



T. C.

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ÇÖLYAK HASTALIĞI KLİNİK BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ:TEK BİR MERKEZ DENEYİMİ**

**Dr. Mehmet Baki KARA
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Yusuf USTA**

MERSİN - 2017



T. C.

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ÇÖLYAK HASTALIĞI KLİNİK BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ:TEK BİR MERKEZ DENEYİMİ**

**Dr. Mehmet Baki KARA
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Yusuf USTA**

MERSİN - 2017

I.TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, sürekli olarak tecrübelerinden faydalandığım ve yetişmemde büyük emeği geçen başta anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Necdet Kuyucu olmak üzere tüm hocalarıma; gerek bu tezin yazılmasında gerek eğitimimin her safhasında rehberlik yapan tez danışmanım Prof. Dr. Yusuf Usta'ya teşekkür ederim.

Çalışmama katkı sağlayan başta Uzm.Dr.Sevinç Garip olmak üzere tüm Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı çalışanlarına,

Geçtiğimiz dört yıl boyunca ailemden daha sık gördüğüm, tüm zorlukları birlikte aştığımız, çok şey öğrendiğim ve elimden geldiğince çok şey öğretmek istediğim, çok sevgili asistan arkadaşlarım başta olmak üzere tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına,

Tıp fakültesinden bu yana her zaman yanımda olan, asistanlık ve tez dönemi gibi zorlu süreçlerdeki en büyük destekçim olan aileme,

TEŞEKKÜR EDERİM

Mehmet Baki KARA

II. İÇİNDEKİLER

SAYFA

I. ÖNSÖZ

II. İÇİNDEKİLER

III. ÖZET

IV. ABSTRACT

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Çölyak Hastalığı	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Sıklık	4
2.4. Patogenez	6
2.4.1 Genetik	7
2.4.2. Otoimmünite	12
2.5. Klinik Özellikleri	13
2.5.1. Boy kısalığı	16
2.5.2 Anemi	16
2.5.3. Osteopeni ve osteoporoz	17
2.5.4. Dermatitis herpetiformis	18
2.5.5. Egzema ve psöriyazis	18
2.5.6. Non spesifik cilt durumları	18
2.5.7. Gluten ataksisi	19
2.5.8. Gecikmiş puberte	19
2.5.9. Organ spesifik ekstra intestinal göstergeler	19
2.5.9.1. Karaciğer	19
2.5.9.2. Dalak	20
2.5.9.3. Pankreas	20
2.5.9.4. Oral kavite	21

2.5.10. Lenfoma	21
2.6. Çölyak hastalığının klinik tipleri	21
2.6.1. Klasik Çölyak	22
2.6.2. Klasik olmayan (atipik) Çölyak hastalığı	25
2.6.3. Sessiz Çölyak Hastalığı	27
2.6.4 Potansiyel/Gizli (latent) Çölyak Hastalığı	27
2.7. Tanı	27
2.8. Histopatoloji	29
2.9. Ayırıcı tanı	33
2.9.1. Çölyak hastalığı ile ilişkili hastalıklar	33
2.10. Tedavi	36
2.10.1. Gluten Free Diyet	39
2.11. Prognoz ve komplikasyonlar	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. İstatistiksel analiz	44
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	83
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	96
7. KAYNAKLAR	99
8. TABLO LİSTESİ	112
9. ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ	115
10. KISALTMALAR	116

III. ÖZET

Çölyak hastalığı genetik yatkınlığı olan bireylerde, gıdalarda bulunan glutenin alınmasıyla ortaya çıkan, temel olarak ince bağırsağı etkileyen ve malabsorbsiyonla seyreden otoimmün bir enteropatidir. Çölyak hastalığı tanısında klinik değerlendirme önemlidir. Bu çalışma ile erken dönem başvuru semptomları öncelikli olmak üzere tüm belirti ve bulgular irdelenerek çocuk hasta gören hekimlerin Çölyak hastalığı tanısını daha erken dönemde tespiti ve tedavisinin yapılarak komplikasyonlarını azaltılması amaçlanmıştır. Bu çalışmaya Haziran 2008-Haziran 2016 yılları arasında Mersin Üniversitesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Kliniğinde ESPGHAN kriterlerine uygun olarak Çölyak hastalığı tanısı alan 160 hasta dahil edildi. Retrospektif yapılan çalışmada olguların demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri, laboratuvar değerleri, kemik mineral dansiteleri, endoskopi ve biyopsi sonuçları kaydedildi. Çalışmaya alınan 160 hastanın 107'si (%66,9) kız ve 53'ü (%33,1) erkekti. Ortalama yaşı $8,6 \pm 4,02$ yılıdır. En sık başvuru yakınmaları sırasıyla, karın ağrısı (%46,2), büyüme geriliği (%27,5), kronik ishal (% 10,0) ve kabızlık (%8,7) olarak saptandı. En sık saptanan anormal fizik inceleme bulguları sırasıyla; boy kısalığı (%23,8), solukluk (% 15,6), karın şişliği (%5,0) idi. Olguların 100'ü (%62,5) glutensiz diyet uyumu gösterirken, 60'ında (%37,5) diyet uyumu yoktu. Çalışmaya alınan 160 Çölyak hastasının 53'ünde (%62,4) demir eksikliği anemisi, 5'inde (%5,9) Diabetes Mellitus ve 1'inde (%1,2) epilepsi saptandı. Demir eksikliği anemisi, kızlarda daha sık izlendi. İnce barsak biyopsisinde (% 10,6) helicobacter pylori gastriti saptandı. Biopsi sonuçlarına göre sırasıyla olguların 59'u (% 45,0) Marsh evre 3b, 47'si (% 35,9) Marsh evre 3a, 15'i (% 11,5) Marsh evre 3c ve 8'i (% 6,1) Marsh evre 2 ile uyumluydu. Çölyak hastalığının en önemli tek tedavisi glutenin diyetten çıkarılmasıdır. Çölyak hastalığı çok geniş spektrumda semptomlarla karşımıza çıkabilmektedir. Bu semptomlarla başvuran hastaların Çölyak hastalığı olabileceği şüphesiyle değerlendirilmesi toplumda tanı almamış olan büyük orandaki Çölyak hastalarını ortaya çıkaracaktır. Bu da erken tedavinin başlanması ve ileride gelişebilecek komplikasyonların önlenmesini sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Çölyak Hastalığı, Çocuk, Marsh

IV. ABSTRACT

Celiac disease is an autoimmune enteropathy characterized by malabsorption of nutrient by the small intestine following ingestion of wheat gluten in genetically predisposed patients. To diagnose celiac disease the clinical suspicion is very important. With this study it is aimed to reduce complications by diagnosing and curing celiac disease at early onset with semptomizing all findings and symptoms, primarily early presenting symptoms. Between June 2008-June 2016, 160 celiac patients (who are diagnosed according to ESPGHAN criteria) presenting to the gastroenterology units in Mersin University Child Gastroenterology were included in the retrospective study. Demographic, antropometric, laboratory, bone mass densities, endoscopic screening and pathology results were evaluated in this study. 160 patients were included in this study; 107 (%66,9) were female, 53(%33.1) were male. The mean patient age was $8,6\pm 4,02$ months. The most common symptom was followed by stomachache (%46,2), failure to thrive (%27.5), chronic diarrhea (%21.6) and constipation (%8.7). The most common abnormal physical examination sign was short stature(%23.8) followed by pallor (%15.6) and abdominal distention (%5.0). 100 patients(%62.5) follows glüten free diet. The patients who don't follow the gluten free diet 60(%37.5) .The most common comorbidities were iron deficiency anemia (%62.4), DM (%5.9) and epilepsy (%1.2). Iron deficiency anemia was observed more frequently in girls($p<0.012$). Helicobacter pylori gastritis was detected in small intestine biopsy (10.6%). According to the histopathologic results from small intestine biopsy, 59(%45.0) of the patients were Marsh 3b, 47(%35.9) of the patients were Marsh 3a, 15(%11.5) of the patients were Marsh 3c and 8(%6.1) were Marsh 2. The only important treatment of celiac disease is removal of gluten from the diet. Celiac disease can manifest itself in a wide spectrum of symptoms. The doubt that the patients who present with these symptoms may be Celiac disease will reveal Celiac patients in a large area that have not been diagnosed in the society. This will ensure that early treatment is initiated and that future complications are avoided.

Key Words: Celiac disease, Child, Marsh

GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı genetik olarak duyarlı bireylerde gluten içeren gıdaların alınması ile ortaya çıkan, ince barsağı etkileyen otoimmün bir enteropatidir^{1,2}. Poligenetik geçiş, HLA (Human Leukocyte Antigen; İnsan Lökosit Antijeni) ile yakın ilişki, hedef organlardaki mononükleer hücre infiltrasyonu, gastrointestinal sistem dışı tutulum, özel otoantikörlerin mevcudiyeti ve bazı otoimmün hastalıklarla birliktelik özelliklerini göstermesi nedeni ile hastalığın patogenezinde otoimmüitenin rol aldığı düşünülmektedir^{3,4-6}.

Çölyak hastalığı çocukluk çağında en sık görülen malabsorbsiyon nedenlerinden bir tanesidir. Hastalarda, barsak mukozasındaki hasardan dolayı malabsorpsiyon ve buna bağlı olarak büyüme geriliği, ishal, karın şişliği, yağlı dışkılama gibi klinik bulgular ortaya çıkmaktadır⁷.

Son 20-25 yıl içerisinde hastalığın etiopatogenezinin anlaşılmasıyla beraber tanısında ve tedaviye yanıtı değerlendirmede çok yardımcı olan anti endomisyum antikor (EMA) ve anti doku transglutaminaz antikorlar (dTG IgA ve IgG) gibi özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek testler geliştirilmiş ve yaygın olarak klinik kullanıma girmiştir. Bu testlerin klinik kullanıma girmesiyle birlikte hastalığın düşünülen aksine oldukça sık görüldüğü, geniş bir klinik spektruma sahip olduğu anlaşılmıştır. Bunun da ötesinde hastalığın herhangi bir gastrointestinal bulgu olmaksızın tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, alopesi ve izole boy kısalığı, hatta obesite gibi çok farklı klinik bulgularla ortaya çıkabileceği anlaşılmıştır^{8,9}.

Serolojik testler, glutensiz diyetle uyumu izlemek için Çölyak hastalığı açısından risk altında olan bireylerin saptanmasında da kullanılır. Çölyak hastalığı tanısı tek başına serolojiye dayandırılmaz, kesin tanı ince bağırsak biyopsisi yapılarak karakteristik histopatolojik bulguların gösterilmesi ile konur. Çölyak hastalığı'nın histopatolojik özellikleri lamina propriada lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu, kript hiperplazisi ve villöz atrofidir¹⁰.

Erken tanı ve tedavi hastalarda gelişebilecek büyüme geriliği, osteoporoz, infertilite, otoimmün hastalıklar ve barsak lenfoması gibi komplikasyonların önlenmesi için önemlidir.

Bu çalışmada kliniğimiz tarafından Çölyak hastalığı tanılı olgularda başvuru anındaki her bir şikayet, serolojik tarama sonuçları, otoimmün seroloji, kemik-mineral belirteçleri, endoskopik bulguları, histopatolojik inceleme ve Marsh evre derecesi, incelenmesi ve izlem bulguları değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



GENEL BİLGİLER

2.1. Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı, buğday, arpa, yulaf ve çavdar gibi tahıllarda bulunan gluten bileşenine karşı duyarlı bireylerde, gluten alımının tetiklediği bir dizi immünolojik süreç sonrası, barsak mukozasının zedelenmesi ve malabsorbsiyonla sonuçlanan otoimmün bir hastalıktır. Bu hastalıkta glutene karşı kalıcı bir hassasiyet olup, bu hassasiyet yaşam boyu devam etmektedir. Çölyak hastalığı ilk olarak 1888 yılında tanımlanmıştır¹. Hastalığın dağılımını coğrafi farklılıklar göstermektedir. Hastalığın sıklığının toplumdan topluma değişiklik göstermesi, genetik faktörlerin yanı sıra, anne sütünün verilme süresi, glutenle karşılaşma yaşı, alınan gluten miktarı, mamaların içeriği ve geçirilmiş viral enfeksiyonlar gibi çevresel faktörlere bağlı olabilir. Çölyak hastalığı, özellikle çocukluk çağında kronik ishal nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Bunu sırasıyla büyüme gelişme geriliği, boy kısalığı, bulantı, kusma, kabızlık, karın şişliği ve karın ağrısı izlemektedir². Son yıllarda klasik olmayan atipik veya gastrointestinal sistem dışı bulgular olarak da isimlendirilen bulgulara rastlanma sıklığının arttığı bildirilmektedir.

2.2. Tarihçe

Hastalık ilk kez milattan sonra 250 yıllarında Kapadokyalı Aretaeus tarafından isimsiz olarak sadece klinik belirtilerle tariflenerek anlatılmış, daha sonra bağırsağın çilesi anlamına gelen 'koiliakos' olarak adlandırılmıştır³. Francis Adams tarafından 1856 yılında Yunanca'dan İngilizce'ye 'Celiac' olarak çevrilmiş, Dr. Samuel Gee tarafından 1888 yılında, diyetten glutenin çıkarılması ile hastalığın düzeldiği saptanmış ve bugünkü bilinen şekline yakın bir tanımlama yapılmıştır¹. Hollandalı bir çocuk doktoru olan Dr. Willem Karel Dicke, II. Dünya Savaşı sırasında besin ve tahıl yokluğunda ishal, sindirim bozukluğu ve gelişme geriliği olan bazı çocukların düzeldiğini, savaş sonunda kıtlık sona erince şikayetlerinin tekrarladığını fark etmiştir. Dicke 1950'de

hastalığın patogenezinde çavdarın da rolü olduğunu göstermiştir³. Von De Kremer 1953'te hastalığın nedeninin buğdaydaki glutene bağlı olduğunu ortaya koymuştur. Paulley ise 1954'de Çölyak hastalarında karakteristik intestinal lezyonları tanımlamıştır. Son 10-15 yılda genetik, immünolojik ve moleküler çalışmalardaki ilerlemeler nedeniyle Çölyak hastalığının patogenezinin aydınlatılacak gelişmeler olmuştur. Howell ve arkadaşları 1986'da Çölyak hastalığının spesifik HLA-DQ2 haplotipleri ile ilişkisi olduğunu tespit etmişlerdir. Dieterich 1997'de Çölyak otoantijeni araştırmasında doku transglutaminaz enzimi (tTG) üzerine dikkatleri çekmiştir³. Hastalığın tanı kriterleri ise ilk defa 1969 yılında Avrupa Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) tarafından belirlenmiş, 2012 ve 2016 yılında ise bu kriterler yeniden gözden geçirilmiştir³.

2.3. Sıklık

Önceleri nadir bir hastalık olarak kuzey-batı Avrupa'nın hastalığı olduğu düşünülen Çölyak hastalığı'nın yapılan çalışmalarla bugün bütün dünyada çok yaygın olduğu, farklı toplumlarda ortalama %0,3-1 civarında görüldüğü bilinmektedir⁴. Çölyak hastalığı 1950'lerde özellikle Avrupa kökenli beyaz ırkta görülmekle birlikte, 1970'lerde oligosemptomatik formlarının farkına varılması, gliadin ve endomisyuma karşı IgA(EMA) yapısındaki antikorların tanınmasını sağlayan serolojik testlerle daha fazla tanınmaya başlamıştır. Son 20 yıl içerisinde hastalığın etiyopatogenezinin anlaşılmasıyla beraber tanısında ve tedaviye yanıtı değerlendirmede çok yardımcı olan EMA ve tTG gibi duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek testler geliştirilmiş ve yaygın olarak klinik kullanıma girmiştir. Bu testlerin klinik kullanıma girmesiyle birlikte hastalığın düşünülenin aksine oldukça sık olduğu, geniş bir klinik bulgular spektrumuna neden olabildiği anlaşılmıştır. Bunun da ötesinde hastalığın herhangi bir gastrointestinal bulgu olmaksızın tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, alopesi ve izole boy kısalığı, hatta obesite gibi çok farklı klinik bulgularla ortaya çıkabileceği anlaşılmıştır. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda da dünyanın her yerinde benzer sıklıklarda görüldüğü (Avrupa ülkeleri, Rusya, Kuzey ve Güney Amerika, Akdeniz ülkeleri, Güney Afrika, Hindistan, İran, Sahra Afrika'sı, Avustralya ve Yeni Zelanda) dikkati çekmektedir (Tablo 1).

Ülkemizde Çölyak hastalığı ile ilgili yapılan çalışmalarda sıklığı değişik oranlarda verilmiş olsa da en kapsamlı epidemiyolojik çalışma, 2011 yılında, Dalgıç ve arkadaşları tarafından, ülke genelinde 63 il ve 139 okulun katılımıyla, 6-17 yaş arası 20190 okul çağı çocuğunda yapılmıştır. Tarama yöntemi olarak ilk planda olgulara dTG IgG çalışılmıştır. Serolojik taramada pozitif gelen olgulara ise ileri tetkik olarak EMA IgA bakılmış ve pozitif saptanan hastalara ince barsak biyopsisi yapılmıştır. Ayrıcı tanı olarak izole immüoglobulinA (IgA) eksikliğini dışlamak için tüm olgulara serum IgA bakılmış, pozitif gelen hastalara ek olarak EMA IgG çalışılarak kontrol edilmiştir. Bu çalışmada biyopsi ile tanı konan Çölyak hastalığı sıklığı, 1/212 olarak bildirilmiştir (Tablo-1)¹²².

Tablo 1. Dünyadaki Çölyak hastalığı prevalansı

Ülke	Yıl	Çalışma Grubu	Sayı	Sıklık
Türkiye	2011	Sağlıklı okul çocukları	20190	1/212
ABD	2012	Çocuk-Erişkin	7798	1/141
Brezilya	2012	Erişkin (Kan Vericiler)	4000	1/286
Belçika	2012	Çocuk-Adult (1-19 Yaş)	1159	1/114
İran	2012	Çocuk (Okul Çağı)	634	1/200
Hindistan	2012	Erişkin (Kan Vericiler)	1610	1/179
K. Amerika	2011	Erişkin	3850	1/126
Libya	2011	Çocuk (Okul Çağı)	2920	1/127
Avrupa	2010	Çocuk-Erişkin	29212	1/100
İran	2010	Erişkin (Kan Vericiler)	1600	1/114
Yunanistan	2007	Erişkin	2230	1/558
Tunus	2007	Çocuk (6-12 Yaş)	6286	1/157
İran	2006	Erişkin	2799	1/104
Meksika	2006	Erişkin (Kan Vericiler)	1009	1/137
Tunus	2006	Erişkin (Kan Vericiler)	2500	1/355
Rusya	2006	Erişkin (Kan Vericiler)	1740	1/142
Brezilya	2006	Erişkin (Kan Vericiler)	3000	1/273
Portekiz	2006	Sağlıklı Çocuklar	536	1/134

2.4. Patogenez

Çölyak hastalığı T hücre kaynaklı, otoimmün komponentli kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Çölyak hastalığı'nda gözlemlenen tolerans kaybı gliadininin kendine has fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlıdır. Hastalığın oluşmasında genetik faktörlerin önemli rolü olmakla birlikte çevresel faktörler de önemlidir. Diyete buğday-gluten girmediği sürece hastalık görülmez. Gluten etanolde çözünen prolaminler ve etanolde çözünmeyen gluteninler olarak iki karışımdan oluşur. Hem prolaminler hem de gluteninler Çölyak hastalığında toksik etki göstermektedir. Bu nedenle beslenmelerinde buğdayın önemli yer tuttuğu toplumlarda veya değişen beslenme alışkanlıkları nedeniyle daha önce bu hastalığa rastlanmayan etnik gruplarda da Çölyak hastalığı görülme sıklığı artmıştır. Bu tahıllar içinde sadece yulafın toksik etkisi tartışmalıdır. Pirinç ve mısır ise toksik prolamin içermeyen, tamamen güvenli olan ve bu hastaların tüketebileceği tahıllardır (Tablo 2)⁵.

Tablo 2. Tahılların prolamin içerikleri ve toksisiteleri

Tahıl	Prolamin	İçerik	Toksisite
Buğday	Gliadin	%36 G, %17-23 P	+++
Arpa	Hordein	%36 G, %17-23 P	++
Çavdar	Sekalin	%36 G, %17-23 P	++
Yulaf	Avenin	Yüksek G, Düşük P	?
Mısır	Zein	Düşük G, P-	-
Pirinç	Orzenin	Düşük G, P-	-

G: Glutamin, P: Prolamin

Glutene maruz kalma süresi ile hastalığın başlama ve gelişme süreci doğru orantılıdır. Anne sütünün uzun süre verilmesi, anne sütü verilirken ek gıdalara başlanması pek çok çalışmada yararlı bulunurken, viral enfeksiyonlar, sigara, gıda katkı maddeleri gibi çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasında olumsuz yönde etkili oldukları düşünülmektedir. Bugün için önerilen anne sütünün ideal olarak uzun verilmesi ve 4-7. aylar arasında anne sütü alınırken gluten içeren tahıllı ek gıdalara başlanmasıdır. Geleneksel bebek beslenmemizde yer alan ve geçiş dönemi beslenmesinde tahıl grubundan ilk olarak pirinçli gıdaların başlanması da bebeklerin glutenle erken karşılaşmasına karşı koruyucu bir önlem olarak değerlendirilebilir.

2.4.1 Genetik

Patogeneizde rol oynayan önemli faktör genetik yatkınlıktır. Çölyak hastalığı'na duyarlılıkta genetik faktörlerin önemli olduğu belirlenmiştir. Ailelerde birden fazla vakanın görülmesi, birinci derece akrabalarda prevalansın %10(%3-12) olması bunu düşündürmüştür. Ayrıca, monozigotik ikizlerin %75 kadarında hastalığın konkordant olduğu, HLA özdeş kardeşlerde ise konkordans oranı %30 olarak bulunmuştur⁷.

Markku Maki isimli bilim insanı, "Çölyak hastalığı, herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen, farklı klinik şekillerle seyredabilen ve giderek artan oranlarda gözlenen bir hastalıktır" yorumunda bulunmuştur. Yapılan bazı çalışmalarda, bebeklere gluten içeren besinler vermeye başlanan yaş, bebeklerde çölyak hastalığı gelişim riski ile de ilişkili bulunmuştur.

Bir çalışmada; birinci dereceden aile bireylerinde Çölyak hastalığı öyküsü olan toplam 832 yenidoğan bebek rastgele 2 gruba ayrılmış, ve bir gruba 6 aylık olduklarında (A grubu), diğer gruba ise 12 aylık olduklarında (B grubu) gluten içeren besinler başlanmıştır. Katılımcılardan; standart riskli HLA genotipi ya da yüksek riskli HLA genotipi olan toplam 553 çocuk çalışmayı tamamlamıştır. Bebeklerde 15. 24. ve 36. aylar ile 5, 8 ve 10. yaşlarda olmak üzere toplam 6 defa Çölyak hastalığı ile ilişkili otoimmünite değerlendirmesi yapılmıştır. Otoimmünite ile ilgili laboratuvar testlerinde pozitiflik saptanan

hastalardan intestinal biyopsi alınarak Çölyak hastalığı tanısı konmaya çalışılmıştır. Katılımcılar iki yaşına geldiklerinde yapılan değerlendirmede; A grubunda yani 6 aylıkken gluten içeren besinler verilen bebeklerde Çölyak hastalığı insidansı; B grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Ancak katılımcılar 5 yaşına geldiklerinde, A grubu ile B grubu arasında Çölyak hastalığı insidansı açısından anlamlı bir farklılık saptanmadığı belirlenmiştir. 10 yaşında yapılan değerlendirmede ise; yüksek riskli genotipe sahip hastalarda, Çölyak hastalığı otoimmünitesi gelişim riskinin, düşük riskli genotipe oranla daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Emzirme süresi ve emzirirken glutenli besinlerle beslenmeye başlanması gibi diğer faktörler ise, Çölyak hastalığı gelişim riski üzerine etkisiz bulunmuştur. İlginç bir şekilde; B grubundaki hastalarda Çölyak hastalığı gelişiminin, A grubundaki hastalara kıyasla daha geç yaşta ortaya çıktığı belirlenmiştir.

Başka bir çalışmada; hem yüksek riskli genotipe (HLA-DQ2 ve HLA-DQ8) sahip hem de birinci derece akrabalarında Çölyak hastalığı mevcut olan 944 bebek üzerinde yapılmıştır. Katılımcılar rastgele iki gruba ayrılmış; birinci gruptaki 475 bebeğe günde 100 mg immünolojik aktif gluten içeren besin verilirken, diğer gruptaki 496 bebeğe ise plasebo verilmiştir. Hem gluten hem de plasebo; 16-24. haftalar arasında bebeklere verilmiştir. Bebeklerden, 3 yaşına kadar periyodik dönemlerde kan testleri alınarak çölyak hastalığı ile ilgili otoimmünite tetkikleri değerlendirilmiştir.

Bu bebeklerden 80 tanesinde, değerlendirmeler sonucunda Çölyak hastalığı tanısı konmuştur. Ancak gruplar arası karşılaştırma yapıldığında, gluten verilen grup ile plasebo verilen grupta, Çölyak hastalığı gelişimi için insidans oranları benzer bulunmuştur. 3 yaş değerlendirmesinde de yine Çölyak hastalığı gelişimi için insidans iki grup için benzer saptanmıştır. Bebeklerde ayrıca emzirmenin süresinin Çölyak hastalığı gelişim riski ile ilişkisiz olduğu saptanmış, bu yönüyle bahsedilen ilk çalışma ile benzer sonuç elde edilmiştir.

Çalışmanın yazarları Sabine Vrieling ve Lusia Mearin, "Bizim çalışmamızın sonuçları; bebeklerde erken dönemde gluten içeren besinler verilmesinin, genetik açıdan risk altındaki çocuklarda, 3 yaş değerlendirmesinde

Çölyak hastalığı gelişim riskini azaltmadığını göstermiştir” yorumunu yapmışlardır. Yazarlar ayrıca, bebeklerde emzirmenin birçok yönden faydalı olduğunun bilindiğini, ancak anne sütü ile emzirmenin Çölyak hastalığı gelişim riskini azaltmadığını, bu durumun da ebeveynlere açık bir şekilde anlatılması gerektiğini not etmişlerdir⁶.

Çölyak hastalığının kalıtsal geçiş riski; spesifik HLA-DQ geni ile pozitif korelasyon göstermektedir. HLA-DQ geni, HLA molekülleri olan DQ2.5, DQ8 ve daha düşük derecede DQ2.2'yi kodlayan bir gendir. Türk toplumundaki Çölyak hastalığı tanılı çocuklarda yapılan çalışmalarda HLA-B8, HLA-DR1B, HLA-A25 ve HLA-DQ2 sıklığının hastalık ile anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır. Hastaların %90'ından fazlasında HLA DQ2 (yaklaşık %95-98) ve HLA DQ8 (yaklaşık %2-8) den bir tanesi bulunmaktadır. Az sayıda hastada bu iki doku tipi de bulunmamaktadır. Çölyak hastalığı, otoimmün hastalığı (tip 1 diyabet, otoimmün tiroid hastalığı, Sjögren hastalığı ve otoimmün karaciğer hastalığı) olanlarda daha sık (%5-15) görülen bir rahatsızlıktır. Diğer risk grupları ise kromozomal anomalisi olan yani trizomi 21 (Down sendromu) ve 45X0 (Turner sendromu) hastalarıdır⁸.

Son yıllarda Çölyak hastalığında birçok temel hipotez öne sürülmüştür: eksik enzim teorisi, immünolojik hipotez, membran glikoprotein defekti ve mukozal geçirgenlik defekti bunlardan bir kaçıdır. Bugün, Çölyak hastalığı'nın; otoimmün bileşeni olan, ekstraintestinal bulgulara sahip, T hücre aracılığında kronik bir enflamatuvar barsak hastalığı olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Çölyak hastalığının üç belirgin özelliği vardır:

- 1- Remisyonu sıkı bir glutensiz diyetle bağlıdır.
- 2- Antijen sunumu için benzersiz bir genetik zemine sahiptir. HLA tip II moleküllerinin DQ2 veya DQ8 ekspresyonunu gerektirir.
- 3- Hastalar, dolaşımında TG-2'ye(transglutaminaz) karşı spesifik otoantikorlara sahiptirler⁹.

Dikkat çekici olan bu üç özellik arasındaki bağlantıdır: HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 molekülleri bağlamında eksprese edilen glutamin peptidleri, Çölyak hastalarında üretilen T hücrelerinin proliferasyonunu ve enflamatuvar sitokinlerin,

özellikle interferonun salgılanmasını stimüle etmektedir. Aktif Çölyak hastalığında bu sitokinlerin ekspresyonu artar. Buna paralel olarak, B hücreleri sinyalleri alır ve bilinmeyen bir mekanizma ile kendine, TG-2'ye karşı otoantikor üretmeye başlar. Çölyak hastalığının patogeneğinde TG-2 otoantikorlarının rolü belirsiz ve tartışmalı olmasına rağmen, üç boyutlu bir doku kültürü modelinde, kript benzeri hücrelerin farklılaşmasını inhibe ettiği gösterilmiştir¹⁰. Bu otoantikorlar, T hücrelerinin lamina propria infiltrasyonu öncesinde veya belirgin Çölyak hastalığı'nın başlamasından önce ve hatta antikorların ölçülebilmesinden önce bile TG-2'yi hedef alan, normal görünen bağırsak biyopsilerinde subepitelyal bölgede birikmiş olması ilginç bir bulgudur¹¹.

HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 molekülleri Çölyak hastalığı'na bağlı gluten peptidlerini ince bağırsaktaki T hücrelerine sunmaktan sorumludur. Tedavi edilen Çölyak hastalarından alınan biyopsiler, in vitro gluten ile provokasyon yapıldığında, lamina propriyada CD4 + T hücrelerinin güçlü bir şekilde uyarıldığını göstermektedir¹². Bu T hücreleri, T hücre reseptörlerini eksprese eder. Önemli bir nokta da, T hücreleri sadece HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 moleküllerinin sunduğu gluten peptidlerini tanımaktadır¹³. HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 molekülleri, çeşitli pozisyonlarında pozitif yüklü bazik amino asit kalıntıları içerir ve bu nedenle, bağlı peptidlerin kritik pozisyonlarındaki negatif yüklerin tercihini öngörür. Bununla birlikte, gluten proteinleri prolin ve glutamin bakımından zengindir ve az miktarda negatif yüklü kalıntı içerir. Bu durum, TG-2 enzimi tarafından glutamin kalıntılarının post-translasyonel modifikasyonu ile açıklanabilir¹⁵. TG-2, Ca²⁺ + bağımlı bir enzimdir ve spesifik polipeptide bağlı glutaminleri çapraz bağlar, transamidize eder veya deamidasyona uğratarak bir dizi proteini değiştirir. Deamidasyon, gliadin peptitlerinin HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 için bağlanma afinitesini artırır¹⁶. Bu peptitler ayrıntılı olarak incelendiğinde, tek bir patojenik motifin olmadığı, birçok HLA-DQ2 ve HLA-DQ8'e kısıtlanmış epitop olduğunu ortaya koymuştur. Mevcut tahminler, glutende en az 50 ayrı T hücre aktive edici epitop olduğunu göstermektedir. T hücresi uyarıcı gluten bölgelerinin dikkat çekici bir özelliği de, yüksek prolin kalıntısı içermesidir. Prolinlerin, immünodominant gluten peptitlerin yapısını, immünojenitesini ve proteolitik direncini belirlemede önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir. Deneyler, B2-gliadini ile birlikte sindirim enzimlerinin fizyolojik yöntemlerle tedavi etmenin,

33-mer peptid parçasının hayatta kalmasına yol açtığını göstermiştir¹⁷. 33-mer fragmanı, TG-2'nin mükemmel bir alt tabakası olduğu ortaya konmuş ve Çölyak hastalığı hastalarından türetilen T-hücresi klonlarını aktive edebildiği gösterilmiş olup; kısmen örtüşen T hücre uyarıcı epitoplardan oluşan bir küme (oligomerize epitoplar) içermektedir. Bu tür epitopların tekrar eden yapısı, T-hücresi aktivasyon potansiyelini artırır. İlginç bir şekilde, bakteriyel protil endopeptidaz eklenerek 33-mer peptidinin antijenikliğin kaybı ve molekülün yıkımı indüklenebilir. Bu bulgu, spesifik protil endopeptidazların bu ve muhtemelen diğer prolin açısından zengin, sindirim dirençli gluten peptidlerini detoksifiye hale getirmek için kullanılabileceği ihtimalini ortaya çıkarmıştır.

