

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

**ÇÖLYAK HASTALARINDA TANI ANINDAKİ KLİNİK,
LABORATUVAR VE PATOLOJİK BULGULARIN
REMİSYON SÜRESİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Hacer Tuğça MALİŞİ

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2019**

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

**ÇÖLYAK HASTALARINDA TANI ANINDAKİ KLİNİK,
LABORATUVAR VE PATOLOJİK BULGULARIN
REMİSYON SÜRESİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hacer Tuğça MALİŞİ

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Makbule EREN**

**ESKİŞEHİR
2019**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI' NA,

Dr. Hacer Tuğça MALIŞI' ye ait “Çölyak Hastalarında Tanı Anındaki Klinik, Laboratuvar ve Patolojik Bulguların Remisyon Süresine Etkisinin Değerlendirilmesi” adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı' nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof. Dr. Makbule EREN
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Üye Prof. Dr. Hülya DEMİR
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Üye Dr. Öğr. Üyesi Yusuf AYDEMİR
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

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

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ
Dekan

TEŐEKKÖR

Eskişehir Osmangazi Üniöersitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı' nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bana değerli bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tüm hocalarıma, tezimin gerçekleőmesinde bana destek veren tez danıőman hocam Prof. Dr. Makbule EREN' e teőekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Malişi, H.T. Çölyak Hastalarında Tanı Anındaki Klinik, Laboratuvar ve Patolojik Bulguların Remisyon Süresine Etkisinin Değerlendirilmesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2019. Çölyak hastalarının tanı anındaki demografik, klinik, endoskopik, laboratuvar, patolojik ve genetik bulgularının remisyon süresine etkisini değerlendirmek amacıyla bu çalışma yapılmıştır. Anabilim dalımızda tanı alan çölyak hastalarının dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastalar DTG Ig A'nın laboratuvar üst sınırından fazlalığına ve EMA pozitifliğine göre A (DTG IgA ≥ 5 kat ve/veya EMA (++)), B (DTG Ig A < 5 kat ve/veya EMA(+)) ve C (DTG Ig A < 5 kat ve EMA (-)) olarak gruplandırıldı. Tüm belirteçlerin negatifleşmesi remisyon olarak kabul edildi. Çalışmaya 59'u kız, 49'u erkek, ortalama yaşları $7,94 \pm 4,06$ yıl olan 108 hasta dahil edildi. Kızların %89.8'i, erkeklerin %91.8'i remisyonuna girmişti ($p=0.72$). Ortalama remisyon süresi 11.04 ± 8.95 ay idi. İntestinal bulgusu olanların %93.2'si, ekstraintestinal bulgusu olanların %90.6'sı remisyonuna girmişti. Ekstraintestinal bulgu varlığı (11.98 ± 9.85 'e karşın 9.68 ± 7.36 , $p=0.21$); HLA DQ2/DQ8 pozitifliği (12.12 ± 10.20 'e karşın 8.40 ± 6.90 , $p=0.27$) ve eşlik eden hastalıklar (11.23 ± 10.68 'e karşın 10.98 ± 8.12 ay, $p=0.89$) remisyon süresini etkilememişti. A,B,C gruplarında sırasıyla 68, 24 ve 15 hasta vardı. Grupların remisyon sürelerinde fark yoktu (sırasıyla: 10.59 ± 7.57 , 9.42 ± 7.41 , 15.13 ± 13.91 ay, $p=0.118$). Endoskopik bulgusu olmayanlar 9.41 ± 5.95 ayda, 1 bölgede ve 2 bölgede endoskopik bulgusu olanlar sırasıyla, 12.31 ± 10.19 ve 7.63 ± 3.81 ayda remisyonuna girmişti ($p=0.12$). MARSH Tip1 olanlarda tip 2 ve 3'e göre daha geç remisyonuna sağlanmıştı (sırasıyla, 23.00 ± 25.23 , 7.17 ± 2.99 , 10.9 ± 8.21 ay, $p=0.037$). Klinik remisyon serolojik remisyon ile korele idi ($r=0.29$, $p=0.018$). Sonuç olarak çölyak hastalarında yaş ve cinsiyetin, tanı anındaki semptomların, serolojik belirteç düzeylerinin ve endoskopik bulguların remisyon süresini etkilemediği, ancak MARSH'ı düşük olan hastaların daha geç remisyonuna girdiği, klinik ve serolojik remisyonun korele olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: çölyak hastalığı, serolojik remisyon, risk faktörleri.

ABSTRACT

Malişi, H.T. The Evaluation of the Effects of Serological, Clinical and Pathological Findings Collected in the Diagnosis of Celiac Disease Patients to the Remission Period, Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Specialty in Medicine Thesis, Eskisehir, 2019. Aim of this study was to evaluate the effects of demographic, clinical, laboratory, endoscopic, pathological and genetic findings on remission of celiac patients. Data of the celiac patients diagnosed in our department have been revised retrospectively. Depending on their TTG antibody level and EMA status patients were grouped as A (TTG IgA \geq 5 times of UNL and/or EMA (++)), B (TTG IgA $<$ 5 times of UNL and/or EMA(+)) and C (TTG IgA $<$ 5 times of UNL and EMA (-)). Remission was defined as achievement of negative serology of all markers. The study involved 108 patients composed of 59 female, 49 male with a mean age of 7.94 ± 4.06 years. 89.8% of the girls and 91.8% of the boys achieved remission ($p=0.72$). The mean remission time was 11.04 ± 8.95 months. 93.2% of the patients with intestinal and 90.9% of the patient with extraintestinal symptoms achieved remission. Presence of extraintestinal symptoms (11.98 ± 9.85 vs 9.68 ± 7.36 months, $p=0.21$). HLA DQ2/DQ8 positivity (12.12 ± 10.20 vs 8.40 ± 6.90 months, $p=0.27$) and concomitant diseases (11.23 ± 10.68 vs 10.98 ± 8.12 months, $p=0.89$) did not have any effect on remission time. There was 68, 24 and 15 patient in group A, B and C respectively. There wasn't any difference in terms of remission time between groups (respectively: 0.59 ± 7.57 , 9.42 ± 7.41 , 15.13 ± 13.91 months, $p=0.118$). Patients without any endoscopic lesion achieve remission at 9.41 ± 5.95 months, whereas those with one and two anatomical involvement achieved remission at 12.31 ± 10.19 and 7.63 ± 3.81 months respectively ($p=0.12$). Remission time was shorter in MARSH Type 1 lesion compared to type 2 and 3 (respectively, 23.00 ± 25.23 , 7.17 ± 2.99 , 10.9 ± 8.21 months, $p=0.037$). Clinical and serological remission was positively correlated ($r=0.29$, $p=0.018$). In conclusion, it was observed that clinical and serological remissions were positively correlated and except pathological grade none of the other parameters had any effect on remission time.

Key Words: celiac disease, serologic remission, risk factors.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Çölyak Hastalığı	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Tarihçe	4
2.1.3. Epidemiyoloji	5
2.1.4. Patogenez	6
2.1.5. Klinik Bulgular	12
2.1.6. Tanı	20
2.1.7. Tedavi	25
2.1.8. Korunma	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
4. BULGULAR	30
4.1. Tanı Anındaki Belirti ve Bulguların Çölyak Belirteçleri ile İlişkisi.	34
4.2. Histopatolojik Evrenin Klinik Belirti/Bulgu Üzerine Etkisi	38
4.3. Tanı Anındaki Demografik ve Klinik Belirti/Bulguların Remisyon Süresine Etkisi	39
4.3.1. Yaşın Remisyon Süresine Etkisinin Değerlendirilmesi	39
4.3.2. Cinsiyetin Remisyon Süresine Etkisinin Değerlendirilmesi	39
4.3.3. İntestinal Belirti/Bulguların Remisyon Süresine Etkisinin Değerlendirilmesi	40
4.3.4. Ekstraintestinal Bulguların Remisyon Süresine Etkisinin Değerlendirilmesi	40

	Sayfa
4.3.5. Eşlik Eden Hastalığın Remisyon Süresine Etkisinin Değerlendirilmesi	41
4.3.6. Serolojik Titrenin Remisyon Süresine Etkisinin Değerlendirilmesi	42
4.3.7. Endoskopik Bulguların Remisyon Süresine Etkisinin Değerlendirilmesi	42
4.3.8. Histopatolojik Evrenin Remisyon Süresine Etkisinin Değerlendirilmesi	43
4.3.9. HLA Pozitifliğinin Remisyon Süresine Etkisinin Değerlendirilmesi	43
4.4. Klinik Remisyonun Değerlendirilmesi	44
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
KAYNAKLAR	61

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGA	Antigliadin Antikoru
ARA	Anti Retikülin Antikoru
AST	Aspartat Aminotransferaz
ALT	Alanin Aminotransferaz
BUN	Kan Üre Azotu
Cre	Kreatinin
ÇH	Çölyak Hastalığı
DGP	Deamide Gliadin Peptid
DM	Diyabetes Mellitus
DTG	Doku Transglutaminaz
ELISA	Enzyme Linked İmmunosorbent Assay
EMA	Endomisyum Antikoru
ESPGHAN	Avrupa Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği
GİS	Gastrointestinal Sistem
HLA	Human Leucocyte Antigen (İnsan lökosit antijeni)
İEL	İntraepitelyal Lenfosit
IFN	İnterferon
Ig	İmmünglobulin
IL	İnterlökin
KMD	Kemik Mineral Dansitometre
MHC	Majör Histokompatibilite Kompleks
PEM	Protein Enerji Malnutrisyonu
TCR	T Cell (Hücre) Reseptörü
TG	Transglutaminaz
Th	T helper
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
TNP	Tek Nükleotid Polimorfizm
TTG	“Tissue Transglutaminaze”

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Çölyak Hastalığı Patogenezi.	7
2.2. Çölyak Hastalığının İmmünolojik ve Genetik Mekanizması	11
2.3. Çölyak Hastalığı Buz Dağı Modeli	13
4.1. İntestinal Belirti ve Bulgular	30
4.2. Ekstraintestinal Belirti ve Bulgular	31
4.3. Endoskopik Bulgular	32
4.4. Eşlik Eden Hastalıklar	34

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Tahılların Prolamin İçerikleri ve Toksisiteleri	8
2.2. Eşlik Eden Hastalıklar ve Atipik Bulgular	19
2.3. Çölyak Hastalığı İçin Skorlama Sistemi	21
2.4. Serolojik Testlerin Özgüllük ve Duyarlılıkları	23
2.5. Ayırıcı Tanıda Düşünülmesi Gereken Hastalıklar	24
2.6. Histopatolojik Evreleme (MARSH)	24
4.1. Serolojik Belirteçlerin Yaşa Göre Pozitif Saptanma Oranları	32
4.2. Özofagusta Endoskopik Bulgu Varlığı ve Histopatolojik Bulgular	33
4.3. Midede Endoskopik Bulgu Varlığı ve Histopatolojik Bulgular	33
4.4. Tanı Anındaki Belirti ve Bulguların Gruplara Göre Dağılımı	35
4.5. Tanı Anında Malnutrisyonu Olan Hastaların Gruplara Göre Dağılımı	36
4.6. Tanı Anındaki Laboratuvar Bulgularının Gruplara Göre Dağılımı	36
4.7. Endoskopik Bulgu Bulunan Bölge Sayısı ve Gruplara Göre Dağılımı	37
4.8. Endoskopik Muayene Bulgularının Gruplara Göre Dağılımı	37
4.9. Marsh Evresi ve Gruplar Arası Dağılımı	38
4.10. HLA Pozitif Hastalar ve Gruplar Arası Dağılımı	38
4.11. Cinsiyete Göre Remisyon, Geç remisyon, Direnç Oranı	40
4.12. İntestinal Belirti/Bulgusu Olan ve Olmayan Hastalarda Remisyon, Geç remisyon, Direnç Oranı	40
4.13. Ekstraintestinal Bulgusu Olan ve Olmayan Hastalarda Remisyon, Geç remisyon, Direnç Oranı	41
4.14. Eşlik Eden Hastalığı Olan ve Olmayan Hastalarda Remisyon, Geç remisyon, Direnç Oranı	41
4.15. Remisyon, Geç Remisyon, Direnç Oranları ve Gruplar Arası Dağılımı	42
4.16. Endoskopik Bulgulara Göre Remisyon, Geç remisyon, Direnç Oranı	43
4.17. Histopatolojik Evreye Göre Remisyon, Geç remisyon, Direnç Oranı	43
4.18. HLA Pozitifliğine Göre Remisyon, Geç remisyon, Direnç Oranı	44
4.19. HLA Heterozigot/Homozigot Hastaların Remisyon, Geç remisyon, Direnç Oranı	44
4.20. Serolojik ve Klinik Remisyon Korelasyonu	45

1.GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak yatkın bireylerde tahıl ürünlerinde bulunan glutene karşı duyarlılık sonucu gelişen, bağırsak mukozasında inflamatuvar değişikliklere neden olan, glutensiz diyetle klinik düzelme gösteren otoimmün ve ailesel özellikli bir hastalıktır (1). “Gluten sensitiv enteropati”, gluten enteropatisi, çölyak sprue olarak da isimlendirilmektedir. Çocukluk çağında en sık görülen malabsorbsiyon nedenidir (2).

Kolay ve hızlı tanı yöntemlerinin gelişmesine paralel olarak tüm dünyada ÇH tanısı giderek artmaktadır. Sıklığı dünyada %0.05-0.1, ülkemizde ise %0.3-0.9 olarak bildirilmiştir (3-6). Nedeni bilinmemekle birlikte hastalık kızlarda erkeklerden daha sık görülür (7,8). Çölyak hastalarının %10’ unda ailesinde de hastalık görülmektedir (9-11). Otoimmün bir hastalık olduğu için Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM), tiroidit, Sjögren hastalığı, Addison hastalığı, primer biliyer siroz, Down sendromu ve seçici immünglobulin A (IgA) eksikliği gibi hastalıklarla da sık birliktelik gösterir (12).

Çölyak hastalığı patogenezinde genetik, çevresel ve immünolojik faktörler rol oynamaktadır. Hastalık ile insan lökosit antijenleri (HLA) sınıf II D grubu arasında kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir. HLA-DQ2 toplumda %20-30 sıklıkta saptanırken, çölyak hastalarında bu oran %86-100’e ulaşmaktadır. Yapılan genetik çalışmalarda hastalarının yaklaşık %95’inin DQ2, %5’inin ise DQ8 doku grubuna sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak çölyak hastalarının HLA tam uyumlu kardeşlerinde %30-50’sinde hastalığın çıkması HLA dışı faktörlerin de genetik yatkınlıkta katkısı olabileceğini düşündürmektedir (13).

Çölyak hastalığı patogenezi, intestinal mukozanın lamina propria tabakasında gluten peptidlerine karşı gelişen adaptif immun cevaba dayanır. Doku transglutaminaz (DTG) 2 enzimi, gluten peptidlerindeki glutamini negatif yüklü glutamik asite çevirir. Modifiye olmuş gluten peptidleri, antijen sunan hücreler tarafından T hücrelerine sunulur ve HLA DQ2 veya DQ8’e yüksek afinite ile bağlanır. Bu etkileşim sonucu yüksek oranda proinflamatuvar sitokinler (interferon gama [İFN- γ] gibi başlıca T helper [Th]1 sitokinleri) salınır. Th1 sitokinleri, fibroblast veya lamina propria mononükleer hücrelerinden matris metalloproteinazların salınmasına neden olarak doku yeniden yapılanmasından sorumlu olurlar. Bu da hastalığın karakteristiği olan villöz atrofi ve kript hiperplazisi ile sonuçlanır (3,14).

Hastalığın oluşumunda çevresel faktörlerin de önemi büyüktür. Örneğin beslenmede buğdayın önemli yer tuttuğu toplumlarda görülme sıklığı artmıştır. Gluten dışında etyopatogenezde rolü olduğu düşünülen etmenler, gliadin ile benzer aminoasit dizilimine sahip olan bazı virus ve mantar infeksiyonları, anne sütü ile beslenme süresi, glutene başlama zamanı ve sigara kullanımınıdır (15-18).

Çölyak hastalığı, asemptomatik hastalıktan çölyak krizine kadar geniş bir klinik yelpazeye sahiptir. Bir enteropati olarak bilinmesine rağmen son yıllarda ortaya konulan ve belirginleşen gastrointestinal sistem dışı bulguları ile tüm sistemleri ilgilendiren bir hastalık haline gelmiştir. Çoğu hastada atipik ya da sessiz bir klinik seyir söz konusudur (7,19-22). Klasik olgulara göre atipik ve sessiz olguların daha fazla sayıda tanı alması hastalığın “buz dağı” modeline benzetilmesine sebep olmuştur (23). Belirti ve bulguların prezentasyonuna göre, aşikar çölyak hastalığı, sessiz çölyak hastalığı ve potansiyel çölyak hastalığı olarak gruplandırılır. Aşikar çölyak hastalığı ise, klasik çölyak hastalığı ve atipik çölyak hastalığı olarak iki gruba ayrılır. Klasik çölyak hastalığında, ishal, karın şişliği, büyüme geriliği gibi malabsorpsiyona bağlı gastrointestinal belirtiler ön plandadır ve daha küçük yaşlarda ortaya çıkar. Atipik çölyak hastalığında ise boy kısalığı, tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, osteoporoz, puberte bozuklukları, dermatitis herpetiformis gibi daha çok gastrointestinal sistem dışı belirtiler görülür ve daha ileri yaşlarda klinik bulgu verir. Sessiz çölyak hastalığı, herhangi bir belirti ve bulgu olmaksızın risk grubundaki bireylerin taranması sonucu tespit edilir ve asıl buğdayın altında kalan tespit edilmesi zor, geniş bir hastalık grubudur. Potansiyel çölyak hastalığı, herhangi bir belirti ve bulguya sahip olmadan, serolojik ve genetik olarak çölyak hastalığı ile uyumlu olup histopatolojisi normal olan hastalık grubudur (24).

Çölyak hastalığının tanısı, klinik, serolojik, genetik ve histopatolojik bulguların birlikte kullanılmasıyla konulur. Tipik ve atipik bulguları ÇH’yi düşündüren olgularda tanı için ilk aşamada serolojik testler yapılmalıdır. Serolojik testler tarama amaçlı kullanılan en değerli yöntemlerdir. Standardizasyon belirleme çalışmalarında anti endomisyum antikoru (EMA) ve anti doku transglutaminaz antikoru (DTG IgA ve IgG tipi) antikorumun, antigliadin antikoru (AGA) IgA ve IgG tipi antikora karşı üstün olduğu gösterilmiştir (25). Günümüzde antigliadin antikorumun ÇH tanısında kullanılması artık önerilmemektedir (26, 27).

Çölyak hastalığı tanısında altın standart yöntem ise ince bağırsak biyopsisidir. Pozitif seroloji saptanan ya da serolojik testler negatif olup kuvvetli klinik şüphesi olan hastalara ince bağırsak biyopsi yapılması önerilmektedir (24). İnce barsak mukozasında intraepitelyal lenfosit (İEL) artışı, kript hiperplazisi ve villus atrofisi bulguları ÇH tanısını koydurmaktadır (28).

Tedavi, ömür boyu sürecek glutensiz diyettir. Glutensiz diyet başlandıktan sonra 2 hafta içinde klinik bulgularda gerileme, 6-12 ay içinde serolojide negatifleşme, 2 yıl içinde ise histopatolojik bulgularda düzelme beklenmektedir (29).

Mevcut kılavuzlar, glutensiz diyet tedavisine yanıtı izlemek için doku transglutaminaz antikor düzeyi takibi önermektedir ve diyet başladıktan sonra 12 ay içinde seroloji normalizasyonunun sağlanması gerektiğini bildirmektedir. 1 yıldan daha uzun süren seroloji pozitifliği gluten kontaminasyonunu düşündürür (24,30). Diyet başladıktan sonra antikor testlerinin normalleşmesinin mukoza iyileşmesini yansıttığı düşünülmektedir. Literatürde çocuklarda mukozal iyileşmenin sıklıkla antikor düzeylerinin negatifleşmesinden önce başladığı gösterilmiştir (31-33).

Yapılan çalışmalarda yetişkinlerde glutensiz diyet başlandıktan sonra 2 yıl içinde ortalama %65 oranında histolojik remisyon gözlenirken; çocuklarda 2 yıl içinde % 88-96, 5 yıl içinde %100 oranında histolojik remisyon gözlenmiştir (34-36). Günümüzde pediatrik çölyak kılavuzları, glutensiz diyete rağmen klinik yanıt alınamayan, persistan seroloji yüksekliği gözlenen hastalara tekrar duodenal biyopsi yapılmasını önermektedir (20,24,32).

Çölyak hastalığı olan çocuklarda, antikorların negatifleşmesinin zaman ve eğilimlerini, bu süreyi etkileyen bağımsız belirleyicileri inceleyen sınırlı sayıda pediatrik veri mevcuttur. Serolojik düzelme ile histolojik düzelme arasında korelasyon olduğunu ve başlangıç MARSH skoru yüksek olan hastalarda serolojinin negatifleşmesinin 1 yıldan daha uzun sürdüğünü gösteren çalışmalar vardır (37-39). Ancak tanı anındaki çölyak belirteçlerinin pozitiflik derecesinin, klinik bulguların remisyon süresine etkisini gösteren kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle çölyak hastalarının tanı anındaki serolojik, klinik ve patolojik bulgularının remisyon süresine etkisini değerlendirmek amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çölyak Hastalığı

2.1.1. Tanım

Çölyak hastalığı; genetik yatkınlığı olan kişilerde gluten isimli bitkisel proteine karşı duyarlılık sonucu gelişen bir dizi immünolojik süreç sonrası, bağırsak mukozasının zedelenmesi ve malabsorbsiyonla sonuçlanan kronik otoimmün bir hastalıktır (1).

Gluten, buğday ve diğer tahıllarda (arpa, çavdar) bulunan bir proteindir. Glutenin alkolde çözünebilen kısmı olan prolamin, çölyak hastalığının patolojisinden sorumlu bir dizi inflamatuvar sürecin ilk tetikleyicisidir (40). Bu hastalıkta, glutene karşı kalıcı intolerans olup, bu intolerans yaşam boyu devam etmektedir. Çölyak hastalığı, birincil olarak ince bağırsağı etkilese de, birçok organ ve sistemi tutabilen, multisistemik ve multifaktöriyel bir hastalıktır (41). Çocukluk çağında en sık görülen malabsorbsiyon nedenlerinden biridir (2).

2.1.2. Tarihçe

Çölyak hastalığı, yaklaşık 10.000 yıl önce Orta Doğu, Mezopotamya ve Anadolu topraklarında tarımın başlaması ile tahılın diyeteye girmesi sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır (7).

Tarihte bilinen en eski tarım toplumu M.Ö 9500 yıllarında, Güney Anadolu’da arkeolojik bir şehir olan Çatalhöyük’ tür. Çatalhöyük’ teki kalıntılarda tahıl kullanımı ve ÇH ile ilişkili bulgulara rastlanılmıştır (42-44).

Kapadokyalı bir fizikçi ve hekim olan Aretaeus ilk defa M.S. 1. yüzyılda koiliakos (barsak hastalığı) adı altında kronik ishal, karın şişliği ve ilerleyen aşırı zayıflık gibi klinik bulgulardan bahsetmiştir. 1856’ da Aretaeus’ un Yunanca eseri, "The Extant Works of Aretaeus, The Cappadocian" adlı çevirisi ile literatüre girmiştir (45). 1888 yılında İngiliz pediatrist Samuel Jones Gee, çölyak hastalığının ilk modern klinik tanımını yapmıştır (46). 1908 yılında Amerikalı Doktor Christian Archibald Herter, hastalığı "intestinal infantilism" ismiyle tanımladığı bir kitap yazmıştır (47). İkinci Dünya Savaşı döneminde, kıtlık sebebiyle fazla bulunmayan buğday, arpa ve

çavdarın diyetle alınamaması ile çölyak hastası çocukların, sağlığında iyileşmeler olduğunu farkeden Hollandalı pediatrist Willem Karel Dicke 1950’li yıllarda, hastalığın patogenezinde gluten isimli proteinin rolünü tanımlamıştır (48). Hastalıkta meydana gelen histopatolojik değişikliklerin tanımı ise 1954 yılında John W.Paulley tarafından yapılmıştır (49). 1969 yılında Avrupa Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) tarafından hastalığın tanı kriterleri ilk defa oluşturulmuştur. Bu kriterler 1990 yılında modifiye edilmiş ve son olarak 2012 yılında tekrar yenilenmiştir (24). Mukozal hasarın derecelendirilmesi ise ilk defa 1992 yılında Marsh tarafından yapılmıştır (49).

