



**T.C.**

**ERCİYES ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI ÇOCUK**

**GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI**

**ÇÖLYAK HASTALI OLAN ÇOCUKLARDA PLASMA**

**AMİNOASİT DÜZEYLERİ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**DR. EYLEM SEVİNÇ**

**KAYSERİ -2014**





T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI ÇOCUK  
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

ÇÖLYAK HASTALI OLAN ÇOCUKLARDA PLASMA  
AMİNOASİT DÜZEYLERİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DR. EYLEM SEVİNÇ

Danışman  
Prof. Dr. DURAN ARSLAN

KAYSERİ -2014

## TE EKKÜR

Yan dal uzmanlık e itimim ve tez çalı malarım sırasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandı ım bilim dalı ba kanımız ve tez danı manım de erli hocam Prof. Dr. Duran Arslan'a

Tez çalı malarım sırasında yardımlarını hiç esirgemeyen ve beni te vik eden, Prof. Dr. Mustafa Kendirci ve Prof. Dr. Fevziye Çetinkaya'ya

Gastroenteroloji rotasyonum sırasında bil i ve deneyimlerinden yararlandı ım Prof. Dr. ebnem Gürsoy, Doç. Dr. Alper Yurci ve Uzm. Dr. Gülten Can Sezgin'e

Gerek Çocuk Sa lı ı ve Hastalıkları gerekse Çocuk Gastroenteroloji e itimim sırasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandı ım stanbul Tıp Fakültesi ö retim üyelerinden Prof. Dr. Özlem Durmaz, Prof. Dr. Vildan Ertekin, Uzm.Dr. Serdar Cantez'e

Bugünlere gelmemde her türlü fedakarlı ı gösteren ve hiçbir deste ini esirgemeyen anneme ve babama

Tezimin hazırlanması sırasında yardımlarını ve deste ini esirgemeyen e im Nergiz, o ullarım Yunus ve Yusuf'a sonsuz te ekkürlerimi sunuyorum.

Uzm. Dr. Eylem Sevinç

	Sayfa no:
<b>Ç NDEK LER</b>	
<b>KISALTMALAR</b>	<b>I</b>
<b>TABLO VE EK L L STES</b>	<b>II</b>
<b>ÖZET</b>	<b>III</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>V</b>
<b>1. G R VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL B LG LER</b>	<b>2</b>
2.1. Çölyak Hastalı 1 Tanımı	<b>2</b>
2.2. Görülme Sıklı 1	<b>2</b>
2.3. Patogenez	<b>3</b>
2.4. Genetik Özellikler	<b>4</b>
2.5. Klinik Bulgular	<b>5</b>
2.5.1. Klasik / Semptomatik Çölyak Hastalı 1	<b>6</b>
2.5.2. Klasik olmayan / Atipik Çölyak Hastalı 1	<b>7</b>
2.5.3. Sessiz (silent) Çölyak Hastalı 1	<b>7</b>
2.5.4. Potansiyel Çölyak Hastalı 1	<b>7</b>
2.6. Çölyak Hastalı ına E lik Edem Hastalıklar	<b>8</b>
2.7. Tanı	<b>9</b>
2.8. Histopatoloji	<b>11</b>
2.9. Ayırıcı Tanı	<b>13</b>
2.10 Tedavi	<b>13</b>
2.11. Amino Asit Tanımı ve Sınıflandırılması	<b>16</b>
2.12. Esansiyel Olmayan Amino Asitlerin Biyosentezi	<b>18</b>
2.13. Proteinlerin Yapısında Bulunmayan Amino Asitler	<b>19</b>
2.14. Amino Asitlerin Biyokimyasal Özellikleri	<b>20</b>
2.15. Amino Asitlerin Emilimi	<b>22</b>
2.16. Amino Asit Metabolizması Bozukluklarının Taranması	<b>23</b>
<b>3. HASTALAR VE METODLAR</b>	<b>24</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>26</b>
<b>5. TARTI MA</b>	<b>30</b>
<b>6. SONUÇLAR</b>	<b>37</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>38</b>

## **KISALTMALAR**

<b>AGA:</b>	Anti-gliadin antikorlar
<b>Anti-dTG:</b>	Doku transglutaminaz antikor
<b>ÇH:</b>	Çölyak hastalığı
<b>dTG:</b>	Doku transglutaminazı
<b>DOPA:</b>	Dihidroksifenilalanin
<b>EDTA:</b>	Ethylendiaminetetraasetik asit
<b>EMA:</b>	Endomisial antikor
<b>ESPGHAN:</b>	Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji Topluluğu
<b>g-INF:</b>	Gama interferonun
<b>GABA:</b>	- aminobütirik asit
<b>G S:</b>	Gastrointestinal sistem
<b>HPLC:</b>	High-performance liquid chromatography
<b>HLA:</b>	Human leucocyte antijen
<b>IEL:</b>	Intraepitelyal lenfosit
<b>IgA:</b>	İmmünglobulin A
<b>IgG:</b>	İmmünglobulin G
<b>µL:</b>	Mikrolitre
<b>NO:</b>	Nitrik oksit
<b>p:</b>	Anlamlılık derecesi
<b>ppm</b>	Milyonda bir birim
<b>r:</b>	Pearson bağılantı katsayısı
<b>TNF :</b>	Tümör nekroz faktör alfa
<b>ZOT:</b>	Zonula oksidans toksini

**TABLO VE EK L L STES**

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo I:</b> Çölyak hastalısında klinik bulgular	<b>5</b>
<b>Tablo II:</b> Çölyak Hastalısı ile Birliktelik Gösteren hastalıklar	<b>8</b>
<b>Tablo III:</b> Çölyak hastalısı için ESPGHAN tanı kriterleri (1990)	<b>10</b>
<b>Tablo IV:</b> Çölyak hastalısı tanısında kullanılan serolojik testler ve güvenilirliği	<b>10</b>
<b>Tablo V:</b> Modifiye marsh skoru	<b>11</b>
<b>Tablo VI:</b> Çölyak hastalısının histopatolojik tanısının karı abildi i durumlar	<b>12</b>
<b>Tablo VII:</b> Çölyak hastalısı ile benzerlik gösteren ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken durumlar	<b>13</b>
<b>Tablo VIII:</b> Yapısal özelliklerine göre amino asitlerin sınıflandırılması	<b>18</b>
<b>Tablo IX:</b> Metabolik son ürünün niteli ine göre amino asitlerin sınıflandırılması	<b>18</b>
<b>Tablo X:</b> Protein yapısında bulunmayan amino asitler ve görevleri	<b>19</b>
<b>Tablo XI:</b> Vücut sıvılarındaki amino asit düzeyleri ( $\mu\text{mol/L}$ )	<b>23</b>
<b>Tablo XII:</b> Çalışma ve kontrol gruplarında plazma amino asit düzeyleri ve demografik özellikleri	<b>26</b>
<b>Tablo XIII:</b> Çalışma grubunda plazma amino asitleri ile endomisial antikorlar arası korelasyonlar	<b>29</b>
<b>ekil 1:</b> Çölyak buzdanda ve gluten duyarlılığı da ılımı	<b>6</b>
<b>ekil 2:</b> Amino asit yapısı	<b>16</b>

## ÇÖLYAK HASTALI İ OLAN ÇOCUKLARDA PLASMA AMİNO ASİT DÜZEYLERİ

### ÖZET

**Amaç:** Çölyak hastalı ı olan çocuklarda plazma aminoasit düzeylerini ölçmek ve hastalı ın seyriyle ili kini tespit etmek.

**Materyal ve metod:** Çalı maya ya ları 1-18 arasında olan ek hastalı ı bulunmayan 6 aydan uzun süredir çölyak hastalı ı oldu u bilinen 62 çocuk ile kontrol grubu olarakta sa lıklı, ya ları 1-18 arasında olan 62 çocuk alındı. Çalı maya alınan çocukların plazma amino asit düzeyleri high-performance liquid chromatography (HPLC) yöntemi ile ölçüldü.

**Bulgular:** Ortalama plazma sitrullin düzeyleri kontrol grubuna ( $71.58 \pm 58.33$ ) göre çölyak hastalı ı ( $25.53 \pm 9.39$  nmol / ml) olan grupta anlamlı olarak daha dü üktü. Ortalama plazma glutamin düzeyleri kontrol grubuna ( $986,43 \pm 351,27$  nmol / ml) göre çölyak hastalı ı ( $848,47 \pm 201.23$  nmol / ml) olan grupta anlamlı olarak daha dü üktü. Ortalama plazma sistin düzeyleri kontrol grubuna ( $74.32 \pm 53.04$  nmol / ml) göre çölyak hastalı ı ( $28.95 \pm 18.29$  nmol / ml) olan grupta anlamlı olarak daha dü üktü. Aspartik asit seviyesi ortalama plazma kontrol grubuna ( $102.60 \pm 145.00$  nmol / ml) göre çölyak hastalı ı ( $40.09 \pm 21.84$  nmol / ml) ile grupta anlamlı olarak daha dü üktü. Ortalama plazma alanin ( $\pm 671,82$  224,76 nmol / ml), asparajin ( $92.62 \pm 28.35$  nmol / ml), glutamik asit ( $81.03 \pm 37.49$  nmol / ml), hidroksiprolin ( $26.72 \pm 12.91$  nmol / ml), izolösin ( $111,26 \pm 38.15$  nmol / ml), lösin ( $185,16 \pm 63.12$  nmol / ml), fenilalanin ( $101,39 \pm 28.11$  nmol / ml), prolin ( $\pm 429,35$  148,95 nmol / ml), serin ( $239,97 \pm 66.05$  nmol / ml), treonin ( $188,22 \pm 63.51$  nmol / ml), valin ( $484,19 \pm 164.54$  nmol / ml) düzeyleri kontrol grubuna göre çölyak hastalı ı olan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu. Ortalama plazma arginin ( $75.23 \pm 41.26$  nmol / ml), argininosükinat ( $1,01 \pm 2,01$  nmol / ml), glisin ( $332,01 \pm 91,36$  nmol / ml), homosistein ( $0.19 \pm 0.18$  nmol / ml), hidroksilislin ( $0.20$  )  $0.18$  nmol / ml  $\pm$ , lisin ( $115,37 \pm 50.25$  nmol / ml), metionin ( $39.09 \pm 15.20$  nmol / ml), ornitin ( $70.50 \pm 29.28$  nmol / ml), triptofan ( $65.68 \pm 20.36$  nmol / ml), tirozin ( $62.90$  )  $27.75$  nmol / ml  $\pm$ , histidin ( $68.66 \pm 24.64$  nmol / ml) düzeyleri kontrol grubuna göre çölyak hastalı ı olan grupta anlamlı bir farklılık görülmedi.



**Sonuç:** Çalı mamız çölyak hastalı ında intestinal mukosal hasarın saptanması ve izleminde; plasma sitrullinin yanısıra plasma glutamin, aspartik asit ve sistin konsantrasyonlarının ölçümünün basit ve güvenilir bir yöntem olabilece ini bu konuda yeni çalı maların yapılmasına ihtiyaç duyuldu unu göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Amino asitler, çocuk, çölyak hastalı ı.

## **PLASMA AMINO ACID LEVELS IN CHILDREN WITH CELIAC DISEASE**

### **ABSTRACT**

**BACKGROUND/AIMS:** The plasma amino acid levels in children with celiac disease and to measure the progress of the disease to determine the relationship.

**MATERIALS AND METHODS:** The study received celiac disease for more than 6 months, which is known to be between the ages of 1-18 with 62 children without comorbid disease as a control group without significant symptoms, which is known to be between the ages of 1-18 with 62 children. Plasma amino acid levels in children were measured high-performance liquid chromatography (HPLC) method.

**RESULTS:** The mean plasma citrulline levels were significantly lower in group with celiac disease ( $25.53 \pm 9.39$  nmol/ml) than in control group ( $71.58 \pm 58.33$ ). The mean plasma glutamine levels were significantly lower in group with celiac disease ( $848.47 \pm 201.23$  nmol/ml) than in control group ( $986.43 \pm 351.27$  nmol/ml). The mean plasma cystine levels were significantly lower in group with celiac disease ( $28.95 \pm 18.29$  nmol/ml) than in control group ( $74.32 \pm 53.04$  nmol/ml). The mean plasma aspartic acid levels were significantly lower in group with celiac disease ( $40.09 \pm 21.84$  nmol/ml) than in control group ( $102.60 \pm 145.00$  nmol/ml). The mean plasma alanine ( $671.82 \pm 224.76$  nmol/ml), asparagine ( $92.62 \pm 28.35$  nmol/ml), glutamic acid ( $81.03 \pm 37.49$  nmol/ml), hydroxyproline ( $26.72 \pm 12.91$  nmol/ml), isoleucine ( $111.26 \pm 38.15$  nmol/ml), leucine ( $185.16 \pm 63.12$  nmol/ml), phenylalanine ( $101.39 \pm 28.11$  nmol/ml), proline ( $429.35 \pm 148.95$  nmol/ml), serine ( $239.97 \pm 66.05$  nmol/ml), threonine ( $188.22 \pm 63.51$  nmol/ml), valine ( $484.19 \pm 164.54$  nmol/ml) levels were significantly higher in group with celiac disease than in control group. The mean plasma arginine ( $75.23 \pm 41.26$  nmol/ml), argininosuccinate ( $1,01 \pm 2,01$  nmol/ml), glycine ( $332.01 \pm 91.36$  nmol/ml), homocysteine ( $0.19 \pm 0.18$  nmol/ml), hydroxylysine ( $0.20 \pm 0.18$  nmol/ml), lysine ( $115.37 \pm 50.25$  nmol/ml), methionine ( $39.09 \pm 15.20$  nmol/ml), ornithine ( $70.50 \pm 29.28$  nmol/ml), tryptophan ( $65.68 \pm 20.36$  nmol/ml), tyrosine ( $62.90 \pm 27.75$  nmol/ml), histidine ( $68.66 \pm 24.64$  nmol/ml) levels were no significant difference in group with celiac disease than in control group.

**CONCLUSIONS:** Our study, detection of intestinal mucosal damage and monitoring in celiac disease: besides plasma citrulline plasma glutamine, aspartic acid and cystine concentration measurements can be simple and reliable method, new studies to suggests that needed to be done.

**Key words:** Amino acids, children, celiac disease.

## 1. G R ve AMAÇ

Çölyak hastalığı (ÇH) genetik olarak duyarlı kişilerde başlıca buğdaydaki gluten ve arpa, çavdar, yulaf gibi tahıllardaki gluten benzeri diğer tahıl proteinlerine karşı kalıcı intolerans olarak gelişen proksimal ince barsak hastalığıdır. Çölyak hastada atipik ya da sessiz bir klinik seyir söz konusudur. Önceleri nadir bir hastalık olarak kuzey-batı Avrupa'nın hastalığı olduğu düşünülen ÇH'nin yapılan çalımlarla bugün bütün dünyada çok yaygın olduğu, farklı toplumlarda ortalama % 0,3-1 civarında görüldüğü bilinmektedir (1).

