dTG) IgA düzeyinin normalin üst sınırının 10 katı ve üzerinde olması
- Anti Endomisyum antikor (EMA) titresinin pozitif olması olarak belirlenmiştir (11).

Biyopsiye gerek duyulmadan ÇH tanısında son yıllarda en duyarlı ve özgül testler dTG IgA ve EMA IgA olarak kabul görmektedir. Diğer yandan HLA DQ2 veya DQ8 pozitif olmasının biyopsi olmadan tanı koyulmasına ek katkısı olmadığından tanı kriterlerinden çıkarılmıştır (12, 13). Biyopsiye; dTG IgA 10 katın altında veya EMA negatif saptanması gibi bazı özel hallerde başvurulur (11). Histopatolojik olarak bakıldığında beklenen bulgular ince bağırsak (İB) mukozasında intraepitelyal lenfosit (İEL) artışı, villus atrofi ve kript hiperplazisidir (14, 15). Hastalığın günümüzdeki tek tedavisi yaşam boyu yapılan glutensiz diyetdir (16). Glutensiz diyet yapan hastalarda günlük alınan kalori alımı ve vücut kitle indeksi düzeylerinde artış olurken ÇH'a bağlı oluşan komplikasyonlarda ise azalma olmaktadır (17). Glutensiz diyet sonrasında ilk önce klinik iyileşme, ardından serolojik ve histopatolojik bulgularda düzelme beklenir. Serolojik testler diyetle uyumun izlenmesinde kullanılmaktadır (18).

Sıklıkla görülen D vitamini, demir, folik asit ve B12 vitamini değerlerinde azalma hastaların intestinal mukozadaki harabiyetine bağlıdır (19). Çölyak hastalarındaki B grubu vitaminlerinin eksikliğinin sebebi; özellikle tahıl kaynaklarının diyetten elimine edilmesine ve glutensiz beslenmeye bağlıdır (20).

Kronik bir hastalık olan ÇH'da; boy kısalığı, demir eksikliği anemisi, puberte gecikmesi, osteoporoz, otoimmün hastalıklar, malignite gibi komplikasyonlar gelişebilirken erken tanı ve tedavi ile komplikasyonların önüne geçilebilir.

Kliniğimizde takip edilen çölyak hastalarının bu çalışma ile klinik ve laboratuvar bulguları ve glutensiz diyetle uyumlarının değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çölyak Hastalığı

2.1.1 Tanım

Çölyak hastalığı; kronik otoimmün bir hastalıktır. Genetik olarak yatkın bireylerde glutene karşı oluşan immünolojik süreçler sonrası, barsak mukozasında zedelenme ve sonucunda malabsorbsiyonla sonuçlanır. Glutene karşı kalıcı ve hayat boyu süren intolerans gelişir (19).

ÇH'nin temelinde ince bağırsağın etkilenmesi olsa da, birçok organ ve sistemi etkileyerek, multifaktöriyel ve multisistemik hastalık olarak gözlenebilir (21). Son yıllarda gastrointestinal belirtiler ve bulgular dışında; boy kısalığı, artrit, demir eksikliği anemisi, aftöz stomatit, puberte gecikmesi, diş ve diş eti bozuklukları , serum transaminaz yüksekliği, alopesi görülebilmektedir (22).

Günümüzde ÇH'nin tedavisi için bilinen tek yöntemi; diyetten glutenin çıkarılmasıdır. Glutensiz diyet (GD) ile semptomlar geriler, emilim yüzeyi düzelir; fakat bu diyetin hayat boyu devamlılığı gerekir. Diyetle glutenin yeniden girmesi ile hastalarda bulgular yeniden ortaya çıkar (23).

2.1.2. Tarihçe

Takriben 10.000 sene öncesinde Anadolu, Mezopotamya, Orta Doğuda tarımın hayata geçmesi ile tahıl beslenmeye girmiş ve hastalık ortaya çıkmıştır (24).

Tarihin bilinen en eski tarım topluluğu; milat öncesi 9500 senelerinde, Güney Anadolu'nun arkeolojik şehri olarak kabul gören Çatalhöyüktür. Çatalhöyük' teki kalıntılar incelendiğinde tahıl kullanımına ve çölyak hastalığına dair bulgular gözlenmiştir (25).

ÇH'nın ne olabileceği ile ilgili ilk tanımlama milattan sonra 1. ve 2. yüzyıllarda fizikçi ve hekim olan Aretaeus tarafından 'sindirilememiş besinler, diyare ve kronik bir hastalık' olarak yapılmıştır. Daha sonraki tarihlerde ilerleyici tanımlamalar Hollanda'lı hekim Vincent Ketelaer, Yorkshire'lı William Hillary ve diğerleri tarafından yapılmıştır (26, 27). Hastalığın günümüzde bilinen formunu 1888'de ilk olarak Samuel Gee tarafından ÇH diyare ve gelişme geriliği olan çocuk olarak tanımlamıştır (28). 2. Dünya Savaşı süresinde, kıtlık nedeniyle zor bulunan tahıl grubunun besin olarak kullanılamaması ile 1950'li yıllarda ÇH olan çocukların, kliniğinde düzelmeleri saptayan Hollandalı bir pediatrist olan Willem Karel Dicke, patogeneizde glutenin yer aldığını belirlemiştir (29). Von De Kremer 1953'te hastalığın buğdaydaki gluten sebebiyle olduğunu ortaya koymaktadır. John W. Paulley da 1954'de hastalığın sebebiyet verdiği bağırsaktaki histopatolojik değişikliği; geniş ve künt villuslar ile ince barsak mukozasında gözlenen kronik lenfoepitelyal infiltrasyon şeklinde tanımlar (30). 1970'li yıllarda ise endoskopi ile duodenumdan alınan biyopsiyle hafif veya farklı gastrointestinal semptomu var olan hastaların tanısının konulmasını sağlamıştır (31).

1969 yılında hastalığın tanı kriterlerini ilk tanımlayan Avrupa Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) dir. Belirlenen kriterler 1990 senesinde ve son haliyle 2012 yılında yeniden güncellenmiştir (32). 1992 yılında Marsh tarafından ilk kez mukozal hasar derecelendirilmiştir ve günümüzde de hala ince bağırsak endoskopik biyopsi örneklerinin incelenmesinde ve değerlendirilmesinde kullanılan sınıflandırma olma niteliğini korumaktadır (30).

Hastalığın İnsan Doku Tipi Antijenleri (Human Leukocyte Antigen=HLA) ile ilişkisi 1980'lerde ilk kez belirlenmiş olup (33), 1997'de de doku transglutaminaz (dTG) enzimlerinin hastalığın tanısındaki rolü ortaya konulmuştur (34). Günümüzde halen ÇH için tanı, tedavi ve takip algoritmaları geliştirilmektedir.

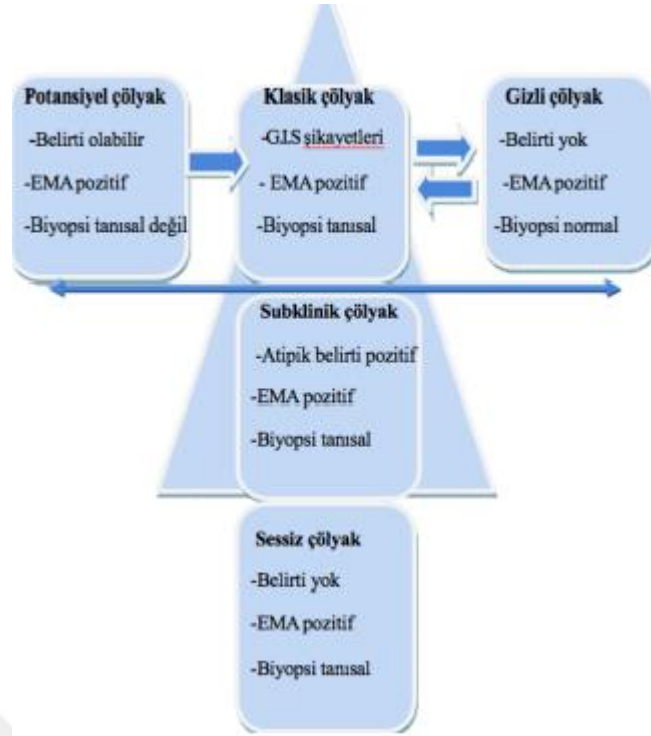
2.1.3. Epidemiyoloji

Çölyak hastalığı, bölgelere göre değişkenlik göstermekte olup özellikle tahıl kullanımı çok olan Amerika, Avustralya , Ortadoğu bölgesinde ve Avrupa'da daha

çok görülmesine karşın; buğday tüketiminin yaygın olmadığı Japonya, Çin gibi ülkelerde daha az görülmektedir (35).

Çölyak hastalığına küresel bazda bakıldığında, çoğu popülasyonda insanların yaklaşık %1'inde görülür (36). Dünya çapında, bilinen genetik ve çevresel risk faktörleri ile açıklanamayan prevalans farklılıkları vardır. Örneğin, Avrupa'da Almanya, diğer ülkelerden daha düşük bir çölyak hastalığı prevalansına sahip iken en yüksek prevalans İsveç ile Finlandiya'da görülmektedir; Finlandiya'nın oranı 99 kişide 1, İtalya'nın oranı 210 kişide 1, İsviçre'nin oranı 132 kişide 1, Amerika'nın oranı 142 kişide 1, Almanya'nın oranıysa 500 kişide 1 iken Türkiye'nin oranı %0,3 ile 0,9'dur (37, 38). Ülkemizde ÇH için yapılan en büyük çaptaki araştırma 2011'de Dalgıç ve arkadaşlarının yaptığı 63 ili ve 139 okulu içeren 6 ila 17 yaş aralığında 20190 çocuğun dahil edildiği çalışmadır. Bu çalışmada tarama yöntemi olarak ilk planda olgulara dTG IgG bakılmış, bu taramaların pozitif çıkan çocuklara EMA IgA bakılıp pozitif olgulara ince bağırsaktan biyopsi yapılmış, ayrıci tanı olarak izole immüglobulinA (IgA) eksikliğini dışlamak için tüm olgulara serum IgA bakılmış, IgA eksikliği tespit edilen hastalara ek olarak EMA IgG çalışılarak kontrol edilmiştir ve bu çalışmada sağlıklı okul çağı çocuklarında sıklık %0.47 oranında gösterilmiştir (39).

ÇH'nın epidemiyolojisi 'Buzdağı modeli' ile benzeştirilmektedir (36). Toplumun hastalığa dair genotipi taşıyan, gluten içerikli gıda alımıyla etkilenenler buzdağının tamamını oluşturmaktadır. ÇH'nın tipik şikayetlere sahip olup teşhis edilip buzdağında görünen kısmı oluşturur. Gelişmiş toplumlarda saptanan her ÇH vakasına karşılık yaklaşık beş vakanın genelde atipik olduğu, az semptomlu ya da asemptomatik olduklarından tanı alamamaktadır. Şekil 2.1'de ÇH'nda düşünülen buzdağı modeli gösterilmektedir (40).



Şekil 2. 1: Çölyak tipleri (40)

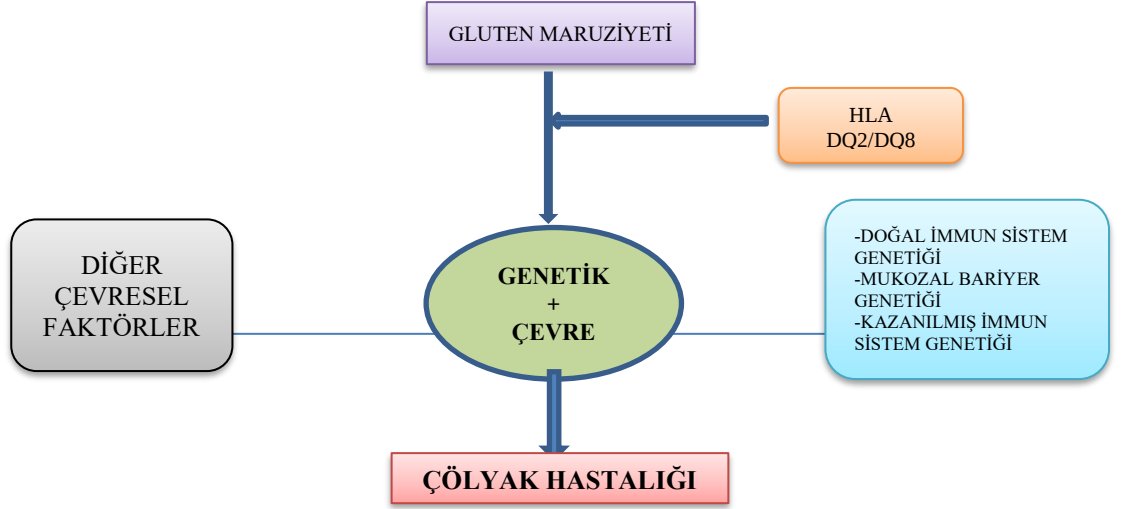
ÇH prevalansı cinsiyet, yaş ve coğrafi bölgeye göre değişmektedir. Biyopsi ile kanıtlanmış ÇH, kızlar erkeklerden 1.5 kat ve çocuklarda yetişkinlerden yaklaşık iki kat daha sık görülmektedir (41).

Tablo 2. 1: Çölyak hastalığının dünyadaki görülme sıklığı (42)

	Prevelans (%)
Cezayir	5,6
Arjantin	0,6
Avustralya	0,4
Brazilya	0,5
Doğu Afrika	0
Mısır	0,5
Finlandiya	1,0-2,4
Almanya	0,2
Hindistan	0,3-1,0
İran	0,5-1,0
İrlanda	0,8
İtalya	0,9-1,0
Libya	0,8
Hollanda	0,5
Yeni Zelanda	1,2
Portekiz	0,7
Rusya	0,2
İspanya	0,3-1,4
İsveç	0,5-2,9
Tunus	0,6
Türkiye	0,6-1,0
Birleşik Krallık	0,9-1,5
Amerika	0,3-0,9
Ortalama	1,0
Risk Gruplarında	
Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM)	3-12
Otoimmün Troid hastalığı	3
Otoimmün Hepatit	13,5
Down sendromu	5,5
Turner Sendromu	6,5
Williams sendromu	9,5
IgA eksikliği	3
IgA nefropatisi	4
Juvenil idiopatik artrit	1,5-2,5

2.1.4. Patogenez

Çölyak hastalığı, otoimmün bir bozukluk olarak kabul edilen genetik etkileşimi olan, ince bağırsağa zarar veren ve besinlerin emilimini engelleyen bir sindirim hastalığıdır (43).



Şekil 2. 2: Çölyak hastalığı patogenezi (43)

2.1.5. Çevresel Faktörler

ÇH'nın gelişiminden sorumlu başlıca çevresel faktör glutendir. Latince "tutkal"dan gelir. Gluten, tahıl taneleri buğday, çavdar ve arpanın prolamin depo proteinleri için kullanılan terimdir. Gluten, esnekliği nedeniyle ekmek yapımında tercih edilir; bununla birlikte, glutaminler ve prolinler açısından zengindir. Sonuç olarak, gastrik, pankreas ve enterositlerde bulunan peptidazlar tarafından tam olarak sindirilemez ve geriye 33 aminoasit uzunluğunda büyük peptidler bırakır.

Bu peptitler, transselüler veya paraselüler yollarla ince bağırsağın lamina propriasına girer. Burada, etkilenen bireylerde, çölyak hastalığının baskın otoantijeni olan doku transglutaminaz (dTG) enzimi tarafından gliadin moleküllerinin deamidasyonuna bağlı olarak adaptif bir immün reaksiyon meydana gelir. Deamidasyon, antijen sunan hücreler üzerindeki HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 moleküllerine bağlanmayı kolaylaştırarak gliadinin immünojenitesini artırır (43). Gliadin peptitleri daha sonra gliadin-reaktif CD4+T hücrelerine sunulur. Bu işlem sırasında TTG, gliadin ve aktine karşı antikorlar oluşur. Bu antikorlar, dermatitis herpetiformis ve gluten ataksisi gibi ÇH'nın bağırsak dışı belirtilerine katkıda bulunabilir.

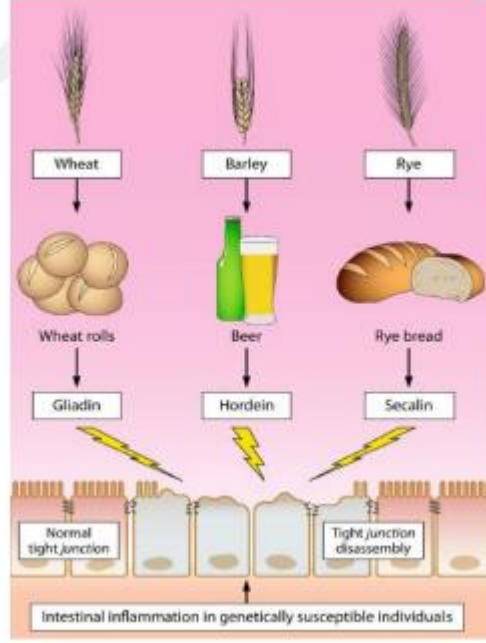
Bu adaptif immün reaksiyona eşlik eden, epitelyal bölmede patolojik olarak belirgin intraepitelyal lenfositoz ile belirgin olan doğuştan gelen bir immün yanıttır. ÇH'nın patogenezi sırasında, intraepitelyal lenfositler, stres kaynaklı genler MICA ve MICB'nin ürünlerini (hücre yüzeyi glikoproteinleri) ve yüzeyde eksprese edilen HLA-E proteinini tanıyan doğal öldürücü T-lenfosit reseptörleri NKG2D ve CD9/NKG2A'yı eksprese eder. İnterlökin 15, sitotoksik epitel hücreleri üzerindeki bu doğal öldürücü reseptörlerin yukarı düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Hem lamina propria (adaptif) hem de intraepitelyal (doğuştan) bağışıklık tepkileri, çölyak patolojik lezyonunun oluşumu için gerekli görünmektedir, ancak bu iki süreç etkileşimin nasıl olduğu açık değildir (44).

ÇH olan kişiler, buğdayda bulunan gluten olmayan proteinlerin bazılarına yoğun bir bağışıklık tepkisi geliştirir. Bu gluten olmayan buğday proteinlerinin ÇH'nın patojenezindeki önemi açık değildir, ancak bu proteinlerin bir sınıfı olan amilaz tripsin inhibitörleri, doğuştan gelen yanıtta kaynaklanan epitel hücre hasarında ve buğdayla ilgili başka bir hastalık olan çölyak dışı gluten duyarlılığında rol oynayabilir. (Tablo 2.2)

Tablo 2. 2: Tahılların içerikleri ve toksiteleri (43, 45, 46)

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

G: Glutamin, P: Prolamin



Şekil 2. 3: ÇH vakalarında farklı tahıl kaynaklı ürünler ve bağırsak inflamasyonu (43, 45, 46)

Gluten dışında etkisi olduğu öngörülen faktörler, aminoasit dizilimi gliadinle benzerlik gösteren adeno ve rota gibi virüslerin, candida albicans gibi mantar enfeksiyonlarının, barsak florasında değişikliklerin, glutene başlama zamanı, sigara kullanımı ve anne sütü ile beslenme süresidir (47, 48). Toksik etkiye sebep olan α -gliadinin aminoasit yapısı adenovirüse ait olan E1B proteindeki bir bölümle eş olan bazı dizilimlerdir. Adenovirüse bağlı geçirilen enfeksiyonunun immün sistemi uyardığı ve glutene maruziyet ile beraber ÇH gelişme riskini arttırdığı düşünülmüştür (49-51). Genetik yatkınlığı olan çocuklarda sık rotavirus enfeksiyonu geçirmenin de rotavirüse ait olan VP-7 proteiniyle DTG'nin benzerliği nedeniyle ÇH riskini arttırdığı bildirilmiştir (52, 53).

ÇH üzerine etkileri hakkında emzirme süresiyle glutenin alım yaşı için çok sayıda çalışma mevcuttur (54). İsveç'te yapılan bir çalışmaya göre bebeklerin beslenmesine gluten içerikli besinlerin emzirme dönemindeyken kademeli olarak katılmasının ÇH'nin ortaya çıkma ihtimalini azalttığını göstermiştir (47). Norrisle arkadaşları ise üç aylıktan önceki dönemde glutenin beslenmeye dahil edilmesinin hastalık riskinin beş kat artışına sebep olduğunu ve 1 yaştan üzerindeki emzirmenin katkısının olmadığını belirtmişlerdir (55, 56). Walender ve arkadaşlarının 2014 yılındaki çalışmalarında emzirme süresinin uzunluğuyla glutenin diyeteye alınma

süresinin ÇH riskini etkilemediğini vurgulamışlardır (57). ESPGHAN dört ila yedinci aylar arasındaki süreçte glutenin diyetten alınması gerektiğini ve emzirme sürecinin koruma etkisinin olmadığını belirtmiştir (58, 59).

2.1.6. Genetik

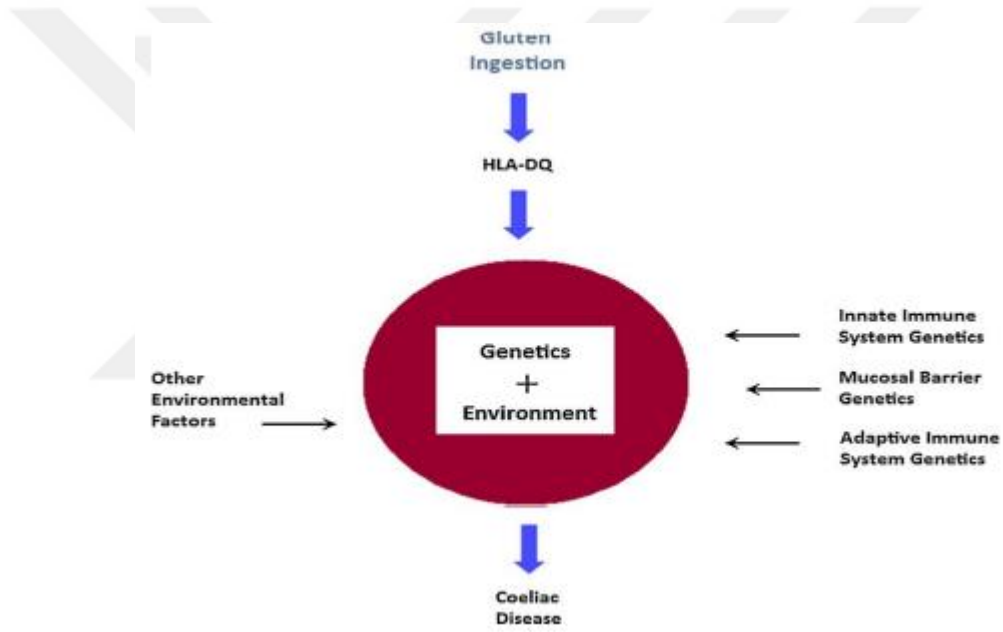
ÇH multigenetiktir ve kalıtımında hem HLA hem de HLA olmayan genler rol alır (60). Monozigotik ikizlerdeki hastalığın görülmesinin olasılığı %75 gibi yüksekken dizigotik ikizler arasında da %11 oranındadır (61). Bu genetik yakınlıkta ÇH riski etkilenen bireylerin kardeşleri ve birinci derece akrabalarında prevalansı % 10-12 civarındadır (62).

ÇH'nın gelişimi multigenetik olarak tanımlanmasına rağmen temelinde altıncı kromozomda yer alan Majör Histokompatibilite Kompleks HLA class 2 antijenleri yer alır. Sınıf 2 HLA antijenleri T hücrelerine sunar fakat HLA proteinlerinin yanı sıra mukoza bariyeri ve doğal-adaptif immün sistemi etkileyen başka faktörler de oranı etkilemektedir (63, 64).

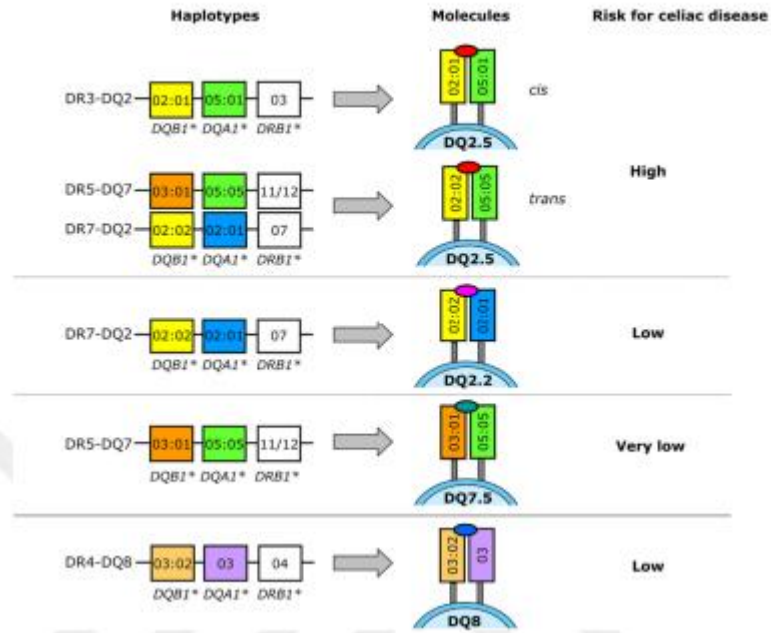
Çölyak hastalarının en güçlü ve en karakterize HLA DQ2 ve DQ8 genleri Sınıf-II HLA molekülleridir; %90'ında HLA DQ2'nin bir varyantı olan DQB1*02 ve DQA1*05 allellerinden oluşan HLA-DQ2.5 saptanmakta kalan hastaların çoğunda DQB1 * 0302 ve DQA1*0301 tarafından kodlanan DQ8 saptanırken, diğerlerinde DQ2.2 veya DQ7.5 molekülü saptanır (65). Hastaların azında bu iki doku tipi de saptanmamaktadır (6). DQ molekül kombinasyonuna göre ÇH gelişme riski Tablo 2.3'de gösterilmiştir (22).

Tablo 2. 3: DQ Molekül kombinasyonuna göre ÇH gelişme riski

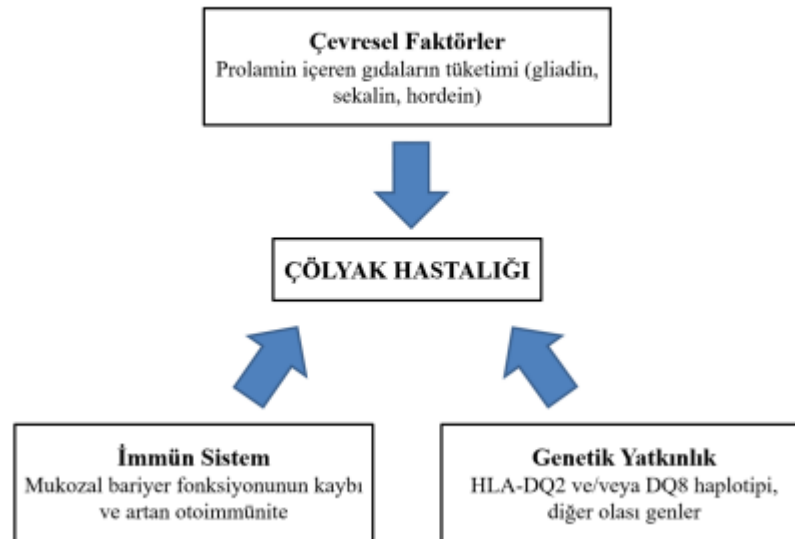
ÇH RİSKİ	HLA DQ GENOTİP KOMBİNASYONU
YÜKSEK RİSK	DQ2.5/DQ2.5 DQ2.5/DQ2.2
ORTA RİSK	DQ2.5/DQ8 DQ2.5_trans DQ2.5/X DQ2.2/DQ2.2 DQ8/DQ8 DQ8/DQ2.2
DÜŞÜK RİSK	DQ2.2/X DQ8/X
ÇOK DÜŞÜK RİSK	DQX/X



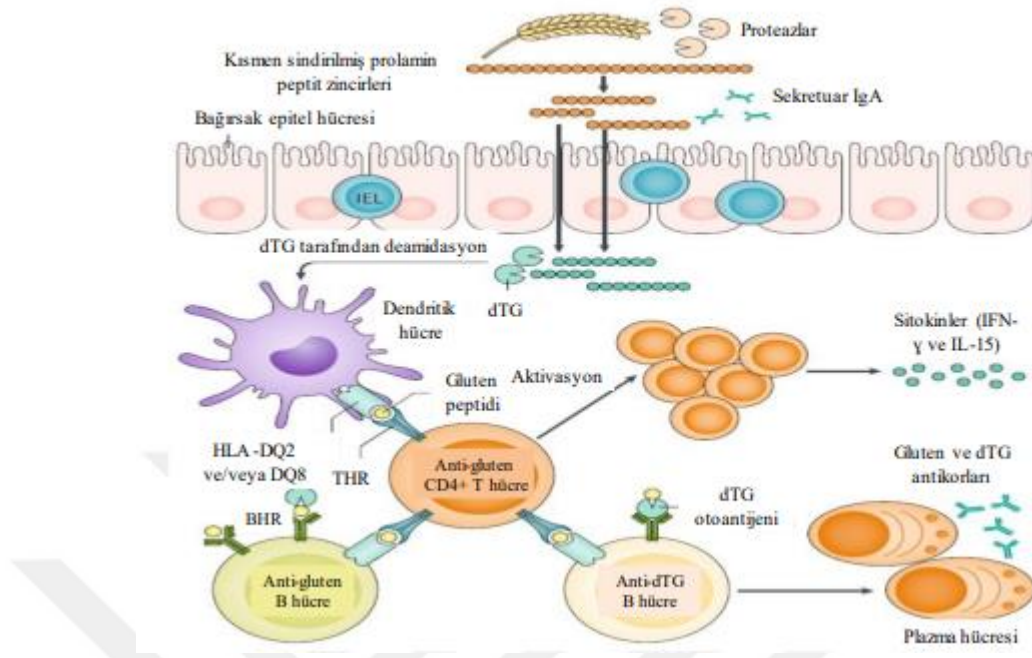
Şekil 2. 4: ÇH ile HLA -DQ ilişkisi (63)



Şekil 2. 5: ÇH’nda HLA ilişkisi (66)



Şekil 2. 6: ÇH ’nın patogeneğinde etkili faktörler (67)



Şekil 2. 7: ÇH patogenezi

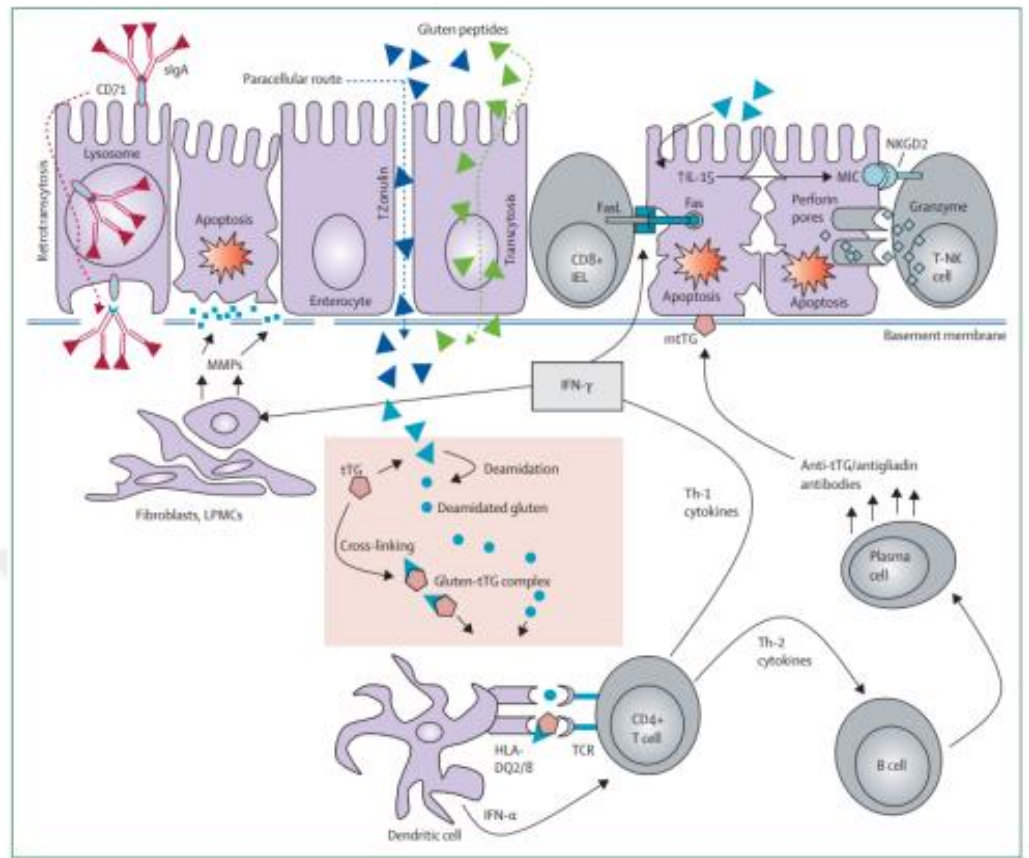
BHR:B hücre reseptörü Dtg:Doku transglutaminaz IEL:İnterapitelal lenfosit IFN GAMA:İnterferon gama IL-15:İnterlökin -15 THR:T hücre reseptörü (68)

2.1.7. İmmünolojik Faktörler

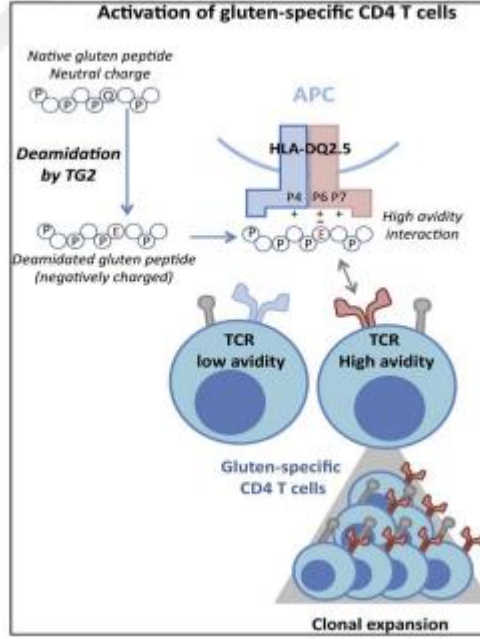
ÇH olan kişilerde glutene karşı hem humoral hem hücresele düzeyde immün mekanizma gelişir ve bağırsağın epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar (tight junction) bozulmaktadır. Bu bağlantıların mikroskeletini kontrol eden zonulin adlı proteinin sayısında artışa, sıkı bağlantılarda gevşemeye sebep olmakta, bu da intestinal geçirgenliğin artmasına sebep olmaktadır (36). Ayrıca gluten peptitleri intestinal epitele, transsitoz veya immünoglobulin A (IgA) aracılı retrotransitoz yoluyla da taşınabilir (69).

Glutamin peptitleri böylelikle barsak epitel hücrelerini geçip lamina propriaya gelir ve fibroblastlardan ve endotelial hücrelerden salgılanan doku transglutaminazları (dTG) ile deamide olarak HLA DQ2 ve DQ8'e bağlanan glutamik aside dönüşür. Bu kompleks T hücrelerine sunularak CD4+ T hücrelerinden yanıt oluşmaktadır. Tip 1 T helper hücre cevabı interlökinler (2, 4, 8, 1β), interferon -γ, tümör nekrozis faktör-α gibi sitokinler salgılanır. Sitosinlerin etkisiyle fibroblastlar dokuda toplanmakta ve

fibroblastlardan salınan matriks metalloproteinazları da bağırsak hasarına sebep olarak intraepitelyal ve lamina propria hücre artışı, kript hiperplazisi ve villöz atrofi (ÇH'nın bulguları) oluşumuna sebep olmaktadır (50, 70). Th2 hücre yanıtıyla B hücreleri aktive olur ve plazma hücrelerine dönüşüp doku transglutaminazına ve gliadine karşı olan IgA yapısındaki otoantikorlar (antigliadin ve anti doku transglutaminaz antikorları) salınmaktadır. Gluten alımı ile başlayarak antikor üretimi ile sonlanan süreç Şekil 2.8'de görülebilir (50). Bu antikorlar ÇH için spesifik ve tanı konulmasında önemli yeri vardır (71).

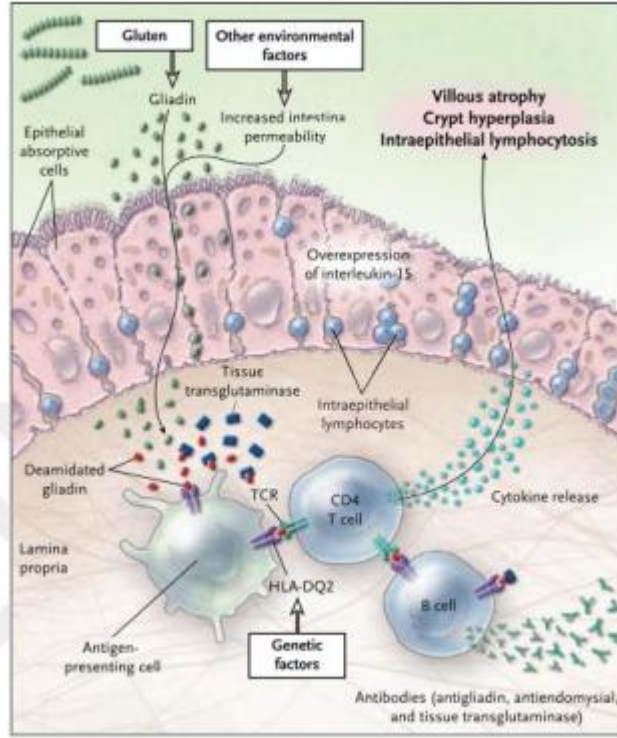


Şekil 2. 8: GLUTEN ALIMINI BAŞLAYARAK ANTİKOR ÜRETİMİ İLE SONLANAN SÜREÇ ÇÖLYAK PATOGENEZİ (50)



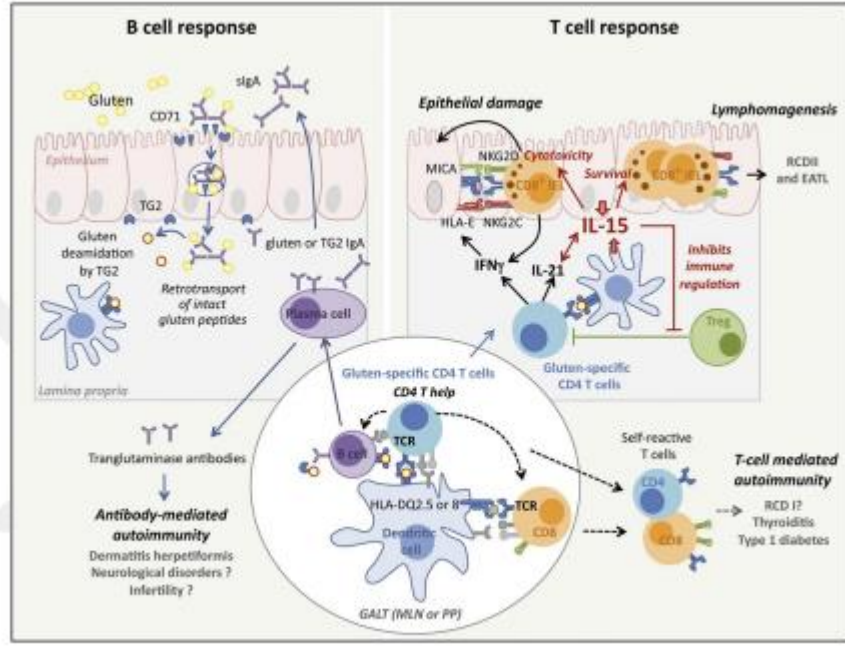
Şekil 2. 9: Gluten peptitlerin deaminasyonu ve CD4+ t lenfositlere sunumu (71)

Antigliadin ve antidoku transglutaminaz antikorları, ekstraselüler membrana bağlı bulunan doku transglutaminazıyla birleşerek kompleks oluşur ve bazal membranda çöker, enterositte temel yapı değişir ve sonucunda epitel hasarı ortaya çıkar. Böylece CD8+T lenfosit aracılı intraepitelyal lenfositoz oluşur. Aktif ÇH 'nin önemli bir özelliği lamina propriyada görülen CD4+T lenfositlerle ve intestinal epitelde görülen CD8+T lenfositlerle işgalidir. Patogeneizde; HLA tipine özel kazanılmış immün cevap ve HLA tipi dışında doğal immün cevabın rolü vardır (72).