2.1.3. Epidemiyoloji

Çölyak hastalığı, özellikle buğday tüketiminin yaygın olduğu Ortadoğu, Avrupa, Avustralya ve Amerika’ da daha sık görülürken; Çin, Japonya gibi buğday tüketiminin yaygın olmadığı Uzak Doğu ülkelerinde daha az sıklıkta görülmektedir (50-52).

Son dönemde ÇH’nin patogenezi ve genetik mekanizması ile ilgili çalışmaların artmasının ve yapılan epidemiyolojik çalışmaların neticesinde, hastalığın prevalansının tahmin edildiğinden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Dünyada sıklığı %0.05-0.1 olduğu bilinmektedir (3). ÇH prevalansı, Finlandiya’ da 1/99, İtalya’da 1/210, İsviçre’de 1/132, Amerika’da 1/142, Almanya’da ise 1/500 olarak bildirilmiştir (53-57). Türkiye’ de ise %0.3-0.9 arasında değişmektedir (4,6,58). Ülkemizde ÇH ile ilgili en geniş epidemiyolojik çalışma 2011 yılında Dalgıç ve arkadaşları tarafından ülke genelinde 63 il ve 139 okulun katılımıyla 6-17 yaş arası 20190 çocukta yapılmıştır ve bu çalışmada çölyak sıklığı %0.47 olarak bildirilmiştir (5).

Risk gruplarında ÇH prevalansı %5-10 oranında daha yüksek bulunmuştur. ÇH olan bireylerin 1. dereceden akrabaları arasındaki prevalans %10, dizigotik ikizlerde %20, monozigotik ikizlerde %86 oranında saptanmıştır (9,59). ÇH, Down sendromunda %4-15, Tip 1 DM’de %3-8 oranında birlikte görülür. Ayrıca Turner sendromu, Williams sendromu gibi kromozomal anomaliler, selektif IgA eksikliği gibi immün yetmezlikler ve diğer bazı otoimmün hastalıklarla birlikteliği de bildirilmiştir (60,61).

Çölyak hastalığı, çocuklarda cinsiyet farkı gözetmezken, erişkinlerde kadınlarda erkeklere oranla 2-3 kat daha fazla görülmektedir (62). Kadınlarda daha sık görülmesinin nedeninin yapılan bir çalışmada HLA-DQ2/DQ8 haplotiplerinin erkeklere oranla kadınlarda daha sık (%85' e karşın %94) rastlanması olabileceği belirtilmiştir (63).

2.1.4. Patogenez

Çölyak hastalığı; çevresel, genetik ve immünolojik faktörler arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalıktır (Şekil 2.1) (64). ÇH patogenezini ile ilgili enzim eksikliği teorisi, immünolojik hipotez, membran glukoprotein hasarı ve mukozal geçirgenlik hasarı olarak adlandırılan birçok hipotez öne sürülmüştür. Günümüzde ise T hücre aracılıklı, bağırsak dışı belirtilerin de eşlik edebileceği otoimmün özellik taşıyan, kronik inflamatuvar bir bağırsak hastalığı olduğu düşünülmektedir (65,66).

Glutenin alınmasıyla ince bağırsak mukozasına ulaşan gliadin peptidlerin HLA sınıf II molekülleri ile birleşmesi sonucunda immünolojik olaylar zinciri başlamaktadır. Bu reaksiyonu en fazla gösteren doku grupları HLA-DQ2 ve HLADQ8'dir (7). Hastaların yaklaşık % 95'inde HLA DQ2, %5'inde HLA DQ8 saptanmaktadır. Az sayıda hastada bu iki doku tipi de bulunmamaktadır (20).



Şekil 2.1. Çölyak Hastalığı Patogenezi

Çevresel Faktörler

Hastalığın oluşumunda çevresel faktörlerin önemi büyüktür. Gluten, çölyak hastalığındaki patolojiden sorumlu en önemli çevresel faktördür ve buğday, arpa, çavdar gibi tahılların içerisinde bulunur. Gluten, etanolde çözünen prolaminler (tahıla elastikiyet kazandıran) ve etanolde çözünmeyen gluteninlerden (tahıla sertlik kazandıran) oluşur ve çölyak hastalığında toksik etki göstermektedir. Tahıllardaki prolaminler buğdayda gliadin, çavdarda sekalin, arpada hordein olarak adlandırılmıştır. Yulaf ise avenin içermektedir ve toksisitesi halen tartışmalıdır. Güncel veriler, saf ve diğer gluten içeren tahıl ile kontamine olmamış yulafın, birçok çölyak hastası tarafından kısıtlı miktarlarda güvenli şekilde kullanılabileceği şeklindedir. Az sayıda çölyak hastasının saf yulafı tolere edemediği ve yulafa karşı immünolojik yanıt geliştirebildiğine dair kanıt mevcuttur. Invitro çalışmalara göre, bu durumun kısmen yulaf türlerinin toksisitesindeki değişiklikler ile ilişkili olabileceği

belirtilmiştir (Tablo 2.1) (61,64-66). Buğday prolaminleri (gliadinler) yüksek oranda glutamin (%35-37) ve prolin (%17-23) içermektedir. Gliadin jel elektroforezinde α , β , γ ve ω kısımlarına ayrılır. Tüm parçaların toksik olduğu gösterilmiştir, ancak ÇH'den sorumlu en önemli parça bağırsakta İnterlökin (IL)-15'in over ekspresyonuna neden olarak enterositlere doğrudan toksik etkisi olan α -gliadindir (61,67-69).

Tablo 2.1. Tahılların Prolamin İçerikleri ve Toksisiteleri

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

Gluten dışında etyopatogeneze rolü olduğu düşünülen etmenler, gliadin ile benzer aminoasit dizilimine sahip olan adenovirüs gibi bazı virus ve mantar infeksiyonları, intestinal mikrobiyaya değişikliği, anne sütü ile beslenme süresi, glutene başlama zamanı ve sigara kullanımınıdır (15-18). Çölyak hastalığında toksik etkiye neden olan α -gliadinin aminoasit sırası pro-ser-gln-gln ve gln-gln-gln-pro'dur. Bu dizilim, adenovirüs tip 12'nin E1B proteininin bir bölgesiyle eşittir. Glutene maruziyet ile beraber geçirilmiş adenovirüs enfeksiyonunun immün sistemi uyardığı ve ÇH gelişme riskini arttırdığı öne sürülmüştür (70). Forsberg-Nadal ve arkadaşları aktif ve sessiz çölyak hastalığı olan çocukların duodenum biyopsilerindeki bakteriyolojik florayı inceleyen çalışmalarında, semptomatik ÇH olan çocukların bağırsak florasında gram negatif (*Escherichia coli* ve *Bacteroides* gibi) ve potansiyel proinflamatuvar bakterilerin baskın olduğunu raporlamışlardır (71-73). Sık geçirilen rotavirus enfeksiyonunun da genetik yatkınlığı olan çocuklarda ÇH riskini arttırdığı bildirilmiştir (74). Bu ilişki rotavirus nötralizan protein VP-7 ile DTG arasındaki yapısal benzerlik ile açıklanmıştır (75).

Anne sütü, emzirme süresi ve gluten ile tanışma zamanının, ÇH üzerine etkileri hakkında birçok çalışma ve farklı görüşler mevcuttur (76). İsveç'te yapılan bir çalışmada, gluten içeren gıdaların bebeklerin beslenmesine hala emzirilirken aşamalı olarak eklenmesinin, erken çocukluk döneminde ve daha ileri yaşlarda çölyak hastalığı riskini azalttığı bildirilmiştir (15). Norris ve ark. nın çalışmalarında, glutenin beslenmeye 3. aydan önce eklenmesinin ÇH riskini 5 kat arttırdığı bildirilmiştir. Yazarlar aynı zamanda 12 aydan daha uzun süre emzirmenin koruyucu etkisinin olmadığını belirtmişlerdir (77). Ivarsson ve ark. 2013'te yaptıkları bir literatür tarama çalışmasında, anne sütü ve erken gluten ile karşılaşmanın koruyucu olabileceğini vurgulamışlardır (78). 2014 yılında Walender ve arkadaşları yaptıkları prospektif kohort çalışmalarında uzun dönem emzirmenin ve glutenle karşılaşma zamanının ÇH üzerine etkisinin olmadığını belirtmişlerdir (79). Son olarak ESPGHAN glutene ilk maruziyetin 17. haftadan daha önce ve 26. haftadan daha sonra değil, 4 ve 7. aylar arasında olması gerektiğini ve uzun süre emzirmenin koruyucu etkisinin olmadığını bildirmiştir (76,80).

Genetik Faktörler

Çölyak hastalarının birinci derece akrabalarında %10-20, monozigot ikizlerde % 70, benzer HLA doku yapıya sahip kardeşlerde % 30 oranında ÇH görülmesi, hastalığın oluşumunda genetik faktörlerin rol oynadığını göstermektedir (81).

Çölyak hastalığı gelişmesi multigenik olarak tanımlansa da asıl sorumlu yapı doku grubu antijenlerini kodlayan 6. kromozomdaki Majör Histokompatibilite Kompleks (MHC)'tir. Bu Sınıf-II HLA molekülleri genetik yatkınlığın %40'ını oluşturur ve ekzojen peptid antijenlerinin T hücrelerine sunulmasında görev alırlar (13,82-84). Çölyak hastalığının ilişkili olduğu diğer otoimmün hastalıklarda da bu HLA tipleri belirgindir. Örneğin ÇH'ye ait serolojik testlerin pozitif bulunduğu Tip 1 DM hastalarında HLA DQ2 veya DQ8 genotipi baskındır (85). Down sendromlu çölyak hastalarında taşıyıcılık oranı yaklaşık %100 olan HLA DQ2 heterodimeri saptanmıştır. Dolayısıyla ÇH, Tip 1 DM hastalarında çok yüksek sıklıkta, Down sendromlularda ise normal bireylere göre 50 kat fazla sıklıkta görülür. Bu artmış sıklık Turner sendromu, William sendromu, tiroidit ve seçici IgA eksikliği olan çocuklarda da gözlenir (86,87).

HLA proteinlerinin varlığı hastalığın gelişimi için gerekli olmakla beraber HLA olmayan çeşitli genlerin de ÇH için genetik risk taşıdığı gösterilmiştir. HLA uyumluluğu %100 olan kardeşlerin ancak %30-50'sinde hastalık ortaya çıkmıştır. Genel populasyonda HLA-DQ2/DQ8 prevalansının yaklaşık %30-40 oranında olmasına karşın, ÇH prevalansının %0,5-1,4 olması bunun önemli göstergelerindedir. 2006 yılından sonra genom haritalama çalışmalarında artış olmuş, non-HLA gen bölgeleri ve tek nükleotit polimorfizmler (TNP) üzerinde durulmuştur. 2007 yılında ilk defa Van Heel ve ark. ÇH ile ilişkili 13 non-HLA gen bölgesi ve TNP tanımlamışlardır. Ardından birçok non-HLA gen bölgesi ve TNP tespit edilmiştir (88).

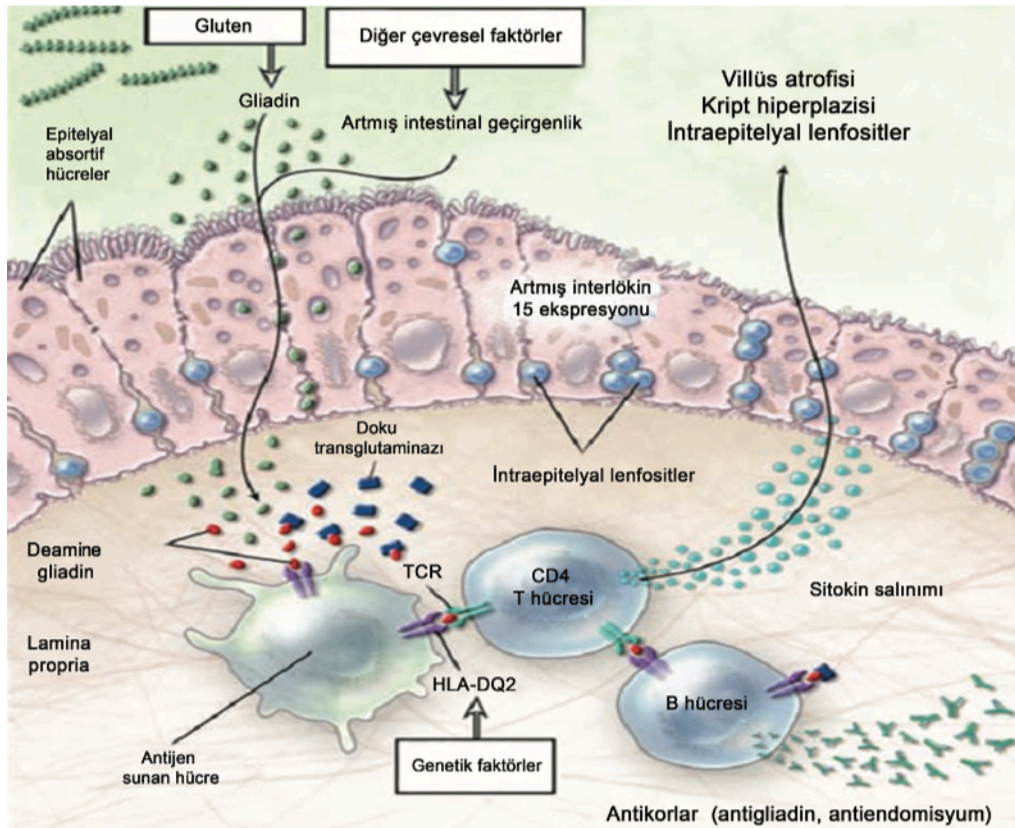
İmmünolojik Faktörler

Çölyak hastalığında glutenin içeriğindeki gliadine karşı güçlü humoral ve sitotoksik hücrel immün yanıt gelişir (89).

Fizyolojik koşullarda barsak epiteli makromoleküllere karşı geçirgen değildir. Fakat ÇH'de parasellüler geçirgenlik artmakta ve intestinal sıkı bağlantılarda çözülme meydana gelmektedir. Böylece gliadin ve peptidleri intestinal bariyerden geçerek antijen sunan hücrelerin bulunduğu intestinal mukozanın lamina propria bölümüne ulaşır (90). Son zamanlarda keşfedilen ve intestinal bir peptid olan zonulin'in artmış ekspresyonunun sıkı bağlantıların gevşemesine neden olduğu gösterilmiştir (3,15). Gliadin antijeninin zonulin yüzey reseptörüne bağlanması sonucunda protein kinaz C'nin aktive olduğu, intestinal sıkı bağlantıların yapısal proteinleri ile bağlantılı olan ve epitelyal geçirgenliği düzenlediği düşünülen hücre içi aktin filamentlerinin polimerizasyonunun arttığı gösterilmiştir (91-93). Ayrıca submukozaya geçen gliadin'in de inflamatuvar süreci başlatarak, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve İFN- γ gibi inflamatuvar mediyatörlerin salınımını artırarak, endotelyal ve epitelyal tabakalar arasında artmış geçirgenliğe neden olduğu gösterilmiştir (3).

Antijen sunan hücreler üzerinde yerleşen HLA DQ2 ve/veya HLA DQ8 heterodimerleri, bağlanma noktasında negatif yüklü aminoasitleri ve peptidleri bağlar. Gluten peptidleri negatif yük taşımadıkları için HLA DQ2 veya DQ8'e bağlanmaları zayıftır. DTG2 enzimi, glutamini negatif yüklü glutamik asite çevirir. Bu reaksiyon 'deamidasyon' olarak adlandırılır. Böylece modifiye olmuş gluten peptidleri HLA DQ2 veya DQ8'e yüksek afinite ile bağlanır (3,15). Uyarılan CD4+ T hücrelerinden

proinflamatuar sitokinler (İFN- γ gibi başlıca Th1 sitokinleri) salınır. Th1 sitokinleri, fibroblast veya lamina propria mononükleer hücrelerinden matriks metalloproteinazların salınmasını sağlayarak dokunun yeniden yapılanmasına neden olurlar. Bu da hastalığın karakteristiği olan villöz atrofi ve kript hiperplazisi ile sonuçlanır. Aynı zamanda Th2 sitokinleri aracılığıyla B hücreleri aktive olur ve plazma hücrelerine dönüşür. Bu hücrelerden anti gliadin ve anti doku transglutaminaz antikorları salınır. Ekstrasellüler membrana bağlı DTG'ye anti-DTG antikorlarının bağlanmasıyla oluşan DTG-otoantikor kompleksleri bazal membrana çöker; böylece aktinin yeniden dağılımı ile enterositin iskelet yapısı değişir ve epitelyal hasar ile sonuçlanır. ÇH'de, CD8+ T hücre reseptör (TCR) $\alpha\beta$, (TCR) $\gamma\delta$ ve İEL sayıları belirgin şekilde artmıştır (3). İEL'nin CD94 eksprese ettiği ve IL-15 tarafından indüklendiği gösterilmiştir. İntraepitelyal lenfositlerin % 90'dan fazlası CD8, % 10'dan azı CD4'tür. İEL'nin epitelyuma göçü enterosit apoptozisini başlatır ve villöz düzleşme ile sonlanır (Şekil 2.2) (15). Salınımı artan diğer sitokinler ise IL-18, IFN- α ve IL-21 olup Th1 cevabının devam etmesinde önemli rol oynarlar (94).



Şekil 2.2. Çölyak Hastalığının İmmünolojik ve Genetik Mekanizması (95)

Bu immün reaksiyon sırasında serumda AGA, EMA, anti-DTG, antiretikülin antikor (ARA) ve benzerleri IgA ve daha zayıf IgG yapısında oluşurlar. Son yıllarda ince bağırsaklar başta olmak üzere daha birçok organda bulunan DTG enziminin bu otoantikörlerin en önemli hedefi olduğu gösterilmiştir. Bu protein yapıya karşı gelişen antikor, tanıda en değerli ve kolay saptanabilen serolojik gösterge olmuştur (96).

2.1.5. Klinik Bulgular

Çölyak hastalığı çok geniş bir klinik yelpazeye sahiptir. Belirtiler genellikle gluten içeren tahılların diyetten eklenmesiyle erken yaşta başlar. İshal, karın şişliği, karın ağrısı gibi tipik hastalık bulgularının yanısıra, boy kısalığı, dirençli anemi, döküntü gibi atipik hastalık bulguları da bu klinik yelpazenin içinde yer alır. Son dönemde, tipik bulgulardan daha çok, atipik bulgularla başvuran hasta sayısında artış görülmektedir. Çölyak hastalığının patogenezinin daha iyi anlaşılması, serolojik ve genetik testlerin güvenilirlik ve yaygınlığının artması, hafif bulguları olan hastaların tanı alabilmesi ve toplum taramaları ile asemptomatik olguların saptanması sonucu hastalık, klinik olarak çok farklı gruplara ayrılmış ve 'buz dağı' modeli ortaya çıkmıştır (23,97). Klasik belirti gösteren veya tanı almış hastalar buzdağının suyun yüzünde kalan bölümünü oluşturur. Çölyak tanısı alan her hastaya karşılık 5-10 tanı almamış hasta olduğu düşünülmektedir. Bu hastalar da suyun altında bulunan buzdağı kütesini oluşturur (21,97). Bir çok epidemiyolojik çalışma göstermiştir ki; daha az klinik bulgu veren bireylerin sayısı (sessiz, potansiyel ve oligosemptomatik formlar), kliniği aşikar olanlardan çok daha fazladır (Şekil 2.3) (15).



Şekil 2.3. Çölyak Hastalığı Buz Dağı Modeli (98)

ÇH'nin klinik spektrumu 4 farklı formda incelenebilir.

1. Klasik ÇH
2. Atipik ÇH
3. Sessiz ÇH
4. Potansiyel/Latent ÇH

Klasik Çölyak Hastalığı

Daha çok süt çocukları ve küçük çocuklarda, yaşamın 6-24. aylarında, diyetle glutenin girmesiyle ortaya çıkan, tipik olarak büyüme-gelişme geriliği, kronik ishal, karın şişliği, karın ağrısı, kusma, iştahsızlık, kas güçsüzlüğü ve hipotoni gibi gastrointestinal sistem (GİS) bulguları ile karakterizedir. Diyetle alınan gluten miktarı ve bireyin immünolojik yanıtına göre haftalar, aylar sonra klinik bulgular ortaya çıkabilir. Dışkı tipik olarak cıvık, yağlı görünümde ve pis kokuludur. Emosyonel olarak bu çocuklar çok huzursuz, huysuz ve mutsuz olabilirler (23,24,99). Çok etkilenmiş infantlarda çölyak krizi gelişebilir. Günümüzde çok nadir görülen bu akut sendrom patlayıcı tarzda sulu ishal, belirgin batın distansiyonu, dehidratasyon bulguları, hipotansiyon, letarji ve potasyum düşüklüğü ile giden ciddi elektrolit dengesizliği şeklinde bulgu verir (15,19,20,100). Bu klinik bulguların yanında hastalarda antikor pozitifliği ve ince barsak mukozasında hafif villus düzleşmesinden total villus atrofisine uzanan histopatolojik bulgular da mevcuttur (97,101).

Atipik Çölyak Hastalığı

Çoğunlukla 5-7 yaş üstü büyük çocuklar ve erişkinlerde görülür. Boy kısalığı, pubertede gecikme, diş mine tabakası bozuklukları, aftöz stomatit, tedaviye yanıt vermeyen demir eksikliği anemisi, osteoporoz veya osteopenik kemik hastalıkları, kronik artrit, kardiyomyopati gibi kalp kası bozuklukları, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk, nörolojik bozukluklar gibi ekstraintestinal bulguların yanında tekrarlayan karın ağrısı, bulantı-kusma, şişkinlik gibi huzursuz bağırsak hastalığını düşündüren dispeptik yakınmalar, gastroözefageal reflü ve kabızlık gibi atipik intestinal yakınmalar ile saptanır (19-22,102-104).

Kabızlık çocuklarda çölyak hastalığında ilk belirti olarak karşımıza çıkabilir (24,105-108). ESPGHAN, tedaviye yanıt vermeyen kronik kabızlığı olan çocukların çölyak hastalığı açısından taranmasını önermektedir (24). Hollanda'da yapılan bir çalışmada, laksatif tedaviye yanıt vermeyen kabız çocuklarda ÇH sıklığı %1.89 saptanmış olup bu oranın da kendi toplumlarına göre (%0.5) yüksek olduğu bildirilmiştir (109). Ancak başka çalışmalarda çölyak hastalığı sıklığının, kabızlığı olan çocuklarda artmadığı, taramanın maliyeti artıracığı bildirilmiştir (108). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, fonksiyonel kabızlığı olan çocuklarda ÇH sıklığı %0.65 saptanmış olup okul çağındaki sağlıklı çocuklarda görülme sıklığına (%0.47) benzer sonuç bulunmuştur ve fonksiyonel kabızlığı olan her çocuğa çölyak hastalığı taramasının yapılmasının gerekli olmadığı savunulmuştur (110).

Çölyak hastalığı proksimal ince bağırsak mukozasını etkilediğinden, bu bölgeden emilimi olan besinlerin (demir, folik asit, kalsiyum, yağda eriyen vitaminler) yetersizliği ve bununla ilişkili klinik bulgular görülmektedir (20). Anemi bu hastalıkta görülen en sık hematolojik patolojidir ve tanıda prevalansı %12-69 arasında değişmektedir. Tedaviye dirençli anemi, özellikle çocuk hastalarda çölyak hastalığının tek bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Dirençli anemisi olan hastalarda ÇH prevalansı % 20 oranında bulunmuştur (111). Aneminin patogenezi genellikle demir veya vitaminlerin malabsorbsiyonuna bağlıdır. GİS'ten hasara bağlı olan gizli kanamalar da diğer bir neden olabilir (111-113).