Hastalık ince barsak mukozasında intraepitelyal lenfosit artışı, kript hiperplazisi ve villus atrofi bulguları ile tanıılır. Ancak ince barsak biyopsisi yapılmadan önce tanıda ilk basamak olan anti gliadin antikor (AGA), anti-doku transglutaminaz antikor (anti-dTG) ve/veya anti-endomisyum antikor (EMA) saptanması önemlidir. Tanı sonrasında sıkı glutensiz diyet ile bu antikor düzeylerinin düşmesi veya tamamen kaybolması beklenir ki bu, takip açısından önemlidir. Tedavi, ömür boyu sürecek glutensiz diyettir. Bu tedaviye sıkı bir şekilde uyulması hastalığın prognozu açısından önemlidir (2).

Son yıllarda çölyak hastalarında mukozal hasarlanmayla bazı amino asitlerinin düzeyleri arasındaki ilişki olabileceğine dair yapılmış az sayıda çalıma bildirilmiştir. Yine bu çalımda plazma sitrullin düzeylerinin ÇH'nin klinik seyrinin takip edilmesinde yararlı bir parametre olabileceğide vurgulanmıştır (3). ÇH olan erişkinlerde yapılan bir çalımda hastalığın kontrol altında olduğu dönemlerde idrarla atılan glutamik asit derivelerinin düşük olduğu, diyete uyulmadığı zamanlarda idrarla atılan glutamik asit derivelerinin arttığı gösterilmiştir (4). ÇH'nde uzun dönem komplikasyonları arasında stroke, osteoporoz bildirilmekte ve bu komplikasyonlar gelişen çölyaklı hastalarda plazma homosistein düzeylerinin arttığı da gösterilmiştir (5).

Çalımamızda ÇH olan çocuklarda plazma amino asit düzeylerinin saptanması ve ÇH'nin seyrinde endomisyal antikorların yanı sıra plazma amino asitlerinin takip parametresi olarak kullanılabilirlik durumunun ortaya konulması amaçlandı.

## 2. GENEL B LG LER

### 2.1. Çölyak hastalı ı tanımı

Çölyak hastalı ı (ÇH), genetik yatkınlı ı olan bireylerde, bu day, arpa, çavdar ve yulafta bulunan, bitkisel protein glutenin tetikledi i otoimmün bir ince ba ırsak hastalı ıdır. Glutene duyarlı enteropati, çölyak sprue olarak da adlandırılır. nce ba ırsak mukozasında olu an immün yanıt sonucu intra epitelyal lenfosit artı ı villöz atrofi ve kript hiperplazisi ile karakterizedir. Öncelikle proksimal ince ba ırsa ın hastalı ıdır ve yama tarzında tutulum gösterir.

Çocukluk ça ının en yaygın malabsorbsiyon nedeni olan bu hastalık, çocukları ve eri kinleri ya am boyu etkilemekte ve her ya ta ortaya çıkabilmektedir. ÇH'nda klinik, asemptomatikten a ır malabsorpsiyona kadar de i en geni bir yelpaze olu turmaktadır (1).

### 2.2. Görülme sıklı ı

Önceleri nadir bir hastalık oldu u dü ünülen ÇH'nın serolojik tarama metodlarının tesbiti, genetik ve moleküler geli meler neticesinde hastalı ın dü ünülenden çok daha sık görüldü ü anla ılmı tır. Yapılan çalı malarla bugün bütün dünyada çok yaygın oldu u, farklı toplumlarda ortalama % 0,5-1 civarında görüldü ü bilinmektedir. ÇH prevelansı, Avrupa kökenli toplumlarda 1/85-1/300 (ortalama %1), Amerika birle ik devletlerinde 1/141 (%0.71), ülkemizde arasında bulundu u ortado u kökenli ülkelerde 1/165 (%0.6) civarı saptanmı tır (2).

Çalı malar ÇH sıklı ının ya la birlikte arttı mı desteklemektedir. Gerek adölesanlarda gerekse 65 ya üstü eri kinlerde yeni tanı alma oranı artmı tır. Hastalık kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Ayrıca monozigot ikizlerde ve birinci derece akrabalar arasında da sıklı ı on kat daha yüksektir (6). Otoimmün bir hastalık oldu u için tip I diyabet, tiroidit, sjögren hastalı ı, sklerozan kolanjit, addison hastalı ı, romatoid artrit, dermatitis herpetiformis ayrıca osteoporoz, primer biliyer siroz, down sendromu ve seçici immünglobulin A (IgA) eksikli i gibi hastalıklarla da sık birliktelik gösterir (7).

### 2.3. Patogenez

Çölyak hastalığının patogenezi genetik duyarlı kişilerde intestinal mukozanın arpa, buğday, çavdar, yulaf gibi hububat ürünlerinde bulunan glutenin gliadin fraksiyonuna hassasiyeti yatmaktadır (8). Bu buğday tohumunun içerdiği albumin, globulin, glutenin ve gliadin proteinlerinden çölyak hastalığı oluşturmada rol oynayan gliadindir. Gluten, buğday ve diğer tahıllarda bulunan bir protein olup alkolde çözülebilen prolamin kısmıyla hastalığa yol açmaktadır. Pirinç ve mısır ise toksik prolamin içermediğinden çölyak hastalarının güvenle tüketebileceği tahıllardır. Gliadinde bulunan glutamin ve prolinden zengin peptid sekansları gluten toksisitesinden sorumludur. Bir polipeptid olan gliadinin moleküler ağırlığı 30000 – 75000 daltondur. Elektroforetik olarak alfa, beta, gamma fraksiyonları vardır ve çölyak hastalığında ana sorumlu alfa-gliadindir (9,10).

Glutenin sindirim sistemine alınmasıyla ince bağırsak mukozasında bulunan gliadin peptitleri ile “Human leucocyte antigen” (HLA) sınıf II moleküllerinin uyarılmasına bağlı mukozal hasarın olduğu ve glutene spesifik T hücreleri tarafından üretilen gama interferonun (γ-INF) aktive olduğu bilinmektedir (11,12). Genetik predispozisyonu olan kişilerde doku transglutaminazı (tTG) ile gliadinin deamidasyonu sonrasında HLA DQ2/DQ8 T hücreleri tarafından gliadin peptitlerinin tanınmasının arttığı ve matris proteinleri ve interferon gama başta olmak üzere interlekin 4-5-6-10, tümör nekroz faktör alfa (TNF-α) gibi sitokinlerin üretimi yoluyla mukozal yıkıma neden olan otoimmün reaksiyonların başlatılarak enterosit hasarına yol açtığı bildirilmektedir (13,14,15). Gliadin ve/veya peptitlerinin henüz açıklanamamış bir mekanizma ile intestinal bariyerden geçerek antijen sunan hücrelerin bulunduğu intestinal mukozanın lamina propria bölümüne ulaştığı gösterilmiştir. Fizyolojik koşullarda barsak epiteli makromoleküllere geçirgen değildir. ÇH’nda parasellüler alana geçişte artış olduğu gösterilmiştir (16,17).

Son yayınlarda, zonulin adı verilen bir proteinin tight junction geçirgenliğini düzenleyen sorumlu olduğu ve ÇH’nin akut döneminde yapısının bozulmasının geçirgenlikteki artışına neden olduğu bildirilmektedir (18). Gliadin antijeninin zonülünün yüzey reseptörüne bağlanması sonucunda protein kinaz C’nin aktive olduğu ve ‘tight junction’ın yapısal proteinleri ile bağlantılı olan ve epitelyal geçirgenliği düzenlediği düşünülen hücre içi aktin filamentlerinin polimerizasyonunun arttığı gösterilmiştir (19).

Barsak epitel geçirgenli indeki bu artı n çölyak hastalı nın di er otoimmün hastalıklarla birlikte görölme sıklı nın artmasının da nedeni oldu u dü ünölmektedir (20).

ÇH patolojisindeki di er önemli bir özellik de epiteldeki lenfosit infiltrasyonudur. Bu infiltrasyonun midede lenfositik gastrit ve kolonda lenfositik kolit olarak gösterilmesi, intraepitelyal T hücre infiltrasyonunun gastrointestinal sistemin tüm bölümlerini etkiledi ini göstermektedir (21). ntraepitelyal lenfositlerin %90'dan fazlası CD8, %10'dan azı CD4'tür. Bu immün yanıt, villus atrofi, kript hiperplazisi ve ince barsak yüzey epitelinin hasarı ile sonuçlanır. Hasarlanma proksimal ince barsak'ta en üst düzeydedir, ancak distalde farklı uzaklıklara da ilerler (22-23).

#### **2.4. Genetik özellikler**

Çölyak hastalı nda çevresel ve immünolojik faktörlerin yanı sıra genetik faktörlerde önemli rol oynamaktadır. Hastalık ailesel özellik ta imakta ve sıklıkla aynı ailede birden fazla hasta görölebilmektedir. Çalı malarda hastalarının birinci derece akrabalarında %10–12 oranında çölyak hastalı ı saptandı ı bildirilmektedir (24,25). ÇH'nın HLA ile güçlü bir ba lantısı vardır. Kuzey Avrupa'daki hastaların %90'ında HLA-DQA1\*05, DQB1\*02 (DQ2) ve %10'unda HLA-DQA1\*03, DQB1\*02 (DQ8) haplotipleri tespit edilmi tir (26). Bu genler kromozom 6p21.3'te lokalizedir. Enterosit yüzeyinde gliadin ile kompleks olu turarak bu antijenin CD4+ T lenfositlere sunumunda ve "mucosal remodeling" olu umunda rol oynarlar. HLA DQ2 genel popülasyonda %20-30 sıklıkta saptanırken, çölyaklılarda bu oran %86-100'e ula maktadır. Ayrıca DQ2 negatif tüm çölyaklılar DQ8 pozitifdir (27). DQ2'nin homozigotlu u erken ba langıçlı ve klasik ÇH ile ili kilidir. ÇH multigenik bir hastalıktır, 15, 5, 11 nolu kromozomlarda hastalık ile ilgili alanlar bildirilmesine kar ın, DQ2, DQ8 varlı ı esansiyeldir (28).

Çölyak hastalı na ait serolojik testlerin pozitif bulundu u tip 1 diyabet hastalarında HLA DQ2 veya DQ8 genotipi . Yine Down sendromlu çölyak hastalarında esas olarak ta ıyıcılık oranı yakla ık %100 olan HLA DQ2 heterodimeri saptanmı tir. Dolayısıyla ÇH, tip 1 diyabet hastalarında çok yüksek sıklıkta, Down sendromlularda ise normal bireylere göre 50 kat fazla sıklıkta görülür. Bu artmı sıklık Turner sendromlu, William sendromlu, seçici IgA eksikli i olanlarda gözlenir. HLA-DQ2 homozigositesi enteropati ile birlikte olan T-hücreli lenfoma riskini de arttırır (26,30,31).

Virüsler gibi çevresel faktörler de genetik yatkınlığın belirleyici olmasında rol oynayabilirler. Özellikle yüksek derecedeki aminoasit dizilim benzerlikleri gliadin ile adenovirus tip 12 ve 7, rubella ve insan herpesvirüs 1, hatta hepatit C ve HIV virüsleri arasında bulunmuştur (20,32,33).

## 2.5. Klinik bulgular

Çölyak hastalığında klinik, asemptomatikten ağır malabsorpsiyona kadar değişen geniş bir yelpazeye sahiptir (Tablo I) (6). ÇH'nın gastrointestinal sistem (GS) ve GS dışı belirtileri büyük oranda proksimal ince barsakta gelişen emilim bozukluğuna bağlıdır (23).

Tablo I: Çölyak hastalığında klinik bulgular

Gastrointestinal belirtiler		
Erken başlangıç (< 2ya )	Geç başlangıç	
- Kronik ishal/yaralı dışkı	- İshal (değişken, aralıklı)	
- Tahsızlık	- Tekrarlayan karın ağrısı	
- Kilo alamama	- Kilo kaybı	
- Abdominal distansiyon	- Kabızlık	
- Kas erimesi	- Dispeptik yakınmalar	
- Apati, huzursuzluk		
Gastrointestinal sistem dışı belirtiler		
Kas iskelet sistemi	Mukoza-cilt	Hematolojik
- Kısa boy	- Dermatititis herpetiformis	- Anemi
- Rikets	- Aftöz stomatitis	- E ve K vitamini eksikliği
- Osteoporoz	- Vaskülit	
Ürogenital sistem	Nöropsikiyatrik	Diğer
- Gecikmiş ergenlik	- Epilepsi	- Transaminaz yüksekliği
- Adet düzensizlikleri	- Serebral kalsifikasyon	- İntestinal lenfoma
- İnfertilite	- Dikkat eksikliği	- Alopesi
	- Periferik nöropati	- Açıklanamayan kilo kaybı

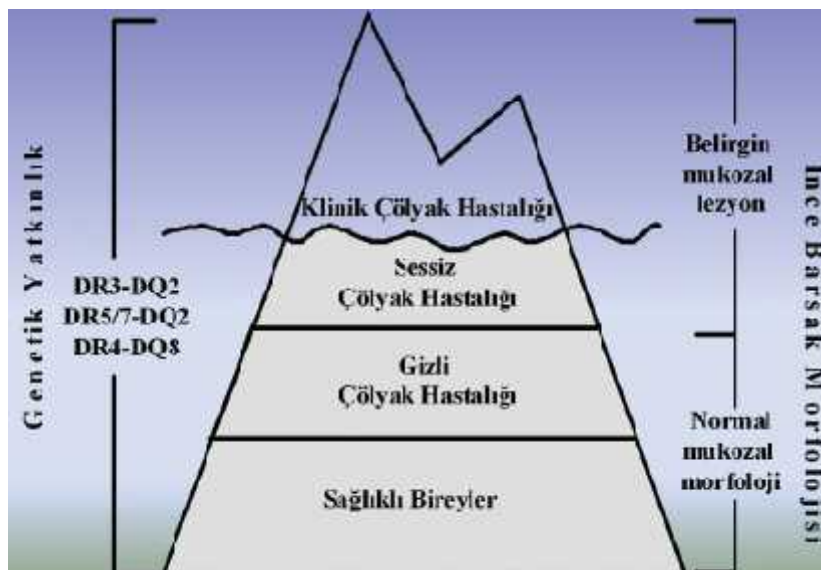


Toplum taramaları ile semptomatik olgulardan çok fazla sayıda asemptomatik olguların saptanması hastalının “buz da ı” modeline benzetilmesine sebep olmu tur ( ekil 1) (6). Buna göre;

### 2.5.1. Klasik / Semptomatik Çölyak Hastal ı

Daha çok süt çocukları ve küçük çocuklarda, ya amın 6-24. aylarında diyetle gluten alımı ba ladıktan sonra ortaya çıkan tipik olarak büyüme-geli me gerili i, kronik ishal, karın i li i gibi gastrointestinal bulgular ve malabsorpsiyonla karakterli formdur (20). ki ya ından küçük hastalarda hayatı tehdit eden ciddi hipoproteinemi ile birlikte olan ödemle seyreden çölyak krizi görülebilir (34,35).