Şekil 2. 10: Villus Atrofisi, Kript Hipertrofisi Ve İnce Bağırsak Yüzey Epitel Hasarı (73)

ÇH'nda lamina propriada bulunan lenfositler birincil immünolojik olaydır (70). Bu süreçte bağırsakla ilişkili lenfoid dokuda (GALT) IgA üreten B hücreleri, lamina propriaya göç edip plazma hücrelerine dönüşmektedir. Plazma hücrelerinden salgılanan dimerik IgA farklılaşarak intestinal lümene salgısal IgA olarak çıkar. Bağırsak lumeninde salgısal IgA gluten peptit birleşip kompleks oluşturur ve bu kompleks aktif ÇH 'da intestinal epitel hücrelerinin apikalinde yer alan CD71'e bağlanıp lamina propriaya daha hızlı retrotransitoz gelişir. Eş zamanda bu bağlantıyla epitelyal sinyal yollarını aktive edilir ve dimerik IgA kana salgılanır. Bu durumda ekstraintestinal otoimmüniteye yol açarak dermatitis herpetiformis gibi otoimmun hadiseler gelişebilir. Ayrıca IL-15 ile ilişkili CD8+ intraepitelyal lenfositlerdeki patolojilerin nihayetinde refrakter ÇH ve lenfoma gelişebilmektedir (71).



Şekil 2. 11: ÇH’nda B Ve T Hücre Yanıtı (71)

2.2. Klinik Bulgular

ÇH uzun yıllardır klasik bulgularla tanımlanmış olsa da multisistemik tutulumu ve otoimmün bir hastalık olduğundan klinik bulguları değişmektedir. Ancak hastalıkla ilgili kullanıma giren serolojik ve genetik incelemelerin artışı, histolojik özelliklerin ayrıntılandırılması, risk gruplarında yapılan taramalar ÇH ile ilgili birçok klinik bulgunun saptanmasına ve ÇH ’nin fenotipik olarak gruplandırılmasına zemin oluşturmuştur. Günümüzde seroloji testlerinin artması ve risk gruplarının taranmasıyla asemptomatik hastaların ÇH tanı almasına rağmen; ÇH’nın başvuru bulgularının çok farklı ve değişken olması sebebiyle tanıda gecikmelere yol açabilmektedir (74).

Bulgular genelde gluten içerikli gıdaların diyetle eklenmesiyle erken yaşlarda başlamakta; diyare, şişkinlik, karında ağrı benzeri tipik bulgular veya gelişme geriliği, dirençli anemi gibi atipik bulgular şeklindedir. Hastalığın çoğunlukla sessiz veya atipik şekilde olması hastalığı “buz dağı” modeline benzetmiştir (75). Klasik belirtileri olan ve/veya tanısı konulan kişiler buz dağındaki suyun üzerindeki bölümü gösterirken, tanı almış bir hastaya kıyasla yaklaşık on kata semptomatik teşhis edilemeyen hastalar ise buz dağının suyun altındaki bölümünü oluşturur (76). ÇH ;

tipik (klasik) ÇH , atipik ÇH , sessiz ÇH , potansiyel ÇH ve latent ÇH olarak 5 gruba ayrılır ve ‘buz dağı’ modelini oluşturur (47, 77, 78).



Şekil 2. 12: Çölyak hastalığındaki tasfirlenen buz dağı (76)

ÇH'nda pediyatrik grupta malabsorbsiyona dair semptomlar görülürken yetişkin grupta farklı semptomlar görülmektedir. Daha küçük yaşlarda genelde karın şişliği, iştahsızlık, kusma, diyare, kabızlık, huzursuzluk, gelişme geriliği ile başvururken yaş arttıkça boy kısalığı veya hemoglobin düşüklüğü gibi bağırsak dışı bulgularla başvururlar (79).

Tablo 2. 4: Çölyak hastalığındaki belirtiler ve bulgular (32, 36, 80, 81)

Gastrointestinal Sistem	
Erken Başlangıç	Geç Başlangıç
2 yaş altı	Çocukluktan erişkinliğe her yaş
• Kronik sishal ve yağlı dışkılama • İştahsızlık • Kilo alamama • Kann şişliği • Kas erimesi, cilt altı yağ dokusunun kaybolması • Apati ve huzursuzluk • Hipotoni	• İshal veya cıvık dışkılama • Bulantı ve kusma • Karında rahatsızlık hissi ve şişkinlik • Tekrarlayan kann ağrısı • Kilo kaybı • Kabızlık
Gastrointestinal Sistem Dışı	
Kas ve iskelet sistemi	Mukoza ve deri belirtileri
• Kısa boy • Rikets • Osteoporoz • Diş mine tabakası bozuklukları • Artrit ve artralji • Miyopati	• Dermatitis herpetiformis • Tekrarlayan aftöz stomatit • Vaskülit
Hematolojik sistem	Üreme sistemi
• Anemi (demir, folat, B12 eksikliği) • Lökopeni • Trombositopeni • Vitamin E veya vitamin K eksikliği	• Gecikmiş ergenlik • Adet düzensizlikleri ve amenore • Tekrarlayan düşükler ve/vcya • infertilite
Nöro-psikiyatrik sistem	Diğer belirtiler
• Serebral kalsifikasyonla birlikte olan epilepsi • Serebellar ataksi • Periferik nöropati • Anksiyete, şizofreni, dikkat eksikliği ve algı bozuklukları • Baş ağrısı	• Karaciğer enzim yüksekliği ve kronik hepatit • Açıklanamayan kilo kaybı • Saç dökülmesi • İntestinal lenfoma • Yorgunluk

2.2.1. Tipik (Klasik) Çölyak Hastalığı

Süt çocukluğu döneminde diyetle glutenin girmesiyle yaklaşık 6-24 aylıkken ortaya çıkmaktadır. Tipik gastrointestinal sistem (GİS) bulguları; büyüme ve gelişmede gerilik, kronik diyare, karında şişlik, karın ağrısı, bulantı ve kusma, iştahta

azalma, malabsorbsiyona bağlı yağlı dışkılama, kilo ve/veya boy geriliği görülür. Nadir görülen bol sulu dışkılama, dehidratasyon, ciddi elektrolit bozuklukları, hipotansiyon, letarji ile giden hayatı tehdit eden “  lyak krizi” tablosu gelişebilir. Bu  ocuklarda emosyonel semptomlar da huzursuzluk, keyifsizlik gibi eşlik edebilir (82).

Alınan gluten miktarı ve kişinin immünolojik yanıtı klinik tablolarda farklılık oluşturur. Bu hastaların serolojik antikorlar pozitifdir ve duodenal biyopsilerinde villuslarda d zleşmeden villuslarda atrofiye kadar tipik histopatolojik düzeyde değişiklikler görülmektedir. Tedavi yaşam boyu glutensiz diyetdir ve tedavi ile semptomlarda gerileme görülür. Tanıda gecikme ve diyetle uyumsuzluk malnütrisyon, boy kısalığı, puberte tarda, dirençli demir eksikliği anemisi ve raşitizme neden olabilir (77, 83).

2.2.2. Atipik   lyak Hastalığı

Tipik malabsorbsiyon bulgularının olmadığı, genelde 5 yaş üzeri çocuklarda ve erişkinlerde görülen formudur. Boyda kısalık, puberte gecikmesi, diş bozuklukları, stomatit, demir eksikliği ve buna bağlı gelişen anemi, osteopeni gibi kemik hastalıkları, kardiyomyopatiler, cilt döküntüsü, transaminaz yüksekliliği gibi bağırsak dışı bulgular veya tekerrür eden karında ağrı, bulantı ve kusmalar, dispepsi, reflü ve kabızlık gibi tipik olmayan intestinal sistem bulguları görülmektedir (5, 74). En sık görülen ekstraintestinal sistem bulgusu açıklanamayan veya tedaviye dirençli demir eksikliği anemisidir.

 H’nda ince bağırsağın mukozası hasarlandığından buradan emilenlerde eksiklikleri ve buna bağlı oluşan bulguları görülebilmektedir (84). Genellikle demir veya vitaminlerin malabsorbsiyonuna bağlı gelişen ve  H ’nın tek bulgusu olarak karşımıza çıkabilen ve bu hastalığa bağlı en çok görülen hematolojik problem anemidir; görülme sıklığı %12 ila 69 aralığında değişir. Anemisi toparlanamayan veya tekrarlayan çocuklarda  H prevalansı % 20 oranında bulunmuştur (85).

İnce bağırsaktaki hasara bağlı olarak azalan vitamin D ve kalsiyum ve buna bağlı olarak parathormonda artış ile kalsiyum kemikte azalır kana geçer (86-89).

Çölyak hastalıklı bireylerde kemiğin mineral yoğunluğunda azalma olduğu yapılan araştırmalarda gösterilmektedir (90, 91).

Sıklığı erişkinlerden daha az olmak üzere , ÇH olan çocuklarda, %1-3 oranında genellikle diyetle glutenin çıkarılmasıyla gerileyen juvenil romatoid artrit geliştiği bildirilmiştir (45, 92, 93).

Çölyak hastalarının %15-50 inde serum transaminaz yüksekliği vardır ve transaminaz yüksekliği olup açıklanamayan hastaların %10'unda ÇH saptanır. En geçerli mekanizma barsak geçirgenliğindeki artış nedeniyle portal vene geçiş yapan toksinler ve antijenlerdir (94, 95).

Vücutta makülopapüler tarzda seyreden döküntülerin olduğu dermatitis herpetiformis daha çok genç erişkinlerde görülür. ÇH ile aynı HLA ilişkilerini paylaşan dermatitis herpetiformiste dermisin papillasında granüler tarzda IgA'ların biriktiği gözlenir (96-99). Psöriazisli hastalarda normalden daha çok ÇH saptanır ve gluten eliminasyonu ile geriler (100,106). Hastalarının %6-10'unda nörolojik sisteme ait komplikasyonlar görülür.

2.2.3. Sessiz/subklinik Çölyak Hastalığı

Buzdağının görünmeyen kısmının çoğunluğunu oluşturan bu grup, genelde tarama çalışmalarında antikorları pozitif saptanıp yakınması ve bulgusu olmamasına rağmen intestinal mukozadaki değişiklikler olan gluten eliminasyonu ile histopatolojik açıdan normal haline geri dönen hasta grubudur (78, 101, 102). Seroloji tetkiklerinin gelişmesiyle bu formun sanılandan fazla olduğu saptanmıştır (103).

Başvuruda ne kadar semptomsuz olsalar da, son çalışmalarla sessiz çölyak hastalarında hafif, gözden kaçabilecek bulguların çoğunda oluşu ve glutenin diyetten çıkarılmasıyla birçok açıdan nispeten iyi hissettiği görülmüştür (104). Yaygın görülenler; kronik halsizlik, huzursuzluk, okuldaki başarısı düşüklüğü, kemik minerali yoğunluğunda azalmadır (36).

2.2.4. Potansiyel/Latent Çölyak Hastalığı

Serolojik testlerde antikorları pozitif olan, HLA alellerini taşımalarına rağmen intraepitelyal lenfositoz gibi en hafif bulgular dışında ince bağırsak biyopsisinde ÇH ile uyumlu bulguları gösterilemeyen olgulardır. Bu hastalar sessiz ÇH gibi rutin taramalarda ya da yüksek riskli grupların taramasında saptanır (36, 105).

Potansiyel ÇH 'nin aktif ÇH 'ye ilerleyişi araştırıldığında bu hasta grubunun büyük bir çoğunluğu çocukluk çağında aktif ÇH 'ye ilerlemediği gözlenmiştir (106, 107). Yaşamlarının belli bir döneminde klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgular olarak ÇH tanı kriterlerini taşıyan fakat zaman içerisinde glutensiz diyetle klinik ve histolojik düzelen gluten içeren diyetle devam ettiklerinde ise herhangi bir semptom göstermeyen hastalar "Latent ÇH" olarak gruplandırılmıştır. Bu tanımın aksine gluten içeren bir diyetle beslenirken histolojik olarak normal barsak mukoza bulgularına sahipken zaman içerisinde ÇH gelişen hastalar için de kullanılır (45, 105).

Tablo 2. 5: Çölyak subgrupları (44,123)

Özellik	Klasik ÇH	Atipik ÇH	Sessiz/subklinik ÇH	Potansiyel ÇH
Malabsorpsiyon bulguları	+	+/-	-	-
Extra-intestinal bulgular	+/-	+	-	-
Pozitif çölyak antikorları	+	+	+	+
Karakteristik intestinal biyopsi bulguları	+	+	+	-

ÇH 'na bazı hastalıklar ve sendromlar beraberlik gösterebilmektedir veya bazı hastalık ve sendromlarda ÇH görülme sıklığının fazla olduğu gözlemlenebilir (108-111).

TABLO 6: ÇH 'nda Beraberlik Gösterebilen Diğer Klinik Durumlar (108-111)

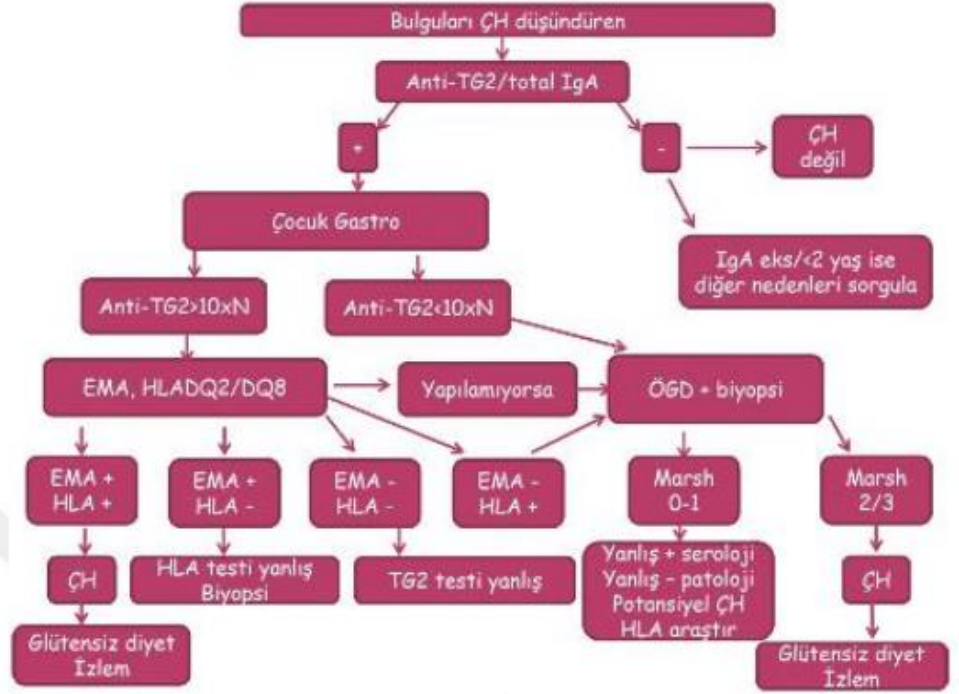
OTOİMMÜN HASTALIKLAR Otoimmün tiroidit % 7 Otoimmün hepatit % 12-13 İnflamatuvar bağırsak hastalıkları Tip 1 DM % 4,5-7,4 Addison hastalığı %5 Sjögren sendromu %4-12 Primer biliyer siroz Sistemik lupus eritematozis Vaskülit	GENETİK BOZUKLUKLAR Down sendromu % 7,1 Turner sendromu %6,4 Williams sendromu %5-10 RENAL SİSTEM Ig A nefropatisi Kronik glomerülonefrit Renal yetmezlik	MALİGNİTELER Lenfoma İnce bağırsak adenokarsinomu Özofageal ve orofarengeal skuamöz hücreli karsinom
BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ Selektif Ig A eksikliği % 2-8	SOLUNUM SİSTEMİ İdiopatik pulmoner hemosiderozis	SİNİR SİSTEMİ Periferik nöropati Serebral kalsifikasyon Serebellar ataksi Epilepsi
HEMATOLOJİK SİSTEM Demir eksikliği anemisi Makrositik anemi Lökopeni, trombositopeni, trombositoz Hiperhomosisteinemi Koagülopati (Vitamin K eksikliği)	KAS İSKELET SİSTEMİ Osteomalazi Osteoporozis Artrit Myopati	KARACİĞER HASTALIKLARI İzole hipertransaminazemi Primer biliyer siroz Primer sklerozan kolanjit Hemokromatozis Masif hepatik steatoz Siroz
ÜREME SİSTEMİ Hipogonadizm İmpotans İmmatür seks karakterleri Azalmış sperm kalitesi Amenore Gecikmiş menarş Rekürren düşükler İnfertilite Erken menapoz Libido kaybı	PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR Şizofreni Major depresyon Duygudurum bozuklukları Kaygı bozuklukları Otizm spektrum bozuklukları	DERMATOLOJİK SİSTEM Dermatitis herpetiformis Kserozis Alopesi areata Dermatomyozit Kutanöz vaskülit Ürtiker Atopik dermatit Psöriyazis Vitiligo Liken sklerozis Kronik ülseratif stomatit Lineer Ig A dermatozis

2.3. TANI

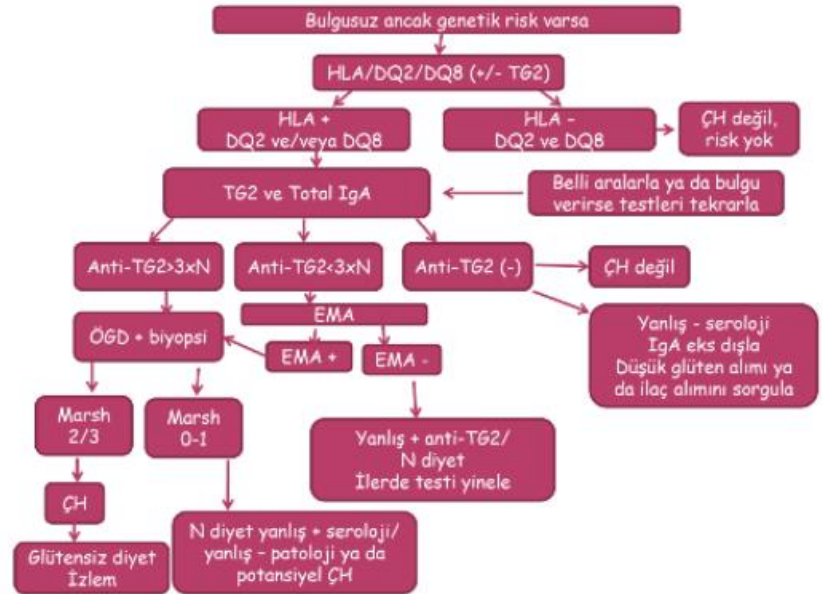
ÇH’nda tanı klasik olarak klinik bulgularla beraber serolojik testlerde pozitiflik ve intestinal biyopsi bulgularının görülmesidir. Son 10 senede farkındalığın artmasıyla ve taramada artış nedeniyle daha çok hastaya tanı konulmaktadır (83). ESPGHAN 2012 senesinde tanı için; klinik belirtiler, serum antikorları, HLA doku grubu ve biyopside histopatolojik bulguları içeren puanlama sistemi ve bu sistem baz alındığında 4 puan almak ÇH’nda tanı konabilmesi için yeterli bulunmuştur. Bu kılavuz en son 2019 yılında güncellenmiştir (32). Tanıda asemptomatik ve semptomatik gruplar için iki farklı algoritma vardır (32). Tanıda ilk basamak serolojik test iken altın standart halen ince bağırsak biyopsisidir (83).

Tablo 2. 6: Tanıda ESPGHAN ‘a göre puan tablosu (112)

	Puanlar
BELİRTİLER	
Malabsorbsiyon sendromu	2
ÇH ile ilgili diğer belirtiler veya Tip 1DM veya 1.derece yakınlarında ÇH varlığı	1
Asemptomatik	0
SERUM ANTİKORLARI	
EMApozitifliği ve/veya anti-DTG antikorlarının normalin üstsınmndan 10 kat yilksck. olması	2
Anti-DTG antikorların düşük pozitifliği veya izole anti deamine gliadin pcptid Pozitifliği	1
Serolojik.testler yapılmamış	0
Serolojik.testler yapılmış ancak tüm çölyak antikorları negatif	-1
HLA	
Homozigot HLA DQ2 veya DQ8 mevcut	1
HLA bakılmamış veya heterozigot HLA DQ2 mevcut	0
HLA DQ2 ve DQ8 negatif	-1
Histoloji	
Marsh 3b veya 3c	2
Marsh 2 veya 3b veya Marsh 0-1ve pozitif intestinal DTG antikorları	1
Marsh 0-1 veya biyopsi yapılmamış	0



Şekil 2. 13: Semptomatik hastalarda tanı algoritması (112)



Şekil 2. 14: Asemptomatik ÇH'nda tanı algoritması (32)

2.3.1. SEROLOJİK TETKİKLER

ÇH tanısında ilk basamak olan tetkik serolojik tetkiklerdir. Bu tetkiklerde gluten ve barsak mukozasının proteinlere karşı oluşan antikorlara bakılır (70, 84).

Anti Gliadin Antikorları (AGA): 1958 yılında Berger tarafından tanımlanmış olup, tahıllardaki gliadine karşı koruyan, hastalığa karşı ilk tanımlanmış antikordur. Bu antikorların duyarlılık ve özgüllükleri diğer antikorlara oranla daha düşük olması nedeniyle (duyarlılık %85, özgüllük %90) tanıda ve takipte kullanılması önerilmemektedir (23). Fakat iki yaş altı semptomu olan çocuklarda diğer antikorlara göre daha duyarlı olduğuna dikkat çeken yayınlar mevcuttur (18).

Endomisyal antikor (EMA): Chorzelski tarafından 1983'te tanımlanan , tüm serolojik testler içinde en üstün olan EMA, düz kas bağ dokusunun yapısındaki endomisyuma karşı oluşmuş olan IgA antikorlarıdır (113). İmmünfloresans yöntemi ile bakılır (114).

Doku transglutaminaz (DTG): Diterich tarafından 1997 yılında tanımlanan , taramada ya da şüpheli olguların belirlenmesinde kullanılması önerilen ilk basamak testi olan DTG antikorları ELİSA yöntemi ile beraber immünokromatografi yöntemi benzeri farklı çalışma şekilleriyle çalışılır, daha pratik sonuç vermesinden dolayı, pahalı olmaması ve güvenilirlik yüksek olduğundan tercih edilme sebebidir (112). DTG cut off değerinin 10 katından yüksek çıkması büyük olasılıkla intestinal mukozal atrofi lehinedir (132). Testlerin sonuçlanma süresi, yapılış tekniği, maliyeti ve güvenilirliği göz önüne alındığında tarama çalışmalarında d-TG, şüphede kalındığında tanıyı doğrulamada EMA, iki yaştan küçüklerde antigliadin ve Ig A eksikliği olanlarda d-TG Ig G ve AGA Ig G bakılması önerilir (115). ÇH'nda yapılan serolojik testlerin duyarlılığı ve özgünlüğü Tablo 2.7'de belirtilmiştir (32, 116).

Tablo 2. 7: Tanıda kullanılmakta olan serolojik tetkikler (32, 116)

Antijen	Antikor tipi	Duyarlılık %	Özgüllük %
Gliadin	IgA	85 (57-100)	90 (47-94)
	IgG	80 (42-100)	80 (50-94)
Endomisyum	IgA	95 (86-100)	99 (97-100)
	IgG	80 (70-90)	97 (95-100)
Doku transglutaminaz	IgA	98 (78-100)	98 (90-100)
	IgG	70 (45-95)	95 (94-100)
Deamıne gliadin peptid	IgA	88 (74-100)	90 (80-95)
	IgG	80 (70-95)	98 (95-100)

Tablo 2. 8: ÇH tanısında serolojik testler ve çalışma yöntemleri (32)

TEST	YÖNTEM
Anti-Gliadin antikor (AGA) IG A/IG G	ELİSA
Endomisyum antikor (EMA) IG A	ELİSA/IFA
Anti retükülin antikor (ARA) IG A	IFA
Doku transglutaminaz antikoru (Anti-dTG) IG A/ IG G	ELİSA/IKY
Deamide gliadin peptit antikorları	ELİSA

ELİSA: Enzyme-linked immunosorbent assay, IFA: İmmunofluorescence assay, IKY: İmmünokromatografik yöntem

2.6. Endoskopik Biyopsi ve Histopatolojik Bulgular

Proksimal ince bağırsak biyopsisi tanıda halen altın standart yöntemdir; seroloji testi pozitifse veya serolojik test negatif olsa da klinik şüpheliyse ince bağırsak biyopsisi yapılması önerilir. 2 yaş altındaki çocuklarda ise bağışıklık sistemi immatür olduğundan, anne sütü ile beslendiğinden, glutene maruziyetin daha az olmasından dolayı serolojik testler negatif olabilir ve bu durumda klinisyenin deneyimine göre biyopsi yapılabilir (32). ÇH’nda özefagogastroduodenoskopi ile duodenal biyopsi yapılır, karakteristik endoskopik bulgular; duodenal kıvrımlarda azalma/düzleşme, mukozada görülen mozaik patern, mukozal yarık/ taraklanma/çatlak, duodenumda mikronodüler görülmesi, submukozal damarların görülmesidir. Villöz atrofinin varlığında endoskopik bulgular oluşabildiğinden duyarlılık düşüktür. En hassas bulgu; foldlarda düzleşmedir. Karakteristik endoskopik bulguların olmaması ÇH ‘nı dışlayamaz. ÇH ’deki endoskopik bulgular eozinofilik enterit, Tropikal sprue, Crohn hastalığı, Giardiyazis ve amiloidozda da görülür. Villuslarda atrofiyi kromoendoskopi,

video kapsül endoskopi, büyütme endoskopisi gibi yöntemler daha iyi gösterir. ÇH'nda lenfositik gastrit görülme sıklığı da artmıştır (117).

ÇH, ince bağırsakta proksimalden başlayıp distale kadar mukozaya hasar vermektedir. Glutensiz diyet ile birlikte en son proksimal mukoza olmak üzere 6-24 ay içerisinde iyileşme gözlenir (16). Biyopsi en az 2-8 hafta gluten içerikli diyet alırken yapılması gerekir. Mukozal hasarlar yamasal tarzda olabildiğinden, duodenum ampulla bölgesi dahil olmak üzere en az 4-6 endoskopik biyopsi alınması gerekir (118). Duodenumun 2.segmentinden alınan iki parçayla %90, üç parçayla %95, dört parça ile %100 tamı koyulur (103). Çölyak hastalığındaki tipik histolojik bulgular; kript hiperplazisi, intraepitelyal lenfosit artışı, total villus atrofisidir. Villuslarda değişken derecelerde atrofi saptanabilir (5). İnek sütü alerjisi, Giardiyazis, immün yetmezlik, Tropikal sprue, bakteriyel aşırı çoğalma gibi durumlarda da görülebildiğinden ÇH için patognomonik değildir. Çölyak hastalığına benzeri biyopsi bulgularının olduğu olaylar Tablo 2.9' da gösterilmiştir (32).

Tablo 2. 9: Histopatolojik açıdan Çölyak Hastalığında ki bulgularla benzerliğe sebebiyet veren olaylar (32)

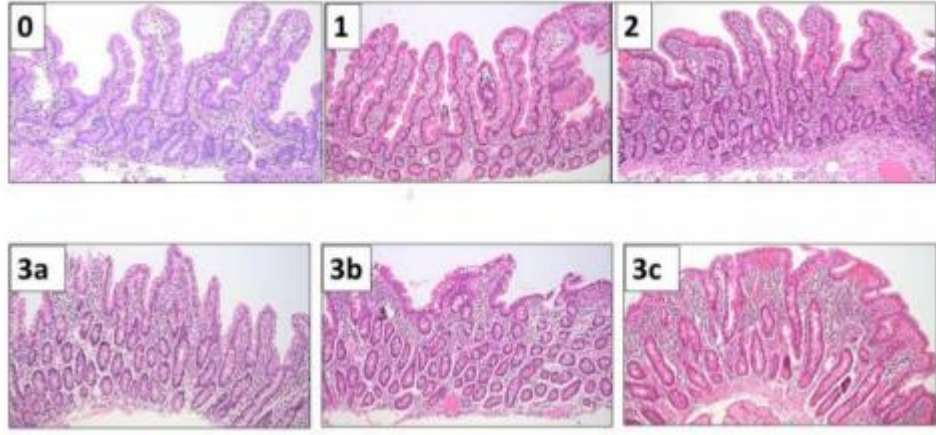
İntra epitelyal lenfositoya yol açan durumlar	Villöz kısalma / düzleşmeye yol açan durumlar
HP ile birlikte olan gastroduodenitis Besin alerjisi (Gluten ile olmayan) İnfeksiyonlar (Giardia, cryptosporidium, CMV, vb) Otoimmün enteropati Crohn hastalığı Bakteriyel aşırı çoğalma Başta NSAİİ olmak üzere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

EİTHL: Enteropatinin indüklediği T hücreli lenfoma; HP= Helicobacter pylori; IELozis: intraepitelyal lenfositozis; NSAİİ: nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar

Marsh sınıflamasında modifikasyonlar yapılmıştır. (Tablo 2.10) (119, 120)

Tablo 2. 10: ÇH 'nın histolojik skorları

Marsh Sınıflaması	
Tip	Histolojik lezyon
Evre 0: Preinfiltratif evre	Normal ince bağırsak mukozası
Evre 1: İnfiltratif evre	İntraepitelyal lenfosit (İEL) sayısında artış
Evre 2: Hiperplastik lezyon	Evre 1 + hiperplastik kriptler
Evre 3: Destrüktif lezyon	3a: Parsiyel villöz atrofi 3b: Subtotal villöz atrofi 3c: Total villöz atrofi
Evre 4: Hipoplastik lezyon	Total villöz atrofi + kript hipoplazisi
Modifiye Marsh-Oberhuber Sınıflaması	
Tip 0:Preinfiltratif evre	Normal ince bağırsak mukozası
Tip 1: İnfiltratif evre	İEL sayısında artış (>25/100 epitelyal hücre) Normal villus yapısı (villus/kript:3/1)
Tip 2: Hiperplastik lezyon	İEL sayısında artış (>25/100 epitelyal hücre) Normal villus yapısı (villus/kript:3/1) Kript hiperplazisi
Tip 3: Destrüktif lezyon	Tip 3a: İEL sayısında artış (>25/100 epitelyal hücre) Kript hiperplazisi Hafif derecede villöz atrofi Tip 3b: İEL sayısında artış (>25/100 epitelyal hücre) Kript hiperplazisi Orta derecede villöz atrofi Tip 3c: İEL sayısında artış (>25/100 epitelyal hücre) Kript hiperplazisi Yüksek derecede villöz atrofi



Şekil 2. 15: Modifiye Marsh/Oberhuber histopatolojik sınıflandırması (120)

2.3.2. Genetik İncelemeler

HLA DQ2 veya DQ8 neredeyse Çölyak hastalarının tamamında pozitiftir. HLA DQ2'nin pozitifliği %90-95; HLA DQ8'in pozitifliği % 5-10 dur (121). Fakat genel toplumun yaklaşık %30-40'ı bu geni taşır, bu insanların %3'ünde ÇH gelişir (122). HLA tiplendirmesinin negatif prediktif değeri hemen hemen %100 görülmektedir. Negatifliğin saptanması ÇH tanısını dışlar ve negatif sonuçlarda ÇH riski düşük olduğundan rutin izlem önerilmemektedir (123, 124).

Klinik kuvvetli şüpheliyken, seroloji testlerinin pozitif sonuçlanmadığı ya da biyopside belirgin değişiklik olmayanlarda HLA bakılması tanıda yardımcı olur. HLA DQ2 veya DQ8 pozitifliği saptanan Çölyak hastasının aile üyeleri düzenli takibe alınmalıdır. Riskli diğer grupların HLA tiplendirmesi serolojik takibin gerekliliği açısından yardımcıdır (32, 125). Doku transglutaminaz antikoru normalin 10 katından daha yüksek pozitif saptanan semptomatik olgularda tanıya destek olarak HLA bakılması, anti endomisyumda pozitiflik ve HLA DQ2 ve/veya DQ 8 pozitifse ince barsak biyopsisi yapılmadan gluten eliminasyona başlanması önerilmektedir (11).

2019 yılındaki güncellemeler:

- Başlangıç testi olarak en uygun test serum total IgA ve d-TG IgA alınmasıdır. İlk adımda EMA-IgA ve d-TG IgG tetkiklerinin alınmasına gerek yoktur.

- D-TG IgA ≥ 10 kat üst limit olan ve ikinci serum örneğinde EMA -IgA pozitif saptanan hastalara da biyopsiye gerek yoktur. DTG <10 kat olan hastalarda yalancı pozitifliği ekarte etmek için biyopsi yapılmalıdır.

- HLA testi; semptomu olan ve serolojik olarak pozitif saptanan, endoskopi yapılmayan hastalarda zorunlu kriter değildir (11).

2.4. Tedavi

ÇH 'nın tedavisi için alternatif yöntemler denenmesine rağmen tek etkili yöntem hayat boyu glutensiz diyetdir. Glutensiz diyet klasik, sessiz ve atipik vakalar için önerilir. Arpa, buğday, çavdar tüketmemesi gerekmektedir. Yulaf ise işlenirken %10-15 gluten kontamine olma riskinden ötürü tüketilmesi önerilmemektedir. Gün içinde 50 mg kadar çok az miktardaki gluten (20ppm) alımı bile yaklaşık olarak 3 ay gibi bir sürede intestinal mukozada harabiyete neden olabildiğinden; Codex Alimentarius Rehberi'ne göre gluten içermeyen gıda olarak 1 kilogram besinde 20 mg'dan (20ppm) az gluten içeren besinler kabul görmektedir (126).

Tanı öncesinde ve iyileşme sürecinde vitaminlerde ve eser elementlerde eksiklikler görülebilmektedir. Glutensiz diyetle intestinal mukozadaki hasarın gerilemesiyle malabsorbsiyon azalmakta, büyüme gelişmede iyileşme gözlenmektedir. Çölyak tanılı hastaların takibinde vitamin ve eser element eksikliklerine dikkat etmeli ve eksikliğine göre destek tedavisi folik asit, demir, D vitamini ve B12 başta olmak üzere verilmelidir. Yeni tanı almış olan çocuk hastalarda ilk 3 ay glutensiz diyetle beraber vitamin ve mineral destek tedavisi verilmesi önerilir (127).

Bu hastalarda intestinal mukozadaki hasardan dolayı ikincil laktaz eksikliği görülebilmektedir, bu durumlarda hastalara ilk aylarda laktoz içeren gıdalardan uzak durması önerilebilir. Sekonder oluşan laktaz eksikliği intestinal mukozadaki hasarın gerilemesiyle genellikle düzelir (9).

Tedavide ilk aşama diyet danışmanlığı ve takibidir. Hasta ve ailesi hastalığın prognozu ve diyet uyumu açısından eğitilmeli, diyet uyumunun olmaması halinde gelişebilecek komplikasyonlar açısından bilinçlendirmeli, klinisyenle diyetisyen

tarafından beraber takip edilmelidir (9). Hastaların yaş gruplarına uygun olacak şekilde kendilerine ve ailelerine eğitim vermek gerekir, glutensiz tahıl ürünlerinin hazırlanması öğretilmeli, dernekler tarafından sunulan glutensiz diyet tariflerinden faydalınabilir. Gluten kontaminasyonuna dikkat edilmesi gerektiği anlatılmalıdır. Glutensiz gıdaların lif içeriği genelde düşüktür, bu yüzden hastaların lifli gıda tüketmeleri artırılmalıdır (128). Takiplerde çocukların semptomları ve diyetle uyumları sorgulanmalı, büyüme ve gelişmeleri izlenmeli , diyetle uyumları desteklenmesi gerekir (129). Diyetle beraber çinko, demir, folik asit, A, D, E, K vitaminlerinin eksikliğine bakılmalı ve eksiklikler giderilmelidir . Büyük çocuklarda kemik mineral dansitesi azalmış olabileceği için tarama yapılmalıdır. Hastalara otoimmünite ilişkili hastalıklar da eşlik edebileceğinden bunlar da düzenli takiplerde taranmalıdır (45, 130, 131). Tip1 DM ve ÇH 'nın birlikteliği sıktır ve genelde ÇH tanısı tip1 DM tanısından sonra konulur. Bu durumda Tip1 DM ve beraberinde Çölyak hastalarına mevcut diyabetik diyetlerini glutensiz diyetle uyulanarak devam ettirilmelidir. Fakat bir çok glutensiz gıda diğer tüm tahıllardan daha yüksek glisemik indeksli rafine nişasta içerdiğinden hastaların diyetini yüksek lifli doğal glutensiz gıdalarla düzenlemek gerekir (67).

Tedavi başlangıcından itibaren ilk 6 ay boyunca hastanın kliniği, diyetle uyumu ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmek üzere hastalar 1- 2 ayda bir takip edilmelidir. Diyet uyumu sağlanınca yılda 2-3 kez kontrol genelde yeterli olmaktadır (132). Hastaların doku transglutaminaz antikorları glutensiz diyetle uyum halinde 6 ay içinde negatifleşmelidir. Asemptomatik seyreden hastalar serolojik tetkiklerle yıllık izlenir; antikorların pozitif olması diyetle uyumsuz olduğunu ve hasta eğitiminin yeniden değerlendirilmesini, negatif sonuçlanması ise ÇH dışında başka bir sebebe bağlı gelişebileceğini düşündürür. Ayırıcı tanı tekrar değerlendirilir ve başka bir tanı bulunamazsa ince bağırsak biyopsisi tekrarlanabilir (84).

Son yıllarda alternatif tedavi araştırılmakta olup; bağırsak geçirgenliğinin inhibisyonu, gluten detoksifikasyonu ve immün yanıtın düzenlenmesi gibi çalışmalar yapılmaktadır. Glutenin genetik olarak modifikasyonu ile gluten toksisitesi azaltılmaya çalışarak, genetik mühendisliği tarafından daha az T hücrelerini uyaran gluten yapısı elde edilebilmekte ve bu sayede immünojenitesi daha az buğday üretimi yapılabilmektedir (133). Gluteni toksik olmayan parçalarına ayıran ALV003 gibi oral

proteazlar da tedavide denenmektedir (134). Deney aşamasında olup güvenliği ve etkinliği tam bilinmeyen Larazotid asetat kullanımının sitokinlerle hücrel değişiklikleri kontrol ederek sıkı bağlantı regülatörlüğü yapmaktadır. Yapılan bir çalışmaya göre günlük düzenli larazotid asetat diyare semptomunu azalttığı gösterilmiştir (135). Aşılama, HLA DQ2 bloke etmek, patofizyolojide rol oynayan TNF- α 'yı, interferonları , IL-15'i ve benzeri sitokinleri inhibe edilerek immün yanıtın düzenlenmesi gibi tedaviler denenmektedir. Tüm bu araştırmalara rağmen diyet tedavisine alternatif olarak uygulanacak bir tedavi yöntemi günümüzde yapılamamaktadır (127).

Tablo 2. 11: ÇH'nda alternatif tedavi çalışmaları (136)

Mekanizma	Terapötik ajan	Çalışma aşamais
Toksik gliadinin hidrolizi	ALV003....Glutenaz ve endoproteaz AN-PEP...Prolil endopeptidaz Lactobasil VSL#3...Liyofilize bakteri	Faz 1 Faz 2 Araştırma Araştırma
Gliadin absorpsiyonunun engellenmesi	Larazotid...V.cholerae'nın zonula okludens toksininden saflaştırılmış heksapeptit Sentetik polymer poly Antigliadin IgY	Faz 2 Araştırma Araştırma
dTG2 inhibitör	Dihidroizoxazole Aryl β -aminoethyl ketone	Araştırma Araştırma
Peptit aşılama	Nexvax2....Buğday α -gliadin , ω -gliadin ve β -hordeinden ayrıştırılmış 3 deamide peptit Necator amerikanus inokülasyonu	Faz 1 Faz 2
İmmun cevabın modülasyonu	HLA DQ2 bloker IL bloker NKG2D antagonist	Araştırma Araştırma Araştırma
İntestinal yapının restorasyonu	R-spondin-1	Araştırma

Çölyak hastalığındaki buz dağı modelinden ve erken tanı almasıyla glutensiz diyet tedavisine başlamanın prognozu etkilemesi sebebiyle asemptomatik hastaların saptanması için tarama programları gerekmektedir. ESPGHAN’a göre ÇH için tarama yapılması gerekenler Tablo 2.12’ de listelenmiştir (32).

Tablo 2. 12: ESPGHAN’ın Çölyak Hastalığı açısından risk grupları (32)

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

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ocak 2011- Mart 2022 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Çocuk Gastroenteroloji bölümünde tanı alan ve takip edilen hastaların dosyalarının retrospektif olarak değerlendirilmesi ile gerçekleştirilmiştir. Burada toplamda 622 hasta dosyasına ulaşıldı, ancak dosyalarında veri eksikliği olması nedeniyle 162 hasta ile çalışma tamamlandı.