Kemik ağrısı, kısa boy, diş minesinde bozukluk, osteoporoz, kemik deformiteleri ve kırıkları, çölyak hastalığında iskelet sistemine ait sık görülen belirtilerdir. Çocuk ve erişkinlerde yapılan birçok çalışmada, çölyak hastalığı olan

bireylerin kemik mineral dansitesinde önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir. Zanchi ve ark. çalışmalarında %18 oranında osteopeni tespit etmişlerdir (114). Keaveny ve ark. ise osteopeni ve osteoporoz oranını %68, tek başına osteoporoz oranını ise %36 olarak bildirmiştir (115). Ülkemizde Kuloğlu ve ark. nın yaptıkları çalışmada %22 oranında osteoporoz, %38 oranında osteopeni bildirilmiştir (116). Diş mine bozuklukları ise, tedavi olmamış hastaların yaklaşık %30'unda saptanmaktadır (117,118).

İnce bağırsağın proksimalinde meydana gelen mukoza harabiyeti nedeniyle vitamin D ve kalsiyum emilimi bozularak serum kalsiyum konsantrasyonu düşmektedir. Azalan kalsiyum konsantrasyonu sonucunda parathormon salgısı artar ve kalsiyumun kemikten dolaşıma hareketi gerçekleşir (119,120).

Çölyak hastalığı olan çocuklarda, sıklığı erişkinlerden daha az olmak üzere, %1-3 oranında juvenil romatoid artrit geliştiği bildirilmiştir. Artrit akut ve eroziv olmayan karakterdedir ve genelde glutensiz diyetle geriler (9,61,121).

Serum transaminaz yüksekliği çölyak hastalarında %15-50 oranında görülmektedir. Açıklanamayan transaminaz yüksekliği olan hastaların %10'nunda çölyak hastalığı saptanmaktadır. Artmış bağırsak geçirgenliği nedeni ile portal ven dolaşımına geçen toksin ve yabancı antijenler en geçerli mekanizma olarak düşünülmektedir (122-125).

Dermatitis herpetiformis daha çok genç erişkinlerde görülen, ekstremitelerde, kalçada, yüzde, boyunda ve gövdede makülopapüler döküntülerle seyreden bir tablodur. İlk kez 1884 yılında Louis Adolphus Duhring tarafından kaşıntılı, kabarcıklı, cilt hastalığı olarak tanımlanmıştır. Dermal papillada patognomonik granüler IgA'nın birikmesi ile karakterizedir ve çölyak hastalığı ile aynı HLA ilişkilerini paylaşır. Transglutaminaz (TG) 3 olarak da bilinen epidermal transglutaminaz (eTG), dermatitis herpetiformiste deri IgA birikintilerinde ana otoantijen hedefi olarak tanımlanmıştır. Sıkı bir glutensiz diyet ile uzun süreli remisyon sağlandığı gösterilmiştir (126-129).

İmmün aracılı başka deri bulgularının (lineer IgA dermatozu, ürtiker, herediter anjionörotik ödem, kutanöz vaskulit, psöriazis, eritema nodozum, vitiligo, alopesi areata gibi) yanı sıra yetersizlikle ilgili mukokutanöz bulgular da (demir, çinko, vitamin B12 ve folik asit eksikliklerine bağlı) görülebilir (130-134). ÇH, psöriazis

hastalarında beklenenden daha sık görülür ve glutensiz diyetle kliniğin gerilediği bildirilmiştir (134,135).

Nörolojik sisteme ait komplikasyonlar, hastalarının %6-10'unda görülmektedir (136,137). Periferik nöropati ve serebellar ataksi en sık görülen belirtiler olmakla birlikte, serebral kalsifikasyon, epilepsi, miyelopati, miyopati, demans, algı bozuklukları, dikkat eksikliği ve psikiyatrik bozukluklar diğer belirtilerdir (138). Nörolojik disfonksiyonun nedeni olarak vitamin B12, vitamin E, vitamin D, folat ve pridoksin eksikliği veya nöral antijenlere karşı gelişen otoantikorlar suçlanmıştır (137).

Çölyak hastalığında ileri dönemde psikiyatrik bozuklukların görülme olasılığının yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Çocukluk çağı çölyak hastalığı, duygudurum bozuklukları, kaygı bozukluğu, yeme bozuklukları, davranış bozuklukları, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, otizm spektrum bozukluğu ve zihinsel yetersizlik için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, çölyak hastalarında tanısı öncesinde duygudurum, yeme ve davranış bozukluklarının da daha yaygın olduğu görülmüştür (139,140). Ludvigsson ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, çölyak hastalığı olan çocukların, ileri dönemde otizm spektrum bozukluğu için risk altında oldukları bulunmuştur. Ancak tanı öncesinde var olan otizm spektrum bozukluğu tanısının çölyak hastalığı ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (141). Butwicka ve ark. nın yaptıkları bir çalışmada ise çölyak hastalığı olan çocukların, ileri yıllarda gelişecek olan psikiyatrik bozukluklar açısından genel popülasyona kıyasla 1.4 kat daha fazla risk altında olduğu bildirilmiştir (142). Çölyak hastalığı ve psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkilerin altında yatan mekanizmalar henüz belirlenmemiştir. Hastaların sağlıklı kardeşlerinde artmış psikiyatrik bozukluk riski olmaması, ortak genetik veya aile içi çevresel faktörlerden ziyade çölyak hastalığının kendi başına bir etkisi olduğunu düşündürmektedir. Duygudurum ve kaygı bozuklukları, bilişsel fonksiyon geriliği gibi çeşitli psikiyatrik bozukluklar, yetersiz beslenme ve vitamin eksikliklerine bağlanmıştır (143). Depresyon, obsesif kompulsif bozukluk, otizm gibi nörogelişimsel bozuklukların artmış riskinin immün düzensizlik, inflamasyon ve kronik immün aracılı sistemik reaksiyondan kaynaklanabileceği düşünülmüştür (144).

Lenfoma ile ÇH birlikteliği, 1989 yılında 43 çölyak hastalıklı olguda lenfoma tespit edilmesi ile gösterilmiştir. Çölyak hastalarında Hodgkin dışı lenfoma riski 70

kat, diğer tüm kanserler iki kat artmış olarak tespit edilmiştir (145,146). Kötü prognozlu T hücreli lenfoma, çölyak hastalarında daha sık görülür ve ‘enteropatiye eşlik eden intestinal T hücreli lenfoma’ olarak adlandırılır (147). Patogenezi tam olarak açıklanamamakla birlikte aktive olan sitokinlerin ve nutrisyonel eksikliklerin önemli rol oynadıkları düşünülmektedir (148).

Sessiz Çölyak Hastalığı

Sessiz çölyak hastalığı, genellikle tarama çalışmalarında antikorları pozitif tespit edilen, yakınma ve belirtisi olmadığı halde ince bağırsak mukoza değişiklikleri gösteren ve glutensiz diyet ile histopatolojinin normale döndüğü hasta grubu için kullanılan bir terimdir (21,99,149).

Serolojik tanı yöntemlerinin gelişmesi ile sessiz formun görülme sıklığının sanılandan daha yüksek olduğu, tarama programlarında hastalığın özellikle risk gruplarında (Tip 1 DM, Selektif IgA eksikliği, Down sendromu) ve çölyak hastalarının birinci derece akrabalarında sık olduğu bildirilmiştir (150).

Hastalar başvuruda her ne kadar semptom belirtmese de, son yıllarda sessiz çölyak hastalarının çoğunda hafif, gözden kaçabilen hastalık bulgularının olduğu ve glutensiz diyet sonrası fiziksel ve psikolojik açıdan kendilerini daha iyi hissettikleri gösterilmiştir (24). Bu kişilerde yaygın görülen özellikler; huzursuzluk, okul başarısında düşüklük, fiziksel sağlığın bozulması, kronik halsizlik, demir eksikliği, azalmış kemik mineral yoğunluğudur (3).

Potansiyel/Latent Çölyak Hastalığı

Potansiyel ÇH, antikor pozitifliği olduğu halde duodenal biyopsilerde histolojik değişikliklerin görülmemesi olarak tanımlanır. Bu hastalar HLA DQ2 ve/veya HLA DQ8 gibi ÇH ile uyumlu doku gruplarına sahiptirler ve ileri yıllarda ÇH olma riski taşırlar. Potansiyel çölyak hastalarının 3 yıl süresince izlendiği bir çalışmada hastaların %32’sinde antikor dalgalanması, %30.8’inde ise villus atrofinisi geliştiği gösterilmiştir. Bu hastalarda daha sonra mukozal atrofinin gelişmesinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Düşük miktarda gluten alımının ya da mukozal tutulumun dağınık olmasının ve mukozal biyopsilerin rastgele alınmış olmasının etkisi olabileceği düşünülmektedir (151).

Eşlik Eden Hastalıklar

Otoimmün hastalıklar, IgA eksikliği ve bazı genetik sendromlarla ÇH'nin birlikteliği bilinmektedir. Tip 1 DM tanılı çocuklarda ÇH sıklığının %4.5-7.4 olduğu bildirilmiştir (152). Otoimmün tiroidit tanılı hastalarda ise riskin 6-7 kat artmış olduğu gösterilmiştir (153). Çölyak hastalığı ile bir arada görülebilen bir çok genetik sendromdan en iyi araştırılan Down sendromudur ve ÇH görülme sıklığı %3.2-10.3 arasında bildirilmiştir (154). Çölyak hastalarında Selektif IgA eksikliği görülme oranı ise %1.9 oranındadır (155). Çölyak hastalığına eşlik eden diğer hastalık ve klinik durumlar Tablo 2.2' de verilmiştir.

Tablo 2.2. Eşlik Eden Hastalıklar ve Atipik Bulgular

OTOİMMÜN HASTALIKLAR	GENETİK BOZUKLUKLAR
Otoimmün tiroidit (%7) Otoimmün hepatit (%12-13) İnflamatuvar barsak hastalıkları Tip 1 DM (%4.5-7.4) Addison hastalığı (%5) Sjögren sendromu (%4-12) Primer biliyer siroz Sistemik lupus eritematozus Vaskülit	Down sendromu (%7.1) Turner sendromu (%6.4) Williams sendromu (%5-10)
	MALİGNİTELER
	Lenfoma İnce bağırsak adenokarsinomu Özefagial ve orofaringeal skuamoz hücreli karsinom
BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ	SOLUNUM SİSTEMİ
Selektif IgA eksikliği (%2-8)	İdiyopatik pulmoner hemosiderozis
HEMATOLOJİK SİSTEM	KARACİĞER HASTALIKLARI
Demir eksikliği anemisi Makrositik anemi Lökopeni, Trombositopeni Trombositoz Hiperhomosisteinemi Koagülopati (Vitamin K eksikliği)	İzole hipertransaminazemi Primer biliyer siroz Primer sklerozan kolanjit Hemokromatozis Masif hepatik steatoz Siroz
SİNİR SİSTEMİ	KAS-İSKELET SİSTEMİ
Periferik nöropati Serebral kalsifikasyon Serebellar ataksi Epilepsi	Osteomalazi Osteoporozis Artrit Miyopati

Tablo 2.2. “Devam” Eşlik Eden Hastalıklar ve Atipik Bulgular

RENAL SİSTEM	PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR
IgA nefropatisi Kronik glomerulonefrit Renal yetmezlik	Şizofreni Majör depresyon Duygudurum bozuklukları Kaygı bozuklukları Otizm spektrum bozuklukları
DERMATOLOJİK SİSTEM	ÜREME SİSTEMİ
Dermatitis herpetiformis Kserozis Alopesi areata Dermatomyozit Kutanöz vaskülit Ürtiker Atopik dermatit Psöriyazis Kronik ülseratif stomatit Lineer IgA dermatozis Vitiligo Liken sklerozis	Hipogonadizm İmpotans İmmatür sekonder seks karakterleri Azalmış sperm kalitesi Değişen spermatik motilite Gecikmiş menarş Amenore Rekürren düşükler Azalmış hamilelik oranı Erken menapoz Libido kaybı İnfertilite

2.1.6. Tanı

Çölyak hastalığının tanısı klinik, serolojik, genetik ve histopatolojik bulguların birlikte kullanılmasıyla konulur. Günümüzde tanı koymada ESPGHAN önerileri kullanılmaktadır. Yeni tanı kılavuzu 2012 yılında yayınlanmıştır. Bu kılavuzda özellikle, serolojik belirteçlerin kullanımı, standardizasyonu, HLA-DQ2/DQ8’ in kullanımı, challenge testi ve duodenal biyopsi kriterleri hakkında yeni önerilerde bulunulmuştur. Yine de halen altın standart tanı yöntemi olarak intestinal biyopsi

kullanılmaktadır. Skorum sistemine göre ise ÇH tanısı konulması için toplam 4 puan gereklidir (24) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Çölyak Hastalığı İçin Skorum Sistemi

	Puanlar
Belirtiler	
Malabsorbsiyon sendromu	2
ÇH ile ilgili diğer belirtiler veya Tip 1 DM veya 1. Derece yakınlarında ÇH varlığı	1
Asemptomatik	0
Serum Antikorları	
EMA pozitifliği ve/veya anti-DTG antikorlarının normalin üst sınırından 10 kat yüksek olması	2
Anti-DTG antikorların düşük pozitifliği veya izole anti deamine gliadin peptid 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 0-1 ve pozitif intestinal DTG antikorları	1
Marsh 0-1 veya biyopsi yapılmamış	0

Tipik ve atipik bulguları ÇH'yi düşündüren olgularda tanı için ilk aşamada serolojik testler yapılmalıdır. Serolojik testler tarama amaçlı kullanılan değerli yöntemlerdir. Yapılan çalışmalarda EMA ve anti-DTG IgA tipi antikorlarının AGA IgA ve IgG antikorlarına karşı üstün olduğu gösterilmiştir (25). Günümüzde antigliadin antikorların ÇH tanısında kullanılması artık önerilmemektedir (24).

Çölyak hastalığı tanısında en yüksek özgüllük (%98-100) ve duyarlılığa (%86-100) sahip olan test immünofloresan yöntemi ile bakılan EMA testidir (20). Lamina propriada CD4+ T lenfosit aktivasyonu ve “mukozal remodeling” sonucu ortaya çıkmaktadır. Duyarlılığı yüksek olmasına rağmen uygulanmasının daha zor, maliyetinin daha yüksek olması ve özel eğitilmiş laboratuvar elemanlarına gereksinim duyulması nedeniyle çok gerekli olmadıkça tercih edilmemektedir.

Anti-DTG antikorları ‘Enzyme Linked İmmunosorbent Assay’ (ELİSA), immünokromatografi yöntemi gibi farklı yöntemlerle çok hızlı ve kolay sonuç vermesi, ucuz olması ve güvenilirliğinin yüksek olması nedeniyle taramada veya şüpheli olguların saptanmasında kullanılması önerilen ilk testtir (24). Doku transglutaminaz doku hasarı sonucunda ekstraselüler olarak salınan sitoplazmik bir enzimdir. Glutenin deaminasyonundan sorumludur. Bu enzime karşı oluşan antikorların duyarlılığı %77-100 ve özgüllüğü %91-100’ dür. Testin titresi villüs atrofinin şiddeti ile korelasyon gösterir. Özellikle normalin 10 katını aşan anti-DTG antikor düzeyinin villöz atrofiyi daha iyi gösterdiği saptanmıştır. Anti-DTG IgA ve EMA birlikte bakıldığında ise duyarlılık ve özgüllüğün belirgin oranda (her ikisi de %98-100) arttığı görülmüştür (156-158).

EMA ve anti-DTG yapısındaki antikorların güvenilirliği 2 yaş altındaki çocuklarda düşüktür ve yalancı negatif sonuç alma olasılığı yüksektir. İki yaş altındaki hasta grubunda anti-deamide gliadin peptid (DGP) antikorların tanısal değeri anti-DTG ve EMA’ya göre daha iyidir. Sentetik gliadin peptitleri, DTG ile modifiye olmuş gliadinleri taklit ederek, deamine gliadin peptitlerine karşı antikor oluşturur. DGP IgA’nın duyarlılığı %79-98, özgüllüğü %80-95 saptanmıştır (159).

Tanısal testlerin seçimi ve değerlendirilmesi aşamasında IgA eksikliği de akılda tutulmalıdır. IgA eksikliğinde (serum Ig A düzeyi <0.2 g/L) özellikle Ig G sınıfı antikorların ve anti-DGP antikorlarının bakılması tercih edilmelidir (160). Serolojik testlerin özgüllük ve duyarlılıkları Tablo 2.4’ te verilmiştir (20,24,40,156-159).

Tablo 2.4. Serolojik Testlerin Özgüllük ve Duyarlılıkları

Antikorlar	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
EMA IgA	86-100	98-100
DTG IgA	77-100	91-100
AGA IgA	57-78	71-87
DGP IgA	79-98	80-95
DTG IgA + EMA IgA	98-100	98-100

Çölyak antikorları negatif, ancak klinik bulgular kuvvetli bir şekilde ÇH'yi düşündürüyorsa, ince bağırsak biyopsisi ve HLA-DQ taraması yapılması önerilmektedir. Histolojik inceleme bulguları ÇH ile uyumlu ancak HLA-DQ2/ DQ8 heterodimerleri negatifse ÇH tanısı ihtimali düşük ancak sıfır değildir. Yine de bu durumda diğer olası tanıları öncelikle düşünmek gerekir (24).

Çölyak hastalığı tanısında doku gruplarının tanıdaki yeri giderek önem kazanmaktadır. HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8, ÇH için düşük özgüllüğe (ortalama %54), ancak yüksek duyarlılığa (ortalama %96.2) sahiptir. Her iki allelin negatif olduğu bireyin ÇH olma olasılığının son derece düşük olduğu gösterilmiştir (161,162). Bu nedenle HLA-DQ tiplendirmesinin esas kullanım alanı ÇH'nin dışlanmasıdır.

Çölyak hastalığı tanısında altın standart yöntem ise ince bağırsak biyopsisidir. Günümüzde pozitif seroloji varsa ya da serolojik testler negatif, ancak kuvvetli klinik şüphe varsa ince bağırsak biyopsi yapılması önerilmektedir (24). Biyopsi, hasta gluten içeren diyet alırken yapılmalıdır. Yamalı tutulum olabileceğinden bulbus ve distal duodenumdan çoklu örnek alınmalıdır. Çölyak hastalığında görülen tipik biyopsi bulguları intraepitelial lenfosit artışı, kript hiperplazisi ve "düz mukoza" olarak tanımlanan total villus atrofisidir. Ancak bu bulgular ÇH için patognomik değildir. Otoimmün enteropati, inek sütü alerjisi, rota virüs enfeksiyonu ve giardiazis gibi bir çok hastalıkta da görülebilir (Tablo 2.5) (163).

Tablo 2.5. Ayırıcı Tanıda Düşünülmesi Gereken Hastalıklar

Gluten sensitivitesi	Bakteriyel aşırı çoğalma
Gluten dışı gıda allerjileri (tahıl, inek sütü, soya, balık, pirinç, tavuk)	İmmün bozukluklar (Hashimoto tiroiditi, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, otoimmün enteropati)
İnfeksiyonlar (viral enterit, Giardia, Cryptosporidia, Helicobacter Pylori)	İmmün yetmezlikler (Selektif IgA eksikliği, kombine immün yetmezlik)
İlaçlar (nonsteroid anti-inflamatuarlar)	İnflamatuar bağırsak hastalığı
Lenfosittik ve kollejenaz kolit	İnce bağırsak allograft reaksiyonu

ÇH'nda ince bağırsak mukozasının histopatolojik değerlendirilmesi 1992 yılından beri Marsh sınıflamasına göre yapılmaktadır. Ayrıca 1999'dan itibaren Marsh-Oberhuber sınıflaması, 2005 yılından itibaren ise Corazza&Villanaci sınıflaması kullanılmaktadır. Ensari ise 2010 Haziran ayında 20 yıllık deneyimini Marsh laboratuvarlarının verileri ve literatür bilgisini birleştirerek yeni bir sınıflama sistemi önermiştir (28,163-165). Tablo 2.6'da ÇH'de Marsh-Oberhuber sınıflaması verilmiştir.

Tablo 2.6. Histopatolojik Evreleme (MARSH)

TİP	MUKOZAL BULGULAR
Evre 0: Preinfiltratif Evre	Normal
Evre 1: İnfiltratif Evre	İntraepitelyal lenfositlerde artış
Evre 2: Hiperplastik Lezyon	Evre 1 + hiperplastik kriptler
Evre 3: Destruktif Lezyon	Evre 2 + Parsiyel villöz atrofi (3a) Evre 2 + Subtotal villöz atrofi (3b) Evre 3 + Total villöz atrofi (3c)
Evre 4: Hipoplastik Lezyon	Total villöz atrofi + kript hipoplazisi

Günümüzde biyopsi yapılmadan ÇH tanısı konulması halen tartışmalıdır. Belirgin klinik bulguları olan ve yüksek titrede (10 kattan yüksek) anti-DTG IgA pozitifliği olan hastalarda, EMA pozitifliği ve HLADQ2 ve/veya HLA-DQ8

heterodimer pozitifliği durumunda biyopsi yapılmadan tanı konulabileceği ESPGHAN'ın son kılavuzunda belirtilmektedir. Ancak anti-DTG antikorları düşük titrede pozitif ve EMA testi negatif hastalarda ince barsak biyopsisi yapılması mutlaka gereklidir. Biyopsisiz tanı konulan hastalarda izlemde belirtilerde belirgin gerileme ve ÇH antikorlarında normalleşme dikkate alınmalıdır (24).

2.1.7. Tedavi

Çölyak hastalığının tedavisinde ömür boyu sürecek eliminasyon diyeti (glutensiz beslenme) uygulanmaktadır. Mevcut bilgiler ışığında değerlendirildiğinde optimal yaşam kalitesine ulaşmanın tek yolu budur (166).

Düşük miktarlarda glutenin dahi mukozal hasara neden olduğu gösterilmiştir. Codex Alimentarius'un rehberine göre; eğer ürün <20 ppm (<20 mg/kg) altında gluten içeriyorsa o ürün glutensiz olarak tanımlanmıştır (20). Glutensiz diyetle tedavi klasik, sessiz ve atipik vakalar için endikedir. Ancak potansiyel ÇH' de glutensiz diyet önerilmemektedir (167). Hastalığın medikal tedavisi için geliştirilen yöntemler (oral enzim ilave edilmesi, doku transglutaminaz inhibisyonu, HLA DQ allelinin prezentasyonunun blokajı gibi) halen deneysel düzeyde çalışmalar niteliğindedir (168).

Hastalığın klinik, serolojik ve histopatolojik olarak iyileşmesi glutensiz diyete tam uyuma bağlıdır. Diyet tedavisine uyulduğunda hastaların %70'inde ilk iki haftada klinik bulgularda düzelme görülmekte, serolojik olarak ortalama altıncı ayda EMA ve anti-DTG antikorları negatifleşmekte, histopatolojik düzelme gözlenmektedir. Hastalığın neden olduğu büyüme geriliği gibi malabsorbsiyonla ilişkili bulgular ilk 1-3 yılda gerilemekte ve hastalar normal vücut ağırlığı ve boy persentillerine ulaşmaktadırlar (169).

Çölyak hastalığı tanısı alan hastaların yaş gruplarına göre kendileri ve ailelerine eğitim verilmeli, glutensiz tahıl ürünlerinin hazırlanması öğretilmelidir. Glutensiz diyet ile birlikte eksikliği olan vitamin B12, folat, demir, kalsiyum, D vitamini nutrisyonel destek tedavisi olarak verilmelidir (170).

Glutensiz diyetin başlanmasından sonra semptomların gerilemesinin ve büyüme gelişmenin idamesinin görülmesi açısından hastalar düzenli olarak izlenmelidir ve altı ayda bir serolojik testleri tekrar edilmelidir. Aktif ÇH olanlar

Çinko, folat, demir ve aynı zamanda yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E, K) eksikliği riskine sahiptir. Ayrıca azalmış kemik mineral dansitesi için de riskli olduklarından bu durumlar için tarama yapılmalıdır. Yaşı daha büyük olanlarda tiroid hastalığı, Tip 1 DM ve hatta pernisiyöz anemi gibi otoimmün hastalıkların erken bulgularının tespiti için ayrıntılı bir anamnez alınmalı ve muayene yapılmalıdır (61,171-173).

Glutensiz diyet altında histolojik düzelmeyen genelde yavaş olduğu, yaklaşık %10 hastada tamamen düzelme olmadığı görülmüştür. 5 yıl içinde hastaların %85’inde, 15 yıl içinde %88’inde histolojik düzelme saptanmıştır. Çocuklarda diyete yanıt daha yüksek olup 2 yıl içinde %95, uzun dönem takiplerde ise %100’ünde histolojik düzelme görülmektedir (174).