Aktif Çölyak hastalığı'nda TG-2 oluşum seviyesi artar: TG-2, epitelial fırça sınırında aktive edilir ve subepitelyal bölgede ekstraselüler olarak bulunur¹³. Proksimal ince bağırsaktaki pH değeri yaklaşık 6.6'dır. Bu ince bağırsağın luminal tarafındaki gluten peptidlerinin deamidasyonunu sağlamalıdır, çünkü transamidasyona kıyasla deamidasyon eğiliminin, pH değeri 7.3'ün altına düştüğünde belirgin bir şekilde arttığı gösterilmiştir¹⁸. Bir başka olasılık, TG-2'nin, endositoz sürecinin erken safhalarında, pH hafifçe asidik olduğunda, endositize edildiği ve aktif olduğudur. Dolayısıyla, gluten peptidleri, endositoz sırasında ve peptidlerin antijen sunan hücrelerin endozomlarındaki HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 moleküllerine bağlanmadan önce TG-2 aracılı deamidasyona uğrayabilir.

Çölyak hastalığının patomekanizmalarını anlamada önemli bir soru, birçok gıda protein arasından, neden sadece glutenin bu kadar zararlı bir bağışıklık tepkisine sebep olduğudur. Çölyak hastalarının mukozasındaki artmış TG-2 seviyesi iltihaplanma ile ilişkili görünmektedir. Enfeksiyon ve inflamasyon, bağırsağın epitel bariyerini aşabilir ve gluten peptidlerinin lamina propria içine zararlı bir şekilde geçmesine yol açabilir. Lamina propriadaki gluten peptidlerinin daha yüksek konsantrasyonda olması ve artmış miktardaki TG-2, deamide peptidlerin oluşumunu artırır. Deneysel hayvan modellerinde, oral antijenlerin uygulanması, oral tolerans olarak tanımlanan sistemik yanıt azalmasına neden olur¹⁹. Oral toleransın insanlarda bu şekilde işe yarayıp yaramayacağı belli olmamasına rağmen, bağırsak bağışıklık sisteminin, gıda proteinlerine karşı

bağışıklık tepkilerinin normal şekilde adapte edilmemesini sağlamaya çalıştığı açıktır. Bu nedenle, Çölyak hastalığı'nda glutene toleransın henüz gelişmediği veya erken çocukluk döneminde bozulduğu öngörülmektedir. Çölyak hastalığı'nda gluten için bağırsak T hücre yanıtlarının bulunmaması ve deamidasyona uğramış gluten peptidlerinin tercihi şeklinde tanınması, başlangıçta, modifiye edilmemiş gluten fraksiyonlarına karşı tolerans olabileceğine işaret etmektedir. Buna göre, deamidasyon ve modifiye peptidlerin HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 için değiştirilmiş afinitesi, Çölyak hastalarında toleransın bozulmasına neden olan kilit durum olacaktır. Bir başka olasılık ise, glutenin T hücresi yanıtlarını ortaya çıkarmada bir yardımcı faktör olarak işlev görebileceği veya kısa gluten peptitlerinin, diğer gıda protein peptidlerinden daha yüksek konsantrasyonlarda bağırsağın alttaki kısmı olan lamina propriasına erişebileceğidir.

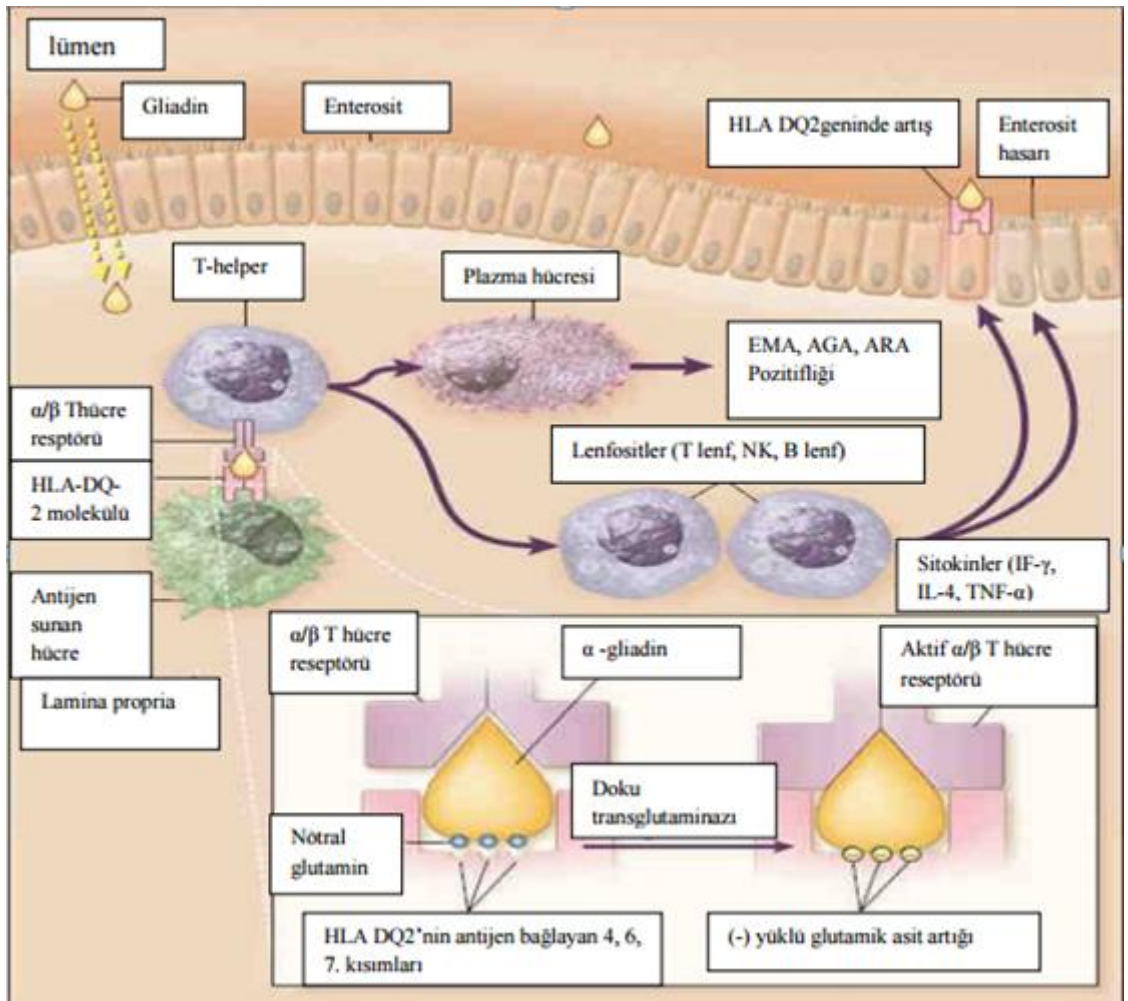
Son zamanlarda, Çölyak hastalığı'nın patogenezinin yeni bir yönü tarif edilmiştir. Maiuri ve arkadaşları, in vitro organ kültürlerini kullanarak, Çölyak hastalığı'nda bağırsak bağışıklık reaksiyonlarının kısmen (daha az spesifik) doğuştan gelen bağışıklık sistemi tarafından yönlendirildiğini göstermişlerdir; bu bağışıklık sistemi, viral ve bakteriyel proteinler gibi uyaranlara hızlı bir tanıma yanıtı sağlamaktadır²⁰.

2.4.2. Otoimmünite

Çölyak hastalığında tetikleyici faktör gliadin peptitleridir. Barsak submukozsında yer alan doku transglutaminaz 2 enzimi gliadin peptitlerini deamide ederek glutaminin glutamik aside dönüşümünü sağlar. Bu şekilde ortaya çıkan ve proteolize dirençli deamide 33-mer peptitler, antijen sunan hücrelerce alınarak uygun HLA molekülüne bağlanırlar. Bu epitoplara ve doku transglutaminaz kompleksi HLA-DQ2/DQ8 molekülleri yoluyla T hücrelerine sunulur ve sonuçta güçlü bir CD4+T hücre cevabı oluşturur. T hücreleri, bu kompleks proteini T hücre reseptörleri (TCR) ile tanır ve böylece aktive olan CD4+T hücreleri de interlökin IL-2, IL-4, IL-8, IL-1 β , interferon (IFN)- γ , tümör nekrozis faktör (TNF)- α gibi sitokinler salgılar. Bu sitokinler epitel hasarına yol açan sitotoksik epitel içi lenfositlerin ve stromal hücrelerden köken alan matriks metalloproteinlerinin aktive olmasına neden olurlar. Ayrıca otoreaktif B hücreleri

çoğalır ve plazma hücrelerine farklılaşarak otoantikorların salgılanmasına neden olur. Bunlar doku transglutaminaza ve gliadine karşı olağan IgA yapısındaki antikorlardır. Çölyak hastalığındaki birincil immünolojik olay, lamina propriadaki lenfositlerle ilişkilidir. Bu hücrelerin çoğu normal koşullarda α/β + T hücre reseptörü taşıırken çok daha azı sitolitik olan γ/δ + TCR taşır. Dolayısıyla doku incelemelerinde artmış γ/δ + TCR saptanması çölyak hastalığını düşündürür. Ancak bu durumun inek sütü alerjisi veya başka enteropatilerde de olabileceği unutulmamalıdır (Şekil 1)²¹.

Şekil 1. Çölyak hastalığının patogenezi



2.5. Klinik Özellikleri

Çölyakın klinik özellikleri önemli şekilde değişiklik gösterir. İntestinal semptomlar (Tablo 3) hayatının ilk iki yılında tanı alan çocuklarda yaygındır. Büyüme gelişme geriliği, kronik diyare, kusma, abdominal distansiyon, kas

erimesi, irritabilite çoğu vakada görülür. Daha sonra çocukluk dönemindeki hastalığın yaşdaki değişimle ve daha geniş ve daha özgürlükçü serolojik tarama testlerinin kullanımı ile birlikte herhangi bir sindirim sistemi semptomunun eşlik etmediği, tüm organları etkileyebilen ekstraintestinal(Tablo 4) bulguları yükselen bir şekilde tanımlanmaya başladı. Kısa boy muhtemel çölyakın tanımlanan ilk ekstra intesitinal bulgusudur.

Tablo 3. Çölyak hastalığında intestinal semptomlar

Erken Başlangıç	Geç Başlangıç
2 yaş altı	Çocukluktan erişkin döneme kadar her yaş
Kronik ishal/yağlı dışkı	İshal ve cıvık dışkı(değişken/aralıklı)
İştahsızlık	Bulantı/kusma
Kilo alamama	Karında rahatsızlık hissi, şişkinlik(dispepsi)
Karın şişliği (abdominal distansiyon)	Tekrarlayan karın ağrısı
Kas erimesi, cilt altı yağ dokusunun kaybolması	Kilo kaybı
Apati (donukluk)/huzursuzluk	Kabızlık
Hipotoni	

Tablo 4. Çölyak hastalığında ekstraintestinal semptomlar

Kas İskelet Sistemi Belirtileri	Mukoza-Deri Belirtileri
Kısa boy	Dermatitis herpetiformis
Rikets	Tekrarlayan aftöz stomatit
Osteoporoz	Vaskulit
Diş mine tabakası bozuklukları	
Artrit ve artlarji	
Myopati	
Hematolojik Belirtiler	Üreme Sistemi Belirtileri
Anemi(demir/folat/B ₁₂ eksikliği)	Gecikmiş ergenlik
Lökopeni	Adet düzensizlikleri/amenore
Trambositopeni	Tekrarlayan düşükler ve/veya infertilite
Vitamin E veya vitamin K eksikliği	
Nöro-Psikiyatrik Belirtiler	Diğer Belirtiler
Serebral kalsifikasyonla birlikte olan epilepsi	Karaciğer enzim yüksekliği ve kronik hepatit
Serebellar ataksi	Açıklanamayan kilo kaybı
Periferel nöropati	Yorgunluk, zayıflık
Anksiyete, depresyon, demans, şizofreni, dikkat eksikliği, algı bozuklukları ve baş ağrısı	Saç dökülmesi

2.5.1. Boy Kısalığı

Sağlıklı görünen çocuklarda Çölyak hastalığı'nın ilk bulgusu boy kısalığı olabilir. Gastrointestinal bulgusu olmayan boy kısalığı ile başvuran çocukların %2-8'inde, en sık görülen organik neden olarak Çölyak hastalığı saptanmıştır ki, bu sıklık büyüme hormonu eksikliği sıklığından belirgin olarak yüksektir. Endokrinolojik tetkikler genellikle kemik yaşında geriliği, uyarı testlerine normal veya azalmış büyüme hormonu cevabını ve IGF-1(insulin-like growth factor-1;insülin benzeri büyüme faktörü-1) düzeylerinde düşüklüğü gösterir. Çölyak hastalığı ile birlikte olan boy kısalığının patojenezi hala belirsizliğini korumaktadır. Karakteristik olarak diğer besinsel eksikliklerle birlikte Çölyak hastalığı'nda görülen çinko eksikliği, IGF-1 üretimini bozan asıl besinsel eksikliklerdir ve kemik metabolizması ile büyüme üzerine zararlı etkileri mevcuttur. Ayrıca santral sinir sisteminde anti-hipofizer antikörlerin mevcudiyeti veya anormal beyin monoamin metabolizmasına bağlı olabilecek büyüme hormonunun bozulmuş salınımı malnütrüsyonla ilişkili olabilir. Glutensiz diyet ile tedavi, genellikle büyümenin iki, üç yıl içinde tamamen yakalanması ile sonuçlanır. Eğer glutensiz diyet başlangıcından itibaren 12. ayda büyüme yakalaması gerçekleşmiyorsa, eşlik eden veya geçici büyüme hormonu eksikliğinin araştırılması gereklidir³⁵.

2.5.2 Anemi

2011'de yapılan geniş çalışmaya göre anemi Çölyak hastalığının yetişkenlerde en sık görülen ikinci ekstraintestinal bulgusudur¹⁷. Hasta erişkinlerin %15'inde görülür. Ancak çocuklarda anemi hastaların %3'ünden daha az sıklıkta görülmektedir. Demir eksikliği Çölyak hastalarında aneminin en çok tanımlanan nedenidir. Demir eksikliği, tipik olarak oral demir tedavisine dirençlidir. Bunu folat ve B12 vitaminleri eksikliği takip eder.

Klinik majör bulgusu anemi olan hastalar sadece diyare ile prezente olan hastalar ile karşılaştırıldığında anemi olan hastalar daha ciddi hastalığın kanıtı kabul edilirler. Bu hastalar anemisi olmayan hastalarla karşılaştırıldıklarında daha yüksek sedimentasyon değerine, artmış TGA 2 düzeylerine, daha düşük kolesterol seviyesine ve daha şiddetli villöz atrofi ne kemik hastalığına sahiptirler. Bu bulgular şaşırtıcıdır çünkü diyare ile prezente olan hastanın daha

şiddetli olması beklenir. Aksine anemi hastaların dahil olduğu Hindistan'daki bir çalışmada, hemoglobin düzeyi, sedimentasyon hızı ve villoz atrofi derecesi gibi ölçülebilir değerlerin benzer şiddette bulunmuştur.

Sıklıkla mikrositik anemi görülür, makrositoz sık rastlanan bir durum değildir. Malabsorbsiyon Çölyak hastalığı'nda aneminin yegane sebebi değildir. Kronik inflamatuvar süreç de anemiye katkıda bulunur. Kronik hastalık anemisi Çölyak hastalarının %25'inde görülür. İngiltere ve Amerika'daki Gastroenterolog rehberleri demir eksikliği anemisi olan her hastayı Çölyak hastalığı açısından test edilmesini önerir. Çölyak hastalığı ile birlikte olan demir eksikliği anemisinin tedavisi, glutensiz diyet ile birlikte demir depoları dolana kadar demir desteğidir³⁶.

2.5.3. Osteopeni ve Osteoporoz

Düşük kemik mineral dansitesi hem yetişkin hem çocuk Çölyak hastalarında yaygın görülür, çocukluk çağından beri glutensiz diyet yapan hastalar istisnadır. Bu olay asemptomatik ve semptomatik hastalarda görülür ancak gastrointestinal semptomları olan hastalarda daha şiddetlidir. Geçmişte kemik değişikliklerinin sadece intestinal malabsorbsiyona bağlı kalsiyum ve D vitamini eksikliği sonucu geliştiği düşünölmekteydi. Günümüzde, kemik formasyon ve reabsorbsiyonunu etkileyen sitokinler ve lokal, sistemik faktörler arasındaki ilişki gibi kemik metabolizma bozukluklarının diğer nedenleri gösterilmiştir. Çölyak hastalarında hem osteomalazi hem de osteoporoz geliştiği bildirilmiştir. Bu hastalarda osteoporozun gelişmesinin nedeni bağırsaklardan kalsiyum ve D vitamini emilimindeki yetersizlik ve negatif kalsiyum dengesine karşın artmış paratroid (PTH) hormon yanıtıdır. Yetersiz kalsiyum emilimi kemik dansitesinde azalmaya ve kırık riskinin artmasına sebep olur. Kemik metabolizmasının yenilenmesi ve normale dönmesinde etkili olan tek yol ömür boyu glutensiz diyet uygulanmasıdır³⁷.

2.5.4. Dermatitis Herpetiformis

Dermatitis herpetiformis Çölyak hastalığının en iyi tanımlanmış ekstra intestinal bulgularından biridir. Klinik olarak dermatitis herpetiformis, primer olarak dirsek diz kalça ya da aşağı sırt gibi ekstansör yüzeylerde görölen yoğun

prüritik papüller ve veziküller ile kendini gösterir. Lezyonlar küçük bir alanla sınırlı kalabilir ya da tüm vücuda yayılabilir ve karakteristik cilt bölgelerinde yalnızca ekskoriasyonlarla(abrazif cilt lezyonu) sadece aralıklı olarak kendini gösterebilir. Bu nedenle klinisyenler Çölyak hastaları ve ailelerinden gelen herhangi bir kronik kaşıntı bilgisine reaksiyon göstermelilerdir ve dermatolojik muayene tavsiye etmelilerdir. Deri biopsisinin standart mikroskopik incelemesinde papiller dermiste nötrofil infiltrasyonları ve granüler IgA depoları görülmesi ile dermatitis herpetiformis tanısı konur³⁸.

2.5.5. Egzema ve Psöriyazis

Ne egzema ne de psöriyazis patolojik olarak Çölyak hastalığı ile bağlantı kabul edilmez. Ancak Çölyak hastaları hafif de olsa yüksek psöriyazis riskine sahiptirler, ek olarak glutensiz diyeti bırakan hastalarda psöriyazis aktivitesi genelde artar. Güncelde sedef ya da egzema hastalarına Çölyak taraması önerisi yoktur ama tedaviye dirençli psöriyazis hastaları test edilmelidir³⁹.

2.5.6. Non Spesifik Cilt Durumları

Diğer cilt hastalıklarından daha az karakterize olmasına rağmen, Çölyak hastaları saçlarda incelme, kuru cilt, kolay morarma, kırılğan tırnak gibi cilt sorunlarından sıklıkla yakınır. Bu semptomların açıkça otoimmün etyolojileri yoktur ama, sıklıkla vitamin desteğine ve genel beslenme durumuna cevap verirler. Yeni Çölyak tanısı almış hastalarda demir çinko ve yağda çözünen vitamin eksiklikleri sıktır ve bunları yerine koyma klinik düzelmeyi hızlandırabilir. Alopesia areate çocuk ve yetişkin Çölyak hastalarında daha az sıklıkla görülmesine rağmen birlikte ya da ayrı olarak gözlemlenebilir. Bu durum glutensiz diyete tipik olarak cevap vermez ve ilerleyici olabilir³⁹.

2.5.7. Gluten Ataksisi

Gluten ataksisi denge, yürüyüş, ekstremiteler ve göz hareketlerini etkileyebilen kas hareketlerinin kordinasyon eksikliği ve Çölyak hastalığının (%50) en sık prezente olan nörolojik bulgularından biridir. Tipik olarak serebellumdan köken alır (serebellar ataksi), ayrıca myoklonus (ani kas kasılması) ile birliteliği ile de karşılaşılabilir. Klinik prezentasyonlar orta yaşlı hastalarda yavaş başlangıçtan hızlı ilerleyen formlara kadar çeşitlilik

gösterebilir. Gluten ataksisi olan hastaların çoğunda (%60) nistagmusla kombine yürüyüş ve kalça ataksisi vardır. Bunların hepsi serebellar ataksinin ortak karakteristik bulgusudur⁴⁰.

2.5.8. Gecikmiş Puberte

Klasik gastrointestinal forma ek olarak Çölyak hastalığı hipogonadizme bağlı gecikmiş puberte ile de prezente olabilir. Çölyak hastası olup glutensiz diyet yapmayan kızlarda gecikmiş menarş rapor edilmiştir. Azalmış dihidrotestosteron serum düzeyi ve yükselmiş luteinizan hormon düzeyi ile kanıtlı androjen direnci erkek çocuklarda Çölyak hastalığının gelişmesine dahildir. Çölyak hastalığında gecikmiş puberteyi destekleyen mekanizma tam olarak ortaya konmamıştır. Potensiyel açıklamalar otoimmün faktörlerin, hormonlara reseptörlere endokrin organlara yönelmesi ve totalde artmış inflamatuvar çevrenin etkisinin puberteyi geciktirdiğidir⁴¹.

2.5.9. Organ Spesifik Ekstraintestinal Göstergeler

2.5.9.1. Karaciğer

Karaciğer hepatiti yaygın olarak Çölyak hastalığı ile ilişkilidir, ancak klinik pratikte hepatit fark edilmeden kalır ya da yağlı karaciğer gibi diğer durumlara atfedilir. Bazı çalışmalarda açıklanamamış ve kriptojenik ALT, AST yüksekliği olan hastalar %10'a kadar varan oranlarda Çölyak hastalığı çıkmıştır. Çölyak hastalarının tanısı anında neredeyse yarısında artmış enzim seviyeleri gözlenir. Bu anormallikler genelde subklinik seyretse de, Çölyak hastalığı ilişkili karaciğer hasarı siroz ve karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Epidemiyolojik verilerde, Çölyak hastaları iki ila 6 kat kadar karaciğer hasarı riskine sahip olduklarını ve 8 kat artmış karaciğer sirozundan ölme riskine riskine sahip oldukları bulunmuştur. Bu sebeplere yeni tanı alan Çölyak hastalarında tekrardan anormal karaciğer enzim değerleri taraması ve de Çölyak hastası takibinde enzim testlerinin rutinleşmesini önermektedir. Çölyak hastalığı ilişkili karaciğer hasarının patogenezi net değildir. Çölyak hastalarını sağlıklı bireylere göre Otoimmün hepatit ve Primer biliyer sirozis gibi klasik otoimmün karaciğer hastalıklarına daha fazla yakalanma riskleri vardır. Ancak enzim yüksekliği olan Çölyak hastalarının %75'inde ayrı bir hastalık yoktur ve bu bireyler glutensiz

tedaviye iyi cevap veririler. Bu vakalardaki hepatinin otoantikorların çapraz reaksiyonundan mı (dermatitis herpetiformisdeki gibi) yoksa ince barsaktaki sitokinlerin portal ven aracılığıyla karaciğere ulaşmasından mı kaynaklandığı belli değildir⁴².

2.5.9.2. Dalak

Aktif Çölyak hastalığı immün sistemin tamamını etkiler. 1970'den beri hiposplenizm ve Çölyak arasındaki ilişki bilinmektedir. Tanı anında Çölyak hastalarının %30 varan oranı fonksiyonel olarak ya hipospleniktir ya da aspleniktir. Bu durumun potansiyel etiyolojileri, yemekten sonra yüksek kan akımı ve hızı ve genelde alt intrasplenik direnç indeksi gibi hemodinamik değişiklikler ve ya özellikle de dalağın fonksiyonunu bozma riskine sahip ek otoimmün hastalıkların eşlik etmesi olmak üzere genel retikuloendotelial sistemin bozulması olabilir. Bozulmuş dalak fonksiyonunda ayrıca, özellikle yeni tanı almış ya da tedavi görmemiş Çölyak hastalarında sıkça karşılaşılan en kapsüle mikroorganizmalar olmak üzere tüm enfeksiyöz komplikasyonların riskinin arttığı kabul edilir. Şu anda hiç bir klinik rehber Çölyak hastalarında dalak fonksiyon testleri önermez. Ancak, influenza ve pnömoni aşıları genelde tavsiye edilir ve majör enfeksiyon hikayesi olan hastalarda dalak fonksiyonlarının değerlendirilmesi göz önüne alınmalıdır⁴².

2.5.9.3. Pankreas

Çölyak; akut pankreatik, kronik pankreatit ve pankreatik egzokrin yetmezliği içeren pankreatik hastalıkların multiple formları ile ilişkilidir. Çoklu vaka raporlarında ve küçük vaka çalışmalarında Çölyak hastalığı; rekküren, sıklıkla glutensiz diyete cevap veren akut pankreatitin nedeni olarak tariflenmiştir. Bu bireylerdeki rekürren akut pankreatit etyolojisi, sfinkteromi ile çözülen parsiyel ya da tam oddi sfinkteri tıkanıklığıyla sonuçlanan duodenum inflamasyonu ile ilişkili gibi görünmektedir. Akut pankreatitin ötesinde kronik pankreatit Çölyak hastalarında daha yaygındır, ancak bu fenomenin etiyoloji ve klinik ilişkisi belirsizliğini korumaktadır. Pankreatik egzokrin yetmezliği çoklu çalışmalarda cevap vermeyen Çölyak hastalığının potansiyel nedeni tanınmıştır. Bu yetmezlik villöz atrofi hastalarda azalmış fekal elastaz düzeyleri olan, intestinal paraendokrin fonksiyonlarla ilişkili gibi görülmektedir. Çölyak

hastalarında klinik uyumlu pankreatik egzokrin yetmezlik prevalansı bilinmemektedir ancak Çölyak hastalığı ve mikroskobik kolit ekarte edildikten sonra kronik diareli her hastada fekal elastaz düzeyi ölçülmelidir⁴².

2.5.9.4. Oral Kavite

Çölyak hastalığının majör oral bulgular, bir çok gastrointestinal hastalıkta görülebilen aftöz ülserler aktif Çölyak hastalığı durumunda sıklıkla görülebilir ve şiddetli geçebilir ama genelde glutensiz diyetle düzelir. Dental enamelde defekt Çölyak hastalığının dental gelişimdeki çocukları etkilemesiyle gerçekleşir (genelde 7 yaş öncesi). Etiyoloji muhtemelen multi faktöriyeldir, immun mediate hasar ve nutrisyonel bozukluklar nedenlidir. Dental enamel defekti Çölyak hastalığının tek bulgusu olabilir bu nedenle ideal şartlarda hemen Çölyak hastalığı tarama testi yapılmalıdır⁴².

2.5.10. Lenfoma

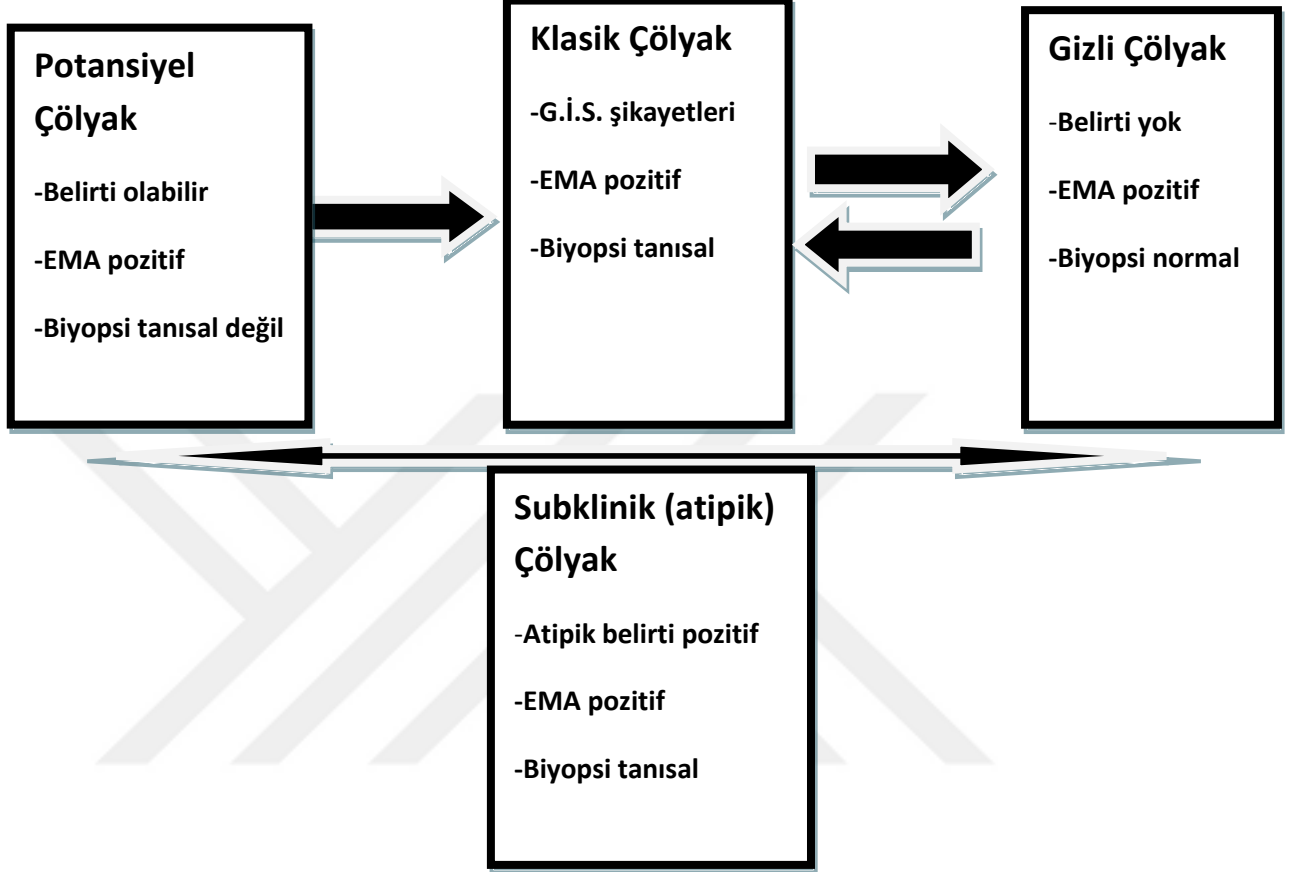
Çölyak hastalığının lenfoma ile birlikteliği, 1989 yılında 43 ÇH'lı vakada lenfoma tespit edilmesi ile gösterilmiştir. Çölyak hastalığı'nda Non-Hodgkin lenfoma riski 70 kat, diğer tüm kanserler ise iki kat artmış olarak tespit edilmiştir. Kötü seyirli T hücreli lenfoma Çölyak hastalığı'nda daha sıktır ve "enteropatiye eşlik eden intestinal T hücreli lenfoma" olarak adlandırılır⁴⁶.

