



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETİFAL SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ÇÖLYAK HASTALARINDA BÜYÜME HORMONU EKSENİ VE
FGF-21 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fırat Kaya

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ÇÖLYAK HASTALARINDA BÜYÜME HORMONU EKSENİ VE
FGF-21 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fırat Kaya

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nafiye Urgancı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve tez yazım süresince bilgi ve tecrübeleri ile her zaman yanımda olan ve bana her konuda ışık tutan, tez danışman hocam Sn. Prof. Dr. Nafiye URGANCI'ya, tez yardımcı araştırmacısı olarak akademik bilgisi, becerisi ve tez hazırlık sürecinde önemli katkıları ile bana destek olan hocam Sn.Prof..Dr. Ahmet UÇAR'a, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimleri ile eğitime katkıda bulunan ve mesleki disiplin ve çalışkanlıkları ile her zaman örnek alacağım sayın hocalarıma, asistanlık sürecini kolaylaştıran, her zaman destek gördüğüm başta Fatih AĞCAKOYUNLU ve Taha Yasin AKIN olmak üzere asistan arkadaşlarıma, yaşam boyu fedakarlıklarıyla hep yanımda olan annem Leman KAYA ve babam Yusuf KAYA'ya, desteğini her zaman hissettiğim kardeşlerim Ruken KAYA ve Ferhat KAYA'ya, dayanışması ve varlığıyla yaşamıma anlam katan hayat arkadaşım Zeynep Begüm BAYSAL'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fırat Kaya
İstanbul, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
ÖZET	vi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
Çölyak Hastalığı	3
Tarihçe	3
Epidemiyoloji	5
PATOGENEZ	7
Klinik Sınıflama ve Bulgular	8
Gastrointestinal Bulgular	9
Ekstra İntestinal Bulgular	9
Tanı	13
Komorbidite	15
Tedavi, Prognoz ve Komplikasyonlar	16
Büyüme ve Boy Kısıtlılığı	17
Büyümenin Değerlendirilmesi	17
Büyüme Hormonu ve Büyüme Hormonu Eksikliği	18
Büyüme Hormonu Stimülasyon Testi	18
Boy Kısıtlılığı	18
Boy Kısıtlılığı ve Çölyak Hastalığı İlişkisi	20
Fibroblast Büyüme Faktör -21 (FGF-21)	21
GEREÇ VE YÖNTEM	23
İstatistiksel Analiz	24
BULGULAR	26
TARTIŞMA	35
SONUÇLAR	40
KAYNAKLAR	41

KISALTMALAR

AGA: Anti Gliadin Antikor

ALS: Asit Labil Subunit

ARA: Anti Retikulin Antikor

BH: Büyüme Hormonu

BHE: Büyüme Hormonu Eksikliği

BHD: Büyüme Hormonu Direnci

ÇH: Çölyak Hastalığı

DGP: Anti Deamidated Gliadin Peptid

DGP: Anti Deamidated Gliadin Peptid

DM: Diabetes Mellitus

DTG: Doku Transglutaminaz Antikor

ELISA: Enzyme X-Linked Immunosorbent Assay

EMA: Anti Endomisyum Antikor

ESPGHAN: European Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition

FGF21: Fibroblast Büyüme Faktörü 21

GH: Büyüme Hormonu

GHRH: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon

IgA: Immünglobulin A

IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

IV: İntravenöz

İEL: İntraepitelyal Lenfosit

MS: Milattan Sonra

NASPGHAN: North American Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition

NICE: The National Institute for Health and Care Excellence

SDS: Standart Deviasyon Skoru

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Risk Gruplarında Çölyak Hastalığı Sıklığı	6
Tablo 2. Serolojik Testler ve Duyarlılıkları	14
Tablo 3. Çölyak Hastalığında Sınıflandırma	15
Tablo 4. İzlenen Semptomlar ve Komorbiditeler	16
Tablo 5. Etiyoloji	19
Tablo 6. Antropometrik Ölçümlerin Z Skoru Değerlendirilmesi	25
Tablo 7. Demografik Özellikler ve Laboratuvar Değerleri	26
Tablo 8. Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı	27
Tablo 9. Olguların Tanı Anındaki Yaşları	27
Tablo 10. Aile Öyküsü Varlığı	27
Tablo 11. Aile Öyküsü Varlığının Cinsiyete Göre Farklılaşması	28
Tablo 12. Marsh Evrelerinin Sıklığı	28
Tablo 13. Cinsiyete Göre Laboratuvar Değerleri	29
Tablo 14. Olguların Laboratuvar Değerleri	30
Tablo 15. Yaşa Göre Serum FGF21 Değerleri	30
Tablo 16. FGF21 ile Büyüme Hormonu Eksenini İlişkisi	31
Tablo 17. Büyüme Hormonu Ekseninin Yaş ile İlişkisi	32
Tablo 18. Tanı Yaşı ile FGF21 Düzeyi İlişkisi	32
Tablo 19. Tanı Yaşı ile Antropometrik Ölçümlerin İlişkisi	33
Tablo 20. Hedef-Güncel Boy Farkı ile Büyüme Eksenini ve FGF21 İlişkisi	33
Tablo 21. Serum FGF21,IGF1 SD ve IGFBP3 SD Düzeyleri Korelasyon Analizi	34
Tablo 22. Güncel - Kemik Yaşı Farkı ve FGF 21 Düzeylerinin Karşılaştırılması	34

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Çölyak Hastalığının Patogenezi	8
Şekil 2. Buzdağı Modeli [101]	11



ÖZET

Arka plan: Çölyak hastalığı (ÇH), büyüme yetersizliğinin yaygın bir nedenidir. Glutensiz diyetle uyulmasına rağmen boy kısalığı devam edebilir. Büyüme hormonu (BH)-insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) eksenini araştıran çalışmalar bu konuda kesin sonuç verememiştir. Artmış serum Fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF21) seviyeleri, yetersiz beslenen çocuklarda boy kısalığı ile ilişkilidir. ÇH tanılı olgularda serum FGF21 seviyelerine ilişkin net veriler şu anda mevcut değildir.

Amaç: Çölyak Hastalığı olan çocuk ve ergenlerin mevcut durumunu değerlendirmek, büyüme hormonu (BH) eksikliği (BHE) veya direnç sıklığını belirlemek, IGF-1, IGF bağlayıcı protein-3 (IGFBP3) ve FGF21'in boy ile ilişkilerinin araştırılması hedeflendi.

Gereç (Hastalar) ve Yöntem: Çölyak hastalığı tanılı 141(79[%56] K) ardışık hasta çalışmaya alındı. Demografik, klinik ve biyokimyasal veriler elektronik tıbbi dosyalardan elde edildi. Serum IGF1, IGFBP3 ve FGF21 seviyeleri için açlık kan örnekleri alındı. Boy standart deviasyon skoru (SDS) hedef boyun 1,5 SDS altında olan diyetle bağlı ÇH tanılı olgulara büyüme hormonu (BH) stimülasyon testleri ve dört günlük IGF1 jenerasyon testi uygulandı. Güncel boyu hedef boya ulaşmış ve hedef boya ulaşamamış hastaların klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması yapıldı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hastaların ortanca yaşı 11,3 yaş (dağılım:2-18 yaş) idi. Medyan takip süresi 4 yıl (2-14 yıl) idi. On altı (%11,3) hastada boy SDS<-2 ve 21 (%14,9) hastada vücut kitle indeksi SDS <-2 saptandı. On iki (%8,5) hastada hedef boy SDS ile güncel boy SDS arasında 1,5 SDS'den fazla fark vardı. Çalışmamızda üç (%2,1) hastada BHE ve dokuz (% 6,3) hastada BH direnci mevcuttu. Boy uzunluğu SDS hedef boya ulaşan hastalar ile güncel boy SDS hedef boyun altında olan hastaların karşılaştırmasında serum FGF21 düzeyleri farklı değildi ($p=0,765$). Serum FGF21 düzeyleri incelenen klinik ve laboratuvar değişkenlerinin hiçbirisi ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermedi (tümü için $p > 0,05$).

Sonuçlar: Çalışmamızda ÇH kohortumuzda BHE sıklığı düşüktü. Serum FGF21 düzeyleri diyetle uyum gösteren ÇH olgularında yetersiz büyüme ile ilişkili bulunmadı.

ABSTRACT

Background: Coeliac disease(CD) is a common cause of stunted growth. Despite adherence to gluten-free diet, short stature may persist. Studies investigating the growth hormone-insulin like growth factor-1(IGF-1) axis are inconclusive. Elevated serum Fibroblast growth factor 21(FGF21) levels is associated with short stature in children with malnutrition. Data regarding serum FGF21 levels in patients with CD are currently unavailable.

Aim: To assess the current stature of children and adolescents with CD, to determine the frequency of growth hormone(GH) deficiency(GHR) or resistance and to investigate the associations of IGF1, IGF binding protein-3(IGFBP3) and FGF21 with stature.

Patients and Methods: 141(79[56%] F) consecutive patients with CD were enrolled in the study. Demographic, clinical and biochemical data were retrieved from electronic medical files. Fasting blood samples for serum IGF1,IGFBP3 and FGF21 levels were drawn. Diet-adherent CD patients with height standard deviation(SD) 1.5 SD below target height (TH) underwent GH stimulation tests and four-day IGF1 generation test. Comparisons of clinical and laboratory data of CD patients with height SD within range of TH and those below TH were performed. Significance was granted for $p < 0.05$.

Results: The median age of the patients was 11.3 yr (range:2-18yr). Median duration of follow-up was 4 yr (2-14 yr).Sixteen (11.3%) patients had height SD<-2 and 21(14.9 %) patients had body mass index SD <-2. 12 (8.5%) patients had height SD <1,5 SD of TH: three (2.1%) patients had GHD and 9 (6.3%) patients had GH resistance. Serum FGF21 levels in patients with height SD within TH and those with height SD below TH were not different($p=0.765$). Serum FGF21 levels were not significantly correlated with any of the clinical and laboratory variables investigated in the study ($p > 0.05$ for all).

Conclusions: The frequency of GHD in our cohort was low. Serum FGF21 was not associated with stunted growth in CD patients adherent to diet.

Key words: Coeliac disease, FGF21, short stature, target height ,IGF1,IGFBP3 child, celiac disease, growth hormone deficiency, IGF1, IGFBP3, FGF21

GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak yatkın bireylerde diyetle alınan glutene ve ilgili proteinlere duyarlılığın neden olduğu, ince bağırsağın yaygın bir inflamatuvar hastalığıdır. ÇH oldukça yaygın kronik bir hastalıktır ve dünyanın birçok yerinde genel nüfusun yaklaşık yüzde 0,5 ila 1'ini etkilediği tahmin edilmektedir. Klasik olarak, çocuklarda kronik ishal, anoreksi, karın distansiyonu, kusma ve gelişme geriliği ile kendini gösterse de izole boy kısalığı ile tanı konan vakalar da mevcuttur. "İdiopatik" kısa boylu çocukların yapılan çalışmalarda yüzde 8 ile 10'unun çölyak hastalığı olduğuna dair literatür bilgisi bulunmaktadır. Çölyak hastalarının büyük bir kısmında diyetle başladıktan sonraki ilk yılında boy uzunluğunda belirgin artış olduğu ancak bazı hastalarda boy uzamasının yeterli düzeyde olmadığı görülmüştür.

Bu hastalarda yapılan birçok çalışmada büyüme hormonu eksikliği, büyüme hormonu duyarsızlığı gibi endokrin sorunların birlikteliği gösterilmiştir. ÇH olan ve diyetle uyuma rağmen yakalama büyümesini sağlayamayan bazı olgularda ise insülin benzeri büyüme hormonu IGF 1 eksenini değerlendirilerek büyüme hormonu tedavisi verildiği belirtilmektedir.

Son yıllarda boy kısalıklarında FGF-21 düzeyi ile büyüme arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir[294].

Fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF21), kemirgenlerde metabolik adaptasyon, büyüme ve üreme ile ilgili birçok sürece aracılık eden önemli bir metabolik düzenleyicidir. Yapılan çalışmalarda FGF21'in lipolizi ve ketogenezi indükleyerek glukoz toleransını, hepatik lipid metabolizmasını ve açlığa adaptasyonu düzenlediği görülmüş ardından yapılan insan çalışmalarında da lipid metabolizması ve büyüme üzerine etkileri olduğu yönünde değerlendirilmiştir. FGF21'deki artış büyümede yetersizlik ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca kronik malnütrisyonu olan olgularda FGF21 artışı ile büyüme gelişme geriliği arasında ilişki olabileceği ileri sürülmüştür[256] [294].

Bu çalışmalar doğrultusunda hedef boyu ulaşamayan çölyak olgularında serum FGF21 düzeyinde artış olabileceği hipotezinin araştırılması gerektiği ileri sürülmüştür. Bu nedenle biz bu çalışmada ÇH tanısı ile izlenirken diyetle uymalarına rağmen boy uzaması hedef boyun altında kalan olgularda büyüme hormonu

eksikliğinin/direncinin sıklığının saptanması, hedef boy ve güncel boy arasındaki fark ile büyüme hormonu eksen (serum IGF1 ve IGFBP3) ve FGF21 düzeyinin ilişkisinin araştırılmasını amaçladık.

Çalışmamız Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji kliniğinde diyete uyumlu en az bir yıldır düzenli takibi olan çölyak hastalığı tanısı almış olguları içeren prospektif, kesitsel, olgu kontrol çalışmasıdır.

Araştırmanın konu ile ilgili çalışmalara katkı sunması, gelecek çalışmalara temel oluşturması beklenmekte, çalışma konusu bakımından özgün bir değer ifade ettiği düşünülmektedir.



GENEL BİLGİLER

Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik açıdan HLA-DQ2 ya da HLA-DQ8 haplotipler varlığında, yatkınlığı ve glutene duyarlılığı bulunan bireylerde yaşanan barsak mukozasında inflamatuvar değişiklik ile izlenen, otoimmün nitelikli bir hastalıktır [1]. Genetik yatkınlık zemininde buğday, yulaf, arpa, çavdar gibi tahıl ürünlerinin içerdiği gluten, gliadin gibi proteinlere karşı gelişen bir enteropati olup maruziyet sonucunda ince barsak mukozasında intraepitelyal lenfosit sayısında artış, kript hiperplazisi ve villöz atrofi (VA) ile karakterize proksimal ince barsak hastalığıdır [3]. ÇH herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir ve çeşitli semptomlarla kendini gösterebilir. Çocukluk çağında en sık görülen malabsorbsiyon nedenlerinden biridir. Ayrıca ince barsak hastalığı olarak nitelendirilmesinin yanı sıra belirgin hale gelen gastrointestinal sistem dışı bulgular nedeniyle çok sayıda sistemde gelişebilen bir hastalık halini almıştır [7].

Tarihçe

Çölyak hastalığı, gelişen tarım ve diyetle giren tahıllar neticesinde neredeyse 10.000 yıl önce ortaya çıkmıştır [8]. İnsanlık tarihinde tarım, özellikle son buzul çağından sonraki Neolitik dönemde, Bereketli Hilal adı da verilen Fırat, Dicle ve Yukarı Nil kıyılarında gelişmiştir [9]. Çölyak hastalığı ilk kez söz konusu bölgeye komşu bölgede yaşayan Kapadokyalı Aretaeus tarafından MS 2. yüzyılda sıklıkla kadınları etkileyen erişkin hastalığı olarak tarif edilmiştir [10]. Aretaeus, GİS bulgularının hakim olduğu bu hastalığa abdomen kelimesinden (*koelia*) yola çıkarak hasta abdomen (*koilakos*) adını vermiştir [11]. Yunancada karın anlamına gelen *koelia* kelimesi 1856 yılında Francis Adams tarafından İngilizceye *celiac* [12]; *koilakos* kelimesi ise *coeliacs* olarak çevrilmiştir [11]. Çölyak hastalığı o dönemlerden itibaren yüzyıllar boyunca bilim insanlarının dikkatini çekmiştir. Bazı araştırmacılar ne olduğunu bilmedikleri bu hastalığa tedavi bulmaya çalışmıştır. 1887 gibi erken bir tarihte bile, eski Hollanda Doğu Hint Adaları'nda (Endonezya), VandeBurg düz bir meyve diyeti önermiştir [14]. Dr. Sidney Haas'ın 1924 yılında aktardığı tedavi günde sekiz muz tüketmeyi öngörmüştür [15]. Muz diyeti ile tedavi edilen sekiz kişinin klinik olarak iyileştiği, tedavi edilmeyen ikisinin öldüğünü iddia edilen 10 vaka Haas'ın bir miktar başarılı olduğunu ortaya koymaktadır. İkinci

Dünya Savaşı sonlarında yaşanan kıtlık sırasında ekmek bulmak zorlaşmıştır. Dicke bu esnada çocuklarda çölyak belirtilerinin azaldığını, İsveç yardım uçakları Hollanda'ya havadan ekmek dağıtımını yaptığında belirtilerin tekrar arttığını gözlemlemiştir [17, 18]. Böylece buğday, arpa, çavdar, yulafın malabsorbsiyonu tetiklediği ve diyetten çıkarılan toksik tahıllar ile şikayetlerin gerilediği anlaşılmıştır [19]. Ardından çocukların gelişimi ve dışkılarındaki yağ miktarı üzerinde ölçümler yapmıştır. Neticede çavdar, arpa ve buğdayda bulunan gluteni, yaşamı tehdit eden bir unsur olarak nitelendirmiştir [20]. Dicke tarafından ortaya konulan bu çalışmalar meslektaşları olan Dr. Weijers ve Van De Keimer tarafından da onaylanmıştır. Dr. Weijers ve Van De Keimer (1953), gaitadaki yağ miktarlarını ölçerek, diyetten buğday, arpa ve çavdarın çıkarılmasıyla belirtilerin hafiflediğini ve klinik olarak düzelme sağlandığını kanıtlamıştır [19]. Böylece çölyak hastalığının patogenezinde, gluten adlı tahıl proteinin rolü aydınlatılmıştır [9].