ÇH tanısı Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji , Hepatoloji ve Beslenme (ESPGHAN) topluluğunun tanı kriterlerine göre konulan 162 hasta ile çalışma tamamlanmıştır (13,11). Selçuk Üniversitesi hasta veri kayıt tabanı kullanılarak çölyak hastalığı tanılı hastalarda, hasta dosyası ve laboratuvar kayıtları tanı anı ve 6.ay kontrolü incelenmiştir. Hastalar <48 ay, 49-120 ay, >121 ay olarak 3 grupta kıyaslanmıştır. Bu çalışma için Selçuk Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 26.04.2022 tarihinde 2022/217 nolu karar ile onay alınmıştır.

Çölyak tanısı konulan hastaların cinsiyetleri, yaşları, aile öyküsü, eşlik eden hastalık durumu, başvuru yakınmaları, ağırlık ve boy ölçümü verileri, fizik muayene bulguları ve laboratuvar değerleri kaydedildi. Tam kan sayımı, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, folik asit ve vitamin B12 değerleri hasta dosyalarından kaydedildi. Ayrıca hastaların kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalen fosfataz (ALP), alanin amino transferaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST), total protein, albümin, immunglobülin A (IgA), endomisyum antikorları, doku transglutaminazları, D vitamini değerleri ile histopatolojik raporları ve takip sürecinde yapılmış olan kemik mineral dansitometrisi sonuçları kaydedildi. Hastaların glutensiz diyetle başladıktan sonra 6.ay kontrolünde klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirildi. Hastaların tam kan sayımları Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi biyokimya laboratuvarında Beckman Coulter LH780 marka cihaz ile biyokimya numuneleri Selçuk Üniversitesi Tıp fakültesi Hastanesi biyokimya laboratuvarında Beckman Coulter AU5800 ve Beckman Coulter AU680 marka cihaz ile yapılmıştır.

Kronik diyare, karın şişkinliği, karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomları olanlar tipik çölyak olarak kabul edilirken; gelişme geriliği, boy kısalığı, baş ağrısı, halsizlik, solukluk gibi ekstraintestinal semptomları olanlar atipik ÇH olarak kabul edildi.

Ölçülen ağırlık, boy değerleri ve hesaplanan vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri; Neyzi büyüme eğrileri kullanılarak yaş ve cinsiyete göre persentilleri değerlendirildi (137). Boy ve ağırlık, cm ve kg cinsinden ölçüldü. BMI, çocuğun kilosu ve boyu arasındaki nispi oranı karakterize eder. Obezitenin geçerli bir göstergesidir ve bu nedenle yetişkinlerde ve iki yaşından büyük çocuklarda obeziteyi tanımlamak için en iyi klinik standarttır. VKİ şu şekilde hesaplanır: $VKİ = \text{vücut ağırlığı (kg)} \div \text{boy (metre)}^2$ (138).

Çocuklarda anemi değerlendirmesinde, hemoglobin değeri 6 ay-2 yaş arası 10.5 g/dL, 2-12 yaş arası 11.5 g/dL, 12-18 yaş arası kızlarda 12.0 g/dL, erkeklerde 13.0 g/dL hemoglobin değerleri referans alındı. Trombosit sayısı değerlendirmesinde ise 150000/mm³ altındaki değerler trombositopeni ve 450000/mm³ üstündeki değerler trombositoz olarak kabul edildi.

Çalışma popülasyonumuzda lökosit, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayısı ile ortalama korpusküler hacim (MCV) ve kırmızı kan hücresi (RBC) değerlendirmesi Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi-Hematoloji Laboratuvar referans değerlerine göre yapıldı. Anemi tespit edilen çölyak hastalarında MCV değerlerine bakılarak mikrositer-normositer ve makrositer anemi olarak sınıflandırma yapıldı. Mentzer indeksi MCV değerinin RBC'ye oranlanmasıdır; 13 üzerinde olan hastalarda ön planda demir eksikliği anemisi düşünüldü. Ayrıca tam kan sayımında $700/\text{mm}^3$ üzerindeki eozinofil değerleri eozinofili olarak kabul edildi. Ortalama platelet hacmi (MPV) için 7,4-10,4 fl normal referans aralığı olarak kabul edildi.

Tam kan test sonuçlarından nötrofil sayısı, lenfosit sayısına oranlanarak çalışmaya katılan bireylerin nötrofil lenfosit oranı (NLO) değerleri, LMO lenfosit sayısının monosit sayısına bölünmesi, PLO platelet sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ve RPO RDW değerinin platelet sayısına bölünmesi ile hesaplandı. Ancak halen farklı yaş gruplarında ve farklı cinsiyetlerde bu oranların normal değerlerinin hangi aralıklarda olduğu konusunda tam bir görüş birliği sağlanmış değildir.

Serum demiri için çocuklarda genel referans aralığı 50-120 $\mu\text{g}/\text{dL}$ normal değer olarak kabul edilirken; total demir bağlama kapasitesi (TDBK), 392 $\mu\text{g}/\text{dL}$ üzerinde olanlarda TDBK artmış olarak kabul edildi. Serum ferritini için normal aralık erkeklerde 30-400 ng/mL ve kadınlarda 13-150 ng/mL olarak kabul edildi. Vitamin B12 için 191 pg/mL ve folik asit için 3,8 ng/mL değerleri hastanemiz referans değerlerinin alt sınırı olup, vitamin B12 ve folik asit eksikliği, bu referans değerlere bakılarak değerlendirildi.

Serum total protein ve albümin düzeyi, rutin pratikte karaciğerin sentez gücünü araştırmak için en sık kullanılan testler olup serum total protein normal düzeyi 6,6-8,7 g/dL , serum albümin normal düzeyi 3.5-5,2 g/dL 'dir. ALT:0-41U/L ve AST:0-32U/L normal değer olarak kabul edildi.

İmmünglobülin düzeyleri için uluslararası standart değerler kullanıldı. Buna göre serum IgA için yaşa göre normal değerler: 2-5 yaş 14-159 mg/dl , 6-10 yaş 32-

326 mg/dl. Hastaların serum IgA düzeyleri cinsiyet ve yaş referans aralıklarına göre değerlendirildi (139). Çölyak serolojik testlerinden biri olan EMA için normal referans aralığı 0-20U/mL olması nedeniyle, 20U/mL üzerindeki değerler pozitif olarak değerlendirildi.

Serum kalsiyum normal düzeyi 8,8-10,8 mg/dL ve serum fosfor düzeyi 3,3-5,6mg/dL normal aralık olarak kabul edildi. Serum 25-OH-vitamin D3 düzeyi için 20ng/mL altında olanlar D vitamini eksikliği olarak kabul edildi.

Hastaların kemik mineral yoğunluğu (KMY) Dual Energy X-ray Absorbsiometry (DEXA) yöntemi ile ilk yapılan L1-L4 lumbal vertebra KMY ölçümlerinde bu bölgeler için kemik mineral yoğunluğu (KMY)(g/cm²) değerleri kayıt altına alındı. Olguların boy ölçümleri kayıt altına alınarak ‘ölçülen değer-yaş ve cinsiyete göre ortanca değer/yaş ve cinsiyete göre standart sapma’ formülüyle kemik dansitometrisi Zskoru değerleri hesaplandı. Z-skoru ≤ -2 değerler yaşa göre osteoporoz, -1 ile -2 arasındaki osteopeni, diğer değerler normal olarak kabul edildi (73, 140).

Patoloji sonuçlarına göre Modifiye Marsh sınıflandırmaları incelendi. Modifiye Marsh evre ≥ 2 ÇH için anlamlı kabul edildi. Hastaların hastaneye başvurusunda yapılan tetkikler tanı öncesi (diyet öncesi), 6 ay sonrasında kontrol amaçlı bakılan tetkikler 6.ay kontrol(tanı sonrası, diyet sonrası) olarak kabul edildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmada verilerin istatistiksel analizi için SPSS23.0 Paket Programı kullanılmıştır. Değerlendirilen kategorik veriler sayı yüzde değerleri ile sayısal veriler ortalama, standartsapma, en küçük ve en büyük değer gibi yaygınlık ölçütleri ile gösterilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında bağımsız gruplar arasında karşılaştırma yaparken Pearson’s Ki-kare ve Fisher Exact testi, bağımlı gruplar arasında karşılaştırma yaparken Mc Nemar testi kullanılmıştır. Sürekli sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile istatistiksel olarak ve histogram grafiği ile görsel olarak değerlendirilmiştir. Gruplar arasında ölçümle belirtilen değişkenler açısından fark olup olmadığı bağımsız gruplarda t-testi ve gerekli varsayımların sağlanamadığı durumlarda ise Mann Whitney U-testi

ile değerlendirildi. Üç ve üzeri grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı. Sürekli sayısal verilerin karşılaştırılmasında bağımlı gruplar arasında karşılaştırma yapılırken Wilcoxon Signed-Rank test kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkinin test edilmesinde ise Spearman korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ olması kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

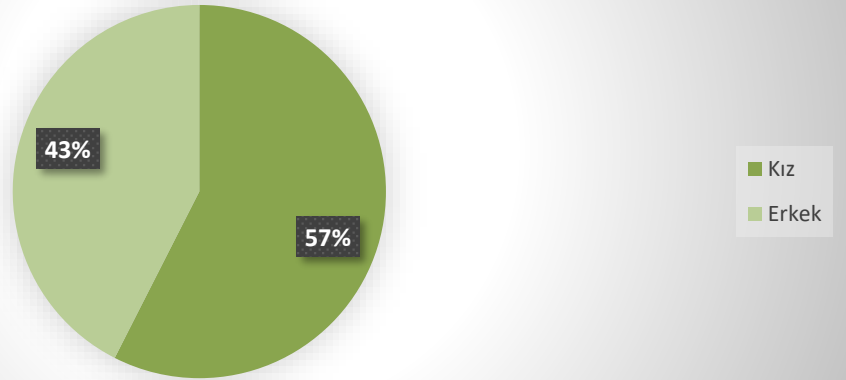
4.1. Tüm Hastaların Demografik Verileri

Ocak 2011-Mart 2022 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran 162 Çölyak hastası ve 85 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Hasta grubunda 97 (%59,9) kız, 65 (%40,1) erkek ve kontrol grubunda ise 45 kız (%52,9), 40 erkek (%47,1) idi. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,181$). Çalışmaya katılan hastaların cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.1 ve Şekil 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 1: Çalışmaya katılan hastaların cinsiyete göre dağılımı

	Kız n (%)	Erkek n (%)	Toplam n (%)	P
Hasta Grubu	97 (59,9)	65 (40,1)	162 (65,6)	0,181
Kontrol Grubu	45 (52,9)	40 (47,1)	85 (34,4)	
Toplam	142 (57,5)	105 (42,5)	247 (100)	

Hastaların Cinsiyete göre Dağılımı



Şekil 4. 1: Hastalarının Cinsiyete göre Dağılımı

Çalışmaya katılan çölyak hastalarının tanı yaş ortalaması $105,72 \pm 51,27$ ay iken kontrol grubu hastaların yaş ortalaması ise $100,96 \pm 53,37$ ay idi. Yaş ortalaması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,480$). Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalamasının karşılaştırılması Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 2: Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalamasının karşılaştırılması

YAŞ (Ay olarak)	Mean $\pm$ SD	Median (Min-Mak)	P
Hasta Grubu	105,72 $\pm$ 51,27	113,00 (9-204)	0,480
Kontrol Grubu	100,96 $\pm$ 53,37	96,00 (10-204)	

Çalışmaya katılan hastaların tanı yaş ortalaması cinsiyete göre incelendiğinde kızlarda $108,18 \pm 53,82$ ay iken erkeklerde $98,54 \pm 52,50$ ay olarak tespit edildi. Erkekler ile kızların tanı yaşı karşılaştırıldığında olgular arasında cinsiyet bakımından anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,157$). Hastaların tanı yaş ortalamalarının cinsiyete göre karşılaştırılması Tablo 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 3: Çalışmaya katılan tüm hastaların yaş ortalamalarının cinsiyete göre karşılaştırılması

YAŞ (Ay olarak)		Mean±SD	Median (Min-Mak)	P
Cinsiyet	Kız	108,18±53,82	111,50 (12-204)	0,157
	Erkek	98,54±52,50	94,00 (9-204)	

Çalışmaya katılan hastaların yaş gruplarına göre incelendiğinde en fazla hastanın 121 ayın üzerinde olan hastalarda tanı konulduğu tespit edildi. Hasta grubu ile kontrol grubu yaş grubu olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistik bakımından anlamlı fark saptanmadı (p=0,605). Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 4.4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 4: Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	Toplam	
	n (%)	n (%)	n (%)	P
< 48 ay	29 (60,40)	19 (39,60)	48 (19,4)	0,605
49-120 ay	63 (64,90)	34 (35,10)	97 (39,2)	
>121 ay	70 (68,60)	32 (31,40)	102 (41,4)	
Toplam	162 (65,50)	85 (34,50)	247 (100)	

Hastaların antropometrik ölçümleri incelendiğinde vücut ağırlığı ortalaması 29,78±16,04 kg, persentil ortalaması 29,28 ± 30,33 olarak hesaplandı. Boy ortalaması 127,3 ± 27,64, persentil ortalaması 33,18 ± 30,7 hesaplandı. Vücut kitle indeksi ortalaması 16,56 ± 3,01 saptandı. Hastaların antropometrik ölçümleri Tablo 4.5’de gösterilmiştir.

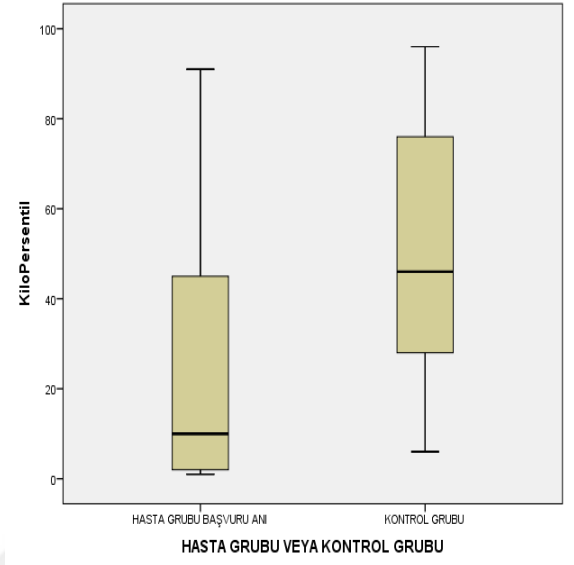
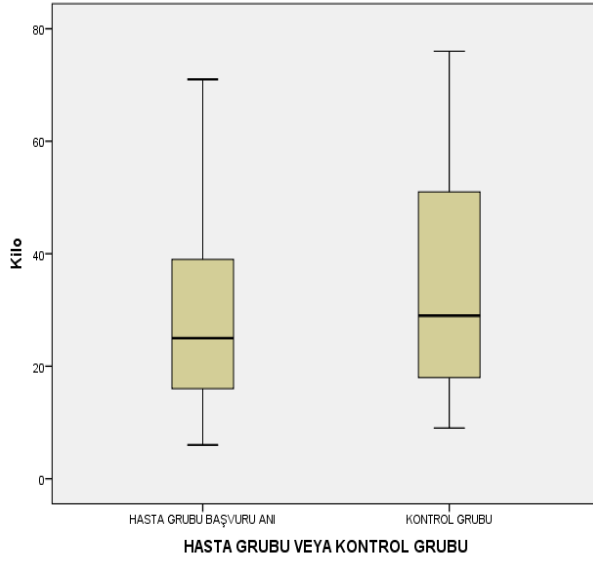
Tablo 4. 5: Çalışmaya katılan tüm hastaların antropometrik ölçümlerin dağılımı

	Mean±SD	Median (Min-Mak)
Kilo	30,60 ± 16,62	26,0 (6 - 76)
Kilo Persentil	32,27 ± 29,06	23,50 (1,0 - 96)
Boy	127,53 ± 27,08	127,0 (67 - 175)
Boy Persentil	34,41 ± 29,45	26,0 (1,0- 99)
VKİ	17,34 ± 3,55	16,62 (11,09 – 32,47)

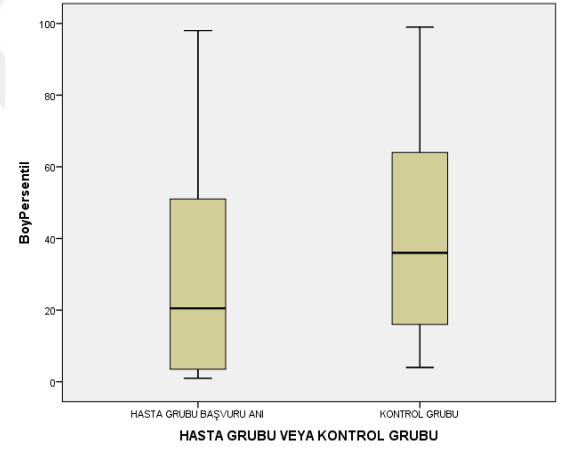
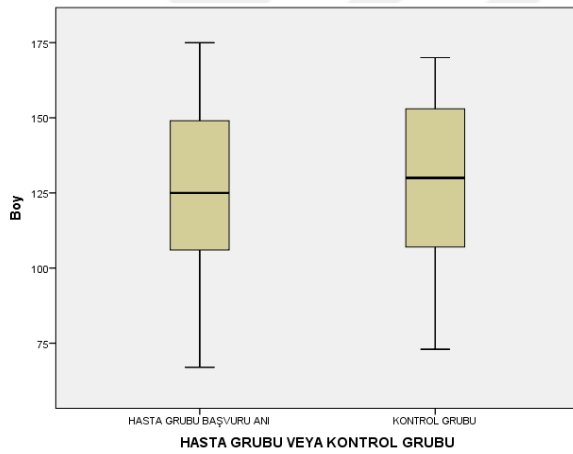
Çalışmaya katılan hastaların antropometrik ölçümlerinin hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı incelendi. Vücut ağırlığı hasta grubunda ortalama $29,02 \pm 15,76$ kg iken kontrol grubunda ise $33,58 \pm 17,84$ kg olarak hesaplandı. Çölyak hasta grubu ve kontrol grubu arasında vücut ağırlığına göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,077$). Çalışmaya katılan hastaların antropometrik ölçüleri hasta grubu ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması Tablo 4.6’da gösterilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların hasta gruplarına göre antropometrik ölçümlerin dağılımı Şekil 4.2, 4.3 ve 4.4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 6: Çalışmaya katılan hastaların antropometrik ölçüleri hasta grubu ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması

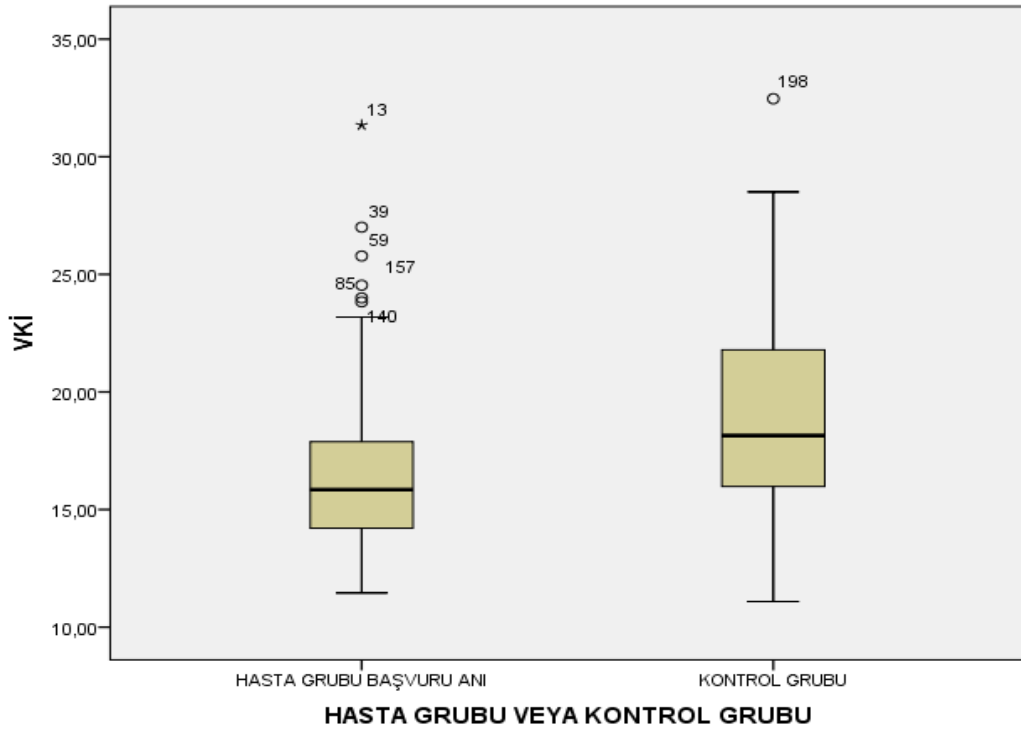
	Hasta		Kontrol		
	Mean±SD	Median (Min-mak)	Mean±SD	Median (Min-mak)	P
Vücut Ağırlığı	$29,02 \pm 15,76$	25,0 (6 - 71)	$33,58 \pm 17,84$	29,0 (9 - 76)	0,077
Kilo Persentil	$23,30 \pm 25,76$	10,0 (1 - 91)	$49,26 \pm 27,42$	46 (6 - 96)	<0,001
Boy	$127,21 \pm 6,94$	125,0 (67 - 175)	$128,1 \pm 27,49$	130 (73 - 170)	0,786
Boy Persentil	$30,84 \pm 29,59$	20,50 (1 - 98)	$41,12 \pm 28,15$	36,0 (4 - 99)	<0,001
VKİ	$16,52 \pm 3,07$	15,84 (11,45– 31,35)	$18,88 \pm 3,88$	18,14 (11,09 – 32,47)	<0,001



Şekil 4. 2: Çalışmaya katılan hastaların gruplarına göre VA ve VA persentil dağılımı



Şekil 4. 3: Çalışmaya katılan hastaların hasta gruplarına göre boy ve boy persentil dağılımı



Şekil 4. 4: Çalışmaya katılan hastaların hasta gruplarına göre VKİ değerlerin dağılımı

Hastaların vücut ağırlıklarının persentil değerleri gruplara göre karşılaştırıldı. Vücut ağırlığı persentil değeri ortalama hasta grubunda $24,2 \pm 27,54$, kontrol grubunda ise $38,91 \pm 33,09$ olarak hesaplandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4.6).

Çalışmaya katılan hastaların boy ortalamaları hasta grubunun $127,46 \pm 27,29$ cm, kontrol grubunda ise $127 \pm 28,44$ cm idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,965$) (Tablo 4.6).

Hastaların boy persentil değerleri hasta ve kontrol gruplara göre karşılaştırıldı. Boy persentil değerleri ortalamaları hasta grubunda $31,58 \pm 30,42$ iken kontrol grubunda ise $36,19 \pm 31,2$ olarak hesaplandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,221$) (Tablo 4.6).

Vücut kitle indeksi ortalamaları hasta grubunda $16,10 \pm 2,87$, kontrol grubunda ise $17,42 \pm 3,11$ idi. VKİ açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4.6).

Hastaların antropometrik ölçümleri cinsiyet göre incelendi. Vücut ağırlığı ortalaması kızlarda $31,41 \pm 16,49$ kg iken erkeklerde $29,50 \pm 16,81$ kg olarak hesaplandı. Vücut ağırlığı persentil ortalaması kızlarda $33,29 \pm 28,36$ iken erkeklerde $30,89 \pm 30,04$ olarak hesaplandı. Boy ortalaması kızlarda $128,94 \pm 26,86$ iken erkeklerde $125,67 \pm 27,39$ idi. Boy persentil ortalaması kızlarda $36,09 \pm 29,96$ erkeklerde $32,16 \pm 28,74$ hesaplandı. Vücut kitle indeksi kızlarda $17,50 \pm 3,66$ erkeklerde $17,12 \pm 3,40$ hesaplandı. Cinsiyete göre antropometrik ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmaya katılan hastaların antropometrik ölçümleri hasta grubu ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 7: Hastaların başvuru antropometrik ölçümleri cinsiyete göre dağılımı

	Kız		Erkek		
	Mean$\pm$SD	Median (Min-Mak)	Mean$\pm$SD	Median (Min-Mak)	P
Vücut Ağırlığı	$31,41 \pm 16,49$	28,0 (6 - 76)	$29,50 \pm 16,81$	24,0 (7 - 71)	0,31
VA Persentil	$33,29 \pm 28,36$	28,0 (1 - 96)	$30,89 \pm 30,04$	18,0 (1 - 95)	0,56
Boy	$128,94 \pm 26,86$	129,0 (67 - 175)	$125,67 \pm 27,39$	125,0 (72-175)	0,29
Boy Persentil	$36,09 \pm 29,96$	31,50 (1 - 99)	$32,16 \pm 28,74$	21,0 (1 - 99)	0,37
VKİ	$17,50 \pm 3,66$	17,04 (11,16-32,47)	$17,12 \pm 3,40$	16,21 (11,09-31,35)	0,40

Çalışmaya dahil edilen hastaların antropometrik ölçümleri yaş gruplarına göre incelendiğinde vücut ağırlığı persentili ortalama 31,48 ile 49-120 ay arasında diğer yaş gruplarına göre daha yüksek görülürken istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,392$). Yine boy uzunluğu persentili yaş grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Hastaların VKİ yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında 121 ayın üzerindeki grupta diğer iki gruba göre daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($<0,001$). Hastaların antropometrik ölçümleri yaş gruplarına göre karşılaştırılması Tablo 4.8’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 8: Hastaların antropometrik ölçümleri yaş gruplarına göre karşılaştırılması

	<48		49-120		>121		
	Mean±SD	Median (min-mak)	Mean±SD	Median (min-mak)	Mean±SD	Median (min-mak)	P
VA per	33,79 ± 30,91	24,50 (1 - 96)	32,41 ± 27,94	26,5 (1 - 95)	31,42 ± 29,45	20,50 (1 - 91)	0,910
Boy per	36,23 ± 28,09	29,0 (1 - 99)	33,16 ± 29,22	22 (1 - 99)	34,72 ± 30,50	25,0 (1 - 98)	0,746
VKİ	16,33 ± 3,09	15,78 (11,45 – 28,15)	15,71 ± 2,22	15,36 (11,09 – 23,22)	19,34 ± 3,80	19,13 (13,01 – 32,47)	<0,001

Çalışmaya dahil edilen hastalar persentil gruplarına göre değerlendirildi. Vücut ağırlığı persentili incelendiğinde 51 (%20,7) hasta 3 persentilin altında idi. Bu hastaların tamamı çölyak hasta grubunda idi. VA persentil grupları hasta grubu ve kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p<0,001$). Çalışmaya katılan hastaların vücut ağırlığı, boy persentil grupları ve VKİ grupları arasında hasta ve kontrol grubunda cinsiyete göre karşılaştırılması Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4. 9: Çalışmaya katılan hastaların vücut ağırlığı, boy persentil grupları ve VKİ hasta ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması

		Kontrol				Toplam		
		Hasta Grubu		Grubu				
		n	%	n	%	n	%	P
VA persentil	<3	51	100	0	0	51	20,7	<0,001
	4-97	110	56,4	85	43,6	195	76,3	
Boy persentil	<3	40	74,5	0	0	40	16,3	<0,001
	4-97	117	58,8	82	41,2	199	81,2	
	>97	3	50,0	3	50,0	6	2,5	
VKİ	<18,5	129	75,0	43	25,0	172	70,2	<0,001
	18,6-24,5	28	43,0	37	57,0	65	26,5	
	24,6-29,9	2	33,3	4	66,7	6	2,5	
	>30,0	1	50,0	1	50,0	2	0,8	
Toplam		162	65,3	85	34,7	247	100	

Boy persentili incelendiğinde 40 (%16,3) hasta 3 persentilin altında iken 199 (%81,2) hasta 3-97 persentil arasında idi. Altı (%2,5) hasta ise 97 persentilin üzerinde idi. Boy persentili hasta ve kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0,001$).

VKİ grup olarak incelendiğinde 172 (%70,2) hasta vücut kitle indeksi 18,5'in altında iken 65 (%26,5) hasta 18,6-24,5 arasında idi. Altı (%2,4) hastada ise vücut kitle indeksi 24,5 ila 29,9 arasında tespit edilirken 2 (%0,8) hasta VKİ 30,0'un üzerinde saptandı. VKİ hasta ve kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0,001$).

Hastaların vücut ağırlığı persentil grubu hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre karşılaştırıldığında; VA persentili 3'ün altında olan 51 hastanın 30'u (%58,8) erkek, 21'i (%41,2) kız hasta grubunda idi. Kontrol grubunda VA persentili 3'ün altında olan hasta yoktu. VA persentil grubu hasta ve kontrol grubunda cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,511$). Çalışmaya katılan hastaların vücut ağırlığı, boy persentil grupları ve VKİ'nin hasta ve kontrol grubunda cinsiyete göre karşılaştırılması Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4. 10: Hastaların vücut ağırlığı, boy persentil grupları ve VKİ'nin hasta ve kontrol grubunda cinsiyete göre karşılaştırılması

		Hasta		Kontrol		P
		Kız n (%)	Erkek n (%)	Kız n (%)	Erkek n (%)	
VA persentil	<3	30 (58,8)	21 (41,2)	0 (0)	0 (0)	0,511
	4-97	66 (60,0)	44 (40,0)	45 (52,9)	40 (47,1)	
Boy persentil	<3	25 (62,5)	15 (37,5)	0 (0)	0 (0)	0,545
	4-97	68 (58,1)	49 (41,9)	43 (52,4)	39 (47,6)	
	>97	2 (66,7)	1 (33,3)	2 (66,7)	1 (33,3)	
VKi	<18,5	74 (57,4)	55 (42,6)	19 (44,2)	24 (55,8)	0,329
	18,6-24,5	20 (71,4)	8 (28,6)	22 (59,5)	15 (40,5)	
	24,6-29,9	1 (50,0)	1 (50,0)	3 (75,0)	1 (25,0)	
	>30,0	0 (0)	1 (100)	1 (100)	0 (0)	
Toplam		96 (38,8)	66 (26,7)	45 (18,2)	40 (16,1)	

Boy percentili incelendiğinde 3 percentil altında olan hasta grubunda 25 (%62,5) kız, 15 (%37,5) erkek hasta idi. Kontrol grubunda ise boy percentili 3'ün altında olan hasta mevcut değildi. Boy percentili 4-97 arasında olan hasta grubunda 68 (%58,1) kız, 49 (%41,9) erkek hasta; kontrol grubunda ise 43 (%52,4) kız, 39 (%47,6) erkek hasta mevcuttu. 97 percentil üzeri hasta grubunda 2 (%66,7) kız iken 1 (%33,3) hasta erkek idi. Kontrol grubunda ise 2 (%66,7) kız, 1 (%33,3) erkek hasta mevcuttu. Boy uzunluğu percentili hasta ve kontrol grubunda cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,545$).

Vücut kitle indeksi 18,5'un altında olan hasta grubunda 74 (%57,4) kız, 55 (%42,6) erkek; kontrol grubunda ise 19 (%44,2) kız, 24 (55,8) erkek hasta mevcuttu. Hastaların VKİ 18,6-24,5 arasında olan hasta grubunda 20 (%71,4) kız, 8 (%28,6) erkek; kontrol grubunda ise 22 (%59,5) kız, 15 (%40,5) erkek saptandı. Hastaların VKİ 24,5-29,9 arasında olan hasta grubunda 1 (%50,0) kız, 1 (%50,0) erkek iken kontrol grubunda ise 3 (%75,0) kız, 1 (%25,0) erkek hasta mevcuttu. Hastaların VKİ 29,9 üzerinde olan hasta grubunda ise 1 (%50,0) kız, 1 (%50,0) erkek iken kontrol grubunda ise 3 (%75,0) kız, 1 (%25,0) erkek hasta mevcuttu. Çalışmaya katılan hastaların VKİ hasta ve kontrol grubunda cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,329$).

Çalışmaya katılan hastaların başvuru anında bakılan hemogram parametreleri incelendi. Hastaların total lökosit sayısı $7,84 \pm 2,86$ K/uL birim iken kontrol grubunun $7,54 \pm 2,17$ K/uL birim olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların hasta ve kontrol grupları arasında hemoglobin (Hgb), hematokrit (Htc), mean corpuscular volüme (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), Red Blood Cell Distribution Width (RDW), monosit sayısı, bazofil sayısı ve eozinofil sayısı istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Hasta ve kontrol grupları arasında white blood cell (WBC), Red Blood Cell (RBC), nötrofil, lenfosit, platelet sayısı, Platelet Distribution Width (PDW), Mean Platelet Volume (MPV) değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Hastaların başvuru anındaki diyet öncesi hematolojik değerleri Tablo 4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 11: Hastaların başvuru anındaki hematolojik değerleri

	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		P
	Mean±SD	Median (Min-mak)	Mean±SD	Median (Min-mak)	
WBC	7,84 ± 2,86	7,2 (3,4 - 19)	7,54 ± 2,17	7,5 (2,4 - 14,7)	0,805
Hgb	12,56 ± 1,26	12,7 (9,1 - 15,7)	13,08 ± 1,24	13,2 (9,2 - 16)	0,001
Hct	37,22 ± 3,29	37 (28 - 45)	38,42 ± 3,41	39 (30 - 47)	0,009
RBC	4,76 ± 0,43	4,7 (3,7 - 6)	4,76 ± 0,36	4,78 (3,8 - 5,9)	0,924
MCV	78,17 ± 6,79	79 (56 - 100)	80,86 ± 6,68	82 (56 - 96)	0,001
MCH	25,87 ± 2,83	26 (17 - 34)	26,85 ± 2,65	27 (17 - 32)	0,002
MCHC	32,82 ± 1,33	33 (28 - 38)	33,18 ± 1,03	33 (30 - 37)	0,025
RDW	14,64 ± 3,08	14 (11 - 33)	13,55 ± 1,44	13 (11 - 21)	0,006
Nötrofil sayısı	3,79 ± 1,92	3,4 (1,2 - 13)	3,45 ± 1,39	3,4 (0,5 - 8,1)	0,466
Lenfosit sayısı	3,03 ± 1,32	2,7 (0,4 - 8,9)	3,23 ± 1,58	2,8 (1,1 - 11,2)	0,403
Monosit sayısı	0,56 ± 0,24	0,5 (0,15 - 1,8)	0,68 ± 0,85	0,6 (0 - 8)	0,001
Bazofil sayısı	0,05 ± 0,06	0,04 (0 - 0,3)	0,03 ± 0,05	0 (0 - 0,3)	0,001
Eozinofil sayısı	0,14 ± 0,16	0,1 (0 - 1)	0,22 ± 0,19	0,2 (0 - 0,8)	0,001
Platelet sayısı	349,83 ± 112,89	340 (171 - 1000)	326,06 ± 77,47	330 (180 - 639)	0,153
PDW	15,32 ± 2,31	16 (8 - 23)	15,47 ± 1,73	16 (9 - 17)	0,899
MPV	7,95 ± 1,32	7,9 (3,2 - 13)	7,96 ± 1	8 (6 - 11)	0,803

Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda total lökosit sayısı incelendiğinde 34 (%14,0) hastada lökositoz saptanırken bu hastaların 24'ü (%70,6) çölyak hasta grubunda idi. Olguların 6'sında (%2,5) lökopeni saptanırken bu hastaların 3'ü (%50) çölyak hasta grubunda tanı almıştı. Olguların 202'si (%83,5) total lökosit değeri normal referans aralıklarında tespit edildi. Total lökosit sayısı açısından çölyak hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edilmedi (p=0,579). Çalışmaya dahil edilen tüm grupların WBC, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, trombosit sayısı, PDW ve MPV değerleri çölyak hasta grubu ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması Tablo 4.12'de gösterilmiştir. Hastaların nötrofil, lenfosit, eozinofil, trombosit sayısı, PDW ve MPV değerleri çölyak hasta grubu ve kontrol grubunda aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Tablo 4. 12: Olguların WBC, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, trombosit sayısı, PDW ve MPV değerlerinin çölyak hasta grubu ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması

		Hasta		Kontrol		Toplam		P
		N	%	n	%	n	%	
WBC (10³/µL)	<i>Lökopeni</i>	3	50	3	50	6	2,5	0,579
	<i>Normal</i>	130	64,4	72	35,6	202	83,5	
	<i>Lökositoz</i>	24	70,6	10	29,4	34	14,0	
Nötrofil (10³/µL)	<i>Nötropeni</i>	10	62,5	6	37,5	16	6,6	0,623
	<i>Normal</i>	142	64,5	78	35,5	220	90,9	
	<i>Nötrofili</i>	5	83,4	1	16,6	6	2,5	
Lenfosit (10³/µL)	<i>Lenfopeni</i>	5	55,5	4	44,5	9	3,7	0,158
	<i>Normal</i>	152	65,5	80	34,5	232	95,9	
	<i>Lenfositoz</i>	0	0	1	100	1	0,4	
Eozinofil (10³/µL)	<i>Normal</i>	147	66,2	75	33,8	222	91,7	0,114
	<i>Eozinofili</i>	10	50	10	50	20	8,3	
Trombosit (10³/µL)	<i>Normal</i>	140	63,9	79	36,1	219	90,5	0,623
	<i>Trombositoz</i>	17	73,9	6	26,1	23	9,5	
PDW	<i>Düşük</i>	3	75	1	25	4	1,6	0,672
	<i>Normal</i>	22	70,9	9	29,1	31	12,8	
	<i>Yüksek</i>	132	63,7	75	36,3	207	85,6	
MPV	<i>Düşük</i>	65	68,4	30	31,6	95	39,6	0,319
	<i>Normal</i>	88	61,5	55	38,5	143	59,6	
	<i>Yüksek</i>	2	100	0	0	2	0,8	

Çalışmaya dahil edilen olguların anemi parametreleri incelendiğinde 58 (%24,0) hastada hgb değerleri yaşa göre referans aralığının altında tespit edilirken bu hastaların %77,6'sı (n:45) çölyak hasta grubunda saptandı. Çölyak hasta grubunda 112 (%60,9) hastada hgb değerleri yaşa göre normal referans aralığında tespit edildi. Hgb değerlerinin yaşa göre referans aralıklarına göre çölyak hasta grubu ve kontrol grubunda karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Ayrıca Htc, MCV ve RDW değerleri çölyak hasta grubu ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı idi. Ancak meintzer indeksinin <13 ve >13 şeklinde iki gruba ayırdığımızda çölyak grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Olguların anemi parametreleri çölyak hasta grubu ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması Tablo 4.13'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 13: Olguların anemi parametreleri çölyak hasta grubu ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması

		Hasta		Kontrol		Toplam		P
		n	%	n	%	n	%	
Hemoglobin	Düşük	45	77,6	13	22,4	58	24,0	0,019
	Normal	112	60,9	72	39,1	184	76,0	
Hematokrit	Düşük	51	77,3	15	22,7	66	27,3	0,008
	Normal	106	60,3	70	39,7	176	72,7	
MCV	Düşük	39	76,5	12	12,5	51	21,1	0,035
	Normal	118	61,8	73	38,2	191	78,9	
RBC	Düşük	5	83,4	1	16,6	6	2,5	0,437
	Normal	145	63,9	82	36,1	227	93,8	
	Yüksek	7	77,8	2	22,2	9	3,7	
RDW	Düşük	27	65,9	14	34,1	41	16,9	0,010
	Normal	104	60,5	68	39,5 ^b	172	71,1	
	Yüksek	26	89,7	3	10,3	29	12	
Meintzer	≤13	11	78,6	3	21,4	14	5,8	0,210
İndeksi	> 13	146	64	82	36	228	94,2	

Çalışmaya katılan hastaların başvuru anında bakılan hemogram parametrelerinden hesaplanan indeksler incelendi. Hastaların meintzer indeksi minimum 9,49, maksimum 21,3 iken ortalama $16,79 \pm 2,38$ idi. Hastaların başvuru anındaki diyet öncesi hematolojik indeks değerleri Tablo 4.14’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 14: Hastaların başvuru anındaki diyet öncesi hematolojik indeks değerleri

	Mean±SD	Median (Min-mak)
MEİNTZER	16,79 ± 2,38	16,73 (9,49- 21,3)
NLO	1,37 ± 0,86	1,23 (0,20 - 7,5)
LMO	6,07 ± 3,82	5,5 (0,43 - 44)
PLO	125,03 ± 62,17	119,24 (36,06 - 830)
RPO	0,04 ± 0,01	0,04 (0,01 - 0,12)

NLO: Nötrofil lenfosit oranı LMO: Lenfosit monosit oranı PLO: Platelet lenfosit oranı

RPO: eritrosit dağılım genişliği ve platelet oranı

Çalışmaya katılan olguların başvuru anında bakılan hemogram parametrelerinden hesaplanan indeksler incelendi. Olguların meintzer indeksi hasta grubunda $16,6 \pm 2,46$ iken kontrol grubunda $17,14 \pm 2,19$ olarak saptandı. Olguların hasta ve kontrol grupları arasında meintzer indeksi istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0,043$). Hasta ve kontrol grupları arasında NLO, LMO, PLO ve RPO değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Olguların başvuru anındaki diyet öncesi hematolojik indeks değerleri hasta ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması Tablo 4.15’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 15: Olguların başvuru anındaki (glutensiz diyet başlama öncesi) hematolojik indeks değerleri hasta ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması

	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		P
	Mean $\pm$ SD	Median (Min-mak)	Mean $\pm$ SD	Median (Min-mak)	
MEİNTZER	$16,6 \pm 2,46$	16,52 (9,5 - 21,98)	$17,14 \pm 2,19$	17,08 (9,49 - 20,37)	0,043
NLO	$1,42 \pm 0,92$	1,25 (0,2 - 7,5)	$1,27 \pm 0,73$	1,13 (0,21 - 3,43)	0,176
LMO	$5,82 \pm 2,45$	5,5 (0,8 - 19,33)	$6,54 \pm 5,53$	5,5 (0,44 - 44)	0,619
PLO	$130,4 \pm 71,3$	121 (36,07 - 830)	$115,06 \pm 38,3$	118,06 (40,36 - 200,59)	0,141
RPO	$0,05 \pm 0,02$	0,04 (0,02 - 0,12)	$0,04 \pm 0,01$	0,04 (0,03 - 0,07)	0,843

NLO: Nötrofil lenfosit oranı, LMO: Lenfosit monosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı, RPO: eritrosit dağılım genişliği ve platelet oranı.