Oral demir tedavisine yanıt vermeyen veya yanıtta kısa süre sonra nüks olan demir eksikli i anemisi malabsorpsiyonun klasik bulgularındandır. Demir gibi duodenumdan emilen çinko ve kalsiyum eksikli i de klasik tabloya eklenebilir. Jejunumdan emilen folik asit, ileumdan emilen vitamin B12’de tutulan ba ırsak uzunlu una göre eksikli e ve makrositer anemiye yol açabilir. Nörolojik bulguları da olabilen bu çocuklar emosyonel olarak çekinik, huzursuz, olabilirler. Kalsiyum ve ya da eriyen vitaminlerden D vitamini emilim bozuklu u rahitis, osteopeni veya osteoporozla kar ımıza gelebilir (36). ÇH havuzunda klasik bulgularla ba vuru %5 dolayındadır. Geri kalan %95’lik grubu atipik, sessiz, refraktör ve izlenmesi gereken latent çölyaklılar olu turmaktadır (37).



ekil 1: Çölyak buzda ı ve gluten duyarlılı ı da ılımı

### **2.5.2. Klasik olmayan / Atipik Çölyak Hastalısı**

Çölyak hastalısı tüm sistemleri ilgilendiren çok zengin semptom yelpazesine sahiptir. G S dı bulguları atipik olarak adlandırılır (Tablo 1) (6). Ço unlukla 5-7 ya üstü büyük çocuklar ve eri kinlerde görülür. Boy kısalığı, pubertede gecikme, di mine tabakası bozuklukları, aftöz stomatit, tedaviye yanıt vermeyen veya açıklanamayan demir eksikliği, osteoporoz veya osteopenik kemik hastalıkları, kronik artrit, kardiyomyopati gibi kalp kası bozuklukları, nörolojik bozukluklar gibi bulgular yanında, tekrarlayan karın ağrısı, bulantı-kusma, ikinlik gibi irritabl barsak hastalığını dü üdüren dispeptik yakınmalar, gastroözefageal reflü ve kabızlık gibi atipik intestinal yakınmalar ile saptanır (38). Çölyak hastalarının % 30'unda geçici karaciğer enzim yüksekliği görülür (39). Bazılarında otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, otoimmün kolanjit, primer sklerozan kolanjit gelişir. Karaciğer yetmezliği ve karaciğer transplantasyonu bu hastalarda daha sık görülür (40).

Dermatitis herpetiformis ise daha çok genç eri kinlerde görülen Bilateral kaıntılı papüloveziküler lezyonlarla karakterizedir. Lezyonlar vücudun ekstensör yüzlerinde yer alır. Bu hastaların sadece %10'nunda G S yakınmaları vardır. Dermatolojik olarak aktif, gastroenterolojik olarak sessiz çölyak hastalısı olarak kabul edilmektedir. Atipik bulguları ve yakınmaları olan bireylerin ço unda gastrointestinal belirtiler yoktur (41,42).

### **2.5.3. Sessiz (silent) Çölyak Hastalısı**

Salam görünen bir çocuk veya eri kinde tesadüfen, örneğin 1. derece yakınında ÇH olması nedeni ile tarama yapılırken tipik çölyak enteropatisinin saptanmasıdır. Bu vakalar aynı zamanda asemptomatiktirler. Bu nedenle risk grubu denilen, 1. derece akrabalarında ÇH saptanmış ya da ÇH ile birlikte görülebilen diğer hastalıkları olan bireyler belli aralıklarla araştırılmalıdır. Bu grupta ÇH %4-5 sıklıkta bildirilmektedir (20,32).

### **2.5.4. Potansiyel Çölyak Hastalısı**

Endomisial antikor ve/veya doku transglutaminaz antikorları (Anti-dTG) pozitif olduğu halde, ince bağırsak biyopsileri normal olan olgulardır. Bu olguların genotipleri de HLA DQ-2 veya HLA DQ-8 gibi çölyak ile uyumlu doku gruplarındandır. Önceleri hiçbir bulguları olmamasına karşın sonraki yıllarda tipik gluten enteropatisi olma riski taşırlar. Bu nedenle izlenmeleri gerekir (43).

## 2.6. Çölyak hastalığına eşlik eden hastalıklar

Çölyak hastalığına bazı otoimmün ve genetik hastalıkların eşlik ettiği bilinmektedir (Tablo II) (6). ÇH'nda HLA bağımlılığı, poligenik kalıtım, G S dı organ tutulumlarının olması, hedef organda mononükleer hücre infiltrasyonunun olması ve spesifik otoantikörlerin varlığı patogeneizde immünolojik mekanizmaların rolü olduğunu desteklemektedir. Genellikle otoimmün hastalığa eşlik eden sessiz çölyak hastalığı hiçbir belirti vermez (44).

Tablo II : Çölyak Hastalığı ile Birliktelik Gösteren hastalıklar

- Dermatitis herpetiformis	- Sklerozan kolanjit
- IgA eksikliği	- Sistemik lupus eritematozis
- Tip 1 Diabetes mellitus	- Turner sendromu
- Otoimmün tiroit hastalıkları	- Williams sendromu
- Sjögren sendromu	- Addison hastalığı
- Down sendromu	- Alopesia Areata
- Romatoid artrit	- Kistik fibrozis
- IgA nefropatisi	- Myastenia gravis
- Otoimmün hepatit	- Depresyon
- Epilepsi	- Migren
- Primer biliyer siroz	- Skleroderma

Endokrin patolojilerden Tip 1 diabetes mellituslu hastalarda % 4.5 oranında çölyak hastalığının eşlik ettiği gösterilmiştir. Çölyak hastalığı iyi bilinen bir bağımsız otoimmün hastalık da otoimmün tiroittir. Graves hastalığı ve Hashimoto tiroitidinde çölyak hastalığı prevalansı %7.8 dir (45,46) Nadiren de olsa ÇH ile Addison hastalığı, ayrıca kronik otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, kistik fibrozis ve sistemik lupus eritematous ile birlikteliği bildirilmiştir Bazı genetik hastalıklarda çölyak hastalığına eşlik edebilmektedir. Bunlar arasında en iyi bilineni Down Sendromu'dur. Down sendromunda çölyak hastalığı sıklığı %3-10 arasında bildirilmiştir. Down sendromlu hastalarda da genellikle çölyak hastalığına ilişkin belirti yoktur, tarama testleri ile tanı alırlar (7,47).

Çölyak hastalığı ile birlikte bilinen diğer genetik hastalıklar turner sendromu, williams sendromu ve IgA eksikliği dir (31,48).

## 2.7. Tanı

Çölyak hastalığının tanısında anamnez, fizik muayene, hematolojik ve biyokimyasal testler ve gaita muayenesi ilk basamağı oluşturmaktadır. Anamnezde diyare, steatore, kilo kaybı, intoksikasyon, abdominal rahatsızlık hissi sıklıkla tespit edilir. Fizik muayenede çocuklarda büyüme geriliği, cilt lezyonları, anemi, ödem, comak parmak, sıvı elektrolit dengesizliğine bağlı hipotansiyon, kuru ve soluk cilt, aftöz stomatit, glossit, bütin muayenesinde abdominal hassasiyet, hepatomegali, ağırlık hipoproteinemi mevcut ise asit, periferik noropati ve hipokalsemi ve hipomagnezemiye bağlı fraktürler chvostec ve trousseau bulguları saptanabilecek bulgulardır (35,49).

Biyokimyasal olarak karaciğer fonksiyon testleri, elektrolit bozuklukları (Na, K, Ca, P, Mg), fT3, fT4, TSH, immünglobulin düzeyleri, özellikle total IgA düzeyi de erlendirilmelidir. İzole IgA eksikliği normal toplumda %1.7-3 oranında saptanırken çölyak hastalığında 10-15 kat daha fazla görülmektedir. Gaita muayenesinde gaita steatore, bol sululu, yarı şekilli veya acık renkte olabilir. Gaitanın yağ içeriğinin de erlendirilmesinde sudan III veya IV boyanıp mikroskopide de erlendirilmesi faydalı olabilir. Yine fekal yağ de erlendirmesinin yanında oral D-xylose testi hastalarda sıklıkla anormaldir (23).

Radyolojik testlerde ince barsaklarda geni leme ve mukozal foldların kaybı izlenir. Bununla birlikte günümüzde lenfoma ve incebarsak karsinomasının de erlendirilmesi dışında CH'nın tanısında radyolojik testler gerekli değildir (35,50).

Çölyak hastalığında da endoskopide villus atrofinin endoskopik bulguları olan mukozal mozaik patern, sirküler mukozal foldların kaybı, vasküler paternin görölmesi, duodenumda mikronodularite, tarak sırtı görünümü izlenebilir ancak bu bulguların hiçbirisi çölyak hastalığı için spesifik ve sensitif değildir (51).

Çölyak hastalığının kesin tanısı günümüzde Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Nutrisyon Topluluğunun (ESPGHAN) önerileri doğrultusunda konulmaktadır (Tablo III) (6).

Tipik veya atipik bulgularla ÇH düşündürülen olgularda serolojik testler yapılarak pozitif antikor aranmalıdır. Serolojik testler tarama amacı için kullanılan en değerli yöntemlerdir.

Serolojik testlerde besinlerdeki proteinlere (gluten) ve barsak mukozasındaki yapısal proteinlere (endomisyum, retikülin, transglutaminaz) karşı olumlu antikorlar aranmaktadır (28).

Tablo III : Çölyak hastalığı için ESPGHAN tanı kriterleri (1990)

- ÇH dü üdüren öykü ve klinik bulguların olması
- ÇH dü üdüren serolojik inceleme sonuçları
- ÇH ile uyumlu histolojik bulgular
- Glutensiz diyet sonrası kesin klinik ve serolojik düzelme yanıtı
- Olguların iki ya ından büyük olması
- ÇH ile benzerlik gösteren diğer durumların ayırt edilmesi ( Tablo VII )

IgA ve immunglobulin G (IgG) yapısındaki anti-gliadin antikorlar (AGA) daha çok tarama amaçlı kullanılırken, IgA yapısındaki doku transglutaminaz (Anti-dTG) ve EMA hastalığının tanısı ve izleminde birbirleriyle iyi uyum gösteren, yüksek güvenilirliğe sahip serolojik testler olarak kullanılmaktadır. Ancak anti-dTG antikorları elisa yöntemi yanı sıra immünokromatografik yöntem gibi farklı usullerle de çok hızlı ve kolay sonuç veren, güvenilirliği yüksek tarama testi olarak toplum çalışmalarında veya üpheli olguları hızla saptamak amacıyla da kullanılabilir. Ancak bunların IgA yapısındaki antikorlarının 2 ya altındaki çocuklarda ve IgA eksikliği olan hastalarda güvenilirlikleri azdır. Yanlı negatif sonuç çıkma olasılığı vardır. EMA ve Anti-dTG'den biri kullanılırsa tanı dı ı kalan hasta oranı %20'ler dolayındadır. Bu nedenle çölyak üphesinde EMA ve anti-dTG'den biri negatifse bu iki test birlikte kullanılmalıdır (52,53). Bu testlerin duyarlılık ve özgünlükleri de birçok çalışmayla belirlenmiştir (Tablo IV) (6).

Tablo IV : Çölyak hastalığının tanısında kullanılan serolojik testler ve güvenilirlikleri

Serolojik Testler	Duyarlılık (%)	Özgünlük (%)
AGA-IgG	69-85	73-90
AGA-IgA	75-90	82-95
EMA (IgA)	85-89	97-100
Anti-dTG (domuz kökenli)	90-98	94-97
Anti-dTG ( insan kökenli)	93-96	99-100

Doku transglutaminazı çölyak taramasında parmak ucu testi olarak da kullanılan tek antikordur. Dünyada parmak ucu testi olarak geli tirilmi tek test biocard çölyak testidir. On dakikada sonuca ula ılmaktadır. Parmak ucu testinin duyarlılı ı %88, özgünlü ü %100 olarak bildirilmektedir. Pozitif test çölyak yönünden derhal ara tırılmayı gerektirmektedir. Gerek serolojik gerekse de parmak ucu testi tarama niteli inedir. Kesin tanı için yeterli de ildir. Sonuç olarak anti dTG ve/veya EMA antikorları pozitif bulunan bütün olgulardan ÇH tanısını kesinle tirmek için ince ba ırsak biyopsisi alınmalıdır. Biyopsi glutenli diyet alırken yapılmalı ve yamalı tutulum olabilece i de göz önünde bulundurularak bulbus, distal duodenumu da kapsayacak ekilde çoklu örnek alınmalıdır (28,54).

## 2.8. Histopatoloji

Tüm çölyak üphesi ta ıyan hastalarda tanı ince barsak biyopsisi ile konmalı ve kesinle tirilmelidir. ÇH'nda ince barsakların sadece mukozası etkilenir. Submukoza, muskularis propria ve seroza hastalıktan etkilenmez. Hastalıkta ince barsak mukozal lezyonları hastalı ın iddeti ve yaygınlı ına ba lı olarak de i kenlik gösterir (55).

yi bir histolojik de erlendirme için mutlaka üst gastrointestinal endoskopi yapılırken duodenum 2. kıtasından en az 4-6 biyopsi örne i alınmalıdır (56). Günümüzde ÇH'nda ince barsak patolojisini de erlendirmek için modifiye Marsh kriterleri kullanılmaktadır (Tablo V) ( 1).

Tablo V : Modifiye marsh skoru

Evre 0	: intraepitelyal lenfosit (IEL) artı ı < 40/100 ve en az 4 villus izlenmeli
Evre 1	: > 40/100 IEL, normal villus ve kripter
Evre 2	: > 40/100 IEL, kripter hiperplazisi, normal villuslar
Evre 3a	: > 40/100 IEL, villuslarda hafif düzle me, kripter hiperplazisi
Evre 3b	: > 40/100 IEL, orta düzeyde villuslarda düzle me, kripter hiperplazisi
Evre 3b	: > 40/100 IEL, Total villuslarda düzle me, kripter hiperplazisi
Evre 4	: Hipoplazi

Evre 1 lenfositik enterit olarak adlandırılır, IEL infiltrasyonu ile karakterizedir. Villüs boyları henüz kısalmamı tır. ÇH için spesifik de ildir, inek sütü alerjisi, giardiasis, di er enteropatilerde de saptanabilir. Seropozitiflik varlı ında ÇH üphesini artırır. Bu a amada tanısasal sorun varsa HLA tipleri ile birlikte de erlendirilmelidir .

