

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

**KRONİK KABIZLIĞI OLAN ÇOCUKLARDA  
ÇÖLYAK HASTALIĞI SIKLIĞI**

Uzmanlık Tezi

**Dr. Seçil CEZAROĞLU**

TRABZON – 2013

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

**KRONİK KABIZLIĞI OLAN ÇOCUKLARDA  
ÇÖLYAK HASTALIĞI SIKLIĞI**

**FREQUENCY OF CELIAC DISEASE IN CHILDREN  
WITH CHRONIC CONSTIPATION**

Uzmanlık Tezi

**Dr. Seçil CEZAROĞLU**  
Tez Danışmanı: **Doç. Dr. Murat ÇAKIR**

TRABZON – 2013

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
TABLolar DİZİNİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KRONİK KABIZLIK	3
2.1.1. Dışkılama Fizyolojisi	4
2.1.2. Normal Dışkılama Sayısı	5
2.1.3. Kronik Kabızlık Patofizyolojisi	5
2.1.4. Fonksiyonel Kabızlık	7
2.1.5. Organik Kabızlık	9
2.1.6. Kabızlık Olgularında Klinik	10
2.1.7. Kronik Kabızlık Olgularında Fizik Muayene	11
2.2. ÇÖLYAK HASTALIĞI	13
2.2.1. Epidemiyoloji	16
2.2.2. Patogenez	16
2.2.2.1. Çevresel faktörler	17
2.2.2.2. Genetik Faktörler	18
2.2.2.3. Otoimmunité	19
2.2.3. Sınıflandırma	21
2.2.3.1. Klasik Çölyak Hastalığı	22
2.2.3.2. Sessiz Çölyak Hastalığı	23
2.2.3.3. Potansiyel Çölyak Hastalığı	23

2.2.4. Klinik Bulgular	24
2.2.5. Tanı	26
2.2.5.1. Serolojik İncelemeler	26
2.2.5.2. Genotipik İncelemeler	26
2.2.5.3. Histopatolojik Bulgular	26
2.3. ÇÖLYAK HASTALIĞINDA MOTİLİTE BOZUKLUĞU	28
3. OLGULAR ve YÖNTEM	30
3.1. HASTALAR VE KONTROL GRUBU	30
3.2. ÇÖLYAK HASTALIĞI TARAMA TESTİNİN UYGULANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ	31
3.3. KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	32
4. BULGULAR	33
4.1. ÇALIŞMAYA ALINAN HASTA GRUBUNUN ÖZELLİKLERİ	34
4.1.1. Hasta Grubunda Büyüme Gelişmenin Değerlendirilmesi	35
4.1.2. Fonksiyonel Kabızlığı Olan Hasta Grubunun Özellikleri	36
4.2. ÇALIŞMAYA ALINAN KONTROL GRUBUNUN ÖZELLİKLERİ	37
4.2.1. Kontrol Grubunda Büyüme Gelişmenin Değerlendirilmesi	39
4.3. HASTA VE KONTROL GRUBUNDA ÇÖLYAK HASTALIĞI PREVALANSI	40
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	52
7. ÖZET	53
8. SUMMARY	54
9. KAYNAKLAR	55
10. EK 1: Kronik Kabızlığı Olan Hastalarda Sorgulanan Parametreler (Ana Hatları İle)	65
EK 2: Kontrol Grubuna Uygulanan Anket Formu	66
EK 3: Fotoğraflar	67

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Şekil 1. Rektum Anatomisi	4
Şekil 2. Kronik Kabızlığın Türleri	5
Şekil 3. Dissinerjik Defekasyon	6
Şekil 4. MHC Moleküllerinin Genetik Lokalizasyonu	18
Şekil 5. Çölyak Hastalığı Patogenezi	20
Şekil 6. Çölyak Hastalığında Buz Dağı Modeli	21
Şekil 7. Aktif Çölyak Hastaları	22
Şekil 8. Marsh Sınıflamasında Histopatolojik Bulgular	27
Şekil 9. Hastalardaki Organik Kabızlık Nedenleri	35
Şekil 10. Fonksiyonel Kabızlık Grubu	35
Şekil 11. Organik Kabızlık Grubu	35
Şekil 12. Sağlıklı Grupta Ailelerin ÇH Hakkında Bilgisi	38
Şekil 13. Kontrol Grubunda Ağırlık Persentil Dağılımı	39
Şekil 14. Kontrol Grubunda Boy Persentil Dağılımı	39
Şekil 15. Hasta ve Kontrol Grubunda ÇH Prevalansı	40
Şekil 16. Hasta ve Kontrol Grubunda 0.ay ve 6.ay dTG-IgA Analizi	44

**TABLolar DİZİNİ**

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Tablo 1. Organik Kabızlık Nedenleri	9
Tablo 2. Organik-Fonksiyonel Kabızlık Düşündüren Bulgular	12
Tablo 3. Çölyak Hastalığı ile İlişkili Klinik Durumlar	15
Tablo 4. Klasik, Sessiz ve Potansiyel ÇH	23
Tablo 5. Çölyak Hastalığının Tipik ve Atipik Bulguları	25
Tablo 6. Çalışmaya Alınan Çocukların Demografik Özellikleri	33
Tablo 7. Kronik Kabızlığı Olan Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	34
Tablo 8. Fonksiyonel Kabızlığı Olan Hastalarda Roma III Kriterleri ve Eşlik Eden Yakınmalar	36
Tablo 9. Kronik Kabızlığı Olan Hastalarda Laboratuvar Bulguları	37
Tablo 10. Sağlıklı Kontrol Grubunun Klinik Özellikler	38
Tablo 11. Hasta ve Kontrol Grubunda ÇH Prevalansı	41
Tablo 12. Hasta Grubunda Serolojik Olarak ÇH Saptanan Olguların Değerlendirmesi	42
Tablo 13. Kontrol Grubunda Serolojik Olarak ÇH Saptanan Olguların Değerlendirmesi	43

**KISALTMALAR LİSTESİ**

<b>ÇH</b>	: Çölyak hastalığı
<b>dTG</b>	: Doku transglutaminaz
<b>EMA</b>	: Anti endomisyal antikor
<b>DM</b>	: Diabetes mellitus
<b>Ig A</b>	: İmmunglobulin A
<b>HLA</b>	: İnsan lökosit antijeni (Human leukocyte antigen)
<b>MHC</b>	: Büyük doku uygunluk kompleksi (Major histocompatibility complex)
<b>APC</b>	: Antijen sunan hücre (Antigen presenting cell)
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>TNF</b>	: Tümör nekrozis faktör
<b>ESPGHAN</b>	: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu (European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition)
<b>SS</b>	: Standart sapma
<b>Ort</b>	: Ortalama
<b>CI</b>	: Güven aralığı (Confidence intervals)

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak duyarlı bireylerde gluten ve ilişkili prolaminlerin ortaya çıkardığı immün aracılıklı, sistemik bir hastalıktır (1). Avrupa ve Amerika'da en sık görülen kronik enteropati olup sıklığı 1/100-1/300 oranında bildirilmektedir (2). En sık ortaya çıktığı yaş grubu 1-2 yaş arasındır. Bununla birlikte anne sütü ile beslenme ve buğday proteinlerinin geç alınması hastalığın başlangıç yaşını geciktirebilmektedir. Hastaların prezentasyonu, gastrointestinal semptomlar, gastrointestinal sistem dışı semptomlar ve asemptomatik olmak üzere geniş dağılım göstermektedir. Klasik klinik bulguları; ishal, büyüme geriliği, kusma, iştahsızlık, solukluk ve karın şişkinliğidir. Toplumdaki sıklığı %1 saptanmasına rağmen tanı konulan hasta populasyonuna bakıldığında tüm hastaların %90'ı tanı almamıştır. Çocukların yarısından fazlası atipik prezentasyonla tanı almaktadır.

Çölyak hastalığında, ishal, karın şişkinliği ve büyüme geriliği gibi klasik semptomlarla prezentasyon, özellikle son 5 yılda giderek azalmaktadır. Tam tersine atipik semptomların insidansı geçmiş yıllara göre artmaktadır. Sessiz formların son 5 yılda %10'dan daha fazla artmasının nedeni ailesel taramaların daha etkin yapılabilmesinden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte kardeşi çölyak hastası olan çocuklarda tarama yapılması, yüksek sensitivitesi olan doku transglutaminaz immunglobulin A (dTG IgA) serolojik testinin artmış kullanımı da sessiz formların daha erken yakalanmasına olanak sağlamaktadır.

Kronik kabızlık, çocuk hastaların pediatrik gastroenteroloji polikliniklerine en sık başvuru sebebidir. En sık 2-4 yaşları arasında görüldüğü bildirilmektedir (3). Son yıllarda ayrıntılı laboratuvar, radyolojik ve manometrik çalışmalar ile organik nedene bağlı kabızlık oranı artmış olsa da; olguların büyük çoğunluğunu fonksiyonel kabızlık oluşturmaktadır.



Kronik kabızlık, H'nın atipik semptomlarından biri olmakla birlikte görülme sıklığı halen bilinmemektedir. Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneđi oral laksatif tedavisine yanıtız kronik kabızlığı olan çocuklarda H taraması yapılmasını önermektedir (4).

Bu çalışmada, kronik kabızlığı olan çocuklarda H için tarama testi yapılması ve pozitif saptanan olgulara endoskopi yapılarak H sıklığının araştırılması planlanmıştır. Kronik kabızlık problemi olan hangi hastalarda H düşünmeliyiz sorusuna yanıt arayarak, olguların erken evrede tanı almasının sağlanması hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

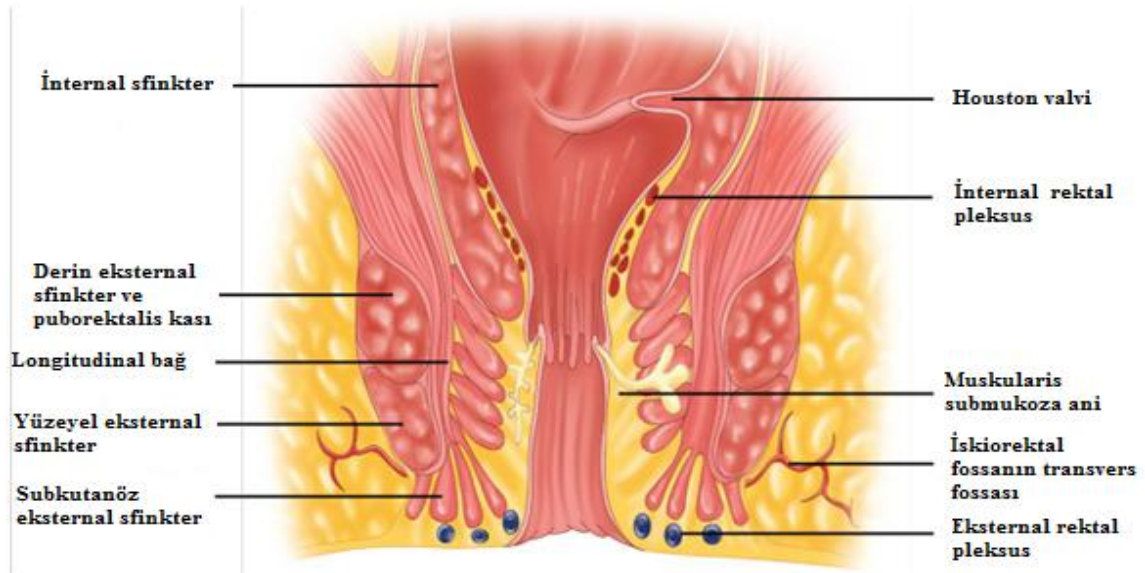
### 2.1. KRONİK KABIZLIK

Kabızlık, çocukluk döneminde sık rastlanmasına rağmen tanı ve tedavisinde sorunlar yaşanan bir yakınma olup, haftada 3 defadan az dışkılama ve/veya dışkı kıvamının sert olması veya isteğe bağlı dışkı tutma olarak tanımlanmaktadır. Her gün dışkılamaya rağmen sert ve ağrılı dışkı yapan çocuklar da kabız olarak değerlendirilmelidir (5). Kabızlığın tanımı yapılırken dışkılama sayısından çok, dışkı kıvamı ve dışkının su içerik yüzdesi önemlidir. Kabızlık ya kısa süreli ve geçici, ya da kronik olmakta, yakınmanın 2 ay süre ile devam etmesi kronik kabızlık olarak adlandırılmaktadır (6). Kronik kabızlık çocukluk döneminde sık rastlanan bir sorun olup, prevalansı %0.7-29.6 arasında değişmektedir (7). Genel pediatri polikliniklerine başvuran çocukların yaklaşık %3'ünde, pediatrik gastroenteroloji polikliniklerine başvuranların ise %10-25'inde kabızlık yakınması mevcuttur (8). Kronik kabızlık sorununun en sık 2-4 yaşları arasında görüldüğü bildirilmektedir (3). Bununla birlikte, 5 yaşın altında her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülmeye, 13 yaşın üzerindeki kızlarda daha yaygın olmaya ve 2-3 yaş arası tuvalet eğitimi zamanında insidanda pik yapmaya eğilimlidir (9).

Kronik kabızlık, özellikle yenidoğan döneminde ciddi organik bozuklukların habercisi olabilirken, daha büyük çocuklarda, olguların %95'inde organik bir neden yoktur. Bu olgular fonksiyonel kabızlık olarak adlandırılmaktadır (10).

### 2.1.1. Dışkılama Fizyolojisi

Dışkılama kontrolü hayatın ilk 2 yılına kadar refleks olarak yönetilirken, 28. aydan itibaren kortikal kontrol tarafından yönetilir. Dışkılama eylemi, anorektal bölgedeki kas kompleksinin, motor ve sensorial sinirlerin bir arada uyumlu bir şekilde çalışması ile gerçekleşir. Dışkı kontrolü ve dışkılamadan sorumlu major yapılar; eksternal anal sfinkter (çizgili kastan oluşur; pudental sinirlerle inervedir), puborektal kas (muskulus levator ani'den oluşur), internal anal sfinkter (kontrolden %80 sorumlu olup sirküler düz kastan oluşur) ve rektumdur (Şekil 1). Bu yapıların sinirsel donanımından sakral pleksus sempatik lifleri ve torakolomber pleksus parasempatik lifleri sorumludur. Sigmoid kolonda depolanan dışkıyı rektuma iten hareketler, mideye gıda alımı sonrası oluşan gastrokolik refleks ile başlar. Rektum normalde boş olup duvarları gerilmeye duyarlıdır. Rektumda toplanan dışkı ve gazın sebep olduğu gerilme sonucu rektum içi basınç artar. Artan bu basınçla rektoanal inhibitör refleks etkisiyle anal sfinkter gevşer. Dışkılama için uygun pozisyon alan kişi ıkınarak karın içi ve rektum içi basıncı arttırır. Pelvik taban kasları huni şeklini alır, puborektalis kası, internal ve eksternal anal sfinkterler gevşer, anorektal açı düzleşir, gevşemeye bağlı perinede aşağı inme olur ve dışkılama olayı gerçekleştirilir.



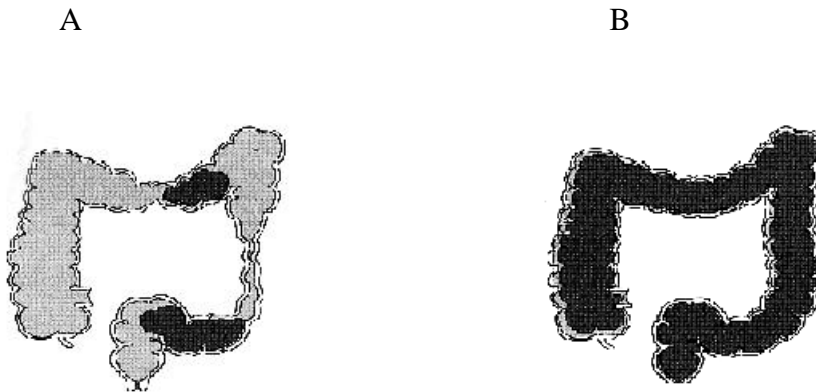
Şekil 1: Rektum Anatomisi

### 2.1.2. Normal Dışkılama Sayısı

Çocuklarda yapılan çalışmalarda barsak hareketlerinin sıklığının çok değişken olduğu gösterilmiştir (11). Anne sütü ile beslenen çocuklarda dışkılama sayısının günde 7-8 defa veya 5-7 günde bir defa olması normal olarak kabul edilmektedir (12). Dışkılama sıklığı 4 ay-2 yaş arasında azalmakta ve 4 yaşındaki çocukların %96'sında günde 3 ile haftada 3 kez arasında değişmektedir. İlk 1 yıl içinde 2 günde 1 kez dışkı yapmayan çocuk araştırılmalıdır. Weaver ve arkadaşlarının (13) yaptığı bir çalışmada, 350 çocuğun dışkılama sayısının 4 aydan sonra 2 yaşına kadar ortalama günde 4'ten 2 kereye doğru yavaşça azaldığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, 4 yaşındaki çocukların ise %96'sında dışkı sıklığının günde 3 ile haftada 3 kez arasında değiştiği, 1-4 yaş arasındaki çocukların %85'inin günde 1-2 kez dışkı yaptıkları saptanmıştır. Kocaay'ın çalışmasında da (14), 36-72 ay arası çocukların %82.2'sinin günde 1-2 kez dışkılama özelliği gösterdiği tespit edilmiştir.

### 2.1.3. Kronik Kabızlık Patofizyolojisi

Kronik kabızlıkta, kolonun veya anorektal bölgenin veya her ikisinin birlikte hareketlerinin bozulduğu görülmektedir. Anorektal bölgenin fonksiyonu bozulmuş iken kolon fonksiyonu normal ise normal kolon transit zamanı; anorektal bölge fonksiyonu normal iken kolon fonksiyonu bozulmuş ise yavaşlamış kolon transit zamanı olarak adlandırılır (Şekil 2).



**Şekil 2:** Kronik Kabızlığın Türleri (A. Normal kolon transit zamanı, B. Yavaşlamış kolon transit zamanı)

Anorektal bölge fonksiyonu iki şekilde bozulabilmektedir.

1.Dissinerjik defekasyon: Karın kasları ile rektoanal ve pelvik taban kaslarının dışkılamaya yardımcı olmasında yetersizlik vardır. Burada, hastanın dışkılama girişimi sırasında yani ıkınırken rektal basınç artar ama aynı anda anal sfinkter basıncı da artış gösterdiği için dışkı atılamaz. Bazen anal sfinkter basıncı artmaz ama gevşemesinde bir kusur olabilir ve yetersiz gevşer. Bu durumda yine dışkılama mümkün olmaz (Şekil 3).

2.Dışkılama itici gücünde yetersizlik: İkinme sırasında rektumun iç basıncı dışkıyı atacak kadar kuvvetli değildir. Kronik fonksiyonel kabızlığı olan hastalarda bazen birlikte kabızlığın baskın olduğu irritabl barsak sendromu da bulunmakta ve tablo daha da karışık bir hale gelmektedir.



**Şekil 3:** Dissinerjik Defekasyon

Normal transit zamanlı kabızlık klinik pratikte en sık görülen tiptir. Bu hastalar dışkılama sıklığı ve dışkının kolonda geçiş süresi normal olmasına rağmen zorlu dışkılama veya sert dışkıdan yakınır.

Yavaşlamış kolon transit zamanına bağlı kabızlıkta kolon hareketi yavaşlamış ve kolonun kitle hareketinin sıklığı azalmıştır. Yemeklerden sonra oluşması beklenen refleksler (gastrokolik refleks) ve laksatiflere olan cevaplar azalmıştır. Bu hastalarda miyenterik pleksusta kolonun aktivitesini düzenleyen nörotransmitter hormonlarda (substans P, vazoaktif intestinal peptid, nitrik oksit) bozukluk ve kolonda hareketi sağlayan yüksek amplitüdü kontraksiyonlarda azalma saptanmıştır.

