

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇÖLYAK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA
TİP 1 DİABETES MELLİTUS İLİŞKİLİ
BELİRTEÇLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. ÖMERDOĞAN YENİCE

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. BUKET DALGIÇ

ANKARA

HAZİRAN 2022

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇÖLYAK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA
TİP 1 DİABETES MELLİTUS İLİŞKİLİ
BELİRTEÇLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. ÖMERDOĞAN YENİCE

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. BUKET DALGIÇ

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-
2021-6996 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
HAZİRAN 2022

KABUL VE ONAY

37

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Ömerdoğan YENİCE
Baba Adı	Halit
Doğum Yeri/Tarihi	Keçiören / 22.04.1992
Diploma Tarihi/Diploma No	2016 / 187699
Mezun olduğu Fakülte	Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	4 -Yıl
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Sınav Tarihi	28.06.2022

UZMALIK TEZİNİN ADI : Çölyak Hastalığı Olan Çocuklarda Tip 1 Diabetes Mellitus İlişkili Belirteçlerin Değerlendirilmesi

JÜRİ KARARI : Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr.Ömerdoğan YENİCE'nin "Çölyak Hastalığı Olan Çocuklarda Tip 1 Diabetes Mellitus İlişkili Belirteçlerin Değerlendirilmesi" başlıklı tezi başarılı bulunmuştur ve uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
Prof. Dr. Aysun BİDECİ

ÜYE
Prof. Dr. Buket DALGIÇ

ÜYE
Doç. Dr. Aysel ÜNLÜSOY AKSU

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve bu tezin gerçekleştirilmesinde, başlangıcından son anına kadar güler yüzü, engin bilgisi, öneri ve yönlendirmeleri ile bana destek olan tez hocam sayın Prof. Dr. Buket Dalgıç'a,

Covid-19 pandemi dönemine denk gelen tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Nazmi Mutlu Karakaş hocama, Doç. Dr. Sevim Gönen, Uz. Dr. Gülseren Şahin ve Uz. Dr. Ferda Özbay Hoşnut'a, yoğun çalışma yükü arasında tez çalışmama destek olan Dr. Demet Teker Düztaş, Dr. Berkan Arısüt, Dr. Aslıhan Çomruk ve Dr. İdris Murğ'a,

Gazi Pediatri ailesine katıldığım andan itibaren bu alanda yetişmemde katkısı olan tüm hocalarım, asistan arkadaşlarım ve anabilim dalımızın çalışanlarına,

Gece gündüz dinlemeden tez sürecimde en ufak problemimde bile yardımına koşan değerli eşim Arş. Gör. Gülçin Korkmaz Yenice'ye ve beni bu günlere kadar getiren annem Serpil Yenice ve babam Halit Yenice'ye,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ömerdoğan YENİCE

ANKARA 2022

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Çölyak Hastalığı	3
2.2 Tarihçe.....	3
2.3. Epidemiyoloji	4
2.4. Patogenez.....	6
2.4.1. İmmünogenetik	8
2.4.2. Çevresel Faktörler	9
2.5. Klinik Sınıflama.....	11
2.5.1. Tipik Çölyak Hastalığı	12
2.5.2. Atipik Çölyak Hastalığı	12
2.5.3. Sessiz Çölyak Hastalığı	13
2.5.4. Potansiyel Çölyak Hastalığı	13
2.5.5. Latent Çölyak Hastalığı	13
2.6. Klinik Bulgular	13
2.6.1. Gastrointestinal Bulgular	14
2.6.2. Bağırsak dışı Bulgular	14
2.7. Çölyak Hastalığı ile Birlikte Seyredebilen Hastalıklar	15
2.8. Tanı	18
2.8.2. Endoskopik Biyopsi	20
2.8.3. Genetik	21
2.9. Ayırıcı Tanı	22
2.10. Tedavi.....	23
2.11. Komplikasyonlar.....	25

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Çalışmanın Tipi, Yeri ve Zamanı	27
3.2. Çalışmanın Örneklemi	27
3.3. Çalışma Grupları.....	27
3.4. Veri Toplama Araçları	29
3.5. Biyokimyasal Analiz.....	30
3.5.1. HLA Tiplendirilmesi	30
3.5.2. Serum HbA1c, anti dTG IgA, C peptit ve Otoantikor Düzey Tayini	31
3.6. İstatistiksel Analiz.....	34
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	62
7. KAYNAKLAR.....	65
8. ÖZET	82
9. SUMMARY	84
10. EKLER	86
10.1. EK 1. Etik Kurul Onay Kararı	86
10.2. EK 2. BAP Onay Kararı.....	88
10.3. EK 3. Biagi Çölyak Hastalığı Diyet Uyum Derece Skoru Anketi.....	88
10.4. EK 4. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formları.....	89
11. ÖZGEÇMİŞ.....	96

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AKŞ	: Açlık kan şekeri
BKİ	: Beden kitle indeksi
ÇH	: Çölyak Hastalığı
DM	: Diabetes Mellitus
dTG IgA	: Doku transglutaminaz IgA
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EMA	: Endomisyum antikor
ESPGHAN	: Avrupa Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği
FPG	: Fasting plasma glucose
GAD	: Glutamik asit dekarboksilaz
GİS	: Gastrointestinal sistem
HbA1c	: Glikolize hemoglobin (Hemoglobin A1c)
HLA	: Human leukocyte antigen
MHC	: Majör histokompatibilite kompleksi
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
Th	: Yardımcı T hücreleri
TCR	: T hücre reseptörleri

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Ülkeler ve risk gruplarında ÇH prevalansı.....	5
Tablo 2. ÇH’de GİS semptomları.....	14
Tablo 3. ÇH’de başlıca görülen bağırsak dışı bulgular	15
Tablo 4. ÇH’de kullanılan serolojik testlerin sensitivite ve spesifisiteleri	20
Tablo 5. ÇH tanısında ESPGHAN 2012 skorumu tablosu.....	22
Tablo 6. ÇH histopatolojik ayırıcı tanısı	23
Tablo 7. Olgu-1, olgu-2 ve kontrol gruplarında yaş, boy, vücut ağırlığı, BKİ ve BKİ Z skoru değeri­lerinin karşılaştırılması	36
Tablo 8. Olgu ve kontrol gruplarının HLA DR genotip dağılımları	37
Tablo 9. Olgu ve kontrol gruplarının HLA DQ genotip dağılımları	38
Tablo 10. Olgu-1 ve olgu-2 grubunun glutensiz diyet uyum dereceleri ve derecelerin karşılaştırılması	39
Tablo 11. Olgu-1 ve olgu-2 gruplarının Glutensiz diyet süreleri	39
Tablo 12. Olgu-1 ve olgu-2 gruplarında dTG IgA değeri­lerinin karşılaştırılması..	40
Tablo 13. Olgu-1, olgu-2 ve kontrol gruplarında açlık kan şekeri, C peptit, HbA1c, anti adacık antikor, çinko transporter antikor, anti insülin antikor, anti GAD antikor değeri­lerinin karşılaştırılması.....	43

Tablo 14. Olgu-1, olgu-2 ve kontrol gruplarında anti insülin ve anti GAD antikor pozitifliği dağılımları ve karşılaştırması	44
Tablo 15. Olgu gruplarında dTG IgA ile Tip 1 DM belirteçleri arası ilişki	46
Tablo 16. Olgu-1 ve olgu-2 gruplarının yaş, boy, vücut ağırlığı, BKİ, glutensiz diyet süresi, diyetle uyum dereceleri ve kontrol grubunun yaş, boy, vücut ağırlığı, BKİ ile açlık kan şekeri, C peptit, HbA1c, anti adacık antikor, çinko transporter antikor değerleri arasındaki ilişki	47
Tablo 17. Olgu-1 ve olgu-2 gruplarının yaş, boy, vücut ağırlığı, BKİ, glutensiz diyet süresi, diyetle uyum dereceleri ve kontrol grubunun yaş, boy, vücut ağırlığı, BKİ ile açlık kan şekeri, anti insülin antikor ve anti GAD antikor değerleri arasındaki ilişki	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Epitelyal bariyerden lamina propriaya geçiş yolları.....	7
Şekil 2. ÇH'ye genetik yatkınlığa sebep olan HLA-DQ heterodimerleri ve kodlayan HLA genotipleri	10
Şekil 3. ÇH ile ilgili HLA dışı diğer immünolojik hastalıklarla ortak genetik yatkınlık bölgeleri.11	
Şekil 4. ÇH'de buzdağı modeli.....	12
Şekil 5. Tip 1 DM etiyopatolojik seyri.....	17
Şekil 6. Semptomatik ÇH olgularında tanı algoritması	19
Şekil 7 Genetik yatkınlığı olan asemptomatik olgularda tanı algoritması	19
Şekil 8 ÇH patogenezi ve çalışma aşamasında olan tedavi yöntemleri	25
Şekil 9. HbA1c ELISA standart eğrisi	33
Şekil 10. Anti adacık ELISA standart eğrisi	33
Şekil 11. Anti GAD ELISA standart eğrisi	34
Şekil 12. Çinko transporter antikor ELISA standart eğrisi	34

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çölyak Hastalığı (ÇH) diyet ile alınan ve suda erimeyen tahıl proteini olan gluten ile tetiklenen bir otoimmün enteropatidir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde gluten içeren buğday, arpa, çavdar gibi tahıllar bağırsak mukozasında T hücre bağımlı oto yıkım sürecini tetikleyerek ince bağırsakta inflamasyon, villöz atrofi ve kript hiperplazisi gelişimine yol açmaktadır. Tedavisi ömür boyu glutensiz diyetdir (1).

ÇH'nin tüm dünyada görülme sıklığı %1 civarında olup ülkemizde okul çocuklarında sıklık %1,7'ye ulaşmaktadır (2).

ÇH bazı sendromlar ve otoimmün glandüler hastalıklarla birliktelik göstermektedir (3-6). Bu hastalıkların başında Tip 1 Diabetes Mellitus (DM) gelmektedir. Çölyak hastalarının %20'sinde otoimmün tiroidit veya Tip 1 DM ilişkili otoantikor pozitifliği görülmektedir (7-10). Benzer bir şekilde otoimmün tiroidit ve Tip 1 DM hastalarının %5 ila %15'inde ise anti doku transglutaminaz (dTG) antikor pozitifliği saptanmaktadır. Bu birliktelikler ortak genetik özelliklerle açıklanmıştır (11).

Tip 1 DM olgularında asemptomatik fazda Tip 1 DM ilişkili otoantikor pozitifliği saptanabilmekte ve klinik semptomatik hiperglisemi belli bir süreç sonunda ortaya çıkmaktadır. Bu sürecin yaş ve çeşitli çevresel faktörlerden etkilendiği düşünülmektedir.

Gluten ÇH'de otoimmüniteyi tetikleyen bir faktördür. Glutenin Tip 1 DM gelişimini tetikleyebileceği veya hızlandırabileceği düşünülebilir. Glutensiz diyet

tedavisinin Tip 1 DM ilişkili otoantikor düzeylerinde azalma veya otoantikorların ortaya çıkma sürecinde yavaşlama sağlaması beklenebilir. Glutensiz diyet tedavisi alan çocuklarda iyi bir diyet uyumunun sağlanmaması halinde glisemik endeksi yüksek ve doymuş yağlardan zengin bir beslenme tipinin oluşumu disglisemi gelişimini etkileyebilir.

Literatürde ÇH ve Tip 1 DM birlikteliği üzerine yapılan çalışmaların çoğu Tip 1 DM olgularında ÇH taranması şeklindedir (12-16). ÇH tanısı almış olgularda Tip 1 DM ilişkili otoantikor, disglisemi gelişimini araştıran çalışmalar daha az sayıdadır. ÇH'nın erken teşhisinin glandüler otoimmünite gelişimini önleyip önlemeyeceğini araştıran çalışmaların bir kısmında erken teşhisin Tip 1 DM gelişimini önlemediği belirtilirken, aksine veriler bildiren çalışmalar da mevcuttur . Yapılan çalışmalar sınırlı sayıda olup; bildirilen veriler birbiri ile tam örtüşmemektedir (17-20). ÇH olan çocuklarda Tip 1 DM gelişimini tahmin etmek için Tip 1 DM ilişkili otoantikorlar ve disglisemi gibi biyobelirteçlerin değeri ve glutensiz diyetin bu değerlere etkisi üzerine yapılacak daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

Çalışmamız tanı alıp henüz glutensiz diyete başlamamış ve tanıdan sonra değişik sürelerle glutensiz diyet almakta olan çölyaklı çocukları içermektedir. Bu çalışmada, açlık kan şekeri, glikolize hemoglobin (HbA1c), C peptit ve Tip 1 DM ilişkili otoantikor (Anti insülin, Anti glutamik asit dekarboksilaz antikor, çinko transporter antikor ve Anti adacık antikor) düzeylerinin tayini ve bu parametreler üzerindeki etkili olabilecek faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı (ÇH), diyet ile alınan ve suda erimeyen bir tahıl proteini olan gluten ile tetiklenen otoimmün bir enteropatidir. Genetik faktörler ÇH'ye yatkınlığı büyük ölçüde etkilemektedir. Çölyak hastaları çok büyük bir oranda Human Leukocyte Antigen (HLA) DQ2, DQ8 veya her iki haplotipi barındırır (21). Genetik yatkınlığı olan bir bireyde gluten içeren buğday, arpa, çavdar gibi tahıllar intestinal mukozada T hücre bağımlı oto yıkım sürecini tetikler ve sonuçta ince bağırsakta inflamasyon, villöz atrofi, kript hiperplazisi gelişir. Hastalık semptomatik veya asemptomatik seyir gösterebilir. Semptomlar gastrointestinal veya gastrointestinal sistem (GİS) dışı yakınmalar ve bulgular şeklinde sınıflandırılabilir. Tedavisi ömür boyu glutensiz diyetdir (1).

2.2 Tarihçe

Milattan sonra 85?-138 yılları arasında yaşamış olan Kapadokyalı Arateus *De Causis et Signis Acutorum et Diuturnorum Morborum* isimli kitabında ÇH'yi genel olarak sindirilmemiş gıdaların fekal yoldan atılımı olarak tanımlamıştır. Çölyak kelimesi Yunanca karın anlamına gelen *koiliakos*'tan köken almaktadır ki çocuklarda karın şişliği gibi karakteristik klinik belirtileri açıklar niteliktedir (22).

Willem Karel Dicke (1905-1962) 1947'de fekal yağ ölçümü tekniğini geliştirerek Çölyak hastalarında buğday içermeyen diyet tedavisinin fekal yağ miktarını azalttığını; buğday içerikli diyet başlandığında steatorenin geliştiğini göstermiştir (22,23). Eş zamanlı olarak Anderson ve arkadaşları fekal yağın büyük bir miktarının diyetle ilişkili olduğunu ve bağırsakta emilim eksikliği sebebiyle

ortaya çıktığını; gelişimin ancak tahıl proteini olan glutene karşı katı bir diyet ile önlenebileceğini belirtmiştir (24).

ÇH tanı kriterleri ilk defa 1969 yılında Avrupa Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) tarafından belirlenerek son revizyon 2020 yılında yapılmıştır (25).

Howell ve arkadaşları 1986 yılında ÇH'nin HLA DQ2 haplotipi ile ilişkisini tespit etmiştir. Dieterich 1997 yılında dTG varlığını gösterirken (26); mukozal hasar sınıflandırılması Marsh tarafından yapılmıştır (27).

Günümüzde ÇH tanı, tedavi, takip algoritmaları geliştirilmeye devam etmektedir.

2.3. Epidemiyoloji

ÇH otoimmün genetik bir hastalık olup tüm dünyada prevalansı %0,7, serolojik pozitiflik prevalansı ise %1,4'tür (28). Tanı ve seroloji sonrasında biyopsi ile kanıtlanmış ÇH olguları kızlarda erkeklerden 1.5 kat, çocuklarda yetişkinlerden iki kat daha sık görülmektedir (29). Diyetlerinde gluten olmayan toplumlarda ÇH neredeyse görülmemektedir (30).

ÇH'ye özgü serolojik testlerin yaygınlaşması tüm dünyada ÇH gerçek prevalansının tahmin edilmesinde büyük rol oynamıştır (28). ÇH prevalansı ülkeler arasında farklılık göstermektedir (31) (Tablo 1).

Tablo 1. Ülkeler ve risk gruplarında ÇH prevalansı (31)

Ülkeler	Prevalans %
Cezayir	5.6
Arjantin	0.6
Avusturalya	0.4
Brezilya	0.5
Mısır	0.5
Finlandiya	1.0-2.4
Almanya	0.2
Hindistan	0.3-1.0
İran	0.5-1.0
İrlanda	0.8
İtalya	0.9-1.0
Libya	0.8
Hollanda	0.5
Yeni Zelanda	1.2
Portekiz	0.7
Rusya	0.2
İspanya	0.3-1.4
İsveç	0.5-2.9
Tunus	0.6
Türkiye	0.6-1.0
Birleşik Krallık	0.9-1.5
Amerika Birleşik Devletleri	0.3-0.9
Ortalama (ağırlıklı)	1.0
Risk Grupları	Prevalans %
Tip 1 Diabetes Mellitus	3-12
Otoimmün tiroidit	3
Otoimmün hepatit	13.5
Down sendromu	5.5
Turner sendromu	6.5
Williams sendromu	9.5
IgA eksikliği	3
IgA nefropatisi	4
Juvenil idiyopatik artrit	1.5-2.5

ÇH prevalansı Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve Avusturalya’da %0,3 ila %1.3 arasında değişmektedir (32). Çin’de ÇH prevalansı %0,75 bildirilmiştir (33). Gelişmekte olan ülkelerin tanısal testlere sınırlı erişim imkanı ÇH prevalanslarını olduğundan düşük gösterebilir. ÇH’nin küresel dağılımı

(popölasyonun glutene maruz kalması şartıyla) HLA haplotiplerinin dağılımı ile paralellik göstermektedir (34).

Ölkemizde ilk ÇH prevalans araştırması 2005 yılında Erzurum'da yapılmış ve 6-17 yaş arası 1489 çocukta seropozitiflik 1/115, biyopsi ile tanı ise 1/158 saptanmıştır (35). Ölkemizde yapılan en kapsamlı prevalans çalışması ise 2011 yılında 63 şehir ve 139 okulu kapsayan 6-17 yaş arası 20190 çocuğun katılımıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonunda biyopsi ile tanısı kesinleştirilmiş ÇH sıklığı 1/212 bildirilmiştir (2).

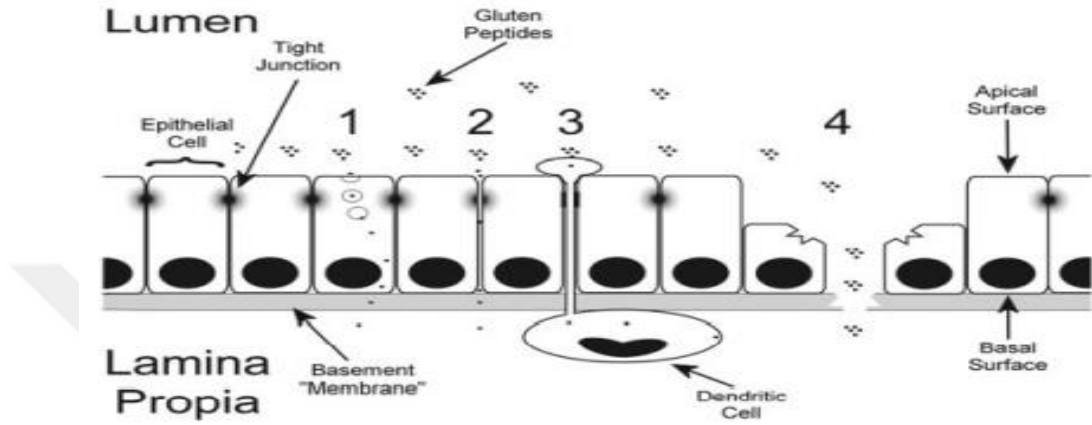
ÇH gelişme ihtimali Tip 1 DM, otoimmün tiroidit gibi hastalıklarda ve çölyak hastalarının özellikle birinci derece akrabalarında daha fazladır (31) (Tablo 1). Amerika Birleşik Devletleri merkezli bir çalışmada ÇH prevalansı olguların birinci derece akrabalarında 1/22 bildirilmiştir (36). ÇH'nin %90 asemptomatik seyrettiği göz önüne alındığında risk gruplarına tarama yapılması önerilmektedir.

2.4. Patogenez

ÇH'de otoimmüniteyi tetikleyen faktör glütendir. Gluten, buğday, arpa ve çavdarda bulunan, immün yanıt oluşturabilen depo protein karışımıdır. Yulaf, eser miktarda gluten benzeri protein içermektedir. Diğer tahıllarda bulunan prolamin proteini gluten yapısındadır ancak çölyak hastalarında inflamasyonu tetikleyen antijen sunumuna sebep olacak gliadin birimlerini genellikle içermemektedir.

