



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI ÇÖLYAK HASTALARINDA ÜST
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ENDOSKOPI
BULGULARININ ARAŞTIRILMASI**

Dr. Meral BAHAR
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Ekim, 2019

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI ÇÖLYAK HASTALARINDA ÜST
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ENDOSKOPİ
BULGULARININ ARAŞTIRILMASI**

Dr. Meral BAHAR
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Sebahat ÇAM

İSTANBUL
Ekim, 2019

ONAY

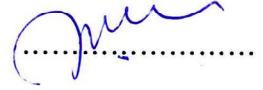
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Meral BAHAR'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "ÇOCUKLUK ÇAĞI ÇÖLYAK HASTALARINDA ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ENDOSKOPİ BULGULARININ ARAŞTIRILMASI" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Dr. Öğr. Üyesi Sebahat ÇAM



Üyeler:

Prof. Dr. Fahri OVALI

Doç. Dr. Çağatay NUHOĞLU



Tez Savunma Tarihi: 7/10/2019

Yazar Bildirimi

“ÇOCUKLUK ÇAĞI ÇÖLYAK HASTALARINDA ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ENDOSKOPİ BULGULARININ ARAŞTIRILMASI” isimli uzmanlık tezinde Dr. Meral BAHAR,

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ekim, 2019

İmza: _____

- Bu tez kabulünden önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Meral BAHAR



Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli hocam, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fahri OVALI'ya,

Asistanlığım süresince mesleki ve kişisel gelişimim için sağladığı motivasyonu, örnek aldığım geniş vizyonu ile ufkumu açan, her konuda destek ve ilgilerini eksik etmeyen değerli hocam Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU'na,

Eğitimim boyunca mesleki tecrübelerinden faydalandığım aynı zamanda insani duruşunu örnek aldığım, tezin her safhasında yardım ve yönlendirmeleri ile kendimi geliştirmemi sağlayan değerli hocam ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Sebahat ÇAM'a

Asistanlık hayatımda en çok zaman geçirdiğim, klinisyenliği öğrendiğim, mesleki bilgi ve tecrübelerimin oluşmasında ve gelişmesinde büyük katkıları olan ve beni en iyi şekilde eğitim almam için yönlendiren Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki tüm saygıdeğer hocalarım ve uzmanlarıma,

Geçtiğimiz dört yıl boyunca tüm zorlukları birlikte aştığımız Dr. Neslihan Özhan, Dr. İlknur Kurt ve Dr. Aybüke Günalp başta olmak üzere asistan arkadaşlarım ve tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına,

Yaşamım boyunca beni her zaman destekleyen, bugünlere gelmemde büyük emeği olan ve varlıklarını her zaman yanımda hissettiğim canım anneme ve babama, her kararsızlığımda danıştığım, her ihtiyacım olduğunda bir telefon uzağımda olan canım abim Nazmi Bahar'a, iyi ki hayatımıza dahil olmuş dediğim Ayşe Ece Bahar'a ve son olarak neşe kaynağım, biricik yeğenim Duru'ya sonsuz teşekkür ederim...

Dr. Meral BAHAR
meral_bahar@hotmail.com

Özet

ÇOCUKLUK ÇAĞI ÇÖLYAK HASTALARINDA ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ENDOSKOPİ BULGULARININ ARAŞTIRILMASI

AMAÇ. Çölyak hastalığı genetik olarak yatkın bireylerde, gluten veya diğer prolaminlere maruziyet sonucu gelişen, genellikle malabsorbsiyonla seyreden ince barsakta karakteristik lezyonlar yapan otoimmün bir hastalıktır. Bu çalışmada çölyak hastalığı olan çocuklarda eşlik etmesi beklenen üst gastrointestinal sistem hastalıklarının endoskopik ve histopatolojik açıdan retrospektif olarak ortaya konması, bu hastaların ve kontrollerin geliş hemoglobin, demir, ferritin, vitamin B12, 25 hidroksi vitamin D, kalsiyum, fosfor ve folat düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini amaçladık.

YÖNTEM. 2010-2019 yılları arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji polikliniğinde serolojik testleri ve ince barsak biyopsisinde histopatolojileri çölyak hastalığı ile uyumlu olup çölyak hastalığı tanısı almış 0-18 yaş 116 hastanın dosyaları tarandı. Hastaların başvuru anındaki çölyak antikorları, hemoglobin, demir, ferritin, vitamin B12, 25 hidroksi vitamin D, kalsiyum, fosfor ve folat düzeyleri ile üst gastrointestinal sistem endoskopik ve histopatolojik bulguları arasındaki ilişki değerlendirildi. Karın ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık, büyüme geriliği, ishal gibi sebeplerle endoskopi yapılan, çölyak hastalığı olmayan 116 hasta kontrol grubu olarak alındı.

BULGULAR. Çölyak Hastalığı tanısı olan 116 hasta (39 erkek, 77 kız; ortalama yaş $7,67 \pm 4,26$) ve kontrol grubunda 116 hasta (39 erkek, 77 kız; ortalama yaş $7,88 \pm 4,99$) olmak üzere toplam 232 hastanın verileri incelendi. Gruplar arasında olgu grubunda endoskopik gastrit oranının kontrol grubundan daha düşük olduğu, patolojik incelemede özofajit ve *Helicobacter pylori* gastrit oranının benzer olduğu saptandı. Lenfositik gastrit varlığı çölyak hastalarında daha yüksek bulundu. Laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında olgu grubunda hemoglobin, demir, ferritin, vitamin B12, kalsiyum ve folat değerleri kontrol grubuna göre düşük bulundu. Hastaların boy standart deviasyon skorları, kilo standart

deviasyon skorları ve vücut kitle indeksi değerleri kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Olgu grubu *Helicobacter pylori* pozitifliği açısından gruplara ayrıldığında, gruplar arasında laboratuvar bulguları açısından anlamlı fark saptanmadı.

SONUÇ. Çölyak hastalığı olan çocukların tanı anında boy standart deviasyon skorları, kilo standart deviasyon skorları ve vücut kitle indeksi değerleri düşüktür ve aynı zamanda vitamin ve mineral eksiklikleri mevcuttur. Birçok otoimmün hastalığa eşlik edebilen bu hastalığın diğer üst gastrointestinal sistem hastalıkları ile ilişkisi hala net olarak bilinmemektedir. Bu nedenle tanı amacıyla yapılan endoskopilerde özofagus ve mideden biyopsi örneklerinin alınması oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler. Çölyak Hastalığı, Endoskopi, Biyopsi, Özofajit, Gastrit.

Abstract

ENDOSCOPIC FINDINGS IN THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT OF CHILDREN WITH CELIAC DISEASE

OBJECTIVE. Celiac disease is an autoimmune disorder, that causes characteristic changes in the lining of the small intestine, triggered by ingestion gluten or other prolamines and resulting in malabsorption in genetically susceptible individuals. In this study, we aimed to evaluate the frequency of mucosal changes related to the esophagus, stomach, and duodenum in children with celiac disease, and to analyze vitamin and mineral levels in these children retrospectively.

METHODS. Children who had endoscopically and serologically diagnosis of Celiac disease (0-18 years) followed at Istanbul Medeniyet University Goztepe Training and Research Hospital, Gastroenterology Clinic between 2010 and 2019 and age and sex matched controls were included into the study. The study consisted of 116 patients with celiac disease and 116 children without celiac disease who underwent upper gastrointestinal endoscopy due to chronic abdominal pain, nausea, vomiting, retardation of growth, diarrhea, etc. Serum vitamin-mineral levels, celiac antibodies measured at diagnosis and upper gastrointestinal endoscopy findings were obtained from hospital records.

RESULTS. Medical data of 116 children (39 boys, 77 girls; mean age $7,67 \pm 4,26$) with celiac disease and 116 controls (39 boys, 77 girls; mean age $7,88 \pm 4,26$) without celiac disease were analyzed. Endoscopic gastritis rate was lower in celiac disease group than the control group, pathologic esophagitis and *Helicobacter pylori* gastritis were similar in both groups. Lymphocytic gastritis rate was higher in the celiac group.

Hemoglobin, serum iron, ferritin, vitamin B12, calcium and folate levels were lower in the celiac disease group than the control group. Height standard deviation score, weight standard deviation score and body mass index values of the celiac patients were lower than the control group. No effect of *Helicobacter pylori* positivity on biochemical parameters among celiac patients was detected.

CONCLUSIONS. Children with celiac disease have low standard deviation score, weight standard deviation score and body mass index at the time of diagnosis and also have vitamin and mineral deficiencies. The association of this autoimmune disease with other upper gastrointestinal system diseases is still not clear. Therefore, it is important to take biopsy samples from esophagus and stomach in endoscopies performed for diagnostic purposes from children with celiac disease.

Key Words: Celiac Diseases, Endoscopy, Biopsy, Esophagitis, Gastritis.



İçindekiler

Şekil Listesi	x
Tablo Listesi	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 ÇÖLYAK HASTALIĞI.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe	4
2.1.3. Epidemiyoloji	5
2.1.4. Etyopatogenez.....	6
2.1.5. Klinik Belirtiler [5, 6, 8, 58]	12
2.1.6. Klinik Sınıflama	14
2.1.7. Tanı.....	18
2.1.8. Komplikasyonlar	24
2.1.9. Tedavi	25
2.2 ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM HASTALIKLARI.....	25
2.2.1. Özofajitler	25
2.2.1.1. Gastroözofageal Reflü/Reflü Özofajit	25
2.2.1.2. Eozinofilik Özofajit	26
2.2.2. Gastrit.....	28
2.2.2.1. Akut Gastrit	28
2.2.2.2. Kronik Gastrit.....	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM	32
3.1 ETİK ONAY	32
3.2 OLGULARIN SEÇİMİ	32
3.3 YÖNTEM.....	32
3.4 İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	45
5.1 TARTIŞMA	45
5.2 SONUÇ VE ÖNERİLER	50
Kaynaklar	52
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	65

Şekil Listesi

2.1:	Patogenez [28].....	8
2.2:	Buzdağı modeli [5].....	14
2.3:	Endoskopik Görünüm [28]	20
2.4:	Normal duodenal mukoza [78]	21
2.5:	Farklı derecelerde duodenal mukozal lezyonlar.....	22
4.1:	Olgu grubundaki hastaların endoskopi yıllarına göre tanı yaşı ortalamaları.....	35
4.2:	Olgu grubunun yaş dağılımlarının endoskopi yıllarına göre değerlendirilmesi.....	36
4.3:	Olgu ve kontrol grubunda H. pylori varlığının karşılaştırılması	39
4.4:	Gruplara göre Lenfositik gastrit oranları	40
4.5:	Olgu ve kontrol gruplarının geliş Hb, demir, ferritin, vitamin B12, kalsiyum, folat değerlerinin karşılaştırılması	42
4.6:	Çölyak ve H.pylori varlığına göre oluşturulan gruplar arasında geliş hemoglobin, demir, ferritin, vitamin B12, kalsiyum, folat değerlerinin karşılaştırılması	44

Tablo Listesi

2.1:	ÇH tanısında kullanılan serolojik testler ve çalışılan yöntemler	19
2.2:	ÇH tanısında kullanılan serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllük değerleri	19
2.3:	Çölyak hastalığının histolojik skorunun değerlendirilmesi	23
4.1:	Olgu ve kontrol grupları arasında cinsiyet oranlarının karşılaştırılması	34
4.2:	Olgu ve kontrol grupları arasında yaş, kilo, boy değerlerinin karşılaştırılması	34
4.3:	Çölyak ve H. pylori varlığına göre oluşturulan gruplar arasında yaş, boy, kilo ve VKİ değerleri karşılaştırılması	37
4.4:	Olgu ve kontrol grupları arasında özefagus, mide ve duodenum endoskopi bulgularının karşılaştırılması	37
4.5:	Olgu grubunun yıllara göre başvuru semptomlarının dağılımı	38
4.6:	Olgu ve kontrol grupları arasında özefagus, mide ve duodenum patoloji bulgularının karşılaştırılması	38
4.7:	Çölyak hastalığı tanısı olanlarda Marsh sınıflamasına göre H. pylori varlığı karşılaştırılması	39
4.8:	Olgu ve kontrol grubunda lenfositik gastrit varlığının karşılaştırılması	40
4.9:	Olgu ve kontrol gruplarının laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	41
4.10:	Çölyak ve H. pylori varlığına göre oluşturulan gruplar arasında laboratuvar bulguları karşılaştırılması	43
4.11:	Çölyak grubunda H. pylori +/- olguların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	43

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AGA	Antigliadin Antikor
AGAI	American Gastrointestinal Association Institute
ALP	Alkalen Fosfataz
AMA	Anti Mitokondriyal Antikor
ANA.....	Anti Nükleer Antikor
Antids DNA.....	Anti Double-Strained DNA Antikor
aPTT.....	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ARA.....	Anti Retikülin Antikor
ASMA	Anti Düz Kas Antikorları
Ca	Kalsiyum
CD	Celiac Disease
ÇH	Çölyak Hastalığı
DM.....	Diabetes Mellitus
dTG.....	Doku Transglutaminaz
EEG	Elektroensefalografi
ELİSA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMA	anti Endomisyum Antikoru
EÖ	Eozinofilik Özofajit
ESPGHAN.....	Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği
GİS.....	Gastrointestinal Sistem
GÖRH.....	Gastro Özofageal Reflü Hastaalığı
GWAS.....	Genomwide Association Studies
H.pylori	Helicobacter Pylori
Hb.....	Hemoglobin
HLA.....	Human Lökosit Antijen
IFA	Immunofluorescence Assays
IFN-γ	interferon- γ
IgA	İmmunoglobulin A
IgE	İmmunoglobulin E
IgG.....	İmmunoglobulin G
IKY.....	İmmuno Kromatografik Yöntem
IL	İnterlökin

İB.....	İnce Barsak
İEL.....	İntraepitelyal Lenfosit
LKM-1	Liver Kidney Mikrozomal Antikor Tip 1
Mg.....	Magnezyum
NIH	National Institute of Health
NSAİİ.....	Non Steroid Antiinflatuvar İlaçlar
OH	Hidroksi
Ort	Ortalama
P	Fosfor
PT	Protrombin Zamanı
PTH.....	Parathormon
SDS.....	Standart Deviasyon Skorları
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SNP	Single Nükleotit Polimorfizmler
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TGF.....	Transforming Growth Factor
Th	T helper
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
VKİ.....	Vücut Kitle İndeksi

GİRİŞ ve AMAÇ

Çölyak hastalığı genetik olarak yatkın bireylerde, buğdayda bulunan gluten veya arpa ve çavdarda bulunan ilgili prolaminlere maruziyet sonucu gelişen, genellikle malabsorbsiyonla seyreden ince barsakta karakteristik lezyonlar yapan, glutensiz diyet ile klinik düzelme gösteren otoimmün bir hastalıktır. Hastalar asemptomatik olabileceği gibi, hastalık malabsorbsiyon semptomları ve ekstraintestinal bulgularla prezente olabilir. Demir eksikliği anemisi, karaciğer enzim yükseklikleri, tip1 diyabetes mellitus (DM), otoimmün tiroidit, sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıklar, osteopeni, osteoporoz, down sendromu, turner sendromu gibi genetik hastalıklar eşlik edebilir. Tüm bu nedenlerden dolayı, çölyak hastalığı oldukça önemli bir toplum sağlığı sorunu oluşturmaktadır [1].

Gluten terimi buğdayın tüm protein bileşenini karşılar, gliadin ise glutenin alkolde çözünen halidir ve ince barsak mukozası için toksiktir. Gliadin epitel hücrelerinde yıkıma yol açarak interlökin-15 ekspresyonunu artırır, artmış interlökin-15 ekspresyonu ise intraepitelyal lenfositleri aktive eder. Enfeksiyonlar sırasında veya değişen geçirgenlik sonucunda, gliadin lamina propriada doku transglutaminazı tarafından deamine olarak antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki HLA DQ2 (veya HLA DQ8) ile etkileşime girer. Gliadin T hücre reseptörü aracılığı ile CD4 T hücrelerine sunulur, bu durum sitokin salınımına neden olarak doku hasarına neden olur. Böylece villus atrofi ve kript hiperplazisi meydana gelir.

Çölyak hastalığı olan kişilerde glutenin alkolde çözünen prolamin kısımlarına (buğdayda gliadin, arpada hordein, çavdarda sekalin) karşı intolerans, yaşam boyu mevcuttur [2].

Çölyak hastalığı tanısı serolojik testler ve ince barsak biyopsisi ile konur. Tanıda ilk basamak, serolojik testlerdir. Biyopsi materyalinde karakteristik histopatolojik bulguların gösterilmesi ise tanıda altın standarttır. Çölyak hastalığının klinik özelliklerini gösteren ve/veya serolojik testleri pozitif olanlara tanının kesinleştirilmesi için endoskopik biyopsi yapılmalıdır. Çölyak hastalığında major histopatolojik bulgular villuslarda atrofi, kript hiperplazisi, villus kript oranının azalması ve intraepitelyal lenfosit (IEL) sayısının artmasıdır (>40 lenfosit her 100 enterosit). Villus atrofisi normal villus yapısının korunmasından, parsiyel ya da yaygın atrofiye kadar değişik derecelerde görülebilir.

Bu çalışmada İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji polikliniğinde çölyak hastalığı tanısıyla takip edilen hastalar ile polikliniğe karın ağrısı, bulantı, kusma, büyüme geriliği gibi sebeplerle başvuran, bu nedenle endoskopi yapılan, çölyak hastalığı olmayan hastalar arasında üst gastrointestinal sistem endoskopi bulguları, patoloji bulguları ve geliş hb, demir, ferritin, vitamin B12, 25 hidroksi vitamin D, kalsiyum, fosfor ve folat düzeyleri arasında fark olup olmadığının ortaya konması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1 ÇÖLYAK HASTALIĞI

2.1.1. Tanım

Çölyak hastalığı (ÇH) genetik yatkınlığı olan bireylerde, buğdayda bulunan gluten veya arpa ve çavdarda bulunan ilgili prolaminlere maruziyet sonucunda ortaya çıkan, yaşam boyu süren immun aracılı bir sistemik bozukluktur [3]. Diyare, aftöz stomatit, kilo kaybı ve malabsorbsiyon ile karakterize bir hastalık olan tropikal sprue hastalığı benzeri bulgular göstermesi nedeni ile daha önceleri çölyak sprue olarak da adlandırılmıştır [4]. Bir enteropati olarak bilinmesine rağmen son zamanlarda ortaya konulan ve belirginleşen gastrointestinal sistem dışı bulguları ile her sistemin hastalığı haline gelmiştir [5]. Hastalığın başlangıç yaşı çoğunlukla çocukluk çağı ve adölesan dönem olmakla beraber erişkin dönemde de ortaya çıkabilir [6].

Hastalık ince barsak (İB) mukozasında intraepitelyal lenfosit (İEL) artışı, kript hiperplazisi ve villus atrofi bulguları ile tanı alır [7]. Ancak endoskopi ve biyopsi yapılmadan önce tanıda ilk basamak olan anti gliadin antikor (AGA), anti-doku transglutaminaz antikor (anti-dTG) ve/veya anti-endomisyum antikor (EMA) saptanması önemlidir. Tanı sonrasında sıkı glutensiz diyet ile bu antikor düzeylerinin düşmesi veya tamamen kaybolması beklenir [6-8].

Hastalarda barsak mukozasında oluşan inflamatuvar hasar sonucunda malabsorbsiyon gelişir ve buna bağlı olarak ishal, karın şişliği, yağlı dışkı, büyüme gelişme geriliği gibi klinik bulgular ortaya çıkar. Ancak hastalar atipik şikayetlerle de başvurabilir. Bunların başlıcaları; tedaviye

dirençli demir eksikliği anemisi, boy kısalığı, puberte gecikmesi, aftöz stomatit, serum transaminaz yüksekliği, artrit, alopesi, diş ve diş eti bozuklukları, infertilite, tekrarlayan düşüklerdir. Bu formdaki hastalar genelde ileri yaşta tanı alan hastalardır [9].