Evre 2 lenfositik enteritle birlikte kript hiperplazisi vardır. Villüsler hafif kısalımı ve küntle mi tir. Kriptler bu kaybı kompanze etmek için hipertrofiye u ramı tir. ÇH açısından kesinlik göstermez. Ancak serolojik pozitiflik ile birlikte tanı koydurucudur.

Evre-3a parsiyel villöz atrofi, Evre-I3b subtotal villöz atrofi ve Evre-3c total villöz atrofi ile karakterizedir. ÇH üphesinde tanıyı destekleyen en güçlü histopatolojik bulgulardır. Tüm bu bulgulara lamina propriada lenfosit, plazma hücresi, eosinofil infiltrasyonu, goblet hücre kaybı, enterositlerde mitotik aktivitenin artı 1 gibi bulgularda e lik edebilir.

Evre-1, 2 ve seronegatif olan hastalarda HLA tiplerinin belirlenmesi, biyopsinin yinelenmesi tanısal sorunu çözebilir. Çok üpheli durumlarda glutensiz diyet ardından serolojik ve histopatolojik de erlendirmelerin yinelenmesiyle kesin tanıya ula ılabilir (57).

Çölyak hastalı ında' histopatolojik de i iklikler ince barsakta diffüz yayılım göstermez, ço unlukla yama tarzındadır ve de i ikliklerin iddeti de bölgeler arasında farklılıklar gösterebilir. Atrofik bir alanın hemen yanı normal olabilir veya daha hafif bulgular gösterebilir. Bu nedenle endoskopik olarak lezyonlu bölgelerden biyopsi almaya özen gösterilmelidir (23,46). ntraepitelyal lenfosit artı 1 ve di er yapısal bozuklukların görüldü ü ba ka durumlar da vardır ve tanı a amasında mutlaka bunlar da göz önüne alınarak örnekler de erlendirilmelidir (Tablo VI ) (6).

Tablo VI : Çölyak hastalı ının histopatolojik tanısının karı abildi i durumlar

IEL artı ının görüldü ü durumlar	Villus düzle mesinin görüldü ü durumlar
<ul style="list-style-type: none"><li>- Helicobakter pilori gastroduodenitisi</li><li>- Besin alerjisi</li><li>- nfeksiyonlar ( Giardia, criptosporidium, sitomegalovirus )</li><li>- Otoimmün enteropati</li><li>- Crohn hastalı 1</li><li>- Bakteriyel a ırı ço alma</li><li>- Nonsteroidal ilaç kullanımı</li><li>- IgA eksikli i</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Mikrovillus inklüzyon hastalı 1</li><li>- otoimmün enteropati</li><li>- Tropikal sprue</li><li>- Refrakter sprue</li><li>- Kollajenöz sprue</li><li>- Radyoterapi</li><li>- Graft versus host hastalı 1</li><li>- Nütrisyonel eksiklikler</li><li>- T hücreli lenfoma</li></ul>

## 2.9. Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda ba ta di er malabsorbsiyon sendromları olmak üzere , kistik fibrozis, pankreatik yetmezlik, kolestatik karaci er hastalıkları, ince ba ırsak rezeksiyonları, kronik Helikobakter pilori ile birlikte olan duodenitis, besin alerjileri, giardiazis, strongyloides, coccidiosis gibi parazitik enfeksiyonlar, otoimmün enteropati dikkate alınmalıdır (Tablo VII) (6).

Tablo VII: Çölyak hastalı ı ile benzerlik gösteren ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken durumlar

nek sütü protein intoleransı
Bakteriyel ve viral gastroenteritler
Giardiazis
nflamatuvar barsak hastalıkları (Crohn hastalı ı)
rritabl barsak sendromu ( BS)
Soya proteini allerjisi
Eozinofilik gastroenterit
mmün yetersizlik durumları
Bakteriyel a ır ı ço alma sendromu
mmun yetmezlikler
nce barsak lenfoması

## 2.10. Tedavi

Günümüzde ÇH'nın tek tedavisi ömür boyu sıkı glutensiz diyet uygulanmasıdır. Bu tedaviye sıkı bir ekilde uyulması hastalı ın prognozu açısından önemlidir. Glutensiz diyet ana tahıl grubunu toksik prolamini içermeyen mısır ve piriç olu turur. Glutensiz diyetin tanımı ülkeler arasında hatta aynı ülke içinde bile de i iklikler göstermektedir. Bazı ara tırmacılar gluten ve gluten içeren tüm ürünlerin alımını tamamen yasaklarken, di erleri elisa ile tespit edilemeyecek eser düzeyde gluten alımının 200 ppm (0.02g gluten/kg) zararlı olmadığını öne sürmü lerdir (58). Son zamanlarda 200 ppm sınırı, 20 ppm'e çekilmi tir (1). Tanının hemen ardından çocukların büyük bir kısmı az miktarda laktozu tolere edebilir. Ancak küçük çocuklar ve özellikle ciddi hastalık bulguları gösterenler, di er bir deyi le a ır mukoza hasarına ba lı olarak laktaz enzim havuzu azalmı olanlar, geçici bir süre (yakla ık bir ay kadar)



laktozsuz diyetle alınmalıdır. Akut dönemde glutensiz diyet yanında hastaya eksikliği olan vitamin ve diğer besin öğeleri başlanır. Başlıca demir, B12 vitamini, folik asit, çinko, kalsiyum ve D vitamini desteğiyle diğer vitamin, element destekleri gerekebilir (59).

Hastaların yaklaşık %70'inde glutensiz diyetle başladıktan sonraki iki haftada klinik bulgularda düzelme görülmektedir. Serolojik olarak 6. ayda Anti-dTG düzeyinin düşmesi diyet uyumu ve düzelmeyi işaret eder. Histolojik düzelmelerin hızı ve derecesi ise önceden tahmin edilemez. Ancak iki-üç ay içinde tekrarlanan biyopsilerde kısmi düzelmeler gözlemlenmiştir. Histolojik olarak tam düzelmelerin yaklaşık altı ay sonra olabileceği bildirilmiştir. Yakınmaların geçmemesi durumunda, lenfoma, diğer diyet proteinlerine hassasiyet, immün yetmezlik, irritabl barsak hastalığı, laktoz intoleransı, mikroskopik kolit veya pankreatik yetersizlik düşünülmelidir (32,60).

Çocukluk çağında diyetle uyum oranı %45–81 arasında değişmektedir. Glutensiz diyetle uyumsuzluk, özellikle adolesan çölyaklılarda sık karşılaşılan bir sorundur ve bu durum, istenen büyüme hızını yakalamayı engellemektedir. Glutensiz diyet sonrası hastalarda ilk yıl içerisinde hızlı kilo alımı ve boy uzaması gözlenmektedir (61). Çölyak krizindeki hastaların tedavisinde hızlı sıvı replasmanı yapılmalı ve elektrolit dengesi sağlanmalıdır. Steroid tedavisinin yararlı olduğu bildirilmektedir. Anoreksik ve malabsorpsiyonu belirgin olan glutensiz diyetle hızlı yanıt veremeyen ciddi hastalarda da steroidler kısa süre için verilebilmektedir (62).

Diyete tam veya ara sıra uyumsuzluk, özefagus, mide, barsak gibi G S kanser riskini genel popülasyonun 10–15 katına çıkartırken, daha düşük olasılıkla otoimmün tiroidit, hepatit, diabet gibi immün kökenli hastalıklara yol açmaktadır (63).

Son yıllarda bu hastalığın tedavisinde alternatif veya yardımcı tedavi yöntemleri üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bu yeni tedavi yöntemleri sıkı glutensiz diyetle ihtiyacı azaltmaya yöneliktir (64).

Bu tedaviler hastalığın patogenezi ile ilgili olarak: intraluminal, epitelyal, ve subepitelyal olarak üçe ayrılmaktadır. intraluminal terapiler, glutenin immünojenitesini azaltmaya veya intestinal epitelden geçişini engellemek için sekestre edilmesine dayanır. Daha az immünojenik bu day türleri halihazırda var olan çeşitlerden seçilebileceği gibi genetik modifikasyonla da üretilebilir (63,64).

Çölyak hastalarından alınan duodenal biyopsi örneklerinde tetraploid bu day gluteninin, heksaploid bu day glutenine göre daha az immünojenik oldu u gösterilmi tir. Fermentasyon için ekmek hamuruna eklenen bazı laktobasillerin proline/glutaminden zengin gluten peptidlerini proteolize edebildikleri ve böylece immünotiksisiteyi azalttıkları gösterilmi tir (64,65). Gliadine oldukça spesik olarak ba lanan polihidroksi metakrilat ve polistiren sulfonat kopolimeri, CD4 HLA-DQ8 transgenik farede gliadinin küçük immünojenik peptidlere parçalanmasını ve gliadin ile indüklenen intestinal geçirgenlik artı nı ve T-hücre aktivasyonunu bloke etmi tir. Bununla birlikte, birçok besinsel proteinin bu polimer ile etkile ime girece i ve çölyak hastalarındaki etkisini azaltaca ı beklenmektedir. nek sütünden elde edilen, oral yolla alınan IgG tabiatında olan nötralizan gluten antikorları gastrik aside oldukça dirençli oldu u ve terminal leuma geldi inde nötralizan i levinin %50'isini korudu u tespit edilmi tir (63).

Epitelyal tedaviler intestinal geçirgenli in azaltılmasına yöneliktir. Vibrio cholerae, intestinal epitelyal sıkı bile keleri açan zonula oksidens toksini (ZOT) salgılar. Çölyak hastalarında da hasara u ramı intestinal epitelden ZOT'e benzer ekilde davranarak sıkı bile keleri açan zonulin adında bir parakrin protein salgılanır. Bu yolla gluten peptidleri subepitelyal lamina propriaya geçerek yıkıcı T-hücre cevabını tetikler ve sürdürür. ZOT'e benzer yapıda ve ZOT reseptörünü bloke ederek sıkı bile kelerin bütünlü ünü koruyan bir oktapeptid (AT-1001) üretilmi tir. AT-1001 halen çölyak hastalı mın tedavisinde en iyi ara tırılmı farmakolojik ajandır. Plasebo ile kıyaslandı nda, AT-1001 alan hastalarda semptom skoru belirgin olarak iyile mi , otoantikor cevabı ve idrar nitrat atılımı azalmı tır (67).

Subepitelyal tedaviler adaptif immun cevabın baskılanması esasına dayanır. Transglutaminaz 2 inhibitörleri ile gliadin peptid deaminasyonunun inhibisyonu ve böylelikle bunların HLA-DQ2 ve HLA-DQ8'e ba lanmasının engellenmesi ve dolayısıyla T-hücre stimülasyonunun azaltılması dü ünülmü tür. ÇH'nın patogenezinde, gliadin peptidlerinin HLADQ2 aracılı ı ile CD4+ T-hücrelere sunulması ve Th1 inflamatuvar cevap önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle, immün aktivasyonu önlemede DQ2'nin bloke edilmesi kritik bir hedefdir. Bu amaçla, bazı gliadin peptidlerinin modifikasyonu ile HLA-DQ2'ye yüksek afinite gösteren gluten peptidleri üretilmi tir. Bununla birlikte, modifiye peptidlerin ço u agonist etki göstermektedirler.

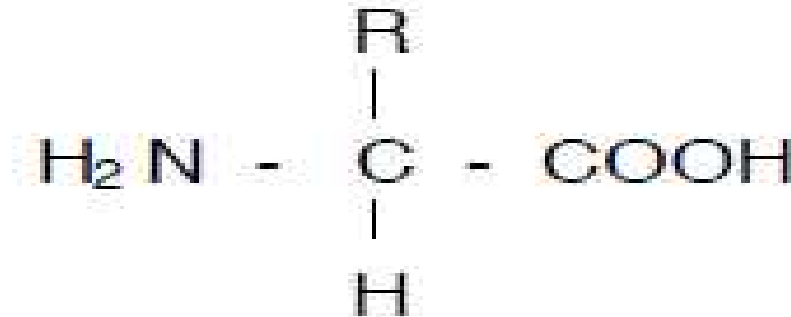
Ayrıca, ba lanma afiniteleri de uyarıcı gliadin peptidlerinin DQ2'ye ba lanmasını etkin olarak bloke etmek için yeterli de ildir. Çölyak hastalı nda en ilgi çekici ve nedene yönelik tedavi glutene kar ı toleransın yeniden sa lanmasıdır. Gliadine duyarlıla tırılmı transgenik DQ8 farelerde intranazal gliadin peptid uygulaması, gliadine T-hücre proliferatif cevabı ve inflamatuvar sitokin üretimini azaltmı tır (68).

Basit, güvenilir ve maliyet-etkin bir metod da çölyak hastalarında ince barsaktaki proinflamatuvar, mikrobiyal ortamın baskılanmasıdır. Aktif çölyak hastalarında Bifidobacterium su ları fekal ekstraktın periferik kan mononükleer hücrelerindeki proinflamatuvar etkisini baskılamı tır (69).

Hastalı n patogenezinde rol oynayan proinflamatuvar sitokinlerden interlökin-15'in bloke edilmesi veya inhibitör bir sitokin olan interlökin-10 ile tedaviler de deneysel olarak geli tirilmeye çalı ılmaktadır. Mezenkimal kök hücrelerde HLA class I, II ve di er bazı moleküller olmaması nedeniyle immünojeniteleri daha dü üktür. Bu nedenle güvenli olarak uygulanabilirler ve hasarlı dokuya yerle erek lenfosit proliferasyonunu baskırlar. Mezenkimal kök hücre infüzyonu çölyak hastalarında glutene kar ı immün cevabı azaltabilir veya tamamen ortadan kaldıracı i dü ünülmektedir (70).

### 2.15. Amino asit tanımı ve sınıflandırılması

Amino asitler, yapılarında hem amino grubu ( $-NH_2$ ) hem de karboksil grubu ( $-COOH$ ) içeren bile iklerdir. Ayrıca bu iki grup arasında bir açil (R) kökü bulunur ( ekil 2) (71).



ekil 2: Amino asit yapısı

R ile gösterilen açil dedi imiz grup de i erek çe itli amino asitler meydana gelir. Amino asitlerin standart amino asitler diye bilinen 20 tanesi, karakteristik sayı ve dizili sırasında bir düz zincirde birbirlerine kovalent olarak ba lanarak proteinleri olu tururlar.

R gruplarına göre aminoasitler;

- Pozitif ,
- Negatif,
- Nötral polar,
- Polar-olmayan,
- Nötr,
- Asidik
- Bazik olmak üzere alt gruplara ayrılırlar.

Nötr aminoasitler karbon ve hidroksil dizilimine göre;

- Düz Zincirli,
- Aromatik,
- Hidroksilli,
- Sülfürlü olmak üzere 4 altgruba ayrılır.

