



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**ÇÖLYAK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA EEG VE
UYARILMIŞ BEYİN SAPI FONKSİYONLARI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. SONAY GÖKOĞLU

KAYSERİ - 2007



T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**ÇÖLYAK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA EEG VE
UYARILMIŞ BEYİN SAPI FONKSİYONLARI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. SONAY GÖKOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Duran Arslan

KAYSERİ-2007

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
EPİDEMİYOLOJİ.....	3
PATOGENEZ.....	5
Çevresel faktörler.....	5
Gluten.....	5
Genetik faktörler.....	6
İmmünolojik faktörler.....	7
ÇÖLYAK HASTALIĞININ SINIFLAMASI.....	9
Klasik çölyak hastalığı.....	10
Sessiz çölyak hastalığı.....	11
Gizli (latent) çölyak hastalığı.....	11
Potansiyel çölyak hastalığı.....	11
Sublinik çölyak hastalığı.....	11
KLİNİK BULGULAR.....	11
Süt çocuğu ve erken çocukluk dönemi.....	12
Geç çocukluk dönemi.....	13
ATİPİK KLİNİK BULGULAR.....	14
Dermatitis herpetiformis.....	14
Mine hipoplazisi.....	14

Demir eksikliği anemisi.....	14
Boy kısalığı.....	15
Kronik hepatit ve transaminaz yüksekliği.....	15
Osteopeni ve osteoporoz.....	15
ÇÖLYAK HASTALIĞI İLE BİRLİKTE BULUNABİLEN	
HASTALIKLAR.....	16
Çölyak hastalığı ile birlikte olabilen nörolojik bozukluklar	18
TANI.....	22
Serolojik incelemeler.....	22
Antigliadin antikor.....	22
Antiendomisyum antikor.....	22
Anti doku transglutaminaz antikor.....	23
Histopatolojik bulgular.....	24
Tanıda kullanılacak laboratuvar bulguları.....	25
Barsak emilim testleri.....	26
Radyolojik incelemeler.....	26
TEDAVİ	26
KOMPLİKASYONLAR.....	27
Çölyak krizi.....	27
Maligniteler.....	27
MATERYAL VE METOD.....	28
BULGULAR.....	31
TARTIŞMA.....	37
SONUÇLAR.....	47
KAYNAKLAR.....	48
EKLER.....	59
TEZ ONAY SAYFASI.....	60

TEŞEKKÜR

Öncelikle tezimin hazırlanmasında destek ve yardımlarından dolayı değerli hocam **Prof. Dr. Duran Arslan**'a; gerek öğrencilik yıllarımda, gerekse asistanlık eğitimim boyunca birçok emeği olan, her zaman minnettar olduğum saygıdeğer **hocalarıma**; iyi kötü pek çok şeyi paylaştığımız asistan arkadaşlarıma; tez çalışması süresince ricalarını geri çevirmeyen EEG'de, KBB ve GÖZ hastalıklarında çalışan teknisyen arkadaşlarıma; bugünlere gelmemde büyük payı olan aileme ve çalışmam süresince desteğini esirgemeyen değerli eşime teşekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR

AGA	: Antigliadin antikor
AMA	: Antimikrozomal antikor
ANA	: Antinükleer antikor
ANCA	: Antinükleer stoplazmik antikor
CEC	: Çölyak hastalığı, epilepsi, Serebral kalsifikasyon sendromu
EEG	: Elektroensefalografi
EMA	: Antiendomisyum antikor
ERA	: Evoked responce auditive
ESPGHAN	: European society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition
HLA	: Human lökosit antigen
IL	: İnterlökin
LKM	: Liver-kidney mikrozomal antikor
MCH	: Major histocompatibility complex
PTH	: Paratiroid hormon
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SPECT	: Single photon emisyon CT
TMA	: Antitiroid mikrozomal antikor
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TTG	: Antidoku transglutaminaz antikoru
VER	: Vizüel evoked responce potention

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No:
Tablo 1 : Çölyak hastalığındaki toksik tahıllar	6
Tablo 2 : Çocukluk dönemi çölyak hastalığının belirti ve bulguları.....	13
Tablo 3 : Çölyak hastalığının tipik ve atipik bulguları.....	16
Tablo 4 : Çölyak hastalığı ile birlikte bulunabilen hastalıklar.....	18
Tablo 5 : Literatürdeki 127 CEC’lu hastanın epilepsi tipleri ve değerlendirilmesi.....	20
Tablo 6 : AGA , AEA , TTGA’ nın duyarlılığı özgülüğü ve öngörü değerleri.....	23
Tablo 7 : Çölyak hastalığında tedavi ve takip ilkeleri.....	27
Tablo 8 : Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları.....	31
Tablo 9 : Hasta grubunun diyet öncesi ve glutensiz diyet sonrası EEG bulguları	32
Tablo 10 : Hastaların diyet öncesi ve sonrası patolojik EEG bulguları.....	33
Tablo 11 : Diyet öncesi ve diyet sonrası EEG’deki patolojik bulgular.....	34
Tablo 12 : Diyet öncesi ve diyet sonrası ERA bulguları.....	35
Tablo 13 : Sağ göz diyet öncesi ve sonrası amplitüd ve latans değerleri...	36
Tablo 14 : Sol göz diyet öncesi amplitüd ve latans değerleri.....	36

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No:
Şekil 1 : Çölyak hastalığının ortaya çıkmasında rol alan faktörler.....	5
Şekil 2 : Çölyak hastalığının patogenezi.....	9
Şekil 3 : Çölyak hastalığında buz dağı modeli.....	10
Şekil 4 : Marsh sınıflamasında histopatolojik bulgular.....	25

ÇÖLYAK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA EEG VE BEYİN SAPI FONKSİYONLARI

ÖZET

Çölyak hastalığı, genetik yatkınlığı olan bireylerde gluten isimli bitkisel proteine karşı aşırı duyarlılık sonucu gelişen, immün mekanizmaların eşlik ettiği, malabsorbsiyon ile karakterize otoimmün enteropatidir. Gastrointestinal ve gastrointestinal sistem dışı bulgular geniş bir yelpazededir. Hastalık geleneksel olarak gastrointestinal sistem hastalığı olarak tanımlanmasına rağmen ileri yaşlarda santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemini içeren geniş oranda organ ve sistemini etkiler. Erken yaş grubunda ishal, karın şişliği, büyüme ve gelişme geriliği gibi tipik belirtiler ön planda iken, yaş ilerledikçe osteoporoz, malignite, mine hipoplazisi, epilepsi vs. gibi gastrointestinal sistem dışı belirtiler ön plana geçer.

Amaç: Çölyak hastalığı tanısı alan hastaların glutensiz diyet öncesi ve glutensiz diyet sonrası elektroensefalografi (EEG) ve beyin sapı fonksiyonlarının değerlendirilmesidir.

Materyal ve metot: Çalışmaya biyopsi ile çölyak hastalığı tanısı konulan 18 hasta ile kontrol grubu olarak 20 sağlıklı alındı. Hastalar altı ay takip edildi. Hasta grubuna diyet öncesi ve glutensiz diyet sonrası EEG ve beyin sapı fonksiyonlarını değerlendirmek amacı ile VER (visuel evoked respons potention) ve ERA (evoked respons auditive) uygulandı. Kontrol grubuna da aynı testler yapıldı.

Bulgular: Hasta grubuna glutensiz diyet öncesi çekilen EEG'lerde 8 (%44,5) olguda normal EEG bulgusu tespit edildi. 10 (%55,5) olguda diyet öncesi çekilen EEG'de bozukluk bulundu. Glutensiz diyete başladıktan altı ay sonra çekilen EEG'lerde diyet öncesi bulguları normal olan 8 hastanın 7'sinde (%87,5) normal bulguların devam ettiği görüldü. Sadece bir (%5,5) hastada diyet öncesinde normal iken diyetten altı ay sonra çekilen EEG'de bozukluk bulundu.

Glutensiz diyet öncesi ve sonrası 16 (%88,88) hastada ERA bulguları normal 2 (%11.12) hastada diyet öncesi ve diyet sonrası 1. ve 5. dalga latanslarında uzama bulundu.

Hasta grubunda diyet öncesi ve sonrası sağ göz latansı ve sol göz latansında istatistiksel olarak anlamlı kısalma bulundu ($p<0,05$).

Kontrol grubunda yapılan tüm testler normaldi.

Sonuç: Sonuç olarak, çölyak hastalığı patogenezi henüz tam olarak bilinmeyen birçok nörolojik hastalık ile ilişkilendirilen kompleks bir hastalıktır. Tanının bir an evvel konulup tedavinin hemen başlanması, olası komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Çölyak hastalığı, EEG, ERA, VER

EEG and EVOKED BRAIN STEM POTENTIALS of CHILDREN WITH CELIAC DISEASE

ABSTRACT

Celiac disease is an immun-mediated inflammatory enteropathy of variable severity induced in genetically susceptible individuals, by the ingestion of dietary gluten. Signs and symptoms of gastrointestinal system and extraintestinal encompass a wide range. Although traditionally considered as a gastrointestinal tract disease, during the last decade became evident that the spectrum of its clinical manifestations can affect a wide-range of organ systems including the central and peripheral nervous system. Infants and young children present with diarrhea, abdominal distention, and failure to thrive. Older children often present with extra-intestinal manifestations, such as short stature, neurological symptoms, osteoporosis, malignancies, dental enamel hypoplasia and anemia.

Aim: In the present study we aimed to evaluate EEG and brain stem potentials of children with celiac disease before and after the gluten free diet.

Materials and methods: A total of eighteen patients with celiac disease were enrolled, and twenty children were used as controls. A gluten free diet was started in the patients diagnosed with celiac disease, and they followed for six months. ERA and VER for the brain stem potentials evaluation, and EEG were performed before and after the gluten free diet.

Same tests were also done for control group.

Results: EEG results of Eight (44,5%) patients, before the gluten free diet, were normal. Ten (55,5%) patients' EEG results, before the gluten free diet were abnormal. After the six month later, seven of the eight (87,5%) patients whose first EEG results were normal, were normal. One of them while was normal before the gluten free diet.

When we consider the EEG results of celiac patients before the gluten free diet, eight patients' (%44.5) EEG results were normal and ten patients (%55) had abnormal findings. After six months of diet therapy one of the eight patient (%5.5) whose first EEG results were normal had abnormal EEG findings.

ERA findings were normal for sixteen patients (%88.88) both before and after gluten free diet. Only two patient (%11.12) had prolonged first and fifth wave latencies for both ERAs.

In the study group there is statistically significant difference between prediet right and left eye latencies.

Control groups test results were all normal.

Conclusion: Celiac disease's pathogenesis has not been identified yet and it has been thought to be responsible for a lot of different neurological disorders. As a result it is important to diagnose it as soon as possible and to start diet therapy immediately for preventing complications.

Key words: celiac disease, ERA, VER, EEG

GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı, çocukluk döneminde en sık görülen malabsorbsiyon nedenlerinden biridir (1). Genetik yatkınlığı olan bireylerde gluten alımını takiben malabsorbsiyon gelişir (2-4). Bulgular gluten alınmasından hemen sonra çıkmayabilir, aylar hatta yıllar sonra olabilir. Histolojik olarak jejunal villöz atrofi, kript hiperplazisi ve intraepitelyal lenfositlerde artış ile karakterizedir (5). Gastrointestinal ve gastrointestinal sistem dışı bulgular geniş bir yelpazededir (2). Aseptomatik yada 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 (1,6). Erken yaş grubunda ishal, karın şişliği, büyüme ve gelişme geriliği gibi tipik belirtiler ön planda iken, yaş ilerledikçe osteoporoz, malignite, epilepsi vs. gibi gastrointestinal sistem dışı belirtiler ön plana geçer (3,7).

Çeşitli nörolojik hastalıklar çölyak hastalığı ile ilişkilendirilmeye çalışılmıştır. Bunlar serebellar ataksi, polinöropati, şizofreni, migren, miyopati, miyoklonus, demans, ensefalit ve genellikle serebellar kalsifikasyonun eşlik ettiği epilepsi gibi pek çok nörolojik hastalığı kapsamaktadır. Çölyak hastalığında görülen epilepsiyi içine alan nörolojik komplikasyonların sebebi henüz açıklanamamıştır. Genellikle otoimmün mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. Özellikle dirençli seyreden parsiyel epilepsili hastalarda akla getirilmesi çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır (6-11).

Bu çalışmanın amacı; ince barsak biyopsisi ile ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) kriterlerine göre lyak hastalığı tanısı konulan hastaların, glutenin diyetten çıkarılmasından önce ve diyet tedavisinden altı ay sonra Elektroensefalografi (EEG) ve uyarılmış beyin sapı potansiyellerinin değerlendirilmesidir.

GENEL BİLGİLER

Çölyak hastalığı, genetik yatkınlığı olan bireylerde gluten isimli bitkisel proteine karşı duyarlılık sonucu gelişen immün mekanizmaların eşlik ettiği, malabsorbsiyonla karakterize otoimmün bir enteropatidir. Temel olarak proksimal ince barsak etkilenir (1,12)

Semptomlar en sık yaşamın ilk 3 yılında diyetle tahılların eklenmesi ile birlikte ortaya çıkar (13). Hastalık buğday, arpa çavdar ve yulaf glutenine karşı duyarlılık sonucu gelişir. Hastalığın glutenin alkolde eriyen fraksiyonu olan gliadinin mukozada yaptığı hasar sonucu geliştiği gösterilmiştir (14).

Tanının erken konulup tedavinin bir an evvel başlanması bu hastalarda gelişebilecek büyüme gelişme geriliği yanında osteoporoz, infertilite, otoimmün hastalıklar ve barsak lenfomasının önlenmesi açısından önemlidir (7,15).

EPİDEMİYOLOJİ

Hastalığın dağılımını coğrafi farklılıklar göstermektedir (16,17). En yüksek görülme sıklığı Batı Avrupa ve Avrupalıların göç ettikleri Kuzey Amerika, Avustralya gibi yerlerde dir. Ayrıca Asya, Hindistan, Güney Amerika ve Pakistanlılarda sık rastlanmaktadır. Afrika, Japon ve Çin kökenliler arasında nadir görülmektedir (2). Hastalığın çok çeşitli klinik belirtilerinin olması ve çoğu hastada belirti gözlenmemesi nedeni ile hastalık hakkında doğru görülme sıklığını belirlemek zordur (13).

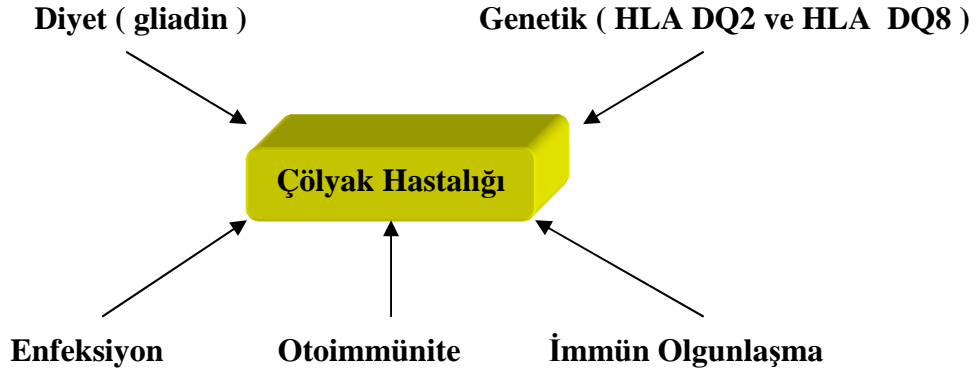
Geçmişte çölyak hastalığı sıklığını belirlemede teşhis edilmiş vakalar temel alınır ve genel popülasyonda 500’de 1 ile 8000’de 1 arasında olduğu tahmin edilirdi (18). Çölyak hastalığı ile ilgili yapılan en eski çalışma 1950’li yıllarda İngiltere ve Galler’de yapılmış, hastalığın görülme oranı 8000’de 1 bulunmuştur. Teşhis tipik belirtilerin varlığında eşlik eden komplikasyonlara ve bazen belirleyici olmayan testlere dayanılarak konmuştur. 1960’larda malabsorbsiyona yönelik daha özellikli testlerin ve peroral biyopsi tekniklerinin geliştirilmesi ile hastalığın teşhis edilebilirliği artmıştır (1). 1970’lerin ortalarında İrlanda, İsviçre ve İsveç’te yapılan çalışmalarda hastalık 450-500’de bir gibi bir oranda bulunmuştur (7). 1990’lı yılların başlarında yapılan epidemiyolojik çalışmalarda sıklık, İrlanda İsveç’te 1/400 ve diğer Avrupa ülkelerinde 1/1000–1/2000 arasında bulunmuştur (19).

Son yıllarda Finlandiya’da yapılan çalışmada yaşları 7–16 arasında olan 3654 okul çocuğunda çölyak hastalığı sıklığı 1/99 olarak bulunmuştur (20). Amerika’da 22346 yenidoğanda HLA DR3 pozitifliği olan 987 çocuk geriye dönük olarak 7 yıl izlenmiş ve çölyak hastalığı insidansı 1/404 olarak tespit edilmiştir (21). Ülkemizde en geniş seroprevalans çalışması Karaaslan ve arkadaşlarınca 5054 gönüllü kan vericisinin serumlarında ELİSA yöntemi ile AGA ve doku transglutaminazı (TTG) bakılarak yapılmış ve TTG seropozitifliği 1/140 olarak bulunmuştur (22). Gürsoy ve arkadaşlarının (23) yaptığı çalışmada yaşları 20–50 arasında olan erişkin yaş grubu alınmış ve çölyak hastalığı sıklığı %1 olarak bulunmuştur. Ülkemizde Demirçeken ve arkadaşları (24) çocuklarda en geniş çalışmayı yapmışlardır. Bin hastanın alındığı çalışmada TTG pozitifliği ve ince barsak bulguları değerlendirilmiş; çalışma sonunda seroprevalans %1 iken, çölyak hastalığı sıklığı %0,9 (1/111) olarak bulunmuştur.

