

Demir Eksikliği Anemisi Olan Çocuklarda Çölyak Hastalığını Öngörmede Hematolojik Parametreler ve Lökosit Formülleri

Hematological Parameters and Leukocyte Formulas in Predicting Celiac Disease in Children with Iron Deficiency Anemia

İ Zeynep Canan Özdemir¹, İ Yeter Düzenli Kar¹, İ Polat Cengiz Bektaş², İ Makbule Eren³, İ Muzaffer Bilgin⁴, İ Özcan Bör¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

³İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi; Liv Hastaneleri, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Cite this article as: Özdemir ZC, Düzenli Kar Y, Bektaş PC, Eren M, Bilgin M, Bör Ö. Hematological Parameters and Leukocyte Formulas in Predicting Celiac Disease in Children with Iron Deficiency Anemia. J Acad Res Med 2021;11(2):187-91

ÖZ

Amaç: Çölyak hastalığı (ÇH), bir dizi hematolojik bulgularla ilişkili olan sistemik enflamatuvar bir hastalıktır. İntestinal sistem dışında en sık karşılaşılan belirtisi demir eksikliği anemisi (DEA). ÇH'de oluşan DEA'yı nutrisyonel DEA'dan ayırt etmek güçtür. Bu çalışmada, DEA'sı olan çocuklarda ÇH'yi öngörmede, enflamatuvar hastalıklarda tanılmal önemi olduğu bildirilen hematolojik parametrelerin ve lökosit formüllerinin tarama testi olarak kullanılabilirliği araştırılmıştır.

Yöntemler: Çalışmaya hasta grubu olarak; ÇH ve DEA'sı olan 46 çocuk, nutrisyonel DEA'sı olan 46 çocuk ve kontrol grubu olarak 46 sağlıklı çocuk alındı. Hasta dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demir tedavisi başlamadan önceki kan sayımı parametreleri [Hemoglobin (Hb), ortalama korpusküler hacim (MCV), ortalama korpusküler hemoglobin (MCH), ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), kırmızı küre dağılım genişliği (RDW), ortalama platelet hacmi (MPV), platelet dağılım genişliği (PDW), eritrosit, lökosit, nötrofil, lenfosit, platelet sayısı] kayıt edildi. Lökosit formülleri [nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO), RDW/lenfosit oranları (RLO)] hesaplandı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından farklılık yoktu ($p>0,05$). ÇH+DEA ve DEA grubunun Hb, MCV, MCH, MCHC değerleri kontrol grubunun değerlerinden düşük ($p<0,001$, hepsi için), RDW, RLO, PLO değerleri, platelet sayısı kontrol grubunun değerlerinden yüksekti ($p<0,001$ ve $p<0,001$; $p<0,05$ ve $p<0,01$; $p<0,05$ ve $p<0,05$; $p<0,001$ ve $p<0,05$, sırasıyla). Hasta ve kontrol gruplarının lökosit, nötrofil, lenfosit, eritrosit sayısı, MPV, PDW, NLO benzer bulundu ($p>0,05$, hepsi için). Hasta grupları arasında NLO, PLO, RLO açısından farklılık yoktu ($p>0,05$ hepsi için).

Sonuç: Çalışmamız, DEA olan çocuklarda hematolojik parametrelerin ve lökosit formüllerinin ÇH'yi tahmin etmede yararlı olmadığını göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Çocuk, çölyak hastalığı, demir eksikliği anemisi, hematolojik parametreler, lökosit formülleri

ABSTRACT

Objective: Celiac disease (CD) is a systemic inflammatory disease associated with a number of hematological findings. The most common symptom other than the intestinal system is iron deficiency anemia (IDA). It is difficult to distinguish IDA that occurs in CD from nutritional IDA. In this study, the use of hematological parameters and leukocyte formulas, which are reported to be of diagnostic importance in inflammatory diseases, as a screening test in predicting CD in children with IDA was investigated.