Barsakta gelişen hastalıkla ilgili proksimal ince barsaktaki çölyak lezyonlar; ince barsak (İB) mukozasında yoğun, kronik lenfoepitelyal hücre infiltrasyonu ile geniş künt villuslar gibi histopatolojik değişimler 1954'te tespit edilmiştir [22, 23]. Zamanla toksik maddelerin buğday proteininin alkolde çözünebilir fraksiyonu olan glutende bulunduğu tespit edilmiş dolayısıyla esas sorumlunun gluten olduğu anlaşılmıştır [11, 26]. Genetik yatkınlığın var olabileceğini düşünen araştırmacılar 1993 yılında HLA DQ2/DQ8 genlerini keşfederek hastalıkla yakından ilişkili olarak tanımlamıştır. Bu durum ÇH'nı anlamada devrim yaratan bir keşif olarak nitelendirilmiştir. 1992'de Dr. Michael Marsh, gluten ilişkili mukozal patoloji spektrumunu ve esasında gluten sensitivite spektrumunu ortaya koyan bir makale yayınlamıştır. Duodenal biyopsi materyallerinin histolojik değerlendirmesi subjektif olduğundan dezavantaj barındırmasına rağmen çalışma alanında ilktir. ÇH'nın patofizyolojisi ve histopatolojisi arasında yorum yapılarak morfolojik sınıflandırma şeklinde değerlendirilmiş [27], özellikle patologlar tarafından yaygın biçimde kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde kullanımı sürmektedir [22].

1997'de hastalık tanı ve izleminde çığır açacak keşif olan otoantikör; anti-doku transglutaminaz antikoru (anti dTG) selektif immünoglobulin A (IgA); Dietrich

tarafından keşfedilmiştir. Bu otoantikörün keşfiyle ÇH'nın, otoimmün hastalık olabileceği düşüncesi gelişmiştir [28].

2011 yılında Oslo'da 14. Uluslararası Çölyak Hastalığı Sempozyumu'nda ÇH, histolojik ve serolojik bulgulara sahip, gastrointestinal belirtileri olan "klasik" ve ekstraintestinal belirtiler gösteren "klasik olmayan" ÇH olarak tanımlanmıştır. Duodenal biyopsi materyallerinde mukozal hasarın gösterildiği, serolojik olarak pozitif saptanan ancak belirtisi olmayan olgular için "sessiz" ya da "subklinik" ÇH tanımı ile küresel ortak bir dil oluşturulmuştur [30]. Öncelikli olarak GİS olmak üzere birçok sistemi tutan [31], klasik olarak GİS bulgularıyla ortaya çıkan, farklı organ ve sistemlerin tutulumu nedeniyle çok farklı kliniklerle de gözlenen küresel bir hastalık olduğu ifade edilmiş [32]; genetik yatkınlığı olan bireylerde diyetle alınan gluten maruziyeti sonrasında ortaya çıkan, kronik, otoimmün aracılı bir enteropati olarak bildirilmiştir [30].

Epidemiyoloji

Gluten ilişkili klinik belirtiler ve enteropati tablosuyla karakterize olan ÇH [33], 1990'lardan önce nadir görülen, çoğunlukla çocukları etkileyen ve batı Avrupa ile sınırlı bir hastalık niteliği taşımaktadır. ÇH'na özgü serolojik testlerin keşfiyle hastalığın nadir olmadığı anlaşılmış ve 2015 yılında yapılan küresel bir seroprevalans çalışmasında, dTG IgA ve EMA pozitifliğinin küresel ortalama seroprevalansının %1,4 olduğu tespit edilmiştir [34]. Çölyak hastalığı sıklığı tüm dünyada giderek artma eğiliminde olup coğrafik bölge yaş ve cinsiyete göre değişkenlik göstermektedir.

Hastalığın prevalansı kişilerin HLA doku tiplerindeki genetik farklılıklar ile ilk defa glutene maruz kalınan yaş, antibiyotik kullanımı, kişinin doğum şekli, geçirilen gastrointestinal enfeksiyonlar gibi çevresel faktörlerden etkilenmektedir [37, 38]. Ayrıca diyetle gluten alımı miktarı ile paralellik göstermekte ve hastalık prevalansında artış izlenmektedir. Bu nedenle Japonya ve Çin gibi düşük buğday tüketim bölgelerinde düşük prevalans, Kuzey Amerika, Avrupa, Avustralya, İngiltere gibi yüksek buğday tüketimi bölgelerinde yüksek prevalans bildirilmektedir [35].

Türkiye Cumhuriyeti'nde ÇH prevalansı Ertekin ve arkadaşları (2005) tarafından yapılan çalışmada 1/100'dür [52], Aydın (2022) tarafından %0,5-%1 olarak bildirilmektedir [6]. 2018'de TBMM tarafından bildirilen oran %0,3-1 olup

250-750 bin olgu varlığı tahmin edilmektedir [53]. Dalgıç ve arkadaşlarının (2011), Türkiye’de, 2006-2008 yılları arasında 62 şehirde, 139 okulda, 6-17 yaş grubundan 20190 çocukta yaptığı ÇH seroprevalans çalışmasında 489 öğrencide çölyak otoantikörleri pozitif saptanmıştır. Bu 489 öğrencinin 104’ü İB biyopsisi yaptırmayı kabul etmiş ve biyopsi yapılanların 95’i ÇH uyumlu saptanmıştır. Bu durum okul çocuklarında biyopsi ile kanıtlanan ÇH oranının %0,47 olduğunu göstermektedir [5].

Çölyak hastalığının sıklığının kız çocuklarda daha fazla olduğu bildirilmektedir. Patogenezinde rol alan temel genetik elementler (insan lökosit antijenleri (HLA DQ-2 ve HLA DQ-8), dTG) ve çevresel tetikleyici glutenin etki mekanizması varlığı düşünüldüğünde toplumun 25-35%’i HLA DQ-2 ve HLA DQ-8 antijenlerine sahip olduğu ancak bu grubun yalnızca %3’ünün çölyak hastası olduğu görülmektedir. Bu durum hastalığın patogenezinde etkili olan diğer çevresel faktörlerin önemine dikkat çekmektedir [37, 38].

Risk grupları incelendiğinde Çölyak hastalarının kardeşlerinde ÇH prevalansının %8-12 arası arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur [6]. Monozigotik ikizlerde %86, dizigotik ikizlerde %20 oranında bildirilen prevalansın hasta bireylerin 1. derece akrabaları arasında %10; risk gruplarında %5-10 olduğu bildirilmiştir [47]. ÇH, % 4-15 oranında Down sendromunda, %3-8 oranında Tip 1 DM’te beraberlik sergilemektedir. IgA eksikliği gibi immün yetmezlikler, Williams veya Turner sendromu gibi kromozomal anomaliler, Hashimoto tiroiditi gibi çeşitli otoimmün hastalıklar ile birlikteliğine bazı araştırmalarda yer verilmektedir [48, 49]. [50, 51] (Tablo 1). Tablo 1’de risk gruplarındaki ÇH sıklığı gösterilmiştir.

Tablo 1. Risk Gruplarında Çölyak Hastalığı Sıklığı [50, 36]

İlişkili durumlar	Sıklık (%)
T hücreli lenfoma	< 1
Psöriyazis	1-4
Down sendromu	1-5
Juvenil kronik artrit	1,5-2,5
IgA eksikliği	2-3
Tiroid hastalıkları	3-5
Tip I diyabet mellitus	3-12
Diğer nörolojik hastalıklar	4-8

Turner hastalığı	6-7
1. derece akrabalarda ÇH varlığı	7-10
Otoimmün karaciğer hastalıkları	8-15
Gluten ataksi	8-10
Williams sendromu	9-10
Osteoporoz/Osteomalazi	15 – 20

PATOGENEZ

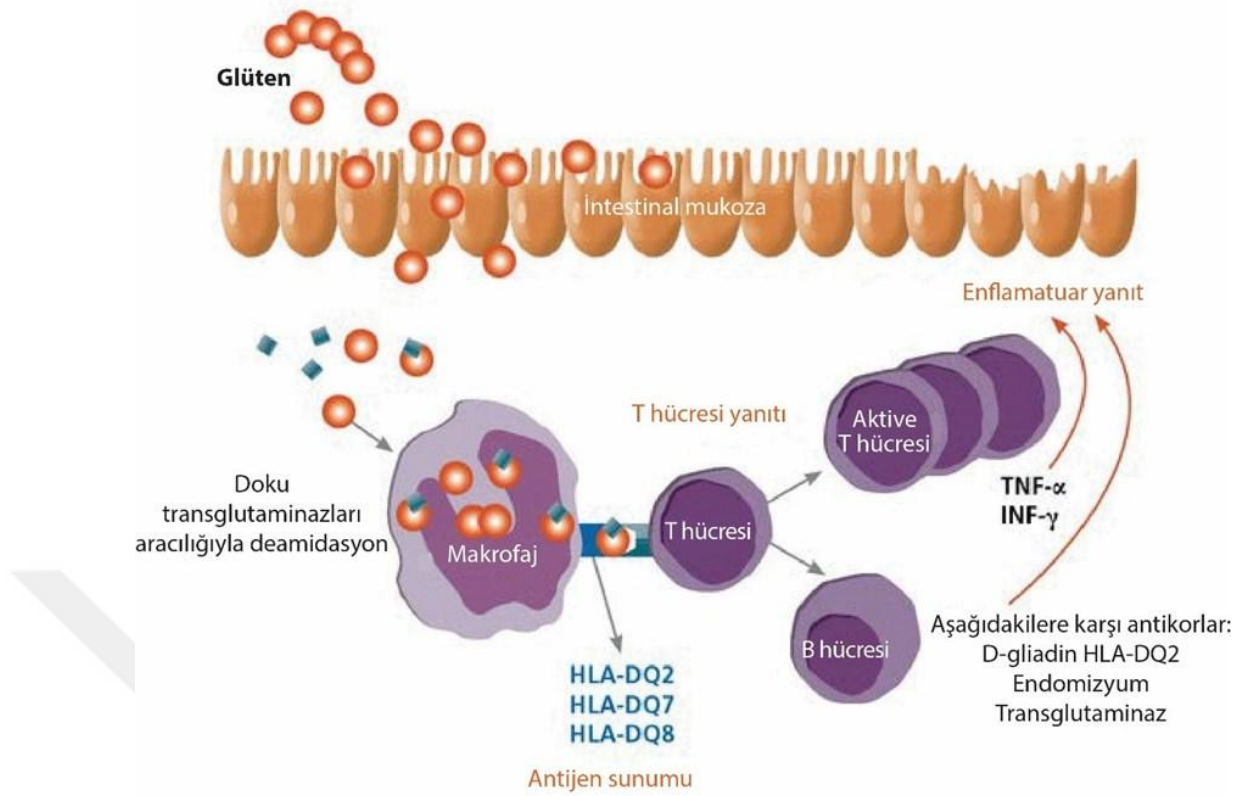
Çölyak hastalığı, genetik yatkınlığı bulunan bireylerin gluten temasıyla gelişen, çevresel faktörlerden etkilenen, immün mekanizmalara eşlik eden, otoimmün bir enteropati olup bu hastalıktan gluten sorumlu tutulmaktadır [10].

İmmünolojik Faktörler

Th1 (T helper 1) sitokinleri, CD8+T ve doğal öldürücü (*natural killer*; NK) T hücreleri uyarmakta ve sitotoksisiteyi artırmaktadır [76]. Bu doğal öldürücü aktive edici reseptör, IL-15 ile indüklenen perforin / granzim veya Fas / Fas ligand sistemi sinyal yolağı mekanizmaları aracılığıyla apoptotik enterosit ölümüne neden olmaktadır [77]. Th2 (T helper 2) sitokinleri, B lenfositleri aktive etmekte böylece plazma hücrelerine farklılaşma gerçekleşmektedir. Plazma hücreleri anti dTG ve AGA'ların sentezlenmesine yol açmaktadır. Enterosit hasarı gerçekleşmekte ve enterositlerin luminal yüzeyinde anormal HLA sınıf II hücre yüzeyi antijenlerinin ekspresyonu gerçekleşmektedir. Nihayetinde doğal ve adaptif immün yanıtlar kript hiperplazi ve villus atrofi oluşmaktadır [58].

Genetik Faktörler

Monozigotik ve dizigotik ikizler, birinci derece akrabalar için daha önce belirtilen prevalansın benzer HLA ya sahip kardeşlerde %30 oranında saptandığı da belirtilmektedir. Tüm bu durumlar ÇH'nda önemli bir etkenin genetik faktörler olduğunu ortaya koymaktadır [78]. ÇH tanısı bulunan olguların %25'inde HLA-DQ8 pozitif, %67'sinde HLA-DQ2 pozitif, %76'sında HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 pozitif saptanmıştır [80].



ŞEKİL-1 Çölyak Hastalığının Patogenezi

Çevresel Faktörler

Diyete buğday, arpa gibi toksik glutenler girmediği müddetçe ÇH görülmemektedir. Bundan dolayı beslenmelerinde farklılıklar olmaya başlayan bazı etnik grupların prevalansı artış göstermektedir [27]. Diyetle glutene yüksek maruziyet haricinde intestinal mikrobiyota, glutenle ilk tanışma zamanı ve emzirme süresi, stres, viral enfeksiyon (özellikle adenovirüs, rota virüs) [89], gıda katkı maddeleri, tütün kullanımı gibi çevresel faktörler hastalığın meydana gelmesinde önem arz etmektedir [27, 82, 90]. Genetik yatkınlığa sahip tüm bireylerde ortaya çıkmayıp bir alt kümede gelişen ÇH üzerinde etkili diğer çevresel faktörlerin yaşamın ilk yıllarında geçirilen barsak enfeksiyonu, bozulmuş barsak mikrobiyotası, yetersiz hijyenik koşullar ve düşük sosyo ekonomik durum olduğu belirtilmektedir.

Klinik Sınıflama ve Bulgular

ÇH eski yıllardan beri büyüme gelişme geriliği ve malabsorbsiyon bulguları ile gözlenirken son yıllarda ÇH klinik bulguları değişkenlik göstermiş, gastrointestinal ve ekstra gastrointestinal klinik bulgular ile ortaya çıkan bir hastalık halini almıştır. Gelişmiş tanı yöntemleri ve ÇH hakkında artan klinisyen bilgisi kliniğinde görülen değişikliklerin çoğunu açıklamaktadır [55].

Genelde gastrointestinal sistem bulguları görülmesine rağmen ekstra intestinal bulgularla da karşılaşılabilir. Ekstra intestinal sistem belirtileri yüksek oranda proksimal emilim bozukluğuna bağlıdır. Dolayısıyla iştahsızlık, karın ağrısı, karın şişliği, ishal gibi klasik triadlar daha az izlenmektedir [97] [98]. Sıklıkla gözlenen semptomlar arasında bulantı, kusma, halsizlik, kilo kaybı bulunmaktadır.

Gastrointestinal Bulgular

- Erken Başlangıçlı (2 yaş altı)

Kronik ishal/steatore

İştahsızlık

Kilo alamama

Karın şişliği (Abdominal distansiyon)

Kas erimesi, cilt altı yağ dokusunun kaybolması

Apati ve huzursuzluk

Hipotoni

- Geç Başlangıçlı (Çocukluktan erişkin döneme kadar her yaş)

İshal veya sulu dışkılama

Bulantı-Kusma

Karında rahatsızlık hissi/şişkinlik (dispepsi)

Siklik karın ağrısı

Kabızlık

Kilo kaybı

Ekstra İntestinal Bulgular

- Kas ve iskelet sistemi belirtileri

Boy kısalığı

Rikets

Diş mine tabakası bozuklukları

Osteopeni, osteoporoz

Artrit ve Artralji, Miyopati

- Mukoza-deri belirtileri

Dermatitis Herpetiformis

Tekrarlayan aftöz stomatit

Vaskulit

- Hematolojik belirtiler

Anemi (demir/folat/vitamin B12 eksikliği)

Lökopeni, trombositopeni / trombositoz

Vitamin E veya vitamin K eksikliği

- Üreme sistemi belirtileri

Puberte tarda

Adet düzensizlikleri/amenore

Tekrarlayan düşükler veya infertilite

- Nöro-psikiyatrik belirtiler

Hipotoni

Serebral kalsifikasyonla birlikte olan epilepsi

Serebellar ataksi

Periferik nöropati

Anksiyete, depresyon, demans, şizofreni, dikkat eksikliği, algı bozuklukları

Baş ağrısı

- Diğer Belirtiler

Karaciğer enzim yüksekliği ve kronik hepatit

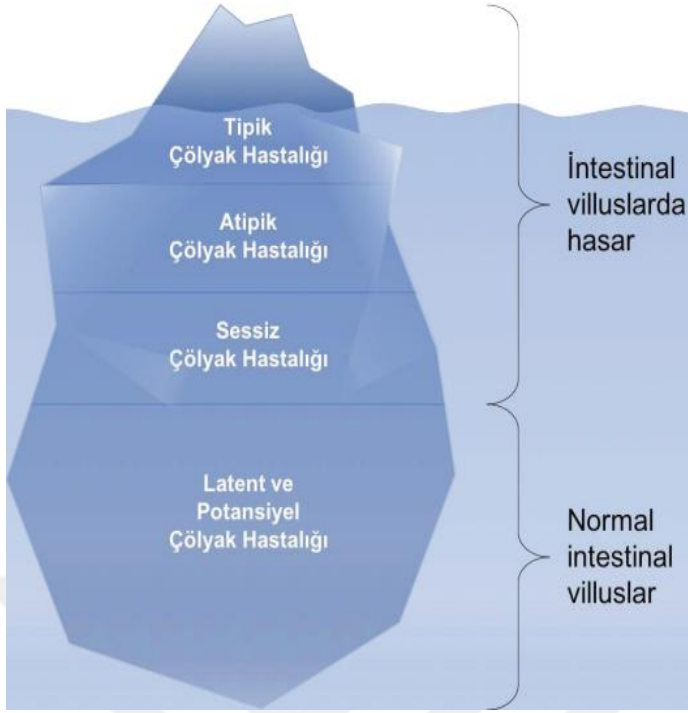
Açıklanamayan kilo kaybı

Yorgunluk

Alopesi

İntestinal lenfoma

Yapılan taramalar, semptomatik olgulardan çok asemptomatik olgulara daha sık rastlandığını göstermekte, bu durum ÇH'nın buz dağı modeli ile tanımlanmasına neden olmaktadır (Şekil 2) [100]. Tipik gastrointestinal semptomların yer almadığı atipik formlar, buz dağının tabanında kalmaktadır. Ancak araştırma sonucunda tanısı mümkün olmaktadır. Semptom gözlenmezken ince barsak biyopsisi ve çölyak antikorlarında problem izlenmesi sessiz formda gözlenmektedir.