Bunlardan; Glisin, alanin, valin, losin, prolin ve izolosin mono-karboksilli ve mono-amino gruplu, serin, treonin ve tirozin hidroksilli, fenilalanin, tirozin, triptofan aromatik, sistein ve metionin sülfür gruplu nötr aminoasitlerdir.

Birden fazla amino grubuna sahip aminoasitlere bazik aminoasitler denir. Histidin, arjinin ve lizin bazik aminoasitlerdendir.

Polar olmayan aminoasitler suda çok az çözünürler; Prolin, alanin, valin, losin, izolosin, fenilalanin, triptofan, metionin polar olmayan aminoasitler sınıfındadır.

Amino asitler yapısal özelliklerine göre;

- Eksojen (Esansiyel)
- Endojen (Esansiyel olmayan)
- Yarı Eksojen (Yarı Esansiyel) 3 alt sınıfa ayrılırlar (Tablo VIII) (71).

Amino asitlerin bazıları vücutta sentezlenebildi i halde bir kısmı da sentezlenemez.Vücutun sentezleyemedi i ve besinlerle dı ardan alınmaları zorunlu olan amino asitlere “esansiyel amino asitler” veya “eksojen amino asitler” denir(71).

Vücutta sentezlenebilen ve dışarıdan besinlerle alınması zorunlu olmayanlara ise “esansiyel olmayan amino asitler” veya “endojen amino asitler” denir (71).

Tablo VIII: Yapısal özelliklerine göre amino asitlerin sınıflandırılması

Esansiyel	Yarı Esansiyel	Esansiyel olmayan
Histidin	Arginin	Glutamik asit
Lizin	Tirozin	Aspartik asit
Triptofan	Sistin	Alanin
Fenilalanin	Glisin	Prolin
Metionin	Serin	Hidroksiprolin
Treonin		
Losin		
zolosin		
Valin		

Yine aminoasitler metabolik son ürünlerinin niteliğine göre glukojenik ve ketojenik olarak sınıflandırılırlar (Tablo IX) (71).

Tablo IX: Metabolik son ürününün niteliğine göre amino asitlerin sınıflandırılması

	Glukojenik	Ketojenik	Hem glukojenik hem ketojenik
Esansiyel olmayan	Alanin Asparajin Aspartik asit Glisin Glutamin Prolin Serin Sistin		Tirozin
Yarı esansiyel	Arjinin Histidin		
Esansiyel	Metionin Treonin,Valin	Lizin Losin	Fenilalanin zolosin,Triptofan

## 2.16. Esansiyel olmayan amino asitlerin biyosentezi

Esansiyel olmayan amino asitler, metabolik ara ürünlerden ve diğer amino asitlerden sentez edilirler. Tirozin sentezi için esansiyel bir amino asit olan fenilalanin gereklidir. Alanin, pirüvik asit ve glutamik asitten alanin aminotransferaz etkisiyle sentezlenir. Glutamik asit, -ketoglutarat ve amonyaktan sentezlenir. Glutamin, glutamik asit ve amonyaktan glutamin sentetazın katalitik etkisiyle sentezlenir. Aspartat, oksaloasetat ve glutamik asitten aspartat aminotransferaz etkisiyle sentezlenir. Asparajin, aspartik asit ve glutaminden asparajin sentetazın katalitik etkisiyle oluşur. Serin, glisin ve sistein, 3-fosfogliserrattan bir dizi reaksiyon sonucu sentezlenirler. Sistein, ayrıca metioninden oluşan homosistein ile serinden de sentezlenmektedir. Prolin ve arjinin, glutamattan sentezlenirler. Bir standart amino asit polipeptit zinciri yapısına girdikten sonra bir modifikasyona uğursa Nonstandart amino asitler diye bilinen bazı amino asitler oluşabilir. Örneğin prolin, kollajen içerisinde hidrokspoline okside olur. Hidroksilizin, lizin türevidir ve kollajenin yapısında bulunur (72).

## 2.17. Proteinlerin yapısında bulunmayan amino asitler

Hücrelerde, çok değerli biyolojik fonksiyonlara sahip, fakat proteinlerin yapısına girmeyen birçok amino asit vardır (Tablo X) (71). Amino ve karboksil grupları, bu amino asitlerin bir kısmında aynı -karbon atomuna bağlanırlar; bir kısmında ise amino grubu, -karbon atomundan başka bir karbon atomuna bağlanırlar (71).

Tablo X: Protein yapısında bulunmayan amino asitler ve görevleri

Amino asit	Amino asitin fonksiyonu
Ornitin	Üre döngüsünde ara madde, rol alır.
Sitrullin	Üre döngüsünde ara madde
Arjinino süksinik asit	Üre döngüsünde ara madde
Homosistein	Metionin sentezinde ara madde
Homoserin	Metionin sentezinde ara madde
Dihidroksifenilalanin (DOPA)	Katekolamin ve melanin ön maddesi
5 hidroksi triptofan	Serotoninin ön maddesidir.
- aminobütirik asit (GABA)	Santral sinir sisteminde inhibitör nörotransmitter olarak görev yapar
Taurin	Safra asit konjugasyonunda rol alır.

## 2.18. Amino asitlerin biyokimyasal özellikleri

Glisin, kimyasal olarak  $\alpha$ -amino asetik asit yapısındadır: Glisin, kemi in ve kırda in proteini olan kollajenin, elastik liflerin proteini olan elastinin yapısına girer; Glisin, hem olu umuna katılır. Glisin, benzoik asidin hippürük aside dönü türülmesi gibi bazı toksik maddelerin atılımında görev alır. Primer hiperoksalüri, bir glisin metabolizması bozuklu udur; idrarda bol miktarda oksalat atılması ve nefrokalsinozis ile karakterizedir (73).

Alanin, Alanin aminotransferaz enzimi yardımıyla glutamik asidin amino grubunun pirüvik aside ta nması suretiyle sentezlenebilir: Alanin, birçok dokuda azotun karaci ere transferi için üretilmektedir (74).

Dallı zincirli amino asitler (valin, losin, izolosin) özellikle kaslar, ya dokusu, böbrek ve beyin dokusunda yakıt olarak okside olurlar. Akçaa aç urubu idrar hastalı nda kanda ve idrarda dallı zincirli amino asitlerin  $\alpha$ -ketoasitlerinin miktarı artar (68).

Serin, sfingozin, pürin ve pirimidin sentezine katılır; Serin, sistein biyosentezinde metionin ile birlikte rol oynar (73).

Treonin, treonin dehidrataz etkisiyle  $\alpha$ -propiyonil-CoA'ya ve sonra metilmalonil-CoA üzerinden süksinil-CoA'ya dönü ür. ( 75)

Sistin, organizmada serin ve metioninden olu ur. Glutatyonun, keratinin yapısına katılır. Sistin, primer safra asitlerinin konjugatlarını olu turan taurine dönü ür. Sistinüri, idrarla fazla miktarda sistin atılması durumudur. Suda güç çözünen sistin, böbrek tubuluslerinde çökerek sistin ta larının olu masına neden olur. Sistinozis, özellikle retiküloendoteliyal sistemde olmak üzere sistin kristallerinin birçok doku ve organda lizozomlar içinde birikmesi durumudur. nfantil tip sistinozis, Fanconi sendromu nedenlerini arasındadır (72).

Metionin, organizmada en önemli metil grubu vericisidir. Metionin, sistin olu umunda sülfhidril grubu sa layıcısıdır. Homosistinüri, metiyoninden homosistein üzerinden sistein olu masında görevli bir enzim olan sistationin  $\alpha$ -sentaz enzimi eksikli ine ba lı olarak ortaya çıkan, metionin metabolizması bozuklu udur. Sistationaz eksikli i, metiyoninden sistin olu umunun azaldı ı, kanda sistationin artı ı oldu u bir metabolik bozukluktur (71).

Aspartik asit, oksaloasetat ve glutamik asitten transaminasyon reaksiyonu sonucu sentezlenir. Aspartik asit, transaminasyon sonucu veya oksidatif deaminasyon sonucu oksaloasetata dönüerek yıkılır. Olu an oksaloasetat, asetil-CoA'nın sitrat döngüsünde yıkılmasını sağlar veya glukoneojenez yoluna girerek glukozaya dönüür. Bu nedenle aspartik asit, antiketojenik ve glukojenik bir amino asittir (72).

Asparajin, aspartik asidin amidi olarak incelenir. Aspartik asit gibi antiketojenik ve glukojenik bir amino asittir ve oksaloasetata yıkılır (76).

Glutamik asit, bütün endojen amino asitlerin ön maddesidir. Vücutta glutamin, prolin, arjinin amino asitleri glutamattan oluşmaktadır. Glutamik asit amonya ın taşınmasında görev alır. Glutamik asidin amino grubuna kom u olan karboksil grubunun dekarboksilasyonu ile GABA oluşur. GABA, inhibitör nöronlar için transmitterdir (75).

Glutamin, glutamik asidin amidi olarak incelenir. Pürin ve pirimidin sentezinde azot verici amino asittir (77).

Arjinin, glutamat semialdehit üzerinden oluşmaktadır. Glutamattan glutamat semialdehit oluşur bu da transaminasyonla ornitine dönüür. Ornitin, üre döngüsünün ara maddesidir. Arjininin üre biyosentezinde rolü vardır. L-arjinin nitrik oksit (NO) ve sitrülün sentezinde rol alır. Arjinin eksikliğinde spermatogenezde a ır bozukluklar görülür (78).

Lizin kollajen sentezinde görev alır. Oksidatif dekarboksilasyona uğraması sonucu glutaril-CoA'ya dönüür. Prolin, organizmada glutamattan sentezlenir. Lizin gibi kollajenin yapısına katılır (71).

Fenilalanin, özellikle karaciğerde, fenilalanin hidroksilazın katalitik etkisiyle fenil halkasına hidroksil grubu eklenmesiyle irreversibl olarak tirozine dönüür. Fenilalanin hidroksilazda genetik bir defekt sonucunda fenilketonüriye neden olur (72).

Tirozin, fenilalanin hidroksilaz enziminin katalizörlü ünde fenilalaninden oluşur. Tirozin, melaninin ön maddesidir. Melanin biyosentezinde meydana gelen bozukluklar, albinizmusa neden olur. Tirozin, nöral kökenli hücrelerde oluşu an noradrenalin ve adrenalinin de ön maddesidir. Tirozin, tiroid hormonları triiyodotironin (T<sub>3</sub>) ve tetrayodotironinin (T<sub>4</sub>, tiroksin) de ön maddesidir. Tirozin yıkılım yolunda görevli enzimlerde defekt oldu unda tirozinemi ve alkaptonüri diye bilinen metabolik hastalıklar ortaya çıkar (71).



Triptofan, 5-hidroksitriptamin (serotonin)'in ön maddesidir. Triptofan metabolizmasından kaynaklanan defektlerde idrarda bol miktarda triptofan ve indolasetik asit çıkışı ile karakterize, ataksi, mental gerilik ve pellegra benzeri deri belirtileri gibi klinik bulguları olan hartnup hastalığı meydana gelir (72).

Histidin, birçok proteinde %1-2 oranında bulunurken ve hemoglobinde %10 oranında bulunur. Histidin, histidin dekarboksilaz etkisiyle dekarboksile olur ve histamin olur. Histidinin yıkılımlında görevli olan ve histidini ürokanik aside dönüştüren histidaz enziminin kalıtsal eksikliğinde histidin, formiminoglutamik asit üzerinden yıkılamaz; histidinemi durumu ortaya çıkar (71,72).

### **2.19. Amino asitlerin emilimi**

Normal bir diyetle alınan protein miktarı 70-100 gr/gündür. Proteinler absorbe edilemeyecek kadar büyük olduklarından proteolitik enzimlerle aminoasitlerine kadar hidrolize edilirler. Protein sindiriminin başladığı organ midedir. Pepsin aromatik aminoasitler arasındaki bağları hidrolize eder. Pepsinin etkisi ile proteinlerden çeşitli uzunluklarda polipeptidler meydana gelir. İncebağırsakta pepsinin proteinlerden meydana getirdiği polipeptidler daha da küçük parçalara ayrılır, bunu gerçekleştiren pankreastan ve enterositlerden salgılanan proteolitik enzimlerdir. Peptidlerin iç peptid bağlarına etki eden enzimlere endopeptidaz denir. Tripsin, kimotripsin, ve elastaz endopeptidazdır. Ekzopeptidazlar ise polipeptidlerin karboksil ve amino uçlarında hidroliz yaparlar, karboksipeptidazlar ekzopeptidazdır. Sindirim sırasında bazı aminoasitler polipeptidlerden bağırsak lumeni içinde ayrılır, bazı aminoasitler ise fırçamsı kenar epitelinde aminopeptidaz, dipeptidaz, karboksipeptidaz, ve endopeptidazlarla ayrılırlar. Di ve tripeptidler enterosit içine alınarak burada hücre içi peptidazlarla da yıkılabilir (79). Amino asitlerin enterositlere geçişini bazıları Na gerektiren çeşitli transport sistemleri ile yapılırlar. Di ve tripeptidlerin enterosit içine alınması H gerektiren bir sistemle olur. Amino asitlerin enterositlerden portal kana geçişleri bazolateral membrandaki transport sistemleri ile sağlanır. Protein emilimi en fazla duodenum ve jejunumda gerçekleşir. Viral enterit, inek sütü proteini alerjisi ve çölyak hastalığı gibi ince bağırsak mukozal emilimin bozulduğu durumlar edinsel protein emilim bozukluğuna neden olur. Hartnup hastalığı transport defektine bağlı olarak meydana gelen, nötral amino asitlerin bağırsak ve böbrekte emilim bozukluğu ile sistinüri ise bazik amino asitlerin transport defekti ile karakterizedir (80).

## 2.20. Amino asit metabolizması bozukluklarının metabolik taraması

Amino asit metabolizması bozukluklarının genel taraması kan, idrar, serebrospinal sıvı, vitreus sıvısı ve amniotik sıvıdan yapılır. İdrar ve kandan yapılan taramalar di erlerine göre daha de erlidir (81).