Hastalığın patogeneğinde genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve immun yanıt yer alır. Hastalığın başlangıç yaşı, mukozal hasarın şiddeti, diyet alışkanlığı ve cinsiyetin klinik farklılıklardan sorumlu olabileceği belirtilmektedir [10]. ÇH için yüksek riskli gruplar birinci derece akrabalarında ÇH bulunanlar, Tip 1 diabetes mellitus (DM) tanısı alanlar, otoimmün tiroid hastalığı (Hashimoto tiroidit) olanlar, primer biliyer siroz tanısı ile takip edilen hastalar, turner sendromu veya down sendromu olan bireylerdir. İrritabl barsak sendromu tanısı konulmuş veya mikroskobik kolitli hastaların %20 sinde ÇH vardır [11].

2.1.2. Tarihçe

Çölyak hastalığı 2000 yıldır bilinmekte olup ilk olarak Antik Yunan'da Kapadokyalı hekim Aretaeus tarafından Yunanca karın anlamına gelen “koelia” kelimesinden türetilerek “koiliakos” olarak adlandırılmış olup yetişkinlerin bir malabsorbsiyon sendromu olarak tanımlanmıştır. Bugün bilinen tanımı ise 19. yüzyılın sonunda bir İngiliz doktor olan Samuel Jones Gee tarafından yapılmıştır. Gee, hastalığın tüm yaş gruplarını etkilediğini ve tedavinin diyetle sağlanacağını ortaya koymuştur. Hollandalı pediatrist Willem Karel Dicke İkinci Dünya Savaşı sırasında hastalığın relapslarının azaldığını ancak savaştan sonra relapsların arttığını gözlemlemiş ve bunun savaş sırasında tahıl ürünlerinin tüketiminin azalmasına bağlı olduğunu belirtmiştir. Bu, hastalığın etyolojisi ve buna yönelik tedavisi ile ilgili ilk gelişmedir. Glutensiz diyet erişkinlerde ilk olarak 1952'de kullanılmıştır. Daha sonra 1954 yılında Paulley, hastalığın karakteristik intestinal lezyonlarını tanımlamıştır. Birkaç yıl sonra, per oral intestinal biyopsi tekniklerinin gelişmesi ile hastalığın cerrahi örneklerde tanımlanan karakteristik histopatolojik bulguları doğrulanmış, hedef organın ince barsak olduğu belirlenmiştir. 1978'de intestinal dokuda gliadine karşı hücrel immun reaksiyon tanımlanmıştır. 1986'da Howell ve arkadaşları ÇH ile insan lökosit antijeni (HLA) DQ2 haplotipleri arasında ilişki olduğunu

göstermiştir. Marsh histolojik sınıflama sistemi 1992'de geliştirilmiştir. 1997'de doku transglutaminaz (dTG) enziminin otoantijen olduğu gösterilmiştir. 1998'de Molberg ve arkadaşları dTG'nin gliadini modifiye ederek T hücre yanıtını arttırdığını belirtmiştir [12].

2.1.3. Epidemiyoloji

Çölyak hastalığı epidemiyolojisi buzdağına benzer, ciddi malabsorbsiyonun klasik semptomları olan hastalardan daha fazla sayıda asemptomatik veya hafif semptomu olan hastalar mevcuttur. Tanı konmamış çölyak hastalarının bilinen çölyak hastalarına oranının 7-10/1 olduğu düşünülmektedir [1].

Hastalığın sıklığı tüm dünyada giderek artan bir eğri çizmektedir. Avrupa kökenli toplumlarda 1/85-1/300 (ortalama 1/100) arasında bildirilirken ülkemizde yapılan bölgesel çalışmalarda çocuklarda %1 civarında, erişkinlerde %0,8-1,3 arasında saptanmıştır [13-15]. ÇH'nın çevresel bileşenleri (besinle alınan glutenin miktarı ve kalitesi, bebek beslenme şekilleri, enfeksiyonlar, barsak mikrobiyota kolonizasyonu vb.) zaman içindeki bu artıştan sorumlu tutulmaktadır [16]. Ayrıca son dönemde yoğun bir şekilde yapılan çölyak hastalığının patogenezi ve genetik mekanizması hakkındaki çalışmalar neticesinde, hastalığın tanı ve takibine yönelik, doku transglutaminaz antikorları (dTG IgA ve IgG), anti endomisyum antikoru (EMA) ve HLA-DQ2/DQ8 gibi, yüksek özgüllüğe ve duyarlılığa sahip, serolojik ve genetik belirteçlerin kullanımı yaygınlaşmış, böylece daha önceden tanı konulamayan, çok sayıda sessiz ve atipik çölyak hastalarına tanı konulabilir hale gelinmiştir [17].

Ülkemizde 2006- 2008 yılları arasında Prof. Dr. Buket Dalgıç tarafından organize edilen ve hemen hemen Türkiye'deki tüm Çocuk Gastroenterologlarının katıldığı, yaşları 6-17 arasında olan, 62 farklı şehirdeki 20190 çocukta bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Olgulara ilk planda tarama yöntemi olarak serum dTG IgA çalışılmıştır. Serolojik taramada pozitif gelen olgulara anti EMA ileri tetkik amaçlı bakılmış ve pozitif saptanan hastalara ince barsak biyopsisi yapılmıştır. Olgulara izole immunglobulin-A (Ig-A) eksikliği dışlandıktan sonra seropozitif saptanan 215 olgunun 95'inde biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı tespit

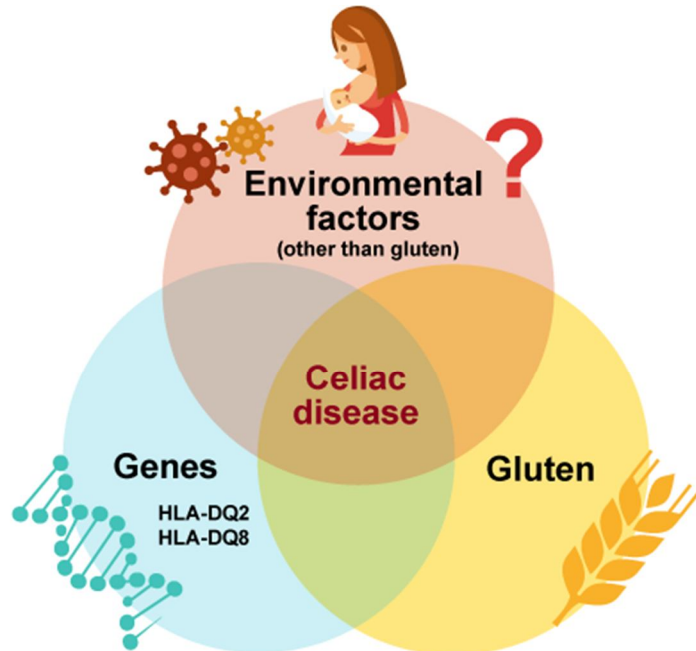
edilmiştir. Bu çalışmada, ülkemizdeki ÇH sıklığı 1/212 (% 0,47) olarak bildirilmiştir [18].

Avrupa'da yakın zamanda yayınlanan, çok merkezli bir çalışmada geniş bir populasyon araştırılmış, dört farklı ülkede genel prevalansı ortalama olarak %1 bulunmuştur. Ülkeler arasında varyasyonlar Finlandiya'da %2, İtalya'da %1,2, Kuzey İrlanda'da %0,9 ve Almanya'da %0,3 olarak belirlenmiştir. Bu ülkeler benzer buğday tüketim seviyelerine ve benzer Human Lökosit Antijen (HLA) haplotip frekanslarına sahip olsalar da ÇH' nın değişen yaygınlığı, diğer çevresel ve/veya genetik faktörlerin hastalık sonuçlarını önemli ölçüde etkileyebileceğini düşündürmektedir [19, 20].

Tip 1 DM, Hashimoto tiroiditi hastaları ve akrabalarında ÇH olanlarda sıklığı artmıştır [6]. Irak'ta yapılan bir çalışmada Tip1 DM hastalarında sıklığı %11.2, Kuveyt'te yapılan çalışmada kronik ishalli çocuklarda %18.5 olarak bulunmuştur [21].

2.1.4. Etiyopatogenez

Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın bireylerde tahıl ve tahıl ürünlerinde bulunan glutene karşı duyarlılık sonucu gelişen otoimmün bir hastalıktır.



a) Gluten

Çölyak hastalığı, arpa, çavdar ve buğdayda bulunan proteinlerin tüketilmesi ile tetiklenir. Hastalığı aktive eden proteinler yaygın olarak “gluten” olarak adlandırılrsa da gluten sadece buğdaydaki aktive edici proteini kapsar. Gluten, gliadin ve glutenin olmak üzere hastalığı aktive edici 2 tip proteini içerir [22-24]. Arpa ve çavdardaki hastalığı aktive edici proteinler sırasıyla hordein ve sekalindir. Yulafın toksik etkisi tartışmalıdır, ancak halen tam güvenli kabul edilmemektedir. Pirinç ve mısır ise toksik prolamın içermeyen, tamamen güvenli olan ve bu hastaların tüketebileceği tahıllardır [7].

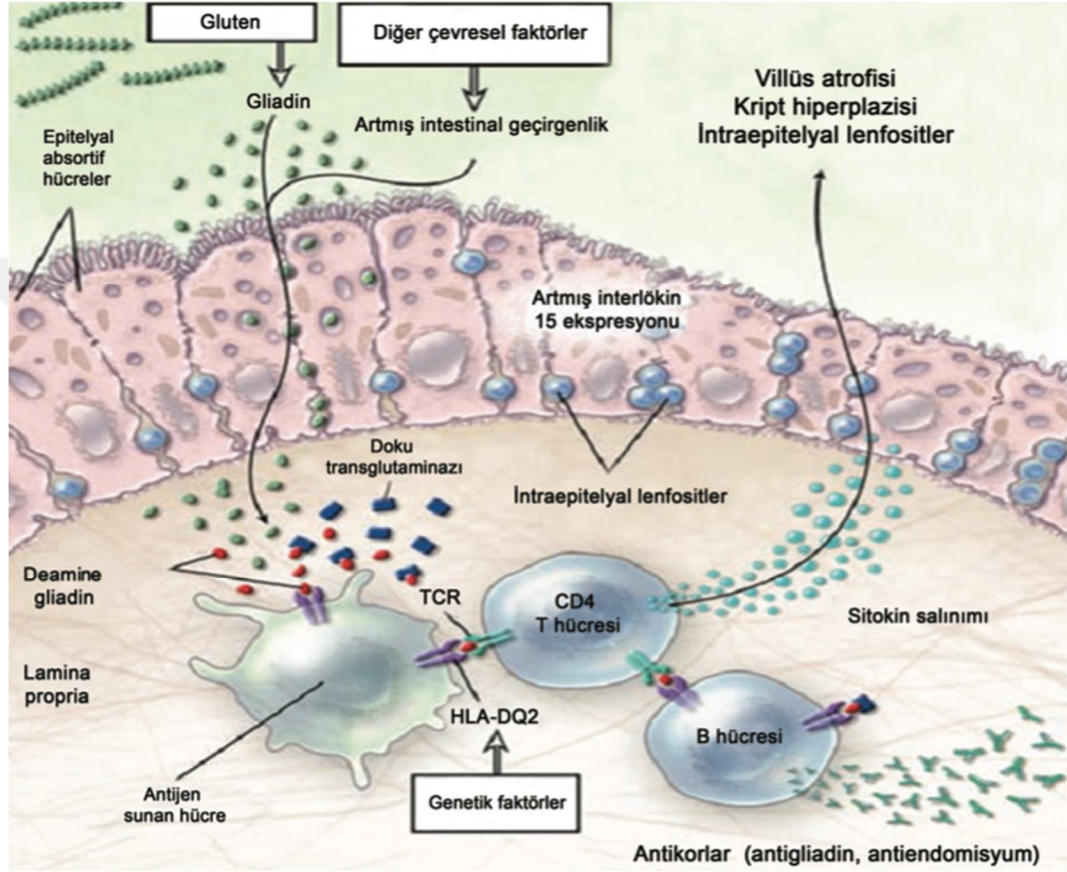
Gliadinler, gluteninler, hordeinler ve sekalinler yüksek prolin ve glutamin içeriğine sahiptir. Yüksek prolin içeriği bu proteinleri gastrik, pankreatik ve barsak fırçamsı kenar enzimleri tarafından proteolitik sindirime karşı dirençli yapar; çünkü bu enzimlerin prolil endopeptidaz aktivitesi eksiktir. Bunun sonucunda aminoasit içeren prolin ve glutaminden zengin büyük peptid fragmanları ince barsakta birikir. Bu peptidler barsak enfeksiyonları sırasında veya barsak geçirgenliğinde bir artış olduğunda barsağın epitel bariyerinden geçerek lamina propriada bulunan antijen sunan hücrelerle etkileşime girer [25, 26].

Besinlerle alınan glutenin gliadin kısmı lamina propriadan emilir ve antijen sunan hücreler (büyük dendritik hücreler) aracılığı ile HLA DQ2 ve DQ8 hücre yüzey antijenleri ile bağlanır, sonra T hücreleri duyarlılaşır; α - ve β - T hücre reseptörleri uyarılır. Bu olayların devamında dTG gliadin peptidlerini deamine ederek daha kuvvetli T hücre yanıtının oluşmasına sebep olur. Lamina propriada bulunan CD4 T lenfositler inflamatuvar sitokinler salarlar, böylelikle fibroblastların dokuda toplanmasına neden olurlar. Fibroblastlardan salınan matriks metalloproteinazları da barsak hasarına yol açar [27].

b) Mukozal İmmünite

Çölyak hastalığına sahip bireylerde, gliadin epitel hücrelerinde yıkıma yol açarak interlökin-15 ekspresyonunu artırır, artmış interlökin-15 ekspresyonu ise intraepitelyal lenfositleri aktive eder. Enfeksiyonlar sırasında veya değişen geçirgenlik sonucunda, gliadin lamina propriada

doku transglutaminazı tarafından deamine olarak antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki HLA-DQ2 (veya HLA-DQ8) ile etkileşime girer. Gliadin T hücre reseptörü aracılığı ile CD4 T hücrelerine sunulur, bu durum sitokin salınımına neden olarak doku hasarına neden olur. Böylece villus atrofi ve kript hiperplazisi meydana gelir.



Şekil 2.1: Patogenez [28]

c) Genetik Faktörler

Çölyak hastalığı çevresel ve genetik faktörlerin birlikte etkisi sonucu meydana gelen multifaktöryel genetik bir bozukluktur. Günümüzde çölyak hastalığı olan bireylerin doğuştan genetik yatkınlığa sahip olduğu ancak bunun çevresel koşullar altında hastalığa dönüştüğü kabul edilmektedir [29].

Gliadin ve glutenin içeren gluten kritik bir çevresel bileşen olup, hastalığın kalıtımında hem HLA hem de HLA olmayan genlerin predispozan genetik faktörler olduğu düşünülmektedir. Çölyak hastalığının monozygotik ikizlerin

her ikisinde de görülme oranı %75 ile çok yüksek iken bu oran dizigotik ikizler arasında da %11'e kadar düşmektedir [30]. Bu güçlü kalıtım aile çalışmalarında da belirgin olup ÇH riski etkilenen bireylerin kardeşleri için de yaklaşık %10'dur [31]. Çölyak hastalığında genetik yatkınlığın %40'ını Sınıf-II HLA molekülleri oluşturur. HLA olmayan çeşitli genlerin de ÇH için genetik risk artışında etkisinin bulunduğu belirtilmiştir [29]. Önemli iki HLA geni olan HLA-DQA1 ve HLA-DQB1'deki allelik varyantların spesifik çiftleri ÇH ile birinci dereceden ilişkilidir. HLA-DQA1 ve HLA-DQB1, 6. kromozomun p21 bölgesinde bulunmaktadır. HLA-DQA1 çölyak hastalığıyla ilişkili HLA heterodimerlerinin α zincirini kodlarken, HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 proteinleri antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunan heterodimerlerdir. DQ2 ÇH olan bireylerin %90'ından fazlasında ve genel popülasyonun %20-30'unda bulunurken; DQ8 ÇH olan bireylerin %5-10'unda ve genel popülasyonun yaklaşık %10'unda bulunur [32, 33]. Avrupa ve Kuzey Amerika toplumlarında DQ2 sıklığı yüksektir buna rağmen bu DQ2 pozitif kişilerin çok azında ÇH bildirilmiştir [34].

HLA-DQ'nin yapısındaki farklı heterodimer kombinasyonları klinik ve fenotip olarak farklı ÇH tipleriyle ilişkilidir. ÇH için en yüksek riske sahip HLA-DQ2 heterodimeri DQA1*0501, DQB1*0201 kombinasyonudur ve "DQ2-5" olarak adlandırılır. HLA-DQ2-2 olarak ifade edilen DQA1*0201 ve DQB1*0202 tarafından oluşturulan HLA-DQ2 molekülü HLA-DQ2-5'e göre daha düşük ÇH riskine sahiptir [35].

Çölyak hastalığı için genetik yatkınlığı etkileyen bir diğer faktör de bulunan gen sayısı ve aralarındaki cis-trans bağlantı şeklidir. Örneğin HLA-DQ2 homozigotluk durumunda, heterozigotluktan en az beş kat daha yüksek riskle hastalık gelişimine sebep olur. Homozigotlardan DQB1*02 ve DQA1*05'i her iki kromozomda cis formunda bulunduran veya ikinci bir DQB1*02 alleli diğer haplotipte taşıyan bireyler hastalık için daha büyük risk taşırlar [36].

Belirli HLA allellerinin varlığı hastalığa yatkınlığın yanı sıra, klinik fenotipini de belirlemede yardımcı olur. Örnek olarak HLA-DQB1*0201 homozigotluğu ciddi intestinal hasara neden olurken inatçı çölyak hastalığı ve tip-II enteropati ilişkili T-hücre lenfoma gelişimi ile HLA-DQ2 homozigotluğu arasında yakın ilişki gösterilmiştir [37]. HLA-DQ2 homozigotluğunun erken

yaşıta belirlenmesi, bu tip ciddi komplikasyonların gelişmesini önlemede önemli bir etken olarak değerlendirilmektedir [38].

HLA tiplendirmesi ÇH için riski belirlemede yararlı olsa da hastalığın gerçek prevalansını belirlemede yeterli değildir. Genel popülasyonda HLA-DQ2/DQ8 prevalansı yaklaşık %30-40 oranında olmasına karşın, ÇH prevalansı bunun çok altında olup, yaklaşık %0,5-1,4'tür. Bu oranlar hastalığın genetik yapısında HLA dışı genetik faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmektedir. Özellikle 2006 yılından sonra, genom çalışmalarındaki, genomwide association studies (GWAS), gelişmelerden sonra diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, ÇH ile ilgili de birçok genetik çalışma yapılmıştır. 2006 yılından önce daha çok HLA genleri üzerinde durulurken, genom haritalama çalışmalarıyla birlikte, non-HLA gen bölgeleri ve “single nükleotit polimorfizmler” (SNP) üzerindeki çalışmalar artış göstermiştir [39]. Eş zamanlı olarak bulunan bu yeni non-HLA gen lokuslarının, romatoid artrit, Tip-1 Diabetes Mellitus (DM), otoimmün hipotiroidi, psöriazis, Sistemik Lupus Eritematosus (SLE), multiple skleroz gibi birçok otoimmün hastalıkta da ortak rol aldıkları görülmüştür [40]. Yapılan yeni çalışmalarda, ÇH patogenezinin sorumlu olan, IL-2, IL-2A, IL-10, IL-12, IL-18, IFN- γ gibi sitokinlerle ilişkili, hem özel genetik lokuslar, hem de özel SNP yapıları gösterilmiştir [41].