Toplumlar arası farklılığın nedeni genetik faktörler, anne sütünün verilme süresi, geçirilmiş viral enfeksiyonlar, mamaların içeriği, glutenle karşılaşma yaşı alınan gluten miktarı gibi çevresel faktörlere bağlı olabilir (7,25). Hastalık kadınlarda erkeklerden 1,5–2 kat fazla görülmektedir (21,25). Hastalık diyetle glutenin eklendiği herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. 5 yaşın altında ve 40-50’li yaşlarda sıklığı artmaktadır.

PATOGENEZ

Çölyak hastalığı üç anahtar bileşeni içeren immün aracılı ince barsak hastalığıdır (18). Bu üç bileşen genetik yatkınlık, özgül çevresel faktörlerle temas ve immünolojik mekanizmaların rol aldığı ince bağırsak mukoza zedelenmesinin varlığıdır (18,26). Gluten alınması ile başlayan süreç TTG antikoru ve belli HLA gruplarının varlığında ilerleyerek devam eder. Şekil 1’de çölyak hastalığı patogenezinde rol alan faktörler gösterilmiştir.



Şekil 1. Çölyak hastalığının ortaya çıkmasında rol alan faktörler.

Çevresel faktörler

Çölyak hastalığının oluşumunda rol alan en önemli çevresel faktör glutendir. Diğer faktörler de belirtilerin ortaya çıkmasını hızlandırmada bir role sahip olabilirler. Bunlar gastrointestinal cerrahi, gebelik, viral enfeksiyonlar ve streştir. Virüslerden Adenovirüs Tip7, 12, Kızamık ve Herpes virüs Tip1’in gliadindeki dodekapeptit parçasına moleküler benzerlik göstermelerinden dolayı çölyak hastalığı oluşumunda rol olabilirler (3,25).

Gluten: Çölyak hastalığının oluşumunda rol oynayan gluten buğday, arpa, çavdar, yulaf gibi tahılların içerisinde bulunur. Glutenin çölyak hastalığının nedeni olduğu 50 yıldır bilinmektedir. Gluten tahıl endosperminin majör bileşenidir ve

gliadin ve gluteinden oluşur. Sadece gliadin çölyak hastalığı tetikleyicisi olarak gösterilmiştir (13,27). Gliadin, moleküler ağırlığı 30 bin–70 bin dalton olan tek polipeptit zinciridir. Büyük bir kısmı glutamin ve prolinden oluşur. Gliadin jel elektroforezindeki mobilitelerine göre α -, β -, γ - ve ω -gliadin olmak üzere dört farklı elektroforetik gruba bölünmüştür (13,14). α -Gliadinin çölyak hastalığını tetikleyen majör faktör olduğu bilinmektedir (28). Pirinç ve mısır tüketimi ile çölyak hastalığının ortaya çıkmadığı gösterilmiştir (13).

Çölyak hastalığı patogeneğinde yer alan tahılların yapıları ve toksisite durumları Tablo1’de gösterilmiştir (29).

Tablo1. Çölyak hastalığındaki toksik tahıllar.

Tahıl	Prolamin	Kompozisyon	Toksisite
Buğday	α -gliadin	%36 Glutamin, %17–23 Prolin	+++
Arpa	Hordein	%36 Glutamin, %17–23 Prolin	++
Çavdar	Secalin	%36 Glutamin, %17–23 Prolin	++
Yulaf	Avenin	Yüksek Glutamin, düşük Prolin	+
Mısır	Zein	Düşük Glutamin, yüksek Alanin,Lösin	-
Pirinç	?	Düşük Glutamin, yüksek Alanin,Lösin	-

Genetik faktörler

Genetik yatkınlık aile çalışmalarında gösterilmiş ve birinci derece akrabalar arasında toplumun geneline göre 20–30 kat daha artmış olduğu; ayrıca beyaz ırkta daha fazla olduğu gösterilmiştir (27). Bağırsakta immünolojik yanıtın oluşmasında Majör Histocompatibility Complex (MHC) antijenleri önemli rol oynar (30). HLA klas1 ve klas2 genleri 6. kromozom üzerinde bulunan MHC’de lokalizedir (1). Çölyak hastalığı dahil olmak üzere çok sayıda otoimmün hastalık HLA klas1 ve

klas2 allelleri ile ilişkilidir (1). Çölyak hastalığı güçlü bir şekilde B8, DR3, DQ2 (DQA1*05/DQB1*02) ve DQ8 (DQA1*0301/DQB1*0302) HLA haplotipleri ile yakından ilişkili çok genli bir hastalıktır (4,25). Hastaların %90'ından fazlasında HLA DQ2 bulunur. Çok az hastada DQ2 yoktur. Bu hatalarda da genellikle genotip DR5/DR7'dir (7,25). Çölyak hastalarında birinci derece akrabalar ve ikizler arasında yapılan çalışmalarda HLA genlerinin rolünü desteklemiştir (4,7). İtalyan ikiz kayıtlarının temel alındığı bir toplulukta (20 monozigotik, 27 dizigotik) yapılan çalışmada çölyak hastalığı monozigotik ikizlerde %75, dizigotik ikizlerde %11 bulunmuştur ki bu çok faktörlü bir hastalık için en yüksek uyum oranlarıdır (18).

Klinik olarak çölyak hastalığı tanısı almış 133 hastayı kapsayan bir çalışmada hastaların %93'ünde HLA DQ2, %98'inde DQ2 yada DQ8 bulunmuştur. Homozigot DQ2 molekül yapısının kız cinsiyet, teşhisin erken yaşta konulması ve semptomların başlangıcı ve teşhisi arasındaki sürenin kısa olmasıyla ilişkili olduğu, DQB1*02 (01–02) allelinin klasik çölyak olgularında daha sık olduğu gösterilmiştir (31). Tümer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 33 çölyak hastalığı olgusunda HLA A2 (%19), HLA B8 (%90) CW7 (%25), DR3 (%17), DR7 (%13) ve DQ2 (%34) arasında pozitif ilişki olduğu saptanmıştır (32). Finlandiya'da 3654 çocuğu içine alan bir çalışmada çölyak hastalığı ile ilgili antikor pozitifliği olan 56 hastanın 37'sinde ince bağırsak biyopsisi ile çölyak hastalığı tanısı konmuş ve bunların 29'nda HLA DQ2, 6'sında HLA DQ8 ve 1 olguda da her iki HLA grubu birlikte bulunmuştur (20).

Histopatolojik bulguları çölyak hastalığı için tipik olmayan şüpheli olgularda HLA DQ2 ve DQ8 bakılmasının yararlı olabileceği düşünülmektedir (33). Yine çalışmalar göstermiştir ki HLA genleri çölyak hastalığı için başlıca nedensel faktör değildir (7). Ayrıca 5. kromozomun uzun kolunda bulunan 5q31–33 de çölyak hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Diğer bir potansiyel bölge de 11q ve 19'dur (7,34). Çölyak hastalığı için riskli grupların değerlendirilmesinde HLA tiplendirmesinin yapılması önemlidir.

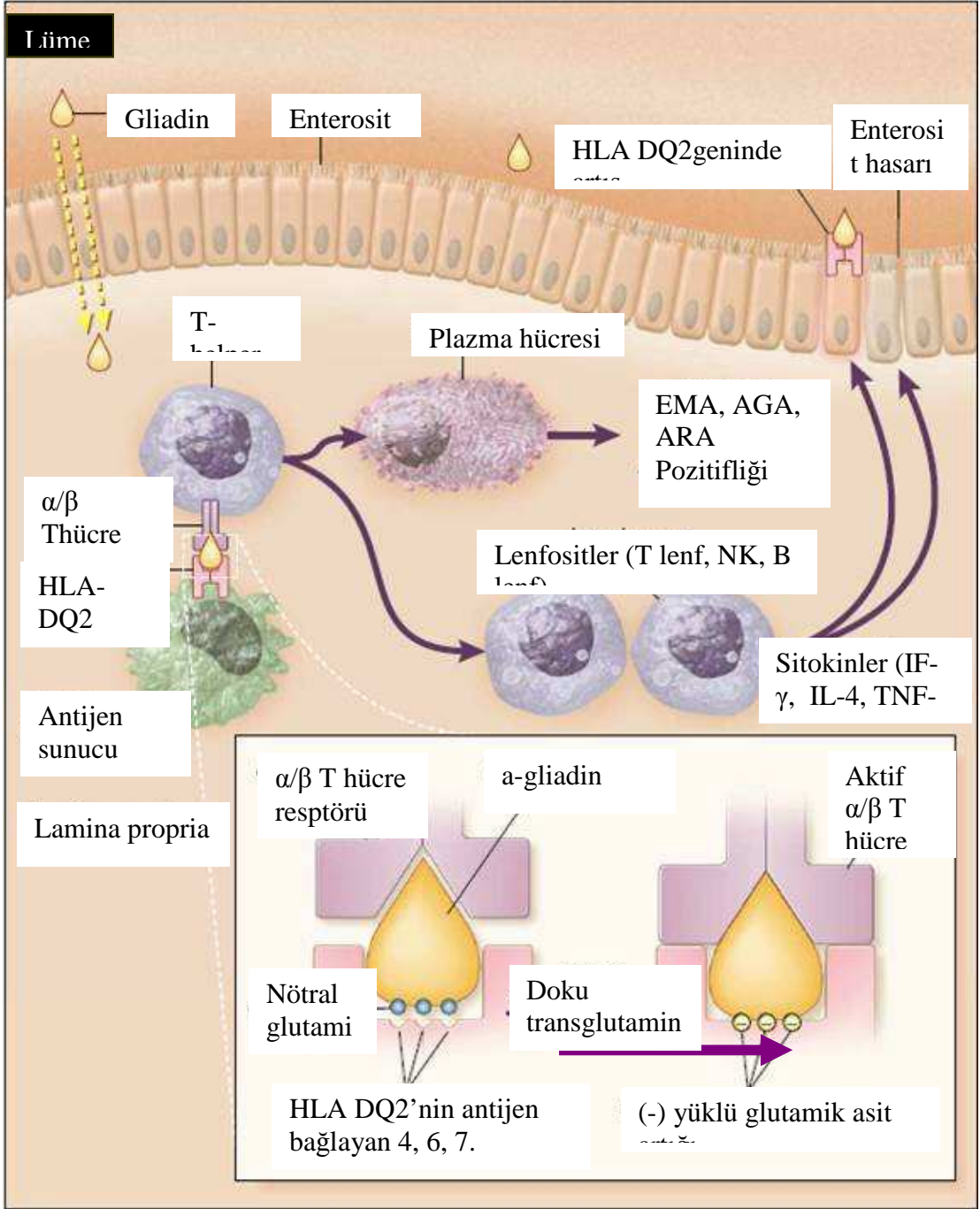
İmmünolojik faktörler

Çölyak hastalığında intestinal hasar proksimal ince barsak mukozasının inflamasyonu sonucu oluşur. İnce bağırsak mukozasının yapısal değişiklikleri ile karakterizdir (25). Çölyak hastalığında ince barsak mukozasında; inflamatuvar yanıtta ikincil olarak lamina propriada lenfosit, plazma hücresi, makrofaj ve epitel içi lenfositlerin sayısında artma mevcuttur. Diyet kaynaklı toksinlerin alınmasını takiben inflamatuvar yanıtın nasıl oluştuğu ve nasıl mukoza hasarına yol açtığı tam olarak bilinmemektedir (3). Ancak son dönemlerde iddia edilen hipoteze göre; besinlerle alınan glutenin gliadin kısmı lamina propriaya absorbe edilir ve antijen sunan hücreler - büyük dendritik hücreler - aracılığı ile HLA DQ2 ve DQ8 hücre yüzey antijenleri ile bağlantıya geçer daha sonra T hücreleri duyarlılaşır ve α - ve β - T hücre reseptörleri uyarılır. Bu olaylar devam ederken doku transglutaminazı gliadin peptidlerini deamine ederek daha güçlü T hücre yanıtının oluşmasına neden olur. Bu lenfositler daha sonra tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) interferon- γ (IF- γ), ve interleokin-4 (IL-4) gibi sitokinleri üretmek için diğer lenfositleri aktive ederler. Bu sitokinler villusları hasara uğratarak enteropatiye neden olurlar (2) (Şekil 2).

Fizyolojik koşullarda intestinal epitelde hücreler arası sıkı bağlantı bölgeleri (tight junction) gluten gibi büyük moleküllerin geçişi için ana bariyer görevi yapar. Hücreler arası sıkı geçiş sisteminin fonksiyonu bozulduğunda çevresel antijenlere (örn: gluten) bir immün cevap gelişebilir (1,7,35).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda hücreler arası sıkı geçiş yerlerinin denetiminde rol oynadığı gösterilen ve bir bağırsak peptidi olan “zonulin”in çölyak hastalığındaki bağırsak geçirgenliğinin artmasında önemli rol oynadığı belirtilmektedir. Zonulin V. Colera’dan elde edilen “zonula ocludens tosini” ile benzer etkilere sahip olan, aktive olması ile sıkı bağlantı bölgelerinin ayrılmasına ve barsak geçirgenliğinin artmasına yol açan protein yapısında bir maddedir (36). Gliadin antijenik uyarı ile zonulini aşırı miktarda çoğaltmakta, zonulinde meydana gelen bu artma sıkı bağlantı bölgelerinin açılmasına, bağırsak bariyer fonksiyonlarının bozulmasına, aynı zamanda çölyak hastalığı ve onunla ilişkili

otoimmün hastalıkların patogeneziinde yer alan gluten vb. çevresel antijenlerin emilimine neden olmaktadır (4,36, 37).

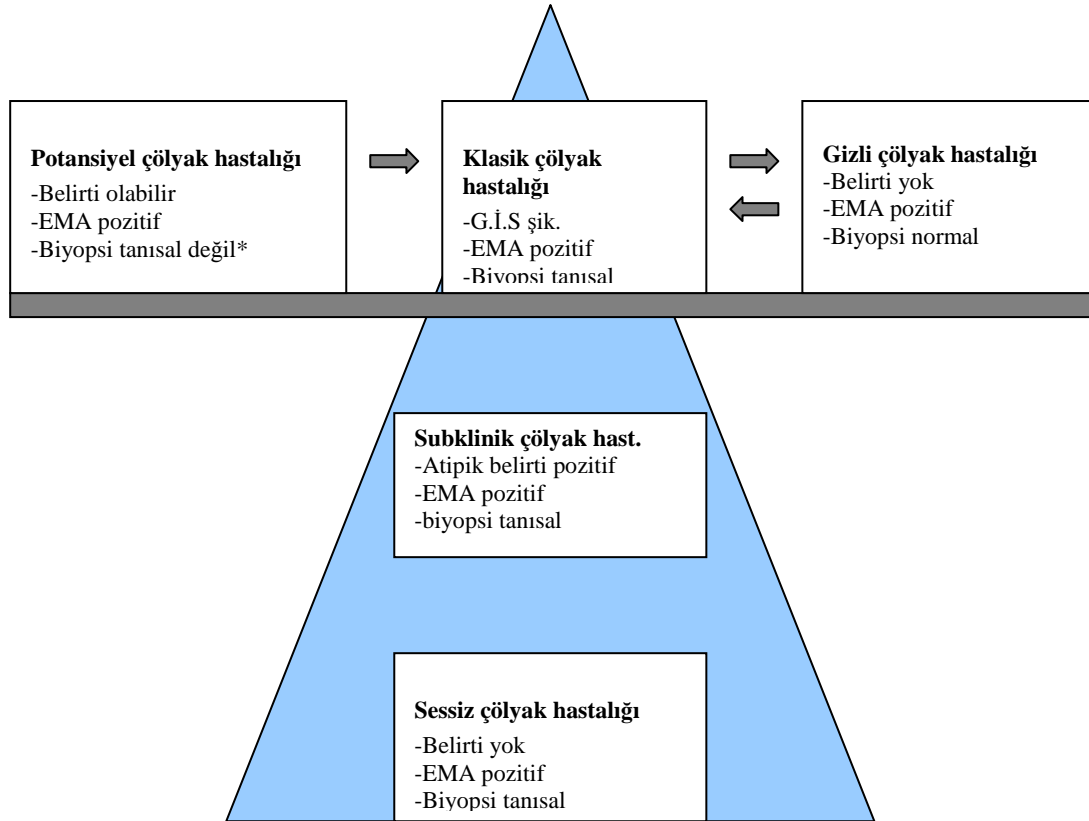


Şekil 2. Çölyak hastalığının patogenezi (38).

ÇÖLYAK HASTALIĞININ SINIFLAMASI

Çölyak hastalığının klinik sınıflaması gastrointestinal belirtilerin varlığına dayandırılmıştır. İtalya’da yapılan çok merkezli çalışmalar sonucu ilk kez buz dağı modeli ortaya atılmıştır (39). Klasik belirti gösteren veya tanı almış hastalar buz dağının suyun yüzünde kalan bölümünü oluştururlar. Çölyak tanısı alan her hastaya karşın 5–10 tane tanı almamış hasta olduğu sanılmaktadır. Bunlar suyun altında bulunan buz dağı kütesini oluştururlar (1, 39).

Buz dağı modeline göre hastalar klasik çölyak hastalığı, potansiyel çölyak hastalığı, subklinik çölyak hastalığı, gizli çölyak hastalığı ve sessiz çölyak hastalığı olmak üzere 5 grupta sınıflandırılmıştır (1). Şekil3’de çölyak hastalığında buz dağı modeli gösterilmiştir.



Şekil 3: Çölyak hastalığında buz dağı modeli (39).

Klasik çölyak hastalığı: Klasik formda belirtiler 6–18. aylarda başlar. Tipik olarak kronik ishal, büyüme geriliği, iştahsızlık, karın şişliği ve kas güçsüzlüğü ile karakterizedir. Bu klinik bulguların yanında hastalarda antikor pozitifliği ve ince bağırsak mukozasında hafif villus düzleşmesinden total villus atrofisine uzanan histopatolojik bulgular da mevcuttur (7,39,40). Bulgular glutensiz diyetle düzelir (40).