Şekil 2. Buzdağı Modeli [101]

ÇH için ilk tanı kriterleri ESPGHAN tarafından 1969'da; histolojik sınıflama sistemi Marsh tarafından 1992 yılında geliştirilmiştir [102]. Tanı kriterleri, 2012, 2016, 2019 yıllarında güncellenmiştir [13]. Hastalığa yönelik toplum tabanlı tarama önerilmediğinden birinci basamak sağlık hizmetinde çalışan hekimlerin farkındalığı ve tanı kriterleri önem kazanmaktadır. ÇH tipik, atipik, sessiz, latent ve potansiyel ÇH olmak üzere çeşitli klinik tablolarda ve her yaş grubunda izlenebilmektedir [101].

Tipik (Klasik) Çölyak Hastalığı

9-24 aylık bebekler başta olmak üzere beş yaş altındaki çocuklarda izlenen klinik tablodur. Gastrointestinal semptomlar (kabızlık, kilo kaybı, kilo alamama, tekrarlayan karın ağrısı, karın şişliği, huzursuzluk, iştahsızlık, kusma, yağlı dışkılama, kronik ishal vb.) vermektedir. Geciken tanı büyüme geriliği (boy kısalığı) ve malnütrisyon yaratmaktadır. Ayrıca çocuklarda mutsuzluk ve huzursuzluk gibi emosyonel semptomlar da izlenebilmektedir [103]. D vitamini emiliminin bozulmasına bağlı olarak rikets, osteoporoz, kırıklar ve demir emiliminin bozulmasına bağlı tedaviye dirençli Demir Eksikliği Anemisi (DEA) görülebilmektedir [30]. Çölyak krizi (ciddi elektrolit dengesizliği, hipotansiyon,

letarji, aşırı karın distansiyonu, dehidratasyon, bol sulu dışkılama ile karakterize) ender görülen semptomlardandır [101]. Glutene maruziyet süresi paralelinde hastalık semptomlarında şiddet beklenmektedir [104]. Bu durumların izlenebildiği olgularda İB mukozasında hafif villus düzleşmesi, antikor pozitifliği, total villus atrofi gibi histopatolojik bulgular mevcuttur [90, 105]. 2011 yılında Oslo’da yapılan toplantıda semptom gösteren olgu sayısındaki artış nedeniyle tipik ÇH teriminin doğru olmadığı, klasik ÇH olarak adlandırılmasının uygun olduğu kararlaştırılmıştır [30].

Atipik (Non Klasik) Çölyak Hastalığı

Ekstraintestinal semptomların izlendiği erişkin, ergen, 5 ve üzeri yaş grubu çocuklarında izlenmektedir. Boy kısalığı [101] [107, 108], infertilite ve çeşitli jinekolojik sorunlar, izole aminotransferaz yüksekliği, kronik hepatit, puberte gecikmesi, osteoporoz ve osteopeni, oral aftlar, diş minesini defekti, tedaviye yanıt vermeyen /tekrarlayan DEA (en sık) [101], folat ve B12 eksikliği eksikliğine bağlı anemi, villöz atrofi ve bağlantılı mineral ve vitamin eksiklikleri [99, 109], kronik yorgunluk sendromu, depresyon, hiperaktivite, otizm, anksiyete gibi psikiyatrik sorunlar, periferik nöropati, miyelopati, miyopati, konvulsiyon, periferik mononörit, ataksi gibi nörolojik sorunlar [110], artrit (akut ve eroziv olmayan) ve artralji [111], dermatitis herpetiformis (çok genç erişkinlerde yoğun kaşıntılı papüloveziküler lezyonlar), alopesi [57] ve bulantı-kusma, tekrarlayan karın ağrısı gibi irritabl barsak hastalığını akla getiren dispeptik şikayetler, kabızlık ve gastroözefageal reflü gibi atipik intestinal sistem bulguları, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk (siroz, hipertransaminazemi), cilt döküntüsü ve kardiyomiyopati görülebilmektedir [112, 113]. Bu olgularda seroloji testleri pozitif olup biyopsilerinde intestinal hasar saptanmaktadır [110] ve tipik malabsorbsiyon bulguları görülmemektedir [30] [112]. Bu nedenle 2011 yılında Oslo’da gerçekleştirilen toplantıda atipik ÇH yerine non-klasik ÇH teriminin kullanılması kararı alınmıştır [30].

Asemptomatik Çölyak Hastalığı

Herhangi bir belirti göstermeyen, serolojik olarak saptama sağlayan bireyler bu kategoride yer almaktadır. Olgular gluten içeren diyet ile beslendikleri halde klasik veya non klasik herhangi bir ÇH belirtisi göstermemektedir. Olguların Tip 1 DM, Hashimoto tiroiditi, Down sendromu gibi komorbitelere sahip olması veya 1.

derece yakınlarında ÇH tanısı bulunması nedeniyle tarama sonucunda tanı aldıkları bildirilmektedir. Halsizlik gibi semptomlar nedeniyle subklinik ÇH şeklinde sınıflandırılmasına karar verilmiştir [30].

Sessiz Çölyak Hastalığı,

Klinik belirti ve bulgu olmadığından, risk gruplarında yapılan özgü antikor (ÇH serolojisi pozitif) ve İB biyopsisi (mukozal hasar) taraması neticesinde saptanan durumdur [30] [97]. Birinci derece yakınları ÇH tanısı alan veya ÇH'na eşlik eden hastalıkları (Turner sendromu, Williams sendromu, Down sendromu, psöriyazis, ürtiker, İBS, IgA eksikliği, Hashimoto tiroiditi, kistik fibrozis, Tip-1 DM) bulunan bireyler risk grubundadır [101] [118]. Azalmış kemik mineral yoğunluğu, demir eksikliği, kronik halsizlik, bozulan fiziksel sağlık, okul başarısında düşüklük, huzursuzluk [67] gibi hafif seyreden ve gözden kaçabilen problemlerin glutensiz diyet ardından psikolojik ve fiziksel iyileşmeye imkan tanıdığı belirtilmektedir [33].

Dirençli Çölyak Hastalığı

Tanı konulmasının ardından 12 ayı aşan glutensiz diyetle tam uyuma rağmen, malabsorbsiyon bulgularının (ishal, kilo kaybı, karın ağrısı, hipoalbüminemi gibi) devam ettiği ve biyopside villöz atrofinin gösterildiği hasta grubunu tanımlamaktadır. Bu hasta grubunda diğer villöz atrofi nedenlerinin dışlanmış olması gereklidir.

Latent Çölyak Hastalığı

ÇH'nı düşündürecek klinik belirti ve bulgu bulunmayan, İB biyopsisi normal olan (veya intraepitelyal lenfosit artışı gibi minimal değişiklikler) ve özgü antikorların negatif veya pozitif olduğu klinik tablodur [101]. Yaşamının bir bölümünde ÇH gelişen bireylerdir [33].

Tanı

Son dönemlerde artan klinik farkındalık, geliştirilmiş test ve taramalar nedeniyle herhangi bir belirti gözlenmemesine rağmen daha fazla sayıda ÇH tanısı konulabilmektedir [119] [112]. Tanının klinik bulgu varlığının ardından ilk basamağı serolojik testlerin pozitifliği [100]. İntestinal biyopsi bulgularının tespiti diğer tanı basamağıdır. İB biyopsisi materyalin histolojik olarak Marsh sınıflanmasına göre değerlendirilmesini kapsamaktadır [100]. Altın standart tanı yöntemi olarak nitelendirilen İB biyopsisi ulusal ve küresel düzeyde halen kullanılmaktadır [120].

2019'da Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneğinin (ESPGHAN) tanı kriterleri/önerileri, serolojik testleri ve İB biyopsisini kapsamaktadır [33]. Dolayısıyla tanının ÇH otoantikörleri varlığında, glutensiz diyetle iyi yanıt alındığında [5], biyopside İB mukozasında İEL artışında, villus atrofi ve kript hiperplazisi izlenmesinde alındığı söylenebilmektedir [121].

Serolojik İncelemeler

Serolojik inceleme biyopsiye duyulan gereği ortadan kaldırdığından gereksiz invaziv işlem den korumakta yararlıdır [122]. Gıdalardaki gluten proteinine ve İB mukozasındaki transglutaminaz, retikülin, endomisyum gibi yapısal proteinlere karşı gelişen antikorlar değerlendirilmektedir. Serolojik testler dTGA, DGP, ARA, EMA ve AGA'dır.

ÇH olgularının yaklaşık %2-3'ü, IgA eksikliği nedeniyle IgA tabanlı testlerde negatif sonuç vermektedir. Bu tarama programında serolojik testler haricinde serum IgA düzeyi gösterilmeli, muhtemel bir IgA eksikliği dışlanmalıdır [123]. Tarama testinde ilk öneri, dTG IgA olup düzey tayini ELISA yöntemine dayanmaktadır [82]. Güvenilir ve ekonomiktir [33].

Tablo 2. Serolojik Testler ve Duyarlılıkları [124]

Test	Özgüllük	Duyarlılık	Negatif Öngörü	Pozitif Öngörü
DTG IgA	91-100	77-100	>0,95	>0,9
DGP	80-95	79-98	-	-
ARA IgA	98-100	78-97	-	-
EMA IgA	98-100	86-100	0,8-0,95	0,98-1,0
EMA IgA	98-100	98-100	<0,95	>0,9
DTG IgA				
AGA IgA	71-87	57-78	0,4-0,9	0,2-0,9
AGA IgG	71-100	55-100	0,7-1,0	0,3-1,0

Endoskopik Biyopsi ve Histopatolojik Bulgular

Endoskopide ÇH'nı destekleyen bulgular; mozaik patern, taraklanmış kıvrımlar, nodüler görüntü ve duodenum mukozası kıvrımlarının kaybolmasıdır.

Gluten içeren diyet esnasında biyopsi dikkatle yapılmalıdır. ESPGHAN'da önerilen yöntem, yamalı tutulum riski nedeniyle biyopside bulbus ve distal duodenumdan en az iki örnek alınmalıdır [50]. Endoskopik tanı 4 biyopsi örneği ile %100, 3 biyopsi örneği ile %95, 2 biyopsi örneği ile %90'dır. Günümüzde histopatolojik tanıda kullanılan sınıflandırma Modifiye Marsh (Marsh Oberhuber-1999) sınıflandırmasıdır [27] [123, 124]. Her iki sınıflandırmaya Tablo 3'te yer verilmektedir.

Tablo 3. Çölyak Hastalığında Sınıflandırma [57] [126]

Tip		Histolojik Lezyon
Marsh- Oberhuber Eveleme [72]	Evre 0 (Preinfiltratif Evre)	Normal ince barsak mukozası
	Evre 1 (İnfiltratif Evre)	İntraepitelyal lenfosit (İEL) sayısında artış
	Evre 2 (Hiperplastik Lezyon)	Evre 1 + Hiperplastik kriptler
	Evre 3 (Destruktif Lezyon)	3a: Parsiyel VA, 3b: Subtotal VA, 3c: Total VA
	Evre 4 (Hipoplastik Lezyon)	Total villus atrofi + kript hipoplazisi
Marsh Sınıflaması [115]	Tip 0 (Preinfiltratif Evre)	Normal ince barsak mukozası
	Tip 1 (İnfiltratif Evre)	İEL sayısında artış (>25/100 epitelyal hücre), Normal villus yapısı (villus/kript: 3/1)
	Tip 2 (Hiperplastik Lezyon)	İEL sayısında artış (>25/100 epitelyal hücre), Normal villus yapısı, Kript hiperplazisi
	Tip 3 (Destruktif Lezyon)	İEL sayısında artış (>25/100 epitelyal hücre), Kript hiperplazisi, Değişik derecede villöz atrofi
	Tip 4 (Hipoplastik Lezyon)	Normal İEL sayısı total villöz atrofi, Kript hipoplazisi ve atrofisi

Komorbidite

ÇH, daha önce belirtildiği üzere çok sayıda hastalık ve semptom ile birliktelik gösterebilmektedir. Gelişen bulgu ve eşlik eden hastalıklara Tablo 4'te yer verilmektedir [1, 97, 127].

Tablo 4. İzlenen Semptomlar ve Komorbiditeler [57] [101] [128]

Dermatolojik Bozukluk	Otoimmün Hastalık	Bağıışıklık Sistemi
Alopesi areata	Addison hastalığı	Selektif IgA eksikliği
Atopik dermatit	Atrofik gastrit	Psikiyatrik Bozuklar
Dermatitis herpetiformis	İnflamatuvar barsak hastalıkları	Algı bozuklukları
Dermatomiyozi	Otoimmün Hastalıklar	Anksiyete
Kronik ülseratif stomatit	Otoimmün hepatit	Demans
Kserozis, Ürtiker	Primer biliyer siroz	Duygu durum bozuklukları
Kutanöz vaskülit	Sistemik lupus eritematozus	Majör depresyon
Liken sklerozis	Sjögren sendromu	Otizm spektrum bozukluğu
Lineer IgA dermatozis	Tip 1 DM	Şizofreni
Psöriyazis	Vaskülit	
Tekrarlayan aftöz stomatit	Solunum Sistemi	Sinir Sistemi
Vitiligo	İdiyopatik pulmoner hemosiderozis	Epilepsi
Kardiyovasküler Sistem	Karaciğer Hastalıkları	Periferik nöropati
Ateroskleroz, Tromboz	Hemokromatozis	Serebellar ataksi
Enfarktüs	İzole hipertransaminazemi	Serebral kalsifikasyon
İskemik kalp hastalığı	Kronik hepatit	Renal Sistem
Kardiyomiyopati	Masif hepatik steatoz	Renal yetmezlik
Miyokardit	Primer biliyer siroz	IgA nefropatisi
Perikardiyal efüzyon	Primer sklerozan kolanjit	Kronik glomerulonefrit
Ritim bozuklukları	Siroz	
Hematolojik Sistem	Kas İskelet Sistemi	Maligniteler
Anemi (Demir, folat, B12)	Artrit/artralji	İnce bağırsak adenokarsinomu
Hiperhomosisteinemi	Boy kısalığı	Lenfoma
Lökopeni	Miyopati	skuamoz hücreli karsinom
Koagülopati (Vitamin K)	Osteomalazi, Osteoporoz	
Trombositopeni, Trombositoz	Rikets	

Tedavi, Prognoz ve Komplikasyonlar

Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (NASPGHAN) Çölyak Hastalığı Kılavuz Komitesi, pediatrik ÇH tanı ve tedavisine yönelik klinik uygulama kılavuzu oluşturmuştur. Komite test endikasyonları, serolojik test değerleri, HLA tiplendirmesi ve histopatolojik izlem ve tedaviyi incelemektedir. Yüksek risk bulunan çocuk olguların ve ergenlerin dTG için kan testi yaptırmaları, yüksek antikor halinde İB biyopsisi için pediatrik gastroenteroloğa sevk edilmesini ve histopatolojik risk tespit edilenlerin glutensiz diyetle tedavisini önermektedir [129]. Diyete tam uyumun ardından dTG antikor titresi azalmakta ve biyopside düzelme görülmektedir [130] [131] [132].

ÇH tedavisinde şu ana dek kanıtlanan tek tedavi hayat boyu glutensiz diyet ile beslenmedir [33] [67] [133]. Olgularda İB mukozal iyileşmesi ve belirtilerin hafifletilmesi için diyete bağlılık esastır [135]. Tanının ardından ilk 3 ay için laktozsuz diyet önerilmekte, ilk iki haftada semptomlar gerilemektedir. En fazla 6 aya uzayan bu sürenin yanı sıra 6-24 ay içerisinde histolojik iyileşme gözlenmektedir [151]. Uyum takibinde dTG IgA antikor seviyesi izlenmektedir. dTG antikor düzeyi 3-12 ay içerisinde normal bazal düzeye ulaşmaktadır. Serolojik, histolojik ve klinik yanıtın 6-12 ay içerisinde verilmemesi tedaviye yanıtsızlık olarak değerlendirilmektedir [153].