Çalışmaya katılan tüm olguların başvuru anında bakılan biyokimya parametreleri incelendiğinde glikoz, kreatinin, AST, sodyum, potasyum, klor, fosfor, magnezyum, total protein, sedimentasyon, CRP değerlerinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Hastaların hasta ve kontrol grubunda üre ($p=0,033$), ALT ($p<0,001$), kalsiyum ($p<0,001$), albümin ($p=0,009$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi. Hastaların başvuru anındaki diyet öncesi biyokimya değerleri Tablo 4.16’da gösterilmiştir.

Tablo 4. 16: Olguların başvuru anındaki (glutensiz diyet başlama öncesi) biyokimya değerleri hasta ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması

	Hasta		Kontrol		P
	Mean±SD	Median (Min-mak)	Mean±SD	Median (Min-mak)	
Glikoz	91,41 ± 30,64	87 (58 - 310)	89,16 ± 10,47	89 (67 - 135)	0,181
Üre	21,19 ± 7,14	21 (5,6 - 45)	22,93 ± 7,52	23 (0,49 - 42)	0,033
Kreatinin	0,41 ± 0,15	0,4 (0,08 - 0,9)	0,88 ± 4,08	0,4 (0,16 - 38)	0,197
ALT	20,27 ± 13,43	17 (8 - 132)	14,73 ± 6	14 (6 - 38)	<0,001
AST	31,23 ± 15,39	29 (11 - 136)	28,29 ± 10,29	27 (12 - 60)	0,209
Sodyum	137,83 ± 2,49	138 (130 - 144)	137,95 ± 2,04	138 (132 - 144)	0,912
Potasyum	4,32 ± 0,35	4,3 (3,4 - 5,6)	4,41 ± 0,34	4,4 (3,7 - 5,2)	0,057
Klor	104,87 ± 2,85	105 (95 - 112)	103,77 ± 10,64	105 (9,4 - 113)	0,575
Kalsiyum	9,69 ± 0,47	9,7 (8,1 - 11)	9,99 ± 1,11	10 (4,9 - 12)	<0,001
Fosfor	4,61 ± 0,73	4,6 (2,6 - 6,8)	4,66 ± 0,81	4,6 (2,2 - 6,5)	0,411
Mg	1,97 ± 0,17	2 (1,2 - 2,3)	1,98 ± 0,19	2 (1,2 - 2,4)	0,427
T. Protein	4,62 ± 5,54	5 (4,6 - 6,9)	4,66 ± 6,45	5,15 (4,4 - 6,3)	0,858
Albümin	4,57 ± 3,25	4,3 (2,4 - 4,4)	4,98 ± 0,39	4,5 (4 - 7,3)	0,009
CRP	2,06 ± 2,77	1 (0,1 - 26)	2,93 ± 4,45	1 (0,1 - 26)	0,304
Sedim	6,39 ± 7,46	4 (1 - 60)	4,91 ± 4,48	3 (1 - 23)	0,158

Çalışmaya dahil edilen olguların biyokimyasal parametreleri referans değerlerine göre incelendi. Tüm olguların 20'sinde (%10,1) glikoz değerlerinde yükseklik tespit edilirken bu hastaların 13'ü (%65,0) çölyak hasta grubunda tanı almıştı. Ancak istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. Olguların üre, ALT, AST, Na, K, klor, kalsiyum, fosfor, magnezyum, total protein ve albümin referans değerleri çölyak hasta grubu ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. Olguların biyokimyasal

parametrelerin referans aralıkları çölyak hasta grubu ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması Tablo 4.17’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 17: Olguların biyokimyasal parametrelerin referans aralıkları çölyak hasta grubu ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması

		Çölyak hasta		Kontrol		Toplam		P
		n	%	n	%	n	%	
Glikoz	<i>Normal</i>	103	57,9	75	42,1	178	89,9	0,358
	<i>Yüksek</i>	13	65,0	7	35,0	20	10,1	
Üre	<i>Düşük</i>	7	3,1	5	2,2	12	5,4	0,348
	<i>Normal</i>	135	60,2	68	30,4	203	90,6	
	<i>Yüksek</i>	4	1,7	5	2,2	9	4	
ALT	<i>Normal</i>	149	62	85	35,4	234	97,5	0,070
	<i>Yüksek</i>	6	2,5	0	0	6	2,5	
AST	<i>Normal</i>	147	63,9	83	36	220	95,6	0,524
	<i>Yüksek</i>	8	3,5	2	0,9	10	4,4	
Na	<i>Düşük</i>	26	10,8	7	2,9	33	13,7	0,070
	<i>Normal</i>	129	53,8	78	32,5	207	86,3	
Potasyum	<i>Düşük</i>	2	0,8	0	0	2	0,8	0,552
	<i>Normal</i>	147	61,3	81	33,7	228	95	
	<i>Yüksek</i>	6	2,5	4	1,7	10	4,2	
Klor	<i>Düşük</i>	1	0,4	1	0,4	2	0,8	0,793
	<i>Normal</i>	100	41,8	52	20,9	152	63,6	
	<i>Yüksek</i>	53	22,2	32	13,4	85	35,6	
Kalsiyum	<i>Düşük</i>	5	2	3	1,3	8	3,3	0,077
	<i>Normal</i>	148	62	75	31,4	223	93,4	
	<i>Yüksek</i>	1	0,4	7	2,9	8	3,3	
Fosfor	<i>Düşük</i>	17	7,1	10	4,1	27	11,3	0,949
	<i>Normal</i>	124	51,9	67	28	191	79,9	
	<i>Yüksek</i>	13	5,4	8	3,3	21	8,8	
Magnezyum	<i>Düşük</i>	3	1,3	2	8,7	5	2,1	0,579
	<i>Normal</i>	151	63,4	82	34,5	233	97,9	
T. Protein	<i>Düşük</i>	12	5,9	3	1,4	15	7,3	0,343
	<i>Normal</i>	113	55,7	72	35,5	185	91,2	
	<i>Yüksek</i>	2	1	1	0,5	3	1,5	
Albümin	<i>Düşük</i>	6	2,6	0	0	6	2,6	0,368
	<i>Normal</i>	145	61,2	84	35,4	229	96,6	
	<i>Yüksek</i>	1	0,4	1	0,4	2	0,8	

Çalışmaya katılan olguların başvuru anında bakılan hormon, vitamin ve immunglobin değerleri incelendiğinde; demir, parathormon, B12, çinko, folik asit, vitamin D, immunglobülin A ve G değerlerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Olguların ferritin (p=0,001), demir bağlama kapasitesi (p=0,012), TSH (p=0,006), T4 (p=0,001) değerlerinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık gözlemlendi. Çalışmaya katılan hastaların başvuru anında bakılan hormon, vitamin ve immunglobin değerlerin hasta ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması Tablo 4.18’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 18: Çalışmaya katılan olguların başvuru anında bakılan hormon, vitamin ve immunglobin değerlerinin hasta ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması

	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		P
	Mean±SD	Median (Min-mak)	Mean±SD	Median (Min-mak)	
Ferritin	15,64 ± 13,82	12 (1 - 107)	46,74 ± 36,22	36 (6 - 199)	0,001
Demir	63,5 ± 35,01	56 (11 - 198)	71,14 ± 35,49	69 (7 - 169)	0,091
FeBaK	315,19 ± 74,15	313 (61 - 483)	295,41 ± 66,37	286 (137 - 495)	0,012
TSH	2,58 ± 1,22	2,3 (0,6 - 6,5)	2,11 ± 0,99	1,9 (0,4 - 4,6)	0,006
T4	1,13 ± 0,63	1,1 (0,5 - 8)	1,25 ± 0,17	1,3 (0,8 - 1,8)	0,001
HbA1c	5,95 ± 1,85	5,3 (4,1 - 18,4)			
PTH	40,38 ± 24,05	32 (4,9 - 101)	39,56 ± 16,08	39 (17 - 75)	0,698
B12	413,8 ± 247,65	358 (83 - 1800)	391,51 ± 168,42	370 (100 - 1006)	0,817
Çinko	9,66 ± 2,08	10 (5 - 17)	10 ± 0	10 (10 - 10)	0,802
Folik asit	10,46 ± 5,36	10 (2 - 23)	9,69 ± 4,5	9 (2 - 20)	0,293
Vit D	21,69 ± 11,39	21 (2 - 74)	19,73 ± 12,17	17 (2 - 65)	0,190
Ig G	832,82 ± 292,44	852,5 (22 - 1370)	954,43 ± 162,14	909,5 (679 - 1290)	0,150
Ig A	130,78 ± 92,08	117 (1 - 927)	96,2 ± 48,24	86 (29 - 181)	0,059

FeBaK: Demir bağlama kapasitesi, TSH: Tiroid stimulan hormon, PTH: Parathormon, Ig G: Immunglobülin G, Ig A: Immunglobülin A, Vit D: D vitamini

Çalışmaya dahil edilen olguların biyokimyasal parametreleri referans değerlerine göre incelendi. Olguların 123’ünde (%52,2) ferritin düzeyleri referans aralığına göre normal sınırların altında saptanırken bu hastaların 110’u (%89,4) çölyak hasta grubunda idi. Olguların ferritin düzeyleri 109’unda (%46,2) normal referans

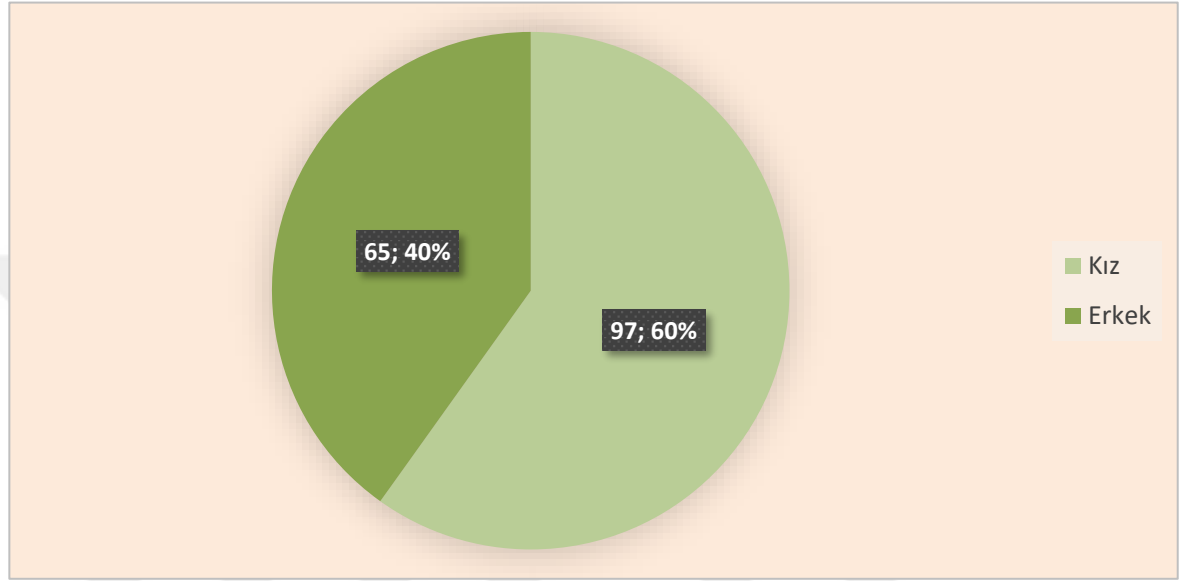
sınırlarda tespit edilirken bu hastaların 68'i (%62,4) kontrol grubunda saptandı. Olguların ferritin düzeyi çölyak hasta grubu ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu ($p<0,001$). Çalışmaya dahil edilen olguların demir, demir bağlama kapasitesi, B12, folik asit ve vitamin D düzeyleri referans aralıklarına göre çölyak hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. Olguların ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, B12, folik asit ve vit D değerleri referans aralıklarına göre çölyak hasta grubu ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması Tablo 4.19'da gösterilmiştir.

Tablo 4. 19: Olguların ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, B12, folik asit ve vitamin D değerleri referans aralıklarına göre çölyak hasta grubu ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması

		Hasta		Kontrol		Toplam		P
		n	%	N	%	n	%	
Ferritin	<19	110	89,4	13	10,6	123	52,2	0,001
	20-142	41	37,6	68	62,4	109	46,2	
	>143	0	0	4	100	4	1,6	
Demir	<21	9	4,6	7	3,6	16	8,2	0,691
	22-184	104	53,3	74	37,9	178	91,3	
	>185	1	0,05	0	0	1	0,05	
Demir Bağlama kapasitesi	<250	18	9,3	15	7,8	33	17,2	0,317
	251-400	77	40,1	60	31,3	137	71,3	
	>401	16	8,3	6	3,1	22	11,4	
B12	<220	32	13,8	12	5,2	44	19	0,186
	221-940	110	47,4	72	31	182	78,4	
	>941	5	2,2	1	0,4	6	2,6	
Folik asit	<3,0	10	5,3	4	2,2	14	7,5	0,066
	3,01-21,0	87	46,8	81	43,6	168	90,3	
	>21,01	4	2,2	0	0	4	2,2	

4.2. Çölyak Hasta Grubunun Demografik Verileri

Çölyak Hastalığı tanısı konulan 162 hastanın 97'si (%59,9) kız iken 65'i (%39,1) erkek idi. Çalışmaya katılan çölyak hastaların cinsiyete göre dağılımı Şekil 5'de gösterilmiştir.



Şekil 4. 5: Çalışmaya katılan çölyak hastalarının cinsiyete göre dağılımı

ÇH tanısı konulan hastaların yaş ortalamaları cinsiyete göre incelendiğinde kızlarda $105,90 \pm 51,49$ ay iken erkeklerde $105,46 \pm 51,33$ ay olarak tespit edildi. Çölyak hastalarında erkekler ile kızların tanı yaşları karşılaştırıldığında olgular arasında cinsiyet bakımından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,968$). Hastaların tanı yaş ortalamaları cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.20'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 20: Hastaların tanı yaş ortalamaları cinsiyete göre dağılımı

YAŞ (Ay olarak)		Mean±SD	Median (Min-Mak)	p
Cinsiyet	Kız	105,90±51,49	111,00 (15-204)	0,968
	Erkek	105,46±51,33	117,00 (9-204)	

Çalışmaya katılan çölyak hastalarının yaş grupları incelendiğinde 70 (%43,2) hasta 121 ayın üzerinde iken 63 (%38,9) hasta 49-120 arasında idi. Hastaların 29'u

(%17,9) ise 48 ayın altında tanı almıştı. Çölyak hastaları yaş grubuna ve cinsiyete göre incelendiğinde; 121 ay üzerindeki hastaların 41'i (%58,4) kız iken 29'u (%41,4) erkek idi. Hastaların 49-120 ay arasındakilerin 40'ı (%63,5) kız iken 23'ü (%36,5) erkek hasta olarak saptandı. 48 ay altındaki 29 hastanın 16'sı (%55,20) kız iken 13'ü (%44,8) erkek idi. Çölyak hastaları yaş grubuna ve cinsiyete göre karşılaştırıldığında inceleme sonucunda anlamlı fark tespit edilmedi. Çölyak hastaları yaş grubuna ve cinsiyete göre karşılaştırılması Tablo 4.21'de gösterildi.

Tablo 4. 21:Çölyak hastaları yaş grubuna ve cinsiyete göre karşılaştırılması

Yaş Grubu	Kız		Erkek		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
<48	16	55,20	13	44,80	29	17,90	0,719
49-120	40	63,50	23	36,50	63	38,90	
>121	41	58,40	29	41,40	70	43,20	
Toplam	97	59,90	65	40,10	162	100,00	

ÇH tanısı konulan hastaların antropometrik ölçümleri cinsiyete göre incelendiğinde; VA ortalama kız hastalarda $28,72 \pm 15,06$ iken erkek hastalarda $29,46 \pm 16,85$ idi. VA değerleri erkeklerde kızlara göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. ÇH tanısı konulan hastaların antropometrik ölçümlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması Tablo 4.22'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 22: Çölyak Hastalığı tanısı konulan hastaların antropometrik ölçümlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Kız		Erkek		p
	Mean $\pm$ SD	Median (Min-mak)	Mean $\pm$ SD	Median (Min-mak)	
VA	28,72 $\pm$ 15,06	25,0 (6 - 66)	29,46 $\pm$ 16,85	25,0 (6 - 71)	0,963
VA Persentil	25,44 $\pm$ 26,58	16 (1 - 91)	20,13 $\pm$ 24,3	8 (1 - 91)	0,338
Boy	127,13 $\pm$ 26,61	125 (67 - 175)	127,32 $\pm$ 27,63	127,0 (72-175)	0,914
Boy Persentil	33,53 $\pm$ 30,85	26,0 (1 - 98)	26,92 $\pm$ 27,39	18,0 (1 - 97)	0,303
VKİ	16,46 $\pm$ 2,89	15,97 (11,45–25,78)	16,60 $\pm$ 3,35	15,51 (12,50 -31,50)	0,579

Vücut ağırlığı persentil ortalaması kız hastalarda $25,44 \pm 26,58$ iken erkek hastalarda $20,13 \pm 21,3$ idi. Kız hastalarda VA persentil değerleri erkek hastalara göre daha yüksek tespit edilirken istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,338$).

Çölyak hastalarının boy ortalaması kız hastalarda $127,13 \pm 26,61$ iken erkek hastalarda $127,32 \pm 27,62$ idi. Boy uzunluğu kız hastalarla erkek hastalar arasında birbirine yakın idi ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($0,914$).

Hastaların boy uzunluğu persentil ortalaması kız hastalarda $33,53 \pm 30,85$ iken erkek hastalarda boy persentil ortalaması $26,92 \pm 27,30$ idi. Kız hastalar ile erkek hastaların boy persentil kıyaslaması yapıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çölyak hastalarının vücut kitle indeksi kız hastalarda ortalama $16,46 \pm 2,89$ iken boy ortancası 15,97 minimum 11,45, maksimum 25,78 aralığında saptanmıştır. Erkek hastalarda vücut kitle indeksi ortalaması $16,60 \pm 3,35$ iken vücut kitle indeksi ortancası 15,51, minimum 12,50, maksimum 31,50 aralığında saptanmıştır. VKİ kız hastalarla erkek hastaların arasında karşılaştırma yapıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($0,579$).

Çalışmaya dahil edilen çölyak hastaların antropometrik ölçümleri yaş gruplarına göre irdelendi. Çölyak hastaların 121 ayın üzerindeki grupta vücut ağırlığı persentili $24,59 \pm 28,27$ iken 49-120 ay arasındaki yaş grubunda $23,13 \pm 23,22$ olarak tespit edildi. Hastaların 48 ayın altındaki grupta ise vücut ağırlığı persentili $20,52 \pm 25,20$ idi. Çölyak hastalarında 121 ayın üzerindeki persentil değerleri diğer yaş gruplarına göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hastaların antropometrik ölçümleri yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 4.23’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 23: Hastaların antropometrik ölçümleri yaş gruplarına göre dağılımı

	<48 ay		49-120 ay		>121 ay		
	Mean±SD	Median (Min-mak)	Mean±SD	Median (Min-mak)	Mean±SD	Median (Min-mak)	p
VA Persentil	20,52 ± 25,20	8 (1 -85)	23,13± 23,22	16 (1 - 72)	24,59 ± 28,27	8,50 (1- 91)	0,649
Boy Persentil	31,34± 28,01	29 (1 - 87)	26,87± 27,31	18 (1 - 91)	34,10± 32,02	24,0 (1 - 98)	0,522
VKİ	15,21± 1,95	14,70 (11,45–19,56)	15,25±1,89	14,86 (11,78-21,46)	18,17± 3,50	17,78 (13,01-31,35)	<0,001

Çalışmaya dahil edilen çölyak hastalarının VA persentil, boy persentil ve VKİ gruplarının cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çölyak hastalarının VA persentil, boy persentil ve VKİ gruplarının cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.24’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 24: Çölyak hastalarının VA persentil, boy persentil ve VKİ gruplarının cinsiyete göre dağılımı

		Kız n (%)	Erkek n (%)	p
VA persentil	<3	30 (58,8)	21 (41,2)	0,511
	4-97	66 (60,0)	44 (40,0)	
Boy persentil	<3	25 (62,5)	15 (37,5)	0,545
	4-97	68 (58,1)	49 (41,9)	
	>97	2 (66,7)	1 (33,3)	
VKİ	<18,5	74 (57,4)	55 (42,6)	0,329
	18,6-24,5	20 (71,4)	8 (28,6)	
	24,6-29,9	1 (50,0)	1 (50,0)	
	>30,0	0 (0)	1 (100)	
	Toplam	96 (38,8)	66 (26,7)	

Çölyak hastalarının antropometrik ölçüm grupları yaş gruplarına göre incelendiğinde vücut ağırlığı persentil grubunda 61 hasta 3 persentilin altında idi. Bu hastaların 23’ü (%45,1) 121 ayın üzerinde iken 18’i (%35,3) 49-120 ay arasında tanı almıştı. Hastaların 10’u (%19,6) 48 ayın altında olduğu belirlendi. VA persentil değerleri yaş grupları arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı olarak fark tespit edilmedi. Hastaların antropometrik ölçüm gruplarının yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 4.25’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 25: Hastaların antropometrik ölçüm gruplarının yaş gruplarına göre dağılımı

		<48 ay	49-120 ay	>121 ay	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
VA persentil	<3	10 (19,6)	18 (35,3)	23 (45,1)	0,839
	4-97	19 (17,3)	44 (40,0)	47 (42,7)	
Boy persentil	<3	6 (15,0)	17 (42,5)	17 (42,5)	0,345
	4-97	23 (19,7)	44 (37,6)	50 (42,7)	
	>97	0 (0)	0 (0)	3 (100)	
VKi	<18,5	28 (21,7)	58 (45,0)	43 (33,3)	<0,001
	18,5-24,5	1 (3,6)	3 (10,7)	24 (85,7)	
	24,6-29,9	0 (0)	0 (0)	2 (100)	
	>30,0	0 (0)	0 (0)	1 (100)	

Hastaların boy persentil değerleri yaş gruplarına göre anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,345). Çölyak hastaların antropometrik ölçüm grupları yaş gruplarına göre incelendiğinde VKİ değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi (p<0,001).

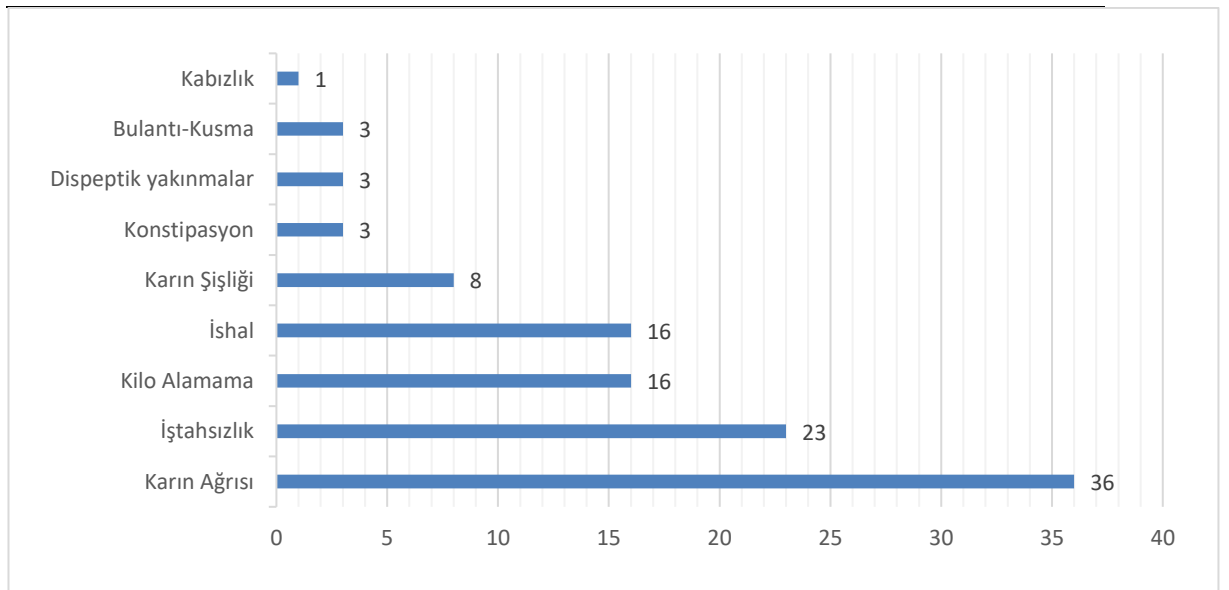
4.3. Çölyak Hasta Grubunda Klinik

Çölyak hastalarının 94'unun (%58,02) intestinal, 49'unun (%30,2) intestinal dışı belirtiler ile başvurduğu görüldü. Çölyak hastalarının 19'unda (%11,8) ise semptom olmadan başvurduğu gözlemlendi. En sık karşılaşılan intestinal başvuru yakınmalarından 36 (%22,2) hastada karın ağrısı idi. Diğer intestinal semptomlar sırasıyla 16 (%9,8) hastada ishal, 8 (%4,9) hastada karın şişliği, 3 (%1,9) hastada konstipasyon, 23 (%14,2) hastada iştahsızlık, 16 (%9,9) hastada kilo alamama, 3 (%1,9) hastada midede yanma, 1 (%0,6) hastada kabızlık, 3 (%1,9) hastada bulantı ve/veya kusma idi. En sık karşılaşılan intestinal dışı semptom ise 17 (%10,5) hastada gelişme geriliği, sonra 6 (%3,8) hastada gözlenen demir eksikliği anemisi ve halsizlikten ardından diğer extraintestinal semptom 5 (%2,9) hastada boy kısalığı olarak tespit edildi. Hastaların başvuru şikayetlerinin dağılımı Tablo 4.26'da

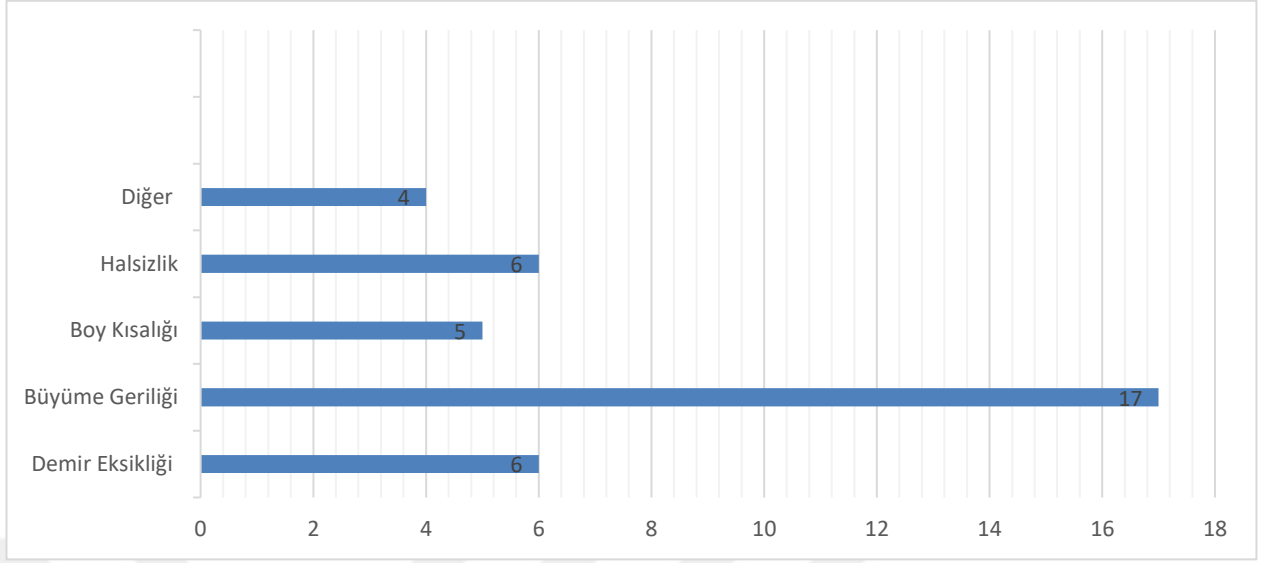
gösterilmiştir. Çölyak hastalarının başvuru şikayetlerinin intestinal ve extraintestinal şikayetlere göre dağılımı Şekil 4.6 ve 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 26: Çölyak hastalarının başvuru şikayetlerinin dağılımı

	Sıklık (n)	Yüzde (%)
Yok	19	11,7
Gelişme Geriliği	17	10,5
İshal	16	9,8
Karın Şişliği	8	4,9
Karın Ağrısı	36	22,2
Konstipasyon	3	1,9
İştahsızlık	23	14,2
Kilo Alamama	16	9,9
Boy Kısaldığı	5	2,9
Demir Eksikliği	6	3,8
Midede Yanma	3	1,9
Kabızlık	1	0,6
Bulantı-Kusma	3	1,9
Halsizlik	6	3,8
Total	162	100



Şekil 4. 6: Çölyak hastaların intestinal başvuru şikayetleri



Şekil 4. 7: Çölyak hastaların intestinal dışı başvuru şikayetleri

Çalışmamızda ki 135 hastanın histopatolojik sonuçları Modifiye Marsh evrelemesine göre değerlendirildiğinde hastaların 6'sında (%4,4) Tip 2, 29'unda (%21,5) Tip 3a, 66'sında (%48,9) Tip 3b, 34'ünde (%25,2) Tip 3c olduğu tespit edildi. Daha önceki tiplendirme gruplamasında göre Tip 4 kaydedilen hastalar yeni sınıflamaya göre tekrar değerlendirildi. Çalışmaya katılan hastaların histopatolojik olarak Marsh evrelemesine göre dağılımı Tablo 4.27'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 27: Çalışmaya katılan hastaların histopatolojik olarak Modifiye Marsh evrelemesine göre dağılımı

Patoloji	n	%
Tip 0	0	0
Tip 2	6	4,4
Tip 3a	29	21,5
Tip 3b	66	48,9
Tip 3c	34	25,2
Total	135	100

Çalışmaya katılan hastaların 43 (%26,5)'ünde çölyak hastalığına ek başka bir hastalığı mevcuttu. Bu hastalıklar irdelendiğinde en sık 25 (%10,1) hastada Tip 1 DM olduğu görüldü. Diğer hastalıklar ise şöyle sıralanmaktadır: 5 (%2) hastada

hipotiroidi, 2 (%0,8) hastada nefrotik sendrom, 2 (%0,8) hastada epilepsi, 1 (%0,4) hastada rektal prolapsus, 1 (%0,4) hastada depresyon, 1 (%0,4) hastada opere VSD, 1 (%0,4) hastada ailevi akdeniz ateşi (FMF), 1 (%0,4) hastada down sendromu, 1 (%0,4) hastada opere kist hidatik, 1 (%0,4) hastada nörofibratozis, 1 (%0,4) hastada talasemi minör. Çalışmaya katılan çölyak hastalığına eşlik eden ek hastalıkların dağılımı Tablo 4.28’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 28: Çölyak hastalığına eşlik eden ek hastalıkların dağılımı

	Sıklık (n)	Yüzde (%)
Yok	119	48,2
Tip 1 DM	25	10,1
Hipotiroidi	5	2,0
Rektal Prolapsus	1	0,4
Nefrotik Sendrom	2	0,8
Epilepsi	2	0,8
Depresyon	1	0,4
Opere VSD	1	0,4
FMF	1	0,4
Down Sendromu	1	0,4
Opere Kist Hidatik	1	0,4
Nörofibratozis	1	0,4
Talesemi Minör	1	0,4
Opere Pilor Stenoza	1	0,4
TOTAL	162	65,6

Çölyak hastaların genetik tetkikleri incelendiğinde; HLA DQ2 bakılan 138 hastanın 129 unda (%52,2) pozitifken, 9’unda (%3,6) negatif saptanmıştır. HLA DQ8 bakılan 136 hastanın 73’ünde (%29,6) pozitif iken, 63’ünde (%25,5) negatif saptanmıştır. Hastaların HLA DQ2 ve HLA DQ8 sonuçlarının dağılımı Tablo 4.29’da gösterilmiştir.

Tablo 4. 29: Hastaların HLA DQ2 ve HLA DQ8 sonuçlarının dağılımı

		Sıklık (n)	Yüzde (%)
HLA DQ2	Pozitif	129	52,2
	Negatif	9	3,6
	Total	138	55,9
HLA DQ8	Pozitif	73	29,6
	Negatif	63	25,5
	Total	136	55,1

Çölyak hastaların kemik dansitometri Z skoru incelendiğinde; -2 değer altında 9 hasta (% 16,7), -1 ile -2 arasında 24 hasta (%44,4), -1 üzerinde 21 hasta (%38,9) vardı.

Tablo 4. 30: Hastaların kemik dansitometre ölçüm aralıkları

Kemik dansitometre	Sıklık (n)	Yüzde (%)
<-2	9	16,7
-1/-2	24	44,4
>-1	21	38,9

Çalışmaya dahil edilen çölyak hastalarının tam kan parametrelerinin ortalama, ortanca, minimum ve maksimum değerleri incelendi. Hastaların tam kan parametre değerlerin dağılımı Tablo 4.30'da gösterilmiştir.

Tablo 4. 31: Hastaların tam kan parametre değerlerin dağılımı

	Mean±SD	Median (Min-mak)
WBC	7,84±2,86	7,20 (3,40-19,00)
Hgb	12,56±1,26	12,7 (9,10-15,70)
RBC	4,76 ± 0,43	4,7 (3,7 - 6)
MCV	78,17 ± 6,79	79 (56 - 100)
MCH	25,87 ± 2,83	26 (17 - 34)
MCHC	32,82 ± 1,33	33 (28 - 38)
RDW	14,64 ± 3,08	14 (11 - 33)
Nötrofil sayısı	3,79 ± 1,92	3,4 (1,2 - 13)
Lenfosit sayısı	3,03 ± 1,32	2,7 (0,4 - 8,9)
Monosit sayısı	0,56 ± 0,24	0,5 (0,15 - 1,8)
Bazofil sayısı	0,05 ± 0,06	0,04 (0 - 0,3)
Eozinofil sayısı	0,14 ± 0,16	0,1 (0 - 1)
Platelet sayısı	349,83 ± 112,89	340 (171 - 1000)
PDW	15,32 ± 2,31	16 (8 - 23)
MPV	7,95 ± 1,32	7,9 (3,2 - 13)

WBC: White blood cell, Hgb: Hemoglobin, RBC: Red Blood Cell, MCV: Mean Corpuscular Hemoglobin, MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin, MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, RDW: Red Cell Distribution Width, PDW: Platelet Distribution Width, MPV: Mean platelet volume.

Çölyak hastalarının tam kan parametrelerinin dağılımı cinsiyete göre incelendiğinde WBC değerleri kızlarda erkeklere göre daha yüksek tespit edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,698$). Hastaların RBC değerleri cinsiyete göre istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0,003$). Çölyak hastalarının Hgb, Htc, MCV, MCH, MCHC, RDW, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, monosit sayısı, bazofil sayısı, eozinofil sayısı, platelet sayısı, PDW ve MPV değerleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. Çölyak hastalarının tam kan parametreleri cinsiyete göre karşılaştırılması Tablo 4.32’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 32: Çölyak hastalarının tam kan parametreleri cinsiyete göre karşılaştırılması

	Kız		Erkek		
	Mean±SD	Median (Min-mak)	Mean±SD	Median (Min-mak)	p
WBC	7,99 ± 3,11	7,2 (3,4 - 19)	7,62 ± 2,45	7 (3,8 - 15,3)	0,698
Hgb	12,49 ± 1,25	12,6 (9,1 - 15,3)	12,67 ± 1,29	12,85 (9,3 - 15,7)	0,362
Hct	37,1 ± 3,34	37 (28 - 45)	37,4 ± 3,23	37 (30 - 45)	0,662
RBC	4,69 ± 0,44	4,65 (3,7 - 6)	4,87 ± 0,39	4,8 (4 - 5,9)	0,003
MCV	79,01 ± 7	79 (56 - 100)	76,92 ± 6,3	79 (61 - 90)	0,089
MCH	26,18 ± 2,94	26 (17 - 34)	25,41 ± 2,62	26 (19 - 29)	0,127
MCHC	32,78 ± 1,4	33 (28 - 38)	32,89 ± 1,23	33 (30 - 36)	0,719
RDW	14,54 ± 2,91	14 (11 - 28)	14,79 ± 3,35	14 (11 - 33)	0,671
Nötrofil sayısı	4 ± 2,15	3,65 (1,2 - 13)	3,48 ± 1,48	3,2 (1,3 - 7,8)	0,113
Lenfosit sayısı	2,91 ± 1,23	2,6 (0,4 - 8,5)	3,2 ± 1,43	2,8 (1,7 - 8,9)	0,320
Monosit sayısı	0,55 ± 0,24	0,5 (0,2 - 1,8)	0,58 ± 0,25	0,5 (0,15 - 1,7)	0,275
Bazofil sayısı	0,05 ± 0,05	0,04 (0 - 0,3)	0,06 ± 0,07	0,04 (0 - 0,3)	0,363
Eozinofil sayısı	0,12 ± 0,12	0,1 (0 - 0,6)	0,17 ± 0,2	0,1 (0 - 1)	0,063
Platelet sayısı	343,04 ± 87,82	342,5 (181 - 590)	359,95 ± 142,56	331 (171 - 1000)	0,855
PDW	15,27 ± 2,37	16 (9 - 23)	15,4 ± 2,24	16 (8 - 19)	0,441
MPV	8,03 ± 1,38	8 (3,2 - 13)	7,83 ± 1,21	7,8 (5 - 12)	0,298

WBC: White blood cell, Hgb: Hemoglobin, RBC: Red Blood Cell, MCV: Mean Corpuscular Hemoglobin, MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin, MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, RDW: Red Cell Distribution Width, PDW: Platelet Distribution Width, MPV: Mean platelet volume.