Ülkemizde Tüysüz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, çölyak hastalıklı olgularda HLA-DQA1*05 – DQB1*02 sıklığını kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek oranda saptamıştır [42]. Benzer bir çalışmada, Erkan ve arkadaşları, hasta grubunda HLA A25, B8, DR18 ve DQ2 antijenlerinin topluma göre daha sık olduğunu bildirmiştir. Çalışmada ÇH oluşma riskini, HLA B8 pozitifliğinin 5 kat, DQ2 pozitifliğinin ise 9 kat artırdığı belirtilmiştir. Bu alleller içerisinde HLA A25'in Türk toplumuna özel riskli bir allel olabileceği ileri sürülmüştür. HLA B4 antijeninin ise ÇH'nda koruyucu rolü olduğu vurgulanmıştır [43].

Gluten absorbe edildikten sonra HLA DQ2 veya DQ8 eksprese eden lamina proprianın antijen sunan dentritik hücreleri, gliadin peptidlerinin, uyarılmış T lenfositlere sunumunu sağlar. Bu lenfositler daha sonra immünglobulin üretmeleri için B lenfositleri ve esas olarak interferon gama (IFN- γ) olmak üzere interlekin 4-5-6-10 (IL 4-5-6-10), tümör nekrozis faktör alfa (TNF

alfa), transforming growth faktör beta (TGF beta) gibi sitokinleri salgılaması için T lenfositleri indükler. Bu sitokinler enterositlere zarar vermekle kalmaz ayrıca HLA sınıf 2 üretimi yapan hücreleri sensitize ederek enterositlerin doğrudan hasarlanmasına sebebiyet verirler [34]

Diğer HLA ile ilişkili hastalıklarla karşılaştırıldığında HLA genleri ile ÇH arasında daha güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte HLA, ÇH'nda genetik riskin sadece %36- 53'üden sorumludur. Ayrıca toplumun yaklaşık üçte biri HLA DQ2 genlerini taşıdığından HLA'nın tek başına ÇH gelişimi için yeterli olmadığı bilinmektedir [44]. Son zamanlarda GWAS ile ÇH'nda non-HLA genlerinin haritaları çıkarılmıştır [44, 45]. ÇH'nın patogeneğinde non-HLA genlerinin HLA'dan daha fazla katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir. Bugüne kadar hastalığa eğilim oluşturan yaklaşık 13 adet gen lokusu izole edilmiştir [46, 47]. COELIAC1 (kromozom6 HLA DQ2/DQ8), COELIAC2 (5q31-33), COELIAC3 (2q33), COELIAC4(19p13.1), IL-2, IL-21, 4p27, 3p21, 3p25, 3p26, 6q25, 12p24 gen lokuslarının hastalığa eğilim yarattığı bildirilmiştir [45, 48, 49].

d) Çevresel Faktörler

Çölyak hastalığı oluşumunda gluten maruziyeti ve genetik yatkınlığın yanı sıra çevresel faktörlerin de önemli yeri bulunmaktadır.

Hastalığın prevalansı artış göstermeye devam ederken, emzirme ve gluten maruziyetinin zamanlaması gibi erken bebek besleme uygulamalarında önleyici stratejiler araştırılmaktadır. Emzirmenin ÇH riski üzerine etkisi olup olmadığını araştıran çalışmalar bulunmaktadır [50].

ESPGHAN 2016 yılında anne sütü ile beslenmeyi sağlığa yararlı etkileri sebebiyle teşvik etmekle birlikte, gluten alımı başladığında anne sütü alıyor olmanın ÇH riskini azaltması ile ilgili kanıtlanmış veri olmadığını bildirmiştir. Glutenin 4-12 aylar arasında diyetle eklenebileceği, ancak gluten başlama yaşının ÇH veya ÇH otoimmunitesi geliştirme riskini etkilemediği bildirilmiştir. Büyük ölçekli randomize kontrollü çalışma olmamasına rağmen ilk aylarda büyük miktarlarda gluten tüketiminden kaçınılması önerilmektedir [51].

Artmış toplam enfeksiyon sayısının ve solunum yolu enfeksiyonlarının (özellikle ilk 18 ayda) çocukluk döneminde ÇH riskini artırdığı belirtilmiştir [52]. Benzer şekilde gastrointestinal sistem enfeksiyonları ve rotavirus çocuklarda ÇH gelişimi için risk faktörü olarak rapor edilmiş ve rotavirus aşısı ile koruyucu etki sağlandığı gösterilmiştir [53]. *Helicobacter pylori* kolonizasyonunun çölyak hastalığı riskini azaltabildiği gösterilmiştir [54].

Antibiyotik tedavi ve proton pompa inhibitörü kullanımı, in utero maternal demir kullanımına maruziyet de ÇH riski ile ilişkili bulunmuştur [55-57]. Fakat ÇH riski ile antibiyotiklere in utero maruziyet arasında ilişki gösterilememiştir [56].

2.1.5. Klinik Belirtiler [5, 6, 8, 58]

Gastrointestinal Belirtiler:

- Erken Başlangıçlı (2 yaş altı)
 - Kronik ishal/steatore
 - İştahsızlık
 - Kilo alamama
 - Karın şişliği (Abdominal distansiyon)
 - Kas erimesi, cilt altı yağ dokusunun kaybolması
 - Apati ve huzursuzluk
 - Hipotoni
- Geç Başlangıçlı (Çocukluktan erişkin döneme kadar her yaş)
 - İshal veya sulu dışkılama
 - Bulantı-Kusma
 - Karında rahatsızlık hissi/şişkinlik (dispepsi)
 - Tekrarlayan karın ağrısı
 - Kabızlık
 - Kilo kaybı

Gastrointestinal Sistem Dışı Belirtiler:

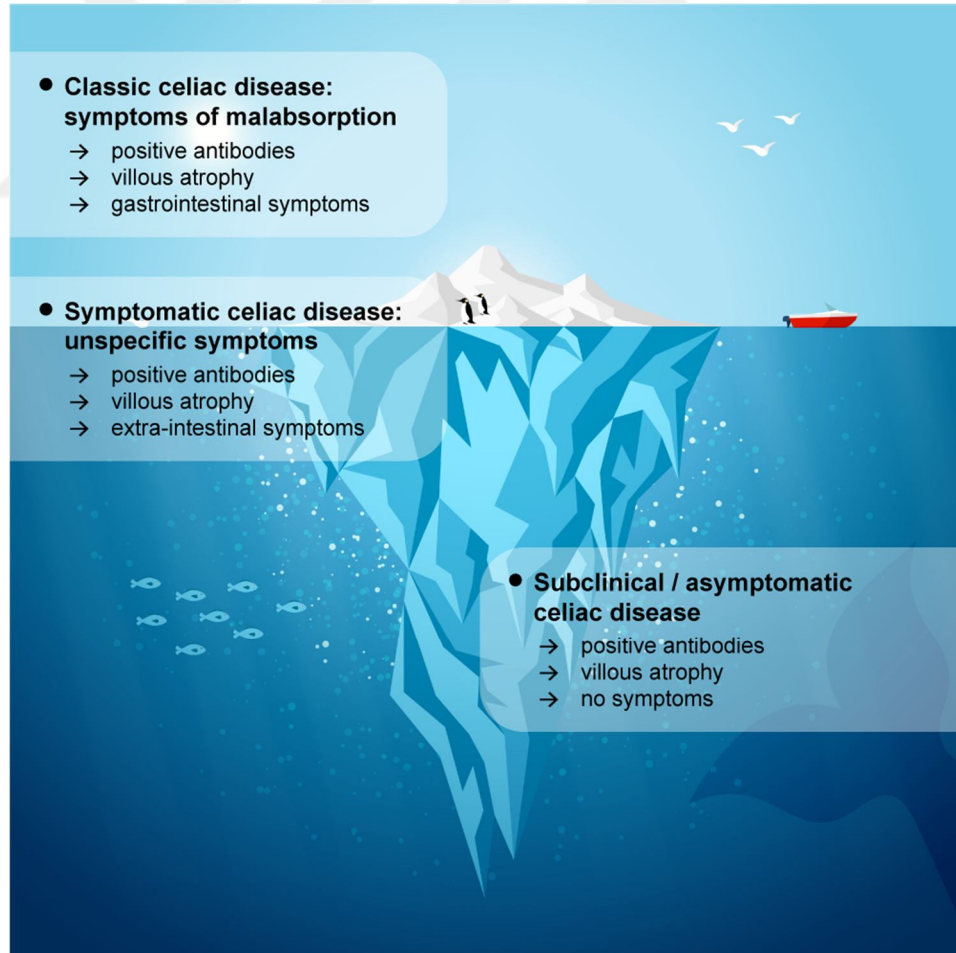
- Kas ve iskelet sistemi belirtileri
 - Kısa boy
 - Rikets
 - Osteoporoz
 - Diş mine tabakası bozuklukları
 - Artrit ve Artralji
 - Miyopati
- Mukoza-deri belirtileri
 - Dermatitis Herpetiformis
 - Tekrarlayan Aftöz stomatit
 - Vaskulit
- Hematolojik belirtiler
 - Anemi (demir/folat/Vitamin B12 eksikliği)
 - Lökopeni
 - Trombositopeni
 - Vitamin E veya Vitamin K eksikliği
- Üreme sistemi belirtileri
 - Puberte tarda
 - Adet düzensizlikleri/amenore
 - Tekrarlayan düşükler ve/veya infertilite
- Nöro-psikiyatrik belirtiler
 - Serebral kalsifikasyonla birlikte olan epilepsi
 - Serebellar ataksi
 - Periferik nöropati
 - Anksiyete, depresyon, demans, şizofreni, dikkat eksikliği, algı bozuklukları
 - Baş ağrısı

➤ Diğer Belirtiler

- Karaciğer enzim yüksekliği ve kronik hepatit
- Açıklanamayan kilo kaybı
- Yorgunluk, zayıflık
- Saç dökülmesi
- İntestinal lenfoma

2.1.6. Klinik Sınıflama

Çölyak hastalığı kliniği oldukça farklı ve değişken olabilir. Serolojik testlerin sayesinde semptomatik hastaların yanı sıra çok hafif bulguları olan hastalar bile tanı alabilmektedir. Toplum taramaları ile semptomatik olgulardan çok fazla sayıda asemptomatik olguların saptanması hastalığın “buz dağı” modeline benzetilmesine sebep olmuştur.



Şekil 2.2: Buzdağı modeli [5]

a) Klasik/Semptomatik Hastalık

Daha çok süt çocukluğunda ya da küçük çocuklarda, yaşamın 6.-24. Aylarında diyetle gluten alımı başladıktan sonra ortaya çıkan, tipik olarak büyüme-gelişme geriliği, kronik diyare(steatore), kusma, karın ağrısı, karın şişliği, kas zayıflığı, hipotoni, iştahsızlık gibi gastrointestinal bulgular ve malabsorbsiyonla karakterli formdur.

Diyetin gluten miktarına ve bireyin immünolojik yanıtına bağlı olarak haftalar, aylar içerisinde ortaya çıkabilir. En sık bulgu ishaldir, akut veya sinsi başlayabilir. Dışkı karakteristik olarak soluk, açık renkli, cıvık ve kötü kokuludur. Çocukta tekrarlayan şiddetli ishal atakları olabilir.

Kilo ve boy persentilleri malabsorbsiyon veya iştah azalmasına bağlı olarak yaşlarına göre düşüktür. Bu çocuklar D vitamini ve kalsiyum eksikliğine bağlı olarak sıklıkla rikets tablosu ile tanı alırlar. Nörolojik bulgular ve emosyonel olarak huzursuzluk eşlik edebilir.

Olgularda serolojik testler pozitif olup, biyopside klasik patolojik değişiklikler görülür. Glutensiz diyet ile bulgularda gerileme meydana gelir [8, 59].

b) Atipik Hastalık

Çoğunlukla 5-7 yaş üstü büyük çocuklar ve erişkinlerde görülür. Boy kısalığı, puberte tarda, infertilite, diş mine bozuklukları, aftöz stomatit, tedaviye yanıtız veya etyolojisi net belli olmayan demir eksikliği anemisi, osteoporoz veya osteopenik kemik hastalıkları, kronik artrit, kardiyomyopati gibi kalp kası bozuklukları, karaciğer fonksiyon bozukluğu, nörolojik bozuklukların yanında tekrarlayan karın ağrısı, bulantı-kusma, karın şişliği gibi irritabl barsak hastalığı düşündüren dispeptik yakınmalar, gastroözefageal reflü ve kabızlık gibi atipik intestinal yakınmalar ile saptanır. Olgularda serolojik testler pozitifdir, klasik patolojik değişiklikler görülür [6, 8, 46, 58-60].

c) Sessiz (Silent) Hastalık

Sağlam görünen bir çocuk veya erişkinde tarama sırasında tipik çölyak enteropatisinin saptanmasıdır. Bu vakalar asemptomatikler, bu nedenle

risk grubunda bulunan, 1. derece akrabalarında ÇH saptanmış ya da ÇH ile birlikte görülebilen diğer hastalıkları olan bireyler belli aralıklarla taranmalıdır. Bu grupta ÇH %4-5 sıklıkta bildirilmektedir [58, 59].

d) Potansiyel Hastalık

EMA ve/veya Anti-dTG pozitif olduğu halde, ince barsak biyopsileri normal veya minimal değişiklik gösteren (intraepitelyal lenfosit artışı gibi) olgulardır. Bu olguların genotipleri de DQ-2 veya DQ-8 gibi çölyak ile uyumlu doku gruplarındandır. Önceleri hiçbir bulguları olmamasına karşın sonraki yıllarda tipik gluten enteropatisi olma riski taşırlar, bu nedenle takip edilmeleri gerekir [8, 58, 61].

e) Latent Hastalık

Çölyak hastalığı ile uyumlu HLA grubuna sahip, çölyak hastalığını düşündürecek yeterli klinik belirti ve bulgu olmaksızın, ÇH'na özgü antikorların pozitif veya negatif, ince bağırsak biyopsisinin normal olduğu klinik tablodur.

Hastalığın klasik formu olan çocukluk çağında hayatı tehdit edici malabsorbsiyon tablosunun daha ileri yaşlarda görülen atipik erişkin tipi ÇH formuna dönüşmesi anne sütünün daha uzun ve yoğun olarak bebek beslenmesinde yer alması ve glutenin diyetle daha geç girmesi ile ilişkilendirilmiştir [8, 62-67]. Ancak 3 ay öncesinde bebek beslenmesinde gluten alınmasının yanı sıra 7 aydan sonra glutenin ilk kez verilmesinin de ÇH gelişme riskinde artışa sebep olduğunu gösteren yayınlar vardır. Dolayısıyla ek gıdalara başlama yaşının devam ettirilen anne sütüyle birlikte ideal olarak 4.-7. Aylar arasında olması gerektiği bildirilmektedir. Bu şekilde diyetle giren glutene karşı immünolojik toleransın sağlanması anne sütünün pek çok immunoaktif özelliği sayesinde daha olası görülmektedir [62, 64, 65].

Ayrıca ÇH'na eşlik eden diğer hastalıklar ve bazı sendromlar klinik değerlendirmede göz önünde bulundurulmalıdır, bu sebeple izlenen hastalar düzenli aralıklarla ÇH araştırması yapılmalıdır.

ÇH'na eşlik eden diğer hastalıklar ve sendromlar

- Otoimmün hastalıklar (Tip 1 Diabetes Mellitus, Otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi), Sjögren sendromu)
- Demir eksikliği
- Intrakraniyal kalsifikasyonlu epilepsi
- Serebellar ataksi
- Osteopeni/ Osteoporoz
- IgA nefropatisi
- Karaciğerin işlev bozuklukları ve hastalıkları
- Hiposplenizm
- Pankreatitis
- Üreme sistemi bozuklukları
- Atrofik glossit
- İdiyopatik pulmoner hemosiderozis
- Evans sendromu
- Depresyon
- Genetik hastalıklar (Down sendromu, Turner sendromu, Williams sendromu, Selektif IgA eksikliği)
 - Tip 1 DM tanılı çocuklarda ÇH sıklığının %4.5-7.4
 - Otoimmün tiroidit saptanan hastalarda ÇH sıklığının %7
 - Down sendromunda ise ÇH sıklığının %3.2-10.3 olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [68-70].

Fizik muayene bulguları da bu klinik tablolara göre değişir. Ama genel olarak klasik tablo malabsorbsiyon bulguları ile uyumludur. Açıklanamayan her tür klinik bulgu ve yakınmada ÇH'nın düşünülmesi ve ayırıcı tanıda yer alması yanlış olmayacaktır [71].

Çölyak hastalığı ile benzerlik gösteren diğer durumlar

- Geçici gluten intoleransı
- Geçici besine duyarlı enteropatiler (inek sütü duyarlılığı enteropatisi, soya ve diğer besin proteinlerine intolerans)
- Gastroenterit ve postenterit sendromları
- Eozinofilik enteropati

- Giardiazis
- Otoimmün enteropati
- Mikrovillus atrofisi
- Kazanılmış hipogamaglobulinemi (HIV)
- Primer immün yetmezlik
- Protein enerji malnutrisyonu
- İnce barsak lenfoması

2.1.7. Tanı

Çölyak hastalığı tanısı günümüzde Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Nutrisyon Topluluğunun (ESPGHAN) önerileri doğrultusunda konulmaktadır [72].

Çölyak hastalığı ESPGHAN tanı kriterleri (1990)

1. ÇH düşündüren öykü ve klinik bulguların varlığı
2. ÇH düşündüren seroloji sonuçları
3. ÇH ile uyumlu histopatolojik bulgular
4. Glutensiz diyet sonrası kesin klinik ve serolojik düzelme olması
5. Olguların iki yaşından büyük olması
6. ÇH ile benzerlik gösteren diğer durumların ayırt edilmesi.

Sonraki dönemde ÇH'ndaki oto-antijen doku transglutaminaz tanımlanmıştır. ÇH artık oldukça nadir görülen bir enteropati olmaktan çıkmış, insan lökosit antijeni (HLA)-DQ2 ve HLA-DQ8 haplotiplerine güçlü bir şekilde bağımlı olan yaygın bir multiorgan hastalığı yönünde değişmiştir ve ÇH özgü antikor testleri geliştirilmiştir.

ESPGHAN 2012 yılında gözden geçirilmiş yeni tanı kılavuzunu yayınlamıştır. Bu puanlama sistemine göre 4 ve üzeri puan alan hastalar çölyak tanısı almaktadır [3].

Çölyak hastalığı düşündüren olgularda tanıda ilk basamak serolojik testlerdir. Bu testlerle besinlerdeki proteinlere (gluten) ve barsak mukozasındaki yapısal proteinlere (endomisyum, retikülin, transglutaminaz) karşı oluşmuş antikorlar aranmaktadır [8, 58, 59].

Tablo 2.1: ÇH tanısında kullanılan serolojik testler ve çalışılan yöntemler

Test	Yöntem
Anti Gliadin antikor (AGA) IgA/IgG	ELISA
Endomisyum antikor (EMA) IgA	IFA, ELISA
Anti Retikülin antikor (ARA) IgA	IFA
Doku Transglutaminaz antikoru (anti dTG) IgA/IgG	ELISA, IKY

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay; IFA: Immunofluorescence assay; IKY: Immunokromatografik yöntem

Bu testlerin duyarlılığı ve özgüllüğünü belirlemek için birçok çalışma yapılmıştır.

Tablo 2.2: ÇH tanısında kullanılan serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllük değerleri

Testler	Duyarlılık (Sensitivite) %	Özgüllük (Spesifite) %
Anti dTG IgA	90-100	95-100
EMA IgA	93-100	98-100
AGA IgA	52-100	72-100
AGA IgG	83-100	47-94

Tanıda duyarlılığı en yüksek olan test Immunofloresan yöntemi ile bakılan EMA testidir. Ancak uygulaması daha zor, maliyeti daha yüksek ve özel eğitimli laboratuvar elemanlarına gereksinim duyulması sebebiyle yaygın olarak tercih edilmemektedir.

Anti dTG antikorları ELISA yönteminin yanı sıra immunokromatografik yöntem gibi farklı yöntemlerle çok hızlı ve kolay sonuç veren, güvenilirliği yüksek olması sebebiyle tarama testi olarak veya şüpheli olguları hızla saptamak amacıyla da kullanılabilir.