ÇH tanısı alan olguların, glutensiz diyet başlandıktan sonra hasta olmayan bireylerle aynı uzunlukta bir hayat sürdüğü ancak bazılarında kanser gibi ciddi komplikasyonlar geliştiği klinisyenler tarafından bildirilmektedir [156]. Diyete tam uyum göstermeyen ÇH olgularında komplikasyonlar gelişebilmektedir [157]. Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma, Hodgkin dışı lenfomalar, barsak adenokarsinomlarında artış gözlenmektedir [158].

ÇH tanılı çocuklarda sık rastlanan komplikasyonlar intestinal T hücreli lenfoma, otoimmün hastalıklar ve osteoporozdur [40]. Komplikasyonlar genelde ileri yaşlarda meydana gelmektedir. Nadir olarak akut çölyak krizi görülmekte; metabolik asidoz, elektrolit anormallikleri ve şiddetli ishale neden olmaktadır [157]

Büyüme ve Boy Kısılgı

Çocuklukta vücut hacmi ve ağırlığının hücre büyüklüğü ve sayısına bağlı olarak artması büyüme olarak tanımlanmaktadır [165]. Fetal, postnatal, süt çocukluğu, çocukluk ve puberte kategorilerinde değerlendirilmektedir [166].

Büyümenin Değerlendirilmesi

Büyümenin değerlendirilmesi çocukların sağlık durumlarının belirlenmesinde en güvenilir göstergelerden biridir. Pediatrik izlemde önem arz eden kriterlerin başında gelmektedir. Çevresel, beslenme, genel sağlık ve genetik etkenleri kapsamaktadır [178]. Hücre hipertrofisi, hiperplazisi ve programlı hücre ölümü sonucunda oluşan [166] büyüme psikolojik, fizyolojik ve biyolojik problemlerden olumsuz etkilenmektedir. Dolayısıyla olumsuz etkisi bulunan durumlar büyüme sürecini normal seyrinden uzaklaştırabilmekte; çoğu hastalığın ilk klinik bulgusu büyüme geriliği olabilmektedir [165, 166] [176].

Persentil, çocuk ölçümünün aynı cinsiyet ve yaş grubunda yer alan diğer çocuklara kıyasını belirlemede yaygın yararlanılan ve uygun dağılımı gösteren ölçüttür [180, 166, 179]. Z skoru ise toplum ortalamasından uzaklaşan ölçümün sapma derecesini gösteren standart sapma skorudur [166, 180].

Büyüme Hormonu ve Büyüme Hormonu Eksikliği

Büyüme üzerine en yüksek etki gösteren hormonal faktörler BH ve IGF'ler olup ghrelinin, leptin, glukokortikoid hormonlar, insülin, cins steroidleri, adrenal androjen hormonlar, tiroit hormonlarının da etkisi mevcuttur [166]. BH salınımına IGF-1'in baskılayıcı, egzersiz ve hipogliseminin arttırıcı etkisi bulunmaktadır [166] [176]. Büyüme hormonu eksikliği (BHE) boy kısalığı, kemik yaşında gerilik, büyüme hızında yavaşlama ve belirgin büyüme geriliğini açıklayabilecek herhangi bir neden bulunmadığında, farmakolojik uyarılara rağmen spontan gelişen BH salgılanmasındaki azalma ile gözlenmektedir.

BHE derecesi ve hormon yetersizliklerine bağlı olarak büyüme hızı hafif veya ağır biçimde etkilenebilmektedir. Kemik yaşı genellikle geri olup tedavi sırasında büyümenin hızlanması; kazanılan boya uygun kemik yaşının hızlandığını ve ilerlediğini göstermektedir [184].

Büyüme Hormonu Stimülasyon Testi

BHE tanısı klinik bulguların yanı sıra BH stimülasyon testleriyle kesinleştirilmektedir. Farmakolojik ve fizyolojik olmak üzere iki tip BH stimülasyon testi mevcuttur. İnsülin, L-dopa, klonidin, arjinin, glukagon farmakolojik ajanları ile yapılan testler farmakolojik BH stimülasyon testleri; egzersiz ve uyku testi ise fizyolojik BH stimülasyon testleridir.

Test uygulamasında periyodik biçimde BH pik yanıtı değerlendirilmektedir [166, 191, 192].

Boy Kısalığı

Boy kısalığı (BK), çocuk sağlığı izleminde sıklıkla gözlenen bir problem olup cinsiyet ve yaşa uygun biçimde -2 SDS ve 3 persentil altında saptanan boy düzeyini ifade etmektedir [165] [166, 165, 178]. Tablo 7'de boy kısalığının nedenleri açıklanmaktadır.

Tablo 5. Etiyoloji [166]

Primer boy kısalığı nedenleri		
Düşük doğum ağırlığı	Sendromlar	İskelet displazileri
- Alkol - IGF direnci - IGF-1 eksikliği - İlaçlar - Prenatal enfeksiyonlar - Sigara	- Digeorge sendromu - Down sendromu - Noonan sendromu - Prader Willi sendromu - Silver Russell sendromu - Turner sendromu	- Akondroplazi - Diskondrosteozlar - Hipokondroplazi - Mukolipidozlar - Mukopolisakkaridozlar - Osteogenezis imperfekta
Sekonder boy kısalığı nedenleri		
Metabolik hastalıklar - Karbonhidrat-lipid-protein metabolizması - Fosfor ve kalsiyum metabolizması	Prenatal enfeksiyonlar	
	Malnütrisyon	
	Radyoterapi-Kemoterapi-İlaçlar	
Psikososyal - Depresyon - Anoreksiya nervoza - Emosyonel yoksunluk	Endokrin bozukluklar - Hipotiroidi - Cushing Sendromu - Diabetes Mellitus	
Kronik hastalıklar - Kardiyak hastalıklar - Pulmoner hastalıklar - Karaciğer hastalıkları - Gastrointestinal hastalıklar - Renal hastalıklar - Kronik anemi - Granüloamatöz hastalıklar	Büyüme hormonu eksikliği - Genetik - Hipofiz tümörleri - İdiyopatik - Kafa travması - Merkezi sinir sistemi hastalıkları - Serebral malformasyonlar	
	BH Sinyal iletim bozuklukları - IGF eksikliği - IGF direnci - ALS eksikliği	
BH-IGF Aks bozuklukları - BH Reseptör Bozuklukları - Biyoaktif BH		

Boy kısalığı kaynaklı değerlendirmede olgu öykü ve fiziki muayene [166, 193], laboratuvar testleri ve radyolojik tetkikler ile tanılanmaya çalışılmaktadır [166, 178]. Boya göre düşük vücut ağırlığı psikolojik problemler, kronik hastalıklar ve malnütrisyonu düşündürmektedir. Büyüme geriliğinde IGF-1, IGFBP-3 ve tiroid hormonları düzeyi biyokimyada rutin bakılmalıdır [166]. Radyolojik tetkiklerin ilki kemik yaşı tayini [180] olup kemik yaşı geri olması halinde psikolojik faktörler,

malnütrisyon, kronik hastalıklar, yapısal boy kısalığı, hipotroidi ve BH eksikliği düşünülmelidir.

Nutrisyonel Büyüme Geriliği

Nutrisyonel büyüme geriliğinde vücut ağırlıkları boya göre düşük; vücut ağırlığı ve ağırlık artışı akranlara göre geri; uzama hızı ve boy normalden az olmaktadır [176]. Boy kısalığıyla ilgili yapılan değerlendirmelerde etiyolojik sorgulama gerektiren ilk durum beslenme yetersizliğidir. Ciddi beslenme yetersizlikleri, BH reseptörlerinde azalmaya neden olmakta ve BH direnci meydana getirmektedir. Bu durumda GHRH'a BH yanıtı artmakta; IGF1 ve IGFBP3 düzeyi azalmaktadır [166]. Malnütrisyon uzun dönemde boy kısalığı, kısa dönemde vücut ağırlığında azalma yaratmaktadır [198]

Boy Kısalığı ve Çölyak Hastalığı İlişkisi

Boy kısalığının araştırılmasında gastrointestinal semptomlara rastlanmasa dahi %2-8 oranında saptanan ÇH açısından anti-dTG ve anti-EMA tetkikleri önerilmektedir [117]. Özellikle izole boy kısalığı olguları çocukluk döneminde %8-10 oranında ÇH olgusudur [208]. ÇH'nın en iyi bilinen ekstra intestinal bulgularından biri boy kısalığıdır [209, 82, 210]. Bu immün aracılı kronik enteropatik durum, bozulmuş lineer büyümenin en yaygın organik nedenidir ve büyüme hormonu eksikliğinden daha sık görülmektedir [210]. ÇH'na bağlı kısa boy endokrinolojik paterninin özellikleri; gecikmiş kemik yaşı, normal serum IGF-1 düzeyleri, uyarıcı testlere normal BH yanıtı ve azalmış IGF bağlayıcı protein 3'tür [211]. ÇH'nda büyüme hormonu eksikliği de gözlenebilmektedir. Ancak büyüme hormonu salgısı genelde glutensiz diyet sırasında normale dönmekte ve büyüme sıçraması oluşturmaktadır. Boy kısalığı olan ÇH olgularında glutensiz diyet ile büyümeyi yakalamada kemik yaşı geriliğinin tanıdaki rolü hakkında sınırlı veri bulunmaktadır [209].

ÇH ile ilişkili boy kısalığının patogenezi tartışılmaktadır. BHE ve BH direncinin ÇH'nda boy kısalığı ve düşük büyüme yakalamasına neden olabileceği [215, 216], otoimmün hipofizite yol açan anti hipofiz antikörlerinin büyüme bozukluğu ve kötü klinik yanıtı katkı sunabileceği belirtilmektedir [217].

Büyümenin yakalanması (Catch up Growth) genellikle ilk aylarda başlamakta ve normal üzeri yükseklik gösteren büyüme hızı olarak tanımlanmaktadır. Glutensiz diyetin ardından somatotropik eksende hızlı bir iyileşme

gözlenmekte ve büyüme yakalanmaktadır [218]. Saldı ve arkadaşları, tanıdaki kemik yaşı geriliğinin ÇH'nda büyüme yakalamayan pozitif belirteci olduğunu bildirmektedir [219]. Yapılan bir araştırmada, uygun bir glutensiz diyet periyodunun ardından büyüme yakalamayan ÇH olgularında GH sekresyonunun değerlendirilmesi gerektiği önerilmiştir [209].

Patwari ve arkadaşları (2005) glutensiz diyetin ilk 48 aylık döneminde büyümede düzelmeye, kemik yaşı geriliğinde ve vücut kütlesinde normalleşme sağladığını bildirmektedir. Ancak glutensiz diyet dönemi ile ÇH'nda yakalama büyümesi ilişkisi için çok daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır [220].

Tedavi edilmemiş ÇH iskelet gelişiminde gecikme, büyüme hızında azalma ve boy kısalığına neden olabilmektedir. İskelet gelişiminde glutensiz diyet alan ÇH olgularında yakalama büyümesi rolü tümüyle bilinmemektedir.

Fibroblast Büyüme Faktör -21 (FGF-21)

Fibroblast büyüme faktörü-21 (FGF21), parakrin FGF, endokrin FGF ve intraselüler FGF olmak üzere üç alt aileye sahip FGF ailesinden [221] metabolik düzenleyici hormon [221] [222] olup 19. kromozomda yer alan FGF21 geni tarafından kodlanmaktadır. FGF ailesinin 22. üyesi olup aslen anjiyogenez, mitoz, gelişme, transformasyon ile ilgilidir [123].

FGF21, lipid ve glikoz homeostazına katkı sunan önemli bir enerji metabolizması düzenleyicisidir [223]. Yağ kullanımını ve enerji harcanmasını arttırmakta, bu duruma oksijen tüketimi, vücut sıcaklığı ve kilo kaybı eşlik etmektedir. Metabolik etki yaratan endokrin faktörler FGF reseptörleriyle etkileşim kuran FGF 19, FGF21 ve FGF23 olarak belirlenmiştir [226]. Aktivitesi, kofaktörü olan preadipositlerin adipositlere ve FGF reseptörüne farklılaşması esnasında sentezlenen β -klotho transmembran proteinine bağlanmasıyla gerçekleşmektedir [230] [231]. FGF21 transkripsiyonu, beslenme durumu (yeniden besleme rejimi, açlık) ve yağ asidi sensitif peroksizom proliferatör reseptörler (PPARs) vasıtasıyla kontrol edilmektedir. FGF21'in salınımı farklı fizyolojik şartlarla düzenlenebilmekte, koruma ve adaptasyonu kolay kılabilen stres şartlarında uyarılabilmektedir [238].

Plazma normal referans değeri için çeşitli sonuçlar mevcuttur. Bir araştırmada sabah açlığı FGF-21 düzeyi 468 (295- 520) pg/ml, kohort çalışmasında 225 (126-270) pg/ml olarak bulgulanmıştır [241]. Serum FGF21 düzeyleri, 7 günlük açlık ardından

sağlıklı bireylerde artış göstermekte, bu durum uzamış açlıkta indüklenen FGF-21 sentezi hipotezini desteklemektedir [243]. Lipid ve glukagon glikoz metabolizmasında temel bir düzenleyici olup FGF21 sekresyonu nedenli kilo kaybı yaratmaktadır [246]. Ayrıca dolaşımda bulunan FGF21'in hipotalamusu da hedef alabildiği, dolayısıyla HPA aksınca indüklenen stres reaksiyonlarını aktive edebildiği bildirilmektedir [229, 248, 249, 250].



GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Grubu

Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takip edilen Çölyak hastalığı tanısı olan 141 olgu dahil edildi. Çalışmaya dahil olan olguların ailelerinden sözlü ve yazılı onam alındı. Diyete uyum sağlayan hastalardan dışlama kriterlerinden herhangi birine uyan hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastaların diyet uyumu sorgulandı. Kontrolleri sırasında boy, kilo ölçümleri ve muayeneleri yapıldı. Kontrolleri sırasında hastalardan alınan rutin biyokimyasal ve serolojik tetkiklere ek olarak FGF21 düzeyleri için de 2 cc kan örneği alınıp 3500 devirde santrifüj edilip - 80°C de saklandı. FGF21 düzeyleri ELİSA yöntemi ile çalıştırıldı.

FGF21 düzeyi ölçebilmek için Lot No:202206004 numaralı BT-I BT Lab marka test kitleri kullanıldı. Çalışma sırasında robonik Elisa okuyucu, robonik Elisa yıkayıcı ve Nüve NE500 etüv cihazları kullanıldı.

Çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Etfal Hamidiye Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 24.05.2022 tarihli 3566 karar no ile etik kurul onamı alındı.

Dahil Edilme Kriterleri

- Büyümeyi etkileyecek bilinen başka hastalığı olmamak,
- 2-18 yaş grubuna dahil olmak,
- Glutensiz diyete uyum sağlamak,
- Yapılan son poliklinik kontrolü sırasında alınan doku transglutaminaz IgA ve doku transglutaminaz IgG değerleri bakımından bir önceki değere göre gerileme sergilemek
- Gönüllü onay formunu okumak ve çalışmaya dahil olmaya rıza göstermek

Dışlama Kriterleri

- Büyümeyi etkileyecek eşlik eden kronik hastalık tanısı almak,
- 18 yaşından büyük olmak
- 2 yaşından küçük olmak

Antropometrik Değerlendirme

Çocuk Gastroenteroloji ve Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde görevli çocuk hemşireleri tarafından hastaların poliklinik değerlendirmelerinde iki yaş üzerinde boy ölçümü ayakkabıları ve varsa şapkası, baş örtüsü çıkartılarak topukları birleşik, kalça ve omuzları duvara dayalı olarak 1mm aralıklı SECA 216 model stadiyometre ile yapıldı. Vücut ağırlığı iki yaşından büyük çocuklar için 5 grama duyarlı standart elektronik tartı (Seca marka) ile tek kat giysi bırakılarak ölçüldü.

Güç Analizi

Kriterlerin belirlenmesinin ardından örneklem büyüklüğü G*Power Version 3.1 programı kullanılarak 140 olarak belirlenmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için NCSS 2020 (Number Cruncher Statistical System) (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, Standart sapma, medyan, sıklık, oran) yanı sıra değişkenlerin normal dağılıma uygunluklarında Shapiro Wilk test ve box plot grafikler kullanıldı.

Normal dağılım gösteren değişkenlerin üç grup ve üzeri karşılaştırmalarında One-way ANOVA test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Bonferroni test; iki gruba göre değerlendirmelerde Student t test kullanıldı.

Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Dunn test, iki gruba göre değerlendirmelerde Mann Whitney U test kullanıldı

Değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirmelerinde Pearson ve/veya Spearman's test ve Lineer regresyon analizleri kullanıldı. Pearson/Spearman korelasyon analizlerinde korelasyon düzeyleri; 0,90-1,00 düzeyi çok güçlü ilişki, 0,70-0,8999 düzeyi güçlü ilişki, 0,50-0,6999 düzeyi orta seviyede ilişki, 0,30-0,4999 düzeyi düşük seviyede ilişki olarak yorumlandı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Fisher's Exact test ve Fisher –Freeman Halton test kullanıldı. Lojistik regresyon analizi ile boy SD'nin hedef boyun 1,5 SD altında olma durumuna etki edebilecek faktörler değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Katılımcıların son muayene tarihlerinde alınan antropometrik ölçümleri CDC (Centers for Disease Control and Prevention) referansları dikkate alınarak, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği tarafından geliştirilen uygulama (CHILD METRICS) aracılığıyla SDS değerlerine dönüştürüldü. Bu ölçümler boy ağırlık (kg), uzunluğu (cm), Vücut Kitle İndeksi (VKİ)'dir. Çalışmada analizler esnasında çok düşük, düşük, normal, yüksek ve çok yüksek olarak yapılan sınıflandırma antropometrik ölçümlerde Tablo 6'da yer aldığı şekilde değerlendirildi.