#### 2.1.4. Fonksiyonel Kabızlık

Fonksiyonel kabızlık, fekal retansiyon ve dışkı tutma olarak da adlandırılmaktadır. Bu olgularda barsağın yapısı ve inervasyonu normal olup, genellikle normal kolonik transit zamanı görülür. Çocukluk dönemi kabızlık nedenlerine bakıldığında, fonksiyonel ve organik kökenli olmak üzere iki ana başlığa ayrılmaktadır. Bununla birlikte olguların büyük bölümünde (%90-95) fonksiyonel kabızlık görülmektedir (15). Aydoğdu ve arkadaşları (16), kronik kabızlığı olan 485 çocuğu incelemişler ve %92'sinde fonksiyonel kabızlık saptamışlardır. Literatürde yetersiz anne sütü alan, ek gıdaya erken başlayan çocukların kabızlığa daha yatkın olduğu belirtilmektedir (17). Fonksiyonel kabızlığı olan çocuklarda genetik faktörler incelendiğinde monozigotik ikizlerde kabızlık, dizigotiklere göre 4 kat daha sık bulunmuştur (18). Kabızlık yakınması olan olguların %45.5-72'sinin aile bireylerinde de kabızlık öyküsü olduğu belirtilmiştir (19).

Uluslararası bir kurul, fonksiyonel kabızlığın, 'Roma III kriterleri' diye adlandırılan, hastaların kolaylıkla anlayabileceği ve cevaplayabileceği, deneysel araştırmalarda ve klinik uygulamada kolaylık sağlayacağı düşünülen uygun bir tarifini önermiştir. Buna göre;

1. Dört yaşına kadar olan çocuklarda aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin 1 ay boyunca varlığı fonksiyonel kabızlık tanısını koydurur (20, 21).

- Haftada 2 veya daha az dışkılama
- Dışkılama alışkanlığı edindikten sonraki dönemde haftada en az 1 kez dışkı kaçırma
- Aşırı dışkı bekletme
- Ağrılı ve sert dışkılama
- Rektumda dışkı kitlesi saptanması
- Tuvaleti tıkayabilecek kadar büyük dışkı kitlesi ve tüm bu kliniği açıklayabilecek organik bir nedenin bulunmaması

2. Dört yaşın üzerindeki çocuklarda son 2 ayda aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin, haftada en az 1 kez varlığı fonksiyonel kabızlık tanısını koydurur (3, 20).

- Haftada 2 veya daha az dışkılama
- Haftada en az 1 kez dışkı kaçırmama
- İstemli olarak dışkı bekletme veya bunu gösteren duruş
- Ağrılı ve sert dışkı
- Rektumda dışkı kitlesinin saptanması
- Tuvaleti tıkayabilecek kadar büyük dışkı kitlesi ve tüm bu kliniği açıklayabilecek organik bir nedenin bulunmaması olarak tariflenmektedir.

Fonksiyonel kabızlıkta temel neden dışkı tutma eylemidir. Çoğunlukla ağrılı dışkılama, çocuk tarafından dışkının tutulmasına neden olur. Dışkıyı tutmak, dış anal sfinkterin kasılması ile kolonda uzun süre dışkının birikmesine, dışkı boyutunun ve yoğunluğunun iyice artmasına neden olur. Geniş-sert dışkı, anal bölgeden geçerken çocuğun canını acıtır ve çocuk dışkılamaktan korkar, dışkılamayı geciktirir (22). Oluşan kısır döngü kabızlığın ağırlaşarak sürmesine neden olur. Uzun süre devam eden kabızlıkta pelvik kasların dissinerjisi, dışkılama sırasında anal sfinkter kompleksinin anormal veya paradoksal kasılması ile problem kronik hal alır (23).

Ağrılı dışkılamamanın nedeninin tuvalet korkusu, hayat tarzı ve diyet değişiklikleri, liften fakir diyet, sıvı alımının azalması, stres, hastalık, tuvaletin kirli olması, çocuğun oyun ya da televizyona odaklanması nedeniyle tuvalet ihtiyacını sürekli ertelemesi olabileceği düşünülmektedir (24, 25). Fonksiyonel kabızlığı olan çocuklarda yapılan araştırmalarda, ebeveynlerin davranışının da önemli olduğu görülmüştür. Yaşları 2-7 yaş aralığında olan çocuklarda yapılan bir çalışmada, anne babaları daha disiplinli olan çocuklarda kabızlık oranının daha sık olduğu bildirilmiştir (26).

### 2.1.5. Organik Kabızlık

Organik patolojiler kabızlık sebeplerinin ancak %5'ini oluştururlar. Yenidoğan döneminde kabızlık aksi ispat edilene dek organik bir hastalığın belirtisi olarak kabul edilmelidir ve acildir. Tablo 1'de organik nedenli kronik kabızlık nedenleri görülmektedir.

**Tablo 1:** Organik Kabızlık Nedenleri

<b>Anorektal Anomaliler</b>	<b>Anormal karın kasları</b>
İmperfore anüs Anal stenoz Ön yerleşimli anüs Pelvik kitle	Prune-Belly sendromu Gastroşizis Down sendromu
<b>Metabolik ve Gastrointestinal</b>	<b>Bağ Dokusu Hastalıkları</b>
Hipotiroidi Hiperkalsemi Hipokalemi Kistik fibrozis Diabetes mellitus/Diabetes insipidus	Skleroderma Sistemik lupus eritematozus Ehlers-Danlos sendromu
<b>Nöropatik Durumlar</b>	<b>İlaçlar</b>
Spinal kord bozuklukları/travması Nörofibromatozis Gerilmiş kord sendromu	Opiatlar Fenobarbital Antiasidler Antikolinerjikler Antidepresanlar Sempatomimetikler
<b>İntestinal Sinir veya Kas Bozuklukları</b>	<b>Diğer</b>
Hirschprung hastalığı İntestinal nöronal displazi Visseral miyopatiler/nöropatiler	Ağır metal zehirlenmesi D vitamini intoksikasyonu Botulismus İnek sütü proteini intoleransı



### 2.1.6. Kronik Kabızlık Olgularında Klinik

Dışkılama güçlüğü, çocukların %50'sinden fazlasında 1 yaşından önce başlamaktadır. Kronik kabızlığı olan hastaların en sık yakınması olan ağrılı dışkılama, çocukların %60-70'inde gözlenmektedir (27). Anal bölgede fissüre ve buna bağlı olarak da ağrılı dışkılamaya neden olan sert dışkı sonucu bebeklerde, gerinme, yüzünü buruşturma, yüzünün kırmızı renk alması, ağlama gibi davranışlar görülebilmektedir. Yeni yürümeye başlayan çocuklar sıklıkla ayak parmakları üzerinde yükselirler, inatla bacaklarını tutarlar, bir yere tutunarak ileri geri sallanırlar ve huzursuz görünürler. Daha büyük çocuklarda ise dışkılama sırasında zorlanma, karın ağrısı, karında şişkinlik, iştahsızlık, kusma, idrar kaçırma, idrar yolu enfeksiyonu ve psikolojik sorunlara sık rastlanmaktadır (8).

Kronik kabızlık yakınması olan çocuklarda, rektumda birikmiş ve sertleşmiş dışkıya bağlı olarak dışkı kaçırma sıklıkla görülmektedir. Altına kaçırma istem dışı, sıklıkla az miktarda ve iç çamaşırını kirletici tarzdadır ancak çoğu zaman aileler tarafından ishal yakınması ile karıştırılmakta ve bu nedenle kabızlık yakınması olarak algılanmamaktadır. Del Ciampo ve arkadaşlarının (24), 313 çocukta yaptıkları bir çalışmada, kabız çocukların %14.3'ünde dışkı ile iç çamaşırının kirlendiği bildirilmiştir. Aydoğdu ve arkadaşları da (16), ülkemizde yaptıkları çalışmada, fonksiyonel kabızlığı olan 331 hastanın %58.9'unda dışkı kaçırma yakınması saptamışlardır.

Üriner belirtiler, kronik kabızlık tanısı konulan çocukların %9-13'ünde bildirilmiş ve bu çocukların %10.5'inde idrar kaçırma yakınması olduğu belirtilmiştir (28). Rektumda birikmiş dışkı, mesanenin fonksiyonel kapasitesini azaltarak baskılamakta ve işeme hissinin daha erken oluşmasını tetiklemektedir. Ayrıca, kronik olarak pelvik taban kaslarının kasılması, işeme sonrası gevşemeyi önlemekte ve mesanede rezidüel volüm artışına neden olmaktadır (29). Loening-Baucke'nin (30) çalışmasında kronik kabızlığı olan olguların %46'sında idrar kaçırma, %10.7'sinde idrar yolu enfeksiyonu ve %1.7'sinde vezikoureteral reflü olduğu bildirilmiştir.

### 2.1.7. Kronik Kabızlık Olgularında Fizik Muayene

İyi bir öykünün yanı sıra iyi bir fizik muayene kronik kabızlık nedenlerinin ayırıcı tanısı için çoğu zaman yeterlidir. Boy ve ağırlık kontrolü yapılarak büyüme geriliğinin olup olmadığı değerlendirilmelidir. Omurga ve alt ekstremitenin nörolojik değerlendirmesinin yanı sıra karın muayenesi ile karında şişkinlik ve kitle varlığı araştırılmalıdır. Perinenin, perianal bölgenin ve sakral bölgenin dışardan izlemi çok önemlidir (31). Rektal muayene yapılarak anal tonus, anal kanalın uzunluğu, rektumda genişleme olup olmadığı, rektumda dışkı varlığı ve kıvamı araştırılmalıdır. Fonksiyonel kabızlıkta, rektal muayene sırasında dışkı ile dolu geniş bir rektum ve kısa bir anal kanal olduğu görülür. Perianal bölge derisinin uyarılması ile anüste refleks kasılma mevcuttur. Hirschsprung hastalığında; rektum boş ve dardır, tuşeden sonra gazla karışık dışkı çıkar ve genelde pis kokuludur. Karın distandü, barsak sesleri artmış olabilir, hastaların yaklaşık yarısında karında dışkı kitlesi palpe edilebilir. Bazen kitle bütün kolon boyunca olur, çoğunlukla da suprapubik olarak orta hatta hissedilir (10). Fizik muayene ile organik ve fonksiyonel kabızlık ayrımı Tablo 2’de gösterilmiştir.

**Tablo 2:** Organik-Fonksiyonel Kabızlık Düşündüren Bulgular

<b>Organik Kabızlık Düşündüren Bulgular</b>	<b>Fonksiyonel Kabızlık Düşündüren Bulgular</b>
Büyüme geriliği	Mekonyumun doğumdan sonraki ilk 24-48 saat içinde çıkarılması
Karında distansiyon	Sert ve geniş çaplı dışkı
Lumbosakral eğimin olmaması	Dışkı taşması
Kılla çevrili pilenoidal çukur	Dışkıların ağrı-dışkının bekletilmesi
Sakral agenezi	Perianal fissür-dışkının üzerinde kan
Düzleşmiş kalça	Karın ağrısı-iştahsızlık
Ön yerleşimli anüs	Dışkılama hissi geldiğinde saklanma
Karında dışkı kitlesi palpe edilirken sıkı anal sfinkter, boş rektum	Tuvalete gitmekten çekinme
Dışkıda gizli kan varlığı	Karında dışkının palpasyonu
Anal kanatların yokluğu	Karında hafif distansiyon
Alt ekstremitelerde güç kaybı	Rektumun dışkı ile dolu olması
Alt ekstremitelerde azalmış veya kaybolmuş derin tendon refleksi	Anal ve kremaster reflekslerinin alınması
Ateş	

## 2.2. ÇÖLYAK HASTALIĞI

Gluten duyarlı enteropati, çölyak sprue, nontropikal sprue isimleriyle de bilinen ÇH; genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde, gluten içeren gıdaların alınması ile ortaya çıkan, proksimal ince barsağı tutan ve glutene karşı kalıcı intolerans oluşması ile karakterize kronik bir enteropatidir. Buğday, arpa ve çavdarda bulunan gluten isimli bitkisel proteine yönelik hücresele ve humoral immün sistem aktivasyonunun oluşturduğu vilus hasarının sonucunda ortaya çıkan malabsorpsiyon tablosu ile karakterizedir (32). Günümüzde ÇH olan bireylerin doğuştan genetik bir yatkınlığa sahip olduğu ve bunun uygun çevresel koşullar altında hastalığa dönüştüğü kabul edilmektedir (33).

Çölyak hastalığının klinik bulguları ilk kez 1888 yılında Samuel Gee tarafından tanımlanmıştır (2). Dicke, hastalığın görüldüğü çocuklar üzerinde buğday ve çavdar gibi tahılların zararlı etkisini gözlemlemiştir (34). İlerleyen yıllarda Dicke ve arkadaşları, buğday proteininin suda erimeyen fraksiyonu olan glutenin alkolde eriyen bölümü olan gliadinin, ÇH'da yağ malabsorpsiyonu oluşturan başlıca etken olduğunu söylemişlerdir (35). Birkaç yıl sonra, peroral intestinal biyopsi tekniklerinin gelişmesi ile hastalığın cerrahi örneklerde tanımlanan karakteristik histopatolojik bulguları doğrulanmış, hedef organın ince barsak olduğu belirlenmiştir (36). Yirminci yüzyılın ortalarında diyetten buğdayın çıkarılmasıyla hastalarda belirgin düzelme olduğu gösterilinceye kadar, hastalara ampirik tedavi uygulanmıştır. Hastalığın nedeninin gluten olduğu, glutensiz diyet ile kript hiperplazisi, vilus atrofisi ve artmış intraepitelyal lenfositler gibi karakteristik histopatolojik bulguların düzelmesiyle kanıtlanmıştır.

Çölyak hastalığının klinik bulguları gluten alınmasından hemen sonra ortaya çıkmayabilir, bu süre aylar hatta yıllar alabilir. Hastalığın prezentasyonu, gastrointestinal ve gastrointestinal sistem dışı bulgular olmak üzere geniş bir yelpazededir (37). Asemptomatik ya da sessiz formdan daha ciddi klinik bulgularla seyreden formlarda ortaya çıkabilir. Hastalık, geleneksel olarak gastrointestinal sistem hastalığı olarak tanımlanmasına rağmen, ileri yaşlarda santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemini içeren çok sayıda organ ve sistemi etkiler (32). Erken yaş grubunda ishal, karın şişkinliği, büyüme ve gelişme geriliği gibi tipik belirtiler ön planda iken; yaş ilerledikçe osteoporoz, malignite, epilepsi, kronik artrit, alopesi areata, anemi gibi gastrointestinal sistem dışı

belirtiler ve karın ağrısı, kusma, kabızlık gibi atipik gastrointestinal semptomlar ön plana geçer (38). Hastalığın klasik formu en sık 1-2 yaş arasında gözlenir. ÇH'nın tüm formları göz önüne alındığında her yaşta ortaya çıkabildiği söylenebilmektedir (37).

Çölyak hastalığı ile otoimmün hastalıklar arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Sistemik lupus eritematozis, Sjögren sendromu gibi sistemik otoimmün hastalıkların ÇH ile birlikteliği gösterilmiştir (39). Ayrıca ÇH'da otoimmün etyolojiye sahip endokrinolojik hastalıkların görülme sıklığının da artmış olduğu bilinmektedir. Bunlardan otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı), tip 1 diabetes mellitus (tip 1 DM) ve Addison hastalarında ÇH sıklığının normal popülasyondan fazla olduğu görülmüştür (40). Bu birlikteliğin hastalıkların tedavisi yönünden de önemli olduğu bilinmektedir. Örneğin, ÇH ile birlikte olan tip 1 DM'de özellikle iyi bir kan şekeri regülasyonu için ÇH'nın tedavi edilmesi yani glutensiz diyet uygulanması gerekmektedir. Hashimoto tiroiditi veya Graves hastalığı bulunan bireylerde tedaviye yeterince cevap alınamaması eşlik edebilecek bir ÇH'nı düşündürmelidir. Aynı hastalıklarda bulunabilecek transaminaz yüksekliğinin bir nedeninin subklinik ÇH olabileceği düşünülmektedir (41). Hepatobiliyer sistemin otoimmün hastalıklarından otoimmün hepatit ve primer biliyer sirozun da, ÇH ile birlikteliği gösterilmiştir (42).

Çölyak hastalığı ile ilişkili diğer durumlar; otoimmün myokardit, idiopatik dilate kardiyomyopati, Ig A eksikliği, Ig A nefropatisi, sarkoidoz, primer hiperparatiroidizm, alopesi areata, nörolojik anomaliler (epilepsi, ataksi), atopi, inflamatuvar barsak hastalığı, psoriasis ve kronik ürtikerdir. Ayrıca Down sendromunda (%7.1) (43), Turner sendromunda (%6.4) (44) ve Williams sendromunda (%5-10) (45) artmış prevalansı mevcuttur (Tablo 3).

**Tablo 3:** Çölyak Hastalığı ile İlişkili Klinik Durumlar

<b>Klinik Durum</b>	<b>Prevalans (%)</b>
ÇH olan birey ile I. derece akrabalık	10-15
ÇH olan birey ile II. derece akrabalık	2.6-5.5
Tip 1 DM	5
Otoimmün tiroid hastalığı	3
Semptomatik demir eksikliği anemisi	10-15
Aseptomatik demir eksikliği anemisi	2-9
Mikroskobik kolit	15-27
İrritabl barsak sendromu	3
Osteoporoz	1-3
Nedeni bilinmeyen transaminaz yüksekliği	1.5-9
Otoimmün hepatit	3-6
Primer biliyer siroz	0-6
Down sendromu	7.1
Turner sendromu	5-7
Williams sendromu	5-10
İdiyopatik infertilite	2-4

Çölyak hastalığının tanısında, serolojik testlerin pozitifliği ve endoskopik ince barsak biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde tipik bulguların mevcut olması gereklidir. Serolojik testler; antiendomisyal antikor (EMA) IgA ve dTG IgA'dır. Otoantikor düzeyleri pozitif olan hastaların duodenumun ikinci kısmından biyopsi örnekleri alınır ve patolojik değerlendirme Marsh sınıflamasına göre yapılır.

Çölyak hastalığının tedavisinde hayat boyu sürecek glutensiz diyet alınacak tek önlemdir. Diyette önemli olan hastanın hassasiyet gösterebileceği tahıllardan uzak durmasıdır. Diyetten çıkarılan besinler; buğday, arpa, çavdar, irmik, malt ve bunların nişastaları, hidrolize sebze, bitki proteinleri ve bunlardan yapılmış sirkeler, soya sosu, değişik aroma ve kıvam artırıcılar ve bütün bunlardan yapılmış ürünlerdir. Tedavide ayrıca dikkat edilmesi gereken ikinci bir nokta malabsorbsiyona bağlı komplikasyonların da tedavi edilmesidir.

### 2.2.1. Epidemiyoloji

Çölyak hastalığının sıklığı coğrafi bölgelere, ırklara, çalışma popülasyonuna ve çalışılan testlere göre farklılıklar göstermektedir. Ancak bulunan veriler ÇH'nın sıklığının eskiden tahmin edilen oranların üzerinde olduğunu göstermektedir. ÇH'nın gerçek prevalansını belirlemek güçtür, çünkü olguların bir kısmı ÇH'na özgü olmayan semptomlarla veya semptomsuz seyretmektedirler (37). Daha önceki yıllarda, tanı konmuş olgulara bakılarak ÇH prevalansının genel toplumda 1/500 ile 1/8000 arasında olduğu tahmin edilmekteydi (46). Ağırlıklı olarak beyaz ırk hastalığı olarak bilinen ÇH'nın Amerika'daki prevalansı daha önce 1/3000 olarak bildirilse de hastalığın daha iyi anlaşılması, farklı klinik tabloların belirlenmesi ve doğru serolojik testlerin kullanımı ile sıklığın özellikle Avrupa ve Kuzey Amerika'da 1/100–1/300 arasında olduğu anlaşılmıştır (2, 37, 47). Finlandiya'da yapılan bir çalışmada, okul çocuklarında prevalans 1/99 olarak bulunmuştur (48). Ertekin ve arkadaşları (49) tarafından, ülkemizde yapılan bölgesel bir araştırmada, Erzurum bölgesi 1263 sağlıklı okul çocuğunda ÇH taraması dTG IgA ile yapılmış ve seropozitiflik oranı 1/115, biyopsi ile kanıtlanmış ÇH prevalansı ise 1/158 olarak tespit edilmiştir. Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada sağlıklı okul çocuklarında ÇH sıklığının 1/212 olduğu (%0.47) bulunmuştur (50).