Sessiz çölyak hastalığı: Bu form belirtisi olmayan bireylerde ortaya çıkan büyük oranda proksimal ince bağırsağa sınırlı histopatolojik değişikliklerle karakterizedir (1,41). Taramalar sırasında çölyak hastalığına özgü antikorlar bulunur ve bağırsak biyopsisi yapıldığında ince bağırsak mukozasında tipik lezyonlar vardır (1,39). Özellikle son yıllarda serolojik tanı yöntemlerinin gelişmesi ile sessiz formun görülme sıklığının sanılanın çok üzerinde olduğu fark edilmiş, tarama programlarında hastalığın özellikle risk gruplarında (insüline bağımlı diyabet, selektif İgA eksikliği, Down sendromu) ve çölyak hastalarının birinci derece akrabalarında sık olduğu bildirilmiştir (40,42). Klasik semptomatik çölyak hastalarının gizli çölyak hastalığına oranı %30–40 olarak tahmin edilmektedir (7,43,44).

Gizli (latent) çölyak hastalığı: Normal beslenme sırasında ince bağırsak biyopsileri normal olan, ancak hayatlarının bir döneminde ince bağırsak mukozasında düzleşme gelişen ve glutensiz diyetle düzelen hastalar için kullanılmaktadır (40,43). Bu hastaların çölyak antikorları pozitifdir (40).

Potansiyel çölyak hastalığı: Bu hastalarda klinik belirtiler olabilir, ancak histopatolojik bulgu yoktur. Hastalık için karakteristik olan immünolojik testler pozitifdir (EMA pozitifdir, γ - δ -T hücre reseptörü taşıyan epitel içi lenfosit yoğunluğu artmıştır). Bu hastalar genetik olarak çölyak hastalığına yatkın oldukları için hastaların % 50'sinden fazlasında çölyak hastalığı gelişebilir (39,43).

Subklinik çölyak hastalığı: Bu hastalarda boy kısalığı, anemi, ataksi gibi gastrointestinal sistem dışı belirtiler vardır. Çölyak antikorlarının pozitif olmasına ek olarak tipik ince bağırsak mukozal bulguları mevcuttur (39).

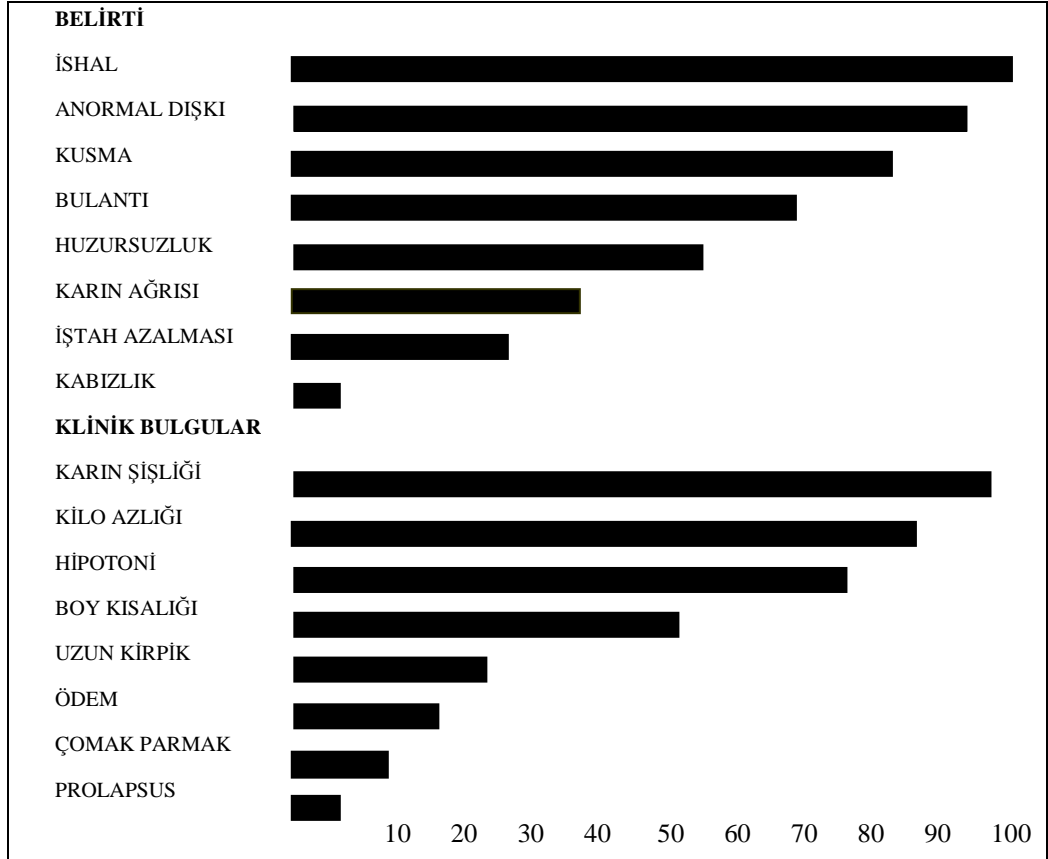
KLİNİK BULGULAR

Klinik olarak çölyak hastalığı hem gastrointestinal sistem ve hem de gastrointestinal sistem dışında birçok bulgu ile birlikte ortaya çıkabilir (39). Klinik ve laboratuvar bulguları tipik değilse hastalık gözden kaçabilir. İnfant dönemden ileri yaşlara kadar herhangi bir dönemde neden ortaya çıktığı tam olarak anlaşılamamıştır (39). Malabsorbsiyon belirtileri hayatın ilk yıllarında sık iken yaş ilerledikçe bu belirtilerin sıklığı giderek azalır (7,18,39). Hastalık daha çok proksimal ince bağırsağı tutar, bunun yanında bazı hastalarda tüm ince bağırsaklar da etkilenebilir. Hastalarda tutulan bölgeye göre, demir, folik asit, kalsiyum ve yağda eriyen vitaminlerin emilimi bozulur (7,25,45). İshal semptomatik çölyak hastalığının bir bulgusudur ve çoğu zaman olayın distal ince bağırsağa ilerlediğinin göstergesidir. Gastrointestinal yakınmaların ön planda olduğu klasik çölyak hastalığında semptomlar diyete glutenin eklenmesi ile beraber haftalar yada aylar sonra ortaya çıkar (25,39). Klasik formda belirtiler genellikle 6 ay ile 18 ay arasında başlar. Kronik ishal, büyüme geriliği, iştahsızlık, karında şişlik ve kaslarda güçsüzlük gibi tipik bulgularla karakterizedir (1,46).

Süt çocuğu ve erken çocukluk dönemi: Glutenin diyete eklenmesi ile beraber hastalarda belirtiler ortaya çıkar. En sık yakınmalar; ishal, karın şişliği, büyüme gelişme geriliğidir (3,7,43,47). Büyüme geriliği, anormal dışkılama, karında şişlik, kaslarda güçsüzlük, hipotoni, iştahsızlık ve huzursuzluk gibi belirtilerle birlikte (39). Kusma genellikle erken süt çocukluğu döneminin belirtisidir, beraberinde solukluk ve ödem gelişebilir (4,39). Kilo alımında yavaşlamayı takiben kilo kaybı başlar. Hastaların gaitası sık, soluk, yumuşak ve boldur. İshal başlangıçta aralıklı olabilir ve zaman zaman enfeksiyöz gastroenterit veya solunum yolu enfeksiyonuna eşlik edebilir. Sonrasında ishal kronikleşir. Kabızlık nadiren önde gelen belirtiolabilir (39). Hastaların çok azında ağır ishal ile birlikte dehidratasyon, asidoz, şok tablosunun eşlik ettiği çölyak krizi ortaya çıkabilir (4). Cilt kanamaları, hipokalsemik tetani, karında şişlik, peristaltik hareketlerin yavaşlaması, bağırsak sekresyonlarının

artması, karın kaslarında zayıflık, bakteriyel aşırı çoğalma, hipoalbuminemi ve ödemin eşlik ettiği bu durum günümüzde nadirdir (47). Süt çocukluğu döneminde tanı alan çölyak hastalarının klinik belirti ve bulgularını içeren çalışma sonuçları Tablo 2’de gösterilmiştir (47). Bu çalışmaya göre hastalarda en sık görülen yakınma ishal ve anormal dışkılama iken en sık saptanan klinik özellikler karın şişliği ve kilo almada yetersizliktir. Demir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 59 çölyaklı hastada %93,2 oranında ishal yakınmasının olduğu, %76,3 oranında karın şişliğinin olduğu, %47,5 oranında kilo kaybı, %45 oranında iştahsızlık olduğu, %35 oranında büyüme geriliği ve %25 oranında da kusma yakınmasının olduğu saptanmıştır (48). Saltık ve arkadaşları (49) yaptıkları çalışmalarında tekrarlayan karın ağrısı şikayeti ile başvuran 110 hastada %2,7 oranında çölyak hastalığı bulmuşlardır. Bu çalışmanın sonunda tekrarlayan karın ağrısı, eşlik eden ishal ve gelişme geriliği varsa çölyak hastalığı için araştırma yapılması önerilmektedir.

Tablo 2. Çocukluk dönemi çölyak hastalığının belirti ve bulguları



Geç çocukluk dönemi: Bu dönemde 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 (3). Bu hastaların çoğunda daha önceden hastalığın varlığı fakat belirtisiz olduğu düşünülmektedir. Demir ve arkadaşlarının (48) iki yaştan büyük 45 çölyak hastasını içeren çalışmalarında olgularda başvuru sırasında %66,7 oranında ishal, %40 oranında karın şişliği, %50,3 oranında kilo kaybı, %55,6 oranında gelişme geriliği rapor edilmiştir. Aynı çalışmada yine bu hastalarda anemi, transaminaz yüksekliği, hipoproteinemi, hipokalsemi en sık eşlik eden laboratuvar bulguları olarak görülmektedir. Sıklıkla otoimmün hastalıklar anemi, artrit ve osteoporoz gastrointestinal belirtiler olmadan bir hastada bulunabilir (4).

ATİPİK KLİNİK BULGULAR

Dermatitis Herpetiformis: Günümüzde çölyak hastalığının bir varyantı olarak kabul edilmektedir. Genellikle adölesan ve erişkin dönemde ortaya çıkar. Nadiren de 2 yaşından büyüklerde görülebilir (40). Ciltte veziküler döküntü ile karakterize bir hastalıktır. Deri papillasında granüler IgA depozitleri tanı koydurucudur (1,3). Döküntüler ekstremitelerin dış yüzlerinde ve kalçalarda meydana gelir (51). Çölyaklı hastaların en az %1'nde dermatitis herpetiformis vardır fakat tüm dermatitis herpetiformisli hastalarda az da olsa enteropati vardır (1,51). Glutenin diyetten çıkarılması ile hastalık büyük oranda düzelir.

Mine hipoplazisi: Tedavi edilmemiş çölyaklı hastaların %30'unda bulunur (1). Kalıcı dişlerin mine tabakasında önce sarı-kahverengi renk değişikliği, yüzeyde pürüzlenmeler ve çukurlaşmalar olmakta, en son aşamada ise dişte şekil değişiklikleri meydana gelmektedir. Glutensiz diyetle yanıt vermemektedir (40).

Demir eksikliği anemisi: Çölyak hastalarında demir eksiliği sık görülen bir bulgudur (40,51). 590 erişkin hastanın alındığı bir çalışmada ilk başvuru nedeni olarak anemi %7,1–10 oranında bulunmuştur (47). Yüz beş dirençli demir eksikliği anemisi olan erişkin olguda çölyak hastalığı sıklığı %2,8 olarak bulunmuştur (52). Çölyak tanısı almış 130 çocuk hastayı kapsayan bir çalışmada anemi hastalarının %70'inde sık görülen ikinci belirti olarak bulunmuştur. Bu çalışma erken çocukluk dönemi çölyak hastalığının en sık belirtilerinden birisinin anemi olduğunu ve çocukluk yaş grubunda nedeni bilinmeyen demir eksikliği anemisinin çölyak hastalığının tek bulgusu olabileceğini göstermiştir (53).

Boy kısalığı: Geç çocukluk ve adölesan döneminde boy kısalığı, hastalığın tek bulgusu olabilir. Boy kısalığı olan çocuklar arasında çölyak hastalığı görülme sıklığı %3–55 arasındadır (25). Bu hastaların hem büyüme hızları hem de kemik yaşları anlamlı olarak geridir. Bazı hastalarda büyüme hormonu provokasyon testlerine yanıt yetersizdir. Glutensiz diyet ile bu yanıt normale döner (1). Altuntaş ve arkadaşlarınca (26) yapılan gastrointestinal sistem yakınması olmayan, boy kısalığı yakınması ile başvuran ve boy kısalığının diğer nedenlerinin dışlandığı 47 hastayı içeren çalışmada çölyak hastalığının sıklığı %55,3 olarak bulunmuştur. Tümer ve arkadaşları (54) tarafından yapılan, gastrointestinal belirtileri olmayan kısa boylu 84 çocuk üzerinde yapılan diğer bir çalışmada da hastaların %8,3 çölyak hastalısı olarak tanımlanmıştır.

Kronik hepatit ve transaminaz yüksekliği: İdiopatik kronik hepatit, çölyak hastalığının ilk bulgusu olabilir (1). Uzun süren transaminaz yüksekliği de çölyak hastalığının ilk bulgusu olabilir (16). Hastaların çoğunda gastrointestinal sistem yakınması yoktur. Hasara uğramış barsak mukozasından emilen toksik maddeler, malnutrisyon ve immün mekanizmalar karaciğerdeki harabiyetten sorumlu tutulmaktadır. Hastaların karaciğer biyopsileri steatozis, nonspesifik hepatit, siroz ve kronik hepatit ile uyumlu olabilir (19,40).

Osteopeni ve osteoporoz: Çölyak hastalığı kemik yoğunluğunda ve dönüşümünde azalmaya yol açar (1). Tedavi edilmeyen hastalarda kemik mineral dansitesi azalır. Osteoporozun nedeni bağırsaklardan kalsiyum ve D vitamini emilimindeki yetersizlik ve negatif kalsiyum dengesine karşın artmış paratiroid hormon (PTH) yanıtıdır. Yetersiz kalsiyum emilimi kemik dansitesinde azalmaya ve kırık riskinin artmasına neden olur (51). Kemik yoğunluğundaki azalma klinik belirtilerden önce başlayabilir. Yapılan bir çalışmada, biyopsi ile çölyak tanısı almış 86 hastanın %40'nda osteopeni, %26'sında osteoporoz saptanmıştır (55). Bu hastalara glutensiz diyet verilmesi ile 5 yılda kemik yoğunluğu normale dönmüştür (51,55). Çölyak hastalığında osteopeninin ana mekanizması malabsorbsiyon, proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ve osteoklastların aktivasyonudur (4). Bu hastalara tanı aldıkları ilk dönemde glutensiz diyetle beraber kalsiyum ve D vitamini desteği verilmesi gereklidir (1). Çölyak hastalığının erken tanı ve tedavisi, çocukları osteoporozdan korumada çok önemlidir (45). Tablo 3'de çölyak hastalığının tipik ve atipik bulguları gösterilmiştir (4,40,56).

Tablo 3. Çölyak hastalığının tipik ve atipik bulguları

Tipik Bulgular	Atipik Bulgular
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Kronik ishal <input type="checkbox"/> Kilo kaybı <input type="checkbox"/> Kusma huzursuzluk <input type="checkbox"/> Karın şişliği <input type="checkbox"/> Büyüme geriliği <input type="checkbox"/> Karın ağrısı <input type="checkbox"/> İştahsızlık 	<p>Malabsorbsiyona ikincil</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Anemi <input type="checkbox"/> Osteopeni boy kısalığı <input type="checkbox"/> Puberte gecikmesi ve düşüklükler <input type="checkbox"/> Karaciğer yağlanması <input type="checkbox"/> Tekrarlayıcı karın ağrısı <input type="checkbox"/> Gaz <input type="checkbox"/> Periferik nöropati (tiamin ve vitB12 eksikliği sonucu) <input type="checkbox"/> Müsküler atrofi <input type="checkbox"/> Sekonder hiperparatiroidi (Ca ve D Vit malabsorbsiyonu) <input type="checkbox"/> Raşitizm <p>Malabsorbsiyondan bağımsız</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Dermatitis herpetiformis <input type="checkbox"/> Mine hipoplazisi <input type="checkbox"/> Ataksi <input type="checkbox"/> Alopesia areata <input type="checkbox"/> İzole transaminaz yüksekliği <input type="checkbox"/> Tekrarlayıcı aftöz stomatit <input type="checkbox"/> Tekrarlayıcı perikardit <input type="checkbox"/> Epilepsi <input type="checkbox"/> Polinöropati <input type="checkbox"/> Vaskülit <input type="checkbox"/> Dilate kardiomyopati <input type="checkbox"/> Eritema nodozum <input type="checkbox"/> İdiopatik pulmoner hemosiderozis <input type="checkbox"/> Hipo/hipertiroidi

ÇÖLYAK HASTALIĞI İLE BİRLİKTE BULUNABİLEN HASTALIKLAR

Çocukluk çağı çölyak hastalığının, pek çok hastalıkla birlikte görülebildiği bildirilmiştir (4). Çoğu durumda neden sonuç ilişkisi açıklanamazken genellikle ortak genetik faktörler (HLA-B8-DR3 haplotipi gibi) ve otoimmünite sorumlu tutulmaktadır (40). Hastaların %30'undan fazlasına başka bir otoimmün hastalık eşlik etmektedir (51). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında tiroid hastalığı ve Tip1 diyabet sıklığı %3–8 arasındadır (51,57). 1032 diyabetik çocuğu kapsayan bir çalışmada Almanya ve İsviçre'de sıklık, sırası ile %1,1 ve %1,3 olarak bulunmuştur (42). Ventura ve arkadaşları (58) çölyak hastalığında otoimmün hastalıkları kontrol grubuna oranla oldukça yüksek bulmuşlardır (%14–%2,8) ve otoimmün hastalık riski gluten alımı olduğu sürece artmaktadır. Diyabetik hastalarda, çoğu zaman bulgu vermese bile, açıklanamayan ishal ve hipoglisemi atakları olduğunda akla gelmeli, bulgu olmasa bile çölyak hastalığına özgü antikor taramaları yapılmalıdır. Ayrıca nadiren Addison hastalığı, kronik otoimmün hepatit, primer bilier siroz ve sistemik lupus eritematozus (SLE), sjögren sendromu, polimiyozit gibi kollajen doku hastalıkları, IgA nefropatisi ve interstisyel akciğer hastalığı ile birlikteliği bildirilmiştir (7,40,59,60). Yapılan bir çalışmada, 56 çölyak hastası ve onların birinci derece akrabalarından 118 kişi taranmış, tüm serum örneklerinde EMA, Antinükleer stoplazmik antikor (ANCA), anti düz kas antikor (SMA), antimikrozomal antikor (AMA), anti nükleer antikor (ANA), böbrek karaciğer mikrozomal antikor (LKM), antigastarik parietal hücre antikor (PCA), antitiroid mikrozomal antikor (TMA) çalışılmış. AEA çölyak hastalarının %100'ünde, birinci derece akrabaların %16,1'inde pozitif saptanmıştır. Akrabaların %17,8'inde, çölyak hastalığı olan hastaların %25'inde en az 1 otoantikor pozitifmiş ve bu antikorlar başlıca TMA, ANA ve PCA olarak tespit edilmiş (59). Çölyak hastalığı ve onların birinci derece akrabalarında otoantikor pozitifliği yaygın bulunmuştur. Glutensiz diyet ile otoimmün hastalık ve otoantikor gelişim riskinin azaldığı belirtilmiştir. Tablo 4'de çölyak hastalığı ile birlikte bulunabilen hastalıklar gösterilmiştir.