Tablo 6. Antropometrik Ölçümlerin Z Skoru Değerlendirilmesi [254] [255]

		Vücut Ağırlığı	Boy	*VKİ
<-2	Çok düşük	Çok Zayıf	Bodur	Malnutre
(-2-1)	Düşük	Zayıf	Kısa	Zayıf
>-1 ile <1	Normal	Normal	Normal	Normal
>1 ile <2	Yüksek	Kilolu	Uzun	Fazla Kilolu
>2	Çok Yüksek	Şişman	Çok Uzun	Obez

*VKİ: Vücut Kitle İndeksi

BULGULAR

Çalışmaya hastanemizde en az bir yıldır takip edilen diyetle uyan, hedef boyu yakalamış ya da hedef boyuna ulaşamamış olan 79'u (%56,1) kız ve 62'si (%43,9) erkek olmak üzere toplam 141 çölyak hastası dahil edildi. 42 hasta diyetle uyumlu olmadığı için çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $11,3 \pm 4,1$ (min=2- maks=18) olarak tespit edilmiştir.

Tablo 7'de gösterildiği gibi hastaların çölyak tanısı aldıkları yaş en az 1 en fazla 17'dir. Olguların yaşı ise en az 2 en fazla 18'dir. Olguların yaş ortalaması $11,3 \pm 4,1$ olup kemik yaşı ortalaması $10,8 \pm 4,4$ yıldır. Anne ortalama boy uzunluğu $158,4 \pm 5,5$ cm iken baba ortalama boy uzunluğu $171,9 \pm 6,7$ cm'dir. Hastaların boy ortalaması ise $140,7 \pm 23,2$ cm'dir. Hedef Boy SDS ve Boy SDS değerleri sırası ile minimum -2,20 ve -4,00; maksimum 0,90 ile 2,00 skora sahiptir.

Tablo 7. Demografik Özellikler ve Laboratuvar Değerleri

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER:	ORTALAMA	MİN.	MAKS.
TANI YAŞI	6,7	1	17
GESTASYON HAFTASI	37,8	33	42
DOĞUM AĞIRLIĞI (GR)	3198	2010	4900
YAŞ (YIL)	11,3	2	18
ANNE BOY (CM)	158,4	145	173
BABA BOY (CM)	171,9	152	190
TAKİP SÜRESİ (YIL)	4,6	1	14
KEMİK YAŞI (YIL)	10,8	2	18
AĞIRLIK (KG)	37,5	10	88
BOY (CM)	140,7	70	183
HEDEF BOY SDS	-0,5	-2,2	0,9
BOY SDS	-0,6	-4	2
VKİ SDS	-0,4	-3,1	1,9
LABORATUVAR DEĞERLERİ	Ortalama	Min.	Maks.
FGF21	313,2	31	3182
TTG IGG	0,10	0,1	0,2
TTG IGA	3,1	2	19
TOTAL IGA	1,3	0,1	4,8
IGF1	232,9	24	652
IGF1SDS	-0,1	-3,5	5,4
IGFBP3	4,02	1,3	6,5
IGFBP3SDS	-0,44	-2,2	2
TSH	2,2	0,4	6,6
ST4	12,9	6	85
ANTİ TPO	16	1	474
ALT (U/L)	14,4	7	37

Tablo 8’de hastaların cinsiyet dağılımı görülmektedir.

Tablo 8. Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Cinsiyet		Sayı	%
	Kız	79	56,0
	Erkek	62	44,0
	Total	141	100,0

Hastaların 79’u (%56) kız, 62’si (%44) erkek idi. (Tablo 8)

25 hasta (%17,7) iki yaşında, 14’er hasta (%9,9) üç ve yedi yaşında çölyak tanısı almıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların Tanı Anındaki Yaşları

Tanı Yaşı		n	%
	1-3	42	29,7
	4-6	28	19,8
	7-9	33	23,4
	10-12	24	17,1
	13-15	11	7,8
	16-18	3	2,1
TOTAL		141	100,0

Tablo 9’da görüldüğü üzere 42 (%29,7) hasta 1-3 yaş grubu, 28 hasta (%19,9) 4-6 yaş grubu, 33 (%23,4) hasta 7-9 yaş grubu, 24 (%17,1) hasta 10-12 yaş grubu, 11 (%7,8) hasta 13-15 yaş grubu, hastaların 3 (%2,1)’ü de 16-18 yaş grubunda idi. Tanı yaşı dağılımının cinsiyete göre farklı olmadığı tespit edildi. Erkek hastaların değerlendirme anında ortalama yaşı $11,1 \pm 4,4$ olup kız hastalar ile $(11,8 \pm 4,1)$ benzer idi ($p=0,323$).

141 olgunun 34’ünde (%24,1) ailede ÇH öyküsü varlığı saptandı (Tablo 10).

Tablo 10. Aile Öyküsü Varlığı

Aile Öyküsü		SAYI	%
	Yok	107	75,9
	Var	34	24,1
	Total	141	100,0

Çalışmamızda aile öyküsü varlığının cinsiyete göre farklılaştığı tespit edildi. Erkek hastaların 20 (%32,2)'sinde kız hastaların 14 (%17,7)'ünde pozitif aile öyküsü vardı. Erkek hastaların aile öyküsü varlığı oranının belirgin olarak kızlardan daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,046$) (Tablo 11).

Tablo 11. Aile Öyküsü Varlığının Cinsiyete Göre Farklılaşması

Cinsiyet		N	Mann-Whitney U	Z	p
Aile Öyküsü	Kadın	79	2093,000	-1,996	0,046
	Erkek	62			
	Total	141			

Çölyak hastalığı tanısı alan 141 hasta ile yürütülen çalışmada hastaların histopatolojik tanıda önemli olan Marsh evreleri Tablo 12'de görülmektedir.

Tablo 12. Marsh Evrelerinin Sıklığı

MARSH	SAYI	%
EVRE 2	21	14,9
EVRE 3a	50	35,5
EVRE 3b	47	33,3
EVRE 3c	23	16,3
Total	141	100,0

Tablo 12'de görüldüğü üzere 141 hastadan 21'i (%14,9) Evre-2, 50'si (%35,5) Evre-3a, 47'si (%33,3) Evre-3b, 23(%16,3)'ü Evre-3c Marsh sınıflandırmasında saptanmıştır. En sık Evre-3a ve Evre-3b histopatolojik tanılı hasta saptandı.

Tablo 13'te Mann-Whitney U testinden yararlanarak çölyak hastalığı tanı ve takibinde önemli görülen laboratuvar analizlerinin cinsiyet değişkenine göre farklılaşma durumları incelendi.

Tablo 13. Cinsiyete Göre Laboratuvar Değerleri

	Cinsiyet	N	Ortalama	p
Anti Endomisyum	Kadın	79	71,00	1,000
	Erkek	62	71,00	
	Total	141		
tTG IgG	Kadın	79	71,39	0,376
	Erkek	62	70,50	
	Total	141		
tTG IgA	Kadın	79	71,61	0,722
	Erkek	62	70,22	
	Total	141		
Total IgA	Kadın	79	68,98	0,507
	Erkek	62	73,57	
	Total	141		
TSH	Kadın	79	68,92	0,494
	Erkek	62	73,65	
	Total	141		
ST4	Kadın	79	66,42	0,126
	Erkek	62	76,83	
	Total	141		

	Cinsiyet	N	Ortalama	p
Anti TPO	Kadın	79	70,5	0,861
	Erkek	62	71,5	
	Total	141		
ALT	Kadın	79	62,2	0,004
	Erkek	62	82,2	
	Total	141		
IGF1	Kadın	79	71,7	0,819
	Erkek	62	70,1	
	Total	141		
IGF1SDS	Kadın	79	70,1	0,779
	Erkek	62	72	
	Total	141		
IGFBP3	Kadın	79	71,1	0,957
	Erkek	62	70,7	
	Total	141		
IGFBP3SDS	Kadın	79	74,7	0,224
	Erkek	62	66,2	
	Total	141		
FGF21	Kadın	79	74,1	0,309
	Erkek	62	67	
	Total	141		

Buna göre yalnızca ALT biyokimya analiz sonuçlarının cinsiyet değişkenine göre farklı olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Erkek hastalarda serum ALT değerleri ortalamaları kızlardan daha yüksek bulundu.

Tablo 14'te çölyak hastalığı tanı ve takibinde önemli görülen laboratuvar tetkiklerini değerlendirildi.

Tablo 14. Hastaların Laboratuvar Değerleri

	n	Ortalama	Minimum	Maksimum
Anti Endomisyum	141	0,0	0,0	0,0
tTG IgG	141	0,1	0,1	0,2
tTG IgA	141	3,1	2	19
Total IgA	141	1,3	0,1	4,8
TSH	141	2,2	0,4	6,6
ST4	141	12,9	6	85
Anti TPO	141	16	1	474
ALT	141	14,4	7	37
HbA1C	141	5,1	4,6	8,5
IGF1	141	232,9	24	652
IGF1SDS	141	-0,1	-3,5	5,4
IGFBP3	141	4	1,3	6,5
IGFBP3SDS	141	-0,4	-2,2	2
FGF21	141	313,2	31	3182

Yedi (% 4,9) hastada Tip 1 DM, beş (% 3,5) hastada Hashimoto tiroiditi, dört (% 2,8) hastada selektif IgA eksikliği saptandı. Hastaların hiç birinde otoimmün hepatit saptanmadı.

Serum IGF1 SD sekiz (%5,6) olguda ve IGFBP3 SD iki (%1,4) olguda -2 SD'nın altında idi.

Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde serum FGF21 düzeyleri yaşa bağlı anlamlı farklılık göstermedi ($p = 0,073$) (Tablo 15).

Tablo 15. Yaşa Göre Serum FGF21 Değerleri

	Yaş	Sayı	Ortalama	Ki kare	df	
FGF21	1-3 Yaş	5	122,6	10,081	5	p = 0,073
	4-6 Yaş	16	63,5			
	7-9 Yaş	24	76,9			
	10-12 Yaş	37	71,2			
	13-15 Yaş	30	68,5			
	16-18 Yaş	29	63,5			
	Total	141				

Yaş ve cinsiyet değişkenine göre farklılaşma durumları ortaya konan verilerden antropometrik, pubertal evre, IGF-1 ve IGFBP-3 verileri ile serum FGF21 düzeylerinin korelasyon analizleri değerlendirildi (Tablo 16).

Tablo16. Antropometrik Ölçümler, Büyüme Hormonu Ekseni ve Serum FGF21 Düzeylerinin Korelasyon Analizi (n:141)

			Boy	Boy SDS	Ağırlık	VKİ	VKİ SDS	IGF1	IGFBP3	PubEvr	FGF21
Spearman's rho	Boy	r	1,0								
		p	.								
	Ağırlık	r	0,943**		1,0						
		p	0,001		.						
	VKİ	r	0,617**		0,81**	1,0					
		p	0,001		0,001	.					
	IGF1	r	0,771**		0,72**	0,450**		1,0			
		p	0,001		0,001	0,0		.			
	†IGF BP3	r	0,680**		0,640**	0,380**		0,89**	1,0		
		p	0,001		0,001	0,001		0,001	.		
	Pub Evr	r	0,903**		0,870**	0,60**		0,750**	0,67**	1,0	
		p	0,001		0,001	0,001		0,001	0,001	.	
	¶FGF 21	r	-0,140	-0,043	-0,140	-0,079	-0,014	-0,133	-0,06	-0,12	1,0
		p	0,098	0,571	0,098	0,352	0,893	0,117	0,472	0,143	.

** Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır (2 bölümlü-uçlu).

¶FGF21:Fibroblast Growth Faktör, I IGF1:İnsülin benzeri büyüme faktörü, †IGFBP3:İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein VKİ:Vücut Kitle İndeksi

Serum FGF21 düzeylerinin antropometrik ölçümler, IGF1 ve IGFBP3 düzeyleri ile anlamlı korelasyonu saptanmadı. Boy, ağırlık ve VKİ SD'nin serum IGF1 ve IGFBP3 ile olan korelasyonları ise anlamlı bulundu (Tablo 16).

Büyüme hormonu ekseninin yaş durumuna göre değişkenliği değerlendirildi (Tablo 17).

Tablo 17. Büyüme Hormonu Ekseninin Yaş ile İlişkisi

	Yaş	n	Ortalama	p
IGF1	1-3 Yaş	5	80,175	0,000
	4-6 Yaş	16		
	7-9 Yaş	24		
	10-12 Yaş	37		
	13-15 Yaş	30		
	16-18 Yaş	29		
	Total	141		
IGFBP3	1-3 Yaş	5	70,336	0,000
	4-6 Yaş	16		
	7-9 Yaş	24		
	10-12 Yaş	37		
	13-15 Yaş	30		
	16-18 Yaş	29		
	Total	141		
FGF21	1-3 Yaş	5	10,081	0,073
	4-6 Yaş	16		
	7-9 Yaş	24		
	10-12 Yaş	37		
	13-15 Yaş	30		
	16-18 Yaş	29		
	Total	141		

Serum IGF-1 ve IGFBP3 düzeylerinin yaş ile orantılı olarak arttığı saptandı. Serum FGF21 düzeylerinde ise yaşa göre anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,073)

FGF21 düzeyinin tanı alınan yaşa göre değişkenliği incelendi (Tablo 18).

Tablo 18. Tanı Yaşı ile FGF21 Düzeyi İlişkisi

Cins		N	Ki Kare	p
FGF21	1-3 Yaş	42	10,108	0,072
	4-6 Yaş	28		
	7-9 Yaş	33		
	10-12 Yaş	24		
	13-15 Yaş	11		
	16-18 Yaş	3		
	Total	141		

Yapılan istatistiğe göre tanı alınan yaş ile FGF21 düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (p = 0,072).

Tablo 19'da tanı alma yaşı ile antropometrik ölçümlerin arasındaki ilişki gösterildi. Spearman's testinden yararlanılan çalışmada görüldüğü üzere Boy, Ağırlık, VKİ ve Tanı Yaşı düzeyleri arasındaki ilişki incelendi.

Tablo 19. Tanı Yaşı ile Antropometrik Ölçümlerin İlişkisi

			Tanı Yaşı	Ağırlık	Boy	VKİ
Spearman's rho	Tanı Yaşı	r	1,000			
		p	.			
		N	141			
	Ağırlık	r	0,589**	1,000		
		p	,000	.		
		N	141	141		
	Boy	r	0,642**	,943**	1,000	
		p	,000	,000	.	
		N	141	141	141	
	VKİ	r	0,360**	,819**	,617**	1,000
		p	,000	,000	,000	.
		N	141	141	141	141

** . Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır (2 bölümlü-uçlu).

Tanı yaşı ile Boy, Ağırlık ve VKİ arasında pozitif korelasyon görüldü.

Çalışmamızda 24 (%17) olguda güncel boy hedef boyun 1 SD, 12 (%8,5) olguda güncel boy SD hedef boyun 1,5 SD altında saptandı.

Hedef Boy SD ve Güncel Boy SD farkı 1,5 SD'dan daha yüksek ve daha düşük düzeyde olan olguların FGF 21, IGF1 SDS, IGFBP3 SDS düzeyi ile ilişkisi incelendi (Tablo 20).

Tablo 20. Hedef-Güncel Boy Farkı ile Büyüme Hormonu Eksenini ve FGF21 İlişkisi

		Fark	N	Ortalama	P*
BoySD					
= IGF1	<1,5 SD	129	73,7	0,009	
	≥1,5 SD	12	41,50		
	Total	141			
IGFBP3SD	<1,5 SD	129	74,29	0,002	
	≥1,5 SD	12	35,58		
	Total	141			
IGF21	<1,5 SD	129	71,31	0,765	
	≥1,5 SD	12	67,63		
	Total	141			

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlıdır. ** SD: standart deviasyon

FGF21: Fibroblast Growth Faktör, IGF1: İnsülin benzeri büyüme faktörü, IGFBP3: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein

Çalışmada iki grup arasında FGF 21 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak Hedef Boy SD ve Güncel Boy SD farkı 1,5 SD'dan daha yüksek ve daha düşük düzeyde olan hastaların serum FGF21 düzeyleri benzer olup ($p=0,765$) IGF1 SD ve IGFBP3 SD düzeyleri ise anlamlı olarak farklı idi (sırası ile $p=0,009$ ve $p=0,002$).

IGF1 SD ve IGFBP3 SD düzeyleri ile FGF21 düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. IGF1 SD ve IGFBP3 SD düzeyleri arasında ise orta düzeyde pozitif yönlü korelasyon saptandı (Tablo 21).

Tablo 21. Serum FGF21, IGF-1 SD ve IGFBP3 SD Düzeyleri Korelasyon Analizi (n=141)

Spearman's rho	IGF1SD	r	IGF1SD	IGFBP3SD	FGF21
		p	1,0	0,63**	-0,08
		N	.	0,0	0,3
	IGFBP3SD	r	141	141	141
		p	0,63**	1,000	0,11
		N	0,0	.	0,16
	FGF21	r	141	141	141
		p	-0,08	0,11	1,0
		N	0,3	0,16	.
			141	141	141

** . Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır (2 bölümlü-üçlü).

Güncel yaş ve kemik yaşı arasında en az iki yaş bulunanların Serum FGF21 düzeyleri ise Tablo 22'de incelendi.