Çölyak hastalığı diyetle glutenin eklenmesi ile her yaşta ortaya çıkabilmektedir. Bazı çalışmalarda belirgin olarak kız cinsiyetin baskınlığı gösterilse de genel olarak cinsiyet farklılığı gözlenmemektedir (37). İskandinav, İtalyan, İrlandalı, İngiliz, İspanyol, Yahudi ve Filistin ırklarında daha sık görülmektedir (37, 51).

### 2.2.2. Patogenez

Çölyak hastalığı çevresel, genetik ve immünolojik faktörler arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalıktır (52). Patogenezde intestinal mukozanın glutene hassasiyeti yatmaktadır. Genetik yatkınlığı bulunan kişilerde, besinlerle birlikte alınan glutene karşı anormal bir immünolojik yanıt oluşmakta ve aktive olan lokal CD4+ T lenfositler aracılığıyla mukozal hasar meydana gelmektedir.

### 2.2.2.1. Çevresel faktörler

Diyette bulunan gluten ve glutene başlama zamanı, gliadin ile benzer aminoasit dizilimine sahip virüsler, anne sütü alma süresi ve yaşamın erken döneminde geçirilen gastroenteritler etyopatogenezde rol aldığı düşünülen çevresel etkenlerdir (53).

Gluten, buğday ve diğer tahıllarda bulunan bir protein olup, gliadin ve glutein isminde 2 majör protein içerir ve ikisinde de ÇH'nı aktive edici peptitler bulunmaktadır (54). Arpa ve çavdardaki yakın akraba proteinler ise sırasıyla hordein ve sekalindir (55). Glutenin, hordein ve sekalin yüksek seviyelerde prolin ve glutamin içermektedir ( %35 glutamin ve %25 prolin) (56). Yüksek prolin içeriği, bu proteinleri gastrik, pankreatik ve barsak fırçamsı kenar enzimleri tarafından sindirilmekten korumakta ve intestinal geçiş sonrası immunolojik yanıtın başlamasına neden olmaktadır (57).

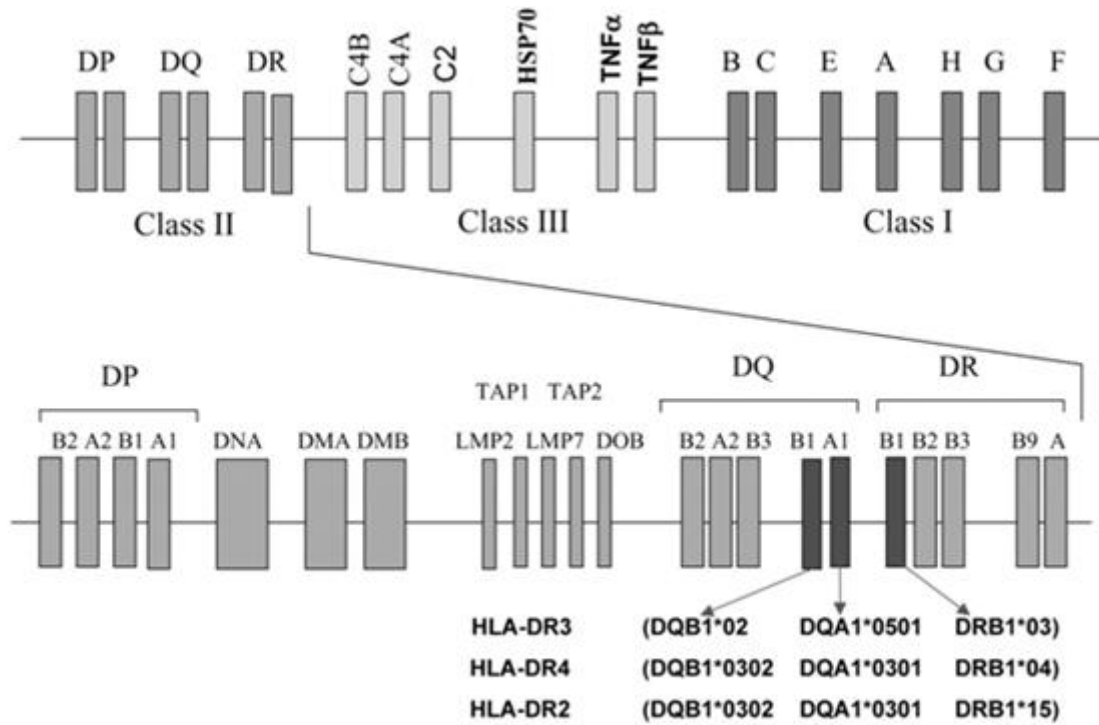
Beslenme özellikleri ÇH'nın ortaya çıkışını etkilemektedir. Yapılan birçok vaka kontrollü çalışmada anne sütü ile uzun süre beslenmenin ÇH gelişimini anlamlı oranda azalttığı belirtilmektedir (58). Anne sütü ile beslenmenin infantları gastrointestinal sistem enfeksiyonlarından koruduğu bilinmektedir. Gastrointestinal enfeksiyonlar, mukozal geçirgenliğin artışına neden olarak lamina proprianın bağışıklık sistemi elemanları ile gliadin etkileşimine izin vererek ÇH gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (59). Bugün için önerilen anne sütünün ideal olarak uzun süre verilmesi ve 4-7. aylar arasında anne sütü verilirken gluten içeren tahıllı ek gıdalara başlanmasıdır (60). Geleneksel bebek beslenmesinde yer alan ve geçiş dönemi beslenmesinde tahıl grubundan ilk olarak pirinçli gıdaların başlanması da bebeklerin glutenle erken karşılaşmasına karşı koruyucu bir önlem olarak değerlendirilebilmektedir.

Gluten ve anne sütü ile beslenme özelliği dışındaki çevresel faktörlere bakılacak olursa; enfeksiyonların ÇH başlangıcını tetiklediği bilinmektedir. İsveç'te yapılmış bir çalışmada, yaz aylarında doğan çocukların ÇH'na yakalanma riskinin kış aylarında doğanlara oranla daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu da yazın doğan çocuklarda gluten içeren ek gıdalara başlanan ayların, viral enfeksiyonların en sık olduğu kış ayları olması ile açıklanmıştır (61).



### 2.2.2.2. Genetik Faktörler

Patogenezde rol oynayan diğer bir faktör genetik yatkınlıktır. ÇH'nın HLA-DQ (İnsan Lökosit Antijeni) bölgesinde kodlanan, spesifik büyük doku uygunluk kompleksi (MHC) sınıf II allelleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir (62) (Şekil 4). Bunun yanında, neredeyse bütün etkilenen kişilerde, coğrafi bölgeye bağlı olmaksızın spesifik HLA-DQ allellerin varlığı, tek başına ÇH'na neden olmasa da, hastalığın fenotipik oluşumunda önemlidir (63).



**Şekil 4:** MHC Moleküllerinin Genetik Lokalizasyonu

Biyopsi ile ÇH olduğu kanıtlanmış neredeyse bütün hastalar, spesifik HLA-DQ2 heterodimerlerini veya spesifik HLA-DQ8 heterodimerlerini kodlayan HLA-DQ allelleri ekspres etmektedir. Bu heterodimerleri kodlayan alleller beyaz popülasyonda nispeten sık görülmektedir. ÇH'na duyarlılığı ortaya çıkartan HLA-DQ2 heterodimerleri HLA-DQB1\*02 alleli ile kodlanan bir beta zinciri (HLA-DQB1\*0201 veya \*0202) ve HLA-DQA1\*05 alleli ile kodlanan bir alfa zincirinden oluşur. Bu HLA-DQ2 heterodimeri

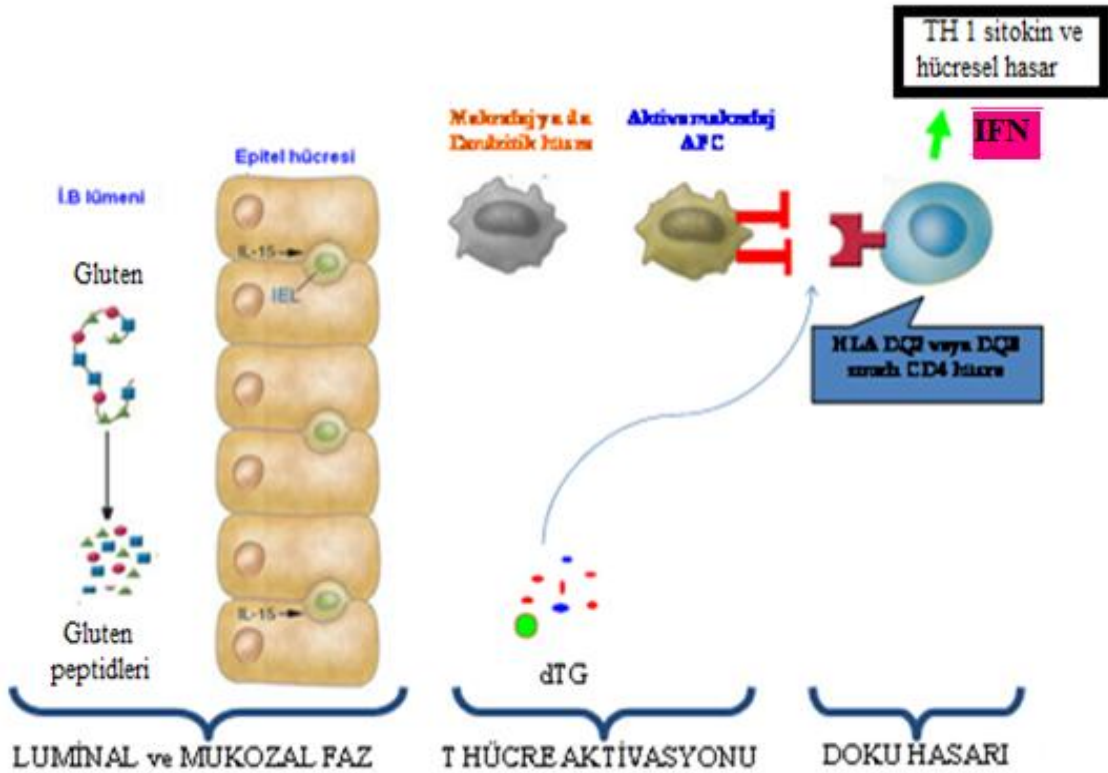
çölyak hastalarının en az %90-95'inde mevcutken az bir kısım çölyak hastasında bu DQ2 allellerinden sadece bir tanesi (HLA-DQB1\*0202 veya daha nadir olarak HLA-DQA1\*05) bulunmaktadır (63). Kalan %5-10'da görülen HLA-DQ8 heterodimeri ise sırasıyla HLA-DQB1\*0302 ve HLA-DQA1\*03 ile kodlanan beta ve alfa zincirlerinden meydana gelir. HLA-DQB1\*0201 homozigot olanlarda hastalığın daha şiddetli seyrettiği gözlenmiştir (64). HLA-DQ alleleri ÇH genetik yatkınlığının sadece yaklaşık %40'ına karşılık geldiği için ÇH ile ilişkili diğer genlerin tanımlanması yönünde özellikle yakın zamanda genom taraması yaklaşımları ile büyük çabalar sarfedilmiştir. ÇH patogenezinde aday genler için çalışmalar devam etmektedir

### 2.2.2.3. Otoimmünite

Çevresel ve genetik faktörlerin dışında, ÇH patogenezinde, edinsel ve doğal immünite arasındaki düzenin bozulmasının önemli rolü vardır (65). Otoimmünite gelişiminde 3 aşama söz konusudur. İlk aşamada luminal ve erken mukozal olaylar, ikinci aşamada T hücre aktivasyonu ve üçüncü aşamada ise doku hasarı gelişmektedir (62).

İlk faz kişinin oral yolla gluten almasıdır. Gluten peptidleri sindirilir ancak gastrik, pankreatik ve barsak fırçası kenar enzimleri arasında prolil endopeptidaz olmadığı için ilk sindirimden sonra prolinden ve glutaminden zengin, nispeten büyük gluten peptidleri arta kalır, sindirilemez. Kişilerin %99'u için bu durum ÇH gelişmesi açısından bir problem oluşturmaz. Ancak ÇH için artmış yatkınlık gösteren HLA-DQ2 veya DQ8 pozitif, ek genetik ve/veya immünolojik faktörler ve/veya kötü etkili çevresel olaylar (örneğin bir enterik virüsle aynı zamanlı enfeksiyon) mevcut bireylerde gluten peptidleri, ÇH immünopatolojisinde gerçekleşen bir dizi olayı harekete geçirir. Kısmen sindirilmiş gluten peptidleri epitelyal sıkı bağlantıların artmış geçirgenliği sonucu lamina propriaya ulaşır. Lamina propriyada dTG tarafından deaminasyona uğratarak (-) yüklü glutaminik asit parçacıklarına ayrılır ve HLA-DQ2 ve DQ8 lokuslarına bağlanarak antijen sunan hücrelere (APC) yani dendritik hücrelere sunulurlar (62). Gluten peptidlerinin intestinal geçirgenliğinin enfeksiyon veya başka bir sebepten inflamasyon nedeni ile kolaylaştırılması mümkündür. Özellikle viral enfeksiyonlar gluten peptidlerine T hücre yanıtı için ortam hazırlayacak esas suçlular olarak görülmektedir. CD4 T hücrelerin

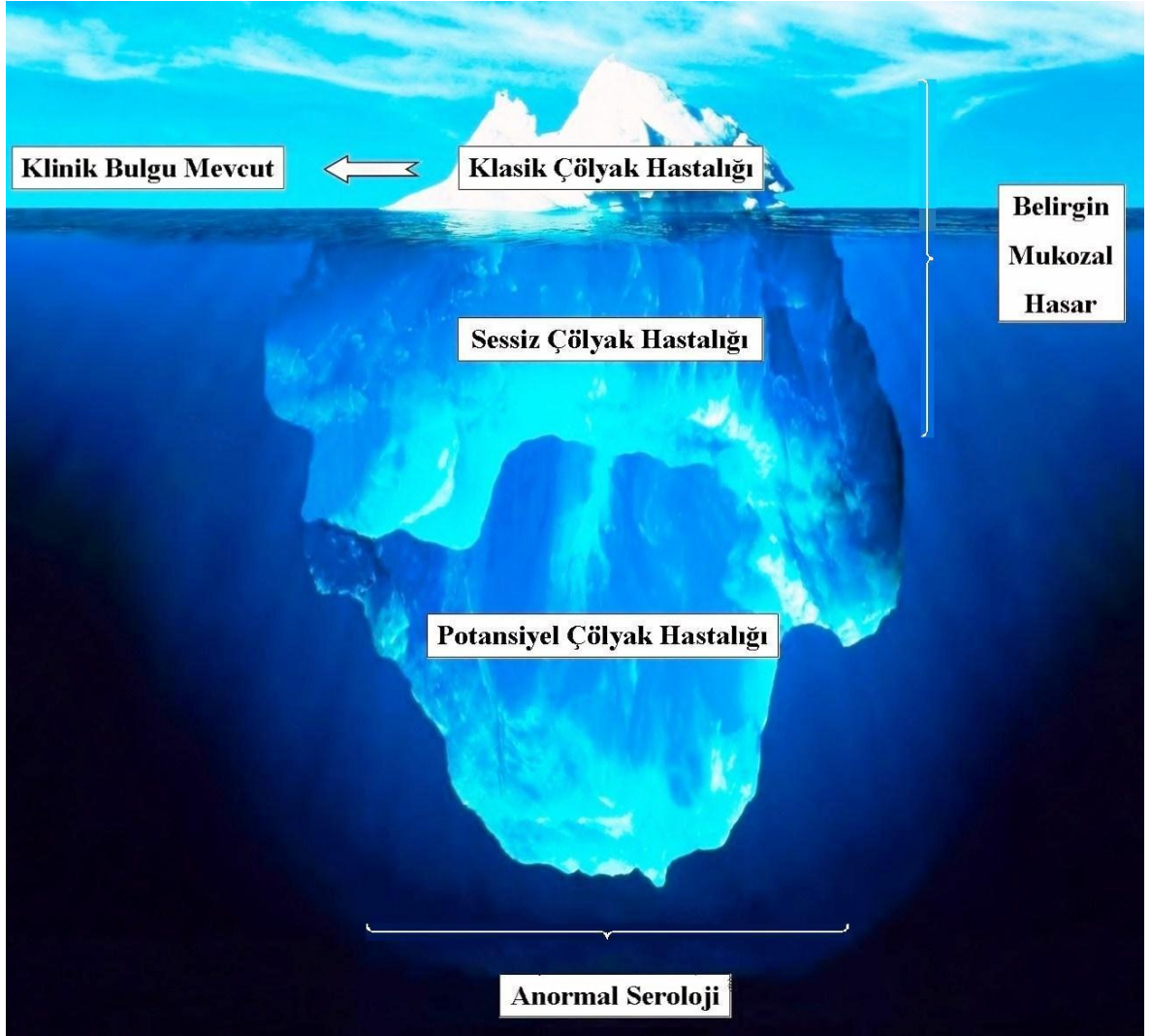
aktivasyonu ile interferon (IFN) gama gibi Th1 sitokinleri salgılanır ve miyofibroblastlar tarafından villöz atrofiden sorumlu metalloproteazların salınımı gerçekleşir (62). Bu da villöz yapının kaybı ve kript hipertrofiyle sonuçlanır (Şekil 5). Th2 sitokinler, glutene karşı otoantikor ve dTG üretimini sağlar. İnterlökin (IL) 18, tümör nekrozis faktör (TNF)- $\alpha$  ve IL-21 gibi diğer sitokinler Th1 cevabını düzenler ve idamesini sağlarlar (66). Doğal immun yanıtın aktivasyonunu takiben intraepitelyal lenfositler tipik antijen spesifik T hücreleri olmaktan çıkıp epitelyal hasara aracı olabilen doğal öldürücü benzeri hücrelere dönüşmektedir (62). Uyarılan intraepitelyal lenfositlerden salınan IL-15, ÇH'da makrofaj ve dentritik hücre maturasyonu sağlaması nedeni ile adaptif immün cevapta anahtar rol oynamaktadır (62).



Şekil 5: Çölyak Hastalığı Patogenezi, IEL: intraepitelyal lenfosit

### 2.2.3. Sınıflandırma

Çölyak hastalığının klinik sınıflaması gastrointestinal belirtilerin varlığına dayandırılmıştır. İtalya’da yapılan çok merkezli çalışmalar sonucu ilk kez buz dağı modeli ortaya atılmıştır (67). Klasik belirti gösteren veya tanı almış hastalar buz dağının suyun yüzeyinde kalan bölümünü oluştururlar. ÇH tanısı alan her hastaya karşın 5-10 tane tanı almamış hasta olduğu sanılmaktadır. Bunlar suyun altında bulunan buz dağı kütesini oluştururlar. Buz dağı modeline göre hastalar; klasik ÇH, potansiyel ÇH, sessiz ÇH olmak üzere 3 grupta sınıflandırılmıştır (32). Şekil 6’da ÇH’da buz dağı modeli gösterilmiştir.



Şekil 6: Çölyak Hastalığında Buz Dağı Modeli

### 2.2.3.1. Klasik Çölyak Hastalığı

Belirtiler 12-18. aylarda başlar. Tipik olarak kronik ishal, büyüme geriliği, iştahsızlık, karın şişkinliği ve kas güçsüzlüğü ile karakterizedir. Bu klinik bulguların yanında hastalarda antikor pozitifliği ve ince barsak mukozasında hafif vilus düzleşmesinden total vilus atrofisine uzanan histopatolojik bulgular da mevcuttur (38, 68). Bulgular glutensiz diyetle düzelir (Marsh 3a, 3c).