2.6. Çölyak Hastalığının Klinik Tipleri

Çölyak hastalığı klasik olarak ince bağırsak hasarına bağlı olarak oluşan malabsorbsiyon olarak tanımlanmakla birlikte gastrointestinal sistem harici organları da etkileyen multisistemik bir hastalıktır. Çölyak hastalığı uzun yıllardan beri ishal, gelişme geriliği ve malabsorbsiyonla karakterize klasik (tipik) klinik bulgularla tanınmaktadır. Hastalığın tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek 12 serolojik testin kullanılmaya başlanması ile daha fazla birey hastalık açısından taranabilmiş ve atipik sessiz olgular tanı almaya başlamıştır . Atipik hastalık için buzdağı modelinden söz edilmektedir. Klasik belirti gösteren ve tanı almış hastalar buzdağının suyun üzerinde kalan kısmını oluştururken, suyun altında kalan kısmında çölyak tanısı alan her hastaya karşılık 5-10 tanı almamış hasta olduğu düşünülmektedir³. Bu modele göre hastalar tipik (klasik) Çölyak

hastalığı, atipik Çölyak hastalığı, potansiyel Çölyak hastalığı, sessiz Çölyak hastalığı olarak sınıflandırılırlar.

Şekil 2. Çölyak buzdağı modeli



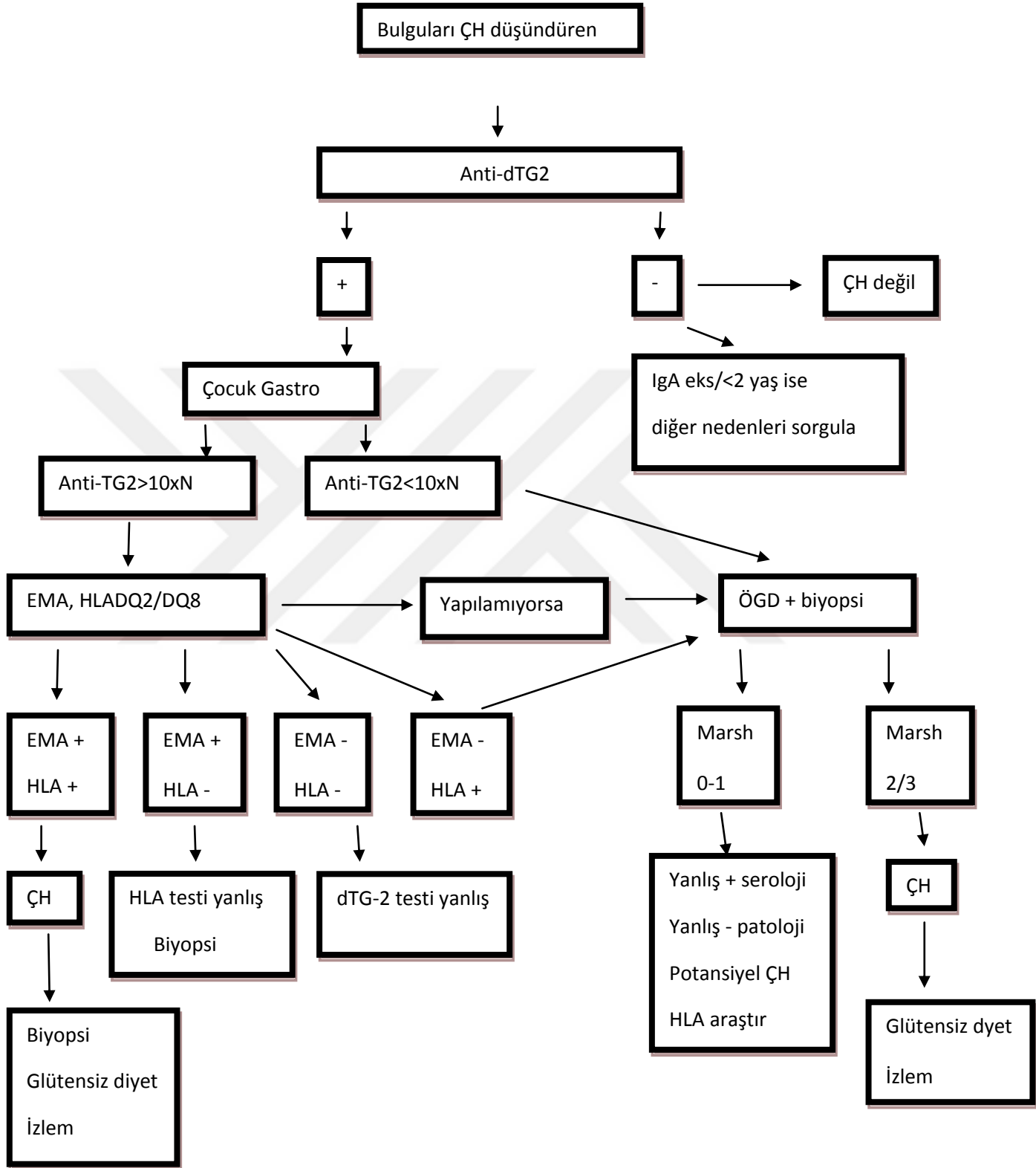
2.6.1. Klasik Çölyak Hastalığı

Daha çok süt çocukları ve küçük çocuklarda, yaşamın 6-24. aylarında diyetle gluten alımı başladıktan sonra ortaya çıkan, tipik olarak büyüme ve gelişme geriliği, kronik ishal veya cıvık dışkılama, kusma, karın ağrısı, karın şişliği, kas zayıflığı, hipotoni, iştahsızlık gibi gastrointestinal bulgular ve malabsorbsiyonla karakterli formudur. Diyetteki gluten miktarına ve bireyin immünolojik yanıtına göre haftalar, aylar içerisinde ortaya çıkabilir. İshal halen en sık görülen bulgudur, akut veya sinsi başlayabilir. Dışkı karakteristik olarak soluk, açık renkli, cıvık ve kötü kokuludur. Çocukta tekrarlayan şiddetli ishal atakları olabilir. Hatta bazen çok sulu bir ishal de görülebilir. Kilo alımı ve boy uzaması ise malabsorbsiyon ve/veya iştah azalmasına bağlı olarak yaşına göre

geri kalır. Bu çocuklar vitamin D ve kalsiyum eksikliğine bağı olarak sıklıkla rikets tablosu ile de tanı almaktadırlar. Nörolojik bulguları da olabilen bu çocuklar emosyonel olarak çekinik, huzursuz, mutsuz ve huysuz olabilirler(Şekil 3)¹.



Şekil 3. Semptomatik hastalarda tanı algoritması



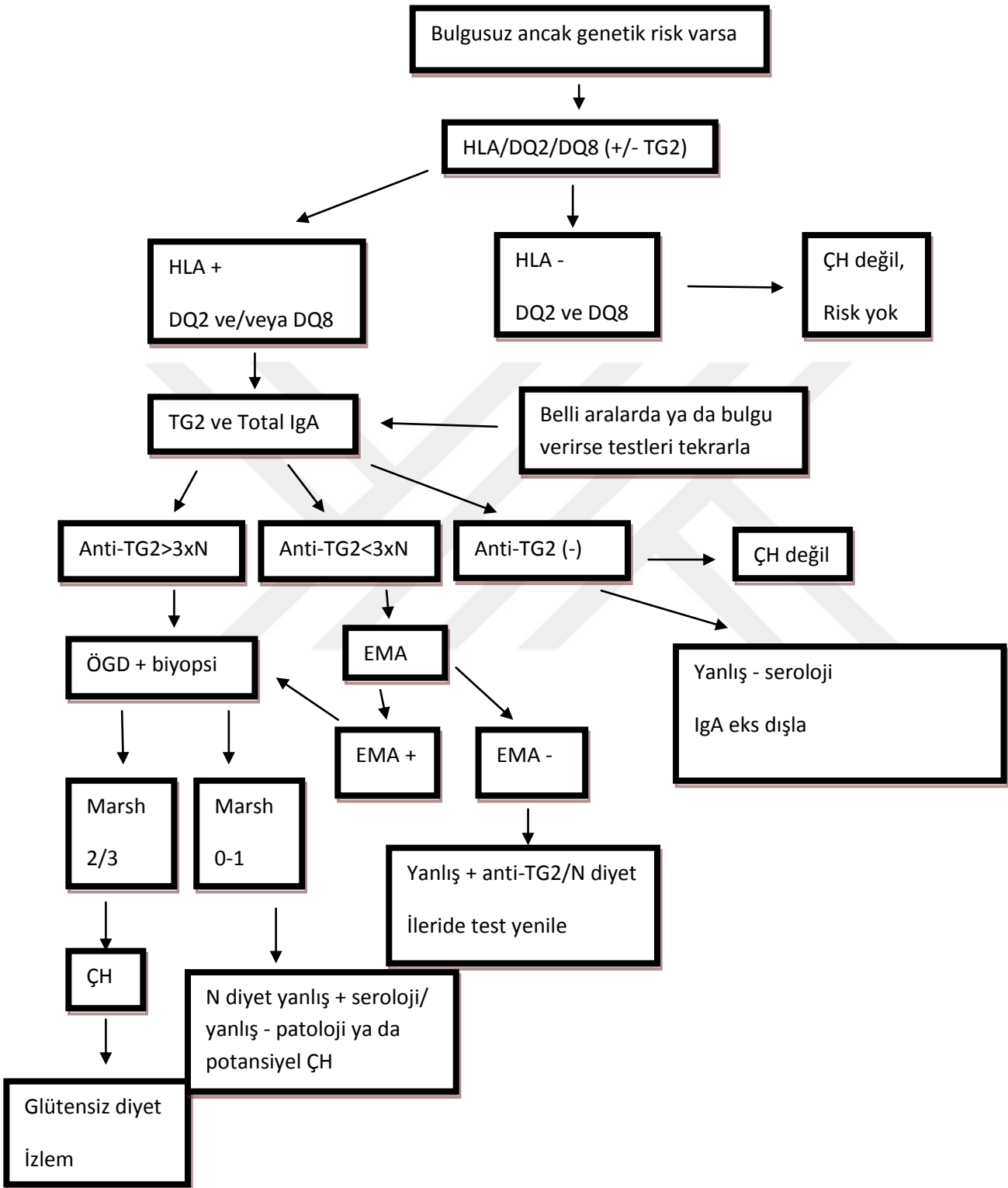
2.6.2. Klasik Olmayan (atipik) Çölyak Hastalığı

Klasik olmayan veya gastrointestinal sistem dışı bulgularla giden Çölyak hastalığı'na daha önceki dönemlere oranla daha sık rastlandığı bildirilmektedir. Bu çocuklarda tekrarlayan karın ağrısı, bulantı, kusma, şişkinlik, kabızlık ve gastroözofageal reflü gibi atipik intestinal yakınmalar veya boy kısalığı, ergenlikte gecikme, dental enamel defektleri, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk ve demir eksikliği anemisi gibi ekstraintestinal bulgular gözlenebilir^{22,23}.

Yedi yaşından sonra hastaların yarısından fazlası atipik prezentasyon olarak da bilinen hastalığın bu formu ile başvurmakta ve tanı almaktadırlar . Çocukluk çağında izole boy kısalığı olgularının %8-10'unun Çölyak hastalığı olduğu bildirilmektedir¹. İzole tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi hastalığın sık görülen bir başka atipik formudur²⁴. Karaciğer bozuklukları Çölyak hastalığında sık görülen diğer bir bulgudur. Çölyak hastalığı'nda karaciğer asemptomatik hipertransaminazemiden siroza kadar değişen yelpazede etkilenebilir²⁵. Dermatitis herpetiformis ekstremitelerin dış yüzlerinde simetrik olarak oluşan yoğun kaşıntılı papüloveziküler lezyonlarla giden bir cilt problemi olup çölyak hastalarında görülmektedir. Çölyak hastalığı'nda görülebilen bir diğer cilt bulgusu alopesidir²⁶. Özellikle erken yaşlarda başlayan osteoporoz Çölyak hastalığı'nın bulgusu olabilir. Çölyak hastalığı olan çocuklarda, sıklığı erişkinlerden daha az olmak üzere, %1-3 oranında Juvenil Romatoid Artrit geliştiği bildirilmiştir. Artrit akut ve erozif olmayan karakterdedir ve genelde glutensiz diyetle geriler²⁷.

Diş minesini hipoplazisi, epilepsi ve non-spesifik nörolojik bulgular (ataksi, periferik mononörit, miyopati, miyelopati vb.), anksiyete, depresyon, otizm, hiperaktivite gibi nöropsikiyatrik bozukluklar, artrit, artralji, tekrarlayan aftöz stomatit, intestinal obstrüksiyon, puberte gecikmesi, nedeni bilinmeyen infertilite, hatta obezite hastalığının prezentasyon bulgusu olabilir (Şekil 4)²⁸.

Şekil 4. Asemptomatik hastalarda tanı algoritması



2.6.3. Sessiz Çölyak Hastalığı

Sessiz Çölyak hastalığı, genellikle tarama çalışmalarında antikorlar pozitif tespit edilen, asemptomatik olduğu halde ince bağırsak mukoza değişiklikleri gösteren ve glutensiz diyet ile normale dönen hasta grubu için kullanılan bir terimdir. Özellikle birinci derece akrabalarında Çölyak hastalığı bulunan ve risk grubunda olan bireylerde rastlanır. Bazı araştırmacılar, glutensiz diyet sonrası okul başarısında artma, halsizlik gibi şikâyetlerin kaybolması ve psikiyatrik değişikliklerin düzelmesi nedeni ile bu hasta grubunun tam olarak asemptomatik olmadığını düşünmektedirler. Bir semptomatik hastaya karşılık yedi kişinin asemptomatik olduğu düşünülmektedir.

2.6.4 Potansiyel/Gizli (latent) Çölyak Hastalığı

Endomisyum antikor ve/veya anti-dTG antikorları pozitif olduğu halde ince bağırsak biyopsileri normal veya minimal değişiklik (örneğin; artmış intra epitelyal lenfosit sayısı-tip1 lezyon, subepitelyal alanda anti-dTG IgA depolanmaları) gösteren olgulardır. Bu olguların genotipleri de HLA-DQ2 ya da HLA-DQ8 gibi Çölyak hastalığı ile uyumlu doku gruplarındandır. Bu hastalar zamanla ince bağırsakta düz bir mukoza geliştirebilirler, yani tipik Çölyak hastası olma riskini taşırlar.

2.7. Tanı

Çölyak hastalığı tanısını doğru bir şekilde koymanın ilk adımı, yüksek düzeyde klinik şüphedir ve ayrıca Çölyak hastalığı'nın birçok farklı form ve şekillerde gelebileceği bilinmelidir. Amerika'da mevcut tanı oranı %15'lerdedir²⁹, bu da demektir ki Çölyak hastalarının %85 gibi çok büyük bölümü tanı almamakta, glutensiz diyet almadığı için de gelişebilecek komplikasyonlar açısından risk altında yaşamaya devam etmektedir. İster gastrointestinal ister ekstraintestinal olsun, semptomu olan hastalar Çölyak hastalığı için taranmalıdır. Buna ek olarak, asemptomatik olan ama Çölyak hastalığı açısından risk altında olan hastaların da taranması önerilmektedir. Tanısal biyopsi gerektiren hastaları tespit etmek için öncelikle güvenilir serolojik tarama testleri kullanılmalıdır. Serumda anti-dTG IgA düzeylerine bakılması, genellikle Çölyak hastalığı taramasında ilk basamak olarak önerilmektedir, çünkü bu testin

sensitivite (%98) ve spesifitesi (%96) oldukça yüksektir. Anti-endomisyum antikor testinin spesifitesi %100'e yakın olmakla birlikte sensitivitesi %90'lar dolayındadır . Bu testin bazı dezavantajları vardır, bunlardan biri de gözlemciler arası değişkenliklerdir . Daha önce bahsedildiği üzere, DGP'ler de (DGP-IgG ve DGP-IgA) tarama amacıyla kullanılabilir ve özellikle küçük çocuklarda (<2 yaş) DGP'lerin anti-dTG IgA'dan bile daha sensitif olabildikleri gösterilmiştir.

Çölyak hastalığının tanısı halen, duodenumdan endoskopik yollarla alınan ince barsak biyopsisinde histolojik değişikliklerin gösterilmesiyle kesinleştirilmektedir³⁰. Ancak, minör değişiklikler (tip 1 Çölyak hastalığı, diğer ismiyle lenfositik enterit ya da lenfositik duodenit) Çölyak hastalığına spesifik olmayabilir ve Crohn hastalığı, Helikobacter pylori gastriti, bazı parazitik ve bakteriyel enfeksiyonlar, nonsteroid antiinflatuar ilaç kullanımı, ve (özellikle inek sütü ve soya proteini alerjisi olan olan çocuklarda) besin alerjisi gibi durumlarda da tespit edilebilir . Bu nedenle, Çölyak hastalığı tanısının özellikle klinik değerlendirme, serolojik belirteçler ve katı glutensiz diyetle yanıt varlığı ile kesinleştirileceğini de vurgulamak istiyoruz.

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği³¹ son kılavuzlarına göre, mümkünse duodenal biyopsilerden kaçınılması önerilmektedir. Söz konusu kılavuzlar, Çölyak hastalığı düşündüren klinik bulgulara sahip olan çocuk ve ergenlerde, şunların kombinasyonu varsa nerdeyse %100 pozitif kestirim değeri ile Çölyak hastalığı tanısının konabileceğini belirtmektedir: Uygun HLA haplotip varlığı, anti-endomisyum antikoru pozitifliği, normalin 10 kat üstüne çıkmış dTG IgA düzeyi. Bu öneriler kanıtlarla desteklense de hastaların bir kısmında halen olasılık devam etmektedir. Yapılacak bir biyopsi ile eozinofilik gastrit, peptik özefajit, gastrit ve diğer patolojiler belirlenebilir. Bu nedenle, biyopsi yapılmayan hastaların yakından izlemi önerilmektedir.

Klinik koşullarda HLA tiplendirmesi, Çölyak hastalığı gelişimi açısından riskli olan haplotip HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 taşıyıcılığının olup olmadığını belirlemede kullanılabilir. Aslında, HLA-DQ2 ve HLA-DQ8'in yokluğu, Çölyak hastalığı olasılığını ekarte etmektedir. Bu nedenle negatif kestirim değeri %100'e yakın olan bu testin negatif sonuçlanması, sadece tanıyı dışlamak için

kullanılmalıdır. Testin pozitif kestirim değeri %3 gibi çok düşük düzeylerde olduğundan, pozitif hastaları tespit etmede kullanılmamalıdır³².

Tablo 5. Çölyak hastalığı tanısında kullanılan Serolojik testler ve güvenilirlikleri

Serolojik test	Duyarlılık %	Özgüllük %	Çalışma Yöntemi
Antigliadin IgA	75-90	82-95	ELISA
Antigliadin IgG	69-85	73-90	ELISA
Antiendomisyum IgA	90-98	100	IFA
Antiretikülin IgA	41-100	95-100	IFA
Doku transglutaminaz IgA	95-98	95-99	ELISA

ELISA: Enzym-linked immunoassay, IFA: Immunofluorescence assa

2.8. Histopatoloji

Çölyak hastalığı kendini patolojik olarak küçük barsak hastalığı olarak gösterir. Anormalliklerin belirgin paterni gözlemlenmiştir. Şu özellikleri içerir:

- 1- Parsiyelden totale villoz atrofi
- 2- Uzamış kriptler
- 3- Kriptlerde artmış mitotik indeks
- 4- Artmış intra epitelyal lenfositler
- 5- Plazma hücreleri ve lenfositler kadar mast hücrelerinin eozinofillerin ve bazofillerin de lamina propriaya infiltrasyonu
- 6- Tanımlanabilir fırçamsı kenar yokluğu ve epitelyal hücrelerde anormallikler (düzleşme, kuboidalleşme, psodostrafiye olma).

Ancak bu değişiklikler Çölyak hastalığı için patognomik değildir ve bir çoğu inek sütü ya da soya proteini hipersensivitesi, infantların inatçı diyaresi, giardia lambianın ağır istilası, primer immun yetmezlikler, bakteriel artış ve intesitinal lenfoma gibi diğer birçok barsak inflamasyonu ile giden hastalıklar görülebilir. Bundan dolayı, jejunal lezyonların gluten bağımlı olduğunu

ispatlamak çok önemlidir. Patolojik bakış açısıyla bakıldığında netleşmiştir ki Çölyak hastalığı'ndaki küçük barsak enteropatisi değişken şiddette olabilir. Marsh sınıflamasına göre infiltratif (her 100 epitelyal hücre için 25ten fazla intra epitelyal lenfosit bulunması) hiperplastik ve destrüktif paternler olabilir.

Tanı serolojik antikörlerin pozitif olduğunun gösterilmesi sonrasında endoskopik ince barsak biyopsisinin yapılması ve tipik histopatolojik özelliklerin gösterilmesi ile konur. Bu özellikler intra epitelyal lenfosit artışı, kript hiperplazisi ve düz mukoza olarak tanımlanan total villus atrofisidir. Son yıllarda histopatolojik tanı için yine Marsh kriterleri esas alınmakla birlikte bazı değişikliklerin yapılması da önerilmektedir ve modifiye tanı kriterleri söz konusudur³³. Bu sınıflandırma Oberhuber ve Corazza tarafından modifiye edilmiştir ve onaylanmıştır. Değişiklikler hatta en ciddi bile patognomik değildir ve her zaman klinik ve serolojik çerçevede değerlendirilmelidir (Tablo 6).

Günümüzde kabul edilen Marsh sınıflamasının yeni versiyonu ile Çölyak hastalığı'nın histopatolojik sınıflaması şöyledir:

Tip 1: Normal villus yapısı ile birlikte artmış intra epitelyal lenfosit,

Tip 2: intra epitelyal lenfositozis ve kript hiperplazisine eşlik eden kısalmış villus yapısı ,

Tip 3: intra epitelyal lenfositozis ve kript hiperplazisi ile hafif A, belirgin B, tamamen düzleşmiş mukoza C,

Tip 4: Atrofik mukoza (Kript hipoplazisi ve hafif inflamasyonla olan düz mukoza artık kullanılmamaktadır)

Sadece infiltratif değişikliklerin varlığı (Marsh 1) patognomik değildir, bu paterni gösteren vakaların sadece %10'u Çölyak hastasıdır. Ancak pozitif seroloji hastalığın olma ihtimalini artırır. İmmunohistokimya intra epitelyal lenfositlerin daha kesin olarak tanımlanmasına izin verir. Ayrıca gama-delta hücre sayımına izin verir: Marsh 1-2, mukozada yüksek sayıda gama-delta hücresi olması Çölyak için spesifiteyi artırır, ama bu işlem için nonfikse biyopsi olan frozen gereklidir. Parafine gömülü biyopsilerde villoz tip intra epitelyal lenfosit sayımı da Çölyak hastalığı için spesifiteyi artırır. Anti doku transglutaminaz depoları varlığı Çölyak hastalığı için ve daha ciddi histolojik paternlerin evrimini tahmin etmede daha spesifik gibi görünüyor.

Tip 3 lezyonlar, artmış epitel içi lenfosit sayısı, kript hiperplazisi ve villus atrofisi ile karakterizedir. Villüs atrofisi açısından parsiyel (3a), subtotal (3b) ve total (3c) olarak gruplandırılmıştır. Villüs kaybı vardır, fakat kript yüksekliği ve epitel içi lenfosit sayısı normaldir. Bu bulguların geri dönüşümsüz olduğu düşünülmektedir.

ESPGHAN'ın 2012 ve 2016 rehberinde Çölyak hastalığı tanısı için basit bir skorum sistemi geliştirilmiştir (Tablo-7). Bu skorum sisteminin amacı ilk değerlendirmede doğru tanıya yönlendirmek, geçmişte biyopsi yapılmış vakalarda tanıyı doğrulamak, aşikar bulguları olan hastalarda tanıyı basitleştirmek ve nonspesifik bulguları olan hastalarda gereksiz tanı konulmasının önüne geçmektir. Bu sistemde belirtiler, serum antikorları, HLA ve biyopsi bulguları değerlendirilmektedir. Çölyak hastalığı tanısı için toplam 4 puan yeterlidir³⁴.

Tablo-6. Çölyak hastalığının patolojik değerlendirilmesinde kullanılan sınıflandırmalar

Marsh 1992	Oberhuber ve ark 1999	Corazza&Willanaci 2005	"Yeni"
Tip 1	Tip 1	Grade A	Tip 1
Tip 2	Tip 2	Grade A	Tip 1
Tip 3	Tip 3A	Grade B1	Tip 2
	Tip 3B	Grade B1	Tip 2
	Tip 3C	Grade B2	Tip 3
Tip 4	Tip 4	Kullanılmıyor	kullanılmıyor

Tablo 7. Çölyak hastalığı için skorum sistemi

Belirtiler	Puan
-Malabsorpsiyon belirtileri mevcut	2
-Atipik çölyak belirtileri mevcut veya Tip-1 DM veya 1.Derece yakında çölyak öyküsü mevcut	1
-Asemptomatik	0
Serum Antikorları	
-EMA pozitif ve/veya yüksek pozitif DTG (>10 kat)	2
-Düşük pozitif DTG veya izole anti-DGP pozitifliği	1
-Seroloji bakılmamış	0
-Seroloji bakılmış fakat tüm çölyak antikorları negatif	-1
HLA	
-Homozigot HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 mevcut	1
-HLA bakılmadı veya heterozigot HLA DQ2 mevcut	0
-HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 negatif	-1
Histoloji	
-Marsh 3B veya 3C	2
-Marsh 2 veya 3B veya Marsh 0-1 ve pozitif intestinal DTG antikorları	1
-Marsh 0-1 veya biyopsi yapılmadı	0

2.9. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken durumlar, ülkemizde sık rastlanan diğer malabsorbsiyon nedenleri de dikkate alınarak şöyle sıralanabilir:

- 1- İnek sütü protein intoleransı
- 2- Bakteriyel ve viral gastroenteritler
- 3- Giardiazis
- 4- İnflamatuvar barsak hastalıkları (Crohn hastalığı, Otoimmün enteropati)
- 5- İrritabl barsak sendromu
- 6- İnek sütü veya soya alerjisi
- 7- Eozinofilik gastroenterit
- 8- İmmün yetersizlik durumları
- 9- Bakteriyel aşırı çoğalma sendromu
- 11- Geçici gluten intoleransı
- 12- İlaçlar
- 13- Radyoterapi
- 14- Diğer malabsorbsiyon sendromları

Çölyak hastalığı ve İrritabl barsak sendromu son yıllarda özellikle erişkin hastalarda ayırıcı tanıda en fazla dikkat çeken, klinik bulguları birbirleri ile örtüşen hastalıklardır. Çölyak hastalarında sık rastlanılan dispeptik yakınmalar, ishal ağırlıklı dışkılama değişiklikleri ve gaz yakınmaları İrritabl barsak sendromu tanılı veya fonksiyonel dispepsisi olan hastalarda da en sık rastlanan bulgulardır. Bazı çalışmalarda İrritabl barsak sendromu tanısı almış bu hastalar glutensiz diyetten oldukça fayda görmüşlerdir. Ancak unutulmamalıdır ki bu hastalıkların dışında etiyojisi kesin olarak belirlenmemiş daha pek çok durumda ayırıcı tanıda Çölyak hastalığı olasılığı düşünülmelidir⁴³.

2.9.1. Çölyak Hastalığı ile İlişkili Hastalıklar

Çölyak hastalığı ile ilişkili durumlar, terim olarak gluten alımına bağlı olduğu düşünülmeyen ancak Çölyak hastalığı sıklığı artmış olan durumları ifade etmek için kullanılmaktadır .

Çölyak hastalığı ve otoimmün hastalıkların birlikteliği üzerine yapılan çalışmalar, her iki hastalığa eğilim yaratan genetik bir ilişki olması, yüksek riskli HLA-DQ2 genotipi paylaşmaları veya otoimmün reaksiyonların ilk beliren otoantijen olan dTG tarafından tetiklenmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Çölyak hastalığı'nın birinci derece akrabalarında otoimmün hastalıkların altı kat daha fazla görüldüğü, yaşla arttığı ve bu olguların tanı almamış Çölyak hastaları olabileceği bildirilmektedir⁴⁷.

Neuhausen ve ark.'nın⁴⁸ yaptığı bir çalışmada Çölyak hastalığı ve birinci derece akrabalarında beş otoimmün hastalığın (Romatoid artrit, Juvenil Romatoid Artrit, Ailevi Akdeniz Ateşi, Diyabetes mellitus ve hipotiroidizm) sıklığı incelenmiş, Çölyak hastalığı otoimmün hastalıkların genel sıklığı %15 olarak normal popülasyona (%3-5) göre daha yüksek saptanmış, Çölyak hastalığı'nın %13,5'inde, birinci derece akrabalarının %4,6'sında, bu hastalıklardan en azından birinin olduğu bildirilmiştir.