Tablo 22. Güncel - Kemik Yaşı Farkı ve FGF 21 Düzeylerinin Karşılaştırılması

YasFarkKemik2	N	Ortalama	Toplam	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	p
FGF21	<2 Fark	109	64,02	6978,00		
	>2 Fark	17	60,18	1023,00	870,000	1023,000
	Total	126				0,687

Güncel yaş ve kemik yaşı arasındaki fark ile serum FGF21 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,687$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda büyüme hormonu eksikliği veya direncinin gelişiminde rolü olduğu düşünülen FGF21'in çocukluk çağında en sık malabsorbsiyon yapan hastalıklardan biri olan Çölyak hastalığı üzerine etkisi ve hedef boy uzunluğunu yakalayan olgular ile hedef boy uzunluğunu yakalayamayan olguların biyokimyasal laboratuvar değerleri ve antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması amaçlandı. Aynı zamanda hedef boyuna ulaşamayan olgularımızda Çölyak hastalığında boy kısalığına neden olabilecek bir başka patoloji olan BHE sıklığını inceledik. Çalışmamızda diyetle uyuma rağmen hastaların 24 (%17)'ü değerlendirme anında hedef boyun altında idi. Hastaların 3 (%2,1)'ünde BHE saptandı. Hastaların antropometrik ölçümleri ile bazı biyokimyasal değişkenler arasında ilişki bulunmakla birlikte FGF21 düzeyi ile anlamlı ilişki bulunmadı. Literatürde bilginiz dahilinde serum FGF21 düzeylerinin Çölyak hastalığında somatik gelişim üzerine etkileri ile ilişkili bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda değerlendirilen 141 hastanın çoğunluğunu beklediğimiz üzere kız hastalar oluşturdu. Yapılan araştırmalarda çölyak hasta gruplarında diğer birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi kızların ağırlıklı olduğu belirtilmiştir [305]. Çalışmamız bu nedenle literatürde paylaşılan sonuçlarla uyum göstermektedir.

Hastaların tanı alma yaşı dağılımının cinsiyete göre farklı olmadığını saptadık. En sık tanı konulan yaş aralığının 1-3 yaş olması ve hastaların büyük çoğunluğunun ilk tanıların hastanemizde konmuş olması ÇH'nin erken tanınması açısından son yıllarda klinisyenlerin hastalıkla ilgili farkındalıklarının artmış olması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda 34 (%24,1) hastanın 1. derece akrabalarında ÇH öyküsü mevcut olup erkek cinsiyette bu öykünün daha fazla olduğunu saptadık ($p<0,05$). Bu durum aile öyküsü mevcudiyetinde daha sık rastlanılan sessiz çölyak klinik formunu düşündürdü [33, 257]. Bu durumla ilişkili olarak ailesinde ÇH tanısı almış bireyler bulunan çocuk hastaların gastrointestinal veya ekstra gastrointestinal ÇH semptomu göstermesi bu hastaların ÇH açısından taranması gerektiğini klinisyenlere hatırlatmalıdır. Özellikle ekstra intestinal semptomların varlığında aile öyküsü mevcudiyeti klinisyenlere tanıya giderken yardımcı olabilir.

Çölyak hastalığı tanısında altın standart yöntem olan İB biyopsisi sonuçlarının analizinde tanı anında hastalarımızın yaklaşık %85'inin Marsh evreleme sistemine göre Evre 3 olduğunu gördük. Oliveira ve ark. [297] yaptıkları çalışmada hastaların sekizinin (%5,1) evre 0, dokuzunun (%5,7) evre 2, 115'inin (%73) evre 3(a, b, c) saptandığını, 26 (%16,5) hastanın ise herhangi bir bulguya sahip olmadığını belirtmişlerdir. Vivas ve arkadaşları [299] çocuk ve erişkin Çölyak hastalarını yaş gruplarına göre inceledikleri çalışmalarında; çocukların %86'sında ciddi (Marsh 3b ve 3c) histopatolojik bulgu olduğu, histopatoloji sonuçlarının infant ve büyük çocuklar arasında kıyas yapıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı belirtilmiştir. Bu nedenle elde ettiğimiz sonuçlar literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda hastaların laboratuvar değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yalnız serum ALT değerlerinde görüldü ($p<0,05$). Erkek hastaların serum ALT düzeyleri kızlara göre daha yüksek bulundu. Ancak hastalarımızın hiç birinde değerlendirme anında karaciğer tutulumu saptanmadı ve serum ALT değerleri tüm hastalarda normal aralıkta idi. Kohortumuzdaki hastaların karaciğer tutulumu açısından izlemine devam edilmektedir.

Çalışmamızda yedi (% 4,9) olguda Tip 1 DM, beş (% 3,5) olguda Hashimoto tiroiditi, dört (% 2,8) olguda selektif IgA eksikliği saptandı. Sonuçlar bize risk gruplarında ÇH sıklığının daha fazla olduğuna dair literatür ile uyumlu olan bilgiler verdi [48, 49]. Bu nedenle otoimmün hastalığı olan olgular ÇH açısından da değerlendirilmeli, bu gruplarda ÇH sıklığının daha fazla olduğu ve mevcut hastalıklarına ek olarak ÇH'nın büyüme gelişmeyi ciddi oranda etkileyebileceği, gecikmiş tanının büyüme olumsuz etkileyebileceği unutulmamalıdır.

Boy kısalığının etyolojisinde Çölyak hastalığı %8-10 oranında neden olarak bildirilmektedir [208]. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda diyetle uyum olmaması büyümede önemli bir duraksama nedeni olarak bildirilmekle birlikte [209, 82, 210] diyetle uyuma rağmen hastaların bir bölümünde yakalama büyümesinin olmadığı gözlenmiştir. Bu bağlamda diyetle uyumlu olup ötiroid olan ÇH tanılı hastalarda BH-IGF1 eksenini incelenmiş olup mevcut sınırlı sayıda çalışmada elde edilen veriler çelişkili bulunmuştur [251] [252].

Çalışmamızda diyetle uyum gösteren ancak güncel boyu hedef boyun 1,5 SD altında kalan hastalar BHE açısından değerlendirildi. Zira boy SD<-2 olması boy kısalığını tanımlamakla birlikte güncel boy SD hedef boyun 1,5 SD altında olup boy potansiyelini yakalayamayan olgular değerlendirilirken, boy SD>-2 olan ancak hedef boyunun 1,5 SD altındaki olguların da uzama hızının yavaş olması nedeniyle değerlendirilmeleri gerektiği vurgulanmaktadır [300].

Çalışmamızda güncel boyu hedef boyun 1,5 SD altında kaldığı 12 olgunun sekiz (%5,6)'inde boy SDS<-2 idi.

Boy kısalığı etyolojisinde BHE sıklığı 1/3500- 1/4000 olarak bildirilmektedir [249] [250]. Çölyak hastalığı tanımlı olgularda BHE sıklığı çeşitli oranlarda bildirilmektedir. Giannattasio ve arkadaşlarının yaptığı 53 Çölyak hastalığı tanısı olan bir seride ise bu hastaların dördünde (%7,5) BHE saptanmıştır [296]. Bir başka çalışmada Salardi S. ve arkadaşları 61 hastalık bir ÇH vaka serisinde boy kısalığı olan 38 ÇH hastasının 12 (%19,6)'sinde BHE saptanmıştır [297]. Çalışmamızda üç (%2,1) hastada BHE saptadık. Bulduğumuz oranın literatür ile farklı olmasının sebebi çalışmamızın daha büyük bir hasta grubu ile yapılmış olması olabilir. Vaka serisinde özellikle boy kısalığı olan vakaların ağırlıkta olması BHE olasılığını arttırmaktadır. Bu nedenle tespit edilen oran üzerine vaka serisinin antropometrik özelliklerinin fazlasıyla etkili olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle ÇH ile BHE birlikteliğinin sıklığı daha geniş vaka çalışmalarının sayılarının artması ile daha net anlaşılabilecektir. Bu konuda farklı oranların çıkmasının başka bir sebebi de ÇH'na eşlik edebilen diğer otoimmün hastalıklar olabilir. Çalışmamızda beş (%3,5) hastada Hashimoto tiroiditi saptanmakla birlikte tüm hastalar ötiroid idi. Büyüme hormonu eksikliği tanısı konulan hastaların hipofiz manyetik rezonans görüntüleme bulguları ise normal olup hastalarda ek ön hipofiz hormon eksikliği saptanmadı.

Serum IGF-1 ve IGFBP3 düzeyleri malnütrisyonu olan hastalarda BH ekseninin tarama değişkenleri olarak sık kullanılır [301]. Ancak bu iki değişkenin BHE'ni öngörmeye duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür [301].

Çalışmamızda IGF-1 sekiz (%5,7) ve IGFBP3 iki (%1,4) hastada -2 SD'nın altında idi. Ancak sadece üç (%2,1) hastada BHE saptamış olmamız bu değişkenlerin tanısal değerinin düşüklüğünü desteklemektedir.

Çölyak hastalarında büyüme hormonu direnci de yakalama büyümesinin yapılamamasında etken olarak gözlemlenmektedir. Ancak günümüzde bu yönde yapılan çalışmalar da çelişkilidir. Büyüme hormonu direncinin tanısının konmasında kullanılan kriterlerde uzlaşıya varılamamıştır [302].

Bazal BH ve IGF-1 jenerasyon testi ile değerlendirme yapılarak büyüme hormonu direnci ön tanısı konulabilir. Fakat IGF-1 jenerasyon testi protokolü de oldukça çeşitlidir ve değerlendirme kriterleri merkezler arasında farklılık göstermektedir [302]. Çölyak hastalarında bu konuda yapılan çalışmalarda büyüme hormonu direnci sıklığı değişik oranlarda bulunmuştur [303,304]. Bizim çalışmamızda ise büyüme hormonu uyarı testleri sonucu büyüme hormonu direnci tanısı konulan olgu sayısı dokuz (%6,3) idi.

Diyete uyumlu Çölyak hastalarında boy potansiyelinin hedef boyun altında kaldığı olgularda BH eksenindeki bozukluklar günümüze kadar aydınlatılamadığından ek mekanizmalar üzerinde durulmasına gereksinim vardır.

Serum FGF21 düzeylerinin malnütrisyonlu olgularda doğrudan karaciğerde BH ile IGF-1 eksenini inhibe ettiği ve büyüme geriliğine yol açabileceği gösterilmiştir [256] [294]. Serum FGF21'in büyümeyi baskılayıcı etkisi dışında, glukoz-insülin eksenini ve lipid metabolizması üzerine etkileri de iyi bilinmektedir [125] [126] [128]. Ancak bu konu çalışmamızın hedefleri dahilinde olmadığından çalışmamızda FGF21'in metabolik etkilerini değerlendirmedik.

Çalışmamızda serum FGF21 düzeyleri Çölyak hastalarında değerlendirildiğinde yaşa veya cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermedi. Benzer şekilde literatürde de serum FGF21 düzeylerinin yaşla değişmediği bildirilmektedir [103, 241].

İstatistik sonucunda serum FGF21 düzeylerinin yaşa göre değişmediği saptanmış olup literatürde ortalama FGF21 düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir [103]. Bunun sebebi serum FGF21 düzeyinin kişiler arasında varyasyonun yüksek olması ile açıklanabilir. Zira farklı kitler kullanılarak normal çocuklarda ve yetişkinlerde bakılan serum FGF21 düzeylerinin dağılım aralığının çok geniş olması korelasyon yokluğunu açıklayabilir. Bu durum büyüme plağını etkileyebilecek farklı faktörlerin ve bileşiklerin olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın en önemli gücü Çölyak hastalığı olgularında serum FGF21 düzeyini inceleyen ilk çalışma olmasıdır. Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları da bulunmaktadır. Birincisi kesitsel olması nedeniyle neden sonuç ilişkisi kurulamamaktadır. İkincisi diyetle uyumlu hastalar olmakla birlikte yaş aralığı açısından heterojen bir popülasyonda çalışma yapıldı. Bir diğer kısıtlılık ise sağlıklı kontrol grubunda serum FGF21 düzeyi değerlendirilmedi. Ancak hedef boya göre güncel boyu normal olan olgular, hedef boya göre güncel boyu kısa olan olgularla karşılaştırıldığından hasta grubumuz kendi içinde kontrol grubu olarak karşılaştırma yapıldı.

Özetle;

Çalışmamızda diyetle uyumlu ÇH tanılı olgularda hedef boy potansiyeline göre kısa olguların sayısı azımsanmayacak derecede olup bu olguların küçük bir kısmında BHE ve BH direnci saptadık.

Çalışmamızda Çölyak hastalarında serum FGF21 düzeylerinin boy potansiyelinin kaybı ile doğrudan ilişkisini saptamadık. Diyetle uyumu olup yakalama büyümesinin gerçekleşmediği ÇH tanılı olgularda büyüme plağına etki edebilecek farklı peptitlerin araştırılmasına gereksinim vardır.

SONUÇLAR

- 1-) Çalışmamızda ÇH olgularında boy kısalığı (boy SD <-2) sıklığı %.12 bulundu.(17 hasta)
- 2-) Çalışmamızda boy SD hedef boy SD'nun 1,5 SD altında olan 12 (%8,5) hasta saptandı.
- 3-) Çalışmamızda büyüme potansiyeli kısıtlanmış olgularla büyümesi hedef boy dahilinde olan olgular karşılaştırıldığında serum FGF21 düzeyleri benzer bulundu($p>0,005$)
- 4-) Çalışmamızda serum FGF21 düzeyleri diyetle uyan Çölyak hastalığı olgularında antropometrik ölçümlerle ve BH eksenini değişkenleri ile ilişkili bulunmadı ($p>0,05$).

KAYNAKLAR

- [1] T. Raivio, K. Kaukinen, E. Nemes, K. Laurila, P. Collin ve J. Kovacs, «Self transglutaminasebased rapid coeliac disease antibody detection by a lateral flow method,» *Aliment Pharmacol Ther*, cilt 24, no. 1, pp. 147-154, 2006.
- [2] A. Alaedini ve P. Green, «Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder,» *Annals of Internal Medicine - ACP Journals*, cilt 142, pp. 289-298, 2005.
- [3] M. Maki ve O. Lohi, «Celiac Disease,» %1 içinde *Pediatric Gastrointestinal Disease, 4th Ed.*, Ontario, B.C. Decker, 2004, pp. 932-943.
- [4] M. Bybrant, E. Örtqvist, S. Lantz ve L. Grahnquist, «High prevalence of celiac disease in Swedish children and adolescents with type 1 diabetes and the relation to the Swedish epidemic of celiac disease: a cohort study,» *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, cilt 49, no. 1, pp. 52-58, 2014.
- [5] B. Dalğıç, S. Sarı, B. Baştürk, A. Ensari, Ö. Eğritaş, A. Bükölmez, Z. Barış ve Turkish Celiac Study Group, «Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children,» *American Journal of Gastroenterology*, cilt 106, no. 8, pp. 1512-1517, 2011.
- [6] M. Aydın, Çocuklarda Tip 1 Diyabet ve Çölyak Birlikteliğinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi, Diyarbakır: Uzmanlık Tezi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2022.
- [7] A. Fasano ve C. Catassi, «Coeliac disease in children,» *Best practice & research Clinical Gastroenterology*, cilt 19, pp. 467-478, 2005.
- [8] C. Briani, D. Samaroo ve A. Alaedini, «Celiac disease: From gluten to autoimmunity,» *Autoimmunity Reviews*, cilt 7, no. 8, pp. 644-650, 2008.
- [9] J. Paulley, «Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymph-node biopsies,» *British Medical Journal*, cilt 2, pp. 1318-1321, 1954.
- [10] D. Akbulut ve A. Ensari, «Çölyak Hastalığı: Kapadokyalı Aretaeus'dan Günümüze, Bir Hastalığın (D)evrimi,» *güncel gastroenteroloji*, cilt 24, no. 1, 2020.
- [11] J. van de Kamer, H. Weijers ve W. Dicke, «Coeliac disease. IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease,» *Acta Paediatrica*, cilt 42, no. 3, pp. 223-231, 1953.
- [12] M. Marsh, «Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity,» *Gastroenterology*, cilt 102, pp. 330-354, 1992.
- [13] W. Dieterich, T. Ehnis, M. Bauer, P. Donner, U. Volta, E. Riecken ve D. Schuppan, «Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease,» *Nature Medicine*, cilt 3, no. 7, pp. 797-801, 1997.
- [14] J. Ludvigsson, D. Leffler, J. Bai, F. Biagi, A. Fasano, P. Green, M. Hadjivassiliou, K. Kaukinen, C. Kelly, J. Leonard, K. Lundin, J. Murray, D. Sanders, M. Walker, F. Zingone ve C. Ciacci, «The Oslo definitions for coeliac disease and related terms,» *Gut*, cilt 62, no. 1, pp. 43-52, 2013.