Şekil 7: Klasik Çölyak Hastaları

### 2.2.3.2. Sessiz Çölyak Hastalığı

Aktif yakınması ve klinik belirtisi olmayan bireylerde taramalar sırasında ÇH'na özgü antikorların pozitif bulunması sonucu saptanan formdur (32). HLA tiplendirmesi ÇH tanısını desteklemektedir ve barsak biyopsisi yapıldığında ince barsak mukozasında tipik lezyonlar vardır (68). Son yıllarda serolojik tanı yöntemlerinin gelişmesi ile sessiz formun görülme sıklığının sanılanın çok üzerinde olduğu fark edilmiş, tarama programlarında hastalığın özellikle risk gruplarında (tip 1 DM, selektif IgA eksikliği, Down sendromu) ve çölyak hastalarının birinci derece akrabalarında sık olduğu bildirilmiştir (69).

### 2.2.3.3. Potansiyel Çölyak Hastalığı

Bu hastalarda ÇH için tipik klinik belirtiler yoktur. ÇH ile ilişkili antikorlar ve HLA tiplendirmesi pozitif olarak bulunur ancak histopatolojik bulgu yoktur ya da minimal değişiklik söz konusudur. Bu hastalar genetik olarak ÇH'na yatkın oldukları için hastaların %50'sinden fazlasında ÇH gelişebilmektedir (69). Bununla birlikte potansiyel ÇH'na sahip 106 çocuğu kapsayan bir çalışmada, üç yıllık bir izlem sonrası, çocukların çoğunun sağlıklı kaldığı, %14.6'sının çölyak antikorlarının kaybolduğu ve sadece %33'ünde villöz atrofinin geliştiği gözlenmiştir (70).

**Tablo 4:** Klasik, Sessiz ve Potansiyel ÇH (1)

	<b>Klasik Semptomlar</b>	<b>ÇH Serolojisi</b>	<b>Histoloji</b>	<b>DQ2/8</b>
<b>Klasik ÇH</b>	+	+	+	+
<b>Sessiz ÇH</b>	-	+	+	+
<b>Potansiyel ÇH</b>	-/+	+	-	+

#### 2.2.4. Klinik Bulgular

Klinik olarak ÇH hem gastrointestinal sistem ve hem de gastrointestinal sistem dışında birçok bulgu ile birlikte ortaya çıkmaktadır. Klinik ve laboratuvar bulguları tipik değilse hastalık gözden kaçmaktadır. İnfant dönemden ileri yaşlara kadar herhangi bir dönemde neden ortaya çıktığı tam olarak anlaşılamamıştır (69). Malabsorbsiyon belirtileri hayatın ilk yıllarında sık iken yaş ilerledikçe bu belirtilerin sıklığı giderek azalır (38, 69). Gastrointestinal yakınmaların ön planda olduğu ÇH'da semptomlar, diyetle glutenin eklenmesi ile beraber haftalar ya da aylar sonra ortaya çıkar (69). En sık yakınmalar; ishal, karın şişkinliği ve büyüme-gelişme geriliğidir (38). Büyüme geriliği; anormal dışkılama, kaslarda güçsüzlük, hipotoni, iştahsızlık ve huzursuzluk gibi belirtilerle birlikte. Kusma genellikle erken süt çocukluğu döneminin belirtisidir, beraberinde solukluk ve ödem gelişebilir. Kilo alımında yavaşlamayı takiben kilo kaybı başlar. Hastaların dışkısı sık, soluk, yumuşak ve boldur. İshal başlangıçta aralıklı olabilir ve zaman zaman enfeksiyöz gastroenterit veya solunum yolu enfeksiyonuna eşlik edebilir. Sonrasında ishal kronikleşir (69). Hastaların çok azında ağır ishal ile birlikte dehidratasyon, asidoz, şok tablosunun eşlik ettiği çölyak krizi ortaya çıkabilir (71). Cilt kanamaları, hipokalsemik tetani, karında şişkinlik, peristaltik hareketlerin yavaşlaması, barsak sekresyonlarının artması, karın kaslarında zayıflık, bakteriyel aşırı çoğalma, hipoalbüminemi ve ödemin eşlik ettiği bu durum günümüzde nadirdir. Balamtekin ve arkadaşlarının (72) yaptığı çalışmada, 220 çölyak hastasının %42.7'sinde ishal, %15.5'inde karın ağrısı, %53.1'inde büyüme geriliği saptanmıştır

Daha ileri ki yaşlarda hastalar, aralıklı veya hafif ishal, karın ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık gibi gastrointestinal sistem belirtilerinin yanı sıra, boy kısalığı, dermatitis herpetiformis, puberte gecikmesi, anemi ve nörolojik bozukluk gibi bulgularla tanı alabilirler (38). Bu hastaların çoğunda daha önceden hastalığın var olduğu ancak belirtisiz olduğu düşünülmektedir. Tablo 5'te ÇH'nın tipik ve atipik bulguları gösterilmiştir.

**Tablo 5:** Çölyak Hastalığının Tipik ve Atipik Bulguları ( 32, 71)

<b>Tipik Bulgular</b>	<b>Atipik bulgular</b>
Kronik ishal	<b>Malabsorbsiyona ikincil</b>
Kilo kaybı	Anemi
Kusma	Osteopeni
Huzursuzluk	Boy kısalığı
Karın şişkinliği	Karaciğer yağlanması
Büyüme geriliği	Tekrarlayıcı karın ağrısı
Karın ağrısı	Periferik nöropati
İştahsızlık	Müsküler atrofi
	Sekonder hiperparatiroidi
	Raşitizm
	<b>Malabsorbsiyondan bağımsız</b>
	Dermatitis herpetiformis
	Mine hipoplazisi
	Ataksi
	Alopesi areata
	İzole transaminaz yüksekliği
	Tekrarlayıcı aftöz stomatit
	Tekrarlayıcı perikardit
	Epilepsi
	Polinöropati
	Vaskülit
	Dilate kardiyomyopati
	Eritema nodozum
	İdiopatik pulmoner hemosiderozis
	Hipo/hipertiroidi



### **2.2.5. Tanı**

Çölyak hastalığında tanıya, klinik, biyokimyasal, serolojik ve histopatolojik verilerin sentezi ile ulaşılmaktadır. ÇH tanısı için bugüne kadar Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu'nun (ESPGHAN) 1990 yılında belirlenmiş kriterleri kullanılmış olup (73), 2012'de bu kriterler yeniden düzenlenmiştir.

#### **2.2.5.1. Serolojik İncelemeler**

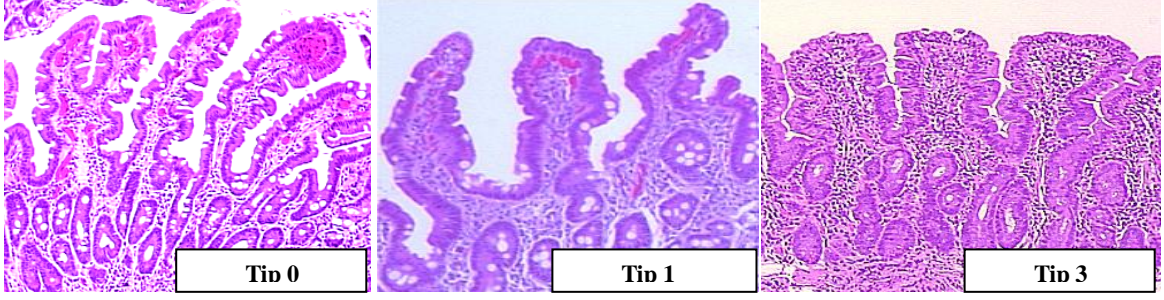
Yüksek duyarlılık ve özgüllüğü nedeni ile ÇH tanısında kullanılmaktadır (71). Hastalığın tanısında serum EMA ve dTG Ig A kullanılmaktadır (1, 71). IgA tipi EMA ve dTG gibi testler kullanıldığında yanlış negatif sonuçlardan kaçınmak için ÇH şüphesi olan tüm hastalarda öncelikle serum Ig A düzeyi bakılmalıdır. İzole IgA eksikliği olan hastalarda EMA IgG ve dTG IgG bakılmalıdır (1).

#### **2.2.5.2. Genotipik İncelemeler**

HLA DQ2 A ve HLA DQ2 B genleri 6. kromozomun kısa kolunda kodlanırlar. HLA DQ2 populasyonun %30-40'ında bulunmasına rağmen sadece %1'inde ÇH gelişir. Tek başına HLA DQ2'nin spesifitesi düşük (%70), HLA DQ8'in %80, her ikisinin birlikte spesifitesi %12-68'dir (1). Yeni ESPGHAN klavuzuna göre HLA tiplendirmesi, ÇH tanı algoritmasında 3. sırayı kazanmıştır.

#### **2.2.5.3. Histopatolojik Bulgular**

Çölyak hastalığı tanısında ince barsak biyopsisi altın standarttır (71). Histolojik olarak duodenal villöz atrofi, kript hiperplazisi ve intraepitelyal lenfositlerde artış ile karakterizedir (74). ÇH'da gluten duyarlılığına ikincil mukozada oluşan değişikliklere göre yapılan sınıflama, ilk kez 1992 yılında Marsh tarafından ortaya konuldu. Bu sınıflama Tip 0'dan Tip 3'e kadar sıralanmaktadır (71). Şekil 8'de Marsh sınıflamasına göre histopatolojik bulguların evrelemesi görülmektedir.



**Şekil 8:** Marsh Sınıflandırmasında Histopatolojik Bulgular (soldan sağa; Marsh 0 = normal; 1 = intraepitelyal lenfosit artışı; 3 = total villöz atrofi)

**Preinfiltratif Evre (Tip 0):** Normal mukozadan ayırımı zordur. Gluten duyarlılığının bir çeşidi olan dermatitis herpetiformisli hastalarda gösterilmiştir.

**İnfiltratif Evre (Tip 1):** Normal mukoza ile birlikte vilus epitelinde mitoz göstermeyen intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu görülür. Bu lezyonlar gastrointestinal sistem belirtileri, malabsorbsiyon ya da anormal barsak geçirgenliği ile ilişkili değildir. Daha çok dermatitis herpetiformisi olanlarda veya ÇH'nin birinci derece yakınlarında görülür.

**Hiperplastik Evre (Tip 2):** Marsh Tip 1'de olan değişikliklere ilave olarak kriptlerde genişleme ve kript epitelinde lenfosit infiltrasyonu olur.

**Destruktif Evre (Tip 3):** ÇH'nin tipik bulgusudur. Mukozada düzleşme görülür. Bunun yanında kriptlerde uzama ve intraepitelyal lenfosit sayısında artma göze çarpan diğer bulgulardır. Villöz atrofinin mevcudiyetine göre alt gruplara ayrılır:

**Tip 3 a:** Parsiyel villöz atrofi

**Tip 3 b:** Subtotal villöz atrofi

**Tip 3 c:** Total villöz atrofi

### 2.3. ÇÖLYAK HASTALIĞINDA MOTİLİTE BOZUKLUĞU

Çölyak hastalığında gastrointestinal motilite bozukluğuna bağlı olarak birçok gastrointestinal semptom (ishal, karın ağrısı, dispepsi, sternal yanma, göğüs ağrısı, kabızlık) rapor edilmiştir (75).

Gastrointestinal sistem motilite anormallikleri içinde; ösefageal motor anormallikleri, gastroözefageal reflü, gastrik boşalma süresinde uzama, oroçekal geçiş zamanında uzama, postprandial safra kesesi boşalmasının gecikmesi rapor edilen patolojilerdir (76). Erişkin çölyak hastalarında, gastrointestinal motilite ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda; ince barsağın manometrik incelemelerinde anormal, düzensiz ve dev motor dalgalar saptanmış ve karın ağrısı, kronik ishal gibi semptomların bu anormal motiliteye bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (77). Diğer çalışmalarda da tedavi edilmemiş çölyak hastalarında mide boşalma zamanında uzama saptanmış ve bunların glutensiz diyet ile düzeldiği gösterilmiştir (78). Usai ve arkadaşlarının (79) sintigrafi yöntemi ile yaptıkları çalışmada gastrik boşalma zamanının çölyak hastalarında yaklaşık 2 kat uzadığı gösterilmiştir. Erişkin çölyak hastalarında ortalama %50 oranında ösefageal motor fonksiyon anormallikleri, %30 oranında da ösefageal monometrik anormallikler gözlenebileceği belirtilmiştir (80). Bu çalışmalar sonucunda çölyak hastalarında gözlenen motilite bozukluğu ve özellikle alt ösefageal sfinkterdeki basınç düşüklüğü birkaç faktöre bağlanmıştır. Bunların başında hastalık sürecinde oluşan yangısal yanıt sırasında, barsak duvarından salınan bazı nörotransmitterlerin tüm gastrointestinal yolu dış uyaranlara karşı aşırı duyarlı hale getirdiği bunun da anormal motiliteye neden olduğu ileri sürülmüştür (81). Somatostatin de inhibitör etkili bir diğer mediatördür ve safra kesesi hipomotilitesi ile ilişkili bulunmuştur (82).

Peptid YY distal ileum, kolon ve rektumdan salınır ve gastrointestinal motilite, gastrik asit sekresyonu, gastrik boşalma süresi ve pankreatik enzim salgılanması üzerine inhibitör etkisi mevcuttur. Enteroglukagon, nörotensin, peptid YY gibi bazı intestinal hormonların yeni tanı konmuş çölyak hastalarında yüksek bulunması, bu hormonların gastrik boşalma süresinin gecikmesine, alt ösefageal sfinkter basıncında azalmaya neden olabileceği ileri sürülmüştür (83-84). Kolonik geçiş zamanı uzamış kabızlıkta da peptid YY seviyesinin atılmış olduğu tespit edilmiştir (85). Bununla birlikte çölyak hastalarında

peptid YY seviyesinin 8 aylık glutensiz diyet sonrası normale döndüğü rapor edilmiştir (86).

Çölyak hastalığı ile kronik kabızlığın ilişkisi net olarak bilinmemekle birlikte; glutenin intestinal nöronlar üzerine olan toksik etkisinin, mukozal inflamasyonun ve salınan nörotransmitterlerin normal barsak motilitesini azaltarak kabızlık yakınmasına yol açabileceği öne sürülen düşüncelerdendir (87). ÇH'da peptid YY seviyesinin artmasının, bu hastalığın oluşturduğu mukozal hasar, vilus atrofisi ve buna bağlı olarak intestinal emilimin azalmasına yanıt olarak gerçekleştiği düşünülmektedir. Peptid YY seviyesinin artışı sonucu kolonik geçiş süresinin uzayarak besinlerin emiliminin sağlandığı ancak bunun sonucunda da hastalarda kabızlık probleminin oluştuğu öne sürülmektedir (88).

Buna karşın kronik kabızlık problemi olan çocuklarda ÇH tarama testinin 1. basamakta kullanılıp kullanılmayacağı tartışmalıdır. Hipotiroidi, elektrolit bozuklukları ve küçük çocuklarda konjenital megakolon atlanmaması gereken organik problemler iken, ÇH'nın daha çok tedaviye dirençli ve ÇH'a ait klinik bulguları olan hastalarda araştırılması önerilmektedir. Bu çalışmada; kronik kabızlık problemi ile başvuran çocuklarda ÇH prevalansı ve ÇH için tanısal olabilecek ipuçları araştırılması amaçlandı.

### 3. OLGULAR ve YÖNTEM

#### 3.1. HASTALAR VE KONTROL GRUBU

Çalışmaya, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji polikliniğine 1 Ekim 2011-1 Ocak 2013 tarihleri arasında kronik kabızlık yakınması ile başvuran, yaşları 1-16 yaş arası değişen 194'ü kız; 166'sı erkek toplam 360 hasta alındı. Hastaların demografik olarak; yaş, cinsiyet, anne sütü ile beslenme süresi, ek gıdaya başlama ayı, kabızlık süresi ve mevcut kronik hastalık bilgileri ve antropometrik ölçümleri kaydedildi. Antropometrik ölçümlerden boy ve ağırlık ölçümü yapıldı. 1-2 yaş arası çocuklarda vücut ağırlığı çıplak olarak dijital bir terazide ölçüldü. Boy uzunluğu, 2 yaşına kadar olan çocuklarda, ölçümleri milimetre olarak gösteren skalası olan bir masada yatar pozisyonda, daha büyüklerde standart bir ölçüm aracından yararlanılarak ayakta ölçüldü. Hasta grubunda ağırlık ve/veya boyu <3p olanlar zayıf, 3-97p olanlar normal, >97p olanlar obez olarak kabul edildi (89).

Hastalara uygulanan anket formu ile hastalar anne sütü ile beslenme özellikleri ve kronik kabızlığa eşlik eden diğer semptomlar açısından sorgulandı (EK1). Bu formda ayrıca hastalar, Roma III fonksiyonel kabızlık kriterlerine göre değerlendirildi. Kriterlere uyan hastalar fonksiyonel kabızlık grubunu oluştururken; kronik kabızlığa neden olabilecek organik hastalığı olan çocuklar da organik nedenli kabızlık grubunu oluşturdu.

Çalışmaya %95 güven aralığında ve daha önce yapılmış çalışmalarda ki %1 ÇH prevalansı dikkate alınarak sağlıklı 1500 çocuğun alınması planlandı. Ancak araştırma projesi desteği sonucu 1000 sağlıklı kontrol alınabildi.

Trabzon ili ve ilçelerinden rastgele şekilde seçilen 12 okulda çalışmaya katılmayı kabul eden 400 çocuğa ve sağlam çocuk polikliğimize başvuran, bilinen herhangi bir kronik hastalığı olmayan 600 sağlıklı çocuğa ÇH taraması yapıldı. Okul taraması sonucunda doldurulan anketlerden 10 çocuğun kronik hastalığının olduğunun öğrenilmesi

üzerine bu çocuklar çalışmadan çıkarıldı ve toplamda sağlıklı, kabızlık yakınması olmayan 990 çocuk kontrol grubunu oluşturdu. Toplam 990 çocuğun 508'i kız, 482'si erkek olup, ÇH'nin görülme yaşı da dikkate alınarak alt sınır  $>1$  yaş ve üst sınır da  $<17$  yaş olarak tutuldu.

Kontrol grubuna ÇH'da görülebilecek belirtileri içeren anket formları dağıtıldı (EK2) ve ebeveynleri tarafından doldurulması istendi. Çocukların boy ve ağırlık ölçümleri kaydedildi.

### **3.2. ÇÖLYAK HASTALIĞI TARAMA TESTİNİN UYGULANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Hasta ve kontrol grubundan 5 ml kan örneği alınarak serum IgA (immunonefeometrik yöntem ile Dode-Behring II nefelometrik cihazında kendi orijinal ticari kitleri kullanılarak) ve dTG IgA (ELISA kiti Euroimmun®, Lübeck, Almanya) ile çalışıldı. Sonuçlarda dTG IgA  $> 20$  RU/ml pozitif olarak kabul edildi. Serum Ig A değerleri için, grupların yaşa göre normal değerleri baz alınarak değerlendirme yapıldı (90).

Kronik kabızlık yakınması ile başvuran hastalardan ayrıca tam kan sayımı, ferritin (Roche E170 moduler otoanalizatöründe, ECLIA yöntemi ile), vitamin B12 (Roche E170 moduler otoanalizatöründe, ECLIA yöntemi ile) ve folik asit (Roche E170 moduler otoanalizatöründe, ECLIA yöntemi ile) çalışıldı. dTG IgA pozitif olan hasta ve kontrol grubundaki olgular, ÇH için risk faktörü olan HLA DQ2/DQ8 analizi ile tarandı (Luminex 200 cihazı kullanılarak, PCR-SSO düşük rezolüsyon yöntemi ile DNA düzeyinde tipleme yapıldı).

Anti doku transglutaminaz sonucu pozitif olan hasta ve kontrol grubu olgulara endoskopi yapıldı ve histopatolojik inceleme için duodenumun ikinci kısmından biyopsi örnekleri alındı. Biyopsi örnekleri patoloji tarafından değerlendirildi. Marsh sınıflamasına göre, histopatolojik olarak ÇH ile uyumlu hastalara diyet tedavisi başlandı.