Tablo 4. Çölyak hastalığı ile birlikte bulunabilen hastalıklar

<p>Genetik Bozukluklar</p> <p>Prevalans oranları</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Down Sendromu (%5–12)▪ Turner Sendromu (%5–7)▪ Williams Sendromu (%9,5) <p>Nörolojik Bozukluklar</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Epilepsi▪ Serebral kalsifikasyon▪ Serebellar ataksi▪ Polinöropati▪ Şizofreni <p>Diğerleri</p> <ul style="list-style-type: none">▪ İdiopatik pulmoner hemosiderozis▪ Selektif İgA eksikliği	<p>Otoimmün Hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Otoimmün tiroidit▪ Otoimmün hepatit▪ Atrofik gastrit▪ İnflamatuvar bağırsak hastalıkları▪ Tip 1 Diabet▪ Addison hastalığı, sjögren sendromu▪ Primer bilier siroz▪ Sistemik lupus eritematozus▪ Vaskülit <p>Maligniteler</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Lenfoma▪ İnce barsak adenokarsinomu▪ Özefageal ve orofaringeal skuamöz karsinom
---	---

Çölyak hastalığı güçlü bir şekilde Down sendromu ile ilişkilidir. Teşhis edilememeye Down sendromlu hastalar arasında yaygındır. Mearin ve arkadaşlarının (4) yaptıkları çalışmada 225 çölyak hastasından sadece iki hastada Down sendromu tespit etmişlerdir. Zackor ve arkadaşlarının (61) yaptıkları çalışmada Amerikanın güney doğusunda Down sendromlu çocuklar arasında çölyak hastalığı sıklığı %7,1 olarak bulunmuştur ve gastrointestinal sistem yakınması olmasa bile tüm Down sendromlu hastaların çölyak hastalığı açısından araştırılması gerekliliği vurgulanmıştır.

Çölyak hastalığı ile birlikte olabilen nörolojik bozukluklar

Çölyak hastalığında nörolojik belirti ve bulgular yaygındır. Ciddi malabsorbsiyon sıklığının azalmasına rağmen, çölyak hastalarında nörolojik bulguların gelişmesi devam eder. Bundan dolayı altta yatan başlıca nedenin immün

mekanizmalar olduğu düşünülmektedir (59). Çölyak hastalığı ve nörolojik hastalıklar arasında ilişki ilk kez 1966'da Cooke ve Smith tarafından tanımlanmıştır (62). Çölyak hastalarında görülen nörolojik bozukluklar arasında serebellar ataksi, polinöropati, şizofreni, migren, miyopati, miyoklonus, demans, ensefalit ve genellikle oksipital kalsifikasyonun eşlik ettiği epilepsi sayılabilir (6-9,11,63). Hadjivassiliou ve arkadaşlarının, etyolojisi belirlenememiş ataksi ve periferik nöropatili hastalarda AGA sıklığını %57 olarak bildirmesinden sonra nörolojik bozukluğu olanlarda tarama testleri yaygınlaşmaya başlamıştır (64). Labate ve arkadaşları (65), oksipital paroksizmleri olan parsiyel epilepsili 25 hastada EMA pozitifliğini %8 olarak bulmuşlardır.

Salur ve arkadaşlarının (37), 69'u epilepsili 206 nörolojik hastalığı olan çocuğu inceleyen çalışmasında, 17 hastada (%8,3) AGA IgA ve IgG pozitif saptanmış ve histopatolojik bulguları çölyak ile uyumlu 3 (%1,4) hasta (epilepsisi olan bir, psikomotor gelişme geriliği olan bir, Down sendromu olan bir hasta) tespit edilmiştir. Çölyak hastalığı, serebral kalsifikasyon ve epilepsi birlikteliği son yıllarda özel bir sendrom olarak kabul edilmektedir. İlk kez 1985 yılında Sammaritano ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (8). 1996'dan sonraki literatürde hastalar; 1. grup çölyak hastalığı, epilepsi serebral kalsifikasyonu (CEC) olan hastalar, 2.grup serebral kalsifikasyon olmadan çölyak hastalığı ve epilepsi olanlar, 3. grup epilepsi olmadan çölyak hastalığı ve serebral kalsifikasyonu olanlar olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Son iki grup atipik form olarak göz önünde bulundurulmaktadır. Dördüncü olarak düşünülen bir grup daha vardır. Bu grup sessiz çölyak hastalığı olarak düşünülmektedir: Çölyak hastalığı olmadan serebral kalsifikasyon ve epilepsisi olanlar (8,66).

Bu sendromun özelliği, daha çok oksipital lob ile ilişkili belirtilerin ön planda olduğu parsiyel nöbetlerin varlığıdır. Literatürde bugüne kadar 171 hasta rapor edilmiştir. Bu hastalarda daha çok oksipital nöbetler sıktır. Epilepsi, serebral kalsifikasyon ve çölyak hastalığı olan 32 çocuk olgunun 31'inde oksipital bölgede belirtilerin baskın olduğu parsiyel epilepsiye rastlanmıştır (67). Tablo 5'de literatürdeki hastaların epilepsi tipleri ve değerlendirilmesi gösterilmiştir.

Tablo 5. Literatürdeki 127 CEC’lu hastanın epilepsi tipleri ve değerlendirilmesi (67).

Epilepsi Tipi	Vaka Sayısı
Lokalizisyanla ilişkili	109
Oksipital epilepsi	78
Diğerleri	31
▪ Kompleks nöbetler	15
▪ Parsiyel motor	9
▪ Sekonder generalize pasiyel nöbetler	7
Generalize	10
Progresif miyoklonik epilepsi	2
Nadir nöbetler (febril konvülzyonlar)	1
Değerlendirme	
İyi prognoz	22
İlaçlara dirençli	38
Ciddi epileptik ensefalopati	18

CEC sendromuna ilave bir bulgu olarak, folik asit eksikliği eşlik edebilir (58,68,69,70). Bu olgularda folik asit eksikliği emilim bozukluğuna bağlanabileceği gibi, tedavide özellikle barbitürat grubu antikonvülzanların kullanımına ikincil olarak da gelişebilmektedir (71). Gobi ve arkadaşları (72), 43 hastayı içeren bir çalışmada hastaları iki gruba ayırmışlar. İlk grupta epilepsi ve nedeni bilinmeyen serebral kalsifikasyonu olan 31 olgu, ikinci grupta çölyak hastalığı ve epilepsisi olan 12 olgu incelenmiş. İlk gruba ince barsak biyopsisi yapılmış, ikinci gruba beyin BT çekilmiş ve ilk grupta 24 hasta çölyak hastalığı tanısı alırken, ikinci grupta 5 hastada serebral kalsifikasyon saptanmıştır. Serebral kalsifikasyonun daha çok parieto-oksipital yerleşimli olduğu, epilepsi serebral kalsifikasyon, çölyak hastalığı birlikteliğinin 29 hastada mevcut olduğu görülmüştür. Nedeni açıklanamayan serebral kalsifikasyonlu ve epilepsili olgularda çölyak hastalığının araştırılması önerilmiştir (73). 1985–1988 yılları arasında, ciddi progresif oksipital epilepsisi olan hastalarda oksipital kalsifikasyon olduğu rapor edilmiştir. Epilepsi ve çölyak hastalığı arasındaki ilişkiyi

belirlemek için çocuk nörologistleri ve gastroenterologlardan oluşan İtalyan Multisentrik Study grubu oluşturulmuş. Çölyak hastalığı ve epilepsisi olan hastaların %77,4'ünde, serebral kalsifikasyonların daha sıklıkla oksipital bölgede olduğu gösterilmiştir (8).

Epileptik olgularda yapılan araştırmalarda çölyak sıklığı ile ilgili farklı sonuçlar yayınlanmıştır. 49 erişkin epileptik olgunun incelendiği bir çalışmada, 4 hastada (%8,1) çölyak hastalığı saptanmış (74). Labate ve arkadaşlarının (65) yaptığı, 72 erişkin idiopatik parsiyel epilepsili olgunun değerlendirildiği başka bir çalışmada sıklık % 2,7 olarak bulunmuştur. Cronin ve arkadaşları (75) yürütülen, 177 erişkin epileptik olgunun ele alındığı çalışmada hastaların 4'ünde (%2,3) AEA pozitif bulunmuş; bu hastaların ince barsak biyopsilerinin çölyak hastalığının tipik histopatolojik bulguları ile uyumlu görülmüştür. Luostarinen ve arkadaşları (76), bilinen bir nedeni bulunamayan erişkin epileptik hasta serisinde çölyak hastalığını (%2,5) genel popülasyona (%0,27) oranla artmış bulmuşlardır. Çeşitli nöbet tiplerinde 783 çocuk olgunun ele alındığı bir çalışmada ise sıklık %4,1 olarak bulunmuştur (77). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, epileptik çocuk olgularda çölyak hastalığı sıklığının kontrol grubuna göre 23 kat arttığı görülmüştür (7). Epilepsi ve çölyak hastalığı arasındaki var olan ilişkinin nedeni ve olası mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamıştır. Çölyak hastalığı, glutene karşı immünolojik yanıt sonucu oluşmaktadır ve epilepsili olgularda da birçok immünolojik bozukluk tanımlanmıştır. Epilepsi immün aracılı birçok olayda örneğin; SLE, IgA eksikliği ve myastenia graveste görülebilir (8,78,79). 163 epilepsi hastasında ANA ve ACL (antikardiolipin antikor) sıklığının araştırıldığı bir çalışmada hastaların %25,6'sında ANA, %19'unda ACL antikor pozitif bulunmuştur (79). Yatkın bireylerdeki gluten intoleransının, gliadin tarafından tetiklenen jejunal mukozadan orijin alan immün reaksiyonları düşünmemizi sağlayan HLA las 2 genleri, konvülzyon ve serebral kalsifikasyondan sorumlu olabilir (8).

Epilepsi ve çölyak hastalığı birlikteliği olan olgularda, özellikle epilepsinin başlangıcından kısa süre sonra, glutensiz diyet verildiğinde nöbetlerin azaldığı veya kaybolduğu görülmüştür (8,72).

TANI

Çölyak hastalığı tanısı için “European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition”ın 1990’da düzenlenmiş kriterler kullanılır (80). Bu kriterler:

- a) Çölyak hastalığı ile uyumlu öykü ve klinik özellikler,
- b) Çölyak hastalığı ile uyumlu serolojik bulgular,
- c) Çölyak hastalığı ile uyumlu histopatolojik bulgular,
- d) Glutensiz diyetle belirgin klinik ve serolojik yanıtın olması.
- e) Çölyak hastalığına benzeyen diğer hastalıkların dışlanması,
- f) İki yaş altında çocuklarda villüs atrofiyi yapan nedenlerin dışlanmasını içerir.

Serolojik İncelemeler

25 yıldır yüksek duyarlılık ve özgüllüğü nedeni ile çölyak hastalığı teşhisinde kullanılmaktadır (4). Hastalığın teşhisinde serum AGA, EMA, TTG ile birlikte serum İgA düzeyi kullanılmaktadır (4,7,51).

Antigliadin antikor: Tahılların gliadin içeriğine karşı oluşur. Duyarlılığı ve özgüllüğü EMA’ya göre daha düşüktür. Normal bireylerde ve başka sebeple oluşan gastrointestinal enflamasyonlarda da pozitif sonuç verebilir. İki yaşından küçük, hastalığın klinik bulgularını gösteren çocuklarda, serolojik belirteç olarak kullanılması faydalıdır (2). Çölyak hastalığına eşlik eden İgA eksikliği %2–10 oranında olup, bu hasta grubunda AGA İgG ve anti TTG-İgG tipinde antikorların bakılması faydalıdır (4,81).

Antiendomisyum antikor: EMA substrat olarak maymun primat özefagusunun yada insan umbilikal kordunun substrat olarak kullanıldığı sonuçların yorumlanması için uzmanlık gerektiren bir immünfloresan testtir. EMA’nın, çölyak hastalığı için %90 duyarlılığı ve %100 özgüllüğü olduğu 2004 yılında Report Technology Assessment tarafından belirlenmiştir (4). Ancak İgA eksikliği olanlarda ve iki yaşından küçük çocuklarda negatif sonuç verme olasılığı vardır. Toplum taramalarında AGA’dan

daha üstündür. Tetkikin pahalı olması kullanımını kısıtlamaktadır. Tanıda AGA ile birleştirildiğinde duyarlılığı ve negatif öngörü değeri %100'dür (60). 119 epileptik çocuk hastada yapılan araştırmada çölyak hastalığı tanısı için EMA'nın duyarlılığı %100, özgüllüğü %99 olarak bulunmuştur (82). Glutensiz diyeti takiben negatifleşme, diğer antikorlardan daha önce olmaktadır (83). 97 tedavi edilmemiş çölyak hastalığı olan olguda EMA duyarlılığı %98, özgüllüğü %100, pozitif öngörü %100 ve negatif öngörü %94 olarak bulunmuştur (84).

Anti doku transglutaminaz antikor: Doku transglutaminazı endomisyum dokusunu antijen olarak algılar. Gliadin peptitleri esas olarak TTG tarafından deamine edilir. TTG deamine gliadin peptitleri özgül barsak T hücrelerinde artmaya yol açar (67,83). ELISA yöntemi ile tespit edilen TTG için ya rekombinan ya da insan kırmızı hücrelerinden elde edilen insan TTG'ı kullanılır. TTG duyarlılığı %90'dan fazladır; özgüllüğü EMA'dan daha düşüktür (4). Özellikle anti TTG IgA tipi antikorların duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir (Tablo 6). EMA ve TTG antikor birlikte ele alındığında, klasik çölyak belirtisi gösteren olgularda bu iki antikorun birlikte pozitif olmasının ince barsak intestinal biyopsisi gerekliliğini azaltabileceği yönünde görüşler bildirilmektedir (4,7,84,85).

Tablo 6. AGA IgG ve IgA, EMA IgA, TTGA, IgA' nın duyarlılığı, özgüllüğü ve öngörü değerleri (39,54)

	AGA-IgA	AGA-IgG	EMA-IgA	Anti-TTG-IgA
Duyarlılık (%)	53-100	57-100	75-100	97-100
Özgüllük (%)	65-100	42-98	96-100	94-97
Pozitif öngörü değeri (%)	28-100	20-95	98-100	93
Negatif öngörü değeri (%)	65-100	41-88	85-100	

Histopatolojik bulgular

Çölyak hastalığı tanısında ince barsak biyopsisi altın standarttır (4,57,86). 1990 yılında yeniden düzenlenmiş olan ESPGHAN kriterlerine göre, çölyak hastalığı tanısı için gluten alınırken barsak mukoza yapısının bozuk olması, glutensiz diyetle

villus yapısında belirgin düzelmelerin gösterilmesi gereklidir (4,80). Çölyak hastalığında ince barsak mukozasındaki histolojik değişikliklerin derecelendirilmesi şu şekilde yapılmaktadır:

Gluten almakta olan çölyak hastalarında tipik histolojik lezyon, subtotal villus atrofi ile beraber hipertrofik kript ve kronik mukozal inflamasyondur (4,37). Çölyak hastalığında gluten duyarlılığına ikincil mukozada oluşan değişikliklere göre yapılan sınıflama, ilk kez 1992 yılında Marsh tarafından ortaya konuldu. Bu sınıflama Tip 0'dan Tip 4'e kadar sıralanmaktadır (4). Şekil 4'de Marsh sınıflamasına göre histopatolojik bulguların evrelemesi görülmektedir.