Çölyak krizindeki hastaların tedavisinde yoğun bakım koşullarında hızla sıvı elektrolit dengesini sağlamaya yönelik replasman tedavisi uygulanmalıdır. Bu hastalarda steroid tedavisi verilebilir. Ayrıca diyet tedavisine hızlı yanıt alınamayan anoreksik ve şiddetli malabsorbsiyonu olan hastalarda da kısa süreli steroid tedavisi verilebilir (prednizon her 24 saatte bir 2 mg/kg, 1–2 hafta) (175).

2.1.8. Korunma

Anne sütü ile beslenmenin H oluşumunda koruyucu bir faktör olduğu ileri sürülmüştür. ESPGHAN, anne sütü ile beslenen çocukların glutenle ilk kez karşılaşmalarının 4 aydan daha erken olmamasını önermektedir. Diyetteki glutene az miktarda başlanıp yavaş yavaş miktarın artırılması tavsiye edilmektedir (80). Ayrıca gastrointestinal infeksiyonlardan (zellikle Rotavirus) korunma da (Rotavirus aşısı gibi) diğer önemli korunma yöntemlerindedir (176).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Mayıs 2007-Nisan 2018 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı'nda ÇH tanısı alan hastaların dosyaları retrospektif taranarak yapıldı.

Çölyak hastalığı tanısı klinik, serolojik, histopatolojik ve genetik korelasyon ile konuldu. Serolojik olarak 2 yaşından büyük hastalar anti-DTG IgA, anti-DTG IgG, EMA ile; 2 yaşından küçük hastalar ek olarak Antigliadin IgA antikoru (AGA) ile tarandı. IgA eksikliği olan hastalarda anti-DTG IgG düzeyleri esas alındı. Laboratuvar imkanlarına göre hastaların HLA doku grup antijenlerine bakıldı. Serolojisi belirgin (transglutaminazlar için laboratuvar üst sınırının 5 katı ve üstü ve/veya EMA için 1+ ve üstü) olan hastalara endoskopik biyopsi yapıldı. Serolojisi şüpheli veya belirgin yüksek olmayan hastaların testleri tekrar edildi, HLA doku grup antijenleri değerlendirildi. Tekrarlanan testleri herhangi bir şekilde pozitif gelen hastalara da endoskopik biyopsi yapıldı.

Endoskopik muayeneler, 'Olympus-Evis Lucera 260 (Tokyo)' sistemle, yaşa uyumlu 9.0 ve 5.0 fleksibil skopla yapıldı. Duodenumdan en az 4 (2 proksimal, 2 distal), antrumdan 2, korpusdan 2, özefagusdan 2 biyopsi alındı. Serolojisi ve histopatolojisi çölyak hastalığı ile uyumlu olan hastalara glutensiz diyet başlandı. Serolojisi pozitif olup histopatolojisi çölyak hastalığı ile uyumlu olmayan hastalara 3-6 ay ara ile biyopsi tekrarı yapıldı. 2. biyopsideki histopatolojik değerlendirmesi de normal olan hastalar potansiyel çölyak olarak değerlendirilip diyetsiz izleme alındı. Bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Endoskopi öncesi serolojisi belirgin yüksek olmayan, DQ2 ve DQ8 açısından HLA negatif olan ancak patolojisi çölyak hastalığı ile uyumlu görülen, klinik uyumlu olmayıp histopatolojisi MARSH tip 1 ile uyumlu olan hastaların tanıları "gluten challenge" ile kesinleştirildikten sonra glutensiz diyet başlandı.

Takibe düzenli gelmeyen, kendi beyanına göre glutensiz diyet tedavisine uyumsuz olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tedavi başladıktan sonra en az 6 ay izlemde olanlar analize alındı.

Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru şikayeti, intestinal ve ekstraintestinal belirti/bulguları, fizik muayeneleri, eşlik eden hastalıkları, laboratuvar değerleri, çölyak belirteçlerinin serolojik titreleri, endoskopik muayene bulguları, patoloji ve

genetik sonuçları, dosyaları retrospektif taranarak kaydedildi. İştahsızlık, kilo alamama gibi genel belirtiler intestinal semptom olarak kabul edilmedi. Histopatolojik bulgular MARSH sınıflamasına göre evrelendirildi.

Tanı anındaki hemoglobin düzeyi, karaciğer testlerinden Aspartat Aminotransferaz (AST) ile Alanin Aminotransferaz (ALT), böbrek fonksiyon testlerinden kan üre azotu (BUN) ile kreatinin (Cre), tam idrar tetkiki (hematüri ve proteinüri açısından), kalsiyum-fosfor-alkalen fosfataz-25 OH vitamin D düzeyleri, kemik mineral dansitometre (KMD) değerleri, vitamin B12, folat düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri (sT4, TSH), serolojik antikör titreleri (anti-DTG IgA, anti-DTG IgG, EMA, AGA), HLA DQ2-8 sonuçları kaydedildi.

Boya göre vücut ağırlığı %90-120 olanlar standart, %80-90 arasında olanlar 1. derece protein enerji malnutrisyonu (PEM), %70-80 arasında olanlar 2. derece PEM, <%70 olanlar 3. derece PEM, >%120 olanlar ise obez olarak değerlendirildi. Boy persentilinin <3p olması boy kısalığı olarak kabul edildi. Türk Hematoloji Derneği tarafından önerilen normal ve sınır değerler kullanılarak, o yaş ve cinsiyet için belirlenen, hemoglobin (Hb) alt sınır değerinin -2 STD altında olması anemi kabul edildi. AST veya ALT değerlerinden herhangi birinin laboratuvar üst sınırından yüksek olması karaciğer testi bozukluğu olarak kabul edildi. Hipo/hiperkalsemi, hipo/hiperfosfatemi, alkalen fosfataz yüksekliği yada hipofosfatazya kalsiyum metabolizma bozukluğu olarak kabul edildi. Lumbal 2-4. vertebraların KMD değerlerinin Z skoru, -2 ve -2,5 arasında olanlar osteopeni, -2,5 değerinin altında olanlar osteoporoz olarak değerlendirildi. Literatürde osteoporoz hem ekstraintestinal bulgu hem de eşlik eden hastalık olarak tanımlandığından çalışmamızda her iki konunun analizine de katıldı (95,98,169).

Hastaların anatomik tutulum bölgelerini değerlendirirken endoskopik ve histopatolojik değerlendirmeleri esas alındı. Endoskopik işlem sırasında özofagus, mide ve duodenumun farklı bölgelerinden çoklu biyopsiler alınmış olsa da her biri birer anatomik bölge olarak kabul edildi.

Çölyak belirteçlerinin tamamının serolojik olarak hastaların izleminin herhangi bir döneminde negatifleşmesi remisyon olarak tanımlandı (20,24,33,35,177). Birden fazla serolojik pozitifliği olan hastalarda en son negatifleşen serolojinin süresi esas alındı. 6. ay ve daha kısa sürede serolojik remisyon erken remisyon, 12. aydan sonra

serolojik remisyon geç remisyon olarak tanımlandı. Serolojisi 24. aydan sonra negatifleşen hastalar dirençli çölyak hastası olarak kabul edildi (37,38). Remisyon süresi değerlendirilirken dirençli çölyak hastaları analize dahil edilmedi.

Tanı anındaki belirti ve bulguların remisyon oranı ve süresi, geç remisyon ve direnç oranı üzerine etkisinin olup olmadığı değerlendirildi.

Hastalar, tanı anındaki pozitif serolojik belirteçlerin titrelerine göre Grup A, Grup B, Grup C olarak 3 gruba ayrıldı. Literatürde anti-DTG IgA düzeyleri laboratuvar üst sınırının 10 katı üzerinde olduğunda anlamlı kabul edilmektedir. Ancak hastanemizde laboratuvar üst sınırının 5 katının üzerindeki değerler için rakamsal sonuç verilmediğinden ayırt edici sınır 5 kat olarak kabul edildi. Grup A, anti-DTG IgA düzeyi laboratuvarda belirlenen üst referans değerinin 5 katı ve üzerinde ve/veya EMA düzeyi 2+ ve üzerinde olan hastalar; Grup B, anti-DTG IgA düzeyi 5 katın altında ve/veya EMA düzeyi 1+ olan hastalar; Grup C, anti-DTG IgA düzeyi 5 katın altında ve EMA negatif olan hastalar olarak belirlendi (38).

Gruplar arasında tanı anında intestinal ve ekstraintestinal belirti/bulgular, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları, eşlik eden hastalıklar, endoskopik muayene bulguları, histopatolojik bulgular, remisyon süresi ve oranları, geç remisyon ve direnç süresi ve oranları arasında fark olup olmadığına bakıldı.

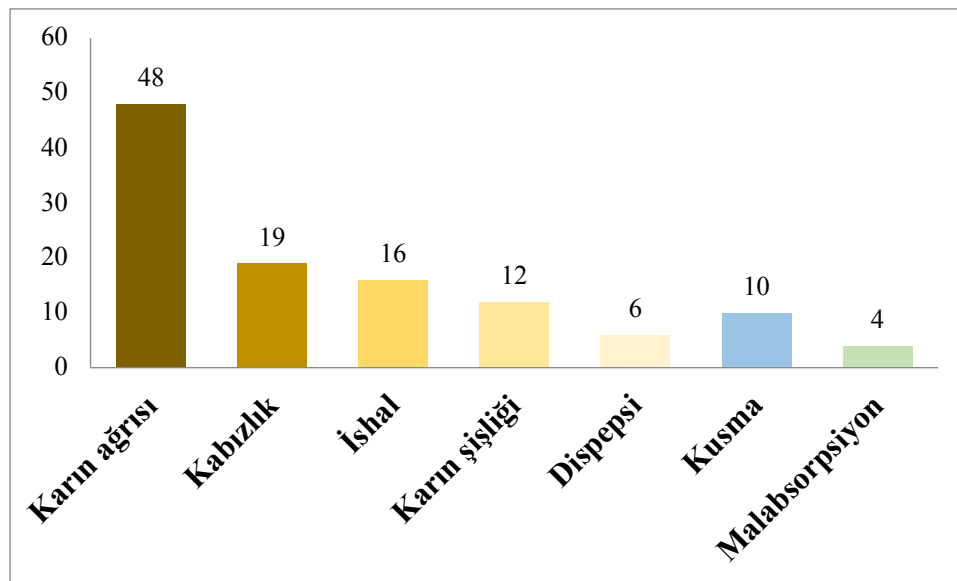
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nun 17.04.2018 tarih ve 23 nolu kararı ile çalışmanın etik onayı alınmıştır.

İstatistiksel değerlendirme, SPSS 21.0 analiz programı kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılımına Kolmogorov-Smirnov testi ile bakıldı. Demografik değişkenler ve normal dağılım gösteren, sürekli değişkenler için, ortalama, standart sapma verildi. Nominal değişkenlerin ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında, 'Ki-Kare' veya 'Fisher Exact Ki-Kare' testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen, iki grup arası karşılaştırmalarda nonparametrik test olan Mann Whitney U testi, üç ve üzeri grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

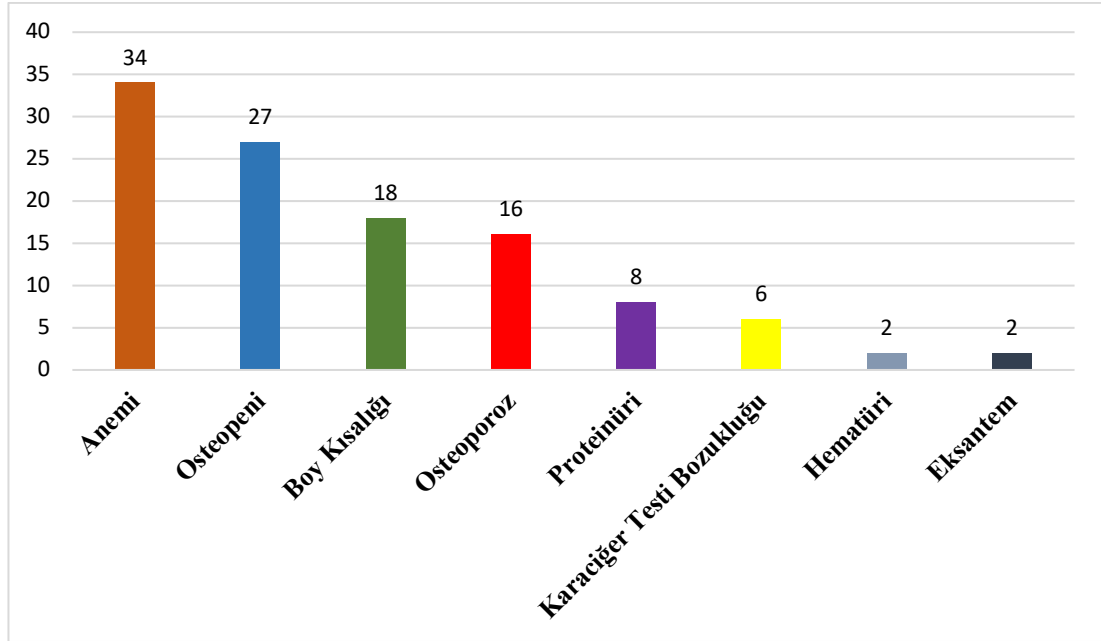
4. BULGULAR

Mayıs 2007-Nisan 2018 tarihleri arasında, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı'nda tanı alan 170 çölyak hastasının olduğu görüldü. 34 hasta takiplerine düzenli gelmediği için, 28 hasta diyetle uyumsuz olduğu için çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak çalışmaya, ortalama yaş grubu 7.94 ± 4.06 (1-18) yıl 59' u (%54.6) kız, 49' u (%45.4) erkek olan 108 hasta dahil edildi. ÇH açısından cinsiyet dağılımında fark olmadığı görüldü ($p=0.34$). Kızların ortalama yaşı 7.71 (1-18) yıl, erkeklerin ortalama yaşı 8.2 (1-17) yıl saptandı. Ortalama izlem süresi 39.81 ± 25.60 (6-114) aydı.

86 hasta (%79.6) semptomatik, 22' si (%20.4) asemptomatikti. 34 hasta (%31.5) kilo alamama, 18 hasta (16.6) iştahsızlık şikayetiyle başvurmuştu. 18 hasta (%16.6) risk gruplarının taraması sırasında tespit edilmişti. Hastaların 73' ünün (%67.6) intestinal, 64' ünün (%59.3) ekstraintestinal, 44' ünün (%40.7) hem intestinal hem de ekstraintestinal belirti/bulgularının olduğu görüldü. Sık görülen intestinal bulgular karın ağrısı (48 hasta, %65.7) ve kabızlık (19 hasta, %26) idi. Sık görülen ekstraintestinal bulgular ise anemi (34 hasta, %53) ve osteopeni (27 hasta, %42.2) idi. Diğer intestinal ve ekstraintestinal belirti/bulgular Şekil 4.1 ve 4.2'de verilmiştir.



Şekil 4.1. İntestinal Belirti ve Bulgular



Şekil 4.2. Ekstraintestinal Belirti ve Bulgular

Hastaların 40'ında (%37) PEM tespit edildi. Bunların 34'ü (%31.5) 1. derece, 6'sı (%5.5) 2. derece PEM idi.

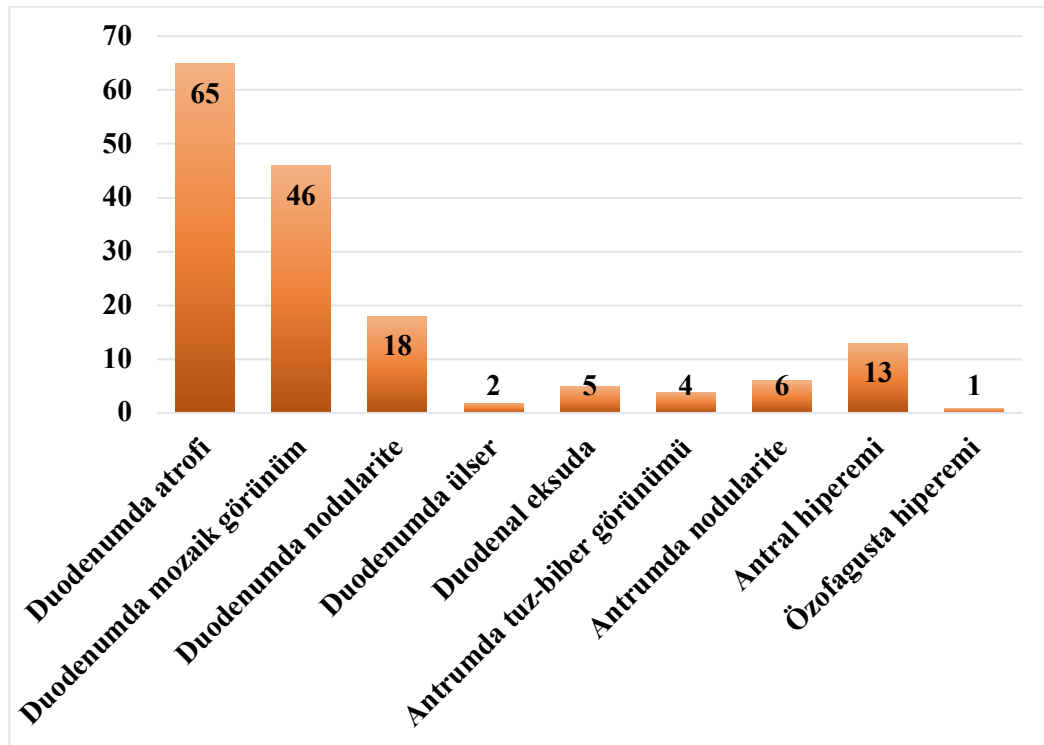
Hastaların laboratuvar incelemelerinde, 34 hastada (%31.5) anemi, 22 hastada (%20.4) D vitamini eksikliği, 8 hastada (%7.4) proteinüri, 7 hastada (%6.5) B12 vitamini eksikliği, 6 hastada (%5.6) karaciğer testi bozukluğu, 6 hastada (%5.6) folik asit eksikliği, 2 hastada (%1.9) hematüri, 1 hastada (%0.9) kalsiyum metabolizma bozukluğu olduğu görüldü.

104 hastada (%96.3) anti-DTG IgA, 73 hastada (%67.6) anti-DTG IgG, 69 hastada (%63.9) EMA, 25 hastada (%23.1) AGA pozitifliği tespit edildi. Anti-DTG IgA, anti-DTG IgG ve EMA pozitifliği oranının 2 yaş altı ve üstü değişmediği, ancak 2 yaşın altındaki hastaların %66.7'inde (6 hasta) AGA pozitif iken 2 yaşın üzerindeki hastaların %19.2'inde (19 hasta) AGA pozitifliği vardı ($p=0.001$) (Tablo 4.1). Hastalar ÇH belirteçlerine göre gruplandırıldığında, A grubunda 68 (%63), B grubunda 24 (%22.2), C grubunda 16 (%14.8) hasta olduğu görüldü.

Tablo 4.1. Serolojik Belirteçlerin Yaşa Göre Pozitif Saptanma Oranları

	≤2 Yaş (9) (n) (%)	>2 Yaş (99) (n) (%)	P
Anti-DTG IgA	9 (100)	95 (95.9)	1.0
Anti-DTG IgG	9 (100)	64 (64.7)	0.055
EMA	7 (77.8)	62 (62.6)	0.36
AGA	6 (66.7)	19 (19.2)	0.001

Hastaların %15.7' sinde (17 hasta) endoskopik muayene normal iken, 91 hastada endoskopik bulgu olduğu görüldü. %68.5' sinde (74 hasta) bir bölgede, %15.7' sinde (17 hasta) iki bölgede endoskopik bulgu saptanmıştı. 65 hastada (%60.2) duodenumda atrofi, 46' sında (%42.6) duodenumda mozaik görüntü, 18' inde (%16.7) duodenumda nodülerite tespit edildi. Diğer endoskopik bulgular Şekil 4.3' te verilmiştir.



Şekil 4.3. Endoskopik Bulgular

Hastaların duodenum dışındaki üst endoskopik bulguları incelendiğinde 90'ı (%83.3) normal idi. Endoskopik bulgu saptanan 18 (%16.7) hastanın bulgusu 16 (%88.9) hastada midede, 2 (%11.1) hastada özofagusta idi. Toplamda 98 hastadan özofagus biyopsisi, 104 hastadan mide biyopsisi alınmıştı. Özofagusta bulgu saptanan ve biyopsi alınan 2 hastanın histopatolojik değerlendirmeleri normal iken, bulgusu olmayan fakat yine de biyopsi alınan 96 hastanın 5'inin (%5) biyopsisinde patoloji tespit edildi. Bu hastaların 4'ünde (%4.2) reflü özofajit, 1'inde (%1) eozinofilik özofajit olduğu görüldü (Tablo 4.2). Midede bulgu saptanan hastaların 4'ünde (%25) *Helicobacter pylori* pozitif aktif kronik gastrit, 1'inde (%6.2) kronik süperfisyel gastrit bulguları saptanmış olup 11'inde (%68.8) histopatolojik bulgular normaldi. Endoskopik bulguları normal olup mideden biyopsi alınan 88 hastanın 4'ünde (%4.5) aktif kronik gastrit, 8'inde (%9.1) lenfositik gastrit bulguları saptanmıştı (Tablo 4.3).

Tablo 4.2. Özofagusta Endoskopik Bulgu Varlığı ve Histopatolojik Bulgular

Histopatolojik Bulgu	Total (98) (n) (%)	Özofagusta Endoskopik Bulgu Yok (96) (n) (%)	Özofagusta Endoskopik Bulgu Var (2) (n) (%)
Normal	93 (94.9)	91 (94.8)	2 (100)
Reflü Özofajit	4 (4)	4 (4.2)	0
Eozinofilik Özofajit	1 (1)	1 (1)	0

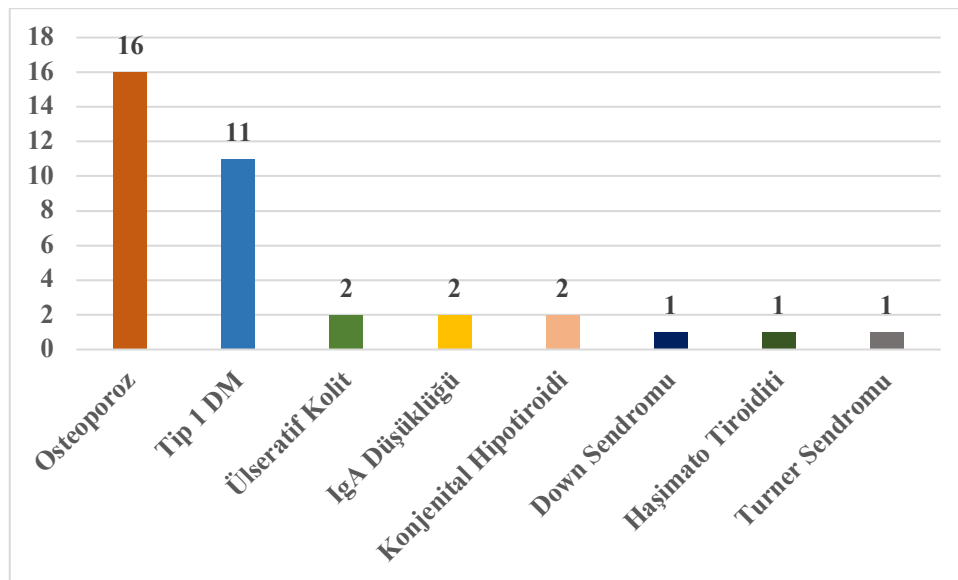
Tablo 4.3. Midede Endoskopik Bulgu Varlığı ve Histopatolojik Bulgular

Histopatolojik Bulgu	Total (104) (n) (%)	Midede Endoskopik Bulgu Yok (88) (n) (%)	Midede Endoskopik Bulgu Var (16) (n) (%)
Normal	87 (83.6)	76 (86.4)	11 (68.8)
Aktif Kronik Gastrit	8 (7.7)	4 (4.5)	4 (25)
Lenfositik Gastrit	8 (7.7)	8 (9.1)	0
Kronik Süperfisyel Gastrit	1 (1)	0	1 (6.2)

Alınan duodenum biyopsilerinin değerlendirilmesi sonucunda hastaların 98' inin (%90.7) marsh tip 3, 7' sinin (%6.5) marsh tip 2, 3' ünün (%2.8) marsh tip 1 olduğu görüldü.