- [15] H. Prince, «Evaluation of the INOVA Diagnostics Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kits for Measuring Serum Immunoglobulin G (IgG) and IgA to Deamidated Gliadin Peptides,» *Clinical and Vaccine Immunology*, cilt 13, no. 1, pp. 150-151, 2006.
- [16] U. Volta, G. Caio, V. Stanghellini ve R. De Giorgio, «The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center,» *BMC Gastroenterol*, cilt 14, p. 194, 2014.
- [17] S. Husby, S. Koletzko ve I. Korponay-Szabo, «European Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease,» *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, cilt 54, no. 1, pp. 136-160, 2012.
- [18] L. Kivela, K. Kaukinen, M. Lahdeaho, H. Huhtala, M. Ashorn, T. Ruuska, P. Hiltunen, J. Visakorpi, M. Maki ve K. Kurppa, «Presentation of Celiac Disease in Finnish Children Is No Longer Changing: A 50-Year Perspective,» *The Journal of Pediatrics*, cilt 167, no. 5, pp. 1109-1115, 2015.
- [19] M. Rewers, «Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease?,» *Gastroenterology*, cilt 128, pp. 47-51, 2005.
- [20] P. Singh, A. Arora ve T. Strand, «Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis,» *Clin Gastroenterol Hepatol*, cilt 16, no. 6, pp. 823-836, 2018.
- [21] S. Barton ve J. Murray, «Celiac disease and autoimmunity in the gut and elsewhere,» *Gastroenterology Clinics of North America*, cilt 37, no. 2, p. 411–428, 2008.
- [22] A. Ivarsson, L. Persson ve P. Juto, «High prevalence of undiagnosed coeliac disease in adults: a Swedish population-based study,» *Journal of Internal Medicine*, cilt 245, no. 1, pp. 63-68, 1999.
- [23] A. Fasano, I. Berti, T. Gerarduzzi, T. Not, R. Colletti, S. Drago, Y. Elitsur, P. Green, S. Guandalini, I. Hill, M. Pietzak, A. Ventura, M. Thorpe, D. Kryszak, F. Fornaroli, S. Wasserman, J. Murray ve K. Horvath, «Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study,» *Archives of Internal Medicine*, cilt 163, no. 3, pp. 286-292, 2003.
- [24] M. Mearin, «Celiac disease among children and adolescents,» *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, cilt 37, pp. 86-105, 2007.
- [25] J. Barker ve E. Liu, «Celiac disease: Pathophysiology, clinical manifestations and associated autoimmune conditions,» *Advances in Pediatrics*, cilt 55, pp. 349-365, 2008.
- [26] S. Husby, S. Koletzko, I. Korponay-Szabo, K. Kurppa, M. Mearin, C. Ribes Koninckx, R. Shamir, R. Troncone, R. Auricchio, G. Castillejo, R. Christensen, J. Dolinsek, P. Gillett, A. Hrobjartsson, T. Koltai, M. Maki, S. Nielsen, A. Popp, K. Størdal, K. Werkstetter ve M. Wessels, «European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020,» *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, cilt 70, no. 1, pp. 141-156, 2020.

- [27] U. Volta, G. Caio, F. Tovoli ve R. De Giorgio, «Non-celiac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness,» *Cellular & Molecular Immunology*, cilt 10, no. 5, pp. 383-392, 2013.
- [28] W. Paveley, «From Aretaeus to Crosby: A history of coeliac disease,» *British Medical Journal*, cilt 297, pp. 1646-1649, 1988.
- [29] V. Abadie, V. Discepolo ve B. Jabri, «Intraepithelial lymphocytes in celiac disease immunopathology,» *Semin Immunopathol*, cilt 34, p. 551–566, 2012.
- [30] V. Abadie ve B. Jabri, «IL-15: a central regulator of celiac disease immunopathology,» *Immunological Reviews*, cilt 260, no. 1, pp. 221-234, 2014.
- [31] B. Lebowitz, D. Sanders ve P. Green, «Coeliac disease,» *Lancet*, cilt 391, no. 10115, pp. 70-81, 2018.
- [32] L. Maiuri, C. Ciacci ve I. Ricciardelli, «Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease,» *Lancet*, cilt 362, pp. 30-37, 2003.
- [33] A. Baştürk, R. Artan ve A. Yılmaz, «The incidence of HLA-DQ2/DQ8 in Turkish children with celiac disease and a comparison of the geographical distribution of HLA-DQ,» *Gastroenterology Review*, cilt 12, pp. 256-261, 2017.
- [34] K. Kemppainen, K. Lynch ve E. Liu, «Factors That Increase Risk of Celiac Disease Factors That Increase Risk of Celiac Disease,» *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, cilt 15, no. 5, pp. 694-702, 2017.
- [35] I. Hill, M. Dirks ve G. Liptak, «Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children : Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition,» *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, cilt 40, no. 1, pp. 1-19, 2005.
- [36] R. Farrell ve C. Kelly, «Diagnosis of Celiac disease,» *American Journal of Gastroenterology*, cilt 96, pp. 3237-3244, 2001.
- [37] K. Lindfors, C. Ciacci, K. Kurppa, K. Lundin, G. Makharia, M. Mearin, J. Murray, E. Verdu ve K. Kaukinen, «Coeliac disease,» *Nature Reviews Disease Primers*, cilt 5, no. 1, p. 3, 2019.
- [38] M. Ravikumara, D. Tuthill ve H. Jenkins, «The changing clinical presentation of coeliac disease,» *Archives of Disease in Childhood*, cilt 91, pp. 969-971, 2006.
- [39] G. Gasbarrini, N. Malandrino, V. Giorgio, C. Fundaro, G. Cammarota, G. Merra, D. Roccarina, A. Gasbarrini ve E. Capristo, «Celiac Disease: What's New about It?,» *Digestive Diseases and Sciences*, cilt 26, no. 2, pp. 121-127, 2008.
- [40] B. Al-Bawardy, D. Codipilly, A. Rubio-Tapia, D. Bruining, S. Hansel ve J. Murray, «Celiac disease: a clinical review,» *Abdom Radiol*, cilt 42, no. 2, pp. 351-360, 2017.
- [41] K. Lindfors, O. Koskinen ve K. Kaukinen, «An update on the diagnostics of celiac disease,» *International Reviews of Immunology*, cilt 30, pp. 185-196, 2011.

- [42] Sağlık Bakanlığı, «Çölyak Hastalığında Aile Hekimleri İçin Tanı, Tedavi ve İzlem Rehberi,» T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No : 111, Ankara, 2019.
- [43] M. Marsh ve P. Crowe, «Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity,» *Bailliere's Clinical Gastroenterology*, cilt 9, no. 2, pp. 273-293, 1995.
- [44] A. Erdil ve Y. Ateş, «Gluten Enteropatisinde Son Gelişmeler,» *Güncel Gastroenteroloji*, cilt 9, no. 1, pp. 18-28, 2005.
- [45] P. Bucci, F. Carile, A. Sangianantoni, F. D'Angio, A. Santarelli ve L. Lo Muzio, «Oral aphthous ulcers and dental enamel defects in children with coeliac disease,» *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatric*, cilt 95, no. 2, pp. 203-207, 2006.
- [46] H. Freeman, «Iron deficiency anemia in celiac disease,» *World Journal of Gastroenterology*, cilt 21, no. 31, pp. 9233-9238, 2015.
- [47] M. Atasoy Kütri, Çölyak Hastalığı Tanısı Olan Çocuklarda Tanı Anındaki Osteopontin Düzeyi ile Klinik, Laboratuvar Ve Histopatolojik Özelliklerin İlişkisinin İncelenmesi, Eskişehir: Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2022.
- [48] J. van Rijn, F. Grote, W. Oostdijk ve J. Wit, «Short stature and the probability of coeliac disease, in the absence of gastrointestinal symptoms,» *Archives of Disease in Childhood*, cilt 89, no. 9, pp. 882-883, 2004.
- [49] S. Husby ve J. Murray, «Diagnosing coeliac disease and the potential for serological markers,» *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, cilt 11, no. 11, pp. 655-663, 2014.
- [50] F. Demirçeken, «Gluten Enteropatisi (Çölyak Hastalığı): Klasik Bir Öykü ve Güncel Gelişmeler,» *Güncel Gastroenteroloji*, cilt 15/1, no. 6, p. 58-72, 2011.
- [51] I. Hill, «What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations?,» *Gastroenterology*, cilt 128, no. 4, pp. 25-32, 2005.
- [52] H. Birinci, Çölyak hastalarının TP-e intervali ve QT dispersiyon değerlerinin sağlıklı çocukların TP-e intervali ve QT dispersiyon değerleri ile karşılaştırılması, İstanbul: Tıpta Uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2019.
- [53] K. Giersiepen, M. Lelgemann, N. Stuhldreher, L. Ronfani, S. Husby, S. Koletzko, I. Korponay-Szabo ve ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, «Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report,» *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, cilt 54, no. 2, pp. 229-241, 2012.
- [54] G. Ortiz, G. Messere, M. Toca, M. Fiorucci, M. Bigliardi, J. Vidal ve R. Reynoso, «IgA anti-tissue transglutaminase antibodies and IgG antibodies against deamidated gliadin peptides as predictors of celiac disease,» *Archivos Argentinos de Pediatría*, cilt 117, no. 1, pp. 52-55, 2019.
- [55] P. Toftedal, C. Nielsen, J. Madsen, K. Titlestad, S. Husby ve S. Lillevang, «Positive predictive value of serological diagnostic measures in celiac disease,» *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, cilt 48, no. 5, pp. 685-

691, 2010.

- [56] Ç. Gürsoy, Çölyak Hastalarında Kardiyak Patolojiler, Elazığ: Tıpta Uzmanlık Tezi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2022.
- [57] B. Akkelle ve D. Ertem, «Çölyak Hastalığı,» *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*, cilt 9, pp. 1-10, 2017.
- [58] A. Tosco, V. Salvati ve R. Auricchio, «Natural History of Potential Celiac Disease in Children,» *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, cilt 9, no. 4, pp. 320-325, 2011.
- [59] N. Reilly ve P. Green, «Epidemiology and clinical presentations of celiac disease,» *Semin Immunopathol*, cilt 54, no. 1, pp. 473-478, 2012.
- [60] R. Grant ve M. Kirkman, «Trends in the evidence level for the American Diabetes Association's "Standards of Medical Care in Diabetes" from 2005 to 2014,» *Diabetes Care*, cilt 38, no. 1, pp. 6-8, 2015.
- [61] K. Vahedi, F. Mascart, J. Mary, J. Laberrenne, Y. Bouhnik, M. Morin, A. Ocmant, C. Velly, J. Colombel ve C. Matuchansky, «Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease,» *American Journal of Gastroenterology*, cilt 98, no. 5, pp. 1079-1087, 2003.
- [62] J. Glissen Brown ve P. Singh, «Coeliac disease,» *Paediatrics and International Child Health*, cilt 39, no. 1, pp. 23-31, 2019.
- [63] B. Svoren ve J. Nicholas, «Diabetes mellitus in children,» %1 içinde *Nelson Textbook of Pediatrics, 20th ed.*, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2016, pp. 2760-2783.
- [64] E. Lionetti ve C. Catassi, «New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment,» *International Reviews of Immunol*, cilt 30, no. 4, pp. 219-231, 2011.
- [65] D. Smigoc Schweiger, A. Mendez, S. Kunilo Jamnik, N. Bratanic, N. Bratina, T. Battelino, J. Breclj ve B. Vidan-Jeras, «High-risk genotypes HLA-DR3-DQ2/DR3-DQ2 and DR3-DQ2/DR4-DQ8 in co-occurrence of type 1 diabetes and celiac disease,» *Autoimmunity*, cilt 49, no. 4, pp. 240-247, 2016.
- [66] A. Al-Toma, U. Volta, R. Auricchio, G. Castillejo, D. Sanders, C. Cellier, C. Mulder ve K. Lundin, «European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders,» *United European Gastroenterology Journal*, cilt 7, no. 5, pp. 583-613, 2019.
- [67] A. Fasano ve C. Catassi, «Clinical practice celiac disease,» *The New England Journal of Medicine*, cilt 367, no. 25, pp. 2419-2426, 2012.
- [68] P. Wahab, J. Meijer ve C. Mulder, «Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery,» *American Journal of Clinical Pathology*, cilt 118, no. 3, pp. 459- 463, 2002.
- [69] M. Tio, M. Cox ve G. Eslick, «Meta-analysis: coeliac disease and the risk of all-cause mortality, any malignancy and lymphoid malignancy,» *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, cilt 8, no. 2, pp. 540-551, 2012.
- [70] E. Benelli, A. Zin ve S. Martellosi, «Celiac disease in children,» *Minerva Pediatr*, cilt 71, no. 1, pp. 39-46, 2019.

- [71] T. Ilus, K. Kaukinen, L. Virta, E. Pukkala ve P. Collin, «Incidence of Malignancies in Diagnosed Celiac Patients: A Population-based Estimate,» *American Journal of Gastroenterology*, cilt 109, no. 9, pp. 1471-1477, 2014.
- [72] N. Gujral, H. Freeman ve A. Thomson, «Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment,» *World Journal of Gastroenterology*, cilt 18, no. 42, pp. 6036-6059, 2012.
- [73] A. Bilginturan, *Pediatric Endocrinology*, Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2014.
- [74] F. Darendeliler, Z. Aycan, C. Kara, S. Özen ve E. Eren, *Çocuk Endokrinolojisi Ve Diyabet*, İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri, 2021.
- [75] E. Gönç, Z. Özön, A. Alikasıfoğlu ve N. Kandemir, «Çocuklarda büyümenin değerlendirilmesi ve boy kısalığında tanısal yaklaşım,» *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, cilt 58, no. 2, 2015.
- [76] F. Kaplan, *Büyüme Hormonu Tedavisi Alan Çocuk Hastaların Klinik Ve Demografik Özellikleri*, Adana: Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2022.
- [77] P. Cinaz, F. Darendeliler, A. Akıncı, B. Özkan, B. Dünder, A. Abacı ve T. Akçay, *Çocuk Endokrinolojisi*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2014.
- [78] O. İnce, M. Kondolot ve S. Yalçın, «Büyümenin izlenmesi ve büyüme duraklaması,» *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, cilt 5, no. 3, pp. 181-192, 2011.
- [79] Ö. Tarım ve H. Sağlam, «Growth Hormone Deficiency,» *The Journal of Current Pediatrics*, cilt 8, no. 1, pp. 36-38, 2010.
- [80] G. Gabreanu, «An update on the diagnosis of growth hormone deficiency,» *Discoveries*, cilt 6, no. 1, p. 82, 2018.
- [81] P. Murray, M. Dattani ve P. Clayton, «Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence,» *Archives of Disease in Childhood*, cilt 101, no. 1, pp. 96-100, 2016.
- [82] P. Collett-Solberg, G. Ambler, P. Backeljauw, M. Bidlingmaier, B. Biller, M. Boguszewski, P. Cheung, C. Choong ve L. Cohen, «Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective,» *Hormone Research in Paediatrics*, cilt 92, no. 1, pp. 1-14, 2019.
- [83] M. Walker, H. Zylberberg, P. Green ve M. Katz, «Endocrine complications of celiac disease: a case report and review of the literature,» *Endocrine Research*, cilt 44, no. 2, pp. 27-45, 2019.
- [84] T. Reunala, I. Kosnai, S. Karpati, P. Kuitunen, E. Török ve E. Savilahti, «Dermatitis herpetiformis: jejunal findings and skin response to gluten free diet,» *Archives of Disease in Childhood*, cilt 59, pp. 517-522, 1984.
- [85] A. Önder, T. Doğancı, E. Çetinkaya ve Z. Aycan, «The Evaluation of Short Stature and Bone Age In Children With Celiac Disease,» *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, cilt 4, no. 4, pp. 197-201, 2010.
- [86] S. Bhadada, A. Bhansali, R. Kochhar, A. Menon, S. Sinha, P. Dutta ve C. Nain, «Does every short stature child need screening for celiac disease?,»

- Journal of Gastroenterology and Hepatology*, cilt 23, no. 1, pp. 353-356, 2008.
- [87] M. Bozzola, D. Giovenale, E. Bozzola, C. Meazza, M. Martinetti, C. Tinelli ve G. Corazza, «Growth hormone deficiency and coeliac disease: an unusual association?», *Clinical Endocrinology*, cilt 62, no. 1, pp. 372-375, 2005.
 - [88] Z. Kuloğlu, C. Kırsaçlıoğlu, A. Kansu, A. Ensari ve N. Girgin, «Celiac Disease: Presentation of 109 Children», *Yonsei Medical Journal*, cilt 50, no. 1, pp. 617-623, 2009.
 - [89] D. Nemet, A. Raz, E. Zifman, H. Morag ve A. Eliakim, «Short stature, celiac disease and growth hormone deficiency», *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, cilt 22, no. 1, pp. 979-983, 2009.
 - [90] C. Meazza, S. Pagani, K. Laarej, F. Cantoni, P. Civallo, A. Boncimino ve M. Bozzola, «Short stature in children with coeliac disease», *Pediatric Endocrinology Reviews*, cilt 6, no. 1, pp. 457-463, 2009.
 - [91] M. Delvecchio, A. De Bellis, R. Francavilla, V. Rutigliano, B. Predieri, F. Indrio, D. De Venuto, A. Sinisi, A. Bizzarro, A. Bellastella, L. Iughetti ve L. Cavallo, «Italian Autoimmune Hypophysitis Network Study.. Anti- Pituitary Antibodies in Children with Newly Diagnosed Celiac Disease: A Novel Finding Contributing to Linear- Growth Impairment», *American Journal of Gastroenterology*, cilt 105, no. 1, pp. 691-696, 2010.
 - [92] B. Boersma, R. Houwen, W. Blum, J. van Doorn ve J. Wit, «Catch-Up Growth and Endocrine Changes in Childhood Celiac Disease», *Hormone Research*, cilt 58, no. 1, pp. 57-65, 2002.
 - [93] S. Salardi, E. Cacciari, U. Volta, R. Santoni, L. Ragni, D. Elleri, A. Cicognani ve D. Vaira, «Growth and adult height in atypical coeliac patients with or without growth hormone deficiency», *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, cilt 18, no. 1, pp. 769-775, 2005.
 - [94] A. Patwari, G. Kapur, L. Satyanarayana, V. Anand, A. Jain ve A. Gangil, «Catch- up growth in children with late diagnosed coeliac disease», *British Journal of Nutrition*, cilt 94, no. 1, pp. 437-442, 2005.
 - [95] Y. Long ve A. Kharitonov, «Hormone-like fibroblast growth factors and metabolic regulation», *Biochimica et Biophysica Acta*, cilt 1812, pp. 791-795, 2011.
 - [96] J. Fleir, «Hormone resistance in diabetes and obesity: insulin, Leptin, and FGF21», *Yale Journal of Biology and Medicine*, cilt 85, no. 2012, pp. 405-414, 2012.
 - [97] D. Yuan, B. Wu, A. Henry, K. Rye ve K. Ong, «Role of fibroblast growth factor 21 in gestational diabetes mellitus: A mini-review», *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, cilt 90, no. 1, pp. 47-55, 2019.
 - [98] S. Fukumoto, «Actions and mode of actions of FGF19 subfamily members», *Endocrine Journal*, cilt 55, pp. 23-31, 2008.
 - [99] S. Ito, S. Kinoshita, N. Shiraishi, S. Nakagawa, S. Sekine, T. Fujimori ve Y. Nabeshima, «Molecular cloning and expression analyses of mouse bkltho, which encodes a novel klotho family protein», *Mechanisms of Development*, cilt 98, pp. 115-119, 2000.