ORCID IDs of the authors: Z.C.Ö. 0000-0002-9172-9627; Y.D.K. 0000-0003-2917-7750; P.C.B. 0000-0001-9757-5692; M.E. 0000-0002-7105-7165; M.B. 0000-0002-6072-6466; Ö.B. 0000-0002-1662-3259.

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Zeynep Canan Özdemir,

E-posta: efecanan@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received Date: 28.04.2021 **Kabul Tarihi/Accepted Date:** 15.06.2021

©Telif Hakkı 2021 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by University of Health Sciences Turkey, Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org



Methods: Forty-six children with CD and IDA, 46 children with nutritional IDA and 46 healthy children as a control group were included in the study. The patient files were examined retrospectively. The blood count parameters [Hemoglobin (Hb), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), red cell distribution width (RDW), mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), erythrocyte, leukocyte, neutrophil, lymphocyte, platelet count] of the patients before starting iron therapy were recorded. Leukocyte formulas [neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), RDW/lymphocyte ratio (RLR)] were calculated.

Results: There was no difference between the patient and control groups in terms of age and gender distribution ($p>0.05$). Hb, MCV, MCH, MCHC values of CD+IDA and IDA groups were lower than the values of the control group ($p<0.001$, for all), RDW, RLR, PLR values, and platelet count were higher than the values of the control group ($p<0.001$ and $p<0.001$; $p<0.05$ and $p<0.01$; $p<0.05$ and $p<0.05$; $p<0.001$ and $p<0.05$, respectively). Leukocyte, neutrophil, lymphocyte, erythrocyte counts, MPV, PDW, NLR were found to be similar in the patient and control groups ($p>0.05$ for all). There was no difference between the patient groups in terms of NLR, PLR, and RLR ($p>0.05$ for all).

Conclusion: Our study showed that hematological parameters and leukocyte formulas are not useful in predicting CD in children with IDA.

Keywords: Child, celiac disease, iron deficiency anemia, hematological parameters, leukocyte formulas

GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak yatkın kişilerde diyet ile alınan buğday, arpa ve çavdarda bulunan gluten adlı proteinin tetiklediği, ince bağırsakların otoimmün hastalığıdır. Geri dönüşümsüz fakat tedavi edilebilir multifaktöriyel bir hastalıktır (1). Dünya çapında yaygın olarak görülen bir hastalıktır ve prevalansı 0,3-3% arasında değişmektedir (1). Patogenezde; glutamini oluşturan gliadin proteinlerinin, barsak submukozasında bulunan doku transglutaminaz enzimi tarafından deamide peptidlere dönüştürülmesi, proteolize dirençli olan bu peptidlerin lamina propriyadaki antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki HLA-DQ2 ve/veya DQ8 moleküllerine bağlanarak enflamatuvar bir reaksiyonu tetikleyen CD4+ T-hücrelerine sunulması rol oynamaktadır (2). Bu hücrelerin aktivasyonu muhtemelen glutene özgü olmayan intraepitelyal sitotoksik T-lenfositlerin aracılık ettiği epitel hücre yıkımına ve villöz atrofiye, neden olur (3). Villöz atrofi barsağın fonksiyonel kapasitesini azaltır, bunun sonucunda malabsorbsiyon meydana gelir (4).

Demir eksikliği anemisi (DEA) ÇH'nin iyi bilinen bir klinik şeklidir. Gastrointestinal semptomu olmayan DEA'lı olguların nutrisyonel demir eksikliği olarak değerlendirilmesi ve birçok defa farklı demir preparatları ile tedavi edilmeye çalışılması çölyak tanısının atlanmasına ya da gecikmesine neden olmaktadır. Tanıdaki gecikme tedavi maliyetlerinin artmasına ve hastaların birçok defa gereksiz yere hastaneye başvurmalarına neden olur. Eritrosit dağılım genişliği (RDW), nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO), RDW/lenfosit oranı (RLO) ÇH'nin tanısını, hastaların glutensiz diyetle uyumunu ve histopatolojik bulguların ağırlığını değerlendirmeye yardımcı laboratuvar tetkiki olarak kullanılmıştır (5-8). DEA olan çocuklarda tanı basamaklarına geçilmeden önce sık olarak kullanılan bu laboratuvar indeksleri ve biyobelirteçlerinin kullanımı ile şüpheli çölyak hastalarının taranması bir avantaj oluşturabilir.