Üzerinde en çok çalışılan durumlardan biri Tip 1 DM (Diyabetes mellitus) ile Çölyak hastalığı'nın ilişkisidir. Tip 1 DM'lu hastaların ortalama %5-10'unda dTG pozitifliği mevcuttur, ince bağırsak biyopsisinde %75'e varan oranda anormal bulgu tespit edildiği bildirilmiştir. Çölyak hastalığı ve Tip 1 DM ortak HLA genotipini paylaşmaktadır. Tip 1 DM için en yüksek riske sahip HLA genotipleri HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 Çölyak hastalarının sırasıyla %95-98 ve %2-8'inde bulunmaktadır. Bundan dolayı iki hastalık arasındaki ilişki daha çok paylaşılan genetiğe bağlanmaktadır. HLA-DQ2 homozigot Tip 1 DM'lu hastaların %33'ünde dTG pozitifliği mevcuttur. Buna karşılık olarak, HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 negatif Tip 1 DM'lu hastaların sadece %1'inde Çölyak hastalığı antikoru mevcuttur⁴⁹. Benzer çalışmada Tip-1 DM'lu çocuklarda otoimmün tiroid hastalığı ve Çölyak hastalığı birlikteliği, klinik ve HLA genotipleme araştırılmıştır. Çalışma sonucunda Tip-1 DM'li hastaların %31,5'inde Otoimmün tiroid hastalığı, %7,8'inde Çölyak hastalığı saptanmıştır. Sonuçta Tip-1 DM'lu hastalarda, şikayet olup olmamasına bakılmaksızın rutin olarak Çölyak hastalığı ve otoimmün tiroid hastalığı araştırılması önerilmiştir. Larizza ve ark.⁵⁰ çalışmasında, otoimmün tiroid hastalığı olan 90 çocuk ve adolesanı, Çölyak hastalığı açısından incelemiş ve HLA genotipleme yapmıştır. Çölyak hastalığı ve HLA-DQA10501, HLA-DQB102 hastaların 7'sinde (%7,8) pozitif olarak

saptanmıştır ve ilgili HLA genotipi ile Çölyak hastalığı sıklığı 1/13 olarak tespit edilmiştir.

Selektif IgA eksikliği olan bireylerde de Çölyak hastalığı oluşma riskinin 20 kat arttığı gösterilmiştir. Bazı sendromik hastalıklarda (Down sendromu, Turner sendromu vb) Çölyak hastalığı topluma oranla daha sık görüldüğü bilinmektedir².

Osteoporoz tedavi edilmemiş Çölyak hastalığı'nın iyi bilinen bir komplikasyonudur. Persistan villöz atrofi düşük kemik mineral dansitesiyle ilişkilidir. Çölyak hastalığı ve osteoporoz ilişkisi üzerine birçok klinik ve epidemiyolojik çalışma yayınlanmıştır. Ancak Çölyak hastalığı'nda kemik tutulumunun patogenezini tam olarak açıklayabilecek verilere henüz ulaşamamıştır. Önceleri kemikteki değişikliklerin, basit bağırsak malabsorpsiyonuna sekonder kalsiyum ve vitamin D eksikliğine bağlı olduğu düşünülmekteydi. Yapılan son çalışmalarda, kemik yapımı ve reabsorpsiyonunu düzenleyen sitokinler ve lokal, sistemik faktörlerin etkileşiminin de dahil olduğu diğer kemik metabolizma bozuklukları suçlanmıştır. Hayat boyu glutensiz diyetin kemik kütlelerinde normale yakın iyileşmeyi sağlayacak tek etkili yöntem olduğu öne sürülmektedir. Pediatrik vakalara kıyasla Çölyak hastalığı'na sekonder osteoporozu olan erişkinlerde spontan düzelme gözlenmemektedir ve standart tedavilerin kırık riskini azaltmada etkinliği ile ilgili kesin kanıtlar mevcut değildir. Burada erken tanının komplikasyonları önlemedeki rolü üzerinde durulmaktadır. Çölyak hastalığı için riskin arttığı durumlar Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Çölyak hastalığı için yüksek riske sahip durumlar

1. Akrabalar, özellikle birinci derece
2. Anemi, özellikle demir eksikliği
3. Osteopenik kemik hastalığı
4. İnsülin bağımlı diyabet (tip 1), (özellikle çocuklar)
5. Karaciğer hastalığı, özellikle otoimmün hepatit ve primer biliyer siroz
6. Genetik bozukluklar, Down ve Turner sendromu dahil
7. Otoimmün endokrinopati, özellikle tiroid hastalığı
8. Deri hastalıkları, özellikle dermatitis herpetiformis
9. Nörolojik bozukluklar, ataksi, nöbet, myastenia gravis dahil
10. Diğerleri, IgA eksikliği dahil

2.10. Tedavi

Çölyak hastalığının etyopatogenezi ile ilgili çalışmaların artmasına paralel olarak, tedavisine yönelik birçok yeni yöntem denenmekle birlikte, günümüzde Çölyak hastalığı'nın halen tek ve etkili tedavi yöntemi, ömür boyu glutensiz diyettir. Henüz alternatif tedavi yoktur. Sadece en az toksik prolamin içeren yulafın kararlı giden hastalarda diyete sokulması konusunda çalışmalar olmakla birlikte henüz kesin bir fikir birliği yoktur. Yine daha az immünojenik olan Etiyopya tahılı "tef", "sorghum" (süpürge darısı), "millet" (akdarı), "Buck wheat" (kara buğday) gibi bölgesel tahılların üretilmesi ve diyete sokulması çabaları da devam etmektedir. Gluten veya diğer toksik prolaminleri içermeyen başlıca tahıllar mısır ve pirinçtir. Diyetteki ana tahıl grubunu bunlar oluşturur. Ancak son yıllarda glutenden arındırılmış buğday unu ve bu undan yapılan ürünler de Çölyak hastalarının diyetinde yer almaktadır. Glutensiz diyet hazırlanması, yiyeceklerin hazırlanması sırasında ya da kullanılan her türlü kişisel bakım ürününün gluten ile kontaminasyon olasılıklarının tüm ayrıntıları ile bilinmesi ve

hastalar ile onlara bakmakla yükümlü yakınlarının bu konuda eēitimi de tedavi sürecinin çok önemli bir bölümüdür. Eksikliēi olan vitamin ve diēer besin ēeleri destekleyici tedavi olarak akut dönemde glutensiz diyet yanında hastaya baēlanır. Hastalara demir, folik asit, inko, B12 vitamini, kalsiyum ve D vitamini desteēi ile diēer vitamin, eser element destekleri gerekebilir. Barsak epitelinin hasarına baēlı geliēen sekonder disakkaridaz eksiklikleri için de barsak epiteli rejenere olup emilim düzelinceye kadar, ilk haftalarda, süt ve süt ürünleri, meyve ve meyve sularından kaınılır^{2,44} (Tablo 9).



Tablo 9. Glutensiz beslenmede tüketilecek/tüketilmeyecek besinler

Glutensiz Besinler	Dikkat edilecek besinler*	Kesinlikle tüketilmeyecek besinler
Mısır	Hazır patates ürünleri, glutensiz ibaresi olmayan mısır cipsleri	Buğday, arpa, çavdar ve bunlardan yapılmış ekmek, kek, gevrek, bisküvi vb
Pirinç	Hazır köfte ve hamburger	Makarna, şehriye, irmik vb.
Et ve kümes hayvanları	İşlenmiş etler	Börek, poğaç
Süt ve süt ürünleri	Soslu et ve balık	Sosis
Patates	İşlenmiş süt ürünleri	Una veya galeta ununa bulanmış balık, köfte vs.
Balık	Kavrulmuş/kaplı kuruyemişler	
Yumurta	Hazır yemekler	
Meyve-sebze, meyve suları (evde yapılan)	İşlenmiş gıdalar	
Çay-kahve	İlaçlar	
Glutensiz olduğu belirtilmiş ürünler (glutensiz un, makarna vs.)	Gazlı içecekler	
	Bitkisel çaylar	
	Dondurma	
	İşlenmiş meyve suları	

2.10.1. Glutensiz Diyet(GFD)

Çölyak hastalığı global bir hastalıktır. Mevcut tek tedavisi glutensiz diyettir. Kavram olarak basit gibi dursa da, diyet önemli değişiklikler doğurur ve hastanın hayatına kayda değer etkileri olur. Tedavi edilmeyen çölyak beraberinde glutensiz diyet ile giderilebilen artmış mortalite gibi komplikasyonlarla gider. Doktorların diyetisyenlerin ve diğer elemanların artmış farkındalığı, başarılı tedavileri maksimize edebilir. Sonuçları iyileştirebilir ve hastalığın maliyetini ve yükünü azaltabilir. Rutin takipler glutensiz diyet'e destek için esastır, sosyal ve duygusal destek sağlamak, mukozal iyileşmeyi sağlar. Komplikasyonları düşürür.

Doktorun rolü hastanın tanıyı kabullenmesini etkilediği için hekim Çölyak hastalığı tanısını aydınlatıcı ve duyarlı bir üslupla anlatmalıdır. Hekimin hastasını ikna etme kabiliyeti hastanın kederlenmesini kontrol eder, hastayı cesaretlendirir, hastanın memnuyeti için gerekli yaşam tarzı değişikliklerine motive eder. Glutensiz diyete bağlılık, hasta ile hekim arasında ilk etkileşime bağlı kısmen beklenen şeydir. Hekim hastasını diğer kronik gastrointestinal hastalıklarda yaptığı gibi takip etmelidir. Çölyak hastalığı özellikle de hasta çocuksa tüm aileyi etkiler. Dahası hasta topluluk desteği bulmalıdır, çünkü bu tür toplulukların sosyal ve duygusal destek ya da empati, yerel ve ulusal glutensiz gıdalara karşı farkındalık, ürün örnekleme, glutensiz yiyecek hazırlamakta pratik bilgiler, güncel bilgileri yayma, gezi bilgileri ya da deneyimlerini paylaşma gibi bir çok avantajı ve rolleri vardır. Çölyak hastalığı destek gruplarına üyelik diyete artmış uyumla ilişkili bulunmuştur.

Glutensiz diyet de sakınılması gereken tahıllar buğday arpa ve çavdardır. Buğday birçok ekmek kahvaltılık gevrek makarna pasta kurabiye gibi birçok tahıllı gıdanın temelidir. Ek olarak buğday soslarda kıvam artırıcı olarak et ve tavuğu kaplamak, tatlandırmak gıdayı stabilize etmek için ek olarak kullanmak ve diğer bir çok fonksiyonu nedeniyle kullanılmaktadır. İşleri daha karmaşık hale getiren sorun buğdayın farklı bir çok isimle bulunmasıdır. Emmer (farro ya da soyulmuş buğday olarak bilinir) semolina ve triticale (buğday ve çavdar melezi) bu isimlere örnektir. Gluten kontamine tahıllardan ki özellikle buğdayın türevleri gıda endüstrisi tarafından birçok tahıl temelli olmayan yiyeceklerde çokça

kullanılmaktadır. Bu faktörler glutenden tamamen sakınmayı daha da zorlaştırır. Arpa maltı, pirinç ve mısır bazlı gevreklerde şekerlerde ve şuruplarda sıkça tatlandırıcı ajan olarak kullanılmaktadır. Çavdar, çavdar ekmeği kraker haricinde gıda endüstrisi tarafından daha az kullanılır. Diyete yulafın katılması hala tartışmalıdır. Çölyak hastaları etiket okuma uzmanı olmak zorundadırlar. Çünkü ürün içeriği değişebilir ve her alımda etiket tekrardan kontrol edilmez.

Tip1 DM ve Çölyak hastalığının her ikisi de otoimmün bir hastalıktır ve HLA-DQ2 genetik varyanta sahiptirler bu yüzden Çölyak hastalığı prevalansı tip1 DM'de artmıştır. Genelde de Çölyak hastalığı tip1 DM tanısından sonra tanı alır. Tip1 DM'li Çölyak hastalarına mevcut diyabetik diyetlerinin devam ettirmek ve onu glutensiz diyete uyarlamak tavsiye edilebilir. Ancak bir çok glutensiz yiyecek diğer tüm tahıllardan daha yüksek glisemik indekse sahip olan yüksek rafine nişasta içerir. Hastaları doğal glutensiz ve yüksek lifli gıdalara (esmer pirinç ve kinoa gibi) yönlendirmek diyabete eşlik eden kardiovasküler riskin azaltılmasına da yardımcı olur.

Tanı anında Çölyak hastalarının %75'inde osteoporoz ya da osteopeni mevcuttur. Tanı ne kadar erken konur ve hastalık kontrol edilirse, osteoporozun zayıf düşürücü etkilerinden o kadar fazla korunulur. En önemlisi kalça kırığıdır, ama spinal korda bası yapan kırıklarda eşit şekilde sakat bırakır. Çölyak hastalığı'nda kemik kaybı primer olarak malabsorbsiyona bağlıdır bu yüzden kemik kaybının tedavi korunmasında bir numaralı strateji malabsorbsiyonu önlemektir. Osteoporozu alevlendiren diğer faktörler; laktoz intolerasına bağlı düşük kalsiyum ve vit D alımı, refraktör Çölyak hastalığı ya da komorbit otoimmün hastalıklar için steroid kullanımı ve düşük vücut ağırlığı modifiye edilebilirler. İnflamatuar faktörler de rol oynaya bilirler. Çölyak hastası tüm çocuklar günlük 500-800 mg kalsiyum ve 400-600 mg vit D almalıdırlar ancak hastada osteomalazi, osteoporoz ya da vit D eksikliği varsa hastanın ihtiyacı artabilir. Yüksek kalsiyum miktarı içeren mandıra ürünleri supplementler tercih edilmelidir.

Çölyak hastalığı krizindeki hastaların tedavisinde yoğun bakım koşullarında hızla sıvı elektrolit dengesini sağlamaya yönelik replasman tedavisi uygulanmalıdır. Bu hastalarda steroid tedavisi verilebilir. Bunun dışında diyet

tedavisine hızlı yanıt alınamayan anoreksik ve şiddetli malabsorbsiyonu olan hastalarda da kısa süreli steroid tedavisi verilebilir (prednizon her 24 saatte bir 2 mg/kg, 1–2 hafta)

Çölyak hastalarının takip sıklığı prospektif çalışmalara nazaran klinisyenin kanaati ve gözlemsel çalışma temellidir. İlk temel soru medikal ya da diyetisyen önderliğindeki takiplerin hastalığın sonuçlarını etkileyip etkilemediğidir. Glutensiz diyete bağlılık düşük mortalite azalmış komplikasyon oranları gibi iyileşmiş sonuçlarında anahtar faktör gibi görünmektedir ancak takipten fayda görmeyenin ölçüğü diyete bağlı kalma oranıdır⁴⁵.

2.11. Prognoz ve Komplikasyonlar

Hastalığın prognozu, doğrudan glutensiz diyete uyumla ilişkilidir. Glutensiz diyet tedavisine hayat boyu uyan hastalarda yaşam süresi sağlıklı bireyler kadardır.

Gray ve ark.'nın yaptığı çalışmada, tanı almamış semptomatik Çölyak hastalığı genel topluma göre hayat kalitesinin düşük olduğu ve tanıdan sonra hayat kalitesinde yükselme olduğu bildirilmiştir. Hayat kalitesindeki azlık, inme gibi ciddi durumlardakine benzer bulunmuştur⁵.

Uzun süre tanı almadan devam eden Çölyak hastalığı'nın en önemli komplikasyonları ilerleyen yaşla birlikte diğer otoimmün hastalıkların eşlik etmesi, osteoporoz, ülseratif jejunoleitis ve T hücreli intestinal lenfoma gibi malignansilerin ortaya çıkmasıdır. Ayrıca çok az olguda Çölyak hastalığı krizi gelişebilir. Klasik komplikasyonlar anemi, rikets, osteopeni, osteoporoz, karaciğer bozuklukları, epilepsi ve oksipital kalsifikasyon, ataksi, nöropati, otoimmün miyokardit ve kardiyomiyopati, böbrek hastalıkları, adrenal yetmezlik, üreme sistemi bozuklukları, infertilite, işitme sorunları ve psikolojik bozukluklar sayılabilir .

Çölyak hastalığı krizi günümüzde nadiren rastlanan şiddetli sulu ishal, elektrolit bozukluğu, dehidratasyon, ağır abdominal distansiyon, hipotansiyon ve letarji tablosu ile hipoproteinemi ve hipoprotrombineminin eşlik ettiği ağır bir klinik tablodur⁴⁵.

Tedavi edilmemiş Çölyak hastalığı'nın uzun süreli riskleri arasında başlıca intestinal lenfoma, osteoporoz ve kırıklar, venöz tromboembolizm, kardiyovasküler hastalık, sarkoidoz ve otoimmün hastalıkların gelişme riski vardır³. Çölyak hastalığı artmış kırık riski ve osteoporozla ilişkilidir²⁶. Kemik ağrısı, psödofraktür, deformite olabilse de osteomalazi sıklıkla asemptomatiktir ve artmış alkalin fosfataz seviyesiyle dikkati çeker. Kalsiyum ve fosfor düzeyleri genelde normaldir. Vitamin D ve paratiroid hormon düzeyleri yardımcı olabilir. Kemik mineral dansitesi tedavi almayan Çölyak hastalığı'nda azalmıştır ancak aynı zamanda glutensiz diyet alan hastaların büyük kısmında da azalmış olarak bulunmuştur. Bu durum artmış morbidite, mortalite için önemli bir risk oluşturur. Çölyak hastalığı olan bütün hastaların osteoporoz için DEXA (dual energy X-ray absorptiometry) ile taranması önerilmektedir. Çocuklarda osteoporoz glutensiz diyete genelde cevap verir²⁶.

Refrakter Çölyak hastalığı olan hastaların yaklaşık %10'unda eşlik eden ülseratif veya lenfositik kolit bulunabilir. Persistan gastrointestinal semptomları olan hastalara kolonoskopi yapıp biyopsi yapılması önerilmektedir. Çölyak hastalığı'nın ileri dönemindeki kollajenöz sprue, ülseratif jejunoileitis ve enteropatinin indüklediği T hücreli intestinal lenfoma gibi ileri komplikasyonların gelişmiş olması söz konusudur. Enteropatinin indüklediği T hücreli intestinal lenfoma ise en korkulan ve kötü prognozlu Çölyak hastalığı ileri dönem komplikasyonudur³. Çölyak hastalarında ülseratif kolit ve Crohn hastalığını kapsayan inflamatuvar bağırsak hastalıkları da eşlik edebilmektedir³. Çölyak hastalığı aynı zamanda azalmış fertilité, düşük ve intrauterin büyüme geriliği ile ilişkili bulunmuştur. Çölyak hastalığı olan kadınlarda daha geç menarş, daha sık sekonder amenore ve daha erken menopoz gözlenmektedir. Spontan düşük siktir. Çölyak hastalığı olan erkeklerde impotans ve anormal düşük sperm sayısı siktir. Bütün bu bozukluklar glutensiz diyet sonrası kaybolmaktadır⁴¹.

Tedavi edilmemiş hastalarda yüzeysel epitel hücrelerinin hasarına sekonder olarak laktaz eksikliği gelişebilir. Bu nedenle glutensiz diyetin başlangıcında süt ve süt ürünlerinden kaçınılmalıdır. Benzer şekilde sükröz ve maltaz eksiklikleri de olabilir. İlerleyen yaşla birlikte Çölyak hastalığı'na eşlik eden otoimmün tiroid hastalıkları ve nöropatilerde artış olması da dikkat çekicidir²³.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalında Helsinki Deklarasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak, yerel etik kurul olan Mersin Üniversitesi Etik Kurulunun 13.04.2017 tarihli onay ile başlamıştır.

Bu çalışmada Haziran 2008-Haziran2016 yılları arasında Çocuk Gastroenteroloji,Hepatoloji ve Beslenme kliniğinde Çölyak Hastalığı tanısı almış ve izlenmekte olan 222 hastadan ,tüm izlemleri uygun ve kayıt altına alınmış 160 hasta değerlendirildi. Tüm olgularda tanı ESPGHAN tarafından önerilen tanı kriterleri dikkate alınarak konulmuştu.

Olguların dosyaları retrospektif olarak incelendi; yaş, cinsiyet, başvuru anındaki klinik bulguları, diyet uyumu, ek hastalık, özgeçmiş, ailede çölyak hastası varlığı, fizik muayene bulguları, kemik mineral yoğunluğu, laboratuvar değerleri, endoskopik inceleme ve duodenum biyopsi materyalinin patolojik sonuçları ve izlem bulguları kaydedildi ve irdelendi.

Başvuru anında alınan öykü, fizik muayene ve konsültasyon nedenleri ile en sık başvuru şekilleri belirlenmiştir. Burada hastaların en çok şikayet ettikleri belirtiler ve o anda mevcut olan tıbbi problemler kaydedilmiştir. Her hastanın Çölyak hastalığı ile ilişkilendirilebilecek birden fazla problemi olması durumunda bunlar da ayrı maddeler halinde kaydedilmiştir.

Kronik diyare, karın şişkinliği, büyüme geriliği gibi gastrointestinal semptomları olanlar tipik çölyak olarak kabul edilirken; bunlara ek olarak izole boy kısalığı, başağrısı, halsizlik, solukluk gibi ekstraintestinal semptomları olanlar atipik kabul edildi.

Vücut ağırlığı ve boy ölçümlerinden yararlanılarak vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi hesaplandı. Vücut ağırlığı ve boyu 3 persentil altındaki olgularda Z skorları hesaplandı. Boy ve kilo cm ve kg cinsinden ölçüldü. Boy ve kilo standart sapmaları aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

Standart sapma skoru(sds): ölçülen değer-yaş ve cinsiyete göre ortanca değer/yaş ve cinsiyete göre standart sapma.

Ayrıca vücut ağırlığı -2 SDS'nun altında olanlar zayıf, boyu -2 SDS'nun altında olanlar da bodur kabul edildi. Tedavi öncesi ve sonrasındaki antropometrik değerler karşılaştırıldı.

Hastalar hemoglobin (Hgb), hematokrit (Hct), ferritin, AST, ALT, albümin, IgA, kalsiyum (Ca), fosfor, tiroid fonksiyon testi, dTG başlangıç, dTG başvuru ve dTG diyet sonrası kontrol düzeyleri değerlendirildi. dTG enzimi için cut-off değeri 15 U/mL olarak kabul edildi. Tüm analizler rutin laboratuvarında yapıldı.

Amerikan Pediatri Akademisi Beslenme Komitesi ve 1976-1980'deki "Second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-II)"in demir eksikliği anemisinin tanısı için önerdiği hematolojik testler, sınır değerler baz alınmıştır⁵².

Çalışma popülasyonumuzda yaş gruplarına göre hastaların Hgb, Hct ve MCV değerleri alt sınırın altında olanlar anemik kabul edildi. Serum ferritini için normal aralık 6 ay-15 yaş arası 7-140 ng/ml (veya µg/dl), yetişkin erkeklerde 15-200 ng/ml (veya µg/dl) ve yetişkin kadınlarda 12-150 ng/ml (veya µg/dl) olarak kabul edildi⁵³.

Serum albumin düzeyi, rutin pratikte karaciğerin sentez gücünü araştırmak için en sık kullanılan test olup normal serum düzeyi 3.5-4.5g/dL'dir. ALT: 0-45 U/L ve AST: 0-35 U/L normal değer olarak kabul edildi.

Kemik mineral dansitesi (KMD) ve içeriği DEXA kullanılarak lomber spine (L1-L4) den ölçüldü. KMD her bir hasta için Z skoru olarak belirtildi.

Z SKOR: (Ölçülen KMD-yaş normal KMD)/ Yaş normal standart sapma⁵³. KMD'si. Z skoru -2 den küçükse osteoporoz, -1 ile -2 arasında ise osteopeni olarak kabul edildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip değişkenlerin 2 bağımsız

grup karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. 2 den fazla bağımsız grup karşılaştırılmasında Kruskal Wallis analizi ve Dunn çoklu karşılaştırma testleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki ki-kare analizi ile ve sürekli değişkenler arasındaki ilişki spearman korelasyon analizi ile test edilmiştir. Tanıtıcı istatistik olarak frekans, yüzde ve ortalama±std.sapma değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 12.0 paket programı kullanılmış ve $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



BULGULAR

Çalışmaya toplam 160 hasta dahil edildi. Tanı alan hastaların yaşları 1 ile 17 arasında olup ortalama yaşı $8,6 \pm 4,02$ idi. Şikayet başlangıç yaşı ortalama $6,8 \pm 3,62$, takip süresi ortalama $41,0 \pm 26,2$ ay ve şikayet süresi ortalama $22,1 \pm 18,1$ ay idi (Tablo 10).

Tablo 10. Olguların demografik özellikleri

	Hasta Sayısı (n)	Min.	Maks.	Ortalama	SD
Yaş	160	1.0	17.0	8.6	4.02
Şikayet Başlangıç Yaşı	160	1.0	16.0	6.8	3.62
Takip Süresi (ay)	160	1.0	108.0	41.0	26.2
Ne Zamandır Şikayeti var (ay)	160	1.0	84.0	22.1	18.1

Sd: Standart deviasyon

Çalışmada yer alan 160 hastanın 53'ü (%33,1) erkek, 107'si (%66,9) kız idi. (Tablo 11).

Tablo 11. Çölyak hastalığı tanısı alan olguların cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Kız	Erkek	Toplam
n(%)	107(%66,9)	53(%33,1)	160(%100)

Olguların yaş grup dağılımına göre başvuru anındaki tipik atipik semptom dağılımı arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlılık saptandı ($p=0,00$). 0-5 yaş arasında olgularda tipik semptom daha yüksek, 5-12 yaş arasında ve 12 yaştan büyüklerde atipik semptom daha yüksek saptandı. (Tablo 12)

Tablo 12. Olguların yaş grup dağılımına göre tipik-atipik semptom dağılımı

		0-5 yaş n/%	5-12 yaş n(%)	>12 yaş n(%)	Toplam	p değeri
Tipik Semptom	Var	35(%23.3)	30(%20)	6(%4.0)	71(%47.3)	0.001
	Yok	4(%2.7)	50(%33.3)	25(%16.7)	79(%52.7)	
Toplam		39(%26.0)	80(%53.3)	31(%20.7)	150(%100)	

Olguların ortalama yaşı, ortalama şikayet başlangıç yaşı, ortalama takip süresi ve ortalama şikayet süresi arasında cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 13)

Tablo 13. Olguların cinsiyete göre demografik özellikleri

	Kız	Erkek	p değeri
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Yaş	8,5±4,08	8,6±3,9	0,919
Şikayet Başlangıç Yaşı	6,7±3,5	7,0±3,7	0,819
Takip Süresi (ay)	41,4±25,9	40,4±27,1	0,817
Ne Zamandır Şikayeti var (ay)	22,3±18,5	21,7±17,4	0,924

Klinik yakınmaların hastalık tanımlanmadan önce ortalama 22,1 aydır (1 ay ile 7 yıl) devam ettiği saptanmıştır. Çalışmamızda var olan 160 hastanın EMA IGA, dTG IGA ve dTG IGG antikorlarına bakılarak toplam 80 kardeşi taranmış ve bunların 10 tanesinde Çölyak hastalığı antikorları pozitif saptanmıştır. Antikorları pozitif saptanan 10 kardeşe ince barsak biyopsisi yapılarak Çölyak hastalığı tanısı konulmuş. Kardeş taraması sırasında tanımlanan bu 10 vakanın tanı anında herhangi bir yakınması yoktur. Kardeşlerde hastalık oranı %12,5 olarak saptandı. Tanı almış 160 hastanın anne-baba arasındaki akrabalık oranı %31,9 (51/160) olarak bulundu: 39 hastada I. Derece (%24,4), 12 hastada 2. Derece (%7,5) akrabalık saptandı (Tablo 14).

Tablo 14. Anne-Baba akrabalık durumu

Anne-Baba akrabalığı	n	%
Akrabalık yok	109	68,1
1.derece	39	24,4
2.derece	12	7,5
Total	160	100,0

160 hastanın kardeşler dışındaki akrabalarında Çölyak hastalığı tanısı alan hastalar olup olmadığı sorgulandı. Bu hastaların sadece 13(%8,1) inde aile ve akrabalarda çölyak hastalığı olduğu saptandı. Bunlardan hem kardeş hemde ailenin başka fertleri ya da akrabalarda. Çölyak hastalığı'nın beraber bulunduğu 6 hasta olduğu belirlendi. 6 hastanın tamamının HLA doku uygunluk antijeninin (HLA-DQ2 ya da HLA-DQ8) homozigot olduğu saptandı.

Hastaların başvuru anındaki coğrafi bölgelere göre dağılımında Mersin il içi ve Mersin il dışı olarak kategorize edildi. Mersin il içerisinde başvuran hastaların sayısı 124 (%77,5), Mersin il dışı başvuran hastaların sayısı ise 36 (%22,5) olarak tespit edildi. Mersin il dışından başvuran popülasyon değerlendirildiğinde 3 hasta dışında geriye kalan 33 hastanın Güneydoğu Anadolu bölgesinden başvuru yaptıkları saptandı.

Hastaların başvuru anında Çölyak hastalığının klasik ve atipik semptomları olan karın ağrısı 74 (%46,2), büyüme gelişme geriliği (kilo ve boy geriliği) 44 (%27,5) , ishal 16 (%10), kabızlık 14 (%8,7) ,izole boy kısalığı 16(%10), iştahsızlık 12(%7,5) olarak saptandı. Ayrıca bulantı-kusma, şişkinlik, kilo kaybı, halsizlik, gaita kaçırma, solukluk, kanlı dışkılama, ağız kokusu, kaşıntı, saç dökülmesi, nefes darlığı yakınmaları da mevcut olduğu saptandı (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların başvuru anındaki şikayetleri

Şikayet	n(%)	Şikayet	n(%)
İshal	16(%10)	Saç dökülmesi	1(%0,6)
Karın Ağrısı	74(%46,2)	Solukluk	4(%2,5)
Karın Şişkinliği	8(%5)	Halsizlik	10(%6,2)
Bulantı-Kusma	7(%4,3)	İştahsızlık	12(%7,5)
Büyüme Geriliği	44(%27,5)	İzole Boy Kısalığı	16(%10)
Kabızlık	14(%8,7)	Kardeş Tarama	12(%7,5)

Olguların başvuru yakınmaları arasından sadece karın ağrısında cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p= 0,03$). Tüm olguların %60'ında karın ağrısı yakınması mevcut iken kız olguların %25,0'inde erkek olguların %12.5'inde karın ağrısı yakınması saptandı (Tablo 16).



Tablo 16. Tanı esnasında olguların yakınmalarının cinsiyete göre dağılımı

		Hasta Sayısı (n)	Yüzdesi (%)	Toplam n(%)	P değeri
Karın Ağrısı	K	40	%25,0	60(%37,5)	0,03
	E	20	%12,5		
İshal	K	8	%5,0	14(%8,8)	0,642
	E	6	%3,8		
Kabızlık	K	8	%5,0	8(%5,0)	0,123
	E	-	-		
Kilo Alamama	K	23	%14,4	36(%22,5)	0,08
	E	13	%8,1		
Boy Kısallığı	K	9	%5,6	12(%7,5)	0,102
	E	3	%1,9		
Kusma	K	1	%0,6	1(%0,6)	0,548
	E	-	-		
Şişkinlik-Karın	K	2	%1,2	4(%2,5)	0,697
	E	2	%1,2		
Kilo Kaybı	K	1	%0,6	1(%0,6)	0,536
	E	-	-		
Halsizlik-Yorgunluk	K	3	%1,9	3(%1,9)	0,487
	E	-	-		
Gaita Kaçırma	K	1	%0,6	1(%0,6)	0,751
	E	-	-		
Solukluk	K	2	%1,2	2(%1,2)	0,528
	E	-	-		
Kanlı Dışkılama	K	-	-	1(%0,6)	0,734
	E	1	%0,6		
Ağız Kokusu	K	1	%0,6	1(%0,6)	0,893
	E	-	-		
Kaşıntı	K	-	-	1(%0,6)	0,456
	E	1	%0,6		
Tarama	K	4	%2,5	10(%6,2)	0,128
	E	6	%3,8		
İştahsızlık	K	4	%2,5	5(%3,1)	0,09
	E	1	%0,6		

K:Kız E:Erkek

Olguların yaş grup dağılımına göre boy kısalığı, kilo alamama ve karın ağrısı arasında istatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla p değerleri=0.012, 0.016 ve 0.023), karın ağrısı ile sınırdan anlamlı saptandı (p=0.05) Karın ağrısı, kilo alamama ve boy kısalığı, en sık 5-12 yaş arasında görüldü (Tablo 17).