IgA yapısındaki antikorların 2 yaş altında ve IgA eksikliği olan hastalarda güvenilirliği azdır. O nedenle böyle durumlarda IgG yapısındaki antikorlar tercih edilir.

Doku gruplarının ÇH tanısındaki yeri giderek önem kazanmaktadır. HLA DQ2 ve HLA DQ8 ÇH için düşük özgüllüğe (%54), yüksek duyarlılığa (%96) sahiptir. HLA DQ tiplendirmesi özellikle ÇH dışlanması amacıyla kullanılmaktadır.

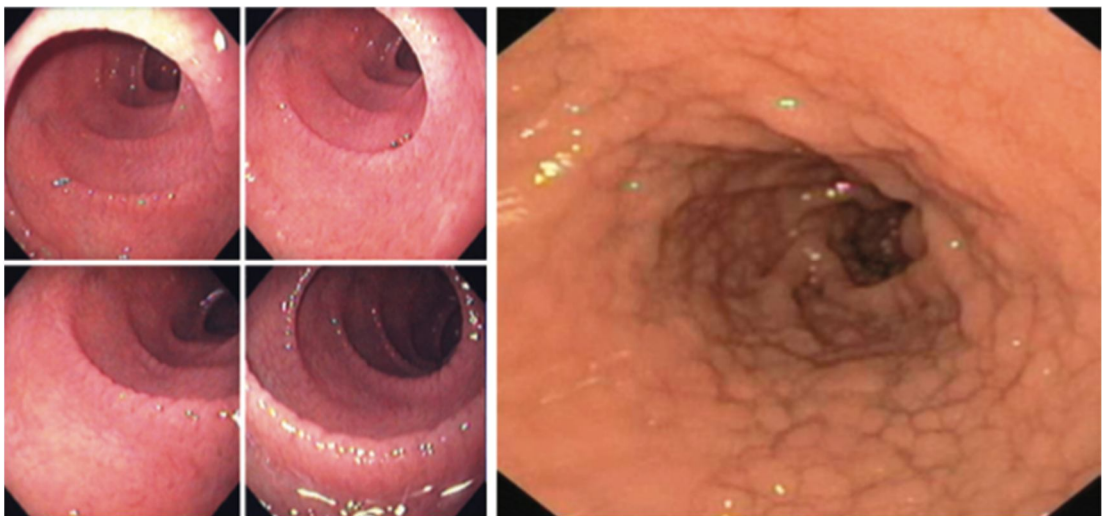
Testlerin yapılış tetkikleri, sonuçlanma süreleri, maliyetleri ve güvenilirlik oranları da göz önüne alındığında tarama çalışmaları için anti dTG, şüpheli durumlarda doğrulama için EMA, 2 yaş altında AGA ve seçici IgA eksikliğinde anti dTG IgG ve AGA IgG bakılması önerilmektedir [8, 58, 59, 73, 74].

Tanıda altın standart yöntem ise ince barsak biyopsisidir.

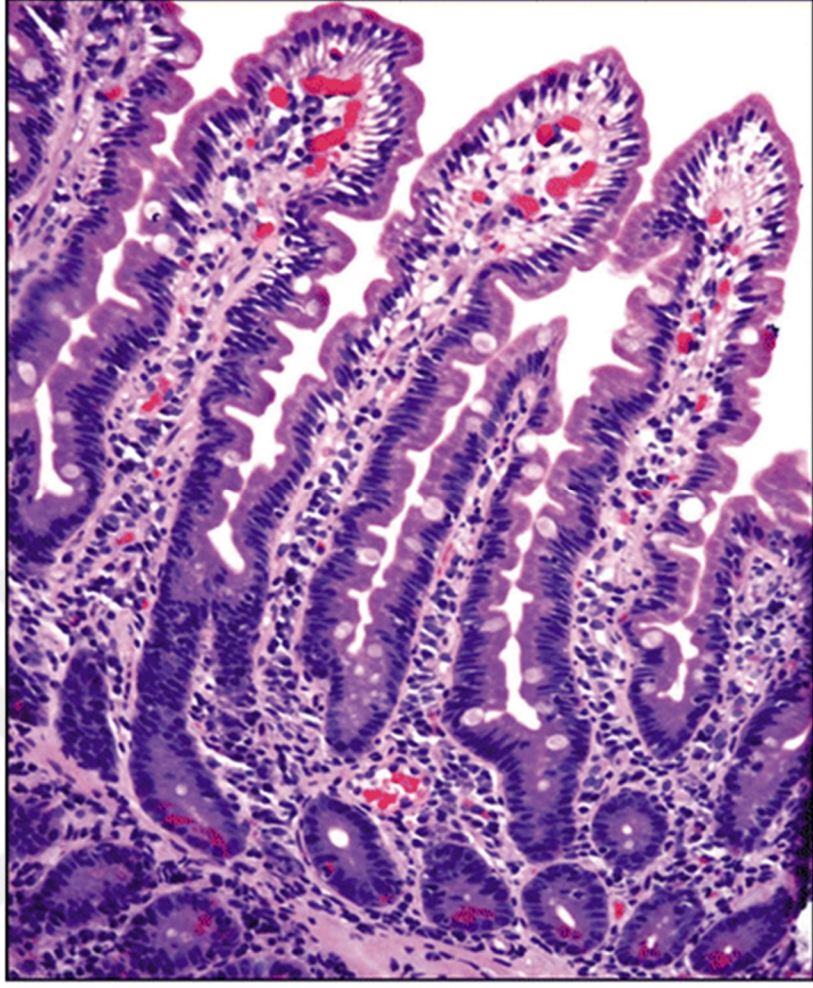
Biyopsiyi Ne zaman yapalım?

1. Amerikan Gastroenteroloji Derneği “şüphelenilen” bütün olgularda biyopsi yapılmasını önermektedir [75].
2. A.B.D Ulusal Sağlık Enstitüsü “(National Institute of Health = NIH)” pozitif seroloji varsa” veya “serolojik sonuçlar açık olarak tanısal değilse, ama klinik şüphe varsa” [76].
3. ESPGHAN ise “pozitif seroloji veya kuvvetli klinik şüphe varsa” biyopsi yapılmasını önermektedir [72].

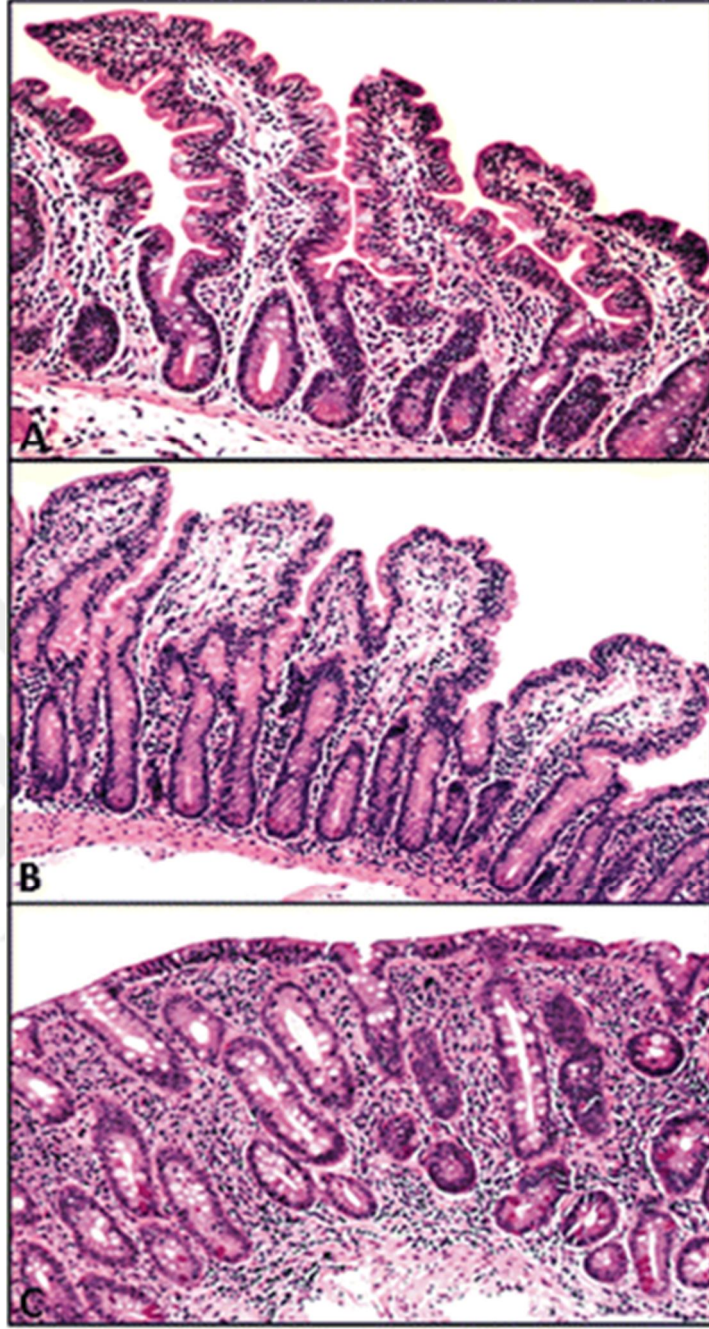
Biyopsi glutenli diyet alınırken yapılmalı ve yamalı tutulum olabileceği göz önüne alınarak bulbus, distal duodenumu da kapsayacak şekilde birden fazla örnek alınmalıdır [7, 8, 58, 59]. Amerikan Gastroenteroloji Derneği Enstitüsü (AGAI) tanı için ideal biyopsi sayısının 6 olduğunu belirtmiştir [77].



Şekil 2.3: Endoskopik Görünüm [28]



Şekil 2.4: Normal duodenal mukoza [78]



Şekil 2.5: Farklı derecelerde duodenal mukozal lezyonlar.

A: İnfiltratif tip (tip1) ya da non atrofik lezyon (grade A) normal kript/villöz yapı ve artmış IEL **B:** Destriktif tip (tip3b) ya da atrofik lezyon (grade B1) orta villus atrofisi ve diffüz artmış IEL **C:** yassı lezyon (tip3c ya da grade B2) total villus atrofisi ve diffüz artmış IEL (Hematoksilin-Eosin, 100'lük büyütme) [78]

Çölyak hastalığında görülen tipik biyopsi bulguları intraepitelyal lenfosit artışı, kript hiperplazi ve total villus atrofisidir [79]. Histopatolojik tanı için MARSH kriterleri esas alınmakla birlikte modifiye Marsh kriterleri kullanılmaktadır [80, 81].

Tablo 2.3: Çölyak hastalığının histolojik skorunun değerlendirilmesi

Modifiye Marsh-Oberhuber sınıflaması	
Tip	Histolojik Lezyon
Evre 0: (Preinfiltratif Evre)	Normal ince bağırsak mukozası
Evre 1: (İnfiltratif Evre)	İntraepitelyal lenfosit (İEL) sayısında artış
Evre 2: (Hiperplastik Lezyon)	Evre 1 + hiperplastik kriptler
Evre 3: (Destruktif Lezyon)	3a: Parsiyel villöz atrofi 3b: Subtotal villöz atrofi 3c: Total villöz atrofi
Evre 4: (Hipoplastik Lezyon)	Total villöz atrofi + kript hipoplazisi
Marsh Sınıflaması	
Tip 0: (Preinfiltratif Evre)	Normal ince bağırsak mukozası
Tip 1: (İnfiltratif Evre)	İEL sayısında artış (>25/100 epitelyal hücre) Normal villus yapısı (villus/kript: 3/1)
Tip 2: (Hiperplastik Lezyon)	İEL sayısında artış (>25/100 epitelyal hücre) Normal villus yapısı Kript hiperplazisi
Tip 3: (Destruktif Lezyon)	İEL sayısında artış (>25/100 epitelyal hücre) Kript hiperplazisi Değişik derecede villöz atrofi
Tip 4: (Hipoplastik Lezyon)	Normal İEL sayısı Villöz atrofi Kript hipoplazisi ve atrofisi

Çölyak hastalığı izleminde kullanılan hematolojik, biyokimyasal ve radyolojik tetkikler:

- Tam kan sayımı
- Serum demir düzeyi, demir bağlama kapasitesi, ferritin
- Serum çinko düzeyi
- Vitamin B12 ve folat düzeyi
- PT, aPTT
- Ca, P, Mg
- ALP
- Karaciğer enzimleri
- Total protein, albümin

- Elektrolit düzeyleri
- Gaita tetkikleri (parazit, yağ, sindirim fonksiyonları, redüktan madde)
- PTH
- 25 Hidroksi Vitamin D
- El bilek grafisi
- Kemik dansitometresi
- Immunglobulin düzeyleri
- Tiroid fonksiyon testleri ve tiroid antikorları
- Diğer otoantikorlar (ANA, Antids DNA, AMA, ASMA, LKM-1)
- EEG
- Doku grubu

2.1.8. Komplikasyonlar

Uzun süre tanı almayan ÇH'nın en önemli komplikasyonları ilerleyen yaşla birlikte diğer otoimmün hastalıkların eşlik etmesi, osteoporoz, ülseratif jejunoileitis ve T hücreli intestinal lenfoma gibi malignitelerin ortaya çıkmasıdır. Ayrıca çok az olguda çölyak krizi ortaya çıkabilir. Klasik komplikasyonlar anemi, rikets, osteopeni/osteoporoz, karaciğer fonksiyon bozuklukları, böbrek hastalıkları, adrenal yetmezlik, epilepsi ve oksipital kalsifikasyon, ataksi, nöropati, otoimmün miyokardit ve kardiyomiyopati, üreme sistemi bozuklukları, infertilite, psikolojik bozukluklar ve malignite (İB lenfoması ve diğer gastrointestinal maligniteler) olarak sayılabilir [5, 8, 58].

Çölyak krizi günümüzde nadir rastlanan bir klinik tablodur, bu tabloya ağır abdominal distansiyon, şiddetli diyare, elektrolit bozuklukları, dehidratasyon, hipotansiyon ve letarji tablosuyla hipoproteinemi ve hipoprotrombinemi eşlik eder [8, 58].

Çölyak hastalığı varyantı olarak kabul edilen refrakter sprue tablosu klinik olarak ÇH ile uyumlu ancak 6 ay boyunca glutensiz diyetle yanıt vermeyen bir durumdur.

Ülseratif Kolit ve Crohn hastalığı gibi inflamatuvar bağırsak hastalıkları da ÇH'nda görülebilmektedir [82].

Tedavi edilmemiş hastalarda yüzeyel epitel hücrelerinin hasarına sekonder olarak laktaz eksikliği gelişebilir. Bu nedenle diyetin başlangıcında ilk 3 ay süt ve süt ürünlerinden kaçınılmalıdır. Aynı şekilde sükröz ve maltaz eksiklikleri de olabilir [6, 8, 58].

2.1.9. Tedavi

Çölyak hastalığı için etkili tek tedavi ömür boyu diyetten buğday, çavdar ve arpanın çıkarıldığı glutensiz diyetdir. Günde 50 mg gluten bile mukozal hasar yaratır [83]. Diyetle değişiklik sonrası klinik iyileşmeler haftalar içinde, ince barsak mukozal hasarın iyileşmesi 1-2 yıl içinde olur [84].

Demir, folik asit, 25 hidroksi vitamin D ve kalsiyum en sık rastlanan besinsel eksikliklerdir ve yerine konmalıdır. Diğer vitamin ve minerallerin de desteklenmesi gerekebilir. Hiposplenizm sebebiyle pnömokok aşısı da önerilir [85].

Hastaların diyetle uyumlarının takibinde klinik cevap ve glutensiz diyet öncesi antikor değeri yüksek ise ve seri örnekler aynı laboratuvarla değerlendirilebiliyorsa dTG IgA antikor seviyeleri kullanılır. Bu değerlendirme minör gluten tüketimini tespit etmeye uygun değildir [86].

Klinik olarak iyiye giden hastalarda biyopsi kontrolü gerekliliği tartışmalıdır. Birçok çalışma diyetle başladıktan 1 yıl sonra histolojik iyileşmeyi göstermek için biyopsi önermektedir.

En az 6-12 ay diyetle rağmen klinik, serolojik ve histopatolojik bulguların düzelmemesi tedaviye cevapsızlık olarak değerlendirilir.

2.2 ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM HASTALIKLARI

2.2.1. Özofajitler

2.2.1.1. Gastroözofageal Reflü/Reflü Özofajit

Gastroözofageal reflü (GÖR) midedeki asit, pepsin, safra ve pankreas enzimlerinin istemsiz olarak özofagusa hareketidir. Reflü sağlıklı bebeklerde fizyolojik olabilir. Genellikle yaşamın ilk bir yaşında kendiliğinden düzelmektedir. Çocukluk çağında görülen tekrarlayan kusma ve regürjitasyonun en sık nedenidir. Büyüme gelişme geriliği, tekrarlayan alt

ve üst solunum sistemi hastalıkları ve özofajit gibi yaşam kalitesini etkilediği durumlarda patolojik kabul edilir. Bu durumda gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) olarak adlandırılır. Çocuklarda görülme sıklığı %2-%7 arasında değişmektedir [87, 88].

Çölyak hastalığında alt özofageal sfinkter basıncında azalma ve mide boşalma zamanında uzama gibi gastrointestinal sistem motilitesinin etkilendiği gösterilmiştir [89-91]. Erişkin çölyak hastalarında gastrointestinal motilite ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda; ince barsağın manometrik incelemelerinde anormal, düzensiz ve dev motor dalgalar saptanmış ve karın ağrısı, kronik ishal gibi semptomların bu anormal motiliteye bağlı olabileceği ileri sürülmüştür [89]. Diğer çalışmalarda da tedavi edilmemiş çölyak hastalarında mide boşalma zamanında uzama olduğu saptanmış ve bunların glutensiz diyet ile düzeldiği gösterilmiştir [91]. Çalışmalar sonucunda çölyak hastalarında gözlenen motilite bozukluğu ve özellikle alt özofageal sfinkterdeki basınç düşüklüğü birkaç faktöre bağlanmıştır. Bunların başında hastalık sürecinde oluşan inflamatuvar yanıt sırasında, barsak duvarından salınan bazı nörotransmitterlerin tüm gastrointestinal sistemi dış uyaranlara karşı aşırı duyarlı hale getirdiği bunun da anormal motiliteye neden olduğu ileri sürülmüştür [92]. Bunun yanında enteroglukagon, nörotensin gibi bazı intestinal hormonların yeni tanı konmuş çölyak hastalarında yüksek bulunması, bu hormonların alt özofageal sfinkter basıncında azalmaya neden olabileceği ileri sürülmüştür [93]. Son yıllarda da glutenin kas hücrelerine doğrudan toksik etkili olduğu ve glutensiz diyet ile de semptomların düzelmesinin toksik etkinin ortadan kalkmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür [94]. Yine yapılan çalışmalarda hem çölyak hastalığının hem de özofajitin patogenezinde de Th1 tipi immün yanıtın rol oynadığı ve bu aynı yöndeki inflamatuvar yanıtın bu iki hastalığın birlikte görülme sıklığını artırdığı gösterilmiştir [95, 96].

2.2.1.2. Eozinofilik Özofajit

Eozinofilik özofajit (EÖ), sindirim sisteminin başka hiçbir yerinde olmayıp sadece özofagusun eozinofiller ile tutulumu olarak tanımlanır. Eozinofilik özofajit bulguları, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ile benzerdir.

Bunların arasında kusma, karın ağrısı, regürjitasyon, yutma güçlüğü bulunur. Ancak EÖ, bilinen GÖRH tedavisine yanıtızsız olup pH normaldir [97].

Eozinofilik özofajitli çocukların çoğunun erken çocukluk çağında tanı aldığı bildirilmiştir. Biyopsi ile ilk tanıları alan hastaların %68'i altı yaşın altında olup olguların %36'sı üç yaşın altındadır. Erkekler kızların yaklaşık üç katı sıklıkla tanı almaktadır [98]. Eozinofilik özofajit hastalarının yaklaşık %60-70'i tipik olarak artmış IgE düzeyi, periferik eozinofili, astım, atopik dermatit ve alerjik rinit gibi hastalıklar ve pozitif deri testine sahip alerjik geçmişi olan erkeklerdir [99, 100].