Çölyak hastalarının tam kan parametrelerinin dağılımı yaş gruplarına göre incelendiğinde WBC değerleri 48 ayın altındaki hastalarda diğer yaş gruplarına göre daha yüksek idi. WBC değerleri yaş gruplarına göre istatistiksel olarak karşılaştırıldığında 48 ayın altındaki grupta diğer yaş gruplarına göre anlamlı fark bulundu ($p=0,005$). Diğer yaş grupların birbirleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Çölyak hastalarında Hgb, Hct, RDW, lenfosit sayısı, monosit sayısı, platelet sayısı ve PDW değerleri yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edildi. Hastaların RBC, MCV, MCH, MCHC, nötrofil sayısı, bazofil sayısı ve MPV değerleri yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. Çölyak hastalarının tam kan parametreleri yaş gruplarına göre karşılaştırılması Tablo 4.33’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 33:Çölyak hastalarının tam kan parametreleri yaş gruplarına göre karşılaştırılması

	<48 ay		49-120 ay		>121 ay		
	Mean±SD	Ort (Min-mak)	Mean±SD	Ort (Min-mak)	Mean±SD	Ort (Min-mak)	p
WBC	9,3 ± 3,51	8,7 (3,9 - 18,1)	7,83 ± 2,53	7,4 (3,4 - 16,7)	7,24 ± 2,64	6,8 (3,8 - 19)	0,005
Hgb	12,11 ± 1,05	12 (9,4 - 14,1)	12,31 ± 1,27	12,65 (9,1-15,7)	12,97±1,24	13,1 (9,37-15,3)	0,001
Hct	36,04 ± 2,89	35,5 (30 - 43)	36,22 ± 3,01	37 (28 - 43)	38,55 ± 3,22	39 (31 - 45)	0,001
RBC	4,69 ± 0,41	4,7 (4,1 - 5,6)	4,7 ± 0,42	4,6 (4 - 6)	4,85 ± 0,43	4,8 (3,7 - 5,9)	0,063
MCV	76,62 ± 5,63	77 (63 - 85)	77,34 ± 6,4	79 (57 - 90)	79,54 ± 7,35	80 (56 - 100)	0,077
MCH	25,31 ± 2,24	26 (20 - 29)	25,76 ± 2,96	26 (18 - 34)	26,2 ± 2,93	26 (17 - 33)	0,260
MCHC	32,79 ± 1,18	33 (31 - 35)	32,85 ± 1,6	33 (28 - 38)	32,81 ± 1,15	33 (30 - 35)	0,868
RDW	15,6 ± 2,89	15 (12 - 24)	14,08 ± 2,48	13 (11 - 26)	14,72 ± 3,53	14 (11 - 33)	0,008
Nötrofil							
Sayısı	3,74 ± 2,28	3,4 (1,3 - 11)	3,92 ± 1,96	3,4 (1,2 - 13)	3,71 ± 1,74	3,6 (1,4 - 13)	0,723
Lenfosit							
Sayısı	4,4 ± 2,02	3,9 (0,4 - 8,9)	3,09 ± 0,93	2,9 (1,7 - 6)	2,39 ± 0,58	2,4 (0,8 - 4,3)	0,001
Monosit							
Sayısı	0,72 ± 0,36	0,6 (0,3 - 1,8)	0,55 ± 0,21	0,5 (0,27 - 1,2)	0,51 ± 0,17	0,5 (0,15 - 1,1)	0,006
Bazofil							
Sayısı	0,08 ± 0,07	0,07 (0 - 0,3)	0,05 ± 0,05	0,04 (0 - 0,2)	0,05 ± 0,05	0,04 (0 - 0,3)	0,089
Platelet							
Sayısı	385,59 ± 148,82	357 (202 - 1000)	376,22±116,42	359 (209-773)	312,23±77,29	304 (171 - 587)	0,001
PDW	15,39 ± 2	16 (9,2 - 18)	14,71 ± 2,46	16 (8 - 18)	15,82 ± 2,21	16 (9 - 23)	0,003
MPV	7,66 ± 1,07	7,7 (5,7 - 10)	7,89 ± 1,33	7,8 (6 - 13)	8,11 ± 1,39	8 (3,2 - 12)	0,132

WBC: White blood cell, Hgb: Hemoglobin, RBC: Red Blood Cell, MCV: Mean Corpuscular Hemoglobin, MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin, MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, RDW: Red Cell Distribution Width, PDW: Platelet Distribution Width, MPV: Mean platelet volume.

Çölyak hastalarının tam kan parametreleri referans değerleri yaş gruplarına göre dağılımına göre incelendi. Hastaların total lökosit sayısı referans değerleri yaş gruplarına göre 49-120 aya arasında ve 121 ayın üzerindeki hastalarda lökosit sayısı normal veya yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,003). Hastaların Hgb, htc ve eozinofil değerleri yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. Hastaların RBC, MCV, RDW, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, platelet sayısı, PDW ve MPV değerleri yaş gruplarına göre istatistiksel

olarak anlamlı bir saptanmadı. Çölyak hastalarının tam kan parametreleri referans değerleri yaş gruplarına göre karşılaştırılması Tablo 4.34’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 34: Çölyak hastalarının tam kan parametreleri referans değerleri yaş gruplarına göre karşılaştırılması

		Yaş Grubu				
		<48	49-120	>121	Toplam	p
WBC	<i>Düşük</i>	1	1	1	3	0,003
	<i>Normal</i>	17	50	63	130	
	<i>Yüksek</i>	11	8	5	24	
Hgb	<i>Düşük</i>	14	17	14	45	0,020
	<i>Normal</i>	15	41	55	111	
Htc	<i>Düşük</i>	14	22	15	51	0,017
	<i>Normal</i>	14	37	54	105	
RBC	<i>Düşük</i>	0	3	2	5	0,704
	<i>Normal</i>	28	54	63	145	
	<i>Yüksek</i>	1	2	4	7	
MCV	<i>Düşük</i>	8	17	14	39	0,501
	<i>Normal</i>	21	42	55	118	
RDW	<i>Düşük</i>	2	14	11	27	0,196
	<i>Normal</i>	20	39	45	104	
	<i>Yüksek</i>	7	6	13	26	
Nötrofil	<i>Nötropeni</i>	4	2	4	10	0,217
	<i>Normal</i>	23	55	64	142	
	<i>Nötrofili</i>	2	2	1	5	
Lenfosit	<i>Lenfopeni</i>	2	0	3	5	0,170
	<i>Normal</i>	27	59	66	152	
Eozinofil	<i>Normal</i>	24	55	68	147	0,014
	<i>Eozinofili</i>	5	4	1	10	
Platelet sayısı	<i>Normal</i>	24	50	66	140	0,066
	<i>Yüksek</i>	5	9	3	17	
PDW	<i>Düşük</i>	0	2	1	3	0,523
	<i>Normal</i>	3	11	8	22	
	<i>Yüksek</i>	26	46	60	132	
MPV	<i>Düşük</i>	13	29	23	65	0,377
	<i>Normal</i>	14	29	45	88	
	<i>Yüksek</i>	0	1	1	2	

WBC: White blood cell, Hgb: Hemoglobin, RBC: Red Blood Cell, MCV: Mean Corpuscular Hemoglobin, MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin, MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, RDW: Red Cell Distribution Width, PDW: Platelet Distribution Width, MPV: Mean platelet volume.

Çölyak hastalarının başvuru anındaki tam kan sayımı parametrelerinden elde edilen indeksler incelendi. Hastaların meinzter indeksi, NLO, LMO, PLO, RPO değerlerinin dağılımı Tablo 4.35’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 35: Çölyak Hastalarının meinzter indeksi, NLO, LMO, PLO, RPO değerlerinin dağılımı

	Mean±SD	Median (Min-mak)
MEİNTZER	16,6 ± 2,46	16,52 (9,5 – 21,98)
NLO	1,42 ± 0,92	1,25 (0,2 - 7,5)
LMO	5,82 ± 2,45	5,5 (0,8 - 19,33)
PLO	130,42 ± 71,39	121 (36,07 - 830)
RPO	0,05 ± 0,02	0,04 (0,02 - 0,12)

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, LMO: Lenfosit Monosit Oranı, PLO: Platelet Lenfosit Oranı, RPO: RDW Platelet Oranı.

Çölyak hastalarında meinzter indeksi, NLO, LMO, PLO ve RPO değerlerinin cinsiyete göre incelendi. Hastaların meinzter indeksi kız hastalarda erkeklere göre daha yüksek bulundu ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi. Ayrıca NLO değerleri kızlarda erkeklere göre daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Ancak LMO, PLO ve RPO değerleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. Çölyak hastalarının meinzter indeksi, NLO, LMO, PLO ve RPO değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması Tablo 4.36’da gösterilmiştir.

Tablo 4. 36: Çölyak hastalarının meinzter indeksi, NLO, LMO, PLO ve RPO değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Kız		Erkek		
	Mean±SD	Median (Min-mak)	Mean±SD	Median (Min-mak)	p
Meintzer	17,04 ± 2,55	17,02 (9,5 – 22,13)	15,95 ± 2,19	15,8 (10,7 - 20,95)	0,002
NLO	1,56 ± 1,06	1,37 (0,42 - 7,5)	1,22 ± 0,61	1,06 (0,2 - 2,91)	0,024
LMO	5,74 ± 2,24	5,48 (0,8 - 12,22)	5,95 ± 2,74	5,5 (1,82 - 19,33)	0,973
PLO	135,58 ± 85,04	125,63 (51,88 - 830)	122,72 ± 43,31	118 (36,07 - 219,47)	0,562
RPO	0,05 ± 0,02	0,04 (0,02 - 0,12)	0,04 ± 0,01	0,04 (0,02 - 0,09)	0,640

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, LMO: Lenfosit Monosit Oranı, PLO: Platelet Lenfosit Oranı, RPO: RDW Platelet Oranı.

Çölyak hastalarında meinzter indeksi, NLO, LMO, PLO ve RPO değerleri yaş gruplarına göre irdelendi. Hastaların NLO değerleri 121 ayın üzerindeki hastalarda diğer yaş gruplarına göre daha yüksek tespit edildi. NLO değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptandı. NLO değerleri diğer yaş gruplarında birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca LMO ve RPO değerleri yaş grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık saptandı. Ancak meinzter indeksi ve PLO değerleri yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Çölyak hastalarının meinzter indeksi, NLO, LMO, PLO ve RPO değerlerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması Tablo 4.37’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 37: Çölyak hastalarının meinzter indeksi, NLO, LMO, PLO ve RPO değerlerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması

	<48 ay		49-120 ay		>121 ay		
	Mean±SD	Median (Min-mak)	Mean±SD	Median (Min-mak)	Mean±SD	Median (Min-mak)	p
Meintzer	16,5 ± 2,29	16,52 (12,08 - 20,73)	16,63 ± 2,35	16,52 (9,5 - 20,95)	16,62 ± 2,65	16,54 (10 - 22,13)	0,965
NLO	1,19 ± 1,53	0,81 (0,2 - 7,5)	1,34 ± 0,72	1,27 (0,43 - 5)	1,59 ± 0,68	1,57 (0,54 - 3,89)	0,001
LMO	6,58 ± 2,78	6,44 (0,8 - 12,14)	6,14 ± 2,27	6 (2,08 - 13)	5,23 ± 2,34	4,83 (1,33 - 19,33)	0,004
PLO	119,48 ± 141,18	91,28 (36,07 - 830)	128,03 ± 39,56	123,89 (50,85 - 226,92)	137,06 ± 45,28	129,29 (63,53 - 351,25)	0,439
RPO	0,04 ± 0,01	0,04 (0,02 - 0,08)	0,04 ± 0,01	0,04 (0,02 - 0,12)	0,05 ± 0,02	0,05 (0,03 - 0,11)	0,001

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, LMO: Lenfosit Monosit Oranı, PLO: Platelet Lenfosit Oranı, RPO: RDW Platelet Oran.

Çölyak hastalarının başvuru anındaki (glutensiz diyet başlama öncesi) biyokimya parametreleri incelendi. Buna göre glikoz değeri ortalama $91,41 \pm 30,64$ iken 58 ila 310 arasında değişmekteydi. Hastaların sodyum düzeyleri ortalama $137,83 \pm 2,49$, minimum 130 iken maksimum 144 olarak saptandı. Hastaların potasyum düzeyleri $4,32 \pm 0,35$ iken 3,4 ile 5,6 arasında değişmekteydi. Çölyak hastalarının hastaneye başvuru anındaki biyokimyasal parametreleri Tablo 4.38’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 38: Çölyak hastalarının hastaneye başvuru anındaki biyokimyasal parametreleri

	Mean±SD	Median (Min-mak)
Glikoz	91,41 ± 30,64	87 (58 - 310)
Üre	21,19 ± 7,14	21 (5,6 - 45)
Kreatinin	0,41 ± 0,15	0,4 (0,08 - 0,9)
ALT	20,27 ± 13,43	17 (8 - 132)
AST	31,23 ± 15,39	29 (11 - 136)
Sodyum	137,83 ± 2,49	138 (130 - 144)
Potasyum	4,32 ± 0,35	4,3 (3,4 - 5,6)
Klor	104,87 ± 2,85	105 (95 - 112)
Kalsiyum	9,69 ± 0,47	9,7 (8,1 - 11)
Fosfor	4,61 ± 0,73	4,6 (2,6 - 6,8)
Magnezyum	1,97 ± 0,17	2 (1,2 - 2,3)
T. Protein	5,1 ± 5,54	6 (4,6 – 6,9)
Albümin	2,97 ± 3,25	3,3 (2,4 – 4,4)

Çölyak hastalarının biyokimya parametreleri cinsiyete göre karşılaştırıldı. Çölyak hastalarının glikoz değerleri kızlarda $93,29 \pm 37,54$ iken erkeklerde $88,54 \pm 14,98$ idi. Hastaların glikoz değerleri istatistiksel olarak cinsiyete göre karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,570$). Çölyak hastalarının total protein değerleri kızlarda $5,75 \pm 7,1$ iken erkeklerde $5,8 \pm 0,55$ olarak saptandı. Hastaların albümin düzeyleri kızlarda $2,77 \pm 4,2$ iken erkeklerde $2,59 \pm 0,43$ tespit edildi. Hastalarda total protein ve albümin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p sırasıyla; 0,139, 0,693). Ayrıca hastaların üre, kreatinin, sodyum, klor, kalsiyum, fosfor ve magnezyum değerleri cinsiyete göre aralarında anlamlı bir fark yoktu. Çalışmaya katılan hastaların AST, ALT ve potasyum değerleri cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. Çölyak hastalarının başvuru anındaki (glutensiz diyet başlama öncesi) biyokimya parametreleri cinsiyete göre karşılaştırılması Tablo 4.39’da gösterilmiştir.

Tablo 4. 39: Çölyak hastalarının başvuru anında ki (glutensiz diyet başlama öncesi) biyokimya parametreleri cinsiyete göre karşılaştırılması

	Kız		Erkek		
	Mean±SD	Median (Min-mak)	Mean±SD	Median (Min-mak)	P
Glikoz	93,29 ± 37,54	86,5 (58 - 310)	88,54 ± 14,98	88 (66 - 168)	0,570
Üre	21 ± 6,95	20 (7 - 45)	21,45 ± 7,45	21 (5,6 - 37)	0,792
Kreatinin	0,4 ± 0,14	0,4 (0,1 - 0,9)	0,42 ± 0,17	0,4 (0,08 - 0,9)	0,821
ALT	18,3 ± 8,52	15,5 (8 - 60)	23,14 ± 18,1	18 (9 - 132)	0,038
AST	29,42 ± 12,62	28 (11 - 93)	33,86 ± 18,51	30 (13 - 136)	0,046
Sodyum	137,91 ± 2,57	138 (130 - 144)	137,71 ± 2,4	138 (132 - 142)	0,662
Potasyum	4,37 ± 0,31	4,3 (3,6 - 5,3)	4,26 ± 0,41	4,2 (3,4 - 5,6)	0,015
Klor	104,69 ± 2,98	105 (95 - 112)	105,13 ± 2,65	105 (99 - 112)	0,340
Kalsiyum	9,72 ± 0,48	9,8 (8,1 - 11)	9,65 ± 0,45	9,7 (8,2 - 10,6)	0,338
Fosfor	4,57 ± 0,74	4,6 (2,6 - 6,8)	4,66 ± 0,72	4,6 (3 - 6,4)	0,352
Magnezyum	1,96 ± 0,16	2 (1,5 - 2,3)	1,97 ± 0,19	2 (1,2 - 2,3)	0,663
T. Protein	5,75 ± 7,1	7 (4,6 - 6,9)	5,8 ± 0,55	7 (4,8 - 7,8)	0,139
Albümin	2,77 ± 4,2	3,3 (2,4 - 4,4)	2,59 ± 0,43	3,65 (2,6 - 5)	0,693

Çölyak hastalarının biyokimya parametreleri yaş gruplarına göre incelendi. Çölyak hastalarının total protein değerleri 48 ayın altında $6,44 \pm 0,77$ 49-120 ay arasında $8,14 \pm 8,98$ ve 121 ayın üzerinde ise $7,12 \pm 0,53$ olarak tespit edildi. Hastaların total protein değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında birbirleri arasında anlamlı bir fark tespit edildi. Hastalarının albümin değerleri 48 ayın altında $3,97 \pm 0,59$, 49-120 ay arasında $4,98 \pm 5,22$ ve 121 ayın üzerinde ise $4,47 \pm 0,36$ olarak bulundu. Hastaların albümin değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında birbirleri arasında anlamlı bir fark tespit edildi. Ayrıca hastaların kreatinin, AST, ALT ve fosfor değerleri yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Ancak glikoz, üre, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum ve magnezyum değerleri yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Çölyak hastalarının başvuru anında ki biyokimya parametreleri yaş gruplarına göre karşılaştırılması Tablo 4.40’da gösterilmiştir.

Tablo 4. 40: Çölyak hastalarının başvuru anındaki (glutensiz diyet başlama) öncesi biyokimya parametreleri yaş gruplarına göre karşılaştırılması

	< 48 ay	49-120 ay		> 120 ay			
	Mean±SD	Ort (Min-mak)	Mean±SD	Ort (Min-mak)	Mean±SD	Ort (Min-mak)	P
Glikoz	91,62 ± 51	85 (58 - 310)	94,23 ± 31,45	87 (65 - 262)	88,54 ± 14,33	88 (71 - 168)	0,151
Üre	20,09 ± 8,99	19 (5,6 - 37)	22,78 ± 6,98	22 (10 - 45)	20,33 ± 6,14	19 (10 - 37)	0,105
Kreatinin	0,3 ± 0,16	0,3 (0,08 - 0,9)	0,36 ± 0,12	0,35 (0,1 - 0,7)	0,49 ± 0,13	0,5 (0,3 - 0,9)	0,001
ALT	26,9 ± 23,88	21 (9 - 132)	18,72 ± 6,42	17 (10 - 41)	18,76 ± 10,86	15 (8 - 65)	0,012
AST	43,38 ± 24,5	38 (20 - 136)	30,52 ± 8,29	30 (13 - 52)	26,65 ± 12,24	24 (11 - 105)	0,001
Sodyum	137,24 ± 3,07	137 (130 - 142)	138,22 ± 2,39	138 (132 - 144)	137,75 ± 2,28	138 (133 - 143)	0,308
Potasyum	4,46 ± 0,48	4,3 (3,4 - 5,6)	4,31 ± 0,33	4,2 (3,6 - 5,1)	4,28 ± 0,29	4,3 (3,5 - 5)	0,271
Klor	106,1 ± 3,56	106 (99 - 112)	104,47 ± 2,82	104,5 (95 - 111)	104,69 ± 2,38	105 (100 - 111)	0,089
Kalsiyum	9,57 ± 0,7	9,7 (8,1 - 11)	9,71 ± 0,36	9,75 (8,7 - 10,4)	9,72 ± 0,42	9,8 (8,4 - 10,6)	0,635
Fosfor	4,8 ± 0,86	4,8 (3 - 6,8)	4,74 ± 0,51	4,7 (3,6 - 6,1)	4,41 ± 0,8 ^b	4,4 (2,6 - 6,4)	0,006
Magnezyum	1,96 ± 0,22	2 (1,2 - 2,3)	1,99 ± 0,14	2 (1,6 - 2,3)	1,95 ± 0,18	2 (1,5 - 2,2)	0,527
T. Protein	6,44 ± 0,77	6,75 (4,6 - 7,2)	7,34 ± 0,18	6,9 (5,6 - 7,52)	7,12 ± 0,53	7,1 (5,8 - 7,6)	0,001
Albümin	3,97 ± 0,59	4,1 (2,4 - 4,8)	4,98 ± 5,22	4,3 (3,5 - 4,4)	4,47 ± 0,36	4,4 (3,6 - 5,3)	0,001

Çölyak hastalarının biyokimya parametreleri referans değerlerine göre yaş grupları arasında dağılımı incelendi. Hastaların üre, AST, ALT, potasyum, klor fosfor, magnezyum total protein ve albümin düzeyleri referans değerlerine göre yaş grupları arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptandı. Ancak glikoz, Na ve kalsiyum değerleri yaş gruplarına göre anlamlı bulunmadı. Çalışmaya katılan çölyak hastalarının biyokimyasal parametrelerinin referans değerleri yaş gruplarına göre karşılaştırılması Tablo 4.41’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 41: Çölyak hastalarının biyokimyasal parametrelerinin referans değerleri yaş gruplarına göre karşılaştırılması

		Yaş Grubu				
		<48	49-120	>121	Toplam	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p
Glikoz	<i>Normal</i>	20	38	45	103	0,080
	<i>Yüksek</i>	1	9	3	13	
Üre	<i>Düşük</i>	5	1 _b	1	7	0,012
	<i>Normal</i>	23	51	61	135	
	<i>Yüksek</i>	1	2	1	4	
ALT	<i>Normal</i>	25	58	66	149	0,006
	<i>Yüksek</i>	4	0	2	6	
AST	<i>Normal</i>	23	57	67	147	0,001
	<i>Yüksek</i>	6	1	1	8	
Na	<i>Düşük</i>	8	5	13	26	0,065
	<i>Normal</i>	21	53	55	129	
K	<i>Düşük</i>	1	0	1	2	0,015
	<i>Normal</i>	24	56	67	147	
	<i>Yüksek</i>	4	2	0	6	
Klor	<i>Normal</i>	13	40	48	101	0,031
	<i>Yüksek</i>	16	18	19	53	
Kalsiyum	<i>Düşük</i>	3	1	1	5	0,057
	<i>Normal</i>	26	57	66	148	
Fosfor	<i>Düşük</i>	3	2	12	17	0,030
	<i>Normal</i>	21	53	50	124	
	<i>Yüksek</i>	5	3	5	13	
Magnezyum	<i>Düşük</i>	2	0	1	3	0,037
	<i>Normal</i>	27	58	66	151	
T. Protein	<i>Düşük</i>	6	3	3	12	0,015
	<i>Normal</i>	18	45	52	113	
Albümin	<i>Düşük</i>	5	1 _b	0	6	0,001
	<i>Normal</i>	23	57	66	146	

Çölyak hastalarının başvuru anındaki (glutensiz diyet başlama öncesi) hormon, vitamin, mineral ve immünglobülin değerleri incelendi. Çölyak hastalarında ferritin düzeyleri 1 ile 107 arasında değişmekte iken ortalama $15,64 \pm 13,8$ olarak saptandı. Hastaların demir düzeyleri 11 ila 198 arasında değişmekte iken ortalama $63,5 \pm 35,01$

olarak tespit edildi. Çölyak hastalarının hastaneye başvuru anındaki hormon, vitamin, mineral ve immünglobülin değerleri Tablo 4.42’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 42: Çölyak hastalarının hastaneye başvuru anındaki hormon, vitamin, mineral ve immünglobülin değerleri

	Mean±SD	Median (Min-mak)
Ferritin	15,64 ± 13,82	12 (1 - 107)
Demir	63,5 ± 35,01	56 (11 - 198)
FBaK	315,19 ± 74,15	313 (61 - 483)
TSH	2,58 ± 1,22	2,3 (0,6 - 6,5)
T4	1,13 ± 0,63	1,1 (0,5 - 8)
HbA1c	5,95 ± 1,85	5,3 (4,1 - 18,4)
PTH	40,38 ± 24,05	32 (4,9 - 101)
B12	413,8 ± 247,65	358 (83 - 1800)
Çinko	9,66 ± 2,08	10 (5 - 17)
Folik asit	10,46 ± 5,36	10 (2 - 23)
Vit D	21,69 ± 11,39	21 (2 - 74)
Ig G	832,82 ± 292,44	852,5 (22 - 1370)
Ig A	130,78 ± 92,08	117 (1 - 927)

FeBaK: Demir bağlama kapasitesi, TSH: Tiroid stimulan hormon, PTH: Parathormon, Ig G: Immünglobülin G, Ig A: Immünglobülin A, Vit D: D vitamini.

Çölyak hastalarının başvuru anında diyet öncesi hormon, vitamin, mineral ve immünglobülin değerleri cinsiyete göre incelendi. Hastaların ferritin düzeyleri kızlarda $17 \pm 16,53$ iken erkeklerde $13,57 \pm 7,84$ olarak belirlendi. Hastaların ferritin değerleri kızlarda erkeklere göre daha yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. Çölyak hastaların demir, demir bağlama kapasitesi, TSH, T4, HbA1c, PTH, B12, çinko, vitamin D, IgA, ve IgG düzeyleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Hastaların folik asit düzeyleri açısından cinsiyete göre anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,001$).

Çölyak hastalarının hastaneye başvuru anındaki hormon, vitamin, mineral ve immünglobülin değerleri cinsiyete göre karşılaştırılması Tablo 4.43’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 43: Çölyak hastalarının hastaneye başvuru anındaki hormon, vitamin, mineral ve immünglobülin değerleri cinsiyete göre karşılaştırılması

	Kız		Erkek		
	Mean±SD	Median (Min-mak)	Mean±SD	Median (Min-mak)	p
Ferritin	17 ± 16,53	12 (1 - 107)	13,57 ± 7,84	12 (1 - 35)	0,556
Demir	65,71 ± 32,92	60 (13 - 151)	60,11 ± 38,13	52 (11 - 198)	0,179
FBaK	303,45 ± 70,56	299 (61 - 456)	331,78 ± 76,66	329,5 (130 - 483)	0,055
TSH	2,56 ± 1,3	2,1 (0,6 - 6,5)	2,62 ± 1,1	2,5 (0,8 - 5,3)	0,512
T4	1,16 ± 0,78	1,1 (0,6 - 8)	1,08 ± 0,24	1,1 (0,5 - 1,5)	0,951
HbA1c	5,95 ± 1,48	5,4 (4,1 - 9,9)	5,94 ± 2,29	5,3 (4,7 - 18,4)	0,841
PTH	38,88 ± 26,65	32 (4,9 - 101)	41,23 ± 23,34	29 (14 - 90)	0,821
B12	420,53 ± 264	354 (112 - 1800)	403,75 ± 222,87	360 (83 - 1355)	0,860
Çinko	9,89 ± 2,2	10 (6 - 17)	9,36 ± 1,88	10 (5 - 13)	0,357
Folik asit	12,29 ± 4,99	12 (2 - 23)	8 ± 4,88	7,2 (2 - 23)	0,001
Vit D	20,89 ± 13,11	19 (2 - 74)	22,78 ± 8,54	23 (4 - 42)	0,355
Ig G	897,13 ± 224,62	851 (443 - 1370)	775,67 ± 337,85	869 (22 - 1200)	0,836
Ig A	120,91 ± 62,84	108 (1 - 251)	145,88 ± 123,44	126 (43 - 927)	0,242

FeBaK: Demir bağlama kapasitesi, TSH: Tiroid stimulan hormon, HbA1C: hemoglobin A1C, PTH: Parathormon, Ig G: Immünglobülin G, Ig A: Immünglobülin A, Vit D: D vitamini.

Çölyak hastalarının başvuru anındaki diyet öncesi hormon, vitamin, mineral ve immünglobülin değerleri yaş gruplarına göre incelendi. Çölyak hastalarının ferritin düzeyleri 49-120 arasında diğer yaş gruplarına göre daha yüksek tespit edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,475). Ayrıca çölyak

hastalarının demir, demir bağlama kapasitesi, TSH, T4, HbA1c, vitamin D ve IgG düzeyleri yaş gruplarına göre istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak çölyak hastalarının PTH, B12, çinko ve IgA düzeyleri açısından yaşa göre anlamlı bir ilişki mevcuttu. Çölyak hastalarının hastaneye başvuru anında ki hormon, vitamin, mineral ve immünglobülin değerleri yaş gruplarına göre karşılaştırılması Tablo 4.44’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 44: Çölyak hastalarının hastaneye başvuru anındaki hormon, vitamin, mineral ve immünglobülin değerleri yaş gruplarına göre karşılaştırılması

	< 48 ay		49-120 ay		> 121 ay		
	Mean±SD	Ort (Min-mak)	Mean±SD	Ort (Min-mak)	Mean±SD	Ort (Min-mak)	p
Ferritin	13,04 ± 7,72	14 (2 - 33)	17,84 ± 15,75	13 (1 - 94)	14,72 ± 13,79	12 (2 - 107)	0,475
Demir	51,68 ± 30,25	50,5 (11 - 130)	67,43 ± 38,8	60 (14 - 198)	65,4 ± 33,1	57 (13 - 151)	0,182
FBaK	305,78 ± 100,01	308 (61 - 454)	306,98 ± 59,29	303 (211 - 483)	326,54 ± 70,96	325,5 (141 - 456)	0,328
TSH	2,23 ± 0,86	2,1 (0,8 - 4)	2,76 ± 1,21	2,6 (0,6 - 5,6)	2,58 ± 1,33	2,2 (0,7 - 6,5)	0,234
T4	1,07 ± 0,21	1,1 (0,5 - 1,4)	1,23 ± 0,97	1,2 (0,6 - 8)	1,05 ± 0,24	1 (0,6 - 1,6)	0,326
HbA1c	6,05 ± 1,73	5,3 (4,7 - 9,9)	5,93 ± 1,32	5,3 (4,7 - 9,8)	5,92 ± 2,4	5,4 (4,1 - 18,4)	0,865
PTH	29,57 ± 2,21	29 (27,7 - 32)	23,13 ± 13,27	21 (4,9 - 47)	50,6 ± 25,09	39 (22 - 101)	0,018
B12	490,15 ± 250,22	446 (122 - 1355)	460,93±303,75	366,5 (83-1800)	338,89 ± 155,33	291 (112 - 719)	0,003
Çinko	8,35 ± 2,21	8 (5 - 13)	10,28 ± 2,04	10 (7 - 17)	9,6 ± 1,8	10 (6 - 14)	0,002
Folik asit	12,6 ± 7,23	11,65 (2 - 23)	10,72 ± 5,25	11 (2 - 20)	9,13 ± 3,96	9 (3 - 18)	0,180
Vit D	25,59 ± 10,86	25,5 (5 - 48)	20,92 ± 9,63	21 (3 - 63)	20,83 ± 12,86	19 (2 - 74)	0,104
Ig G	778,56 ± 169,91	779 (443 - 1040)	888 ± 283,92	890 (22 - 1310)	798,9 ± 391,43	859 (111 - 1370)	0,196
Ig A	78,59 ± 50,81	81,5 (1 - 239)	126,3 ± 50,38 ^b	117,5 (19 - 251)	157,02 ± 123,96	140 (1 - 927)	0,001

FeBaK: Demir bağlama kapasitesi, TSH: Tiroid stimulan hormon, PTH: Parathormon, Ig G: Immunglobülin G, Ig A: Immunglobülin A, Vit D: D vitamini.

Çölyak hastalarının başvuru anındaki hormon, vitamin, mineral ve immünglobülin değerleri referans değerlerine göre incelendi. Çölyak hastalarının ferritin düzeyleri 110 (%62,8) hastada düşük tespit edilirken 41 (%27,2) hastada referans aralığına göre normal sınırlar içindeydi. Ferritin düzeyi normal referans aralığına göre düşük tespit edilen hastaların 50'si (%45,5) 121 ayın üzerinde, 39'u (%35,5) 49-120 arasında ve 21'i (%20,0) 48 ayın altında tanı almıştı. Ancak ferritin düzeyleri yaş gruplarına göre istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,327$). Çölyak hastaların demir, demir bağlama kapasitesi, HbA1c, folik asit ve vitamin D düzeyleri yaş gruplarına göre istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak çölyak hastalarının B12 ve çinko düzeyleri yaşa gruplarına göre karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki belirlendi. Çölyak hastalarının hastaneye başvuru anında ki hormon, vitamin, mineral ve immünglobülin referans değerlerine göre yaş grupları arasında karşılaştırılması Tablo 4.45'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 45: Çölyak hastalarının hastaneye başvuru anında ki hormon, vitamin, mineral ve immünglobülin referans değerlerine göre yaş grupları arasında karşılaştırılması

		Yaş Grubu				p
		<48	49-120	>121	Toplam	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Ferritin	<i>Düşük</i>	21 (20,0)	39 (35,5)	50 (45,5)	110 (62,8)	0,327
	<i>Normal</i>	6 (14,6)	20 (48,8)	15 (36,6)	41 (27,2)	
Demir	<i>Düşük</i>	2 (22)	5 (55)	2 (22,2)	9 (7,9)	0,365
	<i>Normal</i>	20 (19,2)	36 (34,6)	48 (46,1)	104 (92,1)	
Demir Bağlama kapasitesi	<i>Düşük</i>	5 (28)	6 (33,3)	7 (38,7)	18 (16,2)	0,220
	<i>Normal</i>	13 (17)	32 (41,5)	32 (41,5)	77 (69,3)	
	<i>Yüksek</i>	5 (31,25)	2 (12,5)	9 (56,25)	16 (14,5)	
HbA1c	<i>Düşük</i>	11 (18)	25 (41)	25 (41)	61 (67,8)	0,626
	<i>Yüksek</i>	4 (13,8)	15 (51,7)	10 (34,5)	29 (32,2)	
B12	<i>Düşük</i>	3(9,3)	8(0,25)	21(65,7)	32 (21,8)	0,013
	<i>Normal</i>	23(0,2)	50(43,4)	42(36,4)	115 (78,2)	
	<i>Düşük</i>	16(27,1)	18(30,5)	25(42,4)	59 (47,2)	0,010
	<i>Normal</i>	6(9)	34(51,5)	26(39,5)	66 (52,8)	
Folik asit	<i>Düşük</i>	2 (0,2)	4 (0,4)	4 (0,4)	10 (10)	0,982
	<i>Normal</i>	18 (19,8)	37 (40,6)	36 (39,6)	91 (90)	
Vit D	<i>Düşük</i>	20 (16,5)	49 (40,5)	52 (43)	121 (95,3)	0,402
	<i>Normal</i>	2 (33,3)	1 (16,7)	3 (50)	6 (4,7)	

4.4. Çölyak Hastalarının 6. Ay Kontrolü

Hastaların başvuru anı (glutensiz diyet başlama öncesi) ve 6.ay (glutensiz diyet altında) kontrolündeki kilo ve persentili, boy ve persentili, vücut kitle indeksi incelendiğinde hepsinde anlamlı fark saptandı. Hastaların başvuru anı ve 6.ay kontrolü antropometrik değerlerin karşılaştırılması Tablo 4.46’da gösterilmiştir.

Tablo 4. 46: Hastaların başvuru anı (glutensiz diyet başlama öncesi) ve 6.ay kontrol (glutensiz diyet altında) antropometrik değerlerin karşılaştırılması

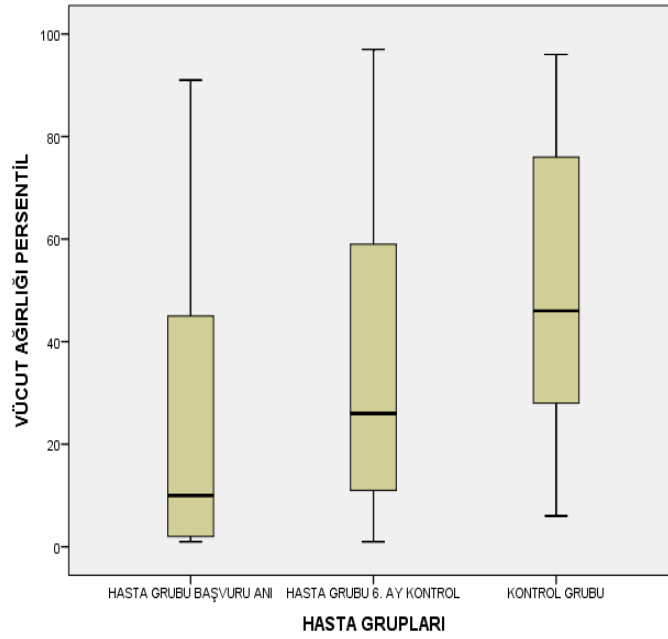
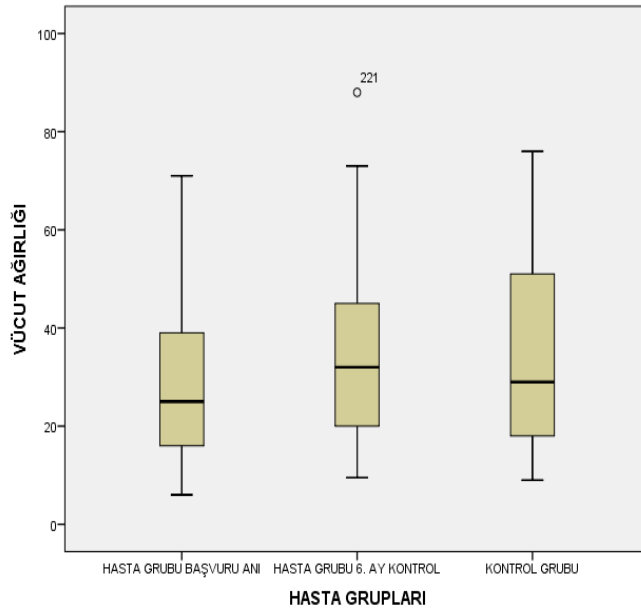
	Başvuru Anı		6. Aylık Kontrolü		p
	Mean±SD	Median (Min-Mak)	Mean±SD	Median (Min-Mak)	
Vücut Ağırlığı	29,02 ± 15,76	25,0 (6 - 71)	34,69 ± 17,55	32,0 (10-88)	<0,001
VA Persentil	23,30 ± 25,76	10,0 (1 - 91)	34,85 ± 27,62	26,0 (1- 97)	<0,001
Boy	127,21± 26,94	125 (67 - 175)	134,64± 24,77	133,50 (78-180)	<0,001
Boy Persentil	30,84 ± 29,59	20,50 (1,0 - 98)	38,11 ± 27,11	33,0 (1 -97)	<0,001
VKİ	16,52 ± 3,07	15,84 (11,45-31,35)	17,9± 4,33	17,11 (12,50-51,86)	<0,001

Çölyak hastaların hastaneye başvuru (glutensiz diyet başlama öncesi) vücut ağırlığı ortalama 29,02 ± 15,76 kg iken 6. ay kontrolünde (glutensiz diyet altında) vücut ağırlığı ortalama 34,69 ± 17,55 kg kadar yükselmişti. İstatistiksel ilişki incelendiğinde anlamlı bulundu (p<0,001). Yine Vücut ağırlığı persentil değerleri hastaneye ilk başvuru anında ortalama 23,30 iken 6. ay kontrolünde hastaların VA persentel değerleri ortalama 34,85 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001).

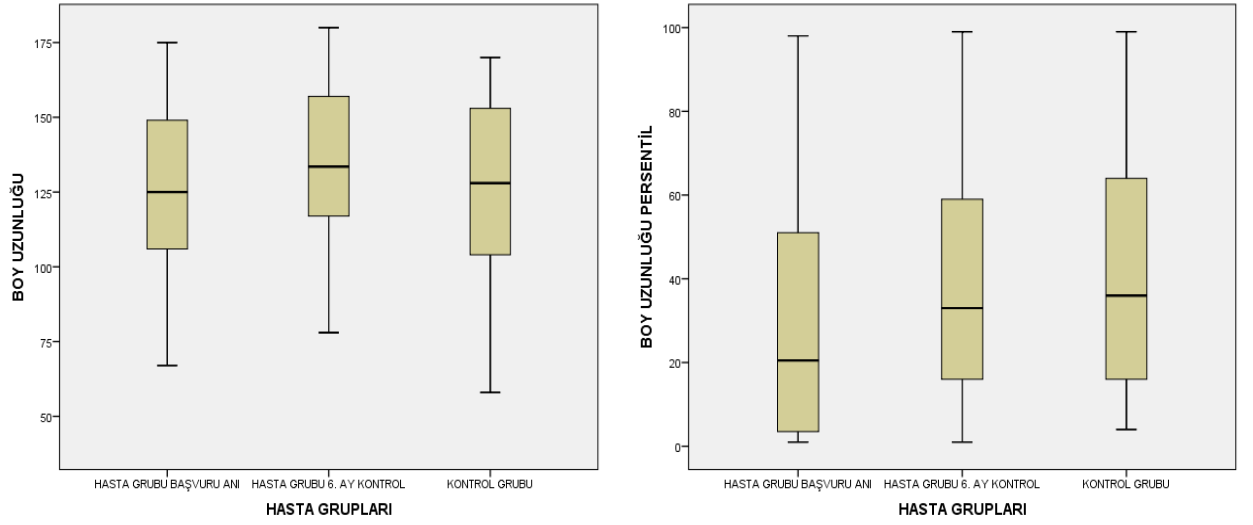
Çölyak hastalarının boy uzunluğu hastaneye başvuru anında 127,21 cm iken 6. ay kontrolünde 134,64 cm olarak ölçüldü. Hastaneye başvuru anındaki boy uzunluğu persentili ortalama 30,84 iken hastaların 6. ay boy uzunluğu persentili 38,11 kadar yükselmişti. Hastaların hem boy uzunluğu hem de boy uzunluğu persentili hastaneye başvuru anı ile 6. ay kontrolü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı.