Anti doku transglutaminaz sonucu pozitif olan olgulara 6 ay sonrasında kontrol dTG IgA bakıldı.

### 3.3. KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışma için elde edilen veriler 'SPSS. 14 for Windows' programına aktarıldı. Verilerdeki parametrelerin sıklığı için 'yüzde' kullanıldı. Simetrik dağılan grupları değerlendirirken ortalama  $\pm$  standart sapma (SS), ordinal veriler ya da simetrik dağılımı olmayan gruplar için de ortanca ve değer aralığı (aralık) kullanıldı. İki grup karşılaştırılmasında parametrik dağılım gösteren veriler için 'student-t testi', parametrik olmayan gruplar için de 'Mann Whitney U testi' kullanıldı. Yüzdeleri karşılaştırmak için 'ki kare' testinden yararlanıldı. Anlamlılık sınırı olarak  $p < 0.05$  kabul edildi.

Çalışma protokolü Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (04.11.2010) ve Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından desteklendi (Proje No: 2009.114.003.19).

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 360'ı kronik kabızlığı olan ve 990'ı sağlıklı toplam 1350 çocuk alındı. Yaş ortalamaları, hasta grubunda  $5.8 \pm 3.9$ , kontrol grubunda  $5.1 \pm 2.6$  idi. Hasta grubunun 194 (%54)'ü kız, 166 (%46)'sı erkek, kontrol grubunun ise 508 (%51)'i kız, 482 (%49)'si erkekti (Tablo 6).

**Tablo 6:** Çalışmaya Alınan Çocukların Demografik Özellikleri

	Hasta	Kontrol
<b>Olgu sayısı, n</b>	360	990
<b>Cinsiyet (K/E)</b>	194 / 166	508 / 482
<b>Yaş (ort yıl <math>\pm</math> SS)</b>	$5.8 \pm 3.9$	$5.1 \pm 2.6$
<b>&gt;1 yaş, &lt;5 yaş n (%)</b>	181 (50.2)	347 (35)
<b>5-10 yaş n (%)</b>	127 (35.2)	591 (59.6)
<b>&gt;10 yaş n (%)</b>	52 (14.4)	52 (5.25)
<b>Anne sütü alma süresi (ort ay <math>\pm</math> SS)</b>	$11.5 \pm 8.6^a$	$13.0 \pm 10.2^b$

$p^{a-b}=0.009$

Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri karşılaştırıldığında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Kronik kabızlığı olan grupta anne sütü alımı süresi daha azdı ( $p=0.009$ ).



#### 4.1. ÇALIŞMAYA ALINAN HASTA GRUBUNUN ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya alınan hasta grubunun yaş ortalaması  $5.8 \pm 3.9$  olup 194'ü (%53.8) kız, 166'sı (%46.2) erkekti. Kronik kabızlığı olan hastaların 313'ü (%87) fonksiyonel kabızlık, 47'si (%13) organik kabızlık grubuydu. Hastaların ortalama kabızlık süresi  $2.5 \pm 2.4$  yıldır (ortanca değer 2 yıl) ve 115'nin (%31.9) ailesinde de kabızlık öyküsü vardı (Tablo 7).

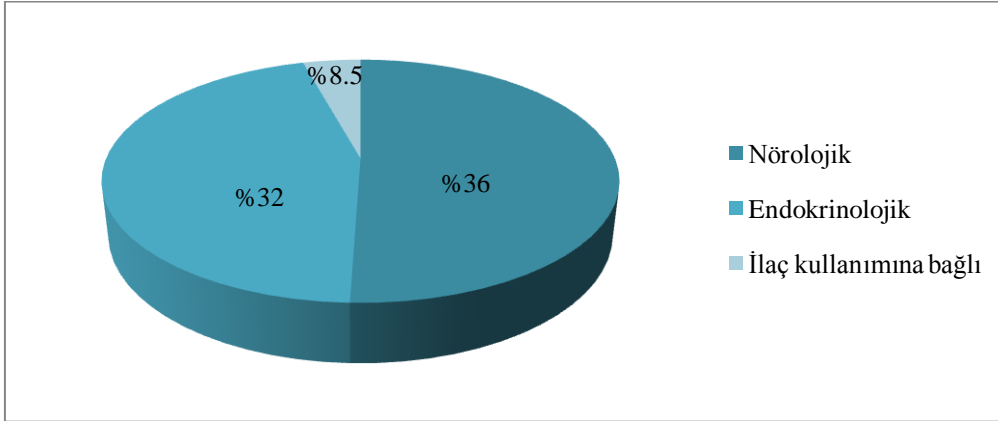
**Tablo 7:** Kronik Kabızlığı Olan Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

	<b>Fonksiyonel Kabızlık</b>	<b>Organik Kabızlık</b>	<b>Toplam</b>
<b>Toplam sayı, n (%)</b>	313 (%87)	47 (%13)	360
<b>Yaş (ort yıl <math>\pm</math> SS)</b>	$5.8 \pm 3.7$	$5.9 \pm 4.7$	$5.8 \pm 3.9$
<b>Kız, n (%)</b>	176 (56) <sup>a</sup>	18 (38) <sup>b</sup>	194 (53.8)
<b>Kabızlık süresi (ort yıl <math>\pm</math> SS)</b>	$2.6 \pm 2.6$	$2.6 \pm 3.2$	$2.5 \pm 2.4$
<b>Aile öyküsü, n (%)</b>	103 (33)	12 (25.5)	115 (31.9)

$p^{a-b}=0.02$

Fonksiyonel ve organik nedenli kabızlık grupları karşılaştırıldığında yaş ortalamaları, kabızlık süresi ve aile öyküsü açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Her iki grup karşılaştırıldığında fonksiyonel kabızlığı olan grupta kız hasta oranı daha fazlaydı ( $p=0.02$ ).

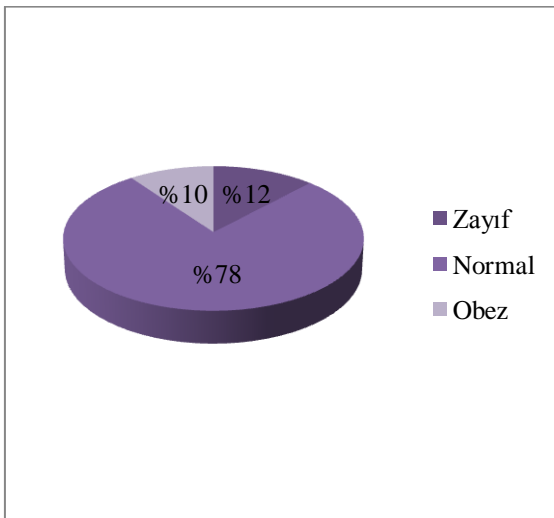
Organik nedenli kabızlığı olan 47 hastanın 15 (%32)'inde nörolojik hastalık (serebral palsi ve mental motor retardasyon), 17 (%36)'sinde endokrinolojik (konjenital hipotiroidi) hastalık ve 4 (%8.5) hastada kronik kabızlığa neden olabilecek ilaç kullanımı mevcuttu (Şekil 9).



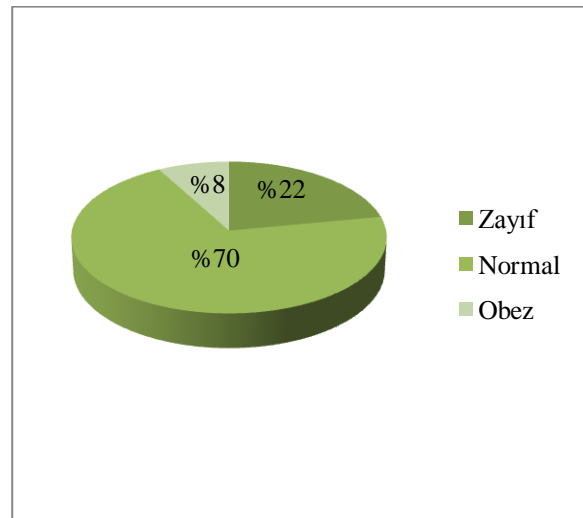
Şekil 9: Hastalardaki Organik Kabızlık Nedenleri

#### 4.1.1. Hasta Grubunda Büyüme Gelişiminin Değerlendirilmesi

Fonksiyonel kabızlık grubunun %12'sinde zayıflık, %10'unda obezite; organik kabızlık grubunun ise %22'sinde zayıflık, %8'inde obezite vardı (Şekil 10, 11).



Şekil 10: Fonksiyonel Kabızlık Grubu



Şekil 11: Organik Kabızlık Grubu

#### 4.1.2. Fonksiyonel Kabızlığı Olan Hasta Grubunun Özellikleri

Fonksiyonel kabızlığı olan hastalarda ağrılı-sert dışkılama hastaların %96.4'ünde mevcuttu, haftada 2'den az dışkılama %64.5, istemli dışkı bekletme %63.5, rektumda sert dışkı %60, dışkı kaçırma %21.4 ve tuvaleti tıkayıcı miktarda dışkılama %11.1 hastada görülmekteydi (Tablo 8). Hastalar, fonksiyonel kabızlığa eşlik edebilecek diğer semptomlar açısından da sorgulandığında keçi pisliği şeklinde dışkılama (%76) ve karın ağrısı (%62) en sık görülen yakınmalardı (Tablo 8).

**Tablo 8:** Fonksiyonel Kabızlığı Olan Hastalarda Roma III Kriterleri ve Eşlik Eden Yakınmalar (n=313)

<b>ROMA III KRİTERLERİ</b>	<b>n (%)</b>
<b>Ağrılı-sert dışkılama</b>	302 (96.4)
<b>Haftada <math>\leq</math> 2 dışkılama</b>	202 (64.5)
<b>İstemli dışkı bekletme</b>	199 (63.5)
<b>Rektumda sert dışkı</b>	188 (60)
<b>Dışkı kaçırma</b>	67 (21.4)
<b>Tuvaleti tıkayıcı dışkı</b>	35 (11.1)
<b>EŞLİK EDEN YAKINMALAR</b>	
<b>Keçi pisliği gibi dışkılama</b>	274 (87.5)
<b>Kronik karın ağrısı</b>	224 (71.5)
<b>Rektal kanama</b>	113 (36.1)
<b>Anal fissür</b>	112 (35.7)
<b>İdrar kaçırma</b>	70 (22.3)
<b>Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu</b>	57 (18.2)
<b>Kusma</b>	50 (15.9)
<b>İştahsızlık</b>	24 (7.6)

Fonksiyonel kabızlığı olan 313 hastanın 55'inde (% 17.5); organik kabızlığı olan 47 hastanın 5'inde (%10.6) anemi saptandı. Fonksiyonel kabızlığı olan hastaların %8.9'unda (n=28) ferritin düşüklüğü (<12 ng/ml), %3.5'inde (n=11) vitamin B12 eksikliği (<200 pg/ml) ve %0.6'sında (n=2) folik asit eksikliği (<4 ng/ml) vardı. Organik kabızlığı olan grupta ise ferritin düşüklüğü %19.1 (n=9), vitamin B12 eksikliği %8.5 (n=4), folik asit eksikliği ise %2.1 (n=1) oranında görülmekteydi (Tablo 9).

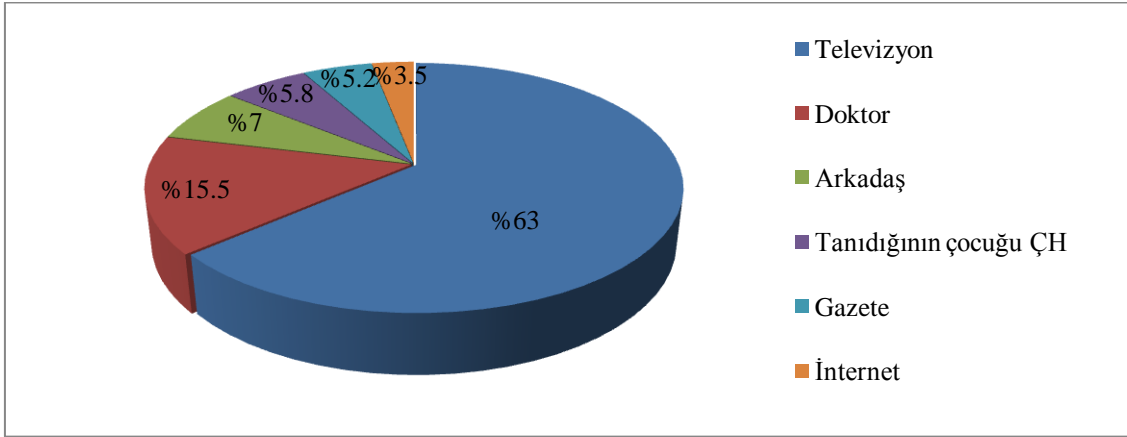
**Tablo 9:** Kronik Kabızlığı Olan Hastalarda Laboratuvar Bulguları  
(Fonksiyonel Kabızlık n=313, Organik Kabızlık n=47, Toplam n=360)

	<b>Fonksiyonel Kabızlık n (%)</b>	<b>Organik Kabızlık n (%)</b>	<b>Toplam n (%)</b>
<b>Anemi varlığı, n(%)</b>	55 (17.5)	5 (10.6)	60 (16.6)
<b>Ferritin (&lt;12 ng/ml), n(%)</b>	28 (8.9)	9 (19.1)	37 (10.2)
<b>B12 (&lt;200 pg/ml), n(%)</b>	11 (3.5)	4 (8.5)	15 (4.1)
<b>Folat (&lt;4 ng/ml), n(%)</b>	2 (0.6)	1 (2.1)	3 (0.8)

İki grup karşılaştırıldığında; gruplar arasında anemi sıklığı, ferritin düşüklüğü, vitamin B12 eksikliği ve folik asit eksikliği açısından anlamlı farklılık yoktu (p>0.05).

#### 4.2. ÇALIŞMAYA ALINAN KONTROL GRUBUNUN ÖZELLİKLERİ

Sağlıklı kontrol grubu; ÇH ve olası semptomları açısından sorgulandı. Ailelerin (n=990) %17'sinin ÇH hakkında bilgisi mevcuttu (%63'ü televizyon yolu ile). Ailelerin bilgi kaynakları şekil 12'de gösterilmiştir.



**Şekil 12:** Sağlıklı Grupta Ailelerin ÇH Hakkında Bilgisi

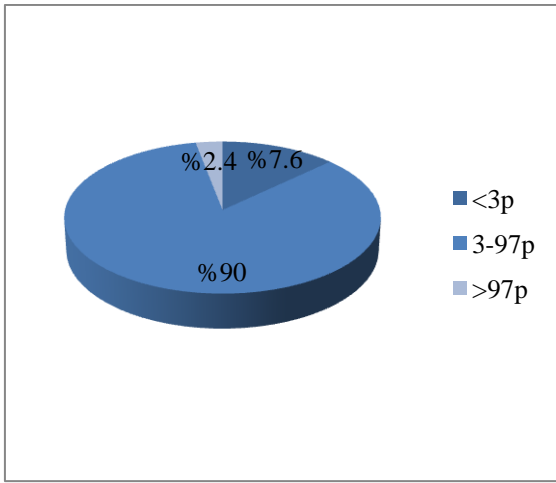
Sağlıklı kontrol grubu ailelerinin çocuklarındaki en sık yakınmaları %23.4 oranında iştahsızlık ve %14.9 oranında yaşıtlarına göre zayıflıktı (Tablo 10).

**Tablo 10:** Sağlıklı Kontrol Grubunun Klinik Özellikleri (n=990)

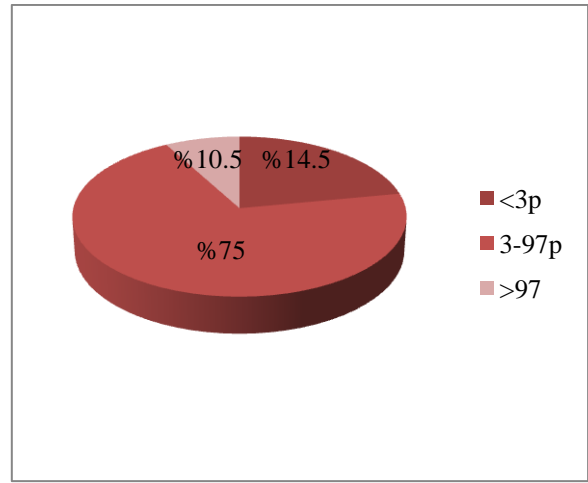
Semptomlar	n (%)
İştahsızlık	232 (23.4)
Yaşıtlarına göre zayıflık	148 (14.9)
Huzursuzluk	92 (9.2)
Boy kısılgı	75 (7.5)
Büyüme geriliği	55 (5.5)
Kansızlık	55 (5.5)
Karında şişkinlik	46 (4.6)
Karın ağrısı	44 (4.4)
Ağız içinde yara	35 (3.5)
Saç dökülmesi	24 (2.4)
Gaz yakınması	19 (1.9)
2 haftadan uzun süren ishal	8 (0.8)

#### 4.2.1. Kontrol Grubunda Büyüme Gelişmenin Değerlendirilmesi

Kontrol grubunda ağırlık ve boy persentilleri değerlendirildiğinde çocukların %7.6'sının ağırlık persentili, %14.5'inin boy persentili < 3p idi. Çocukların %2.4'ünde obezite vardı (Şekil 13, 14).



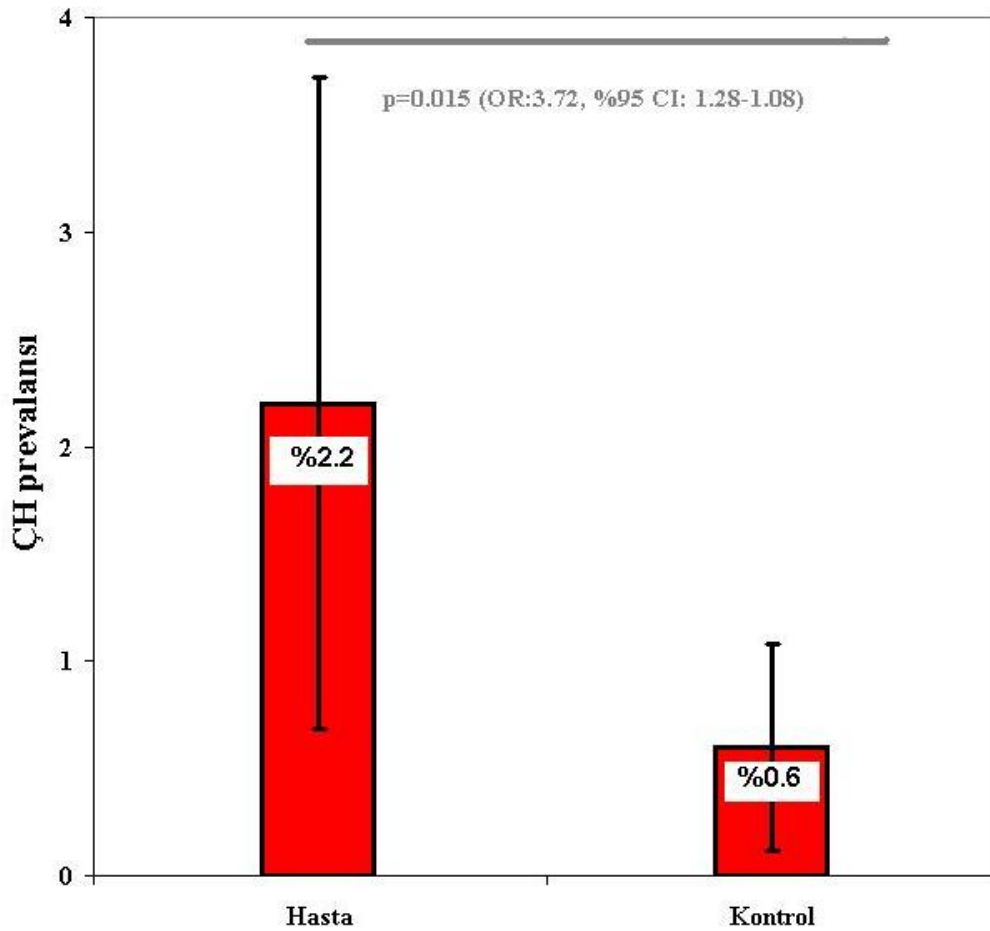
Şekil 13: Kontrol Grubunda Ağırlık Persentil Dağılımı



Şekil 14: Kontrol Grubunda Boy Persentil Dağılımı

### 4.3. HASTA VE KONTROL GRUBUNDA ÇÖLYAK HASTALIĞI PREVALANSI

Serolojik olarak (dTG-IgA>20 RU/ml) sağlıklı kontrol grubunda ve kronik kabızlığı olan grupta sırasıyla ÇH prevalansı %0.6 (%95 CI: 0.12-1.08) (n=6) ve %2.2 (%95 CI: 0.68-3.72) (n=8) saptandı (p=0.015, OR:3.72) (Şekil 15).