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 villus epitelinde mitoz göstermeyen epitel içi lenfosit infiltrasyonu görülür. Bu lezyonlar gastrointestinal sistem belirtileri, malabsorbsiyon ya da anormal barsak geçirgenliği ile ilişkili değildir. Daha çok dermatitis herpetiformisi olanlarda veya çölyak hastalığının 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): Çölyak hastalığının tipik bulgusudur. Mukozada düzleşme görülür. Bunun yanında kriptlerde uzama ve epitel içi lenfosit sayısında artma göze çarpan diğer bulgulardır. Villöz atrofinin mevcudiyetine göre alt gruplara ayrılır:

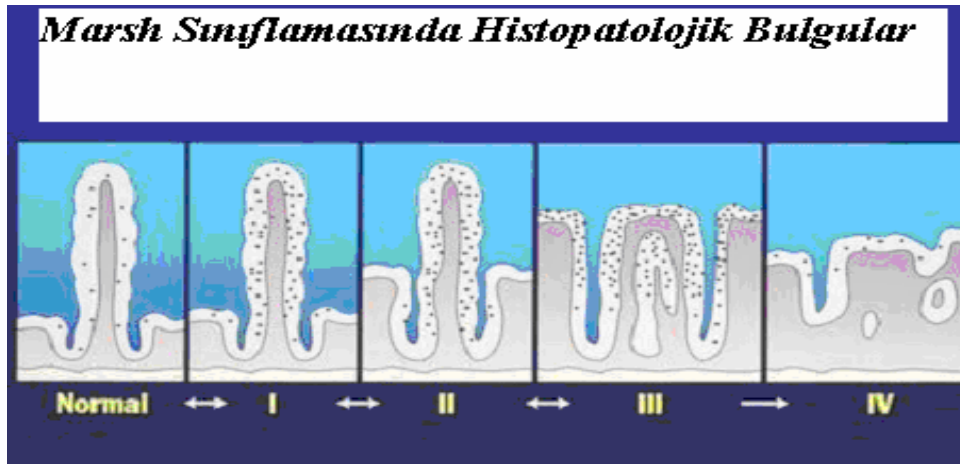
Tip 3 a: Parsiyel villöz atrofi

Tip 3 b: Subtotal villöz atrofi

Tip 3 c: Total villöz atrofi

Semptomatik hastaların taramasında, dermatitis herpetiformisli olguların %50'sinde ve çölyak hastalarının birinci derece yakınlarının %10-20'sinde bu bulgu göze çarpar (43).

Hipoplastik veya atrofik evre (Marsh Tip 4): Geri dönüşümsüz evredir. Kript uzunlukları ve epitel içi lenfosit sayısı normaldir; ancak mukozada belirgin düzleşme göze çarpar. Tedaviye dirençli çölyak olgularının bir kısmında son dönem lezyonu olduğu ve enteropati ile ilişkili lenfomanın bir bulgusu olabileceği belirtilmektedir (43).



Şekil 4. Marsh sınıflamasında histopatolojik bulgular (4)

Tanımda kullanılacak laboratuvar bulguları

Tedavi olmamış çölyak hastalığında demir, folik asit, kalsiyum ve D vitamini eksikliği olabilir (38). Demir ve folik asit eksikliği proksimal ince barsak tutulumuna bağlı olarak birlikte bulunabilirler; ancak demir eksikliği anemisi daha sıktır (2,48,53). İleum tutulumu sık olmadığından, vitamin B12 eksikliği yaygın bir bulgu değildir. Howel jolly cisimcikleri daha çok erişkin çölyak hastalarında görülür (2). Çölyak hastalığında klasik belirtilerin yanı sıra karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma olabildiği gibi, hastalık ilk bulgu olarak sadece transaminaz yüksekliği ile de karşımıza çıkabilmektedir (2,16,87).

Barsak emilim testleri: Ciddi ve yaygın enteropatili olgularda, dışkı ile yağ atılımının saptanması için dışkıda mikroskopik olarak yağ globüllerine bakılabilir ya da üç gün boyunca toplanan dışkının yağ içeriği ölçülebilir. Ancak bu yöntem çölyak hastalığı taramasında kullanılacak pratikliğe sahip değildir (43). Benzer şekilde,

D-Ksiloz emilim testi çölyak hastalarında anormal olabileceği gibi, hafif ve orta derecede enteropatili olgularda normal olabilir. Tanı için özgül değildir (2).

Radyolojik İncelemeler: Baryumlu ince barsak grafisi genellikle gereksizdir.

Dirençli çölyak olgularında, lenfoma ve karsinom düşünülen olgularda karın tomografisi ile birlikte kullanılabilir (2). Baryumlu inceleme belirgin kilo kaybı, karın ağrısı, karında kitle, ciddi anemi, hipoalbuminemi ve dışkıda gizli kan varlığında ya da bağırsak tıkanıklığı bulguları olan hastalarda yapılabilir (39). Çölyak hastalığında baryumlu ince bağırsak grafisinde beklenen radyolojik bulgu intestinal genişlemedir. Lenfoma varlığında BT veya MR (manyetik rezonans) duvar kalınlaşmasını gösterir (2,39).

TEDAVİ

Buğday, çavdar ve arpa gibi tahıllarda bulunan glutenin yaşam boyu diyetten çıkarılması başlıca tedavidir (43,47). Düşük miktarda gluten alınması klinik ve serolojik anormalliklere yol açmasa bile, morfolojik olarak saptanabilen değişikliklere yol açar. Glutensiz diyetle klinik yanıt, günler haftalar içerisinde olurken, histolojik düzelmeye iki yıla kadar uzayabilir (4,43). Çölyak hastalığı tanısı alan hastaların, yaş gruplarına göre kendileri ve ailelerine eğitim verilmeli, beslenme tarifleri ve glutensiz tahıl ürünlerinin hazırlanması öğretilmeli ve uygun hazır besinler önerilmelidir.

Glutensiz diyet alanların çoğunda, hematolojik değerler zamanla normale dönse de tedavi başlangıcında folik asit ve demir ilavesi gerekebilir. Osteoporoz yada osteopeni, varsa kalsiyum ve D vitamini desteğinin verilmesi gereklidir (43). Ciddi ağırlık kaybı olan, çoklu nutrisyonel eksiklik ve hipoproteinemiye ikincil yaygın ödemi olan hastalara total parenteral beslenme verilebilir. Tedavi başlangıcından itibaren glutensiz diyetle yanıt olmayan ya da başlangıçta yanıt verip, izlemde diyetle rağmen tekrarlayan olgular dirençli çölyak hastalığı olarak adlandırılır ve bu grup hastalarda steroidler, azotiopürin ve siklosporin gibi immün supresifler kullanılabilir (4,88).

Tablo 7. Çölyak hastalığında tedavi ve takip ilkeleri

- Glutensiz diyet, diyet tedavisi sırasında diyetisyen ve destek grupları ile işbirliği
- Demir ve folik asit eksikliğinin araştırılması ve gerekirse destek verilmesi
- Kemik yoğunluğunun ölçülmesi
- Osteoporoz şüphesi varsa D vitamini ve parathormon düzeylerinin ölçümü ve gerekirse kalsiyum ve D vitamini desteği
- Diyete uyumun denetlenmesi için düzenli kontrollerin yapılması
- Hastaların birinci derece akrabalarının hastalık yönünden serolojik incelemelerinin yapılması

KOMPLİKASYONLAR

Çölyak Krizi: Çok nadir görülen, ancak yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Ciddi kusma ve dirençli ishale ikincil asidoz ve dehidratasyonla karakterize bir tablodur.

Maligniteler: GİS dışı malignite riski genel populasyondan yüksek değildir. İntestinal lenfoma çölyak hastalığının en yaygın komplikasyonudur. Ancak çocukluk yaş grubunda henüz bildirilmemiştir (45). Çölyak hastalığında malignite riskinin neden arttığı tam olarak aydınlatılamamıştır. Kriptlerdeki mitotik aktivitenin artması, epitel yüzeyindeki bozukluklar, mukozal lenfoid hücrelerinin dönüşümündeki artma ve immün bozukluk nedeni ile onkojenik virüslerin ve karsinojenlerin aşırı penetrasyonunun etkili olduğu sanılmaktadır (43,51). Genellikle diyete uyum problemi olan hastalarda 1–2 yıl içinde gelişebilir. Glutenin diyetten çıkarılması ile risk normal düzeylere iner. Ayrıca adenokarsinom riski de artmıştır, ancak bu tümörü olan hastaların sadece %10'undan azında çölyak vardır. Glutensiz diyete uyum malign hastalıkların önlenmesinde önemlidir (4).

MATERYAL VE METOD

Çalışma Mart 2004- Haziran 2006 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Gastroenteroloji, göz hastalıkları, kulak burun boğaz hastalıkları ve patoloji bölümlerinde yapıldı. Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından desteklendi (Proje No: TT-04-39).

Çalışmaya çölyak hastalığı tanısı alan, nörolojik muayenesi normal olan, ilave hastalık eşlik etmeyen (otoimmün hastalık vs.) ve yaşları 1 ile 15 yıl arasında değişen 18 hasta alındı. Kontrol grubu olarak; pediatri polikliniklerine çeşitli nedenlerle başvuran, yaşları 2 ile 16 yıl arasında değişen, büyüme gelişme geriliği, kronik gastrointestinal sistem yakınması, nörolojik, otoimmün, endokrin ve karaciğer hastalığı olmayan 20 olgu alındı. Hasta ve kontrol grubundaki olguların aileleri çalışma hakkında bilgilendirildi. Hastaların glutensiz diyet öncesi ve diyetten altı ay sonrasında ve kontrol grubunun EEG (Elektroensefalografi) ve uyarılmış beyin sapı fonksiyonları değerlendirildi. Uyarılmış beyin sapı fonksiyonlarını değerlendirmek için uygulanan ERA (Evoked Response Auditive) ve VER (Vizüel Evoked Response Potention) yapıldı.

Çölyak tanısı, ESPGHAN kriterleri ve ince barsak biyopsisi ile konuldu. Biyopsi için en az sekiz saat aç kalan hastalar, kısa süreli anestezi (Propofol) ile anestezi ekibi tarafından uyutuldu. Endoskop ile duodenumun ikinci kısmından biyopsi örnekleri alındı. Biyopsi örnekleri patoloji tarafından değerlendirildi. Marsh sınıflamasına göre, histopatolojik olarak çölyak hastalığı ile uyumlu olan hastalar

çalışmaya alındı. Hastalara pediatri EEG laboratuvarında Grass Telepactör marka 32 kanallı EEG cihazı ile EEG çekildi. EEG öncesi uyumsuz hastalar (4 yaş altı) kısa süreli sedatif bir ilaçla (Dormikum; 0,1mg/kg dozunda) uyutuldu. Tüm EEG'ler aynı pediatrik nörolog tarafından değerlendirildi.

Hastalara ve kontrol grubuna Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı Odiyometri departmanında Racia Alva marka cihaz ile ERA çekildi. Çekim için hastalara dört adet elektrot bağlandı ve dalgalar kaydedildi. Dalgalar, uyarımdan sonraki ilk 10 milisaniye içinde kaydedildi. Cevap olarak I' den VII' ye kadar dalga tespit edildi. İlk 5 dalga klinik öneme sahiptir. Son iki dalganın klinik önemi bilinmemektedir. ERA'da latanslar son derece sabit olması nedeni ile latanslardaki sapmalar anormal olarak değerlendirildi.

ERA ile,

I. Dalga: Kohlea ve işitme sinirinin başlangıç kısmı,

II. Dalga: İşitme sinirinin son kısmı ve işitme çekirdekleri,

III: Dalga: Superior oliver kompleks,

IV. Dalga: Lemniskus lateralis,

V. Dalga: İnférieur kollikulus,

VI. ve VII. Dalgalar inferior kollikulustan kortekse kadar olan ağ hakkında bilgi alındı.

I. Dalganın latansı ile birlikte I-V. dalga blok latansı total olarak uzamış, eşik yükselmiş olduğunda iletim tipi işitme kaybı olarak kabul edildi.

VER Göz Hastalıkları Anabilim Dalında, Tomey Marka Tomey Primus model cihaz ile yapıldı. Tomey Base programı kullanılarak veriler kaydedildi. VER ile görsel uyarıya kortekste oluşan elektriksel değişimlerin oksipital bölgedeki kaydı yapıldı. Bir göz çekimi sırasında diğer göz kapatılarak ışık almaması sağlandı. VER'de normalde iki negatif ve iki pozitif dalga elde edildi. Latansta %2-5'e, amplitüdde %25'e varan değişkenlik normal kabul edildi. VER kaydı ile ganglion hücreleri ile görme korteksi arasındaki lezyonların yol açtığı fonksiyon kaybı saptanır. VER bulguları aynı kişi tarafından değerlendirildi.

EEG ve ERA verileri normal olanlar ve anormal olanlar yüzde olarak belirtildi. İstatistiksel analiz olarak SPSS10.0 paket programı kullanıldı. Hastaların diyet öncesi ve glutensiz diyet sonrası VER bulguları karşılaştırıldı. Öncelikle; hastaların normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov-Smirnov analizi ile değerlendirildi, daha sonra normal dağılıma uyan durumlarda parametrik testler, uymayan durumlarda nonparametrik testler kullanıldı. Veriler ortalama, \pm standart sapma ya da ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Sağ göz amplitüd ve latansını karşılaştırmak üzere nonparametrik test olan Wilcoxon Signed Ranks Testi uygulandı. Sol göz amplitüd ve latansları ise parametrik testlerden Student's T Testi ile karşılaştırıldı. Bu istatistiksel verilerde $P < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 1–15 yaş arasında değişen, 7'si erkek 11'i kız olan 18 hasta alındı. Kontrol grubuna 9 erkek, 11 kız; yaşları 2–16 yaş arasında olan 20 sağlıklı çocuk alındı. Hasta ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet yönünden farklılık saptanmamıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları.

	Hasta grubu n= 18	Kontrol grubu n= 20	p
Yaş (ort±SD)	8,5±4,01	8,95±3,98	>0,05
Cinsiyet (K/E)	7/11	9/11	>0,05*

* X² testine göre

Hastaların histopatolojik olarak sınıflamasına göre yedi hasta (%39) Marsh tip 1, beş hasta (%28) Marsh tip 2, beş hasta (%28) Marsh tip 3, bir hasta (%5) Marsh tip 4 olarak belirlenmiştir.

Diyet öncesi ve sonrası EEG bulgularının karşılaştırılması

Hasta grubunda diyet öncesi çekilen EEG'lerde 8 (%44,5) olguda normal EEG bulguları, 10 olguda (%55,5) patolojik EEG bulgusu saptandı. Glutensiz diyetle başladıktan 6 ay sonrasında çekilen EEG'lerde 7 hastada (%38,8) normal, 11 hastada (%61,2) patolojik EEG bulgusu elde edildi. Diyet öncesi EEG bulguları normal olan

1 hastada (%5,5) altı ay sonra EEG bulguları patolojik bulundu. Hastanın diyetle uyumu tamdı. Nörolojik muayenesi normaldi. (Tablo 9)

Tablo 9. Hasta grubunun diyet öncesi ve glutensiz diyet sonrası EEG bulguları.

	Normal n (%)	Anormal n (%)	<i>Toplam</i>
Diyet öncesi EEG	8 (%44,5)	10 (%55,5)	18 (%100)*
Diyet sonrası EEG	7 (%38,8)	11 (%61,2)	18 (%100)*

Diyet öncesi çekilen EEG'lerde hastaların ikisinde (%20) hastanın yaşı ile uyumlu olmayan serebral biyoelektrik aktivitelerin varlığı tesbit edildi. 7 hastada (%70) temporooksipital ve parietooksipital bölgede zemin ritmi yavaşlaması tespit edildi. Bir hastada (%10) sol hemisferde zemin ritmi yavaşlaması ve kortikal irritabilite varlığı saptandı.

Glutensiz diyet sonrası çekilen EEG'lerde 6 hastada (%54,54) temporooksipital ve parietooksipital bölgede zemin ritmi yavaşlaması bulundu. Diyet öncesi EEG'si normal olan bir hastada diyetten sonra çekilen EEG'de temporooksipital ve parietooksipital bölgede zemin ritmi yavaşlaması ve epileptiform aktivite görüldü. Dört hastada (%36,36) hastanın yaşı ile uyumlu olmayan serebral biyoelektrik aktivitenin varlığı, bir hastada (%9,1) sol hemisferde minimal zemin ritmi düzensizlinin varlığı tespit edildi. Tablo 10'da diyet öncesi ve diyet sonrası EEG bulguları özetlenmiştir.

Tablo 10. Hastaların diyet öncesi ve sonrası patolojik EEG bulguları.