Tablo XI: Vücut sıvılarındaki amino asit düzeyleri ( $\mu\text{mol/L}$ )

Amino asit	Erkek	Kadın	Adölesan	Çocuk	infant
Aspartik asit	2-9	3-6	3-15	1-17	0-31
Treonin	92-180	93-197	102-246	40-204	46-222
Serin	89-165	78-166	92-196	70-194	92-178
Asparajin	32-92	26-74	34-94	15-83	38-121
Glutamik asit	6-62	6-38	17-69	14-78	8-179
Glutamin	466-798	340-696	457-857	333-809	402-776
Prolin	92-297	112-220	58-324	40-332	97-254
Glisin	147-299	100-384	166-330	107-343	154-338
Alanin	146-494	218-474	242-594	120-600	142-421
Sitrullin	19-47	10-58	19-52	8-47	8-36
Valin	179-335	172-248	155-344	132-480	79-217
Sistin	24-54	31-49	36-58	23-68	6-43
Metionin	13-37	14-30	13-41	3-43	9-44
zölösün	46-90	39-67	34-106	6-122	12-77
Losin	113-205	98-142	86-206	20-246	46-147
Tirozin	37-77	26-78	35-107	19-119	13-91
Fenilalanin	46-74	42-62	34-86	26-98	25-74
Ornitin	55-135	36-96	47-195	20-136	41-129
Lizin	135-243	119-203	116-276	66-270	69-200
Histidin	72-108	68-104	68-108	47-135	37-83
Triptofan	25-65	17-53	-	12-69	21-75
Arjinin	28-96	28-108	1-81	12-112	7-128

Vücut sıvılarındaki amino asit düzeyleri; fizyolojik de i ikliklerde, hemolizde, beslenme durumu, hastalık durumları, zehirlenmelerde etkilenir (Tablo XI) (81). Amino asit metabolizması bozukluklarının metabolik taramasında kromatografik analizlerden faydalanılır. Kantitatif amino asit analizi ise HPLC ile yapılır (81).

### 3. HASTALAR VE METOD

Ara tırma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme bilim dalında yürütüldü. Çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'na sunuldu ve 2013/389 protokol numarası ile 04.06.2013 tarihinde onay aldı.

Çalışma maddi olarak Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Merkezince desteklendi. Çalışmaya Ekim-Aralık 2013 tarihleri arasında Çocuk gastroenteroloji poliklini imize başvuran 1 ile 18 yaşları arasında olan ek hastalığı bulunmayan, 6 aydan uzun süredir çölyak hastalığı olduğu bilinen 62 çocuk dahil edildi. Kontrol grubu olarak hastanemizin sağlam çocuk polikliniğine başvuran, önemli yakınması olmayan, 1 ile 18 yaşları arasında olan 62 çocuk çalışma kapsamına alındı. Çocukların herbirinden plazma aminoasit düzeyi için 2 cc Ethylendiaminetetraasetik asid (EDTA)'lı tüpe venöz kan alındı.

Çocukların velilerine çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler hakkında bilgi verildi ve her çocuk için bilgilendirme olur formu hazırlandıktan sonra kan örneklerinin alınması için izin alındı. Çocukların boy ve kiloları ölçüldü.

Kan örneklerinin alınması deneyimli bir pediatri asistanı tarafından yapıldı. Kan alınmasında kubital ve el sırtı venleri kullanıldı. Deri önce povidon iyot (betadin), ardından alkollü pamuk ile silindikten sonra venöz kan örnekleri alındı.

EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri, çocuk metabolizma laboratuvarında 5000 devirde 5 dakika sigma marka santrifüj cihazında santrifüj edildi. Üst kısımdan ayrılan plazma, ependiroflora alınarak -20°C'de çalışılınca kadar bekletildi. Ependiflora alınan plazma örnekleri çalışılacağı gün dondurucudan çıkarılıp oda ısısında erimeye bırakıldı. Reaktifler eklendikten sonra 4000 devirde 3 dakika santrifüj edildi. Üst fazdan 200 µL olarak uçurma tüpüne konularak azot uçuruldu. Elde edilen sıvınının 10 µL örneğinden Zivak marka Aminoacids LC-MS/MS Analysis ticari kit kullanılarak, HPLC yöntemiyle plazma amino asitleri çalışıldı. Sonuçlar, çalışmaya katılan çocukların velilerine bildirildi.

statistiksel analizlerde Pearson korelasyon, Student-t test kullanıldı (SPSS for Windows 21). Veriler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile araştırıldı. Parametrik veriler ise Student-t testi ile karşılaştırıldı.  $p < 0.05$  değerler anlamlı olarak kabul edildi. Ölçümlerin normal dağılıma uyumluluğu Kolmogorov-Smirnov iki örnek testi ile değerlendirildi ve normal dağılıma uygun olduğu görüldü.

#### 4. BULGULAR

Çalı ma grubuna dahil edilen 62 çölyak hastalıklı çocu un kız-erkek oranı 39/23 = 1.69, ya ortalaması  $9.4 \pm 4.02$  (1-18) yıl idi. Kontrol grubuna dahil edilen 62 sağlıklı çocu un kız-erkek oranı 31/31 = 1, ya ortalaması ise  $8.7 \pm 3.9$  (1-18) yıl olarak saptandı. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Çalı ma ve kontrol grubunu oluşturan olguların plazma aminoasit düzeyleri, serum total protein ve albumin düzeyleri ile demografik özellikleri Tablo XII' de gösterildi.

Tablo XII: Çalı ma ve kontrol gruplarında plazma aminoasit düzeyleri ve demografik özellikleri

Parametreler	Çalı ma Grubu (n=62)	Kontrol Grubu (n=62)	t	p
Ya (yıl)	$9.46 \pm 4.42$ (1-18)	$8.70 \pm 3.98$ (1-18)	1.01	$p > 0.05$
Boy (cm)	$127.95 \pm 21,78$ (79.5-164)	$132.51 \pm 19.90$ (79.5-168)	-1.21	$p > 0.05$
Tartı (kg)	$28.72 \pm 12.62$ (11.00-52.00)	$31.83 \pm 11.85$ (11-70)	-1.41	$p > 0.05$
Vücut kitle indexi	$16.67 \pm 2.68$ (9.51-26.35)	$17.39 \pm 2.27$ (11.94-26.35)	-1.62	$p > 0.05$
T. Protein (g/dl)	$7.06 \pm 0.38$ (6.30 -8.40)	$7.07 \pm 0.35$ (6.30-8.40)	-0.19	$p > 0.05$
Albumin (g/dl)	$3.90 \pm 0.27$ (3.10 -4.80)	$3.87 \pm 0.33$ (3.00-4.80)	0.61	$p > 0.05$
EMA (RU/ml)	$119.35 \pm 64.87$ (0.00-200.00)	$0.00 \pm 0.00$ (0.00-0.00)	14.85	$p < 0.05$
Alanin (nmol/ml)	$671.82 \pm 224.76$ (294.00 -1430.00)	$502,24 \pm 155.91$ (200.00-995.00)	4.88	$p < 0.05$
Arjinin (nmol/ml)	$75.23 \pm 41.26$ (13.00-187.00)	$76.79 \pm 24.12$ (25.00-150.00)	-0.25	$p > 0.05$

Tablo XII'nin devamı

Argininosuksinat (nmol/ml)	1,01 ± 2,01 (0.01-16)	0,42 ± 0,35 (0.02-1.60)	2.25	p > 0.05
Asparajin (nmol/ml)	92.62 ± 28.35 (34.36-173)	74.85 ± 27.26 (37.00-178.00)	3.55	p < 0.05
Aspartik asit (nmol/ml)	40.09 ± 21.84 (11.00-132.00)	102.60 ± 145.00 (2.00-497.00)	-3.35	p < 0.05
Sistin (nmol/ml)	28.95 ± 18.29 (9.00- 69.92)	74.32 ± 53.04 (21.00-250.00)	-6.36	p < 0.05
Sitrullin (nmol/ml)	25.53 ± 9.39 (12.00-68.00)	71.58 ± 58.33 (9.00-221.00)	-6.31	p < 0.05
Glutamin (nmol/ml)	848.47 ± 201.23 (482.00-1484.00)	986.43 ± 351.27 (515.00-1896.00)	-2.68	p < 0.05
Glutamik asit (nmol/ml)	81.03 ± 37.49 (25.00-250.00)	63.51 ± 22.63 (32.00-136.00)	3.19	p < 0.05
Glisin (nmol/ml)	332.01 ± 91.36 (176.00 - 678.00)	321.06 ± 63.42 (155.00-454.00)	0.77	p > 0.05
Homosistein (nmol/ml)	0.19 ± 0.18 (0.01-0.9)	0.14 ± 0.13 (0.01-0.60)	1.94	p > 0.05
Hidroksilizin (nmol/ml)	0.20 ± 0.18 (0.01-0.8)	0.22 ± 0.17 (0.01-0.70)	-0.48	p > 0.05
Hidroksiprolin (nmol/ml)	26.72 ± 12.91 (11.00-85.00)	21.70 ± 9.94 (6.00-68.00)	2.42	p < 0.05
zolosin (nmol/ml)	111.26 ± 38.15 (29,64-204.00)	79.64 ± 28.16 (32.00-189.00)	5.25	p < 0.05
Losin (nmol/ml)	185.16 ± 63.12 (62,52-312.00)	146.06 ± 42.29 (68.00-295.00)	4.05	p < 0.05
Lizin (nmol/ml)	115.37 ± 50.25 (41.00-358.00)	112.66 ± 73.33 (30.00-418.00)	0.24	p > 0.05
Metionin (nmol/ml)	39.09 ± 15.20 (11.00-86.00)	34.09 ± 17.29 (14.00-127.00)	1.71	p > 0.05
Ornitin (nmol/ml)	70.50 ± 29.28 (27.52-147.00)	69.17 ± 26.83 (26.00-194.00)	0.26	p > 0.05
Fenilalanin(nmol/ml)	101.39 ± 28.11 (33,69-164.00)	90.88 ± 28.69 (50.00-247.00)	2.06	p < 0.05

Tablo XII'nin devamı

Prolin (nmol/ml)	429.35 ± 148.95 (181,75 – 842.00)	358.25 ± 140.25 (118.00-801.00)	2.73	p < 0.05
Serin (nmol/ml)	239.97 ± 66.05 (96,41-458.00)	170.50 ± 41.75 (90.00-297.00)	7.00	p < 0.05
Treonin (nmol/ml)	188.22 ± 63.51 (66.00-404.00)	143.90 ± 41.79 (72.00-240.00)	4.59	p < 0.05
Triptofan (nmol/ml)	65.68 ± 20.36 (18.22-117.00)	64.58 ± 19.03 (15.00- 173.00)	0.31	p > 0.05
Tirozin (nmol/ml)	62.90 ± 27.75 (20.00- 169.00)	68.16 ± 29.66 (19.00- 212.00)	-1.01	p > 0.05
Valin (nmol/ml)	484.19 ± 164.54 (191-877)	394.38 ± 127.61 (224.00- 903.00)	3.39	p < 0.05
Histidin (nmol/ml)	68.66 ± 24.64 (26.00- 150.00)	66.95 ± 20.24 (28.00- 122.00)	0.42	p > 0.05

Çalı ma grubu alanin, asparajin, glutamik asit, hidroksiprolin, izolosin, losin, fenilalanin, prolin, serin, treonin, valin, EMA düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken aspartik asit, sistin, sitrulin, glutamin düzeyleri ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede dü ük bulundu (p < 0.05). Çalı ma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunan amino asitlerin 5 tanesi esansiyel, 10 tanesi nonesansiyel amino asit grubunda oldu u saptandı.

Çalı ma grubundaki olguların 8' inde (% 12.9) EMA negatif, 54'ünde ( % 87.1) pozitif iken kontrol grubundaki olguların tamamında (% 100) EMA negatif bulundu. Çalı ma grubunun EMA düzeyleriyle plazma amino asit düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde EMA düzeyleri ile plazma aminoasit düzeyleri arasında bir ili ki tespit edilmedi (p>0.05). Çalı ma grubunun total protein düzeyleri ile plazma aminoasit düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde total protein düzeyleri ile plazma hidroksiprolin düzeyi arasında olumlu yönde zayıf derecede anlamlı ili ki saptanırken plazma losin düzeyi arasında olumsuz yönde zayıf derecede anlamlı ili ki saptandı (sırasıyla r = 0.278 p = 0.029 ve r = -0.257 p = 0.044) (Tablo XIII).

**Tablo XIII.** Çalışma grubunda plazma amino asitleri ile endomisial antikorlar arası korelasyonlar

Parametreler	Endomisial Antikor	Total protein
Alanin	r = -0,003 p = 0.981	r = 0.143 p = 0.268
Arjinin	r = -0.082 p = 0.432	r = 0.004 p = 0.968
Argininosuksinat	r = -0.009 p = 0.946	r = -0.161 p = 0.211
Asparajin	r = 0.176 p = 0.171	r = 0.024 p = 0.854
Aspartik asit	r = 0.161 p = 0.212	r = 0.020 p = 0.870
Sistin	r = -0.030 p = 0.819	r = 0.022 p = 0.867
Sitrullin	r = -0.104 p = 0.422	r = -0.132 p = 0.307
Glutamin	r = -0.104 p = 0.420	r = -0.068 p = 0.599
Glutamik asit	r = -0.039 p = 0.765	r = -0.127 p = 0.327
Glisin	r = -0.094 p = 0.468	r = 0.140 p = 0.276
Homosistin	r = 0.154 p = 0.231	r = 0.248 p = 0.052
Hidroksilizin	r = 0.181 p = 0.159	r = -0.055 p = 0.671
Hidroksiprolin	r = -0.132 p = 0.306	r = 0.278 p = 0.029*
zolosin	r = -0.089 p = 0.491	r = -0.221 p = 0.084
Losin	r = -0.193 p = 0.133	r = -0.257 p = 0.044*
Lizin	r = -0.074 p = 0.570	r = -0.180 p = 0.177
Metionin	r = -0.080 p = 0.537	r = -0.152 p = 0.239
Ornitin	r = 0.070 p = 0.590	r = -0.193 p = 0.133
Fenilalanin	r = -0.109 p = 0.400	r = -0.146 p = 0.249
Prolin	r = -0.106 p = 0.411	r = 0.005 p = 0.969
Serin	r = -0.062 p = 0.634	r = 0.037 p = 0.778
Treonin	r = -0.141 p = 0.273	r = -0.064 p = 0.620
Triptofan	r = -0.065 p = 0.617	r = -0.175 p = 0.173
Tirozin	r = -0.082 p = 0.528	r = -0.239 p = 0.062
Valin	r = -0.017 p = 0.893	r = -0.169 p = 0.188
Histidin	r = -0.174 p = 0.176	r = -0.211 p = 0.100

Pearson korelasyon analizi \* = p<0,05



## 5. TARTI MA

Çölyak hastalı ı tahıl ve tahıl ürünlerinde bulunan glutene kar ı a ır ı duyarlılık sonucu geli en, incebarsak mukozaında ve submukozaında inflamasyon ile karakterize, sıklıkla malabsorbsiyon ile seyreden, glutenin diyetten uzakla tırılması ile klinik bulguları düzelen primer bir ince barsak hastalı ıdır. Çölyak hastalı ında intestinal mukozanın bütünlü ünün kaybolması sonucu ya , karbonhidrat, protein, vitaminler, su ve minerallerden biri ya da daha fazlasının absorbsiyonundaki yetersizlik, hastalı ın iddeti ve yaygınlı ına ba lı olarak de i kenlik gösterebilir (1).