Eozinofilik özofajitin patogenezi tam olarak bilinmemektedir, ancak inflamatuvar özofagus dokusunun incelenmesinde artmış bir IL-5 ekspresyonu ve benzer bir IL-4 ve IL-13 ekspresyonu görülür. IL-5 güçlü bir eozinofilik büyüme faktörü olduğundan, doku yüzeyinde eozinofilleri koruyabilir. Yapılan son çalışmalarda eotaksin-3 düzeyinde belirgin bir artış bulunmuştur. Eotaksin-3 düzeyleri doku eozinofilisi ve mast hücre sayısı ile bağlantılıdır ve eozinofiller için bir kemokin olması, onun eozinofilik özofajit patogenezinde önemli bir molekül olduğunu düşündürür [97].

Eozinofilik özofajit ve çölyak hastalığı mukozal inflamasyon ile karakterize, besin alerjenleriyle ilişkili ancak klinik ve histopatolojik olarak farklılık gösteren kronik immun aracılı gastrointestinal bozukluklardır [101].

Yapılan çalışmalarda çölyak hastalarında eozinofilik özofajit sıklığının 10 kat fazla olduğunu bildirilmiştir. Bu nedenle çölyak hastalığı şüphesiyle endoskopi yapılan tüm çocuklardan eozinofilik özofajit için de örnekler alınmasını önerilmektedir [102].

Eozinofilik özofajiti olanlarda çölyak hastalığı birlikteliği ise farklı sonuçlar vermektedir ve bir derlemede, yapılan çalışmaların bu konuyu desteklemek için yeterli olmadığı bildirilmiştir [103]. Bir toplum çalışmasında da eozinofilik özofajitli hastalarda artmış çölyak hastalığı riski saptanmamıştır [104].

Çölyak hastalığı ve eozinofilik özofajiti birlikte olanlarda glutensiz diyet sonuçları birbirini tutmamaktadır. Bunlardan birinde, glutensiz diyetle hem yakınmaların geçtiği hem de histolojik bulgularının düzeldiği bildirilmiştir.

Bu çalışmada çölyak olmayan çocuklara da alerji testlerine göre diyet uygulanmış, onların yakınmalarında daha az oranda ama gene de önemli azalmalar gözlenmiştir [105]. Bunun yanında bir başka çalışmada glutensiz diyetle endoskopik ve histopatolojik bulgularında iyileşme saptanmamıştır [106].

2.2.2. Gastrit

Gastrit, gastrik mukozanın inflamasyonu ve erozyonu olarak tanımlanmaktadır. Sıklıkla infeksiyöz ajanlar, *Helicobacter Pylori* (*H. pylori*), otoimmünite ve hipersensiviteye bağlıdır. *H.pylori* spiral veya virgül şekilli, motil, mikroaerofilik, gram-negatif bir bakteridir ve kronik gastrit, duodenum ve mide ülseri, atrofik gastrit ve intestinal metaplazinin en önemli nedenidir [107]. Otoimmun gastritin yanı sıra immün trombositopenik purpura, multiple skleroz, psoriasis gibi gastrointestinal sistem dışı otoimmün hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir [108].

Gastrit histolojik bir tanıdır. Atrofi ve metaplaziye yol açabilen mukozal değişiklikler ile karakterli, lenfosit ve/veya plazma hücrelerinin baskınlığıyla kronik inflamasyon tarzında olabileceği gibi bazen nötrofil lökosit infiltrasyonu ile akut gastrit formları da görülebilir. Etiyolojide farklı etkenler ve gastrit derecelendirmesinde çeşitli sınıflandırmalar olmasına rağmen Sydney klasifikasyon sistemi yaygın kabul görmüştür [109].

2.2.2.1. Akut Gastrit

Gastrik mukozanın akut inflamatuvar bir olayıdır. Akut hemorajik gastrit genellikle kimyasal hasar veya irritanlara karşı gelişen yaygın bir reaksiyon olarak tanımlanmaktadır. Alkol, aspirin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) gibi maddeler suçlanmaktadır. Bunun yanında travma, cerrahi, sepsis ve yanıklarla birlikte görülebilir. Etiyolojik ajanlar, mide asit yapımında artma, bikarbonat yapımında azalma, mukozal kan akımında azalma ve mukozal epitelde hasar yaparak akut gastriti oluşturur [110].

NSAİİ'lara bağlı mukozal hasar prostoglandin sentezinin azalmasına bağlı olarak meydana gelmektedir. Vasküler geçirgenliğin artması ile oluşan kapiller konjesyon ve polimorfonükleer lökositlerin adhezyonu, inflamasyonu ve serbest radikal formasyonunu başlatarak hasara neden

olmaktadır. Stres ve şok doku perfüzyonunun bozulmasına, vazoaaktif aminlerin ve lökotrienlerin birikmesine bu da mukozal bariyerin bozulmasına neden olur.

Akut gastrit biyopsi materyallerinde nadiren görülür. İnflamasyon genellikle geçici ve asemptomatiktir ya da hafif düzeyde gastrointestinal rahatsızlık ile birlikte. İnflamasyonun beraberinde mukozada içinde kanama olabilir, ağır durumlarda erozyon veya ülserasyon gelişebilir [110-112].

Mide mukozasının koruma mekanizmaları henüz tam olarak bilinmediği için gastrit patogenezi de tam bilinmemektedir. Akut gastritin hafif formunda lamina propria sadece orta derecede ödem ve hafif vasküler konjesyon görülür. Yüzey epiteli korunmuştur. Yüzey epitel hücreleri arasında veya mukozal glandların epitelinde ve lümeninde seyrek nötrofil mevcuttur. Bazal membranın üzerinde (epitelyal alanda) nötrofillerin varlığı anormaldir ve aktif inflamasyonu gösterir. Daha ağır mukozada hasarında erozyon ve hemoraji gelişir. Erozyon mukozada oluşan defektin muskularis mukozayı geçmediği yüzey epitel kaybını tanımlar. Kuvvetli akut inflamatuvar infiltrasyon ve lümene fibrin içeren pürülan eksuda çıkışıyla birlikte görülür. Erozyon ve hemoraji birlikte görülüyorsa akut eroziv hemorajik gastrit olarak adlandırılır.

Anatomik değişikliklerin ağırlığına bağlı olarak akut gastrit tamamen asemptomatik olabileceği gibi epigastrik ağrı, bulantı, kusma, hematemez, melena ve fatal kan kaybı şeklinde de ortaya çıkabilir. Etken ortadan kalktıktan sonra etkenin şiddeti ve maruz kalma süresine bağlı olarak mukozada birkaç gün içinde tamamen normale dönebilir [113].

2.2.2.2. Kronik Gastrit

Mide mukozasının inflamasyonu olarak tanımlanan gastrit, çocuklardaki karın ağrılarının en önemli nedenlerinden biridir. Mide ve duodenal mukozanın koruyucu ve agresif faktörleri arasındaki dengenin bozulması sonucu, bozukluğun derecesine bağlı olarak inflamasyon, gastrit veya ülser oluşmaktadır. H.pylori ile kronik gastrit gelişimi arasında çocuklarda ve erişkinlerde kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır [114].

Kronik inflamasyon her büyük büyütme alanında 2–5'den daha fazla lenfosit, plazma hücresi ve/veya makrofajdan daha fazla hücre bulunmasıdır. Aktivite ise biyopsi örneklerinde nötrofil varlığı ve yoğunluğu esasına dayanır [111].

• **Atrofik Gastrit**

Gastik mukoza atrofisi glanduler dokunun kaybı olarak tanımlanır, çocuklarda çok nadirdir. Glanduler kayıp olduğunda ve rejenerasyon kaybı da olursa fibroblastlar ve ekstraselüler matriks glandların yerini doldurur [114].

• **Lenfositik Gastrit**

Mide yüzeyinin ve foveolar epitelin T hücrelerle yoğun infiltrasyonu ve lamina propriada kronik infeksiyon bulguları mevcuttur. Normal kişilerdeki biyopsilerde ortalama her 100 epitel hücresine 3,5 lenfosit düşerken, bu hastalarda 100 epitel hücresine karşılık 46.5 lenfosit düşer. Hastalık intralüminal antijenlerden kaynaklanır. Lenfositik gastritte, endoskopide mukozada kalınlaşma, nodülerite, aftöz erozyondan oluşan varioliform gastrit tablosu vardır [115].

Lenfositik gastrit histolojik özelliklerinin çölyak hastalığındaki ince barsak mukozasının villöz epitelinin lenfositik infiltrasyonu ile benzerliği dikkat çekmiş ve ilişkileri araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda çölyaklı hastaların %45'inde lenfositik gastritin tipik özellikleri ile kesin tanı konmuştur [116].

Başka bir çalışmada gastrik intraepitelyal lenfositozun çölyak hastalığında görülebildiği, dispeptik hastalarda H. pylori olmaksızın lenfositik gastrit histolojik bulguları varlığında çölyak hastalığı test edilmesi gerektiği ortaya konmuştur [117].

• **Helicobacter Pylori**

H. pylori; kronik gastrit, peptik ülser, adenokanser gibi ciddi gastrointestinal hastalıklara yol açabilen gram negatif bir bakteridir [118]. Gastritin yanı sıra immün trombositopenik purpura, multiple skleroz, psoriasis gibi gastrointestinal sistem dışı otoimmün hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir [108]. Lokal inflamatuvar yanıtın yanı sıra sistemik

humoral immun yanıt da hem ÇH hem de H. pylori enfeksiyonunda gösterilmiştir [119]. ÇH ve H. pylori ilişkisini gösteren çelişkili çalışmalar mevcuttur. H. pylori enfeksiyonunun ÇH ile birlikte duodenal mukozal hasarı daha da arttıracığını gösteren çalışmaların yanı sıra; ÇH ile H. pylori arasında zıt ilişkiyi gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. H. pylori'nin ÇH'na karşı koruyucu rolü olabileceği üzerinde durulmuştur [120-122].



GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 ETİK ONAY

Çalışma için etik kurul onayı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'na başvurularak 19.06.2019 tarihinde 2019/0258 karar numarası ile alınmıştır.

3.2 OLGULARIN SEÇİMİ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji polikliniğine Ocak 2010-Haziran 2019 tarihleri arasında başvurmuş 0-18 yaş arası, serolojik testleri ve ince barsak histopatolojik incelemeleri Çölyak Hastalığı ile uyumlu olup ÇH tanısı almış 116 hasta çalışmaya dahil edildi. Aynı dönemde, karın ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık, büyüme geriliği, ishal, gibi sebeplerle endoskopi yapılan, bilinen kronik hastalığı olmayan 0-18 yaş grubu hastalar ise çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edildi. Veriler hasta dosyalarından ve hastane bilgisayar kayıtlarından retrospektif olarak tarandı. Tanı anında bilinen kronik hastalığı olan, dosya verilerine ulaşılamayan ya da eksik olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. 116 adet ÇH tanılı hasta, 116 adet kontrol grubu çocuğa ait veriler incelendi.

3.3 YÖNTEM

Hasta dosyaları geriye dönük olarak incelenerek hastaların tanı yaşı, cinsiyeti, ek hastalıkları, aile öyküleri, başvuru boy ve vücut ağırlıkları ve standart deviasyon skorları, vücut kitle indeksi (VKİ) ve persentilleri,

başvuru hemoglobin (Hb), Demir (Fe), ferritin, Vitamin B12, 25 hidroksi vitamin D, kalsiyum, fosfor, folat, doku transglutaminaz antikor (dTG IgA) düzeyleri, endoskopi özofagus, mide ve duodenum bulguları, patoloji sonuçlarına göre Marsh sınıflamaları, özofagus, mide ve duodenum bulguları, H.pylori pozitifliği incelendi.

Hastalardan alınan hemogram parametreleri Coulter LH780 otomatik hematoloji analiz cihazı (Beckman Coulter Ireland Inc. Mervue, Galway, İrlanda) kullanılarak; biyokimyasal parametreler biyokimya laboratuvarında standart enzimatik yöntemlerle değerlendirildi. dTG IgA düzeyi Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle değerlendirildi.

3.4 İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca ve minimum-maximum değerler kullanılmıştır. 2x2 gözlerde Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamıza Medeniyet Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve çölyak hastalığı tanısı alan 116 hasta (%50,00) ve 116 kontrol (%50,00) olmak üzere toplam 232 çocuk alınmıştır. Bunlardan 78'i (%33,62) erkek, 154'ü (%66,38) kızdır.

Olgu ve kontrol grupları arasında cinsiyet oranları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 4.1: Olgu ve kontrol grupları arasında cinsiyet oranlarının karşılaştırılması

		Olgu		Kontrol		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	39	(33,62)	39	(33,62)	1,000
	Kız	77	(66,38)	77	(66,38)	

Ki-Kare Testi

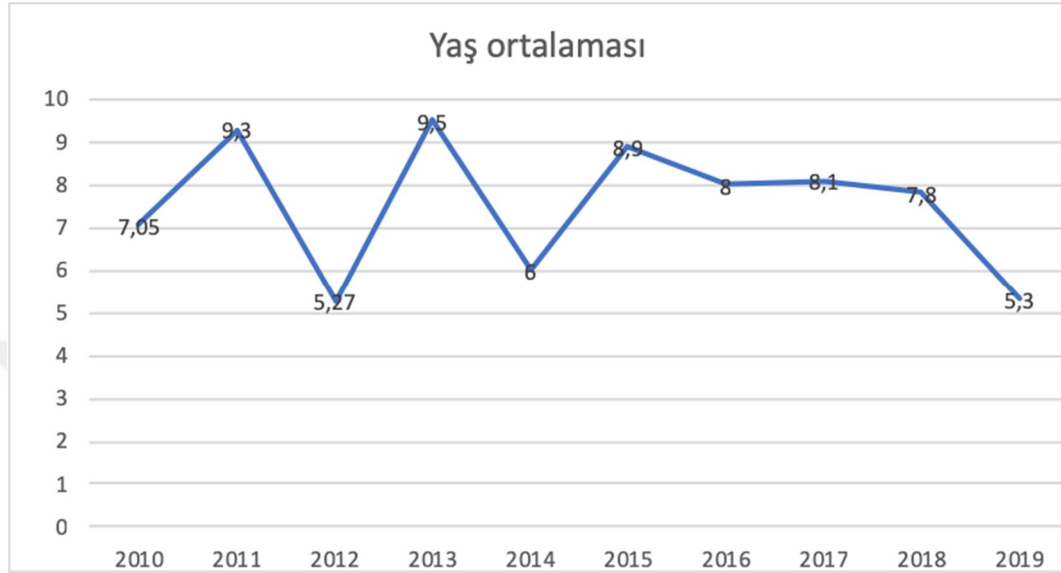
Hasta ve kontrol grubu tanı yaşları arasında fark bulunmamıştır. Boy SDS, kilo SDS değerleri ve VKİ persantil skorları olgu grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır ($p < 0,001$).

Tablo 4.2: Olgu ve kontrol grupları arasında yaş, kilo, boy değerlerinin karşılaştırılması

	Olgu			Kontrol			p
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Tanı yaşı (yıl)	7,67	±4,26	7,21	7,88	±4,99	6,21	0,880
Boy (SDS)	-1,16	±1,36	-1,15	-0,18	±1,26	-0,16	<0,001
Kilo (SDS)	-0,94	±1,27	-1,05	0,12	±1,58	0,00	<0,001
VKİ (persantil)	37,29	±28,21	32,28	55,59	±33,15	61,80	<0,001

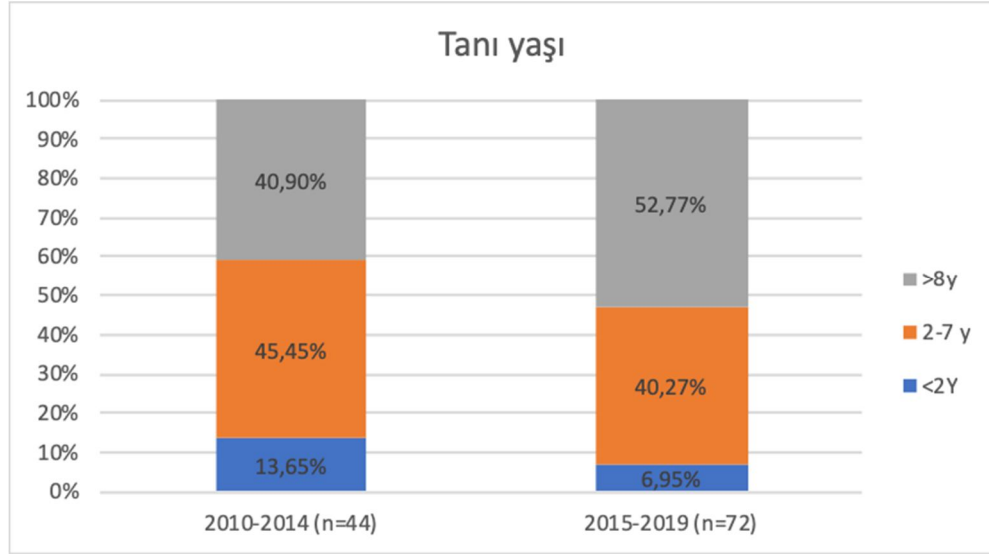
Mann Whitney U Testi

Çölyak hastalığı tanısı alan en küçük hasta yaşı 1 yaş, en büyük hasta yaşı 15 yaş 9 aydır. Hastaların yaş ortalamalarının yıllara göre dağılımı Şekil 4.1te gösterilmiştir.



Şekil 4.1: Olgu grubundaki hastaların endoskopi yıllarına göre tanı yaşı ortalamaları

Çölyak hastaları başvuru yıllarına göre 2009-2014 ve 2015-2019 yıllarında tanı alanlar olmak üzere değerlendirildiğinde iki dönemde başvuranların tanı anında <2y, 2-7 yaş ve >8 yaş üzerinde olma yüzdeleri farklı bulunmamıştır $p=0.16$. Olgu grubunun tanı yaşlarının endoskopi yıllarına göre değerlendirilmesi Şekil 4.2 de gösterilmiştir.



Şekil 4.2: Olgu grubunun yaş dağılımlarının endoskopi yıllarına göre değerlendirilmesi

Çölyak ve H. pylori varlığına göre oluşturulan gruplar arasında yaş, boy SDS, kilo SDS ve VKİ değerleri karşılaştırılmıştır.

Helicobacter pylori enfeksiyonu olan hastaların tanı yaşları olmayanlara göre daha büyüktür. Çölyak hastalığı olma ve olmama durumuna göre yaş ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Çölyak hastalarında boy SDS değeri kontrol grubuna göre daha düşüktür.

Hem Çölyak hastalığı hem de H. pylori enfeksiyonu olan grupta kilo SDS değeri diğerlerinden anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur.

Katılımcıların 2 yaş üzeri olanları için Çölyak ve H. pylori varlığına göre oluşturulan gruplar arasında VKİ değerleri karşılaştırıldığında da Çölyak hastalarında kontrollere göre VKİ persantili düşük, aynı anda hem Çölyak hastalığı hem de H. pylori enfeksiyonu saptanan hastalarda VKİ persantil değeri gruplar arasında en düşük bulunmuştur.