Bu çalışmada, DEA'sı olan çocuklarda ÇH'yi öngörmede bir tarama testi olarak hematolojik parametreler, NLO, PLO ve RLO formüllerinin kullanılabilirliği araştırılmıştır.

YÖNTEMLER

Tek merkezli, kesitsel, retrospektif özellikte olan bu çalışmaya Mart 2010 ile Nisan 2018 tarihleri arasında çocuk hematoloji ve onkoloji

polikliniğinde demir tedavisine yanıtız DEA olarak takip edilen ve çocuk gastroenteroloji bilim dalı tarafından çölyak tanısı konulan 57 çocuk (DEA+ÇH grubu), nutrisyonel DEA tanısı konulan 46 çocuk (DEA grubu) ve 46 sağlıklı çocuk (kontrol grubu) alındı. Çölyak tanısı klinik, serolojik, histopatolojik ve genetik korelasyon ile konuldu.

Çalışmaya alınan tüm çocukların dosya kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Tanı anındaki hemoglobin (Hb), ortalama korpüsküler hacim (MCV), ortalama korpüsküler hemoglobin (MCH), ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), RDW, ortalama platelet hacmi (MPV), platelet dağılım genişliği (PDW), eritrosit, lökosit, nötrofil, lenfosit, platelet sayısı, ferritin düzeyi, transferrin satürasyonu kayıt edildi. Lökosit formülleri (NLO, PLO, RLO) hesaplandı. Üç grubun laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı.

Hb düzeyinin 6 ay-5 yaşta 11 g/dL'nin, 5-11 yaşta 11,5 g/dL, 12-18 yaşta 12 g/dL'nin altında olması anemi (9), transferin satürasyonunun $<16\%$ ve ferritin düzeyini beş yaşın altındaki çocuklar için $<12\ \mu\text{g/L}$, beş yaşın üzerindeki çocuklar için $<15\ \mu\text{g/L}$ olması demir eksikliği olarak kabul edildi (10). Çalışma Helsinki Deklarasyonu İlkeleri'ne uygun olarak yapıldı ve 06.11.2018 tarihinde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (karar no: 26).

Dışlama Kriterleri

ÇH ve DEA grubunda başvurudan önceki son üç ayda demir tedavisi almış olan 6 hasta, başvuru anında akut enflamasyonu olan 5 hasta olmak üzere toplamda 11 hasta çalışmadan çıkarıldı.

Laboratuvar Analizleri

Tüm kan örnekleri 8 saatlik açlık sonrası toplandı. Tam kan sayımı taze olarak otomatik kan sayımı analizöründe (Beckman Coulter LH750, Kraemer Blut. Brea, CA, US) çalışıldı. Biyokimyasal analiz için düz tüpe alınan kan örnekleri 1.500 g'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı ve aynı gün içerisinde çalışıldı. Serum demir düzeyi fotometrik metot ile (Cobas c502, Roche Diagnostics, Germany), ferritin düzeyi elektrokemilüminesan metot ile (Cobas E-602, Roche Diagnostics, Germany) analiz edildi. Transferrin satürasyonu, serum demiri $\times 100$ /total demir bağlama kapasitesi formülü ile hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 21 (IBM SPSS Corp.; Armonk, NY, USA) paket programı kullanıldı. Kategorik veriler sıklık (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Verilerin normallik dağılımlarını değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda tanımlayıcı istatistikler normal dağılıma uygunluk gösteren veriler için ortalama \pm standart sapma, uygunluk göstermeyenler için ortanca (%25-75) olarak verildi. Normal dağılıma uygunluk gösteren veriler için Tek-Yönlü ANOVA testi, normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler için Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. $P < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Toplamda 138 çocuk çalışmaya alındı. Hasta grubu 92 (ÇH+DEA grubu: 46, DEA grubu: 46), kontrol grubu 46 çocuktan oluşturuldu. ÇH+DEA grubu, DEA grubu ve kontrol grubunun kız/erkek sayıları sırası ile 25/21, 30/16, 24/22, ortanca yaşları 7 (3,7-10) yıl, 5,5 (2,8-13,2), 6 (4,8-10,2) yıl idi. Üç grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından farklılık yoktu ($p > 0,05$, hepsi için). Üç grup arasında eritrosit, lökosit, nötrofil, lenfosit sayısı, MPV, PDW, NLO değerleri açısından farklılık bulunmadı ($p > 0,05$, hepsi için). ÇH+DEA grubunun Hb, MCV, MCH, MCHC değeri kontrol grubundan düşük ($p < 0,001$, hepsi için), RDW, PLO,