**Şekil 15:** Hasta ve Kontrol Grubunda ÇH Prevalansı (kutuların üzerindeki çizgiler %95 CI'ı göstermektedir). Hasta grubu %2.2 (%95 CI-0.68-3.72), kontrol grubu %0.6 (%95 CI-0.12-1.08) (p=0.015, OR:3.72)

Hasta grubunda dTG-IgA pozitifliği bulunanların tamamı potansiyel ÇH olarak saptanırken, kontrol grubunda 4 çocuk potansiyel ÇH ve 2 çocuk sessiz ÇH olarak sınıflandırıldı (Tablo 11). Kronik kabızlığı olan hastalar, fonksiyonel ve organik nedenli olarak sınıflandırıldığında serolojik olarak pozitif olan tüm olgular, fonksiyonel kabızlık grubunda idi.

**Tablo 11:** Hasta ve Kontrol Grubunda ÇH Prevalansı

	<b>Hasta Grubu</b> <b>(n=360)</b>	<b>Kontrol Grubu</b> <b>(n=990)</b>	<b>p</b>	<b>OR (%95 CI)</b>
<b>ÇH Prevalansı, n (%)</b>	8 (2.2)	6 (0.6)	0.015	3.72 (1.28-1.08)
<b>Potansiyel ÇH, n (%)</b>	8 (2.2)	4 (0.4)		
<b>Sessiz ÇH, n (%)</b>	-	2 (0.2)		

Kronik kabızlığı olan hasta grubunda dTG-IgA düzeyleri 20-100 RU/ml aralığında idi. Bu hastaların HLA analizinde, ÇH yönünden hepsinde HLA DQ2 ve/veya HLA DQ8 pozitifliği mevcuttu. Histopatolojik incelemelerinde ise tümünde Marsh evre 1 lezyon saptandı (potansiyel ÇH, %2.2) (Tablo 12).

Sağlam grupta 2 hastanın dTG-IgA sonucu >200 RU/ml idi, diğerleri ise 20-100 RU/ml aralığındaydı. dTG-IgA >200 RU/ml olan olgulardan ikisinde endoskopi sonrası glutensiz diyet başlandı (Marsh evre 3b) (sessiz ÇH, 2/990, %0.2). Diğer hastaların histopatolojik incelemesi Marsh evre 1 ile uyumluydu (potansiyel ÇH, 4/990, %0.4) (Tablo13).



**Tablo 12:** Hasta Grubunda Serolojik Olarak ÇH Saptanan Olguların Değerlendirmesi

	<b>Olgu1</b>	<b>Olgu2</b>	<b>Olgu3</b>	<b>Olgu4</b>	<b>Olgu5</b>	<b>Olgu6</b>	<b>Olgu7</b>	<b>Olgu8</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	3	2	7.5	3.5	11	4	3.5	9
<b>Cinsiyet</b>	E	K	K	E	E	K	K	E
<b>Ağırlık (p)</b>	50-75	<3	75-90	10	50-75	<3	50-75	<3
<b>Boy (p)</b>	50-75	<3	50-75	25	50-75	<3	75	3-10
<b>Anne Sütü Alma Süresi (ay)</b>	3	4	19	24	24	24	3	2
<b>Kabızlık Süresi (yıl)</b>	1	1	7	3	10	3	1.5	8
<b>Ferritin (&gt;12 ng/ml)</b>	28.7	34.1	64.2	26	14.4	36.4	21.9	20
<b>Folat (&gt;4 ng/ml)</b>	17.6	18.8	13.4	20	8.5	16.4	13.5	12
<b>Vitamin B12 (&gt;200 pg/ml)</b>	1011	1517	506	825	595	296	483	324
<b>Serum IgA*</b>	30	107	174	89.3	106	24.1	63.5	83
<b>dTG-IgA (&lt;20 RU/ml)</b>	37	28.5	43.3	78.8	77.3	50.9	62	93
<b>HLA DQ2</b>	+	+	+	-	+	-	+	-
<b>HLA DQ8</b>	-	-	-	+	-	+	+	-
<b>EMA</b>	-	-	-	-	+	-	-	-
<b>Marsh Evresi</b>	I	I	I	I	I	I	I	I
<b>Son Tanı</b>	P	P	P	P	P	P	P	P

\*Ig A değerinin normal aralığı yaş grubu referansları baz alınarak değerlendirildi.

P: Potansiyel ÇH

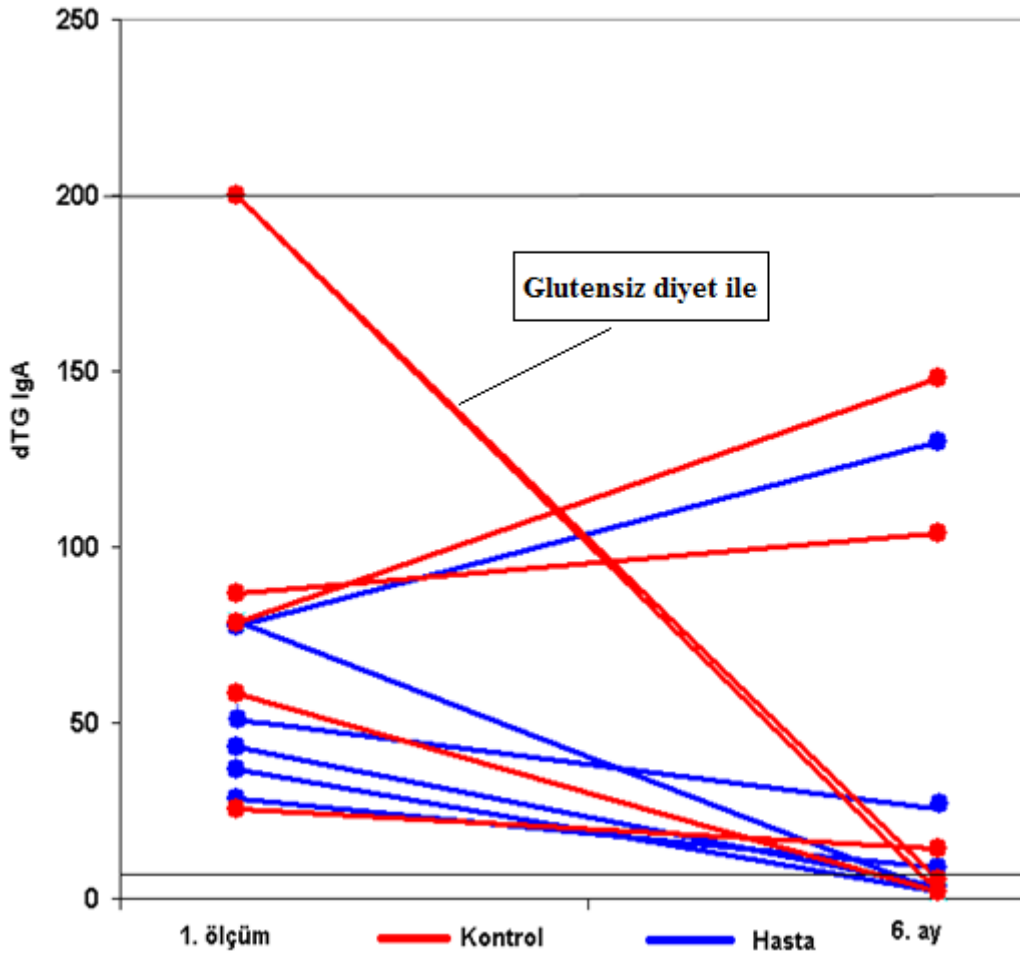
**Tablo 13:** Kontrol Grubunda Serolojik Olarak ÇH Saptanan Olguların Değerlendirmesi

	<b>Olgu1</b>	<b>Olgu2</b>	<b>Olgu3</b>	<b>Olgu4</b>	<b>Olgu5</b>	<b>Olgu6</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	4	1.5	2.5	2	2	2
<b>Cinsiyet</b>	K	K	K	K	E	K
<b>Ağırlık (p)</b>	50-75	50-75	10	50-75	90-97	25-50
<b>Boy (p)</b>	3-10	50-75	10-25	50	90-97	25-50
<b>Anne Sütü Alma Süresi (ay)</b>	24	1	11	18	9	6
<b>Ferritin (&gt;12 ng/ml)</b>	29.3	78	8.6	20	93	57
<b>Folat (&gt;4 ng/ml)</b>	6.69	20	6.3	12	20	20
<b>Vitamin B12 (&gt;200 pg/ml)</b>	614	857	332	655	1118	1287
<b>Serum IgA*</b>	92.6	65.6	77.6	51.9	50	152
<b>dTG-IgA (&lt;20 RU/ml)</b>	25.3	78.4	>200	>200	87	58
<b>HLA DQ2</b>	+	+	+	+	++	+
<b>HLA DQ8</b>	-	-	-	-	-	-
<b>EMA</b>	-	+	++++	+++	+	-
<b>Marsh Evresi</b>	I	I	III	III	I	I
<b>Son Tanı</b>	P	P	S	S	P	P

\*Ig A değerinin normal aralığı yaş grubu referansları baz alınarak değerlendirildi.

P: Potansiyel ÇH, S: Sessiz ÇH

Çölyak hastalığı için pozitif seroloji saptanan olguların 6 ay sonraki kontrollerinde; hasta grubunda 8 hastanın 4'ünün dTG IgA sonucunun negatifleştiği, 1 hastanın dTG IgA sonucunun azalmakla beraber halen pozitif olduğu, 1 hastada da artış olduğu gözlemlendi. Geriye kalan 2 hastanın henüz 6 ayı dolmadığı için kontrol bakılmadı. Kontrol grubunda ise 6 hastanın 2'sinde, glutensiz diyet altında, dTG IgA sonucunun negatifleştiği, geriye kalan 4 hastanın gluten içerikli diyet alırken, 2'sinin dTG IgA sonucunda artış olduğu ve 2'sinde ise negatifleşme olduğu gözlemlendi. (Şekil 16).



Şekil 16: Hasta ve Kontrol Grubunda 0.ay ve 6.ay dTG-IgA Analizi

## 5. TARTIŞMA

Kronik kabızlık çocukluk döneminde sık rastlanan bir sorun olup, prevalansı %0.7-29.6 arasında değişmektedir (7). Genel pediatri polikliniklerine başvuran çocukların yaklaşık %3'ünde, pediatrik gastroenteroloji polikliniklerine başvuranların ise %10-25'inde kabızlık yakınması mevcuttur (8). Hastaların yaş ortalaması 2-4 yaş aralığında belirtilmekte olup, bizim çalışmamızda kronik kabızlığı olanların yaş ortalaması  $5.8 \pm 3.9$  idi. Çalışmamızdaki yaş ortalaması genel verilere göre yüksekti. Biz bu durumu çalışma protokolü gereği 1 yaş altı hastaları çalışmamıza dahil etmememize bağladık.

Kabızlık üzerine cinsiyetin etkisi konusunda yapılmış birçok çalışma mevcut olup; çoğunlukla cinsiyet farklılığı gözetmediği belirtilmektedir (91). Bununla birlikte Ip ve arkadaşlarının (92), 561 çocuğu kapsayan çalışmalarında, kız cinsiyetin daha sık görüldüğü saptanmıştır. Savaşer ve arkadaşları (93), 146 fonksiyonel kabızlığı olan çocuğu inceledikleri çalışmalarında kız oranını %56.8 olarak belirtmişlerdir. Voskuijl ve arkadaşlarının (94), çalışmasında ise erkek çocuklarda daha baskın olduğu (%68) bildirilmiştir. Aydoğdu ve arkadaşlarının (16) yaptığı çalışmada, fonksiyonel kabızlığı olan 331 çocukta erkek oranı %51.3 olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda fonksiyonel kabızlığı olan 313 hastanın %56'sı kız hasta idi ve organik kabızlık grubu ile karşılaştırıldığında fonksiyonel kabızlık grubunda kız cinsiyet daha baskındı.

Kronik kabızlık, çocukluk yaş döneminde fonksiyonel veya organik nedenlere bağlı olabilir. Ancak olguların büyük bir bölümünde (%95) kabızlığın nedeni fonksiyoneldir (95). Aydoğdu ve arkadaşları (16), kronik kabızlığı olan 485 çocuğu incelemişler ve %92'sinde fonksiyonel kabızlık saptamışlardır. Benzer şekilde Kocaay'ın (14) yaşları 0-6 yaş arası değişen 1018 çocukta yaptığı çalışmada, fonksiyonel kabızlık sıklığı %95.8 olarak bulunmuştur. Doğan ve arkadaşlarının (15), 269 çocuğu kapsayan çalışmalarında ise fonksiyonel kabızlık oranı %91.4 olarak bulunmuştur. Bizim

çalışmamızda, yaşları 1-16 yaş arası değişen 360 kronik kabızlığı olan hastada fonksiyonel kabızlık oranı %86.4 olarak bulundu.

Fonksiyonel kabızlık tanısı için objektif bir yöntem bulunmadığından, tanı semptomlara dayanmaktadır. Bu nedenle 2006 yılına kadar tanı amacı ile Roma II kriterleri kullanılmaktaydı. Çalışmalarda Roma II kriterlerinin fazla sınırlayıcı olduğu belirtilmiştir (94-96). Roma II kriterlerindeki bir diğer problem de çocuğun dışkı tutucu postürünün sorgulanmasıdır. Bu kriter aileler tarafından çoğunlukla fark edilmediği için atlanmaktadır. Aydoğdu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (16), Roma II kriterleri Iowa kriterleri ile karşılaştırılmış ve bu iki kriter fonksiyonel kabızlık prevalansını benzer oranda vermekle birlikte Roma II kriterlerinin %9.9 oranında hastayı atladığı saptanmıştır. Nisan 2006'da yayınlanan Roma III kriterlerinde, Roma II kriterlerinden farklı olarak; bir semptomun kriterlere uygun olması için belirli bir eşik sıklığının olması zorunlu kılınmıştır ve mevcut kriterlere ek olarak dışkı kaçırma yakınması da eklenmiştir. Bizim çalışmamızda, fonksiyonel kabızlık tanımlaması için Roma III kriterleri kullanıldı.

Çalışmamızda, kronik kabızlığı olan grupta anne sütü alım süresi, kontrol grubuna oranla düşük olarak bulundu. Çoğu çalışmada dışkılama sıklığı üzerine etkili faktörlerin başında anne sütü ile beslenmenin önemi vurgulanmaktadır. Weaver ve arkadaşlarının (97), yaptığı çalışmada, ilk 8 haftada anne sütü ile beslenen bebeklerin günlük dışkılama sayısının, mama ile beslenenlerden anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuş, bu farkın 16 haftalık bebeklerde kaybolduğu gözlenmiştir. Tunç ve arkadaşlarının (98), yaptığı çalışmada, 1, 2 ve 4 aylık bebeklerde sadece anne sütü ile beslenenlerin günlük ortalama dışkılama sayısı, anne sütü ve mama ile beslenenlerden daha fazla olarak bildirilmiştir. Lucas ve arkadaşları (99), normal doğum zamanına sahip sağlıklı bebeklerde gastrik inhibitor polipeptid, motilin, nörotensin, ve vazoaaktiv intestinal peptid düzeylerinin anne sütü ile beslenenlerde yüksek olduğunu belirtmişler ve bu durumun anne sütü alan bebeklerdeki sık dışkılama sayısını kısmen açıklayabileceğini ileri sürmüşlerdir. Motilin, gastrointestinal motiliteyi arttıran, normal şartlarda mide asidine dayanıksız bir peptid olup, pH 5.8'de (anne sütü ile oluşan pH) yavaş parçalanma özelliğine sahiptir. Anne sütü alan bebekte oluşan mide asidite düzeyinin anne sütündeki motilinin etkinliğini artırabileceği belirtilmektedir (100). Hyams ve arkadaşları (12), 1 aylık sağlıklı 238 bebeği yaklaşık 2 hafta süre ile izlemişler ve anne sütü alanların günlük dışkılama sayılarını

diğerlerine oranla artmış bulmuşlardır. Fontana ve arkadaşları (11), sadece anne sütü ile beslenen 3 aydan küçük 185 bebekte ortalama günlük dışkılama sayısının anne sütü ile beraber mama ya da yalnızca mama alanlardan daha fazla olduğunu gözlemişlerdir. Bununla birlikte anne sütü alanların daha sık dışkı yapmalarını daha sık emzirilme nedeni ile gastrokolik refleksin daha sık uyarılması ve barsakların daha sık boşalması şeklinde açıklamışlardır. Bu durum ek besin başlanan bebeklerde emzirme sıklığının azalmasına bağlı olarak dışkılama sayısının da azaldığını düşündürmüştür.

Çölyak hastalığı, tahıllarda bulunan glutene karşı T hücre aracılı inflamatuvar cevabın neden olduğu kronik bir enteropatidir. İnce barsak mukozasında tipik değişiklikler ile beraber otoantikor varlığı ile karakterizedir (101). ÇH sıklığının bütün dünyada çok yaygın olduğu, farklı toplumlarda ortalama %0.3-1 civarında görüldüğü bilinmektedir (38). Bizim çalışmamızda ÇH prevalansı düşük bulundu (%0.6). Ülke genelindeki prevalansa göre düşük olan bu sıklık, Dalgıç ve arkadaşlarının (52), 2006-2008 yılları arasında, ülke genelinde 63 ili ve 20.190 okul çağı çocuğunu kapsayan çalışmalarında %2.4 olarak tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada, Trabzon ilinde 196 çocuktan 1'inde (%0.5) serolojik olarak ÇH pozitifliği bulunmuştur. Beslenmenin ÇH patogenezindeki yeri önemli olup, çalışmamızda mısır unu kullanımı ile ilgili bir parametre araştırmamamıza rağmen, bölgemizdeki yaygın mısır unu kullanımının sağlıklı toplum taramamızdaki düşük ÇH prevalansında rolü olduğunu düşünmekteyiz (102). Bununla birlikte ÇH patogenezinde, anne sütünün glutenli besinlerin alımından önce kesilmesi, yüksek miktarda gluten tüketimi ve inek sütü veya gluten içeren besinlerin erken verilmesi çevresel risk faktörleri arasında rapor edilmektedir (103). Yapılan bir çalışmada, genetik yatkınlığı olan çocuklarda diyetle sadece 3 aydan erken gluten alınmasının değil, 7 aydan sonra glutenin ilk kez verilmesinin de ÇH riskini arttırdığı belirtilmektedir (104). Burada önemli olan, gluten içeren besinlerin ilk kez, anne sütü alma döneminde alınmasının ÇH riskini azaltmış olmasıdır.