Diyet Öncesi EEG Bulguları	Diyet Sonrası EEG Bulguları
EEG uyku döneminde zemin ritmi düzensizliği ve sol hemisfer temporookspital bölgede paroksizmal aktivitelere varlığını göstermektedir.	EEG sol hemisferde minimal zemin ritmi düzensizliğinin varlığını göstermektedir.
EEG hastanın yaşı ile uyumlu olmayan serebral bioelektrik aktivitesinin varlığını göstermektedir	EEG hastanın yaşı ile uyumlu olmayan her iki hemisfer temporookspital ve parietookspital bölgelerde zemin ritmi yavaşlamasının ve kortikal iritabilitenin varlığını göstermektedir.
EEG sol hemisferde zemin ritmi yavaşlamasını ve kortikal iritabilitenin varlığını göstermiştir.	EEG sol hemisfer temporookspital bölgede zemin ritminin yavaşlamasının varlığını ve yine aynı bölgelerden kaynaklanıp diğer hemisfer bölgelere yayılım gösteren jeneralize epileptiform anormalliğin varlığını göstermektedir.
EEG hastanın yaşı ile uyumlu olmayan serebral biyoelektrik aktivitenin her iki hemisfer parietookspital bölgede zemin ritminin yavaşlamasının varlığını göstermektedir.	EEG hastanın yaşı ile uyumlu olmayan serebral biyoelektrik aktivitenin varlığını göstermektedir
EEG sağ hemisfer sentrot temporal ve oksipital bölgelerde daha belirgin olan epileptiform anormalliğin varlığını göstermektedir.	EEG her iki temporal ve oksipital bölgelerde sağda daha belirgin olan epileptiform aktivitenin varlığını göstermektedir.
EEG hastanın yaşı ile uyumlu olmayan serebral biyoelektrik aktivitenin varlığını göstermektedir.	EEG hastanın yaşı ile uyumlu olmayan serebral biyoelektrik aktivitenin varlığını göstermektedir.
EEG hastanın yaşı ile uyumlu olmayan her iki hemisfer temporookspital ve parietookspital bölgede zemin ritmi yavaşlaması ve kortikal iritabilite varlığını göstermektedir.	EEG hastanın yaşı ile uyumlu olmayan serebral biyoelektrik aktivitenin varlığını göstermektedir
EEG HPV süresince ortaya çıkan sol hemisfer temporookspital ve parietookspital bölgede zemin ritmi yavaşlamasının varlığını göstermektedir.	EEG hastanın yaşı ile uyumlu olmayan sol hemisfer temporookspital ve parietookspital bölgede zemin ritmi yavaşlamasının varlığını göstermektedir.
EEG HPV süresince ortaya çıkan sol hemisfer temporookspital ve parietookspital bölgede zemin ritmi yavaşlamasının varlığını göstermektedir.	EEG serebral biyoelektrik aktivitenin hiper ventilasyon sırasında ortaya çıkan sol hemisfer temporookspital bölgelerde zemin ritminin yavaşlamasının ve kortikal iritabilitenin varlığını göstermektedir.
EEG her iki hemisfer posterior bölgelerde zemin ritmi yavaşlamasının varlığını göstermektedir	EEG serebral biyoelektrik aktivitenin hastanın yaşı ile uyumlu olmayan zemin ritmi düzensizliğinin varlığını göstermektedir.
Normal	EEG sol Hemisfer temporookspital ve parietookspital bölgede zemin ritmi yavaşlamasının ve epileptiform anormalliğin varlığını göstermektedir

Glutensiz diyet sonrası çekilen EEG'lerde altı hastada (%54,54) temporooksipital ve parietooksipital bölgede zemin ritmi yavaşlaması bulundu. Diyet öncesi EEG'si normal olan bir hastada diyetten sonra çekilen EEG'de temporooksipital ve parietooksipital bölgede zemin ritmi yavaşlaması ve epileptiform aktivite görüldü. Dört hastada (%36,36) hastanın yaşı ile uyumlu olmayan serebral biyoelektrik aktivitenin varlığı, bir hastada (%9,1) sol hemisferde minimal zemin ritmi düzensizlinin varlığı tespit edildi. Tablo 10'da diyet öncesi ve diyet sonrası EEG bulguları özetlenmiştir.

Diyet öncesi EEG'sinde her iki hemisfer posterior bölgelerde zemin ritmi yavaşlamasının varlığı gözlenen hasta diyet ile takibinin üçüncü ayında havale geçirdi. Kompleks parsiyel epilepsi tanısı alan hastaya tripleptal tedavisi başlandı. İntrakranial kalsifikasyon saptanmadı.

Tablo 11. Diyet öncesi ve diyet sonrası EEG'deki patolojik bulgular.

	Diyet öncesi EEG bulguları	Diyet sonrası EEG bulguları
	n (%)	n (%)
Temporooksipital ve parietooksipital bölgede zemin ritmi yavaşlaması	7 (%70)	6 (%54,54)
Hastanın yaşı ile uyumlu olmayan serebral biyoelektrik aktivite varlığı	2 (%20)	4 (%36,36)
Sol hemisferde minimal zemin ritmi düzensizlinin varlığı	-	1 (%9,1)
Sağ hemisferde zemin ritmi yavaşlaması ve kortikal iritabilitenin varlığı	1 (%10)	-
TOPLAM	10	11

Diyet öncesi ve sonrası ERA bulgularının değerlendirilmesi

Hasta grubuna diyetten önce çekilen ERA'da 2 hastada (%11,12) I.- V. dalga latanslarında uzama gözlemlendi. Diğer 16 hastanın (%88,88) ERA bulguları normal olarak değerlendirildi. Diyet öncesi I.-V.dalga latansında uzama gözlenen iki hastada glutensiz diyet sonrasında anormallik aynen devam etti. (Tablo12)

Tablo 12. Diyet öncesi ve diyet sonrası ERA bulguları.

	Normal	Anormal (I. ve V. Dalga latansında uzama)
<i>Diyet öncesi ERA</i>	16 (%88,88)	2 (%11,12)
<i>Diyet sonrası ERA</i>	16 (%88,88)	2 (%11,12)

Diyet öncesi ve sonrası VER bulgularının karşılaştırılması

Hasta grubunda VER verilerinin Kolmogorov-Smirnov testine göre normal dağılıma uygun olup olmadığı belirlendi. Hastaların sağ göz amplitüd ve latanslarını karşılaştırmak üzere nonparametrik testlerden Wilcoxon Signed Ranks Test uygulandı. Hastaların diyetten önce ve sonra sağ göz amplitüdüleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($P>0,05$). Sağ göz diyet öncesi ve sonrası latansları karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0,05$). (Tablo13)

Tablo 13. Sağ göz diyet öncesi ve sonrası amplitüd ve latans değerleri.

	Diyetten önce		Diyetten 6 ay sonra		
	n	ortanca (min-max)	n	ortanca (min-max)	P
Amplitüd	18	14,67 (9,86-34,72)	18	14,53 (10,31-35)	0,396
Latans	18	109,70 (94,10-165,00)	18	103,55 (90,30-134,90)	0,049

*

Sol göz amplitüd ve latanslarını karşılaştırılmak üzere Student's T testi uygulandı. Sol göz amplitüdü diyet öncesi ve sonrası ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($P>0,05$). Sol göz latansları karşılaştırıldığında aradaki kısalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0,05$). (Tablo14)

Tablo 14. Sol göz diyet öncesi amplitüd ve latans değerleri.

	Diyetten önce		Diyetten 6 ay sonra		
	n	ortalama±SD	n	ortanca±SD	P
Amplitüd	18	18,90±9,12	18	17,43±8,34	0,184
Latans	18	118,94±17,42	18	110±13,91	0,036

Kontrol grubunda EEG, ERA ve VER bulguları normal olarak bulundu.

TARTIŞMA

Çölyak hastalığı, tahıllarda bulunan glutene T hücre aracılı inflamatuvar cevabın neden olduğu kronik bir hastalıktır. İnce bağırsak mukozasında tipik değişiklikler ile beraber otoantikor varlığı ile karakterizedir (18). Genetik, immünolojik ve çevresel faktörler hastalığın ortaya çıkmasında etkilidir (25). Çölyak hastalığı başlangıçta ishal, yağlı dışkılama ve kilo kaybının bir arada olduğu bir pediatrik sendrom olarak tarif edilmiştir (50). Hastalık genellikle 2 yaş altında klasik ya da tipik form dediğimiz kronik ishal, kilo kaybı, iştahsızlık, distrofik görünüm gibi bulgular ile seyrederek (8,89). İki yaş üzerinde çocuklarda ve erişkinlerde hastalar gastrointestinal sistem dışı belirti ve bulgular ile yani atipik formda karşımıza çıkabilirler (40). Hastalar yalnızca dermatitis herpetiformis, mine hipoplazisi, osteoporoz gibi bulgular ile başvurabilirler. Çölyak hastalığının çeşitli nörolojik hastalıklarla da birlikteliği bildirilmiştir. Ataksi, periferik nöropati, myopati, myoklonus, polinöropati, demans, migren, ensefalit multifokal lökoensefalopati, internükleer oftalmopleji ve epilepsi gibi pek çok nörolojik hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Yeni teşhis edilmiş çölyak hastalarının %7'si nörolojik problemlerle gelebilirler (11,40,90).

Erişkin çölyak hastalarında en sık nörolojik bulgu ataksi ve periferik nöropatidir (91). Hastalığa genetik yatkınlığı olan bazı bireylerde, aşikar gastrointestinal sistem belirtileri ya da ince barsak inflamasyonu olmaksızın gluten hassasiyetinin serolojik belirtileri bulunabilir (92)

Son zamanlarda gastrointestinal sistem yakınması olmayan AGA pozitif ataksi olguları tanımlanmıştır (64,92). Hadjivassiliou ve arkadaşları (64) sporadik idiopatik ataksili hastalarda gluten hassasiyetinin bu ataksinin sebebi olabileceğini rapor etmişler ve hastalığı gluten ataksisi olarak adlandırmışlardır. Hadjivassiliou ve ekibi çalışmalarında ataksisi olan 224 hastayı idiopatik form, herediter form ve çoklu sistem atrofi olmak üzere alt gruplara ayırmışlar ve hasta verilerini 1200 sağlıklı kontrol grubu verileri ile karşılaştırmışlardır. AGA idiopatik grupta %41, herediter ataksi grubunda %14, çoklu sistem atrofi grubunda %15 ve kontrol grubunda %12 oranında pozitif saptanmıştır. Sporadik ataksili olgularda kontrol grubuna göre yüksek olduğunu iddia eden çalışmaların yanı sıra ataksi ve gluten duyarlılığı arasında ilişkinin anlamlı olmadığını savunan yayınlar da vardır. Abele ve arkadaşları (93) ataksisi olan 95 olgu ve 73 sağlıklı kontrol grubunda AGA taramışlar ve kontrol grubunda %8, sporadik ataksili olgularda %19, resesif ataksili olgularda %8 ve dominant ataksili olgularda %15 oranında pozitif saptamışlardır. Sporadik ve dominant ataksisi olan olgularda gluten duyarlılığına eğilim varsa da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çölyak hastalığında ataksinin nedeni, gluten duyarlılığına bağlı gelişen immünolojik yanıtın merkezi ve periferik sinir sistemlerini etkilemesi olduğu düşünülmüştür. Serebellumda lenfositik hücre infiltrasyonu purkinje hücrelerinin kaybına yol açmakta ve klinik olarak ataksi ortaya çıkmaktadır (92). Tedavide glutenin diyetten çıkarılmasından uzun süre sonra tablonun düzeldiğini gösteren yayınlar da vardır (93). Bu çalışmada takibimiz boyunca hastalarda ataksi gelişmedi. Hasta grubumuzun çocuk yaş grubu olmasına bağlı olarak ortaya çıkmamış olabileceği düşünüldü.

Çölyak hastalığı olanlarda en yaygın ikinci nörolojik problem periferik nöropatidir. Chin ve arkadaşları (91) 2001 ve 2002 yılları arasında periferik nöropatili 400 hastada AGA ve TTG antikoru taramışlar ve antikor düzeyleri pozitif olan olgulara biyopsi ile çölyak hastalığı tanısı koymuşlardır. Bu hastalardan altısı gastrointestinal sistem yakınması olmaksızın yalnız nöropati tablosu ile gelirken, üç hastanın nöropatik belirtilerden sonra çölyak hastalığına özgü belirtiler ortaya

çıktıktan sonra başvurduğu bildirilmiştir. Nöropatik tüm hastaların el ve ayak parmaklarının uç kısımlarında uyuşma, karıncalanma ve yanma hissi tanımlanmıştır. Elektrofizyolojik çalışmalar hastaların %90'ında normal olarak bulunmuştur. Üç hastada sural sinir biyopsisinde aksonopati tesbit edilmiştir. Çölyak hastalığında nöropatinin patogenezi henüz anlaşılammıştır. Beslenmeye bağlı nedenler üzerinde durulmuş fakat kanıtlanamamıştır. Folik asit, vit E, B12, B6 ve B1 düzeyleri hastaların hepsinde normal olarak saptanmıştır. Ayrıca çölyak hastalarının Tip I diabete yatkın olmaları nedeni ile nöropatinin diabetin bir komplikasyonu olabileceği üzerinde durulmuştur (91). Takibimizdeki hastalarda nöropati bulgusu yoktu. Çölyaklı hastalarda periferik nöropatinin sıklıkla ilerleyen dönemlerde ortaya çıkması nedeni ile hastalarımızın çocuk yaş grubu olmasına bağlı olarak rastlanmamış olabileceği düşünüldü.

Çölyak hastalığı ve nörolojik hastalıklar arasında ilişki ile ilgili yayınlar arttıkça nörolojik hastalık ile çölyak hastalığı birlikteliği araştırılmaya başlanmıştır. Bu hastalıklardan biri de migrendir. Migrenden etkilenen hastalarda çölyak hastalığı prevalansı değerlendirilmiştir. Gabrielli ve arkadaşlarının (63) yaptıkları çalışmada idiyopatik migrenli 90 hasta ile 236 sağlıklı kontrol grubu taranmıştır. Serum TTG ve AEA düzeylerine bakılarak antikor titresi pozitif bulunan hastalara biyopsi yapılmış. Doksan hastanın 4'üne çölyak hastalığı tanısı konmuş, kontrol grubundan 1 hastada antikor pozitifliği saptanmış ve biyopsi ile çölyak hastalığı tanısı almış. Glutensiz diyet başlanan bu 4 hasta altı ay takip edilmiş. Diyet öncesi ve sonrasında hastalara SPECT (Single Photon Emisyon CT) çekilmiş. Altı aylık glutensiz diyet dönemlerinde hastaların birinde hiç migren atağı görülmezken, geri kalan üç hastada migrenin sıklık, süre ve şiddetinde azalma saptanmış. Diyet sonrası çekilen SPECT'lerinde de öncesine göre beyin kanlanmasında belirgin düzelme görülmüştür.

Çölyak hastalığı psikiyatrik hastalıklarla da ilişkilendirilmiş; hastalığın şizofreni için risk faktörü olduğu düşünülmüştür. Çölyak hastalığında yapılan genetik çalışmalarda bulunan önemli genetik belirleyici (6p23-p22.3) şizofrenide suçlanan 'dyspindin' in genetik lokusu (6p24-22) ile çok yakın bir bölgede bulunmaktadır. Bazı klinik deneyimler ve vaka çalışmalarında glutenden kısıtlı diyet ile şizofreni

semptomlarının gerilediği gösterilmiştir (95). Ludvigsson ve arkadaşları (96) yaptıkları çalışmada 13.777 depresyon ve bipolar hastalığı olan bireyi çölyak hastalığı açısından taramışlar ve çölyak hastalığı sonrasında depresyon gelişmesi oranının arttığını bulmuşlardır. Çölyak hastalığı ve bipolar hastalık arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Çölyak ve depresyon birlikteliği olan hastaların, depresyonu olmayan çölyaklı hastalara göre triptofan düzeyi daha düşük bulunmuştur. Çölyak hastalığı ve depresyon arasındaki pozitif ilişki malnutrisyon ve devam eden barsak inflamasyonuna bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Çölyak hastalığı erişkinde en sık ataksi ve periferik nöropati ile, çocukluk çağında ise nörolojik olarak en sık epilepsi ile birliktelik gösterir. Çölyak hastalarında epilepsi prevalansının %1,2 ile %5 arasında olduğu tahmin edilmektedir (8,18). Chapman ve arkadaşları (97) 79 erişkin çölyaklı hasta arasında epilepsi sıklığını %5,5 olarak bulmuşlardır. Bu hastaların çoğunda kompleks parsiyel tipte epilepsi olduğu bulunmuştur. Holmes ve arkadaşları (98) 388 erişkin çölyak olgusunda epilepsi sıklığı %3,6 olarak bulunmuşlardır. Kieslich ve arkadaşlarının (99) 75 çölyak hastasını geriye dönük olarak izledikleri çalışmalarında 3 hastada ateşli nöbet, 3 hastada epilepsi görülmüştür. Buna karşın 2627 çölyak hastasının epilepsi açısından değerlendirildiği çok merkezli başka bir çalışmada sıklık %0,79 bulunmuş ve genel çocuk popülasyonundan çok farklı olmadığı vurgulanmıştır (100). Epileptik olgular arasında çölyak hastalığı sıklığı ile ilgili olarak son yıllarda yapılan çalışmalarda iki hastalık arasında tam olarak nedeni bilinemeyen anlamlı birlikteliğin olduğu vurgulanmıştır. Pratesi ve arkadaşları (82) 255 epileptik hasta (119 çocuk, 136 erişkin) ve 4405 sağlıklı kontrol grubunda (2034 çocuk, 2371 erişkin) EMA IgA pozitif olanlara biyopsi yapmışlar; epileptik gruptan 2 hastaya (1:127), kontrol grubundan 15 kişiye (1:293) çölyak hastalığı tanısı koymuşlar. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamışsa da çölyak hastalığı sıklığı epileptik grupta kontrol grubuna oranla 2,3 kat fazla olması, yaygınlığın artması şeklinde yorumlanmıştır. Fois ve arkadaşları (101) İtalya'da yaptıkları çalışmada epileptik çocuklarda çölyak hastalığı sıklığını 1/87 olarak bulmuşlardır. Cronin ve arkadaşları (75) tarafından yapılan bir başka çalışmada 177 erişkin epileptik olgu ve 488 gebe

kontrol grubu incelenmiş. Kontrol grubunda 2 olguda (%0,4) ve hasta grubunda dört olguda (%2,25) EMA pozitifliği bulunmuş bu hastalara ince barsak biyopsisi yapılmıştır. Hasta grubunda dört olguda da histopatolojik olarak çölyak hastalığı bulguları mevcutken kontrol grubunda histopatolojik olarak çölyak bulgusuna rastlanmamıştır. Salur ve arkadaşları (37) tarafından Estonya'da yapılan çalışmada nörolojik hastalığı olan ve yaşları üç ay ile 21 yaş (ortalama 8,2) arasında değişen 206 kişilik bir seride AGA ve EMA antikoru bakılmış ve 17 hastada (%8,3) AGA, 1 hastada (%0,5) EMA pozitifliği bulunmuş. Antikor titresi pozitif olan 18 hastaya yaptıkları ince barsak biyopsisi sonucunda üç hastaya histopatolojik olarak çölyak hastalığı tanısı koymuşlar. Nörolojik hastalığı olanlarda çölyak hastalığı sıklığını %1,14 olarak bulmuşlardır. Estonya'da yapılan çalışmalarda genel toplumda çölyak hastalığı sıklığının %0,037 olduğu düşünülürse epilepsi ve çölyak hastalığı birlikteliğinin anlamlı derecede yüksek olduğu görülür. Dalgıç ve arkadaşları (102) tarafından yapılan çalışmada epilepsisi olan 170 olgu ve 205 sağlıklı kontrol grubunun EMA antikor pozitifliğine bakılmış ve kontrol grubunda EMA pozitifliği saptanamazken hasta grubunda sekiz olguda (%4,7) antikor pozitifliği bulunmuştur. EMA IgA pozitif bulunan sekiz olguya endoskopik biyopsisi yapılmış ve iki olguda (%1,17) çölyak hastalığı ile uyumlu bulunmuş. Sağlıklı kontrol grubuna oranla çölyak hastalığı sıklığını artmış bulmuşlardır.