Son yıllarda mukozal hasarlanmayla bazı plazma amino asitlerinin düzeyleri arasındaki ili ki olabilece ine dair yapılmı az sayıda çalı ma bildirilmi tir. Çalı malar enterositler tarafından sentezlenen sitrullin üzerine yo unla mı tır. Bu çalı malarda ba ta ÇH olmak üzere nekrotizan enterekolit, kısa barsak sendromu, crohn hastalı ında plazma sitrullin düzeyinin dü ük oldu u saptanmı tır. Yine çölyak hastalarında sitrullin, homosistein, glutamik asit olmak üzere kısıtlı sayıda plazma amino asit düzeyini ölçen çalı malar yapılmı tır (3,4,5). Bu çalı mada 1 ile 18 ya ları arasında olan ek hastalı ı bulunmayan 6 aydan daha uzun süredir çölyak hastalı ı oldu u bilinen 62 çocukta ve kontrol grubunda total plazma aminoasit düzeylerini ara tırdık. Bilebildi imiz kadarıyla çalı mamız ÇH'nda total plazma amino asit düzeylerini saptayan kontrol gruplu ilk çalı madır. Ara tırmamızda çalı ma grubunun, ortalama ya ı 9,4 yıl iken kontrol grubunda ise 8.7 yıl, ortalama vücut kitle indexi 16.6 iken kontrol grubunda ise 31.8, ortalama total protein düzeyi 7 gr/dl iken kontrol grubunda ise 7 gr/dl, ortalama albumin düzeyi 3.9 gr/dl iken kontrol grubunda ise 3.8 gr/dl, olarak tespit edildi. Çalı ma grubundaki çocukların ya , vücut kitle indexi, serum total protein ve albumin düzeyleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

Ara tırmamızda çalı ma grubunun, ortalama EMA düzeyleri 119.3 RU/ml iken kontrol grubunda ise 0 RU/ml olarak tespit edildi. Çölyak hastalıklı çocukların EMA

düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.05$ ). Çalı ma grubundaki çocukların 8' inde (% 12.9) EMA negatif saptandı. Çocukluk ça ında glutensiz diyete uyum oranı %45–81 arasında de i mektedir (82). Bizim çalı mamızda tespit etti imiz oran literatür verilerine göre dü ük bulunmu tur. Bu sonuç çölyaklı çocuk hastalarımızın glutensiz diyete yeterince dikkat etmediklerini göstermektedir.

Ara tırmamızda çalı ma grubunun ortalama plasma sitrullin düzeyi 25.5 nmol/ml iken, aynı ya lardaki kontrol grubunda ise 71.5 nmol/ml olarak tespit edildi. Çalı ma grubundaki çocukların plasma sitrullin düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede dü üktü ( $p<0.05$ ). Elde etti imiz sonuçlar son yıllarda yapılan ara tırma sonuçlarına oldukça yakın oldu u görüldü. Ioannou ve arkadaş larının yaptıkları çalı mada çölyaklı çocuklarda ortalama plasma sitrullin düzeylerini (24.5  $\mu$ mol/ml), kontrol grubuna (32.5  $\mu$ mol/ml) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede dü ük tespit etmi ler (3). Hozyasz ve arkadaş larının 2006 yılında 61 çölyaklı çocukta yaptıkları çalı mada, glutensiz diyet ba lanmamı yeni tanı almı çölyaklı çocukların ortalama plasma sitrullin düzeyleri ile glutensiz diyet alan çölyaklı çocuk hastalar kar ıla tırılmı , yeni tanı almı çölyaklı çocukların ortalama plasma sitrullin düzeyleri (24.9  $\mu$ mol/L) , glutensiz diyet alan gruba (32.2  $\mu$ mol/l) göre anlamlı derecede dü ük bulmu lar (83). Sitrullin amino asiti enterositlerde sentezlenir, villöz atrofi ve enterosit kaybı oldu unda plasma düzeylerinde azalma meydana gelir (3). Gerek bizim çalı mamızda gerekse yurt dı ndan bildirilen dü ük plasma sitrullin düzeylerinin muhtemel sebebinin çölyak hastalı na ba lı villös atrofiye ba lı olabilece i kanaatindeyiz.

Glutamin non-esansiyel bir amino asit olup intestinal mukozada hücre apopitosisini azaltıcı ve enterosit proliferasyonunu artırıcı etkileri mevcuttur. (84). Ara tırmamızda çalı ma grubunun ortalama plasma glutamin düzeyi 848.4 nmol/ml iken, aynı ya lardaki kontrol grubunda ise 986.4 nmol/ml olarak tespit edildi. Çalı ma grubundaki çocukların plasma glutamin düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede dü üktü ( $p<0.05$ ). Klimberg ve arkadaş larının intestinal mukozası hasara u ratılmı ratlarda yaptıkları çalı mada glutaminden zengin diyetle beslenmenin jejunal villüs yapılarında hızlı bir iyile me olu turdu unu saptamı lar. Forat ve arkadaş larının ratlar üzerinde yaptıkları çalı mada diyete glutamin eklenmesinin intestinal mukosal hasarı önledi ini gözlemlemi ler (84,85).

u ana kadar literatürde çölyaklı hastalarda plasma glutamin düzeylerini saptayan bir çalı ma olmamasına ra men buldu umuz sonuç; Çölyaklı hastalarda dü ük plasma glutamin düzeyinin intestinal mukosal iyile meyi olumsuz yönde etkileyebilece i kanaatini do urmu tur.

Sistin, güçlü anti oksidan özeli i sayesinde hücre membran ve DNA'sın serbest radikallerin zararlı etkilerine kar ı koruyucu özeli i olan non-esansiyel bir amino asit tir (71). Ara tırmamızda çalı ma grubunun ortalama plasma sistin düzeyi 28.9 nmol/ml iken, aynı ya lardaki kontrol grubunda ise 74.3 nmol/ml olarak tespit edildi. Çalı ma grubundaki çocukların plasma sistin düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede dü üktü ( $p<0.05$ ). Çalı mamızda dü ük sistin düzeyinin ÇH'nın patogenezinde suçlanan gliadinin intestinal mukoza üzerine toksik etkisini arttırabilece ine i aret etmektedir.

Aspartik asit, non-esansiyel bir amino asittir ve glukoneogenesis ve nükleotid sentezine katılır. Aynı zamanda santral sinir sisteminde nörotransmitter olarak görev yapar (86). Ara tırmamızda çalı ma grubunun ortalama plasma aspartik asit düzeyi 40 nmol/ml iken, aynı ya lardaki kontrol grubunda ise 102.6 nmol/ml olarak tespit edildi. Çalı ma grubundaki çocukların plasma aspartik asit düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede dü üktü ( $p<0.05$ ). Schrader ve arkadaş larının intestinal malabsorbsiyonun e lik etti i pankreatitli hastalarda plasma aspartik asit, sitrullin düzeylerini kontrol gruplarına göre anlamlı derecede dü ük tespit etmi lerdir (87). Çölyak hastalarında yapılmayan bu çalı manın sonuçları bizim ara tırmamızda elde etti imiz dü ük plasma aspartik asit ve sitrullin düzeyleriyle paralellik göstermektedir.

Valin, losin ve izolosin, dallı zincirli amino asitlerdendir. Dallı zincirli amino asitler, özellikle kaslar, ya dokusu, böbrek ve beyin dokusunda yakıt olarak okside olurlar. Dallı zincirli amino asitlerin plasma konsantrasyonları günlük diyetle alınan kalori, protein, ya ve karbonhidrat alımına göre farklılıklar gösterebilir. Esansiyel olan dallı zincirli amino asitlerin plasma konsantrasyonları gün içerisinde açlıkta artarken, proteinden yoksunlukta azalır (88). Valin, losin, izolosin amino asitlerin dekarboksilasyonu kesintiye u radı nda maple syrup urine hastalı ı olu ur (71). Bu hastalıkta dallı zincirli amino asitler ve bu amino asitlerin keto asitleri kanda ve idrarda yükselir. Ara tırmamızda çalı ma grubunun ortalama plasma valin düzeyi 484.1 nmol/ml iken, aynı ya lardaki kontrol grubunda ise 394.3 nmol/ml, ortalama plasma izolosin düzeyi 111.2 nmol/ml iken, aynı ya lardaki kontrol grubunda ise 79.6 nmol/ml,

ortalama plasma losin düzeyi 185.1 nmol/ml iken, aynı ya lardaki kontrol grubunda ise 146 nmol/ml, olarak tespit edildi. Çalı ma grubundaki çocukların plasma dallı zincirli amino asit düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.05$ ). Ara tırmamızda çalı ma grubundaki olguların plasma dallı zincirli amino asit düzeyleri maple syrup urine hastalığındaki kadar yüksek düzeylerde de ildi. Çalı mamızda çölyaklı çocuklarda tespit etti imiz artmış plasma dallı zincirli amino asit düzeyleri bu çocukların günlük beslenme durumuyla ili kili olabilece ini dü ündürtmektedir.

Glutamik asit, santral sinir sisteminde eksitatör nörotransmitter olarak görev yapan non esansiyel bir amino asittir. Ara tırmamızda çalı ma grubunun ortalama plasma glutamik asit düzeyi 81 nmol/ml iken, aynı ya lardaki kontrol grubunda ise 63.5 nmol/ml olarak tespit edildi. Çalı ma grubundaki çocukların plasma glutamik asit düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.05$ ). Marko ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalı mada glutensiz diyet almayan çölyak hastalarının idrarlarında glutamik asit atılımının artmışını tespit etmişler (4). Her ne kadar çalı mamızda idrar amino asit düzeylerini ölçmesekte, Makro ve arkadaşlarının buldukları sonuç, çölyak hastalarında yüksek tespit etti imiz plasma glutamik asit düzeylerini desteklemektedir.

Serin, glisin'den elde edilen non esansiyel bir amino asittir. Et ve soya, süt ürünleri, buğday gluteni ve fıstıkta bolca bulunur (71). Ara tırmamızda çalı ma grubunun ortalama plasma serin düzeyi 239.9 nmol/ml iken, aynı ya lardaki kontrol grubunda ise 170.5 nmol/ml olarak tespit edildi. Çalı ma grubundaki çocukların plasma serin düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.05$ ). Galipeau ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları bir çalı mada intestinal mukosa üzerine antienflamatuar özelli e sahip, serin proteaz inhibitörü olan elafin expressionunun aktif çölyak hastalarının ince barsaklarında azaldığını saptamışlardır (89). Çalı mamızdaki çölyak hastalıklı çocuklarda tespit etti imiz yüksek plasma serin düzeyinin muhtemel sebebinin glutensiz diyetle uyulmamasından kaynaklandığını kanaatindeyiz.

Prolin, glutamik asitten sentezlenen non esansiyel amino asittir. Proteinlerin yapısına katılır ve en çok prolaminlerin yapısında bulunur. Prolaminler tahıllarda bulunur ve çölyak hastalarında gluten toksisitesinden sorumludur (90). Prolinin, prolin hidrosilaz ile hidrosilasyona uğraması sonucu hidrosiprolin oluşur (71). Ara tırmamızda çalı ma grubunun ortalama plasma prolin düzeyi 429.3 nmol/ml iken,

aynı ya lardaki kontrol grubunda ise 358.2 nmol/ml, ortalama plasma hidroksprolin düzeyi 26.7 nmol/ml iken, aynı ya lardaki kontrol grubunda ise 21.7 nmol/ml, olarak tespit edildi. Çalı ma grubundaki çocukların plasma prolin ve hidroksprolin düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.05$ ). Ara tırmamızdaki çölyak hastalıklı çocuklarda saptadı ımız yüksek plasma prolin ve hidroksprolin düzeylerinin muhtemel sebebinin glutensiz diyetle uyulmamasından kaynaklandı ını dü ünmekteyiz.

Alanin, vücutta valin, losin, izolosin gibi dallı zincirli amino asitlerden sentezlenen non esansiyel amino asittir. Çok çe itli gıdalarda bulunan alanin, amonya ın kaslardan karaci ere ta ınmasında görev alır (71). Ara tırmamızda çalı ma grubunun ortalama plasma alanin düzeyi 671.8 nmol/ml iken, aynı ya lardaki kontrol grubunda ise 502.2 nmol/ml olarak tespit edildi. Çalı ma grubundaki çocukların plasma alanin düzeyleri, plasma dallı zincirli amino asit düzeyleri gibi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.05$ ). Bu yüksekli in muhtemel sebebi; alaninin non esansiyel bir amino asit olup, beslenme durumundan plasma düzeyleri kolaylıkla etkilenen dallı zincirli amino asitlerden sentez edilmelerinden kaynaklandı ı dü üncesindeyiz.

Asparajin, aspartik asitten sentez edilen non esansiyel amino asittir. Nitrojen transportunda görev alır (71). Ara tırmamızda çalı ma grubunun ortalama plasma asparajin düzeyi 92.6 nmol/ml iken, aynı ya lardaki kontrol grubunda ise 74.8 nmol/ml olarak tespit edildi. Çalı ma grubundaki çocukların plasma asparajin düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.05$ ).

Treonin, normal büyüme ve geli menin sürdürülmesinde görev alan esansiyel bir amino asittir. Plasma düzeyleri beslenme durumuna göre de i kenlik gösterebilmektedir (81). Ara tırmamızda çalı ma grubunun ortalama plasma treonin düzeyi 188.2 nmol/ml iken, aynı ya lardaki kontrol grubunda ise 143.9 nmol/ml olarak tespit edildi. Çalı ma grubundaki çocukların plasma treonin düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.05$ ).

Fenilalanin esansiyel bir amino asittir. Fenilalanin hidrokstilazın katalitik etkisiyle tirozine dönü ür. Fenilalanin hidrokstilazda genetik bir defekt sonucunda fenilketonüriye neden olur ve plasmada fenilalanin düzeyleri normalin 5-10 katına kadar yükselir (71). Ara tırmamızda çalı ma grubunun ortalama plasma fenilalanin düzeyi 101.3 nmol/ml iken, aynı ya lardaki kontrol grubunda ise 90.3 nmol/ml olarak tespit

edildi. Çalı ma grubundaki çocukların plasma fenilalanin düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.05$ ). Ara tırmamızda çölyaklı çocuklardaki fenilalanin düzeyleri fenilketonüri hastalı ındaki kadar yüksek düzeylerde de ildi.