78 hastanın HLA doku gruplarına bakılmış olup, 68' inde (%63) HLA DQ2 ve/veya HLA DQ8 en az bir alelde pozitif tespit edilmişti. Bu hastaların 14' ü (%20.5) HLA DQ2 homozigot, 50' si (%73.5) HLA DQ2 heterozigot, 2' si (%3) HLA DQ8 homozigot, 2' si (%3) HLA DQ8 heterozigot idi.

Hastaların 36' sında (%33.3) eşlik eden hastalık olduğu görüldü. 16 hastada (%14.8) osteoporoz ve 11 hastada (%10.2) tip 1 diyabet vardı (Şekil 4.4). En sık eşlik eden otoimmün hastalık Tip 1 DM idi.



Şekil 4.4. Eşlik Eden Hastalıklar

4.1. Tanı Anındaki Belirti ve Bulguların Çölyak Belirteçleri ile İlişkisi

Hastalar serolojik olarak gruplandırıldığında, A grubunda 68 (%63), B grubunda 24 (%22.2), C grubunda 16 (%14.8) hasta olduğu görüldü. A grubundaki hastaların yaş ortalaması, B ve C grubuna göre daha yüksekti (Grup A 8.47 ± 4.039 , Grup B 6.13 ± 3.651 , Grup C 8.38 ± 4.193 , $p = 0.045$). Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından fark saptanmadı (Tablo 4.4).

A grubunda semptomatik hasta oranının, B ve C grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu, ekstraintestinal semptom açısından gruplar arasında fark

olmadığı görüldü. İntestinal belirti/bulgular ile başvuranların çoğunluğunu A grubundaki hastalar oluşturmasına rağmen (Grup A: 43 hasta, %58.9; Grup B: 21 hasta, %28.8; Grup C: 9 hasta, %12.3; $p=0.053$) oran olarak bakıldığında gruplar arasında intestinal belirti açısından fark yoktu (Tablo 4.4). Risk grubundaki hastaların taranması sırasında tanı alan 18 hastanın 16'sının (%88.9) A grubunda, 1'inin (%5.6) B grubunda, 1'inin (%5.6) ise C grubunda bulunduğu; bu hastaların daha yüksek titrelerde serolojilerinin olduğu görüldü ($p=0.044$).

Tablo 4.4. Tanı Anındaki Belirti ve Bulguların Gruplara Göre Dağılımı

	Grup A (n) (%)	Grup B (n) (%)	Grup C (n) (%)	P
Cinsiyet (K/E)	40/28 (58.8/41.2)	10/14 (41.7/58.3)	9/7 (56.3/43.8)	0.35
Semptom	49 (56.9)	23 (26.7)	14 (16.2)	0.011
Kilo Alamama	18 (52.9)	10 (29.4)	6 (17.6)	0.33
İştahsızlık	10 (55.5)	3 (16.6)	5 (27.7)	0.23
İntestinal	43 (58.9)	21 (28.7)	9 (12.3)	0.053
Karın Ağrısı	27 (56.2)	14 (29.1)	7 (14.6)	0.28
Kabızlık	11 (57.9)	6 (31.5)	2 (10.5)	0.52
İshal	10 (62.5)	5 (31.2)	1 (6.2)	0.44
Karın Şişliği	8 (66.6)	2 (16.6)	2 (16.6)	0.88
Kusma	4 (40)	4 (40)	2 (20)	0.26
Dispepsi	3 (50)	3 (50)	0	0.19
Malabsorbsiyon	2 (50)	2 (50)	0	0.62
Ekstraintestinal	42 (65.6)	12 (18.7)	10 (15.6)	0.57
Anemi	24 (70.6)	7 (20.6)	3 (8.8)	0.42
Osteopeni	14 (51.8)	9 (33.3)	4 (14.8)	0.87
Boy Kısalığı	11 (61.1)	2 (11.1)	5 (27.7)	0.16
Osteoporoz	6 (37.5)	7 (43.7)	3 (18.7)	0.049
Döküntü	2 (100)	0	0	0.54

Eşlik eden hastalığı olan 36 hastanın 23'ü (%63.9) A grubunda, 8'i (%22.2) B grubunda, 5'i (%13.9) ise C grubunda idi. Gruplar arasında eşlik eden hastalık açısından fark yoktu ($p=0.98$). Ancak özellikle osteoporoz açısından bakıldığında gruplar arasında fark olduğu görüldü (Tablo 4.4).

Malnutrisyon A grubundaki hastalarda daha belirgin olarak gözlemlendi. Ağır malnutrisyonu olan 6 hastanın tamamının A grubunda olduğu görüldü. Ancak gruplar arasında PEM görülme oranı açısından fark yoktu ($p=0.42$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Tanı Anında Malnutrisyonu Olan Hastaların Gruplara Göre Dağılımı

BGVA	Grup A (n) (%)	Grup B (n) (%)	Grup C (n) (%)	P
>%90	44 (64.7)	14 (20.5)	10 (14.7)	0.42
%80-90	18 (52.9)	10 (29.4)	6 (17.6)	
%70-80	6 (100)	0	0	

Laboratuvar bulguları açısından gruplar arasındaki farka bakıldığında vitamin D ve B12 eksikliğinin A grubunda daha sık olduğu görüldü. Diğer laboratuvar bulguları açısından ise gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Tanı Anındaki Laboratuvar Bulgularının Gruplara Göre Dağılımı

	Grup A (n) (%)	Grup B (n) (%)	Grup C (n) (%)	P
Vitamin D Eksikliği	20 (90.9)	1 (4.5)	1 (4.5)	0.002
Vitamin B12 Eksikliği	7 (100)	0	0	0.045
Proteinüri	6 (75)	2 (25)	0	0.46
Folat Eksikliği	5 (83.3)	1 (16.6)	0	0.4
Karaciğer Testi Bozukluğu	3 (50)	2 (33.3)	1 (16.6)	0.76
Hematüri	2 (100)	0	0	0.52
Kalsiyum Metabolizma Bozukluğu	1 (100)	0	0	1.0
Tiroid Fonksiyon Bozukluğu	1 (100)	0	0	1.0

Endoskopik bulgular ile çölyak belirteçlerinin düzeyinin arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, A grubundaki hastaların daha çok bir bölge tutulumu gösterdiği görüldü (Tablo 4.7). Duodenum atrofisi A grubunda daha yüksek oranda saptanırken, diğer endoskopik muayene bulguları açısından gruplar arasında fark saptanmadı (Tablo 4.8).

Tablo 4.7. Endoskopik Bulgu Bulunan Bölge Sayısı ve Gruplara Göre Dağılımı

Endoskopik Bulgu	Grup A (n) (%)	Grup B (n) (%)	Grup C (n) (%)	P
Bir Bölge	52 (70.3)	12 (16.2)	10 (13.5)	0.001
İki Bölge	12 (70.6)	3 (17.6)	2 (11.8)	
Normal	4 (23.5)	9 (52.9)	4 (23.5)	

Tablo 4.8. Endoskopik Muayene Bulgularının Gruplara Göre Dağılımı

	Grup A (n) (%)	Grup B (n) (%)	Grup C (n) (%)	P
Duodenumda Atrofi	53 (81.5)	8 (12.3)	4 (6.1)	0.000
Duodenumda Mozaik Görünüm	26 (56.5)	10 (21.7)	10 (21.7)	0.20
Duodenumda Nodularite	9 (50)	6 (33.3)	3 (16.6)	0.40
Antral Hiperemi	9 (69.2)	1 (7.7)	3 (23)	0.33
Antrumda Nodularite	5 (83.3)	0	1 (16.6)	0.39
Duodenal Eksuda	4 (80)	1 (20)	0	0.59
Antrumda Tuz-Biber Görünümü	4 (100)	0	0	0.29
Duodenumda Ülser	1 (50)	1 (50)	0	0.58
Özofagusta Hiperemi	0	1 (100)	0	0.17

Serolojik belirteçler ile histopatoloji arasındaki ilişkiye bakıldığında gruplar arasında MARSH evrelemesi açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.22) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. MARSH Evresi ve Gruplar Arası Dağılımı

	Grup A (n) (%)	Grup B (n) (%)	Grup C (n) (%)	P
MARSH Tip 1	0	0	3 (100)	0.42
MARSH Tip 2	5 (71.4)	2 (28.6)	0	
MARSH Tip 3	63 (64.3)	22 (22.4)	13 (13.3)	

Gruplar arasında HLA DQ2 ve/veya DQ8 varlığı açısından belirgin fark saptanmazken ($p=0.10$), hastaların çoğunluğunun (50 hasta, %73.5) HLA DQ2 heterozigot olduğu ve bu hastaların da %50 sinin (25 hasta) A grubunda olduğu görüldü (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. HLA Pozitif Hastalar ve Gruplar Arası Dağılımı

HLA	Grup A (n) (%)	Grup B (n) (%)	Grup C (n) (%)	P
Pozitif	38 (55.9)	18 (26.5)	12 (17.6)	0.10
Negatif	2 (20)	5 (50)	3 (30)	
Homozigot	11 (68.7)	3 (18.7)	2 (12.5)	0.96
DQ2 Homozigot	9 (64.3)	3 (21.4)	2 (14.3)	
DQ8 Homozigot	2 (100)	0	0	
Heterozigot	27 (51.9)	15 (28.9)	10 (19.2)	0.001
DQ2 Heterozigot	25 (50)	15 (30)	10 (20)	
DQ8 Heterozigot	2 (100)	0	0	

4.2. Histopatolojik Evrenin Klinik Belirti/Bulgu Üzerine Etkisi

Marsh evresinin semptomlar üzerine etkisi değerlendirilirken Marsh Tip 1 ve Tip 2 lezyonu olan hastaların sayısının az olması nedeniyle Evre 2'nin üzerinde ve altında olarak gruplandırıldı. Evre 2'nin üzerinde olan 98 hastadan 76'sının (%77.5), evre 2 ve altında olan 10 hastanın tamamının semptomatik olduğu, ancak tanı anındaki histolojik evrenin klinik oluşturmaya etkili olmadığı görüldü ($p=0.34$).

4.3. Tanı Anındaki Demografik ve Klinik Belirti/Bulguların Remisyon Süresine Etkisi

Tanı anında pozitif olan çölyak belirteçlerinin ortalama negatifleşme sürelerine bakıldığında, anti-DTG IgA'nın 10.93 ± 9.096 (2-52) ayda, anti-DTG IgG'nin 10.05 ± 7.92 (1-36) ayda, EMA'nın $4,54 \pm 4,74$ (1-36) ayda, AGA'nın ise $3,00 \pm 0.316$ (2-4) ayda negatifleştiği saptandı.

98 hastanın (%90.7) remisyonuna girdiği tespit edilmiş olup, ortalama remisyon süresinin 11.04 ± 8.95 ay olduğu görüldü. Hastaların 65'i (%66.3) ilk 1 yılda ve bunların 31'i (%31.6) ilk 6 ayda remisyonuna girmişti. 24 hastanın (%24.5) geç remisyonuna girdiği (13-24 ay) gözlemlendi. 9 hastanın (%9.2) 24 aydan sonra remisyonuna girdiği, yani dirençli seyrettiği saptandı. 10 hastanın (%9.3) remisyonuna girmediği saptanmış olup bu hastaların tamamının A grubunda olduğu görüldü. Remisyonuna girmeyen 10 hastadan 2'si henüz takip süresinin 6., 2'si 9., 1'i 13. ayındaydı. 1'er hasta ise takiplerinin 15, 21, 11, 22 ve 23. ayında idi. Takip süresi 1 yılın üzerinde olup remisyonuna girmeyen bu 5 hastadan 3 tanesinin serolojisi (anti-DTG IgA) takip süresinin sonunda laboratuvarın alt sınırının 2 katından küçüktü.

4.3.1. Yaşın Remisyon Süresine Etkisinin Değerlendirilmesi

Yaş ile remisyon süresi arasında ters orantı olduğu, ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. Yaşın, remisyon süresi üzerine etkisinin olmadığı görüldü ($r: -0.11, p=0.27$).

4.3.2. Cinsiyetin Remisyon Süresine Etkisinin Değerlendirilmesi

Kızların 53'ü (%89.8), erkeklerin 45'i (%91.8) remisyonuna girmiş olup ($p=0.72$), cinsiyete göre ortalama remisyon süresi farksızdı (K: $11.7 \pm 8,11$ ay, E: 10.27 ± 9.81 ay, CI: $-2.17-5.07$, $p=0.43$). Direnç ve geç remisyon açısından kız ve erkek cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Cinsiyete Göre Remisyon, Geç remisyon, Direnç Oranı

	Kız (n) (%)	Erkek (n) (%)	P
Remisyon	53 (89.8)	45 (91.8)	0.72
Geç Remisyon	14 (26.4)	10 (22.2)	0.59
Direnç	6 (11.3)	3 (6.7)	0.41

4.3.3. İntestinal Belirti/Bulguların Remisyon Süresine Etkisinin Değerlendirilmesi

Tanı anında intestinal belirti/bulgusu olan hastaların 68'i (%93,2) remisyon girerken, olmayanların 30'unda (%85.7) remisyon sağlanmış olduğu ($p=0.21$), ortalama remisyon süreleri açısından fark olmadığı görüldü (sırasıyla: $10.37\pm 8,341$ 'e karşın $12,57\pm 10,197$ ay, CI: $-1692-6,090$, $p=0.26$). İntestinal tutulumu olan ve olmayan hastaların direnç ve geç remisyon oranları arasında fark saptanmadı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. İntestinal Belirti/Bulgusu Olan ve Olmayan Hastalarda Remisyon, Geç remisyon, Direnç Oranı

İntestinal Bulgu	Var (n) (%)	Yok (n) (%)	P
Remisyon	68 (93.2)	30 (85.7)	0.21
Geç Remisyon	14 (20.6)	10 (33.3)	0.17
Direnç	6 (8.8)	3 (10)	0.85

4.3.4. Ekstraintestinal Bulguların Remisyon Süresine Etkisinin Değerlendirilmesi

Ekstraintestinal bulgusu olan hastaların 58'i (%90.6) remisyon girerken olmayanların 40'ının (%90.9) remisyon girmiş olduğu ($p=0.96$), ortalama remisyon süreleri arasında fark olmadığı saptandı (11.98 ± 9.85 'e karşın 9.68 ± 7.36 ay, CI: -

5.950-1.335, $p=0.21$). Tanı anında ekstraintestinal bulgusu olan hastaların daha yüksek oranda geç remisyona girdiği tespit edilmiş olup ($p=0.019$), direnç oranı açısından bulgu olanlar ve olmayanlar arasında fark yoktu ($p=0.61$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Ekstraintestinal Bulgusu Olan ve Olmayan Hastalarda Remisyon, Geç remisyon, Direnç Oranı

Ekstraintestinal Bulgu	Var (n) (%)	Yok (n) (%)	P
Remisyon	58 (90.6)	40 (90.9)	0.96
Geç Remisyon	19(32.8)	5 (12.5)	0.019
Direnç	6 (10.3)	3 (7.5)	0.61

4.3.5. Eşlik Eden Hastalığın Remisyon Süresine Etkisinin Değerlendirilmesi

Eşlik eden hastalığı olan 36 hastadan 31'inde (%86.1) remisyon sağlanırken, hastalığı olmayan 72 hastanın 67'sinin (%93) remisyona girdiği tespit edildi ($p=0.24$). Eşlik eden hastalığın, remisyon süresi üzerine etkisinin olmadığı görüldü (11.23 ± 10.68 'e karşın 10.98 ± 8.12 ay, CI: -4,151-3,669, $p=0.89$). Geç remisyon ve direnç oranı açısından hastalığı olan ve olmayan hastaların arasında istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.86$, $p=0.92$) (Tablo 4.14). Tip 1 DM tanısı olan 11 hastanın 8'inin (%72.7) remisyona girdiği, 2' sinin (%18.2) geç remisyon gösterdiği, 1' inin (%9.1) ise dirençli seyrettiği görüldü. Tip 1 DM'li hastaların ortalama remisyon süresi 9 ± 6.88 ay (2-24) idi.

Tablo 4.14. Eşlik Eden Hastalığı Olan ve Olmayan Hastalarda Remisyon, Geç remisyon, Direnç Oranı

Eşlik Eden Hastalık	Var (n) (%)	Yok (n) (%)	P
Remisyon	31 (86.1)	67 (93.1)	0.24
Geç Remisyon	8 (25.8)	16 (22.2)	0.86
Direnç	3 (9.7)	6 (8.3)	0.92

4.3.6. Serolojik Titrenin Remisyon Süresine Etkisinin Değerlendirilmesi

A grubundaki 68 hastadan 58' inin (%85.3), B ve C grubundaki hastaların ise tamamının remisyonuna girmiş olduğu görüldü. Tanı anında serolojik titresi daha düşük olan hastaların, daha yüksek oranda remisyonuna girdiği tespit edildi ($p=0.013$). Gruplar arasında ortalama remisyon süresi açısından fark saptanmamış olup (Grup A-B-C sırasıyla: 10.59 ± 7.57 , 9.42 ± 7.41 , 15.13 ± 13.91 ay, $p: 0.118$), serolojik titrenin geç remisyon ve direnç oranı açısından etkili olmadığı görüldü (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Remisyon, Geç Remisyon, Direnç Oranları ve Gruplar Arası Dağılım

	Grup A (n) (%)	Grup B (n) (%)	Grup C (n) (%)	P
Remisyon	58 (85.3)	24 (100)	16 (100)	0.013
Geç Remisyon	13 (22.4)	6 (25)	5 (31.3)	0.78
Direnç	5 (8.6)	1 (4.2)	3 (18.8)	0.83

4.3.7. Endoskopik Bulguların Remisyon Süresine Etkisinin Değerlendirilmesi

Endoskopik muayenede bulgusu olmayan 17 hastanın tamamı remisyonuna girerken, bulgu saptanan 91 hastanın 81'inin (%89) remisyonuna girmiş olduğu görüldü. Bulgusu olmayan hastaların ortalama remisyon süresi $9,41 \pm 5,95$ ay iken, bulgusu olan hastaların ortalama remisyon süresi 11.38 ± 9.45 ay idi. 1 bölgede bulgu olan 65 hastanın (%87.8) ortalama $12,31 \pm 10,198$ ayda, 2 bölgede bulgusu olan 16 hastanın (%94.1) ortalama $7,63 \pm 3,810$ ayda remisyonuna girdiği, endoskopik bulgu bulunan bölge sayısının ortalama remisyon süresine etkisinin olmadığı görüldü ($p=0.123$). Bulgu olmayan ve 2 bölgede bulgusu olan hastalarda direnç görülmezken, 1 bölgede bulgu olan 65 hastanın 9' unda (%13.8) direnç saptandı ($p=0.19$). Bulgu olmayan 17 hastanın 2' sinde (%11.8), 1 bölgede bulgu olan 65 hastanın 20' sinde (%30.8), 2 bölgede bulgusu olan 16 hastanın 2' sinde (%12.5) geç remisyon olduğu gözlemlendi ($p=0.146$). Sonuç olarak endoskopik muayenede endoskopik bulgu bulunan bölge

sayısının ortalama remisyon süresi, geç remisyon ve direnç oranı üzerine etkisinin olmadığı saptandı (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Endoskopik Bulgulara Göre Remisyon, Geç remisyon, Direnç Oranı

Endoskopik Bulgu	Bir Bölge (n) (%)	İki Bölge (n) (%)	Normal (N) (%)	P
Remisyon	65 (87.8)	16 (94.1)	17 (100)	0.25
Geç Remisyon	20 (30.8)	2 (12.5)	2 (11.8)	0.14
Direnç	9 (13.8)	0	0	0.19

4.3.8. Histopatolojik Evrenin Remisyon Süresine Etkisinin Değerlendirilmesi

MARSH' a göre evre 1, evre 2 ve evre 3' ün ortalama remisyon süreleri sırasıyla 23.00 ± 25.23 ay (CI: -39,70-85-70); 7.17 ± 2.99 ay (CI: 4,02-10,31); 10.9 ± 8.21 ay (CI: 9,17-12,63) idi. MARSH evre 1 olan hastaların daha geç remisyona girdiği tespit edildi ($p=0.037$). Histopatolojik evrenin direnç ve geç remisyon oranı üzerine etkisinin olmadığı görüldü (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Histopatolojik Evreye Göre Remisyon, Geç remisyon, Direnç Oranı

Marsh	Tip 1 (n) (%)	Tip 2 (n) (%)	Tip 3 (n) (%)	P
Remisyon	3 (100)	6 (85.7)	89 (90.8)	0.39
Geç Remisyon	1 (33.3)	0	23 (25.8)	0.17
Direnç	1 (33.3)	0	8 (9)	1.0

4.3.9. HLA Pozitifliğinin Remisyon Süresine Etkisinin Değerlendirilmesi

HLA pozitif olan 68 hastanın 66'sında (%97.1) remisyon görülürken, negatif olan 10 hastanın hepsinde remisyon sağlanmıştı ($p=0.58$). HLA pozitif olanlar ile negatif olanların ortalama remisyon süreleri farksızdı (12.12 ± 10.20 ' e karşın

8.40±6,899 ay, CI:-10.39-2.95, p=0.27). HLA negatif olan hastalarda direnç görülmezken, pozitif olan hastaların 9' unda (%13.6) direnç saptandı (p=0.59). HLA pozitifliğinin geç remisyon üzerine etkisinin olmadığı, pozitif olanların 19' unun (%28.8), negatif olanların 2' sinin (%20) geç remisyonla girdiği görüldü (p=0.56) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. HLA Pozitifliğine Göre Remisyon, Geç remisyon, Direnç Oranı

HLA	Pozitif (n) (%)	Negatif (n) (%)	P
Remisyon	66 (97.1)	10 (100)	0.58
Geç Remisyon	19 (28.8)	2 (20)	0.56
Direnç	9 (13.6)	0	0.59

HLA'nın homozigot/heterozigot olmasının da remisyonla girme oranını, ortalama remisyon süresini, geç remisyon ve direnç oranını etkilemediği saptandı (HLA homozigot/heterozigot sırasıyla ortalama remisyon süresi 11.00±7,63 ay' a karşın, 12,48±10.94 ay, CI -4,41-7,37, p=0.61) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. HLA Heterozigot/Homozigot Hastaların Remisyon, Geç remisyon, Direnç Oranı

HLA	Heterozigot (n) (%)	Homozigot (n) (%)	P
Remisyon	50 (96.1)	16 (100)	0.42
Geç Remisyon	16 (32)	3 (18.8)	0.30
Direnç	8 (16)	1 (6.3)	0.43

4.4.Klinik Remisyonun Değerlendirilmesi

Hastaların 98' inin (%90.7) klinik remisyonla girdiği görüldü. Serolojik remisyon sağlanan 98 hastanın 91' inde (%92.8) klinik remisyon da mevcuttu. Klinik

remisyon ile serolojik remisyon arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0.29$, $P=0.018$) (Tablo 4.20). Ortalama klinik remisyon süresi 7.95 ± 7.78 (2-36) ay idi.

Tablo 4.20: Serolojik ve Klinik Remisyon Korelasyonu

	Remisyon Yok (n) (%)	Remisyon Var (n) (%)	P
Klinik Remisyon Yok	3 (30)	7 (7.1)	0.018
Klinik Remisyon Var	7 (70)	91 (92.9)	

5. TARTIŞMA

Çölyak hastalığının prognozunu etkileyen bir çok faktör bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda tanı yaşı, cinsiyet, etnik köken, semptom, intestinal-ekstraintestinal bulgular, eşlik eden hastalıklar, HLA pozitifliği, endoskopik tutulum şiddeti, histopatolojik tutulum şiddeti, tanı anındaki serolojik titre yüksekliği, diyet uyumu gibi faktörlerin hastalığın klinik ve serolojik remisyona girme sürecini etkilediği gösterilmiştir (37,38,178-186). Bu çalışmada ise tanı yaşının, cinsiyetin, intestinal-ekstraintestinal bulgu varlığının, anatomik olarak etkilenen bölge sayısının, histopatolojik evrenin ve HLA pozitifliğinin remisyon oranı ve süresini etkilemediği görülmüştür. Tanı anındaki serolojik titrenin remisyon süresini etkilemediği, ancak düşük serolojik titresini olan hastaların remisyon oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca yaş ile serolojik titre yüksekliği arasında doğru orantı olduğu, AGA pozitifliğinin 2 yaş altında daha sık gözlemlendiği, HLA DQ2 heterozigot hastaların daha yüksek serolojik titreye sahip olduğu görülmüştür. Yüksek serolojik titreye sahip olan hastaların daha semptomatik olduğu, intestinal bulguların bu hastalarda daha sık gözlemlendiği saptanmış olup, yine bu hastalarda vitamin D ve B12 eksikliğinin, duodenum atrofisinin daha sık görüldüğü tespit edilmiştir.