RLO değerleri ve platelet sayısı yüksek ($p < 0,001$, $p < 0,05$, $p < 0,05$, $p < 0,001$, sırasıyla) bulundu. ÇH+DEA grubunun Hb, MCV, MCH değeri DEA grubundan yüksek ($p < 0,05$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, sırasıyla), kontrol grubundan düşük ($p < 0,001$, hepsi için) bulundu. ÇH+DEA ile DEA grubu arasında NLO, PLO, RLO açısından farklılık yoktu ($p > 0,05$, hepsi için) ÇH+DEA grubunun transferrin satürasyonu DEA grubundan yüksek ($p < 0,001$), ferritin düzeyi benzer ($p > 0,05$) bulundu. Çalışma gruplarının karakteristik özellikleri ve laboratuvar parametreleri Tablo 1'de gösterildi.

TARTIŞMA

ÇH'nin tanı anında intestinal sistem dışından en sık görülen belirtisi DEA'dır (11,12). DEA sıklığının %6-82 arasında olduğu (13-17) ve aneminin daha fazla hastalık şiddeti ve glutensiz diyetle cevap olarak daha yavaş histolojik iyileşme ile ilişkili olduğu bulunmuştur (18-20). Bu nedenle DEA'nın eşlik ettiği çölyak hastalarında kısa sürede çölyak tanısının konması ve tedaviye başlanması önemlidir.

RDW'nin çölyak hastalarında demir eksikliğinin ve değişen eritropoezin erken bir göstergesi olduğu bilinmektedir (5). Geniş hasta serilerinde yapılan iki çalışmada, güçlü bir klinik şüphe bulunan hastalarda yükselmiş RDW'nin çölyak tanısı için duyarlı bir belirteç olduğu bildirilmiştir (21,22). Çalışmamız, ÇH+DEA grubu ile DEA grubunun RDW değerinin benzer olduğunu bu

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının karakteristik özellikleri ve laboratuvar parametreleri