Tablo 4.3: Çölyak ve H. pylori varlığına göre oluşturulan gruplar arasında yaş, boy, kilo ve VKİ değerleri karşılaştırılması

	Grup 1			Grup 2			Grup 3			Grup 4			p
	Çölyak + H. Pylori-			Çölyak – H. pylori –			Çölyak + H. pylori +			Çölyak – H. pylori +			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Tanı yaşı (yıl)	7,01	±4,22	6,50	6,96	±4,90	5,58	8,93	±4,11	9,04	9,77	±4,68	10,50	0,002
Boy (SDS)	-1,00	±1,25	-1,02	-0,32	±1,17	-0,18	-1,47	±1,51	-1,62	0,10	±1,39	0,00	<0,001
Kilo (SDS)	-0,70	±1,25	-0,89	-0,14	±1,39	-0,23	-1,37	±1,20	-1,43	0,65	±1,81	0,15	<0,001
VKİ (persantil)	42,09	±30,37	35,94	50,35	±33,97	57,10	28,57	±21,52	24,99	65,65	±29,40	74,50	<0,001
Kruskal Wallis Testi													

Kruskal Wallis Testi

Çölyak hastalığı olan hastalar ve kontrol grubunda endoskopi bulguları karşılaştırılmıştır. Çölyak hastalığı saptananlarda Endoskopik gastrit oranı (%16,38) kontrol grubuna göre (%36,21) daha düşüktür ($p<0,001$). Çölyak grubunda Mukozal foldlarda silinme oranı (%12,07) kontrol grubuna göre (%0,00) daha yüksektir ($p<0,001$). Mukozal foldlarda çentiklenme de olgu grubunda (%62,93) kontrol grubuna göre (%0,00) daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 4.4: Olgu ve kontrol grupları arasında özefagus, mide ve duodenum endoskopi bulgularının karşılaştırılması

		Olgu		Kontrol		p
		n	%	n	%	
Endoskopi Özefagus	Normal	111	(95,69)	108	(93,10)	0,392
	Endoskopik özofajit	5	(4,31)	8	(6,90)	
Endoskopi Mide	Normal	97	(83,62)	74	(63,79)	0,001
	Endoskopik gastrit	19	(16,38)	42	(36,21)	
Endoskopi Duodenum	Normal	29	(25,00)	116	(100,00)	<0,001
	Mukozal foldlarda silinme	14	(12,07)	0	(0,00)	
	Çentiklenme	73	(62,93)	0	(0,00)	

Ki-Kare Testi

Olgu grubu 2010-2014 ve 2015-2019 yılları arasında başvuru semptomları ve endoskopi endikasyonları açısından değerlendirildiğinde gastrointestinal semptomlar (ishal, kusma, karında şişlik, karın ağrısı), ekstraintestinal semptomlar (büyüme geriliği, anemi, demir eksikliği, transaminaz

yüksekliği, dermatit) ile başvuran hastalar ve risk grubunda olup taramada çölyak antikor yüksekliği saptanması nedeniyle endoskopi yapılan hastalar arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı. (p=0,16)

Tablo 4.5: Olgu grubunun yıllara göre başvuru semptomlarının dağılımı

		Gastrointestinal semptom		Ekstraintestinal semptom		Tarama amaçlı		p
		n	%	n	%	n	%	
Yıllar	2010-2014	20	45.45	17	38.65	7	15.9	0.16
	2015-2019	21	29.17	32	44.44	19	26.39	

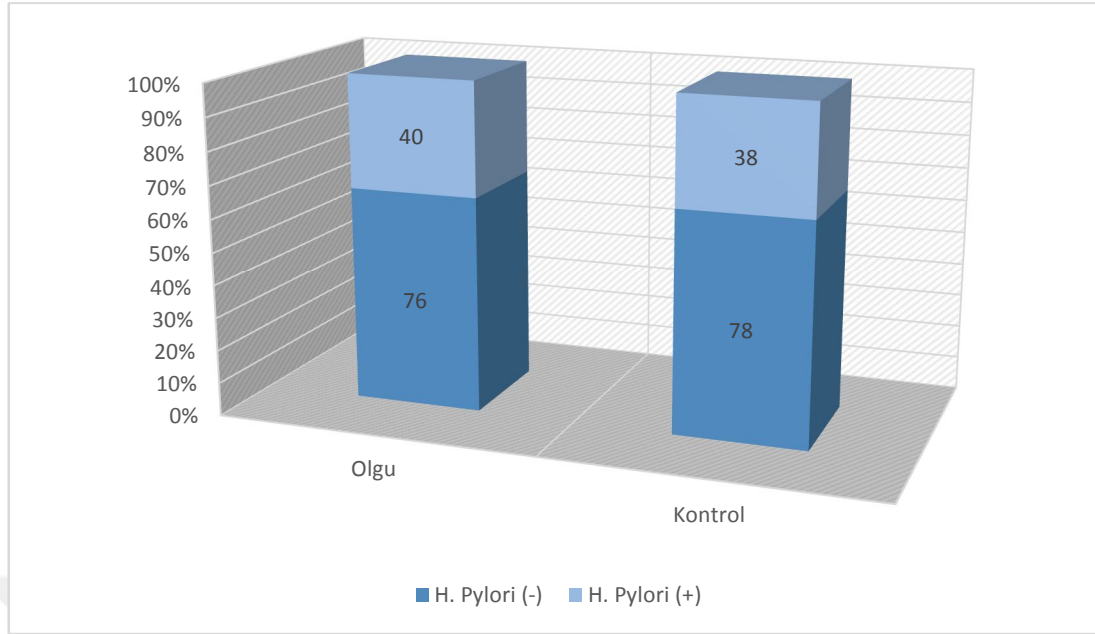
Ki-Kare testi

Gruplar arasında Özefagus ve Mide patoloji bulguları karşılaştırıldığında Çölyak hastalığı olan ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Non spesifik duodenit kontrol grubunda daha yüksektir. Çölyak hastalarının tamamında villus atrofi mevcut iken çölyak olmayan grupta villus atrofi saptanmamıştır.

Tablo 4.6: Olgu ve kontrol grupları arasında özefagus, mide ve duodenum patoloji bulgularının karşılaştırılması

		Olgu		Kontrol		p
		n	%	n	%	
Patoloji Özefagus	Normal	87	(76,99)	96	(82,76)	0,276
	Özofajit	26	(23,01)	20	(17,24)	
Patoloji Mide	Normal	49	(42,24)	52	(44,83)	0,691
	Gastrit	67	(57,76)	64	(55,17)	
H.pylori	Yok	76	(65,52)	78	(67,24)	0,781
	Var	40	(34,48)	38	(32,76)	
Patoloji Duodenum	Normal	0	(0,00)	98	(84,48)	<0,0001
	Duodenit	0	(0,00)	18	(15,52)	
	Villus Atrofisi	100	(100,0)	0	(0,00)	

Ki-Kare Testi



Şekil 4.3: Olgü ve kontrol grubunda H. pylori varlığının karşılaştırılması

Çölyak olanlarda Marsh sınıflamasına göre H. pylori varlığı karşılaştırılmış ve anlamlı ilişki bulunamamıştır (p:0,452) (Tablo 6).

Tablo 4.7: Çölyak hastalığı tanısı olanlarda Marsh sınıflamasına göre H. pylori varlığı karşılaştırılması

		H.pylori				p
		Var		Yok		
		n	%	n	%	
Marsh sınıflaması	Tip 3A	7	(25,93)	20	(74,07)	0,452
	Tip 3B	14	(33,33)	28	(66,67)	
	Tip 3C	18	(43,90)	23	(56,10)	
	Tip 4	1	(25,00)	3	(75,00)	

Ki-Kare Testi

Lenfositik gastrit varlığı gruplara göre karşılaştırılmıştır. Buna göre çölyak hastalarında lenfositik gastrit varlığı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çölyak hastalığı olmayan grupta lenfositik gastrit olan çocuk yoktur.

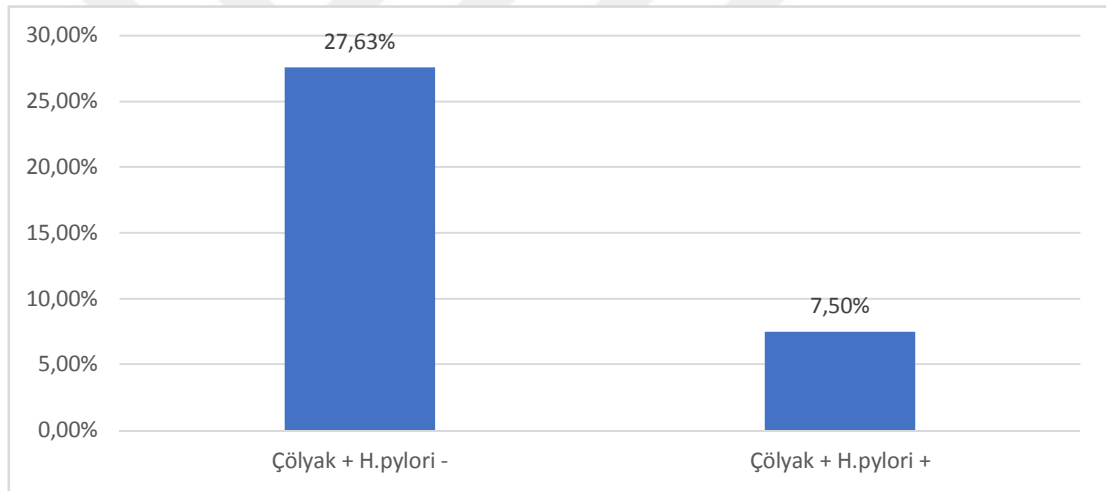
Çölyak ve H. pylori varlığına göre oluşturulan gruplara göre lenfositik gastrit oranları incelendiğinde; Çölyak + H. pylori – olan grupta lenfositik

Bulgular

gastrit oranının (%27,63), Çölyak + H.pylori + grubuna (%7,50) göre daha yüksek olduğu görülmüştür (p:0,016).

Tablo 4.8: Olgu ve kontrol grubunda lenfositik gastrit varlığının karşılaştırılması

	Lenfositik gastrit				p
	Var		Yok		
	n	%	n	%	
Olgu	24	(20,69)	92	(79,31)	<0.0001
Kontrol	0	(0)	116	(100)	
Çölyak + H. pylori -	21	(27,63)	55	(72,37)	0,010
Çölyak + H. pylori +	3	(7,50)	37	(92,50)	
Ki-Kare Testi					

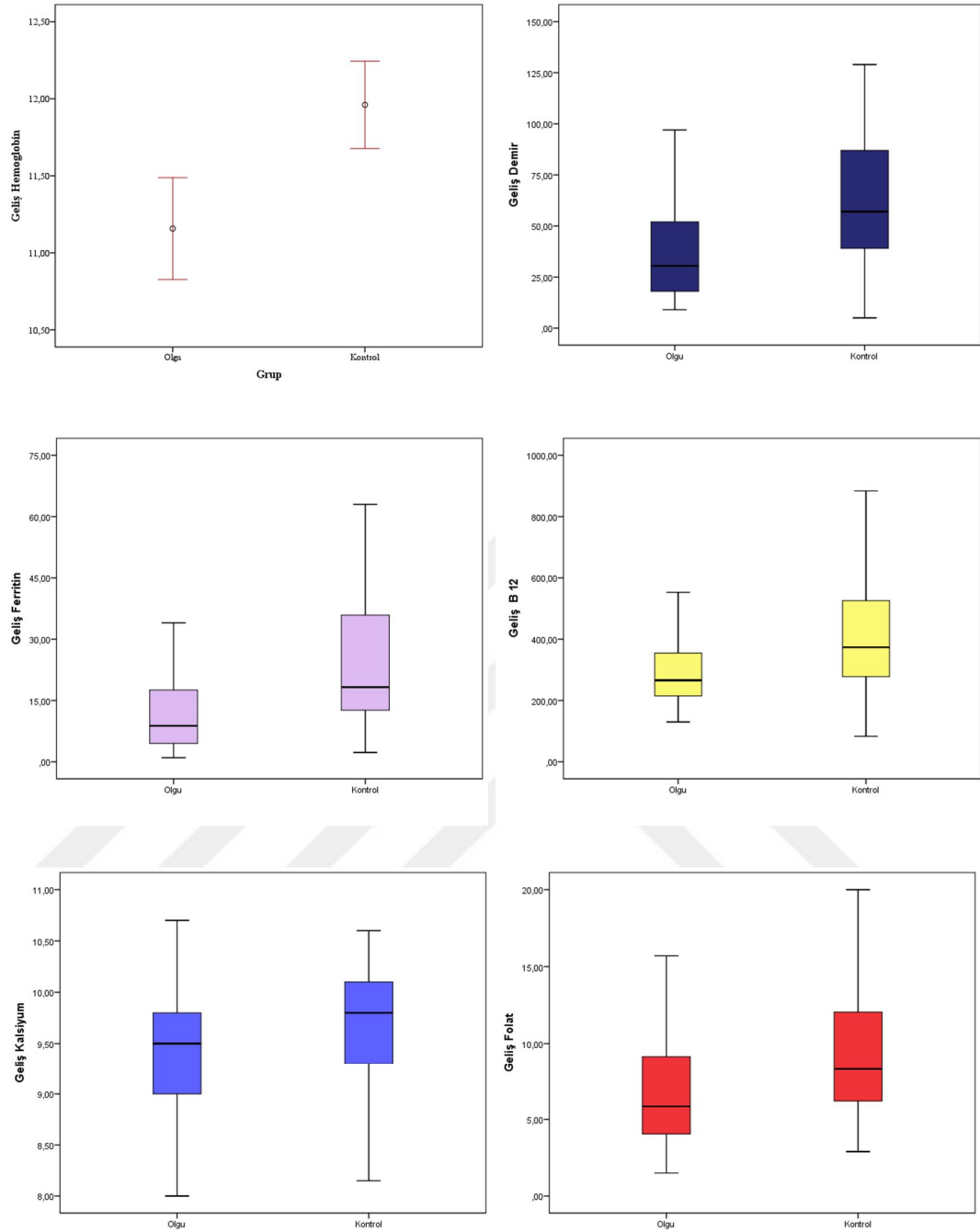


Şekil 4.4: Gruplara göre Lenfositik gastrit oranları

Gruplar arasında laboratuvar bulguları karşılaştırılmıştır. Buna göre olgu grubunun Hb, demir, ferritin, B12, kalsiyum ve folat değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (p<0,001).

Tablo 4.9: Olgu ve kontrol gruplarının laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Olgu			Kontrol			p
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Hb (g/dl)	11,16	±1,75	11,35	11,96	±1,48	12,10	<0,001
Demir (ug/dl)	37,50	±25,56	30,50	64,23	±35,66	57,00	<0,001
Ferritin (ng/ml)	13,14	±12,88	8,80	31,41	±44,12	18,28	<0,001
B12 (pg/ml)	304,87	±134,20	266,00	422,48	±188,48	373,50	<0,001
25 OH D (ng/ml)	15,60	±7,42	13,95	18,68	±11,64	16,10	0,166
Kalsiyum (mg/dl)	9,42	±0,53	9,50	9,68	±0,59	9,80	<0,001
Fosfor (mg/dl)	4,64	±0,72	4,70	4,77	±0,67	4,90	0,259
Folat (ng/ml)	6,79	±3,67	5,85	9,45	±4,42	8,30	<0,001
Mann Whitney U Testi							



Şekil 4.5: Olgu ve kontrol gruplarının geliş Hb, demir, ferritin, vitamin B12, kalsiyum, folat değerlerinin karşılaştırılması

Çölyak ve *H. pylori* varlığına göre oluşturulan gruplar arasında laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında geliş Hb değeri Çölyak hastalarında kontrollere göre daha düşük bulunmuştur. Çölyak hastaları arasında geliş Hb değeri *H. pylori* saptanan ve saptanmayanlar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Benzer şekilde geliş demir, ferritin, vitamin B12, kalsiyum ve folat düzeyleri çölyak hastalarında kontrollere göre anlamlı ölçüde

düşüktür. Bu parametreler çölyak hastalarında H. pylori varlığına göre değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmamıştır.

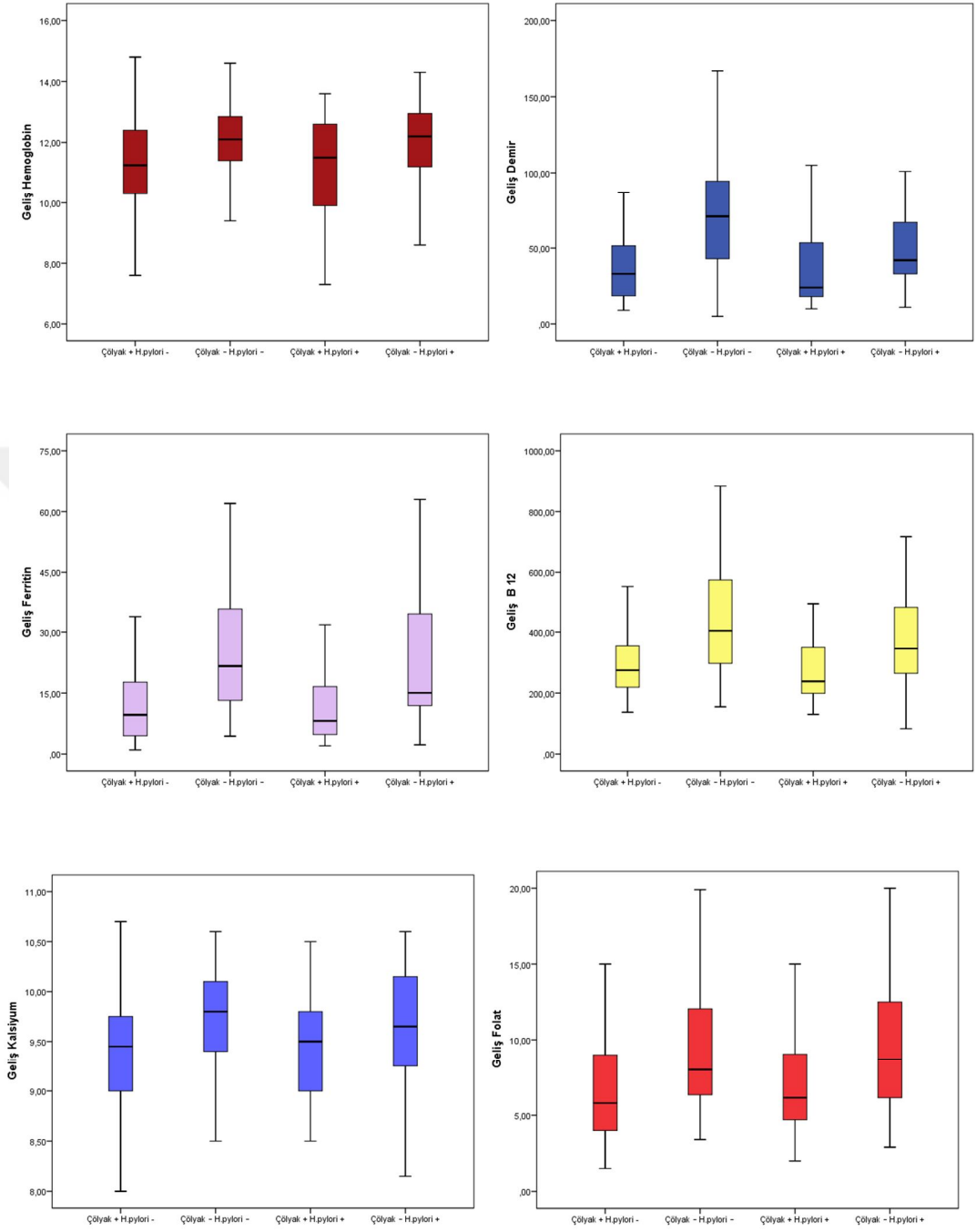
Tablo 4.10: Çölyak ve H. pylori varlığına göre oluşturulan gruplar arasında laboratuvar bulguları karşılaştırılması

	Grup 1			Grup 2			Grup 3			Grup 4			p
	Çölyak + H. pylori -			Çölyak – H. pylori –			Çölyak + H. pylori +			Çölyak – H. pylori +			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Hb (g/dl)	11,17	±1,78	11,25	12,04	±1,38	12,10	11,14	±1,72	11,50	11,81	±1,67	12,20	0,003
Demir (ug/dl)	37,78	±25,26	33,00	70,66	±38,05	71,00	36,97	±26,54	24,00	51,09	±26,28	42,00	<0,001
Ferritin (ng/ml)	13,26	±13,08	9,65	34,99	±51,89	21,66	12,89	±12,64	8,15	24,36	±21,13	15,06	<0,001
B12 (pg/ml)	318,25	±144,23	275,00	441,22	±198,94	404,00	278,47	±108,89	238,50	382,50	±159,77	346,00	<0,001
25 OH D (ng/ml)	15,67	±8,24	13,50	19,56	±10,70	16,30	15,47	±5,70	15,00	16,70	±13,57	16,10	0,182
Kalsiyum (mg/dl)	9,42	±0,54	9,45	9,70	±0,56	9,80	9,44	±0,51	9,50	9,63	±0,66	9,65	0,006
Fosfor (mg/dl)	4,73	±0,75	4,70	4,77	±0,71	4,85	4,48	±0,62	4,60	4,78	±0,60	4,90	0,216
Folat (ng/ml)	6,72	±3,60	5,80	9,41	±4,47	8,00	6,94	±3,85	6,15	9,53	±4,43	8,70	0,004

Kruskal Wallis Testi

Tablo 4.11: Çölyak grubunda H. pylori +/- olguların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1			Grup 3			p
	Çölyak + H. pylori -			Çölyak + H. pylori +			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Hb (g/dl)	11,17	±1,78	11,25	11,14	±1,72	11,50	0,890
Demir (ug/dl)	37,78	±25,26	33,00	36,97	±26,54	24,00	0,656
Ferritin (ng/ml)	13,26	±13,08	9,65	12,89	±12,64	8,15	0,623
B12 (pg/ml)	318,25	±144,23	275,00	278,47	±108,89	238,50	0,125
25 OH D (ng/ml)	15,67	±8,24	13,50	15,47	±5,70	15,00	0,561
Kalsiyum (mg/dl)	9,42	±0,54	9,45	9,44	±0,51	9,50	0,819
Fosfor (mg/dl)	4,73	±0,75	4,70	4,48	±0,62	4,60	0,079
Folat (ng/ml)	6,72	±3,60	5,80	6,94	±3,85	6,15	0,804



Şekil 4.6: Çölyak ve H.pylori varlığına göre oluşturulan gruplar arasında geliş hemoglobin, demir, ferritin, vitamin B12, kalsiyum, folat değerlerinin karşılaştırılması

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Çölyak Hastalığı, genetik olarak yatkın bireylerde glutene maruziyet sonucu gelişen ince barsağın kronik, immün aracılı enteropatisi olarak tanımlanır. Hem çocuklarda hem de erişkin yaş grubunda görülen ve yaşam boyu devam eden bir hastalıktır. Kolay ve hızlı tanı yöntemlerinin gelişmesine paralel olarak sıklığı tüm dünyada giderek artmaktadır. Çölyak hastalığı çok geniş bir yelpazede klinik bulgularla karakterizedir. Gastrointestinal bulgular ile olduğu kadar, ekstra intestinal bulgular ile de karşımıza çıkabilmektedir. Çocuklarda vitamin ve mineral eksikliği, kemik yoğunluğunda azalma, gelişme geriliği, puberte gecikmesi gibi önemli problemlere yol açmaktadır.