Hastaların hastaneye başvuru anında vücut kitle indeksi ortalama 16,52 olarak hesaplanırken hastaların 6. ay kontrolünde ortalama 17,9 olarak belirlendi ve istatistiksel olarak anlamlı idi.

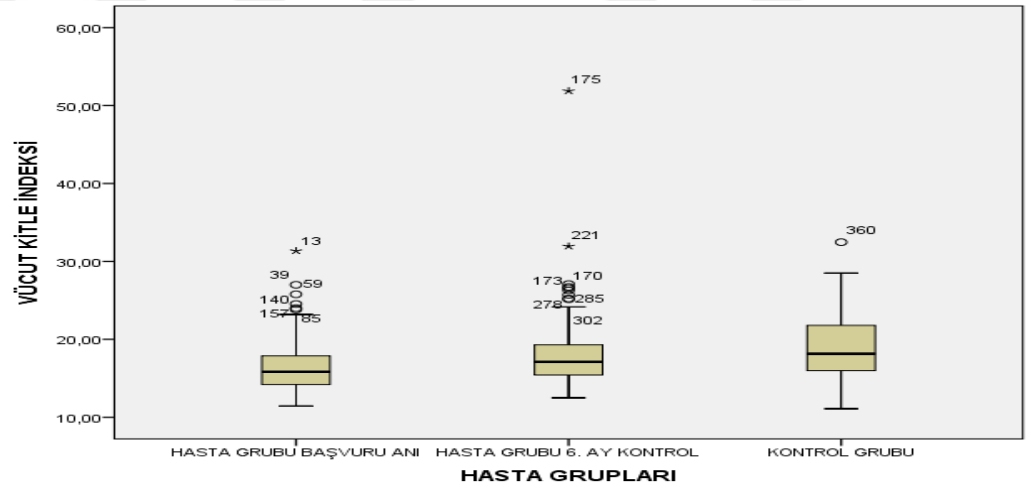
Çölyak hastalarının hastaneye başvuru anı, 6. ay kontrolü ve kontrol hasta grubunda antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması Şekil 8, 9, 10 ve 11’de gösterilmiştir.



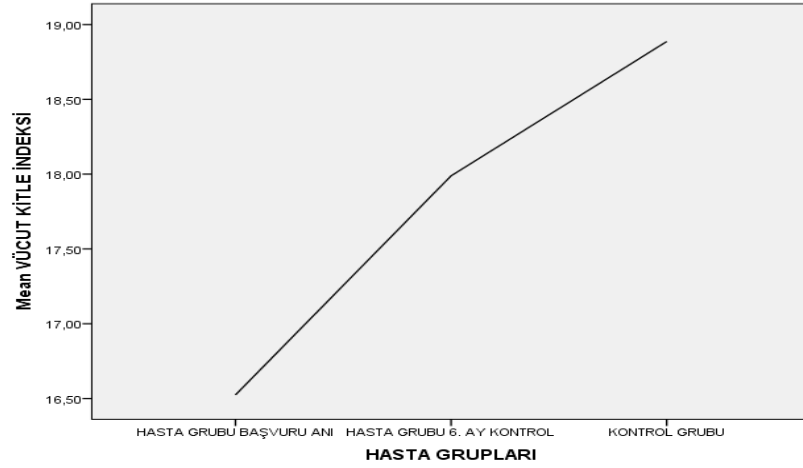
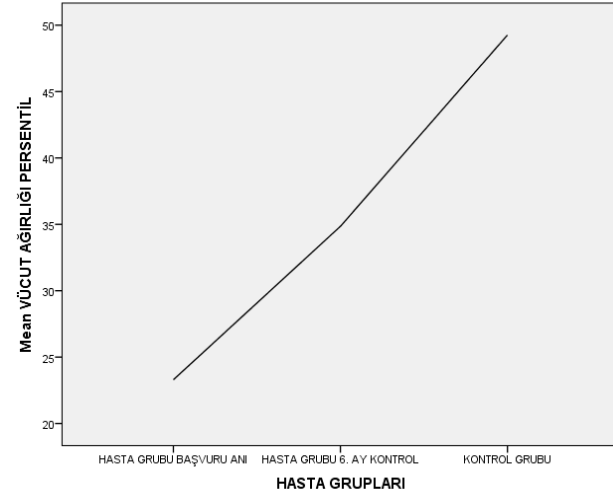
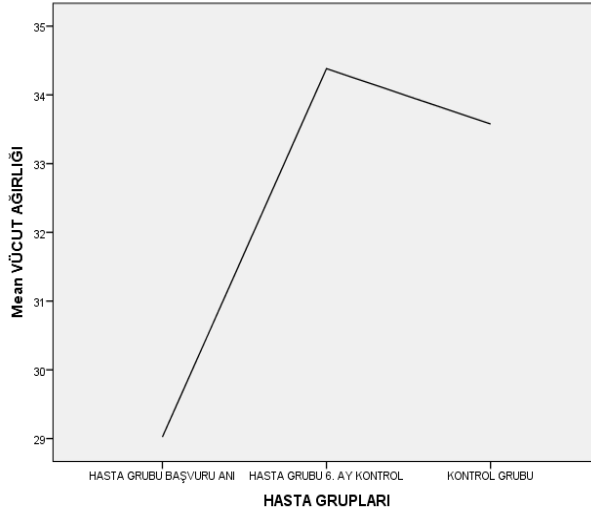
Şekil 4. 8: Çölyak hastaların gruplarının hastaneye başvuru anı (glutensiz diyet başlama öncesi), 6. ay kontrolü (glutensiz diyet altında) ve kontrol grup ile VA ve VA persentillerin karşılaştırılması



Şekil 4. 9: Çölyak hastaların gruplarının hastaneye başvuru anı (glutensiz diyet başlama öncesi), 6. ay kontrolü (glutensiz diyet altında) ve kontrol grup ile boy uzunluğu ve boy uzunluğu persentillerinin karşılaştırılması

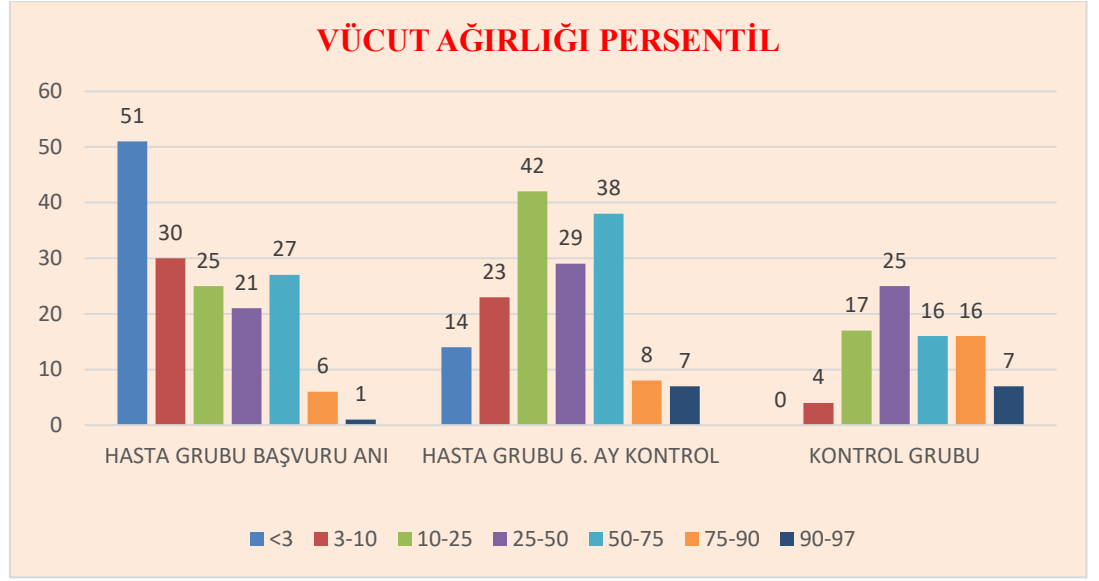


Şekil 4. 10: Çölyak hastaların gruplarının hastaneye başvuru anı, 6. ay kontrolü ve kontrol grup ile vücut kitle indeksinin karşılaştırılması

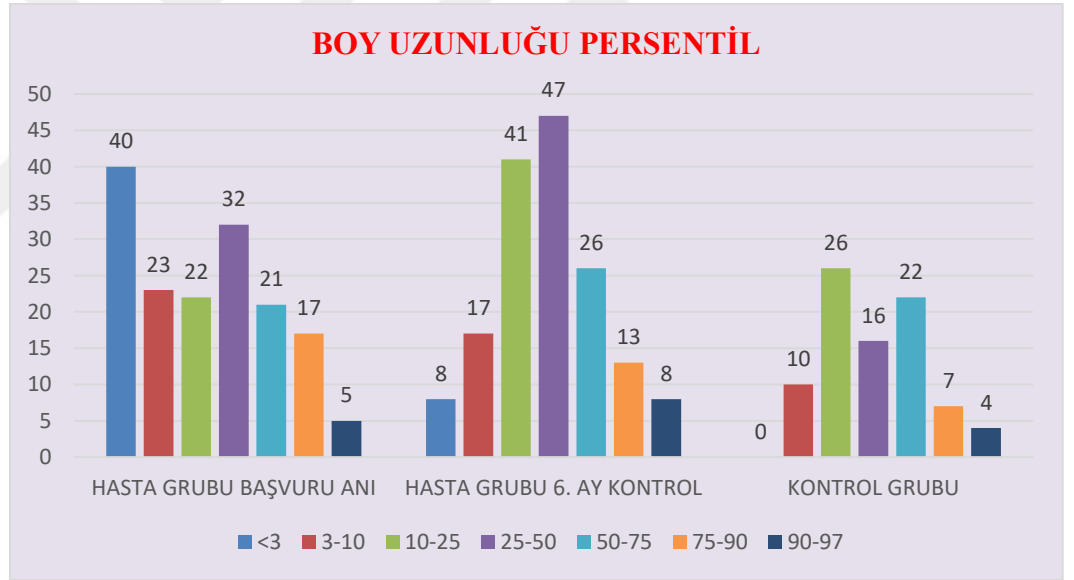


Şekil 4. 11: Çölyak hastalarının gruplarının hastaneye başvuru anı, 6. ay kontrolü ve kontrol grup ile antropometrik ölçümleri line grafi ile gösterilmesi

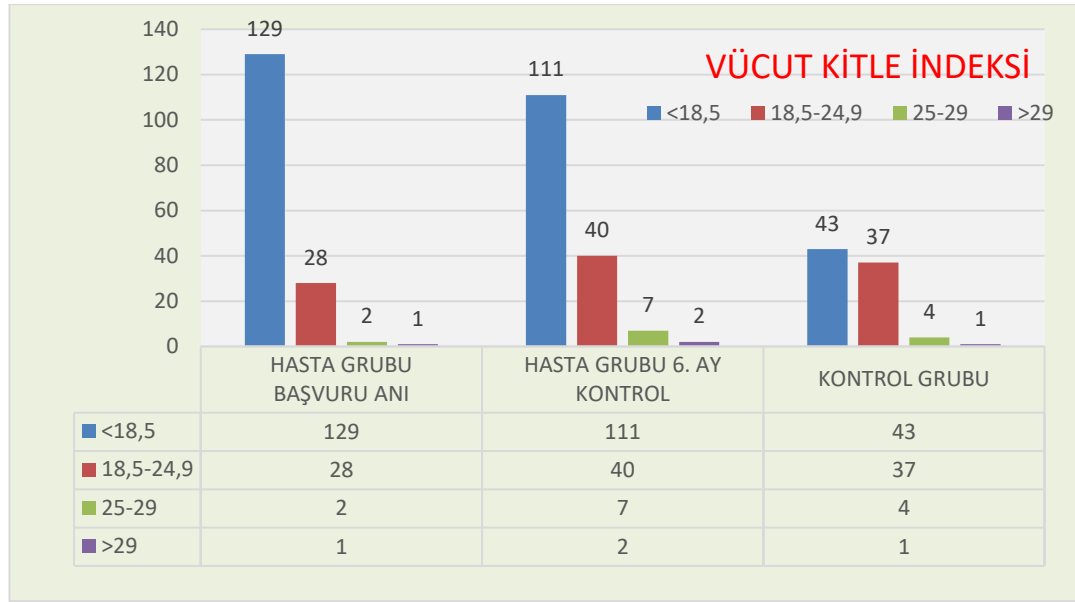
Çalışmaya katılan çölyak hastalarının vücut ağırlığı persentil oranları hastaneye başvuru anında, 6. ay kontrol ve kontrol gruplarda dağılımı incelendi. Çölyak hastalarının vücut ağırlığı persentil oranları ve boy uzunluğu persentil oranları hastaneye başvuru anında, 6. ay kontrol ve kontrol grupta dağılımı Şekil 12, 13 ve 14’de gösterilmiştir.



Şekil 4. 12: Çölyak hastalarının vücut ağırlığı persentil oranları



Şekil 4. 13: Çölyak hastalarının boy uzunluğu persentil oranları



Şekil 4. 14: Çölyak hastalarının vücut kitle indeksi oranı

Çölyak hastalarının hastaneye başvuru anında (glutensiz diyet başlama öncesi) ve glutensiz diyet tedavisi sonrası 6. Ayda tam kan sayımları kontrol edildi. Çölyak hastalarının hastaneye başvuru anındaki total lökosit sayısı ortalama $7,84 \pm 2,86$ iken hastaların 6. ay kontrolünde total lökosit sayısı $7,17 \pm 1,92$ olarak saptandı. Hastaların total lökosit sayısı hastaneye başvuru anı ve 6. ay kontrolü istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0,017$). Hastaların lenfosit sayısı hastaneye başvuru anında $3,03 \pm 1,32$ iken 6. ay kontrolünde $2,67 \pm 0,79$ olarak hesaplandı. Hastaların lenfosit sayısı diyet öncesi ve 6. ay kontrolü arasında istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Hastaların diyet öncesi ile diyet sonrası 6 ay sonra bakılan platelet sayısı arasında istatistiksel olarak fark tespit edildi ($p=0,003$). Çölyak hastalarının nötrofil sayısı, monosit sayısı, eozinofil sayısı, PDW, MPV değerleri diyet öncesi ve diyetten 6 ay sonra bakılan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Çölyak hastalarının diyet öncesi ve diyetten 6 ay sonra tam kan sayımı değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.47’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 47: Çölyak hastalarının diyet öncesi ve diyetten 6 ay sonra tam kan sayımı değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta başvuru anı		Hastanın 6. ay kontrolü		P
	Mean±SD	Ort (Min-Mak)	Mean±SD	Ort (Min-Mak)	
WBC	7,84±2,86	7,2 (3,4-19)	7,17±1,92	6,95 (4-15,4)	0,017
Nötrofil sayısı	3,79±1,92	3,4 (1,2-13)	3,69±1,5	3,4 (1,4-10,7)	0,711
Lenfosit sayısı	3,03±1,32	2,7 (0,4-8,9)	2,67±0,79	2,5 (1,3-4,5)	0,001
Monosit sayısı	0,56±0,24	0,5 (0,15-1,8)	0,52±0,19	0,5 (0,1-1,7)	0,083
Bazofil sayısı	0,05±0,06	0,04 (0-0,3)	0,05±0,06	0,03 (0-0,3)	0,152
Eozinofil sayısı	0,14±0,16	0,1 (0-1)	0,17±0,19	0,1 (0-1,3)	0,289
Platelet sayısı	349,83±112,89	340 (171-1000)	322,77±82,48	307 (107-596)	0,003
PDW	15,32±2,31	16 (8-23)	15,61±1,67	16 (8,6-22)	0,278
MPV	7,95±1,32	7,9 (3,2-13)	8,09±1,07	8 (4,1-11,7)	0,112

WBC: White Blood Cell, PDW: Platelet Distribution Width, MPV: Mean Platelet Volume.

Çölyak hastaların tam kan sayımı parametreleri referans aralıklarına göre sınıflandırılarak hastaların hastaneye başvuru anı ve 6. ay kontrolündeki değerleri karşılaştırıldı. Hastaların hastaneye başvuru anında nötrofil sayısı referans aralığına göre nötropeni 6. ay kontrolüne göre daha fazla idi. İstatistiksel olarak irdelendiğinde anlamlı olarak bulundu (p=0,010). Yine MPV değerleri istatistiksel olarak anlamlı idi. Çölyak hastalarının total lökosit sayısı, lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, trombosit sayısı ve PDW değerleri diyet öncesi ve diyet sonrası karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çölyak hastalarının tam kan sayımı referans değerlerine göre diyet öncesi ve diyet sonrası karşılaştırılması Tablo 4.48’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 48: Çölyak hastalarının tam kan sayımı referans değerlerine göre diyet öncesi ve diyet sonrası karşılaştırılması

		Başvuru Anı		6. Ay		p
		n	%	n	%	
WBC (10 ³ /µL)	<i>Lökopeni</i>	3	1,9	1	0,7	0,097
	<i>Normal</i>	130	82,8	137	91,3	
	<i>Lökositoz</i>	24	15,3	12	8	
Nötrofil sayısı (10 ³ /µL)	<i>Nötropeni</i>	10	6,4	1	0,7	0,010
	<i>Normal</i>	142	90,4	146	97,3	
	<i>Nötrofili</i>	5	3,2	3	2	
Lenfosit sayısı (10 ³ /µL)	<i>Lenfopeni</i>	5	3,2	5	3,3	0,998
	<i>Normal</i>	152	96,8	145	96,7	
Eozinofil sayısı (10 ³ /µL)	<i>Normal</i>	147	93,6	140	93,3	0,965
	<i>Eozinofili</i>	10	6,4	10	6,7	
Trombosit sayısı (10 ³ /µL)	<i>Normal</i>	140	89,2	140	93,3	0,189
	<i>Trombositoz</i>	17	10,8	10	6,7	
PDW	<i>Düşük</i>	3	1,9	2	1,3	0,064
	<i>Normal</i>	22	14,0	9	6,0	
	<i>Yüksek</i>	132	84,1	139	92,7	
MPV	<i>Düşük</i>	65	41,9	46	30,9	0,034
	<i>Normal</i>	88	56,8	102	68,5	
	<i>Yüksek</i>	2	1,3	1	0,7	

WBC: White Blood Cell, PDW: Platelet Distribution Width, MPV: Mean Platelet Volume.

Çölyak hastalarının tam kan sayımı parametrelerinden hesaplanan indeksler incelendi. İndeksler hastaların hastaneye başvuru anı ve 6. ay kontrolündeki değerleri ile karşılaştırıldı. Hastaların hastaneye başvuru anında NLO değerleri diyet sonrası NLO değerlerine göre daha düşük bulundu ve istatistiksel olarak irdelendiğinde anlamlı olarak bulundu (p=0,042). Çölyak hastalarının meintzer indeksi, LMO, PLO ve RPO değerleri diyet öncesi ve diyet sonrası karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çölyak hastalarının indeks değerleri diyet öncesi ve diyet sonrasına göre karşılaştırılması Tablo 4.49’da gösterilmiştir.

Tablo 4. 49: Çölyak hastalarının indeks değerleri diyet öncesi ve diyet sonrasına göre karşılaştırılması

	Hasta Grubu Başvuru Anı		Hasta Grubu 6. Ay Kontrol		p
	Mean±SD	Ort (Min-mak)	Mean±SD	Ort (Min-mak)	
Meintzer	16,6 ± 2,46	16,52 (9,5 - 24,59)	16,72 ± 2,04	16,78 (10,34 - 21,86)	0,092
NLO	1,42 ± 0,92	1,25 (0,2 - 7,5)	1,49 ± 0,78	1,31 (0,53 - 6,29)	0,042
LMO	5,82 ± 2,45	5,5 (0,8 - 19,33)	5,8 ± 3,19	5,35 (1,55 - 28)	0,226
PLO	130,42±71,39	121 (36,07-830)	128,26±42,83	122,41 (33,44-305)	0,287
RPO	0,05 ± 0,02	0,04 (0,02 - 0,12)	0,05 ± 0,04	0,04 (0,02 - 0,38)	0,414

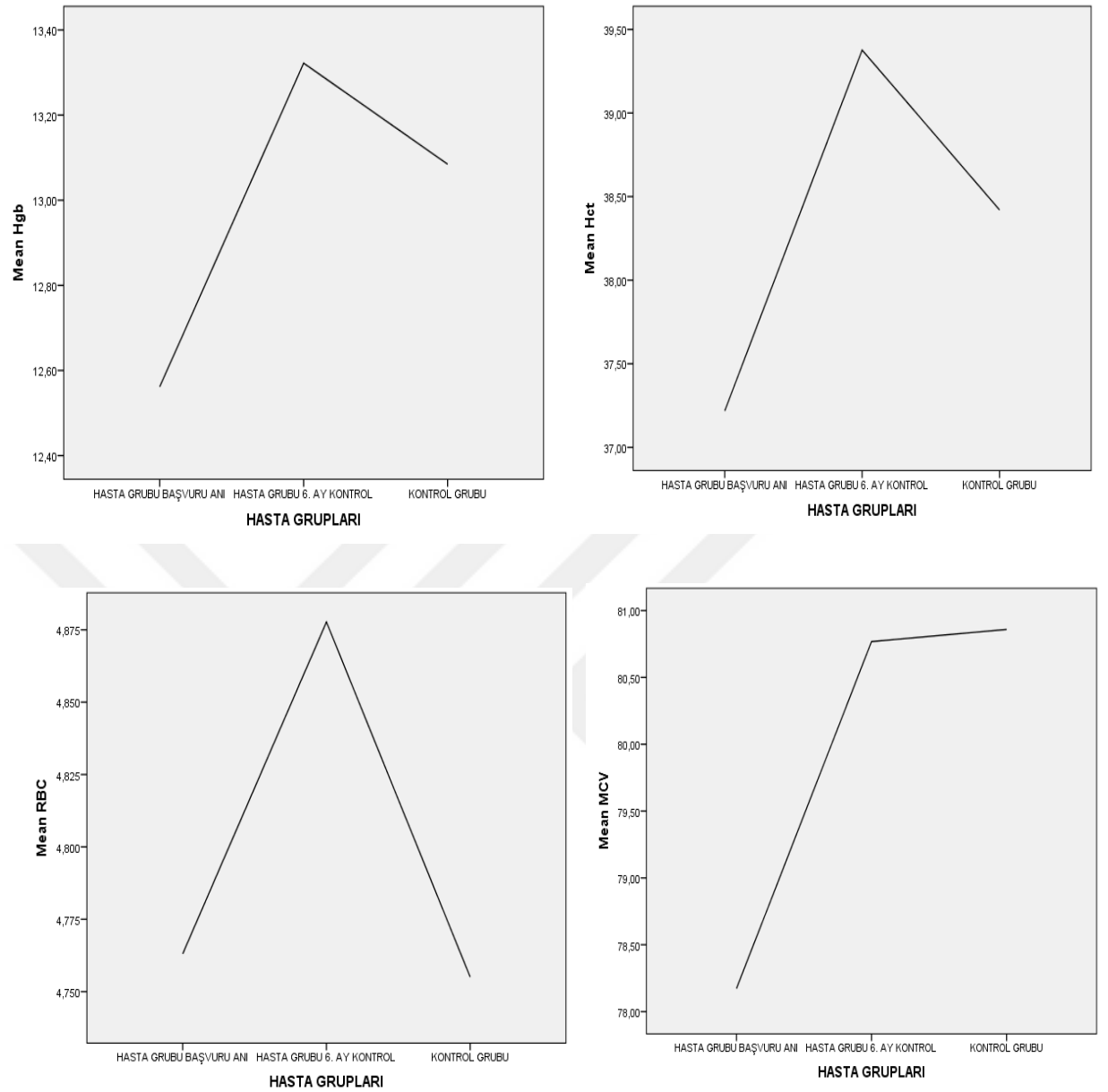
NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, LMO: Lenfosit Monosit Oranı, PLO: Platelet Lenfosit Oranı, RPO: RDW Platelet Oranı.

Çölyak hastalarının anemi parametreleri hastaların diyet öncesi ve diyet sonrası karşılaştırıldı. Hastaların hemoglobin düzeyi hastaneye başvuru anında $12,56 \pm 1,26$ iken diyet sonrası $13,32 \pm 1,33$ olarak saptandı. Hastaların diyet sonrası hemoglobin değerleri diyet öncesi hemoglobin değerlerine göre daha yüksek bulundu ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Çölyak hastalarının hemotokrit, RBC, MCV ve RDW değerleri diyet öncesi ve diyet sonrası karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptandı. Çölyak hastalarının anemi parametre değerleri diyet öncesi ve diyet sonrasına göre karşılaştırılması Tablo 4.50’de gösterilmiştir. Çölyak hastalarının hastaneye başvuru anı (glutensiz diyet başlama öncesi), 6. Ay takip (glutensiz diyet altında) sonrası ve kontrol grubu arasında hemogram değerlerinin karşılaştırılması Şekil 4.15’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 50: Çölyak hastalarının hemogram değerlerinin glutensiz diyet başlama öncesi ve diyet sonrasına göre karşılaştırılması

	Hasta başvuru anı		Hastanın 6. ay kontrolü		P
	Mean±SD	Ort (Min-Mak)	Mean±SD	Ort (Min-Mak)	
Hemoglobin	12,56 ± 1,26	12,7 (9,1 - 15,7)	13,32 ± 1,33	13,2 (9,1 - 17,5)	<0,001
Hemotokrit	37,22 ± 3,29	37 (28 - 45)	39,38 ± 3,74	39 (28 - 53)	<0,001
RBC	4,76 ± 0,43	4,7 (3,7 - 6)	4,87 ± 0,42	4,8 (4 - 6,4)	<0,001
MCV	78,17 ± 6,79	79 (56 - 100)	80,77 ± 5,8	81,65 (60 - 98)	<0,001
RDW	14,64 ± 3,08	14 (11 - 33)	14,82 ± 12,18	13 (11 - 154)	<0,001

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, LMO: Lenfosit Monosit Oranı, PLO: Platelet Lenfosit Oranı, RPO: RDW Platelet Oranı.



Şekil 4. 15: Çölyak hastalarının hastaneye başvuru anı (glutensiz diyet başlama öncesi), 6. Ay kontrol (glutensiz diyet sonrası) ve kontrol grubu arasında anemi parametrelerin karşılaştırılması

Çölyak hastaların hemogram parametreleri referans aralıklarına göre sınıflandırılarak hastaların hastaneye başvuru anı ve 6. ay kontrolündeki değerleri karşılaştırıldı. Hastaların hastaneye başvuru anında referans aralığına göre hemoglobinin değerleri diyet sonrası değerlerine göre daha fazla oranda düşük saptandı. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı olduğu görüldü ($p < 0,001$). Ayrıca hemotokrit, MCV, RDW değerleri diyet öncesi ve 6. ay kontrol değerleri istatistiksel olarak

irdelendiğinde anlamlı farklılık bulundu. Ancak RBC ve meintzer indeksi açısından diyet öncesi ile diyet sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Çölyak hastalarının hemogram parametrelerinin referans değerlerine göre diyet öncesi ve diyet sonrası karşılaştırılması Tablo 4.51’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 51: Çölyak hastalarının hemogram parametrelerinin referans değerlerine göre glutensiz diyet başlama öncesi ve glutensiz diyet 6. ay karşılaştırılması

		Başvuru Anı		6. Ay		P
		n	%	n	%	
Hemoglobin	Düşük	45	28,8	8	5,3	<0,001
	Normal	111	71,2	142	94,7	
Hematokrit	Düşük	51	32,7	4	2,7	<0,001
	Normal	105	67,3	146	97,3	
MCV	Düşük	39	24,8	23	15,3	0,011
	Normal	118	75,2	127	84,7	
RBC	Düşük	5	3,2	2	1,3	0,183
	Normal	145	92,4	137	91,3	
	Yüksek	7	4,5	11	7,3	
RDW	Düşük	27	17,2	32	21,3	0,024
	Normal	104	66,2	107	71,4	
	Yüksek	26	16,6	11	7,3	
MEİNTZER	<13	11	7,0	7	4,7	0,219
	>13	146	93,0	143	95,3	

RBC: Red Blood Cell, MCV: Mean Corpuscular Hemoglobin, RDW: Red Cell Distribution Width.

Çölyak hastaların biyokimyasal parametreleri glutensiz diyet başlama öncesi ve diyet 6 ay sonrası incelendi. Çölyak hastalarının glikoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, magnezyum, CRP ve sedim değerleri diyet öncesi ve diyet sonrası karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çölyak hastalarının biyokimyasal parametre değerleri diyet öncesi ve diyet sonrasına göre karşılaştırılması Tablo 4.52’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 52: Çölyak hastalarının biyokimyasal parametre değerleri glutensiz diyet başlama öncesi ve diyet sonrasına göre karşılaştırılması

	Hasta Grubu Başvuru Anı		Hasta Grubu 6. Ay Kontrol		p
	Mean±SD	Ort (Min-mak)	Mean±SD	Ort (Min-mak)	
Glikoz	91,49±30,56	87 (64 - 310)	98,26±56,86	88 (1 - 461)	0,287
Üre	21,19 ± 7,14	21 (6 - 45)	21,08 ± 5,88	21 (8 - 36)	0,121
Kreatinin	0,41 ± 0,15	0,4 (0 - 0,9)	0,49 ± 0,16	0,46 (0 - 1)	0,178
Sodyum	137,83± 2,49	138 (130 - 144)	138,59±1,96	138 (134 - 144)	0,066
Potasyum	4,32 ± 0,35	4,3 (3 - 5,6)	4,39 ± 0,33	4,4 (4 - 5,5)	0,194
Klor	104,87±2,85	105 (95 - 112)	104,29±2,43	104 (97 - 114)	0,076
Magnezyum	1,97 ± 0,17	2 (1 - 2,3)	1,99 ± 0,19	2 (1 - 2,6)	0,335
Crp	2,06 ± 2,77	1 (0 - 26)	2,01 ± 1,98	1 (0 - 12)	0,538
Sedim	6,39 ± 7,46	4 (1 - 60)	4,98 ± 5,04	3 (1 - 27)	0,221

Çölyak hastaların biyokimyasal parametreleri referans aralıklarına göre sınıflandırılarak hastaların hastaneye başvuru anı ve 6. ay kontrolündeki değerler ile karşılaştırıldı. Hastaların hastaneye başvuru anında referans aralığına göre sodyum değerleri 26 (%16,8) hastada düşüklük saptanırken diyet sonrası sodyum değerlerinin düşüklüğü (%6,3) hastada tespit edildi. Hastaların sodyum değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu görüldü (p=0,007). Yine kalsiyum değerleri referans aralığına göre diyet öncesi hastalarda 5 (%3,2) hastada hipokalsemi saptanırken diyet sonrası hastalarda tespit edilmedi ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,003). Çölyak hastalarının glikoz, ALT, AST, K, klor, fosfor, magnezyum, total protein ve albümin değerleri referans aralıklarına göre diyet öncesi ve diyet sonrası değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Çölyak hastalarının biyokimyasal parametrelerinin referans değerlerine göre diyet öncesi ve diyet sonrası karşılaştırılması Tablo 4.53’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 53: Çölyak hastalarının biyokimyasal parametrelerinin referans değerlerine göre glutensiz diyet başlama öncesi ve diyet sonrası karşılaştırılması

		Başvuru Anı		6. Ay		p
		N	%	n	%	
Glikoz	<i>Normal</i>	103	88,8	97	82,9	0,302
	<i>Yüksek</i>	13	11,2	20	17,1	
ALT	<i>Normal</i>	149	96,1	144	99,3	0,063
	<i>Yüksek</i>	6	3,9	1	0,7	
AST	<i>Normal</i>	147	94,8	144	99,3	0,070
	<i>Yüksek</i>	8	5,2	1	0,7	
Na	<i>Düşük</i>	26	16,8	9	6,3	0,007
	<i>Normal</i>	129	83,2	135	93,7	
K	<i>Normal</i>	149	96,1	139	96,5	0,982
	<i>Yüksek</i>	6	3,9	5	3,5	
Klor	<i>Normal</i>	101	65,6	103	72,0	0,169
	<i>Yüksek</i>	53	34,4	40	28,0	
Kalsiyum	<i>Düşük</i>	5	3,2	0	0	0,003
	<i>Normal</i>	149	96,8	142	99,3	
	<i>Yüksek</i>	0	0	1	0,7	
Fosfor	<i>Düşük</i>	17	11,0	19	13,3	0,688
	<i>Normal</i>	124	80,5	114	79,7	
	<i>Yüksek</i>	13	8,6	10	7,0	
Magnezyum	<i>Düşük</i>	3	1,9	0	0	0,979
	<i>Normal</i>	151	98,1	141	98,6	
	<i>Yüksek</i>	0	0	2	1,4	
T. Protein	<i>Düşük</i>	12	9,4	2	1,6	0,039
	<i>Normal</i>	115	90,4	126	98,4	
Albümin	<i>Düşük</i>	6	3,9	1	0,7	0,219
	<i>Normal</i>	146	96,1	143	99,3	

Çölyak hastalarının başvuru anında bakılan biyokimyasal parametrelerden ALT ve AST değerleri diyet sonrasına göre daha yüksek olduğu görüldü. İstatistiksel olarak irdelendiğinde anlamlı olarak bulundu ($p < 0,001$). Hastaların kalsiyum değerleri diyet öncesi ortalama $9,69 \pm 0,47$ iken diyet sonrası $9,91 \pm 0,4$ olarak belirlendi. Hastaların kalsiyum düzeyi açısından diyet öncesi ve diyet sonrası değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu ($p < 0,001$). Fosfor değerleri incelendiğinde diyet öncesi, diyet sonrası değerlere göre daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi. Çölyak hastaların total protein ve albümin düzeyleri diyet sonrası değerleri diyet öncesi değerlere göre daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu. Çölyak hastalarının diyet öncesi ile diyet sonrası biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.54’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 54: Çölyak hastalarının diyet öncesi ile diyet sonrası biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması

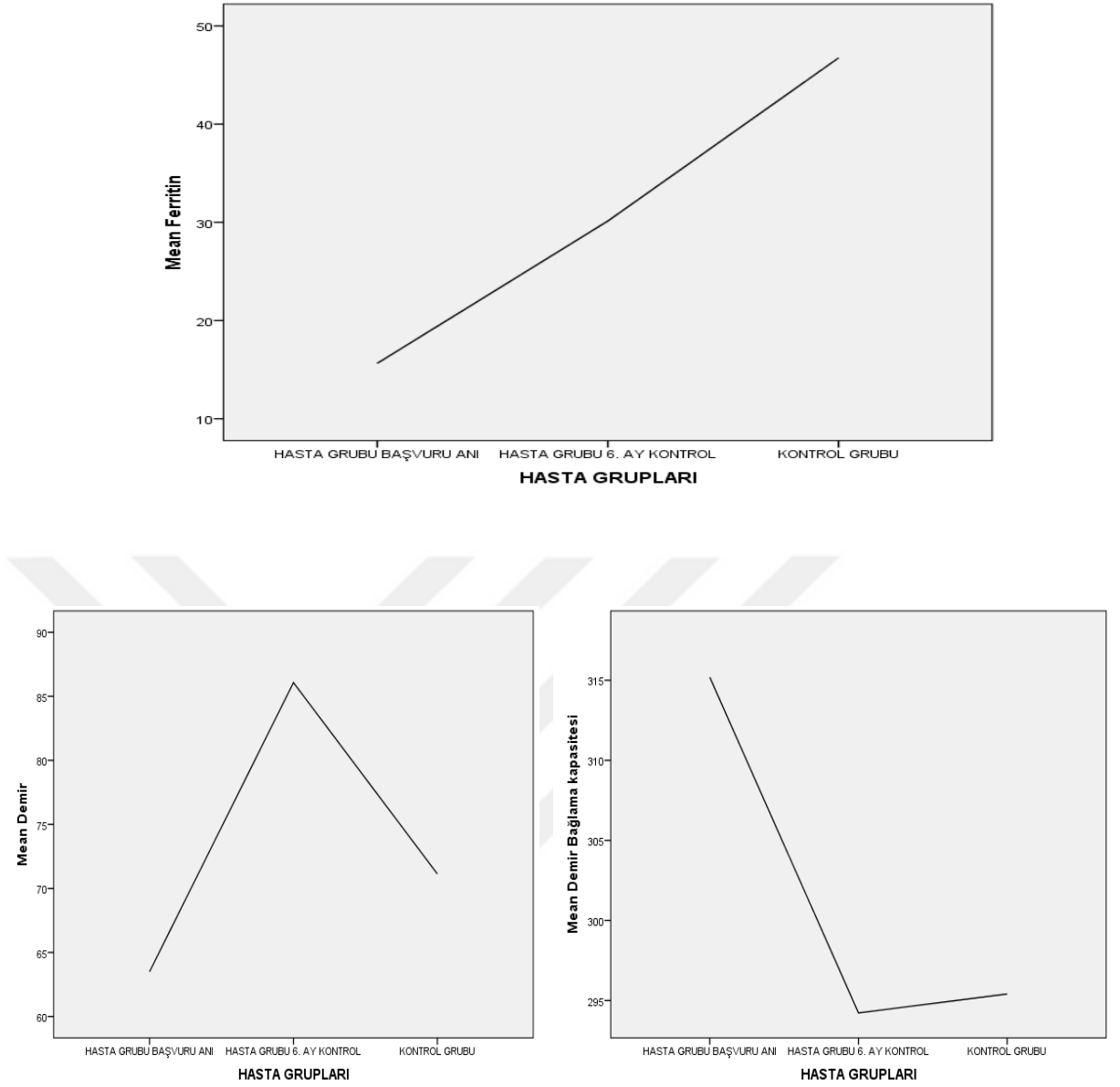
	Hasta Grubu Başvuru Anı			Hasta Grubu 6. Ay Kontrol			p
	Mean±SD	Median (Min-mak)	(Min-	Mean±SD	Median (Min-mak)	(Min-	
ALT	20,27 ± 13,43	17 (8 - 132)		16,71 ± 6,85	15 (7 - 61)		<0,001
AST	31,23 ± 15,39	29 (11 - 136)		26,79 ± 7,71	26 (8 - 54)		<0,001
Kalsiyum	9,69 ± 0,47	9,7 (8 - 11)		9,91 ± 0,4	9,9 (9 - 11)		<0,001
Fosfor	4,61 ± 0,73	4,6 (3 - 6,8)		4,28 ± 0,82	4,6 (2 - 6,8)		0,014
T. Protein	6,89 ± 0,6	7 (5 - 8,6)		7,03 ± 0,41	7 (6 - 8,6)		0,035
Albümin	4,31 ± 0,44	4,3 (2 - 5,3)		4,42 ± 0,45	4,4 (0 - 5,3)		0,001

Çölyak hastalarının diyet öncesi hastaneye başvuru anında ölçülen ferritin düzeyi ortalama $15,64 \pm 13,82$ iken diyet sonrası $30,13 \pm 19,43$ olarak hesaplandı. Hastaların ferritin değerleri istatistiksel olarak incelendiğinde anlamlı bir fark mevcuttu ($p < 0,001$). Çölyak hastaların vitamin ve mineral değerlerinin diyet öncesi ve diyet sonrası karşılaştırılması Tablo 4.55’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 55: Çölyak hastaların vitamin ve mineral değerlerinin glutensiz diyet başlama öncesi ve diyet sonrası karşılaştırılması

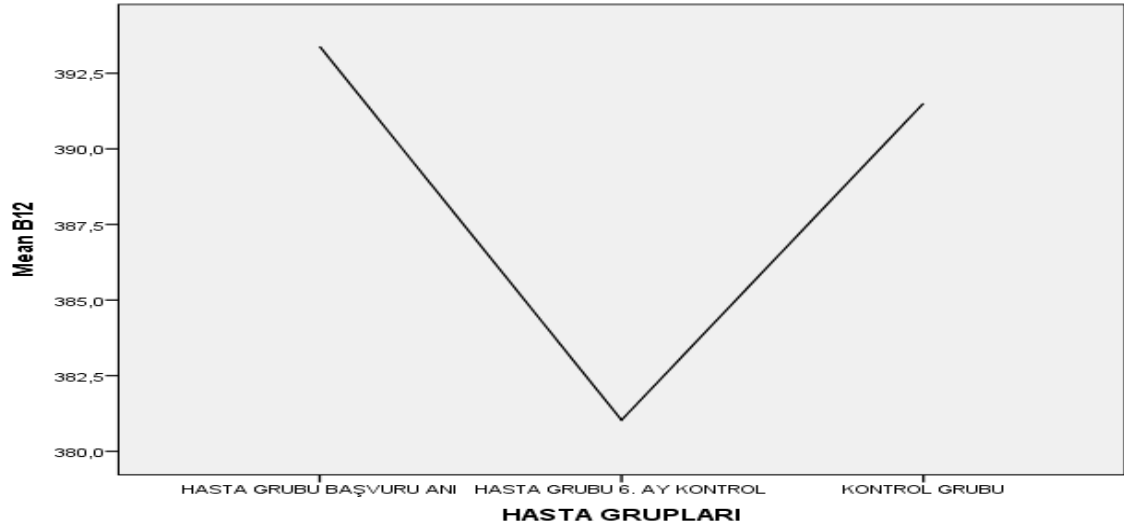
	Hasta Grubu Başvuru Anı		Hasta Grubu 6. Ay Kontrol		p
	Mean±SD	Ort (Min-mak)	Mean±SD	Ort (Min-mak)	
Ferritin	15,64 ± 13,82	12 (1 - 107)	30,13 ± 19,43	26 (1 - 141)	<0,001
Demir	63,5 ± 35,01	56 (11 - 198)	86,07 ± 36,47	79 (27-196)	<0,001
Demir BK	315,19 ± 74,15	313 (61 - 483)	294,22 ± 73,09	291 (116-450)	<0,001
B12	393,39 ± 189,92	355 (83 - 975)	381,03 ± 174,05	351,5 (107-1332)	0,254
Çinko	9,66 ± 2,08	10 (5 - 17)	11 ± 1,79	11 (7 - 17)	<0,001
Folik asit	10,46 ± 5,36	10 (2 - 23)	13,47 ± 6,07	12,5 (2 - 26)	<0,001

Çölyak hastalarının ferritin, demir ve demir kapasitesi düzeyleri diyet öncesi ve diyet sonrası hasta grubu ve kontrol grup arasında karşılaştırıldı. Çölyak hastaların ferritin, demir ve demir kapasitesi değerlerinin dağılımı Şekil 4.16’da gösterilmiştir.