Tablo 17. Olguların yaş grup dağılımına göre semptom dağılımı

	0-5 yaş n/%	5-12 yaş n(%)	>12 yaş n(%)	Toplam n(%)	p değeri
Karın Ağrısı	14(%8,8)	31(%19,4)	15(%9,4)	60(%37,5)	0,023
İshal	7(%4,4)	6(%3,8)	1(%0,6)	14(%8,8)	0,09
Kabızlık	5(%3,1)	2(%1,2)	1(%0,6)	8(%5,0)	0,131
Kilo Alamama	7(%4,4)	21(%13,1)	8(%5,0)	36(%22,5)	0,016
Boy Kısalığı	2(%1,2)	10(%6,2)	-	12(%7,5)	0,012
Kusma	-	-	1(%0,6)	1(%0,6)	0,643
Şişkinlik-Karın	2(%1,2)	-	2(%1,2)	4(%2,5)	0,182
Kilo Kaybı	1(%0,6)	-	-	1(%0,6)	0,226
Halsizlik-Yorgunluk	-	1(%0,6)	2(%1,2)	3(%1,9)	0,583
Gaita Kaçırma	-	1(%0,6)	-	1(%0,6)	0,415
Solukluk	-	2(%1,2)	-	2(%1,2)	0,458
Kanlı Dışkılama	-	1(%0,6)	-	1(%0,6)	0,537
Ağız Kokusu	-	1(%0,6)	-	1(%0,6)	0,329
Kaşıntı	-	-	1(%0,6)	1(%0,6)	0,464
Tarama	3(%1,9)	6(%3,8)	1(%0,6)	10(%6,2)	0,199
İştahsızlık	1(%0,6)	4(%2,5)	-	5(%3,1)	0,237

Hastaların fiziki incelemesinde 38 hastada (%23,8) boy kısalığı, 25 hastada (%15,6) solukluk, 8 hastada (%5) abdominal distansiyon, 5 hastada (%3,1) epigastik hassasiyet, 3 hastada (%1,9) hepatomegali, 2 hastada (%1,3) kardiyak üfürüm, 1 hastada (%0,6) kaşık tırnak ve 1 hastada (%0,6) kaşektik görünüm tespit edildi (Tablo 18).

Tablo 18. Olguların tanı esnasındaki fizik muayene bulgularının dağılımı

BULGU	n	%
Normal	77	48,1
Epigastik has.	5	3,1
Hepatomegali	3	1,9
Boy kısalığı	38	23,8
Kaşık tırnak	1	0,6
Kardiyak üfür	2	1,3
Solukluk	25	15,6
Kaşektik görünüm	1	0,6
Abd. distansiyon	8	5,0
Total	160	100,0

Olguların 110 (%68,7)'unda çölyak hastalığının tipik bulguları, 50 (%31,3)'sinde çölyak hastalığının atipik bulguları ile başvurduğu görüldü. 160 hastanın 100'ünün glutensiz diyetle uyumuş, 60'ının diyetle uymamış olduğu görüldü (Tablo 19). Diyet uyumsuzluk oranının bu kadar yüksek saptanması, bölgenin kozmopolit yapısı, başvuran hastaların buğday ile beslenmenin yoğun

olduğu bölgelerden olması, soyso-ekonomik ve kültürel nedenelerden kaynaklandığını düşündürdü.

Tablo 19. Olguların diyet uyum tablosu

Diyet uyum	n	%
var	100	62,5
yok	60	37,5
Total	160	100,0

Olguların ortalama yaşı, ortalama şikayet başlangıç yaşı, ve ortalama takip süresi arasında tipik-atipik semptomu göre istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p değerleri sırasıyla= 0.00, 0.00 ve 0.001). Atipik semptomu olan olgularda ortalama yaş, ortalama şikayet başlangıç yaşı, tipik semptomu olan olgulara göre daha yüksek ve tipik semptomu olan olgularda takip süresi atipik semptomu olanlara göre daha yüksek saptandı (Tablo 20).

Tablo 20. Olguların tipik-atipik semptomu göre demografik özellikleri

	Tipik Semptomu Olan	Atipik Semptomu Olan	p değeri
	Ortalama±SD*	Ortalama±SD*	
Yaş	6,1±3,5	10,8±3,2	0,00
Şikayet Başlangıç Yaşı	4,3±2,7	9,0±2,8	0,00
Takip Süresi (Ay)	46,9±26,2	36,6±25,8	0,001
Ne Zamandır Şikayeti Var	22,0±18,8	21,7±17,7	0,919

Sd: Standart deviasyon

Olgulara ait diyet uyumu ve tipik-atipik semptom dağılım özellikleri tablo 21’de gösterilmektedir.

Tablo 21. Olguların diyet uyum ve tipik-atipik semptom dağılımı

	Var n (%)	Yok n (%)	Toplam n (%)
Diyet uyumu	100 (%62,5)	60 (%37,5)	160 (%100)
Tipik semptom	110 (%68,7)	50 (%31,3)	160 (%100)

Olguların cinsiyete göre diyet uyumlarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 22).

Tablo 22. Olguların cinsiyete göre diyet uyumu değerlendirilmesi

		Var n(%)	Yok n(%)	Toplam n(%)	p değeri
Diyet Uyumu	K	70(%43,8)	37(%23,1)	107(%66,9)	0,30
	E	30(%18,8)	23(%14,4)	53(%33,1)	
Toplam		100(%62,5)	60(%37,5)	160(%100)	

K:Kız E:Erkek

Olguların başvuru yakınmaları arasında diyet uyumuna göre istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 23).

Tablo 23. Tanı esnasında olguların yakınmalarının diyet uyumuna göre dağılımı

	Diyet Uyumu Olan		Diyet Uyumu Olmayan		Toplam N(%)	p değeri
	Hasta Sayısı	Yüzde si	Hasta Sayısı	Yüzdesi		
	N	%	N	%		
Karın Ağrısı	37	%23,1	23	%14,4	60(%37,5)	0,08
İshal	10	%6,2	4	%2,5	14 (%8,8)	0,234
Kabızlık	6	%3,8	2	%1,2	8(%5,0)	0,661
Kilo Alamama	21	%13,1	15	%9,4	36(%22,5)	0,103
Boy Kısallığı	11	%6,9	1	%0,6	12(%7,5)	0,159
Kusma	1	%0,6	-	-	1(%0,6)	0,984
Şişkinlik-Karın	1	%0,6	3	%1,9	4(%2,5)	0,931
Kilo Kaybı	1	%0,6	-	-	1(%0,6)	0,954
Halsizlik-Yorgunluk	2	%1,2	1	(-)	3(%1,9)	0,326
Gaita Kaçırma	-	-	1	%0,6	1(%0,6)	0,634
Solukluk	1	%0,6	1	%0,6	2(%1,2)	0,568
Kanlı Dışkılama	-	-	1	%0,6	1(%0,6)	0,987
Ağız Kokusu	1	%0,6	-	-	1(%0,6)	0,431
Kaşıntı	1	%0,6	-	-	1(%0,6)	0,846
Tarama	3	%1,9	7	%4,4	10(%6,2)	0,621
İştahsızlık	4	%2,5	1	%0,6	5(%3,1)	0,647

Olguların başvuru anındaki fizik muayene bulgularından normal fizik muayene bulgusu, solukluk ve boy kısalığı ile yaş grup dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.05$). Boy kısalığı, normal fizik inceleme bulgusu ve solukluk, en sık 5-12 yaş arasında görüldü. (Tablo 24)

Tablo 24. Olguların tanı esnasındaki fizik muayene bulgularının yaş grup dağılımına göre değerlendirilmesi

	0-5 yaş n/%	5-12 yaş n(%)	>12 yaş n(%)	Toplam n(%)	p değeri
Normal FM Bulgusu	22(%13,8)	45(%28,1)	10(%6,2)	77(%48,1)	0,004
Epigastik Hastalık	1(%0,6)	2(%1,2)	2(%1,2)	5(%3,1)	0,584
Hepatomagali	2(%1,2)	1(%0,6)	-	3(%1,9)	0,125
Boy Kısalığı	8(%5,0)	22(%13,8)	8(%5,0)	38(%23,8)	0,038
Kaşık Tırnak	-	1(%0,6)	-	1(%0,6)	0,175
Kardiyak Üfürüm	1(%0,6)	-	1(%0,6)	2(%1,2)	0,234
Solukluk	4(%2,5)	12(%7,5)	9(%5,6)	25(%15,6)	0,021
Kaşektik Görünüm	1(%0,6)	-	-	1(%0,6)	0,627
Abd. Distansiyon	3(%1,9)	3(%1,9)	2(%1,2)	8(%5,0)	0,129

Olgulara eşlik eden hastalıklardan yaş grup dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p= 0,004$). Demir eksikliği anemisi en sık en sık 5-12 yaş arasında görüldü (Tablo 25)

Tablo 25. Olgulara eşlik eden ek hastalıkların yaş grup dağılımına göre değerlendirilmesi

	0-5 ay n(%)	5-12 yaş n/%	>12 yaş n/%	Toplam n(%)	p değeri
DEA	12(%14,1)	23(%27,1)	18(%21,2)	53(%62,4)	0,004
Down Sendromu	-	1(%1,2)	-	1(%1,2)	0,369
Otoimmün Tiroit	1(%1,2)	-	1(%1,2)	2(%2,4)	0,684
H.Pylori gastriti	-	9(%10,6)	-	9(%10,6)	0,369
İmmün Yetmezlik	1(%1,2)	-	-	1(%1,2)	0,452
Alerjik Rinit	-	1(%1,2)	-	1(%1,2)	0,551
Tip 1 DM	3(%3,5)	-	2(%2,4)	5(%5,9)	0,369
Aort Sitenozu	-	1(%1,2)	-	1(%1,2)	0,768
Hipotiroidi	1(%1,2)	-	-	1(%1,2)	0,216
Serebral Parsi	-	1(%1,2)	-	1(%1,2)	0,642
Selektif Iga	1(%1,2)	-	-	1(%1,2)	0,348
Ürtiker	-	1(%1,2)	-	1(%1,2)	0,309
Epilepsi	-	1(%1,2)	-	1(%1,2)	0,576
Astım	-	-	1(%1,2)	1(%1,2)	0,383
Dilate Kardiyo Miyopati	1(%1,2)	-	-	1(%1,2)	0,472
Dikkat ve Ak.Bozukluğu	-	1(%1,2)	-	1(%1,2)	0,546
Hidronefroz	-	1(%1,2)	-	1(%1,2)	0,627
B12 Eksikliği	-	1(%1,2)	-	1(%1,2)	0,478
Orak Hücreli Anemi	-	1(%1,2)	-	1(%1,2)	0,785
Aritmi	-	1(%1,2)	-	1(%1,2)	0,631
Demir E.A.	12(%14,1)	23(%27,1)	18(%21,2)	53(%62,4)	0,004

Olgulara eşlik eden hastalıklarda diyet uyumuna istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 26).

Tablo 26. Olgulara eşlik eden ek hastalıkların diyet uyumuna göre dağılımı

	Diyet Uyumu Olan		Diyet Uyumu Olmayan		Toplam n(%)	p değeri
	Hasta Sayısı n	Yüzdesi %	Hasta Sayısı N	Yüzdesi %		
Demir eks. anemisi	33	%38,8	20	%23,5	53(%62,4)	0,08
Down Sendromu	-	-	1	%1,2	1(%1,2)	0,413
Otoimmün Tiroit	2	%2,4	-	-	2(%2,4)	0,129
H.Pylori gastriti	7	%8,2	2	%2,4	9(%10,6)	0,446
İmmün Yetmezlik	1	%1,2	-	-	1(%1,2)	0,849
Alerjik Rinit	1	%1,2	-	-	1(%1,2)	0,465
Tip 1 DM	1	%1,2	4	%4,7	5(%5,9)	0,209
Aort Sitenozu	1	%1,2	-	-	1(%1,2)	0,765
Hipotiroidi	1	%1,2	-	-	1(%1,2)	0,342
Serebral Parsi	-	-	1	%1,2	1(%1,2)	0,612
Selektif IgA eksikliği	-	-	1	%1,2	1(%1,2)	0,738
Ürtiker	1	%1,2	-	-	1(%1,2)	0,656
Epilepsi	1	%1,2	-	-	1(%1,2)	0,961
Astım	1	%1,2	-	-	1(%1,2)	0,413
Dilate Kardiyo Miyopati	-	-	1	%1,2	1(%1,2)	0,029
Dikkat ve Aktivite Bozukluğu	-	-	1	%1,2	1(%1,2)	0,446
Hidronefroz	1	%1,2	-	-	1(%1,2)	0,568
B12 Eksikliği	-	-	1	%1,2	1(%1,2)	0,431
Orak Hücreli Anemi	1	%1,2	-	-	1(%1,2)	0,846
Aritmi	1	%1,2	-	-	1(%1,2)	0,963

Olguların ortalama yaşı, ortalama şikayet başlangıç yaşı ve şikayet süresi arasında diyet uyumuna göre istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Olguların diyet uyumuna göre takip süresi dağılımında diyet uyumu olanlar ve olmayanlar arasında diyet uyumu olanların lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0,001$). (Tablo 27)

Tablo 27. Olguların diyet uyumuna göre demografik özellikleri

	Diyet Uyumu Olan	Diyet Uyumu Olmayan	p değeri
	Ortalama±SD*	Ortalama±SD*	
Yaş	8,1±3,9	9,3±4,1	0,07
Şikayet Başlangıç Yaşı	6,4±3,3	7,5±4,0	0,08
Takip Süresi (Ay)	46,4±27,0	32,27±22,5	0,001
Ne Zamandır Şikayeti Var	20,94±17,9	24,24±18,5	0,283

Sd: Standart deviasyon

Olguların diyet uyumuna göre başvuru anındaki tipik atipik semptom dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 28).

Tablo 28. Olguların diyet uyumuna göre tipik-atipik semptom dağılımı

		Diyet Uyumu Olan n(%)	Diyet Uyumu Olmayan n(%)	Toplam n(%)	p değeri
Tipik Semptom	Var	49(%32,7)	22(%14,7)	71(%47,3)	
	Yok	48(%32)	31(%20,7)	79(%52,7)	
Toplam		97(%64,7)	53(%35,3)	150(%100)	

Olguların cinsiyete göre başvuru anındaki tipik atipik semptom dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$)(Tablo 29).

Tablo 29. Olguların cinsiyete göre tipik-atipik semptom dağılımı

		Var n(%)	Yok n(%)	Toplam n(%)	p değeri
Tipik Semptom	K	47(%31,3)	56(%37,3)	103(%68,7)	0,647
	E	24(%16)	23(%15,3)	47(%31,3)	
Toplam		71(%47,3)	79(%52,7)	150(%100)	

K:Kız E:Erkek

Çalışmaya dahil olan 160 hastanın 65'inde (%40,6) 2 veya daha fazla semptom varken 10 hasta da (%6,25) hiçbir semptom olmadığı ve bu hastaların kardeş taraması esnasında saptanan hastalar olduğu tespit edildi. İkinci semptomu olan hastaların semptomlarına bakıldığında yine ilk semptomları gibi karın ağrısı, büyüme gelişme geriliği, ishal, kabızlık yine en sık görülen semptomlardı. Ek olarak halsizlik,yorgunluk da ikinci semptom olarak en sık görülen semptomlardandı. Diğer semptomlardan farklı olarak dışkılamada ağrı, saç dökülmesi, nefes darlığı ikinci semptomlar arasında görüldü.

Çölyak hastalığı tanısı alan 160 hastanın bu hastalığının yanında 53 hastada (%62,4) demir eksikliği anemisi, 9 hastada (%10,6) helicobakter pylori enfeksiyonu, 5 hastada (%5,9) tip 1 DM, 2 hastada (%2,4) otoimmün tiroidit tanısı almış olduğu tespit edildi. Bunlara ek olarak birer hastada down sendromu, immün yetmezlik, alerjik rinit, aort stenozu, hipotirodi, serebral palsi, selektif IGA eksikliği, ürtiker, orak hücreli anemi, epilepsi, astım, DKMP, aritmi, B12 eksikliği, hidronefroz, dikkat ve aktivite bozukluğu tanısı almış olduğu tespit edildi (Tablo 30).

Tablo 30. Olgulara eşlik eden ek hastalıklar

Eşlik eden hastalık	n	%	Eşlik eden hastalık	n	%
DEA	53	62,4	Selektif ıgA	1	1,2
Down sendromu	1	1,2	Ürtiker	1	1,2
Otoimmün tiroidit	2	2,4	Epilepsi	1	1,2
H. Pylori	9	10,6	Astım	1	1,2
İmmün yetmezlik	1	1,2	Dilate kardiyomiopati	1	1,2
Alerjik rinit	1	1,2	Dikkat ve ak. Boz	1	1,2
Tip 1 DM	5	5,9	Hidronefroz	1	1,2
Aort sitenozu	1	1,2	B12 ek	1	1,2
Hipotirodi	1	1,2	Orak hücreli anemi	1	1,2
Serebral palsi	1	1,2	Aritmi	1	1,2

Olgulara eşlik eden hastalıkların cinsiyete göre dağılımında yalnızca Demir Eksikliği Anemisinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,012$). Demir eksikliği anemisinde kızlarda daha sık görülmektedir (Tablo 31).

Tablo 31. Olgulara eşlik eden ek hastalıkların cinsiyete göre dağılımı

	Cinsiyet	Hasta Sayısı (n)	Yüzdesi (%)	Toplam n(%)	p değeri
DEA	K	36	%42,4	53(%62,2)	0,012
	E	17	%20,0		
Down Sendromu	K	-	-	1(%1,2)	0,922
	E	1	%1,2		
Otoimmün Tiroit	K	2	%5,0	2(%2,4)	0,824
	E	-	-		
H.Pylori gastriti	K	7	%8,2	9(%10,6)	0,539
	E	2	%2,4		
İmmün Yetmezlik	K	1	%1,2	1(%1,2)	0,158
	E	-	-		
Alerjik Rinit	K	1	%1,2	1(%1,2)	0,265
	E	-	-		
Tip 1 DM	K	3	%3,5	5(%5,9)	0,794
	E	2	%2,4		
Aort Sitenozu	K	1	%1,2	1(%1,2)	0,709
	E	-	-		
Hipotiroidi	K	-	-	1(%1,2)	0,741
	E	1	%1,2		
Serebral Parsi	K	-	-	1(%1,2)	0,551
	E	1	%1,2		
Selektif IgA eksikliği	K	1	%1,2	1(%1,2)	0,857
	E	-	-		
Ürtiker	K	1	%1,2	1(%1,2)	0,635
	E	-	-		
Epilepsi	K	-	-	1(%1,2)	0,539
	E	1	%1,2		
Dilate Kardiyo Miyopati	K	1	%1,2	1(%1,2)	0,456
	E	-	-		
Dikkat ve Aktivite Bozukluğu	K	-	-	1(%1,2)	0,128
	E	1	%1,2		
B12 Eksikliği	K	1	%1,2	1(%1,2)	0,378
	E	-	-		
Orak Hücreli Anemi	K	1	%1,2	1(%1,2)	0,913
	E	-	-		
Aritmi	K	1	%1,2	1(%1,2)	0,891
	E	-	-		

K:Kız E:Erkek

Olguların laboratuvar değerleri tablo 32’de görülmektedir.

Tablo 32. Olguların laboratuvar değerleri

	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. sapma
Hb	160	5,00	16,00	11,081	1,566
HCT	160	1,00	49,00	34,537	4,528
Ferritin	160	0,00	74,00	16,069	14,189
Ca	160	6,00	11,00	9,131	0,674
P	160	2,00	6,00	4,306	0,718
AST	160	8,00	83,00	32,337	12,055
Alt	160	8,00	72,00	22,337	11,214
Albümin	160	3,00	6,00	4,100	0,574
IGA	160	4	201	110,930	38,614

Sd: Standart deviasyon

Abdominal USG yapılan 37 (%23,1) hastanın 3’ünde hepatomegali, 4 hastada barsak segmentlerinde minimal dem saptandı.

Hastalara tanı esnasında EMA IGA, DTG IGA, Anti TTG,DTG IGG antikorlarına bakıldı. 59 hastada (%36,9) EMA IGA pozitifliği, 50 hastada (%31,2) DTG IGA pozitifliği, 46 hastada (%28,8) Anti TTG pozitifliği, 2 hastada (%1,3) DTG IGG pozitifliği saptandı. 2 hastada (%1,3) EMA IGA negatifliği saptandı. Bu hastaların eşlik eden hastalıklarına baktığımızda 1 hastanın selektif IGA eksikliği, 1 hastanın da immün yetmezlik tanısı almış olduğu saptandı. Bu nedenle hastalara DTG IGG bakıldı selektif IGA eksikliği hastalığı tanısı almış olan hastanın DTG IGG antikoru pozitif olarak görülürken, immün yetmezlik hastalığı tanısı almış olan hastanın DTG IGG antikoru negatif olduğu saptandı (Tablo 33).

Tablo 33. Tanıdaki çölyak marker sonuçları

Tanıdaki çölyak marker	n	%
EMA IGA +	59	36,9
DTG IGA +	50	31,2
Anti TTG +	46	28,8
DTG IGG +	2	1,3
EMA IGA -	2	1,3
DTG IGG -	1	0,6
Total	160	100,0

Çalışmaya alınan 160 hastanın başvuru kilosu ve birinci yıl takiplerindeki kiloları değerlendirildi. Bir hastanın takip kilosu olmadığı için değerlendirilme dışı bırakıldı. Başvuru anında 3p< olan 46 hastadan (%28,9) 20 hastanın (%12,5) birinci yıl takiplerinde yine 3p< görüldü, 12 hasta (%7,5) 3-10p arasında olduğu görüldü, geriye kalan 14 hasta (%8,8) 10p ve üzerinde olduğu tespit edildi.

Başvuru anında 3-10p aralığında tespit edilen 42 hastadan (%26,4) 2 hastanın (%1,2) 3p< gerilemiş olduğu tespit edildi, 18 hastanın (%11,3) yine 3-10p aralığında olduğu tespit edildi, 22 hastanın (%13,8) ise 10p ve üzerinde olduğu tespit edildi.

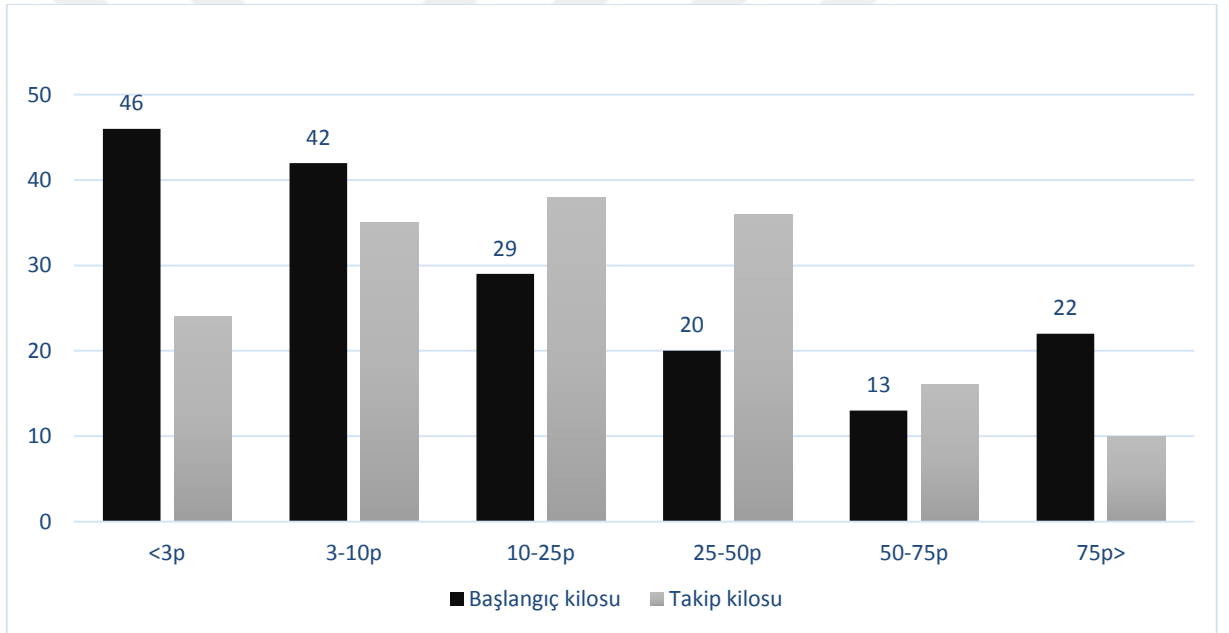
Başvuru anında 10-25p aralığında olduğu görülen 29 hastadan (%18,2) birinci yıl takiplerinde 5 hastanın (%3,1) 3-10p aralığına gerilediği, 1 hastanın ise (%0,6) 3p< gerilemiş olduğu tespit edildi.

Başvuru anında 25-50p aralığında olduğu görülen 20 hastadan (%12,5) birinci yıl takiplerinde 1 hastanın (%0,6) 3p< altına gerilediği, 4 hastanın (%2,4) 10-25p aralığına gerilediği tespit edildi.

Başvuru anında 50-75p aralığında olduğu görülen 13 hastadan (%8,1) 1. Yıl takiplerinde 4 hastanın (%2,5) 25-50p aralığına gerilediği ,9 hastanın ise (%5,6) 50-75p ve üstünde olduğu tespit edildi.

Başvuru anında 75-90p aralığında olduğu görülen 7 hastadan (%4,4) 1. Yıl takiplerinde 2 hastanın (%1,2) 25-50p aralığına gerilediği,5 hastanın 75-90p ve üstünde olduğu tespit edildi (Tablo 34-Şekil 5).

Şekil 5. Başvuru kilosu ve takip kilosu



Tablo 34. Hastaların başvuru anındaki ve birinci yıl takiplerindeki kiloları

Başvuru kilosu * 1. yıl kilosu										
		1. yıl kilosu								
		3p <	3-10p	10-25p	25-50p	50-75p	75-90p	90-97p	97p >	Total
Başvuru kilosu	3p <	20	12	11	3	0	0	0	0	46
	3-10p	2	18	10	11	1	0	0	0	42
	10-25p	1	5	13	6	3	1	0	0	29
	25-50p	1	0	4	10	4	1	0	0	20
	50-75p	0	0	0	4	8	1	0	0	13
	75-90p	0	0	0	2	0	3	1	1	7
	97p >	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Total		24	35	38	36	16	6	1	3	159

Çalışmaya alınan 160 hastanın başvuru boyu ve birinci yıl takiplerindeki boyları değerlendirildi. Bir hastanın takip boyu olmadığı için değerlendirilme dışı bırakıldı. Başvuru anında 3p< olan 43 hastadan (%27,0) 19 hastanın (%11,9) birinci yıl takiplerinde yine 3p< görüldü, 11 hasta (%6,9) 3-10p arasında olduğu görüldü, geriye kalan 13 hasta (%8,8) 10p ve üzerinde olduğu tespit edildi.

Başvuru anında 3-10p aralığında tespit edilen 30 hastadan (%18,8) 5 hastanın (%3,1) 3p< gerilemiş olduğu tespit edildi., 9 hastanın (%5,6) yine 3-10p aralığında olduğu tespit edildi, 16 hastanın (%10,0) ise 10p ve üzerinde olduğu tespit edildi.

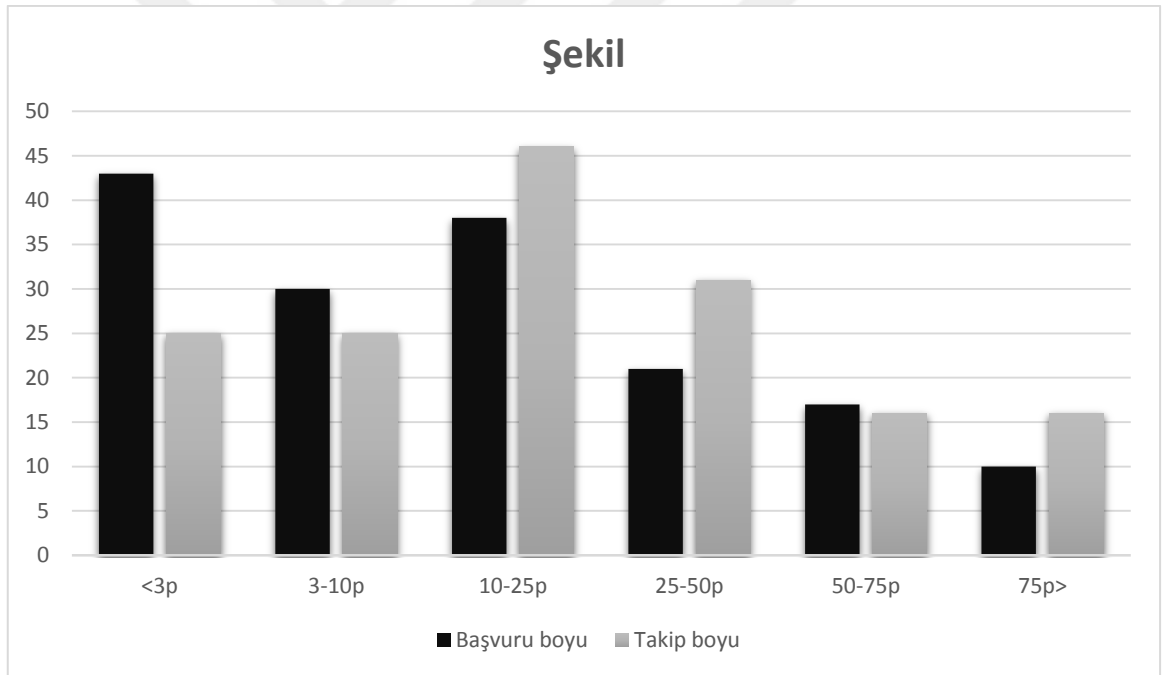
Başvuru anında 10-25p aralığında olduğu görülen 38 hastadan (%23,8) birinci yıl takiplerinde 5 hastanın (%3,1) 3-10p aralığına gerilediği, 1 hastanın ise (%0,6) 3p< gerilemiş olduğu tespit edildi.

Başvuru anında 25-50p aralığında olduğu görülen 21 hastadan (%13,2) birinci yıl takiplerinde 5 hastanın (%3,1) 10-25p aralığına gerilediği tespit edildi.

Başvuru anında 50-75p aralığında olduğu görülen 17 hastadan (%10,6) birinci yıl takiplerinde 7 hastanın (%4,4) 25-50p aralığına gerilediği tespit edildi.

Başvuru anında 75-90p aralığında olduğu görülen 8 hastadan (%5,0) birinci yıl takiplerinde 1 hastanın (%0,6) 25-50p aralığına gerilediği tespit edildi (Tablo 35-Şekil 6).