İnflamasyonun oluşması için, gluten antijenlerinin bağırsak lümeninden antijen sunan hücrelerin bulunduğu lamina propriaya geçmesi gerekmektedir. Bu geçiş transsellüler (epitelyal hücre aracılığıyla), parasellüler (epitelyal hücreler

arası), direkt olarak antijen sunumuyla ve epitelyal hasardan geçiş ile sağlanabilir. (37) (Şekil 1).



Şekil 1. Epitelyal bariyerden lamina propriaya geçiş; transsellüler geçiş-1 parasellüler geçiş-2 dendritik hücre ile direkt sunum-3 epitelyal hasar sonucu geçiş-4 (37).

İntestinal epitel hücreleri “sıkı bağlantı” veya “zonula occludens” ile bağlıdır (parasellüler yol). Sıkı bağlantıların inflamatuvar sitokinler aracılığıyla açılması, makromoleküllerin lamina propriaya geçişine sebep olur. Zonulin (haptoglobulin-2) proteini de sıkı bağlantıları açmaktadır (38). Aktif ÇH’de zonulin miktarı artar ve ayrıca gliadin intestinal epitelyal hücrelerden zonulin salınımını artırır.

Dendritik hücreler bazal membranda lamina proprianın altında yerleşmiş antijen sunan hücrelerdir (39). İntestinal epitelin patojenik bakterilere maruz kalması dendritik hücreleri artırmaktadır (40). İnce bağırsak flora disbiyozisi bu mekanizma ile antijen sunumunu artırabilir (41). Gliadin peptitleri dendritik hücrelerin maturasyonunu sağlayarak antijen sunumuna katkıda bulunur (42).

Doku hasarı ve inflamasyon epitelyal hücre kaybı ve ülserasyona yol açar. Enterik enfeksiyonlar ve aspirin, ibuprofen, naproksen gibi ilaçlar ince bağırsak

ülserasyonuna sebep olur. Çocuklarda aktif ÇH duodenal ülserle kendini gösterebilir (43). Ülserler epitelyal hücre hattını yararak glutenin lamina propriaya geçişini kolaylaştırır.

DTG enzimi gluten peptitlerini deamide eder (44). Deamidasyon gluten polipeptidinin yükünü değiştirerek HLA DQ2.5'in antijen sunan bölgesine bağlanma gücünü artırır. Ek olarak dTG, gluten epitoplarının epitelyal hücreler arasında taşınmasında yardımcı olur (45). Lamina propriaya geçen gliadin peptitlerine karşı anti dTG antikoru üretilir.

2.4.1. İmmünogenetik

HLA sınıf II veya majör doku uygunluk kompleksi II (MHC II) DP, DQ ve DR molekülleri, Thelper (Th) lenfositlerine antijen sunan hücrelerin yüzey reseptörleridir.

HLA ile ilgili yapılan çalışmalarda ÇH'nin HLA-DQ2 molekülünü kodlayan allellerle tam olarak bağlantısı saptanmıştır (46, 47).

ÇH ve HLA-DQ ilişkisi incelendiğinde, özellikle HLA-DQ2.5 heterodimer homozigotluğu, daha düşük derecede ise HLA-DQ2.5 ve HLA-DQ2.2 heterodimer heterozigotluğu ÇH'ye karşı artmış genetik yatkınlık oluşturmaktadır (48, 49). (Şekil 2). Tüm dünyada görülme sıklığı %1 olan ÇH'nin bu gruplarda görülme riski %7'den fazla bildirilmiştir (50).

HLA-DQ2.5 heterodimerinin başka bir heterodimerle heterozigotluğu veya HLA-DQ8 heterodimerinin homozigot veya heterozigotluğu %0.1-7 arası risk taşımaktadır (50).

HLA-DQ2 ve DQ8, DQ2 daha fazla olmak üzere gluten peptitlerine yüksek derecede afinite göstermektedirler (51-54). Çölyak hastalarının %95'i HLA-DQ2.5, %5'i HLA-DQ8 genotipini taşımaktadır (47, 55, 56).

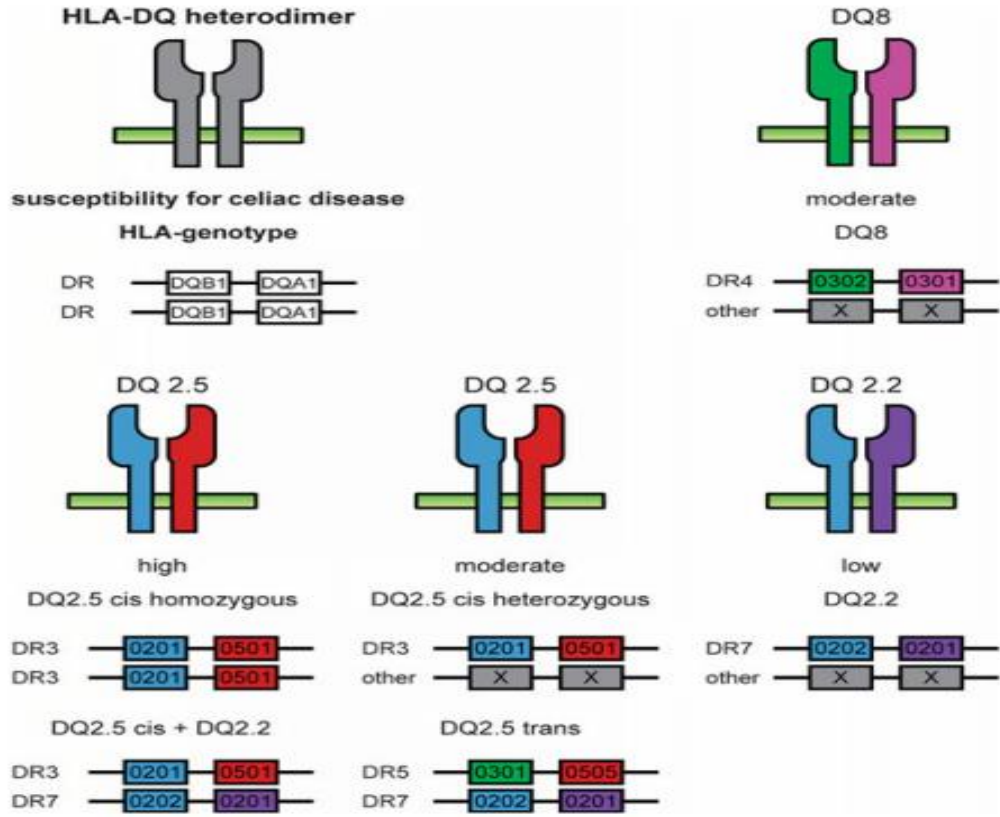
HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 varlığı ÇH gelişimi için yeterli görülse de, bu genotipleri taşıyan popülasyonun yaklaşık %40'ının sadece %3'ünde ÇH saptanmıştır (57). Bu sebeple ÇH etyolojisinde gluten tüketimi ve HLA genotiplerine ek olarak HLA'dan bağımsız genetik veya çevresel faktörlerin varlığı da düşünülmektedir.

ÇH ile ilgili HLA dışı genetik yatkınlık bölgeleri, diğer immünolojik mekanizmalı hastalıklarla %80 ortaklık göstermektedir (58) (Şekil 3).

ÇH yatkınlık genleri çoğunlukla Tip 1 DM ve otoimmün tiroidit gibi T-lenfosit aracılı otoimmün hastalıklarda görülmektedir (59).

2.4.2. Çevresel Faktörler

ÇH genellikle çocukluk çağında glutenle ilk karşılaşma sonucunda ortaya çıkmaktadır. Olgulara erişkin çağda da teşhis konabilmesi, ÇH'yi tetikleyen tek faktörün gluten maruziyeti olmayabileceğini düşündürmektedir (5, 60)



Şekil 2. ÇH'ye genetik yatkınlığa sebep olan HLA-DQ heterodimerleri ve kodlayan HLA-genotipleri (48, 49).

Epidemiyolojik çalışmalarda ÇH gelişim riskini etkileyen doğum şekli, anne sütü veya formül mama kullanımı, enfeksiyonlar, antibiyotik alımı gibi bağırsak florasına etki eden faktörler bildirilmiştir (61-64).

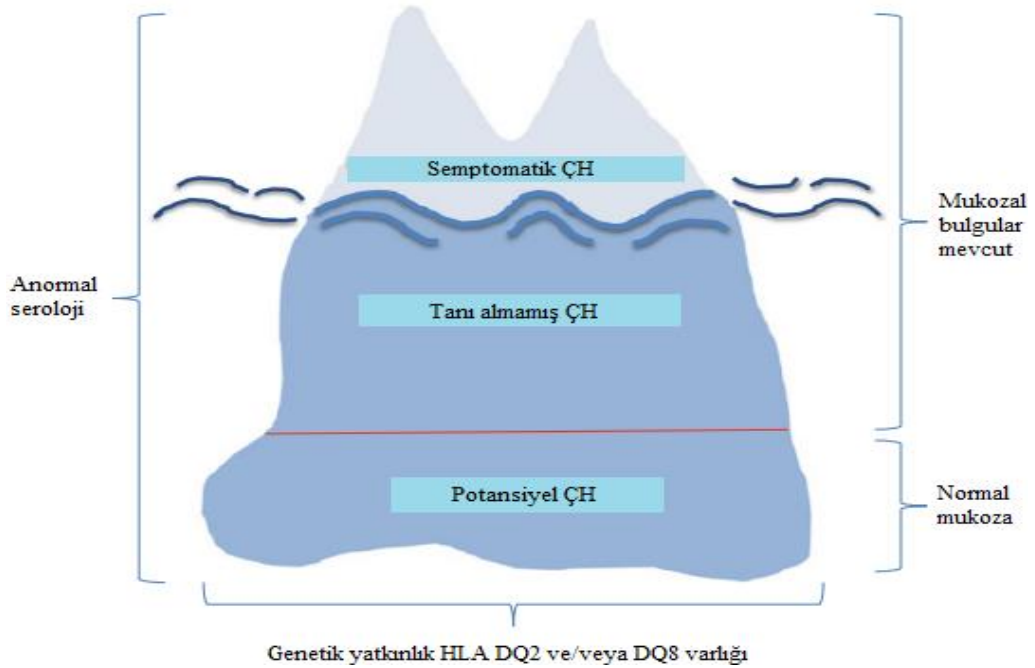
ÇH, intestinal mikrobiota değişiklikleri ile de ilişkilendirilmiştir (intestinal disbiyozis). Tedavi altında olmayan olguların bozulmuş mikrobiotalarının, glutensiz diyet ve probiyotikler ile normal düzeylerine ulaştığı bildirilmiştir.

2.5.1. Tipik Çölyak Hastalığı

Genellikle 2 yaşın altında gluten tüketiminin başlamasıyla beraber, ishal, karın ağrısı, karın şişliği, kusma, iştahsızlık gibi GİS bulgularıyla karakterizedir. Seroloji pozitifdir, duodenal biyopside histopatolojik değişiklikler vardır. Glutensiz diyet ile semptomlar gerilemektedir.

2.5.2. Atipik Çölyak Hastalığı

Genellikle 6 yaş üstü büyük çocuklarda ve erişkinlerde görülür. Boy kısalığı, diş mine bozuklukları, tekrarlayan oral aft, tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, osteopeni, artrit, dermatitis herpetiformis, hipertransaminazemi, gecikmiş puberte, ataksi gibi bağırsak dışı veya dispepsi, gastroözofageal reflü, kabızlık gibi GİS bulgularıyla karakterizedir (66). Seroloji ve biyopsi pozitifdir.



Şekil 4. ÇH’de buzdağı modeli (26).

2.5.3. Sessiz Çölyak Hastalığı

ÇH düşündürecek yeterli semptom olmaksızın, seroloji ve biyopsi pozitifliği saptanan durumdur. Çoğunlukla çölyak hastalarının birinci derece akrabaları ve Tablo 1’de belirtilen risk gruplarının taranması ile saptanmaktadır.

2.5.4. Potansiyel Çölyak Hastalığı

ÇH düşündürecek yeterli semptom olmaksızın, seroloji pozitifliği saptanan ancak duodenal biyopsinin normal veya minimal hasarlı olduğu (Marsh tip0-1) durumdur. Genetik yatkınlığa sebep olan HLA DQ2 veya HLA DQ8 pozitifliği vardır. ÇH gelişim riski açısından izlenmeleri gerekmektedir (66).

2.5.5. Latent Çölyak Hastalığı

HLA DQ2 veya DQ8 pozitifliği olup yaşamın herhangi bir döneminde glutene bağlı enteropati gelişebilir (67).Tipik bulgusu $\gamma / \delta + T$ hücre reseptörü (TCR) içeren intraepitelyal lenfosit artışıdır (68).

2.6. Klinik Bulgular

ÇH’nin multisistemik olması, klinik bulgularda çeşitliliği de beraberinde getirmektedir. 2 yaşın altında karın şişliği, kronik ishal gibi tipik GİS bulguları, ilerleyen yaşlarda boy kısalığı, demir eksikliği gibi bağırsak dışı bulgulara ek olarak kusma, konstipasyon gibi atipik GİS bulguları daha sık görülebilmektedir.

2.6.1. Gastrointestinal Bulgular

Tipik ÇH daha çok intestinal bulgular ile karşımıza çıkar (69) (Tablo 2). 2 yaş altında en sık görülen semptom ishaldir. Gaita açık renkli, kötü kokulu ve cıvık kıvamdadır. Malabsorpsiyonun eşlik etmesi, kilo kaybını beraberinde getirir. Glutensiz diyet tedavisine ilk yanıt veren semptom ishaldir (70). Çölyaklı çocukların %9'unun kliniğinin ishal yönünde olması, pediatrik çağda ÇH'nin sadece ishal ve malabsorpsiyon ile karakterize olmadığını göstermektedir (71).

Gluten tüketimi ile tetiklenen şiddetli ishal, abdominal distansiyon ve elektrolit dengesizliği çölyak krizi olarak adlandırılır ve hastane yatış endikasyonu bulunmaktadır (72).

Tablo 2. ÇH'de GİS semptomları (69).

Erken Başlangıç (2 yaş altı)	Geç Başlangıç (2 yaş üstü)
Kronik ishal/ yağlı dışkı	İshal ve cıvık dışkı (değişken/aralıklı)
İştahsızlık	Bulantı/kusma
Kilo alamama	Dispepsi
Abdominal distansiyon	Karın ağrısı
Kas erimesi, yağ doku kaybı	Kilo kaybı
Apati/hipotoni/huzursuzluk	Kabızlık

2.6.2. Bağırsak Dışı Bulgular

Bağırsak dışı bulguların sık görülmesi ve birden fazla farklı sistemde tutulum yapması, ÇH'yi multidisipliner bir hastalık haline getirmiştir. En sık

görülen bağırsak dışı bulgular emilim yetersizliğine bağlı demir eksikliği anemisi ve kemik yoğunluğundaki değişikliklerdir. Bulgulara dermatitis herpetiformis, artrit, boy kısalığı da eklenebilir (69) (Tablo 3). Tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, çocukluk çağında osteopeni saptanması halinde ÇH düşünülebilir. Glutensiz diyetin zamanla iyileştirdiği bağırsak mukozası ile bulgular da gerilemeye başlar.

Tablo 3. ÇH’de başlıca görülen bağırsak dışı bulgular (69).

Tutulan Sistem	Bulgular
Cilt	Dermatitis Herpetiformis
Endokrin ve Kas İskelet	Osteopeni, osteoporoz, boy kısalığı, artrit
Ürogenital	Gecikmiş puberte
İmmünolojik	IgA eksikliği
Nöropsikiyatrik	Baş ağrısı, periferik nöropati, dikkat eksikliği
Hematolojik	Folat, demir, B12 eksikliği anemisi, Kvit eksikliği

2.7. Çölyak Hastalığı ile Birlikte Seyredebilen Hastalıklar

ÇH ve ÇH’ye eşlik edebilen hastalıkların birlikteliği incelendiğinde, gen lokuslarının, çevresel ve immün reaksiyon başlatıcılarının benzerlik gösterebildiği dikkati çekmektedir. DTG antikorları, intraepitelyal lenfositler, sitotoksik T hücreleri, immün yanıtlar ve otoimmünite gibi patojenik faktörler ÇH’ye ek diğer hastalıkların oluşumuna zemin hazırlamaktadır (73).

ÇH’ye eşlik eden durumların çoklu mekanizmalarla ortaya çıkması, hastalık yelpazesinin genişlemesine sebep olmaktadır. Otoimmün, vasküler,

nöropsikiyatrik, ürogenital, kardiyopulmoner hastalıklar ÇH varlığında gelişebilmektedir.

ÇH ve Tip 1 DM birlikteliği önem taşımaktadır. Her iki hastalık hem HLA hem de HLA dışı ortak gen lokusları ile ilişkilidir. 20 yaş ve öncesinde ÇH’de Tip 1 DM gelişme riski üç kata kadar artar (74). Çeşitli toplumlardan gelen veriler farklı olmakla birlikte Çölyak hastalarında %20’ye varan oranlarda Tip 1 DM ilişkili otoantikor pozitifliği görülmektedir (7-10). Benzer bir şekilde Tip 1 DM hastalarının %5 ila %16’sında (dTG) antikor pozitifliği saptanmaktadır (75).

Tip 1 DM patofizyolojisi genetik yatkınlığı olan bireylerde iki evreyi kapsamaktadır (Şekil 5) (76). Birinci evre β hücre hasarı ile sonlanan bir veya birden fazla otoantikoru oluşumu ile başlar; ikinci evre β hücre kaybı, C peptit seviyelerinde düşme, glukoz intoleransı ve klinik hiperglisemi ile sonlanır.

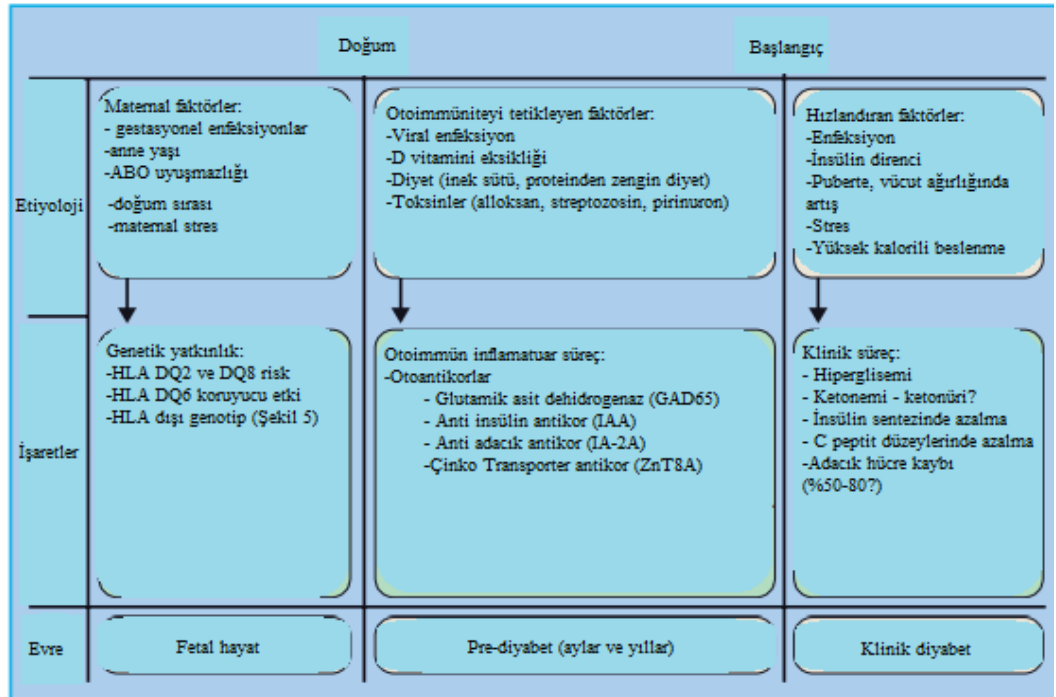
Tip 1 DM’ye özgü otoantikorlar, klinik diyabet ortaya çıkmadan aylar veya yıllar önce saptanabilir, bu sürece perinatal dönem de dahildir (77).

Anti GAD antikoru adacık hücre fonksiyonlarında büyük çapta kayıptan sonra da saptanabilir. Tip 1 DM tanı alma yaşı arttıkça saptanma ihtimali artmaktadır. Plazma C peptit düzeyi ile korelasyon göstermeleri genetik yatkınlığı olan bireylerde tanı ve takip olanağı sağlamaktadır (78).

Anti adacık antikor 10 yaş altı çocuklarda tanı ve takip için kullanılır. Anti insülin antikor adacık hücrelerine özgüdür, prediyabetik dönemde ilk saptanan otoantikordur ancak düşük düzeydedir ve dalgalanmalar gösterir (79). Çinko

transporter antikor, beta hücrelerine özgüdür, spesifitesi yüksektir ve diğer Tip 1 DM otoantikorlarından bağımsızdır. Erken yaşta görülebilir (80).

Literatürde ÇH ve Tip 1 DM birlikteliği üzerine yapılan çalışmaların çoğu Tip 1 DM olgularında ÇH tarama şeklindedir (12-16). ÇH tanısı almış olgularda Tip 1 DM ilişkili otoantikor ve disglisemi gelişimini araştıran çalışmalar daha az sayıdadır ve çalışma sonuçları birbirinden farklıdır. Cosnes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2008) 788 çölyaklı olgudan 55'inde ek otoimmün hastalık gelişmiş olup glutensiz diyet uyumunda otoimmün hastalık gelişme riskinin 5.4/1000, normal diyetle 11.3/1000 olduğu belirtilmiştir (81). Başka bir çalışmada ise 150 infantın farklı sürelerle gluten maruziyetinin Tip 1 DM ilişkili otoantikor düzeylerine etkisi incelenmiş olup anlamlı bir fark saptanmamıştır (19).

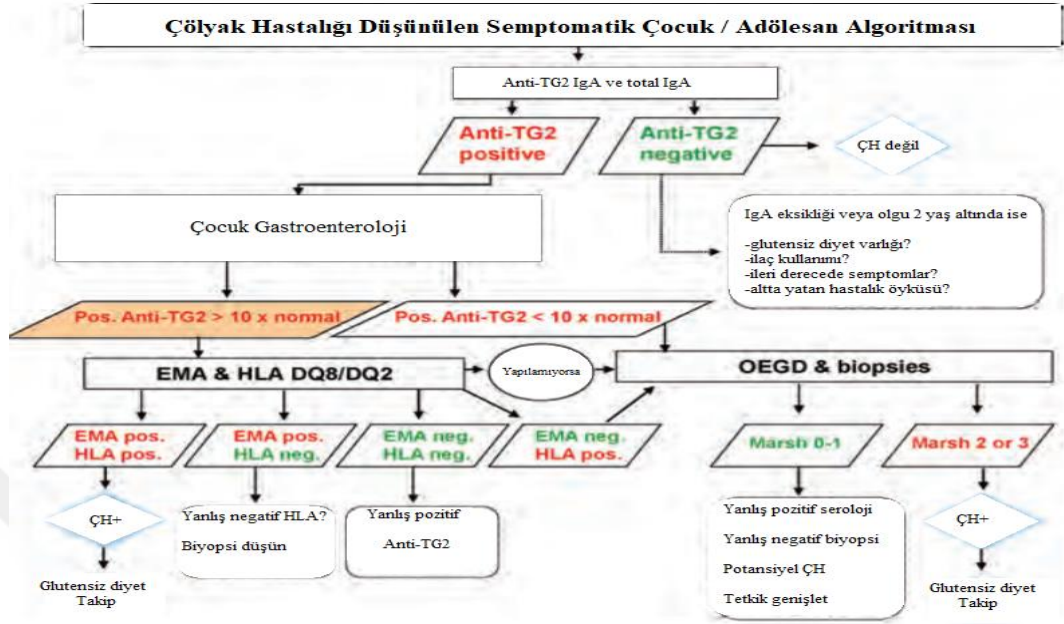


Şekil 5. Tip 1 DM etiopatolojik seyri (76).

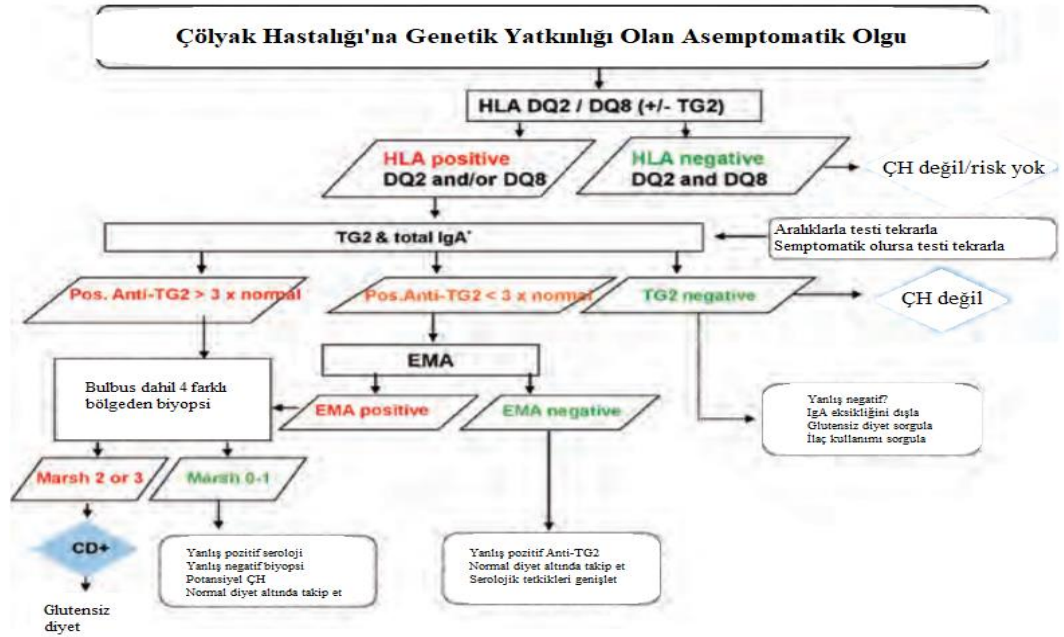
2.8. Tanı

ÇH tanısı klinik şüphe veya Tablo 1’de gösterilen risk gruplarının taranması sonucu seropozitiflik ve bağırsak biyopsilerinin incelenmesiyle koyulur.

ESPGHAN belirli aralıklarla ÇH için tanı kriterlerini gözden geçirmektedir. 2012 Kılavuzunda semptomatik ve asemptomatik olgular için ayrı algoritmalar tanımlanmışken (Şekil 6-7) (67), ESPGHAN Kılavuzdaki son değişiklikler 2020 yılında yapılmıştır. ESPGHAN, 2020 konsensusunda 2012 kılavuzundan farklı olarak semptomatik veya asemptomatik olgularda, her yaş grubunda taramanın anti dTG IgA ve total IgA tayini ile yapılması, total IgA’nın düşük bulunması halinde IgG grubu antikorların bakılması önerilmiştir. Anti dTG antikor titrelerinin normalin 10 katından fazla olması ve ikinci bir kan örneğinde anti endomisyum antikor yüksekliğinin eşlik etmesi halinde HLA bakılmasına gerek olmaksızın ve aile ile tartışılarak biyopsisiz tanı yolunun izlenebileceği bildirilmiştir. Daha düşük dTG IgA titrelerinde ve IgA eksikliği olup IgG sınıfı antikor pozitifliği olan olgularda bağırsak biyopsisi önerilmektedir. (25)



Şekil 6. Semptomatik ÇH olgularında tanı algoritması (67). EMA: endomisyum antikor OEGD: özofagogastroduodenoskopi TG2: transglutaminaz tip 2



Şekil 7. Genetik yatkınlığı olan asemptomatik olgularda tanı algoritması (67). EMA: endomisyum antikor OEGD: özofagogastroduodenoskopi TG2: transglutaminaz tip 2

Anti dTG antikorları hızlı sonuç verir, çalışma tekniğinin kolay olması, sensitivite ve spesifisite değerlerinin iyi olması sebebi ile taramada önerilen ilk serolojik testtir. Antikor titreleri mukozal hasar ile doğru orantılı artar. Anti Endomizyal antikorun spesifisitesi çok yüksektir ancak yöntem immünfloresan inceleme gerektirmesi ve kişi bağımlı olması nedeniyle daha zordur (82).

Anti gliadin ve Anri retikülin antikorların sensitivite ve spesifisitesi düşüktür (Tablo 4) (69). Günümüzde hastalığın tanısında tercih edilmemektedir.

Test öncesi olgu glutenden fakir besleniyorsa serolojik testler negatif çıkabilir bu nedenle tarama testlerinin normal diyet sırasında alınması önerilir. IgA düzeyinin düşük saptanması halinde ÇH'ye özgü IgG tipi antikorlara da bakılmalıdır (67).

Tablo 4. ÇH'de kullanılan serolojik testlerin sensitivite ve spesifisiteleri (69).

Test	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
Doku Translgutaminaz IgA	90-100	95-100
Anti endomisyum IgA	93-100	98-100
Anti gliadin antikor IgA	52-100	72-100
Anti gliadin antikor IgG	83-100	47-94

2.8.2. Endoskopik Biyopsi

ÇH tanısında altın standart endoskopik biyopsidir. Seropozitivite veya klinik şüphe durumlarında yapılır. ÇH'de duodenal kıvrımların düzleşmesi,

mukozal çatlama ve taraklanma, submukozal vasküler yapıların görünür hale gelmesi, duodenal nodüller makroskopik bulgular arasındadır. Bulguların yokluğu ÇH tanısını dışlamaz. Tanısal biyopsi, olgular glutensiz diyet altındayken yapılmamalıdır.

Histopatolojik incelemede intraepitelyal lenfositler, kript hiperplazisi ve villus atrofisi görülmektedir (83).Histopatolojik bulguların sınıflandırılmasında modifiye Marsh (Marsh-Oberhuber) sınıflaması kullanılır (84).

Endoskopide saptanan makroskopik görüntülerin oluşması için villus atrofisi gereklidir. Histopatolojik bulgular sadece ÇH'ye özgü değildir.

2.8.3. Genetik

Genetik tiplendirme yapılması tanı için gerekli değildir ancak HLA DQ2 ve DQ8 negatif saptanması ÇH'nin dışlanması açısından önemlidir yani negatif prediktif değeri yüksektir (72).

ESPGHAN 2012 kılavuzunda ÇH için belirti, seroloji, HLA varlığı ve biyopsi bulgularını içeren skorlama tablosu ortaya konulmuştur. Tanı koymak için 4 puan gerekmektedir (Tablo 5) (67) ancak ESPGHAN 2020 güncellemesinde 2012 de önerilen biyopsisiz tanı ve asemptomatik olgularda tanı sırasında HLA bakılması önerisi kaldırılmıştır (25)

Tablo 5. ÇH tanısında ESPGHAN 2012 skortlama tablosu (67).

	Puan
Belirtiler	
Malabsorpsiyon sendromu	2
Atipik semptom veya Tip 1 DM varlığı veya olgunun birinci derece akrabası olmak	1
Asemptomatik	0
Seroloji	
EMA yüksekliği ve/veya DTG normalden 10 kat fazla olması	2
Düşük titre DTG antikor pozitifliği veya izole anti-DGP pozitifliği	1
Seroloji testi yapılmamış	0
Seroloji bakılmış, tüm ÇH antikorları negatif	-1
HLA	
Her iki allelde HLA DQ2 veya DQ8 heterodimer mevcut	1
HLA testi yapılmamış veya tek allelde HLA DQ2 (HLA DQB1*0202) mevcut	0
HLA DQ2 ve DQ8 mevcut değil	-1
Histoloji	
Marsh 3b veya 3c	2
Marsh 2 veya 3a veya Marsh 0-1 ile DTG antikor pozitifliği	1
Marsh 0-1 veya biyopsi yapılmamış	0

2.9. Ayırıcı Tanı

ÇH multisistemik tutulum yapabilen, etiyojisinde çoklu faktörlerin rol oynadığı bir hastalıktır. Klinik olarak özellikle malabsorpsiyonla seyreden hastalıklar ÇH'nin ayırıcı tanısına girmektedir. Ayırıcı tanı klinik, serolojik ve mikrobiyolojik incelemelerle yapılmalıdır.

Histopatolojik bulguları ise, intraepitelyal lenfosit artışı, lamina proprianın inflamatuvar infiltrasyonu, kript hiperplazisi ve villus atrofidir. Bulgular patognomik olmayıp, ÇH dışında görülebilmektedir (Tablo 6) (72).

Glutenin intestinal mukozaya olan etkisini değerlendirmede en sensitif belirteç intraepitelyal lenfosit artışıdır. Normal intraepitelyal lenfosit sayısı her 100 enterosite karşı 11 ila 23 bildirilmiştir (85).

Tablo 6. ÇH histopatolojik ayırıcı tanısı (72).

Gluten dışı protein allerjisi (inek sütü, yumurta, soya)
Dermatitis herpetiformis
İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
Giardiazis
Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma
Postenfeksiyöz gastroenterit
Peptik ülser (Helicobacter Pylori)
Tropikal sprue
Yaygın değişken immün yetmezlik
Otoimmün enteropati

2.10. Tedavi

ÇH'nin tedavisinde ömür boyu katı glutensiz diyet esastır. Buğday, arpa, çavdar gibi gluten içeren gıda alınmamalıdır. Yulaf eser miktarda gluten benzeri protein içerir ancak tahılların işlenme ve taşınması sırasında oluşabilecek kontaminasyon ihtimalinden dolayı alınması önerilmemektedir. Kılavuzlarda 20

ppm (kilogram başına 20 mg) veya daha az miktarda gluten içeren gıdalar glutensiz olarak tanımlanmıştır (86). Glutensiz gıdaların nişasta bazlı olması, diyetin glisemik indeksinde artışa yol açabilir.

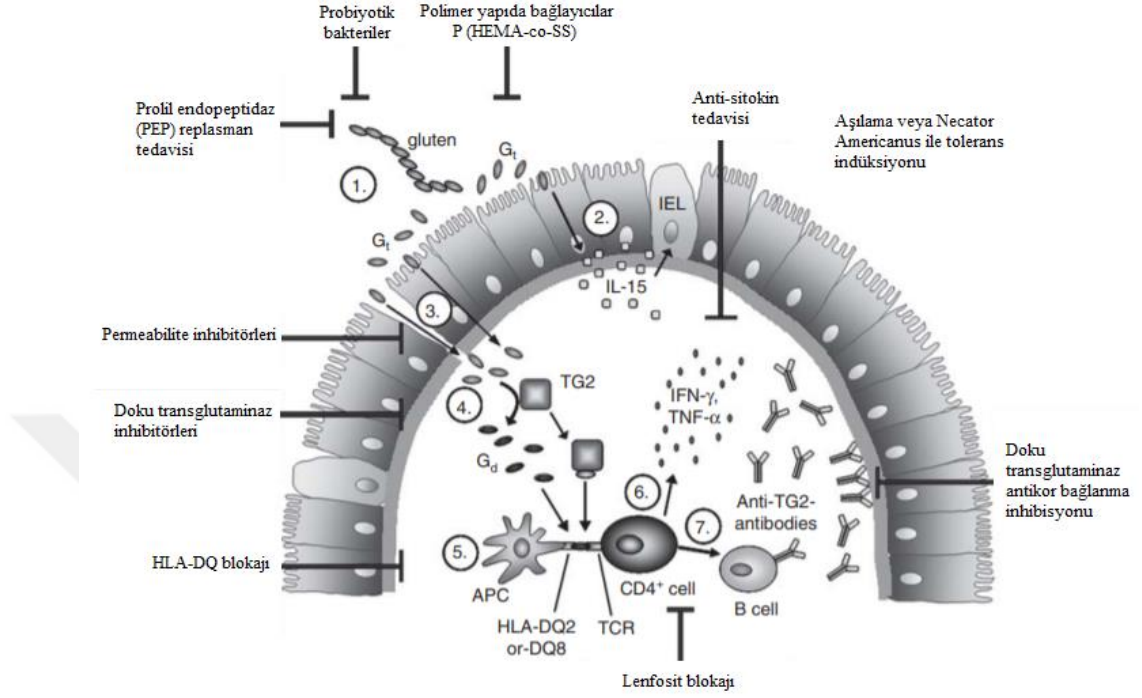
Bağırsak mukozası hasarı ve villus atrofi yüzey emilimini azaltıp demir, D ve B12 vitamin eksikliklerine yol açabileceğinden yeni tanı alan olgulara vitamin destekleri başlanmalıdır.

Diyetisyen kontrolü tedavi sürecinde büyük önem taşımaktadır. Diyet uyum takibi diyetisyen ve hekim tarafından yapılmalı, gluten kaçaklarında oluşabilecek sorunlar konusunda aile bilgilendirilmelidir.

Glutensiz diyet katı uyum sağlandığında ilk olarak belirtiler iyileşmeye başlar. bir yıl içinde ÇH antikorları negatifleşirken yaklaşık üç yıl içinde duodenal mukozada iyileşme meydana gelir (87).

Yeni tanı alan olgular aylık takibe alınır. Glutensiz diyet uyumundan emin olduğunda, hastalar antikor kontrolü için altı aylık, sonrasında yıllık takibe çağırılır. Otoantikorların negatifleşmemesi glutensiz diyetle kaçak olabileceğine işarettir. Belirtiler otoantikor negatifliğine ve sıkı diyetle rağmen devam ediyorsa ayırıcı tanı yapılmalıdır. Tanının kesinleştirilememesi halinde duodenal biyopsi tekrarlanabilir.

Günümüzde ÇH'nin tek tedavisi katı glutensiz diyet olup ileriye yönelik alternatif tedavi yöntemleri denenmektedir (Şekil 8) (88). Çalışmaların çoğu Faz 2 aşamasında devam etmektedir (89-92).



Şekil 8. ÇH patogenezi ve çalışma aşamasında olan tedavi yöntemleri (88).

2.11. Komplikasyonlar

ÇH küçük yaşta tespit edildiğinde ve yaşam boyu glutensiz diyetle katı uyum sağlandığında iyi prognozludur. Diyetle uyum tanı anındaki şikayetlerin, belirtilerin ve laboratuvar/görüntüleme bulgularının zamanla normale dönmesini sağlamaktadır. Komplikasyonların şiddeti ve süresi gluten maruziyeti ile orantılıdır. Komplikasyonlar büyük çocuklarda ve erişkinlerde daha sık görülmektedir. Çoğu ÇH olgusunda özellikle tanı anında malabsorpsiyonla beraber vitamin/mineral eksikliği görülebilir ve eksikliğin yerine konması gerekir. Aciliyet arz eden ve kötü prognozla seyreden ender komplikasyonlar, akut çölyak krizi ve enteropati ilişkili T hücreli lenfoma olarak değerlendirilebilir.

Akut çölyak krizi, gluten maruziyetini takiben şiddetli ishal, sıvı elektrolit kaybı, ağır dehidratasyon, karın şişliği, asidoz ile seyreder ve hızlı müdahale gerektirir (93).

Refrakter ÇH katı glutensiz diyetle 12 aydan fazla uyulmasına rağmen belirtilerin tekrarı veya dirençli seyri olarak tanımlanır (94). Enteropati ilişkili T hücreli lenfomaya dönüşme ihtimali yüksektir. Erişkin çağda beş yıllık sağ kalım oranı %8'lere kadar inebilmektedir (95). Bu durumda katı glutensiz diyet tedavisine immünsüpresifler de eklenmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tipi, Yeri ve Zamanı

Kesitsel-tanımlayıcı, olgu-kontrol tipindeki bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Ocak 2021- Aralık 2021 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.2. Çalışmanın Örneklemi

Örneklem büyüklüğü hesaplanırken Cohen'in etki büyüklüğü dikkate alındığında $d=0.40$ etki büyüklüğünde %90 güç ve $\alpha=0.05$ yanılma düzeyinde çalışmaya toplam en az 84 çocuk alınması gerektiği hesaplanmıştır. Hesaplama "GPower 3.1.9.2" paket program kullanılarak yapılmıştır.

3.3. Çalışma Grupları

Olgu gruplarını Çocuk Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvurarak endoskopik biyopsi ile ÇH teşhisi konan, çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan, 2-18 yaş aralığında, tanı alma tarihinden henüz bir yıl geçmeyen 28 ve bir yıldan uzun süredir takipli olan 28 olmak üzere toplam 56 çocuk oluşturmuştur. Kontrol grubunu Genel Çocuk Polikliniği'ne başvuran, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan, olgu grubu ile benzer yaş ve cinsiyette, dTG IgA ve total IgA bakılarak ÇH dışlanmış 28 çocuk oluşturmuştur. Ebeveynlerden ve çocuklardan alınan yazılı bilgilendirilmiş gönüllü onam formu ekte sunulmuştur.

Çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 04.01.2021 tarihli (Karar No: 14) onayı ile gerçekleştirilmiştir (EK 1). Çalışmanın

bütçesi Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2021 yılında sağlanmıştır. (Proje No: TTU-2021-6996) (EK 2)

Olgu-1 Grubunda Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

Olgunun kendisi ve ebeveyninin çalışmaya katılmayı kabul etmesi

2-18 yaş aralığında olması

Endoskopik biyopsi ile kesinleştirilmiş ÇH ile takipli olması

ÇH tanısının üzerinden 1 yıldan fazla zaman geçmemiş olması

Olgu-2 Grubunda Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

Olgunun kendisi ve ebeveyninin çalışmaya katılmayı kabul etmesi

2-18 yaş aralığında olması

Endoskopik biyopsi ile kesinleştirilmiş ÇH ile takipli olması

ÇH tanısının üzerinden 1 yıldan fazla zaman geçmiş olması

Olgu Gruplarında Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

Tip 1 DM tanısı almış olması

Konjenital hastalık, malignite tanısı olması

Olgunun kendisi veya ebeveyninin çalışmaya katılmayı kabul etmemesi

Kontrol Grubunda Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

Olgu grubu ile benzer yaş ve cinsiyette olması

Kendisi ve ebeveyninin çalışmaya katılmayı kabul etmesi

ÇH ve Tip 1 DM tanısı almamış olması

Kontrol Grubunda Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

ÇH tanısı almış olması

Tip 1 DM tanısı almış olması

Kendisi veya ebeveyninin çalışmaya katılmayı kabul etmemesi

Konjenital hastalık, malignite tanısı olması

3.4. Veri Toplama Araçları

Çocuk Gastroenteroloji Polikliniği'nde takip edilen ve Genel Çocuk Polikliniği'ne başvuran çocukların sistem sorgularını ve fizik muayenelerini aynı araştırma görevlisi yapmıştır. Olgu grubunda açlık kan şekeri (AKŞ), C peptit, glikolize hemoglobin (HbA1c), anti dTG IgA, anti-insülin antikor, Anti-GAD antikor, anti-adacık antikor, çinko transporter antikor düzeyleri ve HLA DR, DQ genotipleri bakılmış, tanı aldıktan sonraki glutensiz diyet süresi hesaplanmıştır. Olgu grubunun glutensiz diyet uyumunu derecelendirmek adına Ek 3'teki anket uygulanmıştır (96). Anket, evet- hayır şeklinde cevaplanan 6 soruya sayısal bir değer vererek olgular arası glutensiz diyet uyumunun derecesini belirtme amaçlı kullanılmıştır. En düşük değer 0, en yüksek değer IV belirlenmiştir. 0 ve I puan glutensiz diyetle uyum olmadığını, II puan uyumun varlığını ancak düzeltilmesi gereken önemli kaçaklar olduğunu, III ve IV puan ciddiyeyle uyumu göstermektedir.

Kontrol grubu ÇH olmayan çocuklardan oluştuğu için glutensiz diyet sürelerine ve uyum derecelendirme anketlerine bakılmamıştır. Kontrol grubu HLA tetkikleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Doku Tiplendirme Laboratuvarı'nın sağlıklı kemik iliği donörlerinden retrospektif olarak taranmıştır.

3.5. Biyokimyasal Analiz

3.5.1. HLA Tiplendirilmesi

HLA tiplendirilmesi için olgu-1 ve olgu-2 gruplarından alınan EDTA'lı kan örneklerinden Qiagen EZ1 Advanced XL (Germany) cihazı kullanılarak DNA izolasyonu yapılmıştır.

3.5.1.1. LIFECODES HLA-SSO Luminex Tiplendirme Prosedürü:

DNA Amplifikasyonu (PCR):

1. Ana karışımın oda sıcaklığında ısınmasına izin verilir. (18-30°C)
2. Ortalama 10 saniye boyunca nazikçe vortekslenir.
3. Kitin içinden çıkan talimatlara göre bileşenleri, reaksiyon başına belirtilen bileşen miktarını kullanarak n+1 reaksiyonları hazırlanır.
4. PCR tüpleri içerisine uygun miktarda Genomik DNA (40-120ng) pipetlenir.
5. Genomik DNA'yı içeren PCR tüplerine amplifikasyon karışımı alikotlanır.
6. PCR sırasında buharlaşmayı engellemek adına tüpler sıkıca kapatılır.

7. Numuneleri termal döngüleyiciye yerleştirdikten sonra test için uygun program başlatılır.

3.5.1.2. Hibridizasyon:

1. Prob karışımı içerisindeki bileşenlerin tamamen çözünmesi için prob karışımı 55°- 60°C'lik ısı bloğu üzerinde 5-10 dakika boyunca ısıtılır.

2.Prob karışımı vortekslenir.

3. Termal döngüleyici 96 yuvalı plakasının her bir yuvasında 5 pL loküs spesifik PCR ürünlü 15 pL'lik uygun prob karışımı kombine edilir (Costar® No. 6509).

4. Hibridizasyon öncesi plakanın tepesine silikon kompresyon matı yerleştirilir.

5. Numuneler, önerilen inkübasyon şartlarında hibridize edilir.

Bu işlemlerden sonra örnekler Life Match Fluoro Analyzer Tepnel Lifecode Luminex Sisteminde okunarak HLA tiplendirilmesi uygun yazılım eşliğinde gerçekleştirilir.

3.5.2. Serum HbA1c, anti dTG IgA, C peptit ve Otoantikor Düzey Tayini

Olgu-1, olgu-2 ve kontrol gruplarından HbA1c, C peptit, anti insülin antikor, anti GAD antikor, anti adacık antikor ve çinko transporter antikor düzey tayini için 5 ml kan örneği alındıktan sonra 4000 devirde 10 dakika santrifüj

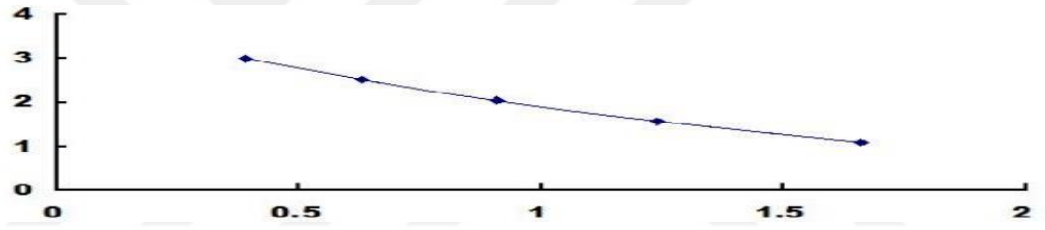
edilerek serum kısımları -20°C derin dondurucuda çalışma gününe kadar muhafaza edildi.

HbA1c düzeyleri “Glycated hemoglobin HbA1c Enzyme ELISA” (Cloud-Clone Corp. USA Lot No: CEA190Hu), C peptit düzeyleri “C peptite ELISA” (DiaMetra/Perugia/ITALY Lot No: DKO077), anti insülin antikor düzeyleri “Anti Insulin ELISA (Orgentec Diagnostika GmbH /Mainz/GERMANY Lot No: ORG 520), anti GAD antikor düzeyleri “Medizym Anti-GAD ELISA” (Medipan GmbH /Berlin/GERMANY Lot No: 3802), anti adacık antikor düzeyleri “Anti Islet Cell ELISA” (Cloud-Clone Corp.USA Lot No AED246H) ve çinko transporter antikor düzeyleri “Solute Carrier Family 30 Member 8 ELISA” (Cloud-Clone Corp.USA Lot No: SEE490Hu) kitleri kullanılarak “sandwich enzyme-linked immune sorbent assay” (ELISA) yöntemi ile belirlendi.

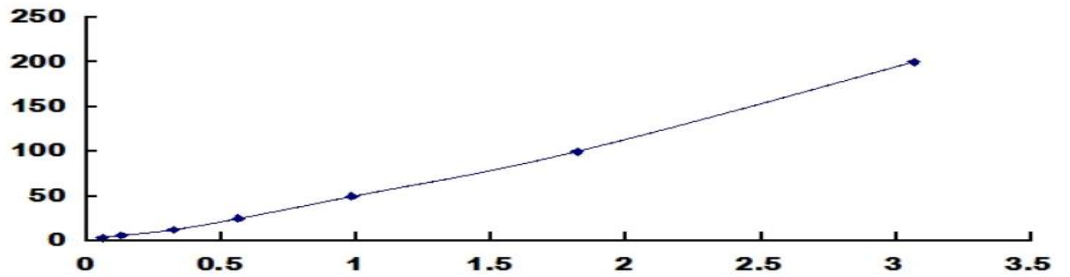
Sandwich ELISA prosedüründe negatif kontrol, kalibrasyon, pozitif kontrol kuyucukları ve olguya ait farklı dilüsyonlarda (standartlar) kuyucuklar bulunmaktadır. İşlem sırasında her kuyucuğa biotinle işaretlenmiş antikor bağlayıcı eklenir. Bağlı antikorların düzeyi kuyucuklara streptavidin peroksidaz ve renklendirici substrat eklenmesi ile hesaplanabilir hale gelir (mavi renk). Reaksiyon stop solüsyonu ile sonlandırılır ve 450 nm okuyucuda standart eğrileri kullanılarak okutulur (sarı renk). Renk değişikliği, bağlı antikorun konsantrasyonu ile doğru orantılı veya ters orantılı olabilmektedir.

HbA1c ELISA kitinin ölçüm aralığı (standartları) 12.35-1,000µg/mL olup duyarlılığı 4.95 µg/mL’dir. Bağlı antikor konsantrasyonu azaldıkça okunan rengin

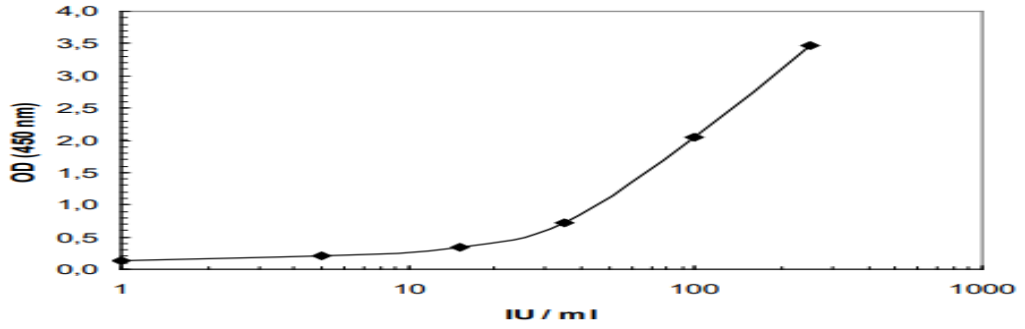
şiddeti artar (Şekil 9). C peptit ELISA kitinin ölçüm aralığı 0.7-1.9 ng/mL olup duyarlılığı 0.01 ng/mL'dir. Anti insülin ELISA kitinin ölçüm aralığı 0-100 U/ml olup pozitif sonuç için cut-off değeri 10 U/ml'dir. Anti GAD ELISA kitinin pozitif sonuç cut-off değeri 5 U/ml'dir (Şekil 10). Anti adacık ELISA kitinin ölçüm aralığı 3.12-200 ng/mL olup duyarlılığı 1.17 ng/mL'dir. Bağlı antikor konsantrasyonu arttıkça okunan rengin şiddeti artar (Şekil 11). Çinko transporter ELISA kitinin ölçüm aralığı 0.156-10 mg/mL olup duyarlılığı 0.057 ng/mL'dir (Şekil 12).



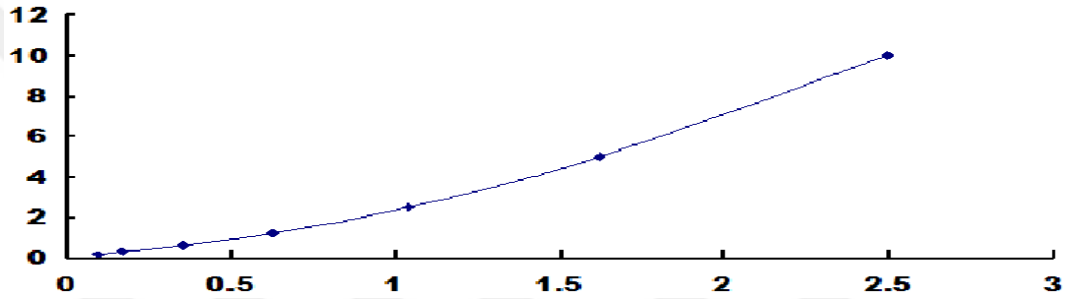
Şekil 9. HbA1c ELISA standart eğrisi. Dikey eksen antikor konsantrasyonu yatay eksen renk şiddetini göstermektedir.



Şekil 10. Anti adacık ELISA standart eğrisi. Dikey eksen antikor konsantrasyonu yatay eksen renk şiddetini göstermektedir.



Şekil 11. Anti GAD ELISA standart eğrisi.



Şekil 12. Çinko transporter antikor ELISA standart eğrisi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı yüzde değerleri verildi. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı. Sürekli verilerin olgu-1 (yeni tanılı), olgu-2 (takipli çölyak hastaları) ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırmalarında normal dağılıma uyan verilerde Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanıldı. Farklılığın hangi gruplar arasında olduğu Tukey test ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen verilerin gruplar arasındaki karşılaştırmalarında Kruskal Wallis Varyans analizi kullanıldı. Farklılığın hangi gruplarda kaynaklandığı Kruskal

Wallis Çoklu karşılaştırma testi ile incelendi. Sürekli verilerin Kız çocukları ile erkek çocukları arasındaki karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanıldı. Sürekli veriler arasındaki ilişkiler Spearman's Korelasyon katsayısı ile incelendi. Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edildi



4. BULGULAR

Çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Polikliniği'nde ÇH ile takip edilen, tanı üzerinden bir yıl geçmeyen 28, bir yıldan uzun süre geçen 28 olmak üzere toplam 56 olgu ve Genel Çocuk Polikliniği'ne başvuran 28 sağlıklı kontrol grubu ele alınmıştır.

Demografik Veriler

Olgu-1 grubunun yaş ortalaması 7.54 ± 4.18 (2.4-17.3) yıl olup, %82.1 (n=23) kız, %17.9 (n=5) erkek cinsiyetinde, olgu-2 grubunun yaş ortalaması 10.45 ± 4.01 (3.3-17.3) yıl olup, %67.9 (n=19) kız, %32.1 (n=9) erkek cinsiyetindedir. Olgu 1 ve olgu 2 grupları arasında yaş farkı saptandı, cinsiyet farkı yoktu. Kontrol grubunun yaş ortalaması 8.88 ± 3.81 (2-16) olup, %75 (n=21) kız, %25 (n=7) erkek cinsiyetindedir. Olgu ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet dağılımında fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Olgu-1 grubunda boy ortalaması 117.34 ± 22.33 (80-160) cm, vücut ağırlığı ortalaması 24.87 ± 12.05 (11.9-54.9) kg, beden kitle indeksi (BKİ) ortalaması 17.16 ± 3.35 (14.06-28.75) kg/m², BKİ Z skoru 0.04 ± 1.16 (-1.86-3.18), olgu-2 grubunda boy ortalaması 134.39 ± 22.75 (91-169) cm, vücut ağırlığı ortalaması 34.43 ± 13.08 (11-59.2) kg, BKİ ortalaması 16.49 ± 20.06 (13.28-21.16) kg/m², BKİ Z skoru -0.49 ± 0.90 (-2.27-1.12) olup, kontrol grubunda boy ortalaması 133.50 ± 22.30 (83-170) cm, vücut ağırlığı ortalaması 36.36 ± 17.10 (13-67.8) kg, BKİ ortalaması 19.21 ± 4.24 (11.65-29.96) kg/m², BKİ Z skoru 0.61 ± 1.37 (-3.99-

2.61)'dir. Olgu-2 grubunun BKI z skorları kontrol grubundaki çocuklara göre daha düşüktü ($p<0.01$) (Tablo 7).



Tablo 7. Olgu-1, olgu-2 ve kontrol gruplarında yaş, boy, vücut ağırlığı, BKİ ve BKİ Z skoru değerlerinin karşılaştırılması

	Olgu-1 ^a (n=28)		Olgu-2 ^b (n=28)		Kontrol ^c (n=28)		P	Post hoc test
	Ort ± SS		Ort ± SS		Ort ± SS			
	Ortanca (Min-Maks)		Ortanca (Min-Maks)		Ortanca (Min-Maks)			
Yaş (yıl)	7.54±4.18 7.1 (2.4-17.3)		10.45±4.01 10.5 (3.3-17.3)		8.88±3.81 8.3 (2-16)		0.029*	a-b p=0.021 a-c p=0.425 b-c p=0.312
Boy (cm)	117.34±22.33 113.7 (80-160)		134.39±22.75 134.5 (91-169)		133.50±22.30 131.7 (83-170)		0.008*	a-b p=0.015 a-c p=0.022 b-c p=0.988
Kilo (kg)	24.87±12.05 21.9 (11.9-54.9)		31.43±13.08 29 (11-59.2)		36.36±17.10 30 (13-67.8)		0.013**	a-b p=0.149 a-c p=0.012 b-c p=1.000
BKİ	17.16±3.35 16.06 (14.06-28.75)		16.49±20.06 16.28 (13.28-21.16)		19.21±4.24 18.45 (11.65-29.96)		0.014**	a-b p=1.000 a-c p=0.039 b-c p=0.029
BKİ Z	0.04±1.16 0.05 (-1.86-3.18)		-0.49±0.90 -0.60 (-2.27-1.12)		0.61±1.37 0.57 (-3.99-2.61)		0.001**	a-b p=0.334 a-c p=0.116 b-c p=0.001
	N	%	n	%	n	%		
Cinsiyet								
Kız	23	82.1	19	67.9	21	75	0.467****	
Erkek	5	17.9	9	32.1	7	25		

(* Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ** Kruskal Wallis Varyans Analizi *** Ki kare Test)

HLA özellikleri

Olgu ve kontrol grubunda HLADR3 ve HLA DR4 pozitiflik oranları arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Oranlar kontrol grubunda daha düşüktü.

Olgu ve kontrol gruplarının HLA DR dağılımları Tablo 8’da verilmiştir.

Tablo 8. Olgu ve kontrol gruplarının HLA DR dağılımları

	Olgu (n=56)		Kontrol (n=162)		p
	n	%	n	%	
HLADR-1					
Yok	49	87.5			1.000*
Var	7	12.5			
HLADR-2					
Yok	55	98.2			1.000*
Var	1	1.8			
HLADR-3					
Yok	21	37.5	150	92.9	<0.001*
Var	35	62.5	12	7.4	
HLADR-4					
Yok	30	53.5	134	82.2	<0.001*
Var	26	46.5	28	17.3	
HLADR-7					
Yok	47	84	147	90.7	0.164*
Var	9	16	15	9.3	
HLADR-11					
Yok	41	73.2	115	71	0.640*
Var	15	26.8	47	29	
HLADR-13					
Yok	50	89.3	139	85.5	0.803*
Var	6	10.7	23	14.2	
HLADR-15					
Yok	54	96.5	138	85.2	0.040*
Var	2	3.5	24	14.8	
HLADR-16					
Yok	54	96.5			0.491*
Var	2	3.5			

Olgu ve kontrol grubunda HLADQ-2 oranları arasında fark saptandı ($p<0.001$). Kontrol grubunda HLADQ-2 pozitifliği olgu grubuna göre daha düşüktü (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$)

Olgu ve kontrol gruplarının HLA DQ dağılımları Tablo 9’de verilmiştir.

Tablo 9. Olgu-1, olgu-2 ve kontrol gruplarının HLA DQ dağılımları

	Olgu (n=56)		Kontrol (n=200)		P
	n	%	N	%	
HLADQ-2					
Yok	9	16	169	84.5	<0.001*
Var	47	84	31	15.5	
HLADQ-3					
Yok	55	1.7			1.000*
Var	1	98.3			
HLADQ-4					
Yok	55	1.7	197	98.5	0.630*
Var	1	98.3	3	1.5	
HLADQ-5					
Yok	48	85.8	165	82.6	0.769*
Var	8	14.2	35	17.4	
HLADQ-6					
Yok	50	89.3	163	81.5	0.336*
Var	6	10.7	37	18.5	
HLADQ-7					
Yok	36	64.3	112	56	0.540*
Var	20	35.7	88	44	
HLADQ-8					
Yok	43	76.8			0.342*
Var	13	23.2			
HLADQ-9					
Yok	51	91			1.000*
Var	5	9			

Ek-1’de belirtilen glutensiz diyet uyum derecelendirme anketine göre her iki olgu grubunun glutensiz diyet uyum derecesi iyi olup, olgu 1 grubunun ortalanca derecesi 3.5 (0-4), olgu-2 grubunun 4 (0-4) bulundu. İki grubun glutensiz diyet uyum dereceleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 10)

Tablo 10. Olgu-1 ve olgu-2 grubunun glutensiz diyet uyum dereceleri

	Olgu-1 (n=28)	Olgu-2 (n=28)	
	Ortanca (Min-Maks)	Ortanca (Min-Maks)	p
Glutensiz diyet uyum derecesi	3.5 (0-4)	4 (0-4)	0.132*
(*Mann Whitney U testi)			

Olgu-1 grubunun glutensiz diyet süresi ortalaması 4.77 ± 4.36 ay, olgu-2 grubunun glutensiz diyet süresi ortalaması 55.03 ± 40.33 ay hesaplandı (Tablo 11).

Tablo 11. Olgu-1 ve olgu-2 gruplarının Glutensiz diyet süreleri

	Glutensiz diyet süresi
	Ort $\pm$ SS
	Ortanca (Min-Maks)
Olgu-1 grubu (ay)	4.77 ± 4.36 3.5 (0-12)
Olgu-2 grubu (ay)	55.03 ± 40.33 45.5 (15-156)

Doku transglutaminaz IgA değerleri olgu-1 grubunda 62.06 ± 75.65 (0-200) U/ml (pozitiflik oranı %57.1), olgu-2 grubunda 2.79 ± 6.65 (0-31.7) U/ml (pozitiflik oranı %10.7) saptandı . Gruplar arasında titre değerleri ve pozitiflik oranları açısından anlamlı fark vardı.(Tablo 12).

Tablo 12: Olgu-1 ve olgu-2 gruplarında dTG IgA değerlerinin karşılaştırılması

	Olgu-1 (n=28)		Olgu-2 (n=28)		
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		P
dTG IgA Titre değerleri	62.06±75.65 15.7 (0-200)		2.79±6.65 0 (0-31.7)		<0.001*
	n	%	n	%	
dTG IgA					
negatif	12	42.9	25	89.3	<0.001**
pozitif	16	57.1	3	10.7	

Açlık kan şekeri ortalama değerleri Olgu-1 grubunda 87.29 ± 7.47 (71-102) mg/dL, olgu-2 grubunda 90.36 ± 11.37 (46-109) mg/dL, kontrol grubunda 83.32 ± 6.72 (73-95) mg/dL bulundu. Normal aralıkların dışında kalan değerler incelendiğinde; açlık kan şekeri olgu-1 grubunda bir çocukta 102 mg/dl, olgu-2 grubunda iki çocukta 46 ve 109 mg/dl saptandı. Olgu-1, olgu-2 ve kontrol grupları arasında açlık kan şekeri değerlerinde anlamlı fark saptandı ($p < 0.01$) (Tablo 13). Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Kruskal Wallis Çoklu Karşılaştırma ile incelendiğinde; olgu-2 grubu ile kontrol grubundaki çocukların açlık kan şekeri değerleri arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0.01$). Olgu-2 grubunun açlık kan şekeri değeri kontrol grubundaki çocuklara göre daha yüksekti. Diğer gruplar arasında fark bulunmadı.

C peptit ortalama değerleri Olgu-1 grubunda 0.33 ± 0.18 (0.13-0.95) ng/mL, olgu-2 grubunda 0.37 ± 0.16 (0.10-0.72) ng/mL, kontrol grubunda 0.67 ± 0.60 (0.12-2.47) ng/mL bulundu. Olgu-1, olgu-2 ve kontrol gruplarında çocukların C peptit

değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.05$) (Tablo 13). Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Kruskal Wallis Çoklu Karşılaştırma ile incelendiğinde; olgu-1 grubu ile kontrol grubundaki çocukların C peptit değerleri arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Olgu-1 grubunun C peptit değerleri kontrol grubundaki çocukların C peptit değerlerine göre daha düşüktü. Diğer gruplar arasında fark bulunmadı.

HbA1c ortalama değerleri Olgu-1 grubunda 195.10 ± 160.04 (50.04-661.12) $\mu\text{g/mL}$, olgu-2 grubunda 250.87 ± 160.83 (53.86-518.51) $\mu\text{g/mL}$, kontrol grubunda 206.90 ± 150.39 (54.71-447.59) $\mu\text{g/mL}$ bulundu. Olgu-1, olgu-2 ve kontrol gruplarında çocukların HbA1c değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 13).

Anti adacık antikor ortalama değerleri Olgu-1 grubunda 21.70 ± 17.00 (6.23-73.49) ng/mL , olgu-2 grubunda 17.54 ± 18.53 (5.12-85.54) ng/mL , kontrol grubunda 21.18 ± 23.18 (2,56-115.66) ng/mL bulundu. Olgu-1, olgu-2 ve kontrol gruplarında çocukların anti adacık antikor değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 13).

Çinko transporter antikor ortalama değerleri Olgu-1 grubunda 11.10 ± 1.36 (8.33-14.06) ng/mL , olgu-2 grubunda 10.31 ± 1.48 (6.90-13.42) ng/mL , kontrol grubunda 10.99 ± 0.99 (8.83-12.42) ng/mL bulundu. Olgu-1, olgu-2 ve kontrol gruplarında çocukların çinko transporter antikor değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 13).

Anti insülin antikor ortalama değerleri Olgu-1 grubunda 4.23 ± 5.90 (0-23.43) ng/mL, olgu-2 grubunda 6.60 ± 13.05 (0-69.19) ng/mL, kontrol grubunda 2.61 ± 2.56 (0-7.18) ng/mL bulundu. Olgu-1, olgu-2 ve kontrol gruplarında anti insülin antikor değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 13). Anti GAD antikor ortalama değerleri Olgu-1 grubunda 2.96 ± 1.08 (1.35-5.28) ng/mL, olgu-2 grubunda 3.23 ± 0.89 (1.61-5.11) ng/mL, kontrol grubunda 3.23 ± 1.01 (2-6.66) ng/mL bulundu. Olgu-1, olgu-2 ve kontrol gruplarında çocukların anti GAD antikor değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 13).

Çalışma gruplarında pozitiflik saptanmış olan Anti insülin ve anti GAD antikorları pozitif-negatif şeklinde de değerlendirildi. Pozitiflik-negatiflik esasına göre anti insülin antikor olgu-1 grubunda %10.7 (n=3), olgu-2 grubunda %17.9 (n=5), kontrol grubunda %0, anti GAD antikor olgu-1 grubunda %10.7 (n=3), olgu-2 grubunda %3.6 (n=1), kontrol grubunda %3.6 (n=1) oranında pozitif saptandı (Tablo 14). Olgu-1, olgu-2 ve kontrol grupları arasında anti insülin ve anti GAD antikorlarının pozitif olma oranları arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$). Anti insülin ve GAD antikor pozitifliği saptanan olguların %22'sinde HLA DR3, %30'unda HLA DQ2 haplotipi saptandı.

Tablo 13. Olgu-1, olgu-2 ve kontrol gruplarında açlık kan şekeri, C peptit, HbA1c, anti adacık antikor, çinko transporter antikor, anti insülin antikor, anti GAD antikor değerlerinin karşılaştırılması

	Olgu-1 ^a (n=28) Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Olgu-2 ^b (n=28) Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Kontrol ^c (n=28) Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	P	Post hoc test
Açlık kan şekeri	87.29±7.47 87.5 (71-102)	90.36±11.37 93.5 (46-109)	83.32±6.72 82 (73-95)	0.001**	a-b p=0.187 a-c p=0.212 b-c p=0.001
C peptit	0.33±0.18 0.29 (0.13-0.95)	0.37±0.16 0.35 (0.10-0.72)	0.67±0.60 0.42 (0.12-2.47)	0.021**	a-b p=0.565 a-c p=0.017 b-c p=0.437
HbA1c	195.10±160.04 89.59 (50.04-661.12)	250.87±160.83 314.81 (53.86-518.51)	206.90±150.39 104.22 (54.71-447.59)	0.249**	
Anti adacık antikor	21.70±17.00 15.21 (6.23-73.49)	17.54±18.53 10.30 (5.12-85.54)	21.18±23.18 14.46 (2.56-1115.66)	0.078**	
Çinko Transporter antikor	11.10±1.36 11.12 (8.33-14.06)	10.31±1.48 10.08 (6.90-13.42)	10.99±0.99 11.07 (8.83-12.42)	0.056*	
Anti insülin antikor	4.23±5.90 2.90 (0-23.43)	6.60±13.05 4.07 (0-69.19)	2.61±2.56 2.69 (0-7.18)	0.460*	
Anti GAD antikor	2.96±1.08 2.94 (1.35-5.28)	3.23±0.89 3.02 (1.61-5.11)	3.23±1.01 2.89 (2-6.66)	0.427*	

(* Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)

** Kruskal Wallis Varyans Analizi)

Tablo 14. Olgu-1, olgu-2 ve kontrol gruplarında anti insülin ve anti GAD antikor pozitifliği dağılımları ve karşılaştırması

	Olgu-1 ^a (n=28)		Olgu-2 ^b (n=28)		Kontrol ^c (n=28)		P
	n	%	n	%	n	%	
Anti insülin antikor							
Negatif	25	89.3	23	82.1	28	100	0.089*
Pozitif	3	10.7	5	17.9	0	0	
GAD antikor							
Negatif	25	89.3	27	96.4	27	96.4	0.611*
Pozitif	3	10.7	1	3.6	1	3.6	

(*Fisher's Exact Test)

Çalışma gruplarında demografik veriler, dTGİgA değerleri, glutensiz diyet uyum, süresi ile Tip1 DM ilişkili belirteçler arasında korelasyon analizleri yapıldı.

Olgu-1 ve olgu-2 grubunda dTG IgA titreleri ile Tip 1 DM ilişkili belirteçler arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 15).

Olgu-1 grubunda yaş ($r=0.391$, $p<0.05$) ve ağırlık ($r=0.395$, $p<0.05$) ile C peptit değeri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı. Yaş ve vücut ağırlığı arttıkça C peptit değerinin arttığı görüldü (Tablo 16). Boy, BKİ, glutensiz diyet süresi ve diyet uyum derecesi ile C peptit değeri arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Yaş, vücut ağırlığı, boy, BKİ, glutensiz diyet süresi ve diyet uyum derecesi ile açlık kan şekeri, HbA1c, anti adacık antikor ve çinko transporter antikor arasında korelasyon saptanmadı. Boy ($r=-0.429$, $p<0.05$) ve vücut ağırlığı ($r=-0.409$, $p<0.05$) ile anti insülin antikor değerleri arasında negatif yönlü korelasyon saptandı. Boy ve vücut ağırlığı arttıkça anti insülin antikor değerlerinin azaldığı görüldü. BKİ, glutensiz diyet süresi ve diyet uyum derecesi

ile anti insülin antikor değeri arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Yaş, boy, kilo, BKİ, glutensiz diyet süresi ve diyetle uyum derecesi ile anti GAD antikor değeri arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo 17)

Olgu-2 grubunda boy ($r=-0.492$, $p<0.01$) ve vücut ağırlığı ($r=-0.410$, $p<0.05$) ile çinko transporter antikor arasında negatif yönlü korelasyon saptandı. Boy ve vücut ağırlığı arttıkça çinko transporter antikor değerinin azaldığı görüldü (Tablo 16). Yaş, BKİ, glutensiz diyet süresi ve diyetle uyum derecesi ile çinko transporter antikor değeri arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Yaş, vücut ağırlığı, boy, BKİ, glutensiz diyet süresi ve diyetle uyum derecesi ile açlık kan şekeri, HbA1c, C peptit ve anti adacık antikor arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Yaş ($r=0.575$, $p<0.01$), boy ($r=0.558$, $p<0.01$), vücut ağırlığı ($r=0.598$, $p<0.01$), BKİ ($r=0.535$, $p<0.01$) ve glutensiz diyet süresi ($r=0.428$, $p<0.05$) ile anti insülin antikor değeri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı. Yaş, boy, vücut ağırlığı, BKİ arttıkça ve glutensiz diyet süresi uzadıkça anti insülin antikor düzeylerinin arttığı görüldü. Glutensiz diyet uyum dereceleri ile anti insülin antikor değeri arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Yaş, boy, vücut ağırlığı, BKİ, glutensiz diyet süresi ve diyetle uyum derecesi ile anti GAD antikor değeri arasında korelasyon saptanmadı ($p<0.05$) (Tablo 17).

Kontrol grubunda yaş ($r=0.522$, $p<0.01$), boy ($r=0.475$, $p<0.05$) ve vücut ağırlığı ($r=0.468$, $p<0.05$) ile açlık kan şekeri değeri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı. Yaş, boy ve vücut ağırlığı arttıkça açlık kan şekeri değerinin arttığı görüldü (Tablo 16). BKİ ile açlık kan şekeri arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Yaş, boy, vücut ağırlığı ve BKİ ile C peptit, HbA1c, anti

adacık antikor ve çinko transporter antikor arasında korelasyon saptanmadı. Vücut ağırlığı ($r=0.383$, $p<0.05$), BKİ ($r=0.550$, $p<0.05$) ve BKİ Z skoru ($r=0.522$, $p=0.004$) ile anti GAD antikor değeri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı. Vücut ağırlığı ve BKİ arttıkça anti GAD antikor değerinin arttığı görüldü. Boy ve yaş ile anti GAD antikor değeri arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Yaş, boy, vücut ağırlığı ve BKİ ile anti insülin antikor arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo 15: Olgu gruplarında dTG IgA Tip 1 DM belirteçleri arası korelasyon

			Doku transglutaminaz IgA
Olgu-1	Açlık kan şekeri	r^*	-0.265
		p	0.173
	C peptit	r^*	0.089
		p	0.652
	HBA1C	r^*	0.013
		p	0.947
	Anti adacık antikor	r^*	0.188
		p	0.339
	Anti insülin antikor	r^*	-0.041
		p	0.837
	GAD antikor	r^*	-0.384
		p	0.054
Olgu-2	Açlık kan şekeri	r^*	0.144
		p	0.464
	C peptit	r^*	0.123
		p	0.533
	HBA1C	r^*	0.119
		p	0.546
	Anti adacık antikor	r^*	-0.192
		p	0.336
	Anti insülin antikor	r^*	0.078
		p	0.693
	GAD antikor	r^*	0.208
		p	0.288
	Çinko Transporter antikor	r^*	-0.238
		p	0.223
	Çinko Transporter antikor	r^*	0.133
		p	0.499

Tablo 16. Olgu-1 ve olgu-2 gruplarının yaş, boy, vücut ağırlığı, BKİ, glutensiz diyet süresi, diyet uyum dereceleri ve kontrol grubunun yaş, boy, vücut ağırlığı, BKİ ile açlık kan şekeri, C peptit, HbA1c, anti adacık antikor, çinko transporter antikor değerleri arasındaki ilişki (korelasyon)

			Açlık kan şekeri	C peptit	HbA1c	Anti adacık antikor	Çinko Transporter antikor
Olgu-1 grubu	Yaş	r*	0.327	0.391	-0.094	-0.191	-0.051
		P	0.090	0.040	0.633	0.331	0.797
	Boy	r*	0.370	0.334	-0.153	-0.129	0.024
		P	0.053	0.082	0.438	0.513	0.904
	Kilo	r*	0.287	0.395	-0.084	-0.077	0.092
		P	0.139	0.038	0.673	0.699	0.642
	BKİ	r*	0.082	0.196	0.193	-0.147	0.158
		P	0.679	0.317	0.325	0.455	0.421
	BKİ z	r*	-0.079	-0.040	0.275	0.097	0.229
		p	0.690	0.841	0.157	0.625	0.241
	Diyet süresi	r*	0.229	-0.066	0.022	-0.159	0.101
		P	0.241	0.737	0.911	0.418	0.609
	Diyet Uyum derecesi	r*	0.370	0.050	0.054	-0.110	0.057
		P	0.053	0.801	0.783	0.579	0.777

Tablo 16. Devamı

Olgu-2 grubu	Yaş	r*	-0.005	0.184	-0.132	0.091	-0.351
		P	0.980	0.347	0.511	0.644	0.067
	Boy	r*	0.057	0.178	-0.091	0.044	-0.492
		P	0.773	0.365	0.653	0.823	0.008
	Kilo	r*	0.155	0.272	-0.105	0.127	-0.410
		P	0.430	0.161	0.602	0.520	0.030
	BKI	r*	0.214	0.300	-0.095	0.102	-0.299
		P	0.275	0.121	0.639	0.605	0.122
	BKI z	r*	0.280	0.328	-0.047	-0.010	-0.040
		p	0.150	0.089	0.816	0.960	0.824
	Diyet süresi	r*	0.026	0.234	0.086	-0.231	-0.337
		P	0.896	0.232	0.671	0.237	0.080
	Diyet Uyum derecesi	r*	0.016	-0.001	-0.222	0.284	0.180
		P	0.937	0.994	0.266	0.143	0.360
Kontrol grubu	Yaş	r*	0.522	0.232	0.052	0.034	0.091
		P	0.004	0.235	0.792	0.863	0.643
	Boy	r*	0.475	0.226	-0.024	-0.032	0.071
		P	0.011	0.247	0.905	0.874	0.719
	Kilo	r*	0.468	0.203	-0.092	-0.066	0.051
		P	0.012	0.300	0.643	0.793	0.796
	BKI	r*	0.334	0.082	-0.205	-0.126	-0.054
		P	0.082	0.677	0.296	0.524	0.785
	BKI z	r*	0.102	-0.108	-0.117	-0.129	-0.119
		p	0.604	0.538	0.552	0.514	0.547

(*Spearman's korelasyon katsayısı)

Tablo 17. Olgu-1 ve olgu-2 gruplarının yaş, boy, vücut ağırlığı, BKİ, glutensiz diyet süresi, diyetle uyum dereceleri ve kontrol grubunun yaş, boy, vücut ağırlığı, BKİ ile açlık kan şekeri, anti insülin antikor ve anti GAD antikor değerleri arasındaki ilişki (korelasyon)

			Anti insülin antikor	GAD antikor
Olgu-1 grubu	Yaş	r*	-0.350	-0.036
		P	0.068	0.855
	Boy	r*	-0.429	-0.135
		P	0.023	0.494
	Kilo	r*	-0.409	-0.075
		P	0.031	0.704
	BKİ Z	r*	0.105	0.064
		P	0.594	0.748
	Diyet süre	r*	-0.005	0.311
		P	0.981	0.107
	Diyet Uyum puanı	r*	-0.092	0.299
		P	0.640	0.122
Olgu-2 grubu	Yaş	r*	0.575	0.037
		P	0.001	0.851
	Boy	r*	0.558	-0.076
		P	0.002	0.699
	Kilo	r*	0.598	-0.047
		P	0.001	0.811
	BKİ Z	r*	0.229	-0.270
		P	0.240	0.165
	Diyet süre	r*	0.428	0.247
		P	0.023	0.205
	Diyet Uyum puanı	r*	-0.254	-0.226
		P	0.192	0.249
Kontrol	Yaş	r*	0.178	0.207
		P	0.452	0.291
	Boy	r*	0.230	0.295
		P	0.239	0.128
	Kilo	r*	0.238	0.383
		P	0.222	0.044
	BKİ Z	r*	0.132	0.522
		P	0.502	0.004

(*Spearman's korelasyon katsayısı)

5. TARTIŞMA

ÇH, genetik yatkınlığı olan bireylerde bir tahıl proteini olan glutenin alınması ile tetiklenen otoimmün bir enteropatidir. Tüm dünyada görülme sıklığı ortalama %1 civarındadır (2). Kız çocuklarında erkeklere göre daha sık görülmektedir (29). Otoimmün ve genetik hastalıklarla birlikteliği sıktır (31). Her yaşta semptomatik veya asemptomatik seyir gösterebilir (26). Tanıda ilk basamakta serolojik tetkikler yapılırken, tanıda altın standart duodenal biyopsidir (67). Tedavisi ömür boyu glutensiz diyetdir.

Literatürde ÇH'nın kız çocuklarda erkeklerden daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Dalgıç ve arkadaşlarının 6-17 yaş grubu çocukları kapsayan ve ülkemiz prevalansını veren çalışmasında olguların %64.2'sinin kız, %35.8'inin erkek cinsiyette olduğu bildirilmiştir (2). Ertekin ve arkadaşlarının çalışmasında da olguların %53.6'sının kız, %46.4'ünün erkek cinsiyette olduğu bildirilmiştir (35). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde olguların %75'i kız, %25'i erkek cinsiyette saptanmıştır.

Balamtekin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalık için ortalama tanı yaşı 7.2 yıl olarak bildirilmiştir (97). Dalgıç ve ark. çalışmasında ÇH saptanan olgularda tanı yaşı 11.6 ± 2.9 olup kontrol grubuna benzer bulunmuştur(2). Çalışmamızda yeni tanı alan ÇH olgularını kapsayan olgu-1 grubunun ortalama yaşı 7.1 (2.4-17.3) yıl olup kontrol grubu ile arasında fark bulunmadı. Yıllar içinde ÇH'nin sıklığındaki artış klasik malabsorpsiyon olgularından çok, atipik formlarında olmuştur. Klasik ÇH daha küçük yaşlarda ortaya çıkarken hastalığın

atipik formları daha ileri yaşlarda görülmektedir. Bu durum, tarama testlerinin yaygınlaşması ile şüpheli semptomları olan bireylerin kolayca taranabilmesi ve risk gruplarının serolojik taramalarının yaygın olarak yapılması ile ilişkilendirilebilir (28).

ÇH'nın ince bağırsakları etkilemesi ile oluşan besin, mineral, vitamin malabsorpsiyonu büyüme ve gelişmeyi olumsuz yönde etkilemektedir. (69). Auricchio ve arkadaşlarının çalışmasında genetik olarak ÇH riski olan çocuklarda izlemde ÇH geliştirenlerde, hastalık geliştirmeyenlere göre boy uzama ve kilo alım hızlarında belirgin düşüklük saptanmıştır (98).

ÇH olgularının tanı anında BKİ değerlerinin daha düşük olması beklenmekle birlikte bu konuda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Van der Pals ve arkadaşlarının yaklaşık 13.000 çocuğu içeren çalışmasında ÇH grubunun boy, ağırlık ve BKİ değerleri kontrol grubundan hafifçe düşük bulunmakla birlikte çoğu normal bulunmuştur. Bu grupta ÇH olgularının %13.8 i fazla kilolu olup, bu olgularda ÇH tanısı gecikmiştir (99). Çalışmamızda ise bir yıldan az bir süre önce tanı almış olan ve içinde henüz diyetle başlanmamış olgularıda barındıran olgu 1 grubunda, boy, ağırlık ve BKİ değerleri kontrol grubundan düşük bulunmuştur. Bu bulgu hasta bağırsak nedeniyle gelişen makro ve mikro besin malabsorpsiyonu ile ilişkilidir.

BKİ Z skoru BKİ açısından normal popülasyondan sapma derecesini göstermektedir. Çalışmamızda BKİ Z skoru değerleri en azından 1 yıldır glütensiz diyet altında takip edilmekte olan olgu-2 grubundaki tüm olgularda kontrol grubundan düşük ve normal aralıktadır. Bu durum glütensiz diyet altında

izlenen ve diyet uyumu iyi olan ÇH olgularının yeterli ve sağlıklı beslenme alışkanlıklarının olduğunu ve bağırsak mukozasının normale döndüğünü düşündürmüştür.

ÇH gelişimi için genetik yatkınlığın olması gereklidir. Çölyak hastalarının birinci derece akrabalarında hastalık sıklığı %10'a dek yükselirken, homozigot ikizlerde oran %80 olarak bildirilmektedir. ÇH'ye eğilim oluşturan genetik risk HLA DQ2 ve DQ8 pozitifliği (47). Normal popülasyonda DQ2-DQ8 pozitifliği %30-40 olup, bu olguların %3-4 ü ÇH geliştirirken, ÇH olgularında DQ2 pozitifliği %90, DQ8 pozitifliği ise %5-7 oranlarındadır. HLA DQ2 homozigot olgularda hastalık gelişme riski yaklaşık 5 kat artmaktadır (50). HLA genetiğinin hastalık riski için birincil itici güç olduğu popülasyon çalışmalarında olduğu kadar doğum kohort çalışmalarında da açıkça gösterilmiştir. Siddiqui ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ÇH'li çocukların %85,7'sinin HLA DQ2 genotipi taşıdığı bildirilmiştir (100). Ülkemizde Kuloğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ÇH'li çocukların HLA DQ2 genotipe sahip olma oranı %84.7 olup kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bildirilmiştir (101). Riskli HLA genotipi taşıyan bireylerin %3-4 'ünde ÇH görülmesi, ÇH etiyojisinde HLA ve gluten maruziyetine ek diğer genetik ve çevresel etkenlerin varlığını da düşündürmektedir (58).

Çalışmamızda literatüre benzer şekilde olgu gruplarında HLA DQ2 genotipe sahip olma oranı %84, HLA DR3 genotipe sahip olma oranı %62.5, DR4 genotipi %46.5 olarak saptanmıştır. Bu oranlar sağlıklı kontrol grubundan anlamlı oranda yüksektir. Schweiger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ÇH olgularının %83.2'sinin HLA DR3 genotipi taşıdığı, ek olarak ÇH'de HLA DR3/DR4,

DQ2/DQ8 genotip varlığında Tip 1 DM sıklığının arttığı bildirilmiştir (102). Bu nedenle Tip 1 DM olgularında tanıdan itibaren belirli aralıklarla ÇH taramasının yapılması önerilmektedir. Bu konuda yapılmış çok sayıda çalışmada Tip 1 DM lu çocuklarda ÇH araştırılmış olup, ÇH yönünden serolojik pozitiflik %15 civarında, biyopsi kanıtlı ÇH oranları ise %1.6-16 arasında bildirilmektedir (11). Bunun aksine ÇH olgularında Tip 1 DM sıklığı veya Tip 1 DM gelişim risklerini inceleyen çalışmalar daha az sayıdadır(17-20).

Tip 1 DM genetik yatkınlığı (DR4/DQ8, DR3/DQ2) olan bireylerde β hücre hasarı ile sonlanan bir veya birden fazla otoantikorun oluşumu ile başlamakta; β hücre kaybı, C peptit seviyelerinde düşme, glukoz intoleransı ve klinik hiperglisemi ile sonlanmaktadır. Çalışmamızda Tip 1 DM ilişkili anti insülin ve anti GAD antikor pozitifliği bulunan olguların %22'sinde HLA DR3, %30'unda HLA DQ2 genotipi bulunmuştur.

Tip 1 DM olgularında otoantikorlar, semptomatik hiperglisemi ve klinik hastalığın gelişiminden aylar yıllar öncesinde saptanabilmektedir. Pozitif otoantikor sayısı ve titreleri, Tip 1 DM gelişimi için risk faktörleridir. Tip 1 DM doğal seyrini inceleyen çalışmalarda Tip 1 DM'li hastaların akrabaları Tip1 DM ilişkili otoantikorlarf açısından 5 yıl boyunca izlenmiş ve çalışmanın sonunda 3 veya daha fazla otoantikor pozitif ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) bozuk bireylerde diabet gelişme riski %50 den fazla bulunmuştur. Otörler otoantikor pozitif bireylerin HbA1c ve oral glukoz tolerans testleri ile izlenmesini önermişlerdir.(103)

Triolo ve ark çalışmalarında tip 1 diabetli çocukların 48.000 kardeşini Tip 1 DM ilişkili otoantikor ve Tip 1 DM gelişimi açısından izlemişler ve Tip 1 DM gelişimi riskini tek ve birden fazla otoantikor pozitifliği olan tek yumurta ikizlerinde % 62-69, çoklu antikor pozitifliği olan çift yumurta ikizlerinde %72, ikiz olmayan ve çoklu antikor pozitifliği olanlarda %47 bulmuşlardır. Tek otoantikor pozitifliği olan çift yumurta ikizi veya ikiz olmayan kardeşlerde bu oran %12-13 olarak bildirilmiştir. (104)

Çalışmamızda anti insülin antikor olgu-1 grubunda %10.7 (n=3), olgu-2 grubunda %17.9 (n=5), kontrol grubunda %0, anti GAD antikoru olgu-1 grubunda %10.7 (n=3), olgu-2 grubunda %3.6 (n=1), kontrol grubunda %3.6 (n=1) oranında pozitif saptandı. Otoantikor pozitifliği saptanan olguların hiçbirinde birden fazla otoantikor pozitifliği yoktu. Otoantikor pozitifliği ve titreleri açısından gruplar arasında fark yoktu ancak anti insülin antikorların özellikle hasta grubunda fazla olması dikkat çekici idi. Otoantikor pozitif olguların Tip 1 DM gelişimi açısından uzun süreli izleminin önemli olduğu düşünüldü.

Tip 1 DM gelişim sürecinde otoantikorlar aracılığı ile gelişen adacık hücre hasarlanması sonucunda insülinin öncülü olan preproinsülin yapısında bulunan C peptit üretimi etkilenir ve C peptit düzeyinde azalma gerçekleşir (76). Çalışmamızda gruplar arasında C peptit düzeyleri sadece olgu 1 ve kontrol grubu arasında farklı olup, olgu 1 grubunda anlamlı oranda düşüktü. Gruplar arasında otoantikor pozitifliği ve otoantikor düzeyleri arasında fark olmadığı için bu bulgu otoantikor varlığı veya titresi ile ilişkilendirilemedi.

Epidemiyolojik çalışmalarda glutensiz diyetin çölyaklı hastalarda diabetes ilişkili otoantikor ve Tip 1 DM gelişiminden koruyucu etkisi olabileceği öngörülmekle birlikte bu görüşün aksi yönünde çalışmalar da vardır(19,81). Çalışmamızda içinde henüz glutensiz diyet başlanmamış olguları da içeren olgu 1 grubunda C peptit düzeyi düşüktür. Bu bulgu üzerinde glutenin maruziyetinin olabileceği düşünülebilir ancak bu konuda kesin bir kanıya varmak için yeterli verimiz yoktur.

Tip 1 DM gelişim sürecinde beta hücre hasarlanması ile C peptit düzeyinin etkilenmesini izleyerek glukoz intoleransı ve hiperglisemi gelişir.(76). Tip 1 DM tanı, tedavi ve takibinde AKŞ'nin önemli rolü bulunmaktadır. Çölyak hastalığı ve kan şekeri değişikliklerine ilişkin yayınlarda, Vetrani ve arkadaşları ÇH ve Tip 1 DM'li olguların diyetlerini incelemiş ve işlenmiş glutensiz gıdaların AKŞ üzerine anlamlı olarak artırıcı etki gösterdiğini bildirmişlerdir (105). Marchese ve arkadaşları potansiyel ÇH olan Tip 1 DM olgularında glutensiz diyetin yüksek glisemik endeksi sebebiyle hipoglisemi ataklarını önleyebileceğini belirtmiştir (106). Ehteshami ve arkadaşlarının glutensiz diyetin metabolik sendrom parametreleri üzerine etkisini inceleyen çalışmasında glutensiz diyet AKŞ değerini azaltmıştır (107). Bu çalışmalardan anlaşılacağı üzere glutensiz diyetin KŞ üzerine olan etkisini inceleyen çalışmaların sonuçları heterojen özellik göstermektedir. Çalışmamızda olgu-2 grubunun AKŞ değerleri normal sınırlar içinde olmakla birlikte ortalama değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu yüksekliğin sebebinin uzun süreli, glisemik endeksi yüksek ve işlenmiş glutensiz gıda tüketimi olabileceği düşünülebilir.

HbA1c, glisemik kontrolün değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Glisemik kontrol üzerinde insülin dozu, hipoglisemi sıklığı ve glisemik dalgalanmalar önemlidir. Pascolo ve arkadaşları ÇH olgularında glütensiz diyetin yüksek glisemik indeksi nedeni ile glisemik dalgalanmayı azaltarak HbA1c değerini düşürdüğünü belirtmiştir (108). Çalışmamızda olgu ve kontrol grupları arasında HbA1c değerleri açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Bu bulgu çalışma gruplarımızda kan şekeri değerlerinin HbA1c düzeyini etkileyecek değişiklikler göstermemesine bağlanmıştır.

Tip 1 DM ilişkili otoantikorlar açısından yapılan korelasyon analizinde, Olgu-2 grubunda yaş, boy ve kilo ile anti insülin antikor düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Olgu-2 grubunda boy ve kilo ile çinko transporter antikor düzeyi arasında negatif korelasyon, kontrol grubunda kilo ve BKİ Z skoru ile anti GAD antikor düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Laboratuvar olarak pozitif olarak tanımlanan sınırın üstüne çıkmamakla birlikte antikor düzeylerinin artışının Tip1 DM gelişim riski için önemi açık değildir. Diğer yandan saptanan korelasyonların yorumlanması da oldukça güç olup, olguların uzun süreli takibinde dikkate alınacak bir nokta olarak not edilmiştir.

Çalışmamızda C peptit açısından korelasyon analizinde sadece olgu-1 grubunda yaş ve vücut ağırlığı ile C peptit arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Tip 1 DM ilişkili otoantikorların keşfinden önce DM tiplendirilmesi C peptit seviyeleri ile yapılmaktaydı. Otoimmün, yani Tip 1 DM’de C peptit değerlerinde belirgin azalma gözlenirken, otoimmün olmayan Tip 2 DM insülin direnci ve metabolik patolojiler ile ön plana çıkmaktadır. Thunander ve

arkadaşlarının yeni tanı alan erişkin DM olguları ile yaptığı çalışmada yaş ve vücut ağırlığı arttıkça C peptit değerlerinin de arttığı bildirilmiştir.(109).

Tüm gruplarda antropometrik ölçümlerle kan şekeri arasında yapılan korelasyon analizinde sadece kontrol grubunda yaş, boy ve ağırlık ile pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. HbA1c ve antropometrik ölçümler arasında grupların hiç birinde korelasyon saptanmamıştır.

ÇH’de glütensiz diyetle uyum, klinik bulgular, diyet uyumunun sorgulanması ve dTG IgA antikor taylorleri ile takip edilir. Glutensiz diyetle uyum tam sağlanan olgularda bir yıl içinde dTG IgA büyük oranda negatifleşir (87).

Glutensiz diyetle uyum sağlamak bilgi, motivasyon ve davranış değişikliği gerektirmektedir. Yapılan çalışmalar ÇH’de glütensiz diyetle uyumun %45 ila %90 arasında değişiklik gösterdiğini belirtmiştir (110). Diyet uyumu tanı alma yaşı, eşlik eden psikiyatrik durum, semptomatik seyir, beslenme danışmanlığı, etiket okuma bilgisi ile ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda olgu 1 ve olgu 2 gruplarında diyet uyumu iyi olup, Biagi’nin glutensiz diyet uyum derecesi anket puanı ile değerlendirmede gruplar arasında fark bulunmamıştır. C peptit, AKŞ, HbA1c, anti insülin, anti GAD, anti adacık ve çinko transporter antikor düzeyleri ile diyet uyumu arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (96). Literatürde bu konuda farklı veriler mevcut olup, Hummel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada glutensiz diyet süresinin Tip 1 DM ilişkili otoantikor gelişimi üzerinde etkisi olmadığı bildirilmiştir (19). Hayvan çalışmalarında ise glütensiz diyetin Tip 1 DM ilişkili otoantikor titrelerini azalttığı bildirilmiştir (111). Tiberti ve arkadaşlarının henüz Tip 1 DM tanısı almayan ÇH olgularında yaptığı çalışmada, iki veya daha

fazla farklı Tip 1 DM ilişkili otoantikor barındıran olgularda glütensiz diyetle rağmen Tip 1 DM geliştiği saptanmıştır (112). Çalışmamızda olgu 2 grubundaki hastalarda glütensiz diyetle iyi uyuma rağmen anti insülin antikor düzeyinin artmış olması, etkili faktörün gluten maruziyeti olmadığını düşündürmüştür.

Çalışmamızda olgu 1 grubunda dTG IgA değerleri daha yüksekti ve bu grupta yeni tanı ve tanıdan sonraki ilk 1 yılı içeren olgular olduğu için antikor değerlerinin olgu 2 grubundan yüksek olması beklenen bir bulgu idi .Olgu 1 ve olgu 2 grubunda dTG IgA antikor titreleri ile C peptit, AKŞ, HbA1c, anti insülin, anti GAD, anti adacık ve çinko transporter antikor düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. Bu bulgu ÇH olan çocuklarda Tip 1 DM gelişim riski belirteçleri üzerinde glutensiz diyet süresinin etkili olmadığını düşündürdü.

Literatürde ailesel veya genetik olarak Tip 1 DM geliştirme riski olan küçük çocukların izlemlerinde çoklu otoantikor pozitifliği olan çocuklarda Tip 1 DM gelişme riskininin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.Otoantikor tipleri açısından anti GAD dan ziyade anti-adacık ve çinko transporter antikor pozitifliklerinin daha yüksek risk oluşturduğu bildirilmektedir.Ancak uzun süreli takipleri içeren çalışmalarda Tip 1 DM'nin, başlangıç yaşı, genetik farklılıkları, farklı otoantikor pozitiflikleri, metabolik farklılıkları ve değişen çevresel faktörlerle etkilenebilen heterojen bir hastalık olduğu yönünde bilgiler artmaktadır (113,114).

Sonuç olarak, Çölyak hastalığı olan çocuklarda Tip 1 DM gelişimi üzerine genetik faktörler dışında etkili olabilecek faktörün diyetdeki gluten olabileceği düşünülmüş olsa da literatürde glütensiz diyetin Tip 1 DM gelişimi açısından koruyucu olduğu yönünde kesin bir bilgi yoktur. Çalışmamızda ise ÇH olan

olgularda hastalık süresi, ÇH ilişkili antikor titreleri, glutensiz diyet uyumu, ve diyet süresinin Tip 1 DM ilişkili göstergeler üzerine etkisi olduğunu gösterir bir veriye ulaşılamamıştır. Hasta grubunda tüm olgularımızın diyet uyumunun iyi olması ve glutensiz diyet altında en uzun takip süresinin 11 yıl olması bu sonucu açıklayabilir. Diyet uyumu açısından daha heterojen ve daha büyük bir grup ÇH olgusunun çok uzun süreli izlemi ile elde edilecek veriler net ve sağlıklı sonuçlara ulaşmamızı sağlayacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Polikliniği'nde ÇH ile takip edilen, Tip 1 DM olmayan, tanı alma tarihinin ilk bir yılı içinde olan 28, bir yıldan uzun süredir takipli 28 olgu ile 28 sağlıklı kontrol grubu incelenmiştir. 56 olgu ve 28 sağlıklı kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından fark bulunmamaktadır. Grupların her biri %75 kız, %25 erkek cinsiyettedir.

2. Olgu-1 grubunun boy, kilo ve BKİ değerleri kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Olgu-1 ve kontrol grubu arasında BKİ Z skorları arasında fark saptanmamıştır. Olgu-1 ve olgu-2 grubu arasında BKİ Z skorları arasında fark saptanmamıştır. Olgu-2 ve kontrol grubu BKİ Z skorları arasında fark bulunmuştur. Olgu-2 grubunun değerleri daha düşüktür.

3. Olgu gruplarının ve sağlıklı grubun HLA DR ve DQ genotip dağılımları incelendiğinde, olgu gruplarında HLA DR3, DR4 ve DQ2 genotip taşıma oranı, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Olgu gruplarında HLA DQ2 genotipi %84, HLA DQ8 genotipi %13 oranında saptanmıştır.

4. Olgu-2 grubunun AKŞ değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, olgu-1 grubunun C peptit değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Olgu ve kontrol grupları arasında HbA1c, anti insülin, anti GAD,

anti adacık, çinko transporter antikor değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

5. Anti insülin antikor için 10 ng/mL, anti GAD antikor için 5 ng/mL olan sınır değeri olgu-1 grubunda 6 (%10.7), olgu-2 grubunda 6 (%10.7), kontrol grubunda 1 (%1.8) çocuk tarafından aşılmıştır. Pozitiflik oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

6. Biagi'nin ÇH glutensiz diyet uyum derecesi anketine göre olgu gruplarında alınan en düşük puan 0, en yüksek puan 4 olmak üzere, olgu-1 grubunun diyet uyum derece ortanca puanı 3.5 (min:0-maks:4), olgu-2 grubunun 4 (min:0-maks:4) hesaplanmıştır. Her iki grubun da diyet uyumu iyi bulunmuştur.

7. Olgu-2 grubunda boy ve kilo ile çinko transporter antikor arasında negatif yönlü korelasyon saptanmıştır.

8. Olgu-1 grubunda boy ve kilo ile anti insülin antikor arasında negatif yönlü korelasyon saptanırken, olgu-2 grubunda yaş, boy ve kilo ile anti insülin antikor arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır.

9. Olgu-1 grubunda yaş ve kilo ile C peptit değeri arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. KŞ açısından sadece kontrol grubunda yaş, boy ve kilo ile pozitif korelasyon saptandı. Tüm gruplarda Antropometrik ölçümlerle HbA1c arasında korelasyon yoktu

10. Olgu-2 grubunda glutensiz diyet süresinin uzaması ile anti insülin antikor düzeyinin arttığı görülmüştür.

11. Olgu gruplarında diyet süresi ve uyumu ile AKŞ, C peptit, HbA1c, anti insülin, anti GAD, anti adacık, çinko transporter antikor arasında korelasyon saptanmamıştır.

12. Olgu gruplarında dTG IgA değerleri ile AKŞ, HbA1c, C peptit, anti insülin, anti GAD, anti adacık, çinko transporter antikor arasında korelasyon saptanmamıştır

Bu sonuçlarla çalışma grubumuzda 1 yıldan kısa ve 1 yıldan daha uzun glütensiz diyet alan ÇH olguları ve kontrol grubu arasında Tip 1 DM ilişkili göstergeler açısından anlamlı fark yaratan bir bulgu saptanmamıştır. Daha fazla olgu ve sağlıklı kontrolü içeren, diyet uyum derece ve süreleri farklı ÇH larının Tip 1 DM ilişkili belirteçler açısından uzun süreli izleminin yapılacağı çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Egritas O, Dalgic B. Celiac disease in children. *Journal of Pediatric Sciences*. 2011;3(4):1-32.
2. Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A, et al. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2011;106(8):1512-7.
3. Fassano A, Catassi C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2419-26.
4. Lundin KE, Sollid LM. Advances in coeliac disease. *Current opinion in gastroenterology*. 2014;30(2):154-62.
5. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology*. 2009;137(6):1912-33.
6. Sollid LM, Jabri B. Triggers and drivers of autoimmunity: lessons from coeliac disease. *Nature Reviews Immunology*. 2013;13(4):294-302.
7. Fröhlich-Reiterer EE, Hofer S, Kaspers S, Herbst A, Kordonouri O, Schwarz HP, et al. Screening frequency for celiac disease and autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus—data from a German/Austrian multicentre survey. *Pediatric diabetes*. 2008;9(6):546-53.

8. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, Holder RL, Carr-Smith JD, Heward JM, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *The American journal of medicine*. 2010;123(2):183. e1-. e9.
9. Dittmar M, Libich C, Brenzel T, Kahaly G. Increased familial clustering of autoimmune thyroid diseases. *Hormone and Metabolic Research*. 2011;43(03):200-4.
10. Villano MJB, Huber AK, Greenberg DA, Golden BK, Concepcion E, Tomer Y. Autoimmune thyroiditis and diabetes: dissecting the joint genetic susceptibility in a large cohort of multiplex families. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(4):1458-66.
11. S. Hatun, B. Dalgic, D. Goksen, S. Aydoğdu, S. Erdeve, Z. Kulogu, et al. Recommendations for Clinical Decision-making in Children with Type 1 Diabetes and Celiac Disease: Type 1 Diabetes and Celiac Disease Joint Working Group Report *Journal of clinical research in pediatric endocrinology* 2022;14(1)
12. Goodwin G. Type 1 diabetes mellitus and celiac disease: distinct autoimmune disorders that share common pathogenic mechanisms. *Hormone research in paediatrics*. 2019;92(5):285-92.
13. Safi M-AA. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus in the Kingdom of Saudi Arabia: Characterization and meta-analysis. *Saudi medical journal*. 2019;40(7):647.
14. Kaur N, Minz RW, Bhadada SK, Saikia B, Dayal D, Anand S, et al. Role of anti-tissue transglutaminase IgA+ IgG antibodies in detection of potential

celiac disease in patients with type 1 diabetes. The Indian Journal of Medical Research. 2019;149(1):18.

15. Puñales M, Bastos MD, Ramos ARL, Pinto RB, Ott EA, Provenzi V, et al. Prevalence of celiac disease in a large cohort of young patients with type 1 diabetes. Pediatric Diabetes. 2019;20(4):414-20.

16. Velasco-Benítez CA, Ruíz-Extremera Á, Matallana-Rhoades AM, Giraldo-Lora SC, Ortiz-Rivera CJ. Prevalence of markers of celiac disease in Colombian children with diabetes mellitus type 1. Colombia Médica. 2018;49(4):273-9.

17. Kaspers S, Kordonouri O, Schober E, Grabert M, Hauffa BP, Holl RW. Anthropometry, metabolic control, and thyroid autoimmunity in type 1 diabetes with celiac disease: a multicenter survey. The Journal of pediatrics. 2004;145(6):790-5.

18. Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F, Sacchetti C, et al. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicenter study. Diabetes care. 2004;27(6):1294-8.

19. Hummel S, Pflüger M, Hummel M, Bonifacio E, Ziegler A-G. Primary dietary intervention study to reduce the risk of islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes: the BABYDIET study. Diabetes care. 2011;34(6):1301-5.

20. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *Jama*. 2005;293(19):2343-51.
21. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005;40(1):1-19.
22. García Nieto VM. Historia de la enfermedad celíaca. *OmniaScience Monographs*. 2013.
23. Dicke W-K, Weijers H, KAMER JvD. Coeliac Disease The Presence in Wheat of a Factor Having a Deleterious Effect in Cases of Coeliac Disease. *Acta paediatrica*. 1953;42(1):34-42.
24. Anderson C, Frazer A, French J, Gerrard J, Sammons H, Smellie J. Coeliac disease: gastro-intestinal studies and the effect of dietary wheat flour. *The Lancet*. 1952;259(6713):836-42.
25. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European society paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2020;70(1):141-56.
26. Erdil A, Ateş Y. Gluten enteropatisinde son gelişmeler. *Güncel gastroenteroloji*. 2005;9:18-28.

27. Niewinski MM. Advances in celiac disease and gluten-free diet. *Journal of the American dietetic association*. 2008;108(4):661-72.
28. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2018;16(6):823-36. e2.
29. Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;59:S7-S9.
30. Woodward J. Coeliac disease. *Medicine*. 2015;43(4):234-8.
31. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: a review. *Jama*. 2017;318(7):647-56.
32. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2012;18(42):6036.
33. Yuan J, Zhou C, Gao J, Li J, Yu F, Lu J, et al. Prevalence of celiac disease autoimmunity among adolescents and young adults in China. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(10):1572-9. e1.
34. Cataldo F, Montalto G. Celiac disease in the developing countries: a new and challenging public health problem. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2007;13(15):2153.
35. Ertekin V, Selimoglu MA, Kardas F, Aktas E. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *Journal of clinical gastroenterology*. 2005;39(8):689-91.

36. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Archives of internal medicine*. 2003;163(3):286-92.
37. Rampertab SD, Mullin GE. *Celiac disease*: Springer Science & Business Media; 2013.
38. Fasano A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012;1258(1):25-33.
39. Niess JH, Reinecker H-C. Dendritic cells: the commanders-in-chief of mucosal immune defenses. *Current opinion in gastroenterology*. 2006;22(4):354-60.
40. Chieppa M, Rescigno M, Huang AY, Germain RN. Dynamic imaging of dendritic cell extension into the small bowel lumen in response to epithelial cell TLR engagement. *The Journal of experimental medicine*. 2006;203(13):2841-52.
41. Wells JM, Rossi O, Meijerink M, van Baarlen P. Epithelial crosstalk at the microbiota–mucosal interface. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2011;108(Supplement 1):4607-14.
42. Palová-Jelínková L, Rožková D, Pecharová B, Bártová J, Šedivá A, Tlaskalová-Hogenová H, et al. Gliadin fragments induce phenotypic and functional maturation of human dendritic cells. *The Journal of Immunology*. 2005;175(10):7038-45.
43. Mones RL, Mercer GO. Ulcerative duodenitis in a child with celiac disease. *The Journal of pediatrics*. 2011;158(5):857.

44. Klöck C, DiRaimondo TR, Khosla C, editors. Role of transglutaminase 2 in celiac disease pathogenesis. *Seminars in immunopathology*; 2012: Springer.
45. Caputo I, Barone MV, Lepretti M, Martucciello S, Nista I, Troncone R, et al. Celiac anti-tissue transglutaminase antibodies interfere with the uptake of alpha gliadin peptide 31–43 but not of peptide 57–68 by epithelial cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2010;1802(9):717-27.
46. Tosi R, Vismara D, Tanigaki N, Ferrara GB, Cicimarra F, Buffolano W, et al. Evidence that celiac disease is primarily associated with a DC locus allelic specificity. *Clinical immunology and immunopathology*. 1983;28(3):395-404.
47. Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *The Journal of experimental medicine*. 1989;169(1):345-50.
48. Van Belzen M, Koeleman B, Crusius J, Meijer J, Bardoel A, Pearson P, et al. Defining the contribution of the HLA region to cis DQ2-positive coeliac disease patients. *Genes & Immunity*. 2004;5(3):215-20.
49. Vader W, Stepniak D, Kooy Y, Mearin L, Thompson A, van Rood JJ, et al. The HLA-DQ2 gene dose effect in celiac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten-specific T cell responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(21):12390-5.
50. Romanos J, Wijmenga C. Predicting susceptibility to celiac disease by genetic risk profiling. *Ann Gastroenterol Hepatol*. 2010;1(1):1-8.

51. Lundin K, Scott H, Hansen T, Paulsen G, Halstensen T, Fausa O, et al. Gliadin-specific, HLA-DQ (alpha 1* 0501, beta 1* 0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. *The Journal of experimental medicine*. 1993;178(1):187-96.
52. Lundin KE, Scott H, Fausa O, Thorsby E, Sollid LM. T cells from the small intestinal Mucosa of a DR4, DQ7/DR4. DQ8 celiac disease patient preferentially recognize gliadin when presented by DQ8. *Human immunology*. 1994;41(4):285-91.
53. Kim C-Y, Quarsten H, Bergseng E, Khosla C, Sollid LM. Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101(12):4175-9.
54. Henderson KN, Tye-Din JA, Reid HH, Chen Z, Borg NA, Beissbarth T, et al. A structural and immunological basis for the role of human leukocyte antigen DQ8 in celiac disease. *Immunity*. 2007;27(1):23-34.
55. Spurkland A, Sollid LM, Polanco I, Vartdal F, Thorsby E. HLA-DR and-DQ genotypes of celiac disease patients serologically typed to be non-DR3 or non-DR5/7. *Human immunology*. 1992;35(3):188-92.
56. Louka A, Sollid L. HLA in coeliac disease: unravelling the complex genetics of a complex disorder. *Tissue antigens*. 2003;61(2):105-17.
57. Liu E, Rewers M, Eisenbarth GS. Genetic testing: who should do the testing and what is the role of genetic testing in the setting of celiac disease? *Gastroenterology*. 2005;128(4):S33-S7.

58. Hindorff L, MacArthur J, Morales J (European Bioinformatics Institute), Junkins HA, Hall PN, Klemm AK, and Manolio TA. A catalog of published genome-wide association studies. Disponible sur: [http://www genome gov/gwastudies/](http://www.genome.gov/gwastudies/)[Accédé le: April 9, 2013]. 2012.
59. Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annual review of immunology*. 2011;29:493-525.
60. Ludvigsson JF, Lebowitz B, Kämpe O, Murray JA, Green PH, Ekbom A. Risk of thyroid cancer in a nationwide cohort of patients with biopsy-verified celiac disease. *Thyroid*. 2013;23(8):971-6.
61. Sanz Y, Palma GD, Laparra M. Unraveling the ties between celiac disease and intestinal microbiota. *International reviews of immunology*. 2011;30(4):207-18.
62. De Palma G, Capilla A, Nova E, Castillejo G, Varea V, Pozo T, et al. Influence of milk-feeding type and genetic risk of developing coeliac disease on intestinal microbiota of infants: the PROFICEL study. *PloS one*. 2012;7(2):e30791.
63. Pozo-Rubio T, Capilla A, Mujico JR, De Palma G, Marcos A, Sanz Y, et al. Influence of breastfeeding versus formula feeding on lymphocyte subsets in infants at risk of coeliac disease: the PROFICEL study. *European journal of nutrition*. 2013;52(2):637-46.

64. Mårild K, Stephansson O, Montgomery S, Murray JA, Ludvigsson JF. Pregnancy outcome and risk of celiac disease in offspring: a nationwide case-control study. *Gastroenterology*. 2012;142(1):39-45. e3.
65. Nenna R, Tiberti C, Petrarca L, Lucantoni F, Mennini M, Luparia RPL, et al. The celiac iceberg: characterization of the disease in primary schoolchildren. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2013;56(4):416-21.
66. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology*. 2005;128(4):S68-S73.
67. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Mearin M, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;54(1):136-60.
68. Collin P, Kaukinen K, Mäki M. Clinical features of celiac disease today. *Digestive diseases*. 1999;17(2):100-6.
69. Demirçeken FG. Gluten enteropatisi (çölyak hastalığı): Klasik bir öykü ve güncel gelişmeler. *Güncel Gastroenteroloji*. 2011;15(1):58-72.
70. Murray JA, Watson T, Clearman B, Mitros F. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;79(4):669-73.
71. Reilly NR, Aguilar K, Hassid BG, Cheng J, DeFelice AR, Kazlow P, et al. Celiac disease in normal-weight and overweight children: clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011;53(5):528-31.

72. Harris LA, Park JY, Voltaggio L, Lam-Himlin D. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. *Gastrointestinal endoscopy*. 2012;76(3):625-40.
73. Sollid LM, Jabri B. Celiac disease and transglutaminase 2: a model for posttranslational modification of antigens and HLA association in the pathogenesis of autoimmune disorders. *Current opinion in immunology*. 2011;23(6):732-8.
74. Ludvigsson JF, Ludvigsson J, Ekbom A, Montgomery SM. Celiac disease and risk of subsequent type 1 diabetes: a general population cohort study of children and adolescents. *Diabetes care*. 2006;29(11):2483-8.
75. Maglio M, Florian F, Vecchiet M, Auricchio R, Paparo F, Spadaro R, et al. Majority of children with type 1 diabetes produce and deposit anti-tissue transglutaminase antibodies in the small intestine. *Diabetes*. 2009;58(7):1578-84.
76. Holt RI, Cockram C, Flyvbjerg A, Goldstein BJ. *Textbook of diabetes*: John Wiley & Sons; 2017.
77. Lynch K, Lernmark B, Merlo J, Cilio C, Ivarsson S, Lernmark Å. Cord blood islet autoantibodies and seasonal association with the type 1 diabetes high-risk genotype. *Journal of perinatology*. 2008;28(3):211-7.
78. Sanjeevi C, Hagopian W, Landin-Olsson M, Kockum I, Woo W, Palmer J, et al. Association between autoantibody markers and subtypes of DR4 and DR4-DQ in Swedish children with insulin-dependent diabetes reveals closer association of tyrosine pyrophosphatase autoimmunity with DR4 than DQ8. *Tissue antigens*. 1998;51(3):281-6.

79. Kupila A, Keskinen Pi, Simell T, Erkkilä S, Arvilommi P, Korhonen S, et al. Genetic risk determines the emergence of diabetes-associated autoantibodies in young children. *Diabetes*. 2002;51(3):646-51.
80. Wenzlau JM, Hutton JC, Davidson HW. New antigenic targets in type 1 diabetes. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2008;15(4):315-20.
81. Cosnes J, Cellier C, Viola S, Colombel JF, Michaud L, Sarles J, et al. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008;6(7):753-8.
82. Lebwohl B, Green PH. Antitissue transglutaminase IgA for celiac disease testing. *JAMA*. 2016;315(1):81-2.
83. Ensari A, Marsh MN. Diagnosing celiac disease: A critical overview. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2019;30(5):389.
84. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. American College of Gastroenterology clinical guideline: diagnosis and management of celiac disease. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(5):656.
85. Järvinen T, Collin P, Rasmussen M, Kyrönpalo S, Mäki M, Partanen J, et al. Villous tip intraepithelial lymphocytes as markers of early-stage coeliac disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2004;39(5):428-33.
86. Murch S, Jenkins H, Auth M, Bremner R, Butt A, France S, et al. Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Archives of disease in childhood*. 2013;98(10):806-11.

87. Al-Bawardy B, Codipilly DC, Rubio-Tapia A, Bruining DH, Hansel SL, Murray JA. Celiac disease: a clinical review. *Abdominal Radiology*. 2017;42(2):351-60.
88. Sollid LM, Khosla C. Future therapeutic options for celiac disease. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. 2005;2(3):140-7.
89. Spaenij–Dekking L, Kooy–Winkelaar Y, van Veelen P, Drijfhout JW, Jonker H, van Soest L, et al. Natural variation in toxicity of wheat: potential for selection of nontoxic varieties for celiac disease patients. *Gastroenterology*. 2005;129(3):797-806.
90. Di Pierro M, Lu R, Uzzau S, Wang W, Margaretten K, Pazzani C, et al. Zonula occludens toxin structure-function analysis: identification of the fragment biologically active on tight junctions and of the zonulin receptor binding domain. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(22):19160-5.
91. Hmida NB, Ahmed MB, Moussa A, Rejeb MB, Said Y, Kourda N, et al. Impaired control of effector T cells by regulatory T cells: a clue to loss of oral tolerance and autoimmunity in celiac disease? *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2012;107(4):604-11.
92. McSorley HJ, Gaze S, Daveson J, Jones D, Anderson RP, Clouston A, et al. Suppression of inflammatory immune responses in celiac disease by experimental hookworm infection. *PloS one*. 2011;6(9):e24092.
93. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(3):180-8.

94. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43-52.
95. Al-toma A, Verbeek W, Hadithi M, Von Blomberg B, Mulder C. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience. *Gut*. 2007;56(10):1373-8.
96. Biagi F, Andrealli A, Bianchi PI, Marchese A, Klersy C, Corazza GR. A gluten-free diet score to evaluate dietary compliance in patients with coeliac disease. *British Journal of Nutrition*. 2009;102(6):882-7.
97. Balamtekin N, Uslu N, Baysoy G, Usta Y, Demir H, Saltik-Temizel IN, et al. The presentation of celiac disease in 220 Turkish children. *The Turkish journal of pediatrics*. 2010;52(3):239.
98. R. Auricchio, P. Stellato, D. Bruzzese, D. Cielo, A. Chiurazzi, M. Galatola, et al. Growth rate of coeliac children is compromised before the onset of the disease. *Archives of disease in childhood* 2020;105(10):964-968
99. van der Pals M, Myléus A, Norström F, Hammaroth S, Högborg L, Rosén A, et al. Body mass index is not a reliable tool in predicting celiac disease in children. *BMC pediatrics*. 2014;14(1):1-6.
100. Siddiqui K, Uqaili AA, Rafiq M, Bhutto MA. Human leukocyte antigen (HLA)-DQ2 and-DQ8 haplotypes in celiac, celiac with type 1 diabetic, and celiac suspected pediatric cases. *Medicine*. 2021;100(11).
101. Kuloğlu Z, Doğancı T, Kansu A, Demirçeken F, Duman M, Tutkak H, et al. HLA types in Turkish children with celiac disease. *Turk J Pediatr*. 2008;50(6):515-20.

102. Smigoc Schweiger D, Mendez A, Kunilo Jamnik S, Bratanic N, Bratina N, Battelino T, et al. High-risk genotypes HLA-DR3-DQ2/DR3-DQ2 and DR3-DQ2/DR4-DQ8 in co-occurrence of type 1 diabetes and celiac disease. *Autoimmunity*. 2016;49(4):240-7.
103. J. L. Mahon, J. M. Sosenko, L. Rafkin-Mervis, H. Krause-Steinrauf, J. M. Lachin, C. Thompson, et al. The TrialNet Natural History Study of the Development of Type 1 Diabetes: objectives, design, and initial results *Pediatric diabetes* 2009;10(2):97-104.
104. T. M. Triolo, A. Fouts, L. Pyle, L. Yu, P. A. Gottlieb and A. K. Steck Identical and nonidentical twins: risk and factors involved in development of islet autoimmunity and type 1 diabetes *Diabetes care* 2019;42(2):192-199.
105. Vetrani C, Bozzetto L, Giorgini M, Cavagnuolo L, Di Mattia E, Cipriano P, et al. Fibre-enriched buckwheat pasta modifies blood glucose response compared to corn pasta in individuals with type 1 diabetes and celiac disease: Acute randomized controlled trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2019;149:156-62.
106. A. Marchese, E. Lovati, F. Biagi and G. Corazza. Coeliac disease and type 1 diabetes mellitus: epidemiology, clinical implications and effects of gluten-free diet. *Springer* 2013;43:1-2
107. M. Ehteshami, R. Shakerhosseini, F. Sedaghat, M. Hedayati, H. Eini-Zinab and A. Hekmatdoost. The effect of gluten free diet on components of metabolic syndrome: a randomized clinical trial. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP* 2018;19(10):2979

108. P. Pascolo, E. Faleschini, G. Tonini and A. Ventura. Type 1 diabetes mellitus and celiac disease: usefulness of gluten-free diet. *Acta diabetologica* 2013;50(5):821
109. Thunander M, Törn C, Petersson C, Ossiansson B, Fornander J, Landin-Olsson M. Levels of C peptide, body mass index and age, and their usefulness in classification of diabetes in relation to autoimmunity, in adults with newly diagnosed diabetes in Kronoberg, Sweden. *European journal of endocrinology*. 2012;166(6):1021-9.
110. H. Muhammad, S. Reeves and Y. Jeanes. Identifying and improving adherence to the gluten-free diet in people with coeliac disease. *Proceedings of the Nutrition Society* 2019;78(3):418-425
111. G. Serena, S. Camhi, C. Sturgeon, S. Yan and A. Fasano. The role of gluten in celiac disease and type 1 diabetes. *Nutrients* 2015;7(9):7143-7162
112. C. Tiberti, M. Montuori, C. M. Trovato, F. Panimolle, T. Filardi, F. Valitutti, et al. Gluten-free diet impact on dynamics of pancreatic islet-specific autoimmunity detected at celiac disease diagnosis. *Pediatric Diabetes* 2020;21(5):774-780
113. L. M. Jacobsen, L. Bocchino, C. Evans-Molina, L. DiMeglio, R. Goland, D. M. Wilson, et al. The risk of progression to type 1 diabetes is highly variable in individuals with multiple autoantibodies following screening *Diabetologia* 2020;63(3):588-596

114. L. M. Jacobsen, H. E. Larsson, R. N. Tamura, K. Vehik, J. Clasen, J. Sosenko, et al. Predicting progression to type 1 diabetes from ages 3 to 6 in islet autoantibody positive TEDDY children *Pediatric diabetes* 2019;20(3):263-270



8. ÖZET

ÇÖLYAK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA TIP-1 DİABETES MELLİTUS İLİŞKİLİ BELİRTEÇLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik yatkınlığı olan bireylerde gluten ile tetiklenen otoimmün bir enteropatidir. Birlikte görülebildiği otoimmün glandüler hastalıkların arasında Tip-1 Diabetes Mellitus (DM) de bulunmaktadır. Tip 1 DM'li olgularda klinik hiperglisemi döneminden aylar veya yıllar öncesinde Tip 1 DM ilişkili otoantikorlara rastlanabilmektedir. Literatürde ÇH tanısı almış olgularda Tip 1 DM ilişkili otoantikor ve disglisemi gelişimini araştıran çalışmalar az sayıda olup farklı bilgiler barındırmaktadır. ÇH olan çocuklarda Tip 1 DM gelişimini tahmin etmek için Tip 1 DM ilişkili belirteçlerin değeri ve diyetteki glutenin bu değerlere etkisi üzerine yapılacak daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

Çalışmamızda ÇH grubundaki çocuklarda açlık kan şekeri (AKŞ), C peptit, glikolize hemoglobin (HbA1c), anti insülin, anti glutamik asit dekarboksilaz (GAD), anti adacık ve çinko transporter antikor çalışılmış ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Olgu grubunda antropometrik veriler, ÇH ilişkili antikor düzeyleri, glutensiz diyet süresi ve diyetle uyum derecesinin bu belirteçlerle ilişkisi de incelenmiştir. Çalışma sonunda olgu ve kontrol gruplarının HbA1c, anti insülin, anti GAD, anti adacık, çinko transporter antikor düzeylerinde farklılık saptanmamıştır. Tanı alma tarihinin ilk bir yılı içinde olan olgu-1 grubunda C peptit değeri kontrol grubuna göre düşük, bir yıldan uzun süredir

takipli olgu-2 grubunda AKŞ değeri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Olgu gruplarında glutensiz diyetle uyum derecesi ve doku transglutaminaz IgA (dTG IgA) ile AKŞ, C peptit, HbA1c, anti insülin, anti GAD, anti adacık, çinko transporter antikor düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Olgu-2 grubunda diyet süresi uzadıkça anti insülin antikor düzeyinde artış saptanmıştır.

Bu bulgular ÇH ile takip edilen olgularda Tip 1 DM gelişmeden ilişkili otoantikorların saptanabileceğini düşündürmektedir. Otoantikor pozitif olguların uzun süreli takibi gerekmektedir. Diğer yandan diyet uyumu açısından daha heterojen ve daha büyük bir grup ÇH olgusunun çok uzun süreli izlemi ile elde edilecek veriler net ve sağlıklı sonuçlara ulaşmamızı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, Tip-1 Diabetes Mellitus, glutensiz diyet

9. SUMMARY

EVALUATION OF TYPE-1 DIABETES MELLITUS RELATED MARKERS IN CHILDREN WITH CELIAC DISEASE

Celiac disease (CD) is an autoimmune enteropathy triggered by dietary gluten in individuals with genetic predisposition. Type-1 Diabetes Mellitus (DM) is among the autoimmune glandular diseases that can be seen together with CD. Type 1 DM-associated autoantibodies may be encountered months or years before the clinical hyperglycemia period in patients with Type 1 DM. Studies investigating the development of Type 1 DM related autoantibodies and dysglycemia in patients diagnosed with CD are few and contain different data. In order to predict the development of Type 1 DM in children with CD, more studies are needed on evaluation of Type 1 DM-related markers and the effect of dietary gluten on these values.

In our study, fasting blood glucose (FPG), C peptide, glycosylated hemoglobin (HbA1c), anti-insulin, anti-glutamic acid decarboxylase (GAD), anti-islet and zinc transporter antibodies were studied in children in the CD group and compared with the healthy control group. The relationship between aforementioned values with anthropometric data, CD-related antibody levels, duration of gluten-free diet, and degree of adherence to diet in the case group were also investigated. At the end of the study, no difference was found in the HbA1c, anti-insulin, anti-GAD, anti-islet, zinc transporter antibody levels between case and control groups. The C peptide value was found to be lower in

the case-1 group, which was within the first year of diagnosis, compared to the control group, and the FPG value in the case-2 group, which was diagnosed with CD for more than one year, was higher than the control group. No correlation was found between the degree of adherence to a gluten-free diet and tissue transglutaminase IgA (dTG IgA) levels with FPG, C peptide, HbA1c, anti insulin, anti GAD, anti islet, and zinc transporter antibody levels in the case groups. In the case-2 group, anti-insulin antibody levels increased as the diet period increased.

These findings suggest that Type 1 DM related autoantibodies can be detected before the development of Type 1 DM in patients with CD. Long-term follow-up of autoantibody positive cases is required. On the other hand, the data to be obtained with very long-term follow-up of a larger and heterogeneous group of CD cases in terms of dietary compliance will enable us to reach clear and healthy results.

Keywords: Celiac disease, type-1 diabetes mellitus, gluten-free diet

10. EKLER

10.1. EK 1. Etik Kurul Onay Kararı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AKİK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara			
	TELEFON	0312 202 69 58			
	FAKS	0312 202 46 73			
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çölyak Hastalığı Olan Çocuklarda Tip 1 Diabetes Mellitus İlişkili Otoantikör Varlığı ve Glikolize Hemoglobin (HbA1c) Düzeylerinin Değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Buket DALGIÇ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD . / G.Ü.T.F.			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Araş. Gör. Dr. Ömerdoğan YENİCE			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji kolleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- -Uzmanlık tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐
	DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver. No	Dili
ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		27.11.2020	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU		27.11.2020	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		27.11.2020 Ver. No: 2	
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐			
	DİĞER	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 14		Toplantı tarihi: 04.01.2021		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri incelenmiş ve 10.02.2020 tarihli toplantıda 149 sayı ile uygun bulunmuştur. Proje yürütücüsünün 27.11.2020 tarih ile kurulumuza sunmuş olduğu bildiriminde; 1-Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda yürüten çalışmanın adına yöntemine materyal ve metoduna eklenmesi planlanan yeni çalışma parametrelerine ait araştırıcı bildirimi 2- BAP destekli çalışma da güncellenmiş Araştırma Bütçe Formu ve yeni proforma faturaların sunum 3-Araştırma konu Başlığı'nın "Çölyak Hastalığı olan Çocuklarda Tip-1 Diabetes Mellitus Riski" olarak değiştirilmesi, Etik Kurulumuzda incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.				

Ek 1- Etik Kurul Düzeltme /Değişiklik Formu 23.12.2020 tarih ve imzalı)

Ek 2-Sorumlu araştırmacının Etik Kurul Başkanlığı'na durum bildirir dilekçesi (27.11.2020 tarih ve imzalı)

Ek 3- Güncellenmiş Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Başvuru Formu, (Ver No:2, tarih:23.12.2020)

Ek 4- Güncellenmiş Araştırma Bütçe Formu (tarih ve imzalı)

Ek 5- Proforma Fatura örnekleri

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik
İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI

Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN

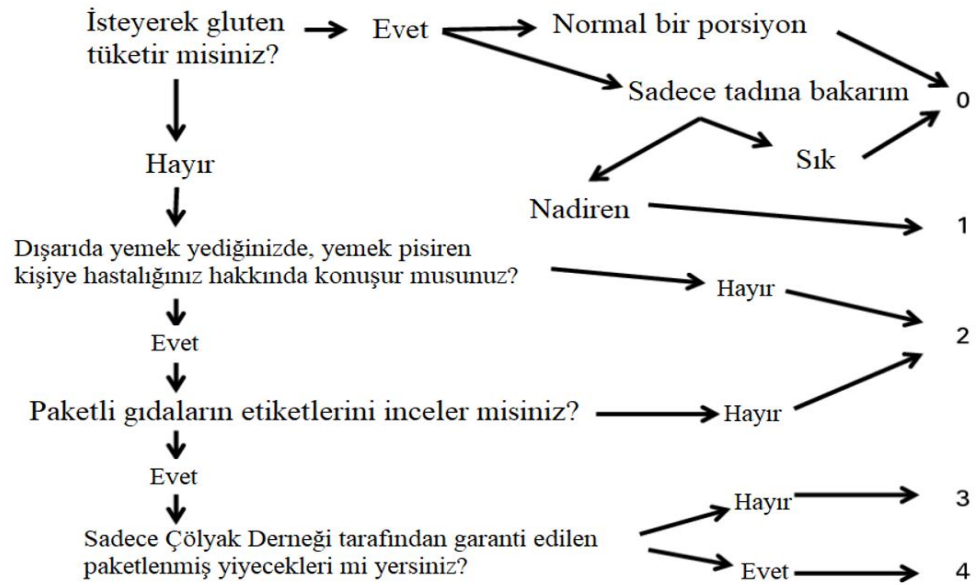
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla ilişkisi	Katılım	İmza
Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN BAŞKAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Farmakoloji Bilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Gülden TAÇOY BAŞKAN YARD.	Kardiyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Murat UÇAR BİLDİRİMDEN SORUMLU ÜYE	Radyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL ÜYE	Psikiyatri Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÖN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Nuriye ÖZDEMİR ÜYE	İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Ebru ARHAN ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Gökçe S. ÖZTÜRK FİNCAN ÜYE	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Elçin ÖZGÜR BÜYÜKATALAY ÜYE	Biyofizik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Emine AVCI ÜYE	Halk Sağlığı	Halk Sağlığı Genel Müd.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Araş. Gör. Dr. Fahri Erdem KAŞAK ÜYE	Hukukçu	Hacı Bayram Veli Univ.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
L. Nüket EKŞİ ÜYE	Sivil Temsilci	-	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

10.2. EK 2. BAP Onay Kararı

Komisyon Kararları

Toplantı No	Karar Tarihi	Karar Türü	Karar Metni
2021/12	18.06.2021	Proje Onay	Prof.Dr. BUKET DALGIÇ tarafından başvurusu gerçekleştirilen 6996 nolu ve "Çölyak Hastalığı Olan Çocuklarda Tip-1 Diabetes Mellitus Riski" başlıklı Tıpta Uzmanlık Tez Projesinin 30.942,00 TL bütçe ile desteklenmesine, oy birliği ile karar verilmiştir.
2021/14	13.07.2021	Ek Bütçe	Prof.Dr. BUKET DALGIÇ tarafından yürütülen TTU-2021-6996 nolu ve "Çölyak Hastalığı Olan Çocuklarda Tip-1 Diabetes Mellitus Riski" başlıklı Tıpta Uzmanlık Tez Projesine proje yürütücüsünün talebi de dikkate alınarak 5.940,00 TL ek bütçe verilmesine, oy birliği ile karar verilmiştir.
2022/7	08.03.2022	Ek Süre	Prof.Dr. BUKET DALGIÇ tarafından yürütülen TTU-2021-6996 nolu ve "Çölyak Hastalığı Olan Çocuklarda Tip-1 Diabetes Mellitus Riski" başlıklı Tıpta Uzmanlık Tez Projesine 6 ay ek süre verilmesine, oy birliği ile karar verilmiştir.

10.3. EK 3. Biagi Çölyak Hastalığı Diyet Uyum Derece Skoru Anketi



10.4. EK 4. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formları

GAZİ ÜNİVERSİTESİNDE

OKUL ÇAĞINDAKİ ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK

“GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR” DA

YER ALACAK “ÇOCUKLAR” İÇİN

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Araştırma Projesinin Adı: Çölyak Hastalığı Olan Çocuklarda Tip-1 Diabetes Mellitus İlişkili Belirteçlerin Değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof. Dr. Buket Dalgıç

Diğer Araştırmacıların Adı: Arş. Gör. Dr. Ömerdoğan Yenice

Destekleyici (varsa): Gazi Üniversitesi BAP

Sevgili çocuk,

Benim adım Prof. Dr. Buket DALGIÇ. Senin şu andaki hastalığın olan, Çölyak Hastalığı konusunda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığa eşlik edebilecek diğer hastalıkların teşhisinin konulmasında yeni bir yöntem geliştirmek ve senin gibi bu hastalığa sahip olan çocukların daha az canı yanarak hastanede izlenmesini sağlamaktır.

Araştırmaya ben ve Dr. Ömerdoğan Yenice katılacağız. Eğer sen de bu araştırmaya katılmayı istersen, sana tedavin için yapılan işlemlerin dışında herhangi bir şey yapılmayacak. Sadece, tedavin sırasında zaten senden alınacak olan kanda bu araştırma yürütülecektir.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak senin adın ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılıp katılmaman için onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya küsmez. Doktorlar sana önceden olduğu gibi iyi davranacak, tedavini aynen sürdürecektir.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor.

Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailine verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştıracının adı-soyadı, ünvanı : Arş. Gör. Dr. Ömerdoğan Yenice

Adres: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı A.D.

Tel: 0312 202 41 48

İmza:

GAZİ ÜNİVERSİTESİNDE

ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK OLAN

“GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR”

İÇİN “EBEVEYN” BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Araştırma Projesinin Adı: Çölyak Hastalığı olan çocuklarda Tip 1 Diabetes Mellitus Riski

Sorumlu Araştıracının Adı: Prof. Dr. Buket Dalgıç

Diğer Araştırmacıların Adı: Arş. Gör. Dr. Ömerdoğan Yenice

Destekleyici (varsa): Gazi Üniversitesi BAP

Değerli anne ve babalar;

Çocuğunuzun, kliniğimizde yapılması planlanan “Çölyak Hastalığı Olan Çocuklarda Tip-1 Diabetes Mellitus İlişkili Belirteçlerin Değerlendirilmesi” isimli bir çalışmada yer alabilmesi için sizden izin istiyoruz. Çocuğunuzun bu çalışmaya davet edilmesinin nedeni onda Çölyak hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çocuğunuzun çalışmaya katılması konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer çocuğunuzun katılmasını isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma

hakkında çocuğunuza da bilgi vereceğiz ve ondan da bu çalışmaya katılması için izin alacağız.

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, çocuğumdan başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Araştırmanın amacı: Yeni çölyak tanısı almış hastalar ve çölyak tanısı ile izlenen, glutensiz diyet uygulayan çocuklarda HLA DR ve DQ, HbA1c, C peptit, açlık kan şekeri tip 1 diyabet ilişkili otoantikor düzeylerini belirlemek ve sağlıklı çocuklarla karşılaştırmak.

Çölyak Hastalığı ortak genetik mekanizma ve beslenme örüntüsü ile ilişkili olarak Tip 1 Diabetes Mellitus ile birliktelik gösterebilmektedir

Çalışmaya tek merkezde 84 çocuk alınması planlanmaktadır

Çocuğum bu çalışmaya katılmalı mı?

Çocuğunuzun bu çalışmada yer alıp almaması tamamen size bağlıdır. Eğer katılmasına izin verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda çocuğunuzu çalışmadan çekebilirsiniz. Eğer katılmasını istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından çocuğunuz için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çocuğunuzun çalışmaya devam etmesinin yararlı olmayacağına karar verebilir ve onu çalışma dışı bırakabilir.

Çocuğum bu çalışmaya katılırsa onu neler bekliyor?

Bu araştırma kapsamında çocuğunuza, tedavisi için yapılan rutin işlemlerin dışında herhangi bir girişim yapılmayacaktır. Çalışma yalnızca, tedavisi sırasında zaten ondan alınacak olan kanda yürütülecektir ve bu işlem sadece bir kez yapılacak olup tekrar edilmeyecektir. Çocuğunuzun hastalığı nedeni ile yapılan rutin tetkik ve tedavi işlemleri sırasında ondan alınan kanda HLA DR ve DQ, HbA1c, C peptit, açlık kan şekeri tip 1 diyabet ilişkili otoantikor değerlerine bakılarak şeker hastalığına yatkın olup olmadığı araştırılacaktır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları nelerdir, çocuğumun görebileceği olası bir zarar durumunda ne yapılacaktır?

Araştırmadan dolayı çocuğunuzun göreceği olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi müdahale tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan üstlenilecektir.

Çocuğumun bu çalışmada yer almasının yararları nelerdir?

Bu çalışma sayesinde Çölyak Hastalığı olan çocuklarda şeker hastalığına yatkınlık araştırılacağından çocuğunuzda henüz şeker hastalığı gelişmeden erken tanı almasına yardımcı olacaktır.

Çocuğumun bu çalışmaya katılmasının maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Çocuğumun kişisel bilgileri nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz çocuğunuz ile ilgili kişisel bilgileri, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak çocuğunuzun kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, çocuğunuz ile ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, sonuçlar hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak çocuğunuzun kimliği açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Çalışma ilacı ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Ömerdoğan Yenice

GÖREVİ : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Araştırma Görevlisi Doktor

TELEFON : 0312 202 4148

GÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında, Prof. Dr. Buket Dalgıç tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum.

Çocuğumun araştırmaya katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer çocuğumun çalışmaya katılmasını reddedersem, bu durumun çocuğumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Çalışmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden çocuğumu araştırmadan çekebilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımızda; herhangi bir saatte, Dr Ömerdoğan Yenice, 03122024148 telefon numarasından arayabileceğimi biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla, çocuğumun söz konusu klinik araştırmaya katılmasını gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Araştıracının adı-soyadı, ünvanı Arş. Gör. Dr. Ömerdoğan Yenice

Adres: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.

Tel:

İmza:

GAZİ ÜNİVERSİTESİNDE

OKUL ÇAĞINDAKİ ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK

“GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR” DA YER ALACAK

“SAĞLIKLI ÇOCUKLAR” İÇİN

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Araştırma Projesinin Adı: Çölyak Hastalığı Olan Çocuklarda Tip-1 Diabetes Mellitus İlişkili Belirteçlerin Değerlendirilmesi

Sorumlu Araştıracının Adı: Prof. Dr. Buket Dalgıç

Diğer Araştırmacıların Adı: Arş. Gör. Dr. Ömerdoğan Yenice

Destekleyici (varsa): Gazi Üniversitesi BAP

Sevgili çocuk,

Benim adım Prof. Dr. Buket Dalgıç. Senin yaşlarında olup da Çölyak Hastalığı olan çocuklarda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığın bu hastalığa eşlik edebilecek diğer hastalıkların teşhisinin konulmasında yeni bir yöntem geliştirmek ve bu hastalığa sahip olan çocukların daha az canı yanarak hastanede izlenmesini sağlamaktır.

Bu araştırmayı sürdürebilmek için hasta çocukların yanı sıra onların yaşlarına yakın olan sağlıklı çocukları da araştırmaya katmamız gerekiyor. Araştırmaya ben, Dr Ömerdoğan Yenice ve bazı başka doktorlar katılacaklar. Eğer sen de bu araştırmaya katılmayı istersen yapılacak olan işlem senden bir seferliğe mahsus olmak üzere iki tüpe kan almak olacaktır.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak senin adını ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Eğer bu çalışmaya katılırsan hasta çocukların daha güvenilir ve başarılı bir şekilde tanı almasına ve tedavi edilmesine katkı sağlamış olacaksın.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılıp katılmaman için onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya küsmez.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor.

Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştıracının adı-soyadı, ünvanı Arş. Gör. Dr. Ömerdoğan Yenice

Adres: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.

Tel:03122024148

İmza:

GAZİ ÜNİVERSİTESİNDE

ÇOCUKLARDA YAPILACAK OLAN

“GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR” DA YER ALACAK

“SAĞLIKLI ÇOCUĞUN EBEVEYNİNE” YÖNELİK

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Araştırma Projesinin Adı: Çölyak Hastalığı Olan Çocuklarda Tip-1 Diabetes Mellitus İlişkili Belirteçlerin Değerlendirilmesi

Sorumlu Araştıracının Adı: Prof. Dr. Buket Dalgıç

Diğer Araştırmacıların Adı: Arş. Gör. Dr. Ömerdoğan Yenice

Destekleyici (varsa): Gazi Üniversitesi BAP

Değerli anne ve babalar;

Benim adım Prof. Dr. Buket Dalgıç. Sizin çocuğunuzun yaşlarında olup da Çölyak Hastalığı olan çocuklarda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığın bu hastalığa eşlik edebilecek diğer hastalıkların teşhisinin konulmasında yeni bir yöntem geliştirmek ve bu hastalığa sahip olan çocukların daha az canı yanarak hastanede izlenmesini sağlamaktır.

Bu araştırmayı sürdürebilmek ve sonuçları doğru değerlendirilebilmek için aynı yaş gruplarında sağlıklı çocuklar ile karşılaştırılmalarına gereksinim vardır.

Araştırmaya ben ve Dr Ömerdoğan Yenice katılacağız. Eğer sizin çocuğunuzun da bu araştırmaya katılmasını isterseniz çocuğunuzdan istenen tek şey bir seferliğe mahsus olmak üzere iki tüpe kan almak olacaktır

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak sizin çocuğunuzun adını ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Eğer çocuğunuzun bu çalışmaya dahil edilmesine izin verirsiniz Çölyak Hastalığı isimli hastalığa sahip olan akranlarının daha güvenilir ve başarılı bir şekilde tanı almasına ve tedavi edilmesine katkı sağlamış olacaksınız.

Bu araştırma hakkında çocuğunuza da bilgi vereceğiz ve ondan da bu çalışmaya katılması için izin alacağız. Aklınıza şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsiniz. Telefon numaram ve adresim aşağıda bulunmaktadır.

Çocuğunuzun bu araştırmaya katılmasını kabul ediyorsanız lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanızı atınız. Daha sonra bu formun bir kopyası size verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştıracının adı-soyadı, ünvanı Arş. Gör. Dr. Ömerdoğan Yenice

Adres: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.

Tel:03122024148

İmza:

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Ömerdoğan

Soyadı : Yenice

Doğum Yeri ve Tarihi :

Eğitim :

- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı (Tıpta Uzmanlık)- 2017-2022
- Kalkandere Şaban Cengiz İlçe Devlet Hastanesi Kalkandere/ RİZE (Pratisyen)- 2016-2017
- Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi (Lisans)- 2016

Yabancı Dil : İngilizce

Bilimsel Etkinlikleri :

1- Fidancı İ, Güteryüz OD, Yenice ÖD. Successful intraosseous adenosine administration in a newborn infant with supraventricular tachycardia. The Turkish Journal of Pediatrics. 2020;62(6):1064-8.

2- Yenice ÖD, Nas AP, Kaya Z, Kirkiz S, Koçak Ü, Karakaş NM. Kemik ağrısı ile başvurup akut lenfoblastik lösemi tanısı alan bir çocuk olgu. 5. Bahar Pediatri Günleri. 5-7 Mart 2020, Adana (Poster Bildiri).