Çölyak hastalığı tanımından sonra prezentasyonunda belirgin değişiklikler görülen hastalıklardandır. Tanımlanmasından, William Karel Dick'in bu hastalığın glutenin zararlı etkisinden kaynaklandığını gözlemlemesinden, Sakula ve Shiner'in 1958'de bu hastaların intestinal biyopsilerinde mukozanın atrofiye gittiğini ve 1960'da Anderson'ın glutensiz beslenme ile mukozal lezyonların düzeldiğini göstermesinden bu yana moleküler genetik ve immünolojideki gelişmelere paralel olarak çölyak hastalığının patogenezi daha iyi anlaşılmıştır. Bu gün için çölyak hastalığı genetik zemini olan bireylerde glutenin etkisi ile gelişen, intestinal ve ekstraintestinal bulguları olan otoimmün karakterde bir hastalık olarak bilinir.

1888 de Samuel Gee hastalığı infansi döneminin malabsorpsiyon sendromu olarak tanımlamıştır. Ancak bir çok çalışma son 50 yılda hastalığın tanı yaşının daha ileri yaşlara, 6-11 yaş aralığına kaydığı, klinik prezentasyonun tipik malabsorpsiyon kliniğinden müphem karın ağrısı ve anemi gibi ekstraintestinal klinik ile karakterize atipik prezentasyonlara ve sessiz çölyaka doğru kaydığını göstermiştir (46,48,187). Hastalığın buz dağı modelinin farkına varılması, atipik ve ekstraintestinal belirtilerin

de olabileceğinin gösterilmesi ile infansi dönemi haricinde de, malabsorpsiyon bulgusu beklenmeden hastalık düşünülür hale gelmiştir. 80' li yılların öncesinde intestinal bulgular yaklaşık %60, sadece extraintestinal bulgular %35, sessiz form %5 oranında görülürken, 2010 yılından sonra bu oranlar yaklaşık %50 intestinal, %20 sadece ekstraintestinal, %30 sessiz form şeklinde değişim göstermiştir (188).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur. Tanı yaşı, Balamtekin ve ark. nın yaptıkları çalışmada ortalama 7, Kuloğlu ve ark. nın çalışmalarında 9, Dinler ve ark. nın çalışmalarında 8, Demir ve ark. nın yaptıkları çalışmada ise ortalama 6 olarak bildirilmiştir (116,189-191). Bizim çalışmamızda ise diğer çalışmalar ile benzer şekilde ortalama yaş 8 saptanmıştır. Tanı yaşındaki bu ileri kayma başlangıçta anne sütüne bağlanmıştır. Anne sütünün besin allerjilerinde ve diğer alerjik hastalıklardaki koruyucu etkisi anlaşıldıktan sonra yalnızca anne sütü ile beslenme önerileri yaygınlaşmıştır. ÇH'nin de otoimmün patogenezi göz önünde bulundurulduğunda anne sütünün çölyak hastalığı açısından koruyucu olabileceği bazı çalışmalarda savunulmuştur (15,192-196). Ancak ESPGHAN glutene ilk maruziyetin 4. ve 7. aylar arasında olması gerektiğini, uzun süre emzirmenin koruyucu etkisinin olmadığını bildirmiştir (76,80).

Çalışmalarda belirtilen bir diğer konu ise belirgin gastrointestinal yakınmaları olan hastaların ortalama yaşlarının, atipik formdaki hastalara göre daha küçük olduğudur. Telega ve ark. nın yaptığı bir çalışmada, yedi yaşından sonra hastaların yarısından fazlası atipik prezentasyon ile başvurup tanı aldığı gösterilmiştir (197). Bizim çalışmamızda yine benzer şekilde atipik prezentasyonu olan hastaların tanı yaşı ortalama 10 yaş olup tipik prezentasyon gösteren hastalara göre daha büyük bulunmuştur. Bu tespit, büyümenin etkilenmeden önce hastalığın saptanması ve bunun için de tarama yapılması gerekliliğini göstermesi açısından önemlidir.

Çölyak hastalığı, yapılan çalışmalara göre kızlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir. Balamtekin ve ark. nın yaptığı çalışmada tanı alan hastaların %60.9' u kız, %39.1' i erkek; Dalgıç ve ark. nın yaptığı bir tarama çalışmasında tanı konulan 95 hastadan %64.2' si kız, %35.8' i erkek; Kuloğlu ve ark. nın çalışmasında %58.7' si kız, %41.3' ü erkek olarak bildirilmiştir (5,116,189). Bizim çalışmamızda da

hastaların %54.6' sının kız, %45.4' ünün erkek olduğu görülmüş olup sonuç literatürdeki çalışmalar ile benzerdir.

Çölyak hastalığı klinik açıdan çok geniş spektrum göstermektedir. Otoimmün patogenezin daha iyi anlaşılması, HLA DQ2 ve DQ8 gibi diğer otoimmün hastalıklarda da görülebilecek bazı HLA gruplarında hastalığın sık görüldüğünün biliniyor olması ve bu konuda tarama programlarının başlatılması ile atipik ve ekstraintestinal prezentasyonların da olabileceği anlaşılmıştır. Bardella ve ark. nın 2005' te 1436 hasta ile yaptıkları bir çalışmada %47.6 hastada klasik semptomlar görülürken, %48.2 hastada izole intestinal ve/veya ekstraintestinal bulgular saptanmış olup, hastaların %4.2' sinin sessiz formda olduğu bildirilmiştir (198). Balamtekin ve ark. nın yaptığı çalışmada %58.6 intestinal tutulum , %34.6 sadece extraintestinal tutulum, %6.8 sessiz form; Dalgıç ve ark. nın çalışmasında %55.8 intestinal, %7.4 sadece extraintestinal, %36.8 asemptomatik; Kuloğlu ve ark. nın çalışmasında %60.6 intestinal, %37.6 sadece ekstraintestinal, %1.8 sessiz form şeklinde bildirilmiştir (5,116,189). Bizim çalışmamızda %67.5 intestinal tutulum, %28 sadece extraintestinal tutulum, %5 sessiz form olduğu görülmüştür. Zaman içerisinde intestinal bulguların da sıklık açısından değiştiği görülmüştür. Kivela ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada 80' li yılların öncesinde intestinal bulguların sıklık sıralaması ishal, karın ağrısı, kusma, kabızlık iken 2000' li yıllarda bu sıralamanın karın ağrısı, ishal, kabızlık, kusma şeklinde olduğu ve kabızlık oranının ilerleyen yıllarda belirgin oranda arttığı görülmüştür (188). Buna karşılık ülkemizde yapılan çalışmalarda anemi (%81.6- %48.2), ishal (%61-42.7) ve büyüme geriliği (%53.1-%45.8) şikayetlerinin daha belirgin olduğu, kabızlığın ise %6.8-%2.8 arasında görüldüğü bildirilmiştir. (116,189,190). Bizim çalışmamızda ise karın ağrısı (%44.4), büyüme geriliği (%41.7), anemi (%31.5) sık görülmüştür. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalardan farklı ancak diğer bazı çalışmalara paralel şekilde bizim çalışmamızda da kabızlık oranı (%17.6), ishal oranından (%14.8) fazla tespit edilmiştir.

Literatüre paralel olarak bizim çalışmamızda da anemi, ekstraintestinal bulgular içerisinde en sık görülen bulgu olmuştur. Anemi bu hastalıkta görülen en sık hematolojik patolojidir ve tanıda prevalansı %12-69 arasında değişmektedir. Tedaviye dirençli anemi, özellikle çocuk hastalarda çölyak hastalığının tek bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Dirençli anemisi olan hastalarda ÇH prevalansı % 20 oranında

bulunmuştur. En sık görülen anemi nedeni genellikle atrofiye bağlı gelişen demir eksikliği olarak düşünülse de, son zamanlarda yapılan çalışmalar anemi nedeninin multifaktöriyel olduğunu, diğer besin eksikliklerinin her zaman araştırılması gerektiğini göstermiştir (20,111,112,199,200). Vitamin B12 eksikliği, folat eksikliği, karışık beslenme yetersizliği ve gastrointestinal sistem hasarına bağlı olan gizli kanamalar sık görülen diğer anemi nedenleridir (201-207). Yapılan çalışmalarda aneminin ciddiyeti ile villöz atrofi derecesi ve gizli kanama arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. MARSH-3A evresinde %25 hastada gizli kanama tespit edilirken, bu oran MARSH-3C evresinde %54'e yükselmiştir (208-211). Bizim çalışmamızda hastalarımızın %31.5' inde anemi saptanmış olup, ileri MARSH evresi ile anemi sıklığı arasında korelasyon olmadığı görülmüştür. Aneminin mukozal hasar şiddetinin yanısıra yüksek serolojik titre ile de korelasyon gösterdiğini bildiren çalışmalar vardır (212-214). Bizim çalışmamızda ise serolojik gruplar arasında anemi sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürden farklı olarak, MARSH evresi ve serolojik titrenin anemi sıklığını etkilememesinin nedeni hastalarımızın çoğunluğunun serolojik titreden bağımsız olarak aynı MARSH evresinde olması olabilir.

Anemi dışında tedavi başlanmamış olan çölyak hastalarında folik asit, vitamin B6, vitamin B12, 25 OH vitamin D, bakır, çinko, selenyum, kalsiyum, magnezyum ve karnitin gibi diğer mikrobesein eksikliklerinin sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında, çölyak hastalarında daha sık olduğunu gösteren çalışmalar vardır (215-219). Ülkemizde Topal ve ark. nın yaptıkları bir çalışmada, çölyak tanısı alan hastaların %52' sinde D vitamini eksikliği, %34'ünde demir eksikliği bildirilmiştir (220). Bununla birlikte çinko (%67) en yaygın saptanan eksik mikro besinken, A ve E vitaminleri sırasıyla % 7 ve % 13 oranında eksik bulunmuştur. Bizim çalışmamızda 22 hastada (%20.4) D vitamini eksikliği, 7 hastada (%6.5) vitamin B12 eksikliği, 6 hastada (%5.6) folik asit eksikliği saptanmış olup literatürde bildirilen oranlarla benzerdir.

İleri MARSH evresi ve yüksek serolojik titrelerin, mikrobesein eksikliği saptanma oranı ile doğru orantılı olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi, mikrobesein eksikliklerinin villöz atrofi derecesi veya serolojik antikor titreleri ile ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (221). Bizim çalışmamızda D ve

B12 vitamini eksikliğinin, yüksek serolojik titreye sahip olan hastalarda daha sık görüldüğü saptanmıştır. Mevcut rehberler, yeni tanı alan tüm hastaların mikro besin yetersizlikleri açısından tetkik ve tedavi edilmeleri gerektiğini önermektedir (30). Bununla birlikte, tedavi başlanan hastalarda takip boyunca mikrobesein eksikliklerinin tekrarlama sıklığını araştıran bir çalışma yoktur. İzlem maliyeti yüksek olan bu mikrobeseinlerin yıllık ölçümü konusu tartışmalıdır. Ancak D vitamini, kemik ve iskelet sistemini etkilemesi nedeniyle özel bir yere sahiptir. Eksikliği ve sonuçları hem tanıda hem de izlemde taranır.

Çölyak hastalığında etkilenen sistemler içinde kemik ve iskelet sistemi önemli bir yer tutmaktadır. İnce barsağın proksimalinde meydana gelen mukoza harabiyeti nedeniyle D vitamini ve kalsiyum emilimi bozularak serum kalsiyum konsantrasyonu düşmektedir (119,120,222). Azalan kalsiyum konsantrasyonu, parathormon salgısını artırarak kalsiyumun kemikten dolaşıma hareketini sağlamaktadır. Vitamin D ve kalsiyum emiliminin bozukluğu en önemli kemik patolojisi nedenlerindedir ve ÇH ile olan ilişkisi belirgindir (223-225). Zanchi ve ark. çalışmalarında %18 oranında osteopeni tespit etmişlerdir (114). Keaveny ve ark. ise osteopeni ve osteoporoz oranını %68, tek başına osteoporoz oranını ise %36 olarak bildirmiştir (115). Ülkemizde yapılan bir çalışmada %22 oranında osteoporoz, %38 oranında osteopeni gösterilmiştir (116). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde osteoporoz oranı %15, osteopeni oranı %25 (27 hasta) saptanmıştır ve osteoporoz gelişiminin yüksek serolojik titreye sahip hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür.

Çölyak hastalığı tanısında, serolojik testlerin özgülük ve duyarlılıklarının giderek arttığı bilinmektedir (226,227). 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 %96.3'ünde anti-DTG IgA, %67.6'sında anti-DTG IgG, %63.9'unda EMA, %23.1'inde AGA pozitif saptanmıştır. Aynı ülkeden yapılan bu üç çalışmada anti-DTG antikorlarının benzer oranda olmasına karşılık EMA'nın farklı olması, EMA'nın ölçümünün ölçen kişi ve merkeze bağlı olarak değişmesi ile açıklanabilir. AGA Ig A'nın küçük yaştaki çölyak hastaları dışında güvenilirliğinin düşük olduğu gösterilmiştir (26,27). Çalışmamızda da DTGA, DTGG ve EMA pozitifliğinin 2 yaş altı ve üstü

değişmediği, ancak yaş büyüdükçe AGA pozitifliğinin azaldığı (%19.2), 2 yaş altındaki hastalarda AGA pozitifliğinin daha belirgin olduğu (%66.7) 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 HLADQ2 ve/veya HLA-DQ8 heterodimer pozitifliği durumunda, biyopsi yapılmadan tanı konulabileceği belirtilmektedir (24). ESPGHAN'ın bu önerisine rağmen ülkemizde ve birçok ülkede tanıda altın standart ince barsak biyopsisidir. Yapılan bir çok çalışmada yüksek serolojik titre ile MARSH evreleri arasında korelasyon saptanmıştır. Dalgıç ve arkadaşlarının çalışmalarında, tanıda EMA ve DTGA titreleri ile MARSH evreleri karşılaştırılmış, serolojik titre ve evrenin pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Dinler ve arkadaşlarının çalışmasında da yine benzer sonuçlar elde edilmiştir (5,190). Bizim çalışmamızda ise serolojik titre ile marsh evresi arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu durum hastalarımızın çoğunluğunun (%90.7) Marsh Tip 3 evrede olması ile açıklanabilir.

Çölyak hastalığının 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 (161,162). 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 (26,27,228). Bizim çalışmamızda, hastalarımızın %87'si HLA pozitif saptanmış olup bunların %94.1' inin HLA DQ2 pozitif, %6' sının ise HLA DQ8 pozitif olduğu görülmüştür. Elde ettiğimiz veriler literatür ile benzer oranlara sahiptir.

Çölyak hastalığının tedavisi konusunda devam eden bir çok çalışma olmasına rağmen glutensiz diyet geçerli olan tek tedavidir. ÇH tanısı alan hastaların düzenli aralıklarla takibi ve glutensiz diyet uyumlarının sorgulanması önerilmektedir. İzlem sırasında diyet tedavisine yanıt ve ÇH'nin aktivitesini değerlendirmede tanı sırasında kullanılan serolojik testlerden yararlanır. Antikor titrelerindeki düşüşün ve negatifleşmenin tedaviye uyumun ve iyileşmenin dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilebileceği bildirilmiştir (65). Mevcut kılavuzlar, başarılı bir tedaviyi izlemek için düzenli aralıklarla serolojik belirteç düzeylerinin ölçülmesini önermektedir. Sıkı bir glutensiz diyet ile 12 ay sonra seroloji normalizasyonunun sağlanması

öngörülmektedir (24,30). Diyete başladıktan 1 yıl sonra saptanan pozitif seroloji, gluten kontaminasyonuna işaret edebilir (30). Antikor testlerinin normalizasyonunun, mukoza iyileşmesini de yansıttığı farzedilmektedir (20,32). Bu nedenle çalışmamızda serolojik negatifleşme remisyon olarak kabul edilmiştir. Ancak bu konuda da literatürde çelişkiler mevcuttur. Silvester ve ark.'nın yaptıkları çalışmada serolojik normalizasyonun mukozal iyileşmenin iyi bir göstergesi olmadığı, persistan villöz atrofi tayininde sensitivitesinin %50' nin altında olduğu bildirilmiştir (186). Yine benzer şekilde Maureen Leonard ve ark. çalışmalarında serolojik normalizasyon gösteren hastaların %19' unda persistan villöz atrofi saptandığını bildirilmişlerdir (185).

Glutensiz diyet ile serolojik remisyonla paralel olarak klinik remisyon da beklenir. Diyet uyumu ne kadar katı ise semptom düzelmesi o kadar belirgindir. Pozitif aile öyküsü olan hastaların ise daha hızlı ve yüksek oranda klinik remisyonla girdiği görülmüştür. İyi uyum gösterilen bir diyetle hem intestinal hem de ekstraintestinal semptomlarda düzelme gözlenmekle beraber, intestinal bulguların ekstraintestinal bulgulara kıyasla daha erken düzelme gösterdiği tespit edilmiştir. Bu semptomlar içinde diyete en iyi yanıt verenler şişkinlik, ishal, kilo kaybı ve karın ağrısı olup; en kötü yanıt veren semptomun kabızlık olduğu görülmüştür. Stomatit, dermatitis herpetiformis, gecikmiş puberte gibi ekstraintestinal bulgular %100 düzelirken, aneminin %84 oranında düzeldiği gözlenmiştir (139). Ancak son yıllarda katı glutensiz diyete rağmen hastaların bazılarında semptomların devam ettiği görülmüştür (71,229). Yapılan bir çalışmada diyete kesin olarak uyduğunu belirten çocukların %34' ünde, erişkinlerin ise % 52' sinde en az bir veya birden fazla semptomun devam ettiği gösterilmiştir (139). Bizim çalışmamızda semptomların düzelme oranına tek tek bakılmamış olsa da tüm hastaların %90.7' sinin, serolojik remisyonla girenlerin ise %93' ünün semptomlarında düzelme olduğu görülmüş olup klinik düzelme ile serolojik negatifleşme arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

Çölyak hastalığı 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 (32). Ancak diyete tam uyduklarını belirtmelerine rağmen remisyon sağlanamayan hastalar da

mevcuttur. Bu durumda gluten kontaminasyonu, villus atrofi ile giden diğer hastalıklar, bakteriyel over-growth, mikroskopik kolit gibi nedenlerin dışlanması gerekmektedir (230). Çalışmalar, diyetle uyduğunu belirttiği halde serolojisi pozitif olan hastalarda esasen gluten kaçığı olduğunu göstermiştir. Ayrıca sıkı diyet uyumuna rağmen mukozal inflamatuvar sürecin devam ettiği bildirilmiştir (179-183). Bu durumda intestinal mukozası tam iyileşmeyen, permeabilitesi hala bozuk olan hastalarda düşük titrede antikor pozitifliği devam edebilir.

Diyet uyumlu hastaların remisyona 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 negatifleştiği gösterilmiştir (33). 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 (33,231,232). Hastaların 6 ay ile 6 yıl arasında takip edildiği bir çalışmada %80.5'inin serolojik olarak negatifleştiği; ortalama negatifleşme süresinin 407 gün olduğu; hastaların %25'inin 240 günde, %75'inin 907 günde remisyona girdiği görülmüştür (37). Bizim çalışmamızda ortalama remisyona süresi 11 ay olup literatürle uyumludur. Hastaların %66.3'ü ilk 12 ayda, %24.5'inin 12-24 ay içinde, %9.2'sinin ise 24 aydan sonra remisyona girdiği saptanmıştır. Tanı anındaki serolojik titre düzeyinin, negatifleşme süresi ile ters orantılı olduğunu, yüksek serolojik titreye sahip hastaların antikor testlerinin daha uzun sürede remisyona girdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (37,38). Çalışmaların çoğu tanıda ve takipte anti-DTG IgA kullanmıştır. Ancak eşlik eden EMA pozitifliğinin veya negatifliğinin etkisini araştıran az sayıda çalışma vardır (38). Bir pediatrik çalışmada EMA'nın sensitivitesinin de yüksek olduğu ve histopatoloji ile daha iyi korele olduğu gösterilmiştir (31). Ayrıca anti-DTG IgA titresi < 3 kat pozitif-EMA negatif olan hastalar olup mevcut pediatrik klavuzlar glutensiz beslenen ve asemptomatik olan bu hasta grubuna nasıl yaklaşılması gerektiğini belirtmemektedir. Bu nedenle biz bu çalışmada EMA pozitifliğini de değerlendirmek istedik ve bu serolojiyi de içeren literatürde nadir örneği olacak şekilde bir gruplandırma yaptık. Benzer şekilde gruplandırma yapan Gidrewics ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada DTGA titresi düşük olup EMA negatif olanların ancak %13'ünde biyopsinin çölyak

ile uyumlu olduğu, EMA' nın histolojik hasarı daha iyi yansıttığı bildirilmiştir (38). Aynı çalışmada yüksek serolojik titreye sahip, yani hem anti-DTG IgA hem de EMA kuvvetli pozitif olan hastaların diyetin 12. ayında %79.7 oranında, 24. ayında %41.7 oranında antikor pozitifliğinin devam ettiği görülmüştür. Buna karşılık en düşük serolojik titreye sahip, yani EMA negatif olan hastaların 12. ayda sadece %35' inin antikor pozitifliğinin olduğu bildirilmiştir. Ayrıca MARSH evresi yüksek olan hastaların antikor düzeylerinin negatifleşmesi 36 aya kadar uzamıştır (38). Bizim çalışmamızda en yüksek serolojik titreye sahip hastaların %85' inin, düşük titreye sahip hastaların ise tamamının remisyona girmiş olduğu görülmüştür. Bu da Gidrewics ve ark.'nın çalışmalarına uygun olarak tanı anında serolojik titresi daha düşük olan hastaların, daha yüksek oranda remisyona girdiğini göstermiştir. Fakat yüksek serolojik titrenin remiyon süresini etkilemediği tespit edilmiş olup geç remiyon ve direnç oranı açısından risk faktörü olmadığı görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamakla birlikte anti-DTG IgA ve EMA'sı kuvvetli pozitif olan hastalarımız ortalama 10 ayda remisyona girerken, anti-DTG IgA'sı zayıf pozitif ve EMA'sı negatif olan hastaların ortalama 15 ayda remisyona girdiği gözlenmiştir. Bu durum kuvvetli pozitif olan hastaların daha çok semptomatik olması nedeniyle diyet uyumlarının, zayıf pozitifliği olan hastalara göre daha sıkı olmuş olabileceği ile açıklanabilir.

Cinsiyet, yaş, ırksal farklılıklar, eşlik eden hastalıklar remiyon süresini etkileyebilir. Cinsiyet ve yaşın, remiyon oranını etkilediğini gösteren bir çalışmada, kadınların erkeklere kıyasla ve tanı yaşı küçük olanların büyüklere göre daha yüksek oranda remisyona girdiği bildirilmiştir (233). Bizim çalışmamızda ise cinsiyet ve yaşın, remiyon oranını ve süresini etkilemediği görülmüştür.

Rajani ve arkadaşları etnik kökenin remiyon süresi üzerine etkili olduğunu göstermiştir. Diyetin 12. ayında Kafkasyalı çölyak hastalarının %64'üne karşılık, Güney Asyalı hastalarda %29 oranında remiyon sağlandığı görülmüştür. Bunun nedeninin genetik duyarlılık, diyet eğitiminde dil engeli, standartlara uymayan ya da yetersiz etiketlenen glutensiz ürünler olabileceğini belirtmişlerdir (178).