Şekil 6. Başvuru boyu ve birinci yıl boyu



Tablo 35. Hastaların başvuru anındaki boyları ve birinci yıl takiplerindeki boyları

Başvuru boyu * 1. yıl boyu									
		1. yıl boyu							
		3p <	3-10p	10-25p	25-50p	50-75p	75-90p	90-97p	Total
Başvuru boyu	3p <	19	11	10	2	1	0	0	43
	3-10p	5	9	11	4	0	0	1	30
	10-25p	1	5	20	6	3	2	1	38
	25-50p	0	0	5	11	3	2	0	21
	50-75p	0	0	0	7	8	2	0	17
	75-90p	0	0	0	1	1	5	1	8
	90-97p	0	0	0	0	0	1	1	2
Total		25	25	46	31	16	12	4	159

İlk başvuru anında yapılmış olan tam kan sayımında çalışmaya alınan 160 hastanın hemoglobin değerlerinin 5,2-16,6 gr/dl (ortalama 11±1,5 gr/dl) arasında değiştiği tespit edildi. Bu hastaların tamamına ferritin bakılmış olduğu tespit edildi. Ferritin değerleri 0,0-74 ng/ml arasında değişmekteydi (ortalama 16,0±14,1). Hastalardan demir eksikliği anemisi tanısı alanların sayısı 59(%36,8) olduğu görüldü. Hb, ferritin, MCV değerlerine bakılarak 11 (%6,8) hastanın tanı almamış ancak demir eksikliği anemisi hastalığı ile uyumlu olduğu

görüldü. Çalışmamız dahilinde bulunan 160 hastanın 70(%43,7)'i demir eksikliği anemisi hastalığı ile uyumlu labaratuvar bulguları gösterdiği görüldü.

Karaciğer enzimlerine bakılan 160 hastanın başvuru anındaki AST değerleri 8-83 IU/L (ortalama $32,3 \pm 12,0$ IU/L) olarak tespit edildi. Hastaların tamamının başvuru anındaki ALT değerleri 8-72 IU/L (ortalama $22,3 \pm 11,2$ IU/L) arasında değişiyordu. AST değerlerine bakılan hastalardan 23(%14,3) 'ünün AST yüksekliği olduğu görüldü. ALT değerlerine bakılan hastalardan 14 (%8,5)'ünün ALT yüksekliği olduğu görüldü.

160 hastanın başvuru anındaki hipokalsemi açısından değerlendirilmesinde kalsiyum aralığı 6-11 mg/dl (ortalama $9,1 \pm 0,6$ mg/dl) olarak tespit edildi. 11(%6,8) hastanın hipokalsemi'sinin olduğu görüldü .

160 hastanın başvuru anındaki hipofosfatemisi açısından değerlendirilmesinde fosfor aralığı 2-6 mg/dl (ortalama $4,3 \pm 0,7$ mg/dl) olarak tespit edildi. 8 (%5,0) hastanın hipofosfatemisi'nin olduğu görüldü. Bu hastaların 2 (%1,2)'si hem hipokalsemik hem de hipofosfatemik olduğu görüldü.

160 hastanın başvuru anındaki hipoalbuminemi açısından değerlendirilmesinde albumin aralığı 3-6 g/dl (ortalama $4,1 \pm 0,5$ g/dl) olarak tespit edildi. 2 (%1,2) hastanın hipoalbuminemi'sinin olduğu görüldü .

160 hastanın başvuru anındaki Tiroid fonksiyon testleri açısından değerlendirilmesinde hipotiroidi ya da hipertiroidi olan hasta saptanmadı.

Hastaların serum IgA düzeyleri değerlendirildi. Cinsiyet ve yaş referans aralıklarına göre hastaların 10 (%6,2)'unda serum IgA değerleri düşük saptandı. Bu hastalardan 3 hastanın selektif IgA eksikliği ve 1 inin immün yetmezlik tanısı daha önce aldığı görüldü. Ancak geriye kalan 6 hastanın serum IgA değerlerinin normalin altında olmasına rağmen bakılan antikorlarında negatiflik gözlenmediği görüldü.

Düzenli takip edilen 160 hastanın ilk kilo artış süreleri değerlendirildi. Bu sürenin 1-15 ay arasında (ortalama 5, 2 ay) olduğu görüldü. Hastaların düzenli olarak ünitemizde takip süreleri değerlendirildi. Bu sürenin 1-108 ay arasında olduğu görüldü.

Hastaların tanı aldıktan sonra 77 hastaya bakılmış olan HLA doku uygunluk antijenleri (DQ2 ve DQ8 homozigot-heterozigot) değerlendirildi. 9 (%11,7) hasta HLA negatif, 21 hasta (%27,3) DQ2 homozigot +, 40 hasta (%51,8) DQ2 heterozigot +, 5 hasta DQ8 homozigot +, 2 hasta DQ8 heterozigot + olarak saptandı.

Çalışmaya katılan başvuru anında ve takiplerinde 1. Yılda kemik dansitometrisi ile kemik yoğunluğu tespit edilen 124(%77,5) hastanın sonuçları değerlendirildi. Bu değerlendirme esnasında uluslararası kabul görmüş referans aralıkları kullanıldı (-2 < çok düşük kemik yoğunluğu, -2/-1 arası osteopeni, -1 ve üstü normal). Buna göre başvuru anında 43 hastanın (%34,6) çok düşük kemik dansiteli, 31 (%25) hastanın osteopeni, 50 (%40,3) hastanın normal aralıklar içinde olduğu görüldü (Tablo 36). Olguların ortalama Z skoru -1.5 ± 1.4 ve ortalama takip Z skoru -0.95 ± 1.17 olarak belirlenmiştir (Tablo 37). Takiplerinde kemik dansitometresi yapılarak kemik yoğunluğu 1. Yılında bakılan hasta sayısı 124(%77,5). Bu na göre 1. Yılda 24 (%19,4) hasta çok düşük kemik yoğunluğu, 33 hasta (%26,6) osteopeni, 67 hasta (%54) normal aralıkta olduğu görüldü (Tablo 38).

Tablo 36. Olguların kemik yoğunluğu

	Kemik yoğunluğu	n	%
	1/-1 Normal	50	40,3
	-1 / -2 osteopeni	31	25,0
	-2 < düşük kemik dansitesi	43	34,6
	Total	124	100,0

Tablo 37. Olguların kemik mineral dansitesi değerlendirmesi

	Hasta Sayısı (n)	Min.	Max.	Ortalama	SD
DEXA Z SKOR	160	-4.9	1.94	-1.5	1.4
DEXA Z SKOR TAKİP	160	-3.6	2.74	-0.95	1.17

Sd: Standart deviasyon

Tablo 38. Olguların takiplerindeki kemik yoğunluğu değerlendirmesi

	Takip kemik yoğunluğu	n	%
	1/-1 Normal	67	54,0
	-1 / -2 osteopeni	33	26,6
	-2< düşük kemik dansitesi	24	19,4
	Total	124	100,0

Olguların cinsiyete göre karşılaştırılmasında Z skoru ve Z skoru takipte istatiksels olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 39)

Tablo 39. Olguların cinsiyete göre kemik mineral dansitesi karşılaştırılması

	Kız		Erkek		p değeri
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
DEXA Z SKOR 1	-1.5	1.4	-1.5	1.3	0.870
DEXA Z SKOR TAKİP	-0.86	1.18	-2.1	1.1	0.384

Sd: Standart deviasyon

Olguların yaş grup dağılımına göre karşılaştırmasında Z skoru ve Z skoru takipte istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$)(Tablo 40).

Tablo 40. Olguların yaş grup dağılımına göre DEXA Z skoru değerlendirilmesi

	0-5 yaş		5-12 yaş		>12 yaş		p değeri
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
DEXA Z	-1.3	1.7	-1.6	1.3	-1.5	0.9	0.36
DEXA Z TAKİP	-0.7	1.2	-0.94	1.1	-1.2	0.9	0.24

Sd: Standart deviasyon

Çalışmaya katılan hastaların takiplerinde verilen çölyak diyetine uyumu değerlendirildi. Diyet uyumu olan 100 hasta (%62,5), diyete uymayan ise 60 hasta (%37,5) olarak tespit edildi. Hastaların Çölyak hastalığı antikorları ile değerlendirilen takiplerinde 60 hastanın (%37,5) halen antikor pozitifliğinin devam ettiği görüldü. Bu hastalardan 1 hasta immün yetmezlik olması nedeni ile değerlendirilme dışı bırakıldı, 2 hastanın ise selektif IGA eksikliği hastalığı olması nedeni ile dTG IGG antikoruna bakıldığı görüldü (Tablo 41).

Tablo 41. Hastaların takiplerindeki Çölyak belirleyici sonuçları

Takipdeki Çölyak marker	n	%
EMA IGA +	21	13,3
DTG IGA +	29	18,1
Anti ttg +	8	5
DTG IGG +	2	1,2
EMA IGA -	25	15,6
DTG IGG -	1	0,6
DTG IGA -	70	43,7
Anti TTG -	4	2,5
Total	160	100,0

Olguların diyet uyumu ile Çölyak belirleyici dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 42).

Tablo 42. Olguların diyet uyumuna göre Çölyak belirleyici dağılımı

Çölyak Marker	Diyet Uyumu Olan		Diyet Uyumu Olmayan		Toplam n (%)	p değeri
	Hasta Sayısı	Yüzdesi	Hasta Sayısı	Yüzdesi		
	n	%	n	%		
EMA IGA+	37	%23,1	22	%13,8	59(%36,9)	0,67
DTG IGA+	28	%17,5	19	%11,9	47(%29,4)	
Anti TTG+	30	%18,8	16	%10,0	46(%28,8)	
DTG IGG+	3	%1,9	2	%1,2	5(%3,1)	
EMA IGA-	2	%1,2	-	-	2(%1,2)	
DTG IGG-	-	-	1	%0,6	1(%0,6)	
Toplam	100	%62,5	60	%37,5	160(%100)	

İnce barsak biyopsi sonuçlarına göre olguların 2(%1,5)'si marsh evre 1, 8 (%6,1)'i marsh evre 2, 47 (%35,9)'si marsh evre 3a, 59 (%45)'u marsh evre 3b, 15 (%11,5)'i marsh evre 3c ile uyumlu idi (Tablo 43).

Tablo 43. Olguların Marsh-Oberhuber dağılımı

Patoloji	n	%
Marsh 1	2	1,5
Marsh 2	8	6,1
Marsh 3a	47	35,9
Marsh 3b	59	45,0
Marsh 3c	15	11,5
Total	131	100,0

Olguların cinsiyete göre Marsh-Oberhuber dağılımında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 44).

Tablo 44. Olguların patolojik örneklerinin cinsiyete göre Marsh-Oberhuber sınıflamasına göre dağılımı

Marsh-Oberhuber	Kız		Erkek		Toplam n (%)	p değeri
	Hasta Sayısı n	Yüzdesi %	Hasta Sayısı n	Yüzdesi %		
Evre 2	6	%4,6	2	%1,5	8(%6,1)	0,484
Evre 3a	32	%24,4	15	%11,5	47(%35,9)	
Evre 3b	39	%29,8	20	%15,3	59(%45,0)	
Evre 3c	13	%9,9	2	%1,5	15(%11,5)	
Toplam	90	%70,2	39	%29,8	129(%100)	

Olguların yaş grup dağılımına göre Marsh-Oberhuber sınıflaması arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 45).

Tablo 45. Olguların yaş grup dağılımına göre Marsh-Oberhuber değerlendirilmesi

Marsh-Oberhuber	0-5 yaş n(%)	5-12yaş n(%)	>12 yaş n(%)	Toplam n(%)	p değeri
Evre 2	1 (%0,8)	4(%3,1)	3(%2,3)	8(%6,1)	0,432
Evre 3a	12(%9,2)	23(%17,6)	12(%9,2)	47(%35,9)	
Evre 3b	12(%9,2)	35(%26,7)	12(%9,2)	59(%45,0)	
Evre 3c	5(%3,8)	10(%7,6)	-	15(%11,5)	
Toplam	31(%23,7)	73(%55,7)	27(%20,6)	131(%100)	

Olguların diyet uyumuna göre Marsh-Oberhuber dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 46).

Tablo 46. Olguların diyet uyumuna göre Marsh-Oberhuber dağılımı

Marsh-Oberhuber	Diyet Uyumu Olan		Diyet Uyumu Olmayan		Toplam n (%)	p değeri
	Hasta Sayısı	Yüzdesi	Hasta Sayısı	Yüzdesi		
	n	%	n	%		
Evre 2	4	%3,1	4	%3,1	8(%6,1)	0,693
Evre 3a	27	%20,6	20	%15,3	47(%35,9)	
Evre 3b	38	%29,0	21	%16,0	59(%45)	
Evre 3c	9	%6,9	6	%4,6	15(%11,5)	
Toplam	78	%61,1	51	%38,9	129(%100)	

Olguların tipik atipik semptomla göre Marsh-Oberhuber dağılımında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 47).

Tablo 47. Olguların tipik atipik semptomu göre Marsh-oberhuber dağılımı

Marsh-Oberhuber	Tipik Semptomu Olan		Atipik Semptomu Olan		Toplam n(%)	p değeri
	Hasta Sayısı	Yüzdesi	Hasta Sayısı	Yüzdesi		
	n	%	n	%		
Evre 2	3	%2,4	5	%4,1	8(%6,5)	0,857
Evre 3a	21	%17,1	21	%17,1	42(%34,1)	
Evre 3b	22	%17,9	34	%27,6	56(%45,5)	
Evre 3c	7	%5,7	8	%6,5	15(%12,2)	
Toplam	53	%43,9	68	%56,1	121(%100)	

Olguların Marsh-Oberhuber sınıflaması ile karın ağrısı arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ($p=0,021$). Karın ağrısı en sık Marsh-Oberhuber Evre 3a'da saptandı (Tablo 48).

Tablo 48. Olguların Marsh-Oberhuber sınıflamasına göre semptom dağılımı

	Evre 2 n(%)	Evre 3a n(%)	Evre 3b n(%)	Evre 3c n(%)	Toplam n(%)	p değeri
Karın Ağrısı	4(%3,1)	18(%13,7)	17(%13,0)	7(%5,3)	46(%35,1)	0,021
İshal	-	3(%2,3)	5(%3,8)	3(%2,3)	11(%8,4)	0,595
Kabızlık	1(%0,8)	3(%2,3)	4(%3,1)	-	8(%6,1)	0,744
Kilo Alamama	-	11(%8,4)	17(%13,0)	1(%0,8)	30(%22,9)	0,246
Boy Kısalığı	-	4(%3,1)	6(%4,6)	1(%0,8)	11(%8,4)	0,679
Kusma	-	1(%0,8)	-	-	1(%0,8)	0,902
Şişkinlik-Karın	1(%0,8)	1(%0,8)	-	1(%0,8)	3(%2,3)	0,237
Kilo Kaybı	-	-	1(%0,8)	-	1(%0,8)	0,929
Halsizlik-Yorgunluk	-	1(%0,8)	1(%0,8)	1(%0,8)	3(%2,3)	0,464
Gaita Kaçırma	1(%0,8)	-	-	-	1(%0,8)	0,361
Solukluk	-	-	2(%1,5)	-	2(%1,5)	0,483
Kanlı Dışkılama	-	-	1(%0,8)	-	1(%0,8)	0,786
Ağız Kokusu	-	-	1(%0,8)	-	1(%0,8)	0,671
Kaşıntı	-	-	1(%0,8)	-	1(%0,8)	0,801
Tarama	-	5(%3,8)	3(%2,3)	-	1(%0,8)	0,267
İştahsızlık	1(%0,8)	-	1(%0,8)	1(%0,8)	3(%2,3)	0,168

Olgulara eşlik eden hastalıklardan demir eksikliği anemisi ile Marsh-Oberhuber sınıflaması arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı (p=0,04). Demir eksikliği anemisi en sık Marsh-Oberhuber Evre 3c'de görüldü. (Tablo 49)

Tablo 49. Olgulara eşlik eden ek hastalıkların Marsh-Oberhuber sınıflamasına göre dağılımı

	Evre 2 n(%)	Evre 3a n(%)	Evre 3b n(%)	Evre 3c n(%)	Toplam n(%)	p değeri
Demir Eks.Anemisi	3(%4,2)	13(%18,3)	23(%32,4)	4(%5,6)	43(%60,6)	0,043
Otoimmün Tiroit	-	1(%1,4)	1(%1,4)	-	2(%2,8)	0,446
H.Pylori gastriti	-	3(%4,2)	5(%7,0)	1(%1,4)	9(%12,7)	0,149
İmmün Yetmezlik	-	-	1(%1,4)	-	1(%1,4)	0,365
Alerjik Rinit	-	-	-	1(%1,4)	1(%1,4)	0,705
Tip 1 DM	-	4(%5,6)	-	1(%1,4)	5(%7,0)	0,265
Aort Stenozu	-	-	1(%1,4)	-	1(%1,4)	0,342
Serebral Palsi	-	1(%1,4)	-	-	1(%1,4)	0,512
Selektif IgA Eks.	-	-	1(%1,4)	-	1(%1,4)	0,384
Ürtiker	1(%1,4)	-	-	-	1(%1,4)	0,656
Astım	1(%1,4)	-	-	-	1(%1,4)	0,632
Dilate Kardiyomyopati	-	1(%1,4)	-	-	1(%1,4)	0,595
Dikkat ve Akt.Bozukluğu	-	-	1(%1,4)	-	1(%1,4)	0,744
Hidronefroz	-	-	1(%1,4)	-	1(%1,4)	0,846
B12 Eksikliği	-	-	1(%1,4)	-	1(%1,4)	0,679
Orak Hücreli Anemi	-	1(%1,4)	-	-	1(%1,4)	0,902

Olguların ortalama şikayet başlangıç yaşı ve ortalama diyet başlangıç yaşı ile Marsh-Oberhuber Sınıflaması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 50).

Tablo 50. Olguların Marsh-Oberhuber sınıflamasına göre demografik özellikleri

	Evre 2	Evre 3a	Evre 3b	Evre 3c	p değeri
	Ort.±SD*	Ort.±SD*	Ort.±SD*	Ort.±SD*	
Şikayet Başlangıç Yaşı	8,3±4,8	6,9±3,9	7,2±3,3	6,2±3,1	0,662
Diyet Başlangıç Yaşı	10,8±5,2	8,5±4,3	9,1±3,7	7,4±3,2	0,280

Sd: Standart deviasyon

Olguların Z skor takip gruplarında dağılımı ile Marsh-Oberhuber Sınıflaması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,01$). -1 ile -2 arasındaki Z skoru en sık Evre 3a'da gözlemlendi (Tablo 51).

Tablo 51. Olguların Z skor takip gruplarında dağılımına göre Marsh-Oberhuber değerlendirilmesi

Marsh-Oberhuber	-1 üzeri n(%)	-1 ile -2 arası n(%)	-2 altı n(%)	Toplam n(%)	p değeri
Evre 2	3 (%3)	1(%1)	2(%2)	6(%5,9)	
Evre 3a	12(%11,9)	15(%14,9)	10(%9,9)	37(%36,6)	
Evre 3b	31(%30,7)	5(%5)	9(%8,9)	45(%44,6)	
Evre 3c	9(%8,9)	2(%2)	-	11(%10,9)	
Toplam	55(%55,4)	23(%23,8)	21(%20,8)	99(%100)	

Olguların Z skor gruplarında dağılımı ile Marsh-Oberhuber Sınıflaması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$) (Tablo 52).

Tablo 52. Olguların Z skor gruplarında dağılımına göre Marsh-Oberhuber değerlendirilmesi

Marsh-Oberhuber	-1 üzeri n(%)	-1 ile -2 arası n(%)	-2 altı n(%)	Toplam n(%)	p değeri
Evre 2	2 (%1,9)	2(%1,9)	2(%1,9)	6(%5,8)	0,763
Evre 3a	11(%10,6)	9(%8,7)	18(%17,3)	38(%36,5)	
Evre 3b	21(%20,2)	10(%9,6)	16(%15,4)	47(%45,2)	
Evre 3c	6(%5,8)	1(%1,0)	4(%3,8)	11(%10,6)	
Toplam	40(%39,4)	22(%21,2)	40 (%39,4)	102(%100)	

TARTIŞMA

Çölyak hastalığı çocukluk çağında en sık görülen malabsorbsiyon nedenlerinin başında gelir. Klasik klinik bulgular malabsorpsiyon nedeniyle ortaya çıkan büyüme gelişme geriliği, ishal, karın şişliği, yağlı dışkılama gibi klinik bulgulardır. Son yıllarda klasik olmayan (atipik) veya gastrointestinal sistem dışı bulgulara daha sık rastlandığı belirtilmektedir. Atipik klinik bulgular arasında boy kısalığı, puberte gecikmesi, tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, aftöz stomatit, hipertransaminazemi, artrit, alopesi, dental enamel hipoplazisi, gastroözofageal reflü ve kabızlık gibi yakınmalar görülebilir⁵⁴.

Çölyak hastalığı, patogeneğinde hem çevresel hem de genetik faktörlerin neden olduğu hastalıklara en iyi örneklerden biridir⁵⁵. Son 20-25 yıl içerisinde hastalığın etiyopatogenezinin anlaşılmasıyla birlikte tanı ve tedaviye yanıtı değerlendirmede çok yardımcı olan EMA ve dTG IgA ve dTG IgG gibi özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek testler geliştirilmiştir. Bu testlerin yapılmaya başlamasından sonra hastalığın düşünülen aksine oldukça sık görüldüğü, geniş bir klinik spektruma sahip olduğu anlaşılmıştır. Bunun da ötesinde hastalığın herhangi bir gastrointestinal bulgu olmaksızın tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, alopesi ve izole boy kısalığı, hatta obesite gibi çok farklı klinik bulgularla ortaya çıkabileceği anlaşılmıştır⁵⁶.

Hastalarımız arasında kız-erkek oranı kız lehine daha fazla saptandı. Hastalığın kızlarda daha fazla görülmesinin, baba kökenli HLA-DQ allellerinin tam bilinmeyen epigenetik modifikasyonu ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür³². İnterlökin 174G/C gen polimorfiziminin kız cinsiyetinde Çölyak Hastalığı'na yatkınlığı artırdığını öne sürülmektedir⁵⁷. Megiorni ve ark.³² HLA-DQ8 ve HLA-DQ2 alleli bulunmayan grupta ise bilinenin tersine kızların erkeklere oranının (K:E=0,7) düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da HLA alleli bulunmayan hastalarımızın oranı yapılmış olan bu çalışma ile uyumluydu(K:E=0,8).

Dünya genelinde Çölyak hastalığı tanısı alan çocuklarda gözlenen en sık semptomlar değerlendirildiğinde, Kanadalı çocuklarda karın ağrısı %90 olarak bildirilmiş, ishal ve karın şişliği bunu takip ettiği saptanmış⁵⁸. Ülkemizde Kuloğlu ve ark., Çölyak hastalığı bulunan 109 çocuğu retrospektif olarak başvuru

şikayetleri değerlendirilmiş, ishal %53,2, solukluk %40,4 kilo azlığı %34,8, boy kısalığı %31,2 tespit edilmiştir⁵⁹. Demir ve ark., yaptığı çalışmaya göre yaşları 10 ay-16 yaş arasında değişen 104 Çölyak hastasında en yaygın semptom ishal %81,7, karın şişkinliği %60,6, boy kısalığı %42,2 tespit edilmiştir⁶⁰. Masjedizadeh ve ark., yaptığı çalışmaya göre yaşları 10-70 yıl arasında değişen 52 Çölyak hastası retrospektif çalışma ile değerlendirilmiş; ishal ve kilo kaybı %78,8, halsizlik %73,1, solukluk %65,4 iştahsızlık %40,4, karın şişkinliği %32,7, gelişme geriliği %23,1 tespit edilmiştir⁶¹. Türkiyede yapılan diğer bir çalışmada ise Kondolot ve ark., 2004-2005 yılları arasında yaşları 6 ay-13 yıl arasında değişen 52 hastayı retrospektif olarak değerlendirmiş, hastaların başvuru semptomlarını; ishal %69,2, karın şişkinliği %57,7, büyüme geriliği %50, iştahsızlık %42,3 kilo alamama %36,5, karın ağrısı %34,6, kusma %32,7, boy kısalığı %19,2, kabızlık %9,6 bulmuş, hiçbir şikayeti olmayan hastaların oranını ise %3,8 olarak tespit etmişler. Canales ve ark., yaptığı çok merkezli bir çalışmada başvuru sırasında en sık yakınma olarak ishal %51 oranında tespit etmişlerdir⁶³. Dinler ve ark., 2000-2007 yılları arasında 87 Çölyak hastası ile yaptığı çalışmada başvuru sırasında en sık yakınma olarak ishali %96,3 tespit etmişlerdir⁶⁴. Hastaların başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde farklı çalışmalar farklı oranlarda, ancak büyük oranda benzer şikayetlerle karşımıza çıkmakta⁶⁵. Bizim çalışmamızda karın ağrısı en sık başvuru nedeni olarak saptanmış, bunu büyüme geriliği, ishal, kabızlık, izole boy kısalığı izlemekte olup yapılan diğer çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Bu çalışmalar gösteriyor ki Çölyak hastalığı geniş bir başvuru yelpazesine sahiptir. Bu nedenle tanı almış hastaların buzdüğünün görünen yüzü olduğu unutulmamalı, bu semptomlarla başvuran hastalarda Çölyak hastalığı olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu semptomlar birçok gastrointestinal hastalığın başvuru semptomlarıyla örtüşmektedir. Bizim çalışmamızda dünyanın birçok yerinde yapılan çalışmalarda gösteriyor ki; bu semptomlarla başvuran hastaların Çölyak hastalığı olabileceği düşünülmeli ve hastalar bu açıdan da değerlendirilmelidir.

Kondolot ve ark.,⁶² hastaların başvuru yakınmalarının yaşlara göre dağılımı yapılarak ishal yakınmasının yaş ilerledikçe azaldığı, 12 yaş üzerindeki hastalarda en sık başvuru yakınmasının büyüme geriliği olduğu sonucuna ulaşmıştır. Bizim çalışmamızda tespit edilen başvuru semptomları da

literatürdeki bu çalışmayla benzerlik göstermektedir. Yaş gruplarına göre hastaları değerlendirdiğimizde 5 yaş altında ishal ve karın ağrısı, 5 yaş ve üstünde büyüme geriliği, en sık başvuru şikayeti olarak saptandı. 12 yaş üstünde ise karın ağrısı ve büyüme geriliği en sık başvuru şikayeti olarak saptandı. 12 yaş ve üzerinde ishal şikayeti olan hastaların oranının ciddi şekilde azaldığı saptandı. İshal şikayetinin çalışmamızda düşük oranda kalmasının nedeni olarak 5 yaş altı başvuru oranının düşük olması olarak değerlendirildi. Bir sebep te toplum ve hekimlerin uzamış ishale standart enfeksiyöz nedenler dışında Çölyak hastalığı bilincinin artırılması gerekliliğidir.

Çölyak Hastalığı'na bağlı daha çok klinik olarak kronik ishal, karın şişkinliği, iştahsızlık gibi tipik gastrointestinal bulgular süt çocukları ve küçük çocuklarda seyreder⁴. Bir çalışmada Balamtekin ve ark.⁵⁶, 220 Çölyak hastalığı olan hastada şikayet sıklığını araştırmış ve hastaların 129'unda (%58,6) gastrointestinal bulgular, 76'sında (%34,6) gastrointestinal sistem dışı bulgular, 15'inde (%6,8) sessiz bulgular olduğunu saptamıştır. Çocukların herhangi bir gastrointestinal yakınma olmaksızın boy kısalığı, tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, alopesi, baş ağrısı gibi gastrointestinal sistem dışı bulgularla başvurması durumu atipik prezentasyon olarak tanımlanmaktadır⁶⁶. Klasik olmayan bulgular genellikle 5-6 yaştan sonra ortaya çıkmaktadır⁶⁷. Telega ve ark., yaptığı bir çalışmada yedi yaşından sonra hastaların yarısından fazlası atipik prezentasyon olarak bilinen hastalığın bu formu ile başvurmuş ve tanı almışlar⁶⁶. Bizim çalışmamızda atipik semptomu olan olgularda ortalama yaş, ortalama şikayet başlangıç yaşı ve ortalama glutensiz diyet başlangıç yaşı tipik semptomu olan olgulara göre daha yüksek saptanmış olması Telega ve ark 'nın çalışması ile benzerlik göstermektedir. Bu bulgu hastalarımızda büyümenin etkilenmeden önce hastalığın saptanması gerektiğini, bunun için de bölgesel taramalar yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Atipik semptomla başvuran hastaların geçmişte tipik semptomlarının olmuş olabileceği düşünüldüğünde; Çölyak Hastalığı ile ilgili toplum ve hekim bilincinin oluşturulmasının ne kadar önemli olduğu çalışmamızda atipik semptomlarla başvuran hasta oranının yüksekliğiyle açıklanabilir. Bizim çalışmamızda da Balamtekin ve ark. yapmış olduğu çalışma gibi kardeş taraması esnasında saptanan hasta sayısının

azımsanmayacak oranda olduğu ve bu hastaların hiç bir semptom vermediği (sessiz) saptandı.