	ÇH+DEA grubu (n=46)	DEA grubu (n=46)	Kontrol grubu (n=46)	p
Yaş (yıl)	7 (3,7-10)	5,5 (2,8-13,2)	6 (4,8-10,2)	>0,05
Cinsiyet (kadın/erkek)	25/21	30/16	24/22	>0,05
Hb (g/dL)	10 (8,5-10,4)	9,5 (8,3-10,6)	12,7 (12,0-13,1)	<0,05 ^a <0,001 ^{b,c}
RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	4,8 (4,5-5,1)	4,7 (4,4-5,0)	4,8 (4,6-4,9)	>0,05
MCV (fL)	66,8 \pm 5,1	63,2 \pm 5,6	79,0 \pm 3,1	<0,001
MCH (pg)	21,5 \pm 2,2	19,9 \pm 2,5	26,3 \pm 3,4	<0,001
MCHC (%)	32 (31-33,2)	31,6 (30,2-32,5)	33,3 (32,9-33,7)	<0,001 ^{b,c}
RDW (%)	17,9 (15,8-19,7)	19,5 (12,8-14,7)	13,3 (12,8-14,7)	<0,001 ^{b,c}
Lökosit sayısı ($\times 10^9/\text{L}$)	7,8 (6,2-9,1)	7,9 (6,1-9,5)	7,7 (6,1-9,2)	>0,05
Nötrofil sayısı ($\times 10^9/\text{L}$)	3,3 (2,4-4,4)	3,5 (2,3-5,2)	3,2 (2,6-4,4)	>0,05
Lenfosit sayısı ($\times 10^9/\text{L}$)	3 (2,4-5)	2,9 (2,2-4,7)	2,9 (2,3-4,2)	>0,05
Platelet sayısı ($\times 10^9/\text{L}$)	356 (283,5-405)	339 (267,2-397)	270 (245,7-319)	<0,001 ^b <0,05 ^c
MPV (fL)	8,4 (7,8-9,1)	8 (7,6-8,9)	8 (7,6-8,6)	>0,05
PDW (%)	16,6 (16,3-17,4)	16,6 (16,4-17,1)	16,4 (16,2-16,7)	>0,05
NLO	1,1 (0,7-1,5)	1,1 (0,7-2,2)	1,1 (0,7-1,6)	>0,05
PLO	111,3 (82,1-154,4)	117 (71,6-158,8)	85,9 (70,7-112,9)	<0,05 ^{b,c}
RLO	5,7 (4,2-7,4)	6,6 (3,8-8,7)	4,5 (3,4-5,5)	<0,05 ^b <0,01 ^c
Satürasyon (%)	8 (4-8,9)	5,1 (3,9-7,1)	-	<0,001
Ferritin (ng/mL)	6 (4-8,9)	6,9 (4,2-8,7)	-	>0,05

Hb: hemoglobin, MCV: ortalama korpüsküler hacim, MCH: ortalama korpüsküler hemoglobin, MCHC: ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu, RDW: eritrosit dağılım genişliği, MPV: ortalama platelet hacmi, PDW: platelet dağılım genişliği, NLO: nötrofil/lenfosit oranı, PLO: platelet/lenfosit oranı, RLO: RDW/lenfosit oranı, ^aÇH+DEA grubu ile DEA grubunun karşılaştırılması, ^bÇH+DEA grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması, ^cDEA ile kontrol grubunun karşılaştırılması, ÇH: çölyak hastalığı, DEA: demir eksikliği anemisi, RBC: kırmızı kan hücresi

nedenle DEA olduğunda RDW'nin çölyak tanısı için bir gösterege olamayacağını göstermiştir.

Ortalama trombosit hacmi, trombosit fonksiyonunun ve aktivasyonunun bir belirteçidir ve enflamasyondan etkilenir. MPV'deki değişiklikler ile çölyak arasındaki ilişki ilk defa O'Grady ve ark. (23) tarafından bildirilmiştir. O'Grady ve ark. (23) ile Purnak ve ark. (24) çölyak hastalarında MPV'nin kontrol grubunun değerlerinden yüksek olduğunu, Demirezer Bolat ve ark. (25) ise MPV değerinin hasta ve kontrol grubunda benzer olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan iki çalışmada MPV'nin glutensiz diyet başlandıktan sonraki üç aylık dönemde diyetle uyumunu takip etmede kullanışlı bir biyobelirteç olduğu bildirilmiştir (24,26). Demirezer Bolat ve ark. (25) ise ne çölyak tanısında ne de diyetle uyumu takip etmede (1 yıllık izlemde) MPV'nin kullanışlı olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda ÇH+DEA grubunda MPV değerinin DEA ve kontrol grubu ile benzer bulduk. Sonuçlarımız çölyak tanısında MPV'nin kullanılamayacağını desteklemekte idi.

Çölyak hastalarında aneminin dışında lökopeni, trombositopeni (27) ve lenfopeni (5,28) rapor edilen diğer hematolojik anormalliklerdir. Düşük lenfosit sayılarının çölyak ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (5,28,29). Yapılan çalışmalarda NLO, PLO indekslerinin çölyak için tanısal gücünün yüksek olduğu (6,7), RLO'nun tanısal gücünün NLO ve PLO'ya göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (5). Uslu ve ark. (8) çölyak hastalarında tanı anında kontrol grubuna göre nötrofil sayısını yüksek, lenfosit sayısını düşük, NLO'nun yüksek olduğunu, bir yıllık glutensiz diyet sonrasında diyetle uymayan hastaların nötrofil sayılarının ve NLO değerinin yüksek kalmaya devam ettiği ve diyetle uyanlarda nötrofil sayı ve NLO değerinin kontrol grup ile aynı seviyeye geldiğini göstermiş ve glutensiz diyetle uyumlu olmayan hastaları öngörmek için de NLO'nun kullanışlı olduğunu göstermişlerdir. Aktif ÇH'de lökosit formülündeki değişikliklerin, gastrointestinal sistemdeki lenfositik infiltrasyon ve hastalığın patogeneğinde rol oynayan enflamasyon ve sitokinlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (7). Çalışmamızda, hasta grupları ile kontrol grubu arasında lökosit, nötrofil, lenfosit sayısı NLO değerleri açısından farklılık olmadığını, RLO ve PLO değerlerinin kontrol grubundan yüksek olduğunu, aynı parametreler açısından ÇH+DEA grubu ve DEA grubu arasında farklılık olmadığını gösterdik. RLO ve PLO değerlerindeki farklılığın nedeni muhtemelen hasta gruplarının kontrol grubuna göre RDW ve platelet değerlerinin anlamlı şekilde yüksek olması idi. RDW ve platelet değerlerinin yüksek olması da demir eksikliği ile açıklanabilecek bir bulgu idi. Bu nedenle bu farklılığın ÇH'ye özgü bir değişiklik olmadığını düşündük.

ÇH, diğer birçok otoimmün hastalığa benzer şekilde doğuştan gelen ve sonradan kazanılmış immün tepkileri içerir (30). Hem deneysel hem de klinik çalışmalarda demirin doğuştan gelen bağışıklığın (azalmış bakterisidal aktivite, nötrofillerde respiratuvar patlama), hücresele bağışıklığın (azalmış lenfosit proliferasyonu ve gecikmiş aşırı duyarlılık yanıtları) üzerindeki etkilerinin önemini vurgulamaktadır (31,32). Demirin özellikle

lenfositlerde büyümeyi ve farklılaşmayı uyarıcı özelliklerinden dolayı immün sistem üzerinde önemli etkileri vardır (33). Ayrıca monosit/makrofaj farklılaşması için de demir önemlidir (34). Demir, deoksiribonükleik asit sentezinde yer alan enzimler için de kritik öneme sahiptir ve lenfosit aktivasyonunun proliferatif fazı için demir gerekli bir elementtir ve demir eksikliği olduğunda bu aşama zayıflayabilir (35). Bu da hücre yüzey belirleyicilerinin ekspresyonunun değişmesi ve T-hücre proliferasyonunun azalması ile sonuçlanabilir (36). ÇH+DEA grubunda birçok enflamatuvar hastalıkta değişen NLO ve PLO gibi hematolojik indekslerde değişiklik bulmamış olmamız demir eksikliğinin immün yanıtı etkilemesi ve çocuklarda gelişmekte olan bağışıklık sisteminin enflamatuvar olaylara verdiği yanıtın farklı olması ile açıklanabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Hasta sayısının az olması ve çalışmanın retrospektif özellikte olması idi.