Literatürde ekstraintestinal bulguların serolojik remiyon süresi üzerine etkisini gösteren çalışma bulunamamıştır. Fakat klinik remiyon hakkında bildiriler mevcuttur. Glutensiz diyetle uygun şekilde tedavi edildiğinde ekstraintestinal bulgular

açısından prognozun çocuklarda erişkinlere göre daha iyi olduğu bilinmektedir (139,234,235). Kadın cinsiyet, diyet uyumsuzluğu ve ileri yaş, ekstraintestinal bulguların klinik remisyon süresini olumsuz yönde etkileyen faktörler olarak bildirilmiştir. Kısa boy, çölyak hastalığı tanısı alan çocuklarda en sık görülen ekstraintestinal bulgu olmakla birlikte hastaların iyi bir diyet uyumu ile hedef boya ulaşma oranı yüksektir (236,237). Anemi, çölyak hastalığında sık görülen bir diğer ekstraintestinal bir bulgu olup demir takviyesine ek olarak iyi bir diyet uyumu ile yüksek oranda, yaklaşık % 84 oranında 24 ay içerisinde düzelir. Buna karşılık kabızlık, geç klinik remisyon gösteren ve dirençli seyreden ekstraintestinal bulgulardan biridir (139). Bizim çalışmamızda her bir semptom tek tek incelenmemiştir. Bu açıdan literatür ile kıyaslamak mümkün olmamıştır ancak ekstraintestinal bulgusu olan hastaların %95 oranında klinik, %90 oranında ise serolojik remisyon gösterdiği; klinik ve serolojik remisyon oranı açısından ekstraintestinal belirti/bulgusu olmayanlarla arasında fark olmadığı; ekstraintestinal belirti/bulgu varlığının remisyon süresini etkilemediği görülmüştür.

Çölyak hastalığının bazı otoimmün ve genetik hastalıklarla birlikteliği bilinmektedir. Diabetes mellitus ve otoimmün tiroidit, otoimmünite nedeni ile çölyak hastalarında sıklıkla görülmektedir. İnsülin bağımlı diabetes mellituslu kişilerde çölyak hastalığı normal topluma göre daha sıktır (%5-10) ve ortak HLA-B8 ve DR3 allelleri tespit edilmiştir. Benzer olarak otoimmün tiroit hastalıkları ile çölyak hastalığı birlikteliği sıkça (%7.8) rastlanan diğer bir durumdur (238-241). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak en sık görülen otoimmün eşlik eden hastalık, hastalarımızın %10'unda var olan Tip 1 DM idi. Otoimmün tiroidit ise sadece 1 hastamızda görülmüştü.

Çölyak hastalığı ile birlikteliği en fazla bilinen ve araştırılan genetik hastalık ise Down sendromudur. Bu birliktelik %3,2-10,3 arasındadır. Glutensiz diyetle bu çocukların hayat kalitelerinin artacağı düşünülmektedir. Turner sendromunda da Down sendromunda olduğu gibi çölyak hastalığı ile birlikte görülme oranı yaklaşık %5-10'dur (104,121). Bizim çalışmamızda 1 Turner ve 1 Down Sendromu hastası vardı. Literatürde eşlik eden bu hastalıkların remisyon süreci üzerine etkileri konusunda veri sağlayan sadece birkaç çalışma mevcuttur. Isaac ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyet uyumlu hastaların antikor düzeylerinin normale dönmesinin

ortalama 364 gün sürdüğü, fakat Tip 1 DM tanılı ve yüksek serolojik titrete sahip hastaların antikor düzeylerinin daha uzun sürede normale döndüğü bildirilmiştir (37). Ancak başka bir çalışmada, Tip 1 DM de dahil olmak üzere eşlik eden hastalıkların olmasının klinik remisyonu etkilemediği gösterilmiştir (139). Bizim çalışmamızda da eşlik eden hastalıklar tek tek incelenmemekle birlikte eşlik eden hastalığın remisyona süresini etkilemediği görülmüştür.

Çölyak hastalığının tanısında daha çok duodenum biyopsileri üzerinde durulur. Bu nedenle daha çok duodenumun endoskopik patolojileri tarif edilmiştir. Endoskopik açıdan çölyak hastalığında sıkça karşılaşılan bulgular; mozaik yapı, duodenal katlantılarda azalma ya da düzleşme, taraksı görünüm, daha nadir görülen bulgular ise bulbus mukozasında nodüler patern, submukozal vasküler paternde belirginleşme ve mukozal erozyonlardır (242-244). Bu özellikler sadece subtotal ve total villöz atrofi olan vakalarda güvenilir olabilir. Mukozal değişiklikler yamalı bir patern gösterebilir. Aynı bölgede dahi farklı derecelerde etkilenme görülebilir. Bir bölgeden alınan biyopsi total villöz atrofiyi gösterirken, bunun hemen yanından alınan diğer biyopsi hafif lenfosit ve plazma infiltrasyonu gösterebilir ya da normal olabilir (20,24). Hatta parsiyel villöz atrofi olan vakalarda endoskopik görünüm tamamen normal olabilir. Nitekim bizim çalışmamızda hastaların %15.7'sinde endoskopide duodenum normaldi. Endoskopik bulgusu olan hastalar içinde ise literatüre paralel olarak biz de duodenumda atrofi ve mozaik görünümü daha çok tespit ettik.

Duodenum dışındaki gastrointestinal sistemin, endoskopik ve histopatolojik tutulumu ile ilgili çok az sayıda çalışma vardır. Boschee ve ark. 140 hastayı içeren çalışmalarında hastaların %75'inde özofagusun, %86.2'sinde de midenin normal olduğunu görmüşlerdir. Özofagusta eosinofilik özofajit (%11.8), reflü özofajit (%7.9) ve glikojenik akantozis (%1.3), nodüler görünüm, belirgin Z çizgisi; midede gastrit (%8.3), heterotropik pankreas (%0.9), nonspesifik ödem-hiperemi-eritem tespit etmişlerdir (245). Bizim çalışmamızda tüm hastaların %83.3'ünün duodenum dışındaki üst GİS endoskopik bulgularının normal olduğu görülmüştür.

Boschee ve bir İtalyan çalışmasında eosinofilik özofajit %12 oranında bildirilmiş ve eosinofilik özofajitin ÇH'nin bir bulgusu olabileceğine dair yorum yapılmıştır (245,246). Bizim çalışmamızda ise hastaların ancak 1'inde eozinofilik özofajit görülmüştür. Kontrol grubumuz olmadığından normal toplumdaki eozinofilik

özofajit sayısı ile karşılaştırma imkanımız olmamıştır. Bu nedenle eozinofilik özofajitin çölyak hastalığındaki prevalansı konusunda diğer çalışmalar ile karşılaştırma yapılacak şekilde yoruma gidilememiştir.

Kronik süperfisyel gastrit (% 21-40) ve lenfositik gastrit (%7) ÇH'nin mide tutulumu olarak bildirilmiştir (245, 246). Bu iki tanının da glutensiz diyet ile düzeldiği görülmüştür. Bizim çalışmamızda kronik süperfisyel gastrit çalışmalardan farklı olarak daha az oranda (%0.9) görülürken lenfositik gastrit bu çalışmalara paralel olarak %7.7 oranında tespit edilmiştir. Çalışmalarda MARSH evresi ağır olanlarda ve uzun süre glutene maruz kalanlarda lenfositik gastritin fazla oranda geliştiği görülmüştür (247). Bizim çalışmamızda MARSH evresi ve gluten maruziyet süresi ile lenfositik gastrit ilişkisine bakılamamıştır. Ancak uzun süre gluten maruziyetinin daha yüksek serolojiye neden olabileceği düşünülerek serolojisi yüksek grupta daha fazla endoskopik tutulum olup olmadığına bakılmıştır ve serolojik titre pozitifliği arttıkça endoskopik tutulum bölgesinin arttığı görülmüştür. Ancak çalışmamızda bu tutulan bölgelerde hangi patolojilerin geliştiği ayrıntılı olarak incelenememiştir.

Boschee ve ark. çalışmalarında, makroskopik bulgu yok ise duodenum dışından biyopsi alınmasının gerekli olmadığını bildirmişlerdir (245). Özofagus ve midede normal makroskopik görünümün normal histopatolojiyi öngörme oranının yüksek olduğunu göstermişlerdir (sırasıyla %86.2, %87.4). Bizim çalışmamızda endoskopik bulgu olmadığı halde özofagustan biyopsi alınan 96 hastanın ancak %5'inde biyopside patolojiye rastlanırken, mide görünümü normal olmasına rağmen biyopsi alınan 88 hastanın %13.6'sında biyopside patoloji tespit edilmiştir. ÇH'ye özgü olabileceği öngörülen lenfositik gastrit ve süperfisyel kronik gastrit hastaları da endoskopisi normal hastalar arasında yer almıştır. Bu açıdan çalışmamız Boschee ve ark.'larının çalışmasını destekler nitelikte değildir.

Literatürde ileri MARSH evresinin geç remisyon açısından risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi tanı anındaki MARSH evresinin serolojik negatifleşme ile korele olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (37,38). Bizim çalışmamızda MARSH evre 1 saptanan hastaların evre 2 ve 3' e göre daha uzun sürede remisyona girdiği saptanmıştır. Ancak hastalarımızın marsh evrelerinin dağılımı arasındaki farklılık ve neredeyse tamamının Marsh Evre 3 olması nedeniyle

istatistiksel hata olabileceğinden böyle bir çıkarım yapmanın doğru olmadığı kanaatindeyiz.

Biz bu çalışmada çölyak hastalığında tanı anındaki belirti ve bulguların çölyak hastalığının remisyonu üzerine etkisini retrospektif olarak inceledik. Bu nedenle tüm retrospektif çalışmalarda olduğu gibi verilerimiz dosyada kayıt edildiği kadarına bağlıdır. Her ne kadar bu açıdan yapılan geniş kapsamlı bir çalışma olsada ÇH'de remisyonu etkileyen faktörler açısından prospektif çalışmalar daha değerli olacaktır ve bu çeşit çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çölyak hastalığı kızlarda erkeklere oranla daha sık tespit edilmiştir (K:E=59/49).
2. Ortalama tanı yaşı 8 yıl saptanmıştır.
3. Hastaların %67.6' sında intestinal, %59.3' ünde ekstraintestinal belirti/bulgu olduğu görülmüştür.
4. En sık görülen intestinal semptomun karın ağrısı (%65.8), ekstraintestinal semptomun demir eksikliği anemisi (%53.1) olduğu görülmüştür.
5. ÇH'de HLA DQ2/8 sıklığı %72.2 oranında tespit edilmiştir.
6. En sık görülen ÇH belirteç pozitifliği anti-DTG IgA'dır.
7. AGA pozitifliği 2 yaşın altındaki hastalarda daha sıktır.
8. Hastaların %15.7' sinde endoskopik muayene normaldir.
9. En sık görülen duodenal patoloji %60.2 oranında görülen duodenum atrofidir.
10. Yüksek serolojik titreye sahip hastaların yaş ortalaması daha yüksektir.
11. Yüksek serolojik titreye sahip hastalar daha çok semptomatiktir.
12. Malnutrisyon yüksek serolojiye sahip olan hastalarda daha belirgin olarak gözlenmiştir.
13. Vitamin D ve B12 eksikliği, yüksek serolojiye sahip hastalarda daha sık saptanmıştır.
14. Risk grubu taraması sırasında tanı alan hastaların yüksek serolojik titrelerinin olduğu tespit edilmiştir.
15. Hastaların %90.7' si remisyona girmiştir.
16. Ortalama remisyon süresi 11 aydır.
17. Hastaların çoğunluğu (%66.3) ilk 1 yılda remisyona girmiştir.
18. Hastaların %9.2'si dirençli seyretmiştir.
19. Serolojik titresi düşük olan hastalar daha yüksek oranda remisyona girmiştir.
20. Cinsiyet farkı remisyon oranını etkilememiştir.

21. Intestinal belirtisi olanlar ile olmayanların remisyon oranları ve süreleri farklı değildir.
22. Ekstraintestinal belirti/bulgusu olanlar ile olmayanların remisyon oranları ve süreleri farklı değildir.
23. Hastaların %33.3' ünde eşlik eden hastalık vardır.
24. Eşlik eden hastalık olması remisyon süresini etkilememektedir.
25. HLA DQ2 ve/veya DQ8 pozitif olanlar ile negatif olanların ortalama remisyon süreleri farksızdır.
26. Yüksek serolojik titre remisyon süresini etkilememektedir.
27. Endoskopik muayenede bulgu olup olmaması, endoskopik bulgu bulunan bölge sayısı remisyon süresini etkilememektedir.
28. Serolojik remisyon ile klinik remisyon arasında pozitif korelasyon vardır.

KAYNAKLAR

1. Raivio T, Kaukinen K, Nemes E, Laurila K, Collin P, Kovacs JB, Maki M, Korponay-Szabo IR. Self transglutaminasebased rapid coeliac disease antibody detection by a lateral flow method. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:147-54.
2. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909-11.
3. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Int Rev Immunol* 2011; 30: 219-31.
4. Demirçeken FG, Kansu A, Kuloğlu Z, Girgin N, Güriz H, Ensari A. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turk Gastroenterol* 2008; 19: 14-21.
5. Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A, Baris Z; Turkish Celiac Study Group. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1512-7.
6. Ceylan N, Demiroren K. The prevalence of celiac disease in healthy school children in Van City, east of Turkey: a screening study using a rapid test. *Medical Science & Discovery* 2016; 3: 130-3.
7. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac Sprue. *N Engl J Med* 2002; 346: 180-8.
8. Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, Hernell O. The Swedish coeliac disease epidemic with a prevailing twofold higher risk in girls compared to boys may reflect gender specific risk factors. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 677-84.
9. 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. *Arch Intern Med* 2003; 163: 286-92.

10. Hill I, Fasano A, Schwartz R, Counts D, Glock M, Horvath K. The prevalence of celiac disease in at risk groups of children in the United States. *J Pediatr* 2000; 136: 86-90.
11. Mustalahti K. Unusual manifestations of celiac disease. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 711-6.
12. Cataldo F, Marino V. Increased prevalence of autoimmune diseases in first degree relatives of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 470-3.
13. Margaritte-Jeannin P, Babron MC, Bourgey M, Louka AS, Clot F, Percopo S, et al. HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: A study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease. *Tissue Antigens* 2004; 63: 562-7.
14. Guandalini S. Celiac Disease. In: Guandalini S (ed). *Textbook of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. United Kingdom, Taylor and Francis, 2004; 435-450.
15. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 914-21.
16. Vazquez H, Smecuol E, Flores D, Mazure R, Pedreira S, Niveloni S, et al. Relation between cigarette smoking and celiac disease: Evidence from a case control study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 798-802.
17. Kagnoff MF, Austin RK, Huber JJ, Bernardin JE, Kasarda DD. Possible role for a human adenovirus in the pathogenesis of celiac disease. *J Exp Med* 1984; 160: 1544-57.
18. Nieuwenhuizen WF, Pieters RH, Knippels LM, Jansen MC, Koppelman SJ. Is *Candida albicans* a trigger in the onset of coeliac disease? *Lancet* 2003; 361: 2152-4.
19. Maki M. Celiac Disease. In: Kleinman RE, Goulet OJ, Mieli-Vergani G, Sanderson IR, Sherman PM, Shneider BL (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 5th ed. People's Medical Publishing House-USA: Shelton CT 2008; 319-28.

20. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 1-19.
21. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636- 51.
22. Fasano A, Catassi C. Coeliac disease in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 467-78.
23. Lindfors K, Koskinen O, Kaukinen K. An update on the diagnosis of celiac disease. *Int Rev Immunol* 2011; 30: 185-96.
24. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Philips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136-60.
25. Polanco I. Celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 283-7.
26. Çakır M, Baran M, Uçar F, Akbulut UE, Karlıkkaya N, Ersöz Ş. Accuracy HLA-DQ genotyping in combination with IgA anti-tissue transglutaminase serology and a “scoring system” for the diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turk J Pediatr* 2014; 56: 347-53.
27. Tümer L, Altuntaş B, Hasanoğlu A, Söylemezoğlu O, Arinsoy T. Pattern of human leukocyte antigens in Turkish children with celiac disease. *Pediatrics International* 2000; 42: 678-81.
28. Marsh M. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (‘celiac sprue’). *Gastroenterology* 1992; 102: 330-54.
29. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 297-303.

30. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108: 656-76.
31. Vecsei E, Steinwendner S, Kogler H, Innerhofer A, Hammer K, Haas OA, et al. Follow-up of pediatric celiac disease: value of antibodies in predicting mucosal healing, a prospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 28-36.
32. 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? *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1478-83.
33. Hogen Esch CE, Wolters VM, Gerritsen SA, Putter H, von Bloomberg BM, van Hoogstraten IM, et al. Specific celiac disease antibodies in children on a gluten-free diet. *Pediatrics* 2011; 128: 547-52.
34. Galli G, Esposito G, Lahner E, Piloizzi E, Corleto VD, Di Giulio E, et al. Histological recovery and gluten-free diet adherence: a prospective 1-year follow-up study of adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 639-47.
35. Lanzini A, Lanzarotto F, Villanacci V, Mora A, Bertolazzi S, Turini D, et al. Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult coeliac patients despite adherence to gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1299-308.
36. Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol* 2002; 118: 459-63.
37. Isaac D.M, Rajani S, Yaskina M, Huynh HQ, Turner JM. Antitissue Transglutaminase Normalization Postdiagnosis in Children With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65: 195-199.
38. Gidrewicz D, Trevenen CL, Lyon M, Butzner JD. Normalization Time of Celiac Serology in Children on a Gluten-free Diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 362-367.

39. Steele R, CRF. Diagnosis and management of celiac disease. *Postgrad Med J* 2011; 87: 19-25.
40. Branski D, Troncone R. Gluten-Sensitive Enteropathy (Celiac Disease). In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St. Geme JW, Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics* 19 th ed, Philadelphia: Elsevier Saunders 2014: 1308-1309.
41. Zawahir S, Safta A, Fasano A. Pediatric celiac disease. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21: 655- 60.
42. Catassi C, Yoccha SK. The Global Village of Celiac Disease. In: Fasano A, Troncone R, Branski D (eds): *Frontiers in Celiac Disease. Pediatric and Adolescent Medicine*. Basel, Karger. 2008; 12: 23-31.
43. Catassi C, Räscht IM, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, El Asmar R, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet* 1999; 354: 647-48.
44. Rostami K, Malekzadeh R, Shahbazkhani B, Akbari MR, Catassi C. Coeliac disease in Middle Eastern countries: a challenge for the evolutionary history of this complex disorder? *Dig Liver Dis* 2004; 36: 694-97.
45. Adams F [trans]. *On the Coeliac Affection. The Extant Works of Aretaeus, the Cappadocian*. London: Sydenham Society; 1856.
46. Paveley WF. From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease. *BMJ* 1988; 297: 1646–49.
47. Abel EK. The rise and fall of celiac disease in the United States. *J Hist Med Allied Sci* 2010; 65: 81-105.
48. Losowsky MS. A history of coeliac disease. *Dig Dis* 2008; 26: 112-20.
49. Briani C, Samaroo D, Alaedini A. Celiac disease: From gluten to autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* 2008; 7: 644-50.
50. Fasano A. Celiac Disease: The past, the present, the future. *Pediatrics* 2001; 107: 768-770.
51. Murray JA. The widening spectrum of celiac disease *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 354-65.

52. Cummins AG, Roberts-Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1347-51.
53. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003; 348: 2517-24.
54. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM: The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412: 29-35.
55. Rutz R, Ritzler E, Fierz W, Herzog D: Prevalence of asymptomatic celiac disease in adolescents of eastern Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 143-47.
56. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1538-44.
57. Antunes H: First study on the prevalence of celiac disease in a Portuguese population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 2002; 34: 240.
58. Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardaş F, Aktaş E. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 689-91.
59. Nisticò L, Fagnani C, Coto I, Percopo S, Cotichini R, Limongelli MG, et al. Concordance, disease progression, and heritability of celiac disease in Italian twins. *Gut* 2006; 55: 803-8.
60. Mearin ML. Celiac disease among children and adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2007; 37: 86-105.
61. Barker JM, Liu E. Celiac disease: Pathophysiology, clinical manifestations and associated autoimmune conditions. *Adv Pediatr* 2008; 55: 349-65.
62. Van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut* 2006; 55: 1037-1046.
63. Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Montuori M, Viola F, et al. HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent-of-origin effects. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 997-1003.

64. Dunphy RC, Bridgewater L, Price DD, Robinson ME, Zeilman CJ 3rd, Verne GN: Visceral and cutaneous hypersensitivity in Persian Gulf war veterans with chronic gastrointestinal symptoms. *Pain* 2003; 102: 79-85.
65. Moore JK, West SR, Robins G. Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 112-8.
66. Dewar D, Pereira SP, Ciclitira PJ. The pathogenesis of celiac disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 17-24.
67. Ciclitira PJ, King AL, Fraser JS. AGA technical review on Celiac Sprue. *Gastroenterology* 2001; 120: 1526-1540.
68. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119: 234-242.
69. Jabri B, Kasarda DD, Green PH. Innate and adaptive immunity: the yin and yang of celiac disease. *Immunol Rev* 2005; 206: 219-231.
70. Lahdeaho ML, Parkkonen P, Reunala T, Maki M, Lehtinen M. Antibodies to E1b protein-derived peptides of enteric adenovirus type 40 are associated with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 69: 300-305.
71. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet* 2009; 373: 1480-93.
72. Forsberg G, Fahlgren A, Hörstedt P, Hammarström S, Hernell O, Hammarström ML. Presence of bacteria and innate immunity of intestinal epithelium in childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 894–904.
73. Nadal I, Donant E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease. *J Med Microbiol* 2007; 56: 1669-74.
74. Heap GA, van Heel DA. Genetics and pathogenesis of coeliac disease. *Semin Immunol* 2009; 21: 346–54.
75. 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. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2333–40.

76. Maaik W, Schaart and Maria L.Mearin. Early Nutrition: Prevention of Celiac Disease?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 18-19.
77. 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: 2343-51.
78. Ivarsson A, Myleus A, Norstrom F, van der Pals M, Rosen A, Högberg L, et al. Prevalence of childhood celiac disease and changes in infant feeding. *Pediatrics* 2013; 131: 687-94.
79. Welander A, Montgomery S, Ludvigsson J, Ludvigsson JF. Breastfeeding Duration and Gluten Introduction Among Mothers With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 89-92.
80. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 99-110.
81. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *Lancet* 2003; 362: 30-7.
82. Soya S, Ün C. Çölyak Hastalığındaki Moleküler ve Genetik Gelişmeler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2014; 57: 274-282.
83. Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest* 2007; 117: 41-49.
84. Clot F, Babron MC. Genetics of celiac disease. *Mol Genet Metab* 2000; 71: 76-80.
85. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, Cooper JD, Downes K, Yang JH, et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 2767- 77.
86. Cogulu O, Ozkinay F, Gunduz C, Cankaya T, Aydogdu S, Ozgenc F, et al. Celiac disease in children with Down syndrome: importance of follow-up and serologic screening. *Pediatr Int* 2003; 45: 395-9.

87. Alanay Y, Boduroğlu K, Tunçbilek E. Celiac disease screening in 100 Turkish children with Down syndrome. *Turk J Pediatr* 2005; 47: 138-40.
88. Van Heel DA, Franke L, Hunt KA, Gwilliam R, Zhernakova A, Inouye M, et al. A genomewide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. *Nat Genet* 2007; 39: 827-29.
89. Molberg O, McAdam S, Lundin KE, Kristiansen C, Arentz-Hansen H, Kett K, Sollid LM. T cells from celiac disease lesions recognize gliadin epitopes deamidated in situ by endogenous tissue transglutaminase. *Eur J Immunol* 2001; 31: 1317-23.
90. Fasano A. Modulation in intestinal permeability: an innovative method of oral drug delivery for the treatment of inherited and acquired human disease. *Mol Genet Metab* 1998; 64: 12-8.
91. Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I, Tommasini A, Goldblum SE. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet* 2000; 355: 1518- 9.
92. Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential of intestinal tight junctions. *J Cell Sci* 2000; 113: 4435-40.
93. Lu R, Wang W, Uzzau S, Vigorito R, Zielke HR, Fasano A. Affinity purification and partial characterization of the zonulin/zonula occludens toxin (Zot) receptor from human brain. *J Neurochem* 2000; 74: 320-6.
94. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac Disease: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Gastroenterology* 2009; 137: 1912-1933.
95. Yönel O, Özdil S. Çölyak Hastalığı, *Güncel Gastroenteroloji* 2014; 18: 93-100
96. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797-801.
97. Farrell RJ, Kelly CP. Diagnosis of Celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3237-3244.