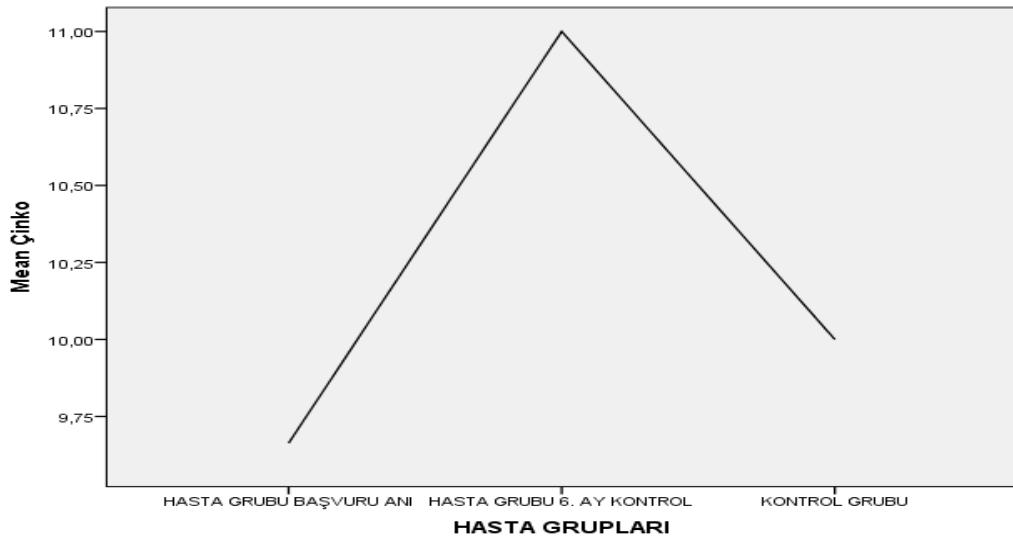
Şekil 4. 16: Çölyak hastaların ferritin, demir ve demir kapasitesi değerlerinin dağılımı

Çölyak hastalarının B12 düzeyleri diyet öncesi ve diyet sonrası hasta grubu ve kontrol grup arasında incelendiğinde birbirine yakın değerler saptandı. Hastaların B12 değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,254$). Çölyak hastaların B12 düzeylerinin diyet öncesi ve diyet sonrası hasta grubu ve kontrol grubuna göre dağılımı Şekil 4.17’de gösterilmiştir.

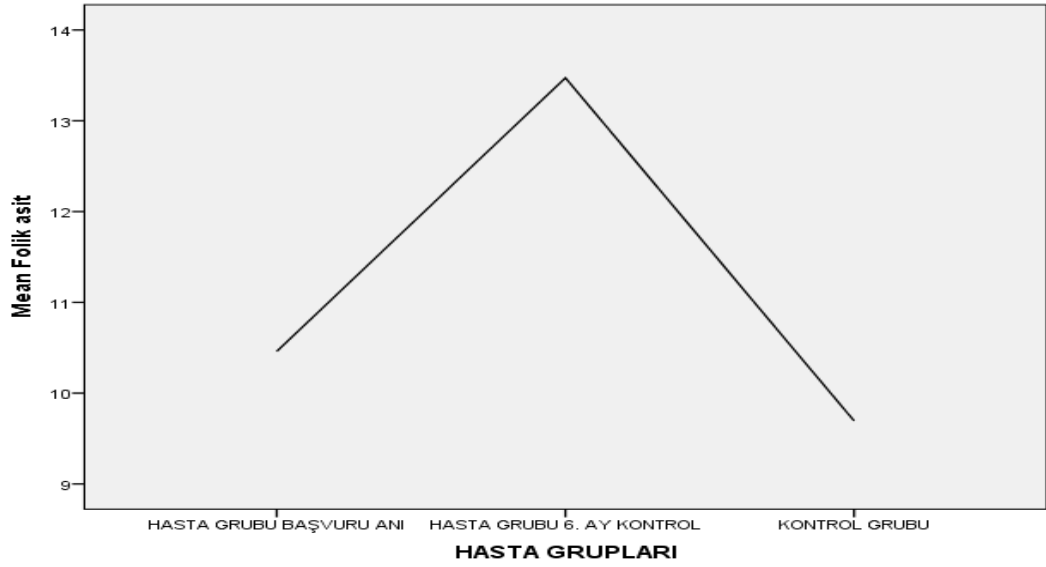


Şekil 4. 17: Çölyak hastalarının B12 düzeylerinin glutensiz diyet başlama öncesi ve diyet sonrası hasta grubu ve kontrol grubuna göre dağılımı

Çölyak hastalarının çinko düzeyleri diyet öncesi ve diyet sonrası hasta grubunda, ÇH'ın diyet öncesi çinko düzeyi ortalama $9,66 \pm 2,08$ iken diyet sonrası $11 \pm 1,79$ olarak tespit edildi. Hastaların çinko düzeyi istatistiksel olarak irdelendiğinde anlamlı bir fark saptandı ($<0,001$). Hastaların folik asit değerleri irdelendiğinde diyet sonrası değerlerin yükseldiği görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Çölyak hastaların çinko ve folik asit düzeylerinin diyet öncesi ve diyet sonrası hasta grubu ve kontrol grubuna göre dağılımı Şekil 4.18 ve 4.19'da gösterilmiştir.



Şekil 4. 18: Çölyak hastaların çinko düzeylerinin glutensiz diyet başlama öncesi ve diyet sonrası hasta grubu ve kontrol grubuna göre dağılımı



Şekil 4. 19: Çölyak hastalarının folik asit düzeylerinin glutensiz diyet başlama öncesi ve diyet sonrası hasta grubu ve kontrol grubuna göre dağılımı

Çölyak hastalarının başvuru Anti-Endomisyum değerleri incelendiğinde; tanı anında 131 hastanın (%86,2) pozitifken 6. Ay kontrolde 51 hastanın (%43,2) pozitif, başvuruda 51 hastanın (%43,2) negatifken, 6.ay kontrolünde 51 hastanın (%43,2) negatif sonuçlandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 4. 56: Hastaların tanı anı ve 6.ay kontrol Anti-Endomisyum Ig A değerleri

	Tanı Anı	6. Kontrol	p
Anti-Endomisyum Ig A	n (%)	n (%)	
Pozitif	131 (%86,2)	51 (%43,2)	<0,001
Negatif	51 (%43,2)	51 (%43,2)	

Çölyak hastalarının başvuru Doku Transglutaminaz Ig A değerleri incelendiğinde; tanı anında 142 hastanın (%91,6) pozitifken 6. Ay kontrolde 30 hastanın (%20,7) pozitif, başvuruda 13 hastanın (%8,4) negatifken 6.ay kontrolünde 115 hastanın (%79,3) negatif sonuçlandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 4. 57: Hastaların tanı anı ve 6.ay kontrol Doku Transglutaminaz Ig A değerleri

	Tanı Anı	6. Kontrol	P
Doku Transglutaminaz Ig A	n (%)	n (%)	
Pozitif	142 (%91,6)	30 (%20,7)	<0,001
Negatif	13 (%8,4)	115 (%79,3)	

Çölyak hastalarının başvuru Doku Transglutaminaz Ig G değerleri incelendiğinde; tanı anında 112 hastanın (%72,3) pozitifken 6. Ay kontrolde 13 hastanın (%9) pozitif, başvuruda 43 hastanın (%27,7) negatifken 6. Ay kontrolünde 131 hastanın (%91,3) negatif sonuçlandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 4. 58: Hastaların tanı anı ve 6.ay kontrol Doku Transglutaminaz Ig G değerleri

	Tanı Anı	6. Kontrol	P
Doku Transglutaminaz Ig G	n (%)	n (%)	
Pozitif	112 (%72,3)	13 (%9)	<0,001
Negatif	43 (%27,7)	131 (%91)	

Çölyak hastalarının Anti Gliadin Ig A başvuru değerleri incelendiğinde; tanı anında 73 hastanın (%48,7) pozitifken 6. Ay kontrolde 11 hastanın (%9) pozitif, başvuruda 77 hastanın (%51,3) negatifken 6. Ay kontrolünde 111 hastanın (%91) negatif sonuçlandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 4. 59: Hastaların tanı anı ve 6.ay kontrol Anti Gliadin Ig A değerleri

	Tanı Anı	6. Kontrol	P
Anti gliadin Ig A	n (%)	n (%)	
Pozitif	73 (%48,7)	11 (%9)	<0,001
Negatif	77 (%51,3)	111 (%91)	

Çölyak hastalarının Anti Gliadin Ig G başvuru değerleri incelendiğinde; tanı anında 114 hastanın (%75) pozitifken 6. Ay kontrolde 39 hastanın (%32) pozitif, başvuruda 39 hastanın (%32) negatifken 6. Ay kontrolünde 83 hastanın (%568) negatif sonuçlandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 4. 60: Hastaların tanı anı ve 6.ay kontrol Anti Gliadin Ig G değerleri

	Tanı Anı	6. Kontrol	P
Anti gliadin Ig G	n (%)	n (%)	
Pozitif	114 (%75)	39 (%32)	<0,001
Negatif	38 (%25)	83 (568)	

5. TARTIŞMA

ÇH genetik yatkınlık zemininde çevresel bir ajan (buğday ve ilgili tahılların gluten bileşeni) tarafından tetiklenen bağışıklık bozukluğudur (1). Çölyak hastalığına küresel bazda bakıldığında, insanların yaklaşık %1'inde görülür (36). ÇH multigenetiktir ve kalıtımında hem HLA hem de HLA olmayan genler rol alır. ÇH'nın temelinde ince bağırsağın etkilenmesi olsa da, birçok organ ve sistemi etkileyerek, multifaktöriyel ve multisistemik bir hastalık olarak gözlenebilir (20). Son yıllarda gastrointestinal belirtiler ve bulgular dışında; boy kısalığı, artrit, demir eksikliği ve anemisi, aftöz stomatit, puberte gecikmesi, diş ve diş eti bozuklukları, serum transaminaz yüksekliği, alopesi görülebilmektedir (21).

Literatürde yer alan çoğu çalışma ÇH'nın kadınlarda erkeklerden daha çok görüldüğünü göstermiştir (141). Bizim yaptığımız çalışmada da 162 hastanın 97'sinin (%59,9) kız, 65'inin (%40,1) erkek olarak saptandı ve literatürdeki diğer çalışmalar gibi kızlarda oran yüksek saptanmıştır. Balamtekin'le arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama tanı yaşı 7.2 sene şeklinde gösterilmiştir (142). Bizim çalışmamızda ise hastaların ortalama olarak tanı yaşı (105,72±51,27) ay saptandı. Geçmişe kıyasla günümüzdeki tanı yaşının daha ileri olması; ÇH'nın farkındalığında artış, klinik olarak başvuru sebeplerinin zaman içinde değişimi ve serolojik tarama testlerindeki yaygınlaşmasıyla geç yaşta daha önce tanı konulamayan çölyak hastalarının tanısının konulabilmesiyle açıklanabilir. Ayrıca ÇH ortaya çıkış yaşının değişimi beslenme alışkanlıklarındaki farklılıklarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ivarsson ve ark. infant beslenmesine glutenin giriş zamanının ÇH'nın ortaya çıkış yaşını etkilediğini göstermişlerdir (56). Ayrıca çalışmamızda erkeklerde ortalama tanı yaşı 98,54±52,50 ay iken, kızlarda ortalama tanı yaşı 108,18±53,82 ay olup kız çocuklarının daha ileri yaşta tanı aldığı tespit edilmiştir, anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,157).

ÇH ile ilgili yapılan son zamanlardaki çalışmalarda hastaların yaş ortalamasının arttığı görülmüştür (82). Monique L Stone ve ark.(143) inceledikleri Avustralyalı çocuklarda ÇH tanı yaşının 5,5 yıl olduğunu, 79 hastanın % 9'unun ≤2 yaşında, %36'sının 5- 10 yaş aralığında, %26 hastanın ise ≥10 yaşında tanı aldığını saptamışlardır. Balamtekin ve ark.(142) ise 220 hasta ile yaptıkları çalışmalarında

ortalama tanı yaşı 7.16 ± 4.29 yıl olarak bulmuşlardır. Verilere yakın şekilde çalışmamızda tanı alan hastalarımızın en çok 10 yaş üzeri (% 43,20) ardından 5-9 yaş aralığındaki grupta (% 38,90) olduğu görülmüştür. Tanpowpong ve ark. (144) çalışmalarında 411 hasta yaş gruplarına göre ayrılmış; 119 hasta 0-5 yaş, 148 hasta 6-11 yaş, 144 hasta 12-19 yaş olacak şekilde gruplandırılmış, gruplarda cinsiyet dağılımına bakıldığında istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde yaş gruplarıyla cinsiyetler karşılaştırıldığında cinsiyetler arasında bir fark saptanmamıştır.

Sansotta ve ark.(145) İtalyan ve Amerikalı Çölyak tanılı hastaların antropometrik ölçümlerinin glutensiz diyetle değişimini inceledikleri çalışmalarında; tanıdaki boy ve kilo SDS'lerini diyetten sonraki kontrollerde bakılan hem boy hem de kilo SDS'leriyle karşılaştırdıklarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artma olduğunu, ancak VKİ'ndeki artışın istatistiksel bir fark oluşturmadığını belirtmişlerdir. Wiech ve ark. (146) çalışmasında 41 Çölyak tanısı alan hastalarla kontrol grubunun tanı anındaki boy kilo, VKİ ve diğer vücut kompozisyonları karşılaştırıldığında; Çölyak tanılı hastaların kilo persentilinin düşük olması ($p < 0,001$) ve VKİ'nin düşük olması ($p < 0,001$) istatistiksel olarak anlamlı saptanmış. Boy ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grup kilo persentil, boy persentil ve VKİ arasında anlamlı farklılık saptandı. ($p < 0,001$) Çölyak hastalarının başvuru anındaki kilo, boy, VKİ değerlerinin cinsiyete göre kıyaslandığında istatistiksel açıdan farklılık olmadığı görüldü. Hastaların başvuru antropometrik ölçümleri yaş gruplarına göre (<48, 49-120, >120 ay) incelendiğinde vücut ağırlığı persentilinde istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p = 0,392$), boy uzunluğu persentili yaş grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi, VKİ yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında 121 ayın üzerindeki grupta diğer iki gruba göre daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$). Tanı alan hastaların başvuru anı ve 6.ay kontrolündeki kilo ve persentili, boy ve persentili, vücut kitle indeksi incelendiğinde hepsinde anlamlı fark saptandı. Literatürde de belirtildiği gibi Çölyak tanılı hastaların boyunun uzaması ve kilosunun artışı için glutensiz diyetle uyumları oldukça önemlidir.

Farklı ülkelerin yaptığı çalışmalarda ÇH tanısı alan çocukların en sık semptomlarına bakıldığında Oliveira ve ark(147) 159 hastayla yaptığı çalışmalarında

16 kişinin asemptomatik olduğunu, diğer hastaların ise en az 3 semptom ile başvurdukları belirtilmiştir. Karın ağrısı %64,3 oranla en sık başvuru semptomu iken, bunu sırasıyla diyare (48.3%), şişkinlik (30.1%), kabızlık (25.9%), kilo alamama (32.2%), gelişme geriliği (22.4%), halsizliğin (22.4%) takip ettiğini bildirmişlerdir. Kusma (19.6%) ve bulantı (12.6%) daha az görülen gastrointestinal semptomken, iştahsızlık %18,9 ile en az görülen ekstraintestinal semptom olarak belirtilmiştir. Aynı çalışmada 5 yaşından küçük hastalarda diyare ve karın şişliği semptomlarının varlığı ile 5 yaşından büyük olgularda karın ağrısıyla başvuru istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Van Kallaveen ve ark'nın (82) çalışmasında en sık başvuru semptomları sırasıyla karın ağrısı (%54,3), karın şişkinliği (%42,9), büyüme gelişme geriliği (%37,1) olarak 48 belirtilmiştir. Başvuru semptomları yaş gruplarında değerlendirildiğinde 0-3 yaş arasında sırasıyla karın şişkinliği (%72,1), büyüme gelişme geriliği (%60,5) ve diyare (%48,8) iken; 4-12 yaş grubunda karın ağrısı (%37,2), yorgunluk (%36), boy kısalığı (%22); >12 yaşındaki hastalarda ise karın ağrısı (%83,3) olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer oranlar saptanmıştır.

Ziv Baran ve ark.(148) d-TG IgA titreleriyle mukoza hasar derecesi arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında 432 olgunun 18'ini (%4) Marsh 3A, 109'unu (%25) Marsh 3B, 305'ini (%71) Marsh 3C olarak saptanmıştır. Oliveira ve ark.(147) ise hastaların 8'inin (%5.1) evre 0, 9'unun (%5.7) evre 2, 115'inin (%73) evre3 (A. B. C) saptandığını, (%16.5) hastanın ise herhangi bir bulguya sahip olmadığını belirtmişlerdir. Tanpowpong ve ark. (144) ÇH'nın yaş grupları ile ilişkisini inceledikleri çalışmalarında infant-okul öncesi (0-5 yaş) grupta total villöz atrofinin daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Vivas ve ark. (148) çocuk ve erişkin Çölyak hastalarını yaş gruplarına göre ve birbirleriyle inceledikleri çalışmalarında; çocukların %86'sında ciddi (Marsh 3b ve 3c) histopatolojik bulgu olduğu, histopatoloji sonuçlarının infant ve büyük çocuklar arasında kıyas yapıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızdaki hastaların, 6'sında (%4,4) Tip 2, 29'unda (%21,4) Tip 3A, 66'sında (%48,8) Tip 3B, 34'ünde (%25) Tip 3C olduğu tespit edildi. Bu verilerimiz literatürle uyumlu olarak en çok Tip 3 saptanmıştır.

ÇH'nın bazı HLA doku gruplarında (HLA DQ2-8) sık görüldüğü

bilinmektedir. HLA negatif olan bir bireyin çölyak olma olasılığı düşük olmakla birlikte %4.4 oranında bildirilmiştir (149, 150). Yapılan birçok çalışmada çölyak hastalarının yaklaşık %90-95' inde HLA DQ2/8 pozitif saptanmıştır. Ülkemizde, ÇH 'de HLA-DQ2 pozitifliği %52-97, HLA-DQ8 pozitifliği %6-15 olarak bildirilmiştir (151-153). Hastalarımızın %52,2' inin HLA DQ2 pozitif, %29,6' sının ise HLA DQ8 pozitif olduğu görülmüştür. Elde ettiğimiz veriler literatür ile benzer oranlara sahiptir.

ÇH ile diğer otoimmün hastalıkların birlikteliği sık görülmektedir. Tip 1 DM ve ÇH ilişkisi en çok dikkat çeken durumlardan biridir. Tip 1 DM'li hastaların ortalama %5-10'unda dTG antikor pozitifliği mevcuttur, ince bağırsak biyopsisinde yaklaşık %75'inde anormallikler saptanmıştır. Çölyak hastalarında HLA DQ2 ve HLA DQ8 sırasıyla %95-98 ve %2-8 saptanmaktadır ve bunlar Tip 1 DM için de yüksek riske sahip HLA genotipleridir (45). Singh ve ark. yaptıkları çalışmada tip 1 DM tanılı 126 hastayı ÇH açısından serolojik testlerle taramış ve hastaların %13,5'inde biyopsiyle kanıtlanmış ÇH olduğunu tespit etmişlerdir (154). Craig ve ark. üç farklı ülkeden 52721 adolesan vaka ile yaptığı çalışmada Tip 1 DM'lu hastalarda biyopsiyle kanıtlanmış ÇH sıklığının ortalama %3,5 olduğunu, bu vakaların da %41,5'inin erkek cinsiyet olduğunu bildirmişlerdir (155). Ertekin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise ÇH tanılı hastalarda %6,4 sıklıkta Tip 1 DM tespit etmişlerdi (156). Şahin ve arkadaşları ise tip 1 DM tanılı hastalarda ÇH seroprevalansı ve biyopsi ile kanıtlanmış ÇH prevalansını sırasıyla %8,4 ve % 4,4 olarak bildirmişlerdir (157). Literatürde Tip 1 DM tanılı hastalarda farklı ÇH görülme sıklığı bildirilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada ise ÇH tanılı hastaların %10.1 'inde Tip 1 DM'in eşlik ettiği tespit edildi. Çalışmamız Tip 1 DM tanılı çocuklarda genel popülasyona bildirilene kıyasla daha yüksek oranda ÇH olduğunu desteklemektedir. Bu nedenle ÇH uzun süreli komplikasyonlarını önlemek adına Tip 1 DM tanılı çocuklarda düzenli ÇH taraması yapılması gereklidir.

ÇH ile birlikte tiroid hastalıklarının görülme sıklığının arttığı rapor edilmiştir (158). Yakın zamanda, ÇH 'nin sık görüldüğü ülkelerde yapılmış çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde ÇH tanılı bireylerde özellikle otoimmün tiroid hastalığı ve hipotiroidizm prevalansının kontrol grubuna göre yaklaşık üç kat arttığı bildirilmiştir (159). Yaptığımız bu çalışmada da olguların %2'sinde tiroid hastalığı

olduğu belirlendi. Ancak, glutensiz diyet tedavisinin çölyak hastalarında tiroid hastalıklarının oluşumunu engellenemediğine dair çalışmaların varlığı göz önüne alındığında çocukların tiroid hastalığı için risk içerdiği ve takipleri yapılarak değerlendirilmelidir (160, 161).

Çölyak hastalığına en sık eşlik eden immün yetmezlik selektif IgA eksikliğidir (162). Literatürde selektif IgA eksikliği olan bireylerde %1,7 ile %8 aralığında farklı oranlarla ÇH saptanmıştır (112, 163, 164). Sevinç ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada ÇH tanılı hastaların %5,5' inde selektif IgA eksikliği tespit etmişler ve selektif IgA eksikliği olan hastalarda ÇH taraması yapılmasını önermişlerdir (112). Yapılan bu çalışmada da literatüre ile uyumlu şekilde hastaların %6,7'sinde selektif IgA eksikliği saptandı. Selektif IgA eksikliği saptanılan olgularda klinik şüphe olunca ÇH açısından immunglobulinler değerlendirilebilir (112).

ÇH'nın tanısında, serolojik testlerin özgüllük ve duyarlılıklarının artışta olduğu bilinmektedir (165, 166). Ülkemizde Balamtekin ve arkadaşlarının çalışmasında, hastaların %91' inde anti-DTG IgA, %91,3' ünde EMA pozitif olduğu tespit edilmiştir. Demir ve arkadaşlarının çalışmasında ise, AGA IgA pozitifliğinin %76, EMA IgA pozitifliğinin %90 olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda hastaların %91,6'sında anti-DTG IgA, %72,3'ünde anti-DTG IgG, %86,2'unda Anti Endomisyum, %48,7'sinde Anti Gliadin Ig A, %75'inde Anti Gliadin Ig G pozitif saptanmıştır. Aynı ülkeden yapılan bu üç çalışmada antikor seviyeleri benzer görülmüştür. Biyopsi yapılmadan ÇH tanısı konulması halen tartışmalıdır. ESPGHAN'ın son kılavuzunda, belirgin klinik bulguları olan ve yüksek titrede (>10 kat) anti-DTG IgA pozitifliği olan hastalarda, EMA pozitifliği ve HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 heterodimer pozitifliği durumunda, biyopsi yapılmadan tanı konulabileceği belirtilmektedir (13). ESPGHAN'ın bu önerisine rağmen ülkemizde ve birçok ülkede tanıda altın standart ince bağırsak biyopsisidir. ÇH tanısı alan çocuklarda antikor testlerinin negatifleşmesinin zaman ve eğilimlerini inceleyen sınırlı pediatrik veriler mevcuttur. Serolojik remisyonu en çok etkileyen diyet uyumudur. Bir pediatrik takip çalışmasında diyet uyumu ile serolojik negatifleşme arasında kuvvetli ilişki gösterilmiştir (167). Ancak diyete tam uyduklarını belirtmelerine rağmen remisyona sağlanamayan hastalar da mevcuttur. Bu durumda gluten kontaminasyonu, villus atrofi ile giden diğer hastalıklar, bakteriyel over-growth, mikroskopik kolit gibi

nedenlerin dışlanması gerekmektedir (168). Çalışmalar, diyetle uyduğunu belirttiği halde serolojisi pozitif olan hastalarda esasen gluten kaçığı olduğunu göstermiştir. Ayrıca sıkı diyet uyumuna rağmen mukozal inflamatuvar sürecin devam ettiğı bildirilmiştir (169, 170). Bu durumda intestinal mukozası tam iyileşmeyen, permeabilitesi hala bozuk olan hastalarda düşük titrede antikor pozitifliğı devam edebilir. Diyet uyumlu hastaların remisyon sürelerinin farklılığını ve bunu etkileyen faktörleri inceleyen sınırlı sayıda çalışma vardır. Literatürde ortalama negatifleşme süresi 12 ay olarak bildirilmiştir. Antikor düzeylerinin 6. ayda %35, 12. ayda %55, 18.ayda %64 ve 24. ayda %78 oranında negatifleştiğı gösterilmiştir.(171) Tanıda en çok kullanılan seroloji anti-DTG IgA'dır ve serolojik negatifleşme ile ilgili çalışmaların çoğunluğu bu serolojiyi almıştır. Bu seroloji ile bakıldığında katı diyet altında serolojik negatifleşme 6-18 ay arasındadır (171-173). Hastaların 6 ay ile 6 yıl arasında takip edildiğı bir çalışmada %80,5'inin serolojik olarak negatifleştiğı; ortalama negatifleşme süresinin 407 gün olduğu; hastaların %25'inin 240 günde, %75'inin 907 günde remisyona girdiğı görülmüştür.(174) Bizim çalışmamızda da 6. ay kontrolde %70,9 negatifleşme görüldü.

ÇH anormal trombosit sayısı ile ilişkili olabilmektedir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte demir eksikliği anemisine sekonder, hiposplenizm veya inflamatuvar mediyatörlerle ilişkili olabileceğı düşünülmektedir (175). Trombositoz trombositopeniden daha fazla görülmekte, glutensiz diyetle birlikte normal referans aralığına gelmektedir (175). Bansal ve ark. değerlendirdikleri Çölyaklı hastaların %33'ünde trombositoz, % 7'sinde trombositopeni saptanmıştır (176). Çatal ve ark.ise çalışmasında tanıda %16,5 hastada trombositoz olduğu, bu hastalar diyetle başladıktan sonra tekrar değerlendirildiğinde trombositoz saptanan sadece bir hastanın kaldığını belirtmişlerdir (177). Bizim çalışmamızda da literatüre uyumlu şekilde trombositoz görülme sıklığı yüksek (%10,8) saptanmıştır.

Son zamanlarda, nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (PLO) ve lenfosit-tomonosit oranı (LMO) çalışılmış; onkolojik hastalıklar, inflamatuvar hastalıklar ve bazı bulaşıcı hastalıklar gibi birçok hastalığın teşhisi, sonuçlarını veya prognozunu tahmin etmede değerli olduğu bulunmuştur (178-184). Uslu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NLO hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla yüksek bulundu, çölyak hastalarının diyet sonrası kontrollerinde ise diyetle uyan ve uymayan

gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (185). Palmacci ve arkadaşları glutensiz diyetin NLO üzerindeki etkisini geriye dönük olarak değerlendirmesini ve NLO ile Akdeniz diyetine bağlılık ve seçilen gıda grupları (meyveler, sebzeler, kırmızı et, patatesler ve rafine edilmemiş ve rafine edilmiş tahıllar) arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmada: ne Marsh sınıflandırması ne de anemi NLO ile ilişkili görülmemiş; osteoporozlu hastalarda NLO, osteopeni ve normal kemik minaral yoğunluğu ile karşılaştırıldığında daha yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte glutensiz diyetten sonra NLR'de hem artış hem de azalma olduğunu gözlemlemişler (186). Sarıkaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NLO, ÇH olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmış (187). Karaceer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada glutensiz diyetle uyan ve uymayan hastalar arasında NLO yükseklik farkının anlamlı olduğunu öne sürmüştür (188). Bizim çalışmamızda ise NLO değerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmazken, çölyak hastalarının başvuru ve diyet sonrası kıyaslamasında anlamlı farklılık saptanmıştır. LMO, PLO, RPO değerlerinde ise hem hasta ve kontrol grubu kıyaslamasında hem de hastaların başvuru ve diyet sonrası kıyaslamasında anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi.

ÇH'nda besin öğelerinin malabsorbsiyona bağlı olarak özellikle demir, çinko, folat ve B12 vitamin emiliminde azalma olur. Bu sebepten çoğu zaman tipik gastrointestinal sistem belirtileri olmasa da bireylerde mikrositik veya makrositik anemi(189) veya izole demir eksikliği veya folik asit eksikliği görülebilir (190). Yapılan birçok çalışmada çölyak tanısı konulmadan önce vitamin ve mineral eksiklikleri yüksek oranda olduğu belirtilmektedir (164, 191, 192). Yeni tanı sırasında çocuklarda izole demir eksikliği veya demir eksikliği anemisinin görülme sıklığı ülkemizde %48,2 gibi yüksek değerlere çıkabilmektedir (193). Çalışmamızda hastaların başlangıçta demir eksikliğinin %62,8 olduğu saptandı ve sonraki kontrollerde demir değerinin anlamlı düzeyde daha yüksek oranda normal değerler arasında yer aldığı belirlendi. 6. ayda görülen bu değişimler olumlu yönde iken ancak halen demir eksikliği olan çocuklar bulunduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak anemisi olan hastaların MCV değerleri incelendiğinde mikrositer anemi ile uyumlu olduğu görüldü. Diyet tedavisi sonrası yapılan demir desteğine rağmen hemoglobin düzeylerinin bir yıla kadar normal olmayabileceği ve demir depolarının iki yıla kadar dolmayabileceği rapor edilmiştir (164, 191, 192). Bu nedenle ÇH tanılı çocukların takiplerinde demir eksikliği ve demir eksikliği anemisine

dikkat edilmelidir. Yeni tanı almış çocuklarda Deora ve ark. yaptığı çalışmada folat ve B12 vitamini eksikliklerinin diyetin altıncı ayından itibaren azaldığı bildirmiştir (194). Bizim çalışmamızda ise folik asit eksikliğinde belirgin gerileme gözlenmiştir.

Bir diğer çalışmada çölyak hastası çocuk ve adölesanların sağlıklı yaşlılarından daha yüksek (%31,0 vs %14,0) folat eksikliği olduğu gösterilirken (195); Fışgın ve arkadaşları ülkemizde çölyak tanılı hastalarda hematolojik parametreler üzerinde yapılan bir çalışmada, B12 vitamini eksikliği oranının ise %31,8 olarak bulunduğu rapor etmişlerdir (189). Yapılan bu çalışmada da tanıda hastaların %21,8'inde B12, %10'unda folat eksikliği mevcut idi. ÇH tanısı ile takip edilen çocuklarda kronik inflamasyon nedeniyle ince bağırsak villuslarında oluşan hasar genellikle çeşitli mikrobelerin malabsorbsiyonuna yol açar. Penagini ve arkadaşları çölyak hastaları ile mineral eksikliği konusunda yapılan çalışmaları derlediklerinde, çölyak hastalarında kalsiyum ve magnezyum eksikliğini (196), Kupper benzer bir derlemede kalsiyum, demir, magnezyum, çinko eksikliğini (197), Farfaglia yayınladığı sistematik derlemede kalsiyum, magnezyum ile birlikte vitamin eksikliklerini (198), Shepherd ve ark.yaptıkları gözlemsel çalışmada kalsiyum, magnezyum, demir, çinko ve birçok vitamin eksikliğini (199), Thompson ve ark.yaptıkları gözlemsel çalışmada demir ve kalsiyum eksikliğini normal popülasyona göre daha fazla sıklıkta saptadıklarını bildirmişlerdir (200). Sdepanian ve ark.ise vaka kontrol çalışmalarında glutensiz diyetle kalsiyum ve fosfor eksikliğine dikkat ederek diyetin şekillendirilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (201). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak tanıda olguların %3,2'sinde kalsiyum değeri düşükken, 6.ayda kalsiyum değerinde düşüklük saptanmadı. Olguların çeşitli mineral destek alma durumları incelenmemiş olsa da tanıda saptanan kalsiyum değeri başvuru ve 6.ay değerleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi ($p<0,05$). Fosfor değeri ise tanıda %80,5'unda, 6.ayda %79,7'sinde normal aralıktaydı. Çölyak hastalarında kemik mineral yoğunluğunda azalmalar görülebilmektedir. Bu durumun nedenleri intestinal kalsiyum emiliminde azalma, proinflamatuvar süreç ve kemik döngüsündeki düzenlenmenin bozulması ile birlikte D vitamini yetersizliğidir (202). Yapılan bir çalışmada D vitamini yetersizliği ve eksikliğinin bağırsak hasarına, görülen inflamasyonun derecesine veya güneş ışığına maruziyete bağlı olmaksızın çölyak hastalarında yüksek düzeylerde görüldüğü bildirilmiştir (203). Deora ve ark. yaptıkları çalışmada yeni tanı sırasında çölyak hastası çocuklarda serum D vitamini yetersizliğinin %70 olduğunu ve

altı ay takip sonrasında D vitamini düzeylerinin artmasına rağmen yetersizliğin halen devam ettiğini tespit etmişlerdir (194). Çalışmamızda ise olguların %62,4'sinde tanıda D vitamini değerinin normal değerlerden düşük olduğu belirlendi. Bizim çalışmamızda da altı ay takip sonrasında D vitamini düzeylerinin artmasına rağmen yetersizliğin halen devam ettiği gözlemlendi.

Farfaglia ve ark.yayınladıkları derlemede yeni tanı alan çölyak hastalarının %75'inde düşük kemik mineral yoğunluğu saptadıklarını ve çölyak hastalarında normal popülasyona göre %40 daha fazla sıklıkta kemik kırıkları ile karşılaşılabilirliğini bildirmiştir (198). Sdepanian ve ark.vaka kontrol çalışmasında çölyak hastalarının daha düşük kemik mineral yoğunluğuna sahip olduklarını bildirmişler, diyetlerinde magnezyum, kalsiyum ve fosfor konusunda daha dikkatli davranılmasının gerekliliğini vurgulamışlardır (201). Krupa yaptığı derleme sonucunda sadece glutensiz diyetle uyulmasının kemik mineral yoğunluğunu yeterli miktarda normal sınırlarda tutmadığını ve çeşitli besin takviyelerine ihtiyaç duyulduğunu bildirmiştir (204). Lucendo ve Manzanares benzer bir derleme sonucunda benzer bir yorumu yaparak sadece glutensiz diyetin kemik mineral yoğunluğunu normal sınırlar içerisinde tutmakta yetersiz kaldığını, buna ek olarak kalsiyum ve vitamin D takviyelerinin gerekli olduğunu bildirmişlerdir (205). Çalışmamızda olgular arasında ilk yıl içerisinde DEXA yapılanların %16,7'sinde osteoporoz, %44,4'ünde osteopeni saptandı. ÇH'nda osteoporoz riski ilerleyen dönemde özellikle 5 yıldan sonra belirgin artmaktadır. Bu nedenle çölyak tanılı hastaların belirli aralıklarla kemik mineral yoğunluğu taranması ve gerekli durumlarda glutensiz diyetle ek olarak mineral ve vitamin destek tedavilerinin verilmesini önermekteyiz.

Sonuç olarak ÇH'nda farkındalığın ve tarama testlerinin artmasıyla ileri yaşlardaki hastalar da tanı almaktadır. Biz de yaptığımız uzun izlemli çalışmamızda ileri yaşta tanı alan hasta sayısının giderek artmakta olduğunu ve bu hastaların daha çok atipik bulgularla başvurduğunu saptadık. Hastaların diyetle uyum süreleri uzadıkça boy, kilo ve VKİ normalleşmesinin yanısıra, fazla kilolu olgularla bile karşılaşılabilir. Diyetle uyumlu olguların laboratuvar bulgularında aylar içerisinde giderek iyileşme gözlenmesi nedeniyle Çölyak tanısının erken

konulması ve diyetle uyumlarının gerek laboratuvar gerekse antropometrik ölçümlerle yakından izlenmesinin uygun olacağı kanaatindeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. ÇH kızlarda erkeklere oranla daha sık tespit edilmiştir (K:E=57/43).
2. Ortalama tanı yaşı 105 ay saptanmıştır.
3. Hastaların %58,02' sinde intestinal, %30,2' sinde ekstraintestinal belirti/bulgu olduğu görülmüştür. Hastaların %11,8'i ise asemptomatik olduğu görüldü.
4. En sık görülen intestinal semptomun karın ağrısı (%22,2), ekstraintestinal semptomun büyüme geriliği (%10,5) olduğu görülmüştür.
5. ÇH 'de HLA DQ2/8 sıklığı %81,8 oranında tespit edilmiştir.
6. En sık görülen ÇH belirteç pozitifliği anti-DTG IgA'dır (%91,6).
7. Hastaların %26,5' inde eşlik eden hastalık vardır, en sık Tip 1 DM (%10,1) dur.
8. En sık histopatolojik bulgusu ise Marsh 3b idi (%26,7).
9. Trombositoz ÇH 'larda sık rastlanan bir bulgu olmakta çalışmamızda da %10,8 saptandı.
10. İzlemlerde hematolojik parametrelerin (Hb, Hct, MCV, RDW), ferritin ,demir, demir bağlama , çinko ve folik asit düzeyinin tanı zamanına göre artış olması istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmaktaydı.
11. Tanıdaki pozitif seroloji sonuçlarının izlemlerde artan oranda negatifleşmesi istatistiksel olarak anlamlı idi.
12. Çölyak tanılı olguların %7,7' sinde selektif IgA eksikliği tespit edildi. Bu nedenle ÇH klinik şüphesi olan olgularda serum total IgA düzeyinin bakılması gereklidir.
13. ÇH tanılı hastalarda osteoporoz önemli bir komplikasyondur. Bu nedenle hastalarda kemik mineral yoğunluğu taranması önemlidir.
14. Glutensiz diyet, çölyaklı çocuk olgularda hastalığın ömür boyu uygulanması gereken ve bilinen tek tedavi yöntemidir. Çocuk çölyak olgularında diyetle uyum süreci her yaş grubunda erişkin olgulara göre daha meşakkatlidir. Diyetle uyumun bozulduğu durumlarda olgularda boy kısalığı, gelişme geriliği, vitamin ve mineral eksikliği, malnütrisyon ve kemik bozuklukları gibi birçok önlenabilir komplikasyonlar gelişebilmektedir. Çölyaklı çocuk olguların ailelerinin farkındalığını artırıcı çalışmalar yapılmalı, diyetle uyumsuzluk oranlarını azaltmak için aile ve hasta

eğitimine önem verilmelidir. Çocukların günlük yaşamlarında bulundukları ortamlarda glutensiz gıdalara ulaşımı kolaylaştırılmalıdır

7. KAYNAKLAR

1. Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annual review of immunology*. 2011;29:493-525.
2. Schuppan D, Dieterich WJU, Basow, DS , UpToDate, Waltham, MA. Epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations of celiac disease in adults. 2020 from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-clinical-manifestations-of-celiac-disease-in-adults>.
3. Setty M, Discepolo V, Abadie V, Kamhawi S, Mayassi T, Kent A, et al. Distinct and Synergistic Contributions of Epithelial Stress and Adaptive Immunity to Functions of Intraepithelial Killer Cells and Active Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(3):681-91.e10.
4. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *The New England journal of medicine*. 2007;357(17):1731-43.
5. Demireken F. Gluten enteropatisi (lyak hastalığı): Klasik bir yk ve gncel gelişmeler. *Güncel gastroenteroloji*, 2011;15(1):58-72.
6. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart J, ACG. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(10):1538-44.
7. Cummins AG, Roberts-Thomson I. Prevalence of celiac disease in the Asia–Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(8):1347-51.
8. Ertekin V, SMBLL MA, Tosun MS, SELİMOğLU MA, Kara M, Kilic N. Oral findings in children with celiac disease. *Turk J Med Sci* 2012;42(4):613-7.
9. Al-Bawardy B, Codipilly DC, Rubio-Tapia A, Bruining DH, Hansel SL, Murray J. Celiac disease: a clinical review. *Abdom Radiol (NY)* 2017;42(2):351-60.
10. Reilly NR, Green PH, editors. Epidemiology and clinical presentations of celiac disease. *Seminars in immunopathology; World J Gastroenterol*. 2012: 28(12): 1272–1283.
11. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(1):141-56.
12. Brigin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze M, Nussle D, et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Archives of disease in childhood*, 1991;66(8):941-7.
13. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2020;70(1):141-56.
14. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, Kolho K-L, Korponay-Szabó IR, Sarnesto A, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115(6):1322-8.
15. Peña AS. What is the best histopathological classification for celiac disease? Does it matter? *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*. 2015;8(4):239-43.
16. Egritas O, Dalgic B. Celiac disease in children. *Journal of Pediatric Sciences* 2011;3(4):1-32.