Çalışmamıza İstanbul Medeniyet Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji polikliniğine başvuran 116 Çölyak hastası ile benzer yaş ve cinsiyette, çölyak hastalığı olmayan 116 kontrol olmak üzere toplam 232 çocuk alınmıştır.

Çalışmamızda hastaların ortalama tanı yaşı 7.6 yıl olarak saptandı. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda çölyak hastalarının yaş ortalamasının arttığı bildirilmektedir. Demir ve ark. [123] tarafından 2000 yılında yapılan çalışmada hastaların ortalama tanı yaşı 5.2 yıl olarak saptanmış, aynı merkezde 2010 yılında Balamtekin ve ark. [124] tarafından yapılan çalışmada 7.2 yıl olarak bulunmuştur. Maki ve ark. [60] okul çağı ve adolesan dönemde tanı alan hasta sayısının arttığını bildirmişlerdir. Aynı şekilde Demirçeken ve ark. [13] yapmış oldukları çalışmada hastaların %45,5'nin okul çağı, %31,6'nın ergenlik döneminde tanı aldığı bildirilmiştir.

Çölyak hastalığının ortaya çıkış yaşındaki bu değişikliğin bebek beslenmesindeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda hastalık belirtilerinin geç yaşlarda ortaya çıkmasında, anne sütü alma süresinin uzaması ve diyetle glutenin geç girmesinin etkili olduğu bildirilmiştir [125]. Aynı zamanda hastalığın atipik formlarının daha iyi bilinmesi ile ileri yaşlarda saptanabilirliğinin arttığı düşünülebilir.

Çalışmamızda çölyak hastalarının tanı yaşı ortalaması 7.6 yıldır. 2009-2014 yılları arasında başvuran hastalar ve 2015-2019 yılları arasında başvuran hastaların tanı yaşı ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (birinci grup 7.3 yıl, ikinci grup 7.6 yıl). Bu durum son on yılda merkezimizde tanı alan çölyak hastalarının tanı yaşları arasında farklılık olmadığını göstermektedir.

Çalışmamıza 0-18 yaş arası 39 erkek (%33,6), 77 kız (%66,4) Çölyak hastası dahil edildi, K:E oranı 1.9:1 bulundu. Yapılan birçok çalışmada ÇH'nın kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Balamtekin ve ark. [124] yapmış oldukları çalışmada kız cinsiyet oranını %60,9 bulmuşlardır. Başka bir çalışmada Ertekin ve ark. [126] kız cinsiyet oranını %53,6 olarak tespit etmişlerdir.

Çölyak hastalığının ortaya çıkmasında aile öyküsü önemli bir etmendir. Bizim hastalarımızdan birinin annesinde, birinin kardeşinde, bir tanesinin de kuzeninde çölyak hastalığı öyküsü bulunmaktaydı. Ancak elimizde tüm aile bireylerinin taramasına yönelik yeterli veri bulunmamaktadır. Balamtekin ve ark. [124] birinci derece akrabalarında çölyak hastalığı sıklığının %6,4 olarak bulmuşlardır. İtalya'da yapılan çalışmada Bonamico ve ark. [127] çölyak hastalığı tanısı olan hastaların birinci derece yakınlarında çölyak hastalığı sıklığını %9,5 olarak bulmuşlardır.

Boy kısalığı, gelişme geriliği, kilo alamama şikayetleri Çölyak hastalığının başvuru bulguları olabilir. Bizim çalışmamızda olgu grubunun boy ve kilo SDS değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Çalışma gruplarının 2 yaş üstünde vücut kitle indeksi ve persentil değerleri karşılaştırıldığında olgu grubunda VKİ ve VKİ persentili kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Kondolot ve ark. [128] 2008de yayınladıkları çalışmada 12 ve üzeri yaş grubunda en sık (%75) tespit edilen başvuru

bulgusunu boy kısalığı olarak saptanmıştır. ÇH'da gelişme geriliğinin ve boy kısalığının; nutrisyonel eksiklikler, serum somatomedin aktivitesinin düşüklüğü ve büyüme hormonu salınımındaki defektlerden kaynaklandığı düşünülmektedir [129]. Hastalar sıkı bir glutensiz diyetle kısa sürede boy ve kilo alarak yaşitlarını yakalarlar. Bu nedenle kısa boylu bir çocuğa yaklaşırken ayırıcı tanıda çölyak hastalığı mutlaka akla gelmelidir.

Çölyak Hastalığı tanısı ile takip edilen çocuklarda kronik inflamasyon nedeniyle ince barsak villuslarında oluşan hasar genellikle çeşitli mikrobelerin malabsorbsiyonuna yol açar. Çalışmamızda olgu ve kontrol grubu arasında laboratuvar bulguları karşılaştırılmıştır. Buna göre olgu grubunun Hb, demir, ferritin, vitamin B12, kalsiyum ve folat değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Olgu ve kontrol grubunda 25 hidroksi vitamin D düzeyi açısından anlamlı fark bulunmamaktadır. Ancak olgu grubunda 25 hidroksi vitamin D düzeyi ortalaması 15,6; kontrol grubunda ort. 18,6 olup; her iki grupta da vitamin D eksikliği olduğunu göstermektedir. Çölyak hastalarında malabsorbsiyona bağlı düşük D vitamini seviyeleri, metabolik kemik hastalığının gelişiminde bir diğer nedendir. Bu nedenle, vitamin D eksikliğinin erken teşhisi ve tedavisi, çölyak hastalığı olan hastalarda metabolik kemik hastalığının gelişmesini engelleyecektir. 2017'de Deora ve ark. tarafından Çölyak hastalıklı çocuklarda yapılan bir çalışmada %69,4 oranıyla en fazla eksik olan mikrobelerin D vitamini olarak saptanmıştır [130]. Kuloğlu ve ark. [131] çalışmasında 109 çölyak hastasını incelemiş, demir eksikliği anemisi sıklığını %81,6, çinko eksikliğini %64,1, folik asit eksikliğini %18,3, hipoalbuminemiye %9,5 ve hipokalsemi sıklığını %0,9 olarak saptamıştır. Olgu grubu *Helicobacter pylori* +/- oluşuna göre gruplandırıldığında laboratuvar bulguları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Çölyak hastalığının klinik özelliklerini gösteren ve/veya serolojik testleri pozitif olanlara tanının kesinleştirilmesi için endoskopik biyopsi yapılmalıdır. Tanı duodenumdan alınan biyopsi materyalinde tipik histopatolojik özelliklerin gösterilmesi ile konur. Ancak son yıllarda hastalığın patogenezinin daha iyi tanımlanması ile sistemik inflamatuvar etkiler ve yol açtığı motilite problemleri nedeniyle sadece ince barsakta değil gastrointestinal sistemin tüm bölümlerinde etkilenme olabileceği

düşünülmektedir. Biz çalışmamızda üst gastrointestinal endoskopi sırasında duodenum ile beraber değerlendirilmiş özofagus ve mide makroskopik bulgularını ve bu bölgelerden alınan biyopsi örneklerinin patoloji sonuçlarını retrospektif olarak taradık. Olgu ve kontrol grubu arasında endoskopik özefagus, mide ve duodenum bulguları karşılaştırıldı. Buna göre çölyak grubunda endoskopik gastrit oranı (%16,38) kontrol grubuna göre (%36,21) daha düşüktü. Olgu grubunda mukozal foldlarda silinme oranı ve mukozal foldlarda çentiklenme beklendiği üzere kontrol grubuna göre daha yüksekti. Olgu ve kontrol grupları arasında özefagus ve mide patoloji bulguları arasında anlamlı fark saptanmadı. Olgu ve kontrol grupları arasında *H. pylori* varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı. Lenfositik gastrit varlığı gruplara göre karşılaştırıldı. Buna göre çölyak grubunda lenfositik gastrit anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Çölyak olmayan grupta lenfositik gastrit saptanmadı. Çölyak ve *H. pylori* varlığına göre oluşturulan gruplara göre lenfositik gastrit oranları incelendiğinde; Çölyak + *H. pylori* – olan grupta lenfositik gastrit oranının (%27,63), Çölyak + *H. pylori* + grubuna (%7,50) göre daha yüksek olduğu görüldü.

Çölyak olanlarda Marsh sınıflamasına bakıldığında hastaların 27'si Tip3A, 42'si Tip3B, 41'i Tip3C, 4'ü Tip4 saptandı. Çölyak olanlarda Marsh sınıflamasına göre *H. pylori* varlığı karşılaştırıldı ve anlamlı ilişki bulunamadı (p: 0,452).

1993 yılında Oderda ve ark. [132] 176 çölyak hastası ve 230 çölyak olmayan hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında endoskopide reflü özofajiti ve gastriti çölyak hastalarında daha düşük saptamışlardır. Çalışmanın patoloji sonuçlarında ise çölyak grubunda kronik gastrit daha sık (p<0,01) *H. pylori* ise daha az saptanmıştır.

2007 yılında Çakır ve ark. nın [133] 71 çölyak hastası ve 292 çölyak olmayan hastayı kapsayan çalışmalarında distal özofageal biyopsilerin histopatolojik incelenmesinde çölyak hastalarının 19'unda (%26,7), kontrol grubunda ise 34 hastada (%11,6) özofajit ile uyumlu saptanmış, (p<0,001) Vakaların 35'i Marsh 1 (%49,3), 12'si Marsh 2(%16,9), 24'ü Marsh 3 (%33,8) sınıfı ile uyumlu bulunmuştur.

Başka bir çalışmada toplam 245 hastanın gastrik ve duodenal biyopsi materyalleri incelenmiş, 60 hasta histopatolojik olarak gastrit ile uyumlu bulunmuş, bunlardan 31'i H.pylori ile ilişkilendirilmiştir [134]. H. pylori ilişkili kronik gastrit bulunan hastalardan hiçbirinde lenfositik gastrit saptanmamıştır. Çölyak tanısı alan 25 hastanın 9'unda lenfositik gastrit, 5'inde interstisyel gastrit, birinde yüzeysel gastrit rapor edilmiştir. Bu çalışmada çölyak-gastrit ilişkisi gluten intoleransının tüm gastrointestinal sistemi etkileyebileceği teorisini desteklemektedir.

Biz çalışmamızda olgu grubu ve kontrol grubu arasında H. pylori sıklığı açısından anlamlı fark bulmadık. Benzer şekilde Luzza ve ark. 81 ÇH çocuk ve 81 yaş cinsiyet uyumlu kontrol grubuyla yaptığı çalışmada H. pylori prevalansını sırasıyla %18.5 ve %17.3 olarak bulmuştur [135]. Lebwohl ve ark. ise çalışmalarında üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan 136.179 hastada ÇH grubunda H pylori prevalansını kontrol grubundan daha az bulmuşlardır [54]. Benzer şekilde Aksoy ve ark. 2018de yaptığı çalışmada çölyak hastalığında H. pylori prevalansı kontrol grubuna göre daha düşük bulmuşlardır. Ancak Marsh sınıflaması ile H.pylori arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır [136].

Eozinofilik özofajit ve Çölyak hastalığı birlikte görülme sıklığının Eozinofilik özofajitin genel popülasyonda görülme sıklığından daha fazla olduğu ilk kez 2007de Verzeğnassi ve ark tarafından ortaya atılmıştır [137]. Bu konudaki çalışmalar çelişkilidir.

Hommedia ve ark. tarafından Mayo klinik elektronik medikal kayıtlarından Ocak 1998-Aralık 2015 arasında derlenen retrospektif bir çalışmada endoskopi yapılan 10201 çocuktan 595'inde eozinofilik özofajit (380 erkek, 215 kız) ve 546'sında çölyak hastalığı (337 erkek, 209 kız) saptanmıştır. Eozinofilik özofajit ve çölyak hastalığı birlikteliği 10 hastada belirlenmiş, çölyak hastalığı olan hastalarda eozinofilik özofajit riskinde artış olmadığı belirtilmiştir [138].

Dharmaraj ve ark. Ocak 2010 ve Haziran 2013 tarihleri arasında endoskopik ve histopatolojik olarak Çölyak tanısı almış 56 hasta ile yaptıkları çalışmada 6 olguda (%10,7) çölyak hastalığı ve eozinofilik özofajit

birlikteliği saptamışlar, hastaların 5'inin erkek cinsiyete sahip olduğunu bildirmişlerdir [139].

Çalışmamızda eozinofilik özofajit açısından bulgular değerlendirildiğinde çölyak grubunda 1 hastada eozinofilik özofajit görülürken, kontrol grubunda 3 hastada eozinofilik özofajit tesbit edilmiş, az sayıda bulgu nedeniyle bu konuda istatistiksel analiz yapılamamıştır.

5.2 SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamıza Medeniyet Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji polikliniğine başvuran 116 hasta ve 116 kontrol grubunda olmak üzere toplam 232 çocuk katılmıştır. Çölyak hastalığı sıklığı literatürle uyumlu olarak kızlarda daha sık bulunmuştur (%66,3).

Çölyak hastalarında H. pylori pozitifliğinin daha az görüldüğünü bildiren çalışmalar olsa da bizim çalışmamızda Çölyak hastaları ve kontrol grubu arasında H. pylori pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Olgu grubunda endoskopik gastrit oranı kontrol grubundan daha düşük saptanmıştır.

Çölyak hastalarında Lenfositik gastrit oranı kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır.

Çölyak hastalarının Hb, demir, ferritin, vitamin B12, kalsiyum ve folat değerleri kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. 25 hidroksi vitamin D düzeyleri arasında anlamlı fark olmamasına karşın her iki grupta da <20 mg/dl olması sebebiyle Türk çocuklarında D vitamini eksikliğinin sık olduğu düşünülebilir.

Çalışmamız sonucunda hastaların boy ve kilo SDSleri, VKİ değerleri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır.

Çölyak olanlarda Marsh sınıflamasına göre H. pylori varlığı karşılaştırılmış ve anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda Çölyak hastaları ve kontrol grubu arasında özofagus ve mide patolojik bulguları açısından anlamlı fark bulunmasa da

Çölyak hastalığı ön tanısı ile endoskopi yapılan hastalarda duodenum dışında da gastrointestinal mukozada eşlik eden patolojiler saptanması nedeniyle Çölyak hastalığından şüphe edilen tüm bireylerde özofagus ve mideden de biyopsi alınmasının uygun olduğunu düşünmekteyiz. Çölyakla beraber bulunabilecek lenfositik gastrit, H. pylori enfeksiyonu ve atrofik gastrit gibi durumlar hastada glutensiz diyetle rağmen, başta düzelmeyen anemi, geçmeyen dispeptik semptomlar vb. şikâyetlere neden olabilir. Bu sebeple hastalar üst GİS endoskopisi ve biyopsileriyle değerlendirilmelidir.

Bu konuda daha fazla sayıda hastanın yer aldığı, glütensiz diyetle yanıtın izlendiği prospektif çalışmalara da ihtiyaç vardır.



Kaynaklar

1. Biagi, F., et al., *Are we not over-estimating the prevalence of coeliac disease in the general population?* 2010, Taylor & Francis.
2. Green, P.H. and C. Cellier, *Celiac disease*. New england journal of medicine, 2007. **357**(17): p. 1731-1743.
3. Husby, S., et al., *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2012. **54**(1): p. 136-160.
4. Collins, J.R. and K.J. Isselbacher, *Treatment of adult celiac disease (nontropical sprue)*. New England Journal of Medicine, 1964. **271**(22): p. 1153-1156.
5. Fasano, A. and C. Catassi, *Coeliac disease in children*. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2005. **19**(3): p. 467-478.
6. Fasano, A. and C. Catassi, *Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum*. Gastroenterology, 2001. **120**(3): p. 636-651.
7. Marsh, M.N., *Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue')*. Gastroenterology, 1992. **102**(1): p. 330-354.
8. Hill, I.D., et al., *Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2005. **40**(1): p. 1-19.
9. Celiloğlu, C., H. Karabiber, and M.A. Selimoğlu, *Atypical presentations of celiac disease*. Turk J Pediatr, 2011. **53**(3): p. 241-9.

10. Bai, D., et al., *Effect of gender on the manifestations of celiac disease: evidence for greater malabsorption in men.* Scandinavian journal of gastroenterology, 2005. **40**(2): p. 183-187.
11. Cataldo, F. and V. Marino, *Increased prevalence of autoimmune diseases in first-degree relatives of patients with celiac disease.* Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2003. **36**(4): p. 470-473.
12. Paveley, W.F., *From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease.* BMJ: British Medical Journal, 1988. **297**(6664): p. 1646.
13. ENSAR, A., *Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children.* Turk J Gastroenterol, 2008. **19**(1): p. 14-21.
14. Ertekin, V., et al., *Prevalence of celiac disease in Turkish children.* Journal of clinical gastroenterology, 2005. **39**(8): p. 689-691.
15. Tatar, G., et al., *Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population.* Digestive diseases and sciences, 2004. **49**(9): p. 1479-1484.
16. Ivarsson, A., et al., *Prevalence of childhood celiac disease and changes in infant feeding.* Pediatrics, 2013. **131**(3): p. e687-e694.
17. Lionetti, E., et al., *Celiac disease from a global perspective.* Best practice & research Clinical gastroenterology, 2015. **29**(3): p. 365-379.
18. Dalgic, B., et al. *Prevalence of celiac disease in Turkish school children.* in *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2010. Lippincott Williams & Wilkins 530 Walnut ST, Philadelphia, PA 19106-3621 USA.
19. Ditah, I.C., et al., *Trends and racial/ethnic disparities in gluten-sensitive problems in the United States: findings from the National Health and Nutrition Examination Surveys from 1988 to 2012.* The American journal of gastroenterology, 2015. **110**(3): p. 455.

