



TC

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**ÇÖLYAK HASTALARININ KLİNİK VE
ELEKTROENSEFALOGRAFİK OLARAK EPİLEPSİ
AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR.SERKAN COŞKUN

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GAZİANTEP-2012



TC

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**ÇÖLYAK HASTALARININ KLİNİK VE
ELEKTROENSEFALOGRAFİK OLARAK EPİLEPSİ
AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR.SERKAN COŞKUN

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ YÖNETİCİSİ

DOÇ.DR.ŞAMİL HIZLI

GAZİANTEP-2012

TEŞEKKÜRLER

Asistanlık eğitimi boyunca deneyim ve bilgilerinden yararlandığım **hocalarıma**, tezimin hazırlanmasında destek ve yardımlarından dolayı değerli hocalarım **Doç.Dr. Şamil HIZLI** ve **Prof.Dr. Kutluhan YILMAZ**'a, tezimin hazırlanmasında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde çalışma ortamı sağlayan ve her zaman desteğini hissettiğim saygıdeğer hocam **Prof.Dr. Ayşe BALAT**'a, EEG'lerin değerlendirmesinde bana desteklerini esirgemeyen **Uzm.Dr. Sedat IŞIKAY**'a, zor koşullarda çalışmalarımı destekleyen EEG'deki **teknisyen arkadaşlarıma**, ömür boyu sürececek dostluklar kurduğum **asistan arkadaşlarıma** ve bütün başarılarımın ve mutluluklarımın destekçisi olan **aileme** teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Çölyak hastalığı genetik yatkınlığı olan bireylerde tahıl ve tahıl ürünlerinde bulunan glutene karşı aşırı duyarlılık sonucu gelişen, immün mekanizmaların eşlik ettiği ince barsak mukozasında ve submukozasında inflamasyon ile karakterize sıklıkla malabsorbsiyon ile seyreden ve glutenin diyetten uzaklaştırılmasıyla klinik bulguları düzelen multisistemik bir hastalıktır. Gastrointestinal ve gastrointestinal sistem dışı bulgular geniş bir yelpazededir. İleri yaşlarda tanı alan hastalarda atipik klinik bulgular daha ön plandadır. Özellikle ataksi, epilepsi ve periferik nöropatiler başta olmak üzere çölyak hastalığının nörolojik bulgularının dağılımı oldukça geniştir. Çölyak hastalığı ile birlikteliği bildirilen önemli bir nörolojik bozukluk grubu epilepsidir. Epilepsi ile çölyak hastalığı birlikteliğinin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Bu çalışmanın amacı çölyak hastalarını klinik ve elektroensefalografik olarak epilepsi açısından değerlendirilerek çölyak hastalarındaki nörolojik etkilenmelerin patogeneze ışık tutmaktır. Çalışmaya 175 çölyak hastası, kontrol grubu olarak 99 sağlam çocuk alındı. Çölyak hastaları kendi içerisinde diyet uygulamaya başladığı süreye göre yeni tanı almış ve eski tanı çölyak hastaları olmak üzere gruplara ayrıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar yapılarak sonuçlar analiz edildi. Yeni tanı almış çölyak hastalarında (n:43) EEG’de epileptiform aktivite sıklığı kontrol grubu (n:99) ve eski tanı çölyak hastalarına (n:143) oranla anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). EEG’inde epileptiform aktivite saptanan çölyak hastalarının kranial görüntüleme tetkikleri normaldi. Çalışmamızda gruplar arasında B12 vitamin düzeyi bakımından anlamlı fark yoktu. Çalışmamızın sonuçları çölyak hastalarında gelişen EEG’deki epileptiform aktivite patogenezinde B12 vitamin düzeylerine göre immün faktörlerin daha etkin olabileceğini düşündürdü. Ayrıca çölyak hastalarında EEG’deki epileptiform aktivite sıklığı sağlam çocuklara göre anlamlı derecede yüksek olduğu göz önünde bulundurularak çölyak hastalarında nörolojik değerlendirmenin detaylı yapılması, özellikle yeni tanı almış olan hastaların mutlaka epilepsi ve nörolojik komplikasyonlar yönünden değerlendirilmesi gerekliliğini düşündürdü.

Anahtar Kelimeler: Çölyak hastalığı, EEG, Nörolojik bulgular

ABSTRACT

Celiac disease is a multisystemic disease of overreactivity towards gluten present in grain and grain products on individuals with genetic predisposition, accompanied by immunological mechanisms, characterized with inflammation of intestinal mucosa and submucosa, often proceeding with malabsorption and clinical findings are improved when gluten is taken away from the diet. There is a very large scale of gastrointestinal and nongastrointestinal system findings. Atypical clinical findings take precedence in patients diagnosed in older ages. Celiac disease has a very extensive range of neurological findings including particularly ataxia, epilepsy and peripheral neuropathies. Epilepsy is an important neurological disorder which is reported to be coexisting with celiac disease. The mechanism of epilepsy and celiac disease's coexistence has not been completely understood. The aim of this study is to light the way for the pathogenesis of the neurological influence in the celiac disease by clinical and electroencephalographic evaluation of the celiac patients for epilepsy. 175 celiac patients and 99 healthy children as controls have been included to the study. Celiac patients were divided into two groups as the newly diagnosed and formerly diagnosed according to the time they started to apply diets. Groups were compared to each other and the results were analysed. Epileptiform activity frequency on EEG's of newly diagnosed celiac patients (n:43) is significantly higher compared to the control group (n:99) and the formerly diagnosed group (n:143) ($p<0,05$). None of the celiac patients with EEG abnormalities had abnormalities on cranial imaging techniques. In our study, there wasn't a significant difference in vitamin B12 levels between groups. The results of our study suggest that immunological factors may be more important than B12 vitamin levels in the pathogenesis of epileptiform activity EEG developed in celiac patients. Also, considering celiac patients epileptiform activity frequency on EEG's is significantly higher compared to healthy children, it suggests a detailed neurological examination on celiac patients, especially the newly diagnosed patients should be evaluated for epilepsy and neurological complications.

Key Words: Celiac disease, EEG, Neurological findings

İÇİNDEKİLER**Sayfa No:**

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii-iv
Şekil Listesi.....	v
Tablo Listesi.....	vi
Resim Listesi.....	vii
KISALTMALAR	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.2. PATOGENEZ	5
2.2.1 Çevresel Faktörler.....	5
2.2.2 Genetik Faktörler.....	6
2.2.3 İmmünolojik Faktörler.....	7
2.3. ÇÖLYAK HASTALIĞININ KLİNİK SINIFLANDIRILMASI	8
2.3.1. Klasik Çölyak Hastalığı.....	9
2.3.2. Sessiz Çölyak Hastalığı.....	9
2.3.4. Potansiyel Çölyak Hastalığı.....	9
2.4. ÇÖLYAK HASTALIĞININ HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRILMASI	9
2.5.KLİNİK BULGULAR	11

2.6. ÇÖLYAK HASTALIĞINA EŞLİK EDEBİLEN HASTALIKLAR.....	20
2.7.TANI.....	21
2.7.1. Serolojik Testler.....	23
2.7.1.1. Antigliadin Antikor.....	23
2.7.1.2. Antiendomisyum Antikor.....	23
2.7.1.3. Doku Transglutaminaz Antikoru.....	23
2.7.2. Histopatolojik Bulgular.....	24
2.8. TEDAVİ.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	26
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	48
7. KAYNAKLAR.....	49

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Çölyak hastalığının patogenezinde rol oynayan faktörler.....	5
Şekil 2.	Çölyak hastalığının patofizyolojisi.....	7
Şekil 3.	Çölyak hastalığında buz dağı modeli.....	8

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1. Çölyak hastalığının klinik belirtileri.....	12
Tablo 2. Çölyak hastalığında görülen nörolojik tablolar.....	18
Tablo 3. Çölyak hastalığı ile birlikte bulunabilen hastalıklar.....	20
Tablo 4. Çölyak hastalığında semptom ve seroloji bulgularının puanlanması.....	22
Tablo 5. Çölyak hastalığında HLA ve Histoloji bulgularının puanlanması.....	22
Tablo 6. Çölyak hastalarında mukoza özellikleri.....	24
Tablo 7. Çölyak hastalarında önerilen vitamin ve mineral desteği.....	25
Tablo 8. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı.....	28
Tablo 9. Çölyak grubunda başvuru şikayetleri.....	29
Tablo 10. Çalışmaya alınan grupların büyümesinin değerlendirilmesi.....	30
Tablo 11. Çalışmaya alınan grupların tam kan sayımı sonuçlarının karşılaştırılması.....	30
Tablo 12. Tam kan sayımında anlamlı sonuçların çoklu karşılaştırma test sonuçları.....	31
Tablo 13. Çalışma gruplarının serum demir ve demir bağlama kapasitesi sonuçlarının karşılaştırılması	31
Tablo 14. Serum demir düzeyi sonuçlarının çoklu karşılaştırma test sonuçları.....	31
Tablo 15. Çalışma gruplarının B12 ve folik asit düzeylerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 16. Vitamin düzeyinin çoklu karşılaştırma test sonuçları.....	32
Tablo 17. Çalışmaya alınan çocukların elektroensefalografik değerlendirmesi.....	33
Tablo 18. EEG anormalliği saptanan hastaların elektroensefalografik değerlendirmesi	33
Tablo 19. EEG anormalliği saptanan hastaların ilgili laboratuvar bulguları.....	34

RESİM LİSTESİ**Sayfa No:**

Resim 1. Çölyak hastalığının histopatolojik görüntüsü.....	11
Resim 2. Olgu 1'in EEG kaydı.....	35
Resim 3. Olgu 2'nin unipolar uyanıklık EEG kaydı.....	35
Resim 4. Olgu 3'ün bipolar montajda uyku EEG kaydı.....	36
Resim 5a. Olgu 4'ün bipolar montaj uyanıklık EEG kaydı.....	36
Resim 5b. Olgu 4'ün video-EEG kaydı.....	37
Resim 6. Olgu 5'in uyku EEG kaydı.....	37
Resim 7. Olgu 6'nın EEG kaydı.....	38
Resim 8. Olgu 7'nin uyanıklık EEG kaydı.....	38

KISALTMALAR

- AGA:** Anti-gliadin antikor
CEC: Çölyak hastalığı, epilepsi, serebral kalsifikasyon sendromu
dTG: Dokutransglutaminaz
EEG: Elektroensefalografi
EMA: Antiendomisyum antikor
HLA: Human lökosit antigen
Ig A: İmmün globulin A
MCH: Major histokompatibilite kompleksi
TNF : Tümör nekrozis faktör
DGP: Deamin gliadin protein

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı genetik yatkınlığı olan bireylerde tahıl ve tahıl ürünlerinde bulunan glutene karşı aşırı duyarlılık sonucu immün mekanizmalar ile gelişen ince bağırsak mukozasında ve submukozasında inflamasyon ile karakterize, sıklıkla malabsorbsiyon ile seyreden bir multisistemik hastalıktır (1-3). Çölyak hastalığı yüksek prevalanslı otoimmün bir hastalıktır (1). Hastalığın çok çeşitli klinik belirtilerinin olması ve çoğu hastada asemptomatik olması hastalığın görülme sıklığı açısından doğru bir sonuca ulaşılmasını güçleştirmektedir. Çölyak hastalığı çocukluk döneminde en sık görülen malabsorbsiyon nedenlerinden biridir. Gluten alımından kısa bir süre sonra ortaya çıkabileceği gibi yıllar sonra da ortaya çıkabilir. Histolojik olarak özellikle ince bağırsakta belirgin olan; villöz atrofi, kript hiperplazisi ve intraepitelyal lenfosit artışıyla karakterizedir (3). Gastrointestinal ve gastrointestinal dışı bulgular geniş bir yelpazededir. Hastalık genel olarak gastrointestinal sistem yakınmalarıyla kendini gösterse de sessiz ya da asemptomatik formu da mevcuttur. İlerleyen yaşlarda gastrointestinal sistem dışı bulgular ön plana çıkabilmektedir (4).

Ataksi, epilepsi ve periferik nöropatiler başta olmak üzere çölyak hastalığının nörolojik bulgularının dağılımı oldukça geniştir (4). Çeşitli nörolojik hastalıklar çölyak hastalığı ile ilişkilidir. Polinöropati, şizofreni, migren, miyopati, myoklonus, demans ve ensefalit gibi pek çok nörolojik hastalıklar çölyak hastalarında görülen diğer nörolojik etkilenmelerdir. Son yıllarda asemptomatik ve atipik çölyak hastalarında nörolojik bozukluklara ilişkin bilgiler artmaktadır. Hastalığın başlangıcı ile tanı alma ve tedaviye başlama aralığı uzun ise nörolojik bozuklukların gelişme olasılığı artmaktadır. Bu durum nörolojik bozuklukların daha çok erişkin yaşta tanımlanmasını açıklayabilir (1).

Çölyak hastalığı ile birlikteliği bildirilen önemli bir nörolojik bozukluk grubu da epilepsidir. Epilepsili olgularla çölyak hastalığı birlikteliğinin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Nörolojik bozuklukları olan çölyak hastalarında antinöronal ve anti-ganglioizid antikörlerin gösterilmesi ve glutensiz diyetin erken başlanmasıyla bazı olgularda antikor kaybı ile birlikte klinik iyileşmenin tanımlanması nörolojik bozuklukların antikor aracılıklı otoimmün mekanizmalarla oluşabileceğini

düşündürmektedir (4,5). Özellikle oksipital paroksisizm gösteren parsiyel epilepsi olgularının çölyak hastalığı yönünden incelenmesi gerektiği bildirilmektedir.

Bu çalışmanın amacı çölyak hastalarının klinik ve elektroensefalografik olarak epilepsi açısından değerlendirilmesiyle çölyak hastalarındaki nörolojik etkilenmelerin patogenezinine ışık tutabilmektir.

2.GENEL BİLGİLER

Çölyak hastalığı genetik yatkınlığı olan bireylerde tahıl ve tahıl ürünlerinde bulunan glutene karşı aşırı duyarlılık sonucu gelişen, immün mekanizmaların eşlik ettiği ince barsak mukozasında ve submukozasında inflamasyon ile karakterize sıklıkla malabsorbsiyon ile seyreden ve glutenin diyetten uzaklaştırılmasıyla klinik bulguları düzelen primer ince barsak hastalığıdır (2,3).

Patogenezinde genetik, çevresel ve immünolojik faktörler rol oynar (6,7). Çölyak hastalığında gastrointestinal ve sistemik semptom ve bulgular görüldüğünden multisistemik hastalık olarak kabul edilmektedir (4). Hastalık buğday, arpa, çavdar ve yulaf glutenine karşı gelişmektedir. Hastalığın glutenin alkolde eriyen fraksiyonu olan olan gliadinin mukozada yaptığı hasar sonucu geliştiği gösterilmiştir (8,9).

Çölyak hastalığının klinik bulguları hastanın yaşına, hastalığın süresine, yaygınlığına ve ekstraintestinal bulguların olup olmamasına göre değişir. Tanının erken konulup tedavisinin bir an önce başlanması oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir (10,11).

2.1.EPIDEMİYOLOJİ

Çölyak hastalığı yüksek prevalanslı otoimmün bir hastalıktır (1). Çölyak hastalığının görülme sıklığı coğrafi farklılıklar göstermektedir. En sık görüldüğü yerler Batı Avrupa ve avrupalıların göç ettiği Kuzey Amerika, Avustralya gibi yerlerdir (1). Hastalığın çok çeşitli klinik belirtilerinin olması ve çoğu hastada asemptomatik olması hastalığın görülme sıklığı açısından doğru bir sonuca ulaşılmasını güçleştirmektedir.

Geçmişte çölyak hastalığının sıklığını belirlemede tanı konmuş hastalar temel alınırđı genel popülasyonda 500’ de 1 ile 8000’ de bir olduğu tahmin edilirdi (12).

Son yıllarda Finlandiya’da yapılmış bir çalışmada 3654 okul çocuğunda çölyak hastalığı sıklığı 1/99 olarak bulunmuştur (13).

Kan vericilerinde 1998 yılında yapılan bir çalışmada çölyak hastalığı prevalansı 1/250 olarak saptanmıştır (14). Fasano ve ark. (15) Amerika Birleşik Devletlerinde çölyak hastalığı prevelansını risk gruplarında 1/22-1/39, genel popülasyonda ise 1/133 olarak saptamışlardır. Brar ve ark. (16) 2006 yılında erişkinlerde yaptığı çalışmada çölyak hastalığı sıklığını 1/77 olarak saptanmıştır.

Ülkemizde hastalığın seroprevalansı ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Karaaslan ve ark. (17) yaptıkları çalışmada hastalığın seroprevalansını 1/144 olarak bulmuşlardır. Demirçeken ve ark. (18) geniş hasta serisi içeren çalışma yaparak hastalığın seroprevalansını %1, çölyak hastalığı sıklığını ise % 0.9 bulmuşlardır.

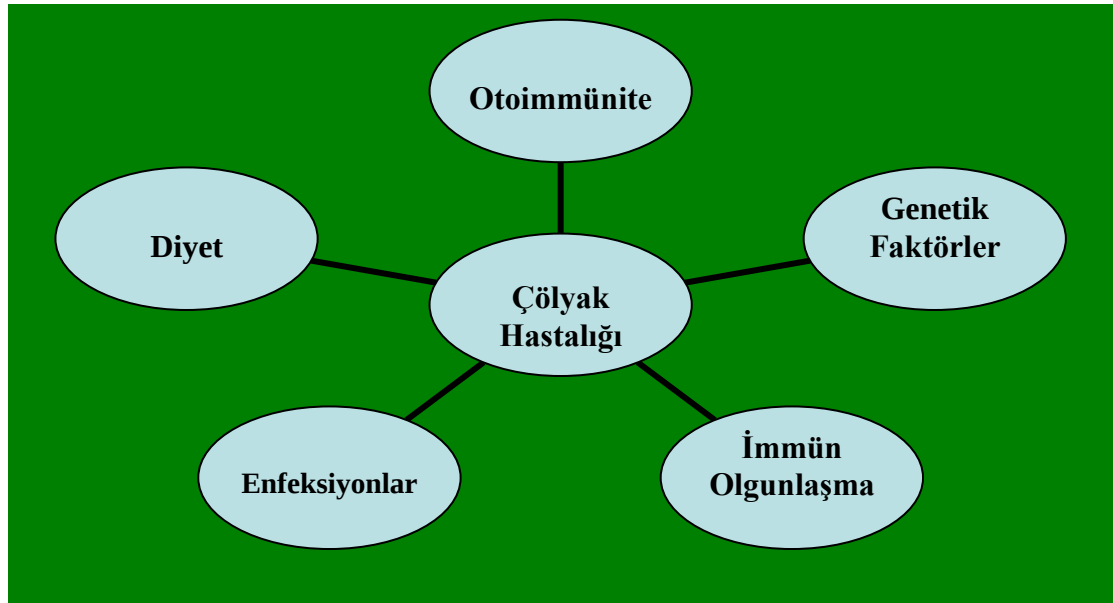
Ülkemizde yapılan diğer çalışmada ise Erzurum merkezde yaşları 6-17 arasında değişen okul çağı çocuklarında yapılmış çölyak hastalığı prevalansı 1/158 bulunmuştur. Bu prevalansın avrupadan bildirilen prevalans sunuçlara benzer olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ülkemizde yapılan en son çalışmada ise Dalgıç ve ark. (19) 2006-2008 yılları arasında 62 şehirdeki 139 okulda yaşları 6-17 yıl arasında değişen 20,190 sağlıklı okul çocuklarında ülkemizdeki en kapsamlı çalışmayı yaparak hastalığın prevalansını % 0,47 bulmuştur. Toplumlar arasındaki farklılık, anne sütünün verilme süresi, geçirilmiş viral enfeksiyonlar, alınan glutenin miktarı, diyetle eklenme zamanı ve immün olgunlaşma gibi faktörlere bağlı olabilir (2,10). Çölyak hastalığı kadınlarda erkeklerden yaklaşık 1.5-2 kat daha sık görülmektedir (2).

Çölyak hastalığı bir buzdağı modeline benzetilmektedir (2,20,21). Buzdağının görülebilen çok az kısmını klasik çölyak hastalığı oluştururken, asıl önemli kısmını ise tanı almayan atipik hastalar oluşturmaktadır. Tarama çalışmaları tanı alan her bir çölyaklı olguya karşılık, tanı almayan yaklaşı 7-8 hastanın olduğunu ortaya çıkarmıştır (1).

2.2.PATOGENEZ

Çölyak hastalığında intestinal mukoza zedelenmesinin patofizyolojisinde üç temel faktör vardır; genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve immünolojik faktörlerin rol aldığı inflamasyondur (2,4).

Şekil 1. Çölyak hastalığının patogenezinde rol oynayan faktörler



2.2.1.Çevresel Faktörler

Çölyak hastalığında en önemli çevresel faktör glutendir (2,22). Diğer çevresel faktörler hastalığın ortaya çıkmasını hızlandırmada role sahip olabilirler. Bunlar arasında yer alan faktörlerden bazıları; gastrointestinal cerrahi, gebelik, viral enfeksiyonlar ve strestir (2,23).

Çölyak hastalığının oluşumunda rol oynayan gluten buğday, arpa, çavdar ve yulaf gibi tahılların içerisinde bulunur. Gliadin çölyak hastalığının patofizyolojisinde önemli yere sahiptir, hastalığın tetikleyicisidir (1,3,24). Dört farklı elektroforetik gruba bölünmüş olsa da alfa-gliadin çölyak hastalığını tetikleyen en önemli fraksiyondur.

Viral etki, alfa gliadin ile adenovirüs tip 12' nin E1B proteinin aminoasit diziliminin belli bir bölgesi benzerlik göstermektedir (1,25). Tedavi edilmemiş çölyak hastalarının % 89' unda geçirilmiş bir enterovirüs öyküsü varken kontrol grubunda bu oran % 17' dir. Bu durum hastalığın patogenezinde viral bir etkenin rol oynayabileceğini göstermektedir (1,26).

2.2.2.Genetik Faktörler:

Çölyak hastalığına genetik yatkınlık aile çalışmalarında gösterilmiş ve birinci derece akrabalar arasında toplumun geneline göre 20–30 kat daha artmış olduğu; ayrıca beyaz ırkta daha fazla olduğu gösterilmiştir (24). Çölyak hastalığı B8,DR3,DQ2 (DQA1*05/DQB1*02) ve DQ8 (DQA1*0301/DQB1*0302) HLA haplotipleri ile yakından ilişkili çok genli bir hastalıktır (2,27). Hastaların %90'ından fazlasında HLA DQ2 bulunur (2).Çölyak hastalarında birinci derece akrabalar ve ikizler arasında yapılan çalışmalarda HLA genlerinin rolünü desteklemiştir (10,27). Histopatolojik bulguları çölyak hastalığı için tipik olmayan şüpheli olgularda HLA DQ2 ve DQ8 bakılmasının yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Belli HLA antijenleri ile belli klinik görüntüler birlikte olmaktadır. Özel bir HLA grubunun aberan T hücresi içeren veya içermeyen refrakter çölyak hastalığı için bir yatkınlık oluşturup oluşturmadığını araştıran bir çalışmada homozigot HLA-DQ2'ye sahip olanlarda T hücresi içeren refrakter çölyak hastalığı ve T hücreli lenfoma ile ilişkili bağırsak hastalığı arasında anlamlı ilişkili saptanmıştır (28). Dolayısıyla erkenden homozigot HLA-DQ2' li çölyak hastalarının saptanması, bu ciddi komplikasyonların gelişeceği hastaların belirlenmesi açısından önemlidir.

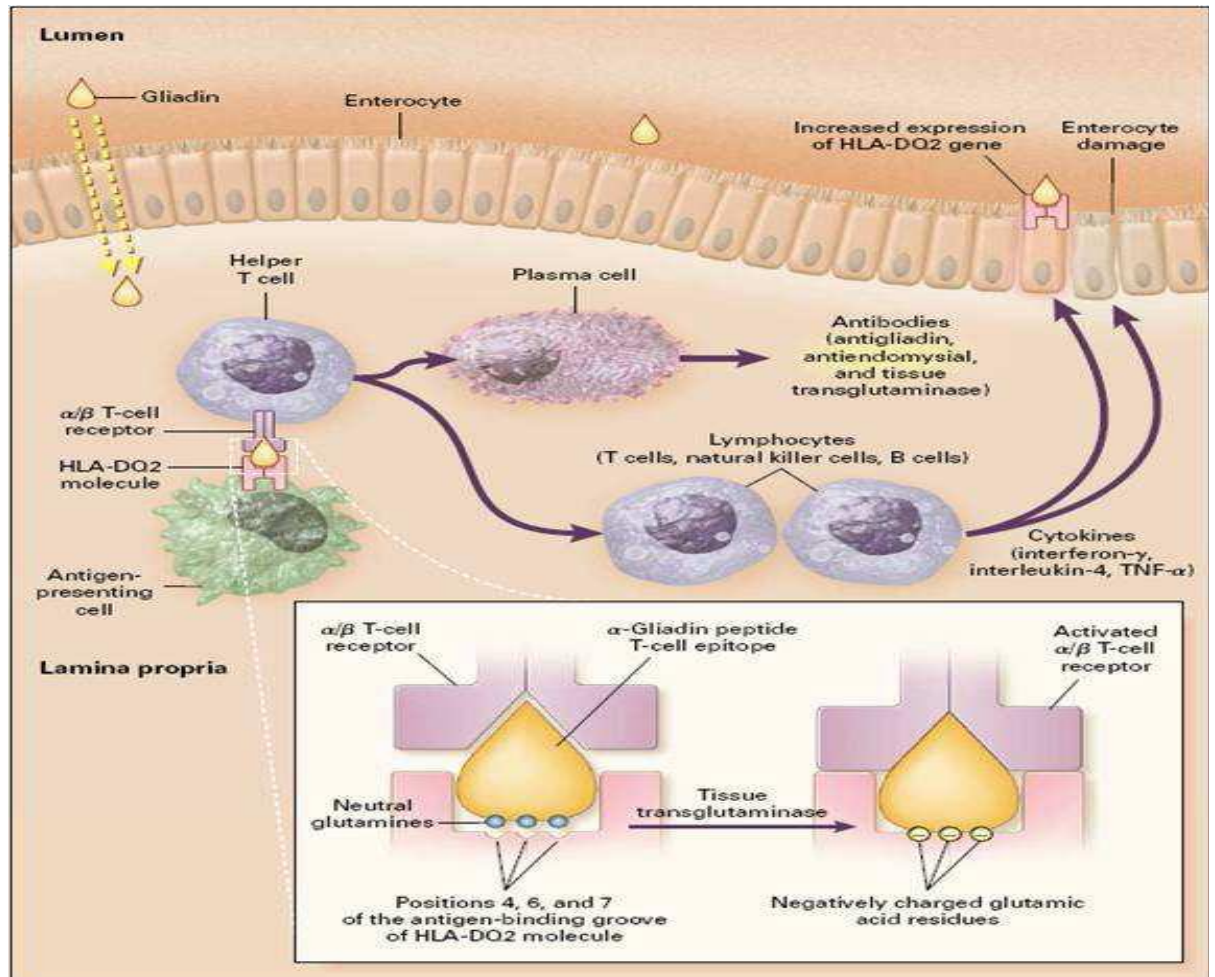
Jore ve ark. HLA-DQB1*0201 alleli için homozigot olmanın ağır histolojik hasara yol açtığını göstermiştir. Ayrıca bu hastalarda villus atrofisinin de glutensiz diyetle daha yavaş yanıt verdiği gözlenmiştir (29). HLA allellerinin genetik dozu da bu sonuçta etkilidir.

Son zamanlarda sadece histoloji ile tanı alan çölyak hastalarının tanısında çok emin olunmaması DQ2 ve DQ8 negatif olguların belirlenmesi açısından HLA-DQ' nun bakılması gerektiği belirtilmektedir (24).

2.2.3.İmmünolojik Faktörler

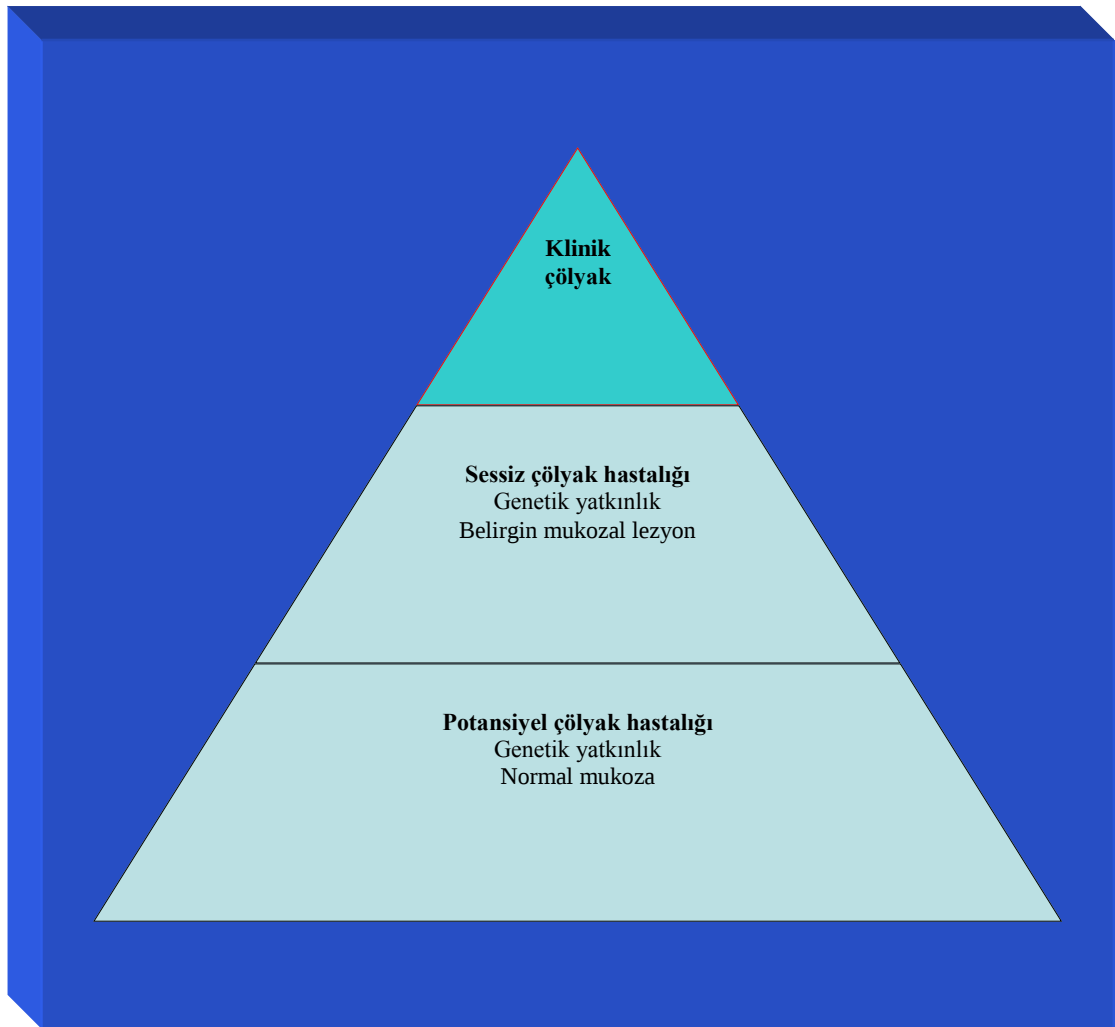
Çölyak hastalığında intestinal hasar proksimal ince barsak mukozasının inflamasyonu sonucu oluşur (1,2,3,4,30). İnce bağırsak mukozasının yapısal değişiklikleri ile karakterizdir. Çölyak hastalığında ince barsak mukozasında; inflamatuvar yanıtı ikincil olarak lamina propriada lenfosit, plazma hücresi, makrofaj ve epitel içi lenfositlerin sayısında artma mevcuttur. Diyet kaynaklı toksinlerin alınmasını takiben inflamatuvar yanıtın nasıl oluştuğu ve nasıl mukoza hasarına yol açtığı tam olarak bilinmemektedir (1,2,3,31).

Şekil 2.Çölyak hastalığının patofizyolojisi.



2.3. ÇÖLYAK HASTALIĞININ KLİNİK SINIFLANDIRILMASI

Çölyak hastalığının klinik sınıflaması gastrointestinal belirtilerin varlığına dayandırılmıştır. İtalya’da yapılan çok merkezli çalışmalar sonucu ilk kez buz dağı modeli ortaya atılmıştır. Klasik belirti gösteren veya tanı almış hastalar buz dağının suyun yüzünde kalan bölümünü oluştururlar (1,4,30). Çölyak tanısı alan her hastaya karşılık 7-8 adet tanı almamış hasta olduğu sanılmaktadır (4). Bunlar suyun altında bulunan buz dağı kütesini oluştururlar.



Şekil 3. Çölyak hastalığında buz dağı modeli.

Buz dağı modeline göre hastalar 1) Klasik çölyak hastalığı, 2) Sessiz çölyak hastalığı 3) Potansiyel çölyak hastalığı olmak üzere 3 grupta sınıflandırılmıştır.

2.3.1.Klasik Çölyak Hastalığı:

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

2.3.2.Sessiz Çölyak Hastalığı:

Bu form belirtisi olmayan bireylerde ortaya çıkan büyük oranda proksimal ince bağırsağa sınırlı histopatolojik değişikliklerle karakterizedir. Taramalar sırasında çölyak hastalığına özgü antikorlar bulunur ve bağırsak biyopsisi yapıldığında ince bağırsak mukozasında tipik lezyonlar vardır (1).

Özellikle son yıllarda serolojik tanı yöntemlerinin gelişmesi ile sessiz formun görülme sıklığının sanılanın çok üzerinde olduğu fark edilmiş, tarama programlarında hastalığın özellikle risk gruplarında (insüline bağımlı diyabet, selektif IgA eksikliği, Down sendromu) ve çölyak hastalarının birinci derece akrabalarında sık olduğu bildirilmiştir. Klasik semptomatik çölyak hastalarının gizli çölyak hastalığına oranı %30–40 olarak tahmin edilmektedir (24).

2.3.3.Potansiyel Çölyak Hastalığı:

Bu hastalarda klinik belirtiler olabilir, ancak histopatolojik bulgu yoktur. Hastalık için karakteristik olan immünolojik testler pozitifdir (EMA pozitifdir). Bu hastalar genetik olarak çölyak hastalığına yatkın oldukları için hastaların % 50'sinden fazlasında çölyak hastalığı gelişebilir (24).

2.4.ÇÖLYAK HASTALIĞININ HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRILMASI

Çölyak hastalığı tanısı tüm yaşamı etkileyen ve değiştiren bir durumdur. Çölyak hastalığı tanısı öykü, fizik muayene, biyokimyasal, serolojik ve histopatolojik bulguların sentezi ile konulmalıdır. Günümüz bilgilerine göre; tüm çölyak şüphesi taşıyan hastalarda tanı ince barsak biyopsisi ile konulmalı ve kesinleştirilmelidir. Hiçbir koşul altında bu ilke çiğnenmemelidir (1).

Çölyak hastalığında ince barsak mukozasının histopatolojik değerlendirilmesi Marsh-Oberhuber sınıflamasına göre yapılmaktadır:

Marsh-Oberhuber Tip 0: Preinfiltratif evredir. Normal mukozadan ayrımı zordur. Gluten duyarlılığının bir çeşidi olan dermatitis herpetiformisli hastalarda gösterilmiştir.

Marsh-Oberhuber Tip I: Lenfositik enterit olarak adlandırılır, intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir. Her 100 enterosite karşın > 30 lenfosit varlığı ile belirlenir. Villüs boyları henüz kısalmamıştır. Çölyak hastalığı için spesifik değildir, inek sütü alerjisi, giardiasis, diğer enteropatilerde de saptanabilir. Seropozitiflik varlığında çölyak hastalığı şüphesini artırır. Bu aşamada tanısız sorun varsa HLA tipleri ile birlikte değerlendirilmelidir.

Marsh-Oberhuber Tip II: Lenfositik enteritle birlikte kript hiperplazi vardır. Villüs hafif kısalmış ve küntleşmiştir. Kriptler bu kaybı kompanze etmek için hipertrofiye uğramıştır. Çölyak hastalığı açısından kesinlik göstermez. Ancak serolojik pozitiflik (EMA:antiendomisyum antikor,dTG:dokutransglutaminaz) ile birlikte tanı koydurucu özellik taşırlar.

Marsh-Oberhuber Tip III: Artmış intraepitelyal lenfosit, kript hiperplazisi ve villüs atrofi ile karakterizedir. Çölyak hastalığının tipik bulgusudur. Villüs atrofinin derecesine göre alt gruplara ayrılmıştır.

Marsh-Oberhuber Tip IIIA:Parsiyel villöz atrofi

Marsh-Oberhuber Tip IIIB:Subtotal villöz atrofi

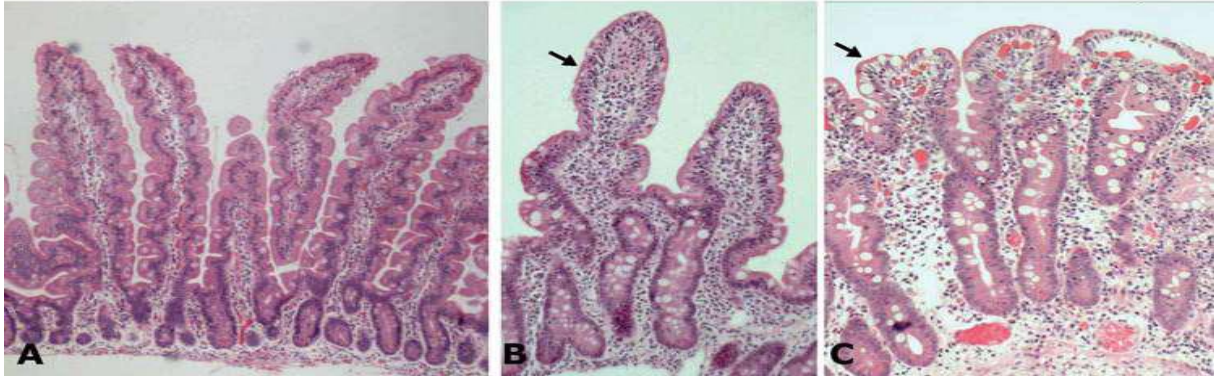
Marsh-Oberhuber Tip IIIC:Total villöz atrofi ile karakterizedir.

Marsh-Oberhuber Tip IV: Hipoplastik veya atrofik evredir. Kript uzunluklarının ve epitel içi lenfosit sayısının normal olduğu ancak mukozada belirgin düzleşmenin göze çarptığı geri dönüşümsüz evredir. Tedaviye dirençli çölyak olgularının bir kısmında son dönem lezyonu olduğu ve enteropati ile ilişkili lenfomanın bir bulgusu olacağı belirtilmektedir.

Histopatolojik olarak Marsh-Oberhuber I,II ve seronegatif olan hastalarda HLA tiplerinin belirlenmesi, biyopsinin yenilenmesi tanısız sorunu çözebilir. Çok şüpheli durumlarda glutensiz diyet ardından serolojik ve histopatolojik değerlendirmelerin yenilenmesiyle kesin tanıya ulaşılabilir. Çölyak hastalığında histopatolojik değişiklikler ince bağırsakta diffüz yayılım göstermez, çoğunlukla

yama tarzındadır ve değişikliklerin şiddeti de bölgeler arasında değişiklik gösterebilir. Bu nedenle duodenumdan alınan örnek sayısının ideali ‘‘altı’’ olarak belirlenmiştir.

Resim 1. Çölyak hastalığının histopatolojik görüntüsü.



- A) Normal villuslar
- B) Mukozal inflamasyon (intraepitelyal lenfosit artışı) ve kript hiperplazisi
- C) Tanısal villus atrofisi ve kript hiperplazisi

2.5.KLİNİK BULGULAR:

Çölyak hastalığı proksimal ince barsağı tutan bir hastalık olması yanında bazı kişilerde tüm barsağı da tutabilmektedir. İnce barsağın proksimal tutulumu durumunda; sıklıkla demir, folik asit, kalsiyum, yağda eriyen vitaminlerin emilimi bozulacağı için demir eksikliği anemisi, folat eksikliği ve azalmış kemik mineral dansitesi ile sonuçlanacaktır (1,4,24).

Klinik ve laboratuvar bulguları tipik değilse hastalık tanı almayabilir. Çölyak hastalığı özellikle çocukluk çağında kronik ishal nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Çölyak hastalığının klasik formunda belirtiler genellikle diyetle glutenin girmesiyle başlayan gastrointestinal sistem semptomlarıdır. İshal sık görülmekle birlikte kabızlık ilk semptom olabilir.

Klasik çölyak hastalığında semptomlar ortalama 6-24. aylarda gözlenmektedir. Nadir de olsa süt çocuğu döneminde çölyak kriziyle karşılaşılmaktadır. Yaşamı tehdit eden bir komplikasyon olan çölyak krizi ciddi kusma, dirençli ishal, asidoz ve dehidratasyonla karakterize bir tablodur (24). İshal

süt çocuğu döneminde çölyak hastalarında en sık görülen yakınma iken en sık saptanan klinik özellikler karın şişkinliği ve kilo almada yetersizliktir (2,30). Geç çocukluk döneminde hastalar aralıklı veya hafif ishal, karın ağrısı, kusma, iştahsızlık gibi gastrointestinal sistem ilişkili belirtilerin yanı sıra boy kısalığı, puberte gecikmesi ve nörolojik bozukluklar gibi bulgularla tanı alabilirler (4).

Bir grup hastada çölyak hastalığı uzun dönem sessiz kaldıktan sonra hayatın herhangi bir döneminde klinik olarak belirti vermekte veya yapılan taramalarla hastalık tesadüfen saptanmaktadır. Son zamanlarda çölyak hastalığının ortaya çıkış özellikleri, kliniği, sıklığı ve başvuru yaşımda anlamlı değişiklikler görölmüşür (4).

2.5.1.Çölyak hastalığında klinik belirtiler:

Çölyak hastalığındaki klinik belirtiler tablo 1’de özetlenmiştir:

Tablo 1. Çölyak hastalığının kinik belirtileri

Gastrointestinal Sistem İlişkili Semptomlar
--

Erken başlangıç (2 yaş altı):

- Kronik ishal/yağlı dışkı
- İştahsızlık
- Kilo alamama
- Karın şişkinliği
- Kas erimesi, cilt altı yağ dokusunun kaybolması
- Donukluk, huzursuzluk
- Hipotoni

Geç başlangıç (3 ve üzeri yaşta):

- İshal veya yumuşak kıvamlı dışkı
- Bulantı / Kusma
- Karında rahatsızlık hissi, şişkinlik
- Tekrarlayan karın ağrısı
- Kilo kaybı
- Kabızlık

Gastrointestinal Sistem Dışı/Atipik Semptomlar:Kas-iskelet sistemi belirtileri:

- Boy kısalığı
- Rikets
- Osteoporoz
- Diş mine tabaka bozuklukları
- Artrit ve artralji
- Myopati

Mukoza-deri belirtileri:

- Dermatitis herpetiformis
- Tekrarlayan aftöz stomatit
- Vaskülit

Hematolojik belirtiler:

- Anemi (demir/ folat/ B12 eksikliği)
- Lökopeni
- Trombositopeni
- Vitamin E ve K eksikliği

Üreme sistemi belirtileri:

- Gecikmiş ergenlik
- Adet düzensizliği/ amenore
- Tekrarlayan düşükler ve/ veya infertilite

Nöro-psikiyatrik belirtiler:

- Serebral kalsifikasyonla olan epilepsi
- Serebellar ataksi
- Periferik nöropati
- Anksiyete, depresyon, demans, şizofreni, dikkat eksikliği, algı bozuklukları
- Baş ağrısı

Diğer belirtiler:

- Karaciğer enzim yüksekliği ve kronik hepatit
- Açıklanamayan kilo kaybı
- Yorgunluk, zayıflık
- Saç dökülmesi
- İntestinal lenfoma

2.5.2.Atipik klinik bulgular:

Çölyak hastalığı geniş bir yelpazede kliniğe yansır, klasik formda bağırsak semptomları ön planda iken atipik formunda barsak dışı semptomlar baskındır. Çölyak hastalığı çok farklı semptomlarla gidebilen klinik tablolar gösterir. Bu tablolar aşağıda sıralanmıştır:

1. Klasik/Tipik (gastrointestinal) semptomlar
2. Nonklasik/Atipik (ekstraintestinal) semptomlar
3. Birlikte görüldüğü otoimmün olan ve olmayan tablolar,
4. Birlikte görüldüğü genetik sendromlar
5. Sessiz (silent) çölyak hastalığı
6. Potansiyel çölyak hastalığı

Son yıllarda klasik olmayan/atipik veya gastrointestinal dışı bulgularla giden çölyak hastalığına klasik tablodan daha sık rastlandığı bazı yayınlarda belirtilmiştir. Bu çocuklarda dermatitis herpetiformis, boy kısalığı, pubertede gecikme, dental enamel bozukluğu, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk ve demir eksikliği anemisinin yanı sıra rekürren karın ağrısı, bulantı, kusma, şişkinlik, gastroözofageal reflü ve konstipasyon gibi atipik intestinal yakınmalar da başvuru nedeni olabilir (4).

2.5.2.1.Dermatitis Herpetiformis:

Çölyak hastalığı ile ilişkisi en iyi belirlenmiş, kaşıntılı kronik papüloveziküler immün aracılı deri hastalığıdır (3,4,32,33,34). İlk kez 1884'te tanımlanmış 1996 yılında ise enteropati ile ilişkisi bildirilmiştir (32,34). Çölyak hastalığının tersine erkeklerde kadınlardan daha sıktır. Çölyak hastalığında ileri yaşlarda çıkar. Dermatitis herpetiformiste yaklaşık % 90 oranında HLA-DQ2 pozitifliği

bulunmuştur (34). Ayrıca çölyaklı hastalarda lineer Ig A dermatozu, vitiligo, lupus eritematozis, nekrotik migratuvar eritem, deri amiloidozu, kutis laxa ve iktiozis bildirilmiştir (1).

2.5.2.2.Mine Hipoplazisi:

Söz konusu mine defektlerinin sıklığı araştırmacılar tarafından oldukça farklı rapor edilmiştir (1). Çok az sayıdaki araştırmacı hariç hemen hemen tüm araştırmacılar çölyaklı bireylerin normal bireylere göre daha fazla mine defektine sahip oldukları konusunda hemfikirdir (1).

2.5.2.3.Demir Eksikliği Anemisi:

Diyetteki demir proksimal barsaktan emilmektedir, çölyak hastalığında hasarın ana yeri proksimal ince barsak olduğundan demir emilimi etkilenmektedir ve bu nedenle son yıllarda demir eksikliği anemisi ile çölyak hastalığı arasındaki yakın ilişkiye sık rastlanmaktadır (2,4,35,36).

2.5.2.4.Onkolojik Hastalıklar:

Çölyak hastalığı; Non-Hodgkin Lenfoma, ince barsak adeno karsinomu, özefagus-orofarinks squamöz karsinomu için yüksek risk taşımaktadır (37). Çölyak hastalığı ile ilişkili lenfoma içerisinde enteropati bağımlı T cell lenfoma baskındır ve kötü prognozludur (38,39,40). Çölyak hastalığında niçin malignite geliştiği tam olarak belirlenmiş olmamakla birlikte glutenden fakir diyet ile malignite gelişmesi engellenebilir (41).

2.5.2.5.Üreme Sistemi Hastalıkları:

Üreme bozuklukları çölyak hastalıklı erkek ve kadınlarda normal toplumdan daha sık görülür (4). Çölyak tanısı konulan kadınlarda spontan düşüklerin, erken menapoz ve amenorenin daha sık görüldüğü gösterilmiştir (42,43). Bu hastalığın tedavi edilmesi başarılı bir gebelik için gereklidir. Farthing ve ark. (44) çölyak hastalıklı erkeklerdeki cinsel aktivitenin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu, bu hastaların yarısında infertileteye yol açan hipogonadizm, cinsel fonksiyon bozukluğu ve kötü semen kalitesi bulunduğunu saptamıştır.

2.5.2.6.Kemik Sağlığı:

Çölyak hastalarında hem osteomalazi hemde osteoporoz geliştiği bildirilmiştir (1). Bu hastalarda osteoporozun gelişmesinin nedeni bağırsaklardan kalsiyum ve D vitamini emilimindeki yetersizlik ve negatif kalsiyum dengesine karşın artmış paratroid (PTH) hormon yanıtıdır. Yetersiz kalsiyum emilimi kemik dansitesinde azalmaya ve kırık riskinin artmasına sebep olur (45-48). Çölyak hastalarında görülen düşük çinko emilimi insulin benzeri büyüme faktörünün(IGF-1) düzeyini azaltmakta, bu durum kemik mineral yoğunluğunun azalmasına neden olmaktadır. Ayrıca amenore ve hipogonadizm de kemik dansitesinin azalmasına katkıda bulunmaktadır (4).

2.5.2.7.Karaciğer Bulguları:

Çölyak hastalığı otoimmün hepatit, primer bilier siroz ve primer sklerozan kolanjit ile birlikte görülebilir (49-51). Uzun süren transaminaz yüksekliği çölyak hastalığının ilk bulgusu olabilir. Hasara uğramış bağırsak duvarından emilen toksik maddeler, malnutrisyon ve immün mekanizmalar transaminaz yüksekliğinden sorumlu tutulmaktadır (24).

Çölyak hastalarında yoğun karaciğer yağlanması görülebilir. Tanısı net olarak ortaya konulamamış karaciğer hastalarında rutin araştırmalarda doku transglutaminaz antikor (dTG) bakılmalıdır. Diyetle uyulmadığında veya diyetin bırakıldığı durumlarda çölyak hastalarında hepatit, nadiren de son dönem karaciğer yetmezliği gelişebilir (4).

2.5.2.8.Böbrek Bulguları:

Son yıllarda Ig A nefropatili hastalardaki artmış bağırsak geçirgenliğinin çölyak hastalığına yatkınlıkla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (52,53). Primer glomerulonefritli hastalarda sıklıkla mukozal bağışıklık sisteminin aktive olduğu, mukozada intraepitelyal T hücre sayısının arttığı, bağırsak geçirgenliğinin arttığı bildirilmiştir (54). Son olarak çölyak hastalarının kronik glomerulonefrit ve kronik böbrek yetmezliği açısından risk altında olduğu belirtilmiştir (4).

2.5.2.9.Sinir Sistemi:

Çölyak hastalarında nörolojik bozukluklar sık olarak görülmekte olup sıklık yaklaşık % 6-10 olarak bilinmektedir (1). Çölyak hastalarında görülebilen nörolojik tablolar arasında; serebellar ataksi, polinöropati, şizofreni, migren, miyopati, myoklonus, demans, ensefalit ve oksipital kalsifikasyonların eşlik ettiği epilepsi sayılabilir (1,4,55).

Çölyak hastalarında periferik nöropati ve serebellar ataksi erişkinlerde en sık görülen nörolojik hastalıktır (1). Çölyak hastalığı ile birlikteliği en iyi bildirilen en önemli nörolojik hastalık epilepsidir (1). Epilepsili olgularda çölyak hastalığı birlikteliğinin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır (1,2). Görülen nörolojik bulgular, klasik malabsorbsiyon ile seyreden çölyak hastalarında gelişen vitamin ve mineral eksikliğine bağlı nörolojik komplikasyonlar olabileceği gibi, malabsorbsiyonu olmayan olgularda bildirilen nörolojik bulgular da olabilir (1).

Ciddi malabsorbsiyon sıklığının azalmasına rağmen, çölyak hastalarında nörolojik bulguların gelişmesi devam etmektedir. Bundan dolayı altta yatan başlıca nedenin immün mekanizmalar olabileceği düşünülmektedir (2,24,56).

Hastalığın başlangıcı ile tanı alma ve tedavi başlama aralığı uzun ise nörolojik bozuklukların gelişme olasılığı artmaktadır. Bu durum nörolojik bozuklukların daha çok erişkin yaşta tanımlanmasını açıklayabilir (1,56,57).

Nörolojik bozuklukları olan çölyak hastalarında antinöronal ve anti-gangliozid antikörlerin gösterilmesi glutensiz diyetin erken başlanması ile bazı olgularda antikor kaybı ile birlikte klinik iyileşmenin tanımlanması nörolojik bozuklukların antikor aracılıklı otoimmün mekanizmalarla oluşabileceği kuramını desteklemektedir (2).

Tablo 2. Çölyak hastalığında görülen nörolojik tablolar

- Periferik nöropati
- Ataksi
- Epilepsi
- Epilepsi ve serebral kalsifikasyon
- Anksiyete/ Depresyon
- Şizofrenik bozukluklar
- Beyaz cevher bozuklukları ile birlikte başağrısı
- Serebral vaskülit
- Progresif mulkifokal lökoensefalopati
- Progresif myoklonik ensefalopati
- Huntington hastalığı
- Myoklonus
- Kore
- Nöromyotoni
- ‘Stiff-man’ sendromu
- İnklüzyon body miyozit
- Polimiyozit
- Nöromiyelitis optika
- Otonomik nöropati
- Migren, kortikal körlük
- Sensorinöral işitme azlığı

2.5.2.9.1. Ataksi :

Çölyak hastalığı ile birlikte sık bildirilen nörolojik bir bozukluktur. Gluten ataksisi terimi dolaşan antigliadin antikorların varlığında saptanan ve başka etiyolojik faktörlerin saptanamadığı sporadik ataksili olgular için kullanılmaktadır (1,58,59). Bu konuda yaptıkları araştırmada Hadjivassiliou ve ark. sporadik ataksili hastalarda diğer ataksi grupları ve kontrol gruplarına göre anlamlı oranda yüksek antigliadin antikor pozifliği bulmuşlardır (58).

2.5.2.9.2.Periferik Nöropati :

Yapılan çalışmalarda çölyak hastalarında periferik nöropatinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (60,61). Nöropati nedeni ile izlenen hastalarda çölyak hastalığı oranı yaklaşık % 2,5 olarak bulunmuştur (62). İdiopatik sensorial nöropatili hastalarda en sık bulgulardan biri de ağrılı parastezilerdir (1). Sensörinöral işitme azlığı da bu grupta yer alan ve çölyak hastalarında en son tanımlanan nörolojik bulgudur (63-65).

2.5.2.9.3.Epilepsi:

Çölyak hastalığı ile birlikteliği en iyi bildirilen en önemli nörolojik hastalık epilepsidir (1). Özellikle oksipital paroksisizm gösteren epilepsili olguların çölyak hastalığı yönünden incelenmesi önerilmektedir (1). Parsiyel epilepsi, dirençli epilepsi ve serebral kalsifikasyonun eşlik ettiği olgularda çölyak hastalığı taramasının yapılması gereklidir (24).

Pratesi ve ark. (66) 119 çocuk, 136 erişkin epilepsili hasta, 2034 çocuk ve 2371 erişkin kontrol grubunun ele alındığı geniş serili bir araştırmada EMA IgA taraması ve ince bağırsak biyopsisi ile çölyak hastalığı sıklığını epileptik olgularda 1/127, kontrol grubunda 1/293 olarak bildirmiştir. Epileptik olgulardaki çölyak hastalığı sıklığı kontrole göre 2,3 kat fazla olduğu için sonuçlar yaygınlığın arttığı şeklinde yorumlanmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Dalgıç ve ark. (55) 170 epilepsili çocukta dTG IgA pozitifliğini % 4,7, biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı sıklığını ise % 1,17 bulmuştur. Fois ve ark. (67) yaptığı çalışmada epileptik çocuklarda çölyak hastalığı sıklığını 1/87 bulmuşlardır. Cronin ve ark. (68) yaptığı çalışmada 177 erişkin epileptik hasta ele alınmış bu hastaların 4'ünde (%2,3) çölyak hastalığı tespit etmişlerdir. Chapman ve ark. (69) 79 erişkin çölyaklı hastada epilepsi sıklığını %5,5 bulmuşlardır.

Çölyak hastalığı, serebral kalsifikasyon ve epilepsi birlikteliği; özel bir sendrom olarak (CEC) kabul edilmektedir (70-72). Nedeni açıklanamayan serebral kalsifikasyonlu ve epilepsili olgularda çölyak hastalığının araştırılması önerilmiştir (70,73). Çölyak hastalığında oksipital lob epilepsilerinin ve özellikle EEG'de oksipital odaklı epileptik aktivite sıklığının artmış olduğu bilinmektedir (73). Bunun

yanında EEG’de oksipital odaklı epileptiform aktivitenin ön planda olduğu progressif myoklonik epilepsilerden olan Lafora hastalığının çölyak hastaları ile var olan ilişkisi dikkat çekicidir (74).

2.6.ÇÖLYAK HASTALIĞINA EŞLİK EDEBİLEN HASTALIKLAR:

Çocukluk çağı çölyak hastalığının, pek çok hastalık ile birlikte görülebildiği bildirilmiştir (1,2,24). Çoğu durumda neden sonuç ilişkisi açıklanamazken genellikle ortak genetik faktörler (HLA-B18-DR3 haplotipi gibi) ve otoimmünite sorumlu tutulmaktadır (2,24). Çölyak hastaları ve onların birinci derece akrabalarında otoantikor pozitifliği yaygındır. Glutensiz diyet ile otoimmün hastalık ve otoantikor gelişim riskinin azaltıldığı belirtilmiştir (2).

Tablo 3. Çölyak hastalığı ile birlikte bulunabilen hastalıklar

Genetik bozukluklar: • Down sendromu (%5-12) • Turner sendromu (%5-7) • Williams sendromu (%9,5) Nörolojik bozukluklar: • Epilepsi • Serebral kalsifikasyon • Serebellar ataksi • Polinöropati • Şizofreni Maligniteler: • Lenfoma • İncebarsak adenokarsinomu • Özefagial ve orofaringeal skuamöz karsinom	Otoimmün hastalıklar: • Otoimmün tiroidit • Otoimmün hepatit • Atrofik gastrit • İnflamatuvar barsak hastalığı • Tip 1 Diabet • Addison hastalığı • Sjögren sendromu • Primer bilier siroz • Sistemik lupus eritematozus • Vaskülit Diğerleri: • İdiopatik pulmoner hemosiderozis • Selektif IgA eksikliği
---	--

Çölyak hastalığının Down sendromu ile ilişkisi güçlü bir şekilde tanımlanmıştır (75). Zackor ve ark. (75) yaptıkları çalışmada Down sendromlu çocuklar arasında çölyak hastalığı sıklığını %7,1 bulmuş bu nedenle Down sendromlu hastaların gastrointestinal sistem yakınmaları olmasa bile çölyak hastalığı açısından araştırılmasını önermişlerdir.

2.7.TANI:

Çölyak hastalığının tanısı için ESPGHAN (European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) kriterleri kullanılmaktadır (1,3,24). Bu kriterler:

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

İlk değerlendirmede çölyak hastalığı tanısını doğru koyabilmek, daha önceden biyopsi ile tanı almış hastaların tanısını teyit etmek, aşık bulguları olan hastalara tanı koymayı basitleştirebilmek ve nonspesifik bulgularla yanlış tanı konulmasından kaçınılması amacıyla Ocak-2012 ESPGHAN tarafından yeni tanı kriterleri yayınlanmıştır (76). Çölyak hastalığı tanısı için semptom, antikor, HLA ve histoloji bulguları için puanlama sistemi oluşturulmuştur. Çölyak hastalığı tanısının konulabilmesi için 4 puan gerektiği belirtilmiştir. Çölyak hastalığı tanısıyla ilgili puanlama sistemi Tablo 4 ve Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 4. Çölyak hastalarında semptom ve seroloji bulgularının puanlanması

		Puan
Semptomlar	Malabsorbsiyon sendromları	2
	Çölyak hastalığının diğer semptomları, Tip 1 DM, ailesinde çölyak hastalığının olması	1
	Aseptomatik	0
Serum Antikorları	EMA pozitif ve/veya anti-TG2'nin yüksek pozitifliği (>10 kat)	2
	Düşük düzeyde pozitif anti-TG2 antikor ve izole DGP pozitifliği	1
	Seroloji bakılmamış	0
	Tüm serolojilere bakılmış fakat çölyak hastalığı spesifik antikorları negatif	-1

DGP: Deamine Gliadin Protein

Tablo 5. Çölyak hastalarında HLA* ve Histoloji bulgularının puanlanması

		Puan
HLA	HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 pozitif	1
	HLA-DQ2'nin yarısı (sadece HLA-DQB1*0202) pozitif	0
	HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 negatif	-1
Histoloji	Marsh 3b veya 3c (Subtotal villüs atrofi, villüs düzleşmesi)	2
	Marsh 2 veya 3a, Marsh 0-1 ile birlikte anti-TG2'nin pozitif olması	1
	Marsh 0-1 veya biyopsi yapılmamış	0

***HLA:** Human lökosit antijen

2.7.1.Serolojik Testler:

Hastalığın teşhisinde serum antiigliadin antikor, antiendomisyum antikor, doku transglutaminaz antikor ile birlikte serum IgA düzeyi kullanılmaktadır (1,2,3).

2.7.1.1.Antigliadin Antikor:

Antigliadin antikor tahılların gliadin içeriğine karşı oluşur. Duyarlılığı ve özgüllüğü antiendomisyum antikora oranla daha düşüktür. Nonspesifik gastrointestinal inflamasyon saptanmış hastalarda da pozitif sonuç verebilmektedir (1,3,24). Peptik ülser, gastroözofagial reflü, akut gastroenterit, inflamatuvar barsak hastalığı, kistik fibrozis, inek sütü allerjisi yalancı pozitiflik veren hastalıklardır (77). Tanı almış hastaların glutensiz diyet altında izlemleri sırasında kullanılması önerilmektedir (1,78).

2.7.1.2.Antiendomisyum Antikor:

EMA analizi, duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek testlerden biridir (79-81). Küçük yaşlarda yani hastalığın erken evrelerinde veya mukozal değişikliklerin henüz belirgin olmadığı fazda EMA ve tüm serolojik testlerin tanısal güçleri mukozal atrofisi olan vakalara göre düşüktür. EMA değerlendirmesi kalitatif bir yöntemdir. Değerlendirmeler için bu konuda eğitilmiş ve deneyimli bir göz gerektirir. Aynı zamanda pahalı ve işlem süresi uzundur (1). Tanıda AGA ile birleştirildiğinde duyarlılığı ve negatif öngörü değeri % 100' dür (82). Glutensiz diyeti takiben negatifleşme, diğer antikorlardan daha önce olmaktadır. İki yaş altı çocuklarda duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (83).

2.7.1.3.Doku Transglutaminaz Antikor:

Doku transglutaminaz endomisyum dokusunu antijen olarak algılar. dTG duyarlılığı % 90' dan fazladır; özgüllüğü EMA'dan daha düşüktür. Testin uygulama kolaylığı ve maliyet avantajı da göz önüne alındığında, hastalık tarama ve izleminde dTG testinin kullanılması önerilmektedir (1).

2.7.2.Histopatolojik Bulgular:

Çölyak hastalığı tanısında ince barsak biyopsisi altın standarttır. Gluten almakta olan çölyak hastalarında tipik histolojik lezyon, subtotal villüs atrofisi ile birlikte hipertrofik kript ve kronik mukozal inflamasyondur (2,3,4,84). Hastalığın yamalı dağılımını tanımlayanlar vardır. Bu hastalarda tanıdan emin olmak için farklı alanlardan 6 adet biyopsi almak gereklidir (76).

Tablo 6. Çölyak hastalarında mukoza özellikleri

• Proksimal bağırsak tutulumu, distale doğru lezyonlarda azalma • Bazı olgularda yama tarzı dağılım • Mukoza yapısında değişiklik 1. Villüs kısalması 2. Kript hiperplazisi 3. Yüzeyel epitel altındaki bazal membran kalınlaşması	• Mukozal enflamasyon 1. İntraepitelyal lenfosit sayısında artma 2. Lamina propriada immün hücrelerin saldırısı • Enterosit değişikliği 1. Küboidal morfoloji 2. Bazal nükleer oryantasyon kaybı 3. Sitoplazmik vakuolizasyon
---	---

2.8.TEDAVİ:

Çölyak hastalığında temel tedavi; buğday, arpa, yulaf , çavdar gibi gıdalarda bulunan ve toksik özellik taşıyan glutenin yaşam boyu diyetten çıkarılmasıdır (2,3,85). Glutensiz diyetle klinik yanıt günler haftalar içerisinde olurken histolojik düzelme iki yıla kadar uzayabilir (86).

Tedavi başlangıcından itibaren glutensiz diyetle yanıt olmayan ya da başlangıçta yanıt verip daha sonra izlemde yanıt vermeyen çölyak hastaları tedaviye dirençli kabul edilip bu grup hastalarda steroid, azotiopürin ve siklosporin gibi immün supresif ilaçlar kullanılabilir (24,87). Yeni tanı almış ve hızlı büyüme dönemindeki çölyak hastalarına vitamin ve mineral desteği verilmesi önerilmektedir (Tablo 7) (88).

Tablo 7. Çölyak hastalarında önerilen vitamin ve mineral desteği

Kalsiyum	500-1000 mg/gün
Folik asit	5-10 mg/gün
Kobalamin	1 mg 2-3 ay arayla hidroksikobalamin şeklinde
D vitamini	1,25 mg/gün veya 50000 ü/gün

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya çölyak hastalığı tanısı almış, ek hastalığı olmayan yaşları 1 ve 18 yıl arasında olan 175 çölyak hastası (çölyak grubu) ile yaşları 3 ve 18 yıl arasında değişen, herhangi bir şikayeti olmayan, boy ve kilo persentilleri normal sınırlarda olan, kronik bir hastalığı olmayan, nörolojik muayenesinde bulgu saptanmayan ve dTG değerleri normal bulunan 99 sağlam çocuk (kontrol grubu) alındı. Olguların ailelerine çalışma hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam alındı. Bu çalışma Haziran 2011- Şubat 2012 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Pediatrik Gastroenteroloji ve Pediatrik Nöroloji Bilim Dalları tarafından yapıldı. Hastaların öyküsünden yaş, cinsiyet, başvuru şikayetleri, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, boy, kilo, BMI Z skoru, fizik muayane bulguları, laboratuvar bulgularından hemoglobin, MCV, trombosit sayısı, serum demiri, demir bağlama kapasitesi, dTG, folik asit, B12 vitamin değerleri ile EEG bulguları kaydedildi.

Çölyak ve kontrol grubundaki çocukların EEG'si Çocuk Nöroloji EEG laboratuvarındaki Nihon Kohden-9100 Neofax marka 32 kanallı EEG cihazı ile 30'ar dakika uyku ve/veya uyanıklık halinde çekildi. EEG öncesi uyumsuz hastalar sedatif ilaçla (kloralhidrat 50 mg/kg/doz) uyutuldu. Tüm olguların çalışma EEG'leri Pediatrik Nöroloji Uzmanı tarafından değerlendirildi. EEG'sinde epileptiform aktivite tespit edilen çölyak grubundaki 6 olguya ileri tetkik amaçlı kraniyal görüntüleme yapıldı. Diyet tedavisinin laboratuvar ve EEG bulguları üzerindeki etkisini belirlemek ve EEG'deki epileptiform aktivitenin patogeneze ışık tutmak amacıyla çölyak hastaları kendi içerisinde yeni tanı almış ve eski tanı olarak iki gruba ayrıldı. Yeni tanı almış grubu etkin diyetle başlamayan hastalar oluştururken, eski tanı grubunu en az 6 aydır diyet tedavisi almış çölyak hastaları oluşturdu. Yeni, eski tanı ve sağlam çocuk gruplarının verileri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

İstatistiksel Yöntem:

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma sahip değişkenlerin 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için Mann Whitney U Testi kullanıldı. ikiden fazla bağımsız grup karşılaştırmalarında

normal dağılıma sahip değişkenler için ANOVA ve LSD çoklu karşılaştırma testleri, normal dağılmayan değişkenler için Kruskal Wallis ve Dunn çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. Tanıtıcı istatistik olarak frekans, yüzde ortalama $\pm$ SD ve medyan (%25-%75) değerleri verildi. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 11.5 paket programı kullanıldı ve $P \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya yaşları 1-18 yıl arasında değişen, 60 erkek 115 kız olmak üzere 175 çölyak hastası alındı. Kontrol grubu olarak yaşları 3-18 yıl arasında değişen 45'i erkek, 54'ü kız olmak üzere toplam 99 sağlam çocuk alındı.

Çölyak hastaları ve kontrol grubu yaş bakımından karşılaştırıldığında çölyak hastalarında ortalama yaş $10,6 \pm 3,8$ yıl, kontrol grubunda ise $10,7 \pm 3,5$ yıl olarak tespit edildi. Çölyak hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; 175 çölyak hastasının 115'i kız (%65,7), 60'ı erkek (%34,3) kontrol grubunu oluşturan 99 sağlıklı çocuğun 54'ü kız (%54,5), 45'i erkek idi (%45,5). İki grup arasında yaş ve cinsiyet oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0,792$ ve $p=0,068$).

Tablo 8. Çalışmaya alınan çölyak ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı

	Çölyak (n=175)	Kontrol (n=99)	P
Yaş (yıl ort. $\pm$ SD)	10,6 $\pm$ 3,8	10,7 $\pm$ 3,5	0,792
Cinsiyet (n; %)	115(65,7%)	54(54,5%)	0,068

4.1.Öyküden Elde Edilen Veriler:

Çölyak hastalarının başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde; sırasıyla büyüme geriliği 116 (%66,3), karın ağrısı 115 (%65,7), ishal 81 (%46,3), karın şişkinliği 78 (%44,6), baş ağrısı 55 (%31,4), solukluk 49 (%28), kusma 45 (%25,7), iştahsızlık 37 (%21,1), halsizlik 35 (%20) ve kabızlık 33 (%18,9) hastada mevcuttu (Tablo 9). Kardeşinde çölyak hastalığı olması nedeniyle tarama yapıp çölyak hastalığı tespit edilen hasta sayısı 5 idi (%2,9).

Tablo 9. Çölyak grubunda başvuru şikayetleri (n:175)

Gelişme geriliği	117/175 (%66,9)	Kusma	45/175 (%25,7)
Karın ağrısı	115/175 (%65,7)	İştahsızlık	37/175 (%21,1)
İshal	81/175 (%46,3)	Halsizlik	35/175 (%20)
Karın şişkinliği	78/175 (%44,6)	Kabızlık	33/175 (%18,9)
Baş ağrısı	55/175 (%31,4)	Kardeş taraması	5/175 (%2,9)
Solukluk	49/175 (%28)		

4.2.Özgeçmiş:

Çalışmamıza katılan tüm çölyak hastaları gününde doğarken, hiçbir çölyaklı hastanın prenatal takibinde özellik yoktu. Doğum eylemine baktığımızda sezeryan ile doğan hasta sayısı 35 (%20) iken spontan vajinal yolla doğan hasta sayısı 140 (%80) idi. Tüm hastaların aşıları aşı takvime uygun yapılmış idi. İlk 6 ay içerisinde sadece anne sütü kullanan hasta sayısı 110 (%62,9) iken, doğumdan itibaren sadece mama kullanan hasta sayısı 5 (%2,8) ve hem anne sütü hemde mama kullanan hasta sayısı 60 (%34,3) idi.

4.3.Soygeçmiş:

Çalışmamıza katılan 175 çölyak hastasının 53'ünde (%30,3) anne-babası arasında akrabalık tespit edildi. Çölyak hastalarının 22'sinin (%12,5) kardeşinde çölyak hastalığı mevcuttu.

4.4.Fizik Muayene Bulguları:

Çalışmaya alınan 175 çölyak hastasının tümünün fizik muayanesinde genel durumları iyi idi. Cilt renginin soluk olması 49 hastada (%28), batında distansiyon 78 (%44,6) ve diş çürüğü 43 (%24,5) hastada mevcuttu. Hiçbir hastada ödem, asit ve hepatosplenomegali yoktu. Boy Z skorları karşılaştırıldığında kontrol grubu ile yeni ve eski tanı çölyak hastaları grupları arasında anlamlı fark varken, yeni tanı ile eski tanı çölyak hastaları arasında anlamlı fark görülmedi. BMI Z skoruna baktığımızda kontrol grubu ile yeni ve eski tanı çölyak hastaları grupları arasında anlamlı fark varken, yeni tanı çölyak hastaları ile eski tanı çölyak hastaları arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 10).

Tablo 10. Çalışmaya alınan grupların büyümesinin değerlendirilmesi

	Kontrol (n: 99)	Çölyak Grubu		p
		Yeni Tanı (n: 43)	Eski Tanı (n: 132)	
Boy Z skor (medyan [‡])	- 0,5	- 1,64	- 1,22	<0.0001 ^{*1,2,3}
BMI Z skor (medyan [‡])	0,09	- 0,28	- 0,275	<0.05 ^{*4,5,6}

*Kruskal Wallis Testi, ‡ Eksi değerler nedeniyle medyan değer verildi.

1 Boy Z skoru karşılaştırması – K / YT, p=0.000001; 2 Boy Z skoru karşılaştırması K / ET, p=0.00001; 3 Boy Z skoru karşılaştırması YT / ET, p=0.618; 4 BMI Z skor karşılaştırması - K / YT, p=0.0368; 5 BMI Z skor karşılaştırması - K / ET, p=0.0267; 6 BMI Z skor karşılaştırması - YT / ET, p=0.918

4.5.Laboratuvar Bulguları:

Yeni tanı çölyak hastaları, eski tanı çölyak hastaları ve kontrol grubu olgularının laboratuvar bulgularının karşılaştırılması tablo 11,12,13,14,15 ve 16’de verildi. Karşılaştırma yapıldığında çölyak grubundaki hastalarda hemoglobinin ve MCV değerlerinin anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlendi (Tablo 11). Hemoglobin ve MCV için gruplar arası analiz yapıldığında da tüm grupların farklı olduğu belirlendi (Tablo 12).

Tablo 11. Çalışmaya alınan grupların tam kan sayımı sonuçlarının karşılaştırılması

	Kontrol (n: 83)	Yeni tanı (n: 43)	Eski tanı (n: 132)	p
Hemoglobin (g/dl) (ortalama± SD)	13,2±1	12±1	12,8±1	0,001*
MCV (fL) (ortalama±SD)	82,1±4	77,4±8	80,8±5	0,001*
Trombosit (µL) x 1000 (ortalama± SD)	312±66	320±100	300±70	0,267

MCV: Ortalama eritrosit volümü

Tablo 12. Tam kan sayımında anlamlı sonuçların çoklu karşılaştırma test sonuçları

	Grup karşılaştırma		p
Hemoglobin	Kontrol	Yeni tanı	0,000
	Kontrol	Eski tanı	0,023
	Yeni tanı	Eski tanı	0,000
MCV	Kontrol	Yeni tanı	0,000
	Kontrol	Eski tanı	0,073
	Yeni tanı	Eski tanı	0,001

MCV: Ortalama eritrosit volümü

Çalışma gruplarının serum demiri ve demir bağlama kapasitesi ölçümleri irdelendiğinde serum demir düzeylerinde anlamlı farklılık olduğu belirlendi (Tablo 13). Serum demir düzeyindeki farkın uzun süre diyet yapmış eski tanı grubunda ortadan kalktığı çoklu karşılaştırma testinde belirlendi (Tablo 14)

Tablo 13. Çalışma gruplarının serum demir ve demir bağlama kapasitesi sonuçlarının karşılaştırılması

	Kontrol (n: 58)	Yeni tanı (n: 43)	Eski tanı (n: 132)	p
Serum Demiri ($\mu\text{g/dL}$) (ortalama $\pm$ SD)	68 $\pm$ 32	52,8 $\pm$ 33	67,1 $\pm$ 33	0,036*
Demir Bağlama Kapasitesi ($\mu\text{g/dL}$) (ortalama $\pm$ SD)	314 $\pm$ 64	336,6 $\pm$ 80	317,1 $\pm$ 63	0,191

Tablo 14. Serum demir düzeyi sonuçlarının çoklu karşılaştırma test sonuçları

	Grup karşılaştırma		p
Serum demiri	Kontrol	Yeni tanı	0,024
	Kontrol	Eski tanı	0,862
	Yeni tanı	Eski tanı	0,015

Çalışma gruplarının B12 vitamin düzeylerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında fark olmadığı, folik asit düzeyinde ise fark olduğu belirlendi (Tablo 15). Bu farkın kaynağının araştırılması için yapılan çoklu karşılaştırma testinde (B12 vitamin düzeyinin diyet ile ilişkisinin olmadığı) folik asit düzeyinin diyet ile ilişkili olduğu belirlendi.

Tablo 15. Çalışma gruplarının B12 ve folik asit düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n: 84)	Yeni tanı (n: 43)	Eski tanı (n: 132)	p
B12 vitamini (pg/ml) (ortalama± SD)	318,4±140	353,8±116	362,5±153	0,035*
Folik asit (ng/ml) (ortalama± SD)	9,9±2	7,8±2	9,8±3	0,001*

Tablo 16. Vitamin düzeyinin çoklu karşılaştırma test sonuçları

	Gup karşılaştırma		p
B 12 vitamini	Kontrol	Yeni tanı	0,128
	Kontrol	Eski tanı	0,055
	Yeni tanı	Eski tanı	1,000
Folik asit	Kontrol	Yeni tanı	0,001
	Kontrol	Eski tanı	0,884
	Yeni tanı	Eski tanı	0,001

Çalışmamıza katılan 175 çölyak hastasının 43'ü yeni tanı çölyak hastaları grubunu oluştururken 132 hasta ise eski tanı çölyak hastaları grubunu oluşturmaktaydı. Yeni tanı 43 çölyak hastasının dördünde (%9,3) EEG'de epileptiform aktivite tespit edilirken eski tanı 132 çölyak hastasının ikisinde (%1,5) EEG'de epileptiform aktivite tespit edildi. Kontrol grubunu oluşturan 99 olgudan sadece birinde EEG'de epileptiform aktivite tespit edildi (%1). Yeni tanı çölyak hastalarında EEG'de epileptiform aktivite sıklığı açısından eski tanı çölyak hastaları ve kontrol grubuna göre anlamlı fark tespit edildi (P=0.036).

Tablo 17.Çalışmaya alınan çocukların elektroensefalografik değerlendirmesi

	Kontrol (n:99)	Çölyak Grubu (n:175)		p
Epileptiform EEG Bulgusu n (%)	1 (%1)	6 (%3,4)		AD*
		Yeni Tanı (n: 43)	Eski Tanı (n: 132)	
		4 (% 9,3)	2 (%1,5)	<0.05**^{1,2}

*AD:Anlamli değil; **Kruskal Wallis testi; 1 Anormal EEG bulgu sıklığı karşılaştırması – K / YT, p=0.036;

2 Anormal EEG bulgu sıklığı karşılaştırması – K / ET, p>0.05

Tablo 18. EEG anormalliği saptanan hastaların elektroensefalografik değerlendirmesi

Olgu	Yaş (Yıl)	Cinsiyet	Patoloji /marsh	Takip süresi	Grup	Uyku EEG	Uyanık EEG	Zemin aktivite	EEG’de keskin/diken dalga bulgusu
1	7	Kız	Tip3	6 ay	Yeni tanı çölyak	-	+	Alfa-Teta	T3-T5 ve P3-O1
2	5,5	Kız	Tip3	6 ay	Yeni tanı çölyak	-	+	Alfa	O1-O2
3	7	Erkek	Tip3	3 yıl	Eski tanı çölyak	+	+	Alfa	T5-O1 ve P3
4	6	Kız	Tip3	1yıl	Eski tanı çölyak	-	+	Alfa-Teta	Bilateral Senkron
5	4	Kız	Tip3	6 ay	Yeni tanı çölyak	+	-	-	P3-T5
6	5	Kız	Tip3	6 ay	Yeni tanı çölyak	+	+	Alfa-Teta	O1-T5
7	6	Erkek	-	-	Kontrol	-	+	Alfa	T5-O1 ve P3-4

Tablo 19. EEG anormalliği saptanan hastaların ilgili laboratuvar bulguları

Olgu	Yaş (Yıl)	Cinsiyet	Takip süresi	Yeni / Eski tanı/sağlam	Patoloji /Marsh Tip	B12 Vit. Pg/ml	Folik asit ng/ml	BT/ MRG
1	7	Kız	6 ay	Yeni	3	436	13.4	N
2	5,5	Kız	6 ay	Yeni	3	298	8.6	N
3	7	Erkek	3 yıl	Eski	3	274	10.6	N
4	6	Kız	1 yıl	Eski	3	341	13.2	N
5	4	Kız	6 ay	Yeni	3	422	9.3	N
6	5	Kız	6 ay	Yeni	3	403	11.4	N
7	6	Erkek	Kontrol	Sağlam	-	326	14.4	-

BT: Bilgisayarlı Tomografi, **MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme, **N:** Normal

EEG’inde epileptiform aktivite tespit edilen olgulardan dördü yeni tanı çölyak hastası ve ikisi eski tanı çölyak hastası olmak üzere altısı çölyak grubunda idi. EEG’inde epileptiform aktivite tespit edilen altı çölyak hastasından oksipital odaklı epileptiform aktivite dördünde (%66,6) mevcuttu. Kontrol grubunda ise bir olguda EEG’de epileptiform aktivite tespit edildi. Bir olguya sadece uyku EEG’si çekilirken, iki olguya uyku-uyanıklık, dört olguya ise sadece uyanıklık EEG’si çekildi. Yeni tanı çölyak hastalarının tümü kız iken eski tanı çölyak hastalarının biri kız, biri erkek idi. Kontrol grubundaki olgu ise erkek idi. Tüm çölyak hastalarının patolojik sınıflandırılması Marsh tip 3 idi. EEG’inde epileptiform aktivite tespit edilen altı çölyak hastasının ve kontrol grubundaki sağlam çocuğun folik asit ve B12 vitamin düzeyleri normal sınırlardaydı.

Resim 2,3,4,5a,5b,6,7 ve 8’de EEG’inde epileptiform aktivite saptanan hastalara ait EEG kaydı görüntüleri verilmiştir.



Resim 2: Çölyak grubundaki 1. hastanın uyanıklık, monopolar EEG kaydı. T3-T5'de keskin dalga aktivitesinin görünümü.



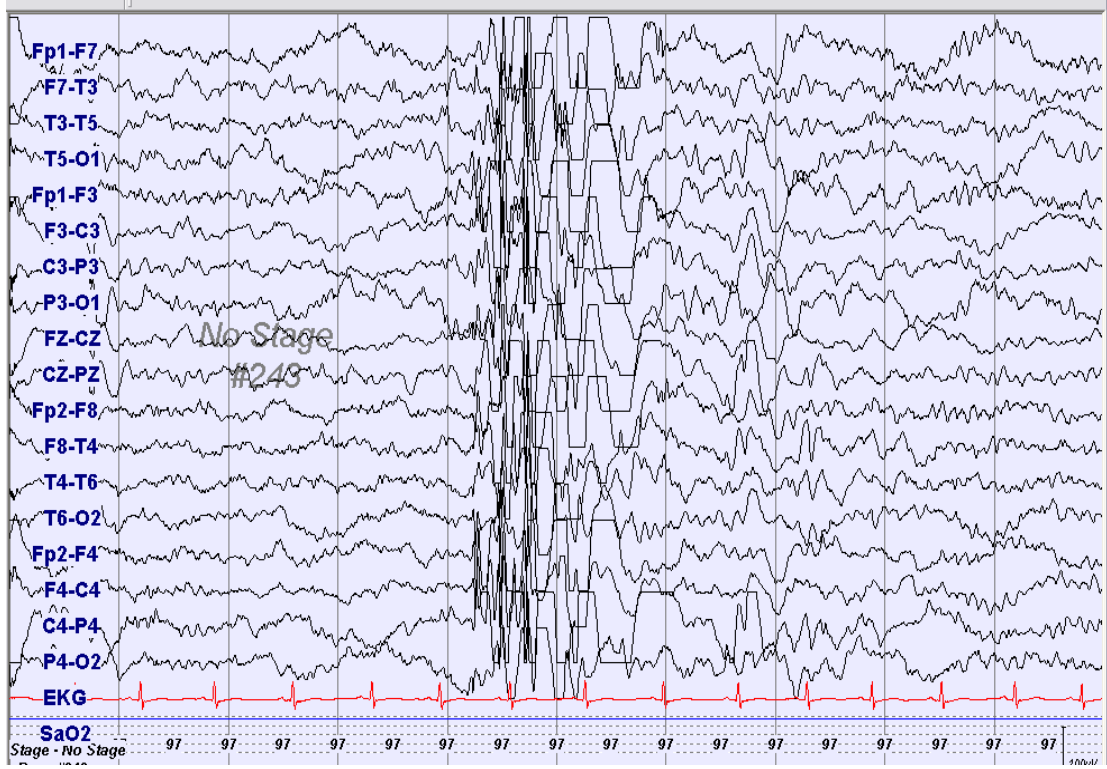
Resim 3: Çölyak grubundaki 2. hastanın unipolar uyanıklık EEG kaydı. Biokspital keskin dalga aktivitesinin görünümü.



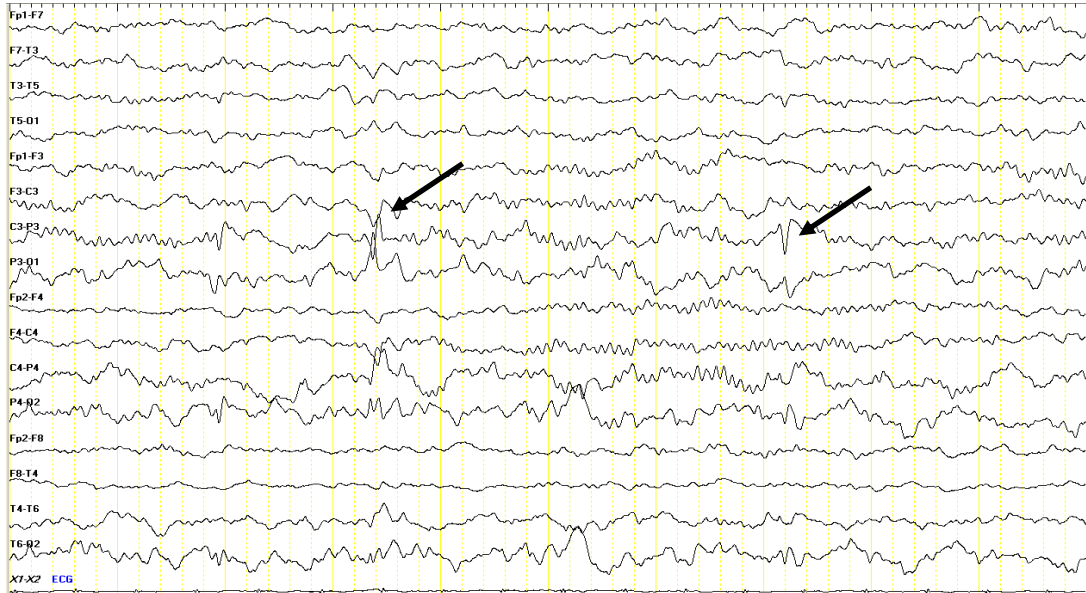
Resim 4: Çölyak grubundaki 3. hastanın bipolar montajda uyku EEG kaydı. T5-O1 ve P3 keskin-dalga aktivitesinin görünümü.



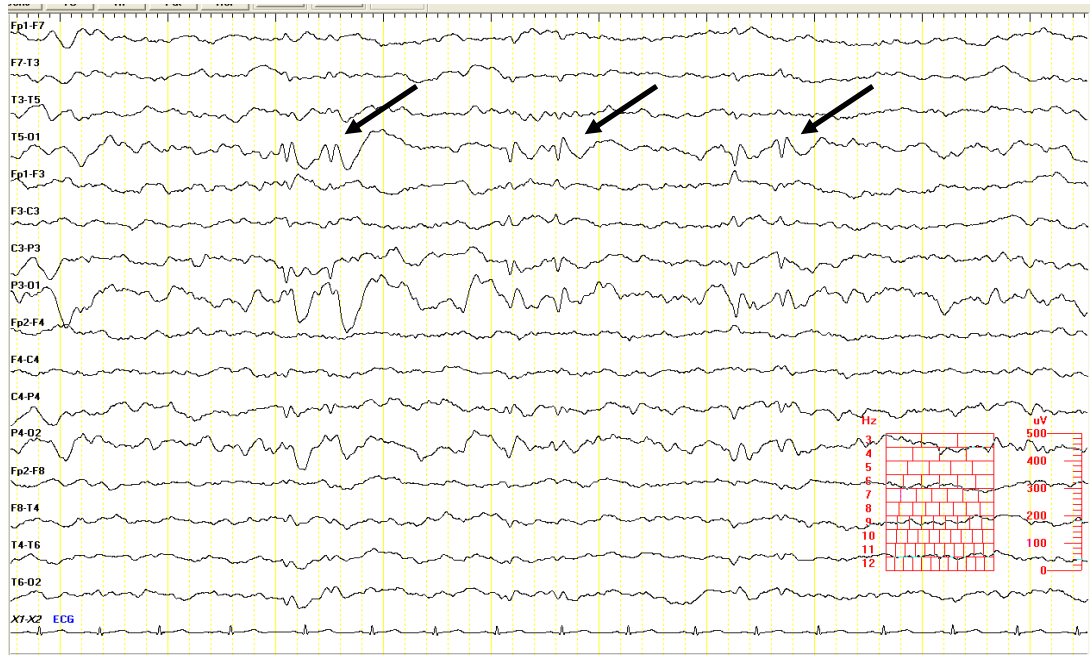
Resim 5a: Çölyak grubundaki 4. hastanın bipolar montaj uyanıklık EEG kaydı. Bilateral senkron keskin-dalga paroksizmasının görünümü.



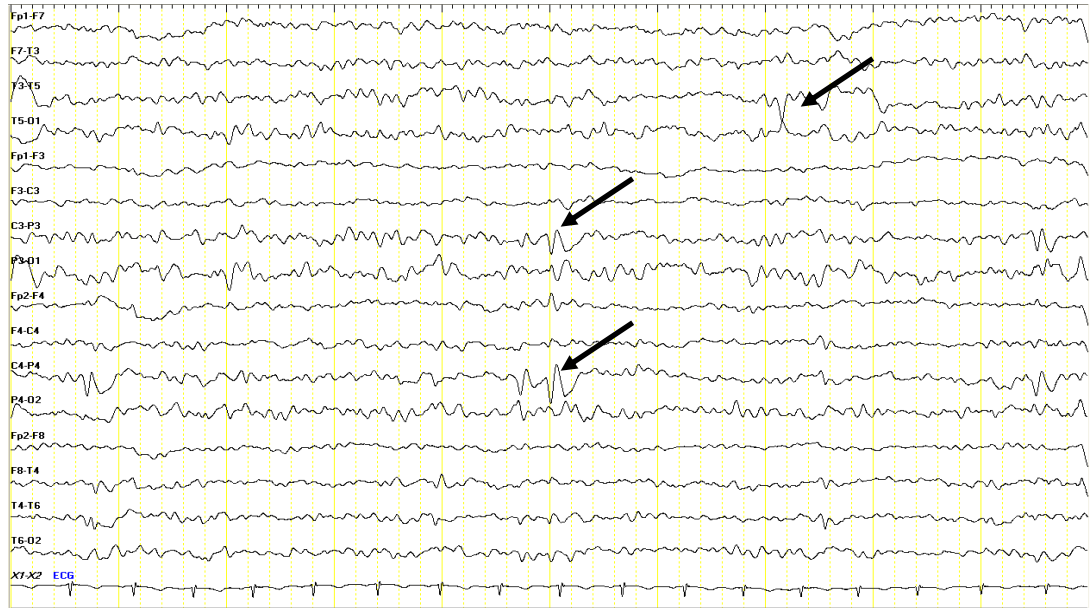
Resim 5b: Çölyak grubundaki 4. hastanın video-EEG kaydı. Bilateral senkron keskin-dalga paroksizmasının görünümü.



Resim 6: Çölyak grubundaki 5. hastanın uyku EEG kaydı. P3-T5'de keskin dalga aktivitesinin görünümü.



Resim 7: Çölyak grubundaki 6. hastanın EEG kaydı. O1-T5'de keskin-dalga aktivitesinin görünümü.



Resim 8: Kontrol grubundaki sağlam çocuğun uyanıklık EEG kaydı. T5-O1 ve P3-4'de keskin dalga aktivitesinin görünümü.

5.TARTIŞMA

Çölyak hastalığı genetik yatkınlığı olan bireylerde tahıl ve tahıl ürünlerinde bulunan glutene karşı aşırı duyarlılık sonucu immün mekanizmalar ile gelişen, ince bağırsak mukozasında ve submukozasında inflamasyon ile karakterize, sıklıkla malabsorbsiyon ile seyreden bir multisistemik hastalıktır (2). Çölyak hastalığında gastrointestinal bulgular ön planda olmakla birlikte, gastrointestinal sistem dışındaki bulgular da başvuru nedeni olabilmektedir (4).

Kliniğimizde takip edilen 175 çölyak hastasının ilk başvuru şikayetleri dikkate alındığında büyüme geriliği, en sık gözlenen semptom olmakla birlikte sırasıyla karın ağrısı, ishal ve karın şişkinliği sık gözlenen diğer semptomlardı. Bu bulgu hastalarımızda büyümenin etkilenmeden önce hastalığın saptanması gerektiğini bunun için de bölgesel tarama yapılması gerekliliğini akla getirmektedir.

Ülkemizde 2007 yılında Kuloğlu ve ark. (89) çölyak hastalığı bulunan 109 çocuğu retrospektif olarak başvuru şikayetleri değerlendirilmiş ishal %53,2, solukluk %40,4, kilo azlığı %34,8, boy kısalığı %31,2 tespit edilmişlerdir. Masjedizadeh ve ark. (90) yaptığı çalışmaya göre yaşları 10-70 yıl arasında değişen 52 çölyak hastası retrospektif çalışma ile değerlendirilmiş; ishal ve kilo kaybı %78,8, halsizlik %73,1, solukluk %65,4, iştahsızlık %40,4, karın şişkinliği % 32,7, gelişme geriliği % 23,1 bulunmuşlardır . İshal ve kilo kaybı en fazla görülen semptom olarak belirtilmiştir. Demir ve ark. (91) yaptığı çalışmaya göre yaşları 10 ay-16 yaş arasında değişen 104 çölyak hastasında en yaygın semptom ishal (%81,7) iken karın şişkinliği %60,6, boy kısalığı %45,2 tespit edilmiş. Türkiyede yapılan diğer bir çalışmada ise Kondolot ve ark. (92) 2004-2005 yılları arasında yaşları 6 ay-13 yıl arasında değişen 52 hastayı retrospektif olarak değerlendirmiş, hastaların başvuru semptomlarını sırasıyla; ishal %69,2, karın şişkinliği %57,7, gelişme geriliği %50, iştahsızlık %42,3, kilo alamama %36,5, karın ağrısı %34,6, kusma %32,7, boy kısalığı %19,2, kabızlık %9,6 bulmuş, hiçbir şikayeti olmayan hastaların oranını ise %3,8 olarak tespit etmişlerdir. Ayrıca çalışmada hastaların başvuru yakınmalarının yaşlara göre dağılımı yapılarak ishal yakınmasının yaş ilerledikçe azaldığı, 12 yaş üzerindeki hastalarda en sık başvuru yakınmasının büyüme geriliği olduğu sonucuna

varılmışlardır. Dinler ve ark. (93) 2000-2007 yılları arasında 87 çölyak hastasıyla yaptığı çalışmada başvuru sırasında en sık yakınma olarak ishali %96,3 oranında tespit etmişlerdir. Benzer şekilde Canales ve ark. (94) yaptığı çok merkezli bir çalışmada başvuru sırasındaki en sık yakınma olarak ishal %51 oranında tespit etmişlerdir. Literatürde yayınlanmış olan birçok çalışmada başvuru yakınmaları çok farklılık göstermektedir. Bizim yaptığımız çalışmada en sık semptom büyüme geriliği iken karın ağrısı ikinci sık gözlenen semptomdu. Çölyak hastalarının kliniği geniş bir yelpazeye sahiptir. Özellikle ileri çocukluk ve ergenlik döneminde atipik semptomların ön plana çıktığı birçok çalışmada belirtilmiştir (4).

Çölyak hastalarında başvuru şikayetleri arasında boy kısalığı, kilo alamama gibi büyüme geriliği semptomları sıktır. Çalışmamızda tüm çölyak hastalarının ve sağlam çocukların boy Z skoru ve BMI Z skoru hesaplandı. Gruplar arasında median değerler karşılaştırıldı. BMI Z skoru açısından kontrol grubu ile yeni ve eski tanı çölyak hastaları grupları arasında anlamlı fark varken, yeni tanı çölyak hastaları ile eski tanı çölyak hastaları arasında anlamlı fark yoktu. Boy Z skorları karşılaştırıldığında kontrol grubu ile yeni ve eski tanı çölyak hastaları grupları arasında anlamlı fark varken, yeni tanı ile eski tanı çölyak hastaları arasında anlamlı fark görülmedi. Bu sonuçlar çölyak hastalarında diyetin boy ve BMI üzerine etkilerinin ortaya çıkmasının muhtemelen daha uzun dönem takiplerde mümkün olabileceğini akıllara getirmiştir.

Hastaların laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; çölyak hastalarında dTG düzeyleri yeni tanı ile eski tanı grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşme olduğu tespit edildi ($p=0.001$). Çölyak hastalarında etkin diyetle başladıktan 6 ay sonra dTG değerlerinde anlamlı düşmenin görülmesi etkin diyetle antikor düzeylerinin 6 ay içerisinde normal seviyelere indiğini göstermektedir. Yeni tanı almış çölyak hastaları, eski tanı çölyak hastaları ve sağlam çocuk grubunun laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında hemoglobin, folik asit, MCV, RDW, serum demir düzeylerinde anlamlı fark bulunurken; trombosit, serum demir bağlama kapasitesi seviyelerinde gruplar arasında fark saptanmadı. Çoklu karşılaştırma testleri sonucuna göre kontrol grubu ve eski tanı çölyak hastaları ile yeni tanı çölyak hastaları arasında folik asit, MCV, serum demir düzeylerinde anlamlı fark varken kontrol grubu ile eski tanı çölyak hastaları arasında fark saptanmadı.

Çölyak hastalığında demir eksikliği anemisi en sık görülen hematolojik hastalıktır (1,39). Diyetteki demir ince bağırsaktan emilmektedir. Çölyak hastalığında en önemli hasar proksimal ince bağırsakta olduğundan demir emilimi oldukça etkilenmektedir (1,35,36,95). Oral demir tedavisine cevap vermeyen ve ileri yaşlarda ortaya çıkan demir eksikliği anemisi çölyak hastalığının ilk bulgusu olabilir (92). Yaptığımız çalışmada yeni tanı çölyak hastaları ile eski tanı çölyak hastalarının serum demir seviyeleri karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edildi ($p=0.015$). Ayrıca yeni tanı çölyak hastaları ile kontrol grubu arasında da anlamlı fark bulunurken ($p=0.024$), eski tanı çölyak hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmaması ($p=0.862$) etkin diyetle yeni tanı çölyak hastalarında 6 ay içerisinde serum demir seviyelerinin normal seviyelere ulaşabileceğini göstermektedir. Benzer şekilde grupların MCV değerleri karşılaştırıldığında yeni tanı çölyak hastaları ile eski tanı çölyak hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı fark varken eski tanı çölyak hastaları ile kontrol grubu arasında fark olmaması etkin diyetin 6 ay içerisinde serum demir seviyelerinin artmasıyla ilişkili olarak MCV değerlerini de normal sınırlara ulaşmasını sağladığı düşünülebilir. Grupların hemoglobin düzeyleri karşılaştırıldığında ise yeni tanı ile eski tanı arasında anlamlı fark saptandı, aynı zamanda kontrol grubu ile eski ve yeni tanı çölyak hastaları arasında anlamlı fark saptanması, yeni tanı çölyak hastalarında etkin diyetle 6 ay içerisinde hemoglobin ölçümlerinin düzeldiğini ancak normal düzeylere gelmesinin muhtemelen daha uzun zaman içerisinde gerçekleşebileceği yorumunu akıllara getirmektedir. Amerika’da yapılan bir çalışmada demir eksikliği anemisi nedeniyle takip edilen 105 olguya üst GİS endoskopisi yapılmış çölyak hastalığı sıklığı %2,8 bulunmuştur (96). Kondolot ve ark. yaptığı çalışmada çölyak hastalığı nedeniyle takip edilen çocuk hastalarda %50 oranında demir eksikliği tespit edilmiştir (92). Halfdanarson ve ark. (95) yaptıkları araştırmada demir eksikliği anemisi sıklığı % 46 olarak saptamış ve demir eksiliğinin en önemli nedeninin ince bağırsaktaki emilim problemi olduğunu savunmuşlardır. Trombositoz çölyak hastalığının nadir görülen hematolojik komplikasyonlarından (97). Yaptığımız çalışmada çölyak hastaları ile kontrol grubu arasında trombosit sayısı açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

Çalışmamızda B12 vitamin düzeylerini karşılaştırdığımızda eski tanı çölyak hastaları ile kontrol grubu arasında sınırda anlamlı fark bulunurken ($p=0.055$), yeni

tanı çölyak hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Bu bulgu çölyak hastalarında tespit ettiğimiz EEG'deki epileptiform aktivite gelişiminde B12 vitamini eksikliğinden ziyade dTG düzeylerindeki farklılığın rol oynadığını; başka bir deyişle çölyak hastalarındaki EEG'deki epileptiform aktivitenin immun sistem ve dTG antikorları ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışma gruplarının folik asit düzeyleri karşılaştırıldığında yeni tanı çölyak hastaları ile eski tanı çölyak hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edildi ancak eski tanı çölyak hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Şiddetli ileal tutulum olanlarda B12 vitamin eksikliği ve folik asit emilim bozukluğuna bağlı anemi görülebilir (1,95). Dahele ve ark. (98) çölyak hastalarında B12 vitamin eksikliğini vurgulamış sadece glutensiz diyetle normal düzeylere ulaşacağını fakat semptomatik hastalara replasman yapılması gerektiğini belirtmişlerdir.

İki yaş üzerinde çocuklarda ve erişkinlerde çölyak hastaları gastrointestinal sistem dışı belirti ve bulgular ile başka bir deyiş ile atipik formda karşımıza çıkabilir. Çölyak hastalarının % 6-10'unda nörolojik bulgular saptanabilmektedir (1). Ataksi, epilepsi ve periferik nöropatiler başta olmak üzere çölyak hastalığında saptanan nörolojik bulguların dağılımı oldukça geniştir (4). Çölyak hastalığı ile birlikteliği bildirilen önemli bir nörolojik bozukluk grubu epilepsidir. Çölyak hastalarında epilepsi sıklığının %1,2 ile %5 arasında olduğu tahmin edilmektedir (24). Hastalığa genetik yatkınlığı olan bazı bireylerde, belirgin gastrointestinal sistem belirtileri ya da ince bağırsak inflamasyonu olmaksızın gluten hassasiyetinin serolojik bulguları bulunabilir. Çölyak hastalarında epilepsinin eşlik etmesinin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Özellikle otoimmün mekanizmalar, vaskülit ve vitamin eksikliği üzerinde durulmaktadır. Nörolojik bozuklukları olan çölyak hastalarında doku düzeyinde antinöronal ve anti-gangliozid antikorların gösterilmesi glutensiz diyetin erken başlanması ile bazı olgularda antikor kaybı ile birlikte klinik iyileşmenin tanımlanması nörolojik bozuklukların antikor aracılıklı otoimmün mekanizmalarla oluşabileceği düşünülmektedir (4,99). Oksipital kalsifikasyon, oksipital lob nöbetleri ve EEG'de oksipital bulguların sık olması çölyak hastalığında oksipital lob tutulumunun ön planda olduğunu göstermektedir. Hipoglisemi, hipoksi gibi durumlarda oksipital lobun ön planda etkilenmesi ve oksipital lobun histopatolojik incelemelerinde diğer loblara göre daha ince bir yapıya

sahip olması çölyak hastalığında gliadine karşı oluşmuş antikorlara bu lobun hassasiyetini açıklayabilir. Bunun yanı sıra ciddi malabsorbsiyon sıklığının azalmasına rağmen çölyak hastalarında nörolojik bulguların gelişmesi sıklığında azalma olmaması altta yatan başlıca nedenin immün mekanizmalar olduğunu düşündürmektedir (1,4,100).

Çölyak hastalığı erişkin hastalarda en sık ataksi ve periferik nöropati ile, çocukluk çağında ise en sık epilepsi ile birliktelik gösterir. Labete ve ark. (70) özellikle oksipital paroksisizm gösteren parsiyel epilepsi olgularının çölyak hastalığı yönünden incelenmesi gerektiğini bildirmektedir. Chapman ve ark. (69) erişkin çölyaklı hastalar arasında epilepsi sıklığını %5,5 olarak bulmuşlardır. Bu hastaların epilepsi tiplerini sorgulamış çoğunda kompleks parsiyel tipte epilepsi olduğu bulunmuştur.

Pratesi ve ark. (66) 255 epileptik hasta ve 4405 sağlıklı kontrol grubunda EMA IgA pozitif olanlara biyopsi yapıldığını ve epileptik gruptan 2 hastaya (1:127), kontrol grubundan 15 kişiye (1:293) çölyak hastalığı tanısı konulduğunu bildirmişlerdir. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamışsa da çölyak hastalığı sıklığı epileptik grupta kontrol grubuna oranla 2,3 kat fazla olması, yaygınlığın artması şeklinde yorumlanmıştır.

Dalgıç ve ark. (55) yaptığı çalışmada 170 epilepsi tanılı hastada Ig A dTG pozitifliği % 4.7, biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı sıklığı % 1,17 bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise Fois ve ark. (67) epileptik çocuklarda çölyak hastalığı sıklığını 1/87 olarak bulmuşlardır.

Pratesi ve ark. (101) beyin kan damarlarına karşı oluşan antikoru immünfloresan yöntem ile göstermişlerdir. Hadjivassiliou ve ark. (102) yaptığı çalışmada aydınlatılamamış nörolojik bozukluğu olan 147 erişkin hastanın %57'sinde AGA pozitif bulunurken hiç biri çölyak hastalığı tanısı almamış, ancak glutensiz diyet ile hastaların belirtilerinde azalma gözlenmiştir. Bu olay çölyak hastalığı olmadan da gliadinin nörotoksik etkisi nedeni ile nörolojik belirtilerin olabileceğini akla getirmiştir.

Hadjivassiliou ve ark. (58) sporadik idiyopatik ataksili hastalarda gluten hassasiyetinin bu ataksinin sebebi olabileceğini rapor etmişler ve hastalığı gluten ataksisi olarak adlandırmışlardır. Çölyak hastalığında gelişen ataksinin nedeni, gluten duyarlılığına bağlı gelişen immünolojik yanıtın, merkezi ve periferik sinir sistemlerini etkilemesi olduğu düşünülmüştür. Serebellumda lenfositik hücre infiltrasyonu purkinje hücrelerinin kaybına yol açmakta ve klinik olarak ataksi ortaya çıkmaktadır. Ataksinin uzun süreli glutensiz diyet ile düzeldiğini bildiren yayınlar da vardır (59).

Çalışmamızda hiçbir nörolojik şikayeti ve bulgusu olmayan çölyak hastalarında EEG’de epileptiform aktivite araştırılmış ve yeni tanı çölyak hastalarında %9,6, eski tanı çölyak hastalarında %1,5 ve kontrol grubunda ise %1 oranında saptanmıştır. Gökoğlu ve ark. (24) yaşları 1-15 arasında değişen 7’si erkek 11’i kız olan 18 hastaya diyet öncesi ve 6 aylık diyetten sonra çekilen EEG’leri karşılaştırmış diyet öncesi 10 hastada (%55,5) EEG anormalliği tespit etmişlerdir. Çalışmada glutensiz diyet öncesi EEG anormalliği tespit edilen 10 hastadan yedisinde hastada (%70) zemin ritmi yavaşlaması, ikisinde (%20) hastanın yaşı ile uyumlu olmayan serebral biyoelektrik aktivite varlığı, birinde (%10) sağ hemisferde zemin ritmi yavaşlaması ve kortikal irritabilitenin varlığı olduğunu bildirmişlerdir. Hastaların glutensiz diyet ile takibinden altı ay sonrasında yine patolojik EEG bulgularının devam ettiğini saptamışlar ve bu durumun takip süresinin (6 ay) kısa olmasına bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca hastalarda patolojik EEG bulgusu sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında beş kat daha fazla oranda bulunduğu vurgulanmıştır. Ancak çalışmada EEG’de epileptiform aktivite sıklığı tanımlanmamıştır. Bizim yaptığımız çalışmada ise diyet öncesi EEG’de epileptiform aktivite varlığı oranı %9.6, Gökoğlu ve ark. yaptığı çalışmada ise diyet öncesi EEG anormalliği oranının %55,5 gibi farklı sonuçlar ortaya çıkmasının nedeni birkaç faktöre bağlı olabilir. Gökoğlu ve ark’larının yaptığı çalışmada EEG de zemin ritim yavaşlaması patolojik olarak kabul edilirken, bizim çalışmamızda zemin ritim yavaşlamasının bir çok faktöre bağlı olabileceğini (açlık,uyku durumu, yaş vb) göz önünde bulundurarak yanlış pozitif değerleri engellemek için sadece belirgin epileptiform aktivite varlığında EEG’leri anormal olarak kabul edildi. Bizim çalışmamızda etkin diyetle başlamayan hasta sayısı 43 iken diğer çalışmada hasta

sayısı 18 idi. Çalışmamızda yeni tanı çölyak hastalarındaki EEG’de epileptiform aktivite sıklığı kontrol grubuna oranla 9,6 kat fazla idi.

Epilepsi, serebral kalsifikasyon ve çölyak hastalığı birlikteliği CEC sendromu olarak adlandırılmaktadır (73). Gobbi ve ark. (73) yaşları 6-31 yıl arasında olan 43 hastayı iki gruba ayırmışlar, birinci grupta 31 epilepsi ve serebral kalsifikasyon olgusu, ikinci grupta ise 12 çölyak hastalığı ve epilepsi olgusuna yer vermişlerdir. Birinci grupta tüm hastalara ince bağırsak biyopsisi yapılarak çölyak hastalığı araştırılırken, ikinci grupta kraniyal tomografi ile serebral kalsifikasyon araştırılmıştır. Birinci grupta 24 hastada çölyak hastalığı bulunurken, ikinci grupta 5 hastada serebral kalsifikasyon saptanmıştır. Toplam 29 olguda epilepsi serebral kalsifikasyon çölyak hastalığı birlikteliği tespit edilmişlerdir. Bu hastaların nöbet tipi irdelenmiş, 19 hastada oksipital bölgede belirtisi gösteren parsiyel nöbet, 5 hastada generalize epilepsi saptanmıştır. Epilepsi, serebral kalsifikasyon ve çölyak hastalığı birlikteliği olan olguların antiepileptiklere dirençli nöbetlerinin olduğu ve glutensiz diyetle nöbetlerin azaldığı veya tamamen kaybolduğu görülmüştür. Erken tanı ve çölyak hastalığının tedavisi bu yeni epilepsi sendromunun klinik bulgularını etkileyebileceği için pediatristler ve pediatrik nörologların bu ilişki konusunda dikkatli olması gerektiği vurgulanmıştır. Kieslich ve ark. (103) çölyak hastalarında beyaz cevher değişikliklerinin oksipital kalsifikasyonlara göre daha sık ve daha tipik olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bu değişikliklerin vaskülitte bağlı iskemiye ya da enflamasyona ikincil demiyelizasyon sonucunda geliştiğini ifade etmişlerdir. Çalışmamızda EEG’inde epileptiform aktivite saptanan 4’ü yeni, 2’si eski tanı olmak üzere 6 çölyak hastasına kraniyal tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme çekildi. Santral sinir sistemi görüntülemesi yapılan olguların hiçbirinde patolojik bulgu saptanmadı. Çölyak hastalarında santral sinir sistemi tutulumunun ülkemizden bildirilen birçok çalışmada sık olmadığı bildirilirken, İtalya gibi Avrupa ülkelerinde sık görülmesi, bize ırksal ve bireysel farklılıkların santral kalsifikasyonların nedeni olabileceğini düşündürmektedir.

Çölyak hastalığı olan epilepsili olgularda diyet ile düzelme olduğunu gösteren vaka takdimi şeklinde yayınlar mevcuttur. Pratesi ve ark. yayınladıkları 3,5 yaşındaki epilepsili bir vakada başlangıçta konvülsiyonların kontrol altına alınmasının zor

olduğunu belirtmişler ve daha sonra hastada kusma öyküsü olması, nöbetlerin hastanın diyetine glutenin eklendiği 1 yaş civarında aniden başlaması, antiepileptiklere dirençli nöbetlerinin olması nedeni ile çölyak açısından araştırılarak çölyak hastalığı tanısı konulduğunu bildirmişlerdir. Glutensiz diyet başladıktan 8 ay sonrasında hastanın nöbetlerinin tamamen kontrol altına alındığını ve ilaç dozlarının azaltıldığını belirtmişlerdir. Epileptik hastalarda çölyak hastalığının tipik gastrointestinal ve klinik bulguları olmaksızın sessiz olabileceğini vurgulamışlardır (104).

Mavroudi ve ark. (30) tarafından yayınlanan 7 yaşındaki bir kız hastada 5-7 dakika süren, idrar ve gayta inkontinansının olduğu, siyanoz ve boş bakışların görüldüğü, 2-4 saat süren postiktal dönemi olan ve o dönemde yapılan fizik ve nörolojik muayenesinde anormallik tespit edilemeyen hastanın özgeçmişinde 9. ve 14. aylarda febril konvülziyon hikayesi olduğunu belirtmişlerdir. Kan sayımı, kranial CT ve MRG'si normal olan ve metabolik taramada anormallik saptanmayan hastaya antiepileptik ilaç olarak sodyum valporat tedavisi başlandığını, takip eden günlerde nöbetlerinin devam etmesi nedeniyle ve bakılan kan sodyum valporat düzeyinin normal olması nedeniyle hastanın antiepileptik tedavisine lamotrigine eklendiği ikili antiepileptik ilaç tedavisine rağmen nöbetlerinin devam etmesi üzerine sodyum valporat tedavisinin dozu arttırıldığı 2 hafta sonra tekrardan nöbetlerin başlaması nedeniyle lamotrigine dozunun da arttırıldığı belirtmişlerdir. Nöbetlerin etiolojisine yönelik yapılan araştırmalarda hastanın antiendomisyum ve antitransglutaminaz Ig A seviyeleri yüksek tespit edilmesi nedeniyle hastaya duodenal biyopsi yapıldığı biyopsi sonucunun çölyak hastağıyla uyumlu bulunduğunu belirtmişlerdir. Diyet öncesi dirençli epilepsisi olan hastanın, çölyak teşhisi konulduktan sonra glutenden kısıtlı diyet ile nöbetlerinin kontrol altına alındığı, diyetin 6. ayında çekilen kontrol EEG'si normal tespit edildiğini hastanın aldığı antiepileptik ilaçların dozunun azaltıldığını belirtmişlerdir. Antiepileptik ilaçlar ile birlikte erken dönemde glutensiz diyetle başlanması ile nöbetlerin daha başarılı bir şekilde kontrol altına alınması nedeni ile malabsorbsiyon semptomları olan dirençli epilepsili hastalarda çölyak hastalığı açısından tetkik edilmesi gerekliliği vurgulamışlardır. Çalışmamızda EEG'sinde anormallik tespit edilen bir hastaya 24 saatlik video-uyku EEG'si çekildi. 24 saatlik EEG'sinde de epileptiform aktivite saptanan hastaya sodyum valporat tedavisi başlandı ve 3 ay sonra kontrol EEG'si planlanan hasta pediatrik nöroloji

departmanı tarafından takibe alındı. Diyet ve antiepileptik tedavi ile 3 ay sonraki kontrol EEG'sinde bulguların kaybolduğu görülmüştü. Bu bulgular çölyak hastalarında hiçbir şikayet veya bulgu olmasa bile EEG'de bulguların ortaya çıkabileceğini ortaya koymuştur.

Çölyak hastalığı ve epilepsi birlikteliğın sebebi bilinmemektedir. Birçok çalışmada otoimmün mekanizmaların bu birlikteliğın sebebi olabileceğı belirtilmektedir. Keskin ve ark. (105) Tip 1 Diyabetes Mellitus ve Hashimoto troidit hastalarında dokutransglutaminaz otoankikorlarının artmış olduğunu, otoimmün hastalıklardaki bu birlikteliğın sebebinin ise otoantikör aracılı immün mekanizmalar ve genetik faktörler olarak belirtmişlerdir. Yaptığımız çalışmada da otoantikörlerin yüksek olduğu yeni tanı çölyak hastalarında antikör seviyelerinin normal düzeylerde olan sağlam çocuk ve eski tanı çölyak hastalarına göre EEG'deki epileptiform aktivite sıklığının anlamlı dercede yüksek olması ve eski tanı çölyak hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı farkın bulunmaması benzer şekilde immün sistem ve dTG otoantikörleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1) Çalışmamızda çölyak hastalarının en sık başvuru şikayeti olarak büyüme geriliği tespit edildi. Sırasıyla karın ağrısı ve ishal diğer sık semptomlardı.
- 2) Kontrol grubu ile yeni tanı ve eski tanı çölyak hastaları boy Z skor arasında anlamlı fark varken, yeni tanı ile eski tanı çölyak hastaları arasında anlamlı fark yoktu. Benzer şekilde kontrol grubu ile yeni tanı ve eski tanı çölyak hastaları BMI Z skor arasında anlamlı fark varken, yeni tanı ile eski tanı çölyak hastaları arasında anlamlı fark yoktu.
- 3) Yeni tanı, eski tanı ve kontrol grubundaki kan sayımı sonuçlarını karşılaştırdığımızda gruplar arasında trombosit sayısı anlamlı fark yoktu. Grupların demir bağlama kapasitesi düzeylerini karşılaştırdığımızda anlamlı fark tespit edilmedi.
- 4) B12 vitamin düzeyleri karşılaştırıldığında yeni tanı çölyak hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu. Bu bulgu çölyak hastalarında tespit ettiğimiz elektroensefalografik değişikliklerde B12 vitamini eksikliğinden ziyade dTG düzeylerindeki farklılığın rol oynadığını; başka bir deyişle çölyak hastalarındaki elektroensefalografik değişikliklerin immun sistem ve dTG antikorları ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.
- 5) Yeni tanı almış çölyak hastaları ile eski tanı ve kontrol grubu arasında hemoglobin, MCV, serum demir seviyesi ve folik asit seviyeleri açısından anlamlı fark varken, eski tanı ile kontrol grubu arasında sadece hemoglobin seviyeleri arasında fark tespit edildi. Diyet ile demir eksikliği anemisinin 6 ay içerisinde normalleşeceğini, hemoglobin değerlerinin normalleşmesinin daha uzun bir süreçte olabileceğini göstermektedir.
- 6) Yeni tanı çölyak hastalarında EEG epileptiform aktivite sıklığı ile kontrol grubundaki epileptiform aktivite sıklığı arasında anlamlı fark tespit edilirken, eski tanı çölyak hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu. Etkin diyet ile EEG'deki epileptiform aktivitenin düzeldiğini gösteren literatür yayınlarıyla uyumlu bulundu (30,99). Özellikle yeni tanı çölyak hastalarında nörolojik muayenenin detaylı yapılması, EEG anormalliğinin sağlam çocuklara göre anlamlı derecede artmış olduğu göz önünde bulundurularak mutlaka epilepsi ve nörolojik komplikasyonlar yönünden hasta değerlendirilmelidir.

7.KAYNAKLAR

- 1) Selimoğlu M,A. Çölyak Hastalığı Kitabı, Logos Yayıncılık, Mayıs 2008.
- 2) Murray JA. The widening spectrum of celiac disease. Am J Clin Nutr,1999;69: 354–365.
- 3) Behrman KJ, Nelson Pediatri Cilt 1, Gluten Hassas Enteropati,2008;1264-1266.
- 4) Celiloğlu C, Karabiber H, Selimoğlu M.A, Atypical presentations of celiac disease; Turk J Pediatr,2011;53: 241-249.
- 5) Lionetti E, Francavilla R, Pavone P, Pavone L, Francavilla T, Pulvirenti A, et al. The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis. Dev Med Child,2010;52(8):700-707.
- 6) Branski D, Fasano A, Troncone R, Latest developments in the pathogenesis and treatment of celiac disease. J Pediatr,2006;149:295-300.
- 7) Fasano A: clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. Gastroenterology,2005;128:68-73.
- 8) Ciclitira PJ, Evans DJ, Fagg NL, Lennox ES, Dowling RH: Clinical testing of gliadin fractions in coeliac patients. Clin Sci,1988;66: 357-364.
- 9) De Ritis G, Auricchio S, Jones HW et al: In vitro (organ culture) studies of the toxicity of specific A-gliadin peptides in celiac disease . Gastroenterology 1988;94:41-49.
- 10) Peter Gren HR, Jabri B. Coeliac disease. Lancet,2003;362: 383–391.

- 11) Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Lack of usefulness of antitransglutaminase antibodies in assessing histologic recovery after gluten-free diet in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*,2003;37: 387–391.
- 12) Shaamir R, Advances in celiac disease. *Gastroentrol Clin N Am*,2003;32: 931-947.
- 13) Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al: Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl Med*,2003;348:2517-2524.
- 14) Not T, Horvath K, Hill ID, Partanen J, Hammed A, Maggazu G, Fasano A: Celiac disease risk in the USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. *Gastroentrol*,1988;33: 494-498.
- 15) Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Droga S, et al: Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med*,2003;163: 286-292.
- 16) Brar P, Lee AR, Lewis SK, Bhagat G, Gren PH: Celiac disease in African-Americans. *Dig Dis Sci*,2006;51:1012-1015.
- 17) Karaaslan H, Bektaş M, Bozkaya H, Soydan İ. Gönüllü kan donörlerinde gluten enteropatisi seroprevelansı. 20. Ulusal Gastroenteroloji Haftası,2003;Kuşadası, Türkiye.
- 18) Demirçeken F.G. Çocuk ve ergen yaş grubunda çölyak hastalığının erken tanısında insan dokutransglutaminazına karşı antikor taraması. Yandal uzmanlık tezi,2004;Ankara, Türkiye.
- 19) Dalgıç B, Sarı S, Bastürk B, Prevalence of Celiac Disease in Healthy Turkish School Children; *American J Gastroenterology*,2011;106:1512-2517.

- 20) Walker Smith JA: Celiac disease. In Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker Smith JA, Watkins JB, Pediatric Gastrointestinal Disease, 2000; 3. Ed. Mosby-Year Book. St Louis.
- 21) Poddar U, Thapa BR, Nain CK, Prasad A, Singh K: Celiac disease in India: Are they true cases of celiac disease? J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2002; 35: 508-512.
- 22) Dicke WK. Coeliac disease: investigation of harmful effects of certain types of cereal on patients with celiac disease. University of Utrecht, 1950; Utrecht, Netherlands.
- 23) Smecuol E, Maurino E, Vazquez H, et al. Gynecological and obstetric disorders in coeliac disease: frequent clinical onset during pregnancy or the puerperium. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1996; 8: 63-89.
- 24) Gökoğlu S. Çölyak hastalığı olan çocuklarda EEG ve uyarılmış beyin sapı fonksiyonları, Tıpta uzmanlık tezi, 2007; Kayseri, Türkiye.
- 25) Lahdeaho ML, Parkkonen P: Antibodies to E 1b protein-derived peptides of enteric adenovirus type 40 are associated with celiac disease and dermatitis herpetiformis. Clin Immunol Immunopathol, 1993; 69: 300-305.
- 26) Maki M, Lohi O: Celiac disease. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR. Pediatric Gastrointestinal Disease. Ontario: BC. Decker Inc, 2004; 932-943.
- 27) Mearin M.L. Celiac disease among children and adolescent. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care, 2007; 37: 86-105.
- 28) Tjon JML, Bergen JV, Koning F, Celiac disease: how complicated can it get? Immunogenetics, 2010; 62: 641-651.

- 29) Jore RD, Frau F, Cucca F, Grazia Clemente M, Orru S: HLA-DQB1*0201 homozygosis predisposes to severe intestinal damage in celiac disease. *Scand J Gastroenterol*,2007;42: 48-53.
- 30) Mavroudi A, Papastavrou T, Panteliadis C, Spiroglou K, Successful treatment of epilepsy and celiac disease with a gluten-free diet: *pediatric neurology*,2005;vol. 33 no.4 , 33:292-295.
- 31) Ivor D.H: Disorders of digestion and absorption: *Rudolph's Pediatrics*. 21 st ed.. Rudolph CD, Wisconsin,2001;1418-1420.
- 32) Poon E, Nixon R: Cutaneous spectrum of celiac disease. *Australas J Dermatol*,2001;42(2):136-138.
- 33) Collin P, Reunala T: Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease. A guide for dermatologist. *Am J Clin Dermatol*,2003;4:13-20.
- 34) Zane JJ: Skin manifestation of celiac disease. *Gastroenterology*,2005;128 (4):81-91.
- 35) Bode S, Gudmand-Hoyer E: Symptoms and haematologic features in consecutive adult coeliac patients. *Scand J Gastroenterol*,1996;31:54-60.
- 36) Ransford RA, Hayes M, Palmer M, Hall MJ: A controlled, prospective screening study of celiac disease presenting as iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterology*,2002;35:228-233.
- 37) Swinson CM, Slavin G, Coles EC, Booth CC: Coeliac disease and malignancy. *Lancet*,1983;1:111-115.
- 38) Haris OD, Cooke WT, Thompson H, Waterhouse JAH: Malignancy in adult celiac disease and idiopathic steatorrhea. *Am J Med*,1967;42:899-912.

- 39) Silano M, Volta U, Mecchia AM, Dessi M, Di Benedetto R, De Vincenzi M: Delayed diagnosis of coeliac disease increases cancer risk. *BMC Gastroenterol*,2007;7-8.
- 40) Catassi C, Fabiani E, Corrao G, et al: risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *JAMA*,2002;287:1413-1419.
- 41) Holmes GKT, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN: Malignancy in celiac disease-effect of gluten-free diet. *Gut*,1989;30:333-338.
- 42) Sher KS, Mayberry JF: Female fertility, obstetric and gynaecological history in coeliac disease: a case control study. *Digestion*,1994;55:243-246.
- 43) Ozgör B, Selimoğlu MA. Coeliac disease and reproductive disorders. *Scand J Gastroenterol*,2010;45: 395-402.
- 44) Farthing MJG, Edwards CRW, Rees LH, Dawson AM: Male gonadal function in coeliac disease: 1. Sexual dysfunction, infertility and semen quality. *Gut*,1982;23:608-614.
- 45) Mora S, Barera G, Beccio S, Proverbio MC, Weber G, Bianchi C, Chiumello G. Bone density and bone metabolism are normal after long-term gluten-free diet in young celiac patients. *Am J Gastroenterol*,1999;94:398–403.
- 46) Walters JRF: Bone mineral density in celiac disease. *Gut*,2004;35:150-151.
- 47) Kavak US, Yüce A, Koçak N, et al. Bone mineral density in children with untreated and treated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*,2003;37:434–436.
- 48) Seyhan M, Erdem T, Ertekin V, Selimoğlu MA: The mucocutaneous manifestations associated with celiac disease in childhood and adolescence *Pediatr Dermatol*, 2007;24(1):28-33.

- 49) Davison S: Coeliac disease and liver dysfunction. Arch Dis Child,2002;87:293-296.
- 50) Magglore G, Capral S: Liver involvement in celiac disease. Indian J Pediatr, 2006;73:809-811.
- 51) Ludvigsson JF, Elfstrom P, Broome U, Ekbom A, Montgomery SM: Celiac disease and risk of liver disease: a general population-based study. Clinical Gastroenterology and Hepatology,2007;5:63-69.
- 52) Kovacs T, Kun L, Schmelcz M: Do intestinal permeability and the related food anti-gens play a role in the progression of Ig A nephropathy? Am J Nephrol,1996;16:500-505.
- 53) Rostoker G, Wirquin V, Terzidix H: Mucosal immunity in primary glomerulonephritis. Nephron,1993;63:286-290.
- 54) Rostoker G, Delchier JC, Chaumette MT: Increased intestinal intra-epithelial T lymphocytes in primary glomerulonephritis: a role of oral tolerance breakdown in the pathophysiology of human primary glomerulonephritis? Nephrol Dial Transplant,2001;16:513-517.
- 55) Dalgıç B, Dursun İ, Epilepsili çocuklarda gizli Çölyak hastalığı, Türkiye Klinikleri J Pediatr,2005;14:126-132.
- 56) Zelnik N, Pacht A, Obied R, Lenner A: Range of Neurologic Disorder in Patients With Celiac Disease. Pediatrics,2004;113:1672-1676.
- 57) Cross AH, Golumbek PT: Neurologic manifestation of celiac disease. Neurology,2003;60:1566-1568.
- 58) Hadjivassiliou M, Grünewald R, Sharrack B, Gluten ataxia in perspective: genetic susceptibility and clinical characteristics. Brain,2003;126:685-691.

- 59) Bürk K, Bösch S, Müller CA, Sporadic cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity. *Brain*,2001;124:1013-1019.
- 60) Luostarinen L, Himanen S-L, Luostarinen M, Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well treated coeliac disease, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,2003;74:490-494.
- 61) Luostarinen L, Himanen S, Luostarinen M, Collin P, Pirttilä T: Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well-treated celiac disease. *J Neurol Neurosurg psychiatry*,2003;74:490-494.
- 62) R.L. Chin, MD; H.W. Sander, MD; T.H. Brannagan, MD, Celiac neuropathy,2003;60:1581-1585.
- 63) Hizli S, Karabulut H, Ozdemir O, Acar B, Abaci A, Dagli M, Karasen RM, Sensorineural hearing loss in celiac patients. *Int J Otorhinolaryngol*,2011;75(1):65-8.
- 64) Karabulut H, Hizli S, Dagli M, Karabulut I, Acar B, Celik E, Abaci A, Ozdemir O, Karasen RM, Audiological findings in celiac disease. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*,2011;73:82-87.
- 65) Solmaz F, Unal F, Apuhan T, Celiac disease and sensorineural hearing loss in children. *Acta Otolaryngol*,2012;132(2):146-151.
- 66) Pratessi R, Gandolfi L, Martins RC, Tauil PL, Nobrega YK, Teixeira WA; Is the prevalence of celiac disease increased among epileptic patients? *Arq Neuropsiquiatr*,2003;61:300-304.
- 67) Fois A, Vaskotto M, Di Bartolo RM, Di Marco V. Celiac disease and epilepsy in pediatric patients. *Childs Nerv Syst*,1994;10: 450–454.
- 68) Cronin CC, Jackson LM, Feighery C, Shanahan F, Abuzakouk M, et al. Coeliac disease and epilepsy. *Q J Med*,1998;91:303–308.

- 69) Chapman RWG, Laidlow JM, Colin-Jones D, Eade OE, Smitj CL. Increased prevalence of epilepsy in coeliac disease. *Br Med J*,1978;22:250–251.
- 70) Labete A, Gamberdalla A, Messina D: Silent celiac disease in patients with childhood localization-related epilepsies. *Epilepsia*,2001;42:1153-1155.
- 71) Licchette L. Bisulli F, Di Vito L, Morgia C, Naldi I: Epilepsy in coeliac disease: not just a matter of calcsifications. *Neurol Sci*,2010;32:1069-1074.
- 72) Maguadda A, Dalla Bernadia B, De Marco P, Sfaello Z, Longo M, Colamria V, Daniella O, Tortorella G, Tata MA, Di Peri R, et al: Bilateral occipital calcification, epilepsy and celiac disease: Clinical and neuroimaging features a new sendrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,1993;56:855-859.
- 73) Gobbi G, Bouquet F, Grego L, Lambertini A, Tassinari CA, Ventura A, Zaniboni MG. Coeliac disease, epilepsy, and cerebal calcifications. *Lancet*,1992;340: 439–443.
- 74) Tüzün E, Gürses C, Baykan B, Büyükbabani N, Oztürk AS, Gökyigit A, Lafora body-like inclusions in a case of progressive myoclonic ataxia associated with coeliac disease. *Eur Neurol*,2001;46(3):157-158.
- 75) Zachor DA, Musulman EM, Brown P. Prevalence of celiac disease in Down syndrome in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*,2000;31:275–279.
- 76) Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *JPGN*,2012;Volume:54(1) 136-160.

- 77) Hill ID, Dirks MH, Liptak GS ve ark: Guideline for 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.
- 78) Abdulkarim AS, Muray JA: Riview article: The diagnosis of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*,2003;17:987-995.
- 79) Vitoria JC, Arrieta A, Arranz C ve ark: Antibodies to gliadin, endomysium and tissue transglutaminase for the diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*,1999;29:571-574.
- 80) Özenç F, Aksu G, Aydoğdu S ve ark: Association between anti-endomysial antibody and total intestinal villous atrophy in children with celiac disease. *J Postgrad Med*,2003;49:21-24.
- 81) Lewis NR, Scott BB: Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose coeliac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). *Aliment Pharmacol Ther*,2006;24:47-53.
- 82) Russo PA, Chartrand LJ, Seidman E. Comperative analysis of serologic screening test for the inital diagnosis of celiac disease. *Pediatrics*,1999,104:75–78.
- 83) Burgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F ve ark: Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child*,1991,66:941-947.
- 84) Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Kandler RH, Chattopadhyay K, Jarrart JA, Neuropathy associated with gluten sensitivity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,2006;1262-1266.
- 85) Branski D, Fasano A, Troncone R: Lastest developments in the pathogenesis and treatment of celiac disease. *J Pediatr*,2006;295-300.

- 86)** Mearin ML, Mulder JJ: Celiac disease (Gluten sensitive enteropathy): Bockus Gastroenterolgy,1995;WB Saunders, Philadelphia, 2: 1027–1047.
- 87)** Ryan BM, Kelleher D. Refractory celiac disease. Gastroenterology, 2000;119:243–251.
- 88)** Kupper C: Dietary guidelines and implementation for celiac disease. Gastroenterology,2005;128:121-127.
- 89)** Kuloğlu Z. Kır saçlıoğlu C. Kansu A. Ensari A. Girgin N. Celiac Disease: presentation of 109 children. Yonsei Med J,2009;50(5):617-623.
- 90)** Masjedizadeh R. Hajiani E. Hashemi J. Shayesteh AA. Moula K. Rajabi: Celiac disease in South-West of Iran. World J Gastroenterol,2006,21; 12:4416-4419.
- 91)** Demir H, Yüce A, Koçak N, Özen H, Gürakan F. Celiac disease in Turkish children: presentation of 104 cases. Pediatr Int,2000;42:483-487.
- 92)** Kondolot M, Demirçeken F, Ertan Ü. 52 Vaka ile Türk çocuklarında Çölyak Hastalığı; Turk J Pediatr,2009;cilt 3 sayı 1.
- 93)** Dinler G, Atalay E, Kalaycı AG, Celiac disease in 87 children with typical and atypical symptoms in Black Sea region of Turkey. World J Pediatr,2009;282-286.
- 94)** Canales P, Araya ,. Alliende G. F, Hunter M. B, Diagnosis and clinical presentations of celiac disease. A multicenter study. Rev Med Chile,2008;136:296-303.

- 95) Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA: Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood*,2007;15:412–421.
- 96) Karman US, Felder LR, Raskin JB: Prevalence of occult celiac disease in patients with iron-deficiency anemia: a prospective study. *South Med J*,2004;1:30-34.
- 97) Bahloul M, Chaari A, Khlaf-Bouaziz N, Kallel H, Chaari L, Ben Hamida C, Chelly H, Rekik N, Bouaziz M: Celiac disease, cerebral venous thrombosis and protein S deficiency, a fortuitous association? *J Mal Vasc*,2005;30:228-230.
- 98) Dahale A, Ghosh S: Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease. *Am J Gastroenterol*,2001;96:745-750.
- 99) Lionetti E, Francavilla R, Pavone P, Pavone L, Francavilla T, Pulvirenti A, et al. The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*,2010;52:700-707.
- 100) Vader W, Stepniak D, Kooy Y, Mearin L. The HLA-DQ-2 gene dose effect in celiac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten-specific T cell responses. *PNAS*,2003;21:vol. 100,12390-12395.
- 101) Pratesi R, Gandolfi R, Friedman H, Farage L, De Castro CAM, Catassi C. Serum IgA antibodies from patients with coeliac disease react strongly with human brain blood –vessel structures. *Scand J Gastroenterol*,1988;33:817–822.
- 102) Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-jones GAB, Lobo A, Stephenson TJ, Millford-Ward A. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *Lancet*,1996;347:369–371.

- 103)** Kieslich M, Errázuriz G, Posselt HG, Moeller-Hartmann W, Zanella F, Boehles H. Brain white-matter lesions in celiac disease: a prospective study of 75 diet-treated patients. *Pediatrics*,2001;108:21-25.
- 104)** Pratesi R, Modelli IC, Martins RC, Almedia PL, Gandolfi L. Celiac disease and epilepsy: favorable outcome in a child with difficult to control seizures. *Acta Neurol Scand*,2003;108:290–293.
- 105)** Keskin M, Keskin O, Temel L, Dai A, Güler E. Screening Frequency of Celiac Disease and Autoimmune Thyroiditis in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus in Turkey and Comparison With Last Survey. *The Endocrinologist*.2010;20:171-173.