Literatürde, ÇH sıklığını araştıran çalışmalar ile kronik kabızlığın eşlik eden semptomlar içinde bulunduğu görülmüştür. Ancak, kronik kabızlığı olan çocuklarda ÇH taraması hakkında yapılmış nadir çalışma bulunmaktadır. Pelleboer ve arkadaşlarının (87), bizim çalışmamızı yürüttüğümüz sırada, 2012 yılında yayınlanan ve Roma III kriterlerine göre kronik kabızlığı olan 370 hastada yaptıkları çalışmada, 7 hastada biyopsi ile

kanıtlanmış ÇH tespit edilerek (1/198), kronik kabızlığı olan çocuklarda ÇH'nin artmış prevalansı saptanmıştır. Çalışmada, glutensiz diyet başlanan 7 kronik kabızlıklı olgunun 2'sinde laksatif kullanımına gerek kalmadan kabızlık yakınmasının gerilediği gözlenmiştir ve bu çalışmada çölyak hastalarındaki mukozal inflamasyonun barsak motilitesini etkileyebileceği öne sürülmüştür. Doğan ve arkadaşları (15) 269 çocuğu kapsayan çalışmalarında, kronik kabızlığı olan 1 hastada (%0.4) ÇH olduğunu saptamışlardır. Kamer ve arkadaşları (105), 136 kronik kabızlığı olan çocuk hastada etyolojik faktör olarak ÇH sıklığını %0.7 olarak bildirmiştir.

Çölyak hastalığının klinik çeşitliliğini belirlemek için yapılmış çalışmalarda kronik kabızlık sıklığını Patwari ve arkadaşları %3.1 (106), Poddar ve arkadaşları %3 (107), Rawal ve arkadaşları %5.2 (108) olarak bulmuşlardır.

Çölyak hastalığının irritabl barsak sendromu tanısı olan hastalarda da sıklıkla tespit edildiği ve bu hastaların ÇH açısından taranması gerektiği yapılan çalışmalarda belirtilmektedir. Shahbazkhani ve arkadaşlarının (109), 105 irritabl barsak sendromlu hastada yaptıkları çalışmada, 12 hastada ÇH tespit edilmiştir. Bu 12 hastanın 3'ü ishal baskın tip, 4'ü kabızlık baskın tip, 5'i de miks tip irritabl barsak sendromu olarak belirtilmiştir. Glutensiz diyeti kabul eden 11 hastanın 6 aylık izlemi sonrası 3'ünün semptomlarının kaybolduğu, 8'nin yakınmalarının gerilediği gözlenmiştir. Sanders ve arkadaşları (110), İngiltere'de 300 irritabl barsak sendromlu hastayı ÇH testine yönlendirmişler ve 66'sında (%22) serolojik olarak, 14'ünde (%4.7) biyopsi ile ÇH tespit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise 360 kronik kabızlıklı hasta çalışmaya alındı ve hastaların %2.2'sine serolojik olarak ÇH tanısı konuldu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kronik kabızlığı olan hastaların ÇH için artmış riske sahip olduğu görüldü. Bu hastaların tümü, genotip özelliklerinin ÇH'nı desteklemesi ve histopatolojilerinin Marsh Evre 1 ile uyumlu olması nedeniyle potansiyel ÇH olarak değerlendirildi.

Kronik kabızlık ve ÇH arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir. Glutenin intestinal nöronlar üzerine toksik etkisinin ve mukozal inflamasyonun normal barsak motilitesini azaltarak kabızlık yakınmasına yol açabileceği öne sürülmüştür (88). Kiefte-de Jong ve arkadaşlarının (111), 24 aylık 4651 çocukta yaptıkları çalışmada, çocukların %12'sinde fonksiyonel kabızlık geliştiği belirlenmiştir. Bu çalışmada erken dönemde

gluten içeren besinlerin başlanması fonksiyonel kabızlık gelişimi açısından risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Egan-Mitchell ve Mc Nicholi (112) çalışmalarında, ÇH'da kronik kabızlığın iştahsızlık, kompensatuar ileal hipertrofi ve barsak motilitesinin azalmasına bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Bazı çalışmalarda ÇH'da inhibitör bir peptid olan peptid YY seviyesinin artmış olduğu gösterilmiştir (84-87). Kolonik geçiş zamanı uzamış kabızlıkta ve kabızlık baskın irritable barsak sendromunda da peptid YY seviyesinin atılmış olduğunun tespit edilmesi (86, 113), ÇH'da kronik kabızlığın nedeninin peptid YY'nin barsak motilitesini azaltıcı etkisine bağlı olabileceğini düşündürmüştür (89).

ESPGHAN'a göre potansiyel ÇH; semptom olsun ya da olmasın genetik yatkınlığın varlığı (HLA DQ2/DQ8 pozitifliği), pozitif serum otoantikör varlığı ile normal duodenal biyopsi birlikteliği olarak tanımlanmıştır. Başlangıçta hiçbir bulgu olmamasına rağmen daha sonraki dönemde ÇH semptom ve bulguları ortaya çıkabileceği için bu hastaların yakın takibinin gerektiği belirtilmiştir (114). Çölyak hastalığı hakkında literatürde sayısız çalışma bulunmaktadır ancak potansiyel ÇH ve ilişkili durumlarını inceleyen çalışmalar özellikle son yıllarda yayınlanmaya başlanmıştır. İtalya'da erişkinlerde yapılmış retrospektif bir çalışmada potansiyel ÇH sıklığının %22.4 olduğu belirtilmiştir (115). ÇH içinde potansiyel ÇH sıklığının yaklaşık %20 olduğunun belirtildiği bu çalışmada 47 potansiyel çölyak hastasının 23'üne glutensiz diyet başlanmış, 24'ü gluten içeren diyetle beslenmeyi sürdürmüştür. İzlemede takibe devam edilebilen 14 hastaya biyopsi yapılmış, 5'inde subtotal villöz atrofi saptanarak glutensiz diyet başlanmış ve diğer 9 hastanın biyopsi sonucu normal olarak değerlendirilmiştir. Biyopsi sonucu normal olan 9 hastanın 4'ü glutensiz diyet başlanmasını talep etmiş; 5'i ise gluten içeren diyetle devam etmeyi tercih etmiştir. Nenna ve arkadaşlarının (116), İtalya'da, yaşları 5-8 yaş arasında değişen 5733 çocukta yaptıkları bir araştırmada ise potansiyel ÇH sıklığının %1 olduğu rapor edilmiştir. Lionetti ve arkadaşlarının (117), yaptığı çalışmada 21 potansiyel ÇH saptanan olgunun 2 yıllık izleniminde 18'nin serum otoantikörünün (dTG ve EMA) negatifleştiği, 1 tanesinin aktif çölyak hastası olduğu ve 2'sinin serum otoantikör değerlerinin dalgalı seyir gösterdiği belirtilmiştir. Bir Fin çalışmasında gluten alımının devamı sürecinde dTG ve EMA değerlerinin sırası ile %49, %45 çocukta negatifleştiği belirtilmiştir (118).

Bizim çalışmamızda ise 360 kronik kabızlığı olan hastanın %2.2'sinde potansiyel ÇH saptandı ve sağlıklı popülasyona oranla artmış prevalans bulundu. Bu da bize gösterdi



ki; kronik kabızlığı olan hastalar da aynı kronik ishal yakınması ile başvuran hastalar gibi, özellikle de genotipik yatkınlıkları varsa, ÇH açısından araştırılması gereken gruptur.

Bu çalışmalardan farklı olarak; Biagi ve arkadaşlarının (119), potansiyel ÇH sıklığını saptamak amacı ile yaptıkları çalışmada, hasta grubunun tanı yaşının, semptomların görülme sıklığının ve laboratuvar verilerinin kontrol grubu ile aynı olması nedeni ile, potansiyel ÇH'nin aktif ÇH'nin prodromal dönemi mi yoksa farklı bir antite mi olduğu tartışma konusu olmuştur. Bu çalışmada potansiyel çölyak hastalarında aktif çölyak hastalarına göre; DQB1\*0302 allelinin artmış olup, DQB1\*02 homozigot allelinin azalmış sıklığının görülmesi de potansiyel ÇH'nı aktif ÇH'nin prodromal dönemi olma fikrinden uzaklaştırmıştır. ÇH tanısında histopatolojik olarak dikkate alınan intraepitelyal lenfosit artışının, potansiyel ÇH'a spesifik olmadığını, tanı için EMA pozitifliğinin gerekli olduğunun (120) ve dTG'nin düşük spesifitesi nedeni ile özellikle EMA negatif, dTG pozitif olan hastalarda, potansiyel ÇH tanısından vazgeçilmesi gerektiğinin belirtildiği çalışmalar mevcuttur (121).

Çölyak hastalığının otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterdiği bilinmektedir (122). Potansiyel ÇH'nin tip 1 DM tanısı olan hastalardaki sıklığını saptamak üzere yapılmış bir çalışmada prevalansı %12.2 olarak bulunmuş ve sıklığın kontrol grubuna (%8.4) göre artmış olduğu saptanmıştır (123). Tosco ve arkadaşlarının (70), 106 potansiyel çölyak hastasını kapsayan çalışmasında (hastaların biyopsileri normal, HLA DQ2 ve /veya DQ8 pozitiflikleri mevcut), hastalar 6 ayda bir büyüme gelişme, beslenme parametreleri, ÇH serolojisi ve otoimmünite gelişimi açısından takip edilmiştir. ÇH'nin öncelikle otoimmün hastalıkları olan (%40.6) ve 1. derece akrabaları çölyak hastası olanlarda geliştiği gözlenmiştir.

Çalışmamızın eksik yanları ise; çalışmaya aldığımız sağlıklı kontrol sayısı yeterli değildi, bunun yanında hem sağlıklı kontrol grubunda ve hem de kronik kabızlığı olan hasta grubunda ÇH prevalansını beklenenden düşük bulduk. Bundan dolayı kronik kabızlığı olan hasta grubunda ÇH araştırmak için gerekli hikaye, fizik muayene ve semptom ipuçlarını istatistiksel olarak saptayacak çoğunlukta hasta bulamadık. Diğer yandan serolojik olarak ÇH saptanan kronik kabızlığı olgularında kolonik transit zamanına ya da peptid YY gibi intestinal peptidlerin seviyesine bakabilseydik patogenez hakkında daha iyi bir bilgiye sahip olabilecektik.

Sonuç olarak; bölgemizde ÇH prevalansı düşük olsa bile, kronik kabızlık yakınması ile başvuran hastalarda ÇH'nın, 1. basamakta taranması gerektiğine, hastanın takiplerinde semptomları devam ediyorsa ve serolojik titresi artış gösteriyorsa endoskopi yapılarak tanının varlığı ya da yokluğunun ekarte edilmesi gerektiğine inanmaktayız.

## 6. SONUÇLAR

Kronik kabızlığı olan hastalarda ÇH sıklığını araştırmak amacı ile yapılan bu çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

1. Kronik kabızlığı olan hastalarda ÇH sıklığı artmıştır (%2.2).
2. Kronik kabızlığı olan hasta grubunda anne sütü ile beslenme süresi daha azdır.
3. Organik kabızlık ile karşılaştırıldığında fonksiyonel kabızlık kızlarda erkeklere oranla daha sık görölmektedir.
4. Sağlıklı kontrol grubunda çocukların %7.6'sının ağırlık persentili, %14.5'inin boy persentili <3p saptanmıştır ve obezite oranı % 2.4 olarak bulunmuştur.
5. Sağlıklı çocuk taramasında ÇH sıklığı %0.6'dır.

## 7. ÖZET

### KRONİK KABIZLIĞI OLAN ÇOCUKLARDA ÇÖLYAK HASTALIĞI SIKLIĞI

**Giriş ve Amaç:** Çölyak hastalığı (ÇH) gluten içeren buğday, arpa, çavdar gibi gıdaların tüketilmesiyle tetiklenen ve immün mekanizma ile oluşan enteropatidir. Son yıllarda klasik prezentasyonunun yanında atipik olguların sayısı gittikçe artmaktadır. Bu çalışmada, kronik kabızlığı olan çocuklarda ÇH sıklığı araştırıldı.

**Materyal-Metod:** Çalışmaya 360'ı kronik kabızlığı olan ve 990'ı sağlıklı toplam 1350 çocuk alındı. Yaş ortalamaları, hasta grubunda  $5.8 \pm 3.9$  (%54'ü kız), kontrol grubunda  $6.1 \pm 2.6$  (%51'i kız) idi. Hastalar organik (n=47) ve fonksiyonel (Rome III kriterlerine göre) (n=313) kabızlık olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Doku transglutaminaz IgA (dTG-IgA) (ELISA yöntemi, pozitif değer:  $>20$  RU/ml ) sonucu pozitif olanlara endoskopik, histopatolojik ve genotip (HLA analizi) inceleme yapıldı.

**Bulgular:** Serolojik olarak (dTG-IgA  $> 20$  RU/ML) sağlıklı kontrol grubunda ve kronik kabızlığı olan grupta sırasıyla ÇH prevalansı %0.6 (n=6) ve %2.2 (n=8) olarak bulundu (p=0.015). Tüm hastalarda HLA analizinde ÇH yönünden HLA DQ2 ve/veya HLA DQ8 pozitifliği mevcuttu. Kronik kabızlığı olan hasta grubunda dTG-IgA düzeyleri 20-100 RU/ml aralığında idi. Bu hastaların histopatolojik incelemelerinde, tüm hastalarda Marsh evre 1 lezyon saptandı (potansiyel ÇH, %2.2). Sağlam grupta 2 hastanın tTG-IgA sonucu  $>200$  RU/ml idi, diğerleri ise 20-100 RU/ml aralığındaydı. dTG-IgA  $>200$  RU/ml olan olgulardan ikisinde endoskopi sonrası glutensiz diyet başlandı (Marsh evre 3b) (sessiz ÇH, 2/990, %0.2). Diğer hastaların histopatolojik incelemesi Marsh evre 1 ile uyumluydu (potansiyel ÇH, 4/990, %0.4).

**Tartışma:** Kronik kabızlık problemi olan çocuklarda ÇH sıklığı ve potansiyel ÇH sıklığı sağlıklı kontrol grubuna göre artmıştır. Potansiyel çölyak hastaları da aktif çölyak hastaları gibi yakın takip edilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Çölyak hastalığı, kronik kabızlık

## 8. SUMMARY

### FREQUENCY OF CELIAC DISEASE IN CHILDREN WITH CHRONIC CONSTIPATION

**Introduction and Objective:** Celiac disease (CD) is an immune enteropathy, triggered by consumption of nutrients containing gluten such as wheat, barley and rye. In the recent years, incidence of atypic cases has been significantly. In this study, we aimed to determine the CD prevalence in children with chronic constipation.

**Material and Method:** A total of 1350 individuals have been enrolled in the study consisting of 360 chronically constipated and 990 healthy children. Mean ages for the constipated and healthy group were  $5.8 \pm 3.9$  (54% female) and  $6.1 \pm 2.9$  (51% female), respectively. Children with chronic constipation further divided into two subgroups: organic constipation (n=47) and functional constipation (according to the Rome III criteria) (n=313). Endoscopic, histopathologic and genotypic (HLA analysis) test were performed on children with positive results for dTG IgA (dTG-IgA; ELISA, > 20 RU/ml).

**Results:** Positive serology (dTG-IgA > 20 RU/ml) prevalence was 0.6% (n=6) and 2.2% (n=8) in the healthy and chronically constipated group, respectively (p=0.015). HLA-DQ2 and/or HLA-DQ8 were present in all patients with positive. In the chronically constipated group, dTG-IgA levels ranged between 20-100 RU/ml. When assessed histopathologically, Marsh grade I lesions were found in all 8 individuals with chronic constipation. In the healthy group, 2 patients had dTG-IgA levels over 200 RU/ml, 6 patients' ranged between 20-100 RU/ml. After endoscopy, these 2 patients with high dTG levels were treated with gluten-free diet (Marsh grade 3b) (silent CD, 2/990, 0.2%). Remaining 4 patients' histopathological findings were compatible with Marsh grade I lesions (potential CD, 4/990, 0.4%).

**Discussion:** We found that children suffering from chronic constipation have higher incidences of CD and potential CD compared to the control group. Similar to active celiac patients, potential celiac patients must be observed closely.

**Keywords:** Celiac disease, chronic constipation

## 9. KAYNAKLAR

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Leigeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 54: 136-160, 2012.
2. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fornaroli F, Wasserman SS, Murray JA, Horvath K: Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med*, 163: 286-292, 2003.
3. Rasquin A, Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, Walker LS: Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*, 130: 1527-1537, 2006.
4. Baker SS, Liptak GS, Colletti RB, Croffie JM, Di Lorenzo C, Ector W, Nurko S: Constipation in infants and children: evaluation and treatment. A medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 29: 612-626, 1999.
5. Loening-Baucke V: Encopresis. *Curr Opin Pediatr*, 14: 570-575, 2002.
6. Loening-Baucke V: Constipation in Children. *N Eng J Med*, 339: 1155-1156, 1998.
7. Van den Berg MM, Benninga MA, Lorenzo C: Epidemiology of childhood constipation. *Am J Gastroenterol*, 101: 2401-2409, 2006.
8. Dijk M, Benninga MA, Grootenhuis MA, Nieuwenhuizen, Last BF: Chronic childhood constipation. *Patient Educ Couns*, 67: 63-77, 2007.
9. Di Lorenzo C: Pediatric anorectal disorders. *Gastroenterol Clin North Am*, 30: 269-287, 2001.
10. Arce DA, Ermocilla CA, Costa H: Evaluation of constipation. *Am Fam Physician*, 65: 2283-2290, 2002.

11. Fontana M, Bianchi C, Cataldo F, Conti Nibali S, Cucchiara S, Gobio Casali L, Iacono G, Sanfilippo M, Torre G: Bowel frequency in healthy children. *Acta Paediatr Scand*, 78: 682-684, 1989.
12. Hyams JS, Treem WR, Etienne NL, Weinerman H, MacGilpin D, Hine P, Choy K, Burke G: Effect of infant formula on stool characteristics of young infants. *Pediatrics*, 95: 50-54, 1995.
13. Weaver LT, Steiner H: The bowel habit of young children. *Arch Dis Child*, 59: 649-652, 1983.
14. Kocaay P: 0-6 yaş arası çocuklarda dışkılama alışkanlıkları, kabızlık sıklığı ve fonksiyonel kabızlıkta etkili olan faktörler. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniv. Tıp Fak. Ankara 2008.
15. Doğan Y, Erkan T, Ergul Y, Cokuşoğlu FG, Kutlu T: Kabızlık yakınması olan olguların retrospektif dökümü. *Türk Pediatri Arşivi*, 40: 23-27, 2005.
16. Aydogdu S, Cakir M, Yuksekkaya HA, Arıkan C, Tuncgor G, Baran M, Yagci RV: Chronic constipation in Turkish children: clinical findings and applicability of classification criteria. *Turk J Pediatr*, 51: 146-153, 2009.
17. Clayden G, Keshtgar AS: Management of childhood constipation. *Postgrad Med J*, 79: 616-621, 2003.
18. Bakvin H, Davidson M: Constipation in twins. *Am J Dis Child*, 121: 179-181, 1971.
19. Youssef NN, Langseder AL, Mones RL, Rosh JR: Chronic childhood constipation is associated with impaired quality of life: a case-controlled study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 41: 56-60, 2005.
20. Kutlu T: Fonksiyonel bağırsak hastalıkları. *Türkiye Klinikleri*, 3: 1-9, 2007.
21. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF, Taminiou J: Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*, 130: 1519-1526, 2006.
22. Mason D, Tobias N, Lutkenhoff M, Stoops M, Ferguson D: The APN's Guide to pediatric constipation management. *Nurse Pract*, 29: 13-21, 2004.
23. Van Ginkel R, Büller HA, Boeckxstaens GE, Van der Plas RN, Taminiou JA, Benninga MA: The effect of anorectal manometry on the outcome of treatment in severe childhood constipation: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*, 108: E9, 2001.