20. Lionetti, E. and C. Catassi, *Co-localization of gluten consumption and HLA-DQ2 and-DQ8 genotypes, a clue to the history of celiac disease*. Digestive and Liver Disease, 2014. **46**(12): p. 1057-1063.
21. Shaltout, A., et al., *Pattern of protracted diarrhoea among children in Kuwait*. Annals of tropical paediatrics, 1989. **9**(1): p. 30-32.
22. Dewar, D.H., et al., *The toxicity of high molecular weight glutenin subunits of wheat to patients with coeliac disease*. European journal of gastroenterology & hepatology, 2006. **18**(5): p. 483-491.
23. Molberg, Ø., et al., *Intestinal T-cell responses to high-molecular-weight glutenins in celiac disease*. Gastroenterology, 2003. **125**(2): p. 337-344.
24. van de Wal, Y., et al., *Glutenin is involved in the gluten-driven mucosal T cell response*. European journal of immunology, 1999. **29**(10): p. 3133-3139.
25. Hausch, F., et al., *Intestinal digestive resistance of immunodominant gliadin peptides*. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 2002. **283**(4): p. G996-G1003.
26. Shan, L., et al., *Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue*. Science, 2002. **297**(5590): p. 2275-2279.
27. Kim, C.-Y., et al., *Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2004. **101**(12): p. 4175-4179.
28. Yönel, O. and S. Özdil, *Çölyak hastalığı*. Güncel Gastroentoloji, 2014. **18**(1): p. 93-100.
29. Soya, S. and C. Ün, *Çölyak hastalığındaki moleküler ve genetik gelişmeler*. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2014. **57**: p. 274-282.
30. Greco, L., et al., *The first large population based twin study of coeliac disease*. Gut, 2002. **50**(5): p. 624-628.
31. Bourgey, M., et al., *HLA related genetic risk for coeliac disease*. Gut, 2007. **56**(8): p. 1054-1059.

32. Mashayekhi, K., et al., *A rapid and sensitive assay to identify HLA-DQ2/8 risk alleles for celiac disease using real-time PCR method*. Gastroenterology and Hepatology from bed to bench, 2018. **11**(3): p. 250.
33. Sollid, L.M. and B.A. Lie, *Celiac disease genetics: current concepts and practical applications*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2005. **3**(9): p. 843-851.
34. Kagnoff, M.F., et al., *Structural analysis of the HLA-DR, -DQ, and -DP alleles on the celiac disease-associated HLA-DR3 (DRw17) haplotype*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1989. **86**(16): p. 6274-6278.
35. Karell, K., et al., *HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1* 05-DQB1* 02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease*. Human immunology, 2003. **64**(4): p. 469-477.
36. Louka, A. and L. Sollid, *HLA in coeliac disease: unravelling the complex genetics of a complex disorder*. Tissue antigens, 2003. **61**(2): p. 105-117.
37. Karinen, H., et al., *Gene dose effect of the DQB1* 0201 allele contributes to severity of coeliac disease*. Scandinavian journal of gastroenterology, 2006. **41**(2): p. 191-199.
38. Al-Toma, A., et al., *Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2006. **4**(3): p. 315-319.
39. Van Heel, D.A., et al., *A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21*. Nature genetics, 2007. **39**(7): p. 827.
40. Trynka, G., C. Wijmenga, and D.A. van Heel, *A genetic perspective on coeliac disease*. Trends in molecular medicine, 2010. **16**(11): p. 537-550.

41. Kagnoff, M.F., *Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease*. The Journal of clinical investigation, 2007. **117**(1): p. 41-49.
42. Tüysüz, B., et al., *HLA-DQ alleles in patients with celiac disease in Turkey*. Tissue Antigens, 2001. **57**(6): p. 540-542.
43. Erkan, T., et al., *Human leukocyte antigens in Turkish pediatric celiac patients*. The Turkish journal of pediatrics, 1999. **41**(2): p. 181-188.
44. Gibert, A., et al., *Might gluten traces in wheat substitutes pose a risk in patients with celiac disease? A population-based probabilistic approach to risk estimation*. The American journal of clinical nutrition, 2012. **97**(1): p. 109-116.
45. Wolters, V.M. and C. Wijmenga, *Genetic background of celiac disease and its clinical implications*. The American journal of gastroenterology, 2008. **103**(1): p. 190.
46. Mehta, G., et al., *The changing face of coeliac disease*. British Journal of Hospital Medicine (2005), 2008. **69**(2): p. 84-87.
47. Mukherjee, R., et al., *Celiac disease: similar presentations in the elderly and young adults*. Digestive diseases and sciences, 2010. **55**(11): p. 3147-3153.
48. Hunt, K.A., et al., *Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response*. Nature genetics, 2008. **40**(4): p. 395.
49. Megiorni, F., et al., *HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent-of-origin effects*. The American journal of gastroenterology, 2008. **103**(4): p. 997.
50. Szajewska, H., et al., *Systematic review with meta-analysis: early infant feeding and coeliac disease-update 2015*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2015. **41**(11): p. 1038-1054.
51. Szajewska, H., et al., *Gluten introduction and the risk of coeliac disease: a position paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2016. **62**(3): p. 507-513.

52. Mårild, K., et al., *Infections and risk of celiac disease in childhood: a prospective nationwide cohort study*. The American journal of gastroenterology, 2015. **110**(10): p. 1475.
53. Stene, L.C., et al., *Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study*. The American journal of gastroenterology, 2006. **101**(10): p. 2333.
54. Lebwohl, B., et al., *Decreased risk of celiac disease in patients with Helicobacter pylori colonization*. American journal of epidemiology, 2013. **178**(12): p. 1721-1730.
55. Lebwohl, B., et al., *Use of proton pump inhibitors and subsequent risk of celiac disease*. Digestive and Liver Disease, 2014. **46**(1): p. 36-40.
56. Mårild, K., et al., *Antibiotic exposure in pregnancy and risk of coeliac disease in offspring: a cohort study*. BMC gastroenterology, 2014. **14**(1): p. 75.
57. Størdal, K., et al., *Association between maternal iron supplementation during pregnancy and risk of celiac disease in children*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2014. **12**(4): p. 624-631. e2.
58. Farrell, R.J. and C.P. Kelly, *Celiac sprue*. New England Journal of Medicine, 2002. **346**(3): p. 180-188.
59. Fasano, A. and C. Catassi, *Celiac disease*. New England Journal of Medicine, 2012. **367**(25): p. 2419-2426.
60. Mäki, M., et al., *Changing pattern of childhood coeliac disease in Finland*. Acta Paediatrica, 1988. **77**(3): p. 408-412.
61. Catassi, C., et al., *Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara?* The Lancet, 1999. **354**(9179): p. 647-648.
62. Akobeng, A.K., et al., *Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. Archives of disease in childhood, 2006. **91**(1): p. 39-43.
63. Fälth-Magnusson, K., et al., *Infant feeding history shows distinct differences between Swedish celiac and reference children*. Pediatric allergy and immunology, 1996. **7**(1): p. 1-5.

64. Guandalini, S., *The influence of gluten: weaning recommendations for healthy children and children at risk for celiac disease*, in *Issues in Complementary Feeding*. 2007, Karger Publishers. p. 139-155.
65. Ivarsson, A., et al., *Breast-feeding protects against celiac disease*. The American journal of clinical nutrition, 2002. **75**(5): p. 914-921.
66. Peters, U., et al., *A case-control study of the effect of infant feeding on celiac disease*. Annals of nutrition and metabolism, 2001. **45**(4): p. 135-142.
67. Ventura, A., G. Magazzù, and L. Greco, *Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease*. Gastroenterology, 1999. **117**(2): p. 297-303.
68. Book, L., et al., *Prevalence and clinical characteristics of celiac disease in Down syndrome in a US study*. American journal of medical genetics, 2001. **98**(1): p. 70-74.
69. Holmes, G., *Screening for coeliac disease in type 1 diabetes*. Archives of Disease in Childhood, 2002. **87**(6): p. 495-498.
70. Larizza, D., et al., *Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease*. The Journal of pediatrics, 2001. **139**(5): p. 738-740.
71. Ivarsson, A., et al., *High prevalence of undiagnosed coeliac disease in adults: a Swedish population-based study*. Journal of internal medicine, 1999. **245**(1): p. 63-68.
72. Walker-Smith, J., *Revised criteria for diagnosis of celiac disease*. Arch. Dis. Child., 1990. **65**: p. 909-911.
73. Dieterich, W., et al., *Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease*. Nature medicine, 1997. **3**(7): p. 797.
74. Stern, M. and W.G.o.S.S.f.C. Disease, *Comparative evaluation of serologic tests for celiac disease: a European initiative toward standardization*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2000. **31**(5): p. 513-519.
75. Ciclitira, P.J., *AGA technical review on celiac sprue*. Gastroenterology, 2001. **120**(6): p. 1526-1540.

76. James, S.P., *National Institutes of Health consensus development conference statement on celiac disease, June 28–30, 2004*. 2005, Elsevier.
77. Kagnoff, M.F., *AGA institute medical position statement on the diagnosis and management of celiac disease*. Gastroenterology, 2006. **131**(6): p. 1977-1980.
78. Bao, F., P.H. Green, and G. Bhagat, *An update on celiac disease histopathology and the road ahead*. Archives of pathology & laboratory medicine, 2012. **136**(7): p. 735-745.
79. Ensari, A., *Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): controversies in diagnosis and classification*. Archives of pathology & laboratory medicine, 2010. **134**(6): p. 826-836.
80. Oberhuber, G., G. Granditsch, and H. Vogelsang, *The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists*. European journal of gastroenterology & hepatology, 1999. **11**(10): p. 1185-1194.
81. Villanacci, V., et al., *Coeliac disease: the histology report*. Digestive and Liver Disease, 2011. **43**: p. S385-S395.
82. Casella, G., et al., *Prevalence of celiac disease in inflammatory bowel diseases: An IG-IBD multicentre study*. Digestive and liver disease, 2010. **42**(3): p. 175-178.
83. Catassi, C., et al., *A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease*. The American journal of clinical nutrition, 2007. **85**(1): p. 160-166.
84. Wahab, P.J., J.W. Meijer, and C.J. Mulder, *Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery*. American journal of clinical pathology, 2002. **118**(3): p. 459-463.
85. Schmitz, F., et al., *On the pathogenesis and clinical course of mesenteric lymph node cavitation and hyposplenism in coeliac disease*. International journal of colorectal disease, 2002. **17**(3): p. 192-198.

86. Vahedi, K., et al., *Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease*. The American journal of gastroenterology, 2003. **98**(5): p. 1079.
87. Nelson, S.P., et al., *Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey*. Archives of pediatrics & adolescent medicine, 2000. **154**(2): p. 150-154.
88. Vandenplas, Y., et al., *Dietary treatment for regurgitation—recommendations from a working party*. Acta paediatrica, 1998. **87**(4): p. 462-468.
89. Bassotti, G., et al., *Abnormal gastrointestinal motility in patients with celiac sprue*. Digestive diseases and sciences, 1994. **39**(9): p. 1947-1954.
90. Iovino, P., et al., *Esophageal impairment in adult celiac disease with steatorrhea*. The American journal of gastroenterology, 1998. **93**(8): p. 1243-1249.
91. Perri, F., et al., *Gastric emptying of solids is delayed in celiac disease and normalizes after gluten withdrawal*. Acta Pædiatrica, 2000. **89**(8): p. 921-925.
92. Tursi, A., *The treatment of gastro-esophageal reflux disease in adult celiac disease*. Journal of clinical gastroenterology, 2004. **38**(8): p. 724-726.
93. Kilander, A., et al., *Plasma enteroglucagon related to malabsorption in coeliac disease*. Gut, 1984. **25**(6): p. 629-635.
94. Simonati, A., et al., *Coeliac disease associated with peripheral neuropathy in a child: a case report*. Neuropediatrics, 1998. **29**(03): p. 155-158.
95. Fitzgerald, R., et al., *Diversity in the oesophageal phenotypic response to gastro-oesophageal reflux: immunological determinants*. Gut, 2002. **50**(4): p. 451-459.

96. Nilsen, E., et al., *Gluten specific, HLA-DQ restricted T cells from coeliac mucosa produce cytokines with Th1 or Th0 profile dominated by interferon gamma*. Gut, 1995. **37**(6): p. 766-776.
97. Spergel, J.M., *Eosinophilic esophagitis in adults and children: evidence for a food allergy component in many patients*. Current opinion in allergy and clinical immunology, 2007. **7**(3): p. 274-278.
98. Spergel, J.M., et al., *14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2009. **48**(1): p. 30-36.
99. Simon, D., et al., *Eosinophilic esophagitis is frequently associated with IgE-mediated allergic airway diseases*. Journal of allergy and clinical immunology, 2005. **115**(5): p. 1090.
100. Spergel, J.M., et al., *Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2005. **95**(4): p. 336-343.
101. Alexander, J.A., D.A. Katzka, and J.A. Murray, *Management of eosinophilic esophagitis and celiac disease*. Current opinion in pharmacology, 2017. **37**: p. 118-125.
102. Pellicano, R., et al., *2013 update on celiac disease and eosinophilic esophagitis*. Nutrients, 2013. **5**(9): p. 3329-3336.
103. Lucendo, A., A. Arias, and J. Tenias, *Systematic review: the association between eosinophilic oesophagitis and coeliac disease*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2014. **40**(5): p. 422-434.
104. Ludvigsson, J.F., et al., *Celiac disease, eosinophilic esophagitis and gastroesophageal reflux disease, an adult population-based study*. Scandinavian journal of gastroenterology, 2013. **48**(7): p. 808-814.
105. Quaglietta, L., et al., *Eosinophilic oesophagitis and coeliac disease: is there an association?* Alimentary pharmacology & therapeutics, 2007. **26**(3): p. 487-493.

106. Abraham, J.R., et al., *Gluten-free diet does not appear to induce endoscopic remission of eosinophilic esophagitis in children with coexistent celiac disease*. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2012. **26**(8): p. 521-524.
107. Dixon, M.F., et al., *Classification and grading of gastritis: the updated Sydney system*. The American journal of surgical pathology, 1996. **20**(10): p. 1161-1181.
108. Smyk, D.S., et al., *Helicobacter pylori and autoimmune disease: cause or bystander*. World journal of gastroenterology: WJG, 2014. **20**(3): p. 613.
109. Rugge, M. and R.M. Genta, *Staging and grading of chronic gastritis*. Human pathology, 2005. **36**(3): p. 228-233.
110. Marshall, B. and J.R. Warren, *Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration*. The Lancet, 1984. **323**(8390): p. 1311-1315.
111. Malfertheiner, P., et al., *Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report*. Gut, 2007. **56**(6): p. 772-781.
112. Yamaoka, Y., et al., *Helicobacter pylori in north and south america before columbus*. FEBS letters, 2002. **517**(1-3): p. 180-184.
113. Abbas, A.K., N. Fausto, and S.L. Robbins, *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. 2005: Elsevier Saunders.
114. Moss, S., et al., *Induction of gastric epithelial apoptosis by Helicobacter pylori*. Gut, 1996. **38**(4): p. 498-501.
115. Göral, V., *Acute and chronic gastritis*. Güncel Gastroenteroloji (Current Gastroenterology), 2006. **10**(4): p. 292-305.
116. Wolber, R., et al., *Lymphocytic gastritis in patients with celiac sprue or spruelike intestinal disease*. Gastroenterology, 1990. **98**(2): p. 310-315.
117. Gabrieli, D., et al., *Subtypes of chronic gastritis in patients with celiac disease before and after gluten-free diet*. United European gastroenterology journal, 2017. **5**(6): p. 805-810.

118. Goh, K.L., et al., *Epidemiology of Helicobacter pylori infection and public health implications*. Helicobacter, 2011. **16**: p. 1-9.
119. Broide, E., et al., *The immunohistochemistry profile of lymphocytic gastritis in celiac disease and Helicobacter pylori infection: interplay between infection and inflammation*. Mediators of inflammation, 2007. **2007**.
120. Aydogdu, S., et al., *Helicobacter pylori infection in children with celiac disease*. Scandinavian journal of gastroenterology, 2008. **43**(9): p. 1088-1093.
121. Ciacchi, C., et al., *Helicobacter pylori infection and peptic disease in coeliac disease*. European journal of gastroenterology & hepatology, 2000. **12**(12): p. 1283-1287.
122. Konturek, P., et al., *Increased prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with celiac disease*. The American journal of gastroenterology, 2000. **95**(12): p. 3682.
123. Demir, H., et al., *Celiac disease in Turkish children: presentation of 104 cases*. Pediatrics International, 2000. **42**(5): p. 483-487.
124. Balamtekin, N., et al., *The presentation of celiac disease in 220 Turkish children*. The Turkish journal of pediatrics, 2010. **52**(3): p. 239.
125. Stone, M.L., et al., *Age related clinical features of childhood coeliac disease in Australia*. BMC pediatrics, 2005. **5**(1): p. 11.
126. Ertekin, V., M.A. Selimoglu, and S. Altinkaynak, *Celiac disease in childhood: evaluation of 140 patients*. The Eurasian journal of medicine, 2009. **41**(3): p. 154.
127. Bonamico, M., et al., *Short stature as the primary manifestation of monosymptomatic celiac disease*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 1992. **14**(1): p. 12-16.
128. KONDOLOT, M., F. DEMİRÇEKEN, and Ü. ERTAN, *52 Vaka İle Türk Çocuklarında Çölyak Hastalığı*. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, 2009. **3**(1): p. 10-17.

129. Day, G., K. Evans, and B. Wharton, *Abnormalities of insulin and growth hormone secretion in children with coeliac disease*. Archives of disease in childhood, 1973. **48**(1): p. 41-46.
130. Deora, V., et al., *Serum vitamins and minerals at diagnosis and follow-up in children with celiac disease*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2017. **65**(2): p. 185-189.
131. Kuloglu, Z., et al., *Celiac disease: presentation of 109 children*. Yonsei Med J, 2009. **50**(5): p. 617.
132. Oderda, G., et al., *Endoscopic and histologic findings in the upper gastrointestinal tract of children with coeliac disease*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 1993. **16**(2): p. 172-177.
133. Çakır, M., et al., *Çölyak hastalığında reflü ösefajit sıklığı*.
134. De Giacomo, C., et al., *Lymphocytic gastritis: a positive relationship with celiac disease*. The Journal of pediatrics, 1994. **124**(1): p. 57-62.
135. Luzzza, F., et al., *Helicobacter pylori infection in children with celiac disease: prevalence and clinicopathologic features*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 1999. **28**(2): p. 143-146.
136. Aksoy, E.K., et al., *Çölyak hastalığında Helicobacter pylori prevalansının değerlendirilmesi*. akademik gastroenteroloji dergisi, 2018. **17**(1): p. 12-17.
137. Verzegnassi, F., et al., *Eosinophilic oesophagitis and coeliac disease: is it just a casual association?* Gut, 2007. **56**(7): p. 1029-1030.
138. Hommeida, S., et al., *The association between celiac disease and eosinophilic esophagitis: mayo experience and meta-analysis of the literature*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2017. **65**(1): p. 58-63.
139. Dharmaraj, R., K. Hagglund, and H. Lyons, *Eosinophilic esophagitis associated with celiac disease in children*. BMC research notes, 2015. **8**(1): p. 263.

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 19.06.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocukluk Çağı Çölyak Hastalarında Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopi Bulgularının Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğretim Üyesi Sebahat Çam			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐				
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐				
İlaç dışı klinik araştırma	☐				
Retrospektif	☒				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	SIGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	ILAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019/0258	Tarih: 22.05.2019				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Sükrü Sadık ÖNER

İmza:

Sükrü Sadık ÖNER
Dip. İmza No: 2001/02

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 19.06.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocukluk Çağı Çölyak Hastalarında Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopi Bulgularının Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER

İmza: