

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇÖLYAK HASTALIĞI TANISI ALAN ÇOCUKLARDA
ŞİŞMANLIK SIKLIĞI VE GLUTENSİZ DİYETİN VÜCUT
KİTLE İNDEKSİNE ETKİSİ

Dr. Hilda MOKHTARİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Zarife KULOĞLU

ANKARA
2012

ÖNSÖZ

Çalışma konusunun seçimi ve hazırlanmasında emek ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, yönlendirmelerine sık sık ihtiyaç duyduğum değerli hocam Doç. Dr. Zarife KULOĞLU, uzmanlık eğitimim süresince görüşlerine başvurduğum, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam sayın Prof. Dr. Aydan KANSU' ya teşekkür ederim.

Olguların toplanması ve verilerine ulaşılmasındaki katkılarından dolayı Uzm. Dr. Arzu Meltem DEMİR' e teşekkür ederim

Uzmanlık eğitiminde katkısı olan değerli öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Dr. Hilda MOKHTARİ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ÇÖLYAK HASTALIĞI	3
2.1.1. Çölyak hastalığının tanımı	3
2.1.2. Çölyak hastalığının tarihçesi	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Çölyak hastalığının patogenezi	4
2.1.5. Çölyak hastalığının klinik bulguları	6
2.1.5.1. Tipik (klasik) ÇH	7
2.1.5.2. Atipik ÇH	7
2.1.5.3. Sessiz ÇH	7
2.1.5.4. Potansiyel ÇH	8
2.1.5.5. Latent ÇH	8
2.1.6. Çölyak hastalığına eşlik eden hastalıklar ve sendromlar	8
2.1.7. Çölyak hastalığının tanısı	9
2.1.8. Çölyak hastalığının ayırıcı tanısı	13
2.1.9. Çölyak hastalığının tedavisi	13
2.1.10. Çölyak hastalığının komplikasyonları	13
2.1.11. Çölyak hastalığının prognozu	14
2.1.12. Çölyak hastalığının uzun dönem izlemi	14
2.2. ŞİŞMANLIK	15
2.2.1. Şişmanlığın tanımı	15
2.2.2. Şişmanlığın saptanma yöntemleri	15
2.2.3. Şişmanlığın epidemiyolojisi	16

2.2.4. Şişmanlığın etiyoloji ve patogenezi.....	17
2.2.4.1. Nöroendokrin nedenler	17
2.2.4.2. Genetik faktörler.....	17
2.2.4.3. Çevresel faktörler ve şişmanlık gelişimi için risk faktörleri	18
2.2.4.4. Diğer faktörler	18
2.2.5. Şişmanlığın yol açtığı sağlık sorunları	18
2.2.6. Şişmanlık tedavisi.....	21
2.2.6.1. Diyet.....	21
2.2.6.2. Egzersiz	21
2.2.6.3. İlaç tedavisi.....	22
2.2.6.4. Cerrahi tedavi	22
2.3. ÇÖLYAK HASTALIĞI VE ŞİŞMANLIK	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. İstatistiksel Değerlendirme	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ	60
7. ÖZET.....	65
8. SUMMARY.....	67
9. KAYNAKLAR	69

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ÇH	: Çölyak Hastalığı
VA	: Vücut Ağırlığı
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
DM	: Diabetes Mellitus
BSDS	: Boy Standart Sapması
ASDS	: Ağırlık Standart Sapması
AGA	: Anti Gliadin Antikor
EMA	: Anti Endomisyum Antikor
tTg	: Doku Transglutaminaz
İEL	: İntra Epitelial Lenfosit
HLA	: Human Lökosit Antijen
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksi
ESPGHAN	: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği
Anti-TG2	: Anti-dokutransglutaminaz 2
Anti-DGP	: Anti-deamine gliadin peptid
ELİSA	: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
IFA	: Immuno Fluorescence Assay
İKY	: İmmuno Kromatografik Yöntem

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Çölyak hastalığına eşlik eden hastalıklar ve sendromların sıklığı ..	9
Tablo 2.2. Çölyak hastalığı tanısında ESPGHAN' nın önerdiği basit puanlama sistemi	10
Tablo 2.3. Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testler.....	11
Tablo 2.4. Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testlerinin güvenilirliği....	11
Tablo 2.5. Çölyak hastalığının histopatolojik sınıflanması.....	12
Tablo 2.6. Çocuklarda VKİ persentil değerlendirilmesi	16
Tablo 2.7. Şişmanlığın yol açtığı sağlık sorunları	20
Tablo 4.1.1. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı.....	30
Tablo 4.1.2.Hastaların demografik özellikleri.....	30
Tablo 4.1.3. Cinsiyet ile hastalığın tipi arasındaki ilişki.....	31
Tablo 4.1.4. Yaş ile hastalığın tipi arasındaki ilişki	32
Tablo 4.1.5. Yaş grupları ile hastalığın tipi arasındaki ilişki	32
Tablo 4.1.6. Hastalığın tipi ile 5 yaş altı ve üstündeki yaş grupları arasındaki ilişki.....	33
Tablo 4.2.1. Doku grupları ile hastalığın tipi arasındaki ilişki	34
Tablo 4.2.2. Histopatolojik bulgular ile hastalığın tipi arasındaki ilişki.....	35
Tablo 4.2.3. Histopatolojik bulgular ile cinsiyet arasındaki ilişki	35
Tablo 4.2.4. Histopatolojik bulgular ile yaş grupları arasındaki ilişki.....	36
Tablo 4.3.1. Olguların tanı anındaki belirtileri.....	37
Tablo 4.3.2. Olguların tanı anındaki bulguları	38
Tablo 4.4.1. Olguların tanı anındaki laboratuvar bulguları.....	39
Tablo 4.5.1. Boy ve vücut ağırlığı 3 persentilin altında olan hastalarda çölyak hastalığının tipleri	40
Tablo 4.5.2. Vücut ağırlığı ve boyu 3 persentilin altında olan hastaların histopatolojik bulguları	40
Tablo 4.5.3. Hastalığın tiplerine göre tanı anındaki VKİ ortalaması.....	41
Tablo 4.5.4. Hastalığın tipine göre tanı anındaki VKİ dağılımı	42

Tablo 4.5.5. Hastaların cinsiyetine göre tanı anındaki VKİ dağılımı	42
Tablo 4.5.6. Hastaların yaş gruplarına göre tanı anındaki VKİ dağılımı	43
Tablo 4.5.7. Hastaların histopatolojik bulgularına göre VKİ dağılımı	43
Tablo 4.6.1.1. Glutensiz diyetle uyum	44
Tablo 4.6.2.1. Bir yıllık glutensiz diyet sonrası belirtilerdeki değişiklikler.....	45
Tablo 4.6.2.2. Bir yıllık glutensiz diyet sonrası bulgulardaki değişiklikler	46
Tablo 4.6.3.1. Bir yıllık glutensiz diyet sonrası laboratuvar bulgulardaki değişiklikler	47
Tablo 4.6.4.1. Glutensiz diyetle vücut ağırlığı değişimi	48
Tablo 4.6.4.2. Tanı anında ve 1 yıllık glutensiz diyet sonrası Ağırlık SDS ve Boy SDS ortalaması	49
Tablo 4.6.4.3. Glutensiz diyet ile Ağırlık SDS ve Boy SDS arasındaki ilişki	49
Tablo 4.6.4.4. Glutensiz diyet ile büyüme hızının ilişkisi.....	50
Tablo 4.6.4.5. Bir yıllık glutensiz diyet sonrası VKİ ortalaması	50
Tablo 4.6.4.6. Bir yıllık glutensiz diyet sonrası tanı anındaki VKİ kategorisine göre VA' da değişiklik	51
Tablo 4.6.4.7. Bir yıllık glutensiz diyet sonrası VKİ değişiklikliği.....	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Çölyak hastalığının patogenezi	5
Şekil 2.2. Çölyak hastalığının “buz dağı”görünümü	6

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı (Gluten duyarlı enteropati), genetik yatkınlığı olan kişilerde glutenle temas sonrası intestinal ve ekstraintestinal bulgularla ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın HLA DQ2 ve HLA DQ8 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (1-3). Hastalığın birinci derece akrabalarında sıklığı ise %10-20 arasında bildirilmiştir (4,5).

Klasik olarak çölyak hastalığı çocuklarda malabsorpsiyon ve gelişme geriliği bulgularıyla ortaya çıkar. Ayrıca diabet (%6,3) (6) , Down sendromu (%3,2) (7) ve tiroid hastalıkları (%7,6) (8) gibi yüksek risk gruplarının taranması sonucunda da çölyak hastalığı tanısı konulmaktadır. Günümüzde şişmanlık çocuk ve ergenlerde en sık görülen beslenme hastalığıdır. Sıklığı giderek artmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda çocuklarda aşırı kilolu olma sıklığı %10,3-13,3, şişmanlık sıklığı ise %1,6-6,8 olarak bildirilmiştir (9-11).

Erişkin literatüründe çölyak hastalığı ve şişmanlık ilişkisine dikkat çeken çok sayıda çalışma mevcuttur (12-16). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda çölyak hastalarının %15,9-39' ünün tanı anında aşırı kilolu, %3,9-15' ünün ise şişman olduğu gösterilmiştir (12-16). Glutensiz diyet sonrası hastaların yaklaşık %82'sinde kilo alımı saptanmıştır (12). Yapılan diğer iki çalışmada ise glutensiz diyet sonrası vücut kitle indekisinde (VKİ) azalma olduğu gösterilmiştir (13,16)

Çocuklarda bu konu ile ilgili bilgi birikimi sınırlıdır, şimdiye kadar 6 vaka raporu ve dört makale yayınlanmıştır (17-25). Bu çalışmaların birisi yakın zamanda ABD'de yapılmış olup 143 çocuk çölyak hastası geriye dönük olarak taranmış ve hastaların %5' inin tanı anında şişman olduğu saptanmıştır. Glutensiz diyetle hastaların hepsinde belirtilerin düzeldiği ve şişman hastaların yarısında VKİ'de artış olduğu bildirilmiştir (21). İtalya'da yapılan diğer çalışmada ise 149 çocuk çölyak hastası geriye dönük olarak taranmış ve hastaların %11' inin tanı anında

şışman olduğu ve %3' inin aşırı kilolu olduğu saptanmıştır. Glutensiz diyetle hastaların hepsinde belirtilerin düzeldiği ve şışman hastaların %21' inde VKİ'de artış olduğu bildirilmiştir (22). Bir başka çalışmada ise 293 çölyak hastası geriye dönük olarak taranmış, tanı anında hastaların %9,5'ünün şışman olduğu saptanmıştır (23). İtalya'da yeni yapılan bir çalışmada tanı anında %11,3 hastanın aşırı kilolu ve %0,7' sinin ise şışman olduğu bildirilmiştir (24). Ülkemizde de son yıllarda şışmanlık ve çölyak hastalığına dikkat çeken 2 vaka raporu yayınlanmıştır (25,26). Vaka raporlarında ve çalışmalarda beslenme durumunun düzeltilmesi için aile ısrarı ile yüksek kalorili diyet alınmasının zorlanması ya da glutensiz diyetin pahalı ve tadının lezzetli olmaması nedeniyle yağlı ve yüksek enerji içeren yiyecek ve içecekler tüketiminin artması sonucunda glutensiz diyet sonrası hastaların VKİ değerlerinde artış olduğu bildirilmiştir (17-20,25,26).

Son yıllarda çölyak hastalığının ortaya çıkış bulgularında değışiklik olduğu, ishal, karın ağrısı, gelişme geriliği gibi klasik bulgulardan çok belirtisiz ya da halsizlik, nöbet, davranış problemleri gibi tipik olmayan bulgularla tanı alan hasta sayısının arttığına dikkat çekilmektedir (23-26). Ülkemizde de çölyak hastalığı tanısı klasik olarak bebek ve çocuklarda malabsorpsiyon, gelişme geriliği ve risk grubunda olan çocuklarda düşünüldüğu için şışman çocuklarda şüphelenilmediği takdirde çölyak hastalığının kolayca atlanılabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle bu çalışmada kliniğimizde çölyak tanısı alan çocuklarda şışmanlığın sık olup olmadığınının saptanması ve glutensiz diyetin VKİ üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÇÖLYAK HASTALIĞI

2.1.1. Çölyak hastalığının tanımı

Çölyak hastalığı (ÇH) genetik yatkınlığı olan kişilerde gluten içeren yiyeceklerin yenmesi sonucu ortaya çıkan otoimmün bir enteropatidir. Gluten buğday ve diğer tahıllarda (arpa, yulaf, çavdar) bulunan bir proteindir.

Glutenin alkolde çözülebilen prolamin kısmı hastalığa neden olmaktadır. Çölyak hastalığı hem çocuklarda hem de erişkin yaş grubunda görülen ve yaşam boyu devam eden bir hastalıktır (27-28). Çölyak hastalığı için glutene duyarlı enteropati, gluten enteropatisi ve çölyak spru terimleri eş anlamlı olarak kullanılmaktadır (29).

2.1.2. Çölyak hastalığının tarihçesi

İlk kez Kapadokyalı Aretaeus ikinci yüzyılda ÇH'dan bahsetmiştir. Çölyak hastalığı terimi ilk kez Samuel Gee tarafından kullanılmıştır. Çölyak hastalığı özellikle 1-5 yaş arası çocukları etkileyen ancak tüm yaş gruplarında görülen bir sindirim bozukluğu olarak tanımlamıştır (30). İlk kez 1950 yılında William Kard Dicke tarafından ÇH'da glutenin zararlı etkisi gösterilmiş, 1950' li yılların ortasında tipik histopatolojik bulgular saptanmıştır. Hastalığın genetik zeminde olduğu 1965 yılında öne sürülmüştür. Glutene duyarlı antikorların 1970' li yıllarda keşfi ÇH'da önemli bir adım olmuştur. 1980' li yıllarda hastalığın ise İnsan Lökosit Antijeni (HLA) DQ2 ile ilişkisi gösterilmiştir. Doku transglutaminaz 1983 yılında ÇH'da otoantijen olarak keşfedilmiştir (31). Hastalığın histopatolojik bulguları 1999 yılında Marsh ve Oberhuber tarafından gözden geçirilmiştir (32).

2.1.3. Epidemiyoloji

Hastalık kızlarda erkeklerden daha sık görülür. Tarama sonuçları ÇH sıklığının tüm dünyada giderek artan bir eğri çizdiğini göstermektedir. Hastalığın sıklığı bölgesel farklılık göstermektedir (5).

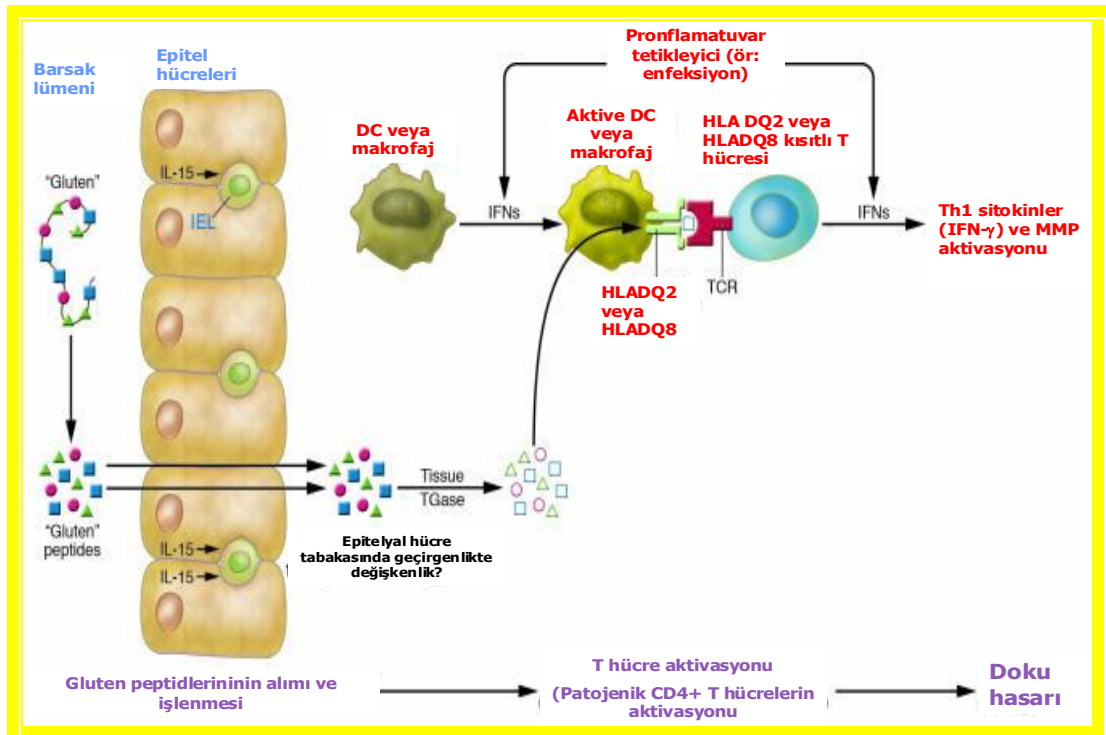
Dünyada çölyak hastalığının sıklığı %0,05-0,1 olarak bildirilmiştir (1,33). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ÇH sıklığı %0,9 (34) ve son bir çalışmaya göre ise %0,47 olarak saptanmıştır (2).

2.1.4. Çölyak hastalığının patogenezi

Hastalığın patogenezinde toksik etki, peptidaz eksikliği, aktin hipotezi, bazı viral enfeksiyonların üzerinde durulmuş, ancak bu faktörlerin patogeneizde rolü olmadığı gösterilmiştir. Günümüzde ÇH'nin patogenezinde esas olarak immunolojik mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. ÇH'nin genetik yatkınlığı olan kişilerde glutenin alınmasıyla tetiklenen immunolojik reaksiyonlar sonucu oluştuğu düşünülmektedir (35,36).

Hastalığın oluşumunda genetik faktörlerin önemli rolü olmakla beraber çevresel faktörlerin de önemi büyüktür. Diyetle gluten girmediği sürece hastalık görülmez. Bu nedenle hastalığın görülme sıklığı beslenmede buğdayın önemli yer tuttuğu toplumlarda artmıştır. Anne sütünün uzun süre verilmesi, anne sütü alırken ek gıdaların başlanması pek çok çalışmada yararlı bulunurken, viral enfeksiyonlar, gıda katkı maddeleri, sigara gibi çevresel etmenlerin hastalığın oluşumunda olumsuz etkileri olduğu düşünülmektedir (36). Bugün için önerilen anne sütünün ideal olarak uzun süre verilmesi ve 4-7. aylarda anne sütü alırken, gluten içeren tahıllı ek gıdalara başlanmasıdır (37). Çölyak hastaların birinci derece akrabalarında %10-20 arası, monozigot ikizlerde %70, benzer HLA doku yapıya sahip kardeşlerde %30 oranında ÇH 'nın görülmesi hastalığın oluşumunda genetik faktörlerin rol oynadığını göstermektedir (38). ÇH ile major histokompatibilite kompleksi (MHC) HLA sınıf 2 D genleri arasında kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir. Hastalığın %90-95'inde DR-3-DQ2 ve DR 5/7-DQ2 haplotipleri pozitifdir. Ancak

HLA tam uyumlu kardeşlerin %30-50'sinde hastalığın çıkması HLA dışı faktörlerinde genetik yatkınlıkta katkısı olabileceğini düşündürmektedir (39). Glutenin sindirim sistemine alınmasıyla ince bağırsak mukozasındaki immunolojik olaylar zinciri başlamaktadır. İmmunolojik yanıt CD4+ gluten duyarlı T hücrelerinin Th1/Th0 tipi bir inflamatuvar cevabı aktive etmesi ile başlar (40). Doku transglutaminaz (tTg) intrasellüler bir enzim olup mekanik irritasyon veya inflamasyona yanıt olarak inflamatuvar ve endotelial hücrelerden, fibroblastlardan salgılanır. Bu süreç tetiklendikten sonra buğdaydaki gluten gibi glutaminden zengin proteinlerle çapraz bağlantı oluşur. Bunun yanı sıra gluten içindeki glutamin artıkları glutamine deamide olurlar. Deaminasyon gluten peptidlerinde negatif yük oluşturur, bu da bu moleküllerin HLA DQ2 ve DQ8' e bağlanmalarını artırarak T hücrelerinin uyarıcı kapasitesini artırır. Gluten peptidlerinin HLA DQ2 ve DQ8 pozitif hücrelere sunulması ile immünolojik yanıt tetiklenir. Bu immün yanıt villus atrofiksi, kript hipertrofiksi ve ince bağırsak yüzey epitelinin hasarı ile sonuçlanır (38,40,41) .

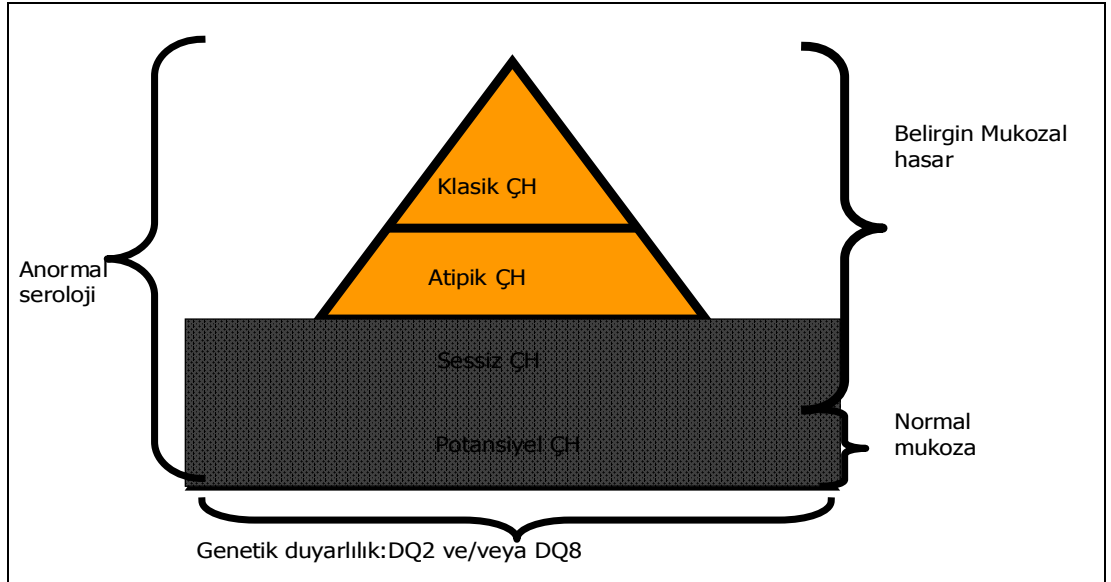


Şekil 2.1. Çölyak hastalığının patogenezi (42).

Hasarlanma ince bağırsakta en üst düzeydedir, ancak distal barsağı da farklı derecelerde etkiler.

2.1.5. Çölyak hastalığının klinik bulguları

Çölyak hastalığında klinik bulgular oldukça farklı ve değişkendir. Günümüzde ishal, karın şişliği, iştahsızlık gibi hastalık belirtileri artık gittikçe daha az görülmektedir (43). Serolojik testlerin kullanıma girmesiyle çok hafif bulguları olan hastalara bile tanı konulabilmektedir. Belirtili olgulara göre belirtisiz olguların daha fazla sayıda tanı alması hastalığın “buz dağı” modeline benzetilmesine sebep olmuştur (44,45).



Şekil 2.2. Çölyak hastalığının “buz dağı” görünümü (44,46).

ÇH’nın klinik tipleri

1. Tipik (Klasik) çölyak hastalığı
2. Atipik ÇH
3. Sessiz ÇH
4. Potansiyel ÇH
5. Latent ÇH

2.1.5.1. TİPİK (KLASİK) ÇH

Daha çok süt çocukları ve küçük çocuklarda, yaşamın 6-24. aylarında, diyetle glutenin girmesiyle ortaya çıkan, tipik olarak büyüme-gelişme geriliği, kronik ishal, karın şişliği, karın ağrısı, kusma, iştahsızlık, kas güçsüzlüğü ve hipotoni gibi gastrointestinal sistem (GİS) bulguları ile karakterizedir.

Diyetle alınan gluten miktarı ve bireyin immunolojik yanıtına göre haftalar, aylar sonra klinik bulgular ortaya çıkabilir. Dışkı tipik olarak cıvık, yağlı görünümde ve pis kokuludur. Emosyonel olarak bu çocuklar çok huzursuz, huysuz ve mutsuz olabilirler (43,44,46).

2.1.5.2. ATİPİK ÇH

Genellikle büyük çocuk ve erişkinlerde görülür. Malabsorbsiyon bulguları yoktur. Boy kısalığı, puberte gecikmesi, dermatitis herpetiformis, diş mine tabaka bozukluğu, tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, osteoporoz, artritis, aftöz stomatit, açıklanamayan transaminaz yüksekliği, nörolojik bozukluklar gibi belirti ve bulguların yanı sıra irritabl bağırsak hastalığını düşündüren dispeptik yakınmalar ve kabızlık gibi atipik intestinal belirtiler ile karakterizedir (43,46).

2.1.5.3. SESSİZ ÇH

Sessiz ÇH genellikle birinci derece yakınlarında ÇH olması nedeni ile tarama yapılırken, sağlam görünümlü ve herhangi bir yakınması olmayan bir çocukta veya erişkinde tipik çölyak enteropatisinin saptanmasıdır (43). Son yıllarda sessiz çölyak hastalarının çoğunda hafif, gözden kaçabilen hastalık bulgularının olduğu ve glutensiz diyet sonrası fiziksel ve psikolojik açıdan kendilerini daha iyi hissettikleri gösterilmiştir (46,47).

2.1.5.4. POTANSİYEL ÇH

Antiendomisyum antikor ve/veya anti tTg antikor pozitif olduğu halde bağırsak biyopsileri normal veya intraepitelyal lenfosit (İEL) artışı gibi minimal değişiklik gösteren olgulardır. Bu hastalar HLA DQ2 veya HLA DQ8 gibi ÇH ile uyumlu doku gruplarına sahiptirler ve ileri yıllarda ÇH olma riski taşırlar. Bu nedenle bu hastaların izlenmesi gerekmektedir. Yüz altı potansiyel çölyak hastasının 3 yıl süresince izlediği bir çalışmada hastaların %32' sinde antikor dalgalanması, %30,8' inde ise villus atrofi geliştiği gösterilmiştir (48).

2.1.5.5. LATENT ÇH

Çölyak hastalığı ile uyumlu HLA grubuna sahip; ancak enteropatisi olmayan, hayatlarının bir döneminde gluten duyarlı enteropatisi olan kişilerdir. Bu hastalarda çölyak hastalığı belirtileri olabilir, ya da olmayabilir. Benzer şekilde ÇH antikorları pozitif ya da negatif olabilir (46).

2.1.6. ÇÖLYAK HASTALIĞINA EŞLİK EDEN HASTALIKLAR VE SENDROMLAR

Otoimmün hastalıklar, IgA eksikliği ve bazı genetik sendromlarla çölyak hastalığının birlikteliği bilinmektedir.

Tip 1 Diabet Mellituslu (DM) çocuklarda ÇH sıklığı %4,5-7,4 olduğu bildirilmiştir (49). Otoimmün tiroidit olan hastalarda ÇH sıklığının 6-7 kat artmış olduğu gösterilmiştir (50).

Çölyak hastalığı ile bir arada görülebilen birçok genetik sendromdan en iyi araştırılan Down sendromudur. Down sendromunda ÇH sıklığı %3,2-10,3 arasında bildirilmiştir (51).

Tablo 2.1. Çölyak hastalığına eşlik eden hastalıklar ve sendromların sıklığı (52,53).

	Sıklık (%)
Otoimmün hastalıklar	
-Tip 1 DM	4,5
-Otoimmün hepatit	3-6
-Otoimmün tiroidit	3,3
-Sjögren sendromu	4-12
-Addison hastalığı	5
Selektif IgA eksikliği	7,7
Genetik sendromlar	
-Down sendromu	5-12
-Turner sendromu	6,4
-Williams sendromu	9,5

2.1.7. Çölyak hastalığının tanısı

Çölyak hastalığı tanısı günümüzde Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Derneğinin (ESPGHAN) 2012 yılında gözden geçirilmiş yeni önerileri doğrultusunda konulmaktadır. Çölyak hastalığı tanısında basit puanlama sistemi önerilmektedir. Buna göre çölyak hastalığı tanısı konulması için toplam 4 puan gereklidir (46). (**Tablo 2.2**)

Tablo 2.2. Çölyak hastalığı tanısında ESPGHAN’ nın önerdiği basit puanlama sistemi

Belirtiler	
Malabsorpsiyon sendromu	2
ÇH ile ilgili diğer belirtiler ya da Tip 1 DM ya da 1. derece yakınlarında ÇH varlığı	1
Belirtisiz	0
Serum antikorları	
EMA pozitifliği ve/veya anti-TG2 antikorların normalin üst sınırından 10 kat yüksek olması	2
Anti- TG2 antikorların düşük pozitifliği veya izole anti- DGP pozitifliği	1
Serolojik testler yapılmamış	0
Serolojik testler yapılmış ancak tüm çölyak hastalığına özgü antikorlar negatif	-1
HLA	
Tam HLA-DQ2 (cis ya da trans) ve ya HLA DQ8 heterodimerlerinin pozitifliği	1
HLA yapılmamış ya da %50 HLA DQ2 pozitifliği (sadece HLA-DQR1_0202)	0
HLA DQ2 ve HLA DQ8 negatifliği	-1
Histoloji	
Marsh 3b ya da 3c (subtotal villus atrofi, düz mukoza)	2
Marsh 2 ya da 3a (orta derecede villus atrofi / kript hipertrofi oranı) ya da Marsh 0-1 $\oplus$ barsak TG2 antikorların pozitifliği	1
Marsh 0-1 ya da biyopsi yapılmamış	0

(**Anti-TG2:** Anti-doku transglutaminaz 2, **Anti-GDP:** Anti-deamine giladin peptid)

Tipik ve atipik bulguları ÇH düşündüren olgularda ilk aşamada serolojik testler yapılmalıdır. Serolojik testler tarama amaçlı kullanılan en değerli yöntemlerdir. Bu testlerle besinlerdeki proteinlere ve bağırsak mukozasındaki yapısal proteinlere (endomisyum, retikülin, transglutaminaz) karşı oluşmuş antikorlar aranmaktadır. Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testler **Tablo 2.3’** de verilmiştir.

Tablo 2.3. Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testler

Serolojik testler		Yöntem
Antigliadin Antikor(AGA)	IgA/IgG	ELİSA
Anti Endomisyum Antikor (EMA)	IgA/IgG	IFA, ELİSA
Antiretikülin Antikor (ARA)	IgA/IgG	IFA
Doku Transglutaminaz Antikor (tTg)	IgA/IgG	ELİSA, IKY

(**ELİSA** : Enzyme Linked Immuno Sorbent Assey, **IFA** : Immuno Fluorescence Assey, **IKY** : İmmuno Kromatografik Yöntem)

Bu testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü bir çok çalışmada belirlenmiştir. (**Tablo 2.4**). Standardizasyon belirleme çalışmalarında EMA ve tTg IgA antikorlarının AGA IgA ve IgG antikorlara karşı üstün olduğu gösterilmiştir (54,55).

Tablo 2.4. Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testlerinin güvenilirliği

ÇH antikorları	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
AGA IgG	75-100	42-98
AGA IgA	53-100	65-100
EMA IgA	75-98	96-100
tTg IgA	98,5	98

Çölyak hastalığı tanısında en duyarlı olan test immunofloresan yöntemi ile bakılan EMA testidir (55). Ancak uygulanmasının daha zor, maliyetinin daha yüksek olması ve özel eğitilmiş laboratuvar elemanlarına gereksinim duyulması nedeniyle çok gerekli olmayınca tercih edilmemektedir. Anti tTg antikorları ELİSA, immunokromatografi yöntemi gibi farklı yöntemlerle çok hızlı ve kolay sonuç vermesi, ucuz olması ve güvenilirliğinin yüksek olması nedeniyle taramada veya şüpheli olguların saptanmasında kullanılması önerilen testtir (46,56).

Gerek EMA gerek tTg IgA yapısındaki antikorların 2 yaş altındaki çocuklarda ve IgA eksikliği olan hastalarda güvenilirliği düşüktür ve yalancı negatif sonuç alma olasılığı yüksektir. Bu durumlarda IgG yapısındaki antikorların bakılması tercih edilmektedir (57).

Çölyak hastalığı tanısında altın standart yöntem ise ince bağırsak biyopsisidir. Günümüzde pozitif seroloji varsa veya serolojik testler açık tanısal değilse ancak kuvvetli klinik şüphe varsa ince bağırsak biyopsi yapılması önerilmektedir (46,58). Biyopsi hasta gluten içeren diyet alırken yapılmalıdır. Bulbus ve distal duodenumdan yamalı tutulum göz önünde bulundurarak çoklu örnek alınmalıdır. Çölyak hastalığında görülen biyopsi bulguları ÇH'nı destekler ancak patogonomonik değildir. Çölyak hastalığında görülen tipik biyopsi bulguları IEL artışı, kript hiperplazisi ve “düz mukoza” olarak tanımlanan total villus atrofisidir (59). Bu bulgular otoimmün enteropati, inek sütü alerjisi, rota virus enfeksiyonu ve giardiaziste de görülebilir (59). Histopatolojik tanı için Marsh kriterleri esas alınmakla birlikte bazı değişikliklerin yapılması önerilmektedir ve modifiye tanı kriterleri söz konusudur (32,60).

Tablo 2.5. Çölyak hastalığının histopatolojik sınıflanması (60)

	Marsh	Marsh	Marsh	Marsh III			Marsh
	0	I	II	a	b	c	IV
IEL artışı (IEL/100enterosit)	<30/100	>30/100	>30/100	>30/100	>30/100	>30/100	<30/100
Kript Hiperplazisi	-	-	+	+	+	+	-
Villus atrofisi	-	-	-	Parsiyel	Subtotal	Total	Total

Tanı koyma süresinde hastalığa özgü yukarda anlatılan tetkiklerin yanı sıra hematolojik, biyokimyasal, radyolojik ve laboratuvar incelemeler de yapılır.

2.1.8. Çölyak hastalığının ayırıcı tanısı

İnek sütü protein intoleransı, giardiazis, inflamatuvar bağırsak hastalığı, eozinofilik gastroenterit, immun yetmezlik durumlar, bakteriyel aşırı çoğalma başta olmak üzere diğer malabsorbsiyon sendromları ve etiyolojisi kesin olarak bilinmeyen daha pek çok durumda ayırıcı tanıda ÇH olasılığı düşünülmelidir (61).

2.1. 9. Çölyak hastalığının tedavisi

Tedavi ömür boyu sürecek glutensiz diyetdir. Glutensiz diyet sıkı bir şekilde uyulması hastalığın prognozu açısından önemlidir. Çölyak hastalarının buğday, arpa, çavdar ve yulaf içeren ürünleri tüketmemesi gereklidir. Toksik prolamin düzeyi en düşük olan yulafın diyetle sokulması konusunda çalışmalar olmakla beraber bu konuda henüz kesin bir fikir birliği yoktur (52).

Glutensiz diyetdeki ana tahıl grubunu gluten ve diğer toksik prolamenleri içermeyen pirinç ve mısır oluşturur. Tanı alan hastalarda glutensiz diyet yanısıra eksikliği saptanan vitamin ve diğer besin öğeleri destekleyici tedavi olarak eklenir. Bağırsak epitelinin hasarına bağlı gelişen sekonder disakkaridaz eksikliği için bağırsak mukozası düzelene kadar ilk haftalarda süt, süt ürünleri, meyve ve meyve sularından kaçınılmalıdır (61).

Glutensiz diyet başlandıktan sonra 1-2 haftada klinik bulgular düzelmeye başlarken, mukozal histolojinin düzelmesi 6 ayı bulur. Tanıda pozitif olan özgün antikorlar gluten kesildikten sonra 6 ay-1 yıl arasında negatifleşirler (33).

Glutensiz diyetle uyum oranı, değerlendirme yöntemine ve tanımına bağlı olarak çeşitli çalışmalarda % 42-91 olarak bildirilmiştir (62).

2.1.10. Çölyak hastalığının komplikasyonları

Uzun süre tanı almayan veya glutensiz diyetle uymayan hastalarda görülen en önemli komplikasyonlar otoimmün hastalıklar, osteoporoz ve T hücreli lenfoma gibi malignitelerin ortaya çıkmasıdır. Komplikasyonlar tipik olarak yıllar sonra genellikle erişkin yaşlarda ortaya çıkar. Çölyak hastalarında intestinal lenfoma yanı sıra gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde adenokarsinom gelişme riski de artmıştır (63).

2.1.11. Çölyak hastalığının prognozu

Glutensiz diyetle uyum gösteren hastalarda prognoz oldukça iyidir. Yaşam kalitesi diyetle uyum gösteren hastalarda sağlıklı kişilerden farklı değilken, diyetle uyum göstermeyen hastalarda düşüktür (64).

2.1.12. Çölyak hastalığının uzun dönem izlemi

ÇH tanısı alan çocukların düzenli aralıklarla takibi ve glutensiz diyetle uyumlarının sorgulanması önerilmektedir. Besin eksiklikleri açısından tanıdan 6 ay sonra hastanın yeniden tetkik edilmesi, sonra ise yıllık izlenmesi önerilmektedir (65). Tanı anında kemik mineral dansitesinin düşük saptanan hastaların aralıklı olarak izlemi önerilmektedir (66). İzlem sırasında diyet tedavisine yanıt ve çölyak hastalığının aktivitesini değerlendirmede tanı sırasında kullanılan serolojik testlerden yararlanılır. Antikor titrelerindeki düşüşün ve negatifleşmenin tedaviye uyumun ve iyileşmenin dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilebileceği bildirilmiştir (67).

2.2. ŞİŞMANLIK

2.2.1. Şişmanlığın tanımı

Şişmanlık (obezite) ve aşırı kilolu olma (overweight) günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Günümüzde şişmanlığın sıklığı her yaş grubunda artmaktadır.

Obezite, Latince iyi beslenmiş anlamına gelen “obezus” sözcüğünden türetilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından vücut kompozisyonunda insan sağlığını olumsuz etkileyen düzeyde yağ miktarının artışı olarak tanımlanmıştır (68).

2.2.2. Şişmanlığın saptanma yöntemleri

Vücut yağ miktarı ve dağılımını değerlendirmek için kullanılan uygulanabilirliği, maliyeti ve doğruluk dereceleri farklı yöntemler bulunmaktadır.

- 1) Vücut yağ oranı
- 2) Vücut kitle indeksi
- 3) Bel-kalça oranı
- 4) Cilt kalınlığı
- 5) Biyoelekteriksel empedans
- 6) Potasyum izotopu (K40)
- 7) Hidrodansitometre
- 8) Dual Enerji-X-Ray Absorbsiyometri
- 9) Bilgisayarlı tomografi veya magnetik rezonans görüntüleme

Şişmanlık yaygın bir sorun olduğu için değerlendirilmesinde kullanılan yöntemin ucuz, kolay, tekrarlanabilir ve çocuklar için uygun olması gereklidir.

Klinik olarak şişmanlığı tanımlamak için kilonun, boyun karesine

oranlaması (kg/m^2) ile elde edilen VKİ kullanılır. Vücut kitle indeksi yağ miktarının genel bir göstergesi olup yağ dağılımı hakkında bilgi verir. Çocuklarda yaşla birlikte değişkenlik gösterdiğinden yaş ve cinse göre hazırlanan VKİ eğrileri kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün çocukluk çağında VKİ değerlendirilmesi **Tablo 2.6'** da verilmiştir (68).

Tablo 2.6. Çocuklarda VKİ percentil değerlendirilmesi

VKİ percentilleri	Tanımlama
< %5	Beslenme yetersizliği
%5-85	Normal
%85-95	Şişmanlık riski taşıyan (kilolu)
%95-99	Şişman
> % 99	Ciddi şişman

Her toplum kendi VKİ percentil değerlerini kullanmalıdır. Çünkü şişmanlık oranının %12,5' lere ulaştığı Amerika çocuklarının 85. percentil VKİ değeri, Brezilya çocuklarının 95. percentil VKİ değerine, İngiliz çocuklarının ise yaklaşık 90. percentil değerine uymaktadır (69). Altı – 18 yaş Türk çocuklarının VKİ referansları 2006 yılında yayınlanmıştır (70).

2.2.3. Şişmanlığın epidemiyolojisi

Şişmanlığın tüm dünyada sıklığı %8,2 hesaplanmaktadır (71,72). ABD'de erişkinlerin 1/3'ünün (%33,3) (73) çocuk ve ergenlerin ise %17' sinin şişman olduğu bildirilmiştir (74). Avrupa' da erişkinlerde şişmanlık sıklığının %6-31, çocuk ve ergenlerde ise %5-25 olduğu gösterilmiştir (75) .

Ülkemizde yapılan çalışmalarda çocuklarda aşırı kilolu olma sıklığı %10,3-13,3, şişmanlık sıklığı ise %1,6-6,8 olarak saptanmıştır (9-11).

2.2.4. Şişmanlığın etiyoloji ve patogenezi

Şişmanlık enerji alımı ve harcanması arasında dengesizliğin bir sonucu olarak meydana gelmektedir. Şişmanlığın ortaya çıkmasında genetik, çevresel, sosyokültürel ve davranışsal faktörler rol oynamaktadır.

2.2.4.1. Nöroendokrin nedenler

Endokrin nedenler şişmanlık nedenlerinin en az rastlanan nedenlerinden birisidir. Hayvan çalışmalarında hipotalamusun ventromedüller bölgesindeki lezyonların hiperinsulinizm, hiperfaji ve şişmanlığa neden olduğu gösterilmiştir (76). İnsanlarda bu bölgenin tümör, travma, iltihap gibi lezyonlardan etkilenmesi hipertrofik tipte bir şişmanlığa neden olur (77). Cushing sendromu, hipotiroidi, hiperinsulinizm şişmanlığa neden olabilen endokrin nedenler arasındadır (78). Şişmanlıkta rolü olan bir diğer önemli hormon leptindir. Leptin beyaz yağ hücrelerinden üretilir. Leptin hipotalamustaki reseptörler aracılığı ile vücutta enerji harcanmasını artırarak yağ dokusunun azalmasına neden olur. Şişman çocuklarda leptin düzeyi yüksektir; bu durum şişmanlarda leptin direnciyle açıklanmaktadır (79).

2.2.4.2. Genetik faktörler

Şişmanlık ailesel bir eğilim gösterir. Çocuğun şişman olma riski, her iki ebeveyn şişman ise %80, sadece birisi şişman ise %40, her ikisinde şişman değilse %14'tür (78). Bazı genetik ve kromozomal anormallikler şişmanlık gelişmesinde ana etmenler iken çevresel faktörlerin bazıları genleri etkileyerek şişmanlığa neden olabilir. Prader-Willi, Bardet-Biedl gibi bazı genetik sendromlar ile şişmanlık arasında ilişki bulunmuştur. Yapılan değişik çalışmalarda şişmanlığın %20-80 oranında genetik nedenlerle ortaya çıktığı gösterilmiştir. Birçok genin şişmanlık ile birlikteliği görülmüş ve şişmanlığın poligenik olduğu sonucuna varılmıştır. Nadir olarak leptin reseptör geni, PPAR- γ reseptör geni ve TNF- α geni gibi tek gen mutasyonu bazı şişmanlarda saptanmıştır (80). Pro-opiomelanokortin (POMC) ön

hipofiz, hipotalamus ve deride oluşan 5 biyolojik aktif peptidin öncüsüdür. POMC nöronların aktivasyonu sonucu, gıda alımını azalttığı ve enerji harcamasını arttığı gösterilmiştir. Son yıllarda POMC geninde işlev kaybına yol açan mutasyonların da şişmanlığa neden olduğu gösterilmiştir (81). Melanokortin-4 reseptör (MC4R) eksikliği çocukluk döneminde başlayan ciddi şişmanlık nedenlerin başında gelmektedir. Bugüne kadar MC4R geninde 150’ den fazla mutasyon saptanmıştır (82).

2.2.4.3. Çevresel faktörler ve şişmanlık gelişimi için risk faktörleri

Pozitif enerji bilançosunun olmadığı, yetersiz kalori alındığı ve ya yeterli fizik aktivitenin bulunduğu koşullarda yağ dokusu artışı gerçekleşemez. Çevresel faktörler bu anlamda şişmanlık gelişimi için son derece önemlidir (83). Anne sütünden erken kesme ve katı gıdalara zamanından önce başlama, biberonla beslenme bebeklik dönemindeki risk faktörleridir. Okul öncesi ve ergenlik döneminde enerji alımı ve tüketimi arasındaki dengesizlikler aşırı yağlanma ile sonuçlanabilmektedir. Düşük sosyo-ekonomik düzey, kısa uyku süresi, sedanter yaşam, “fast food” tarzı hızlı ve yüksek kalorili gıda tüketiminin artması şişmanlık gelişimini etkileyen çevresel faktörler arasında sayılabilir (83,84).

2.2.4.4. Diğer faktörler

Bazı ilaçlar özellikle psikoaktif ve hormon ilaçları kilo aldırırlar. Bu ilaçlar içinde antipsikotikler, antidepresanlar, antiepileptikler, glukokortikoidler, antidiyabetikler sayılabilir (85).

2.2.5. Şişmanlığın yol açtığı sağlık sorunları

Şişmanlığın çeşitli hastalıklarla ilişkisi bilinmekte olup, morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır. Komplikasyonların sıklığı ve ciddiyeti şişmanlığın derecesi ile ilgilidir. Hiç sigara içmemiş 45-54 yaş arası yaklaşık 100,000 kadın ve 25,000 erkekte yapılan bir araştırmada VKİ> 29 olanlarda kardiyovasküler mortalitenin 2 kat, VKİ> 32 olanlarda ise 4 kat arttığı bildirilmiştir

(86). Bir başka araştırmada VKİ> 30 olduğunda kardiyovasküler, kanser ve diğer nedenlere bağlı ölüm oranlarında artış olduğu gösterilmiştir (87). şışmanlığın en önemli komplikasyonlarından birisi, ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan “metabolik sendrom” dur. Metabolik sendrom, insulin direnci, şışmanlık, hipertansiyon, dislipideminin birlikte görüldüğü, diyabet ve ateroskleroza yol ačan metabolik değişiklikleri içeren bir bozuklukdur. Metabolik sendromunun patogeneğinde en önemli faktör olan insulin direnci, plazmada normal konsantrasyonda bulunan insulinin, periferik glukoz alımını yeteri kadar uyaramaması, karaciğerden glukoz ve VLDL üretimini baskılayamama durumudur (69). Metabolik sendrom sıklığı ABD’li şışman ergenlerde %28,7-49,7 olarak bildirilmiştir (88,89). Ülkemizde yapılan araştırmalarda, şışman çocuk ve ergenlerde metabolik sendrom sıklığı %11,8-38,9 arasında farklı oranlarda bildirilmiştir (11,90,91). Çocukluk çağında şışmanlığın yol açtığı sağlık sorunları **Tablo 2.7** ‘de özetlenmiştir (78).

Tablo 2.7. Şişmanlığın yol açtığı sağlık sorunları

Kardiyovasküler	Hipertansiyon Sol ventrikül hipertrofisi Derin ven trombozu
Endokrin	Hiperinsulinemi ve insulin direnci Tip 2 DM Hiperkolosterolemi, hipertrigliseremi Adet düzensizliği Polikistik over sendromu
GİS	Gastroözofageal reflü hastalığı Safra taşı Alkolik olmayan karaciğer yağlanması Hepatik fibrozis Siroz
Nörolojik	Psödotümör serebri
Ortopedik	Femur başı epifizlerinde kayma Tibia vara Osteoartrit
Psikososyal	Vücut dış görünüşü ile ilgili kaygı, takıntı Progresif geri çekilme Özgüven düşüklüğü Depresyon Yorgunluk
Pulmoner	Bronş hiperaktivitesi Astım alevlenmesi Obstrüktif uyku apnesi Dispne
Dermatolojik	Akantozis nigrikans Strialar

2.2.6. Şişmanlık tedavisi

Multidisipliner olarak ele alınmalı ve tedavi planlanmalıdır. Tedavi seçimi şişmanlığın derecesine göre yapılmalıdır. Genellikle dirençli olgularda psikianaliz tedavi, aile terapisi, nutrisyonel tedavi ve altta yatan depresiyonun farmakolojik ilaçlar ile tedavisi kombine edilerek planmalıdır. Acil hedeflerden birisi hastanın kilo alımının duraklatılmasıdır. Uzun süre hedeflenen ise yaşam kalitesinin artırılması ve şişmanlığa bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır (92).

2.2.6.1. Diyet

Çocuklarda şişmanlığın tedavisinde ilk olarak diyet düzenlenmesi gerekmektedir. Kalori ihtiyacı büyüme sürecinde olan yaş gruplarında çok kısılmadan yapılması gereklidir. Bu nedenle sıkı diyet programlarından kaçınılmalıdır. Normal büyüme ve gelişmeyi sağlayacak şekilde beslenmenin düzenlenmesi ve her ekonomik düzeyden çocuğun uygulayabileceği, uygun bir program oluşturulması esastır. Beslenmenin düzenlenmesinde en önemli noktalardan biri öğün atlanmaması, bir diğeri az miktarda, sık aralarla beslenme ve televizyon karşısında yemek yeme davranışının engellenmesidir (93,94).

2.2.6.2. Egzersiz

Sağlıklı beslenmenin yanı sıra fiziksel aktivite ve egzersiz programları şişman çocuklarda ihmal edilmemelidir. Yaşam tarzı değişikliği ana hedeftir. Ağır egzersiz programlarının uygulanması doğru değildir. Her gün en az 45-60 dk orta derecede fiziksel aktivite yapması önerilmektedir. Televizyon izlenmesi, bilgisayarda oyun oynamak, video oyunları gibi sedanter aktiviteler sınırlanmalıdır (92).

2.2.6.3. İlaç tedavisi

Glukoz intoleransı ve hiperinsulinizmi olan şişman çocuklarda 4-6 aylık yoğun yaşam değişikliği (diyet, egzersiz, davranış değişikliği) içeren bir programda başarı sağlanamazsa oral antihiperglisemik ilaçlar tedaviye eklenebilir. Tip 2 DM gelişme durumunda ise uygun yaşam tarzı ve beslenme düzeninin yanı sıra hastanın durumuna göre insulin ya da oral antihiperglisemik ilaçlar tedavide kullanılmaktadır (95,96). Çocukluk yaş grubunda şişmanlık tedavisinde ilaç kullanımı çok uygun değildir. Erişkinlerde şişmanlık tedavisinde kullanılan Fenfluramin, Phenteramin, Sibutraminin yan etkileri nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır. Gastrointestinal lipaz inhibitörü olan Orlistat karaciğer üzerinde ciddi yan etkileri olduğu gösterilmesine rağmen bu konuda araştırmalar devam etmektedir (97).

2.2.6.4. Cerrahi tedavi

Cerrahi tedavi ciddi şişmanlığı olan ($VKİ > 50 \text{ kg/m}^2$) olan ve iskelet olgunlaşması tamamlanmış ergenlerde (kızlarda > 13 yaş, erkeklerde > 15 yaş) uygulanması önerilmektedir. Ergenlerde tercih edilen bariatrik yöntemler Roux-en-Y, gastrik by-pass ve ayarlanabilen mide bandı konulmasıdır. Bu yöntemlerle erken doyma hissi sağlayarak gıda alımı kısıtlanır (98,99).

2.3. ÇÖLYAK HASTALIĞI VE ŞİŞMANLIK

Çölyak hastalığı ve şişmanlık birlikteliğine 1980' lı yılların başlarında erişkin vaka raporlarında dikkat çekilmiştir. İlk kez 1980 yılında Owen ve ark. tarafından çölyak hastalığı ve şişmanlık birlikteliği bildirilmiştir (100). Ciddi şişmanlığı olan 28 yaşındaki bir kadında jejunoileal by-pass sonrasında ishal, kusma ve kilo kaybı geliştiği, glutensiz diyet tedavisi ile belirtilerin ve jejunal mukozanın normale geldiği gösterilmiştir (100).

Logan ve arkadaşları 1982 yılında ciddi şişmanlık nedeniyle jejunoileal by-pass ameliyatı yapılan 49 yaşındaki kadın hastanın jejunum biyopsisinin subtotal villus atrofisi, kript hiperplazisi, İEL artışı ve lamina propriada plazma hücre inflamasyonundaki artış ile ÇH ile uyumlu olduğunu bildirmişlerdir (101).

Şişman çocuklarda da ÇH görülebileceği ilk kez 1987 yılında Conti ve ark. tarafından gösterilmiştir (17). Ailesinde ÇH öyküsü bulunan, tekrarlayan karın ağrısı olan şişman bir çocukta ÇH saptanmış ve şişmanlığın ÇH'ni dışlayamayacağı bildirilmiştir. İzleyen yıllarda yayınlanan vaka raporlarında çölyak hastalarının her zaman ince yapılı, zayıf olmadığına ya da kilo kaybı ile başvurmayaacağına, şişman hastalarda da çölyak hastalığı görülebileceğine dikkat çekilmiştir (17-20,25,26).

Erişkinlerde ÇH ve şişmanlık birlikteliğine dikkat çeken vaka raporlarının ardından çeşitli çalışmalarda çölyak hastalığında şişmanlık sıklığı ve glutensiz diyetin VKİ üzerindeki etkileri araştırılmıştır. West ve ark, 3590 erişkin çölyak hastasının %3,9' unun şişman , %17' sinin ise aşırı kilolu olduğunu göstermişlerdir (14). Erişkinlerde yapılan bir başka çalışmada ise 215 çölyak hastasının % 16'sının tanı anında aşırı kilolu olduğu, glutensiz diyet sonrası ise hastaların %60' ında VKİ'de azalma olduğu gösterilmiştir (13). Dickey ve ark. erişkin çölyak hastalarının % 39' nun tanı anında aşırı kilolu ,%13' nün ise şişman olduğunu bildirmişlerdir (12). Araştırmacılar 2 yıllık glutensiz diyet sonrası hastaların yaklaşık % 82'sinde kilo alımı olduğu, bu durumun bağırsak emiliminin düzelmesi

ile ilgili olduğunu öne sürmüşlerdir (12). Son yapılan bir çalışmada ise 369 erişin çölyak hastası geriye dönük olarak taranmış ve hastaların %11'nin tanı anında şişman olduğu, % 15,2'sinin ise aşırı kilolu olduğu saptanmıştır (16). Glutensiz diyetle hastaların hepsinde belirtilerin düzeldiği ve şişman hastaların %6,8'inde VKİ'de artış olduğu gösterilmiştir (16).

Çocuklarda bu konu ile ilgili bilgi birikimi sınırlıdır, şimdiye kadar 6 vaka raporu ve 4 araştırma raporu yayınlanmıştır (17-26). Bu çalışmaların birisi yakın zamanda ABD'de yapılmış olup 143 çölyak hastalığı olan çocuk geriye dönük olarak taranmış ve hastaların %5'inin tanı anında şişman olduğu saptanmıştır (21). Şişman çocuklarda en sık görülen belirtilerin karın ağrısı ve ishal olduğu bildirilmiştir. Glutensiz diyetle hastaların hepsinde belirtilerin düzeldiği ve şişman hastaların yarısında VKİ'de artış olduğu gösterilmiştir (21). İtalya'da yapılan diğer bir çalışmada ise 149 çocuk çölyak hastası geriye dönük olarak taranmış ve hastaların %11'inin tanı anında şişman, %3'ünün ise aşırı kilolu olduğu saptanmıştır (22). Glutensiz diyetle hastaların hepsinde belirtilerin düzeldiği ve şişman hastaların %21'inde VKİ'de artış olduğu bildirilmiştir (22). İtalya da yapılan yeni bir çalışmada ise ÇH tanısı alan 293 çocukta glutensiz diyet başlanmadan önce şişmanlık sıklığı araştırılmış, hastaların %9,5' unda şişmanlık saptanmıştır (23).

Vaka raporlarında ve çalışmalarda beslenme durumunun düzelmesi için, hastanın ailenin ısrarı ile yüksek kalorili diyet alması için zorlanması ya da glutensiz diyetin pahalı ve tadının lezzetli olmaması nedeniyle yağlı ve yüksek enerji içeren yiyecek ve içecek tüketiminin artması sonucunda glutensiz diyet sonrası hastalarda VKİ'de artış olduğu bildirilmiştir (17-19).

Son yıllarda ülkemizde de şişman çocuklarda çölyak hastalığı görülebileceğine dikkat çeken 2 vaka raporu yayınlanmıştır (24,25). Arslan ve ark. 2009 yılında 7 yaşında şişman, direngen demir eksikliği anemisi olan kız çocuğunda çölyak hastalığı saptadıklarını bildirmişlerdir (25). Balamtekin ve arkadaşları 21 aylık çölyak hastalığı olan bir kız çocukta 14 yaşında şişmanlık geliştiğini, 17 yaşındaki şişman bir kız çocuğunda da tipik olmayan GİS belirtileri

ile çölyak hastalığı tanısı koyduklarını bildirmişler (24). Balamtekin ve arkadaşları tarafından yakın bir zamanda yayınlanan, 220 çölyak hastasının geriye dönük tarandığı bir araştırmada hastaların sadece birinde (%0,45), tanı anında VKİ %95' in üstünde olduğu bildirilmiştir (102). Son yıllarda çölyak hastalığının ortaya çıkış bulgularında değişiklik olduğu, ishal, karın ağrısı, gelişme geriliği gibi klasik bulgulardan çok belirtisiz ya da halsizlik, nöbet, davranış problemleri gibi tipik olmayan bulgularla tanı alan hasta sayısının arttığına dikkat çekilmektedir (23-25).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma çölyak hastalığı tanısı alan çocuklarda şişmanlık sıklığının saptanması ve glutensiz diyetin VKİ'ne etkisini araştırmak amacıyla yapılan geriye dönük bir araştırmadır. Bu araştırmanın örneklemini 1999-2010 tarihler arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji kliniğinde 1990 yılında yayınlanan ve 2012 yılına kadar kullanımda olan ESPGHAN kriterlerine göre çölyak hastalığı tanısı almış (103), glutensiz diyet tedavisi başlanmış ve en az bir yıl süre ile izlenmiş hastalar oluşturmuştur. Çölyak hastalığı tanısı, çölyak hastalığını düşündüren öykü ve klinik bulguların olması, serolojik testlerin (tTg ve/veya EMA) pozitif olması ve ÇH düşündüren histopatolojik bulguların olmasına dayanılarak konulmuştur. İnce barsak biyopsisi yapılmayan ya da yetersiz olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Her bir hastanın demografik bilgileri, tanı anındaki belirti ve bulguları, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları çölyak serolojisi, ince bağırsak biyopsisi ve glutensiz diyet başlandıktan bir yıl sonraki belirti, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları ile diyetle uyumları dosya bilgilerinden kaydedilmiştir. Hastalar doğum ağırlığına göre, 2500 gramdan düşük olanlar “düşük doğum ağırlığı” ve 2500 – 4000 gram aralığında olanlara ise “normal doğum ağırlığı” olarak iki gruba ayrılmıştır. Hastalar yaş gruplarına göre 2 yaş altı, 2-5 yaş, 5-12 yaş, >12 yaş olarak dört gruba ayrılmıştır.

Çölyak hastalığı tanısı alan hastalar başvuru sırasındaki yakınmalarına göre klasik (ishal, GIS belirtileri ön planda olan hastalar), atipik (ishal ve malabsorpsiyon belirtileri olmayan) ve sessiz (klinik belirti ve bulgusu olmayan hastalar) ÇH olarak 3 grupta değerlendirilmiştir. İnce bağırsak biyopsileri AÜTF Patoloji Ana Bilim Dalında Modifiye Marsh kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Duodenal biyopsiler villöz atrofi derecesine göre Marsh I/II (villöz atrofi yok), Marsh IIIa (parsiyel atrofi), Marsh IIIb/c (subtotal/total atrofi) olarak sınıflandırılmıştır.

Vücut ağırlığı kilogram (kg), boy santimetre (cm) olarak ölçülmüş, Tanner-Whitehouse standartları kullanılarak aşağıdaki formüle dayanılarak boy ve vücut ağırlığı standart deviasyon skorları (SDS) hesaplanmıştır (104). BoysDS< -2 olması boy kısalığı olarak kabul edilmiştir. Ağırlık SDS< -2 olması düşük kilolu olarak kabul edilmiştir. Büyüme hızı SDS< -1 olması anormal büyüme hızı olarak kabul edilmiştir.

$$SDS = \frac{\text{Hastaya ait değer-yaşa ve cinse göre ortalama(50.persentildeki değer)}}{\text{yaşa ve cinse göre standart deviasyon}}$$

VKİ vücut ağırlığının (kg) boyun karesine (m²) bölünmesi ile hesaplanmıştır. Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezinin (CDC) VKİ çizelgesi kullanılarak değerlendirilmiştir (105). Vücut kitle indeksi DSÖ'nün sınıflama kriterlerine göre değerlendirilmiştir (68). Buna göre yaşa ve cinsiyete göre, VKİ'nin % 5' in altında olması düşük kilolu, VKİ' nin %5 ile %85 arasında olması normal kilolu, VKİ' nin < % 85 ancak <% 95 olması kilolu için riskli, VKİ >% 95 olması ise şişman olarak kabul edilmiştir.

Demir eksikliği anemisi ferritin düzeyinin 12 mg/dl altında olması ve Hb değerinin yaşa göre 2 standart deviasyondan daha düşük olarak tanımlanmıştır (106). Çinko düzeyi 64-118 µg/dl, vitamin B12 düzeyi 140-700 pg/ml, folik asit düzeyi 1.8-9 ng/ml, albumin düzeyi 3.5-5.2 gr/dl, Aspartat aminotransferaz (AST) 15-50 U/L, Alanin aminotrasferaz (ALT) 10-35 U/L, Alkalen fosfataz (ALP) 130-560 U/L, kalsiyum düzeyi 8.8-10.8 mg/dl, parathormon düzeyi 9-52 pg/ml arasında ise normal kabul edilmiştir. Albumin düşüklüğü olan olgularda düzeltilmiş total kalsiyum düzeyi hesaplanarak değerlendirmeye alınmıştır. Serum IgA düzeyi yaş grubunun normalleri ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Serum IgA düzeyinin yaşa göre 2 SDS altında olması IgA düşüklüğü olarak kabul edilmiştir (107). Kemik mineralizasyon ölçümünde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalında Hologic Discovery A cihazı ile Dual Enerji-X-Ray Absorptiometri (DEXA) yöntemi ile yapılmıştır. Olguların lomber 2,3 ve 4 vertebra KMD' lerinin

ortalaması (L 2-4) AÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Pediatrik Endokrin Bilim Dalında daha önceden yapılan bir tez çalışmasındaki yaş ve cinsiyet uyumlu 143 çocuğu içeren kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır (108). Yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubunun ortalama değerleri ve standart sapma değerleri alınarak aşağıdaki formüle göre olguların Z skoru hesaplanmıştır (109).

$$Z \text{ skoru} = \frac{\text{Ölçülen KMD} - \text{Yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol KMD}}{\text{yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol standart sapma}}$$

Bu formüle göre hesaplanan Z skoru (-1) – (-2) arasında ise osteopeni, (-2)’ den küçük ise osteoporoz olarak kabul edilmiştir (110).

Glutensiz diyetle uyum, bir yıllık glutensiz diyet sonrası bakılan EMA ve / veya tTg IgA testlerinin negatifleşmesi olarak kabul edilmiştir.

Araştırma AÜTF - Etik kurulu tarafından onaylanmıştır.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İstatistik Ana Bilim Dalı'nda SPSS (Statistiksel Package for Social Sciences) - 15.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. Nominal değişiklikler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterilmiştir. Gruplar arasında farklılığın önemi Chi-square test ile yapılmıştır. İki grup arası ortalama karşılaştırılırken dağılım normal ise t testi, normal değilse Mann-Whitney testi kullanılmıştır. Sonuçlar için anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Çölyak Hastalarımızın Demografik Özellikleri

Bu çalışmaya çölyak hastalığı tanısı almış ve bir yıllık izlemi olan 58 hasta dahil edilmiştir. Olguların 19'u (%32,7) erkek, 39'u (%67,2) kız idi ($p= 0,025$). Olguların ortalama tanı yaşı $7,8 \pm 4,6$ yıl idi. Tanı sırasında yedi hasta 2 yaş altında, 14 hasta 2-5 yaş aralığında, 25 hasta 5-12 yaş aralığında, 12 hasta ise 12 yaş üstünde idi. Hastaların %63,7' sini 5 yaş üstünde çocuklar oluşturmaktaydı. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı **Tablo 4.1.1'** de ve demografik özellikleri **Tablo 4.1.2'** de gösterilmiştir.

Tablo 4.1.1. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

	Hasta sayısı (n)	(%)
< 2 yaş	7	12
2-5 yaş	14	24,1
5-12 yaş	25	43,1
> 12 yaş	12	20,6

Tablo 4.1.2. Hastaların demografik özellikleri

	Toplam hasta sayısı (n= 58)	
	n	%
Erkek	19	32,7
Kız	39	67,2
ÇH tanı alma yaşı (yıl) (ortalama $\pm$ SD)	$7,8 \pm 4,6$	

Tanı anındaki klinik özelliklerine göre 27 (%46,6) hasta tipik gastrointestinal belirtilerle, 26 (%44,8) hasta atipik bulgularla tanı almıştır. Beş (%8,6) hasta ise sessiz ÇH tanısı almıştır. Sessiz çölyak hastalığı tanısı alan 5 hasta 1. derece akrabalarında çölyak hastalığı olması nedeniyle yapılan tarama sonucunda tanı almıştır.

Olgularda çölyak hastalığının tipi ile cinsiyet ilişkisi **Tablo 4.1.3'** de verilmiştir. Hastalık tipi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,725$).

Tablo 4.1.3. Cinsiyet ile hastalığın tipi arasındaki ilişki

Hastalığın tipi	Kız	Erkek	P değeri 0,725
	n (%)	n (%)	
Klasik ÇH	19 (70,3)	8 (29,6)	
Atipik ÇH	16 (61,5)	10 (38,5)	
Sessiz ÇH	4 (80)	1 (20)	

Atipik ve sessiz ÇH tanısı alan hastaların yaş ortalaması klasik ÇH' dan büyük olmasına rağmen, hastalık tipi ile ortalama tanı alma yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,142$). Hastalığın tipine göre ortalama tanı alma yaşı **Tablo 4.1.4'** de verilmiştir.

Tablo 4.1.4. Yaş ile hastalığın tipi arasındaki ilişki

Hastalık tipi	Tanı anındaki yaş (yıl) (Ortalama $\pm$ SD)	P değeri 0,142
Klasik ÇH	6 $\pm$ 4,6	
Atipik ÇH	8,7 $\pm$ 4,7	
Sessiz ÇH	8 $\pm$ 4,3	

Yaş grupları ile çölyak hastalığı tipi arasındaki ilişki **Tablo 4.1.5'** de verilmiştir. Yaş gruplarına göre bakıldığında gerek klasik ÇH, gerekse atipik ve sessiz ÇH en sık 5-12 yaş grubunda saptanmıştır. İki yaş altında tanı alan hastaların hepsi klasik ÇH tanısı almıştır. İki yaş altında atipik ya da sessiz ÇH tanısı alan hasta saptanmamıştır. Klasik ÇH tanısı alan hastaların %25,9' unu 2 yaş altındaki hastalar oluşturmaktadır. Yaş gruplarına göre hastalığın dağılımı kıyaslandığında yaş grupları ile hastalık tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p= 0,049$).

Tablo 4.1.5. Yaş grupları ile hastalığın tipi arasındaki ilişki

Yaş grupları	(n= 58)	Klasik ÇH n (%)	Atipik ÇH n (%)	Sessiz ÇH n (%)	P değeri 0,049
< 2yaş	7	7 (100)	0	0	
2-5 yaş	14	8 (57,1)	5 (35,7)	1 (7,1)	
5-12 yaş	25	9 (36)	13 (52)	3 (12)	
>12 yaş	12	3 (25)	8 (66,6)	1 (8,3)	

Yaş gruplarını 5 yaş altı ve 5 yaş üstü olarak ayırdığımızda klasik ÇH tanısı alan hastaların %44,4' unun, atipik çölyak hastalarının %80,7'sinin, sessiz çölyak hastalarının ise %80'nı 5 yaş üstünde olduğu saptanmıştır ($p< 0,05$). (**Tablo 4.1.6.**)

Tablo 4.1.6. Hastalığın tipi ile 5 yaş altı ve üstündeki yaş grupları arasındaki ilişki

Yaş grupları	Hastalık tipi			Pdeğeri
	Klasik (n= 27)	Atipik (n= 26)	Sessiz (n= 5)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
5 yaş altı	15 (55,5)	5 (19,2)	1 (20)	0,038
5 yaş üstü	12 (44,4)	21 (80,7)	4 (80)	0,026

Olguların doğum ağırlıklarına bakıldığında 1500 gr altında doğum ağırlığı olan hasta saptanmamıştır. Olguların 6 (%10,3) 'sı düşük doğum ağırlığına sahipken 52 (%89,6) 'i normal doğum ağırlığına sahip idi. Olguların 49 (%84,4)'u normal vajinal yolla 9 (%15,5)'u sezariyen yol ile doğmuş idi. Anne-baba arasında akrabalık 16 (%27,5) olguda saptanmıştır. Bu hastaların 11 (%68,7)'i 1° akraba iken, 5 (% 31,2) 'inde ikinci derece akrabalık saptanmıştır. Sekiz (%13,7) hastanın birinci derece akrabalarında ÇH öyküsü mevcut idi.

Hastaların 53 (%91,3) 'ü çölyak hastalığını düşündüren belirti ve bulguları olduğu için 5 (%8,6) 'i ise kardeş taraması nedeni ile çölyak hastalığı tanısı almıştır.

4.2. Çölyak Tarama Test Sonuçları ve Histopatolojik Bulgular

Serum IgA düzeyi 44 (%75,8) hastada bakılmış, 5 (%11,3) hastada yaşa göre düşük bulunmuştur.

Tanı anında EMA IgA düzeyi 58 hastada bakılmıştır. Bu hastaların 46 (% 79,3)' sında pozitif, 12 (%26)' sinde ise negatif bulunmuştur. Anti endomisyum antikoruna negatif bulunan 12 hastanın 5 (%41,6)' inde IgA eksikliği, 7 (%58,3)' sinde ise tTg IgA antikoruna pozitif bulunmuştur. Immunoglobulin A düzeyi düşük olan 5 hastanın EMA IgG antikoruna pozitif bulunmuştur. Doku transglutaminaz IgA antikoruna 40 (%68,9) hastada bakılmıştır. Bu hastaların 31 (%77,5)' inde pozitif, 9 (%22,5)' unda ise negatif bulunmuştur. Doku transglutaminaz IgA antikoruna negatif

bulunan 9 hastanın 2 (%22,2)' sinde selektif IgA eksikliği mevcut idi.

HLA doku grupları 58 (%100) hastada bakılmış olup, 45 (%77,5) hastada HLA DQ2, 11 (%18,9) hastada ise HLA DQ8 pozitif bulunmuştur. Hastalığın tipine göre doku gruplarının dağılımı **Tablo 4.2.1'** de verilmiştir. Hastalığın tipi ile doku grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($P= 0,187$).

Tablo 4.2.1. Doku grupları ile hastalığın tipi arasındaki ilişki

Doku grupları	Tüm hastalar (n=58)	Klasik ÇH (n=27)	Atipik ÇH (n=26)	Sessiz ÇH (n=5)	p değeri 0,187
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
HLA DQ2 (+)	45 (77,5)	21 (77,7)	19 (73)	5 (100)	
HLA DQ8 (+)	11 (18,9)	5 (18,5)	6 (23)	0	
HLA DQ2/DQ8 (-/-)	2 (3,4)	1 (3,7)	1 (3,8)	0	

Histopatolojik bulgular değerlendirildiğinde hastaların %77,5, onun ciddi villus atrofisine (Marsh IIIb/c) sahip oldukları görülmüştür. Klasik çölyak hastalarının %92,5' unda, atipik çölyak hastalarının ise %76,9' unda histopatolojik bulgular Marsh IIIb/c ile uyumlu iken, sessiz çölyak hastalarının ise hiç birinde Marsh IIIb/c saptanmamıştır ($p= 0,039$). Histopatolojik bulgular ile hastalığın tipi arasındaki ilişki **Tablo 4.2.2'** de verilmiştir. Histopatolojik bulgular ile hastalığın tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p= 0,039$).

Tablo 4.2.2. Histopatolojik bulgular ile hastalığın tipi arasındaki ilişki

Histolojik bulgular	Tüm hastalar (n=58)	Klasik ÇH (n=27)	Atipik ÇH (n=26)	Sessiz ÇH (n=5)	p değeri 0,039
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Marsh I/II	6 (10,3)	0	3 (11,5)	3 (60)	
Marsh IIIa	7 (12)	2 (7,4)	3 (11,5)	2 (40)	
Marsh III b/c	45 (77,5)	25 (92,5)	20 (76,9)	0	

Histopatolojik bulgular ile cinsiyet arasındaki ilişki **Tablo 4.2.3'** de verilmiştir. Histopatolojik bulgular ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p= 0,150)

Tablo 4.2.3. Histopatolojik bulgular ile cinsiyet arasındaki ilişki

Histolojik bulgular	Tüm hastalar (n=58)	Kız (n=39)	Erkek (n=19)	p değeri 0,150
	n (%)	n (%)	n (%)	
Marsh I/II	6 (10,3)	5(12,8)	1 (5,2)	
Marsh IIIa	7 (12)	3 (7,6)	4 (21)	
Marsh III b/c	45 (77,5)	31(79,4)	14 (73,6)	

Histopatolojik bulgular ile yaş grupları arasındaki ilişki **Tablo 4.2.4'** de verilmiştir. Tüm yaş gruplarında en sık görülen histopatolojik tip Marsh IIIb/c olarak bulunmuştur. Histopatolojik bulgular ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p= 0,061)

Tablo 4.2.4. Histopatolojik bulgular ile yaş grupları arasındaki ilişki

Yaş grupları	(n)	Marsh I/II	Marsh IIIa	Marsh IIIb/c	P değeri 0,061
		n (%)	n (%)	n (%)	
<2 yaş	7	0 (0)	2 (28,5)	5 (71,4)	
2-5 yaş	14	2 (14,2)	2 (14,2)	10 (71,4)	
5-12 yaş	25	3 (12)	2 (8)	20 (80)	
>12 yaş	12	1 (8,3)	1 (8,3)	10 (83,3)	

4.3. Tanı Anında Klinik Belirti ve Bulgular

Hastalarımızda tanı anında en sık görülen belirtiler iştahsızlık, halsizlik, solukluk, steatore, ishal, karın ağrısı, karın şişliği, huzursuzluk, bulantı, kusma ve kabızlık idi. Hastalarımızda görülen belirtiler **Tablo 4.3.1'** de verilmiştir. Halsizlik, kilo kaybı, steatore, ishal, karın ağrısı, karın şişliği, huzursuzluk, bulantı ve kusma klasik ÇH'da daha sık görülürken, solukluk ve kabızlık atipik ÇH'da klasik ÇH'na göre daha fazla görülmüştür ($p < 0,05$).

Tablo 4.3.1. Olguların tanı anındaki belirtileri

Bulgu	Tüm hastalar (n=58)		Klasik ÇH (n=27)		Atipik ÇH (n=26)		P değeri
	n	(%)	n	(%)	(%)	n (%)	
İştahsızlık	35	(60,3)	21	(77,8)	14	(53,8)	0,094
Halsizlik	31	(53,4)	22	(81,4)	9	(34,6)	0,006
Solukluk	30	(51,7)	11	(40,7)	19	(73)	0.048
Kilo kaybı	29	(50)	18	(66,7)	11	(42,3)	0,100
Steatore	26	(44,8)	26	(98)	0	(0)	0.003
İshal	25	(43,5)	25	(92,5)	0	(0)	0<001
Karın ağrısı	25	(43,1)	25	(92,5)	0	(0)	0<001
Karın şişliği	21	(36,2)	21	(77,8)	0	(0)	0,001
Boy kısalığı	20	(34,4)	11	(55)	9	(45)	0,100
Huzursuzluk	14	(24,1)	10	(37)	4	(15,3)	0,047
Bulantı	14	(24,1)	12	(20,6)	2	(7,6)	0,003
Kusma	13	(22,4)	13	(22,4)	0	(0)	0,011
PİCA	11	(18,9)	7	(25,9)	4	(15,3)	0,375
Kabızlık	10	(17,2)	3	(5,1)	7	(26,9)	0,044
Ağızda yara öyküsü	1	(1,7)	0	(0)	1	(3,8)	1,000
Puberte gecikmesi	1	(1,7)	1	(3,7)	0	(0)	1,000

Hastalarda en sık görülen bulgular ise solukluk, boy kısalığı, düşük kilo ve karın şişliği idi. Çölyak hastalığının tiplerine göre hastalarımızda görülen bulgular **Tablo 4.3.2**’ de verilmiştir. Karın şişliği klasik ÇH’da daha fazla saptanırken ($p < 0,05$), solukluk klasik ÇH’na göre atipik ÇH’da daha fazla saptanmıştır ($p < 0,05$).

Tablo 4.3.2. Olguların tanı anındaki bulguları

Bulgu	Tüm hastalar (n=58)		Klasik ÇH (n=27)		AtipikÇH (n=26)		P değeri
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Solukluk	35	(60,3)	14	(51,9)	21	(80,8)	0,026
Boy kısalığı	25	(43,1)	12	(44,4)	13	(50)	0,773
Düşük kilolu	23	(39,6)	13	(48,1)	10	(38,4)	0,369
Karın şişliği	15	(25,8)	11	(40,7)	4	(15,3)	0,048
Kas güçsüzlüğü	3	(10,3)	3	(11,1)	0	(0)	1,000
Splenomegali	2	(3,4)	2	(7,4)	0	(0)	1,000
Hepatomegali	2	(3,4)	2	(7,4)	0	(0)	1,000
Ödem	2	(3,4)	2	(7,4)	0	(0)	1,000
Raşitizm bulguları	1	(1,7)	1	(3,7)	0	(0)	1,000
Dental hipoplazi	1	(1,7)	1	(3,7)	0	(0)	1,000

4.4. Tanı Anında Laboratuvar Bulgular

Hastaların tanı anındaki laboratuvar sonuçları **Tablo 4.4.1'** de verilmiştir. Hastalarda tanı anındaki en sık görülen laboratuvar bulguları demir eksikliği anemisi ve çinko eksikliği idi. Demir eksikliği anemisi ve çinko eksikliği klasik ÇH'na göre atipik ÇH'da daha fazla saptanmıştır ($p < 0,05$)

Tablo 4.4.1. Olguların tanı anındaki laboratuvar bulguları

Laboratuvar Bulgular	Tüm hastalar (n=58)		KlasikÇH (n=27)		Atipik ÇH (n=26)		P değeri
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Demir eksikliği anemisi	35	(60,3)	14	(51,8)	21	(80,7)	0,026
Çinko eksikliği	16	(27,5)	5	(18,5)	11	(42,3)	0,048
Vit 12 eksikliği	4	(6,8)	1	(3,7)	3	(11,5)	1,000
Folik asit eksikliği	4	(6,8)	2	(7,4)	2	(7,6)	1,000
Albumin ↓	4	(6,8)	2	(7,4)	2	(7,6)	1,000
Transaminaz ↑	3	(5,1)	1	(3,7)	2	(7,6)	1,000
PT ↑	3	(5,1)	2	(7,4)	1	(3,8)	1,000
Osteopeni	5	(8,6)	3	(11,1)	2	(7,6)	1,000
Osteoporoz	3	(5,1)	2	(7,4)	1	(3,8)	1,000

4.5. Tanı Anında VA veVKİ Değerleri

Tanı anında hastaların ortalama Ağırlık SDS $1,22 \pm 3,55$, Boy SDS ise $2,93 \pm 1,16$ saptanmıştır. Tanı anında 23 (%39,6) hastanın vücut ağırlığı, 25 (%43,1) hastanın ise boyu 3 persentilin altında idi. Boy ve vücut ağırlığı 3 persentilin altında olan hastalarda çölyak hastalığının tipleri **Tablo 4.5.1**'de verilmiştir.

Tablo 4.5.1. Boy ve vücut ağırlığı 3 persentilin altında olan hastalarda çölyak hastalığının tipleri

Hastalığın tipi	Klasik ÇH n (%)	Atipik ÇH n (%)	P değeri
VA< % 3 (n=23)	13 (56,5)	14 (56)	0.280
Boy< % 3 (n=25)	10 (43,4)	11 (44)	0.256

Vücut ağırlığı ve boyu 3 persentilin altında olan hastaların histopatolojik bulguları **Tablo 4.5.2**'de verilmiştir. Bu hastalarda Marsh III b/c histopatolojik tip diğer histopatolojik tiplere göre daha sık görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$)

Tablo 4.5.2. Vücut ağırlığı ve boyu 3 persentilin altında olan hastaların histopatolojik bulguları

	Marsh I/II n (%)	Marsh IIIa n (%)	Marsh III b/c n (%)	P değeri
VA< 3p (n=23)	3 (13)	6 (26)	14 (60,8)	0,0156
Boy< 3P(n=25)	2 (8)	5 (20)	18 (72)	0,003

Tanı anındaki VKİ ortalaması $15,7 \pm 1,94$ idi. Tanı anında VKİ ortalaması kız hastalarda $15,6 \pm 1,89$, erkek hastalarında ise $15,9 \pm 1,97$ idi ($p= 0,158$) Hastalığın tiplerine göre VKİ ortalaması Tablo 4.5.3' de verilmiştir. Sessiz çölyak hastaların ortalama VKİ' i, klasik ve atipik çölyak hastalarının VKİ ortalamasına göre hafif yüksek olmakla birlikte, hastalığın tiplerine göre VKİ ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p= 0,251$).

Tablo 4.5.3. Hastalığın tiplerine göre tanı anındaki VKİ ortalaması

	Tanı anında VKİ (Ortalama $\pm$ SD)
Klasik ÇH	$15,3 \pm 1,79$
Atipik ÇH	$15,9 \pm 1,91$
Sessiz ÇH	$16,2 \pm 1,98$

Tanı anında 51 (%87,9) hastanın VKİ ' %5'in altında, 7 (%12,1) hastanın ise %5-85 arasında bulunmuştur. Tanı anında VKİ %85' in üstünde olan hasta saptanmamıştır. VKİ %5' in altında olan 51 hastanın %52,9' unu klasik çölyak hastaları, %47' sini ise atipik çölyak hastaları oluşturmaktadır. Hastalığın tipine göre VKİ dağılımı Tablo 4.5.4' de verilmiştir. Hastalığın tipi ile VKİ persentil dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0,748$).

Tablo 4.5.4. Hastalığın tipine göre tanı anındaki VKİ dağılımı

Tanı anındaki VKİ	Tüm hastalar (n=58)	Klasik ÇH (n=27)	Atipik ÇH (n=26)	Sessiz ÇH (n=5)	P değeri
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
< %5	51 (87,9)	27(52,9)	24 (47)	0	0,748
%5-85	7 (12,1)	3 (42,8)	4 (57,1)	0	0,748
%85-95	0	0	0	0	-
>%95	0	0	0	0	-

Hastaların cinsiyetine göre VKİ dağılımı **Tablo 4.5.5'**de verilmiştir. Vücut kitle indeksi %5' in altında olan hastaların %64,7' sini kız, %35,2' sini ise erkek çocuklar oluşturmuştur. Cinsiyet ile VKİ persentilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p= 0,017).

Tablo 4.5.5. Hastaların cinsiyetine göre tanı anındaki VKİ dağılımı

VKİ	Kız n (%)	Erkek n (%)	P değeri
< %5	33 (64,7)	18 (35,2)	0,017
%5-85	6 (85,7)	1(14,2)	1,000
%85-95	0	0	-
>%95	0	0	-

İki yaş altında tanı alan hastaların %100' ünün, 2-5 yaş grubunda tanı alan hastaların %92,8' inin, 5-12 yaş arası tanı alan hastaların %88' inin, >12 yaş tanı alan hastaların ise %78' inin VKİ' i %5' in altında idi. Hastaların yaş gruplarına göre VKİ dağılımı **Tablo 4.5.6'**de verilmiştir. Vücut kitle indeksi %5' in altında olan 51 hastanın %43,1' i 5-12 yaş grubunda, % 25,4' u 2-5 yaş grubunda, %17,6'

sı 12 yaş üstünde, %13,7' si ise 2 yaş altında idi. Yaş grupları ile VKİ dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,039).

Tablo 4.5.6. Hastaların yaş gruplarına göre tanı anındaki VKİ dağılımı

VKİ	<2yaş n (%)	2-5 yaş n (%)	5-12 yaş n (%)	>12 yaş n (%)	Pdeğeri 0,039
<%5 (n=51)	7 (13,7)	13 (25,4)	22 (43,1)	9 (17,6)	
%5-85 (n=7)	0 (0)	1 (14,2)	3 (42,8)	3 (42,8)	
%85-95	0	0	0	0	
>95	0	0	0	0	

Histopatolojik bulgular ile VKİ dağılımı arasındaki ilişki **Tablo 4.5.7** 'de verilmiştir. Vücut kitle indeksi %5'in altında olan 51 hastanın %74,5' ünda Marsh III b/c, %13,7' sinde Marsh 3a, %11,7' sinde ise Marsh I/II histopatolojik bulgular saptanmıştır. Histopatolojik tipler ile VKİ dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (P= 0,018).

Tablo 4.5.7. Hastaların histopatolojik bulgularına göre VKİ dağılımı

VKİ	Marsh I/II n (%)	Marsh III/a n (%)	Marsh IIIb/c n (%)	P değeri
<%5 (n=51)	6 (11,7)	7 (13,7)	38 (74,5)	0,018
%5-85 (n=7)	0(0)	0(0)	7 (100)	0,018
%85-95	0	0	0	-
>%95	0	0	0	-

4.6. Hastaların 1 Yıllık Glutensiz Diyet Sonrası Değerlendirilmesi

4.6.1. Glutensiz Diyete Uyum

Hastaların glutensiz diyetle uyumu tedavinin 1. yılında hem sözel olarak hem de serolojik olarak denetlenmiştir (**Tablo 4.6.1.1**). Sözel olarak 51 (%87,9) hasta diyetle sıkı bir şekilde uyduğunu ifade etmişken, serolojik olarak 58 hastanın 47 (%81)' sinde diyetle uyum saptanmıştır. Sözel uyum ile serolojik uyum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,071$).

Tablo 4.6.1.1. Glutensiz diyetle uyum

	Glutensiz diyetle uyum			
	(+)		(-)	
	n	%	n	%
Sözel	51	87,9	7	12
Serolojik	47	81	11	18,9

4.6.2. Bir Yıllık Glutensiz Diyet Sonrası Klinik Belirti ve Bulgulardaki Değişiklikler

Bir yıllık glutensiz diyet sonrası iştahsızlık, halsizlik, solukluk, kilo kaybı, steatore, ishal, karın ağrısı, karın şişliği, huzursuzluk, bulantı, kusma ve kabızlık gibi tanı anında sık görülen belirtilerde istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür ($p<0,05$) (**Tablo 4.6.2.1**)

Tablo 4.6.2.1. Bir yıllık glutensiz diyet sonrası belirtilerdeki değişiklikler

Bulgu	Tanı anında (n=58)		Bir yıllık glutensiz diyet sonrası (n=58)		P değeri
	n	(%)	n	(%)	
İştahsızlık	35	(60,3)	17	(29,3)	0,000
Halsizlik	31	(53,4)	11	(18,9)	0,000
Solukluk	30	(51,7)	19	(32,7)	0.000
Kilo kaybı	29	(50)	6	(10,3)	0,000
Steatore	26	(44,8)	4	(6,8)	0.000
İshal	25	(43,5)	7	(12)	0,000
Karın ağrısı	25	(43,1)	4	(6,8)	0,002
Karın şişliği	21	(36,2)	5	(8,6)	0,000
Huzursuzluk	14	(24,1)	4	(6,8)	0,012
Bulantı	14	(24,1)	2	(3,4)	0.050
Kusma	13	(22,4)	0	(0)	0,000
PİCA	11	(18,9)	3	(5,1)	0,375
Kabızlık	10	(17,2)	8	(13,7)	0,001
Ağızda yara öyküsü	1	(1,7)	0	(0)	1,000
Puberte gecikmesi	1	(1,7)	1	(1,7)	1,000

Hastalarda bir yıllık glutensiz diyet sonrası tanı anında en sık görülen bulgulardan; anemi, boy kısalığı, düşük kilo ve karın şişliği sıklığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p < 0,05$)(**Tablo 4.6.2.2**).

Tablo 4.6.2.2. Bir yıllık glutensiz diyet sonrası bulgulardaki değişiklikler

Bulgu	Tanı anında (n=58)		Bir yıllık glutensiz diyet sonrası (n=58)		P değeri
	n	(%)	n	(%)	
Anemi	35	(60,3)	23	(39,6)	0,026
Boy kısalığı	25	(43,1)	15	(25,8)	0,043
Düşük kilolu	23	(39,6)	12	(20,6)	0,041
Karın şişliği	15	(25,8)	1	(1,7)	0,048
Kas güçsüzlüğü	3	(10,3)	1	(1,7)	1,000
Splenomegali	2	(3,4)	0	(0)	1,000
Hepatomegali	2	(3,4)	1	(1,7)	1,000
Ödem	2	(3,4)	0	(0)	1,000
Raşitizm bulguları	1	(1,7)	1	(1,7)	1,000
Dental hipoplazi	1	(1,7)	1	(1,7)	1,000

4.6.3. Bir Yıllık Glutensiz Diyet Sonrası Laboratuvar Bulgulardaki Değişiklikler

Bir yıllık glutensiz diyet sonrası demir eksikliği anemisi ve çinko eksikliği sıklığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p < 0,05$). Tanı anında var olan hipoalbuminemi, protrombin zamanında uzama ve folik asit eksikliği düzelmiştir. Transaminaz yüksekliği, vitamin B12 eksikliği, osteopeni ve osteoporoz sıklığında azalma görülmüştür. (Tablo 4.6.3.1)

Tablo 4.6.3.1. Bir yıllık glutensiz diyet sonrası laboratuvar bulgularındaki değişiklikler

Laboratuvar Bulgular	Tanı anında (n=58)		Bir yıllık glutensiz diyet sonrası (n=58)		P değeri
	n	(%)	n	(%)	
Demir eksikliği anemisi	35	(60,3)	23	(39,6)	0,026
Çinko eksikliği	16	(27,5)	3	(5,1)	0,042
Vit B12 eksikliği	4	(6,8)	2	(3,4)	1,000
Folik asit eksikliği	4	(6,8)	0	(0)	1,000
Albumin ↓	4	(6,8)	0	(0)	1,000
Transaminaz ↑	3	(5,1)	1	(1,7)	1,000
PT ↑	3	(5,1)	0	(0)	1,000
Osteopeni	5	(8,6)	1	(1,7)	1,000
Osteoporoz	3	(5,1)	2	(3,4)	1,000

4.6.4. Bir Yıllık Glutensiz Diyetle Sonrası VA ve VKİ Değişiklikleri

Bir yıllık glutensiz diyet sonrası VA 3 persentilin altında olan hasta sayısının 23 (%39,6)' dan 12 (%20,6)' ye gerilediği ($p= 0,041$), boyu 3 persentilin altında olan hasta sayısının ise 25 (%43,1)' den 15 (%25,8)' e gerilediği ($P= 0,043$) saptanmıştır. Bir yıllık izlem sonunda 58 hastanın 35 (%60,3) ' inin kilo aldığı 12 (%20,6)' sinin kilo kaybettiği 11 (%18,9) hastanın vücut ağırlığında değişiklik olmadığı saptanmıştır. Glutensiz diyetle uyum gösteren 47 hastaların 33 (%70,2)' ünün kilo aldığı, 5 (%10,6) ' inin kilo kaybettiği, 9 (%19,1) hastanın ise vücut ağırlığında değişiklik olmadığı saptanmıştır. Glutensiz diyetle uyum ile kilo kaybı ve kilo alımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p< 0,05$). Diyetle uyum durumuna göre vücut ağırlığındaki değişiklik **Tablo 4.6.4.1**'de verilmiştir.

Tablo 4.6.4.1. Glutensiz diyetle vücut ağırlığı değişimi

	Kilo kaybı n (%)	Kilo alımı n (%)	Değişiklik Yok n (%)
Diyete uyan hasta (n=47)	5 (10,6)	33 (70,2)	9 (19,1)
Diyete uymayan hasta (n=11)	7 (63,6)	2 (18,1)	2 (18,1)
P değeri	0,032	0,003	0,185

Tanı anına göre 1 yıllık glutensiz diyet sonrası hem Ağırlık SDS hemde Boy SDS' de artış olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmamıştır ($p> 0,05$) (**Tablo 4.6.4.2**)

Tablo 4.6.4.2. Tanı anında ve 1 yıllık glutensiz diyet sonrası Ağırlık SDS ve Boy SDS ortalaması

	Tanı anında (n=58)	1 yıl sonra (n=58)	P değeri
Ağırlık SDS (Ortalama±SD)	1,22 ± 3,55	1,37 ± 2,12	0,120
Boy SDS (Ortalama±SD)	2,93 ± 1,16	3,32 ± 1,00	0,148

Diyete uyan hastaların Ağırlık SDS ve Boy SDS' leri diyetle uymayan hastalardan daha yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (**Tablo 4.6.4.3**).

Tablo 4.6.4.3. Glutensiz diyet ile Ağırlık SDS ve Boy SDS arasındaki ilişki

	Diyete uyan hastalar (n=47)	Diyete uymayan hastalar (n=11)	P değeri
Ağırlık SDS (Ortalama±SD)	2,30 ± 1,77	1,22 ± 3,58	0,898
Boy SDS (Ortalama±SD)	3,82 ± 0,56	2,97 ± 1,18	0,830

Bir yıllık glutensiz diyet tedavisi sonrasında 58 hastanın 17 (%29,3)' sinde büyüme hızı (Growth velocity) anormal saptandı. Glutensiz diyetle uyan 47 hastanın 12 (%25,5)' sinde, diyetle uymayan 11 hastanın 5 (%45,4)' inde Büyüme hızı $< -1SD$ idi ($p = 0,274$). Glutensiz diyetle uyan hastaların ortalama Büyüme hızı SDS' leri diyetle uymayan hastalardan daha yüksek olmasına rağmen, diyetle uyan ve uymayan hastaların Büyüme hızı SDS ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,740$). (**Tablo 4.6.4.4**)

Tablo 4.6.4.4. Glutensiz diyet ile büyüme hızının ilişkisi

	Diyete uyan hastalar	Diyete uymayan hastalar	P değeri
Büyüme hızı SDS (Ortalama±SD)	1,6 ± 5,6	-0,08 ± 5,0	0,740

Bir yıllık glutensiz diyet sonrası ortalama VKİ’ de istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır (p< 0,001) (**Tablo 4.6.4.5**).

Tablo 4.6.4.5. Bir yıllık glutensiz diyet sonrası VKİ ortalaması

	Tanı anında	1 yıllık glutensiz diyet sonrası	P değeri
VKİ (Ortalama±SD)	15,7 ± 1,94	18,7 ± 2,48	P < 0,001

Bir yıllık glutensiz diyet sonrası tanı anında VKİ %5’in altında olan 51 hastanın 33 (%64,7)’ü kilo almış, 9 (%17,6)’u kilo vermiş, 9 (%17,6) ’unun ise vücut ağırlığında değişiklik olmamıştır. Tanı anında VKİ %5-85 arasında olan 7 (%12,1) hastada ise, bir yıllık glutensiz diyet sonrası, 2 (%28,5) hasta kilo almış, 3 (%42,8) hasta kilo vermiş, 2 (%28,5) hastanın ise vücut ağırlığında değişiklik olmamıştır. (**Tablo 4.6.4.6**)

Tablo 4.6.4.6. Bir yıllık glutensiz diyet sonrası tanı anındaki VKİ kategorisine göre VA’ da değişiklik

VKİ persentil	Tanı anında (%)	Glutensiz diyet sonrası izlemde VA değişikliği n (%)		
		VA ↑	VA ↓	VA Ø
<%5	51 (87,9)	33 (64,7)	9 (17,6)	9 (17,6)
%5-85	7 (12,1)	2 (28,5)	3 (42,8)	2 (28,5)
%85-95	0	0	0	0
>%95	0	0	0	0

Hastaların 1 yıllık glutensiz diyet sonrası VKİ persentil değişiklikleri **Tablo 4.6.4.7** ‘de verilmiştir. Bir yıllık glutensiz diyet sonrası tanı VKİ< %5 olan hasta sayısının, 51 (%87,9)’ den, 31 (%53,4)’e azaldığı (p= 0,001), tanı anında VKİ %5-85 arasında olan hasta sayısının 7 (%12,1)’den, 27 (%46,5)’ ye yükseldiği saptanmıştır (p= 0,001). Bir yıllık glutensiz diyet sonrası 58 hastanın 20 (%34,4)’ sinde VKİ persentilinde artış saptanmıştır ve hiçbir hastada VKİ’nin %85 üzerine çıktığı saptanmamıştır.

Tablo 4.6.4.7. Bir yıllık glutensiz diyet sonrası VKİ değişikliği

VKİ persentil	Tanıda n (%)	1 yıl sonra n (%)	P değeri
<%5	51 (87,9)	31 (53,4)	0,001
%5-85	7 (12,1)	27 (46,5)	0,001
%85-95	0	0	-
>%95	0	0	-

5. TARTIŞMA

I. Çölyak hastalığının demografik, klinik ve laboratuvar bulgularının tartışılması

Ülkelerin gelişmişlik düzeyi, sosyo-ekonomik yapıları ve insanların beslenme alışkanlıkları her geçen gün değişmekle birlikte tüm dünyada ve ülkemizde tahıl ürünleri toplumların en önemli besin kaynağını oluşturmaktadır. Beslenmemizde önemli bir yer tutan tahıl ürünleri bazı insanlarda çölyak hastalığına yol açmaktadır. Önceleri çocukluk hastalığı bilinirken günümüzde her yaşta saptanabilen ve çok sık görülen bir hastalıktır.

Çocuklarda ÇH'nın global sıklığı %0,31 - %0,9 olarak saptanmıştır (59). Türk çocuklarındaki görülme sıklığı Avrupa ülkelerindekine benzer şekilde yaklaşık 0,5-1:100 olarak bildirilmiştir (2,36,111). Çalışmamızda hastaların ortalama tanı yaşı $7,8 \pm 4,6$ olarak saptanmıştır. Hastalığın klasik formunun görüldüğü 2 yaş altında 7 (%25,9) olgu tanı almışken, iki yaş üstünde ise 51 (%87,9) olgu tanı almıştır. Bu da Maki ve arkadaşlarının okul çağı ve adolesan döneminde tanı alan hasta sayısının arttığını bildiren çalışması ile uyumludur (112). Benzer sonuçlar son yapılan çalışmalarda da izlenmiştir (113).

Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi çölyak hastalığının kızlarda daha sık görüldüğü, kız/erkek oranının 2:1 ile 3:1 olduğu bildirilmiştir (114). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak hastalığın kızlarda (%67,2), erkeklerden (%32,6) daha fazla görüldüğü saptanmıştır.

Hastalığın birinci derece akrabalarındaki sıklığı %10 olarak raporlanmıştır (115). Çalışmamızda çölyak hastalığı tanısı alan hastaların %12,5' ünün birinci derece akrabalarında ÇH mevcut idi.

Çölyak hastalığının klinik bulguları oldukça değişkendir. Kronik ishal, karın ağrısı, gelişme geriliği gibi GİS bulgularından, demir eksikliği anemisi, puberte gecikmesi, osteoporoz ya da dental enamel hipoplazisi gibi gastrointestinal olmayan bulgulara kadar uzanır. Çölyak hastalığının yaklaşık yarısını atipik bulgularla tanı alan hastalar oluşturmaktadır (116). Çalışmamızda hastaların %46,6' sını klasik,

%44,3' ünün atipik, %8,6' sının ise sessiz çölyak hastalığına sahip oldukları gösterilmiştir. Atipik ÇH'nın klasik ÇH'na göre daha ileri yaşlarda tanı aldığı bilinmektedir. Çalışmamızda hastalık tipi ile ortalama tanı alma yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması klasik ÇH' na geç tanı konulması ile ilgili olabilir.

Patognomonik olmamasına rağmen günümüzde ÇH tanısı için barsak biyopsisi gereklidir (46,54).Tipik GİS belirtileri olan hastalarda histopatolojik hasarın daha bariz olduğu, atipik ve sessiz hastalarda ise hasarın daha hafif olduğu bildirilmiştir (24,113). Bizim çalışmamızda da klasik çölyak hastalarının %92,5, ünün, atipik çölyak hastalarının %76,9' ünün ciddi villus atrofisine (Marsh IIIb/c) sahip oldukları görülmüştür. Sessiz çölyak hastalarında ise ciddi villus atrofisi (Marsh IIIb/c) saptanmamıştır. Çalışmamızda histopatolojik bulgular ile hastalık tipi arasında anlamlı fark saptanmıştır.

Çölyak hastalığı ile IgA eksikliği arasında sıkı bir ilişki vardır. Selektif IgA eksikliği olan kişilerde ÇH riski 10-20 kat artmıştır. Bu nedenle selektif IgA eksikliği olan kişilerin ÇH açısından taranması gereklidir. Çalışmamızda 58 hastanın 5 (%11,3)' sinde selektif IgA eksikliği saptanmıştır, bu sonuç literatür ile uyumludur (56).

HLA DQ2 ve DQ8 haplotipleri ile ÇH arasındaki ilişki uzun süreden beri bilinmektedir (117). Literatürle uyumlu olarak hastalarımızın %77,5' ünda HLA DQ2, %22,4' ünde ise HLA DQ8 haplotipi saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda çölyak hastalarında en sık görülen belirtiler ishal, kilo kaybı, huzursuzluk, en sık görülen bulgular ise anemi, boy kısalığı ve gelişme geriliği olarak bildirilmiştir (112,113,118). Hastalarımızın yaklaşık yarısında iştahsızlık, halsizlik, solukluk, kilo kaybı, karın ağrısı ve ishal gibi belirtiler saptanmıştır. Boy kısalığı ve anemi literatürle benzer olarak en sık görülen fizik muayene bulguları idi. Ülkemizde yapılan bir çalışmada boy kısalığı sıklığı %48,1 olarak bildirilmiştir (119). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak boy kısalığı hastaların %43,1' inde saptanmıştır. Hastalar sıkı bir glutensiz diyet ile kısa sürede boy ve kilo olarak yaşitlarını yakalarlar. Bu nedenle kısa boylu bir çocuğa yaklaşırken ayırıcı tanıda çölyak hastalığı mutlaka akla getirilmelidir.

Yapılan çeşitli çalışmalarda çölyak hastalığına eşlik eden en sık laboratuvar bulgular demir eksikliği anemisi, çinko eksikliği ve osteoporoz olarak bildirilmiştir (118-120). Benzer şekilde çalışmamızda da demir eksikliği anemisi (%60,3) ve çinko eksikliği (%27,5) en sık saptanan laboratuvar bulgular idi.

Glutensiz diyetle uyum ile ilgili erişkinlerde yapılan bir çalışmada hastaların %40' dan fazlasının glutensiz diyetten memnun olmadıkları ve alternatif tedavi arayışında oldukları gösterilmiştir (121). Erişkinlerde yapılan bir diğer çalışmada ise glutensiz diyetle uyum %50-80 olarak saptanmıştır (122). Çocuklarda yapılan bir çalışmada ise 73 hasta ortalama $3,8 \pm 4,1$ yıl izlenmiş ve glutensiz diyetle uyum %58 olarak bildirilmiştir. Hastaların %88' inin glutensiz diyet sonrası belirtilerinde belirgin iyileşme görülmüştür. Bu kötü uyumun nedeni glutensiz diyetin tadının kötü olması (%32), hastaların ev dışında yemek yemeleri (%17), glutensiz diyetle zor ulaşmaları (%11) ve tarama testleri sonucunda tanı alan belirtisiz hasta (%11) olmaları gösterilmiştir. Hastaların diyetle uyum ve dolayısıyla yaşam kalitelerinin artırılması için, ailelere hastalık hakkında daha iyi bilgi verilmesi, glutensiz ürünlerin kullanılabilirliğinin artırılması ve uygun gıda etiketlenmesinin önemi vurgulanmıştır (123). Bizim çalışmamızda ise sözel olarak 51 (%87,9) hasta diyetle sıkı bir şekilde uyduğunu ifade etmişken, serolojik olarak 58 hastanın 47 (%81)' sinde diyetle uyum saptanmıştır. Sözel olarak diyetle sıkı bir şekilde uyduğu belirlenen 51 hastanın sadece 4 (%7,8)' nün serolojik olarak diyetle uymadığı saptanmıştır. Bu sonuç diyetle ilgili ayrıntılı bir öykü alınmasının diyetle uyumu saptanmada önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Yapılan çalışmalarda glutensiz diyet ile çölyak hastaların belirtilerinde özellikle karın ağrısı, bulantı, ishal, steatore, kabızlık ve kilo kaybında belirgin düzelme olduğu bildirilmiştir (13,112-114). Hastalarımızda da tanı anında en sık görülen iştahsızlık, ishal, kilo kaybı, gelişme geriliği, karın şişliği gibi belirti ve bulguların sıklığında literatürlerde bildirildiği gibi belirgin azalma saptanmıştır.

II. Çölyak hastalığında şişmanlık sıklığı ve glutensiz diyetin VKİ' ne etkisinin tartışılması

Şişmanlık başta gelişmiş ülkeler olmak üzere tüm dünyada her yaş grubunda sıklığı giderek artan bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Günümüzde karın ağrısı, ishal, gelişme geriliği ve kilo kaybı gibi tipik malabsorpsiyon bulguları ile tanı alan çölyak hastalarının daha az görüldüğüne, atipik vakaların sıklığının arttığına dikkat çekilmektedir (46,55). Son yıllarda yayınlanan vaka raporları, çölyak hastalarının beklenildiği gibi zayıflık ya da kilo kaybı ile tanı almadığını, şişman çölyak hastalarının da olduğunu ortaya koymuştur (17-22). Erişkinlerde şişmanlık ve çölyak hastalığı birlikteliği iyi bilinmesine rağmen bu konuda çocuklarda bilgi birikimi sınırlıdır. Yakın zamanda ABD'de yapılmış olan bir çalışmada 143 çocuk çölyak hastası geriye dönük olarak taranmış ve hastaların %5'inin tanı anında şişman olduğu saptanmıştır. Şişman çocuklarda en sık görülen belirtilerin karın ağrısı, ishal ve diabet olduğu bildirilmiştir (21). İtalya'da yapılan diğer çalışmada ise 149 çölyak hastası çocuk geriye dönük olarak taranmış ve hastaların %11'inin tanı anında şişman olduğu ve %3'ünün aşırı kilolu olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada tanı anında şişman çölyak hastaların saptanma nedeni hasta ailelerinin şişman çocuklarda da ÇH olabilirliğinin farkında olmaları, bu çocukların gluten aldığı zaman barsak alışkanlığındaki değişiklikliği fark etmeleri ve hastaneye başvurmaları, bu nedenle erken dönemde serolojik incelemelerin yapılması olarak açıklanmıştır (22). Yeni yapılan bir çalışmada ise 293 çölyak hastası geriye dönük olarak taranmış. Bu hastaların %9,5'u tanı anında şişman olduğu bildirilmiştir (23). İtalya'da yeni yapılan bir çalışmada 150 çocuk çölyak hastası geriye dönük olarak taranmış ve tanı anında hastaların %0,7'sinin şişman, %11,3'ünün ise aşırı kilolu olduğu bildirilmiştir (24). Ülkemizde yapılan, 220 çocuk çölyak hastasının geriye dönük olarak tarandığı bir çalışmada tanı anında sadece bir (%0,45) hastanın VKİ'nin %95'in üstünde olduğu bildirilmiştir (102).

Bilgilerimize göre ülkemizde çölyak hastalarında VKİ ve klinik bulgular arasındaki ilişkiyi inceleyen yayın mevcut değildir. Onbir yıllık bir süre içinde ÇH tanısı alan hastalarımızda, şişmanlık sıklığını araştırdığımız çalışmamızda tanı anında aşırı kilolu ya da şişman hastaya rastlanmamıştır. Araştırmamızda tanı anında sadece 7 (%12,1) hasta normal kiloya sahip idi, 51 (%87,9) hasta ise düşük kilolu idi. Bu sonucun nedeni, çalışmamızın geriye dönük olması ve şişman çocuklarda ÇH' den şüphe edilmemiş olması ve ÇH açısından taranmaması olabilir. Bir diğer nedeni ise ülkemizde şişmanlık sıklığı artmasına rağmen Kuzey Amerika ve Avrupa' ya göre sıklığının düşük olması ile ilişkili olabilir. West ve ark. 2649 erişkin İngiliz çölyak hastasının tanı anında sadece %6' sının düşük kilolu, %66' sının normal kilolu ve %28' nin ise şişman olduğunu göstermişlerdir (14). Erişkinlerde yapılan bir çalışmada 187 çölyak hastası geriye dönük tarandığında, tanı anında hastaların sadece %2,6' sının düşük kilolu olduğu, %31' inin aşırı kilolu, %6,9' unun ise şişman olduğu gösterilmiştir (124). Erişkinlerde yeni yapılan bir başka çalışmada, çölyak hastalarının tanı anında %6,8' inin düşük kilolu, %61,3' ünün normal kilolu, %20,5' ünün aşırı kilolu ve %11,5' ünün ise şişman olduğu gösterilmiştir (125). Reilly ve ark. çocuklarda yaptığı bir çalışmada, 142 çölyak hastası geriye dönük taranmış, tanı anında hiç birinin düşük kilolu olmadığı, %19' unun VKİ' inin yüksek olduğu, %12,6' sının aşırı kilolu, %6 ' sının şişman olduğu, %74,5' unun ise VKİ' inin normal sınırlarda olduğu bildirilmiştir (126). İngiltere' den yapılan bir erişkin çalışmasında da 8 yıllık bir izlem süresinde toplumda şişmanlığın artışına paralel olarak şişman ve aşırı kilolu çölyak hastalarının arttığı ortaya konularak, şişman hastalarda çölyak hastalığının tahmin edildiğinden daha fazla yaygın olduğuna dikkat çekilmiştir. Geleneksel olarak kilo kaybı, zayıflık çölyak hastalığı için çok tipik bir bulgu olduğu için şişman hastalarda çölyak hastalığının düşünülmesinin çok güç olması nedeniyle önceki yıllarda şişmanlarda çölyak hastalığının atlanmış olabileceği ileri sürülmüştür (124).

Gelişme geriliği çölyak hastalarının tipik bir klinik bulgusudur. Araştırmamızda tanı anında hastaların %39,6' sinin vücut ağırlığı, %43,1' nin ise boyu 3 persentilin altında idi. Bu sonuç literatür sonuçları ile uyumlu idi (102,119,120).

Grerek çocuklarda gerek erişkinlerde yapılan çalışmalarda biyopsideki hasarın derecesi ile (villus atrofinin ağırlığı) klinik belirtilerin ağırlığı arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (127,128). Özellikle ince barsak tutulumun yaygınlığının klinik bulguların ağırlığı ile ilişkisi olabileceği üzerinde durulmuştur. Ancak yakın zamanda kapsül endoskopi ile yapılan bir çalışma enteropatinin yaygınlığının çölyak hastalığının klinik belirtilerini tek başına açıklayamadığını, klinik bulgular ile lezyonların yaygınlığı arasında ilişki olmadığını ortaya koymuştur (129). Çalışmamızda ise VKİ percentil ile histopatolojik bulguların ağırlığı arasında ilişki bulunmuştur. Vücut kitle indeksi düşük olan hastalarda ağır villus atrofi sıklığı yüksek bulunmuştur. Ağır villus atrofinin neden olduğu emilim bozukluğunun VKİ’deki düşüklüğe yol açtığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda Cheng ve ark yaptığı araştırmaya benzer olarak, düşük VKİ ile kız cinsiyet arasında ilişki bulunmuştur (16). Çalışmamızda Vücut kitle indeksi %5’ in altında olan 51 hastanın %64,7’ sini kız çocuklar oluşturmakta idi. Bunun nedeni araştırmamızdaki hastaların %67,2’ sini kızların oluşturması ve kültürel nedenlerden dolayı kız çocukların erkek çocuklara kıyasla, beslenmelerine önem verilmemesi olabileceği düşünülmüştür.

Araştırmamızda düşük kilolu hastalarda glutensiz diyet sonrası, barsak mukozasının düzleşmesine bağlı olarak beklenildiği ve arzu edildiği gibi kilo alımı gözlenmiştir. Bir yıllık glutensiz diyet sonrası VA ve boyu 3 percentilin altında olan hasta sayısında anlamlı azalma, VKİ ortalamasında ise anlamlı artış saptanmıştır. Bir yıllık glutensiz diyet sonrası 58 hastanın %34,4’ ünde VKİ percentilinde artış saptanmıştır, Vücut kitle indeksdeki en önemli düzelme VKİ %5’ in altında (düşük kilolu) olan hastalarda gözlenmiştir. Bir yıllık glutensiz diyet sonrası VKİ %5’ in altında olan 51 hastanın %64,7’ si kilo almıştır, VKİ %5’ in altında olan hasta sayısı 51’ den 31’ e gerilemiştir. Çalışmamızın sonuçları ile benzer olarak, yeni yapılan bir çalışmada da glutensiz diyet sonrası VKİ %5’ in altında olan 27 hastanın %51,8’ inin kilo aldığı, VKİ %5’ in altında olan hasta sayısının ise 27’ den 13’ e gerilediği bildirilmiştir (24).

Glutensiz diyet ile kilo alımının sağlık üzerindeki yararına İrlanda' dan yapılan bir erişkin çalışması ile dikkat çekilmiştir. Dickey ve ark, 2 yıllık glutensiz diyet ile hastaların %81' inin kilo aldığını, hatta tanı anında aşırı kilolu olan hastaların bile kilo aldığını ve şişman kategorisine geçtiğini bildirmişlerdir (12). Glutensiz diyetin barsak emiliminin düzelmesine yol açarak yağ depolarının artmasına neden olduğunu ileri sürölmüştür. Benzer bulgular çocuklarda yapılan çalışmalarda da saptanmıştır. Araştırmalarda glutensiz diyet ile VKİ' de artış olduğu, hatta tanı anında şişman olan çocukların %21' inde VKİ' de artış izlendiği bildirilmiştir (22). Semeraro ve ark geleişme geriliği ile tanı alan 14 yaşındaki bir kız çocuğunda ailenin zorlaması ile kalori arttırılması sonucu, glutensiz diyet sonrası şişmanlık geliştiğini bildirmişlerdir (20). Araştırmamızda bir yıllık glutensiz diyet tedavisi sonrası VKİ %85' in üstüne çıkan hasta saptanmamıştır.

Glutensiz diyete yanıt değerlendiren araştırmalarda, diyetten gluten çıkarılması ile vöcut yağ depolarında artış olmasına rağmen, bu hastaların sağlıklı kontrol grubuna göre VKİ' inin anlamlı düşük olduğu gösterilmiştir (130,131). Çalışmamızda glutensiz diyetle VKİ' de anlamlı artış gözlenmesine rağmen, hastaların hiç birisinde VKİ %85' in üstüne çıkmamıştır. Bunun en önemli nedeni tanı anında hastaların çok büyük bir kısmının düşük kilolu olması olabilir. Ayrıca ailenin sosyo-ekonomik düzeyi ve beslenme alışkanlığı da etkili olmuş olabilir. İtalya' dan yapılan bir araştırmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde tanı anında ölyak hastalarının büyük bir kısmının düşük kilolu olduğu, şişman ve aşırı kilolu ocuk sayısının çok az olduğu bildirilmiş, glutensiz diyetle çocukların %77' sinde kilo durumun normale geldiği, zayıf hastaların hiç birisinde şişmanlık ya da aşırı kiloluluk gelişmediği ve glutensiz diyetin ölyak hastalığı olan çocuklarda çok önemli olduğu vurgulanmıştır (24). Glutensiz diyetin şişmanlığa yol amaması için glutensiz diyet verilen her hastada günlük kalori gereksinimi kişiye özel olarak hesaplanmalı ve bu diyetle aşırı kilo almadan ideal kiloya ulaşılması hedeflenmelidir (115,116). Bu nedenle glutensiz diyet alan hastalar kilo alımı açısından yakın izlenmelidir.

Araştırmamızın kısıtlı yönü dosya incelemelerinin geriye dönük olması, hastaların günlük besin alımı ve fiziksel aktivitelerinin değerlendirilememesi, izlem süresinin kısa, örneklem sayısının ise nisbeten az olmasıdır. Bu nedenle gelecekte çölyak hastalığı ve vücut kitle indeksi arasındaki ilişkiyi inceleyen ileriye dönük, büyük ve uzun süreli izlem içeren çalışmalarının yapılması gereklidir.

Sonuç olarak çalışmamız tanı anında çölyak hastalarının yaklaşık %90' nın düşük kilolu olduğunu, ancak bir yıllık glutensiz diyet tedavisiyle %34,4' ünün VKİ' de artış olduğunu ortaya koymuştur. Gerek tanı anında gerekse glutensiz diyet tedavisi sonrası şişman hastaya rastlanmamıştır.

6. SONUÇ

Araştırmamız 1998-2010 tarihleri arasında AÜTF Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalında izlenen çölyak hastaların geriye dönük taranması ile yapılmıştır. Çölyak hastalarında şişmanlık sıklığı ve bir yıllık glutensiz diyetin vücut kitle indeksi üzerinde etkisi incelenmiştir. Çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıda sunulmuştur:

1. Çalışmaya 58 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların %32,7' sini erkekler ve %67,2' sini ise kızlar oluşturmuştur ($p=0,025$).
2. Hastaların tanı anında yaş ortalaması $7,8 \pm 4,6$ olarak saptanmıştır.
3. Tanı anında 27 (%46,5) hasta klasik ÇH, 26 (%44,8) hasta atipik ÇH, 5 (%8,6) hasta ise sessiz ÇH tanısı almıştır.
4. Hastalık tipi ile ortalama tanı alma yaşı ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.
5. İki yaş altında ÇH tanısı alan hastaların hepsi klasik ÇH tanısı almışken, bu yaş grubunda atipik ya da sessiz ÇH tanısı alan hasta saptanmamıştır.
6. Klasik çölyak hastalarının %55,5' ü, atipik çölyak hastalarının %19,2' sinin, sessiz çölyak hastalarının ise %20'si 5 yaş altında tanı almışken, klasik çölyak hastaların %44,4' unun, atipik çölyak hastalarının %80,7'sinin, sessiz çölyak hastalarının ise %80'nı 5 yaş üstünde tanı almıştır. Hastalık tipi ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($P<0,05$).
7. Anne –baba arasında akrabalık 16 (%27,5) olguda saptanmıştır.
8. Sekiz (%13,7) hastanın birinci derece akrabalarında ÇH öyküsü pozitif

olarak bulunmuştur.

9. IgA eksikliği hastaların %11,3' ünde saptanmıştır.

10. Hastaların %77,5' ünde HLA DQ2, %18.9' ünde HLA DQ8 pozitif bulunmuştur. Hastalık tipi ile doku grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($P=0,308$).

11. Hastaların %10,3' ünde Marsh I/II, %12' sinde Marsh IIIa ve %77,5' ünde ise Marsh IIIb/c histopatolojik bulgular saptanmıştır. Klasik çölyak hastalarının %92,5, ünün ciddi villus atrofisine (Marsh IIIb/c) sahip oldukları görülmüştür. Hastalık tipi ile histopatolojik bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,039$).

12. Histopatolojik bulgular ile cinsiyet ve yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

13. Hastalarda tanı anında en sık görülen belirtiler; iştahsızlık (%60,3), halsizlik (%53,4), solukluk (%51,7), steatore (%44,8), ishal (%43,5), karın ağrısı (%43,1), karın şişliği (%36,2), huzursuzluk (%24,1), bulantı (%24,1), kusma (%22,4) ve kabızlık (%17,2) olarak saptanmıştır.

14. Hastalarda tanı anında en sık görülen bulgular; solukluk (%60,3) ve karın şişliği (%25,8) olarak saptanmıştır.

15. Tanı anında en sık görülen laboratuvar bulgular, demir eksikliği anemisi (%60,3)' çinko eksikliği (%25,7) olarak saptanmıştır.

16. Tanı anında hastaların %39,6' sinin vücut ağırlığı, %43,1' inin ise boyu 3 persentilin altında saptanmıştır.

17. Tanı anında vücut ağırlığı 3 persentilin altında olan hastaların, %56,5' u ve boyu 3 persentilin altında olan hastaların ise %56' sı klasik çölyak hastalığı

tanısı almıştır.

18. Tanı anında vücut ağırlığı ve boyu 3 persentilin altında olan hastalarda en sık görülen histopatolojik bulgu Marsh IIIb/c olarak saptanmıştır ($p < 0,05$).
19. Tanı anında VKİ ortalaması $15,7 \pm 1,94$ olarak saptanmıştır. Ortalama VKİ değeri klasik ÇH 'da $15,3 \pm 1,79$, atipik ÇH 'da $15,9 \pm 1,91$ ve sessiz ÇH 'da ise $16,2 \pm 1,98$ olarak saptanmıştır. Hastalığın tiplerine göre VKİ ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.
20. Tanı anında hastaların %87,9' ünün VKİ' i %5 altında olup ve bu hastaların %52,9' unda klasik tip çölyak hastalığı, %47' sinde ise atipik çölyak hastalığı saptanmıştır ($p = 0,748$).
21. Tanı anında vücut kitle indeksi %85 üstünde hasta saptanmamıştır.
22. Tanı anındaki VKİ persentili ile yaş grupları ve histopatolojik bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0,05$).
23. Glutensiz diyetle uyum sözel olarak 58 hastanın 51 (%87,9) inde saptanmışken, serolojik olarak 47 (%81)'sinde saptanmıştır ($p = 0,071$).
24. Bir yıllık glutensiz diyet sonrası tanı anında en sık görülen belirtilerden, solukluk, iştahsızlık, halsizlik, kabızlık, ishal, kilo kaybı, karın şişliği, steatore, karın ağrısı, huzursuzluk, bulantı ve kusma sıklığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p < 0,05$).
25. Bir yıllık glutensiz diyet sonrası tanı anında en sık görülen bulgulardan, solukluk, boy kısalığı, gelişme geriliği ve karın şişliği sıklığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p < 0,05$).
26. Bir yıllık glutensiz diyet sonrası tanı anındaki en sık görülen laboratuvar bulgulardan; demir eksikliği anemisi ve çinko eksikliği sıklığında

istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmıştır ($p < 0,05$).

27. Bir yıllık glutensiz diyet sonrası hastaların, %60,3' ünde kilo artışı saptanırken, diyetle uyum gösteren hastaların içinde ise %70,2' sinde kilo artışı saptanmıştır. Glutensiz diyetle uyum ile VA değışiklikliğı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p = 0,003$).

28. Bir yıllık glutensiz diyet sonrası Ağırlık SDS değeri $1,22 \pm 3,55$ dan $1,37 \pm 2,12$ ' ye artmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,120$).

29. Bir yıllık glutensiz diyet sonrası Boy SDS değeri $2,93 \pm 1,16$ dan $3,32 \pm 1,00$ ' e artmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,148$).

30. Bir yıllık glutensiz diyet tedavi sonrasında anormal büyüme hızı sadece 17 (%29,3) hastada saptanmıştır. Glutensiz diyetle uyan ve uymayan hastaların Büyüme hızı SDS ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($P = 0,830$).

31. Bir yıllık glutensiz diyet sonrası VKİ ortalaması $15,7 \pm 1,94$ ' den $18,7 \pm 2,48$ ' e arttığı saptanmıştır. VKİ' de artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$).

32. Bir yıllık glutensiz diyet sonrası 58 hastanın %34,4' ünde VKİ persentilinde artış saptanmıştır. Bir yıllık glutensiz diyet sonrası tanı VKİ < %5 olan hasta sayısının, 51 (%87,9)' den, 31 (%53,4)'e azaldığı ($p = 0,001$), tanı anında VKİ %5-85 arasında olan hasta sayısının 7 (%12,1)'den, 27 (%46,5)' ye yükseldiğı saptanmıştır ($p = 0,001$).

33. Bir yıllık glutensiz diyet sonrası, tanı anında VKİ %5 olan 51 hastanın 33 (%64,7)'ünün kilo aldığı, 9 (%17,6)'unun kilo verdiği, 9 (%17,6)'unun ise vücut ağırlığında değişiklik olmadığı görülmüştür. Tanı anında VKİ %5-85 arasında olan 7 (%12,1) hastada ise, bir yıllık glutensiz diyet sonrası, 2 (%28,5) hastanın kilo aldığı, 3 (%42,8) hastanın kilo verdiği, 2 (%28,5) hastanın ise vücut ağırlığında değişiklik olmadığı saptanmıştır.

34. Bir yıllık glutensiz diyet sonrası VKİ %85' in üstüne çıkan hasta saptanmamıştır.

7. ÖZET

Çölyak hastalığı tanısı alan çocuklarda şişmanlık sıklığı ve glutensiz diyetin vücut kitle indeksine etkisi

Amaç: Günümüzde şişmanlık, çocuk ve ergenlerde en sık görülen beslenme hastalığıdır. Sıklığı giderek artmaktadır. Çölyak hastalığı tanısı klasik olarak bebek ve çocuklarda malabsorpsiyon, gelişme geriliği ve diabet, Down sendromu, tiroid hastalıklar gibi risk grubunda olan çocuklarda düşünüldüğü için şişman çocuklarda şüphelenilmediği takdirde çölyak hastalığı kolayca atlanabilir. Bu nedenle bu çalışmada kliniğimizde çölyak tanısı alan çocuklarda şişmanlığın sık olup olmadığının saptanması ve glutensiz diyetin VKİ üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 1999 -2010 yılı arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji kliniğinde, 1990 yılında yayınlanmış ESPGHAN ölçütlerine göre çölyak tanısı alan ve bir yıllık izlemi olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastaların dosyası geriye dönük olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması $7,8 \pm 4,6$ olan 58 hasta dahil edilmiştir. Olguların %32,7'sini erkekler ve %67,2'sini ise kızlar oluşturmuştur. Hastaların 27 (%42,8)'si klasik ÇH, 26 (%41,2)'si atipik ÇH ve 5 (%7,6) hasta ise sessiz ÇH tanısı almıştır. Tanı anında hastaların %39,6'sının vücut ağırlığı, %43,1'inin ise boyu 3 persentilin altında bulunmuştur. VKİ ortalaması $15,7 \pm 1,94$ olarak saptanmıştır. Tanı anında VKİ %5 altında 51 (%87,9) hasta, VKİ % 5-85 arasında 7 (%12,1) hasta saptanmışken, VKİ % 85' in üstünde hasta saptanmamıştır.

Glutensiz diyetle uyum sözel olarak 51 hastada, serolojik olarak 47 hastada saptanmıştır. Bir yıllık glutensiz diyet sonrası 58 hastanın %60,3' ünün kilo aldığı %20,6' sinin kilo kaybettiği, %18,9' ünün ise vücut ağırlığında değişiklik olmadığı saptanmıştır. Bir yıllık glutensiz diyet sonrası VKİ ortalaması $15,7 \pm 1,94$ ' den $18,7 \pm 2,48$ ' e yükseldiği saptanmıştır ($p < 0,001$). Bir yıllık glutensiz diyet sonrası 58 hastanın 20 (%34,4)' sinde VKİ persentilinde artış saptanmıştır ($p = 0,001$), ancak VKİ %85' in üstüne çıkan hasta görülmemiştir.

Sonuç: Çalışmamızda ÇH tanısı alan hastaların %87,9' ü düşük kilolu idi. Tanı anında hastaların hiç birisinde şişmanlık saptanmamıştır. Bu sonucun nedeni çalışmanın geriye dönük yapılması nedeniyle şişman çocuklarda şüphe edilmemesi ve ÇH yönünden taranmaması olabilir. Bir yıllık glutensiz diyet sonrası diyetle uyum gösteren hastalarda, VKİ persentilinde belirgin artış olmasına rağmen daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak şişmanlık gelişen hasta olmamıştır. Bu durum sosyo-ekonomik düzey ya da beslenme alışkanlığındaki farklılıklardan kaynaklanmış olabilir.

Anahtar Kelimeler: Çölyak hastalığı, Şişmanlık, Vücut Kitle İndeksi, Glutensiz diyet

8. SUMMARY

The prevalence of obesity and effect of gluten-free diet on body mass index in children with celiac disease

Aim: Today, obesity is the most common nutritional disorder in children and adolescents. The frequency of obesity is increasing. As celiac disease (CD) in infants and children is classically associated with malabsorption and failure to thrive, and high risk groups such as diabetes, Down syndrome and thyroid disorders, diagnosis of CD can easily be delayed by low suspicion in obese children on initial presentation. The aims of this study are to establish frequency of obesity in children with CD at presentation and to investigate the effect of gluten-free diet on body mass index (BMI).

Materials and Methods: Patients diagnosed with CD based on ESPGHAN criteria between 1999-2010 in Ankara University, School of Medicine, Department of Pediatric Gastroenterology, were included in this study. Medical records of all patients were reviewed retrospectively both at diagnosis and after at least one year of gluten free diet (GFD).

Results: 58 patients were included in this study. The mean age was 7.8 ± 4.6 . 39 (67.2%) children were female. Of 58 patients with CD, 27 (42.86%) were classical type, 26 (41.2%) were atypical type and 5 (7.6%) were silent type. The body weight in 39.6% and height in 43.1% of the patients were below the 3rd percentile at diagnosis. The mean BMI was 15.7 ± 1.94 at diagnosis. BMI was below the 5th percentile in 51 (87.9%) and between 5th and 85th percentile in 7 (12.1%) patients at presentation. However there was no any patient with BMI higher than 85th percentile.

The compliance to gluten-free diet was determined verbally and serologically in 51 and 47 patients, respectively. After one year gluten-free diet, of 58 patients, 60.3% gained weight, 18.9% lost weight while there was no change in body weight in 18.9% of 58 patients. After one year gluten-free diet, mean BMI was increased from $15,7 \pm 1,94$ to $18,7 \pm 2,48$ ($p < 0,001$). After one year gluten-free diet, an increase in BMI percentile was determined in 20 of 58 patients (34.4%), ($p = 0,001$), but there was no patient with BMI value higher than 85%.

Conclusion: In our study, 87.9% of the patients with CD were underweight at presentation. The obesity or overweight were not determined in any patient at diagnosis in this study. This result may be due to the fact that this study was conducted retrospectively, therefore, obese children were not suspected from CD and not examined for CD. Although there was significant increase in BMI percentile after GFD, unlike previous reports, there was no patient who developed obesity. It may be due to the differences in socio-economic status or nutritional habits.

Keywords: celiac disease, obesity, Body Mass Index, gluten-free diet

9. KAYNAKLAR

1. Zawahir S, Safta A, Fasano A. Pediatric celiac disease. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21: 655-60.
2. Dalgıç B, Sarı S, Baştürk A, Ensari A, Eğritaş Ö, Bükülmez A, Barış Z. Prevalance of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1512-17.
3. Polanco I. Celiac disease. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47 (suppl1): S3-6.
4. Thapa BR, Rawal P, Sapra B, Vaiphei K, Nain CK, Singh K. Familial prevalence of Celiac Disease. *J Trop Pediatr*. 2010 June 16;doi: 10.3121 / cmr 2010.738.
5. Tursi A, Elisei W, Giorgetti GM, Gaspardone A, Lecca PG, Di Cesare L, Brandimarte G. Prevalence of celiac disease and symptoms in relatives of patients with celiac disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14: 567-72.
6. Sari S, Yeşilkaya E, Eğritaş O, Bideci A, Cinaz P, Dalgıç B. Prevalence of Celiac disease in Turkish children with type 1 diabetes mellitus and their non-diabetic first-degree relatives. *Turk J Gastroenterol* 2010; 21: 34-38.
7. Mackey J, Treem WR, Worley G, Boney A, Hart P, Kishnani PS. Frequency of celiac disease in individuals with Down syndrome in the United States. *Clin Pediatr* 2001; 40: 249-52.
8. Haditi M, Boer H, Meijer JW. Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and vice versa. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1715-22.

9. Şimşek E, Akpınar S, Bahsebasi T, Seneses A, Kocabay K. The prevalence of overweight and obese children aged 6–17 years in the West Black Sea region of Turkey. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1033-38.
10. Pirinçi E, Durmuş B, Gündoğdu C, Açık Y. Prevalence and risk factors of overweight and obesity among urban school children in Elazığ city, Eastern Turkey. *Ann Hum Bio* 2007; 37: 44-56.
11. Cizmecioglu FM, Etiler N, Hamzaoglu O, Hatun S. Prevalence of metabolic syndrome in school children and adolescents in Turkey: a population-based study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22: 703-11.
12. Dickey W, Kearney N. Overweight in celiac disease: prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2356-59.
13. Murray JA, Watson T, Clearman B. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 669-73.
14. West J, Logan RF, Card TR, Simith C, Hubbard R. Risk of vascular disease in adults with diagnosed coeliac disease a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 73-79.
15. Viljamaa M, Collin P, Huhtala H, Sievanen H, Maki M, Kaukinen K. Is coeliac disease screening in risk groups justified? A fourteen –year follow-up with special focus on compliance and quality of life. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 317-24.
16. Cheng J, Pardeep S, Brar W, Anne R, Lee R, Peter H, Green W. Body mass index in celiac disease beneficial effect of a gluten-free diet. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 267–71.

17. Conti Nibali S, Magazzu G, De Luca F. Obesity in a child with untreated coeliac disease. *Helv Paediatr Acta* 1987; 42: 45-48.
18. Czaja-Bulsa G, Garanty –Bogacka B, Syrenicz M. Obesity in an 18-year –old boy with untreated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 226-33.
19. Oso O, Fraser NC. A boy with coeliac disease and obesity. *Acta Paediatr* 2006; 95: 618-19.
20. Lucille A, Semeraro MD, Kenneth W Gryboski A. Obesity in celiac sprue. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8: 177-80.
21. Venkatasubramani N, Telega G, Werlin SL. Obesity in pediatric celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 295-97.
22. Valletta M, Fornaro M, Cipolli S, Conte F, Bissolo and C Danchielli. Celiac disease and obesity: need for nutritional follow-up after diagnosis. *Eur J Clin Nutr* 2010; Augustus 18: doi:10.1038 / ejcn. 2010.161.
23. Mascheo C, Vieni G, Pelleqnino, Pistuli E, Sansotta N, Zinnarello C, Sferlazzas C. The changing face of celiac disease: a girl with obesity and celiac disease. *J Pediatr Child Health* 2010; 46: 696-16.
24. Brambilla P, Picca M, Dilillo D, Meneghin F, Cravidi C, Tischer MC, Vivaldo T, Bedogni G, Zuccotti GV. Changes of body mass index in celiac children on a gluten free diet. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; doi: 10.101 / j
25. Balamtekin N, Demir H, Baysoy G, Uslu A. Obesity in adolescents with celiac disease: two adolescents and different presentation. *Turk J Pediatr* 2011; 53: 314-16.

26. Arslan N, Abaci A, Esen I, Ünüver T, Bober E. 52 Cases with celiac disease in Turkish children. *Clin Pediatr* 2009; 3: 10-17.
27. Trancone R, Jabri B. Celiac disease and gluten sensitivity. *Int Rev Immunol* 2011; 36: 582-90.
28. Walker-Smith JA. Management of infantile gastroenteritis. *Arch Dis Child* 2007; 65: 917-917.
29. Richards B. Diagnosis and management of celiac disease. *Postgrad Med J* 2011; 87: 19-25.
30. Walker-Smith JA. Celiac Disease. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. St. Louis: Mosby-Year Book 2004; 28:156-68.
31. Losowsky MS. A history of coeliac disease. *Dig Dis* 2008; 26: 112-20.
32. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185-1194.
33. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and treatment *Int Rev Immunol* 2011; 30: 219-31.
34. Demirçeken FG, Kansu A, Kuloğlu Z, Girgin N, Güriz H, Ensari A. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turk Gastroenterol* 2008; 19: 14-21.
35. Jonna K, Susanna R, Robins G. Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27:112-18.

36. Dewar D, Pereira SP, Ciclitira PJ. The pathogenesis of celiac disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 17-24.
37. Akobeng AK, Heller FR. Assessing the population impact of low rates of breast feeding on asthma, coeliac disease and obesity. *Arch Dis Child* 2007; 92: 583-85.
38. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *Lancet* 2008; 362: 30-37.
39. Margaritte-Jeannin P, Babron MC, Bourgey M, Louka AS, Clot F, Percopo S, Coto I, Hugot JP, Ascher H, Sollid LM, Greco L, Clerget-Darpoux F. HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease. *Tissue Antigens* 2004; 63: 562-67.
40. Salvati VM, Mac Donald TT, Bajaj-Elliott M. Interleukin 18 and associated markers of T Helper cell type 1 activity in coeliac disease. *Gut* 2007; 50: 186-190.
41. Salvati VM, Mac Donald TT, Vecchio Bianco G Del. Enhanced expression of interferon regulatory factor-1 in the mucosa of children with celiac disease. *Pediatr Res* 2008; 54: 312-318.
42. Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest* 2007; 117: 41-49.
43. Ravikumara M, Tuthill DP, Jenkins HR. Clinical presentation of coeliac disease. *Arch Dis Child* 2006; 91: 969-71.
44. Hill ID. Celiac disease. A never ending story? *J Pediatr* 2008; 143: 289-291.

45. Lindfors K, Koskinen O, Kaukinen K. An update on the diagnosis of celiac disease. *Int Rev Immunol* 2011; 30: 185-96.
46. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136-60.
47. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636-51.
48. Tasco A, Salavati VM, Aricchio R, Maglio M, Borrelli M, Cruzzo A, Paparo F, Boffadi M, Esposito A, D'Adamo G, Malamisura B, Greco L, Troncone R. Natural history of potential celiac disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 320-25.
49. Holmes GK. Screening for celiac disease in type 1 diabetes. *QJM* 2001; 87: 495-98.
50. Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, De Silvestri A, Asti M, Badulli C, Autelli M, Coslovich E, Marinetti M. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. *J Pediatr* 2001; 39: 738-40.
51. Book L, Hart A, Black J, Feolo M, Zane J, Neuhausen SL. Prevalence and clinical characteristics of celiac disease in Down syndrome in a US study. *Am J Med Genet* 2001; 98: 70-74.
52. Kaukinen K, Lindfors K, Collin P, Koskinen O, Mäki M. Coeliac disease diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 1205-16.

53. Rodrigues AF, Jenkins HR. Investigation and management of coeliac disease
Arch Dis Child 2008; 93: 251-54.
54. Planco I. Celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 47: 53-56.
55. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS. Guideline for the diagnosis and treatment of
celiac disease in children: recommendations of the North American Society
for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr
Gastroenterol Nutr 2005; 40: 1-19.
56. Dube C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garritty C, Sampson M,
Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, Macneil J, Mack D, Patel D, Moher
D. The prevalence of celiac disease in average risk and at risk Western
European population: a systematic review. Gastroenterology 2005; 128: 57-
67.
57. Kurppa K, Collin P, Lindfors K, Maki M, Kaukinen K. Spontaneous negative
seroconversion of endomysial antibodies does not exclude subsequent celiac
disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 53: 576-79.
58. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement
on Celiac Disease. Gastroenterology 2005; 128: S1-9.
59. Ensari A. Gluten sensitive enteropathy: Controversies in diagnosis and
classification. Arch Pathol Lab Med 2010; 134: 826-36.
60. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U; Gruppo Italiano
Patologi Apparato Digerente (GIPAD); Società Italiana di Anatomia
Patologica e Citopatologia Diagnostica/International Academy of Pathology,
Italian division (SIAPEC/IAP). Coeliac disease: the histology report. Dig
Liver Dis 2011; 43: S385-95.

61. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 375: 1731-43.
62. Fric P, Gabrovská, Nevoral J. Celiac disease, gluten-free diet, and oats. *Nutr Rev* 2011; 69: 107-15.
63. Catassi C, Bearzi I, Hilems GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology* 2005; 128: S79-86.
64. Wegner G, Berger G, Sinnreich U, Grylli V, Schober E, Huber WD, Karwautz A. Quality of life in adolescents with treated celiac disease: influence of compliance and age at diagnosis 2008; 47: 555-61.
65. Haines ML, Anderson PR, Gibson PR. The evidence base for long term management of celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 28:1024-66.
66. Jatla M, Zemel BS, Bierly P, Verma R. Bone mineral content deficits of the spine and whole body in children at time of diagnosis with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 175-80.
67. Moor JK, West SR, Robins G. Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 112-18.
68. World Health Organization, Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: World Health Organ Tech Rep Ser 2000; 894: 1-253.
69. Abrams P, Levitt Katz LE. Metabolic effects of obesity causing disease in childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18: 23-27.
70. Bundak R, Fuman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Pediatr* 2006; 95: 194-98.

71. Hedley AA, Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL, Curtin LR. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents. 1999-2000. JAMA 2004; 292: 1304-12.
72. Livingstone B. Epidemiology of childhood obesity in Europe. Eur J Pediatr 2000; 159: 14-34.
73. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1990-2008. JAMA 2010; 303: 235-41.
74. Ogden CL, Flegal CL, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents. 1999-2000. JAMA 2002; 288: 1728-32.
75. Elmadfa I, Freisling H. Nutritional status in Europe: methods and results. Nutr Rev 2009; 67 Suppl1: S130-34.
76. Thaler JP, Yi CX, Schur EA, Guyenet SJ, Hwang BH, Dietrich MO, Zhao X, Sarruf DA, Izgur V, Maravilla KR, Nguyen HT, Fischer JD, Matsen ME, Wisse BE, Morton GJ, Horvath TL, Baskin DG, Tschöp MH, Schwartz MW. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. J Clin Invest 2012; 122: 153-62.
77. Fraay O. Metabolism and circadian rhythms- implications for obesity. Endocr Rev 2010; 31: 1-24.
78. Lifshutz F. Obesity in children. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2008; 1: 53-60
79. Hassink SG, Sheslow DV, de Lancey E, Opentanova I, Considine RV, Caro JF. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. Pediatrics 1996; 98: 201-03

80. Loos RJ, Bouchard C. Obesity is it a genetic disorder? *J Intern Med* 2003; 254: 401-25.
81. Dubern B, Lubrano –Berthelire C, Mencarelli M, Ersoy B, Frelut ML, Bougle D, Costes B, Simon C, Tounian P, Vaisse C, Clement K. Mutational analysis of the pro-opiomelanocortin gene in French obese children led to the identification of a novel deleterious heterozygous mutation located in the alpha-melanocyte stimulating hormone domain. *Pediatr Res* 2008; 63: 211-16.
82. Wang ZQ, Tao YX. Functional studies on twenty novel naturally occurring melanocortin-4 receptor mutations. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812: 1190-9.
83. Robinson TN. Television viewing and childhood obesity. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 1017-25.
84. Maffei C, Schutz Y, Grezzani A, Provera S, Piacentini G, Tato L. Meal-induced thermogenesis and obesity: is a fat meal a risk factor for fat gain in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 214-19.
85. Depinto C. Childhood obesity: a review of causes, prevention, and the role of the primary care provider. *Md Med* 2004; 5: 9-11.
86. Cai J, Pamule ER, William BF, Thun MS, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med* 1998; 338: 1-7.
87. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Roidriguez C, Heath JM. Body-mass index and mortality in prospective cohort of U.S adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1097-105.
88. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: finding from the third National

Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Acta Pediatr Adolesc Med* 2003;157: 821-27.

89. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yockel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350: 2362-74.
90. Engiz O, Berberoğlu M, Siklar Z, Oçal G. Risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Horm Res* 2009;72: 63-64.
91. Berberoğlu M, Evliyaoğlu O, Adiyaman P, Ocal G, Ulukol B, Simşek F, Siklar Z, Törel A, Ozel D, Akar N. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene polymorphism (675 4G/5G) associated with obesity and vascular risk in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 741-48.
92. Barlow SE, Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007; 120: 64-92.
93. Low AK, Bauldin MS, Sumrall CD, Joustalot FV, Land KK. A Clinician's approach to medical management of obesity. *Am J Med Sci* 2006; 331: 175-82.
94. Waters E, de Silva-Sanigorski A, Hall BJ, Brown T, Campbell KJ, Gao Y, Armstrong R, Prosser L, Summerbell CD. Intervention for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 7; 12: CD001871.
95. Caprio S. Treatment of impaired glucose tolerance in childhood. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 320-21.
96. Zeitler P. Approach to the obese adolescent with new-onset diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5163-70.

97. Balkon N, Balkon C, Zitkus BS. Overweight and obesity: pharmacotherapeutic considerations. *J Am Acad Nurse Pract* 2011; 23: 61-66.
98. Inge TH, Krebs NF, Garcia VF, Skelton JA, Guice KS, Strauss RS, Albanese CT, Brandt ML, Hammer LD, Harmon CM, Kane TD, Klish WJ, Oldham KT, Rudolph CD, Helmrath MA, Donovan E, Daniels SR. Bariatric surgery for severely overweight adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 214-23.
99. Inge TH, Xanthakos SA, Zeller MH. Bariatric surgery for pediatric extreme obesity: now or late. *Int J Obes* 2007; 31: 1-14.
100. Owen DA, Thorlakson TK, Walli JE. Celiac disease in a patient with morbid obesity. *Arch Intern Med* 1980; 140: 1380-81.
101. Logan RF, Ferguson A. Jejunal villous atrophy with morbid obesity: death after jejunoileal bypass. *Gut* 1982; 23: 999-1004.
102. Balamtekin N, Baysoy G, Demir H. Differences in the prevalence of obesity in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 784-90.
103. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909-11.
104. Taner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976; 51: 170-79.
105. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, Mei Z, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL. CDC growth charts: United States. *Adv Data* 2000: 1-27.

106. Montalement M, Bresson JL, Brouzes C, Ruemmele FM, Puy H, Beaumont C. Diagnosis of hypochromic microcytic anemia in children. Arch Pediatr 2012; 19: 295-04.
107. Bozdağın G, Doğı F, İkinçioğulları A, Babacan E. IgA eksikliği mi sık değişken hipogamaglobulinemi mi? Türkiye Klinikleri J Pediatr 2004; 13: 238-41.
108. Aycan Z. Klasik konjenital hiperplazili hastalarda steroid tedavisinin yeterliliği ve olası komplikasyonların denetimi. AÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı. Endokrinoloji Bilim Dalı. Yan dal uzmanlık tezi Ankara 2002; 1-106.
109. Van Rijn RR, van der Sluis IM, Link TM, Grampp S, Guglielmi G, Imhof H, Glüer C, Adams JE, van Kuijk C. Bone densitometry in children a critical appraisal. Eur Radiol 2003; 13: 700-10.
110. Baroncelli GI, Bertelloni S, Sodini F, Saggese G. Osteoporosis in children and adolescents: etiology and management. Pediatr Drugs 2005; 7: 295-323.
111. Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardeş F, Aktaş E. Prevalence of celiac in Turkish children J Gastroenterol 2005; 39: 689-91.
112. Maki M, Makkonen K, Lahdeaho MJ, Visakopri JK. Changing pattern of childhood celiac disease in Finland. Acta Pediatr Scand 1988; 77: 408-12.
113. Telega G, Bennet TR, Werlin S. Emerging new clinical patterns in the presentation of celiac disease. Arch Pediatr Adolesc Med 2008;162: 164-68.
114. Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW, Mulder CJ. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010; 7: 204-13.

115. Nistico L, Fagnani C, CotoI, Percopo S, Cotichini R, Limongelli MG, Paparo F, Dalfoso S, Giodano M, Sferlazzas C, Magazuu G, Momigliano P, Greco L, Stazi MA. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut* 2006; 55: 503-08.
116. Cainer CL. Celiac disease: helping patients live gluten-free. *The Nurse Practitioner* 2011; 36: 14-19.
117. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, Ciclitira PJ, Sollid LM, Partanen J. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQ A1” 05-DQB1” 02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 2003; 64: 469-77.
118. Elsurer R, Tatar G, Simsek H, Balaban YH, Aydinli M, Sokmensur C. Celiac disease in the Turkish population. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 136-42.
119. Kondolot M, Demirçeken F, Ertan Ü. 52 cases with celiac disease in Turkish children. *Turkish J Pediatr Dis* 2009; 3: 10-17.
120. Kuloğlu Z, Kırşacıoğlu CT, Kansu A, Ensari A, Girgin N. Celiac disease: presentation of 109 children. *Yonsei Med J* 2009; 50: 617-23.
121. Aziz I, Evans KE, Papageorgiou V, Sanders DS. Are patients with coeliac disease seeking alternative therapies to a gluten-free diet? *J Gastrointestinal Liver Dis* 2011; 20: 27-31.
122. Garcia A, Manzanares A, Lucendo AJ. Nutritional and dietary aspects of celiac disease. *Nutr Clin Pract* 2011; 26: 163-73.
123. Roma E, Roubani A, Kolia E, Panayiotou J, Zellos A, Syriopoulou VP. Dietary compliance and life style of children with coeliac disease. *J Hum Nutr Diet* 2010; 23: 176-82.

124. Tucker E, Rostemi K, Prabhakaran S, Al Dulamini D. Patients with coeliac disease are increasingly overweight or obese on presentation. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21: 11-15.
125. Kabbani TA, Goldberg A, Kelly CP, Pallav K, Tariq S, Peer A, Hansen J, Dermnis M, Lefler DA. Body mass index and the risk of obesity in coeliac disease treated with the gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 723-29.
126. Reilly NR, Aguilar K, Hassid BG, Cheng J, Defelice AR, Kazlow P, Bhagat G, Green PH. Celiac disease in normal-weight and overweight children: clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 528-31.
127. Ravelli AM, Tobanelli P, Minelli L, Villanacci V, Cestari R. Endoscopic features of celiac disease in children. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 736-42.
128. Brar P, Kwon GY, Egbuna II, Holleran S, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PH. Lack of correlation of degree of villous atrophy with severity of clinical presentation of coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 26-29.
129. Murray JA, Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Brogan DL, Knipschild MA, Lahr B, Rumalla A, Zinsmeister AR, Gostout CJ. Mucosal atrophy in celiac disease: extent of involvement, correlation with clinical presentation, and response to treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 186-93.
130. Capristo E, Addolorato G, Mingrone G, De Gaetano A, Greco AV, Tataranni PA, Gasbarrini G. Changes in body composition, substrate oxidation, and resting metabolic rate in adult celiac patients after a 1-y gluten-free diet treatment. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 76-81.

131. Smecuol E, Gonzalez D, Mautalen C, Siccardi A, Cataldi M, Niveloni S, Mazure R, Vazquez H, Pedreira S, Soifer G, Boerr LA, Mauriño E, Bai JC. Longitudinal study on the effect of treatment on body composition and anthropometry of celiac disease patients. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 639-43.