

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ
BİLİM DALI**

**ÇÖLYAK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA
İŞİTMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ
UZM. DR.AYŞEGÜL BÜKÜLMEZ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. BUKET DALGIÇ**

**ANKARA
MAYIS 2011**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ
BİLİM DALI**

**ÇÖLYAK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA
İŞİTMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ
UZM. DR.AYŞEGÜL BÜKÜLMEZ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. BUKET DALGIÇ**

**ANKARA
MAYIS 2011**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. Patogenez	7
2.3.1. Genetik Faktörler	7
2.3.2. Çevresel Tetikleyiciler	9
2.3.3.Çevresel Kofaktörler	9
2.3.4. Edinsel ve Doğal İmmünite.....	10
2.4. Klinik	11
2.5. Bulgular.....	13
2.5.1.Gastrointestinal Sistem Bulguları	13
2.5.2. Gastrointestinal Sistem Dışı Bulgular	14
2.6. Çölyak Hastalığı ile İlişkili Hastalıklar.....	14
2.7. Tanı	15
2.7.1. Serolojik Testler	15
2.7.2. Histopatoloji.....	18
2.8. Tedavi	19
2.9. Komplikasyonlar	21
2.10.Çölyak Hastalığı İle Otoimmünite Arasında İlişki	21
2.10.1. Otoimmün Hastalık Riski.....	21
2.10.2. Çölyak Hastalığı İle İlişkili Otoimmün Hastalıklar	22
2.10.3. Çölyak Hastalığında Görülen Nörolojik Bozukluklar.....	23
2.11. İŞİTME	25
2.11.1. İşitme Fizyolojisi.....	25
2.11.2.Çocuklarda İşitme Bozukluğunun Değerlendirilmesi	27
2.11.3. İşitme Kaybı Tipleri	27
2.12. İşitmeyi Değerlendirmede Kullanılan Yöntemler.....	28
2.12.1. Odyometre	28
2.12.1.1. Havayolu İşitme Eşikleri.....	30
2.12.1.2. İşitme Eşiği Ortalaması.....	30
2.12.1.3. Kemik Yolu İşitme Eşikleri	30
2.12.1.4 Konuşmayı Alma Eşiği (Speech Reception Threshold- SRT).....	31
2.12.1.5. Konuşmayı Ayırt Etme Oranı (Speech Discrimination-SD)	31
2.12.2 Timpanometri	32
2.12.2.1.Orta Kulak Basıncı Ve Geçirgenlik Miktarı (Komplians).....	32

2.12.3. Otoakustik Emisyonlar (OAEs)	32
2.12.3.1. Spontan Otoakustik Emisyonlar (SOAEs).....	33
2.12.3.2. Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar (EOAEs).....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Olguların Özellikleri	35
3.2. İşitme Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	36
3.2.1. Odyometre	36
3.2.2. Timpanometri	37
3.2.3. Otoakustik Emisyon (OAE)	37
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	37
3.4. Etik Kurul Onayı.....	38
4. BULGULAR.....	39
4.1. Grupların Yaş ve Cinsiyet Dağılımı	39
4.1.1. Çölyak Ve Kontrol Grubundaki Çocukların Yaş Ve Cinsiyet Dağılımı ...	39
4.1.2. Çölyak Ve Kontrol Grubunda Sadece Otoakustik Emisyon ile Değerlendirilen Çocukların Yaş ve Cinsiyet Dağılımı	39
4.2. Grupların Odyometrik Değerlendirme Bulguları.....	40
4.2.1. Çölyak ve Kontrol Grubunda Saf Ses Hava-Kemik İletim ve Konuşma Odyometre Sonuçlarının Karşılaştırılması	40
4.2.2. Kontrol Grubunda Saf Ses Hava-Kemik İletim ve Konuşma Odyometre Sonuçlarının Cinsiyetlere Göre Karşılaştırılması.....	41
4.2.3. Çölyak Grubunda Saf Ses Hava-Kemik İletim ve Konuşma Odyometre Sonuçlarının Cinsiyetlere Göre Karşılaştırılması.....	42
4.3. Grupların Timpanometri Değerlendirme Bulguları	43
4.3.1. Çölyak ve Kontrol Grubunda OKB ve Komplians Test Sonuçları Karşılaştırılması	43
4.3.2. Kontrol Grubunda OKB ve Komplians Sonuçlarının Cinsiyetlere Göre Karşılaştırılması	44
4.3.3. Çölyak Grubunda OKB ve Komplians Sonuçlarının Cinsiyetlere Göre Karşılaştırılması	45
4.4. Çölyak Grubunda Saf Ses Hava-Kemik İletim ve Konuşma Odyometre ile Timpanometri Sonuçlarının Marsh-Oberhuber Evrelerine Göre Karşılaştırılması .	45
4.4.1. Çölyak Grubunda Saf Ses Hava-Kemik İletim Odyometre Sonuçlarının Marsh-Oberhuber Evrelerine Göre Karşılaştırılması	45
4.4.2. Çölyak Grubunda Konuşma Odyometre (SSO, KAE, KAO) Sonuçlarının Marsh-Oberhuber Evrelerine Göre Karşılaştırılması	46
4.4.3. Çölyak Grubunda Timpanometri (OKB ve Komplians) Sonuçlarının Marsh-Oberhuber Evrelerine Göre Karşılaştırılması	46
4.5. Grupların Otoakustik Emisyon Değerlendirme Bulguları	49
4.5.1. Çölyak Ve Kontrol Grubunda Otoakustik Emisyon Sonuçlarının Karşılaştırılması	49
4.5.2. Çölyak Ve Kontrol Grubunda Sağ Ve Sol Kulak Otoakustik Emisyon Sonuçlarının Karşılaştırılması	49
4.5.3. Çölyak Grubunda Sağ Ve Sol Kulak Otoakustik Emisyon Sonuçlarının Cinsiyete Göre Karşılaştırılması	50

4.5.4. Kontrol Grubu Sağ Ve Sol Kulak Otoakustik Emisyon Sonuçlarının Cinsiyete Göre Karşılaştırılması	51
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR	64
7. KAYNAKLAR	68
8.ÖZET	77
9. SUMMARY	79
10. EKLER.....	81
EK 1 Etik Kurul Onayı	81
EK 2 Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.....	82
EK.3 Olgü Rapor Formu.....	87
EK 4. Odyometre Kalibrasyon Sertifikaları.....	88
11. ÖZGEÇMİŞ	90

KISALTMALAR

AGA	Antigliadin Antikor
AEA	Antiendomisyum Antikor
DGP	Antideamide Gliadin IgA
ESPGHAN	Avrupa Pediatrik Gastroneteroloji Ve Hepatoloji Derneği
KAE	Konuşmayı Alma Eşiği
KAO	Konuşmayı Anlama Oranı
OKB	Orta Kulak Basıncı
SS	Standart Sapma
SSO	Saf Ses Ortalaması
TTG	Anti-Doku Transglutaminaz Antikor

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Toplum Çalışmalarında Çocuklarda Çölyak Hastalığı Prevalansı	5
Tablo 2.	Ülkemizde Sağlıklı Ve Hastaneye Başvuran Bireylerde Çölyak Hastalığı Prevalansı	5
Tablo 3.	Ülkemizdeki Risk Gruplarında Yapılan Çölyak Hastalığı Prevalans Çalışmaları	6
Tablo 4.	Çölyak Hastalığının Risk Gruplarındaki Prevalansı.....	14
Tablo 5.	Çölyak Hastalığı Tanısında Kullanılan Serolojik Belirteçlerin Duyarlılığı, Özgüllüğü Ve Öngörü Değerleri.....	17
Tablo 6.	Çölyak Hastalığı'nda Marsh-Oberhuber Sınıflaması	18
Tablo 7.	Çölyak Hastalığının Patolojik Değerlendirilmesinde Kullanılan Sınıflandırmalar	19
Tablo 8.	Çölyak Hastalığında Görülen Nöropsikiyatrik Bozukluklar	25
Tablo 9.	Çölyak Ve Kontrol Grubunda Yaş ve Cinsiyet Dağılımı	39
Tablo 10.	Çölyak Ve Kontrol Grubunda Sadece Otoakustik Emisyon İle Değerlendirilen Çocukların Yaş ve Cinsiyet Dağılımı.....	40
Tablo 11.	Çölyak Ve Kontrol Grubunda Saf Ses Hava-Kemik İletim ve Konuşma Odyometre Sonuçlarının Karşılaştırılması	41
Tablo 12.	Kontrol Grubunda Saf Ses Hava-Kemik İletim ve Konuşma Odyometre Sonuçlarının Cinsiyetlere Göre Karşılaştırılması	42
Tablo 13.	Çölyak Grubunda Saf Ses Hava-Kemik İletim ve Konuşma Odyometre Sonuçlarının Cinsiyetlere Karşılaştırılması	43

Tablo 14. Çölyak Ve Kontrol Grubunda OKB ve Komplians Test Sonuçları Karşılaştırılması.....	44
Tablo 15. Kontrol Grubunda OKB ve Komplians Sonuçlarının Cinsiyetlere Göre Karşılaştırılması.....	44
Tablo 16. Çölyak Grubunda OKB Ve Komplians Sonuçlarının Cinsiyetlere Göre Karşılaştırılması.....	45
Tablo 17. Çölyak Grubunda Marsh-Oberhuber Evrelerine Göre Saf Ses Hava-Kemik İletim Odyometre Sonuçlarının Karşılaştırılması	47
Tablo 18. Çölyak Grubunda SSO, KAE, KAO Ölçümlerinin Marsh-Oberhuber Sınıflamasına Göre Karşılaştırılması.....	48
Tablo 19. Çölyak Grubunda OKB ve Komplians Ölçümlerinin Marsh-Oberhuber Sınıflamasına Göre Karşılaştırılması.....	48
Tablo 20. Çölyak ve Kontrol Grubunda Otoakustik Emisyon Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	49
Tablo 21. Çölyak Ve Kontrol Grubunda Sağ ve Sol Kulak Otoakustik Emisyon Sonuçlarının Karşılaştırılması	50
Tablo 22. Çölyak Grubunda Sağ ve Sol Kulak Otoakustik Emisyon Sonuçlarının Cinsiyete Göre Karşılaştırılması	50
Tablo 23. Kontrol Grubu Sağ ve Sol Kulak Otoakustik Emisyon Sonuçlarının Cinsiyete Göre Karşılaştırılması	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çölyak Hastalığı Patogenezinde Rolü Olan Faktörler.....	7
Şekil 2. Çölyak Hastalığı'nın Patogenezi	11
Şekil 3. Çölyak Hastalığında Buzdağı Modeli	12
Şekil 4. Çölyak Hastalığı ile İlişkili Otoimmün Hastalıklar.....	23

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı genetik yatkınlığı olan bireylerde buğday, arpa ve yulaf gibi tahılların içinde bulunan glutenin alınmasıyla ortaya çıkan otoimmün bir enteropatidir (1-3). Poligenik geçiş, HLA ile yakın ilişki, hedef organlardaki mononükleer hücre invazyonu, gastrointestinal sistem dışı tutulum, özel otoantikörlerin mevcudiyeti ve bazı otoimmün hastalıklarla birliktelik özelliklerini göstermesi nedeni ile hastalığın patogenezinde otoimmünitenin rol aldığı düşünülmektedir (4, 5-7).

Çölyak hastalığı, temel olarak ince bağırsacı etkiler ve malabsorbsiyonla karakterlidir. İnce bağırsakların yanı sıra diğer sistemleri de etkileyebilir; ishal olmaksızın farklı sistem bulguları ile seyredebilir. Son yıllarda duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek serolojik tarama testlerinin geliştirilmesi ile yakınmasız bireyler veya hafif yakınmaları olan olgular da saptanabilmektedir. Kesin tanı için ince bağırsak biyopsisi gereklidir (1-4).

Nörolojik bozukluklar çölyak hastalarında görülebilen gastrointestinal sistem dışı bulgulardandır. Erişkin çölyak hastalarında epilepsi, periferik nöropati, myoklonus, multipl skleroz, miyopati, ensefalopati gibi nörolojik bulgular % 6-26 oranlarında bildirilmiştir. Nörolojik bulguları olan erişkinlerin ise % 16-57'sinde çölyak antikör pozitifliği bildirilmektedir. Çocuklarda ise nörolojik bulgu birlikteliği erişkinlerden daha düşük oranlarda görülmektedir (8,9).

Çölyak hastalığındaki nörolojik bulguların patogenezi tartışmalıdır. Malabsorbsiyon nedeni ile gelişen besinsel eksikliklerin tek başına nörolojik

bozuklukları açıklayamayacağı, bu bulguların gelişiminde otoimmüitenin rolü olabileceği tartışılmaktadır (8,9,10).

Son yıllarda erişkinlerde yapılan sınırlı sayıda çalışmalar ile sensorinöral işitme kaybının çölyak hastalığının yeni bir nörolojik bulgusu olabileceği öne sürölmüşdür (11).

Bu çalışmanın amacı yeni tanı alan çölyak hastası çocuklarda işitme fonksiyonlarının değeriendirilmesidir. Bu amaçla 97 yeni tanı çölyak hastası ve 85 sağlıklı çocuktan oluşın kontrol grubunda, toplam 364 kulağın işitme fonksiyonları değeriendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Çölyak hastalığı genetik olarak duyarlı bireylerde gluten içeren besinlerin tetiklediği otoimmün bir enteropatidir. Hastalığın ortaya çıkması için genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin olması gereklidir. Otoimmün hastalıklar içerisinde tetikleyici ajanı belirli olan ve etkenin uzaklaştırılması ile remisyona giren tek otoimmün hastalıktır. Birincil olarak ince bağırsakları etkileyen bir hastalık olmasına karşılık, karaciğer, deri, eklemler, ürogenital sistem, sinir sistemi ve kalp gibi pek çok organ ve sistemi tutabilir (12-14).

2.1. Tarihçe

Kapadokya’da yaşamış Yunan hekim olan Arateus MS. ikinci yüzyılda çölyak hastalığından bahsetmiştir. Samuel Gee 1887’de çölyak hastalığını yaşam boyu diyet gerektiren bir hastalık olarak tanımlamıştır. II. Dünya Savaşı sırasında Hollanda’da yaşanan kıtlık dönemlerinde çocuklarda ekmekten fakir beslenme ile şikayetlerin gerilediği ancak ekmek tüketilmesiyle birlikte şikayetlerin yeniden başladığı rapor edilmiştir. İnce bağırsak biyopsi tekniklerindeki 1950’li yıllarda gelişmelerle birlikte çölyak hastalığının karakteristik histopatolojik özellikleri tarif edilmiştir. Daha sonraları ise glutenin diyetten çıkartılmasıyla mukozal iyileşmenin olduğu gösterilmiştir (14-16). Hastalığın tanı kriterleri 1969 yılında Avrupa Pediatrik Gastroenteoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) tarafından belirlenmiş, 1990 yılında ise bu kriterler yeniden gözden geçirilmiştir. Klasik olarak çocukluk çağı hastalığı olarak düşünülmesine rağmen herhangi bir yaşta da görülebileceği bilinmektedir (15).

2.2. Epidemiyoloji

Son 30 yıldıaki çalışmaların çoğu ölyak hastalığı sıklığının tüm dünyada önemli ölçüde artmış olduğunu göstermiştir (3,17).

Çölyak hastalığının klasik bulgularına dayanılarak yapılan prevalans çalışmalarında hastalık 1:5000 oranlarında bildirilmekte idi. Ancak hastalığın epidemiyolojisi hakkındaki bilgilerimiz, son yıllarda tarama testi olarak kullanılan serolojik testlerin (antigliadin, antiendomysial ve doku transglutaminaz IgA antikorları) geliştirilmesine bağlı olarak artmıştır. Serolojik testler kullanılarak geniş çaplı taramalar yapılabilmektedir. Bu yöntemle farklı ölkelerde yapılan çalışmalarda prevalans % 0.4-1.3 olarak bulunmuştur (4, 5, 17-23) (Tablo 1). Ölkemizde yapılan ve sağlıklı bireyleri kapsayan çalışmalarda hastalık sıklığı %1 civarında verilmiştir (Tablo 2).

Çölyak hastalığının risk gruplarında prevalansı % 5-10 oranındadır. Çölyak hastalığı olan bireylerin 1. dereceden akrabaları arasındaki prevalans % 10, dizigotik ikizlerde konkordans % 20 iken, monozigotik ikizlerde % 86'dır (21,24). Çölyak hastalığı Down sendromu (% 4-15), tip 1 diabetes mellitus (% 3-8), Turner sendromu, Williams sendromu ve selektif immünglobulin A eksikliği (% 10) gibi hastalıklarla birlikte görölmektedir (13). Ayrıca diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği de bildirilmiştir (5). Ölkemizde bu konuda yapılan çalışma sonuçları Tablo 3'de bildirilmiştir.

Tablo 1. Toplum Çalışmalarında Çocuklarda Çölyak Hastalığı Prevalansı (20)

Ülke	Yıl	Yaş (yıl)	Olgu	Taranan kişi sayısı	Prevalans (95% CI)
İtalya	1994	13	11	3351	0.33 (0.16-0.59)
İtalya	1999	6-14	17	1607	1.06 (0.62-1.69)
Sahra	1999	7.4	56	989	5.66 (4.31-7.29)
Finlandiya	2003	7-16	37	3654	1.0 (0.71-1.39)
İngiltere	2004	7.5	54	5470	0.99 (0.74-1.29)

Tablo 2. Ülkemizde Sağlıklı Ve Hastaneye Başvuran Bireylerde Çölyak Hastalığı Prevalansı

Araştırmacı	Araştırmanın yapıldığı yer	Yıl	Çalışma popülasyonu	Sayı	Prevalans
Dalgıç ve ark.(25)	Türkiye (62 il)	2010	Sağlıklı okul çocukları	20190	0.47/100*
Ertekin ve ark. (26)	Erzurum	2005	Sağlıklı okul çocukları	1263	1/158
Demirçeken ve ark.(27)	Ankara	2003	Sağlıklı ve hastaneye başvuran çocuklar	1000	1/100
Karaarslan ve ark. (28)	Ankara	2003	Kan vericiler	5054	1/140
Gursoy S (29)	Kayseri	2005	Hastaneye başvuran çocuklar	906	1/100

*Biyopsi tanı

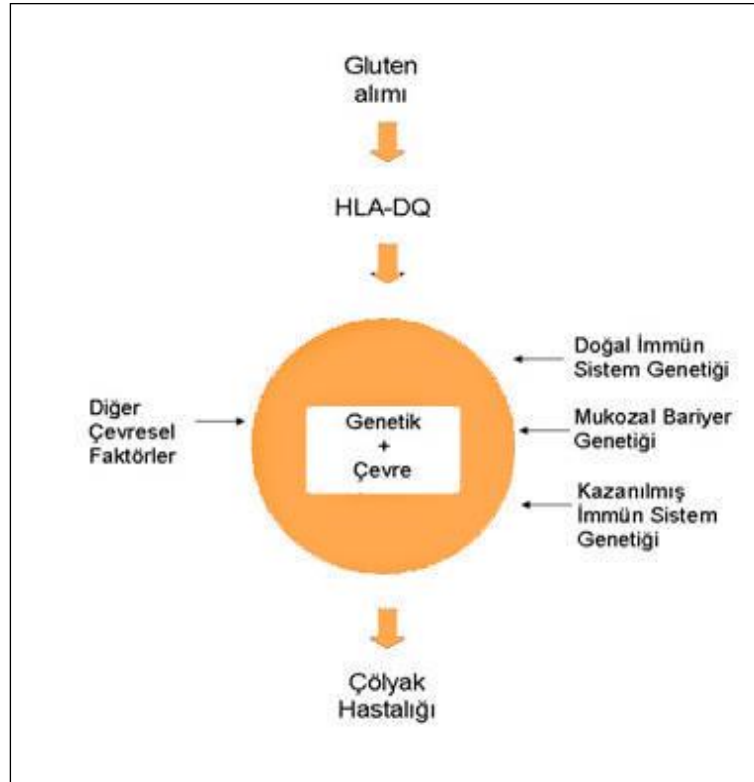
Tablo 3. Ülkemizdeki Risk Gruplarında Yapılan Çölyak Hastalığı Prevalans Çalışmaları

Araştırmacı	Araştırmanın yapıldığı yer	Yıl	Çalışma popülasyonu	Sayı	Prevalans
Altuntaş B ve ark. (30)	Ankara	1998	Boy kısalığı	47	55.3/100
Tümer ve ark. (31)	Ankara	2001	Boy kısalığı		8.3/100
Ertekin ve ark. (32)	Erzurum	2005	Diabetes Mellitus	74	13.5/100
Aygun ve ark. (33)	İstanbul	2001	Diabetes Mellitus	60	5/100
Cogulu ve ark. (34)	İzmir	2003	Down Sendromu	47	10.6/100
Dalgıç ve ark. (35)	Ankara	2006	Epilepsi	70	4.7/100
Kalaycı ve ark. (36)	Samsun	2006	Demir eksikliği anemisi	135	4.4/100
Sarı ve ark. (37)	Ankara	2010	Diabetes Mellitus	48	1.4/100
Sarı ve ark. (38)	Ankara	2009	Otoimmün tiroidit	102	54.9/100
Ertekin ve ark. (39)	Erzurum	2010	Epilepsi	77	9.1/100

Tanı almış her bir çölyak hastasına karşılık 5 ile 10 tanı almamış hasta olduğu düşünülmektedir. Bu hastalar asemptomatik olabildikleri gibi hafif veya atipik semptomları olan hastalar olabilirler. Bu nedenle çölyak hastalığı için bir buzdağı benzetmesi yapılmıştır (13).

2.3. Patogenez

Çölyak hastalığı genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerle ortaya çıkan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1,4,14) (Şekil 1).



Şekil 1.Çölyak Hastalığı Patogenezinde Rolü Olan Faktörler(40)

2.3.1. Genetik Faktörler

Çölyak hastalığının sıklığının etnik farklılıklar göstermesi, ailesel sıklık göstermesi, monozygotik ikizler arasındaki yüksek konkordans oranı, genetik araştırmalarda gen lokuslarının saptanması, “genetik linkage” çalışmalarında fonksiyonel genlerin bulunması ve Down, Turner ve Williams sendromu gibi bazı

genetik sendromlarla birlikte görülmesi hastalığın patogenezinde genetik faktörlerin etkili olduğunu düşündürmektedir (4, 12, 40, 41).

Bağırsakta immünolojik yanıtın oluşmasında “Major histokompatibilite Kompleksi” (MHC) antijenleri önemli rol oynar. İnsan lökosit antijenleri (HLA) sınıf I ve II, 6. kromozomun üzerinde bulunan MHC gen bölgesi üzerinde yer alır. Çölyak hastalığı gibi birçok otoimmün hastalığın HLA sınıf I ve II alelleriyle ilişkisi vardır (40,42).

Çölyak hastalığı DQ lokusunda bulunan HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 ile ilişkilidir. Birçok çalışmada çölyak hastalığı olan bireylerin % 85-90’ının DQ2 (DQA1*05/DQB1*02) ve % 5’inin DQ8 (DQA1*0301/DQB1*0302) taşıdıkları bulunmuştur (41,43-47).

Diğer HLA ile ilişkili hastalıklarla karşılaştırıldığında HLA genleri ile çölyak hastalığı arasında daha güçlü bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte HLA, çölyak hastalığında genetik riskin sadece % 36-53’ünü oluşturmaktadır. Ayrıca toplumun yaklaşık üçte biri DQ2 genlerini taşıdığından HLA’nın tek başına çölyak hastalığı gelişimi için yeterli olmadığı düşünülmektedir (19). Son yıllarda “genome wide association” ve multilinkage” çalışmalar ile çölyak hastalığında non-HLA genlerinin haritaları yapılmıştır (13, 19, 40, 41). Çölyak hastalığının patogenezinde non-HLA genlerinin HLA’dan daha fazla katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Bugüne kadar hastalığa eğilim oluşturan yaklaşık 13 adet gen lokusu izole edilmiştir (2 , 4, 19, 36).

CELIAC1 (kromozom 6 HLA-DQ2/DQ8), CELIAC2 (5q31-33), CELIAC3 (2q33), CELIAC4 (19p13.1), interlökin 2 (IL-2) ve interlökin 21 (IL-

21) 4p27, 3p21, 3p25, 3p26, 6q25, 12p24 gen lokuslarının hastalığa eğilim yarattığı düşünülmektedir (4, 7, 19, 41, 48, 49).

2.3.2. Çevresel Tetikleyiciler

Gluten: Gluten, gastrointestinal sistemde sindirilmeyen gliadin ve glutenin adlı iki major proteinden oluşur. Çölyak hastalığında gluten önemli bir çevresel tetikleyicidir. Gluten buğday, arpa, çavdar, yulaf gibi tahılların içerisinde bulunur. Gluten unun su emme kapasitesini, hamurun viskozitesini, yapışkanlığını ve elastikiyetini sağlayan önemli bir proteindir. Buğdayda prolamin, arpada hordein ve çavdarda secalin çölyak hastalığı oluşumunda sorumlu proteinlerdendir (2,4,14).

2.3.3.Çevresel Kofaktörler

Çölyak hastalığı oluşumunda glutenin yanında, mikrobiyal enfeksiyonlar da etkilidir. Bağırsak enfeksiyonları bağırsak geçirgenliğindeki geçici bir artışa neden olup doku transglutaminaz oluşumunu artırır (42,50).

Forsberg-Nadal arkadaşları aktif ve sessiz çölyak hastalığı olan çocukların duodenum biyopsilerindeki bakteriyolojik florayı inceleyen çalışmalarında, semptomatik çölyak hastalığı olan çocukların bağırsak florasında gram negatif (*Escherichia coli* ve *Bacteroides* gibi) ve potansiyel proinflamatuvar bakterilerin baskın bulunduğunu rapor etmişlerdir (4, 51, 52).

Sık geçirilen rotavirus enfeksiyonunun genetik yatkınlığı olan çocuklarda çölyak hastalığı riskini artırdığı bildirilmiştir. Bu ilişki rotavirus nötralizan protein VP-7 ile doku transglutaminaz arasındaki yapısal benzerlik ile açıklanmıştır (40,

53). Ivarsson ve arkadaşları, 6 aydan önce sık gastroenterit geçiren ve mart ile haziran ayları arasında doğan çocuklarda çölyak hastalığı görülme riskinin yüksek olduğunu bulmuşlardır (54, 55).

Beslenme özellikleri çölyak hastalığının ortaya çıkışını etkilemektedir. Anne sütü ile beslenmenin hastalığa karşı koruyucu bir faktör olduğu bilinmektedir (1,4, 41, 56-59).

Sonuç olarak glutenle yaşamın erken evrelerinde karşılaşmak, bağırsak infeksiyonları, anne sütünün kısa süreli alınması ve bağırsak florasındaki değişiklikler gibi faktörler çölyak hastalığı patogeneğinde etkili olan çevresel faktörlerdendir.

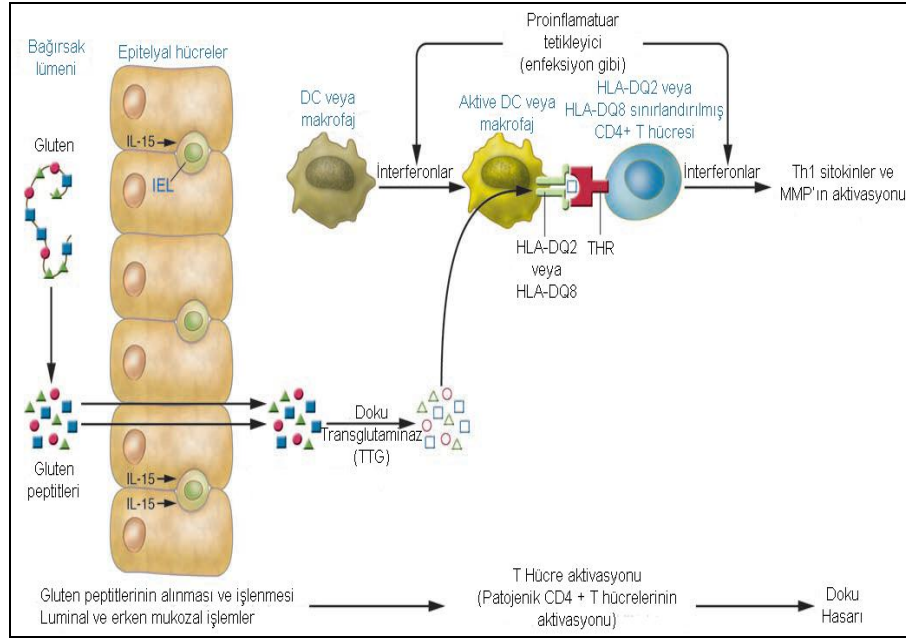
2.3.4. Edinsel ve Doğal İmmünite

Çölyak hastalığı gelişiminde edinsel ve doğal immünite arasındaki düzenin bozulmasının katkısı vardır (60,61).

Çölyak hastalığı gelişiminde 3 aşama söz konusudur. İlk aşamada luminal ve erken mukozal olaylar, ikinci aşamada T hücre aktivasyonu ve üçüncü aşamada ise doku hasarı gelişmektedir (43) (Şekil 2).

Gliadin, glutenin alkolde eriyen toksik olan kısmıdır. Besinlerle alınan tam sindirilmeyen yüksek prolin içerikli büyük gluten peptidleri, epitelyal sıkı bağlantıların (tight junction) artmış geçirgenliği aracılığı ile lamina propriaya geçer. Lamina propriada doku transglutaminazlar tarafından deamide edilerek HLA-DQ2 ve DQ8 tarafından antijen sunan hücrelere sunulurlar. CD4⁺T hücrelerin aktivasyonu ile IFN- γ gibi Th-1 sitokinleri salgılanır ve miyofibroblastlar tarafından doku remodeling ve villöz atrofiden sorumlu matriks

metalloproteinazların salınımı gerçekleşir. Th-2 sitokinler ise glutene karşı otoantikor ve doku transglutaminaz üretimini sağlarlar. IL-18, IFN- α veya IL-21 gibi diğer sitokinler ise Th-1 cevabını düzenler ve idamesini sağlamaktadırlar. IL-15 ise edinsel ve doğal immün sistem arasında bağlantı sağlamaktadır (2, 13, 41, 43, 60-64). Sonuç olarak CD4⁺T helper hücreleri ile karşılaştıktan sonra oluşan immün cevap inflamasyon ve intestinal doku hasarına neden olur (4, 14, 63) (Şekil 2).



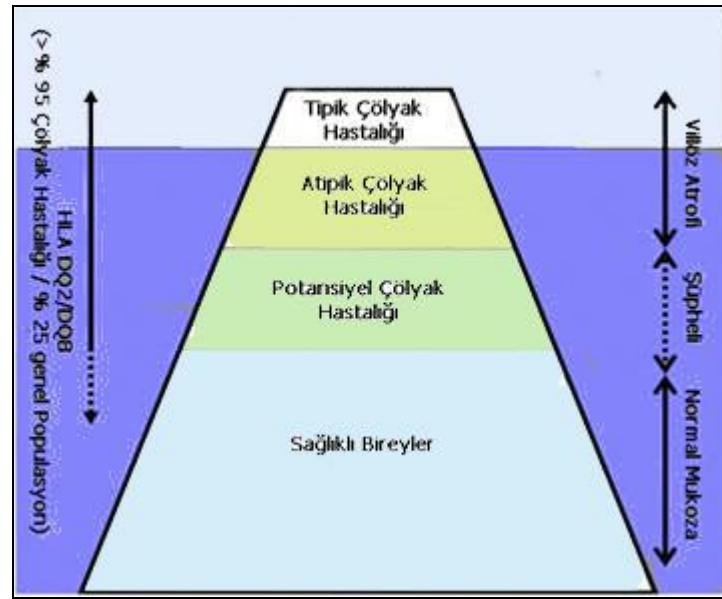
Şekil 2.Çölyak Hastalığı'nın Patogenezi (43)

2.4. Klinik

Çölyak hastalığı klasik olarak ince bağırsak hasarına bağlı olarak oluşan malabsorbsiyon olarak tanımlanmakla birlikte gastrointestinal sistem harici organları da etkileyen multisistemik bir hastalıktır. Çölyak hastalığı uzun yıllardan beri ishal, gelişme geriliği ve malabsorbsiyonla karakterize klasik (tipik) klinik bulgularla tanınmaktadır. Hastalığın tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek

serolojik testlerin kullanılmaya başlanması ile daha fazla birey hastalık açısından taranabilmiş ve atipik sessiz olgular tanı almaya başlamıştır (63,65).

Atipik hastalık için buzdağı modelinden söz edilmektedir. Klasik belirti gösteren ve tanı almış hastalar buzdağının suyun üzerinde kalan kısmını oluştururken, suyun altında kalan kısmında çölyak tanısı alan her hastaya karşılık 5-10 tanı almamış hasta olduğu düşünülmektedir. Bu modele göre hastalar tipik (klasik) çölyak, atipik çölyak, potansiyel çölyak, sessiz çölyak olarak sınıflandırılırlar (13, 14, 64-66) (Şekil 3).



Şekil 3. Çölyak Hastalığında Buzdağı Modeli

Klasik Çölyak Hastalığı: Daha çok süt çocuklarında ve küçük çocuklarda görülen klinik olarak büyüme geriliği, kronik ishal ve cıvık dışkılama, kusma, karın distansiyonu, kas zayıflığı, hipotoni ve iştahsızlık gibi gastrointestinal bulgular ve malabsorbsiyonla birlikte seyreder (65, 66-70).

Atipik Çölyak Hastalığı: Son yıllarda atipik çölyak hastalığına klasik çölyak hastalığından daha sık olarak rastlanmaktadır. Bu tablo genellikle 5-7

yaşlarından sonra ortaya çıkmakta olup boy kısalığı, pubertede gecikme, diş mine hipoplazisi, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk ve demir eksikliği anemisi gibi bulgularla seyreder. Tekrarlayan karın ağrısı, bulantı, kusma, şişkinlik, gastroözefagial reflü ve konstipasyon gibi atipik intestinal yakınmalar da görülebilmektedir (65-70).

Sessiz Çölyak Hastalığı: Çölyak hastalarının birinci dereceden akrabaları ve çölyakla birlikte görülebilen hastalığı olan bireyler gibi yüksek risk gruplarında tarama yapılırken tesadüfen bulunurlar. Hastalığın bulgularını göstermezler, ancak serolojik ve histolojik bulgular vardır (65-70).

Gizli/Potansiyel Çölyak Hastalığı: Antiendomysial ve/veya anti doku transglutaminaz antikorları pozitif HLA-DQ2 veya DQ8 genotipinde, ince bağırsak mukozası normal veya minimal değişiklik gösteren vakalar bu gruptadır. Genellikle taramalar sırasında saptanır (65-70).

2.5. Bulgular

2.5.1. Gastrointestinal Sistem Bulguları

Çölyak hastalığı klasik olarak 6-24 ay arasında diyetle gluten girdikten sonra görülmeye başlar. Çocuklarda kronik ishal, iştahsızlık, karında distansiyon, gelişme geriliği veya kilo kaybı, bazen de kusma ve kabızlık olabilir. Tanı gecikirse ağır derecede malnutrisyon gelişebilir. Büyük çocuklarda ve erişkinlerde bulgu ve yakınmalar birbirine benzer. Gelişme geriliği, kilo kaybı, D vitamini ve kalsiyum eksikliğine bağlı olarak osteopeni, B vitamini eksikliğine bağlı olarak nörolojik bozukluklar görülebilir (14, 67, 71, 72).

2.5.2. Gastrointestinal Sistem Dışı Bulgular

Erken çocukluk döneminden sonra çölyak hastalığının atipik bulgular olarak bilinen dermatitis herpetiformis, demir tedavisine dirençli demir eksikliği anemisi, boy kısalığı, puberte gecikmesi, osteoporoz ve raşitizm, diş mine bozuklukları, artrit, infertilite, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik gibi gastrointestinal sistem dışı bulgularla tanı alma sıklığı artar. Çölyak hastalığında görülebilen başlıca nörolojik bulgular ise ataksi, epilepsi, nöropati, baş ağrısı, öğrenme bozukluklarıdır (14, 67, 71, 72).

2.6. Çölyak Hastalığı ile İlişkili Hastalıklar

Çölyak hastalığı ile ilişkili durumlar çölyak hastalığında daha sık olarak görülen ancak gluten alımı ile ilişkisi kesin olarak gösterilemeyen, otoimmün veya otoimmün olmayan hastalıkları tanımlamaktadır. Çölyak hastalığının risk gruplarında görülen prevalansı Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Çölyak Hastalığının Risk Gruplarındaki Prevalansı (12, 65, 66, 67, 68, 71)

Risk grupları	Çölyak hastalığı prevalansı (%)
Tip 1 Diabetes Mellitus	4.5 (0.97-16.4)
Tiroid hastalığı	3.3 (2-6)
Down Sendromu	5-12
Turner Sendromu	6.4
Addison Hastalığı	1-12
Williams Sendromu	1-2
Dermatitis herpetiformis	~70
Demir eksikliği anemisi	3-7
Periferik nöropati	23
Primer bilier siroz	2-7
Çölyak hastalarının birinci dereceden akrabaları	~10

2.7. Tanı

Çocuklarda çölyak hastalığı tanısı Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) tarafından 1969'da belirlenen ve 1990'da yeniden gözden geçirilen kriterlere göre koyulur. Bu kriterler, çölyak hastalığı ile uyumlu öykü ve klinik özellikler, serolojik bulgular, histopatolojik bulgular, glutensiz diyetle belirgin klinik ve serolojik cevabın alınması, çölyak hastalığına benzeyen diğer hastalıkların ve 2 yaşın altındaki çocuklarda villoz atrofi yapan nedenlerin dışlanması içermektedir (15)

Çölyak hastalığı tanısı güvenilir serolojik testlerin geliştirilmesi ile oldukça kolaylaşmış olmasına rağmen, ince bağırsak biyopsisi halen tanı için altın standarttır. Yüksek derecede klinik şüphesi olanlara yaşa uygun serolojik testlerin yapılması gereklidir. Özellikle çölyak hastalığı semptomları olanlara, çölyak hastalığı tanısı almış olanların birinci dereceden akrabalarına ve çölyak hastalığı ile ilişkisi olduğu bilinen hastalığı olan bireylere gluten içeren diyet alırken serolojik testlerle tarama yapılması gereklidir (14,16,65).

2.7.1. Serolojik Testler

Serolojik testler intestinal biyopsi gerektiren grupları belirlemek, çölyak hastalığı tanısını desteklemek ve tedaviye yanıtı izlemek amacıyla kullanılırlar. Antigliadin IgA ve IgG, antiendomisyum (AEA) IgA ve antitransglutaminaz-2 (TTG) IgA ve IgG oldukça sık olarak kullanılan serolojik testlerdir. Son zamanlarda geliştirilen bir test antideamide gliadin IgA'dır. Tanıda kullanılan serolojik testlerin duyarlılık, özgüllük ve öngörü değerleri Tablo 5'de gösterilmiştir (73).

Antigliadin Antikor (AGA): Tahılların gliadin içeriğine karşı oluşur. Ucuz ve kolaylıkla kullanılabilen bir test olmasına karşılık normal bireylerde ve başka sebeple oluşan gastrointestinal inflamasyonlarda da pozitif sonuç verebildiğinden çölyak hastalığı için özgün değildir. İki yaştan küçük ve hastalığın klinik bulgularını gösteren çocuklarda serolojik belirteç olarak antigliadin IgA'nın kullanılması yararlıdır. Glutensiz tedavi ile serum seviyesi düşmektedir (1,74).

Anti Deamide Gliadin IgA (DGP): İkinci kuşak AGA test olup, duyarlılığı % 94, özgüllüğü % 99'dır. Sentetik gliadin peptidleri TTG ile modifiye olmuş gliadinleri taklit ederek deamide gliadin peptidlere karşı antikor oluşturur. Beş yaşından küçük çocuklarda güvenilirliği düşüktür. Deamide gliadin peptid IgA'nın duyarlılığı %91, özgüllüğü % 98 olup TTG-IgA ile birlikte duyarlılığı % 95, özgüllüğü ise %96 olarak bulunmuştur (3). Diyetteki antijene karşı immüniteyi yansıttığından glutensiz diyetle başladıktan sonra TTG'den daha hızlı düşer. Bu nedenle çölyak hastalığının takibinde kullanılabilir (5).

Anti Endomisyum Antikor (AEA): Bağ doku proteini olan endomisyuma karşı gelişen antikordur. Test için substrat olarak maymun özefagusu kullanılırken, son yıllarda insan göbek kordonu kullanılmaktadır. İndirekt immünfloresan yöntemi ile çalışır. Duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir (%95-100). Düşük titrelerdeki pozitifliği çölyak hastalığı için spesifiktir. Glutensiz diyetten sonra serum AEA düzeyi düşmeye başlar ve tedavi edilmiş hastalarda negatif hale gelir. Tetkikin pahalı ve değerlendirilmesinin kişiye bağımlı olması yaygın olarak kullanımını kısıtlamaktadır (13,14,75).

Anti Doku Transglutaminaz Antikor (TTG): Doku transglutaminaz antiendomysial antikor için bir otoantijen olan rekombinan TTG kullanımı ile ELISA yöntemi ile ölçülebilen geliştirilmiş bir testtir. TTG doku yaralanması sırasındaki strese cevap olarak ekstrasellüler olarak salınan sitoplazmik bir enzimdir. TTG glutaminin deamidasyonunu sağlayarak glutamik asit ve amonyak oluşturur. TTG-gliadin kompleksi gluten spesifik T hücrelerini uyarak TTG antikor üretimini sağlar. Glutensiz diyet kullanan çölyak hastalarında TTG antikor düzeyleri düşmeye başlar (76).

TTG antikorları çölyak hastalığı tanısı için yüksek duyarlılığa sahip olup tarama testi olarak kullanılması önerilir. TTG antikor testleri AEA' den daha kolay ve ucuzdur. Özellikle insan kaynaklı TTG'nin kullanımı ile tanıdaki güvenilirliği daha da artmıştır (3,14,15,74). Geniş çaplı çok merkezli bir çalışmada 20 laboratuvar arasında doku transglutaminaz duyarlılığının (% 69-93), özgüllüğünün (% 96-100) olması daha iyi standardizasyon yapılması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır (75). IgA eksikliği olan olgularda TTG IgG bakılması önerilmektedir (77,78).

Tablo 5. Çölyak Hastalığı Tanısında Kullanılan Serolojik Belirteçlerin Duyarlılığı, Özgüllüğü Ve Öngörü Değerleri (73)

Serolojik test	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif öngörü değeri	Negatif öngörü değeri
AGA IgG	57-78	71-87	0.2-0.9	0.4-0.9
AGA IgG	55-100	71-100	0.3-1.0	0.7-1.0
EMA IgG	86-100	98-100	0.98-1.0	0.8-0.95
TTG IgA	77-100	91-100	>0.9	>0.95
TTG IgA ve EMA IgA	98-100	98-100	>0.9	>0.95

2.7.2. Histopatoloji

Serolojik testlerdeki gelişmelere rağmen ince bağırsağın histopatolojik incelemesi çölyak hastalığı tanısında halen altın standarttır. Çölyak hastalığının tanısı duodenumun ikinci bölümü ve bulbusun dört farklı yerinden alınan ince bağırsak biyopsi örneklerinde karakteristik lezyonların görülmesi ile koyulur. Özellikle tanı için sayılan diğer kriterlerin şüpheli olduğu durumlarda histopatoloji ayrı bir önem kazanır (7, 15, 65, 79).

Çölyak hastalığı'nda ince bağırsak mukozasının histopatolojik değerlendirilmesi 1992 yılından beri Marsh sınıflamasına göre yapılmaktadır. Ayrıca 1999'dan itibaren Marsh-Oberhuber sınıflaması, 2005 yılından itibaren ise Corazza&Villanaci sınıflaması kullanılmaktadır. Ensari ise 2010 haziran ayında 20 yıllık deneyimini Marsh laboratuvarlarının verileri ve literatür bilgisini birleştirerek yeni bir sınıflama sistemi önermiştir (80-83). Marsh sınıflaması Tablo 6'de gösterilmiştir.

Tablo 6. Çölyak Hastalığı'nda Marsh-Oberhuber Sınıflaması (67)

TİP	MUKOZAL BULGULAR
Evre 0. Preinfiltratif lezyon	Normal
Evre 1. İnfiltratif lezyon	İntraepitelyal lenfositlerde artış
Evre 2. Hiperplastik lezyon	Evre 1+ hiperplastik kriptler
Evre 3. Destruktif lezyon	Evre 2+ Parsiyel villoz atrofi (3a) Evre 2+ Subtotal villoz atrofi (3b) Evre 3+ Total villoz atrofi (3c)
Evre 4. Hipoplastik lezyon	Total villoz atrofi + kript hipoplazi

Marsh sınıflaması mukozanın yapısı ve intraepitelyal lenfosit infiltrasyonunu göre yapılmaktadır. Oberhuber sınıflamasında lezyonların

şiddetine göre derecelendirme yapılmaktadır. Corazza sınıflamasında ise 3 evreleme yapılmıştır. Marsh-Oberhuber sınıflamasına göre daha güvenilir bir sınıflamadır (3,4). Çölyak hastalığının patolojik değerlendirilmesinde kullanılan sınıflandırmalar Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Çölyak Hastalığının Patolojik Değerlendirilmesinde Kullanılan Sınıflandırmalar (83)

Marsh 1992	Oberhuber ve ark 1999	Corazza&Villanaci 2005	“Yeni”
Tip 1	Tip 1	Grade A	TİP 1
Tip 2	Tip 2	Grade A	TİP 1
Tip 3	Tip 3A	Grade B1	TİP 2
	Tip 3B	Grade B1	TİP 2
	Tip 3C	Grade B2	TİP 3
Tip 4	Tip 4	kullanılmıyor	kullanılmıyor

Villoz atrofi’ye neden olan diğer hastalıkların (otoimmün enteropati tropikal sprue, giardiazis, HIV enteropati, bakteriyel aşırı çoğalma, crohn hastalığı, eozinofilik gastroenterit, inek sütü protein alerjisi, soya protein alerjisi, primer immün yetmezlik, graft versus host hastalığı, kemoterapi ve radyoterapi sonrası hasar, protein enerji malnutrisyonu) ayırıcı tanısı iyi yapılmalıdır. Glutensiz diyet sonrası ikinci biyopsinin şüpheli histolojik değişiklikleri, serolojisi negatif olan ve şikayetleri devam eden hastalara yapılması önerilmektedir (1,4).

2.8. Tedavi

Çölyak hastalığının kanıtlanmış tek tedavisi ömür boyu ve sıkı olarak yapılan glutensiz diyettir. Gluten çok sayıda gıdanın ve ilaçların içinde bulunmaktadır. Az miktarda bile alınan glutenin de zararlı etkileri vardır (3,4,19).

Catassi ve arkadaşları, 10 mg/gün glutenin tolere edilebildiğini, 50 mg/gün'den fazla miktarın ise intestinal hasar yaptığını belirtmişlerdir. Genel olarak kabul edilen görüşe göre gıdalardaki kabul edilebilir gluten içeriği 200 ppm'dir (19, 84).

Çölyak hastalarında glutensiz diyetle uyumun yetersiz olması hastaların yaşam kalitelerini düşürmekte ve komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Hastalara diyetisyen desteği yanısıra sosyal ve psikolojik destek sağlanmalıdır (85).

Çölyak hastalığında geçerli tek tedavinin ömür boyu yapılan sıkı glutensiz bir diyet olması gluten içermeyen diğer tahılların diyetle eklenebileceğini düşündürmüştür. Bu tahıllardan biri olan yulaf güvenilir bir seçenek olarak kabul edilmekle birlikte, yapılan iki çalışmada yulafta bulunan avenin adlı depo proteinin bazı çölyak hastalarında immün yanıtı tetiklediği bildirilmiştir (85,86). Ayrıca yulaf ürünlerinin gerek üretim gerekse taşıma aşamasından tüketiciye ulaşıncaya kadar geçen aşamalarında buğday, arpa ve çavdar gibi tahıllardaki gluten ile kontamasyonu sık olmaktadır. Bu yüzden yulafın çölyak hastalarında kullanımı konusunda kesin bir fikir birliği yoktur (20,85).

Çölyak hastalığının patogenezinin aydınlatılması ile gerek tedavide gerekse hastalığın önlenmesinde yeni yaklaşımlar geliştirilmektedir. Bakteriyel endopeptidazları içeren enzim tedavileri ile gluten proteinin sindirimini sağlayarak immün sistemde antijenik stimulasyon yapmasının engellenmesi immünomodülatör ilaçlarla transglutaminaz-2'nin baskılanması bu yöntemlerdendir. Risk altındaki çocukların gluten ile geç karşılaşmaları sağlanarak çölyak hastalığı gelişmesi önenebilir (4, 14, 54).

Anne sütü ile beslenmenin de lyak hastalığı oluşumunda koruyucu bir faktör olduğu bilinmektedir. Çölyak hastalığından korunmak için anne sütü ile beslenen çocukların glutenle ilk kez karşılaşmalarının 4 aydan daha erken olmaması ESPGHAN tarafından önerilmektedir. Ayrıca diyetteki glutene az miktarda başlanıp yavaş yavaş miktarın artırılması tavsiye edilmektedir (1, 4, 41, 58, 59).

2.9. Komplikasyonlar

Tedavi edilmemiş lyak hastalığının uzun süreli riskleri arasında başlıca intestinal lenfoma ve osteoporoz ve kırıklar, venöz tromboembolizm, kardiyovaskuler hastalık, sarkoidoz ve otoimmün hastalıkların gelişme riski vardır (3,4).

2.10. Çölyak Hastalığı İle Otoimmünite Arasında İlişki

Çölyak hastalığı'nın patogenezinde otoimmüniteyi düşündüren özellikler vardır. Bu zellikler, kompleks immnogenetiğinin olması, hastalığa özel otoantikörlerin varlığı, HLA'ya bağımlılık (DQ2/DQ8), multiorgan tutulumu, diğr otoimmün hastalıklarla birliktelik, hastalığın ailesel olarak grlmesi ve edinsel ve kazanılmış immüniteyi etkilemesidir (6,7, 87).

2.10.1. Otoimmün Hastalık Riski

Cosnes ve arkadaşları, otoimmün hastalık riskinin özellikle erken lyak hastalığı tanısı alan ve ailesinde otoimmün hastalık öyküsü olan bireylerde (%19.3) yüksek olduğunu saptamışlardır. Glutensiz diyetle sıkı olarak uyan

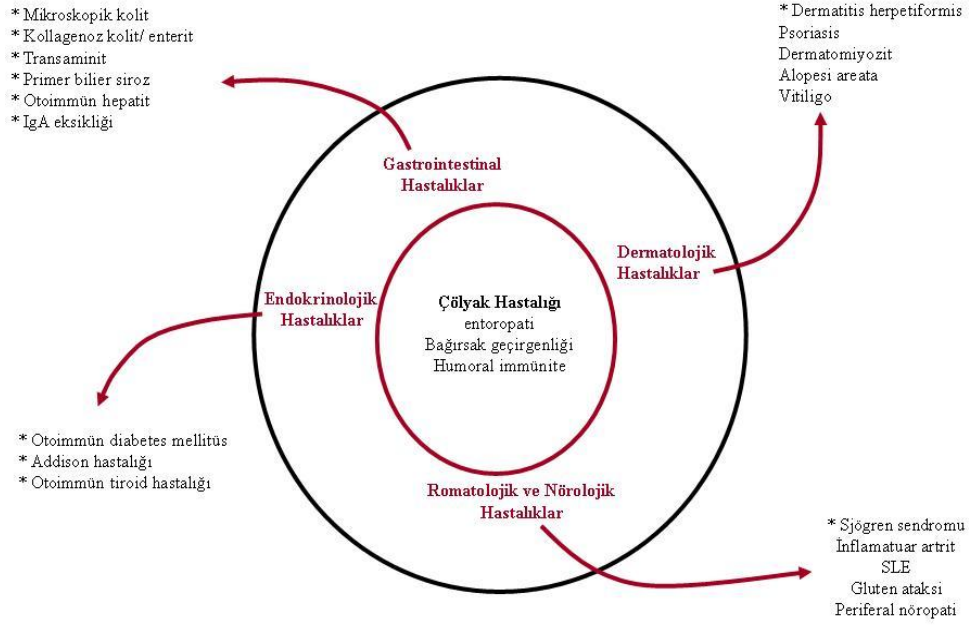
erişkinlerin 10 yıl sonraki takiplerinde otoimmün hastalık riskinin belirgin olarak düşük olduğu bulunmuştur (88).

Ventura ve arkadaşları, çölyak hastalarında otoimmün hastalık prevalansının yüksek olduğunu tanı yaşının ileri olmasının otoimmün hastalık gelişimi için önemli bir belirleyici olduğunu belirtmişlerdir. Glutene uzun süre maruz kalma otoimmün hastalık gelişiminde önemli bir belirleyicidir (89).

Cataldo ve Marino, çölyak hastalığı olan bireylerin birinci derece akrabaları arasındaki otoimmün hastalık prevalansını (% 4.8), sağlıklı kontrol grubunun birinci dereceden akrabalarından (%0.86) oldukça yüksek bulmuşlardır (90).

2.10.2. Çölyak Hastalığı İle İlişkili Otoimmün Hastalıklar

Çölyak hastalığı çeşitli otoimmün hastalıklarla birlikte olabilir. Çölyak hastalığı ile ilişkili bazı otoimmün hastalıklar Şekil 4’de gösterilmiştir.



Şekil 4. Çölyak Hastalığı ile İlişkili Otoimmün Hastalıklar(87)

2.10.3. Çölyak Hastalığında Görülen Nörolojik Bozukluklar

Çölyak hastalığı nörolojik sistem de dahil pekçok sistem ve organı etkileyen bir hastalıktır. Son 20 yılda çölyak hastalarında ataksi, epilepsi, migren, periferik nöropati ve öğrenme bozuklukları gibi nörolojik sistem bozuklukları yaygın olarak bildirilmiştir. Çölyak hastalığında görülen başlıca nöropsikiyatrik bozukluklar Tablo 8’de gösterilmiştir. Nörolojik bozuklukların nedeni henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Biyopsi tanımlı çölyak hastası olan erişkinlerde % 22.5, çocuklarda ise % 24.8 oranlarına varan nörolojik bozukluk bildirilmiştir. Nörolojik bozukluğu olan erişkinlerin ise % 42.2’sinde nöral antijenlere karşı otoantikor pozitifliği saptanmıştır (9, 39, 90-94).

Son yıllarda çölyak hastalarında işitmeyi değerlendiren çalışmalar yapılarak, sensörinöral işitme bozukluğunun, hastalığın bağırsak dışı, otoimmün aracılı bir nörolojik bulgusu olup-olmadığı araştırılmıştır. Otoimmünite ile ilişkili iç kulak bozukluklarının patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte humoral antikor üretimi, otoreaktif T hücreleri, immunkompleks birikimi ve vaskulit gibi farklı mekanizmalar suçlanmaktadır. Ayrıca endojen proteinlere karşı (cochlin, β tectorin, connexin 26 gibi) antikor üretimi gösterilmiştir (95-99).

Çölyak hastalarında sensorinöral işitme kayıplarının gelişmesi, mineral ve vitamin emilim bozuklukları (vitamin B12, folat, vitamin D, E, pridoksin ve bioplerin), serebral vaskülit, antinöral antikorların mevcudiyeti, labirent içerisinde lenfosit infiltrasyonu, biriken immun komplekslerin doku hasarı yapması ve immünopatolojik olayların iç kulakta immün yanıt oluşturmaları gibi farklı hipotezler ile ilişkilendirilmeye çalışılmıştır (100,101).

Ancak çölyak hastalarında işitmeyi araştıran klinik çalışma sayısı oldukça azdır. Küçük örnekli bu çalışmaların birinde, çölyak hastalarında sensorinöral işitme kaybı prevalansı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve işitme kaybının çölyak hastalığında yeni bir bağırsak dışı bulgu olabileceği vurgulanmıştır (11). Bu çalışmanın aksine Volta ve arkadaşları 59 erişkin çölyak hastasını kapsayan çalışmalarında kontrol grubu ile anlamlı bir farklılık bulmamışlardır (102). Çocukluk yaş grubunu içeren ve çölyak hastalarında işitmenin etkilendiğini belirten bir çalışma, bizim çalışmamız sürdürülürken yayınlanmıştır (103).

Tablo 8. Çölyak Hastalığında Görülen Nöropsikiyatrik Bozukluklar

*Periferik nöropati	*Progressif miyoklonik ensefalopati
*Ataksi	*Progressif multifokal ensefalopati
*Epilepsi	*Huntington Hastalığı
*Epilepsi ve serebral kalsifikasyon	*Miyoklonus
*Anksiyete/depresyon	*Kore
*Şizofrenik bozukluklar	*Nöromiyopati
*Bunama	*Stiff-man sendromu
*Beyaz cevher anomalileri	*Polimiyozit
*Serebral vaskülit	*Nöromyelitis optika
*Ensefalit	*Baş ağrısı,Migren
*Otizm	*Öğrenme bozuklukları

2.11. İŞİTME

2.11.1. İşitme Fizyolojisi

Atmosferde oluşan ses dalgalarının kulağımız tarafından toplanmasından beyindeki merkezlerde karakter ve anlam olarak algılanmasına kadar olan süreç “işitme” olarak adlandırılır. İşitme sistemi; dış, orta, iç kulak ile merkezi işitme yolları ve işitme merkezi tarafından oluşturulur (104-106).

Ses maddesel bir ortamda boyuna dalgalar halinde yayılan bir titreşim enerjisidir. Ses enerjisi katı, sıvı ve gaz ortamlardan geçtiği halde boşluktan geçmez. Sesin saniyedeki titreşim sayısına “sesin frekansı” denir. Sesin frekansı saniyedeki titreşim sayısı Hertz (Hz) ile ifade edilir. İnsan kulağı 16 ile 20000 Hz arası frekansları işitebilir. Yüksek frekanslı seslere tiz, düşük frekanslı seslere ise pes sesler adı verilir. Konuşma sesleri en geniş 500- 4000 Hz arasındadır. Sesin

kulak tarafından duyulan yüksekliği sesin fizik şiddetine bağlıdır. Şiddet birimi “desibel”dB’dir(104).

İşitmenin olabilmesi için ilk olarak ses dalgalarının atmosferden Corti organına iletilmesi gereklidir. Sesin bizzat kendi enerjisi ile sağlanan “iletim” mekanik bir olaydır. İkinci olarak Corti organında “dönüşüm” denilen olayla ses enerjisi sinir enerjisine dönüştürölür. Üçüncü olarak iç ve dış tüylerde meydana gelen elektriki akım ile sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre farklı sinir liflerine iletilir. Tek tek gelen sinir iletimleri santral işitme merkezinde birleştirilerek sesin karakteri ve anlamı çözölür.

Akustik sinyalin çeşitli frekans boyutlarını tanımlayan ve iletici bir sistem olan koklea boyunca, yüksek frekanslı sesler bazal bölgede, alçak frekanslı sesler de apeksde yerleşmiştir. İç kulakta farklı yoğunluklarda olan endolenf ve perilenf arasındaki elektrik ve kimyasal fark, kokleadan işitme sinirine enerji dönüşümünü başlatır. İç kulakta ilerleyen dalga teorisine göre titreşimler belirli bir bölgede maksimum amplitüde ulaştıktan sonra birden sönerler. Baziler membran titreşirken üstündeki tüysü hücreler tektorial membrana çarpıp ayrılırlar. Uyarılan koklea kısmındaki ses enerjisi elektrokimyasal enerjiye dönüşür. Buradan çıkan sinir impulsları VIII. sinir lifleriyle merkeze iletilirler. Ses uyarınları taşıdıkları frekanslara göre beyinde farklı bölgelerde sonlanırlar. Yüksek tonlar işitme merkezinin derinliklerinde, düşük tonlar ise yüzeyde sonlanırlar. Sesler kortekse eriştiği zaman bellek merkezi tarafından tanınır (104-107)

2.11.2. Çocuklarda İşitme Bozukluğunun Değerlendirilmesi

Yenidoğan bebekler iç kulak gelişimini tamamlanarak dünyaya gelirler. Fakat işitme siniri, beyin sapı organizasyonu ve korteks bütünleşmesi uyarana maruz kalma ile gelişerek şekillenir. Teşhis edilemeyen ve zamanında tedavi edilemeyen işitme bozuklukları konuşma, dil ve bilişsel fonksiyonlarda bozukluklara neden olur.

Çocukluk çağında çeşitli etiyolojik faktörlere bağlı olarak ortaya çıkan işitme kaybı ihmal edilemeyecek kadar sıktır, ancak bu soruna gerek aileler gerekse çocuğun rutin muayenesini yapan hekimler gereken önemi göstermemektedirler. Erken çocukluk döneminde işitme kaybının sıklığı 1000’de 2’den fazladır. Fakat riskli bebeklerde bu oran 1000’de 3-6 oranında değişmektedir (108).

Çocuklarda normal işitme 0-15 dB arasındadır. Çok hafif işitme kaybı 16-25 dB, hafif derecede işitme kaybı 26-40 dB arasında, orta derecede işitme kaybı 41-55 dB arasında, orta-ileri derecede işitme kaybı 56-70 dB, ileri derecede işitme kaybı 70-90 dB, çok ileri derecede işitme kaybı 91dB üzerindedir (107,108).

2.11.3. İşitme Kaybı Tipleri

İşitme kayıpları çeşitli şekillerde sınıflandırılır:

1. İşitme kaybı şiddetine göre: Hafif, orta, orta ileri, ileri ve çok ileri
2. Ortaya çıkış zamanına göre: Prenatal, perinatal, postnatal
3. Konuşmanın edinilmesiyle ilişkili olarak: Prelingual, perilingual, postlingual
4. Patolojinin yerleştiği bölgeye göre ise aşağıdaki şekilde sıralanır

- a. İletim tipi işitme kaybı:** Dış ve orta kulakta meydana gelen patolojilere bağlı olarak ortaya çıkan işitme kaybıdır. Sesin iç kulağa iletiminde problem vardır.
- b. Sensörinöral tip işitme kaybı:** Kokleada meydana gelen sesin transfer ve dönüşümünü engelleyen, periferik sinir yollarını da içine alan işitme kayıplarıdır.
- c. Mikst tip işitme kaybı:** Hem dış, orta kulak hem de kokleada meydana gelen patolojilerin ortaya çıkarttığı iletim ve dönüşüm fonksiyonlarının etkilendiği işitme kayıplarıdır.
- d. Santral işitsel işleme bozuklukları:** Beyin sapı ve korteksteki primer işitsel alanlarla Wernicke ve Broca alanları arasındaki iletişim bozukluğunun ortaya çıkardığı işitsel fonksiyon bozukluğudur(107).

2.12. İşitmeyi Değerlendirmede Kullanılan Yöntemler

2.12.1. Odyometre

Periferik işitmenin değerlendirilmesi amacı ile kullanılan ve saf ses çıkarabilen ses jeneratörlerine “odyometre” adı verilmektedir. Ses stimulusları vererek işitme organının bu stimuluslar karşısındaki durumu saptanarak “odyogram” olarak bilinen özel bir çizelge ile rapor edilir. Odyometre ile işitme kaybının derecesi ve yeri belirlenir. Odyometrenin klinik uygulamadaki ilk amacı işitme eşiğinin ölçümüdür. İşitme eşiğinin belirlenmesine “tonal eşik odyometresi” denir. Odyometrede hem tonal hem de insan sesleri kullanılabilir.

Bun göre saf ses hava ve kemik odyometresi ve konuşma odyometresi olarak yapılmaktadır.

Odyometre elektriki olarak tonal sesler meydana getiren bir araçtır. Oluşan ses amplifikatöre verilerek yükseltilir ve buradan kalibrasyon kısmına gelir. Ses burada istenilen yüksekliğe ayarlanarak kişiye aktarılır. Hava yolu için özel kulaklıklar, kemik yolu için vibratörler kullanılır. Konuşma odyometresinde, konuşmayı alma eşiği (KAE), konuşmayı ayırt etme oranı (KAO), rahatsız edici ses seviyesi gibi çeşitli eşikler ve seviyeler ölçülür (106,107).

Ortalama bir genç erişkinin işitme sistemi odyometrik ölçeğin alçak frekans tarafında yer alan yaklaşık 10-15 Hz ile ölçeğin yüksek frekans arasında yer alan yaklaşık 20000 Hz arasındaki seslere karşı duyarlıdır. Günlük hayatta kullanılan konuşma seslerinin çoğu 250- 4000 Hz frekans bölgelerinde yer alır. Bu nedenle işitme duyarlılığı insanların işitme fonksiyonlarının en önemli kısmını oluşturan 125 Hz ile 8000 Hz frekansları arasında test edilir. Yedi farklı frekansın her biri çizelgenin yatay eksen boyunca işaretlenirken, hastanın eşik seviyeleri dikey eksende işaretlenir. Her bir frekanstaki işitme seviyeleri işitme seviye ölçeği kullanılarak ölçülür.

Odyometrelerin ürettikleri ses şiddeti, işitme kaybının belirlenmesinde önemli bir etkidir. Günümüzde kullanılan odyometreler, tüm dünyada kabul edilen, “ ISO-1969” standartlarına göre “işitme düzeyi” (Hearing Level- HL) temel alınarak kalibre edilmiştir. İnsan kulağı tarafından farklı frekanslarda, hissedilen minimum ses şiddeti, “işitme düzeyi” olarak kabul edilmiş ve “odyometrik sıfır” kavramı ile odyometrelerin kalibrasyonu yapılarak, bu değerler

0 dB olarak belirlenmiştir. Odyogramlarda işitme ölçümü yapılırken kullanılan farklı yöntemler vardır. Bu yöntemlerin bazıları şu şekildedir (106,107)

2.12.1.1. Havayolu İşitme Eşikleri

Standart kulaklıklar (TDH- 39) kullanılarak, dış kulak yolundan verilen işitsel uyarıların (saf ses), işitilebildiği en düşük şiddet (işitme eşiği) saptanarak tesbit edilir. Sıklıkla 125-6000 Hz arasındaki frekanslarda işitme eşikleri tesbit edilir. Hava yolu işitme eşikleri, işitme sisteminin kulak kepçesi ile iç kulak arasındaki yapıların değerlendirilmesi açısından önemli bilgiler vermektedir(106-108)

2.12.1.2. İşitme Eşiği Ortalaması

İşitme eşikleri saptandıktan sonra, 500 Hz, 1000 Hz ve 2000 Hz’lerdeki işitme eşikleri toplanarak ortalamaları alınır. Saf ses ortalaması olarak bilinir. Elde edilen saf ses ortalaması değeri işitme kaybının derecesini belirlemektedir (106-108).

2.12.1.3. Kemik Yolu İşitme Eşikleri

Mastoid kemik üzerine yerleştirilerek odyometreden verilen saf sesi taşıyan vibratör ile uyaran doğrudan kemik yapı aracılığı ile iç kulağa iletilir. Elde edilen cevap iç kulağın cevabıdır.Bu odyogramda kemik yolu olarak işaretlenir. Hava yolu işitme eşikleri ile kemik yolu işitme eşikleri arasında 5dB’i geçen fark varsa, kemik yolu işitme eşikleri normal sınırlarda ise “**iletim tipi işitme kaybı**” vardır. İç kulak cevabı normal sınırlarda olup, hava yolu eşikleri bu cevabın şiddet olarak üstüne çıkmıştır. Hava ve kemik yolu işitme eşikleri normal sınırların dışında ve

aralarında fark 5 dB'in altında ise işitme kaybının tipi “**sensorinöral işitme kaybı**” dır. Kemik yolu işitme eşikleri normal değerlerin dışına çıkmış ve kemik hava yolu eşikleri ile arasında 5dB' i aşan fark varsa, “**mikst tip işitme kaybı**” olarak tanımlanır (106-108).

2.12.1.4 Konuşmayı Alma Eşiği (Speech Reception Threshold- SRT)

Kişinin konuşma sesini anladığı en düşük şiddetin tesbit edilmesi amacı ile uygulanan bir testtir. Üç heceli kelime listeleri kullanılarak yapılan bu değerlendirmede, aynı zamanda saf ses kullanılarak yapılmış olan işitme eşiklerinin güvenilirliği de kontrol edilmektedir. Saf ses ortalaması ile konuşmayı alma eşiği $\pm 10\text{dB}$ 'lik fark kabul edilebilir farklılıktır. Bu şiddeti aşan farklılıklarda test güvenilirliği tartışılmalıdır (106,108).

2.12.1.5. Konuşmayı Ayırt Etme Oranı (Speech Discrimination-SD)

Hastanın duyduğu konuşma seslerini ne kadar anlayabildiğini ortaya koyan bir testtir. Hastanın en rahat duyduğu ses seviyesinde yapılır. Genellikle konuşmayı alma eşiğinin üzerine 40 dB eklenerek bulunan ses seviyesi hastaya sorularak belirlenir. Okunan 25 kelimeden kaç tanesinin doğru söylendiği sayılarak 4 ile çarpılır ve konuşmayı ayırt etme oranı yüzde (%) olarak belirlenir. Normal ile uyumlu oranlar %90 ve üzeri skorlardır. İletim tipi işitme kayıplarında skor etkilenmez. Sensörinöral kayıp arttıkça skorda düşme beklenir. Ancak eşitme eşiği ile çok orantısız tarzda olan anormal diskriminasyon skor düşmelerinde retrokoklear patolojiler akla gelmelidir (106,107).

2.12.2 Timpanometri

2.12.2.1.Orta Kulak Basıncı Ve Geçirgenlik Miktarı (Komplians)

Orta kulak sisteminin kompliansındaki (geçirgenliğindeki) değişiklikleri odyologlar tarafından “**Timpanometri**” kullanılarak ölçülür. Sistem dış kulak yoluna yerleştirilmiş ve sıkıca kaplayan üç kanallı bir boru ile bu kanalların birleştiği bir ses kaynağı, bir mikrofon ve bir de hava basıncı ayarlayan üniteden meydana gelmiştir.

Özel bir prob ile dış kulak yolu tıkandığı zaman timpanik membran, dış kulak yolu duvarları ve prob arasında kapalı bir alan oluşturmaktadır. Dış kulak yoluna yerleştirilen prob ile sağlam kulak zarı arasında kalan havanın basıncı ölçüm sırasında basınç pompası aracılığı ile değiştirilir. Cihaz, dış kulak yolundaki basınç değişikliği sırasında, dış kulak yoluna verilen sesin zarın geçirgenlik (komplians) miktarında oluşan değişikliği tesbit edilir. Normalde kulak zarının her iki tarafındaki basınç eşitlendiği zaman zardan yansıyan ses miktarının en az olması beklenir. Dış kulak kanalı tarafındaki hava basıncı orta kulak boşluğundaki ses basıncından farklı olduğunda zardan yansıyan ses enerjisinin oranı artacak ve mikrofon tarafından kaydedilecektir. Günümüzde kullanılan Timpanometrilerin çoğu dış kulak yolundaki basıncı +200 ile -400 mmH₂O basıncı arasında değiştirebilirler (106,107).

2.12.3. Otoakustik Emisyonlar (OAEs)

Otoakustik emisyonlar iç kulak tarafından üretilen düşük şiddetli ses dalgalarıdır. Kokleanın işitsel uyaran karşısında oluşturduğu reaksiyonu saptamak amacıyla kullanılan non-invaziv, objektif, hızlı ve güvenilir bir test yöntemidir.

Dış saçlı hücreler tarafından üretilen bu ses dalgalarının tesbit edilmesi işitme mekanizmasının işlediğinin dolaylı bir göstergesidir. Prenöral bir aktivite olduğundan orta kulak kemikçik zinciri, oval pencere ve kokleanın sağlıklı olduğu durumlarda ölçüm yapılabilir (106,108-110).

Otoakustik emisyonlar klik uyaran veya geçici uyaranlarla meydana gelebileceği gibi hiçbir uyaran olmadan kendiliğinden meydana gelebilirler. Sensorinöral işitme kaybı olanlarda bu sinyallerin bulunmadığını göstermiştir (106). Klinik uygulamalarda otoakustik emisyonlar iki grup halinde sınıflandırılır: Spontan otoakustik emisyonlar (SOAEs) ve uyarılmış otoakustik emisyonlar (EOAEs).

2.12.3.1. Spontan Otoakustik Emisyonlar (SOAEs)

Dış saçlı hücrelerin uyarı olmadan ürettikleri genellikle 1 kHz civarındaki düşük tondaki dar bant sesleridir. Sağlıklı kulaklarda yaklaşık %50-72 kadarında saptanabilirler. Klinik önemleri yoktur.

2.12.3.2. Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar (EOAEs)

Distortion Product OAE (DPOAE) ve Transient Evoked OAE (TEOAE) olmak üzere ikiye ayrılır.

a. Distortion Product Otoakustik Emisyonlar (DPOAEs): İki ayrı frekansta sürekli uyarı verilerek elde edilen emisyon yanıtıdır. Alçak frekans f_1 temel ses seviyesi L_1 , yüksek frekans f_2 temel ses seviyesi L_2 olarak gösterilir. $2f_1-f_2$ formulu kullanılarak geometrik ortalamaları alınır. Kokleanın primer seslere

maksimum cevap verdiği bölgede ortaya çıktığı ve kokleanın bu bölgesindeki dış tüylü hücrelerin fonksiyonlarını yansıttığı bilinmektedir.

b. Transient Evoked Otoakustik Emisyonlar(TEOAEs): Klik şeklinde ani uyarılara cevap olarak ortaya çıkan emisyondur. Kulağa uygulanan klik sesinden belirli bir süre sonra akustik yanıt oluşur. Bu latans süre doğrudan frekans ile ilişkilidir. Yüksek frekanslarda sesin karakteristik duyu bölgeleri orta kulağa daha yakın olduğundan kat ettiği mesafe daha azdır. Bunun sonucu latans süre daha kısa olmaktadır(107,108). TEOAE ile işitme eşik frekanslarının tayini yapılamaz. TEOAE cevaplarının varlığı veya yokluğu kokleaya kadar olan dış, orta ve iç kulak yapılarının sağlam olduğunu gösterir. İleri derecedeki sensorinöral işitme kayıplarında emisyon varlığının retrokoklear patolojileri göstermede yüksek derecede özgülüğe sahip olduğ u bildirilmiştir (109,110).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Özellikleri

Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda Haziran 2009-Mart 2010 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya ESPGHAN kriterlerine göre çölyak hastalığı tanısı alan yaşları 2-18 yıl arasında 97 hasta çocuğa ait 194 kulak ve kontrol grubunu oluşturan 85 çocuğa ait olan 170 kulak dahil edildi.

Kontrol grubunu; dispeptik yakınmalar ile çocuk gastroenteroloji polikliniğine ayaktan başvurarak endoskopileri yapılan ve hem serolojik hem de histopatolojik olarak çölyak hastalığı olmadığı kanıtlanan çocuklar oluşturdu.

Kronik sistemik hastalığı olanlar, önceden otolojik ve odyolojik bir problemi olanlar, ototoksik ilaç kullanımı ve akut veya kronik gürültüye maruz kalma öyküsü olanlar, kulak cerrahisi geçirenler, akut yada kronik otitis media geçirenler ve kafa travması geçiren çocuklar çalışmaya dahil edilmedi.

Hasta ve kontrol grubundaki olguların aileleri çalışma ve olası sonuçları hakkında bilgilendirildi. Aileleri tarafından “gönüllü olur formu” okunup imzaları alınan olgular çalışmaya dahil edildi. Olguların antropometrik ölçümleri ve kulak muayeneleri dahil ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Odyolojik değerlendirmeler Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Prof. Dr. Necmettin Akyıldız İşitme, Konuşma, Ses ve Denge Bozuklukları Tanı ve Tedavi Merkezinde tek bir uzman odyolog tarafından 3 aşamada gerçekleştirildi.

3.2. İşitme Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Otoskopik muayeneleri yapılarak timpanik membranları görülen ve buşonu olmayan olguların odyometrik değerlendirilmesi uluslararası standartlara göre kabul edilmiş özel ses geçirmeyen odalarda yapıldı. Odyolojik değerlendirmeler Gazi Ünivesitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Prof. Dr. Necmettin Akyıldız İşitme, Konuşma, Ses ve Denge Bozuklukları Tanı ve Tedavi Merkezinde tek bir uzman odyolog tarafından 3 aşamada gerçekleştirildi.

3.2.1.Odyometre

Saf ses ve konuşma odyometresi (*Interacoustics AC 40 ve Interacoustic AD 229 Clinical Audiometer, Denmark*) kullanılarak 250, 500, 1000, 2000, 4000, ve 6000 Hz frekanslarda TDH-39 standart kulaklıklar ve MX41/AR kılıf kullanılarak, hava yolu eşikleri *radio ear B-71* vibratör kullanılarak 500-4000 Hz'de kemik yolu eşikleri ölçüldü. Konuşma frekanslarındaki (500-2000Hz) saf ses eşiklerinin ortalaması (SSO) çalışma parametresi olarak alındı ve uluslararası standartlara göre 15 dB i aşan SSO değerleri işitme kaybı var olarak kabul edildi. Konuşma odyometresi olarak konuşmayı alma eşiği (KAE) parametresi hem SSO parametresini doğrulamak hem de işitmenin saf ses ortalaması ile değerlendirilemediği hastalarda işitmenin konuşma odyometresi ile değerlendirilmesi amacı ile kullanıldı. Bu amaçla Hacettepe Üniversitesi Odyoloji Ünitesinde geliştirilen üç heceli kelime listeleri kullanıldı.

3.2.2.Timpanometri

GSI 33 Middle Ear Analyzer cihazı ile hastaların orta kulak basınç ve kompians değerlendirmeleri yapıldı. Elde edilen basınç değerleri çalışma kriteri olarak kabul edildi ve herhangi bir basınç değerine göre sınıflandırma yapılmadı.

3.2.3 Otoakustik Emisyon (OAE)

Echoport ILO 288 otoakustik emisyon cihazı (*Otodynamics, London*) kullanılarak; TEAOE bulguları 1000, 1500, 2000, 3000, 4000Hz frekanslarında değerlendirildi. Her bir frekansta sinyal/gürültü oranı 3 ve 3 Db'den fazla olduğu durumlarda frekansa özgü “geçti” değerlendirmesi yapıldı. Üç frekansta da hasta bu kriterleri sağladığı takdirde hasta emisyonundan “geçti” olarak kabul edildi ve işitmesinin normal olduğu kabul edildi.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

SPSS 16.0 programı kullanılarak analizler yapıldı. Sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma ve ortanca (minumum-maksimum), nominal değişkenler için ise sayı ve yüzdeler kullanıldı. Sürekli değişkenlerde normal dağılıma uygunluk için Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Veriler normal dağılımdan farklı olduğundan iki grup arası karşılaştırmalarda nonparametrik test olan Mann Whitney U testi, üç ve üzeri grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı. Nominal değişkenlerin karşılaştırmalarında Ki-kare testi, Fisher's Exact test kullanıldı. İstatistik anlamlılık düzeyi 0.05 üzerinden değerlendirildi.

3.4. Etik Kurul Onayı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'nun 25.05.2009 tarih ve 265 no'lu kararı ile çalışmanın etik onayı alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Grupların Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

4.1.1. Çölyak Ve Kontrol Grubundaki Çocukların Yaş Ve Cinsiyet Dağılımı

Bu çalışmaya yeni tanı almış 97 çölyak hastasına ait 194 kulak ile 85 sağlıklı çocuğa ait 170 kulak dahil edilmiştir. Hasta grubunu oluşturan 97 olgunun yaş ortalamaları 9.56 ± 4.37 (ortanca: 10.0; min-mak: 1.5-17) yıl idi. Olguların 56'sı kız (%57.7), 41'i erkek (%42.3) idi. Kontrol grubunu oluşturan 85 olgunun yaş ortalaması 9.65 ± 4.37 (ortanca 11.00; min-mak:2.5-18) yıl idi. Olguların 44'ü kız (%51.8), 41'i erkek (% 48.2) idi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 9)

Tablo 9. Çölyak Ve Kontrol Grubunda Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

	Çölyak	Kontrol	Toplam	p
Olgu sayısı (n)	97	85	182	
Yaş (ortalama$\pm$SS) yıl	9.56 $\pm$ 4.37	10.63 $\pm$ 3.68	10.13 $\pm$ 4.02	0.722
Cinsiyet(Kız/Erkek)	56/41	44/41	100/82	0.445

4.1.2. Çölyak Ve Kontrol Grubunda Sadece Otoakustik Emisyon ile Değerlendirilen Çocukların Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

Beş yaşından küçük olup koopere olamayan 18 çölyak hastası (36 kulak) ile kontrol grubunda olan 5 çocukta (10 kulak) işitme fonksiyonları sadece otoakustik emisyon yapılarak değerlendirildi. Çölyak hasta grubunda sadece otoakustik emisyon ile değerlendirilen 18 hastanın yaş ortalaması 2.80 ± 1.2 (ortanca: 2.45; min-mak: 1.5-6) yıl, kontrol grubundaki 5 çocuğun yaş ortalaması 3.4 ± 0.96

(ortanca: 3.0; min-mak: 2.5-5) yıl idi. Bu grupta çölyak hastası ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo10).

Tablo 10. Çölyak Ve Kontrol Grubunda Sadece Otoakustik Emisyon İle Değerlendirilen Çocukların Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

	Çölyak	Kontrol	Toplam	p
Olgu sayısı(n)	18	5	23	
Yaş (ortalama±SS) yıl	2.80±1.24	3.40±0.96	3.10±1.1	0.199
Cinsiyet (Kız/Erkek)	13/5	2/3	15/8	0.297

4.2. Grupların Odyometrik Değerlendirme Bulguları

Çölyak hasta ve kontrol grubundaki çocukların hepsinde saf ses hava-kemik iletim ile konuşma odyometre test sonuçları normal fizyolojik sınırlarda bulundu. Odyometre test sonuçları gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

4.2.1. Çölyak ve Kontrol Grubunda Saf Ses Hava-Kemik İletim ve Konuşma

Odyometre Sonuçlarının Karşılaştırılması

Kontrol grubunda çölyak hasta grubuna göre sadece saf ses kemik iletim eşik düzeyinde 2000 Hz frekans'ta daha düşük değerler saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.04$). Ancak değerler normal işitme sınırları içerisinde olduğu için klinik olarak anlamlı kabul edilmedi. Hava ve kemik iletim eşik düzeylerinin bakılan diğer Hz frekanslarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Konuşma odyometre test sonuçları da istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Çölyak Ve Kontrol Grubunda Saf Ses Hava-Kemik İletim ve Konuşma Odyometre Sonuçlarının Karşılaştırılması

Odyolojik Test Frekansları (Hz)	Kontrol (n=85)		Çölyak (n=97)		
	Eşik Değer(dB)		Eşik Değer(dB)		
	Ortalama ±SS	Ortanca (Min-Mak)	Ortalama ±SS	Ortanca (Min-Mak)	p
HAVA 250	12.37±5.16	10.00 (0.00-35.00)	12.24±4.24	10(5.00-20.00)	0.822
HAVA 500	10.28±4.70	10.00 (0.00-30.00)	10.37±3.97	10.00 (0.00-20.00)	0.505
HAVA 1000	8.06±4.04	10.00 (0.00-30.00)	8.19±4.37	10.00(0.00-25.00)	0.846
HAVA 2000	7.63±4.14	5.00 (0.00-25.00)	7.97±8.37	5.00(-5.00-70.00)	0.357
HAVA 4000	7.90±4.28	5.00(0.00-30.00)	8.57±8.57	10.00 (-5.00-75.00)	0.874
HAVA 6000	12.09±5.53	10.00(0.00-35.00)	12.81±9.73	10.00(0.00-85.00)	0.995
KEMİK 500	6.68±3.67	5.00(0.00-15.00)	6.42±4.75	5.00(-5.00-20.00)	0.481
KEMİK 1000	6.03±3.36	5.00(0.00-15.00)	5.75±4.34	5.00(-5.00-20.00)	0.331
KEMİK 2000	5.62±3.10	5.00(0.00-15.00)	5.66±7.78	5.00(-5.00-60.00)	0.040
KEMİK 4000	5.81±3.35	5.00(0.00-20.00)	5.88±7.87	5.00(-5.00-65.00)	0.110
SSO (dB)	8.45±3.73	8.00(0.00-28.00)	8.76±4.72	8.00(0.00-35.00)	0.752
KAE (dB)	6.06±3.14	5.00(0.00-25.00)	6.25±4.45	5.00(0.00-25.00)	0.950
KA0 (%)	45.18±5.87	45.00(0.00-65.00)	45.61±4.51	45.00(40.00-65.00)	0.343

4.2.2. Kontrol Grubunda Saf Ses Hava-Kemik İletim ve Konuşma Odyometre Sonuçlarının Cinsiyetlere Göre Karşılaştırılması

Kontrol grubunda cinsiyetlere göre saf ses hava-kemik iletim ve konuşma odyometre test sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 12)

Tablo 12. Kontrol Grubunda Saf Ses Hava-Kemik İletim ve Konuşma Odyometre Sonuçlarının Cinsiyetlere Göre Karşılaştırılması

OdyolojikTest Frekansları (Hz)	ERKEK (n=41)		KIZ (n=44)		p
	Eşik Değer(dB)		Eşik Değer(dB)		
	Ortalama ±SS (dB)	Ortanca (Min-Mak)(dB)	Ortalama ±SS (dB)	Ortanca (Min-Mak) (dB)	
HAVA 250	12.30±4.72	10.00 (5.00–30.00)	12.44±5.56	12.50(0.00-35.00)	0.541
HAVA 500	9.73±3.99	10.00(0.00-20.00)	10.77±5.23	10.00(0.00-30.00)	0.274
HAVA 1000	7.82±3.39	10.00 (0.00-15.00)	8.27±4.55	10.00(0.00-30.00)	0.762
HAVA 2000	7.43±3.78	5.00(0.00-15.00)	7.80±4.46	5.00(0.00-25.00)	0.719
HAVA 4000	8.02±3.74	7.50(0.00–15.00)	7.79±4.74	5.00 (0.00-30.00)	0.450
HAVA 6000	11.97±5.72	10.00(5.00-35.00)	12.20±5.39	10.00(0.00-30.00)	0.516
KEMİK 500	6.71±3.61	5.00(0.00-15.00)	6.66±3.74	5.00(0.00-15.00)	0.931
KEMİK 1000	6.11±3.52	5.00(0.00-15.00)	5.95±3.24	5.00(0.00-10.00)	0.952
KEMİK 2000	5.72±2.91	5.00(0.00-10.00)	5.53±3.29	5.00(0.00-15.00)	0.578
KEMİK 4000	5.98±3.05	5.00(0.00-15.00)	5.65±3.62	5.00(0.00-20.00)	0.409
SSO (dB)	8.11±2.92	8.00(0.00-15.00)	8.76±4.33	8.00(0.00-28.00)	0.545
KAE (dB)	5.72±2.40	5.00(0.00-10.00)	6.36±3.66	5.00(0.00-25.00)	0.561
KAO (%)	45.52±2.24	45.00(0.00-10.00)	44.88±7.83	45.00(0.00-65.00)	0.926

4.2.3. Çölyak Grubunda Saf Ses Hava-Kemik İletim ve Konuşma Odyometre Sonuçlarının Cinsiyetlere Göre Karşılaştırılması

Hasta grubunda saf ses hava ve kemik iletim odyometre eşik değerleri cinsiyetlere göre karşılaştırıldığında hava 250 Hz ($p=0.007$), hava 500 Hz ($p=0.037$) ve kemik 500 Hz ($p=0.038$) frekanslarda erkeklerde kızlara göre daha düşük değerler olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 13). Ancak değerler fizyolojik sınırlarda olduğundan anlamlı kabul edilmedi. Konuşma

odyometre test sonuçları cinsiyetlere göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 13. Çölyak Grubunda Saf Ses Hava-Kemik İletim ve Konuşma Odyometre Sonuçlarının Cinsiyetlere Karşılaştırılması

Odyolojik Test Frekansları (Hz)	Erkek (n=41)		Kız (n=56)		p
	Eşik Değer(dB)		Eşik Değer(dB)		
	Ortalama ±SS	Ortanca (Min-Mak)	Ortalama ±SS	Ortanca (Min-Mak)	
HAVA 250	11.25±3.91	10.00(5.00-20.00)	13.08±4.35	15.00 (5.00-20.00)	0.007
HAVA 500	9.65±4.0.5	10.00(0.00-20.00)	10.98±3.82	10.00(5.00-20.00)	0.037
HAVA 1000	8.12±4.70	10.00(0.00-25.00)	8.25±4.11	10.00(0.00-20.00)	0.755
HAVA 2000	8.47±11.02	5.00(0.00-70.00)	7.55±5.24	5.00(-5.00-35.00)	0.469
HAVA 4000	9.23±11.79	5.00(0.00-75.00)	8.02±4.35	10.00 (-5.00-20.00)	0.331
HAVA 6000	13.54±13.17	10.00(0.00-85.00)	12.20±5.40	10.00(0.00-35.00)	0.663
KEMİK 500	5.55±4.40	5.00(0.00-15.00)	7.15±4.94	5.00(-5.00-20.00)	0.038
KEMİK 1000	5.48±4.20	5.00(0.00-15.00)	5.98±4.46	5.00(-5.00-20.00)	0.474
KEMİK 2000	6.18±9.98	5.00(0.00-60.00)	5.23±5.30	5.00(-5.00-30.00)	0.833
KEMİK 4000	6.52±10.70	5.00(0.00-65.00)	5.34±4.25	5.00(-5.00-15.00)	0.594
SSO (dB)	8.77±5.68	8.00(0.00-35.00)	8.75±3.80	8.00(0.80-25.00)	0.545
KAE (dB)	6.14±4.43	5.00(0.00-25.00)	6.33±4.49	5.00(0.00-25.00)	0.596
KA0 (%)	45.44±4.71	45.00(40.00-65.00)	45.75±4.37	45.00(40.00-60.00)	0.394

4.3. Grupların Timpanometri Değerlendirme Bulguları

4.3.1 Çölyak ve Kontrol Grubunda OKB ve Komplians Test Sonuçları Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubundaki çocuklarda OKB ve komplians değerleri normal olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubunda OKB ve komplians değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 14)

Tablo 14. Çölyak Ve Kontrol Grubunda OKB ve Komplians Test Sonuçları Karşılaştırılması

Timpanometri	Kontrol (n=85)		Çölyak (n=97)		p
	Ortalama ±SS	Ortanca (Min-Mak)	Ortalama ±SS	Ortanca (Min-Mak)	
OKB (mmH₂O)	-7.38±41.41	5.00 (-280.00-65.00)	-18.87±53.12	0.00 (-240.00-72.00)	0.117
Komplians (cc)	0.67±0.66	0.50(0.20-6.70)	0.57±0.42	0.50(0.00-3.30)	0.230

4.3.2. Kontrol Grubunda OKB ve Komplians Sonuçlarının Cinsiyetlere Göre Karşılaştırılması

Kontrol grubunda OKB ve komplians eşik değerleri cinsiyetlere göre karşılaştırıldığında sadece OKB'nin erkeklerde kızlara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (p= 0.017). (Tablo 15). Ancak fizyolojik sınırlarda olduğundan anlamlı kabul edilmedi.

Tablo 15. Kontrol Grubunda OKB ve Komplians Sonuçlarının Cinsiyetlere Göre Karşılaştırılması

Timpanometri	Erkek (n=41)		Kız (n=44)		p
	Ortalama ±SS	Ortanca (Min-Mak)	Ortalama ±SS	Ortanca (Min-Mak)	
OKB (mmH₂O)	-0.52±32.60	5.00(-155.00-65.00)	-13.77±47.49	0.00(-280.00-55.00)	0.017
Komplians (cc)	0.65±0.44	0.65(0.20-3.00)	0.68±0.77	0.50(0.20-6.70)	0.551

4.3.3.Çölyak Grubunda OKB ve Komplians Sonuçlarının Cinsiyetlere Göre Karşılaştırılması

Çölyak grubunda OKB ve komplians eşik değerleri cinsiyetlere göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Çölyak Grubunda OKB Ve Komplians Sonuçlarının Cinsiyetlere Göre Karşılaştırılması

Timpanometri	Erkek (n=41)		Kız (n=44)		p
	Ortalama ±SS	Ortanca (Min-Mak)	Ortalama ±SS	Ortanca (Min-Mak)	
OKB (mmH ₂ O)	-17.14±47.74	0.00(-187.00-65.00)	-20.08±56.75	0.00(-240.00-72.00)	0.907
Komplians (cc)	0.59±0.36	0.50(0.00-2.40)	0.56±0.46	0.40(0.10-3.30)	0.102

4.4. Çölyak Grubunda Saf Ses Hava-Kemik İletim ve Konuşma Odyometre ile Timpanometri Sonuçlarının Marsh-Oberhuber Evrelerine Göre Karşılaştırılması

4.4.1. Çölyak Grubunda Saf Ses Hava-Kemik İletim Odyometre Sonuçlarının Marsh-Oberhuber Evrelerine Göre Karşılaştırılması

Çölyak hastalarının Marsh-Oberhuber evrelerine göre saf ses odyometre hava ve kemik iletim eşik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 17).

4.4.2. Çölyak Grubunda Konuşma Odyometre (SSO, KAE, KAO)

Sonuçlarının Marsh-Oberhuber Evrelerine Göre Karşılaştırılması

Çölyak hastalarının SSO, KAE, KAO test sonuçları Marsh-Oberhuber evrelerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($P>0.05$) (Tablo 18)

4.4.3. Çölyak Grubunda Timpanometri (OKB ve Komplians) Sonuçlarının

Marsh-Oberhuber Evrelerine Göre Karşılaştırılması

Çölyak hastalarının OKB ve komplians test sonuçları Marsh-Oberhuber evrelerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 19).

Tablo 17. Çölyak Grubunda Marsh-Oberhuber Evrelerine Göre Saf Ses Hava-Kemik İletim Odyometre Sonuçlarının Karşılaştırılması

	MARSH-OBERHUBER EVRELERİ				
Odyolojik Test Frekansları (Hz)	Evre 1-2 n=16	Evre 3a n=18	Evre 3b n= 64	Evre 3c n=60	
	Eşik Değer (dB)	EşikDeğer(dB)	Eşik Değer (dB)	Eşik Değer (dB)	
	Ortalama ±SS Ortanca (MinMak)	Ortalama ±SS Ortanca (MinMak)	Ortalama ±SS Ortanca (Min-Mak)	Ortalama ±SS Ortanca (Min-Mak)	p
HAVA 250	12.81±3.14 12.50(10.00- 20.00)	11.66±3.83 10.00(5.00-20.00)	12.42±4.62 10.00(5.00-20.00)	12.08±4.24 10.00 (5.00- 20.00)	0.880
HAVA 500	10.93±4.17 10.00(5.00-20.00)	10.00±2.97 10.00(5.00-15.00)	10.07±4.03 10.00(0.00-20.00)	10.66±4.16 10.00(0.00-20.00)	0.826
HAVA 1000	9.37±4.42 10.00(5.00-15.00)	7.22±2.55 5.00(5.00-10.00)	7.89±4.52 7.50(0.00-20.00)	8.50±4.63 10.00(0.00-25.00)	0.501
HAVA 2000	7.18±3.63 10.00(5.00-15.00)	5.55±1.61 5.00(5.00-10.00)	8.35±4.83 10.00(0.00-20.00)	8.50±11.58 5.00(-5.00-70.00)	0.170
HAVA 4000	8.75±3.41 10.00(5.00-15.00)	7.50±2.57 7.50(5.00-10.00)	8.59±4.83 10.00(0.00-20.00)	8.83±12.86 5.00(-5.00-75.00)	0.143
HAVA 6000	10.93±3.75 10.00(5.00-20.00)	12.22±5.20 7.50(5.00-20.00)	12.18±6.03 10.00(0.00-35.00)	14.16±14.08 10.00(0.00-85.00)	0.862
KEMİK 500	7.18±4.46 5.00(0.00-15.00)	6.94±3.48 7.50(0.00-10.00)	5.70±5.18 5.00(0.00-20.00)	6.83±4.69 10.00(0.00-20.00)	0.365
KEMİK 1000	6.25±4.28 5.00(0.00-15.00)	5.83±3.53 5.00(0.00-10.00)	5.23±4.83 5.00(-5.00-20.00)	6.16±4.05 5.00(0.00-15.00)	0.507
KEMİK 2000	5.62±4.42 5.00(0.00-15.00)	4.16±3.09 5.00(0.00-10.00)	5.39±6.12 5.00(-5.00-30.00)	6.41±10.58 5.00(0.00-60.00)	0.881
KEMİK 4000	5.93±4.17 5.00(0.00-15.00)	4.72±2.69 5.00(0.00-10.00)	5.07±4.58 5.00(0.00-35.00)	7.08±5.73 8.00(-5.00-65.00)	0.842

Tablo 18. Çölyak Grubunda SSO, KAE, KAO Ölçümlerinin Marsh-Oberhuber Sınıflamasına Göre Karşılaştırılması

	MARSH-OBERHUBER EVRELERİ				
Odyolojik Test Frekansları	Evre 1-2 n=16	Evre 3a n=18	Evre 3b n= 64	Evre 3c n=60	
	Ortalama±SS Ortanca (Min-Mak)	Ortalama±SS Ortanca (Min-Mak)	Ortalama±SS Ortanca (Min-Mak)	Ortalama ±SS Ortanca (Min-Mak)	p
SSO (dB)	9.06±369 8.00 (5.00-18.00)	7.22±1.35 7.00(5.00-10.00)	8.95±4.49 8.00(0.00-25.00)	8.94±5.73 8.00(0.00-35.00)	0.311
KAE (DB)	5.62±4.78 5.00(0.00-15.00)	4.44±1.61 5.00(0.00-5.00)	6.20±3.69 5.00(0.00-20.00)	46.25±5.33 45.00(40.00-65.00)	0.156
KAO (%)	45.93±4.55 45.00(40.00-55.00)	43.88±2.13 45.00(40.00-45.00)	45.41±4.04 45.00(40.00-60.00)	46.25±5.33 45.00(40.00-65.00)	0.323

Tablo 19. Çölyak Grubunda OKB ve Komplians Ölçümlerinin Marsh-Oberhuber Sınıflamasına Göre Karşılaştırılması

	MARSH-OBERHUBER EVRELERİ				
Timpanometri	Evre 1-2 n=16	Evre 3a n=18	Evre 3b n= 64	Evre 3c n=60	
	Ortalama±SS Ortanca (Min-Mak)	Ortalama±SS Ortanca (Min-Mak)	Ortalama±SS Ortanca (Min-Mak)	Ortalama ±SS Ortanca (Min-Mak)	p
OKB (mmH₂O)	-24.83±61.43 5.00(-182.00-30.00)	-5.68±23.31 0.00(-60.00-30.00)	-22.24±61.43 3.00(-240.00-65.00)	-18.21±49.31 0.00(-190.00-72.00)	0.868
Komplians (cc)	0.57±0.25 0.60(0.20-1.20)	0.51±0.51 0.40(0.20-2.60)	0.63±0.50 0.50(0.00-3.30)	0.54±0.35 0.54(0.10-2.40)	0.135

4.5. Grupların Otoakustik Emisyon Değerlendirme Bulguları

4.5.1. Çölyak Ve Kontrol Grubunda Otoakustik Emisyon Sonuçlarının Karşılaştırılması

Çölyak hasta grubunda 26 olgu, kontrol grubunda 13 olgu otoakustik emisyon değerlendirmesinden “kaldı” olarak bulundu. Çölyak ve kontrol grubunda otoakustik emisyon sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p= 0.090$) (Tablo 20).

Tablo 20. Çölyak ve Kontrol Grubunda Otoakustik Emisyon Sonuçlarının Karşılaştırılması

Otoakustik Emisyon	Kaldı	Geçti	Toplam	p
Kontrol (n=85)	13 (%7.6)	157 (%92. 4)	170 (%100)	0.090
Çölyak (n=97)	26 (%13. 4)	168 (% 86. 6)	194 (%100)	
Toplam	39(%10.7)	325 (%89.3)	364 (%100)	

4.5.2. Çölyak Ve Kontrol Grubunda Sağ Ve Sol Kulak Otoakustik Emisyon Sonuçlarının Karşılaştırılması

Çölyak ve kontrol grubu arasında sağ ve sol kulak otoakustik emisyonları karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 21).

Tablo 21. Çölyak Ve Kontrol Grubunda Sağ ve Sol Kulak Otoakustik Emisyon Sonuçlarının Karşılaştırılması

Otoakustik Emisyon		Kaldı	Geçti	Toplam	p
Kontrol (n=85)	Sağ Kulak	6(%7.1)	79(%72.9)	85 (%100)	1.00
	Sol Kulak	7(%8.2)	78(%91.8)		
	Toplam	13(%7.6)	157(%92.4)	170(%100)	
Çölyak (n=97)	Sağ Kulak	15(%15.5)	82(%84.5)	97(%100)	0.52
	Sol Kulak	11(%11.3)	86(%88.7)		
	Toplam	26(%13.4)	168(%86.6)	194(%100)	

4.5.3. Çölyak Grubunda Sağ Ve Sol Kulak Otoakustik Emisyon Sonuçlarının Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

Çölyak grubunda cinsiyete göre sağ ve sol kulak otoakustik emisyonları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 22)

Tablo 22. Çölyak Grubunda Sağ ve Sol Kulak Otoakustik Emisyon Sonuçlarının Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

Otoakustik Emisyon			Kaldı	Geçti	Toplam	p
Çölyak (n=97)	Sağ Kulak	Kız	10(%17.9)	46(%82.1)	56(%100)	0.573
		Erkek	5(%12.2)	36(%87.8)	41(%100)	
		Toplam	15(%15.5)	82(%84.5)	97(%100)	
	Sol Kulak	Kız	7(%12.5)	49(%87.5)	56(%100)	0.755
		Erkek	4(%9.8)	37(%90.2)	41(%100)	
		Toplam	11(%11.3)	86(%88.7)	97(%100)	

4.5.4. Kontrol Grubu Sağ Ve Sol Kulak Otoakustik Emisyon Sonuçlarının Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

Kontrol grubunda cinsiyete göre sağ ve sol kulak otoakustik emisyonları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$)(Tablo 23).

Tablo 23. Kontrol Grubu Sağ ve Sol Kulak Otoakustik Emisyon Sonuçlarının Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

Otoakustik Emisyon		Cinsiyet	Kaldı	Geçti	Toplam	p
Kontrol (n=85)	Sağ Kulak	Kız	4(%9.1)	40(%90.9)	44(%100)	0.677
		Erkek	2(% 4.9)	39(%95.1)	41(%100)	
	Toplam		6(%7.1)	79(%92.9)	85(%100)	
	Sol Kulak	Kız	3(%6.8)	41(%93.2)	44(%100)	0.707
		Erkek	4(%9.8)	37(%90.2)	41(%100)	
	Toplam		7(%8.2)	78(%91.8)	85(%100)	

5. TARTIŞMA

Çölyak hastalığı genetik yatkınlığı olan bireylerde gluten içeren tahılların alınmasıyla tetiklenen, immun mekanizmaların rol oynadığı, kalp, deri, eklemler, sinir sistemi ve karaciğer gibi gastrointestinal sistem dışı organları da etkileyen bir enteropatidir (7).

Çölyak hastalığı, klasik malabsorpsiyon bulguları veya gastrointestinal sistem dışı bulguların ön planda olduğu farklı bir klinik yelpaze gösterebilir (64). Tanı için serolojik testlerin kullanılmaya başlanması ile klasik bulguları göstermeyen olguların yakalanma şansı daha çok artmıştır. Antikor pozitifliği ve tipik histolojik bulguları olan hastaların çoğunluğunun asemptomatik veya oligosemptomatik olabildiği ve gastrointestinal sistem dışı bulgular gösterdiği dikkati çekmiştir. Bu olgularda glutensiz diyet ile klinik bulgular ve histolojik değişikliklerin normale döndüğü görülmektedir. Diğer yandan antikor pozitifliği olup da histopatolojik anormallik göstermeyen gastrointestinal sistem dışı bulguları olan bazı gruplarda “gluten duyarlılığı” olduğu da bildirilmiştir (93,111-113).

Nörolojik bozukluklar, yakın zamana kadar çölyak hastalığı ile birlikteliği iyi bilinmeyen tutulum örneklerinden olup, son yıllarda çölyak hastalığı etiyolojisinin anlaşılması, antikor taramalarının ve ince bağırsak biyopsi tekniklerinin gelişmesi ile daha iyi tanımlanmıştır (91,94).

Cooke ve Smith 1966 yılında histolojik tanılı çölyak hastalarında nörolojik bulguları yaklaşık % 6 oranlarında bildirmiş ve nörolojik bulguların malabsorpsiyona bağlı vitamin eksikliklerine bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir.

Bu çalışmada postmortem incelemelerde, özellikle serebellumda belirgin olmak üzere santral ve periferik sinir sisteminin bazı yerlerinde inflamasyon olduğu gösterilmiştir (114).

İlk yapılan çalışmadan yaklaşık 30 yıl sonra çölyak hastalarında nörolojik bozuklukların bildirildiği serilerde, etiyolojisi bilinmeyen nörolojik bozukluğu olan hastalarda çölyak hastalığının kontrol grubuna göre yaklaşık 16 kat yüksek olduğu belirtilmiştir (87, 93, 94, 112,113).

Son yirmi yılda yapılan çalışmalarla, çölyak hastalığı olan erişkinlerde ataksi, periferik nöropati, depresyon, anksiyete ve epilepsi gibi nöropsikiyatrik bozukluklar bildirilmiştir. Çölyak hastalığı olan erişkinlerde nörolojik tutulum prevalansı % 6-26, açıklanamayan nörolojik bozuklukları olan hastalarda AGA pozitifliği % 16-57 olarak bildirilmektedir (9, 66).

Çölyak hastalığı olan çocuklarda ise klinik olarak belirgin nörolojik bozukluk erişkinlere göre daha az oranlarda görülmektedir. Çocukluk çağı çölyak hastalarında epilepsi, serebellar ataksi, periferik nöropati, beyaz cevher anormallikleri, hipotoni, gelişme geriliği, öğrenme bozuklukları, dikkat eksikliği sendromu, baş ağrısı gibi nörolojik bozukluklar bildirilmiştir (66). Yaklaşık 1/3'ünü çölyak hastalarının oluşturduğu 300 çocuk ile yapılan bir çalışmada çölyak hasta grubunda nörolojik bozukluk oranı % 50, kontrol grubunda ise % 20 olarak bulunmuştur (115)

Ruggieri ve arkadaşları tarafından 835 çölyak hastası çocuğun 15'inde (% 1.79) nörolojik bozukluk görüldüğü, bunlardan ise sadece 4'ünde (% 0.5) epilepsi

olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada nedeni açıklanamayan nörolojik bozukluğu olan 630 çocuğun ise 7'sinde (%1.1) çölyak hastalığı olduğu belirtilmiştir (116). Çölyak hastalığı olan çocuklarda febril konvulziyon görülme sıklığı % 0.3-3.6 oranında bildirilmektedir (115-117).

Epilepsi, çölyak hastalığı ile ilişkisi üzerine en fazla çalışma yapılan nörolojik bozukluk olup, çölyak hastalığı olan çocuklarda sağlıklı çocuklara göre epilepsi görülme sıklığını daha yüksek bildiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Geniş çaplı ve çok merkezli olarak 3969 çölyak hastası çocukta yapılan çalışmada ise epilepsi prevalansı %1 olarak bildirilmiştir. Çocuklarda epilepsinin genel sıklığı % 0.6-1.7 oranlarında bildirilmektedir. Çölyak hastalığının klinik bulgularına göre bakıldığında klasik çölyak hastalarındaki epilepsi prevalansı % 0.79, atipik çölyak hastalarında % 1.6 iken sessiz çölyak hastalarında ise % 3.5 olarak bildirilmiştir. Atipik ve sessiz çölyak hastalarında epilepsi oranının daha yüksek olması tanıdaki gecikmeye bağlı olarak glutene daha uzun süre maruziyete bağlanmıştır (118). Kieslish ve arkadaşları 75 çölyak hastası çocuktan sadece 1'inde absans nöbet olduğunu göstermişlerdir (119). Zelnick ve arkadaşları ise 111 çölyak hastası çocuğun 8'inde (%7.2), 211 sağlıklı kontrol grubu çocuğun ise 6'sında (%2.8) epilepsi olduğunu göstermişlerdir (115). Fois ve arkadaşları iki farklı çalışmada çölyak hastalarında epilepsi prevalansını % 0.8-1.1 olarak bildirmişlerdir (120). Salur ve arkadaşları 69 epileptik çocuktan sadece 1'inde (% 1.4) villoz atrofi olduğunu bildirmişlerdir (121). Dalgıç ve arkadaşları ise 70 epileptik çocukta biyopsi tanıli çölyak hastalığı prevalansını % 1.17 oranında ve kontrol grubuna göre artmış oranda bulmuşlardır (35). Labate ve arkadaşları ise

oksipital paroksizm gösteren parsiyel epilepsi olgularının çölyak hastalığı açısından incelenmesi gerektiğini bildirmektedirler (122).

Çölyak hastalığı açısından tarama yapılan çalışmalarda epilepsili 2893 çocuk hastanın 7'sinde (% 0.2) serebral kalsifikasyon görüldüğü bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar çölyak hastalığı, epilepsi ve serebral kalsifikasyon birlikteliğinin yaşamın ileri dönemlerinde oluştuğunu, erken tanı ile başlanacak olan glutensiz diyet tedavisinin epilepsi ve serebral kalsifikasyon görülme oranını azaltabileceğini bildirmişlerdir (9, 35, 122, 123).

Diğer yandan, çölyak hastalığı olan çocuklarda klinik olarak belirgin nörolojik bozukluklardan çok santral ve periferik sinir sistemini etkileyen subklinik nörolojik bozukluklar görüldüğünü ileri süren araştırmacılar da vardır. Çakır ve arkadaşları yeni tanı almış olan 27 çölyak hastası çocukta % 20 oranında subklinik nörolojik bozukluk olduğunu ve bu çocukların hiçbirinde epilepsi olmadığını bildirmişlerdir (117).

Çölyak hastalığı ile birlikte oldukça sık olarak bildirilen diğer bir nörolojik bozukluk gluten ataksisi olup bu olguların sadece % 30 kadarında enteropati düşündüren bulgular vardır. Gluten ataksi prevalansı ataksili tüm hastalarda % 20, sporadik ataksi olgularında % 25, idiopatik ataksi olgularında ise % 45 oranlarında bildirilmektedir (91). Çocuklarda, Zelnik ve arkadaşları 111 çölyak hastasının 6'sında (% 5.4), Kieslissh ve arkadaşları 75 çölyak hastasının 2'sinde (% 2.7) ataksi olduğunu bildirmişlerdir (115,119).

Erişkinlerdeki gluten ataksi prevalansının çocuklara göre daha yüksek oranlarda olması glutensiz diyetle erken başlanması ataksi gelişimini engelleyebileceğini düşündürmektedir (9).

Periferik nöropati çölyak hastalarında görülen diğer bir nörolojik bozukluk olup, biyopsi ile tanı almış çölyak hastalarında periferik nöropati prevalansı erişkinlerde % 23'lere varan oranlarda bildirilmiştir (91). Çölyak hastalığı olan çocuklarda ise periferik nöropati prevalansı ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ruggieri ve arkadaşları ise 835 çölyak hastasının 1'inde (% 0.1) demiyelinizan periferik nöropati saptamışlardır. Bu hastalarda glutensiz diyetle semptomlar düzelmiş, glutenin yeniden diyetle konulması ile yakınmalar tekrarlamıştır (116). Çakır ve arkadaşları 27 çölyak hastasının 2'sinde (% 7.4) periferik nöropati olduğunu bildirmiştir (117).

İmmün ilişkili diğer gastrointestinal hastalıklarda görülebilen fokal beyaz cevher anormallikleri çölyak hastalığının gastrointestinal sistem dışı bir bulgusu olarak görülebilmektedir. Beyaz cevher anormallikleri damarsal olaylardan çok demiyelinizan olaylara bağlı olabilmekte ve glutensiz diyetle cevap vermemektedir. Erişkinlerde PET görüntüleme ile glutensiz diyet almayan 11 çölyak hastasının 7'sinde (% 73), glutensiz diyet alan 15 hastanın 1'inde (% 7), sağlıklı kontrol grubundaki 15 hastanın 1'inde (% 7) hipoperfüzyonlu beyaz cevher bölgeleri görüldüğü bildirilmiştir (91). Kieslich ve arkadaşları ise çocuklardaki beyaz cevher anormalliğini % 20 oranında bildirmişlerdir (119).

Çölyak hastalığı tanısı alan çocuklarda baş ağrısı prevalansının yüksek olduğu bildirilmektedir. Ruggieri ve arkadaşları yaptıkları çalışmada çölyak

hastalığı olan çocuklarda başağrısı sıklığını % 0.35 olarak bildirmişlerdir (116). Lionetti ve arkadaşları ise çölyak hastalığı olan çocuklardaki başağrısı sıklığının % 24.8 oranında ve kontrol grubuna göre (% 8) belirgin olarak yüksek bulmuşlardır (124).

Otizmli çocukların bağırsak mukozasındaki anormalliklerin gösterilmesi ile birlikte çölyak hastalığının otizm patogenezinde rol olabileceği düşünülmüştür. Lionetti ve arkadaşları 20 sağlıklı ve 120 çölyak hastasında otistik ve davranış problemlerini araştırmışlar, otistik grupta çölyak hastası olgu bulamazken hafifçe yüksek AGA IgG ve EMA pozitifliği tesbit etmişlerdir. Ayrıca çölyak hastası olan grupta infantil otizm için pozitif test sonucu olmadığını göstermişlerdir (9). Son yıllarda sensorinöral işitme bozukluğunun çölyak hastalığında görülebilecek bir nörolojik tutulum örneği olabileceği konusunda çalışmalar yayınlanmıştır (11,102).

Çölyak hastalığında görülen bu nörolojik bozuklukların patogenezi tam olarak anlaşılmamıştır. Tedavi edilmemiş çölyak hastalarındaki malabsorbsiyona ikincil vitamin ve mineral eksikliklerinin nörolojik bozuklukların oluşmasında rolü olabileceği bildirilmiştir. Ancak eksik olan vitaminlerin yerine koyulması ile olguların çoğunda nörolojik bulguların düzelmediği gösterilmiştir. Bu nedenle malabsorbsiyon tek başına nörolojik bozuklukların klinik seyrini ve patofizyolojisini açıklayamamaktadır (10, 111, 112). Ayrıca nörolojik bulguları olan çölyak hastalarının çoğunda enteropati ve malabsorbsiyon bulgularının olmaması nörolojik bulguların patogenezinde başka faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmüştür (10,91). Bu nedenlerle, çölyak hastalarında görülen nörolojik

bozuklukların patogenezinde otoimmüitenin rolu olabileceği düşünölmeye ve araştırılmaya başlanmıştır. Hadjivassiliou ve arkadaşları çölyak ataksili hastalarda purkinje hücrelerine karşı oluşan otoantikörlerin, purkinje hücre epitoplari ile çapraz reaksiyona giren antigliadin ve doku transglutaminaz antikörleri olduğunu saptamışlardır. Ayrıca çölyak hastalarının postmortem çalışmalarında beyin korteksinin tamamında purkinje hücrelerinin yamalı olarak kaybolduğunu, serebellar beyaz cevherde ve perivasküler alanlarda yoğun T lenfosit infiltrasyonu olduğunu göstermişlerdir (8, 93, 112, 113).

Santral sinir sistemi ve periferik sinirlerde lenfosit infiltrasyonunun gösterilmesi, beyin omurilik sıvısında inflamatuvar hücrelerin görölmesi, dolaşımda otoantikörlerin saptanması, glutensiz diyet ile immünomodölatör tedaviye cevap alınması gibi özellikler, nörolojik semptomların otoimmünite ile ilişkisini desteklemiştir (8, 11, 91, 92, 94, 113).

Otoimmün işitme kayıplarının sistemik otoimmün hastalıklarla birlikteliği bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, çocuklarda farklı odyovestibüler patolojilerin otoantikör üretimi, otoreaktif T hücreleri varlığı, immün kompleks birikimi ve vaskülit gibi farklı immün mekanizmalara bağılı olarak gelişebileceği bildirilmiştir. (95-99).

Çocukluk çağında odyovestibüler patoloji ile ilişkili otoimmün hastalıkların başlıcaları Cogan sendromu, sistemik lupus eritematosus, anti fosfolipid sendrom, anti kardiyolipin sendrom, Sjögren sendromu, Behçet hastalığı, Wegener granülamatozu, juvenil idiyomatik artrit ve Hashimoto tiroiditidir. Erişkinlerde sensorinöral işitme kayıplarınının romatoid artrit, Sjögren

sendromu, sistemik lupus eritematosus ve poliarteritis nodosa gibi farklı otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Olgu sunumlarının yanı sıra romatoid artrit ve Sjögren sendromunda özellikle yüksek frekanslarda subklinik sensorinöral işitme kaybı olduğunu bildiren çalışmalar vardır (95).

Sensorinöral işitme kayıpları ile inflamatuvar bağırsak hastalığı arasında da bir ilişki olduğu ve bu hastalardaki işitme kaybının inflamatuvar bağırsak hastalığının subklinik bir bulgusu olabileceği bildirilmiştir. Akbayır ve arkadaşları 39 inflamatuvar bağırsak hastası (21 Crohn, 18 ülseratif kolit) ve 25 sağlıklı erişkin hastada özellikle yüksek frekansların etkilendiği subklinik sensorinöral işitme kaybı olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada sensorinöral işitme kayıpları ile inflamatuvar bağırsak hastalığı arasında da bir ilişki olduğu ve bu hastalardaki işitme kaybının inflamatuvar bağırsak hastalığının subklinik bir bulgusu olabileceği vurgulanmıştır (125). Kalyoncu ve arkadaşları da inflamatuvar bağırsak hastalığı olan 24 çocuk hasta ile 24 sağlıklı kontrol grubunu sensorinöral işitme kaybı açısından karşılaştırarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir (126).

Erişkin Behçet hastalarında odyovestibuler patoloji ile ilgili az sayıda yayın bulunmaktadır. Erişkin Behçet hastalarının % 12-80'inde sensorinöral işitme kaybı, % 25-38'inde ise vestibuler fonksiyon bozukluğu tesbit edilmiştir. Çocukluk çağı Behçet hastalığı toplam olguların % 1-2'sini oluşturmakla birlikte erişkinlere benzer klinik tablo oluşturmaktadır (95).

Muluk ve arkadaşları, 20 erişkin Behçet hastası ve 30 kontrol grubundan oluşan çalışmalarında sensorinöral işitme kaybının kontrol grubuna göre yüksek

olmadığını bulmuşlar. Ancak hastaların düzenli olarak odyometrik incelemelerinin ve otoakustik emisyonlarının yapılarak izlenmeleri gerektiğini belirtmişlerdir (127). Aslan ve arkadaşları, 24 erişkin Behçet hastası ile 24 kontrol grubu arasında işitme kayıplarını araştırdıkları çalışmada, 15 hastada sensorinöral işitme kaybı olduğunu göstermişlerdir. Behçet hastalarının otoakustik emisyonlarının belirgin olarak düşük amplitüdlere olduğunu göstermişlerdir (128).

İkiz ve arkadaşları da 19 juvenil idiyopatik artriti olan çocuk hastada %32 oranında yüksek frekanslarda belirgin olan subklinik işitme fonksiyon kaybı olduğunu bildirmişlerdir(129).

Farklı otoimmün hastalıklarla ilişkili subklinik sensorinöral işitme kaybını bildiren bu çalışmaların varlığı, patogenezinde otoimmünitenin rolu olan çölyak hastalığı'nda da sensorinöral işitme kaybının olabileceğini düşündürmüştür. Literatürde çölyak hastalarında sensorinöral işitme kaybını inceleyen ilk çalışmada, Leggio ve arkadaşları, 24 erişkin çölyak hastasının 10'unda (% 47.1), sağlıklı kontrol grubunun ise 2'sinde (% 9.1) sensorinöral işitme kaybı olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada sensorinöral işitme kaybının çölyak hastalığının gastrointestinal sistem dışı bir bulgusu olabileceği öne sürülmüştür (11). Volta ve arkadaşları, serolojik ve biyopsi tanıları olan 59 erişkin çölyak hastası ve 59 sağlıklı kontrol grubunun işitme fonksiyonlarını değerlendirerek, çölyak hasta grubunda 5 (% 8.5), sağlıklı kontrol grubunda ise 2 (% 3.4) olguda sensorinöral işitme kaybı olduğunu ve farkın anlamlı olmadığını bulmuşlardır Bu çalışmaya alınan olgularda, antinükleer (ANA), anti düz kas (ASMA), antimitokondrial, anti

karaciğer-böbrek mikrozomal, antiribozomal ve antinöronal antikorlar bakılmıştır. Sensorinöral işitme kaybı olan 5 çölyak hastasının 2'sinde (% 40), işitme kaybı olmayan 54 çölyak hastasının ise 12'sinde (% 22.2) en az bir otoantikorun pozitif olduğu bulunmuştur. Sensorinöral işitme kaybı olan sağlıklı kontrol grubundaki 2 olguda otoantikorlar negatif iken, işitme kaybı olmayan 57 kontrol grubu hastanın 5'inde (% 8.7) otoantikor pozitifliği bulunmuştur. Çölyak hasta grubunda sensorinöral işitme kaybının eşlik etmesine bağlı olmaksızın organa spesifik otoantikor pozitifliği belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Sensorinöral işitme kaybı olan 5 çölyak hastasından 1'inde (% 20), işitme kaybı olmayan 54 çölyak hastasının ise 8'inde (% 14.8) eşlik eden otoimmün hastalık birlikteliği olup aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sağlıklı kontrol gruplarında ise işitme kaybı olan ve olmayan olgularda eşlik eden otoimmün hastalık olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmadan daha önce Leggio ve arkadaşlarının buldukları oranın (% 40) aksine sensorinöral işitme kaybı oranı (% 8.5) düşük olarak bulunmuş olup çölyak hastalarında sensorinöral işitme kaybının rastlantısal olabileceği belirtilmiştir (102).

Ayrıca olgulardaki organa spesifik olmayan antikorların saptanması sensorinöral işitme kaybı etiyolojisinin otoimmün olabileceğini düşündürmekte ancak direk ilişki kurulamamaktadır (11).

Biz bu çalışmamıza başlarken çölyak hastalığı olan erişkinlerde sensorinöral işitme kayıpları araştırılmış olmasına karşılık çocukluk çağı çölyak hastalarında işitme fonksiyonlarını değerlendiren bir çalışmaya rastlamamıştık. Bu çalışmamız devam ederken, Hızlı ve arkadaşları tarafından 32 serolojik ve biyopsi

tanılı çocuk çölyak hastasını ve 32 sağlıklı çocuğu içeren bir çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmada çölyak hastalarının 13'ünde (% 40.6) ve kontrol grubu olgularının 1'inde (% 3.1) sensorinoral işitme kaybı olduğunu bildirilmiştir (103). Ancak, bu çalışmada odyometre bulgularının değerlendirilmesinde bazı yorum problemleri vardır ve bu nedenle çölyak hastalarında hafif işitme kaybı yüksek oranlarda bulunmuştur. Yorum problemi işitme kaybının tanımına bağlı görünmektedir. İşitme kaybının derecesini belirlemede saf ses ortalamalarının kullanılması gerekirken, belli frekanslardaki ortalamaların alındığı (500, 1000, 2000, 4000 Hz) görülmektedir. Hastaların ve kontrollerin 1000, 2000, 4000 Hz bulguları benzerken, sadece 500 Hz'de bir fark bulunmuştur. Bu frekansların saf ses ortalamaları alındığında, çölyak hastaları ve kontrollerin işitme bulguları arasında bir fark olmadığı görülebilir. Üstelik hastaların 500 Hz'deki saf ses bulgularının da normal işitme sınırları içerisinde olduğu görülmektedir. Bu nedenle çalışmada ileri sürülen, “çölyak hastalarında işitme kaybı kontrollerden daha yüksek orandadır” yorumu kanımızca yanlış yönlendirici bir yorum olmuştur.

Bizim çalışmamız işitme konusunda çölyak hastalığı olan çocukları inceleyen ikinci çalışmadır. Çölyak hastası 97 çocuk ile 85 sağlıklı kontrol grubunu içermektedir.

Çalışmamızda, kontrol grubunda, saf ses odyometre kemik yolu 2000 Hz frekans'ta, çölyak hasta grubuna göre daha düşük eşik değerleri bulunmuş olmakla birlikte bu değerler fizyolojik işitme sınırlarında olduğundan anlamlı kabul edilmemiştir. Çölyak hasta grubunda hava yolu işitme eşik değerleri 250,

500 Hz frekanslarda ve kemik yolu işitme eşiği 500 Hz frekansda erkeklerde kızlara göre daha düşük düzeyler saptanmış ancak bu fark da fizyolojik olarak normal sınırlarda olarak değerlendirilmiştir.

Yapılan değerlendirmeler ile çölyak hasta grubu ile kontrol grubu arasında orta kulak fonksiyonları ve çölyak hasta grubunda patolojik evrelemeye göre orta kulak fonksiyonları arasında bir fark saptanmamıştır.

Olguların otoakustik emisyon ile yapılan değerlendirmelerinde çölyak hasta grubunda 26 çocuk (% 13.4), sağlıklı kontrol grubunda ise 13 (% 7.6) olguda “kaldı” sonucu bulunmuştur. Odyometrik ve timpanometrik değerlendirmeleri normal olan bu olguların otoakustik emisyon testinde kalma nedenleri; kullanılan testin bir tarama testi olması ve östaki tüp disfonksiyonu olasılığı ile ilişkilendirilebilir.

Çalışma sonuçlarımıza göre çalışma grubumuzdaki çölyak hastalarının işitme fonksiyonları sağlıklı kontrollerden farklı bulunmamıştır. Bulgularımız işitme kaybının çocuklarda çölyak hastalığının bağırsak dışı nörolojik bulgularından birisi olmadığını düşündürmüştür.

6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmaya yeni tanı almış 97 çölyak hastasına ait 194 kulak ile 85 sağlıklı çocuğa ait 170 kulak dahil edildi.
2. Hasta grubunu oluşturan 97 olgunun yaş ortalamaları 9.56 ± 4.37 (ortanca: 10.0; min-mak: 1.5-17) yıl idi. Olguların 56'sı kız (% 57.7), 41'i erkek (% 42.3) idi.
3. Kontrol grubunu oluşturan 85 olgunun yaş ortalaması 9.65 ± 4.37 (ortanca 11.00; min-mak: 2.5-18) yıl olup, olguların 44'ü kız (% 51.8), 41'i erkek (% 48.2) idi.
4. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş grupları ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 9).
5. Beş yaşından küçük olduğu için koopere olamayan 18 çölyak hastası çocuk (36 kulak) ile kontrol grubunda 5 çocuk'ta (10 kulak) işitme fonksiyonları sadece otoakustik emisyon yapılarak değerlendirildi. Hasta grubunda sadece otoakustik emisyon ile değerlendirilen 18 hastanın yaş ortalaması 2.80 ± 1.2 (ortanca: 2.45; min-mak: 1.5-6) yıl, kontrol grubunda ise 5 çocuğun yaş ortalaması 3.4 ± 0.96 (ortanca: 3.0; min-mak: 2.5-5) yıl idi. Bu grupta yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 10).
6. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların hepsinde saf ses hava-kemik iletim ve konuşma odyometre (SSO, KAE, KAO) test sonuçları normal fizyolojik sınırlarda bulundu. Gruplar karşılaştırıldığında ise kontrol grubunda sadece kemik iletim eşik düzeyinde 2000 Hz frekans'ta daha düşük değerler saptandı.

Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.04$). Ancak normal işitme sınırları içerisinde olduğu için klinik olarak anlamlı kabul edilmedi. Hava ve kemik iletim eşik düzeylerinin bakılan diğer Hz frekanslarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Konuşma odyometre test sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 11).

7. Kontrol grubunda saf ses hava kemik iletim odyometre ve konuşma odyometre test sonuçları cinsiyetlere göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 12)
8. Hasta grubunda saf ses hava-kemik iletim odyometre eşik değerleri cinsiyetlere göre karşılaştırıldığında hava 250 Hz ($p= 0.007$), hava 500 Hz ($p= 0.037$) ve kemik 500Hz ($p= 0.038$) frekanslarda erkeklerde kızlara göre daha düşük değerler olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Ancak fizyolojik sınırlarda olduğundan anlamlı kabul edilmedi. Konuşma odyometre test sonuçları cinsiyetlere göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$)(Tablo 13).
9. Hasta ve kontrol grubunda timpanometrik değerlendirme sonuçları normal olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubunda OKB ve komplians değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 14).
10. Kontrol grubunda OKB ve komplians eşik değerleri cinsiyetlere göre karşılaştırıldığında sadece OKB'nin erkeklerde kızlara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı ($p= 0.017$). (Tablo 15). Ancak fizyolojik sınırlarda olduğundan anlamlı kabul edilmedi.

11. Hasta grubunda OKB ve kompians eşik değerleri cinsiyetlere göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 16)
12. Çölyak hastalarının Marsh-Oberhuber evrelerine göre saf ses hava-kemik iletim odyometre eşik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 17)
13. Çölyak hastalarının Marsh-Oberhuber evrelerine göre konuşma odyometre (SSO, KAE, KAO) test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 18)
14. Çölyak hastalarının Marsh-Oberhuber evrelerine göre timpanometri (OKB ve kompians) test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 19).
15. Çölyak hasta grubunda 26 olgu, kontrol grubunda 13 olgu otoakustik emisyon değerlendirmesinden “kaldı” olarak bulundu. Çölyak hasta ve kontrol grubunda otoakustik emisyon sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p= 0.090$) (Tablo 20).
16. Çölyak hasta ile kontrol grubu arasında sağ ve sol kulak otoakustik emisyon sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 21).
17. Çölyak hasta grubunda cinsiyetlere göre sağ ve sol kulak otoakustik emisyonları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 22).

18. Kontrol grubu çocukların cinsiyetlere göre sağ ve sol kulak otoakustik emisyonları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 23).

Çalışmamızın verileri ile çalışma grubumuzdaki çölyak hastalarında işitme fonksiyonunun etkilenmediği düşünöldü.

7. KAYNAKLAR

1. Green PH, Cellier C. N Engl J Med 2007; 357: 1731-43
2. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: From pathogenesis to novel therapies. Gastroenterology 2009; 137(6): 1912–33
3. Armstrong MJ, Robins GG, Howdle PD. Recent advances in coeliac disease. Curr Opin Gastroenterol 2009; 25(2): 100–9
4. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. Lancet 2009; 373(9673):1480-93
5. Barker JM, Liu E. Celiac disease: Pathophysiology, clinical manifestations and associated autoimmune conditions. Adv Pediatr 2008; 55: 349–65.
6. Shaoul R, Lerner A. Associated autoantibodies in celiac disease. Autoimm Rev 2007; 6(8): 559-65.
7. Rubio-Tapia A, Murray JA. Celiac disease beyond and gut. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6(7): 722-3
8. Pfeiffer RF. Neurologic presentations of gastrointestinal disease. Neurol Clin 2010; 28(1): 75-87
9. Lionetti E, Francavilla R, Pavone P, Pavone L, Francavilla T, Pulvirenti A, et al. The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis. Dev Med Child Neurol 2010; 52(8): 700-7.
10. Bürk K, Farecki ML, Lamprecht G, Roth G, Decker P, Weller M et al. Neurological symptoms in patients with biopsy proven celiac disease. Mov Disord 2009; 24(16). 2358-62
11. Leggio L, Cadoni G, D'Angelo C, Mirijello A, Scipione S, Ferrulli A, et al. Coeliac disease and hearing loss: preliminary data on a new possible association. Scand J Gastroenterol 2007; 42(10): 1209-13
12. Leeds JS, Hopper AD, Sanders DS. Coeliac disease. Br Med Bull 2008; 88(1): 157-70.
13. Mearin ML. Celiac disease among children and adolescents. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2007; 37(3): 86-105
14. Zawahir S, Safta A, Fasano A. Pediatric celiac disease. Curr Opin Pediatr. 2009; 21(5): 655- 60
15. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, JK Visakorpi. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease : report of a working group of ESPGAN. Arch Dis Child 1990(65): 909-911
16. Guandalini S. Historical perspective of celiac disease. In: Fasano A, Troncone R, Branski D, editors. Frontiers in celiac disease. Pediatr Adolesc Med. Basel: Karger, 2008(12); 1-11

17. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003; 348(25): 2517–24.
18. Tommasini A, Not T, Kiren V, Baldas V, Santon D, Trevisiol C, et al. Mass screening for coeliac disease using antihuman transglutaminase antibody assay. *Arch Dis Child* 2004; 89(6): 512–5.
19. Catassi C, Fasano A. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24(6): 687-91
20. Van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut* 2006; 55(7): 1037–46.
21. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163(3): 286–92.
22. Hoffenberg EJ, MacKenzie TL, Barriga KJ, Eisenbarth GS, Bao F, Haas JE, et al. a prospective study of the incidence of childhood celiac disease. *J Pediatr* 2003; 143(3): 308–14.
23. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology*. 2005; 128 (4 Suppl 1):S47-51
24. Nisticò L, Fagnani C, Coto I, Percopo S, Cotichini R, Limongelli MG et al. Concordance, disease progression, and heritability of celiac disease in Italian twins. *Gut* 2006; 55(6): 803-8
25. Dalgıç B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A, Barıs Z. Prevalance of celiac disease in Turkish school children. *ESPGHAN 2010; POG-171*
26. Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardaş F, Aktaş E. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39(8): 689-91
27. Demirçeken F, Kansu A, Kuloğlu Z, Güriz H, Girgin N. Türk çocuklarında çölyak hastalığında insan doku transglutaminazına karşı antikor taraması. VI. Ulusal Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Kongresi, Ankara, 2004
28. Karaarslan H, Bektaş M, Bozkaya H, Soykan İ, Bahar K, Özden A. Gönüllü Kan Donörlerinde gluten enteropatisi prevalansı. 20. Ulusal Gastroenteroloji Haftası, Kuşadası, 2003
29. Gursoy S, Guven K, Şimşek T, Yurci A, Torun E, Koç N et al. The prevalence of unrecognized adult celiac disease in Central Anatolia. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39(6): 508-11
30. Altuntaş B, Kansu A, Ensari A, Girgin N. Celiac disease in Turkish short-statured children and the value of antigliadin antibody in diagnosis. *Acta Paediatr Jpn* 1998; 40(5): 457-60.

31. Tümer L, Hasanoglu A, Aybay C. Endomysium antibodies in the diagnosis of celiac disease in short-statured children with no gastrointestinal symptoms. *Pediatr Int* 2001; 43(1):71-3
32. Ertekin V, Selimoğlu MA, Doneray H, Orbak Z, Ozkan B. Prevalence of celiac disease in a sample of Turkish children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(7):655-7
33. Aygun C, Uraz S, Damcı T, Osar Z, Yumuk V, Akdenizli E. et al. Celiac disease in an adult Turkish population with type 1 diabetes mellitus. *Dig Dis Sci* 2005; 50(8): 1462- 6
34. Cogulu O, Ozkinay F, Gunduz C, Cankaya T, Aydogdu S, Ozgenç F et al. Celiac disease in children with Down syndrome: importance of follow-up and serologic screening. *Pediatr Int* 2003; 45(4):395-9
35. Dalgıç B, Dursun I, Serdaroğlu A, Dursun A. Latent and potential celiac disease in epileptic Turkish children. *J Child Neurol* 2006; 21(1): 6-7
36. Kalaycı AG, Kanber Y, Birinci A, Yıldız L, Albayrak D. The prevalence of coeliac disease as detected by screening in children with iron deficiency anemia. *Acta Paediatr* 2005; 94(6): 678-81
37. Sari S, Yeşilkaya E, Eğritiş O, Bideci A, Cinaz P, Dalgıç B. Prevalence of celiac disease in Turkish children with type 1 diabetes mellitus and their non-diabetic first-degree relatives. *Turk J Gastroenterol* 2010; 21(1): 34-8.
38. Sari S, Yesilkaya E, Egritas O, Bideci A, Dalgic B. Prevalence of celiac disease in Turkish children with autoimmune thyroiditis. *Dig Dis Sci* 2009; 54(4): 830-2
39. Ertekin V, Selimoğlu MA, Tan H, Konak M. Prevalence of celiac disease in a sample of Turkish children with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2010; 42(5): 380-1
40. Heap GA, van Heel DA. Genetics and pathogenesis of coeliac disease. *Semin Immunol* 2009; 21(6): 346–54
41. Wolters VM, Wijmenga C. Genetik background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2008;103(1):190–5
42. Erkan T. Çölyak hastalığının patogenezi, doku tiplerinin önemi. In: Çölyak Hastalığı. Ayşe Selimoğlu. Logos Yayıncılık, 2008; 11-20
43. Kagnoff MF. Celiac disease. Pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest* 2007(1); 117: 41-9
44. Murray JA, Moore SB, Van Dyke CT, Lahr BD, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, et al. HLA-DQ gene dosage and risk and severity of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(12): 1406–12.
45. Hernández-Charro B, Donat E, Miner I, Aranburu E, Sánchez-Valverde F, Ramos-Arroyo MA. Modifying effect of HLA haplotypes located trans to

- DQB1*02-DQB1*03 in celiac patients of Southern Europe. *Tissue Antigens* 2008; 71(3): 213–8.
46. Nenna R, Mora B, Megiorni F, Mazzilli MC, Magliocca FM, Tiberti C. et al. HLA-DQB1*02 dose effect on RIA anti-tissue transglutaminase autoantibody levels and clinicopathological expressivity of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47(3): 288–92.
 47. Donaldson MR, Book LS, Leiferman KM, Zone JJ, Neuhausen SL. Strongly positive tissue transglutaminase antibodies are associated with Marsh 3 histopathology in adult and pediatric celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42(3): 256–60.
 48. Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Montuori M, Viola F. et al. HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent-of-origin effects. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(4): 997–1003.
 49. Hunt KA, Zhernakova A, Turner G, Heap GA, Franke L, Bruinenberg M. et al. Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. *Nat Genet* 2008; 40(4): 395–402
 50. Collado MC, Calabuig M, Sanz Y. Differences between faecal microbiota of celiac children and healthy controls. *Curr Issues Intest Microbiol* 2007; 8(1): 9–14.
 51. Forsberg G, Fahlgren A, Hörstedt P, Hammarström S, Hernell O, Hammarström ML. Presence of bacteria and innate immunity of intestinal epithelium in childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(5):894–904.
 52. Nadal I, Donant E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. et al. Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease. *J Med Microbiol* 2007; 56 (Pt 12): 1669–74.
 53. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(10):2333–40.
 54. Ivarsson A. The Swedish epidemic of coeliac disease explored using an epidemiological approach some lessons to be learnt. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(3): 425–40.
 55. Ivarsson A, Hernell O, Nyström L, Persson LA. Children born in the summer have increased risk for coeliac disease. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57(1):36–9
 56. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breastfeeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2002; 75(5): 914-21

57. Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child* 2006; 91(1):39-43.
58. Silano M, Agostoni C, Guandalini S. Effect of the timing of gluten introduction on the development of celiac disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16(16): 1939- 42.
59. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46(1): 99- 110.
60. Rubio-Tapia A, Murray JA. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26(2): 116–122
61. Koning F. Celiac disease: sandwiched between innate and adaptive immune responses induced by gluten. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: Suppl 1: E8–E9
62. Torres MI, López Casado MA, Ríos A. New aspects in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13(8): 1156-61
63. Rodrigo L. Investigational therapies for celiac disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18(2): 1865-73
64. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: Simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med* 2010; 123(8): 691-3
65. Rodrigues AF, Jenkins HR. Coeliac disease in children. *Curr Pediatr* 2006; 16(5): 317-21
66. Hill ID. Clinical manifestations and diagnosis of celiac disease in children. 2009 Sep [cited 2010 Feb10]. Available from: URL:<http://www.uptodate.com>
67. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Coletti 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40(1): 1-19.
68. Steele R; CRF. Diagnosis and management of coeliac disease in children. *Postgrad Med J* 2011; 87(1023): 19-25
69. Mäki M, Lohi O. Celiac disease. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Schneider BL, Sanderson IR (eds), *Pediatric Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 4th ed, Ontario, BC Decker Inc, 2004:932-43.
70. Wahab PJ, Meijer JW, Goerres MS, Mulder CJ. Coeliac disease: changing views on gluten-sensitive enteropathy. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2002; 236: 60-5.

71. NICE Clinical guideline 86. Coeliac disease: recognition and assessment of coeliac disease. 2009 [cited 2010 Sep 23]. Available from: URL: <http://www.guidance.nice.org.uk/CG86>
72. Doğancı Tümay. Çocuklarda çölyak hastalığının klinik bulguları. In: Çölyak Hastalığı. Ayşe Selimoğlu. Logos Yayıncılık, 2008; 43-9
73. Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serological tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology* 2005; 128 (4 Suppl 1): 25–32.
74. Kelly CP. Diagnosis of celiac disease. Jan 2010 [cited 2010 May 5]. URL. [Http://www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
75. Li M, Yu L, Tiberti C, Bonamico M, Taki I, Miao D, et al. A report on the international transglutaminase autoantibody workshop for celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 154-63
76. Dewar D, Pereira SP, Ciclitera PJ. The pathogenesis of coeliac disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004; 36(1): 17-24
77. Villata D, Alessio MG, Tampoia M, Tonutti E, Brusca I, Bagnasco M et al. Testing for IgG class antibodies in celiac disease patients with selective IgA deficiency. A comparison of the diagnostic accuracy of 9 IgG antitissue transglutaminase 1 IgG antigliadin and 1 IgG antideaminated gliadin peptide antibody assays. *Clin Chim Acta* 2007 382(1-2): 95–9.
78. Dorn SD, Matchar DB. Cost-effectiveness analysis of strategies for diagnosing celiac disease. *Dig Dis Sci* 2008; 53(3): 680–8
79. Bonamico M, Thanasi E, Mariani P, Nenna R, Luparia RP, Barbera C et al. Duodenal bulb biopsies in celiac disease: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47(5): 618–22.
80. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (‘coeliac sprue’). *Gastroenterology.* 1992; 102(1):330–54.
81. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(10):1185–94.
82. Corazza GR, Villanaci V. Coeliac disease. *J Clin Pathol* 2005;58(6):573–4
83. Ensari A. Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): controversies in diagnosis and classification. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134(6): 826-36
84. Catassi C, Fabiani E, Iacono G, D'Agate C, Francavilla R, Biagi F et al. A prospective, double-blinded, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(1): 160–6

85. Cohen M, Barnard J. The National Institutes of Health consensus conference report. In: Fasano A, Troncone R, Branski D, editors. *Frontiers in celiac disease*. Pediatr Adolesc Med. Basel, Karger; 2008. 133–8
86. Mujico JR, Mitea C, Gilissen L, de Ru A, van Veelen, P, Smulders M, Koning, F. Natural variation in avenin epitopes among oat varieties: implications for Celiac Disease. *J Cereal Sci* 2010 [cited 2010 Oct 21] Available from: URL: <http://www.sciencedirect.com>
87. Barton SH, Murray JA. Celiac Disease and Autoimmunity in The Gut and Elsewhere. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37(2): 411-28
88. 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. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(7): 753-8
89. Ventura A, Magazzù G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP study group for autoimmune disorders in celiac disease. *Gastroenterology* 1999; 117(2): 297-303
90. Cataldo F, Marino V. Increased prevalence of autoimmune diseases in first-degree relatives of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36(4):470–3.
91. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald R, Woodroffe N, Boscola S, Aeschlimann D. Gluten Sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol* 2010; 9(3): 318-30
92. Briani C, Zara G, Alaedini A, Grassivaro F, Ruggero S, Toffanin E, et al. Neurological complications of celiac disease and autoimmune mechanisms: a prospective study. *J Neuroimmunol* 2008; 195(1-2):171-5
93. Hadjivassiliou M, Grünewald R, Sharrack B, Sanders D, Lobo A, Williamson C, et al. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain*. 2003; 126 (Pt 3): 685–91
94. Briani C, Samaroo D, Alaedini A. Celiac disease: from gluten to autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2008; 7(8): 644–50
95. Agrup C. Immune-mediated audiovestibular disorders in the paediatric population: A review. *Int J Audiol* 2008; 47(9): 560-65
96. Solares CA, Edling AE, Johnson JM, Baek MJ, Hirose K, Hughes GB, et al. Murine autoimmune hearing loss mediated by CD4+T cells specific for inner ear peptides. *J Clin Invest* 2004; 113(8): 1210-7.
97. Lunardi C, Bason C, Leandri M, Navone R, Lestani M, Millo E, et al. Autoantibodies to inner ear and endothelial antigens in Cogan's syndrome. *Lancet* 2002; 360(9337): 915-21.
98. Billings P. Experimentel hearing loss. *J Clin Invest*. 2004; 113(8): 1114-7

99. García-Berrocal JR, Ramírez-Camacho R, Trinidad A. Autoimmune hearing loss: improving diagnostic performance. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2007; 58(4): 138-42
100. Dahele A, Ghosh S. Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(3): 745-50
101. Freeman HJ. Neurological disorders in adult celiac disease. *Can J Gastroenterol* 2008; 22(11): 909-11
102. Volta U, Ferri GG, De Giorgia R, Fabbri A, Parisi C, Sciajno L, et al. Sensorinoral hearing loss and celiac disease. Coincidental finding. *Can J Gastroenterol* 2009; 23(8): 531-5
103. Hizli Ş, Karabulut H, Özdemir O, Acar B, Abacı A, Dağlı M, Karaşen RM. Sensorineural hearing loss in pediatric celiac patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011; 75(1):65-8.
104. Karasalihoğlu AR. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. 3. Baskı. Güneş Kitabevi 2003
105. Cristobal R, Oghalai JS. Hearing loss in children with very low birth weight: current review of epidemiology and pathophysiology. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93(6): 462-68
106. Akyıldız N: Kulak hastalıkları ve cerrahisi. 1.Baskı. Bilimsel Tıp Kitabevi 1998
107. Akyol UM. Pediatrik Kulak Burun Boğaz Hastalıkları.1. Baskı. Güneş Kitabevi. 2003
108. Gifford KA, Holmes MG, Bernstein HH. Hearing loss in children. *Ped Rev.* 2009; 30(6): 207-15
109. Lonsbury-Martin BL, Martin GK. Otoacoustic emissions. *Curr Opin otolaryngol Head Surg* 2003; 11(5): 361-6
110. Kemp DT. Otoacoustic emissions, their origin in cochlear function, and use. *Br Med Bull* 2002; 63: 223-41
111. Dalgıç B. Çölyak Hastalığında Nörolojik Bozukluklar. In: Çölyak Hastalığı. M. Ayşe Selimoğlu. Logos Yayıncılık, 2008; 50-55
112. Hadjivassiliou M, Williamson CA, Woodroffe N. The immunology of gluten sensitivity: beyond the gut. *Trends Immunol* 2004; 25(11): 578-82
113. Volta U, De Giorgia R. Gluten sensitivity: an emerging issue behind neurological impairment? *Lancet Neurol* 2010; 9(3): 233-5
114. Cooke WT, Smith WT. Neurological disorders associated with adult celiac disease. *Brain* 1966; 89(4):683-722
115. Zelnik N, Pacht A, Obeid R, Lerner A. Range of neurologic disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics* 2004; 113(6): 1672-76

116. Ruggieri M, Incorpora G, Polizzi A, Parano E, Spina M, Pavone P. Low prevalence of neurologic and psychiatric manifestations in children with gluten sensitivity. *J Pediatr* 2008; 152(2):244-9
117. Cakır D, Tosun A, Polat M, Celebisoy N, Gokben S, Aydogdu S et al. Subclinical neurological abnormalities in children with celiac disease receiving a gluten free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45(3): 366-9
118. Vascotto M, Fois A. Frequency of epilepsy in celiac disease and vice versa a collaborative study. In: Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G, editors. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. 1st ed London: John Libbey, 1997; 105-11
119. Kieslich M, Errázuriz G, Posselt HG, Moeller-Hartmann W, Zanella F, Boehles H. Brain white-matter lesions in celiac disease: a prospective study of 75 diet-treated patients. *Pediatrics* 2001; 108(2): E21
120. Fois A, Vascotto M, Di Bartolo RM, Di Marco. Celiac disease and epilepsy in pediatric patients. *Childs Nerv Syst* 1994; 10(7):450-4.
121. Salur L, Uibo O, Talvik I, Justus I, Metsküla K, Talvik T, et al. The high frequency of coeliac disease among children with neurological disorders. *Eur J Neurol* 2000; 7(6):707-11
122. Labate A, Gambardella A, Messina D, Tammaro S, Le Piane E, Pirritano D, et al. Silent celiac disease in patients with childhood localization-related epilepsies. *Epilepsia* 2001; 42(9): 1153-5
123. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet* 2006; 367 (9509): 499-524
124. Lionetti E, Francavilla R, Maiuri L, Ruggieri M, Spina M, Pavone P, Francavilla T, Magistà AM, Pavone L. Headache in pediatric patients with celiac disease and its prevalence as a diagnostic clue. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49(2): 202-7
125. Akbayir N, Calis AB, Alkim C, Sokmen M, Erdem L, Ozbal A. Sensorinural hearing loss in patients with inflammatory bowel disease: a subclinical extraintestinal manifestation. *Dig Dis Sci* 2005; 50(10): 1938-45
126. Kalyoncu D, Urganci N, Calis AB, Ozbal A. Sensorineural hearing loss in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2010; 55(1): 150-2
127. Muluk NB, Birol A. Effects of Behçet's disease on hearing thresholds and transient evoked otoacoustic emissions *J Otolaryngol* 2007; 36(4): 220-6
128. Aslan S, Seraslan G, Savas N, Teksoz E, Dağlı S. Hearing loss in patients Behçet's Disease: an audiological and transient evoked otoacoustic emission study. *J Laryngol Otol*. 2010; 124(1): 10-5
129. İkiz AO, Unsal E, Kirkim G, Erdag TK, Guneri EA. Hearing loss and middle ear involvement in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71(7): 1079-85

8.ÖZET

Çölyak Hastalığı Olan Çocuklarda İşitmenin Değerlendirilmesi

ÖZET

Giriş ve Amaç: Çölyak hastalığı genetik yatkınlığı olan bireylerde buğday, arpa, çavdar gibi tahıllarda bulunan glutenin alınmasıyla ortaya çıkan otoimmün enteropatidir. Hastalık nörolojik bulguları da içeren barsak dışı bulgularla seyredebilir. Sensörinöral işitme kaybı, çölyak hastalığında görülebilecek bir nörolojik tutulum örneği olabilir. Ancak literatürde bu konuda yapılmış çalışma oldukça sınırlı sayıdadır. Bu çalışmanın amacı yeni tanı alan çölyak hastası çocuklarda işitme fonksiyonlarının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya yeni tanı alan, 1.5-17 yaş arasında, 56 kız, 41 erkek, 97 çölyak hastasına ait 194 kulak ile yaş ve cinsiyet açısından benzer, 85 sağlıklı çocuğa ait 170 kulak dahil edildi. Olguların işitme fonksiyonları, odyometri, timpanometri ve otoakustik emisyon testleri kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında, saf ses hava-kemik iletim ve konuşma odyometrisi, timpanometri ve otoakustik emisyon testleri sonuçları açısından fark bulunmadı ($p>0.05$). Çölyak hasta grubunda Marsh-oberhuber patolojik evrelemesine göre saf ses ve konuşma odyometre ve timpanometri test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$)

Sonuç: Çalışma bulgularımız ile çölyak hastalığı olan çocukların işitme fonksiyonlarının sağlıklı çocuklardan farklı olmadığı ve sensorinöral işitme

bozukluğunun çölyak hastalığının nörolojik bir bulgusu olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: çölyak hastalığı, işitme, çocukluk çağı

9. SUMMARY

The Evaluation of Hearing Loss in Children with Celiac Disease

Background and aims: Celiac disease is an autoimmune enteropathy. The disease occurs in genetically susceptible individuals by the ingestion of gluten contained grains such as wheat, rye and barley. Celiac disease may be presented with extraintestinal manifestations including neurological findings. Sensory-neural hearing loss may be a neurological symptom of the celiac disease. There are very limited number of reports on this subject in the literature. The aim of this study was to investigate the hearing functions in children with newly diagnosed celiac disease.