98. Demirçeken FG. Gluten Enteropatisi (Çölyak Hastalığı): Klasik bir öykü ve güncel gelişmeler. *Güncel Gastroenteroloji* 2011; 15: 58-72.
99. Ravikumara M, Tuthill DP, Jenkins HR. Clinical presentation of coeliac disease. *Arch Dis Child* 2006; 91: 969-71.
100. Kansu A. Çölyak Hastalığında Güncel Gelişmeler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2007; 3: 18-24.
101. Green PH, Jabri B: Coeliac disease. *The Lancet* 2003; 362: 383-391
102. Maki M, Kakkonen K, Lahdeaho ML, Visakorpi JK. Changing pattern of childhood celiac disease in Finland. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 408-12.
103. Metha G, Taslaq S, Littreford S, et al. The changing face of the celiac disease. *Br J Hosp Med (Lond)* 2008; 69: 84-7.
104. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 2005; 128: 68-73.
105. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/adolescent. *Gastroenterology* 2006; 130: 1527-37.
106. Morais MB, Maffei HV. Constipation. *J Pediatr (Rio J)* 2000; 76: 147-56.
107. Garampazzi A, Rapa A, Mura S, Capelli A, Valori A, Boldorini R, et al. Clinical pattern of celiac disease is still changing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 611-4.
108. Chogle A, Saps M. Yield and cost of performing screening tests for constipation in children. *Can J Gastroenterol* 2013; 27: 35-8.
109. Pelleboer RA, Janssen RL, Deckers-Kocken JM, Wouters E, Nissen AC, Bolz WE, et al. Celiac disease is overrepresented in patients with constipation. *J Pediatr (Rio J)* 2012; 88: 173-6.
110. Tuna Kırsaçlıoğlu C, Kuloğlu Z, Üstündağ G, Ensari A, Kansu A. Should We Screen Children with Functional Constipation for Celiac Disease?. *Türkiye Çocuk Hast Derg/Turkish J Pediatr Dis* / 2016; 4: 249-252.

111. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007; 109: 412-421.
112. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PH. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am. J. Hematol.* 2007; 82: 996–1000.
113. Kapur G, Patwari AK, Narayan S, Anand VK. Iron supplementation in children with celiac disease. *Indian J Pediatr* 2003; 70: 955-8.
114. Zanchi C, Di Leo G, Ronfani L, Martelossi S, Not T, Ventura A, Bone metabolism in celiac disease. *Journal of Pediatrics* 2008; 153: 262–265.
115. Keaveny AP, Freaney R, McKenna MJ, Masterson J, O'Donoghue DP: Bone remodeling indices and secondary hyperparathyroidism in celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 1996; 91:1226-1231.
116. Kuloğlu Z, Tuna Kırsacıoğlu C, Kansu A, Ensari A, Girgin N. Celiac Disease: Presentation of 109 Children. *Yonsei Med J* 2009; 50: 617-623
117. Moreno ML, Vasquez H, Mazure R. Stratification of bone fracture risk in patients with celiac disease *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 127-34.
118. Meyer D, Stavropolous S, Diamond B. Osteoporosis in a north American adult population with celiac disease *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 112-9.
119. Walters JRF: Bone mineral density in celiac disease. *Gut*, 1994; 35:150-151.
120. Raisz LG: Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *N Engl J Med*, 1998; 13: 818-828.
121. Hill ID. Celiac disease-a never-ending story? *J Pediatr* 2003; 143: 289-291.
122. Abdo A, Meddings J, Swain M. Liver abnormalities in celiac disease *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 107-12.
123. Wulfa D, Franceschi L, Lary F, Molinaro N, Zoli M Bianchi FB. Celiac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *The Lancet* 1998; 352: 26- 9.
124. Van Elburg RM, Uil JJ, Mulder CJ, Heymans HS. Intestinal permability in patients with celiac disease and relatives of patients with celiac disease *Gut* 1993; 34: 354- 7.

125. Volta U, Rodrigo L, Granito A, Petrolini N, Muratori P, Muratori L, et al. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2609-13.
126. Collin P, Salmi TT, Hervonen K, Kaukinen K, Reunala T. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease. *Ann Med* 2017; 49: 23-31.
127. Spurkland A, Ingvarsson G, Falk ES, Sollid LM, Thorsby E. Dermatitis herpetiformis and celiac disease are both primarily associated with the HLA-DQ ($\alpha 1^*0501$, $\beta 1^*02$) or the HLA-DQ ($\alpha 1^*03$, $\beta 1^*0302$) heterodimers. *Tissue Antigens* 1997; 49: 29–34.
128. Sardy M, Karpati S, Merkl B, Paulsson M, Smyth N. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J. Exp. Med.* 2002; 195: 747–757.
129. Hervonen K, Vornanen M, Kautiainen H, Collin P, Reunala T. Lymphoma in patients with dermatitis herpetiformis and their first-degree relatives. *Br J Dermatol* 2005; 152: 82–86.
130. Galves L, Falchuk ZM. Dermatitis herpetiformis: Gastrointestinal association *Clin Dermatol* 1992; 9: 325 -33.
131. Leonard J, Haffenden G, Tucker W, Unsworth J, Swain F, McMinn R, et al. Gluten challenge in dermatitis herpetiformis *N Engl J Med* 1983; 308: 816- 9.
132. Reunala TL. Dermatitis herpetiformis *Clin Dermatol* 2001; 19: 728- 36.
133. Maki M, Collin P. Coeliac disease *Lancet* 1997; 349: 1755-9.
134. Zone JJ. Skin manifestations of celiac disease *Gastroenterology* 2005; 128: 88- 91.
135. Ojetti V, Aguilar Sanchez J, Guerriero C, Fossati B, Capizzi R, De Simone C, et al. High prevalence of celiac disease in psoriasis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2574–2575.
136. Siqueira Neto JI, Costa AC, Magalhaes FG, Silva GS. Neurological manifestations of celiac disease. *Arq Neuropsiquiatr* 1994; 62: 969- 72.

137. Chin RL, Sander HV, Brannagan TH, Green PHR, Hays AP, Alaedini A, et al. Celiac neuropathy *Neurology* 2003; 60: 1581- 5.
138. Hadjvassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GA, Lobo AJ, Stephenson TJ, Milford-Ward A. Does celiac gluten sensitivity play a part in neurological illness? *The Lancet* 1996; 347: 369- 71.
139. Jericho H, Sansotta N, Guandalini S. Extraintestinal manifestations of celiac disease: Effectiveness of the gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65: 75–79.
140. Zelnik N, Pacht A, Obeid R, Lerner A. Range of neurologic disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics* 2004; 113: 1672–1676.
141. Ludvigsson JF, Reichenberg A, Hultman CM, Murray JA. A nationwide study of the association between celiac disease and the risk of autistic spectrum disorders. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 1224-30.
142. Butwicka A, Lichtenstein P, Frisen L, Almqvist C, Larsson H, Ludvigsson JF. Celiac Disease Is Associated with Childhood Psychiatric Disorders: A Population-Based Study. *The Journal of Pediatrics* 2017; 184: 87–93.
143. Zhao G, Ford ES, Li C, Greenlund KJ, Croft JB, Balluz LS. Use of folic acid and vitamin supplementation among adults with depression and anxiety: a cross-sectional, population-based survey. *Nutr J* 2011; 10: 102-11.
144. Levy J, Bernstein L, Silber N. Celiac disease: an immune dysregulation syndrome. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2014; 44: 324-7.
145. Holmes GK, Prior P, Lane MR. Malignancy in celiac disease effect of gluten free diet. *Gut* 1989; 30: 333- 8.
146. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Ciacci C, Cottone M, et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *The Lancet* 2001; 358: 356–361.
147. Verkarre V, Romana SP, Cerf-Bensussan N. Gluten-free diet, chromosomal abnormalities, and cancer risk in coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 140–142.

148. Kolacek S, Jadresin O, Petkovic I, Misak Z, Sonicki Z, Booth IW. Gluten-free diet has a beneficial effect on chromosome instability in lymphocytes of children with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 177–180.
149. Schulzke JD, Bentzel CJ, Schulzke I, Riecken EO, Fromm M. Epithelial tight junction structure in the jejunum of children with acute and treated celiac sprue. *Pediatr Res* 1998; 43: 435-41.
150. Lo W, Sano K, Lebwohl B, Diamond B, Green PH. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 395-398.
151. Tasco A, Salavati VM, Aricchio R, Maglio M, Borrelli M, Cruzzo A, et al. Natural history of potential celiac disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 320-5.
152. Holmes GK. Screening for celiac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child* 2002; 87: 495-8.
153. Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, De Silvestri A, Asti M, Badulli C, et al. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. *J Pediatr* 2001; 39: 738-40.
154. Book L, Hart A, Black J, Feolo M, Zone J, Neuhausen SL. Prevalence and clinical characteristics of celiac disease in Down syndrome in a US study. *Am J Med Genet* 2001; 98: 70-4.
155. Chow MA, Lebwohl B, Reilly NR, Green PH. Immunoglobulin A deficiency in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 850- 4.
156. Dahlbom I, Korponay-Szabo IR, Kovacs JB, Szalai Z, Mäki M, Hansson T. Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 140–6.
157. Hill PG, Holmes GK. Coeliac disease: A biopsy is not always necessary for diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 572–5.

158. Vivas S, Ruiz de Morales JG, Riestra S, Arias L, Fuentes D, Alvarez N, et al. Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4775–80.
159. Barbato M, Maiella G, Di Camillo C, Guida S, Valitutti F, Lastrucci G, et al. The anti-deamidated gliadin peptide antibodies unmask celiac disease in small children with chronic diarrhoea. *Dig Liver Dis* 2011; 436: 465-9.
160. Kurppa K, Collin P, Lindfors K, Maki M, Kaukinen K. Spontaneous negative seroconversion of endomysial antibodies does not exclude subsequent celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 576-9.
161. 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. *Hum Immunol* 2003; 64: 469–77.
162. Vidales MC, Zubillaga P, Zubillaga I, Alfonso-Sánchez MA. Allele and haplotype frequencies for HLA class II (DQA1 and DQB1) loci in patients with celiac disease from Spain. *Hum Immunol* 2004; 65: 352–8.
163. Ensari A. Gluten sensitive enteropathy: Controversies in diagnosis and classification. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 826-36.
164. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185–94.
165. Corazza GR, Villanaci V. Coeliac disease. *J Clin Pathol* 2005; 58: 573–4.
166. Wagner G, Berger G, Sinnreich U, Grylli V, Schober E, Huber WD, Karwautz A. Quality of life in adolescents with treated coeliac disease: influence of compliance and age at diagnosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 555-61.
167. Stern M. Current Therapy. In: Fasona A, Troncone R, Branski D (eds): *Frontiers in Celiac Disease. Pediatric and Adolescent Medicine*. Basel, Karger 2008; 12: 114-122.

168. Rodrigo L. Investigational therapies for celiac disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18: 1865-73.
169. Kaukinen K, Lindfors K, Collin P, Koskinen O, Maki M. Review: Coeliac disease- a diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 1205–1216.
170. Mearin ML, Mulder JJ: Celiac disease (Gluten sensitive enteropathy): In Bockus *Gastroenterolgy*. WB Saunders, Philadelphia 1995; 2: 1027-1047.
171. Madani S, Kamat D. Clinical guidelines for celiac disease in children: what does it mean to the pediatrician/family practitioner? *Clin Pediatr (Phila)* 2006; 45: 213-219.
172. Garcia-Careaga M. Gluten-Sensitive Enteropathy (Celiac Disease, Celiac Sprue). Behrman R (editor). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed: Saunders, 2004: 1264- 1266.
173. Ciclitira PJ, Johnson MW, Dewar DH, Ellis HJ. The pathogenesis of coeliac disease. *Mol Aspects Med* 2005; 26: 421-458.
174. Chand N, Mihas AA. Celiac Disease. *Current Concepts in Diagnosis and Treatment*. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 3-14.
175. Mones RL, Atienza KV, Youssef NN, Verga B, Mercer GO, Rosh JR. Celiac crisis in the modern era. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007; 45: 480-3.
176. Selimoglu MA, Karabiber H. Celiac disease. Prevention and treatment. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 4-8.
177. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006; 131: 1981–2002.
178. Rajani S, Alzaben A, Shirton L, Persad R, Huynh HQ, Mager DR, Turner JM. Exploring anthropometric and laboratory differences in children of varying ethnicities with celiac disease. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 351–4.

179. Dickey W, Hughes DF, McMillan SA. Disappearance of endomysial antibodies in treated celiac disease does not indicate histological recovery. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 712-714.
180. Kaukinen K, Sulkanen S, Mäki M, Collin P. IgA-class transglutaminase antibodies in evaluating the efficacy of gluten-free diet in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 311-315.
181. Vahedi K, Mascart F, Mary JY, Laberrenne JE, Bouhnik Y, Morin MC, et al. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1079-1087.
182. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Lack of usefulness of anti transglutaminase antibodies in assessing histologic recovery after glutenfree diet in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 387-391.
183. 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 followup. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1278-1291.
184. Kaukinen K, Peräaho M, Lindfors K, Partanen J, Woolley N, Pikkarainen P, et al. Persistent small bowel mucosal villous atrophy without symptoms in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1237-1245.
185. Leonard MM, Weir DC, DeGroot M, Mitchell PD, Singh P, Silvester JA, et al. Value of IgA tTG in Predicting Mucosal Recovery in Children with Celiac Disease on a Gluten-Free Diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64: 286–291.
186. Silvester JA, Kurada S, Szwajcer A, Kelly CP, Leffler DA, Duerksen DR. Tests for Serum Transglutaminase and Endomysial Antibodies Do Not Detect Most Patients With Celiac Disease and Persistent Villous Atrophy on Gluten-free Diets: a Meta-analysis. *Gastroenterology* 2017; 153: 689–701.
187. Eren M. Evolution of Pediatric Gastroenterology. *Journal of Pediatric Sciences* 2011; 3: e97.
188. Kivela L, Kaukinen K, Lahdeaho ML, Huhtala H, Ashorn M, Ruuska T, et al. Presentation of Celiac Disease in Finnish Children Is No Longer Changing: A 50-Year Perspective. *J Pediatr.* 2015; 167: 1109-15.

189. Balamtekin N, Uslu N, Baysoy G, Usta Y, Demir H, Saltik-Temizel IN, et al. The presentation of celiac disease in 220 Turkish children. *Turk J Pediatr* 2010; 52: 239-244.
190. Dinler G, Atalay E, Kalaycı AG. Celiac disease in 87 children with typical and atypical symptoms in Black Sea region of Turkey. *World J Pediatr* 2009; 5: 282-286.
191. Demir H, Yüce A, Koçak N, Özen H, Gürakan F. Celiac disease in Turkish children: Presentation of 104 cases. *Pediatrics International* 2000; 42: 483-487.
192. Hanson LA, Ceafalau L, Mattsby-Baltzer I, Lagerberg M, Hjalmarsson A, Ashraf R, et al. The mammary gland-infant intestine immunologic dyad. *Adv Exp Med Biol* 2000; 478: 65-76.
193. Brandtzaeg P. The secretory immunoglobulin system: regulation and biological significance. Focusing on human mammary glands. *Adv Exp Med Biol* 2002; 503: 1-16.
194. Weiner HL. Oral tolerance: immune mechanisms and treatment of autoimmune diseases. *Immunol Today* 1997; 18: 335-43.
195. Matzinger P. An innate sense of danger. *Semin Immunol* 1998; 10: 399-415.
196. Molberg O, McAdam SN, Körner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells. *Nat Med* 1998; 4: 713-17.
197. Telega G, Bennet TR, Werlin S. Emerging new clinical patterns in presentation of celiac disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162: 164-168.
198. Bardella MT, Fredella C, Saladino V, Trovato C, Cesana BM, Quatrini M, Prampolini L. Gluten intolerance: Gender and age-related differences in symptoms. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 15-19.
199. Kochhar R, Jain K, Thapa BR, Rawal P, Khaliq A, Bhadada S, et al. Clinical presentation of celiac disease among pediatric compared to adolescent and adult patients. *Indian J Gastroenterol* 2012; 31: 116-20.

200. Hershko C, Patz J. Ironing out the mechanism of anemia in celiac disease. *Haematologica*. 2008; 93: 1761–5.
201. Wierdsma N, Schuere MA, Berkenpas M, Mulder CJ, Bodegraven A. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients*. 2013; 5: 3975–92.
202. Rana SV, Sinha SK, Lal S, Sikander A, Singh K. Small intestinal bacterial overgrowth in North Indian patients with celiac disease. *Trop Gastroenterol* 2007; 28: 159–61.
203. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in celiac patients with persistence of gastrointestinal symptoms after gluten withdrawal. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 839–43.
204. Losurdo G, Marra A, Shahini E, Girardi B, Giorgio F, Amoruso A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and celiac disease: a systematic review with pooled-data analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29: e13028.
205. Dahele A, Ghosh S. Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 745–50.
206. Dickey W. Low serum vitamin B12 is common in coeliac disease and is not due to autoimmune gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 425–7.
207. Bergamaschi G, Markopoulos K, Albertini R, Di Sabatino A, Biagi F, Ciccocioppo R, et al. Anemia of chronic disease and defective erythropoietin production in patients with celiac disease. *Haematologica* 2008; 93: 1785–91.
208. Vizia B, Poggi V, Conenna R, Fiorillo A, Scippa L. Iron absorption and iron deficiency in infants and children with gastrointestinal diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 21–26.
209. Mant MJ, Bain VG, Maguire CG, Murland K, Yacyshyn BR. Prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 451–4.
210. Fine KD. The prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac sprue. *N Engl J Med* 1996; 334: 1163–7.

211. Berry N, Basha J, Varma N. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology: A prospective study from India. *JGH Open* 2018; 2: 196–200.
212. Singh P, Kurray L, Agnihotri A, Das P, Verma AK, Sreenivas V, et al. Titers of anti-tissue transglutaminase antibody correlate well with severity of villous abnormalities in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 212-7.
213. Taavela J, Kurppa K, Collin P, Lahdeaho ML, Salmi T, Saavalainen P, et al. Degree of damage to the small bowel and serum antibody titers correlate with clinical presentation of patients with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 166-71.
214. Kurppa K, Collin P, Viljamaa M, Haimila K, Saavalainen P, Partanen J, et al. Diagnosing mild enteropathy celiac disease: A randomized, controlled clinical study. *Gastroenterology* 2009; 136: 816-23.
215. Wild D, Robins GG, Burley VJ, Howdle PD. Evidence of high sugar intake, and low fibre and mineral intake, in the gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 573–81.
216. Mariani P, Viti MG, Montuori M, La Vecchia A, Cipolletta E, Calvani L, Bonamico M. The gluten-free diet: a nutritional risk factor for adolescents with celiac disease?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 519-23.
217. Ohlund K, Olsson C, Hernell O, Ohlund I. Dietary shortcomings in children on a gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet* 2010; 23: 294–300.
218. Shephard S, Gibson P. Nutritional in a dequacies of the gluten-free diet in both recently-diagnosed and long term patients with coeliac disease. *J Hum Nutr Diet* 2013; 26: 349–58.
219. Friedman A. Micronutrient deficiencies in pediatric celiac disease. *ICAN Infant Child Adolesc Nutr* 2012; 4: 156–67.
220. Topal E, Çatal F, Yıldırım Acar N, Ermiştekin H, Sinanoğlu M, Karabiber H, Selimoğlu MA. Vitamin and mineral deficiency in children newly diagnosed with celiac disease. *Turk J Med Sci* 2015; 45: 833–6.

221. Deora V, Aylward N, Sokoro A, El-Matary W. Serum Vitamins and Minerals at Diagnosis and Follow-up in Children With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65: 185–189.
222. Sategna-Guidetti C, Grosso SB, Grosso S, Mengozzi G, Aimo G, Zaccaria T, et al. The effects of 1-year gluten withdrawal on bone mass, bone metabolism and nutritional status in newly-diagnosed adult coeliac disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 35-43.
223. Thomason K, West J, Logan RF, Coupland C, Holmes GK. Fracture experience of patients with coeliac disease: a population based survey. *Gut* 2003; 52: 518-22.
224. Nuti R, Martini G, Valenti R, Giovani S, Salvadori S, Avanzati A. Prevalence of undiagnosed coeliac syndrome in osteoporotic women. *J Intern Med* 2001; 250: 361-6.
225. Eastell R. Management of osteoporosis due to ovarian failure. *Med Pediatr Oncol* 2003; 41: 222-7.
226. Caja S, Maki M, Kaukinen K, Lindfors K. Antibodies in celiac disease: implications beyond diagnostics. *Cell Mol Immunol* 2011; 8: 103-109.
227. Evans KE, Sabders DS. What is the use of biopsy and antibodies in coeliac disease diagnosis?. *J Intern Med* 2011; 269: 572-81.
228. Kuloğlu Z, Doğancı T, Kansu A, Demirçeken F, Duman M, Ensari A, et al. HLA types in Turkish Children with Celiac disease. *Turk Pediatr* 2008; 50: 515-20.
229. Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, Murray JA. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *The American journal of gastroenterology*. 2002; 97: 2016-21.
230. Harris LA, Park JY, Voltaggio L, Lam-Himlin D. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 625-40.
231. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: the evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1042-66.

232. Rajani S, Huynh HQ, Turner J. The changing frequency of celiac disease diagnosed at the Stollery Children's Hospital. *Can J Gastroenterol* 2010; 24: 109-12.
233. Freeman HJ. Mucosal recovery and mucosal healing in biopsy defined adult celiac disease. *Inter J Celiac Dis* 2017; 5: 10-13.
234. Hervonen K, Salmi TT, Kurppa K, Kaukinen K, Collin P, Reunala T. Dermatitis herpetiformis in children: A long-term follow-up study. *Br. J. Dermatol.* 2014; 171: 1242-1243.
235. Äärelä L, Nurminen S, Kivelä L, Huhtala H, Mäki M, Viitasalo A, et al. Prevalence and associated factors of abnormal liver values in children with celiac disease. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 1023–1029.
236. Bode SH, Bachmann EH, Gudmand-Hoyer E, Jensen GB. Stature of adult coeliac patients: No evidence for decreased attained height. *Eur J Clin Nutr* 1991; 45: 145-149.
237. Pärnänen A, Kaukinen K, Helakorpi S, Uutela A, Lähdeaho ML, Huhtala H, et al. Symptom-detected and screen-detected celiac disease and adult height. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 1066-1070.
238. Holmes GK. Celiac disease and tip I diabetes mellitus: The case for screening. *Diabet Med* 2001; 18: 169-77.
239. Shanahan F, McKenna R, McCarthy CF. Celiac disease and diabetes mellitus: A study of 24 patients with HLA typing. *Q J Med* 1982; 51: 329-35.
240. Collin P, Kaukinen K, Valimäki M. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev* 2002; 23: 464-83.
241. Sari S, Yesilkaya E, Egritas O, Bideci A, Dalgic B. Prevalence of celiac disease in Turkish children with autoimmune thyroiditis. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 830-2.
242. Ravelli AM, Tobanelli P, Minelli L, Villanacci V, Cestari R. Endoscopic features of celiac disease in children. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 736-42.
243. Stevens FM, McCarthy CF. The endoscopic demonstration of coeliac disease. *Endoscopy* 1976; 8: 177-80.

244. Brocchi E, Corazza GR, Caletti G, Treggiari EA, Barbara L, Gasbarrini G. Endoscopic demonstration of loss of duodenal folds in the diagnosis of celiac disease. *N Engl J Med* 1988; 319: 741-4.
245. Boschee ED, Yap JYK, Turner JM. Prediction of esophageal and gastric histology by macroscopic diagnosis during upper endoscopy in pediatric celiac disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 646-652.
246. Oderda G, Forni M, Morra I, Tavassoli K, Pellegrino P, Ansaldi N. Endoscopic and histologic findings in the upper gastrointestinal tract of children with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16: 172-177.
247. Nenna R, Magliocca FM, Tiberti C, Mastrogiorgio G, Petrarca L, Mennini M, et al. Endoscopic and histological gastric lesions in children with celiac disease: mucosal involvement is not only confined to the duodenum. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 728-732.