17. Samasca G, Sur G, Lupan I, Deleanu D. Gluten-free diet and quality of life in celiac disease. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench* 2014;7(3):139.
18. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray J. American College of Gastroenterology clinical guideline: diagnosis and management of celiac disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology* 2013;108(5):656.
19. García-Manzanares Á, Lucendo A. Nutritional and dietary aspects of celiac disease. *Nutrition in Clinical Practice* 2011;26(2):163-73.
20. Thompson T, Dennis M, Higgins L, Lee A, Sharrett M, dietetics. Gluten-free diet survey: are Americans with coeliac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium and grain foods? *Journal of human nutrition and dietetics* 2005;18(3):163-9.
21. Zawahir S, Safta A, Fasano A. Pediatric celiac disease. *Current opinion in pediatrics* 2009;21(5):655-60.
22. Erciyes Üniversitesi 2017. Yekedüz Bülbül A. Çölyak hastalarında subklinik tenosinovit, entezit ve otoantikör varlığının araştırılması. Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Kayseri.
23. Rostom A, Murray JA, Kagnoff M. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*, 2006;131(6):1981-2002.
24. Lee SK, Lo W, Memeo L, Rotterdam H, Green P. Duodenal histology in patients with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Gastrointestinal endoscopy*, 2003;57(2):187-91.
25. Catassi C, Yachha SK. The global village of celiac disease. *Frontiers in celiac disease*. 12: Karger Publishers; 2008. p. 23-31.
26. Adams F. 1856. The extant works of aretaeus: the cappadocian: Sydenham Society; 350-351.
27. Losowsky MS. A history of coeliac disease. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2008;26(2):112-20.
28. Dicke W. Simple dietary treatment for the syndrome of Gee-Herter. *Ned Tijdschr Geneeskde*, 1941;85:1715.
29. Erriu M, Sanna S, Nucaro A, Orrù G, Garau V, Montaldo C. HLA-DQB1 haplotypes and their relation to oral signs linked to celiac disease diagnosis. *The open dentistry journal* 2011;5:174.
30. Briani C, Samaroo D, Alaedini A. Celiac disease: from gluten to autoimmunity. *Autoimmunity reviews* 2008;7(8):644-50.
31. Riewers MJG. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology* 2005;128(4):S47-S51.
32. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Mearin M, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2012;54(1):136-60.
33. Howell MD, Austin RK, Kelleher D, Nepom GT, Kagnoff M. An HLA-D region restriction fragment length polymorphism associated with celiac disease. *The Journal of experimental medicine* 1986;164(1):333-8.
34. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nature medicine* 1997;3(7):797-801.
35. Fasano A. Celiac disease: the past, the present, the future. *Pediatrics* 2001;107(4):768-70.
36. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *International reviews of immunology* 2011;30(4):219-31.

37. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *New England Journal of Medicine* 2003;348(25):2517-24.
38. Ceylan N, Demiroren K, Discovery. The prevalence of celiac disease in healthy school children in Van City, east of Turkey: a screening study using a rapid test. *Medical Science and Discovery* 2016;3(3):130-3.
39. Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A, et al. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Official journal of the American College of Gastroenterology* 2011;106(8):1512-7.
40. Catassi C, Fasano A, Hepatology. The debate on coeliac disease screening—are we there yet? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2014;11(8):457-8.
41. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2018;16(6):823-36. e2.
42. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano AJ. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: a review. *Jama* 2017;318(7):647-56.
43. Dunphy RC, Bridgewater L, Price DD, Robinson ME, Zeilman III CJ, Verne G. Visceral and cutaneous hypersensitivity in Persian Gulf war veterans with chronic gastrointestinal symptoms. *Pain* 2003;102(1-2):79-85.
44. Abadie V, Discepolo V, Jabri B, editors. *Intraepithelial lymphocytes in celiac disease immunopathology. Seminars in immunopathology*; 2012: Springer.
45. Barker JM, Liu E. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. *Advances in pediatrics* 2008;55(1):349-65.
46. Dewar D, Pereira SP, Ciclitira P, Biology C. The pathogenesis of coeliac disease. *Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2004;36(1):17-24.
47. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson L. Breast-feeding protects against celiac disease. *The American journal of clinical nutrition* 2002;75(5):914-21.
48. Nieuwenhuizen W, Pieters R, Knippels L, Jansen M, Koppelman S. Is *Candida albicans* a trigger in the onset of coeliac disease? *The Lancet* 2003;361(9375):2152-4.
49. Lähdeaho M-L, Parkkonen P, Reunala T, Mäki M, Lehtinen M, immunopathology. Antibodies to E1b protein-derived peptides: of enteric adenovirus type 40 are associated with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Clinical immunology and immunopathology* 1993;69(3):300-5.
50. Di Sabatino A, Corazza G. Coeliac disease. *The Lancet* 2009;373(9673):1480-93.
51. Nadal I, Donant E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease. *Journal of medical microbiology* 2007;56(12):1669-74.
52. Heap GA, van Heel DA, editors. 2009. Genetics and pathogenesis of coeliac disease. *Seminars in immunology; Seminars in immunology* 2009: 346-354.
53. 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* 2006;101(10):2333-40.
54. Schaart MW, Mearin M, Nutrition. Early nutrition: prevention of celiac disease? *Journal of Pediatric Gastroenterology* 2014;59:S18-S20.
55. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *Jama* 2005;293(19):2343-51.
56. Ivarsson A, Myléus A, Norström F, van der Pals M, Rosén A, Högborg L, et al. Prevalence of childhood celiac disease and changes in infant feeding. *Pediatrics* 2013;131(3):e687-e94.

57. Welander A, Montgomery S, Ludvigsson J, Ludvigsson JF. Breast-feeding duration and gluten introduction among mothers with celiac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2014;59(1):89-92.
58. Schaart MW, Mearin ML. Early nutrition: prevention of celiac disease? *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2014;59 Suppl 1:S18-20.
59. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2008;46(1):99-110.
60. Risch N. Assessing the role of HLA-linked and unlinked determinants of disease. *American journal of human genetics* 1987;40(1):1-14.
61. Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut* 2002;50(5):624-8.
62. Bourgey M, Calcagno G, Tinto N, Gennarelli D, Margaritte-Jeannin P, Greco L, et al. HLA related genetic risk for coeliac disease. *Gut*. 2007;56(8):1054-9.
63. Ivarsson A, Persson LA, Hernell O. Does breast-feeding affect the risk for coeliac disease? *Advances in experimental medicine and biology* 2000;478:139-49.
64. Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *The Journal of clinical investigation* 2007;117(1):41-9.
65. Ek J, Albrechtsen D, Solheim B, Thorsby E. Strong Association between the HLA-Dw3-Related B Cell Alloantigen-DRw3* and Coeliac Disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1978;13(2):229-33.
66. Lund University 2020. ALSHIEKH S. Immunogenetics of Type 1 diabetes and Celiac disease. PhD Thesis. Lund University.
67. Saturni L, Ferretti G, Bacchetti TJN. The gluten-free diet: safety and nutritional quality. *Nutrients* 2010;2(1):16-34.
68. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KE, Makharia GK, Mearin ML, et al. Coeliac disease. *Nature Reviews Disease Primers* 2019;5(1):1-18.
69. Dunne MR, Byrne G, Chirido FG, Feighery C. Coeliac Disease Pathogenesis: The Uncertainties of a Well-Known Immune Mediated Disorder. *Frontiers in immunology*. 2020;11:1374.
70. Farrell RJ, Kelly C. Celiac sprue. *New England Journal of Medicine* 2002;346(3):180-8.
71. Meresse B, Malamut G, Cerf-Bensussan N. Celiac disease: an immunological jigsaw. *Immunity* 2012;36(6):907-19.
72. Kagnoff M. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *The Journal of clinical investigation* 2007;117(1):41-9.
73. Yönel O, Özdil S. Çölyak hastalığı. *Güncel Gastroentoloji* 2014;18(1):93-100.
74. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 2005;128(4):S68-S73.
75. Erdil A, Ateş Y. Gluten enteropatisinde son gelişmeler. *Güncel gastroenteroloji* 2005;9:18-28.
76. Nenna R, Tiberti C, Petrarca L, Lucantoni F, Mennini M, Luparia RPL, et al. The celiac iceberg: characterization of the disease in primary schoolchildren. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2013;56(4):416-21.
77. Farrell RJ, Kelly C. Diagnosis of celiac sprue. *The American journal of gastroenterology* 2001;96(12):3237-46.
78. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120(3):636-51.

79. D'Amico MA, Holmes J, Stavropoulos SN, Frederick M, Levy J, DeFelice AR, et al. Presentation of pediatric celiac disease in the United States: prominent effect of breastfeeding. *Clinical pediatrics* 2005;44(3):249-58.
80. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005;40(1):1-19.
81. Gray AM, Papanicolas I. Impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of coeliac disease: results from a UK population survey. *BMC health services research* 2010;10(1):1-7.
82. Van Kalleveen MW, de Meij T, Plötz F. Clinical spectrum of paediatric coeliac disease: a 10-year single-centre experience. *European Journal of Pediatrics* 2018;177(4):593-602.
83. Husby S, Murray J, hepatology. Diagnosing coeliac disease and the potential for serological markers. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 2014;11(11):655-63.
84. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. 2005;40(1):1-19.
85. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray J. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007;109(2):412-21.
86. Walters J. Bone mineral density in coeliac disease. *Gut* 1994;35(2):150.
87. Raisz L, Shoukri K. Pathogenesis of osteoporosis. *Physiology and pharmacology of bone*: Springer; 1993. p. 299-331.
88. Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *Journal of cell science* 2000;113(24):4435-40.
89. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology* 2009;137(6):1912-33.
90. Gerenli N, Dursun F, Çeltik C, Kırmızıbekmez H. Significant improvement in bone mineral density in pediatric celiac disease: even at six months with gluten-free diet. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2021;34(3):341-8.
91. Choudhary G, Gupta RK, Beniwal J. Bone Mineral Density in Celiac Disease. *Indian journal of pediatrics* 2017;84(5):344-8.
92. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Archives of internal medicine* 2003;163(3):286-92.
93. Hill I. Celiac disease—a never-ending story? *The Journal of pediatrics* 2003;143(3):289-91.
94. Abdo A, Meddings J, Swain M. Liver abnormalities in celiac disease. *Hepatology* 2004;2(2):107-12.
95. Volta U, Rodrigo L, Granito A, Petrolini N, Muratori P, Muratori L, et al. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *The American journal of gastroenterology* 2002;97(10):2609-13.
96. Salmi T, Hervonen K, Reunala T, Disorders G-R. Dermatitis herpetiformis—a cutaneous manifestation of coeliac disease. *Coeliac Disease and Gluten-Related Disorders* 2022:161-77.
97. Hervonen K, Vornanen M, Kautiainen H, Collin P, Reunala T. Lymphoma in patients with dermatitis herpetiformis and their first-degree relatives. *British Journal of Dermatology* 2005;152(1):82-6.
98. Galvez L, Falchuk Z. Dermatitis herpetiformis: gastrointestinal association. *Clinics in dermatology* 1991;9(3):325-33.

99. Abenavoli L, Proietti I, Leggio L, Ferrulli A, Vonghia L, Capizzi R, et al. Cutaneous manifestations in celiac disease. *World journal of gastroenterology* 2006;12(6):843.
100. Ojetti V, Sanchez JA, Guerriero C, Fossati B, Capizzi R, De Simone C, et al. High prevalence of celiac disease in psoriasis. *The American journal of gastroenterology* 2003;98(11):2574.
101. Schulzke J-D, Bentzel CJ, Schulzke I, Riecken E-O, Fromm M. Epithelial tight junction structure in the jejunum of children with acute and treated celiac sprue. 1998;43(4):435-41.
102. Ravikumara M, Tuthill DP, Jenkins H. The changing clinical presentation of coeliac disease. *Pediatric research* 2006;91(12):969-71.
103. Lo W, Sano K, Lebwohl B, Diamond B, Green P, sciences. Changing presentation of adult celiac disease. *Digestive diseases and sciences* 2003;48(2):395-8.
104. Osmangazi Üniversitesi 2019. Malişi HT. Çölyak hastalarında tanı anındaki klinik, laboratuvar ve patolojik bulguların remisyon süresine etkisinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi Osmangazi Üniversitesi Eskişehir.
105. Botero-López JE, Araya M, Parada A, Méndez MA, Pizarro F, Espinosa N, et al. Micronutrient deficiencies in patients with typical and atypical celiac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2011;53(3):265-70.
106. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Catassi C, of Weaning SWG, et al. Mode of delivery and risk of celiac disease: risk of celiac disease and age at gluten introduction cohort study. *The Journal of pediatrics* 2017;184:81-6. e2.
107. Auricchio R, Tosco A, Piccolo E, Galatola M, Izzo V, Maglio M, et al. Potential celiac children: 9-year follow-up on a gluten-containing diet. *Official journal of the American College of Gastroenterology* 2014;109(6):913-21.
108. Holmes G. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Archives of Disease in Childhood* 2002;87(6):495-8.
109. Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, De Silvestri A, Asti M, Badulli C, et al. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. *The Journal of pediatrics* 2001;139(5):738-40.
110. Book L, Hart A, Black J, Feolo M, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence and clinical characteristics of celiac disease in Down syndrome in a US study. *American journal of medical genetics* 2001;98(1):70-4.
111. Chow MA, Lebwohl B, Reilly NR, Green P. Immunoglobulin A deficiency in celiac disease. *Journal of clinical gastroenterology* 2012;46(10):850-4.
112. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2012;54(1):136-60.
113. Pittschieler K, Ladinser B. Coeliac disease: screened by a new strategy. *Acta paediatrica (Oslo, Norway) Acta Pædiatrica* 1996;412:42-5.
114. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S68-73.
115. Stern M. Comparative evaluation of serologic tests for celiac disease: a European initiative toward standardization. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2000;31(5):513-9.
116. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European gastroenterology journal* 2019;7(5):583-613.
117. Lee SK, Green P. Endoscopy in celiac disease. *Current opinion in gastroenterology* 2005;21(5):589-94.
118. Green PH, Lebwohl B, Greywoode R, Immunology C. Celiac disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015;135(5):1099-106.

119. Fiocca R, Mastracci L, Milione M, Parente P, Savarino V. Gruppo Italiano Patologi Apparato Digerente (GIPAD); Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia Diagnostica/International Academy of Pathology, Italian division (SIAPEC/IAP). Microscopic esophagitis and Barrett's esophagus: the histology report. *Dig Liver Dis*, 2011;43(Suppl 4):S319-S30.
120. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H, hepatology. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *European journal of gastroenterology & hepatology* 1999;11(10):1185-94.
121. Lázár-Molnár E, Snyder M. The role of human leukocyte antigen in celiac disease diagnostics. *Clinics in Laboratory Medicine* 2018;38(4):655-68.
122. McAllister BP, Williams E, Clarke K, immunology. A comprehensive review of celiac disease/gluten-sensitive enteropathies. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2019;57(2):226-43.
123. Hadithi M, von Blomberg BME, Crusius JBA, Bloemena E, Kostense PJ, Meijer JW, et al. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Annals of internal medicine* 2007;147(5):294-302.
124. Casella S, Zanini B, Lanzarotto F, Villanacci V, Ricci C, Lanzini A. Celiac disease in elderly adults: clinical, serological, and histological characteristics and the effect of a gluten-free diet. *Journal of the American Geriatrics Society* 2012;60(6):1064-9.
125. Harris LA, Park JY, Voltaggio L, Lam-Himlin D. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. *Gastrointestinal endoscopy* 2012;76(3):625-40.
126. Murch S, Jenkins H, Auth M, Bremner R, Butt A, France S, et al. Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Archives of disease in childhood* 2013;98(10):806-11.
127. Pamukkale Üniversitesi 2020. Kuzumoğlu Y. Glutensiz tulumba tatlısı üretimi ve bazı kalite özelliklerinin belirlenmesi: Yüksek Lisans Tezi Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
128. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European gastroenterology journal* 2019;7(5):583-613.
129. Husby S, Bai J. Follow-up of celiac disease. *Gastroenterology Clinics* 2019;48(1):127-36.
130. Mubarak A, Nikkels P, Houwen R, Ten Kate F. Reproducibility of the histological diagnosis of celiac disease. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2011;46(9):1065-73.
131. Ciclitira PJ, Johnson MW, Dewar DH, Ellis H. The pathogenesis of coeliac disease. *Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2005;26(6):421-58.
132. Haines M, Anderson RP, Gibson P, therapeutics. Systematic review: the evidence base for long-term management of coeliac disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2008;28(9):1042-66.
133. Spaenij-Dekking L, Kooy-Winkelaar Y, van Veelen P, Drijfhout JW, Jonker H, van Soest L, et al. Natural variation in toxicity of wheat: potential for selection of nontoxic varieties for celiac disease patients. *Gastroenterology* 2005;129(3):797-806.
134. M'hir S, Ziadi M, Chammem N, Hamdi M. Gluten proteolysis as alternative therapy for celiac patients: A mini-review. *African Journal of Biotechnology* 2012;11(29).
135. Leffler DA, Kelly CP, Abdallah H, Colatrella A, Harris L, Leon F, et al. A randomized, double-blind study of larazotide acetate to prevent the activation of celiac disease during gluten challenge. *Official journal of the American College of Gastroenterology* 2012;107(10):1554.
136. ERTEM, Deniz. Çölyak Hastalığı. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*, 2014, 9.1: 1-10.
137. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2015;7(4):280-93.

138. Phillips SM, Shulman RJ, Motil KJU, Basow, DS , UpToDate, Waltham, MA. Measurement of growth in children. 2011 from: <https://www.uptodate.com/contents/measurement-of-growth-in-children>.
139. Tezcan I, Berkel A, Ersoy F, Sanal O. Sağlıklı Türk çocukları ve erişkinlerde turbidometrik yöntemle bakılan serum immunoglobulin düzeyleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1996;39(56):649.
140. Kaukinen K, Lindfors K, Collin P, Koskinen O, Mäki M. Coeliac disease--a diagnostic and therapeutic challenge. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2010;48(9):1205-16.
141. Ludvigsson JF, Murray JA. Epidemiology of Celiac Disease. *Gastroenterology clinics of North America* 2019;48(1):1-18.
142. Balamtekin N, Uslu N, Baysoy G, Usta Y, Demir H, Saltik-Temizel IN, et al. The presentation of celiac disease in 220 Turkish children. *The Turkish journal of pediatrics* 2010;52(3):239.
143. Stone ML, Bohane TD, Whitten KE, Tobias VH, Day A. Age related clinical features of childhood coeliac disease in Australia. *BMC pediatrics* 2005;5(1):1-6.
144. Tanpowpong P, Broder-Fingert S, Katz AJ, Camargo Jr C, gastroenterology t. Age-related patterns in clinical presentations and gluten-related issues among children and adolescents with celiac disease. *Clinical and translational gastroenterology* 2012;3(2):e9.
145. Sansotta N, Guandalini S, Romano S, Amirikian K, Cipolli M, Tridello G, et al. The gluten free diet's impact on growth in children with celiac disease in two different countries. *Nutrients* 2020;12(6):1547.
146. Więch P, Chmiel Z, Bazaliński D, Sałacińska I, Bartosiewicz A, Mazur A, et al. The relationship between body composition and a gluten free diet in children with celiac disease. *Nutrients* 2018;10(11):1817.
147. Oliveira GN, Mohan R, Fagbemi A. Review of celiac disease presentation in a pediatric tertiary centre. *Arquivos de gastroenterologia* 2018;55:86-93.
148. Vivas S, De Morales JMR, Fernandez M, Hernando M, Herrero B, Casqueiro J, et al. Age-related clinical, serological, and histopathological features of celiac disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology* 2008;103(9):2360-5.
149. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1* 05-DQB1* 02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Human immunology* 2003;64(4):469-77.
150. Vidales MC, Zubillaga P, Zubillaga I, Alfonso-Sánchez MAJHi. Allele and haplotype frequencies for HLA class II (DQA1 and DQB1) loci in patients with celiac disease from Spain. *Human immunology* 2004;65(4):352-8.
151. Kuloğlu Z, Doğancı T, Kansu A, Demirçeken F, Duman M, Tutkak H, et al. HLA types in Turkish children with celiac disease. *Turk J Pediatr*, 2008;50(6):515-20.
152. Çakır M, Baran M, Uçar F, Akbulut UE, Kaklıkkaya N, Ersöz ŞJTJoP. Accuracy of HLA-DQ genotyping in combination with IgA anti-tissue transglutaminase serology and a "scoring system" for the diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turkish Journal of Pediatrics* 2014;56(4).
153. Tümer L, Altuntaş B, Hasanoğlu A, Söylemezoğlu O, Arinsoy TJPI. Pattern of human leukocyte antigens in Turkish children with celiac disease. *Pediatrics International* 2000;42(6):678-81.
154. Singh P, Seth A, Kumar P, Sajjan SJTIjomr. Coexistence of celiac disease & type 1 diabetes mellitus in children. *The Indian journal of medical research* 2017;145(1):28.
155. Craig ME, Prinz N, Boyle CT, Campbell FM, Jones TW, Hofer SE, et al. Prevalence of Celiac Disease in 52,721 Youth With Type 1 Diabetes: International Comparison Across Three Continents. *Diabetes care*. 2017;40(8):1034-40.
156. Ertekin V, Selimoglu MA, Altinkaynak S. Celiac disease in childhood: evaluation of 140 patients. *The Eurasian journal of medicine* 2009;41(3):154.

157. Sahin Y, Cakir MD, Isakoca M, Sahin D. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus in the South of turkey. *Iranian Journal of Pediatrics* 2020;30(1).
158. Freeman HJ. Endocrine manifestations in celiac disease. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(38):8472-9.
159. Sun X, Lu L, Yang R, Li Y, Shan L, Wang Y. Increased Incidence of Thyroid Disease in Patients with Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. 2016;11(12):e0168708.
160. Viljamaa M, Kaukinen K, Huhtala H, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Collin P. Coeliac disease, autoimmune diseases and gluten exposure. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2005;40(4):437-43.
161. Kalyoncu D, Urganci N. Antithyroid antibodies and thyroid function in pediatric patients with celiac disease. *International journal of endocrinology*. 2015;2015:276575.
162. Baydoun A, Maakaron JE, Halawi H, Abou Rahal J, Taher AT. Hematological manifestations of celiac disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2012;47(12):1401-11.
163. Nisticò L, Fagnani C, Coto I, Percopo S, Cotichini R, Limongelli MG, et al. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut*. 2006;55(6):803-8.
164. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood*. 2007;109(2):412-21.
165. Caja S, Mäki M, Kaukinen K, Lindfors K. Antibodies in celiac disease: implications beyond diagnostics. *Cellular & molecular immunology*. 2011;8(2):103-9.
166. Evans KE, Sanders DS. What is the use of biopsy and antibodies in coeliac disease diagnosis? *Journal of internal medicine*. 2011;269(6):572-81.
167. Bannister EG, Cameron DJ, Ng J, Chow CW, Oliver MR, Alex G, et al. Can celiac serology alone be used as a marker of duodenal mucosal recovery in children with celiac disease on a gluten-free diet? *The American journal of gastroenterology*. 2014;109(9):1478-83.
168. Harris LA, Park JY, Voltaggio L, Lam-Himlin D. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. *Gastrointestinal endoscopy*. 2012;76(3):625-40.
169. Dickey W, Hughes DF, McMillan SA. Disappearance of endomysial antibodies in treated celiac disease does not indicate histological recovery. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(3):712-4.
170. Sharkey LM, Corbett G, Currie E, Lee J, Sweeney N, Woodward JM. Optimising delivery of care in coeliac disease - comparison of the benefits of repeat biopsy and serological follow-up. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;38(10):1278-91.
171. Castillo NE, Theethira TG, Leffler DA. The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology report*. 2015;3(1):3-11.
172. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: The evidence base for long-term management of coeliac disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;28(9):1042-66.
173. Rajani S, Huynh HQ, Turner J. The changing frequency of celiac disease diagnosed at the Stollery Children's Hospital. *Canadian journal of gastroenterology* 2010;24(2):109-12.
174. Isaac DM, Rajani S, Yaskina M, Huynh HQ, Turner JM. Antitissue Transglutaminase Normalization Postdiagnosis in Children With Celiac Disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017;65(2):195-9.
175. Baydoun A, Maakaron JE, Halawi H, Abou Rahal J, Taher A. Hematological manifestations of celiac disease. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2012;47(12):1401-11.
176. Bansal D, Trehan A, Gupta MK, Varma N, Marwaha RJIJoP, Microbiology. Serodiagnosis of celiac disease in children referred for evaluation of anemia: a pediatric

hematology unit's experience. *Indian Journal of Pathology and Microbiology* 2011;54(4):756.

177. Catal F, Topal E, Ermiştekin H, Acar NY, Sinanoğlu MS, Karabiber H, et al. The hematologic manifestations of pediatric celiac disease at the time of diagnosis and efficiency of gluten-free diet. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2015;45(3):663-7.
178. Kahramanca S, Ozgehan G, Seker D, Gökce EI, Seker G, Tunç G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis. *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi = Turkish journal of trauma & emergency surgery : TJTES.* 2014;20(1):19-22.
179. Templeton AJ, McNamara MG, şeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute.* 2014;106(6):dju124.
180. Vatankhah N, Jahangiri Y, Landry GJ, McLafferty RB, Alkayed NJ, Moneta GL, et al. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diabetic wound healing. *Journal of vascular surgery.* 2017;65(2):478-83.
181. Hsu JT, Wang CC, Le PH, Chen TH, Kuo CJ, Lin CJ, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratios predict gastric cancer surgical outcomes. *The Journal of surgical research.* 2016;202(2):284-90.
182. Motomura T, Shirabe K, Mano Y, Muto J, Toshima T, Umemoto Y, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment. *Journal of hepatology.* 2013;58(1):58-64.
183. Ahsen A, Ulu MS, Yuksel S, Demir K, Uysal M, Erdogan M, et al. As a new inflammatory marker for familial Mediterranean fever: neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Inflammation.* 2013;36(6):1357-62.
184. Zhao G, Chen J, Wang J, Wang S, Xia J, Wei Y, et al. Predictive values of the postoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and lymphocyte-to-monocyte ratio for the diagnosis of early periprosthetic joint infections: a preliminary study. *Journal of orthopaedic surgery and research.* 2020;15(1):571.
185. Uslu AU, Korkmaz S, Yonem O, Aydin B, Uncu T, Sekerci A, et al. Is there a link between neutrophil-lymphocyte ratio and patient compliance with gluten free diet in celiac disease? *Gülhane Tip Dergisi* 2016;58(4):353.
186. Palmacci F, Toti E, Raguzzini A, Catasta G, Aiello P, Peluso I, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Mediterranean Diet, and Bone Health in Coeliac Disease Patients: A Pilot Study. *Oxidative medicine and cellular longevity.* 2019;2019:7384193.
187. Sarikaya M, Dogan Z, Ergul B, Filik L. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a sensitive marker in diagnosis of celiac disease. *Annals of gastroenterology.* 2014;27(4):431-2.
188. KARACAER C, Havva S, TOZLU M. Çölyak hastalarında glutensiz diyetle uyumun öngörülmesinde nötrofil-lenfosit oranının önemi. *akademik gastroenteroloji dergisi* 2020;19(3):150-5.
189. Fisgin T, Yarali N, Duru F, Usta B, Kara A. Hematologic manifestation of childhood celiac disease. *Acta haematologica.* 2004;111(4):211-4.
190. Wierdsma NJ, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Berkenpas M, Mulder CJ, van Bodegraven AA. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients.* 2013;5(10):3975-92.
191. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PH. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *American journal of hematology.* 2007;82(11):996-1000.
192. Wessels MM, van V, II, Vriezinga SL, Putter H, Rings EH, Mearin ML. Complementary Serologic Investigations in Children with Celiac Disease Is Unnecessary during Follow-Up. *The Journal of pediatrics.* 2016;169:55-60.
193. Balamtekin N, Uslu N, Baysoy G, Usta Y, Demir H, Saltik-Temizel IN, et al. The presentation of celiac disease in 220 Turkish children. *The Turkish journal of pediatrics.* 2010;52(3):239-44.

194. Deora V, Aylward N, Sokoro A, El-Matary W. Serum Vitamins and Minerals at Diagnosis and Follow-up in Children With Celiac Disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017;65(2):185-9.
195. Haapalahti M, Kulmala P, Karttunen TJ, Paajanen L, Laurila K, Mäki M, et al. Nutritional status in adolescents and young adults with screen-detected celiac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005;40(5):566-70.
196. Penagini F, Dilillo D, Meneghin F, Mameli C, Fabiano V, Zuccotti GV. Gluten-free diet in children: an approach to a nutritionally adequate and balanced diet. *Nutrients*. 2013;5(11):4553-65.
197. Kupper C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S121-7.
198. Grace-Farfaglia P. Bones of contention: bone mineral density recovery in celiac disease--a systematic review. *Nutrients*. 2015;7(5):3347-69.
199. Shepherd SJ, Gibson PR. Nutritional inadequacies of the gluten-free diet in both recently-diagnosed and long-term patients with coeliac disease. *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association*. 2013;26(4):349-58.
200. Thompson T, Dennis M, Higgins LA, Lee AR, Sharrett MK. Gluten-free diet survey: are Americans with coeliac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium and grain foods? *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association*. 2005;18(3):163-9.
201. Sdepanian VL, de Miranda Carvalho CN, de Moraes MB, Colugnati FA, Fagundes-Neto U. Bone mineral density of the lumbar spine in children and adolescents with celiac disease on a gluten-free diet in São Paulo, Brazil. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2003;37(5):571-6.
202. Duerksen D, Pinto-Sanchez MI, Anca A, Schnetzler J, Case S, Zelin J, et al. Management of bone health in patients with celiac disease: Practical guide for clinicians. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2018;64(6):433-8.
203. Lerner A, Shapira Y, Agmon-Levin N, Pacht A, Ben-Ami Shor D, López HM, et al. The clinical significance of 25OH-Vitamin D status in celiac disease. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2012;42(3):322-30.
204. Krupa-Kozak U. Pathologic bone alterations in celiac disease: etiology, epidemiology, and treatment. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2014;30(1):16-24.
205. Lucendo AJ, García-Manzanares A. Bone mineral density in adult coeliac disease: an updated review. *Revista española de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva*. 2013;105(3):154-62.

ÖZET

Amaç: Çölyak hastalığı (ÇH) genetik yatkınlık zemininde çevresel bir ajan (buğday ve ilgili tahılların gluten bileşeni) tarafından tetiklenen bir bağışıklık bozukluğudur. Karın şişliği, ishal ve gelişme geriliği çocuklarda ÇH'nin klasik triadı iken ekstraintestinal semptomlarla veya asemptomatik olarak da görülebilir. Tedavisi hayat boyu glutensiz diyetdir. Çalışmamızda diyetle uyan hastaların hastaneye başvuru şikayetleri, tanı anındaki laboratuvar verileri, seroloji sonuçları, genetik analizlerini yaş gruplarına göre değerlendirmek ve diyet sonrası olguların antropometrik parametreleri ve laboratuvar değerleri arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, Ocak 2011- Mart 2022 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Pediatri Gastroenteroloji bölümünde tanı alan ve takip edilen hastaların dosyalarının retrospektif olarak değerlendirilmesi ile gerçekleştirilmiştir. Selçuk Üniversitesi hasta veri kayıt tabanı kullanılarak çölyak hastalığı tanılı hastalarda, hasta dosyası ve laboratuvar kayıtları tanı anında ve 6.ay kontrolünde retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışma kriterlerine uyan 162 hasta ile 85 kontrol grubu hasta dahil edilerek çalışma tamamlanmıştır. Olguların cinsiyetleri, yaşları, aile öyküsü, eşlik eden hastalık durumu, başvuru yakınmaları, antropometrik ölçümleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar sonuçları ve endoskopik verileri, HLA sonuçları yaş gruplarına ayrılarak tanı anında (glutensiz diyet başlama öncesi) ve 6.ay kontrolünde (glutensiz diyet altında) değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 162 olgunun yaş ortalaması $105,72 \pm 51,27$ ay ve hastaların 97'si (%59,9) kız iken 65'i (%39,1) erkekti. Olguların 70'i (%68,60) 120 ay üzerindeyken, 49-120 ay arasında 63 hasta (%64,90) olduğu görüldü. Hastaların 151'inin (%89,8) intestinal, 17'sinin (%10,2) intestinal dışı semptomları vardı. Hastaların histopatolojik sonuçları Marsh evrelendirmesine göre değerlendirildiğinde hastaların 66'sında (%26,7) Tip 3b en sık tespit edildi. En sık eşlik eden hastalık Tip 1 DM 25 hastada (%10,1), Down sendromu (%0,4) en sık eşlik eden genetik hastalık idi. Diyet sonrasındaki takibinde hemoglobin, folik asit ve ferritin değerlerinin artan oranda normal referans aralığına geldiği, uzadıkça boylarının normal ve uzun, kilolarının normal ve kilolu olma yüzdesinin artışı istatistiksel olarak anlamlı farklı saptandı. HLA doku grubundan en fazla HLA DQ2 pozitifliği mevcuttu.

Sonuç: Bu çalışmada zamanla atipik H sıklığının arttığını, bu nedenle ekstraintestinal semptomlarla başvuran hastalarda ve asemptomatik, ancak risk faktörü olanlarda H taramasının önemini, glutensiz diyet ile birlikte klinik ve laboratuvar bulgularda iyileşme olduğunu, komplikasyonların önlenebileceğini vurgulamak istiyoruz.

Anahtar kelimeler: ölyak hastalığı, glutensiz diyet, yaş grubu



SUMMARY

HOW MUCH SHOULD WE CARE ABOUT CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS WHEN SUSPECTING CELIAC DISEASE IN CHILDREN?

Aim: Celiac disease (CD) is an immune disorder triggered by an environmental agent (gluten component of wheat and related grains) on the basis of genetic predisposition. While abdominal distension, diarrhea and growth retardation are the classic triad of CD in children, it can also be seen with extraintestinal symptoms or asymptomatic. The treatment is a lifelong gluten-free diet. In our study, it was aimed to evaluate the hospital admission complaints, laboratory data at the time of diagnosis, serology results, genetic analyzes according to age groups and to examine the relationship between anthropometric parameters and laboratory values of the patients following the diet.

Materials and Methods: The study was carried out by retrospectively evaluating the files of patients who were diagnosed and followed up in the Department of Pediatrics and Gastroenterology at Selçuk University between January 2011 and March 2022. Using the Selcuk University patient database, patient files and laboratory records of patients with celiac disease were retrospectively analyzed at the time of diagnosis and at the 6th month follow-up. The study was completed by including 162 patients who met the study criteria and 85 control group patients. Gender, age, family history, concomitant disease status, complaints at presentation, anthropometric measurements, physical examination findings, laboratory results and endoscopic data, HLA results of the cases were evaluated at the time of diagnosis and at the 6th month follow-up.

Results: The mean age of the 162 patients included in the study was 105.72 ± 51.27 months, and 97 of the patients (59.9%) were girls, while 65 (39.1%) were boys. It was seen that 70 (68.60%) of the cases were over 120 months, while there were 63 patients (64.90%) between 49 and 120 months. Of the patients, 151 (89.8%) had intestinal and 17 (10.2%) had non-intestinal symptoms. When the histopathological results of the patients were evaluated according to Marsh staging, Type 3b was detected most frequently in 66 (26.7%) of the patients. The most common concomitant disease was Type 1 DM in 25 patients (10.1%), Down syndrome (0.4%) was the most common accompanying genetic disease. Hemoglobin in the pursuit after the diet, folic acid and

ferritin increased at the rate of the normal reference range comes into longer lengths, regular and long, the increase in the percentage of normal weight and overweight being statistically significantly different. HLA DQ2 positivity was the highest in the HLA tissue group.

Conclusion: In this study, we would like to emphasize that the frequency of atypical CD increases over time, therefore, the importance of CD screening in patients presenting with extraintestinal symptoms and asymptomatic, but with risk factors, there is an improvement in clinical and laboratory findings with a gluten-free diet, complications can be prevented.

Keywords: Celiac disease, gluten-free diet, age group

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onay

Evrak Tarih ve Sayısı: 27.04.2022-E.274289



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Yerel Etik Kurulu



Sayı : E-70632468-050.01.04-274289
Konu : Dr. Meltem Gümüş (Etik Kurul Kararı)

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Meltem GÜMÜŞ

15.04.2022 tarihli "Çocuklarda Çölyak Hastalığından Şüphelenirken Klinik ve Laboratuvar Bulgularını Ne Kadar Önemsemeliyiz?" başlıklı araştırma projeniz, 26.04.2022 tarihli Yerel Etik Kurul Toplantısında görüşülmüş olup, kurulun konu ile ilgili 2022/217 sayılı kararı ekte sunulmuştur. Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Kamil Hakan DOĞAN
Etik Kurul Başkanı

Ek: Karar sureti (1 Sayfa)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSC8NMESJH* Pin Kodu : 83292

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/selcuk-universitesi-ebys>

Adres : Akademi Mah. Yeni İstanbul Cad. No:313 Selçuk Üniversitesi Alaeddin Keykubad

Bilgi için : Burcu Tuğba ALDORA

Yerleşkesi Selçuklu - Konya 42250 Türkiye

Unvanı : Bölüm Sekreteri

Telefon : 3322412181 Faks : 3322412184

e-Posta: dekanlikip@selcuk.edu.tr Web: www.selcuk.edu.tr

Tel No : 3322243963

Kep Adresi : selcukuniversitesi@hs01.kep.tr



Evrak Tarih ve Sayısı: 27.04.2022-E.274289



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2022/09

Toplantı Tarihi :26.04.2022

Karar Sayısı 2022/217 S.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı Dr. Öğretim Üyesi Meltem GÜMÜŞ'ün "Çocuklarda Çölyak Hastalığından Şüphelenirken Klinik ve Laboratuvar Bulgularını Ne Kadar Önemsemeliyiz?" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 15.04.2022 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Dr. Öğretim Üyesi Meltem GÜMÜŞ'ün "Çocuklarda Çölyak Hastalığından Şüphelenirken Klinik ve Laboratuvar Bulgularını Ne Kadar Önemsemeliyiz?" kabulüne oy birliği ile karar verildi.

Yardımcı Araştırmacılar: Alaaddin YORULMAZ, Halil Haldun EMİROĞLU, Esra KILIM, Muslu Kazım KÖREZ, Anna CARINA ERGANİ, Reyhan GÜMÜŞTEKİN.

NOT: 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu Ek 10.madde hükümleri uyarınca; bazı çalışmalar için etik kurul onayı alındıktan sonra, Sağlık Bakanlığı veya bağlı kuruluşlarından (çalışmanın yapılacağı kurum) izin alınması zorunlu olduğundan araştırmacıların bu hususa dikkat etmeleri gerekmektedir.