Materials and Methods: Ninety-seven [56 girls, 41 boys (age range:1.5-17)] newly diagnosed celiac disease patients (194 ears) and 85 sex and age-matched healthy subjects (170 ears) were included in this study. Hearing function was assessed by pure-tone audiometry, speech audiometry, tympanometry and otoacoustic emissions measurements.

Results: No significant difference were found between the patients and control groups measurements including the pure-tone audiometry, speech audiometry, tympanometry and otoacoustic emissions ($p>0.05$). No significant difference was found for pure-tone audiometry, speech audiometry, tympanometry and otoacoustic emissions measurements in celiac patients according to the Marsh-Oberhuber classification ($p>0.05$).

Conclusions: Our results showed that hearing functions of children with newly diagnosed celiac disease were similar to healthy controls. Our data suggest that sensory-neural hearing loss is not a neurological finding of celiac disease.

Key words: celiac disease, hearing loss, childhood

EK 1 Etik Kurul Onayı



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ YEREL ETİK KURULU
RESEARCH ETHICS COMMITTEE OF MEDICAL FACULTY, GAZİ UNIVERSITY
ANKARA-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI
İLAÇ DIŞI KLİNİK ÇALIŞMALAR

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL ADI	"Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalında Çölyak Hastalığı Tanısı Alan Çocuklarda İşitmenin Değerlendirilmesi"				
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI / ADI	Prof.Dr.Buket Dalğış				
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLU	Tarihi / değışiklik No.su			Dili Türkçe	
	Karar No: 265	Tarih : 25 Mayıs 2009				
KARAR BİLGİLERİ	Üniversitemiz Tıp Fakültesinde yapılması tasarlanan ve yukarıdaki künyede kayıtlı araştırma projesine ait dosya; amaç, gerekçe, yaklaşım, yöntemler ve aydınlatılmış onamin yeterliliğı yönünden incelenmiş ve çalışmanın gerçekleştirilmesinde Etik sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.					
	ETİK KURUL BİLGİLERİ					
ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU, HELSINKİ BELGESİ, BİYOEETİK SÖZLEŞMESİ					
ÜYELER						
Unvanı / Adı / Soyadı Üyeliliğı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof.Dr.Necia BUYAN BAŞKAN	Çocuk Sağliğı ve Hastalıkları - Nefroloji	G.Ü.T.F Çocuk Sağ ve Hast.A.D.	K	x E H H	xx E H E	Katılmadı
Prof. Dr.Firdevs Aktaş ÜYE	Enfeksiyon	G.Ü.T.F Enfeksiyon Hast. A.D.	K	x E H H	xx E H E	Katılmadı
Prof. Dr. Aysel ARICIOĞLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya	G.Ü.T.F Tıbbi Biyokimya A.D.	K	x E H H	xx E H H	Katılmadı
Prof.Dr.Fatma ATALAY ÜYE	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	G.Ü.T.F Fiziksel Tıp ve Reha.A.D.	K	x E H H	xx E H H	Katılmadı
Prof.Dr.Çağatay ÇİFTER ÜYE	Genel Cerrahi	G.Ü.T.F Genel Cerrahi A.D	E	x E H H	xx E H H	Katılmadı
Prof.Dr.Seyhan ERSAN ÜYE	Farmasötik Kimya Ecz. Fak.	G.Ü.E.F (Ecz.Fak.) Farmasötik Kimya	K	x E H H	xx E H H	Katılmadı
Prof.Dr.Reha KURUOĞLU ÜYE	Noroloji	G.Ü.T.F Noroloji A.D.	E	x E H H	xx E H H	Katılmadı
Doç.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Etiğı ve Tıp Tarihi	G.Ü.T.F Tıp Etiğı ve Tıp Tarihi A.D.	K	x E H H	xx E H H	Katılmadı
Doç.Dr.Mehmet Ali Ergün ÜYE	Tıbbi Genetik	G.Ü.T.F Tıbbi Genetik A.D.	E	x E H H	xx E H H	Katılmadı
Doç.Dr.Ayılar POYRAZ ÜYE	Tıbbi Patoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Patoloji A.D	K	x E H H	xx E H H	Katılmadı
Doç.Dr.Canan ULUOĞLU ÜYE	Tıbbi Farmakoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D.	K	x E H H	xx E H H	Katılmadı
Doç.Dr.Münci YAĞCI ÜYE	İç Hastalıkları - Hematoloji	G.Ü.T.F İç Hastalıkları A.D.	E	x E H H	xx E H H	Katılmadı
Doç.Dr.Birol DEMİREL ÜYE	Adli Tıp	G.Ü.T.F Adli Tıp A.D.	E	x E H H	xx E H H	Katılmadı
Hukuk Müşaviri Adem GELİR ÜYE	Hukuk Müşavirliğı	Rektörlük Hukuk Müşavirliğı	E	x E H H	xx E H H	Katılmadı

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

EK 2 Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK KLİNİK ARAŞTIRMALAR İÇİN“EBEVEYN” BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Değerli anne ve babalar;

Çocuğunuzun, kliniğimizde yapılması planlanan “Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Polikliniğinde çölyak hastalığı tanısı ile takip edilen olan çocuklarda işitmenin değerlendirilmesi” isimli bir çalışmada yer alabilmesi için sizden izin istiyoruz. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Çocuğunuzun çalışmaya katılması konusunda karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapıldığını, çocuğunuzla ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlıklarını bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle, çocuğunuzla ve/veya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

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

Bu araştırmanın amacı Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim dalında Çölyak Hastalığı tanısı ile takip edilen olan çocuklarda işitme fonksiyonunun değerlendirilmesidir. Çölyak hastalığı glutene bağlı otoimmün ince bağırsakları etkileyen bir hastalıktır. Ancak bağırsak dışı bulguları da olabilir. İşitme kayıpları toplumda oldukça sık olarak görülür. Sensorinöral işitme kayıpları ise özellikle immun mekanizmalarla ilişkili

olduğundan çölyak hastalığı ile işitme kayıpları arasında ilişki olup olmadığı araştırılmaktadır. Çölyak hastalığı olan çocuklarda işitmenin nasıl etkilendiği araştırılacaktır. Bu araştırma ile ilgili olarak yurtdışında erişkinlerle yapılmış benzer çalışma olup, çocuklarda yapılmış bir çalışma yoktur.

Çalışmaya kaç kişinin alınmasının planlandığı (tek merkezli)

Çalışma süresi boyunca Gazi Üniversitesi çocuk gastroenteroloji polikliniğinde çölyak tanısı alan hastalar ve sağlıklı çocuklar çalışmaya dahil edilecektir.

Çocuğum bu çalışmaya katılmalı mı? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çocuğunuzun bu çalışmada yer alıp almaması tamamen size bağlıdır. Eğer katılmasına izin vererseniz 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 için önerilen araştırma yöntemi/ilacı dışında başka alternatif tedaviler var mı?

YOK

Çocuğum bu çalışmaya katılırsa onu neler bekliyor?

Çocuğunuzun işitme fonksiyonları değerlendirilerek size bilgi verilecektir.

Çocuğumun ne yapması gerekiyor?

Çocuğunuz Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı Prof. Dr. Necmettin Akyıldız İşitme, Konuşma, Ses ve Denge Bozuklukları Tanı ve Tedavi Merkezi'nde uzman odyologlar tarafından işitme fonksiyonların değerlendirilmesi için başvuracaktır.

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

Bu çalışma kapsamında çocuğunuza hiçbir ek girişim olmayacağından çocuğun sağlığı açısından bir risk oluşturmamaktadır.

Çocuğumun bu çalışmada yer almasının yararları nelerdir?

Çölyak tanısı ile izlenen çocuklarda işitme fonksiyonları değerlendirilecek ve işitme bozuklukları olan hastalar erken tanı alarak en kısa zamanda gerekli tedavileri almak üzere yönlendirilecektir.

Çocuğumun bu çalışmaya katılmasının maliyeti nedir?

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

Çocuğumun kişisel bilgileri nasıl kullanılacaktır?

Çalışma doktorunuz çocuğunuz ile ilgili kişisel bilgileri, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak çocuğunuzun kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, bu bilgiler hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak çocuğunuzun kimliği açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

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

ADI: Dr. Ayşegül Bükülmez

GÖREVİ: GÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Gastroenteroloji

Bilim dalı, TELEFON: 0 505 266 45 44

(Katılımcı çocuğun ebeveyninin beyanı)

GÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında, Dr. Ayşegül Bükülmez 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. Projenin 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. Ayşegül Bükülmez'i 0 505 266 45 44 nolu telefondan (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk

Gastroenteroloji Bilim Dalı, Beşevler, Ankara) 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.

Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisininimzası:

Tarih:

Araştıracının adı-soyadı, ünvanı

Adres:

Tel:

İmza:

EK.3 Olgu Rapor Formu

OLGU RAPOR FORMU

Hastanın Adı ve Soyadı:

Dosya No:

Doğum Tarihi:

Cinsiyet:

Adres:

Telefon:

Muayene Tarihi:

Patoloji sonucu:

Ototoksik İlaç Kullanımı: Var Yok:

Otolojik Enfeksiyonlar: Var Yok:

Akut Veya Kronik Gürültüye Maruz Kalma Öyküsü:

Kulak Cerrahisi Geçirme Öyküsü,

Akut Yada Kronik Otitis Media Geçirme Öyküsü:

Kafa Travması Geçirme Öyküsü:

Fizik Muayene:

Otolojik Muayeneler:

Saf Ses Odyometresi Ve Canlı Sesle Konuşma Odyometre Sonuçları Orta Kulak için Saf Ses Odyometresi Ve Canlı Sesle Konuşma Odyometre ve Timpanometri Sonuçları

İç Kulaklarına Yönelik Olarak Otoakustik Emisyon Test Sonuçları:

EK 4. Odyometre Kalibrasyon Sertifikaları

ERİŞÇİ

Elektronik San. Tic. Ltd. Şti.
İskete Sok. Firuz Apt. No: 17/3
Şişli-İstanbul/TURKEY

Tel: +90 212 2310677
+90 212 2308706
Fax: +90 212 2330971

KALİBRASYON SERTİFİKASI CALIBRATION CERTIFICATE

ERİŞÇİ
05236
05-2010

Cihaz : Odyometre
Equipment

İmalatçı : Interacoustics
Manufacturer

Model : AC40
Model

Seri Numarası : 010037
Serial Number

Müş. Kodu / Sipariş No : 1109/05236
Customer Code / Order No

Cihaz Sahibi : GAZİ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ
Customer ANKARA

Kalibrasyon Tarihi : 06.05.2010
Date of Calibration

Sertifika Sayfa Sayısı : 3
Total Pages

Bu sertifika Erişçi Elektronik'in yazılı izni olmadan kısmen kopyalanıp çoğaltılamaz.
This certificate shall not be reproduced other than in full except with the permission of the Erişçi Electronic.

Kaşe
Seal

Tarih
Date

Onay
Approved By

06.05.2010

Nihan Sağesen
Teknik Servis Sorumlusu

ERİŞÇİ
Elektronik San. Tic. Ltd. Şti.

ERİŞÇİ

Elektronik San. Tic. Ltd. Şti.
İskete Sok.Firuz Apt.No:17/3
Şişli-İstanbul/TURKEY

Tel: +90 212 2310677
+90 212 2308706
Fax: +90 212 2330971

KALİBRASYON SERTİFİKASI CALIBRATION CERTIFICATE

ERİŞÇİ
05234
05-2010

Cihaz : Odyometre
Equipment

İmalatçı : Interacoustics
Manufacturer

Model : AD229e
Model

Seri Numarası : 107199
Serial Number

Müş. Kodu / Sipariş No : 1107/05234
Customer Code / Order No

Cihaz Sahibi : GAZİ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ
Customer ANKARA

Kalibrasyon Tarihi : 06.05.2010
Date of Calibration

Sertifika Sayfa Sayısı : 3
Total Pages

Bu sertifika Erişçi Elektronik'in yazılı izni olmadan kısmen kopyalanıp çoğaltılamaz.
This certificate shall not be reproduced other than in full except with the permission of the Erisçi Electronic.

Kaşe
Seal

Tarih
Date

Onay
Approved By

06.05.2010

Nihan Sağesen
Teknik Servis Sorumlusu


Elektronik San. ve Tic. Ltd. Şti.

11. ÖZGEÇMİŞ

ARAŞTIRMACININ

ADI SOYADI: Ayşegül BÜKÜLMEZ

DOĞUM TARİHİ: 03.05.1971

DOĞUM YERİ: Kütahya

MEDENİ HALİ: Bekar

EĞİTİM DURUMU

2007-2010 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Çocuk Gastroentroloji Bilim Dalı Yan Dal Uzmanlık Eğitimi

2003-2007 Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Yard. Doç. Dr.

1998-2003 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

1994-1998 Çobanlar Sağlık Grup Başkanlığı (Devlet Hizmeti Yükümlülüğü)

1988-1994 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

1982-1988 Kütahya Lisesi (Ortaokul-Lise)

1977-1982 Atatürk İlkokulu-Kütahya

YABANCI DİL: İngilizce

ÜYE OLDUĞU BİLİMSEL KURULUŞLAR

1. Türkiye Milli Pediatri Derneği
2. Türk Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği
3. Klinik Enteral Parenteral Nutrisyon Derneği
4. (KEPAN)

TEZ YÖNETİCİLİKLERİ

1.Araştırma Görevlisi (2006)

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Tedavi Gören Hastaların İştah Fonksiyonlarının TEOAE İle Değerlendirilmesi

2. Araştırma Görevlisi (2006)

Respiratuar Distresli Preterm Yenidoğanlarda Metalloproteinaz 2-8-9, Doku Proteinaz İnhibitörü- 2 Ve Endotelin-1'in Plazma Düzeylerinin Belirlenmesi

3. Araştırma Görevlisi (2004-2007)

Intrauterin Gelişme Geriliği Prematüre Ve Term Bebeklerde Faktör V Leiden MTHFR Protrombin G 20210A Gen Mutasyonu araştırılması

4.Yüksek Lisans Tezi (2006)

Hastaneye Yatan Çocukların Ebeveynlerinin İhtiyaçlarının Belirlenmesi

5.Yüksek Lisans Tezi (2006)

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliğinde Çalışan Hemşirelerin Ateş ve Ateş Yönetimi Hakkındaki Bilgi Düzeyleri, Yaklaşımları ve Etkileyen Faktörlerin Araştırılması

6. Yüksek Lisans Tezi (2006)

Bir Ve Birden Fazla Çocuğu Olan Annelerin Anne Sütü Ve Emzirme Hakkındaki Bilgi Düzeyleri

BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ:

1. Yenidoğanlarda fekal kalprotektin düzeyleri
- 2-RDS Olan Preterm İnfantlarda MMP2,8,9 VE TIMPS-2 Seviyelerinin Serumdaki Endotelin-1 Seviyelerinin Kandaki Miktarlarının Belirlenmesi
- 3-Intrauterin Gelişme Geriliği Prematüre Ve Term Bebeklerde Faktör V Leiden MTHFR Protrombin G 20210A Gen Mutasyonunun Araştırılması
- 4-Afyonkarahisar İli Sağlık Taraması Ve Çevre Faktörlerinin Sağlığa Etkilerinin Değerlendirilmesi (Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Projesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Sorumlu Öğretim Üyesi)

KİTAP ÇEVİRİSİ

Bükülmez A. Sindirim Sistemi. In: Ovalı F, Altındış M. Nelson Pediatriinin Temelleri 5.Baskı Nobel Kitabevleri, 2008; 579-624

ULUSLARARASI YAYINLAR

Uluslararası dergilerde yayımlanan orijinal makaleler / olgu sunumları

1. Dalgıç B, **Bukulmez A**, Sarı S. Eponym: Papillon-Lefevre syndrome. Eur J Pediatr. 2010; 17
2. Dalgıç B, **Bukulmez A**, Sari S. Pyogenic liver abscess and peritonitis due to Rhizopus oryzae in a child with Papillon-Lefevre syndrome. Eur J Pediatr. 2010 17.
3. Bukulmez A, Baris Z, Dalgıç B, Sul S, Ozdek S. Uveitis in a Patient with Autoimmune Hepatitis. Asian J Ophthalmol. 2010;12(2):112-4.

4. Sari S, Egritas O, **Bukulmez A**, Dalgic B, Soylemezoglu O. Is familial Mediterranean fever a possible cofactor for Budd-Chiari syndrome? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 49(4):481-4.
5. Turhan-Haktanir N, Demir Y, Sahin O, **Bukulmez A**, Tüzüner M. Pilomatricoma: a review of six pediatric cases with nine lesions. *Turk J Pediatr.* 2009; 51(1):44-8.
6. **Bukulmez A**, Koken R, Melek H, Ozturk F, Konakci R, Dogru O. Presumed ocular tuberculosis in an immunocompetent eight-year-old boy. *Singapore Med J.* 2009; 50(3):120-3
7. **Bukulmez A**, Koken R, Melek H, Dogru O, Ovali F. Pleural effusion: a rare complication of hepatitis A. *Indian J Med Microbiol.* 2008; 26(1):87-8.
8. Turhan-Haktanir N, Sahin O, **Bukulmez A**, Demir Y. Chondroid syringoma in a child. *Pediatr Dermatol.* 2007; 24(5):505-7.
9. Yilmaz S, Acar M, **Bukulmez A**, Yazicioglu B, Yaprak O, Sen T, Gursel T. The 'leaking' of the perirenal haematoma into peritoneum mimicking acute abdomen in a patient with von Willebrand's disease following blunt abdominal trauma. *Haemophilia.* 2007; 13(5):672-4.
10. Gursel T, Kocak U, Kaya Z, **Bukulmez A**, Atalay Y. Activated protein C resistance in cord blood from healthy and complicated newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007; 20(11):797-801.
11. Ciftci IH, Koken R, **Bukulmez A**, Ozdemir M, Safak B, Cetinkaya Z. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in 4-6 age groups in healthy children in Afyonkarahisar, Turkey. *Acta Paediatr.* 2007; 96(7):1043-6.

12. **Bukulmez A**, Haktanır NT, Köken R, Melek H, Yavaş G, Dilek FH. A 10-month-old boy with phacomatosis cesioflammea. Eur J Pediatr Dermatol. 2007; 17(1): 9-12
13. Samli H, Dogru O, **Bukulmez A**, Yuksel E, Ovali F, Solak M. Relationship of Tel Hashomer criteria and Mediterranean fever gene mutations in a cohort of Turkish familial Mediterranean fever patients. Saudi Med J. 2006; 27(12):1822-6.
14. Ovali F, Ciftçi I, Cetinkaya Z, **Bukulmez A**. Effects of human milk fortifier on the antimicrobial properties of human milk. J Perinatol. 2006; 26(12): 761-3
15. Dogru O, Koken R, **Bukulmez A**, Melek H, Ovali F, Albayrak R. Delay in diagnosis of hypopituitarism after traumatic head injury: a case report and review of the literature. Neuro Endocrinol Lett. 2005; 26(4): 311-3.
16. Ovali F, **Bukulmez A**, Dogru O, Köken R. Lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome with QT prolongation. Acta Cardiol. 2005;60(2):219; author reply 220
17. Dogru O, Koken R, **Bukulmez A**, Yurumez, Yavuz Y, Ovali F. Metformin Overdose: A Case Report JIST 2005;1(2):41-3

ULUSAL YAYINLAR

Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan orijinal makaleler/ olgu sunumları

1. **A Bükülmez**, R Köken, H Melek, A.S Tuğral, M Solak. 1q Duplikasyon Sendrom: Nadir Bir Olgu. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2009;10(1): 29-31

2. TA Şen, R Köken, T Demir, **A Bükülmez**. Tip 1 Diyabetli Kız Olgularda Glisemik Kontrolün Plazma Ghrelin ve Serum IGF-1 Düzeylerine Etkisi. Güncel Pediatri 2009; 7(3):104-10
3. H Melek, M Korkmaz, **A Bükülmez**, Ö Doğru, R Köken, TA Şen, A Kundak, F Ovalı Akciğerin Dev Kist Hidatiği. Güncel Pediatri 2008; 6(1): 40-2
4. TA Şen, **A Bükülmez**, R Köken, H Melek, T Demir, R Albayrak, B Değirmenci, M Acar. Tip 1 Diabetes Mellituslu Çocukların Retinal Doppler Ultrasonografi Bulguları ve Homosistein Düzeyleri. Güncel Pediatri 2008; 6(1): 19-25
5. TA Şen, O Öztekin, **A Bükülmez**, R Köken, T Demir, A Narcı. Yarık Damaklı Yenidoğan Olgumuzda Jarcho-Levin Sendromu. Olgu Sunumu Güncel Pediatri 2007; 5(3): 125-8
6. H Melek, R Köken, **A Bükülmez**, TA Şen, T Demir, E Bahçeli. Melkersson-Rosenthal Sendromu: Bir Olgu Sunumu. Güncel Pediatri 2007;5(2): 82-4
7. R Köken, **A Bükülmez**, Ö Doğru, H Melek, O Öztekin. Pulmoner interstisyel amfizem: İki olgu. Genel Tıp Dergisi 2007; 17(4):227-9
8. H Esme, **A Bükülmez**, Ö Doğru, O Solak. Afyon ili ilköğretim okulu çocuklarında göğüs duvarı deformitelerinin prevalansı Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2006;14(1): 34-37