Epileptik olgularla çölyak hastalığı birlikteliğinin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Çölyak hastalığı gluten intoleransının neden olduğu immün aracılı bir hastalıktır. Epilepsili hastalarda da birçok immünolojik anomaliler tanımlanmıştır. Epilepsi SLE; IgA eksikliği ve myastenia gravis gibi immün aracılı hastalıklarda da görülebilir (103). Epileptik hastalarda birçok immünglobülin anormalliği tanımlanmıştır. Bu hastalarda antikardiolipin ve antinükleer antikor sıklığı yüksektir. Epilepsi ve çölyak hastalığı immün aracılı durumlara eğilimin bir yansıması olarak birlikte bulunabilirler (104). Bir başka görüşe göre de gliadine karşı oluşan antikorlar çapraz reaksiyonla beyin dokusuna karşı da benzer antikor üretimine neden olmakta bu da nörotoksositeye neden olmaktadır. Pratezi ve arkadaşları (105), beyin kan damarlarına karşı oluşan antikorlu immünfloresan

yöntemi ile gösterebilmişlerdir. Hadjivassiliou ve arkadaşlarınca (106) yapılan çalışmada aydınlatılamamış nörolojik bozukluğu olan 147 erişkin hastanın %57'sinde AGA pozitif bulunurken hiç birinde çölyak bulunamamış, ancak glutensiz diyet ile hastaların belirtilerinde azalma gözlenmiştir. Bu olay çölyak hastalığı olmadan da gliadinin nörotoksik etkisi nedeni ile nörolojik belirtilerin olabileceğini akla getirmiştir (93).

Epileptik hastaların nöbet tipleri ile çölyak hastalığı arasında ilişki ile ilgili birçok çalışma vardır. Gobi ve arkadaşları (72), 12 çölyaklı ve epileptik olguyu serebral kalsifikasyon açısından değerlendirdikleri bir çalışmada kalsifikasyon varlığında oksipital bölge belirtilerinin ön planda olduğu, parsiyel epilepsinin daha ağırlıklı olarak görüldüğünü vurgulamışlardır. Arroyo ve arkadaşları (67) epilepsi, oksipital kalsifikasyon ve çölyak hastalığı olan 32 hastayı değerlendirmişler. 31 hastada parsiyel nöbet varken sadece 1 hastada generalize tonik klonik nöbet görülmüş. 19 hastanın EEG'leri başlangıçta normal bulunmuş, 13 hastada oksipitalde diken dalgalar yada posteriorda yavaş dalga aktivitesi görülmüş. Ortalama 7,4 yıllık takiplerinde hastaların 15'inde EEG normal olarak devam etmiş. Beş hastada hastalığın tedavisi sırasında EEG bulgusu normale dönmüş, geriye kalan 12 hastada oksipitalde diken dalgalar ve posteriorda yavaş dalga aktivitesi devam etmiş. Epilepsi teşhisinden sonra çölyak hastalığı tanısı ne kadar erken konulursa diyet ile düzelmenin daha iyi olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmada da glutensiz diyet öncesi yedi hastada (%70) zemin ritmi yavaşlaması, iki hastada (%20) hastanın yaşı ile uyumlu olmayan serebral biyoelektrik aktivite varlığı, bir hastada sağ hemisferde zemin ritmi yavaşlaması ve kortikal irritabilitenin varlığı görüldü. Hastaların glutensiz diyet ile takibinden altı ay sonrasında yine patolojik EEG bulgularının devam ettiği görüldü. Bu durumun takip süresinin (6 ay) diğer çalışmaya (7,4 yıl) oranla kısa olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Bu hastalar nörolojik komplikasyonlar açısından takibe alındı. Takipler sırasında bir hastada epileptik nöbet gelişti ve Arroyo ve arkadaşlarının (67) yaptığı çalışmadaki sık görülen epilepsi tipine benzer olarak kompleks parsiyel epilepsi tanısı aldı. Hastada intrakranial kalsifikasyon yoktu. Bu hasta çölyak hastalığı ve epilepsisi olan hastalar arasında 2. gruba girmekte idi.

Gobi ve arkadaşları (8) tarafından Arroyo, IWG ve Magaüda serilerinin EEG verilerinin toparlandığı bir seride hastaların büyük çoğunluğunda uyanıklık EEG'lerinde özellikle tek taraflı yada bilateral fokal anomali görülmüştür. 14 vakada bilateral yavaş dalga aktivitesi görülmüş, hastalığın ilerleyen dönemlerinde 8 hastada EEG normale dönerken diğer tüm vakalarda uyanıklık sırasında EEG'de fokal (başlıca oksipital bölgede) yada generalize paroksizmal aktiviteler devam etmiştir. Bu çalışmada da hastaların hem glutensiz diyet öncesi ve hem de glutensiz diyet sonrası EEG bulgularında büyük oranda temporookipital ve parietookipital bölgede zemin ritmi yavaşlaması görüldü. Daha çok oksipital bölgeyi tutan patoloji varlığı Gobi ve arkadaşlarının topladığı EEG verilerini destekler nitelikte idi. Sağlıklı bireylerde EEG' de patoloji görülme oranı %10 olarak bildirilmiştir. Bizim takibimizdeki hastalarda patolojik EEG bulgusu sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında 5 kat fazla oranda bulunmuştur. Hastaların takiplerinde epilepsi olmasa da bu hastalarda epilepsiye yatkınlık olabileceğini düşündürmüştür.

Epilepsi-serebral kalsifikasyon-çölyak hastalığı birlikteliği 1992 yılına kadar çeşitli olgu sunumları şeklinde literatürde yer almıştır (16,99). Gobbi ve arkadaşları (72) yaşları 6-31 yıl arası olan 43 hastayı iki gruba ayırmışlar. Birinci grupta 31 epilepsi ve serebral kalsifikasyon olgusu, ikinci grupta ise 12 çölyak hastalığı ve epilepsi olgusuna yer vermişlerdir. Birinci grupta tüm hastalara ince barsak biyopsisi yapılarak çölyak hastalığı araştırılırken, ikinci grupta kranial tomografi ile serebral kalsifikasyon araştırılmıştır. Birinci grupta 24 hastada çölyak hastalığı bulunurken, ikinci grupta 5 hastada serebral kalsifikasyon saptanmıştır. Toplam 29 olguda epilepsi serebral kalsifikasyon çölyak hastalığı birlikteliği tespit edilmiştir. Bu hastaların nöbet tipi irdelenmiş, 19 hastada oksipital bölgede belirtisi gösteren parsiyel nöbet, 5 hastada generalize epilepsi saptanmıştır. Epilepsi-serebral kalsifikasyon- çölyak hastalığı birlikteliği olan olguların antiepileptiklere dirençli nöbetlerinin olduğu ve glutensiz diyetle nöbetlerin azaldığı veya tamamen kaybolduğu görülmüştür. Erken tanı ve çölyak hastalığının tedavisi bu yeni epilepsi sendromunun gidişatını düzenleyebileceği için pediatristler ve pediatrik nörologların bu ilişki konusunda uyanık olması gerektiği vurgulanmıştır (42,67).

Çölyak hastalığı olan epilepsili olgularda diyet ile düzelme olduğunu gösteren vaka takdimi şeklinde yayınlar da mevcuttur. Pratesi ve arkadaşları (107) yayınladıkları bir vakada 3,5 yaşında epilepsisi olan hastanın başlangıçta konvülzyonlarını kontrol altına almakta zorlandıklarını belirtmişler ve daha sonra hastada kusma öyküsü olması, nöbetlerin hastanın diyetine glutenin eklendiği 1 yaş civarında aniden başlaması, antiepileptiklere dirençli nöbetlerinin olması nedeni ile çölyak açısından araştırılarak çölyak hastalığı tanısı konmuş. Hastada glutensiz diyet başladıktan 8 ay sonrasında nöbetlerin tamamen kontrol altına alındığını ve ilaç dozlarının azaltıldığını belirtmişlerdir. Epileptik hastalarda çölyak hastalığının karakteristik gastrointestinal ve klinik bulguları olmaksızın sessiz olabileceğini vurgulamışlardır. Fois ve arkadaşları (101) tarafından yayınlanan bir vakada hastanın ilk kez gluten ile 5 aylık iken karşılaştığı, 6. ayda ishal şikayetinin başladığı ve 13 aylık olana kadar düzensiz bir şekilde glutensiz diyet uygulandığı daha sonra hastanın nörolojik ve fizik muayenesi normal ilen 8 yaşında ilk kez parsiyel nöbet geçirdiği belirtilmiş. EEG’de paroksizmal yavaşlama tesbit edilen hastada nöbetlerin kontrol altına alınamaması ve çölyak şüphesi olması nedeni ile antikor düzeyi bakılmış ve pozitif tesbit edilen hastada biyopsi ile çölyak hastalığı tanısı konmuş. Glutensiz diyet başlanan hastada nöbetler kontrol altına alınmış. Daha sonra çekilen EEG’de sağ parietal bölgede paroksizmal aktivitenin devam ettiği görülmüştür. Ayrıca Mavroudi ve arkadaşlarınca (6) yayınlanan bir vakada dirençli epilepsisi olan hastada, çölyak teşhisi konduktan sonra glutenden kısıtlı diyet ile nöbetlerinin kontrol altına alındığı, hastanın aldığı antiepileptik ilaçların dozunun azaltıldığı belirtilmiştir. Antiepileptik ilaçlar ile birlikte erken dönemde glutensiz diyete başlanması ile nöbetlerin daha başarılı bir şekilde kontrol altına alınması nedeni ile malabsorbsiyon semptomları olan dirençli epilepsili hastalarda çölyak hastalığı açısından tetkik edilmesi gerekliliği vurgulanmıştır. Bu çalışmada da konvülzyon geçiren hastanın glutensiz diyet öncesi çekilen EEG’sinde Fois ve arkadaşlarının yayınladıkları hastanın EEG bulgularına benzer olarak her iki hemisfer posterior bölgelerde zemin ritmi yavaşlamasının varlığı gösterildi. Hastanın kontrol EEG’sinde yaşı ile uyumlu olmayan zemin ritmi düzensizliğinin varlığı görüldü. Kompleks

parsiyel epilepsi tanısı alan hastanın nöbetleri antiepileptik ilaç ve glutensiz diyet ile kontrol altına alındı.

Ciddi malabsorbsiyon sıklığının azalmasına rağmen çölyak hastalarında nörolojik bulguların gelişmesi devam eder ve bu nedenle altta yatan başlıca nedenin immün mekanizmalar olduğu düşünülmektedir (59). Volta ve arkadaşları (108) nörolojik problemler gelişen 13 çölyaklı ve nörolojik komplikasyonu olmayan 20 çölyaklı ile 20 kontrol grubunda antinöronal antikorları çalışmışlar. Glutensiz diyetle başlanan 7 hastada nörolojik semptomların arttığı yada yeniden ortaya çıktığı görülmüş. Çölyak ve nörolojik komplikasyonu gelişen hastalarda bu antikor sıklığını (%61), nörolojik bulgusu olmayan (%5) ve sağlıklı gruptan (%0) daha fazla bulmuşlardır. Glutenden kısıtlı diyet ile hastaların yarısında antikorların kaybolduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada diyet öncesinde EEG’de patolojik bulgusu olan hastalarda, glutensiz diyet sonrasında da eşlik eden patolojilerin devam ettiği görüldü. Çalışmanın sonucunda EEG’de epileptik deşarjları olan, nörolojik muayenesi normal epileptik nöbeti olmayan hastalar tesbit edildi. Bu hastalarda nörolojik semptom olmasa da antinöronal antikorların var olabileceği yada antigliadin antikorun nörotoksik etkisine bağlı olarak bulguların ortaya çıkmış olabileceği düşünüldü. Glutensiz diyet ile EEG bulgularının normale dönmemesinin nedeni olarak; takip süresinin kısa olması yada hastaların diyetlerinde zaman zaman gluten alımı ile antikor seviyesinin tam olarak negatifleşmemesi böylece nörotoksitenin devam etmiş olabileceği düşünüldü.

Çalışmada hastaların uyarılmış beyin sapı potansiyelleri de değerlendirildi. Bu amaçla yapılan ERA da diyet öncesinde I. ve V. dalga latansında uzama görülen hastalarda patolojinin glutensiz diyet sonrasında da devam ettiği görüldü. Hastalarda bu bulgular iletim tipi işitme kaybı ile uyumlu bulundu ve daha önce geçirmiş oldukları otitis media enfeksiyonlarına bağlandı. Glutenden kısıtlı diyet ile ERA bulguları arasında ilişki kurulamadı. Bu konuda yapılan benzer çalışmalar olmaması nedeni ile kıyaslama yapılamadı.

Uyarılmış potansiyelleri değerlendirmek için yapılan bir diğer tetkik olan VER’de hastaların glutensiz diyet sonrası latanslarında istatistiksel olarak anlamlı

düzelme saptandı. Beyinde daha çok oksipital bölgenin etkilenmesi nedeni ile hastalarda görsel uyarılmış potansiyelin etkilenmiş olabileceği düşünüldü. Bu hastalarda, son yıllarda gündeme gelen antinöronal ve antigangliozid antikörlerin varlığı ve diyet sonrasında bu otoantikörlerin kısmen kaybolmasına bağlı olarak latanslarda düzelme saptanmış olabileceği kanısına varıldı. Literatürde bu konu ile ilgili yapılan benzer çalışmalar bulunmaması nedeni ile karşılaştırma yapılamadı.

Çölyak hastalığının bir çok nörolojik patoloji ile birlikte olduğu düşünüldüğünde hastaların olası nörolojik komplikasyonlar açısından yakın takip edilmesi gerektiği sonucuna varıldı. Nörolojik belirti olmadan hastalarda serebral etkilenmenin başlayabileceği düşünüldü. Ayrıca yine literatüre yakın olarak hastalarda EEG’de fokal belirtilerin (özellikle de oksipital lob) ön planda olduğu görülmüştür. Bu hastalarda gelişebilecek olası nörolojik komplikasyonlar açısından uzun süreli izlem gerektiği kanaatine varıldı.

Sonuç olarak çölyak hastalığı patogenezi henüz tam olarak bilinmeyen pek çok nörolojik hastalık, malignite, otoimmün hastalıklar vs. ile ilişkilendirilmiş kompleks bir hastalıktır. Hastalığın erken teşhis edilip tedavinin bir an evvel başlanması olası komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.

SONUÇLAR

- Çölyak hastalığı tanısı alan hastaların EEG'lerinde sağlıklı kontrollerden fazla bozukluk bulundu. EEG bulgularının glutensiz diyetten etkilenmediği görüldü.
- Literatüre benzer olarak EEG'de bozuk alanlar daha çok temporooksipital ve parietooksipital bölgede idi.
- Hastalığın ERA bulgularını etkilemediği görüldü.
- Diyet öncesi ve sonrası sağ göz amplitüdüleri arasında ve sol göz amplitüdüleri arasında anlamlı fark tespit edilemedi. Sağ göz latansları ve sol göz latansları arasında istatistiksel olarak anlamlı kısalma gözlemlendi. Diyet ile antinöronal antikor seviyelerinin azalması, gliadinle karşılaşmama sonucunda gliadinin nörotoksik etkisinin ortadan kalkmasına bağlı olarak göz bulgularının düzeldiği düşünüldü.
- Çölyak hastalığında nörolojik bozuklukların patogenezi ve gluten kısıtlı diyetin etkinliğinin tanımlanması için daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636-650.
- 2- Farell RJ, Kelly CP. Current concept celiac sprue. *N Engl J Med.* 2002; 346: 180–188.
- 3- Ivor D.H: Disorders of digestion and absorption: Rudolph's Pediatrics. 21 st ed.. Rudolph CD, Wisconsin 2001: 1418-1420.
- 4- Mearin M.L. Celiac disease among children and adolescent. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2007; 37: 86–105.
- 5- Walker J.A. Celiac disease. *Pediatric Gastrointestinal Disease. Second ed.* Walker CD, London 1996: 840–858.
- 6- Mavroudi A., Karatza E., Papastavrou T., Panteliadis C., Spiroglou K. Successful treatment of epilepsy and celiac disease with a gluten-free diet. *Pediatr Neurol.* 2005; 33: 292–5.
- 7- Peter Gren HR, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003; 362: 383–91
- 8- Gobbi G. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. *Brain Dev.* 2005; 27: 189–200.
- 9- Alaedini A, GreEn PHR, Sander HW, Hays AP, Gamboa ET. Ganglioside reactive antibodies in the neuropathy associated with celiac disease. *J Neuroimmunol* 2002; 127: 145–148.
- 10- Gabrielli M, Cremonini F, Fiore G, Addolarato G, Padalino C, Candelli M, Elena De Leo M, Santerelli L, Giocovazzo M, Gasbarrini G, Pola P, Gasparini A. Association between migraine and celiac disease: Results from a preliminary case – control and therapeutic study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 625–629.