Erken çocukluk döneminden sonra Çölyak Hastalığı'nın atipik bulgular olarak bilinen dermatitis herpetiformis, demir tedavisine dirençli demir eksikliği anemisi, osteoporoz ve raşitizm, diş mine bozuklukları, artrit, infertilite, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik gibi gastrointestinal sistem dışı bulgularla tanı alma sıklığı artar. Çölyak hastalığı'nda görülebilen başlıca nörolojik bulgular ise ataksi, epilepsi, nöropati, baş ağrısı, öğrenme bozukluklarıdır⁶⁸. Anemi Çölyak hastalığı'nın en yaygın görülen hematolojik anormalliğidir ve tanıda prevalansı %12-69 arasında değişmektedir⁶⁹. Ağızdan demir tedavisine dirençli demir eksikliği anemisi, özellikle çocuk hastalarda Çölyak hastalığı'nın ilk ve tek bulgusu olabilir. Hatta subklinik(sessiz) Çölyak hastalığı'nın ilk klinik bulgusu olabilmektedir⁷⁰. Aneminin patogenezi genellikle demir veya vitaminlerin malabsorbsiyonuna bağlıdır⁶⁹, ancak Gastrointestinal sistemden gizli kan kayıpları da diğer bir neden olabilir⁷³. İntestinal enterositlerin dökülmesi, diyet demirinin malabsorbsiyonu ve nadiren Gastrointestinal kanama ile demir kaybı, Çölyak hastalığı'nda demir eksikliği anemisinin patogenezinde katkıda bulunabilir⁷⁴. Ülkemizde çocuk hastalıkları polikliniğine başvuran hastaların alındığı bir çalışmada 2-6 yaş arası cocuklarda demir eksikliği anemisi saptanma sıklığı %38,8 bulunmuştur⁷¹. Eroğlu ve arkadaşları ise Ankara ilindeki çalışmada 2-6 yaş grubunda demir eksikliği anemisi sıklığını %19,1 olarak saptamışlardır⁷². Ülkemizde Gönen ve ark., erişkinlerde yaptığı bir çalışmada ise demir eksikliği için duodenal biyopsiler ile taranan hastaların %3'ünde Çölyak hastalığı saptanmıştır⁷⁵. Ülkemizde Kalaycı ve ark., çocuklarda yaptığı başka bir çalışmada ise bu oran % 4,4 olarak bulunmuştur⁷⁶. Ertekin ve ark.'nın yaptığı çalışmada demir eksikliği anemisi ile başvuran çocuk hastaların %21,3'ünde Çölyak hastalığı tespit edilmiştir⁷⁷. Bizim çalışmamızda eşlik eden hastalıklardan demir eksikliği anemisi (53/%62,4) literatür ile benzer olarak en sık saptandı. Ancak çalışmamızda 5 yaş altındaki hastalarda anemi görülme sıklığı, diğer yaş gruplardaki bulgulara oranla daha düşük bulunmuştur (14/%29,1). Yaş grup dağılımı arasında demir eksikliği anemisi en sık 5-12 yaş arasında görüldü. Çalışmamızda demir eksikliği anemisinin 5 yaş-12 yaş aralığında en yüksek görülme nedeni olarak hastaların demir eksikliği tedavi

sürelerinin uzun sürmesinin yanında, Çölyak hastalığı düşünülmesi ile ilgili gerekli eğitimlerin, bilinçlenmenin eksikliği olduğu düşünüldü. Ki bu durum dünyada da pek farklı değil. Halen tanı almış hastaların tanı almamış hastalardan kat kat daha düşük olduğu düşünüldüğünde demir eksikliği anemisi olan hastaların Çölyak hastalığı açısından değerlendirilmesi gerektiği açıktır. Anemi, Çölyak hastalığının ciddi olduğunun kanıtıdır. Çölyak hastalığı ile birlikte olan demir eksikliği anemisinin tedavisi glutensiz diyetle birlikte demir depoları dolana kadar demir desteği yapmaktır. Bu süreç hgb değerini normale getirmek için bir yıl kadar sürebilir⁶⁹. Glutensiz diyet ile bile aneminin çoğu olguda düzeldiği yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir^{69,77}.

Demir proksimal ince barsaktan emilir ve emilim sağlam mukozal yüzey ve intestinal asiditeyi içeren çeşitli faktörlere bağlıdır. Demir eksikliği anemisine, mukozal hasarın ve mikroskobik kanamaların neden olduğu düşünüldüğünde ilerleyen Marsh evrelerinde daha fazla gizli kanama ve anemi riski olması beklenir. Yapılan bir çalışmada ilerleyen Marsh evresi ile gizli kanama riski arasında doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir. Marsh 3A evresinde %25 hastada gizli kanama tespit edilirken, Marsh 3C evresinde %54 hastada gizli kan bulunmuştur⁷³. Literatür incelendiğinde bu gizli kanamaların erişkinlerde çocuklara oranla daha fazla olduğu, en çok yeni tanı almış Çölyak hastalarında saptandığı ve %60–75 hastada glutensiz diyet ile tamamen ortadan kalktığı saptanmıştır⁷⁸. Yapılan çalışmalarda da belirtildiği gibi bizim çalışmamızda da olgulara eşlik eden hastalıklardan demir eksikliği anemisi ile Marsh-Oberhuber sınıflaması arasında, demir eksikliği anemisi en sık Marsh-Oberhuber Evre 3c'de görüldü. Marsh Evre 3c'de Hgb, Hct ve ferritin en düşük olarak saptandı. Glutenle temasın en kısa sürede kesilmesi, erken evrelerde hastalığın yakalanması aneminin şiddeti ve kolay tedavi edilebilirliği ile komplikasyonlarını azaltacaktır.

Çölyak hastalığında etkilenen sistemler içinde kemik ve iskelet sistemi önemli bir yer tutmaktadır. İnce barsağın proksimalinde meydana gelen mukoza harabiyeti nedeniyle kalsiyum emilimi bozulmakta ve serum kalsiyum konsantrasyonu düşmektedir⁸⁰. Kalsiyum dengesini sağlamak amacıyla parathormon salgısı artmakta ve parathormon kemiği resorbe ederek kalsiyumun kemikten dolaşıma hareketini arttırmaktadır. Vitamin D ve kalsiyum

emiliminin bozukluğu en önemli kemik patolojisi nedenlerindedir ve Çölyak hastalığı ile olan ilişkisi belirgindir⁸¹. Mikro besinlerin eksikliği de (vitamin A, C, E, K ve fosfor, florür, demir, çinko gibi metaller) Çölyak hastalığı'nda Osteoporoz gelişiminde minör rol oynarlar. Zanchi ve ark.⁸² tedavisiz 54 Çölyak hastalığı olan çocukta yaptıkları DEXA taramasında %18 oranında osteopeni (Z skoru -2 SD ile -1 SD arası) tespit etmişlerdir. Keaveny ve ark., ise osteopeni ve osteoporoz oranını %68, tek başına osteoporoz oranını ise %36 olarak bildirilmiştir⁸³. Osteoporoz tedavi edilmemiş Çölyak hastalığı'nın iyi bilinen bir komplikasyonudur. Bu konuda literatürde çok sayıda çalışma mevcuttur. İdiopatik osteoporoz olan olgularda %12 oranında Çölyak hastalığı seropozitivitesi bildirilmiştir. Çölyak hastalığı'nda %70-80 oranında osteopeni ve osteoporoz görülmektedir. Bu oran erişkin ve çocuk hastalarda benzerdir . Tau ve ark.⁸⁴ yaşları 1 ile 11 arasında değişen 24 Çölyak hastalığı tanılı hastaya yapılan lomber vertebra DEXA ölçümünde Z skoru değerlerinin oldukça düşük olduğunu (-1,36±1,20) saptamışlardır. Bu çalışmada olguların % 17'sinin Z skorunun -2'den daha düşük olduğu ortaya çıkmıştır. 6 aylık glutensiz diyet sonrasında ise hastaların kemik yoğunluğunda iyileşme olduğunu bu nedenle Çölyak hastalığı olan ve glutene kısa süre maruz kalmış çocuklarda kemik metabolizması için ileri tetkiklerin gereksiz olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda %34,6 hastada osteoporoz, %25 hastada osteopeni saptanmıştır. Çalışmamız literatürdeki bu çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda birinci yıl takiplerinde hastaların glutensiz diyet sonrası, %19,4 osteoporoz, %26,6 hastanın osteopenik olduğu saptandı. Bu da yapılan çalışmalarla bizim çalışmamızın glutensiz diyet sonrası kemik yoğunluğundaki iyileşme karşılaştırıldığında uyumlu olduğu ve sadece glutensiz diyet verilmesi ile bile kemik yapısının normale yaklaşabildiği saptandı. Osteopeni hasta sayısı artışındaki neden ise hastaların birinci yıl takiplerinin alınmış olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Muhtemelen diyet uyumu olan hastaların ileri dönemlerde normal kemik dansitesine ulaşabileceği bu nedenle diyet uyumunun devam etmesi önerilmektedir. Kalaycı ve ark., yeni tanı alan Çölyak hastaları'nın %66,7'sinde Z skoru -1.0 altında (osteopeni+osteoporoz) bulunmuş ve osteopeni veya osteoporoz saptanan hastaların yarısında bir yıl sonra Z skoru normale dönmüştür⁸⁵. Molteni ve ark.'nın⁸⁶ erişkinlerde yaptıkları çalışmada çocukluk çağında tanı alıp tedavi başlanan hastaların adolesan

dönemde ölçülen KMD değerleri, kontrol grubundaki değerlere benzer bulunmuştur. Manzaranes ve ark.⁸⁷ yaptıkları çalışmada erişkin başlangıçlı Çölyak hastalığı'nda duodenal mukozada ki villöz atrofinin düşük KMD ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da osteopeni sıklıkla evre 3A da ve osteoporoz ise evre 3A, evre 3B de saptandı. Sonuç olarak, Çölyak hastalığı ile Osteoporoz arasında direk ve dolaylı olarak osteoporoz gelişimini kolaylaştıran bir ilişki mevcuttur. Hastalığın hangi evresinde olursa olsun Osteoporoz mutlaka taranmalı ve uygun bir şekilde tedavi edilmelidir. Bizim çalışmamızda olduğu ve diğer çalışmalarında bunu teyit ettiği gibi ; sadece glutensiz diyete bağlı kalmak bile osteoporoz ve osteopeni gelişimini engeller. Bu nedenle Çölyak hastalığının erken teşhis ve tedavisi gerekmektedir.

Üzerinde en çok çalışılan durumlardan biri Tip 1 DM ile Çölyak hastalığı'nın ilişkisidir. Tip 1 DM'lu hastaların ortalama %5-10'unda dTG antikor pozitifliği mevcuttur, ince bağırsak biyopsisinde %75'e varan oranda anormal bulgu tespit edildiği bildirilmiştir. Çölyak hastalığı ve Tip 1 DM ortak HLA genotipi paylaşmaktadır. Tip 1 DM için en yüksek riske sahip HLA genotipleri HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 Çölyak hastalarının sırasıyla %95-98 ve %2-8'unda bulunmaktadır. Bundan dolayı iki hastalık arasındaki ilişki daha çok paylaşılan genetiğe bağlanmaktadır. HLA-DQ2 homozigot Tip 1 DM'lu hastaların %33'ünde doku transglutaminaz antikor pozitifliği mevcuttur. Buna karşılık olarak, HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 negatif Tip 1 DM'lu hastaların sadece %1'inde Çölyak hastalığı antikorları mevcuttur. Çölyak hastalığı'nın erken tanısı ve glutensiz beslenme ile büyüme ve diyabet kontrolü daha iyi olmaktadır . Collin ve ark. çocuklarda yapmış olduğu çalışmada Çölyak hastalarında tip 1 DM sıklığı %5,4 iken kontrol grubunda %1,5 olarak bulunmuştur⁸⁸. Peretti ve arkadaşlarının⁸⁹ 284 tip 1 DM'lu çocukta yaptıkları çalışmada; hastaların 11'inde dTG pozitifliği saptanmış. Antikor titresini yüksek olan hastalarda biyopsi sonuçları da Çölyak hastalığı tanısını doğrulamıştır. Finlandiya'da tip 1 diabet tanılı 215 çocuk hastada yapılan taramada Çölyak hastalığı prevalansı %2,3 olarak bulunmuştur⁹⁰. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada EMA kullanılarak 211 tip 1 diabetik hasta taranmıştır. Bu çalışmada Çölyak hastalığı prevalansı % 1,4 olarak bildirilmiştir⁹¹. İtalya da 1114 tip 1 DM tanılı

hastaya AGA ve EMA kullanılarak taranan bir çalışmada Çölyak hastalığı prevalansı %6,4 olarak bulunmuştur⁹². Çalışmamızda Çölyak hastalığı'na %5.9 oranında DM eşlik etmekteydi. Bu oran yapılan bazı çalışmalarla benzer olarak saptandı. Tip 1 DM'li hastaların ortak HLA genotipi taşımaları, bu hastalarda Çölyak hastalığı'nın rutin taranması gerektiğini göstermektedir. Bu taramalar ortaya çıkmamış Çölyak hastalarını saptamada önemli bir adım olacaktır.

Tip 1 DM'deki cinsiyet dağılımı çeşitli çalışmalarda farklılık göstermektedir. Hastalığın yüksek olduğu Finlandiya ve Norveç gibi ülkelerde erkeklerde daha sık olarak tespit edilmişken, insidansın düşük olduğu İsrail ve Polonya gibi ülkelerde kızlarda daha siktir⁹³. Kandemir ve arkadaşlarının yaptığı, farklı yerlerden göçlerin alındığı bir bölgede 1969-1991 yılları arasında 477 olguyu kapsayan geniş tabanlı, epidemiyolojik çalışmada, diyabet tanı yaşınının 12-14 yaş grubu arasında pik yaptığı ve cinsler arasında farklılık olmadığı gösterilmiştir⁹⁴. Bizim çalışmamızda da Tip 1 DM'deki cinsiyet dağılımı açısından farklılık saptanmadı.

Çölyak hastalarının %6-10' unda nörolojik sisteme ait komplikasyonlar görülmektedir. Çölyak hastalığı'nın seyrinde serebellar ataksi, periferik nöropati ve epilepsi başta olmak üzere baş ağrısı, miyelopati, miyopati, demans, algı bozuklukları, dikkat eksikliği ve psikiyatrik bozukluklar bildirilmiştir . Çölyak hastalığı ve nörolojik tutulum arasındaki mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak son zamanlarda gluten toksisitesi, nöroprotektif elementlerin malabsorbsiyonu, enfeksiyonlar, toksinler gibi bir çok farklı patogenetik mekanizmaların ileri sürülmesine karşın periferik ve santral sinir sistemine lenfosit infiltrasyonunun gösterilmesi, beyin omurilik sıvısında inflamatuvar hücrelerin görülmesi, dolaşımda otoantikörlerin saptanması, glutensiz diyet ile immünomodülatör tedaviye cevap alınması gibi durumların olması nedeniyle otoimmünite en yaygın görüş olarak benimsenmektedir. Vasküler endotel bütünlük ve hücrel apoptozisten sorumlu olduğu düşünülen aynı zamanda majör otoantijen olan doku tansglutaminaza karşı gelişen antikörlerin genetik yatkınlık zemininde otoimmün mekanizmaları tetiklediği düşünülmektedir³¹.

Çölyak hastalığı olan çocuklarda sağlıklı çocuklara göre epilepsi görülme sıklığını daha yüksek bildiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Geniş çaplı ve çok merkezli olarak 3969 Çölyak hastası çocukta yapılan çalışmada ise epilepsi prevalansı %1 olarak bildirilmiştir. Çocuklarda epilepsinin genel sıklığı %0,6-1,7 oranlarında bildirilmektedir. Çölyak hastalığının klinik bulgularına göre bakıldığında klasik Çölyak hastalarındaki epilepsi prevalansı %0,79, atipik Çölyak hastalarında %1,6 iken sessiz Çölyak hastalarında ise %3,5 olarak bildirilmiştir. Atipik ve sessiz Çölyak hastalığında epilepsi oranının daha yüksek olması tanıdaki gecikmeye bağlı olarak glutene daha uzun süre maruziyete bağlanmıştır⁹⁵. Kieslich ve arkadaşları 75 Çölyak hastası çocuktan sadece 1'inde absans nöbet olduğunu göstermişlerdir⁹⁶. Zelnick ve arkadaşları ise 111 Çölyak hastası çocuğun 8'inde (%7,2), 211 sağlıklı kontrol grubu çocuğun ise 6'sında (%2,8) epilepsi olduğunu göstermişlerdir⁹⁷. Fois ve arkadaşları iki farklı çalışmada Çölyak hastalarında epilepsi prevalansını %0,8-1,1 olarak bildirmişlerdir⁹⁸. Salur ve arkadaşları 69 epileptik çocuktan sadece 1'inde (%1,4) villoz atrofi olduğunu bildirmişlerdir⁹⁹. Dalgıç ve arkadaşları ise 70 epileptik çocukta biyopsi tanıları Çölyak hastalığı prevalansını % 1,17 oranında ve kontrol grubuna göre artmış oranda bulmuşlardır¹⁰⁰. Emami ve ark.¹⁰¹ idiyopatik epilepsi tanıları 108 hastada Çölyak hastalığı sıklığını araştırmış ve 4'ünde ince bağırsak biopsisi ile doğrulanmış Çölyak hastalığı saptamışlardır. Çalışma sonucuna göre epileptik hastalarda Çölyak hastalığı sıklığı %3,7 olduğunu bildirmişlerdir. Pratesi ve ark.¹⁰² epilepsili 255 çocuk hastada yaptıkları taramada Çölyak hastalığı sıklığını kontrol grubuna göre 2 kat fazla bulmuş ve epileptik hastalar arasında artmış Çölyak hastalığı riskini vurgulamıştır (1:127 / 1:293). Ruggieri ve arkadaşları tarafından 835 Çölyak hastası çocuğun 15'inde (%1,79) nörolojik bozukluk görüldüğü, bunlardan ise sadece 4'ünde (%0,5) epilepsi olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada nedeni açıklanamayan nörolojik bozukluğu olan 630 çocuğun ise 7'sinde (%1,1) Çölyak hastalığı olduğu belirtilmiştir⁶⁸. Bizim çalışmamızda %1,2 hastada epilepsi, hastada %1,2 dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu saptanmıştır. Yapılan birçok çalışma ile uyumlu olarak görülmektedir. Subklinik veya semptomatik nörolojik prezentasyonla seyreden olguların özellikle çocukluk döneminde erken tanınması ve glutensiz diyetle rağmen nörolojik bulguların ilerleyip ilerlemediğinin gösterilmesi ilerideki tedavi stratejileri bakımından büyük önem taşımaktadır.

Çölyak hastalarının psikolojik ve/veya psikiyatrik sorunları hakkında yeterince çalışma mevcut değildir. Tedavi olmamış Çölyak hastalarında psikiyatrik hastalık oranının %21 gibi yüksek oranda olduğu bildirilmiştir¹⁰³. Niederhofer ve Pittschieler, yaptıkları çalışma sonucunda Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu semptomları bulunan ve tedaviye cevap vermeyen hastalara Çölyak hastalığı semptomlarının sorgulanması, Çölyak hastalığı açısından serum tarama tetkiklerinin yapılmasını önermişlerdir¹⁰⁴.

Otoimmün tiroid hastalıklarının Çölyak hastalığı ile birlikteliği iyi bilinen bir konudur. Otoimmün tiroiditli hastalarda Çölyak hastalığı sıklığı %2-3,4 arasında bulunmuştur¹⁰⁵. Çölyak hastalığı olan çocuklarda tiroid hastalıklarının %37,6 ile %41,6 arasında görüldüğü bildirilmiştir¹⁰⁶. Bizim çalışmamızda 1(%1,2) hastada hipotroidi, 2 (%2,4) hastada otoimmün tiroidit saptanmıştır. Ansaldi ve arkadaşları ise 343 Çölyak hastalığı ve 230 kontrolün katıldığı çalışmalarında otoimmün tiroid hastalıklarının sıklığını Çölyak hasta grubunda %26,2, sağlıklı kontrollerde ise %10 olarak bulmuş ve iki grup arasında anlamlı fark tespit etmişlerdir¹⁰⁸. Hakanen ve arkadaşlarının 79 Çölyak hastalığı ve 184 sağlıklı kontrolden oluşan benzer bir araştırmasında anti-tiroid peroksidaz pozitifliği sırası ile %11,4, ve %5,1 sıklıkta saptanmıştır. Aynı çalışmada dTG antikör sıklığı Çölyak hastalığı olan grupta %8,8, sağlıklı kontrol grubunda ise %5,1 bulunmuş, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır¹⁰⁷. Larizza ve ark.'nın⁵⁰ yaptığı bir çalışmada, otoimmün tiroid hastalığı olan 90 çocuk ve adölesan Çölyak hastalığı açısından incelenmiş ve HLA genotiplemesi yapılmıştır. Çölyak hastalığı ve HLA-DQA10501, DQB102 hastaların 7'sinde (%7,8) saptanmıştır. Çölyak hastalığı'nın prevalansı 1/13 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda Çölyak hastalığı ve otoimmün tiroidit sıklığının düşük saptanmasının nedeni hastaların bu açıdan değerlendirilmemiş olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Çölyak hastalarında otoimmün tiroid hastalık sıklığının artmış olması nedeniyle, tanı anında Çölyak hastalarında tiroid bozukluğu olup olmadığının değerlendirilmesi ve bu açıdan izlemlerinin yapılması gerekliliği çalışmamızda da gösterilmiştir.

Birinci derece akrabalarda serolojiyle kanıtlanmış Çölyak hastalığı yaygınlığı %5,8 ila %14 arasında değişmektedir. Çölyak hastalarının birinci derece akrabalarında daha önce yapılan, serolojik testleri baz alan tarama

çalışmalarında hastalığın yaygınlığı ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bu farklılıklar kısmen çalışmalardaki metodolojik farklılıklar ve değerlendirilen toplulukların genetik temelindeki farklılıklarla açıklanabilir. Bizim çalışmamızda %8,1 oran ile literatürle uyumludur. İtalya'da yapılan bir çalışmada, 208 Çölyak hastasının 441 birinci derece akrabası çalışmaya dahil edilmiş, Çölyak hastalığı yaygınlığı %9,5 olarak saptanmıştır¹¹⁶. Hindistan'da yapılan bir çalışmada, 53 Çölyak hastalığı'nın 169 birinci derece akrabası dTG IgA ile taranmış. dTG IgA pozitif çıkan bireylere biyopsi yapılmış. Çölyak hastalığı yaygınlığı %8,2 olarak saptanmış. Çölyak hastalığı yaygınlığı kardeşlerde (%15,6) anne-babalara (%3,5) ve çocuklara (%3) kıyasla daha yüksek bulunmuştur¹¹⁷. İspanya'da Farre ve ark.'nın¹¹⁸ yaptığı bir çalışmada, 227 Çölyak hastasının 675 birinci derece akrabasında EMA, AGA IgA, HLA-DQ2 haplotipi ve Çölyak hastalığı'nın klinik bulguları araştırılmış. EMA %5,8'inde, AGA IgA %1,9'unda pozitif saptanmış. %5,5 olarak değerlendirilen biyopsiyle kanıtlanmış Çölyak hastalığı oranı, kardeşlerde anne-babalara kıyasla daha yüksek bulunmuş (sırasıyla %12 ve %3). Bizim çalışmamızda yapılan çalışmalarla uyumlu olarak kardeşlerdeki Çölyak hastalığı oranı %9,4 olarak ailede(kardeşler hariç) Çölyak hastalığı oranından yüksek bulundu. Kardeş dışı aile bireylerinde Çölyak hastalığının %8-10 civarında olduğu tahmin ediliyor. Bu da Çölyak hastalığı saptanan ailelerin bu açıdan taranmasının, gizli kalmış büyük Çölyak hastası kitlesinin bulunmasına büyük katkısı olacaktır.

Çölyak hastalarının sunulduğu geniş serilerde de Marsh 2 ve 4 evrelerinde histopatolojik bulguya sahip hasta sayısına çok az rastlanmaktadır⁸. Bizim çalışmamızın verileri de literatürdeki bu bilgiyi destekler nitelikteydi. Thomas ve ark.¹¹⁹ 16 yaş üstü 384 Çölyak hastalığı'nın değerlendirmesinde histolojik bulgulardaki ciddiyetin anemi, folat eksikliği ve demir eksikliği ile ilişkili olduğunu ancak diğer laboratuvar ve klinik özelliklerle ilişkisi olmadığını saptamışlardır. Bizim çalışmamızda Marsh evre 3C de anemi parametreleri daha belirgin saptandı.

Çölyak hastalığının tedavisinde ömür boyu sürecek eliminasyon diyeti (glutensiz beslenme) uygulanmaktadır. Mevcut bilgiler ışığında değerlendirildiğinde optimal yaşam kalitesine ulaşmanın tek yolu budur. Hastalığın klinik, serolojik ve histopatolojik olarak iyileşmesi glutensiz diyete tam

uyumla bağılıdır. Diyet tedavisine uyulduğunda %70'inde iki haftada klinik bulgularda düzelme görülmekte, serolojik olarak ortalama altıncı ayda EMA ve dTG antikorları negatifleşmekte, histopatolojik düzelme gözlenmektedir. Çölyak Hastalığı Komitesi, glutensiz diyet tedavisinden 6 ay sonra dTG'nin ölçülmesini önermektedir. Böylece dTG antikor titresindeki düşüş diyete uyum ve iyileşmenin indirekt bir göstergesi olarak kullanılmaktadır¹. Hastalığın neden olduğu büyüme geriliği gibi malabsorbsiyonla ilişkili sorunlar ilk 1-3 yılda gerilemekte ve hastalar kendi yaş gruplarının normal vücut ağırlığı ve boy persentillerine ulaşmaktadırlar¹²⁰. Yaşam boyu sürekli bir diyet altında olmak hem hastalar hem aileler için zorlu bir tedavi yöntemidir. Bu nedenle diyete uyumsuzluk oranları oldukça yüksektir¹²¹. Bizim çalışmamızda, %62,5 hastada diyet uyumu saptanırken, %37,5 hastada diyet uyumsuzluğu saptandı. Diyet uyumsuzluğundaki en önemli etkenler arasında; diyet malzemelerinin zor ulaşılabilir ve pahalı olması, glutensiz diyet ürünlerinin hiç olmaması, piyasadaki pek çok ticari üründe (glutensiz ibaresine karşın) gluten ve diğer prolaminlerin bulaşı olması, saf mısır unu, pirinç unu gibi alternatif ürünlerin olmaması gibi nedenler sayılabilir. Ayrıca sağlık güvence sisteminde standart bir yaklaşım olmaması nedeni ile pek çok hasta diyet ürünlerini kendi imkanları ile almak zorunda kalmaktadırlar. Eğer glutensiz diyetten altı ay sonra dTG IgA düzeyleri düşmemişse, glutenin gizli kaynaklardan alımının süregeldiğini düşündürür. Bizim çalışmamızdaki kısıtlılığımız hastaların 6. ayda bakılması gereken dTG düzeylerinin birinci yılda bakılmış olan dTG düzey miktarına oranla sayısının az kalması nedeniyle, birinci yıl bakılan dTG düzeyleri değerlendirmeye alındı. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak diyet uyumu ile dTG değerleri karşılaştırıldığında dTG başlangıç, dTG birinci yıl arasında anlamlı farklılık saptandı. Diyet uyumu gösteren hastaların önemli bir bölümünün birinci yıldaki serolojik belirleyicilerin de negatifleştiği görüldü. Diyete uyumsuz hastaların literatürde olduğu gibi büyük çoğunluğunun adölesanlar olduğu saptandı. Çalışmamızda da adölesan dönemindeki yaş grubunda diyete uyum 5 yaş altı hastalara nazaran düşük olarak saptandı. Bu yaş grubunda hastalık semptomatik açıdan sessiz olduğundan adölesan hastalığın geçtiğine inanabilir. Ancak mukozal hasar devam etmektedir. Büyüme geriliği ve seksüel olgunlaşmada gecikme gibi gizli bulgular, bu hastalar glutenli diyet aldıklarında gözlenecektir⁵¹. Bu nedenle takip eden hekimin hasta ve yakınlarını bu açıdan

bilgilendirmesi ortaya çıkacak klinik bulguların önlenmesi açısından değerlidir. Çalışmamız sonucunda takipli hastalarda elde edilen sonuçlara göre başvuru anında ve birinci yıl takipteki kilo ve boy percentillerinde istatistiksel anlamda farklılık görülmüştür. Kilo takiplerinde, 19 kişi başvuru anındaki gelişiminden daha düşük takip sonucuna sahip. 65 kişi ise başvuru anındaki gelişiminden daha yüksek kilo takip sonucuna sahip olduğu saptandı. Boy takiplerinde, 25 kişi başvuru anındaki gelişiminden daha düşük takip sonucuna sahip. 60 kişi ise başvuru anındaki gelişiminden daha yüksek boy takip sonucuna sahip olduğu saptandı. Hastaların diyet uyumu ve başvuru-takip kilo ve boy gelişimi değerlendirildiğinde gelişiminde artış olan hastaların %90 nın diyete uyduğu saptandı. Kilo ve boy gelişimi başvuru anından daha geride olan hastaların %40'ı diyete uyduğu saptandı. Ancak bu gerilemenin uygun diyet yapmama, diyeti kaçırma,sosyo-ekonomik(diyet malzemelerinin zor ulaşılabilir ve pahalı olması) ve sosyo-kültürel (hastaların buğday ürünlerinin sık tüketildiği yerlerde yaşaması) nedenlerden kaynaklandığı düşünüldü.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada Haziran 2008 Haziran 2016 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi sağlık araştırma ve uygulama merkezi Çocuk Gastroenteroloji bilim dalına başvuran ve Çölyak hastalığı tanısı alan 160 hastanın klinik laboratuvar ve histopatolojik değerlendirilmeleri ile izlemlerinden aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

- 1- Tanı alan hastaların yaşları 1 ile 17 arasında değişiyordu ve ortalaması 8,4 yaş olarak tespit edildi. Bu hastaların 53'ü (%33,1) erkek 107'si (%66,9) kız idi. Kız erkek oranı 2,01 idi.
- 2- Hastaların klinik yakınmaları hastalık tanımlanmadan önce ortalama 21 aydır (1ay ile 7 yıl). Tanı anında hiç yakınması olmayan ve tarama sırasında tespit edilen 10 hasta vardı. Hastalarda büyüme etkilenmeden hastalık saptanmalı bunun içinde pediatristlerin hastalıktan şüphelenmesi gerekmektedir.
- 3- Mersin il içerisinde başvuran hasta sayısı 124 (%77,5), Mersin il dışı başvuran hasta sayısı ise 36 (%22,5) olarak tespit edildi.
- 4- Taraması sırasında 80 kardeş taranmış ve incelenmiş. Bu tarama sırasında 10 kardeş Çölyak hastalığı tanısı almış ve bu 10 kardeşin herhangi bir şikayetlerinin bulunmadığı tespit edildi. Sessiz Çölyak hastalığı'nın toplumda azımsanmayacak derecede olduğu buz dağı modeli ile gösterilmiştir. Bu nedenle kardeş ve aile taramasına önem verilmesi aile içindeki bilinmeyen Çölyak hastalığı'nı ortaya çıkaracaktır.
- 5- Hastalarda en sık görülen başvuru yakınmaları karın ağrısı (%37,5), büyüme gelişme geriliği (%30), ishal (%8,8) kabızlık (%5) olarak tespit edildi. Bu 3 şikayeti veya birisi olan , uzun süreli şikayetleri olan ve gerilemeyen hastalarda muhakkak Çölyak hastalığı'ndan pediatristlerin şüphelenmesi gerekir.
- 6- Hastaların 65'inde (%40,6) 2 veya daha fazla semptom varken geriye kalan 95 hastanın (%59,4) tek bir semptomu olduğu görüldü, herhangi bir semptomu olmayan hasta gözlemlenmedi.
- 7- Fizik incelemede hastalarda boy kısalığı %23,8 solukluk %15,6 abdominal distansiyon %5 en sık saptanan bulgularıdır. Bu hastaların %48,1'inde fizik muayenenin normal olduğu tespit edildi. Bu oranlar

gösteriyor ki Çölyak hastalığı izole boy kısalığı gibi atipik semptomlarla gelebilmektedir. Pediatristlerin bu konuda dikkatli olmaları Çölyak hastalığı'nı tanımada ve teşhis etmede etkili olacaktır.