SONUÇ

DEA'nın eşlik ettiği ÇH olan çocuklarda enflamatuvar yanıtın farklı olduğu, çölyak tanısı için NLO, RLO ve PLO formüllerinin tanısal gücünün olmadığı belirlenmiştir. İmmün sistemde değişikliklere yol açan bu iki durumun bir arada olması durumunda humoral ve hücresele immünitede nasıl bir etkilenme olduğunu gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onayı: Çalışma Helsinki Bildirgesi İlkeleri'ne uygun olarak yürütülmüş ve Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06.11.2018 (karar no: 26) tarihinde onay alınmıştır.

Hasta Onamı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazar Katkıları: Konsept - Z.C.Ö.; Dizayn - Z.C.Ö.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - Y.D.K., P.C.B.; Analiz ve/veya Yorum - M.E., M.B., Ö.B.; Literatür Taraması - Z.C.Ö., M.E., Ö.B.; Yazan - Z.C.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and approval was obtained from the Eskişehir Osmangazi University Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee on 06.11.2018 (decision no: 26).

Informed Consent: Retrospective study.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - Z.C.Ö.; Design - Z.C.Ö.; Data Collection and/or Processing - Y.D.K., P.C.B.; Analysis and/or Interpretation - M.E., M.B., Ö.B.; Literature Search - Z.C.Ö., M.E., Ö.B.; Writing - Z.C.Ö.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Guandalini S. The approach to Celiac Disease in children. Int J Pediatr Adolesc Med 2017; 43: 124-7.

2. Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 493-525.
3. Setty M, Discepolo V, Abadie V, Kamhawi S, Mayassi T, Kent A, et al. Distinct and synergistic contributions of epithelial stress and adaptive immunity to functions of intraepithelial killer cells and active celiac disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 681-91.e10.
4. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 200; 357: 1731-43.
5. Balaban DV, Popp A, Beata A, Vasilescu F, Jinga M. Diagnostic accuracy of red blood cell distribution width-to-lymphocyte ratio for celiac disease. *Rev Română de Medicină de Lab* 2018; 26: 45-50. (Romanian)
6. Sarikaya M, Dogan Z, Ergul B, Filik L. Neutrophil- to-lymphocyte ratio as a sensitive marker in diagnosis of celiac disease. *Ann Gastroenterol* 2014; 27: 431-2.
7. Sarikaya M, Dogan Z, Ergul B, Filik L. Platelet-to-lymphocyte ratio for early diagnosis of celiac disease. *Indian J Gastroenterol* 2015; 34: 182-3.
8. Uslu AU, Korkmaz S, Yonem O, Aydın B, Uncu T, Sekerci A, et al. Is there a link between neutrophil-lymphocyte ratio and patient compliance with gluten free diet in celiac disease? *Gulhane Med J* 2016; 58: 353-6.
9. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Geneva: World Health Organization; 2011. Available from: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>
10. WHO, UNU, UNICEF. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control, a guide for programme managers. Geneva, World Health Organization; 2001. Available from: https://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf
11. Sansotta N, Amirikian K, Guandalini S, Jericho H. Celiac disease symptom resolution:effectiveness of the gluten-free diet. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2018; 66: 48-52.
12. Ferrara M, Coppola L, Coppola A, Capozzi L. Iron deficiency in childhood and adolescence: retrospective review. *Hematology* 2006; 11: 183-6.
13. Berry N, Basha J, Varma N, Prasad KK, Vaiphei K, Dhaka N, et al. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology: A prospective study from India. *JGH Open* 2018; 2: 196-200.
14. Haapalahti M, Kulmala P, Karttunen TJ, Paajanen L, Laurila K, Mäki M, et al. Nutritional status in adolescents and young adults with screen-detected celiac disease. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 566-70.
15. Kuloglu Z, Kirsaciloglu CT, Kansu A, Ensari A, Girgin N. Celiac disease: presentation of 109 children. *Yonsei Med J* 2009; 50: 617-23.
16. Wessels MM, van Veen II, Vriezinga SL, Putter H, Rings EH, Mearin ML. Complementary serologic investigations in children with celiac disease is unnecessary during follow-up. *J Pediatrics* 2016; 169: 55-60.
17. Deora V, Aylward N, Sokoro A, El-Matary W. Serum Vitamins and Minerals at Diagnosis and Follow-up in Children with Celiac Disease. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2017; 65: 185-9.
18. Saukkonen J, Kaukinen K, Koivisto AM, Mäki M, Laurila K, Sievänen H, et al. Clinical characteristics and the dietary response in celiac disease patients presenting with or without anemia. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 412-6.
19. Rajalahti T, Repo M, Kivelä L, Huhtala H, Mäki M, Kaukinen K, et al. Anemia in Pediatric Celiac Disease: Association with Clinical and Histological Features and response to gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: e1-6. doi: 10.1097/MPG.0000000000001221.
20. Singh P, Arora S, Makharia GK. Presence of anemia in patients with celiac disease suggests more severe disease. *Indian J Gastroenterol* 2014; 33: 161-4.
21. Brusco G, Stefani MD, Corazza GR. Increased red cell distribution width and coeliac disease. *Digest Liver Dis* 2000; 32: 128-30.
22. Sategna Guidetti CS, Scaglione N, Martini S. Red cell distribution width as a marker of celiac disease: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 177-81.
23. O'Grady JG, Harding B, Stevens FM, Egan EL, McCarthy CF. Influence of splenectomy and the functional hyposplenism of coeliac disease on platelet count and volume. *Scand J Haematol* 1985; 34: 425-8.
24. Purnak T, Efe C, Yuksel O, Beyazit Y, Ozaslan E, Altiparmak E. Mean platelet volume could be a promising biomarker to monitor dietary compliance in celiac disease. *Ups J Med Sci* 2011; 116: 208-11.
25. Demirezer Bolat A, Köseoğlu H, Akın FE, Yürekli ÖT, Tahtacı M, Başaran M, et al. Can serum mean platelet volume be used as an inflammatory marker in patients with celiac disease? *The Turkish Journal of Academic Gastroenterology* 2018; 17: 62-5.
26. Ramachandran M, Agarwal A, Ravi M, Rajeshwari K, Lomash A, S. Mean platelet volume as short-term follow-up biomarker in children with celiac disease. *Indian J Child Health* 2017; 4: 515-7.
27. Fisgin T, Yarali N, Duru F, Usta B, Kara A. Hematologic manifestation of childhood celiac disease. *Acta Haematol* 2004; 111: 211-4.
28. Di Sabatino A, Brandi E, Casadei Maldini M, Pennese F, Proietti F, Corazza GR. Phenotyping of peripheral blood lymphocytes in adult coeliac disease. *Immunology* 1998; 95: 572-6.
29. Di Sabatino A, D'Alò S, Millimaggi D, Ciccocioppo R, Parroni R, Sciarra G, et al. Apoptosis and peripheral blood lymphocyte depletion in coeliac disease. *Immunology* 2001; 103: 435-40.
30. Stepniak D, Koning F. Celiac disease-sandwiched between innate and adaptive immunity. *Hum Immunol* 2006; 67: 460-8.
31. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr* 2001; 131: 568S-79S.
32. Ekiz C, Agaoglu L, Karakas Z, Gurel N, Yalcin I. The effect of iron deficiency anemia on the function of the immune system. *Hematol J* 2005; 5: 579-83.
33. Weiss G. Iron, infection and anemia a classical triad. *Wein Klin Wochenschr* 2000; 114: 357-67.
34. Collins HL. The role of iron in infections with intracellular bacteria. *Immunol Lett* 2003; 133: 336S-40S.
35. Brock JH, Mulero V. Cellular and molecular aspects of iron and immune function. *Proc Nutr Soc* 2000; 59: 537-40.
36. Kuvibidila SR, Porretta C. Iron deficiency and in vitro iron chelation reduce the expression of cluster of differentiation molecule CD28 but not CD3 receptors on murine thymocytes and spleen cells. *Br J Nutr* 2003; 90: 179-89.