Ara tırmamızda çalı ma grubunun ortalama plasma arginin düzeyi 75.2 nmol/ml iken kontrol grubunda 76.7 nmol/ml, ortalama plasma argininosuksinat düzeyi 1.0 nmol/ml iken aynı ya lardaki kontrol grubunda 0.4 nmol/ml, ortalama glisin plasma düzeyi 332.0 nmol/ml iken aynı ya lardaki kontrol grubunda 321.0 nmol/ml, ortalama plasma hidrosilizin düzeyi 0.2 nmol/ml iken aynı ya lardaki kontrol grubunda 0.22 nmol/ml, ortalama plasma lizin düzeyi 115.3 nmol/ml iken aynı ya lardaki kontrol grubunda 112.6 nmol/ml, ortalama plasma metyonin düzeyi 39.0 nmol/ml iken aynı ya lardaki kontrol grubunda 34.0 nmol/ml, ortalama plasma ornitin düzeyi 70.5 nmol/ml iken aynı ya lardaki kontrol grubunda 69.1 nmol/ml, ortalama plasma triptofan düzeyi 65.6 nmol/ml iken aynı ya lardaki kontrol grubunda 64.5 nmol/ml, ortalama plasma tirozin düzeyi 62.9 nmol/ml iken aynı ya lardaki kontrol grubunda 68.1 nmol/ml, ortalama plasma histidin düzeyi 68.6 nmol/ml iken aynı ya lardaki kontrol grubunda ise 66.9 nmol/ml, olarak tespit edildi. Çalı ma grubundaki çocukların plasma arginin, argininosuksinat, glisin, hidrosilizin, lizin, metyonin, ornitin, triptofan, tirozin, histidin düzeyleri ile kontrol grubu arasında istatikselsel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ). Çalı mamızda çölyak hastalıklı çocukların ortalama EMA düzeyleriyle plazma aminoasit düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde EMA ile plazma aminoasit düzeyleri arasında bir ili ki tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

Homosistein, B vitamin komplekslerinin aracılı ında metyoninden sentezlenen nonprotein bir amino asittir. Hiperhomosisteinemi durumlarında tromboza e ilim, kalp krizi ve inmenin daha sık görüldü ü bildirilmi tir (5). Ara tırmamızda çalı ma grubunun ortalama plasma homosistein düzeyi 0.19 nmol/ml iken aynı ya lardaki kontrol grubunda ise 0.14 nmol/ml olarak tespit edildi. Çalı ma grubundaki çocukların plasma homosistein düzeyleri ile kontrol grubu arasında istatikselsel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

Saibeni ve arkadaş larının yeni tanı almı eri kin çölyak hastalarında yaptıkları çalı mada plasma homosistein düzeylerini yüksek, vitamin B 12 düzeylerini dü ük olarak tespit etmi ler (91).

2008 yılında dickey ve arkadaşları çölyak hastalarında yaptıkları çalışmada, plasma homosistein düzeylerinin arttığını ve eş zamanlı folik asit düzeylerinde azaldığını saptamışlar (3). Her 2 çalışmada da hiperhomosisteinemi durumlarına B vitamin eksikliğinin ilişkili olduğunu saptanmıştır. Çalışmamızda hastalarımızın hiç birinde B vitamin eksikliği düşündürecek bir klinik bulguya rastlanmadı.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalı ma grubundaki olguların ortalama plasma alanin, asparajin, glutamik asit, hidroksiprolin, izolosin, losin, fenilalanin, prolin, serin, treonin, valin, EMA düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

2. Çalı ma grubundaki olguların ortalama plasma aspartik asit, sistin, sitrullin, glutamin düzeyleri ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede dü ük bulundu .

3. Çalı ma grubunun EMA düzeyleriyle plazma aminoasit düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde EMA ile plazma aminoasit düzeyleri arasında bir ili ki tespit edilmedi .

4. Çalı ma grubundaki çölyak hastalıklı çocukların % 87'sinin glutensiz diyete uymadıkları saptandı.

Sonuç olarak plasma amino asit konsantrasyonları fizyolojik de i ikliklerde, beslenme durumu ve hastalık durumlarında de i kenlik gösterebilir. Çalı mamız Çölyak hastalı nda gerek intestinal mukosal hasarın tanısı ve izleminde gerekse glutensiz diyete uyumun takibinde plasma amino asit konsantrasyonlarının ölçümünün faydalı bir yöntem olabilece ini göstermektedir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, 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.
2. Naiyana G, Hugh JF, Alan T. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment *World J Gastroenterol.* 2012; 18(42): 6036–6059.
3. Ioannou HP, Fotoulaki M, Pavlitou A et al. Plasma citrulline levels in paediatric patients with celiac disease and the effect of a gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(3):245-249.
4. Marko A.M, Gerrard J.W, Buchan D.J. Glutamic Acid Derivatives in Adult Celiac Disease. *Can Med Assoc J.* 1960; 83(25): 1324–1325.
5. Dickey W, Ward M, Whittle CR, et al. Homocysteine and related B-vitamin status in coeliac disease: Effects of gluten exclusion and histological recovery. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(6):682-688.
6. Demirçeken FG. Gluten Enteropatisi (ÇölyakHastalığı): Klasik Bir Öykü ve Güncel Gelişmeler. *Güncel Gastroenteroloji* 2011;15(1): 58-72.
7. Cataldo F, Marino V. Increased prevalence of autoimmune diseases in first-degree relatives of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 470-473.
8. Rodrigo L. Celiac Disease. *World Journal of Gastroenterology.* 2006; 12(41):3-14.
9. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000;119:234-242.
10. Demir H, Yüce A. Çölyak hastalığı ve otoimmünite. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002;23(4):389-394.
11. Nilsen EM, Jahnsen FL, Lundin KE, et al. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:551-563.
12. Przemioslo RT, Lundin KE, Sollid LM, et al. Histological changes in small bowel mucosa induced by gliadin sensitive T lymphocytes can be blocked by anti-interferon gamma antibody. *Gut* 1995;36:874-379.

13. Branski D, Troncone R. Celiac disease: a reappraisal. *J Periatr* 1998; 133:181-187.
14. Molberg O, Mnadam SN, Korner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognised by gut derived cells in coeliac disease. *Nat Med* 1998;4:713-717.
15. Clemente MG, Virgiliis SD, Kang JS, et al. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier fonction. *Gut* 2003;52:218-223.
16. Fasano A. Modulation in intestinal permeability: an innovative method of oral drug delivery for the treatment of inherited and acquired human disease. *Mol Genet Metab* 1998;64:12-18.
17. Cooper BT. Intestinal permeability in coeliac disease. *Lancet* 1983;1:658-920.
18. Bjarnason I, Peters TJ, Veall N. Intestinal permeability defect in coeliac disease. *Lancet* 1983;1:1284-1285.
19. Lu R, Wang W, Uzzau S, et al. Affinity purification and partial characterization of the zonulin/zonula occludens toxin (Zot) receptor from human brain. *J Neurochem* 2000;74:320-326.
20. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of coeliac disease;an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636-651.
21. Feeley KM, Heneghan MA, Stevens FM, et al. Lymphocytic gastritis and coeliac disease; evidence of a positive association. *J Clin Pathol* 1998;51:207-210.
22. Wolber R, Owen D, DelBuono L, et al. Lymphocytic gastritis in patients with coeliac sprue or spruelike intestinal disease. *Gastroenterology*1990;98:310-315.
23. Maki M, Lohi O. Celiac Disease. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4th ed. Ontario: B.C. Decker, 2004: 932-943.
24. Högberg L, Magnusson FK, Grodzinsky E, Stenhammar L. Familial prevalence of coeliac disease: a Twenty- Year Follow-up Study. *Scand J Gastroenterol* 2003;1:61-65.
25. Book L, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalance of celiac disease among relatives of sib pairs with celiac disease in U.S. families. *The American Journal of Gastroenterology* 2003;98:377-381.
26. Sollid LM, Thorsby A. HLA susceptibility genes in celiac disease: Genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology* 1995;105:910-922.

27. Ün C, Aydo du S. Çölyak hastalı ının moleküler genetik temelleri. Çocuk Sa lı ı ve Hastalıkları Dergisi 2003;46:75-79.
28. Gren PHR, Jabri B. Coeliac disease. Lancet 2003;362:383-391.
29. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. N Engl J Med 2008; 359: 2767- 2777.
30. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, et al. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 315-319.
31. Cogulu O, Ozkinay F, Gunduz C, et al. Celiac disease in children with Down syndrome: importance of follow-up and serologic screening. Pediatr Int 2003; 45: 395-399.
32. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac Sprue. N Engl J Med 2002; 346: 180-188.
33. Marsh M. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). Gastroenterology 1992; 102: 330-354.
34. Hopper AD, Hadjivassiliou M, Butt S, et al. Adult coeliac disease. BMJ 2007 ;335: 558-562.
35. Chand N, Mihas AA. Celiac Disease Current Concepts in Diagnosis and Treatment. Journal Clinical Gastroenterology 2006; 40(1): 3-14.
36. Zamani F, Mohamadnejad M, Shakeri R, et al. Gluten sensitive enteropathy in patients with iron deficiency anemia of unknown origin. World J Gastroenterol. 2008 28;14:7381-7385.
37. Lohi S, Maki M, Rissanen H, et al. Prognosis of unrecognized coeliac disease as regards mortality: A population-based cohort study. Ann Med. 2009 23:1-8.
38. Metha G, Taslaq S, Littreford S, et al. The changing face of the celiac disease. Br J Hosp Med 2008; 69: 84-87.
39. Kaukinen K, Hamle L, Collin P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. Gastroenterology 2002; 123: 2158-2159.

40. Trier J. Celiac Sprue and Refractory sprue. In : Feldman M, Scharschmidt BF, Sleissenger MH. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 7th. Ed., Philadelphia: Saunders Co, 2000; 1817-1841.
41. Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005; 128 (4):74-8.
42. Mukherjee R, Egbuna I, Brar P, et al. Celiac disease: similar presentations in the elderly and young adults. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 3147-53.
43. Ivarsson A, Persson LA, Juto P, et al. High prevalence of undiagnosed coeliac disease in adults: a Swedish population based study *J Intern Med* 1999; 245: 63-68.
44. Martin S; Working group on serologic screening for celiac disease. Comparative evaluation of serologic test for celiac disease: A European initiative toward standardization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 513-519.
45. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for standardized report schema for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185-1194.
46. Ensari A. Gluten-sensitive Enteropathy (Celiac Disease) controversies in diagnosis and classification. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 826-836.
47. Sedlack RE, Smyrk TC, Czaja AJ, et al. Celiac disease-associated autoimmune cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:3196-3198.
48. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 2005; 128 (4 ): 68-73.
49. Shamir R. Advances in Celiac Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2003; 32: 931-947.
50. Rubesin SE, Herlinger H, Saul SH, et al. Adult celiac disease and its complications. *Radiographics*. 1989; 9: 1045-1066.
51. Oxentenko AS, Grisolanos SW, Murray JA, et al. The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2002;97(4):933-938.
52. Basso D, Guariso G, Fasolo M, et al. A new indirect chemiluminescent immunoassay to measure anti-tissue transglutaminase antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 613-618.

53. 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 ): 25-32.
54. Raivio T, Korponay-Szabo I, Collin P et al. Performance of a new rapid whole blood coeliac test in adult patients with low prevalence of endomysial antibodies. *Dig Liver Dis* 2007;39(12):1057-1063.
55. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue and Refracter Sprue. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 8th. edition Saunders Elseiver Chapter 101: 2277-2306.
56. Green PH, Murray JA. Routine duodenal biopsies to exclude celiac disease? *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 92-95.
57. Hill ID. Celiac disease – a never ending story. *J Pediatr* 2003;143:289-291.
58. Hill ID, Bhatnagar S, Cameron DJS, De Rosa S, Maki M, Russell G. Celiac disease Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35(2):578-88.
59. Karla KK, Jain N, Mittal SK. Management of coeliac disease. *Indian J Pediatr* 1999;66:32-36.
60. Sanders DS. Coeliac disease and IBS-type symptoms: The relationship exists in both directions. *AJG* 2003; 98:707-708.
61. Kaukinen K, Collin P, Mykkanen AH, et al. Celiac disease and autoimmune endocrinologic disorders. *Dig Dis Sci* 1999;44:1428-1433.
62. Ciacci C, Maiuri L, Russo I, et al. Efficacy of budesonide therapy in the early phase of treatment of adult celiac disease patients with malabsorption: an in vivo/in vitro pilot study. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2009;35:1170–1176.
63. Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M, et al. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience. *Gut*. 2007;56:1373–1378.
64. Van den Broeck HC, Van Herpen TW, Schuit C, et al. Removing celiac disease-related gluten proteins from bread wheat while retaining technological properties: a study with Chinese Spring deletion lines. *BMC Plant Biol* 2009; 9: 41. doi:10.1186/1471-2229-9-41

78. Cynober L, Le Boucher J, Vasson MP. Arginine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem* 1995;6:402-413.
79. Ganong WF. Digestion and absorption. In Ganong WF, ed. *Review of medical physiology*, edn 21. McGraw-Hill, 2003:471-483.
80. Ganapathy V, Ganapathy ME, Leibach FH. Protein Digestion and assimilation. In Yamada T, ed. *Textbook of Gastroenterology*, edn 4. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2003: 438-449.
81. VIVIAN S. Amino Acid Analysis. Blau N, Duran M, Blaskovics M, Gibson K: *Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases*. 2nd. Ed Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 2003; 11-26.
82. Aydo du S, Tümgör G. Çölyak Hastalığı. *Güncel Pediatri* 2005;2:47-53.
83. Hozyasz KK<sup>1</sup>, Szaflarska-Popławska A, Ołtarzewski M et al. Whole blood citrulline levels in patients with coeliac disease. *Pol Merkur Lekarski*. 2006;20(116):173-175.
84. Forat S, Igor S, Ibrahim M, et al. Dietary glutamine supplementation prevents mucosal injury and modulates intestinal epithelial restitution following acetic acid induced intestinal injury in rats. *Nutrition & Metabolism* 2013, 10:53 doi:10.1186/1743-7075-10-53.
85. Klimberg VS, Souba WW, Dolson DJ, et al. Prophylactic glutamine protects the intestinal mucosa from radiation injury. *Cancer*. 1990;66(1):62-68.
86. Downing JA, Joss J, Scaramuzzi RJ. The effects of N-methyl-D,L-aspartic acid and aspartic acid on the plasma concentration of gonadotrophins, GH and prolactin in the ewe. *J Endocrinol*. 1996;149:65-72.
87. Schrader H, Menge B, Belyaev O et al. Amino Acid Malnutrition in Patients With Chronic Pancreatitis and Pancreatic Carcinoma. *Pancreas*. 2009;38(4):416-422.
88. Adibi SA. Metabolism of branched-chain amino acids in altered nutrition. *Metabolism*. 1976;25(11):1287-302.
89. Galipeau HJ, Wiepjes M, Motta JP, et al. Novel Role of the Serine Protease Inhibitor Elafin in Gluten-Related Disorders. *Am J Gastroenterol*. 2014 Apr 8. Doi: 10.1038/ajg.2014.48.
90. Huang X, Kanerva P, Salovaara H, et al. Oxidative modification of a proline-rich gliadin peptide. *Food Chem*. 2013 Dec 1;141(3):2011-2016

91. Saibeni S, Lecchi A, Meucci G, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in adult gluten-sensitive enteropathy at diagnosis: role of B12, folate, and genetics. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:574–580.