- 8- Çölyak hastalığı tanısı alan 160 hastanın 53'ü (%62,4) demir eksikliği anemisi, 9 hastanın (%10,6) helicobakter pylori enfeksiyonu, 5 hastanın (%5,9) tip1 DM, 2 hastanın (%2,4) otoimmün tiroidit tanısı almış olduğu görüldü. Bunun yanında immün yetmezlik, selektif IGA eksikliği, DKMP, orak hücreli anemi, epilepsi, alerjik rinit, ürtiker, B12 eksikliği, dikkat ve aktivite bozukluğu tanısı almış hastalar olduğu görüldü. Özellikle demir eksikliği anemisi ve kemik mineral bozuklukları olan hastalarda Çölyak hastalığı taraması mutlaka yapılmalıdır
- 9- Tanı anında abdominal USG yapılan 37 hastanın (%23,1) 3'ünde hepatomegali, 4'ünde de barsak segmentlerinde minimal ödem olduğu görüldü.
- 10- Başvuru sırasında 46 hastanın (%28,9) vücut ağırlığının 3p altında olduğu, 43 hastanın (%27) boyunun 3p altında olduğu tespit edildi.
- 11- 59 hastanın (%36,8) anemi tanısı almış olduğu görüldü. Geriye kalan 101 hastanın MCV, hemoglobin ve ferritin değerlerine bakıldığında 11 hastanın (%6,8) daha anemisi olduğu tespit edildi.
- 12- Tedavi öncesi AST değerlerine bakılan hastalardan 23 hastanın (%14,3) AST yüksekliği olduğu görüldü, bu hastalardan 4'ünün tedavi sonrası da AST yüksekliğinin devam ettiği tespit edildi. AST yükseliği devam eden hastalardan 3'ünün diyetle uymadığı 1'inin ise DKMP nedeni ile AST yüksekliğinin devam edebileceği düşünüldü.
- 13- Tedavi öncesi alt değerlerine bakılan hastalardan 14 hastanın (%8,5) alt yüksekliği olduğu görüldü. Bu hastaların 1'inin tedavi sonrası alt yüksekliği devam ettiği görüldü ve DKMP tanısı almış olan bu hastanın alt yüksekliğinin bu hastalığına bağlı olabileceği düşünüldü.
- 14- 160 hastanın başvuru anındaki kalsiyum düzeyine bakıldığında 11 hastanın (%6,8), fosfor düzeyine bakıldığında 8 hastanın (%5) düşük olduğu tespit edildi.
- 15- Çalışmaya alınan 160 hastanın serum IgA düzeylerine bakıldığında 10 hastanın (%6,2) serum IgA değerleri düşük olduğu tespit edildi. Bu

hastalarından 3'ünün selektif IgA eksiliği ve 1'inin immün yetmezlik tanısı aldığı tespit edildi.

- 16- İlk kilo artış süreleri değerlendirildiğinde ortalama kilo artışı süresinin 5,2 ay olduğu saptandı. En erken 1. ayda, en geç 15. ayda hastaların kilo aldığı tespit edildi.
- 17- Tanı esnasında bakılan antikorlardan 59 hastada (%36,9) EMA IgA pozitifliği, 50 hastada (%31,2) dTG IgA pozitifliği, 46 hastada (%28,8) Anti dTG pozitifliği, 2 hastada (%1,3) dTG IgG pozitifliği olduğu saptandı. Tedavi sonrası 97 hastanın antikorlarının negatifleşmiş olduğu tespit edildi.
- 18- İnce barsak biyopsilerinden elde edilen patoloji sonuçlarına göre 59 hastada (%45) MARSH 3b, 47 hastada (%35,9) MARSH 3a, 15 hastada (%11,5) MARSH 3c, 8 hastada (%6,1) MARSH 2 ve 2 hastada (%1,5) MARSH 1 patolojik tanısı aldığı görüldü.
- 19-Başvuru anında kemik yoğunluğu bakılmış olan 124 hasta olduğu tespit edildi. Bu hastalardan 43 hastanın (%34,6) çok düşük kemik yoğunluğu, 31 hastanın (%25) osteopeni, 50 hastanın (%40,3) normal kemik yoğunluğu olduğu tespit edildi. birinci yıl takiplerinde yapılan kemik dansitometrisine göre çok düşük kemik yoğunluklu hasta sayısının azalmış olduğu (24/%19,4), osteopenik hastaların sayısının azalmış olduğu (33/%26,6) tespit edildi.
- 20-Çalışmaya katılan hastaların %37,5'inin (60) diyetle uymadığı ve bu hastaların antikor pozitifliğinin devam ettiği görüldü.
- 21-Gastroenteroloji, Endokrinoloji, Hematoloji, Onkoloji, Nöroloji klinikleri başta olmak üzere atipik Çölyak hastalığı hastaları için standart bir "tarama endikasyonları" listesi oluşturularak tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları poliklinik ve uygulamalarında standart bir yaklaşım sağlanmalıdır. Bu şekilde daha fazla hasta taranarak daha değişik klinik bulgular elde edilebilir.

7-KAYNAKLAR

1. MacDonald WC, Dobbins WO, Rubin CE. Studies on the familial nature of celiac sprue using biopsy of the small intestine. *N Engl J Med* 1965;272:448–56..
2. Visakorpi JK. Changing features of coeliac disease. In: Mäki M, Collin P, Visakorpi JK, editors. *Coeliac disease. Proceedings of the Seventh International Symposium on Coeliac Disease. Coeliac Disease Study Group. Tampere (Finland): University of Tampere; 1997. p. 1–7.*
3. Erdil A, Ateş Y. Gluten Enteropatisinde Son Gelişmeler Güncel Gastroenteroloji Dergisi Mart 2005 sayı:9/1:18-28.
4. 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: 932-43.*
5. Hausch F, Shan L, Santiago NA, Gray GM, Khosla C. Intestinal digestive resistance of immunodominant gliadin peptides. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002;283(4):G996-G1003.
6. Claire G. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 11, 641 (2014); published online 14 October 2014; doi:10.1038/nrgastro.2014.176
7. Greco L, Romino R, Coto I, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut* 2002;50:624–8.
8. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. 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.
9. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat-Med* 1997;3:797–801.

10. Halttunen T, Mäki M. Serum immunoglobulin A from patients with celiac disease inhibits human T84 intestinal crypt epithelial cell differentiation. *Gastroenterology* 1999;116:566–72.
11. Korponay-Szabo IR, Halttunen T, Szalai Z, et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. *Gut* 2004;53:641–8.
12. Halstensen TS, Scott H, Fausa O, Brandzaeg P. Gluten stimulation of celiac mucosa in vitro induces activation (CD25) of lamina propria CD4+ T cells and macrophages but no cryptcell hyperplasia. *Scand J Immunol* 1993;38:581–90.
13. Sollid L. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol* 2002;2:647–55.
14. Molberg O, Mcadam SN, Korner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T-cells. *Nat Med* 1998;4:713–7.
15. Lorand L, Graham RM. Transglutaminases: crosslinking enzymes with pleiotropic functions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4:140–56.
16. Arentz-Hansen H, Korner R, Molberg O, et al. The intestinal Tcell response to -gliadin in adult celiac disease is focused on a single deamidated glutamine targeted by tissue transglutaminase. *J Exp Med* 2000;191:603–12.
17. Shan L, Molberg O, Parrot I, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002;297:2275–9.
18. Fleckenstein B, Molberg O, Qiao SW, et al. Gliadin T-cell epitope selection by tissue transglutaminase in celiac disease: role of enzyme specificity and pH influence on the transamidation vs. deamidation reactions. *J Biol Chem* 2002;277:34109–16.
19. Weiner HL. Oral tolerance: immune mechanisms and treatment of autoimmune diseases. *Immunol Today* 1997;18:335–43

20. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in celiac disease. *Lancet* 2003;362:30–7.
21. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002;346:180-188
22. Dossetor JF, Gibson AA, McNeish AS. Childhood coeliac disease is disappearing. *Lancet* 1981;i:322–3.
23. Abenavoli L, Proietti I, Leggio L, Ferrulli A, Vonghia L, Capizzi R, Rotoli M, Amerio PL, Gasbarrini G, Addolorato G. Cutaneous manifestations in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006;14;12(6):843-852
24. Reunala T, Kosnai I, Karpati S, et al. Dermatitis herpetiformis: jejunal findings and skin response to gluten-free diet. *Arch Dis Child* 1984;59:517–22.
25. Trier JS. Celiac sprue. *N Engl J Med* 1991;325:1709-1719.
26. Walters JRF. Bone mineral density in celiac disease. *Gut* 1994;35:150-151.
27. Troncone R. Latent coeliac disease in Italy. The SIGEP Working Group on Latent Coeliac Disease. Italian Society for Paediatric Gastroenterology and Hepatology. *Acta Paediatr* 1995;84:1252–7.
28. Carlsson A, Axelsson I, Borulf S, et al. Prevalence of IgA-antigliadin antibodies and IgA-antiendomysium antibodies related to celiac disease in children with Down syndrome. *Pediatrics* 1998;101:
29. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2012 ;107(10):1538-1545.
30. Lebowitz B, Rubio-Tapia A, Assiri A, Newland C, Guandalini S. Diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2012;22(4):661-677.
31. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition.

European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:136-160.

32. Megiorni F, Pizzuti A. HLA-DQA1 and HLA-DQB in celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing. *J Biomed Sci.* 2012;19:88.

33. Khoshoo V, Bhan MK, Unsworth DJ, et al. Anti-reticulin antibodies: useful adjunct to histopathology in diagnosing celiac disease, especially in a developing country. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:864–6.

34. Pellegrino, S. et al. Redefining the intraepithelial lymphocytes threshold to diagnose gluten sensitivity in patients with architecturally normal duodenal histology. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 33, 697–706 (2011).

35. Larussa, T. et al. Bone mineralization in celiac disease. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2012, Article ID 198025, 9 pages doi:10.1155/2012/198025.

36. Singh, P., Arora, S. & Makharia, G. K. Presence of anemia in patients with celiac disease suggests more severe disease. *Indian J. Gastroenterol.* 33, 161–164 (2014).

37. Moreno, M. L. *et al.* Stratification of bone fracture risk in patients with celiac disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2, 127–134 (2004).

38. Jaskowski, T. D. et al. IgA anti-epidermal transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis and pediatric celiac disease. *J. Invest. Dermatol.* 129, 2728–2730 (2009).

39. Ludvigsson, J. F., Lindelof, B., Zingone, F. & Ciacci, C. Psoriasis in a nationwide cohort study of patients with celiac disease. *J. Invest. Dermatol.* 131, 2010–2016 (2011).

40. Hadjivassiliou, M. et al. Autoantibody targeting of brain and intestinal transglutaminase in gluten ataxia. *Neurology* 66, 373–377 (2006).

41. Bona, G., Marinello, D. & Oderda, G. Mechanisms of abnormal puberty in coeliac disease. *Horm. Res.* 57, 63–65 (2002).

42. Abdulkarim, A. S., Burgart, L. J., See, J. & Murray, J. A. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am. J. Gastroenterol.* 97, 2016–2021 (2002).
43. Lebwohl B, Rubio-Tapia A, Assiri A, Newland C, Guandalini S. Diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2012;22(4):661-677
44. Guandalini S, Newland C. Diagnosis of Celiac Disease With the New ESPGHAN Guidelines: Can We Really Skip the Biopsy? Chicago, IL: University of Chicago Celiac Disease Center; 2013.
45. Reilly, N. R. et al. Celiac disease in normal-weight and overweight children: clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 53, 528–531 (2011).
46. Abdo A, Meddings J, Swain M. Liver abnormalities in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:107-12.
47. Hill ID. Celiac disease--a never-ending story? *J Pediatr* 2003; 143: 289-291.
48. Neuhausen SL, Weizman Z, Camp NJ, Elbedour K, Sheffield VC, Zone JJ, Carmi R. HLA DQA1-DQB1 genotypes in Bedouin families with celiac disease. *Hum Immunol* 2002;63:502-7.
49. Barker JM, Liu E. Celiac disease: Pathophysiology, clinical manifestations and associated autoimmune conditions. *Adv Pediatr* 2008; 55: 349–65.
50. Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, De Silvestri A, Asti M, Badulli C, Autelli M, Coslovich E, Martinetti M. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. *J Pediatr* 2001; 139: 738-40.
51. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136-160.
52. Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. *N Eng J Med* 1993; 329: 190-193.

53. Blake GM, Fogelman I: Interpretation of bone densitometry studies. *Nucl Med* 27:248-260,1997.
54. Doğancı T. Çocuklarda Çölyak Hastalığının Klinik Bulguları. In: Selimoğlu MA (ed). Çölyak Hastalığı. İstanbul: Logos yayıncılık 2008:43-9.
55. Dicke WK: Celiac disease Investigation of the harmful effects of certain types of cereals on patients with celiac disease. Ph. D. Thesis, University of Utrecht, 1950
56. Balamtekin N, Uslu N, Baysoy G, Usta Y, Demir H, Saltik-Temizel IN, Ozen H, Gürakan F, Yüce A. The presentation of celiac disease in 220 Turkish children. *Turk J Pediatr.* 2010;52:239-44.
57. Dema B, Martínez A, Fernández-Arquero M, Maluenda C, Polanco I, Figueredo MA, de la Concha EG, Urcelay E, Núñ Ez C. The IL6-174G/C polymorphism is associated with celiac disease susceptibility in girls. *Hum Immunol.* 2009 Jan 23. Epub ahead of print.
58. Rashid M, Cranney A, Zarkadas M, et al. Celiac disease: evaluation of the diagnosis and dietary compliance in Canadian children. *Pediatrics.* 2005; 116(6):e754-e759.
59. Kuloğlu Z. Kırsaçlıoğlu C. Kansu A. Ensari A. Girgin N. Celiac Disease: presentation of 109 children, *Yonsei Med J* 50: 617-623,2009
60. Demir H, Yüce A, Koçak N, et al. Celiac disease in Turkish children: presentation of 104 cases. *Pediatr Int.* 2000;42:483-87.
61. Masjedizadeh R. Hajiani E. Hashemi J. Shavesteh AA. Moula K. Rajabi: Celiac disease in South-West of Iran, *World J Gastroenterol*, 21;12:4416-9,2006
62. Kondolot M, Demirçeken F, Ertan Ü. 52 Vaka ile Türk Çocuklarında Çölyak Hastalığı. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.* 2009;3:10-17.
63. Canales P, Alliende G. F, Hunter M. B, Diagnosis and clinical presentations of celiac disease. A multicenter study, *Rev Med Chile* 136:296-303, 2008

64. Dinler G, Atalay E, Kalaycı AG, Celiac disease in 87 children with typical and atypical symptoms in Black Sea region of Turkey; *World J Pediatr*; 282-6, 2009
65. Celiloğlu C, Karabiber H, Selimoğlu M.A, Atypical presentations of celiac disease; *Turk J Pediatr* 53:241-249, 2011
66. Telega G, Bennet TR, Werlin S. Emerging new clinical patterns in presentation of celiac disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162: 164-168.
67. NIH consensus statement on celiac disease. *NIH Consens State Sci StatementS* 2004;21:1-23.
68. NICE Clinical guideline 86. Coeliac disease: recognition an assesment of coeliac disease. 2009 [cited 2010 Sep 23]. Available from: URL: <http://www.guidance.nice.org.uk/CG86>
69. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007;109:412-21.
70. Bottaro G, Catalda F, Rotolo N, Spina M, Corazza GR. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 691-696.
71. Yılmaz E, Doğan Y, Gungor S ve ark. 2-12 Yaş Grubu Cocuklarda Demir Eksikliği Anemi Sıklığı Klinik Bilimler ve Doktor 2002; 8: 481-485
72. Eroğlu Y. H.C. Sonmez, Hacettepe Universitesi Cocuk Hastanesinde anemi Gorulme Sıklığı ve Nedenleri. *Cocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1994: 37. 267-71
73. de Vizia B, Poggi V, Conenna R, Fiorillo A, Scippa L. Iron absorption and iron deficiency in infants and children with gastrointestinal diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 21-26.
74. Karnam US, Felder LR, Raskin JB. Prevalence of occult celiac disease in patients with iron-deficiency anemia: a prospective study. *South Med J* 2004;97:30.

75. Gonen C, Yilmaz N, Yalcin M, et al. Diagnostic yield of routine duodenal biopsies in iron deficiency anaemia: a study from Western Anatolia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:37-41.
76. Kalayci AG, Kanber Y, Birinci A, Yildiz L, Albayrak D. The prevalence of coeliac disease as detected by screening in children with iron deficiency anaemia. *Acta Paediatr* 2005;94:678-81.
77. Ertekin V, Tosun MS, Küçük N. The prevalence of celiac disease in children with iron deficiency anemia. *Turk J Gastroenterol*. 2013; 24 : 334-338
78. Shamir R, Levine A, Yalon-Hacohen M, Shapiro R, Zahavi I, Rosenbach Y, Lerner A, Dinari G. Faecal occult blood in children with coeliac disease. *Eur J Pediatr* 2000;159:832-4.
79. Losowsky MS. A history of coeliac disease. *Dig Dis*. 2008;26:112-20
80. Walters JRF: Bone mineral density in celiac disease. *Gut* 35:150-151,1994
81. Eastell R. Management of osteoporosis due to ovarian failure. *Med Pediatr Oncol* 2003;41:222-7.
82. Zanchi C, Di Leo G, Ronfani L, Martelossi S, Not T, Ventura A, Bone metabolism in celiac disease. *Journal of Pediatrics* 2008;153: 262–265
83. Keaveny AP, Freaney R, McKenna MJ, Masterson J, O'Donoghue DP: Bone remodeling indices and secondary hyperparathyroidism in celiac disease. *Am J.Gastroenterol* 91:1226-1231, 1996
84. Tau C, Mautalen C, De Rosa S, Roca A, Valenzuela X. Bone mineral density in children with celiac disease. Effect of a Gluten-free diet. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:358-63.
85. Kalayci AG, Kansu A, Girgin N, Küçük O, Aras G: Bone mineral density and importance of a gluten-free diet in patients with celiac disease in childhood. *Pediatrics* 108:E89, 2001

86. Molteni N, Caraceni MP, Bardella MT, Ortolani S, Gandolini GG, Bianchi P: Bone mineral density in adult celiac patients and effect of gluten-free diet from childhood. *Am J Gastroenterol* 85:51-53, 1990
87. Alvaro García-Manzanares, José M Tenias, Alfredo J Lucendo. Bone Mineral Density Directly Correlates With Duodenal Marsh Stage In Newly Diagnosed Adult Celiac Patients. *Scand J Gastroenterol*. 2012; Early Online, 1–10.
88. Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyriläinen O, Pasternack A: Celiac disease-associated disorders and survival. *Gut* 35:1215-1218, 1994
89. Peretti N, Bienvenu F, Bouvet C. The Temporal relationship between the onset of type 1 diabetes and celiac disease: A study based on immunoglobulin A Antitransglutaminase screening. *Pediatrics*. 2004;113:418-422.
90. Maki M, Hallstrom O, Huupponen T, Vesikari T, Visakorpi JK. Increased prevalence of celiac disease in diabetes. *Arch Dis Child* 1984;59:739-742.
91. Rossi TM, Ablini CH, Kumar V. Incidence of coeliac disease identified by the presence of serum endomyseal antibodies in children with chronic diarrhea, short stature or insulin dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1993;123:262-264.
92. Rensh MJ, Merenich JA, Lieberman M, Long BD, Davis DR, McNally PR: Gluten sensitive enteropathy in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Int Med* 1996;124:564-567.
93. Bideci A, Demirel F, Çamurdan O, Cinaz P. Tip 1 diyabetli çocuklarda ilk başvuru bulgularının değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006;49:112-116
94. Kandemir N, Açıkgöz E, Yordam N. The epidemiology of juvenile –onset insulin-dependent diabetes mellitus in Turkish children. A retrospective analysis of 477 cases. *Turkish Journal of Pediatrics* 1994 ;36;191-5
95. Vascotto M, Fois A. Frequency of epilepsy in celiac disease and vice versa a collaborative study. In: Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G,

editors. Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease. 1st ed
London: John Libbey,1997;105-11

96. Kieslich M, Errázuriz G, Posselt HG, Moeller-Hartmann W, Zanella F, Boehles H. Brain white-matter lesions in celiac disease: a prospective study of 75 diet-treated patients. *Pediatrics* 2001;108: E21

97. Zelnik N, Pacht A, Obeid R, Lerner A. Range of neurologic disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics* 2004; 113: 1672-76

98. Fois A, Vascotto M, Di Bartolo RM, Di Marco. Celiac disease and epilepsy in pediatric patients. *Childs Nerv Syst* 1994; 10:450-4.

99. Salur L, Uibo O, Talvik I, Justus I, Metsküla K, Talvik T, et al. The high frequency of coeliac disease among children with neurological disorders. *Eur J Neurol* 2000;7:707-11

100. Dalgıç B, Dursun I, Serdaroğlu A, Dursun A. Latent and potential celiac disease in epileptic Turkish children. *J Child Neurol* 2006; 21: 6-7

101. Emami MH, Taheri H, Kohestani S. How frequent is celiac disease among epileptic patients? *J Gastrointest Liver Dis* 2008;17:379-82.

102. Pratesi R, Gandolfi L, Martins RC, Tauil PL, Nobrega YK, Teixeira WA. Is the prevalence of celiac disease increased among epileptic patients? *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61:330-4.

103. Hallert C, Astrom J, Sedvall G. Psychic disturbances in adult coeliac disease. III. Reduced central monoamine metabolism and signs of depression. *Scand J Gastroenterol* 1982;17:25-8.

104. Niederhofer H, Pittschieler K. A preliminary investigation of ADHD symptoms in persons with celiac disease. *J Atten Disord* 2006;10:200-4.

105. Berti I, Trevisiol C, Tommasini A, Città A, Neri E, Geatti O, Giammarini A, Ventura A, Not T: Usefulness of screening program for celiac disease in autoimmune thyroiditis. *Dig Dis Sci* 45:403-406,2000

106. Forchielli M, Collina A, Zannarini L: Celiac disease and thyroid abnormalities: another possible association. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 31:S63.2000
107. Hakanen M, Luotola K, Salmi J, Laippala P, Kaukinen K, Collin P. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease. *Dig Dis Sci.* 2001; 46: 2631-5.
108. Ansaldi N, Palmas T, Corrias A, Barbato M, D'Altiglia MR, Campanozzi A, Baldassarre M, Rea F, Pluvio R, Bonamico M, Lazzari R, Corrao G. Autoimmune thyroid disease and celiac disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 37: 63-6.
109. Van Rijn JC, Grote FK, Oostdijk W, Wit JM. Short stature and the probability of coeliac disease, in the absence of gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child* 2004; 89: 882-883.
110. Ogilvie D, McCollum JP, Packer S, Manning J, Ovesiku J, Muller DP, Harries JT. Urinary outputs of oxalate, calcium and magnesium in children with intestinal disorders. Potential cause of renal calculi. *Arch Dis Child* 1976;51 :790-795.
111. Smith L, H, Fromm and A. F. Hofmann. Acquired hyperoxaluria, nephrolithiasis and intestinal disease. *New Engl. J. Med* 1972;286:1371.
112. Petaros P, Martelossi S, Tomassini A, Torre G, Carodonna M and Ventura A. Prevalence of Autoimmune Disorders in Relatives of Patients with Celiac Disease. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1427–1431.
113. Seyhan M, Erdem T, Ertekin V, Selimoğlu MA. The mucocutaneous manifestations associated with celiac disease in childhood and adolescence, *Ped. Derm.* 2007; 24: 28-33.
114. Prati D, Bardellea MT, Peracchi M, Porretti L, Cardillo M, Pagliari C, Tarantino C, Della TE, Scalamogna M, Bianchi PA, Sirchia G, Conte D: High frequency of anti-endomysial reactivity in candidates to heart transplant. *Dig Liver Dis* 34:39-43,2002

115. Curione M, Barbato M, De Biase L, Viola F, Lo Russo L, Cardi E: Prevalence of celiac disease in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 354:222-223, 1999
116. Bonamico M, Ferri M, Mariani P, Nenna R, Thanasi E, Luparia RP, Picarelli A, Magliocca FM, Mora B, Bardella MT, Verrienti A, Fiore B, Uccini S, Megiorni F, Mazzilli MC, Tiberti C. Serologic and genetic markers of celiac disease: a sequential study in the screening of first degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 150-154.
117. Grover R, Puri AS, Aggarwal N, Sakhuja P. Familial prevalence among first-degree relatives of celiac disease in North India. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 903-907.
118. Farré C, Humbert P, Vilar P, Varea V, Aldeguer X, Carnicer J, Carballo M, Gassull MA. Serological markers and HLA-DQ2 haplotype among first-degree relatives of celiac patients. Catalanian Coeliac Disease Study Group. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 2344-2349.
119. Thomas HJ, Ahmad T, Rajaguru C, Barnardo M, Warren BF, Jewell DP. Contribution of histological, serological, and genetic factors to the clinical heterogeneity of adult-onset coeliac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44:1076-83.
120. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg EJ, Horvath K, Murray JA, Pivor M, Seidman EG. 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: 1-19.
121. Zarkadas M, Cranney A, Case S, Molloy M, Switzer C, Graham ID, Butzner JD, Rashid M, Warren RE, Burrows V. The impact of a gluten-free diet on adults with coeliac disease: results of a national survey. *J Hum Nutr Diet.* 2006;19:41-9.

122. Dalgıç B, Sarı S, Baştürk B, Ensari A, et al, Turkish Celiac Disease Study Group. Prevalence of celiac disease in Turkish school children. 43rd Annual Meeting of the ESPGHAN 2010, Abstract CD; PO-G-171: 221.



8-TABLolar

	Sayfa
Tablo 1. Dünyadaki Çölyak hastalığı prevalansı	5
Tablo 2. Tahılların prolamin içerikleri ve toksisiteleri	6
Tablo 3. Çölyak hastalığında intestinal semptomlar	14
Tablo 4. Çölyak hastalığında extraintestinal semptomlar	15
Tablo 5. Çölyak hastalığı tanısında kullanılan Serolojik testler ve güvenilirlikleri	29
Tablo 6. Çölyak hastalığının patolojik değerlendirilmesinde kullanılan sınıflandırmalar	31
Tablo 7. Çölyak hastalığı için skorelama sistemi	32
Tablo 8. Çölyak hastalığı için yüksek riske sahip durumlar	36
Tablo 9. Glutensiz beslenmede tüketilecek/tüketilmeyecek besinler	38
Tablo 10. Olguların demografik özellikleri	46
Tablo 11. Çölyak hastalığı tanısı alan olguların cinsiyet dağılımı	46
Tablo 12. Olguların yaş grup dağılımına göre tipik-atipik semptom dağılımı	47
Tablo 13. Olguların cinsiyete göre demografik özellikleri	47
Tablo 14. Anne-Baba akrabalık durumu	48
Tablo 15. Hastaların başvuru anındaki şikayetleri	49
Tablo 16. Tanı esnasında olguların yakınmalarının cinsiyete göre dağılımı	51
Tablo 17. Olguların yaş grup dağılımına göre semptom dağılımı	52
Tablo 18. Olguların tanı esnasındaki fizik muayene bulgularının dağılımı	53
Tablo 19. Olguların diyet uyum tablosu	54
Tablo 20. Olguların tipik-atipik semptomu göre demografik özellikleri	54
Tablo 21. Olguların diyet uyum ve tipik-atipik semptom dağılımı	55

Tablo 22. Olguların cinsiyete göre diyet uyumu değerlendirilmesi	55
Tablo 23. Tanı esnasında olguların yakınmalarının diyet uyumuna göre dağılımı	56
Tablo 24. Olguların tanı esnasındaki fizik muayene bulgularının yaş grup dağılımına göre değerlendirilmesi	57
Tablo 25. Olgulara eşlik eden ek hastalıkların yaş grup dağılımına göre değerlendirilmesi	58
Tablo 26. Olgulara eşlik eden ek hastalıkların diyet uyumuna göre dağılımı	59
Tablo 27. Olguların diyet uyumuna göre demografik özellikleri	60
Tablo 28. Olguların diyet uyumuna göre tipik-atipik semptom dağılımı	60
Tablo 29. Olguların cinsiyete göre tipik-atipik semptom dağılımı	61
Tablo 30. Olgulara eşlik eden ek hastalıklar	62
Tablo 31. Olgulara eşlik eden ek hastalıkların cinsiyete göre dağılımı	63
Tablo 32. Olguların laboratuvar değerleri	64
Tablo 33. Tanıdaki çölyak marker sonuçları	65
Tablo 34. Hastaların başvuru anındaki ve 1. Yıl takiplerindeki kiloları	67
Tablo 35. Hastaların başvuru anındaki boyları ve 1. Yıl takiplerindeki boyları	69
Tablo 36. Olguların kemik yoğunluğu	71
Tablo 37. Olguların kemik mineral dansitesi değerlendirmesi	72
Tablo 38. Olguların takiplerindeki kemik yoğunluğu değerlendirmesi	72
Tablo 39. Olguların cinsiyete göre kemik mineral dansitesi karşılaştırılması	72
Tablo 40. Olguların yaş grup dağılımına göre DEXA Z skoru değerlendirilmesi	73
Tablo 41. Hastaların takiplerindeki Çölyak marker sonuçları	74
Tablo 42. Olguların diyet uyumuna göre Çölyak marker dağılımı	75
Tablo 43. Olguların Marsh-Oberhuber dağılımı	75
Tablo 44. Olguların patolojik örneklerinin cinsiyete göre Mars-Oberhuber sınıflamasına göre dağılımı	76

Tablo 45. Olguların yaş grup dağılımına göre Marsh-Oberhuber değerlendirilmesi	76
Tablo 46. Olguların diyet uyumuna göre Marsh-Oberhuber dağılımı	77
Tablo 47. Olguların tipik atipik semptomla göre Marsh-Oberhuber dağılımı	78
Tablo 48. Olguların Marsh-Oberhuber sınıflamasına göre semptom dağılımı	79
Tablo 49. Olgulara eşlik eden ek hastalıkların Marsh-Oberhuber sınıflamasına göre dağılımı	80
Tablo 50. Olguların Marsh-Oberhuber sınıflamasına göre demografik özellikleri	81
Tablo 51. Olguların Z skor takip gruplarında dağılımına göre Marsh-Oberhuber değerlendirilmesi	81
Tablo 52. Olguların Z skor gruplarında dağılımına göre Marsh-Oberhuber değerlendirilmesi	82

9-ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1. Çölyak hastalığının patogenezi	13
Şekil 2. Çölyak buzdağı modeli	22
Şekil 3. Semptomatik hastalarda tanı algoritması	24
Şekil 4. Asemptomatik hastalarda tanı algoritması	26
Şekil 5. Başvuru kilosu ve takip kilosu	66
Şekil 6. Başvuru boyu ve 1. Yıl boyu	68

10-KISALTMALAR

AGA: Antigliadin Antikor

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

Ca: Kalsiyum

ÇH: Çölyak Hastalığı

DEXA: Dual Energy X-Ray Absorptiometry

DGP: Deamide Gliadin Peptid

DM: Diabetes Mellitus

dTG: Doku Transglutaminaz

EMA: Endomisyum Antikoru

ESPGHAN: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği

FE: Demir

Hct: Hematokrit

Hgb: Hemoglobin

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

IgA: İmmüoglobulin A

KMD: Kemik Mineral Dansitesi

MHC: Major Doku Uygunluk Antijeni

PTH: Paratiroid Hormon

IGF: İnsülin like growth factor

TG2: Transglutaminaz 2

IFN: İnterferon

GFD: Gluten free diet

FM: Fiziki muayene

DEA:Demir eksikliği anemisi