24. Del Ciampo IR, Del Ciampo LA, Fernandes MI: Dietary fiber and constipation. *J Pediatr*, 80: 527-529, 2004.
25. Benninga MA, Vaskuijl WP, Taminau JA: Childhood constipation: is there new light in the tunnel? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 39: 448-464, 2004.
26. Burket RC, Cox DJ, Tam AP, Ritterband L, Borowitz S, Sutphen J, Stein CA, Kovatchev B: Does stubbornness have a role in pediatric constipation? *J Dev Behav Pediatr*, 27: 106-111, 2006.
27. Loening-Baucke V: Constipation in early childhood: patient characteristics, treatment, and longterm follow up. *Gut*, 34: 1400-1404, 1993.
28. Loening-Baucke V: Prevalence rates for constipation and faecal and urinary incontinence. *Arch Dis Child*, 92: 486-489, 2007.
29. Farhat W, Bagli DJ, Capolicchio G, O'Reilly S, Merguerian PA, Khoury A, McLorie GA: The dysfunctional voiding scoring system: quantitative standardization of dysfunctional voiding symptoms in children. *J Urol*, 164: 1011-1015, 2000.
30. Loening-Baucke V: Urinary Incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics*, 100: 228-232, 1997.
31. Castiglia PT: Constipation in children. *J Pediatr Health Care*, 15: 200-202, 2001.
32. Fasano A, Catassi C: Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterology*, 120: 636-650, 2001.
33. Fasano A: Systemic autoimmune disorders in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 22: 674-679, 2006.
34. Dicke WK, Weijers HA, Kamer JH: Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr*, 42: 34-42, 1953.
35. Van de Kamer JH, Weijers HA, Dicke WK: Coeliac disease. IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. *Acta Paediatr*, 42: 223-231, 1953.
36. Shiner M and Doniach I: Histopatologic studies in steatorrhea. *Gastroenterology*, 38: 419-440, 1960.
37. Farrell RJ, Kelly CP: Celiac sprue. *N Engl J Med*, 346: 180-188, 2002.
38. Peter Gren HR, Jabri B: Coeliac disease. *Lancet*, 362: 383-391, 2003.



39. Bai D, Brar P, Holleran S, Ramakrishnan R, Green PH: Effect of gender on the manifestations of celiac disease: evidence for greater malabsorption in men. *Scand J Gastroenterol*, 40: 183-187, 2005.
40. Green PH, Neugut AI, Nayer AJ, Edwards ZC, Gbinelle S, Chinburapa V: Economic benefits of increased diagnosis of celiac disease in a national managed care population in the United States. *J Insur Med*, 40: 218-228, 2008.
41. Book L, Zone JJ, Neuhausen SL: Prevalence of celiac disease among relatives of sib pairs with celiac disease in U.S. families. *Am J Gastroenterol*, 98: 377-381, 2003.
42. Diamanti A, Basso MS, Pietrobattista A, Nobili V: Prevalence of celiac disease in children with autoimmune hepatitis. *Dig Liver Dis*, 40: 965, 2008.
43. Zachor DA, Musulman EM, Brown P: Prevalence of celiac disease in Down syndrome in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 31: 275-279, 2000.
44. Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Danesi HM, Culasso F, Mazzanti L, Petri A, Bona G: Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 87: 5495-5498, 2002.
45. Hill ID: Celiac disease. A never ending story? *J Pediatr*, 143: 289-291, 2003.
46. Trier JS: Diagnosis of celiac sprue. *Gastroenterology*, 115: 211-216, 1998.
47. Fasano A: Celiac Disease: The past, the present, the future. *Pediatrics*, 107: 768-770, 2001.
48. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, Ilonen J, Laurila K, Dahlbom I, Hansson T, Höpfl P, Knip M: Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med*, 348: 2517-2524, 2003.
49. Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardas F, Aktas E: Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol*, 39: 689-691, 2005.
50. Dalgıç B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A, Barıs Z: Turkish celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol*, 106: 1512-1517, 2011.
51. Drago S, Di Pierro M, Catassi C, Fasano A: Recent developments in the pathogenesis, diagnosis and treatment of celiac disease. *Expert Opin Ther*, 12: 45-51, 2002.

52. Dunphy RC, Bridgewater L, Price DD, Robinson ME, Zeilman CJ 3rd, Verne GN: Visceral and cutaneous hypersensitivity in Persian Gulf war veterans with chronic gastrointestinal symptoms. *Pain*, 102: 79-85, 2003.
53. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA: Breast-feeding protects against coeliac disease. *Am J Clin Nutr*, 75: 914-921, 2002.
54. Dewar DH, Amato M, Ellis HJ, Pollock EL, Gonzalez-Cinca N, Wieser H, Ciclitira PJ: The toxicity of high molecular weight glutenin subunits of wheat to patients with coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 18: 483-491, 2006.
55. Vader LW, Stepniak DT, Bunnik EM, Kooy YM, de Haan W, Drijfhout JW, Van Veelen PA, Koning F: Characterization of cereal toxicity for celiac disease patients based on protein homology in grains. *Gastroenterology*, 125: 1105-1113, 2003.
56. Aydoğdu S, Tümgör G: Çölyak hastalığı. *Güncel Pediatri*, 3: 47-53, 2005.
57. Shan L, Molberg Ø, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, Sollid LM, Khosla C: Structural basis for glute intolerance in celiac sprue. *Science*, 297: 2275-2279, 2002.
58. Peters U, Schneeweiss S, Trautwein EA, Erbersdobler HF: A case-control study of the effect of infant feeding on celiac disease. *Ann Nutr Metab*, 45: 135-142, 2001.
59. Hanson LA, Korotkova M, Haversen L, Mattsby-Baltzer I, Hahn-Zoric M, Silfverdal SA, Strandvik B, Telemo E: Breastfeeding, a complex support system for the offspring. *Pediatr Int*, 44: 347-352, 2002.
60. Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF: Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child*, 91: 39-43, 2006.
61. Ivarsson A, Hernell O, Nystrom L, Persson LA: Children born in the summer have increased risk for coeliac disease. *J Epidemiol Community Health*, 57: 36-39, 2003.
62. Kagnoff MF: Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest*, 117: 41-49, 2007.
63. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, Ciclitira PJ, Sollid LM, Partanen J: HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1\*05-DQB1\*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol*, 64: 469-477, 2003.
64. Karinen H, Kärkkäinen P, Pihlajamäki J, Janatuinen E, Heikkinen M, Julkunen R, Kosma VM, Naukkarinen A, Laakso M: Gene dose effect of the DQB1\*0201 allele contributes to severity of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*, 41: 191-199, 2006.

65. Torres MI, López Casado MA, Ríos A: New aspects in celiac disease. *World J Gastroenterol*, 13: 1156-1161, 2007.
66. Van Heel DA, Franke L, Hunt KA, Gwilliam R, Zhernakova A, Inouye M, Wapenaar MC, Barnardo MC, Bethel G, Holmes GK, Feighery C, Jewell D, Kelleher D, Kumar P, Travis S, Walters JR, Sanders DS, Howdle P, Swift J, Playford RJ, McLaren WM, Mearin ML, Mulder CJ, McManus R, McGinnis R, Cardon LR, Deloukas P, Wijmenga C: A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. *Nat Genet*, 39: 827-829, 2007.
67. Cross AH, Golumbek PT: Neurologic manifestations of celiac disease proven, or just a gut feeling? *Neurology*, 60: 1566-1568, 2003.
68. Farrell RJ, Kelly CP: Diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol*, 96: 3237-3246, 2001.
69. Lo W, Sano K, Lebwohl B, Diamond B, Gren PH: Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci*, 48: 395-398, 2003.
70. Tosco A, Salvati VM, Auricchio R, Maglio M, Borrelli M, Coruzzo A, Paparo F, Boffardi M, Esposito A, D'Adamo G, Malamisura B, Greco L, Troncone R: Natural history of potential celiac disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 9: 320-325, 2011.
71. Mearin ML: Celiac disease among children and adolescent. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 37: 86-105, 2007.
72. 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*, 52: 239-244, 2010.
73. Walker JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK: Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child*, 65: 909-911, 1990.
74. Salur L, Uibo O, Talvik I, Justus I, Metsküla K, Talvik T, Uibo R: The high frequency of celiac disease among children with neurological disorders. *Eur J Neurol*, 7: 707-711, 2000.
75. Corazza GR, Gasbarrini G: Coeliac disease in adults. *Baillieres Clin Gastroenterol*, 9: 329-350, 1995.
76. Çakır M, Tümgör G, Yüksekaya AH, Terlemez S, Yağcı VR, Aydoğdu S: Çölyak hastalığında reflü ösefajit sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 50: 91-95, 2007.

77. Bassotti G, Castellucci G, Betti C, Fusaro C, Cavalletti ML, Bertotto A, Spinozzi F, Morelli A, Pelli MA: Abnormal gastrointestinal motility in patients with celiac sprue. *Dig Dis Sci*, 39: 1947-1954, 1994.
78. Perri F, Pastore M, Zicoella A, Annese V, Quitadamo M, Andriulli A: Gastric emptying of solids is delayed in celiac disease and normalizes after gluten withdrawal. *Acta Paediatr*, 89: 921-925, 2000.
79. Usai P, Bassotti G, Usai Satta P, Cherchi M, Plesa A, Boy F, Morelli A, Balestrieri A: Oesophageal motility in adult celiac disease. *Neurogastroenterol Motil*, 7: 239-244, 1995.
80. Usai P, Usai Satta P, Lai M, Corda MG, Piras E, Calcara C, Boy MF, Morelli A, Balestrieri A, Bassotti G: Autonomic dysfunction and upper digestive functional disorders in untreated adult coeliac disease. *Eur J Clin Invest*, 27: 1009-1015, 1997.
81. Tursi A: The treatment of gastro-esophageal reflux disease in adult celiac disease. *J Clin Gastroenterol*, 38: 724-726, 2004.
82. Bloom SR, Polaak JM: Somatostatin. *Br Med J*, 295: 288-290, 1987.
83. Kilander AF, Dotevall G, Lindstedt G, Lundberg PA: Plasma enteroglucagon related to malabsorption in coeliac disease. *Gut*, 25: 629-635, 1984.
84. Wahab PJ, Hopman WP, Jansen BM: Basal and fat-stimulated plasma peptide YY levels in celiac disease. *Dig Dis Sci*, 46: 2504-2509, 2001.
85. Sjölund K, Fasth S, Ekman R, Hulten L, Jiborn H, Nordgren S and Sundler F: Neuropeptides in idiopathic chronic (slow transit constipation). *Neurogastroenterol Motil*, 9: 143-150, 1997.
86. El-Salhy M, Norrgård O: Colonic neuroendocrine peptide levels in patients with chronic idiopathic slow transit constipation. *Ups J Med Sci*, 103: 223-230, 1998.
87. Pelleboer RA, Janssen RL, Deckers-Kocken JM, Wouters E, Nissen AC, Bolz WE, Ten WE, van der Feen C, Oosterhuis KJ, Rövekamp MH, Nikkels PG, Houwen RH: Celiac disease is overrepresented in patients with constipation. *J Pediatr*, 88: 173-176, 2012.
88. El-Salhy M: The nature and implication of intestinal endocrine cell changes in coeliac disease. *Histol Histopathol*, 13: 1069-1075, 1998.
89. WHO Multicentre Growth Reference Study Group: WHO Child Growth Standards. Based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*, 450: 76-85, 2006.

90. Baskın Y, Yiğitbaşı T, Afacan G, Akgün F, Dere R: Sağlıklı bireylerde immunoglobulin (IgA, IgG, IgM) ve IgG alt grupları referans aralıkları. *Türk Biyokimya Dergisi*, 35: 325-332, 2010.
91. Del Ciampo IR, Galvao LC, Del Ciampo LA, Fernandes MI: Prevalance of chronic constipation in children at a primary health care unit. *J Pediatr*, 78: 497-502, 2005.
92. Ip KS, Lee WT, Chan JS, Young BW: A community-based study of the prevalance of constipation in young children and role of dietary fibre. *Hong Kong Med J*, 11: 431-436, 2005.
93. Savaşer S, Kurt AS, Mutlu B, Filiz G, Aydoğar N: Kabızlık nedeniyle hastaneye başvuran çocukların özellikleri. *Güncel Pediatri*, 9: 103-109, 2011.
94. Voskuil WP, Heijmans J, Heijmans HS, Taminiu JA, Benninga MA: Use of Rome II criteria in childhood defecation disorders: applicability in clinical and research practice. *J Pediatr*, 145: 213-217, 2004.
95. Loening-Baucke V: Encopresis and Soiling. *Pediatr Clin North Am*, 43: 279-297, 1996.
96. Loening-Baucke V: Functional fecal retention with encopresis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 38: 79-84, 2004.
97. Weaver LT, Ewing G, Taylor LC: The bowel habit of milk-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 7: 568-571, 1988.
98. Tunc VT, Camurdan AD, İlhan MN, Sahin F, Beyazova U: Factors associated with defecation patterns in 0-24 month old children. *Eur J Pediatr*, 43: 1357-1365, 2008.
99. Lucas A, Sarson DL, Blackburn AM, Adrian TE, Aynsley-Green A, Bloom SR: Breast vs bottle: endocrine responses are different with formula feeding. *Lancet*, 14: 1267-1269, 1980.
100. De Clercq P, Springer S, Depoortere I, Peeters TL: Motilin in human milk, identification and stability during digestion. *Life Sci*, 63: 1993-2000, 1998.
101. Shamir R: Advances in celiac disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 32: 931-947, 2003.
102. Özcan S: Modern dünyanın vazgeçilmez bitkisi mısır: genetiği değiştirilmiş (transgenik) mısırın tarımsal üretime katkısı. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 2: 1-34, 2009.
103. Ascher H, Krantz I, Rydberg L, Nordin P, Kristiansson B: Influence of infant feeding and gluten intake on celiac disease. *Arch Dis Child*, 76: 113-117, 1997.

104. Farrell RJ: Infant gluten and celiac disease too early, too late, too much, too many questions. *JAMA*, 293: 2410-2412, 2005.
105. Kamer B, Dólka E, Pyziak K, Blomberg A: Food allergy as a cause of constipation in children in the first three years of life-own observations. *Med Wieku Rozwoj*, 15: 157-161, 2011.
106. Patwari AK, Anand VK, Kapur G, Narayan S: Clinical and nutritional profile of children with celiac disease. *Indian Pediatr*, 40: 337-342, 2003.
107. Poddar U, Thapa BR, Singh K: Clinical features of celiac disease in Indian children: are they different from the West? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 43: 313-317, 2006.
108. Rawal P, Thapa BR, Nain CK, Prasad KK, Singh K: Changing Spectrum of Celiac Disease in India. *Iran J Pediatr*, 20: 459-465, 2010.
109. Shahbazkhanı B, Forootan M, Merat S, Akbarı MR, Nasserimaghadam S, Vahedi H, Malekzadeh R: Coeliac disease presenting with symptom of irritable bowel syndrome, *Aliment Pharmacol Ther*, 18: 231-235, 2003.
110. Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP, Pearce A, Ward AM, McAlindon ME, Lobo AJ: Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. *Lancet*, 358: 1504-1508, 2001.
111. Kieft-de Jong JC, Escher JC, Arends LR, Jaddoe VW, Hofman A, Raat H, Moll HA: Infant nutritional factors and functional constipation in childhood: the Generation R study. *Am J Gastroenterol*, 105: 940-945, 2010.
112. Egan-Mitchell B, McNicholi B: Constipation in childhood coeliac disease. *Arch Dis Child*, 47: 238-240, 1972.
113. El-Salhy M: Irritable bowel syndrome: diagnosis and pathogenesis. *World J Gastroenterol*, 18: 5151-5163, 2012.
114. Metha G, Taslaq S, Littleford S, Bansi DS, Thillainayagam A: The changing face of the celiac disease. *Br J Hosp Med*, 69: 84-87, 2008.
115. Biagi F, Trotta L, Alfano C, Balduzzi D, Staffieri V, Bianchi PI, Marchese A, Vattiato C, Zilli A, Luinetti O, Gobbi P, Corazza GR: Prevalence and natural history of potential celiac disease in adult patient. *Scand J Gastroenterol*, 48: 537-542, 2013.
116. Nenna R, Tiberti C, Petrarca, Lucantoni F, Mennini, Luparia RP, Panimolle F, Mastrogiorgio G, Pietropaoli N, Magliocca FM, Bonamico M: The celiac iceberg:

characterization of the disease in primary schoolchildren. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 56: 416-421, 2013.

117. Lionetti E, Castellaneta S, Pulvirenti A, Tonutti E, Francavilla R, Fasano A, Catassi C: Prevalence and natural history of potential celiac disease in at-family-risk infants prospectively investigated from birth. *J Pediatr*, 161: 908-914, 2012.
118. Simell S, Hoppu S, Hekkala A, Simell T, Ståhlberg MR, Viander M, Yrjänäinen H, Grönlund J, Markula P, Simell V, Knip M, Ilonen J, Hyöty H, Simell O: Fate of five celiac disease-associated antibodies during normal diet in genetically at-risk children observed from birth in natural history study. *Am J Gastroenterol*, 102: 2026-2035, 2007.
119. Biagi F, Bianchi PI, Campanella J, Badulli C, Martinetti M, Klersy C, Alvisi C, Luinetti O, Corazza GR: The prevalence and the causes of minimal intestinal lesions in patients complaining of symptoms suggestive of enteropathy: a follow-up study. *J Clin Pathol*, 61: 1116-1118, 2008.
120. Vande Voort JL, Murray JA, Lahr BD, Van Dyke CT, Kroning CM, Moore SB, Wu TT: Lymphocytic duodenosis and the spectrum of celiac disease. *Am J Gastroenterol*, 104: 142-148, 2009.
121. Biagi F, Pezzimenti D, Campanella J, Vadacca GB, Corazza GR: Endomysial and tissue transglutaminase antibodies in coeliac sera: a comparison not influenced by previous serological testing. *Scand J Gastroenterol*, 36: 955-958, 2001.
122. Valentino R, Savastano S, Maglio M, Paparo F, Ferrara F, Dorato M, Lombardi G, Troncone R: Markers of potential celiac disease in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Endocrinol*, 146: 479-483, 2002.
123. Franzese A, Iafusco D, Spadaro R, Cavaliere O, Prisco F, Auricchio R, Troncone R, Valerio G: Potential celiac disease in type 1 diabetes: a multicenter study. *Diabetes Res Clin Pract*, 92: 53-56, 2011.

**EK 1: Kronik Kabızlığı Olan Hastalarda Sorgulanan Parametreler (Ana Hatları İle)**

---

Anne sütü alma süresi:

Ek gıdaya başlama süresi:

Kabızlık süresi:

Kronik Hastalık Tanısı:

Süresi:

Kullandığı ilaçlar:

Eşlik Eden Semptomlar:

Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu

EVET () HAYIR ()

Karın ağrısı/ şişkinliği

EVET () HAYIR ()

Kusma

EVET () HAYIR ()

İdrar kaçırma

EVET () HAYIR ()

Keçi pisliği şeklinde dışkı

EVET () HAYIR ()

Dışkı kaçırma

EVET () HAYIR ()

Gelişme geriliği

EVET () HAYIR ()

Obezite

EVET () HAYIR ()

Anal fissür

EVET () HAYIR ()

Rektal kanama

EVET () HAYIR ()

---



## EK 2: Kontrol Grubuna Uygulanan Anket Formu

---

1. Çölyak Hastalığını daha önceden duymuş muydunuz?
    - a. Hayır
    - b. Evet ise; nereden?
      - a. TV
      - b. Gazete
      - c. İnternet
      - d. Arkadaşımdan
      - e. Tanıdığımın çocuğu Çölyak Hastası olduğu için biliyorum
      - f. Doktorumdan öğrendim
  2. Çocuğunuzun anne sütü ile beslenme süresi ne kadardır?  
.....
  3. Çocuğunuzun bilinen kronik bir hastalığı var mı?
    - a. Hayır( )
    - b. Evet ise; tanısı.....  
kullandığı ilaç isimleri
  4. Çocuğunuzun kabızlık şikayeti var mı?
    - a. Hayır ( )
    - b. Evet ( )
  5. Çocuğunuzda aşağıdaki belirtilerden var olanları işaretleyiniz

Karında şişkinlik ( )	Huzursuzluk ( )
Yaştlarına göre zayıflık ( )	İştahsızlık ( )
Boy kısalığı ( )	Karın ağrısı (uzun süreli) ( )
Kansızlık ( )	Büyüme geriliği ( )
2 hafta veya daha fazla süren ishal ( )	Ağız içinde yara ( )
Saç dökülmesi ( )	Gaz yakınması ( )
-

**EK 3: Fotoğraflar**