- 11- Sander HW, Magda P. Cerebellar ataxi and coeliac disease. *Lancet* 2003; 362: 1548.
- 12- Mulder CJ, Cellier C. Coeliac disease: changing views. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19: 313–21.
- 13- Michael T, Murray MD, Joseph E: Celiac disease: *Texbook of Natural Medicine.* Secon ed. Pizzorno 1999; Chapter 140: 1157–1160.
- 14- Wiesser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiol.* 2007; 24: 115–9.
- 15- Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Lack of usefulness of anti-transglutaminase antibodies in assessing histologic recovery after gluten-free diet in celiac disease . *j. Clin Gastroenterol.* 2003; 37: 387–91.
- 16- Fare C, Esteve M, Curcoy A, Cabre E, Arranze E. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 3176–81.
- 17- Liu J, Juo SH, Holopainen P, Terwilleger J, Tong X, Grunn A, Brito M, Gren P, Mustalahti K, Maki M, Gilliam TC, Partanen J. Genomewide linkage analysis of celiac disease in Finnish families. *Am Human Genet* 2002; 70: 51–59.
- 18- Raanan S. Advances in celiac disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2003; 32: 931–947.
- 19- Ascher H, Krantz I, Kristiansson B. Increasing incidence of coeliac disease in Sweden. *Arch Dis Child* 1991; 66: 608–611.
- 20- Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalathi 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* 2003; 348: 2517–2524.

- 21- Hoffenberg EJ, Makkenzie T, Barriga KJ, Eisennarth GS, Bao F. A prospective study of the incidence of childhood celiac disease. *J Pediatr* 2003; 143: 308–314.
- 22- Karaaslan H, Bektaş M, Bozkaya H. Gönüllü kan donörlerinde gluten enteropatisi seroprevelansı. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14: 18.
- 23- Gürsoy Ş, Şimşek T, Güven K. Kayseri bölgesinde çölyak hastalığı prevansı. *Turk J Gastroenterol* 2002; 13: 156.
- 24- Demirçeken F.G. Çocuk ve ergen yaş grubunda çölyak hastalığının erken tanısında insan doku transglutaminazına karşı antikor taraması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Gastroenteroloji Yan Dal Uzmanlık Tezi*, Ankara, 2004.
- 25- Murray JA. The widening spectrum of celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 354–365.
- 26- Altuntaş B, Kansu A, Girgin N. Celiac disease in Turkish short-statured children and the value of antingliadin antibody in diagnosis. *Acta Pediatr Jpn* 1998; 40: 457–60.
- 27- Dewar D, Pereira SP, Ciclitira PJ. The pathogenesis of coeliac disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004; 36: 17–24.
- 28- Cole SG, Kagnof MF. Celiac disease. *Ann Rev Nutr* 1985; 5:241–266.
- 29- Schuppan D. Current concept of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 2: 1159–1170.
- 30- Molteni N, Bardella MT, Baldassarri AR, Bianchi PA. Celiac disease associated with epilepsy and intracranial calcification: Report of two patients. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 992–994.
- 31- Zubillaga P, Vidales MC, Zubillaga I, Ormaechea V, Urkia NG, Vitoria JC. HLA DQA1 and HLA DQB1 genetic markers and clinical presentation in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 548–546.

- 32- Tümer L, Altuntaş B, Hasanoğlu A, Söylemezoğlu O, Arınoy T. Pattern of human leukocyte antigens in Turkish children with celiac disease. *Pediatr Int* 2000; 42: 678–681.
- 33- Kaukinen K, Partanen J, Maki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(3): 695–699.
- 34- Naluai AT, Nilsson S, Gudjonsdottir AH, et al. Genome-wide linkage analysis of Scandinavian affected sib-pairs supports presence of susceptibility loci for celiac disease on chromosomes 5 and 11. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 938–944.
- 35- Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *J Cell Sci.* 2000; 113 Pt 24.4435–40.
- 36- Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I. Zonulin, a new discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet* 2000; 355: 1518–19.
- 37- 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* 2000; 7: 707–711.
- 38- Cross A.H, Golumbek p.t. Neurologic manifestations of celiac disease proven, or just a gut feeling? *Neurology* 2003; 60: 1566–1568.
- 39- Farell RJ, Kelly CP. Diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3237–3244.
- 40- Yüce A. Atipik çölyak hastalığı. *Pediatric gastroenteroloji sempozyumu.* Ankara 2003
- 41- Schulzke JD, Bentzel CJ, Schulzke I et al. Epithelial tight junction structure in the jejunum of children with acute and treated celiac sprue. *Pediatr Res.* 1998; 43: 435–41.

- 42- Lo W, Sano K, Lebwohl B, Diamond B, Gren PHR. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis and Sciences* 2003; 48: 395–398.
- 43- Mearin ML, Mulder JJ: Celiac disease (Gluten sensitive enteropathy): *Bockus Gastroenterology*. WB Saunders, Philadelphia 1995; 2: 1027–1047.
- 44- Fasano A, Catassi C. Coeliac disease in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005; 19: 467–78.
- 45- Kavak US, Yüce A, Koçak N, Demir H, Saltık IN, Gürakan F, Özen H. Bone mineral density in children with untreated and treated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 434–436.
- 46- Rondonotti E, Franchis RD, Diagnosing coeliac disease: is the videocapsule a suitable tool? *Dig Liver Dis*. 2007; 39: 145–7.
- 47- Roy RC, Silverman A, Alagille D: Malabsorption syndrome: *Pediatric clinical gastroenterology*. 4th ed. Mosby-Year Book, Missouri 1995; S: 299–362.
- 48- Demir H, Yüce A, Koçak N, Özen H, Gürakan F. Celiac disease in Turkish children: Presentation of 104 cases. *Pediatr Int* 2000; 42: 483–487.
- 49- Saltık IN, Koçak N, Yüce A, Gürakan F. Celiac disease screening of Turkish children with recurrent abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 424–425.
- 50- Trier JS. Diagnosis of celiac sprue. *Gastroenterology* 1998; 115: 211–216
- 51- Woodward J. Coeliac disease. Malabsorption. 2007. article in press.
- 52- Karnam US, Felder LR, Raskin JB. Prevalence of celiac disease in patients with iron-deficiency anemia: A Prospective study. *South Med J* 2004; 97: 30–34.
- 53- Carroccio A, Lannitto E, Cavataio F, Montallo G, Tumminello M, et al. Sideropenic anemia and celiac disease one study, two points of view. *Dig Dis and Sci*. 1998; 43(3): 673–678.

- 54- Tümer L, Hasanoğlu A, Aybay C. Endomysium antibodies in the diagnosis of celiac disease in short-statured children with no gastrointestinal symptoms. *Pediatr Int* 2001; 43: 71–732.
- 55- Mora S, Barera G, Beccio S, Proverbio MC, Weber G, Bianchi C, Chiumello G. Bone density and bone metabolism are normal after long-term gluten-free diet in young celiac patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 398–403.
- 56- Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636–650.
- 57- Cronin CC, Feighery A, Ferriss JB, et al. High prevalence of celiac disease among patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2210–12.
- 58- Ventura A, Magazzu G, Greso L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in celiac patients. *Gastroenterology* 1999; 117: 303–310.
- 59- Shaoul R, Lerner A. Associated autoantibodies in celiac disease. *Autoimmunity reviews*. Accepted 14 February 2007. Article in press.
- 60- Russo PA, Chartrand LJ, Seidman E. Comparative analysis of serologic screening test for the initial diagnosis of celiac disease. *Pediatrics* 1999; 104: 75–78.
- 61- Zachor DA, Musulman EM, Brown P. Prevalence of celiac disease in Down syndrome in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 275–279.
- 62- Lahat E, Brodie E, Lehsem M, Evans S, Scapa E. Prevalence of celiac antibodies in children with neurologic disorders. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 393–396.

- 63- Gabrielli M, Cremonini F, Fiore G et al. Association between migraine and celiac disease: Results from a preliminary case – control and therapeutic study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 625–629.
- 64- Hadjivassiliou M, Grünevald R, Sharrack B et al. Gluten ataxia in perspective: Epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain* 2003; 126: 685–691.
- 65- Labate A, Gamberdella A, Messina D et al. Silent celiac disease in patients with childhood localization-related epilepsies. *Epilepsia*; 42.
- 66- Lambertini A, Zaniboni MG, Mayer M et al. Epilepsy and cerebral calcification with normal jejunal mucosa: latent celiac disease. In: Gobbi G, Andermann F, Naccarto S, and Banchini G, editors, *Epilepsy and Other Neurological Disorders In Celiac Disease*, Libbey, London, (1997),pp. 187–194.
- 67- Arroya HA, De Rosa S, Ruggieri V, Fejerman N. Epilepsy, occipital calcifications and oligosymptomatic celiac disease in childhood. *J Child Neurol* 2002; 17: 800–806.
- 68- Bye AME, Andermann F, Robitaille Y et al. Cortical vascular abnormalities in the syndrome of celiac disease, epilepsy, bilateral occipital calcifications, and folate deficiency. *Ann Neurol* 1993; 34: 399–403.
- 69- Fois A, Balestri P, Vaskotto M, Farnetani A, Di Bartolo RM, et al. Progressive cerebral calcifications, epilepsy, celiac disease. *Brain Development* 1993; 15: 79–82.
- 70- Molteni N, Bardella MT, Baldassarri AR, Bianchi PA. Celiac disease associated with epilepsy and intracranial calcification: Report of two patients. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 992–994.

- 71- Calvini M, Parisi P, Guaitolini C, Parisi G, Paolone G. Latent coeliac disease in a child with epilepsy, cerebral calcifications, drug-induced systemic lupus erythematosus and intestinal folic acid malabsorption associated with impairment of folic acid transport across the blood-brain barrier. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 288–292.
- 72- Gobbi G, Bouquet F, Grego L, Lambertini A, Tassinari CA, Ventura A, Zaniboni MG. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. *Lancet* 1992; 340: 439–443.
- 73- Gobbi G, Ambrosetto P, Zaniboni M, et al. Coeliac disease, posterior cerebral calcifications and epilepsy. *Brain Dev.* 1992;14: 23–29.
- 74- Essid M, Trabelsi K, Jerbi E, Boubaker S, Gorgi Y, Aved K, Azzouz MM. Villous atrophy and idiopathic epilepsy. *Tunis M.* 2003; 81: 270–2.
- 75- Cronin CC, Jackson LM, Feighery C, Shanahan F, Abuzakouk M, et al. Coeliac disease and epilepsy. *Q J Med* 1998; 91: 303–308.
- 76- Cooke W.T, Smith T. Neurological disorders associated with adult coeliac disease. *Brain.* 1966; 89: 683–722.
- 77- Fois A, Vaskotto M, Di Bartolo RM, Di Marco V. Celiac disease and epilepsy in pediatric patients. *Childs Nerv Syst* 1994; 10: 450–4.
- 78- Peltola J, Kulmala P, Isojarvi J, Saiz A, Latvala K, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy –resistant epilepsy. *Neurology* 2000; 55: 46–50.
- 79- Verrot D, San-Marco M, Dravet C, Genton P et al. Prevalence and significance of antinuclear and anticardiolipin antibodies in patients with epilepsy. *Am J Med* 1997; 103: 33–37.
- 80- Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arc Dis Child* 1990; 65: 909–911.

- 81- Arslan N. Çölyak hastalığı (Gluten sensitif enteropati) olan hastalarımızın Marsh sınıflamasına göre değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Gastroenteroloji Yan Dal Uzmanlık Tezi, İzmir, 2002.
- 82- Pratesi R, Gandolfi L, Martins RC, Tauil PL, Nobrega YK, Teixeira WA. Is the prevalence of celiac disease increased among epileptic patients? *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61: 330–334.
- 83- Biagi F, Pezzimenti D, Campanella J, Vadacca G.B, Corazza g.r. Endomysial and tissue transglutaminase antibodies in celiac sera: a comparison not influenced by previous serological testing. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 955–958.
- 84- Mankai A, Sakly W, Landolsi H. et al. Tissue transglutaminase antibodies in celiac disease, comparison of an enzyme linked immunosorbent assay and a dot blot assay. *Pathol Biol (Paris)*. 2005; 53: 204–9.
- 85- Scoglio R, Di Pasquale G, Pagano G, Lucanto MC, Magazzu G, Sferlazzas C. Is intestinal biopsy always needed for diagnosis of celiac disease? *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1325–1331.
- 86- Pierre A, Russo, Lucie J et al. Comparative analysis of serologic screening tests for the initial diagnosis of celiac disease. *Pediatrics* 1999; 104: 75–78
- 87- Altuntaş B, Kansu A, Girgin N. Hepatic damage in gluten sensitive enteropathy. *Acta Pediatr Jpn* 1998; 40: 597–599.
- 88- Ryan BM, Kelleher D. Refractory celiac disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 243–251.
- 89- Manuel G, Careaga K, John A.K. Malabsortive Disorders. In: Nelson's Textbook of Pediatrics 17th ed Behrman R.E, Vaughan V.C. Saunders, Philedelphia, PA 2003.pp. 1257–1268.
- 90- Wills AJ. The neurology and neuropathology of coeliac disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2000; 26: 493–496

- 91- Chin RL, Sander HW, Brannagan T.H, Gren P.H.R, Hays A.P, et al. Celiac neuropathy. *Neurology* 2003; 60:1581–1585.
- 92- Hadjivassiliou M, Grünevald R, Chattopadhyay AK et al. Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet* 1998; 352: 1582–1585.
- 93- Abele M, Schöls L, Schwartz S, Klockgether T. Prevalence of antigliadin antibodies in ataxia patients. *Neurology* 2003; 60: 1674–1675.
- 94- Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, Copa GV, Giorgi PL. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 343: 200–203.
- 95- W Eaton W, Bo Mortensen P, Agerbo E et al. Coeliac disease and schizophrenia: Population based case control study with linkage of Danish national registers. *BMJ* 2004; 328: 438–439.
- 96- Ludvigsson JF, Reutfors J, Ösby U et al. Coeliac disease and risk of mood disorders--a general population-based cohort study. *J Affect Disord.* 2007; 99: 117–26.
- 97- Chapman RWG, Laidlow JM, Colin-Jones D, Eade OE, Smitj CL. Increased prevalence of epilepsy in coeliac disease. *Br Med J* 1978; 22: 250–251.
- 98- Holmes GKT. Non malignant complications of coeliac disease. *Acta Pediatr* 1996; 412: 68–75.
- 99- Kieslich M, Errazuriz G, Posselt HG, Hatrman WM, Zanella F, Boehles H. Brain white-matter lesions in celiac disease: A prospective study of 75 diet-treated patients. *Pediatrics* 2001; 108: 1–4.
- 100- Vaskotto M, Fois A. Frequency of epilepsy in coeliac disease and vice versa: A collaborative study in: *Epilepsy and Other Neurological Disorders in Coeliac Disease* Gobbi G, Andermann, Naccarato S, Banchini G. London 1997, pp: 105–110.

- 101- Fois A, Vaskotto M, Di Bartolo RM, Di Marco V. Celiac disease and epilepsy in pediatric patients. *Childs Nerv Syst* 1994; 10: 450–4.
- 102- Dalgıç B, Dursun İ, Serdaroğlu A, Dursun A. Latent and potential celiac disease in epileptic Turkish children. *J Child Neurol*. 2006; 21: 6–7.
- 103- Aarli JA. Immunological aspect of epilepsy. *Brain Dev* 1993; 15: 42-50.
- 104- Ventura A, Bouquet F, Sartorelli C, Barbi E, Torre G, Tommasini G. Coeliac disease, folic acid deficiency and epilepsy with cerebral calcifications. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 559–562.
- 105- Pratesi R, Gandolfi R, Friedman H, Farage L, De Castro CAM, Catassi C. Serum IgA antibodies from patients with coeliac disease react strongly with human brain blood –vessel structures. *Scand J Gastroenterol* 1988; 33: 817–822.
- 106- Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-jones GAB, Lobo A, Stephenson TJ, Millford-Ward A. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *Lancet* 1996; 347: 369–371.
- 107- Pratesi R, Modelli IC, Martins RC, Almedia PL, Gandolfi L. Celiac disease and epilepsy: favorable outcome in a child with difficult to control seizures. *Acta Neurol Scand* 2003; 108: 290–293.
- 108- Volta U, De Giorgio R, Petrolini N, et al. Clinical findings and anti-neuronal antibodies in coeliac disease with neurological disorders. *Scand J Gastroenterol*. 2002; 37: 1276–81.

EKLER

Ek tablo: Hastaların yaşı.cinsiyeti. serolojik bulguları ve histopatolojik evresi

isim	Yaş	Cinsiyet	Seroloji			Histopatolojik evre
			AGA Ig A IU/ml	AGA Ig G IU/ml	EMA Ig A IU/ml	
E.Ç:	1 yaş	Kız	35	40	-	Marsh tip 1
E:Y	3 yaş	Kız	40	45	-	Marsh tip 1
A.D.	4 yaş	Kız	35	45	60	Marsh tip 2
F.K.	5 yaş	Kız	45	120	135	Marsh tip 2
H.C.	5 yaş	Kız	35	55	-	Marsh tip 1
E.K.	5 yaş	Erkek	>200	>200	>200	Marsh tip 3
S.K.	7 yaş	Erkek	57	66	85	Marsh tip 2
R.B.	8 yaş	Kız	30	>200	>200	Marsh tip 2
A.Ç.	9 yaş	Kız	30	55	-	Marsh tip 1
M.B.	10 yaş	Kız	>200	>200	>200	Marsh tip 4
A.Ç.	11 yaş	Kız	40	>200	>200	Marsh tip 3
A.C.	12 yaş	Kız	>200	>200	> 200	Marsh tip 3
M.D.	13 yaş	Erkek	56	>200	>200	Marsh tip 2
G.İ.	13 yaş	Erkek	>200	>200	>200	Marsh tip 3
M.Ç.	13 yaş	Erkek	40	50	-	Marsh tip 1
Y.E.	13 yaş	Erkek	40	55	-	Marsh tip 1
M.A	13 yaş	Kız	48	125	155	Marsh tip 3
Y.B.	15 yaş	Erkek	50	40	-	Marsh tip 1