- [100 A. Kharitonov, J. Dunbar ve H. Bina, «FGF21/FGF21 receptor interaction and activation is determined by betaKlotho,» *Journal of Cellular Physiology*, cilt 215, pp. 1-7, 2008.
- [101 W. So ve P. Leung, «Fibroblast growth factor 21 as an emerging therapeutic target for type 2 diabetes mellitus,» *Medicinal research reviews*, cilt 36, no. 4, pp. 672-704, 2016.
- [102 R. Semba, K. Sun, J. Egan, C. Crasto, O. Carlson ve L. Ferrucci, «Relationship of serum fibroblast growth factor 21 with abnormal glucose metabolism and insulin resistance: the Baltimore Longitudinal Study of Aging,» *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, cilt 97, p. 1375–1382, 2012.
- [103 C. Galman, T. Lundasen, A. Kharitonov, H. Bina, M. Eriksson, I. Hafstrom, M. Dahlin, P. Amark, B. Angelin ve M. Rudling, «The circulating metabolic regulator FGF21 is induced by prolonged fasting and PPARα activation in man,» *Cell Metabolism*, cilt 8, no. 2, pp. 169-174, 2008.
- [104 T. Kim, S. Nason, C. Holleman, M. Pepin, L. Wilson, T. Berryhill, A. Wende, C. Steele, M. Young, S. Barnes, D. Drucker, B. Finan, R. DiMarchi, D. Perez-Tilve, M. Tschöp ve K. Habegger, «Glucagon Receptor Signaling Regulates Energy Metabolism via Hepatic Farnesoid X Receptor and Fibroblast Growth Factor 21,» *Diabetes*, cilt 67, no. 9, pp. 1773-1782, 2018.
- [105 A. Bookout, M. de Groot, B. Owen, S. Lee, L. Gautron, H. Lawrence, X. Ding, J. Elmquist, J. Takahashi, D. Mangelsdorf ve S. Kliewer, «FGF21 regulates metabolism and circadian behavior by acting on the nervous system,» *Nature medicine*, cilt 19, no. 9, pp. 1147-1152, 2013.
- [106 Y. Woo, A. Xu, Y. Wang ve K. Lam, «Fibroblast growth factor 21 as an emerging metabolic regulator: clinical perspectives,» *Clinical Endocrinology*, cilt 78, no. 4, pp. 489-496, 2013.
- [107 R. Patel, A. Bookout, L. Magomedova, B. Owen, G. Consiglio, M. Shimizu, Y. Zhang, D. Mangelsdorf, S. Kliewer ve C. Cummins, «Glucocorticoids regulate the metabolic hormone FGF21 in a feed-forward loop,» *Journal of Molecular Endocrinology*, cilt 29, no. 2, pp. 213-223, 2015.
- [108 P. Sa-Nguanmoo, N. Chattipakorn ve S. Chattipakorn, «Potential roles of fibroblast growth factor 21 in the brain,» *Metabolic Brain Disease*, cilt 31, no. 2, pp. 239-248, 2016.
- [109 ÇEDD, «Auxology,» 2016. [Çevrimiçi]. Available: <https://www.ceddcozum.com/>. [Erişildi: 04 02. 2023].
- [110 Sağlık Bakanlığı, Türkiye’de okul çağı çocuklarında (6-10 yaş grubu) büyümenin izlenmesi (TOÇBİ) projesi araştırma raporu, Ankara: Kuban Matbaacılık - Sağlık Bakanlığı Yayın No: 834, 2011, pp. 1-121.
- [111 O. Neyzi, R. Bundak, G. Gökçay, H. Günöz, A. Furman, F. Darendeliler ve F. Baş, «Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children,» *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol*, cilt 7, no. 4, pp. 280-293, 2015.
- [112 M. Tan, Çölyak hastalarında FGF-21 düzeylerinin büyüme ile ilişkisi, Elazığ: Tıpta Uzmanlık Tezi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2022.

- [113 C. Ciacchi, M. Cirillo, R. Sollazzo, G. Savino, F. Sabbatini ve G. Mazzacca,
] «Gender and clinical presentation in adult celiac disease,» *Scand J Gastroenterol.*, cilt 30, no. 11, pp. 1077-1081, 1995.
- [114 O. Quintero, M. Amador-Patarroyo, G. Montoya-Ortiz, A. Rojas-Villarraga
] ve J. Anaya, «Autoimmune disease and gender: Plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity,» *J Autoimmun.*, cilt 38, no. 2, pp. 109-119, 2012.
- [115 M. Van Kalleveen, T. De Meij ve F. Plötz, «Clinical spectrum of paediatric
] coeliac disease: A 10-year single-centre experience,» *European Journal of Pediatrics*, cilt 177, no. 4, pp. 593-602, 2018.
- [116 G. Oliveira, R. Mohan ve A. Fagbemi, «Review of Celiac Disease
] Presentation in a Pediatric Tertiary Centre,» *Arq Gastroenterol.*, cilt 55, no. 1, pp. 86-93, 2018.
- [117 N. Chand ve A. Mihas, «Celiac disease: current concepts in diagnosis and
] treatment,» *J. Clin Gastroenterol.*, cilt 40, no. 1, pp. 3-14, 2006.
- [118 S. Duman, Çölyak tanılı çocuk hastalarda kemik dansitometri bulgularının
] değerlendirilmesi, İstanbul: Tıpta Uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi BAKIRKÖY DR SADİ KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ, 2022.
- [119 İ. Karaduman, Çölyak hastalığında karaciğer fonksiyonlarının
] değerlendirilmesi ve prognoz ile ilişkisi, İstanbul: Tıpta Uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Haydarpaşa Numune Eğt. ve Arş. Hastanesi, 2022.
- [120 M. Deveci, A. Uncuoğlu Aydoğan, G. Altun, Ö. Kayabey, O. Tuğral ve K.
] Babaoğlu, «Left ventricular mechanics are affected in children with celiac disease: A study based on two-dimensional speckle tracking echocardiography,» *Echocardiography*, cilt 34, no. 9, pp. 1339-1346, 2017.
- [121 S. Aydoğdu ve G. Tümgör, «Çölyak hastalığı,» *Güncel Pediatri*, cilt 3, no. 1,
] pp. 47-53, 2005.
- [122 C. Hawkes ve A. Grimberg, «Insulin-Like Growth Factor-I is a Marker for the
] Nutritional State,» *Pediatric Endocrinology Reviews*, cilt 13, no. 2, pp. 499-511, 2015.
- [123 S. Danopoulos, C. Schlieve, T. Grikscheit ve D. Al Alam, «Fibroblast Growth
] Factors in the Gastrointestinal Tract: Twists and Turns,» *Developmental Dynamics*, cilt 246, pp. 344-352, 2017.
- [124 V. Salvati, M. Bajaj-Elliott, R. Poulosom, G. Mazzearella, K. Lundin, E. Nilsen,
] R. Troncone ve T. MacDonald, «Keratinocyte growth factor and coeliac disease,» *Gut*, cilt 49, no. 2, pp. 176-181, 2001.
- [125 E. Maratos Flier, M. Herman, J. Dushay ve F. Fisher, «United States Patent,»
] MEASUREMENT OF FGF21 AS A BIOMARKER OF FRUCTOSE METABOLISM, 18 11. 2018. [Çevrimiçi]. Available: <https://patentimages.storage.googleapis.com/dc/00/48/3b13462afefd12/US10132816.pdf>. [Erişildi: 04 01. 2023].
- [126 P. Manka, S. Sydor, J. Schänzer-Ocklenburg, M. Brandenburg, J. Best, R.
] Vilchez-Vargas, A. Link, D. Heider, S. Brodesser, A. Figge, A. Jähnert, J.

- Coombes, F. Cubero, A. Kahraman, M. Kim, J. Kälsch, S. Kinner, K. Faber, H. Moshage, G. Gerken, W. Syn, A. Canbay ve L. Bechmann, «A Potential Role for Bile Acid Signaling in Celiac Disease-Associated Fatty Liver,» *Metabolites*, cilt 12, no. 30, pp. 1-13, 2022.
- [127 J. Sonoda, M. Chen ve A. Baruch, «FGF21-receptor agonists: an emerging therapeutic class for obesity-related diseases,» 18 11. 17. [Çevrimiçi]. Available: file:///C:/Users/dmlsa/Downloads/FGF21-receptor_agonists_An_emerging_therapeutic_cl.pdf. [Erişildi: 04 02. 2023].
- [128 S. Kosola, H. Lampela, H. Gylling, H. Jalanko, M. Nissinen, J. Lauronen, T. Makisalo, K. Vaaralahti, T. Miettinen, T. Raivio ve M. Pakarinen, «Cholesterol Metabolism Altered and FGF21 Levels High After Pediatric Liver Transplantation Despite Normal Serum Lipids,» *American Journal of Transplantation*, cilt 12, pp. 2815-2824, 2012.
- [129 F. Ponziani, A. Picca, E. Marzetti, R. Calvani ve G. Conta, «Characterization of the gut-liver-muscle axis in cirrhotic patients with sarcopenia,» *Liver International*, cilt 41, no. 6, pp. 1177-1438, 2021.
- [130 TBMM, «Çölyak Hastalığının Teşhis Aşamasının, Sebeplerinin, Sonuçlarının ve Bu Hastalığa Maruz Kalanlara Sağlanabilecek Yardımların Araştırılarak Alınması Gereken Önlemlerin Belirlenmesine İlişkin Meclis Araştırması Komisyonu Raporu,» Türkiye Büyük Millet Meclisi, Ankara, 2018.
- [131 N. Bayar, G. Çağırıcı, Ç. Üreyen, G. Kuş, S. Küçükseymen ve Ş. Arslan, «The Relationship Between Multivessel Spontaneous Coronary Artery Dissection and Celiac Disease: A Case Report,» *Korean Circulation Journal*, cilt 45, p. 242-244, 2015.
- [132 I. Wang ve I. Hopper, «Celiac disease and drug absorption: implications for cardiovascular therapeutics,» *Cardiovascular Therapeutics*, cilt 32, no. 6, pp. 253-256, 2014.
- [133 B. Saylan, A. Çevik, C. Kırsacıoğlu, F. Ekici, O. Tosun ve G. Üstündağ, «Subclinical cardiac dysfunction in children with coeliac disease: is the gluten-free diet effective?,» *International Scholarly Research Network Gastroenterol*, cilt 2012, pp. 1-7, 2012.
- [134 E. Lionetti, C. Catassi ve R. Francavilla, «Subclinic cardiac involvement in paediatric patients with celiac disease: a novel sign for a case finding approach,» *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, cilt 26, pp. 63-68, 2012.
- [135 D. Vinereanu, A. Ionescu ve A. Fraser, «Assessment of left ventricular long axis contraction can detect early myocardial dysfunction in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation,» *Heart*, cilt 85, p. 30-36, 2001.
- [136 S. Tassan-Mangina, C. Brasselet, P. Nazeyrollas, M. Collot-Bigot, B. Costa, A. Blaise, P. Laury, L. Bonfils, D. Metz ve J. Elaerts, «Value of pulsed Doppler tissue imaging for early detection of myocardial dysfunction with anthracyclines,» *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux*, cilt 95, no. 4, pp. 263-268, 2002.
- [137 T. Efe, A. Ertem, Y. Coşkun, M. Bilgin, E. Algül, O. Beton, L. Aşarcıklı, M. Erat, M. Aytürk, I. Yüksel ve E. Yeter, «Atrial Electromechanical Properties

- in Coeliac Disease,» *Heart, Lung and Circulation*, cilt 25, no. 2, pp. 160-165, 2016.
- [138 B. Meresse, J. Ripoche, M. Heyman ve N. Cerf-Bensussan, «Celiac disease: from oral tolerance to intestinal inflammation, autoimmunity and lymphomagenesis,» *Mucosal Immunol*, cilt 2, no. 1, pp. 8-23, 2009.
- [139 H. Akhondi ve A. Ross, *Gluten And Associated Medical Problems*, Treasure Island: StatPearls Publishing, 2020.
- [140 G. Samasca, G. Sur, I. Lupan ve D. Deleanu, «Gluten-free diet and quality of life in celiac disease,» *Gastroenterol Hepatol from Bed to Bench*, cilt 7, no. 3, pp. 139-143, 2014.
- [141 A. Rubio-Tapia, I. Hill, C. Kelly, A. Calderwood ve J. Murray, «ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease,» *American Journal of Gastroenterology*, cilt 108, no. 5, pp. 656-676, 2013.
- [142 M. Losowsky, «A history of coeliac disease,» *Digestive Diseases*, cilt 26, no. 2, pp. 112-120, 2008.
- [143 E. Altobelli, R. Paduano, R. Petrocelli ve F. Di Orio, «Burden of celiac disease in Europe: a review of its childhood and adulthood prevalence and incidence as of September 2014,» *Ann Ig*, cilt 26, no. 6, pp. 485-498, 2014.
- [144 M. Laass, R. Schmitz, H. Uhlig, K. Zimmer, M. Thamm ve S. Koletzko, «The prevalence of celiac disease in children and adolescents in Germany,» *Deutsches Ärzteblatt International*, cilt 112, no. 33-34, pp. 553-560, 2015.
- [145 H. Garnier-Lengline, N. Cerf-Bensussan ve F. Ruemmele, «Celiac Disease in children,» *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, cilt 39, no. 5, pp. 544-551, 2015.
- [146 A. Cummins ve I. Roberts-Thomson, «Prevalence of celiac disease in the AsiaPacific region,» *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, cilt 24, pp. 1347-1351, 2009.
- [147 M. Leonard, A. Sapone, C. Catassi ve A. Ivarss, «Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity: A Review,» *JAMA*, cilt 318, no. 7, pp. 647-656, 2017.
- [148 V. Ertekin, M. Selimoğlu, F. Kardaş ve E. Aktaş, «Prevalence of celiac disease in Turkish children,» *Journal of Clinical Gastroenterology*, cilt 39, pp. 689-691, 2005.
- [149 D. Van Heel ve J. West, «Recent advances in coeliac disease,» *Gut*, cilt 55, pp. 1037- 1046, 2006.
- [150 F. Megiorni, B. Mora, M. Bonamico, M. Barbato, M. Montuori, F. Viola, S. Trabace ve M. Mazilli, «HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent-of-origin effects,» *American Journal of Gastroenterology*, cilt 103, pp. 997-1003, 2008.
- [151 P. Ciclitira, H. Ellis ve K. Lundin, «Gluten free diet-what is toxic,» *Bailliere's Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology*, cilt 19, no. 3, pp. 359-371, 2005.
- [152 D. Dewar, M. Amato, H. Ellis, E. Pollock, N. Gonzalez-Cinca, H. Wieser ve P. Ciclitira, «The toxicity of high molecular weight glutenin subunits of wheat

- to patients with coeliac disease,» *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, cilt 18, no. 5, pp. 483-491, 2006.
- [153 F. Hausch, L. Shan, N. Santiago, G. Gray ve C. Khosla, «Intestinal digestive resistance of immunodominant gliadin peptides,» *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, cilt 283, pp. 996-1003, 2002.
- [154 C. Hong, H. Sohn, H. Lee, H. Cho ve T. Kim, «Antigen presentation by individually transferred HLA Class I genes in HLA-A, HLA-B, HLA-C Null Human Cell Line Generated using the Multiplex CRISPR-Cas9 System,» *Journal of Immunotherapy*, cilt 40, no. 6, pp. 201-210, 2017.
- [155 K. Karell, A. Louka, S. Moodie, H. Ascher, F. Clot, L. Greco, P. Ciclitira, L. Sollid ve J. Partanen, «European Genetics Cluster on Celiac Disease. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease,» *Human Immunology*, cilt 64, no. 4, pp. 469-477, 2003.
- [156 G. Trynka, K. Hunt ve N. Bockett, «Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease,» *Nature Genetics*, cilt 43, no. 12, pp. 1193-1201, 2011.
- [157 O. Molberg, S. McAdam, K. Lundin, C. Kristiansen, H. Arentz-Hansen, K. Kett ve L. Sollid, «T cells from celiac disease lesions recognize gliadin epitopes deamidated in situ by endogenous tissue transglutaminase,» *European Journal of Immunology*, cilt 31, pp. 1317-1323, 2001.
- [158 A. Fasano, «Modulation in intestinal permeability: an innovative method of oral drug delivery for the treatment of inherited and acquired human disease,» *Molecular Genetics and Metabolism*, cilt 64, pp. 12-18, 1998.
- [159 G. Heap ve D. van Heel, «Genetics and pathogenesis of coeliac disease,» *Semin Immunol*, cilt 21, no. 6, pp. 346-354, 2009.
- [160 M. Schumann, B. Siegmund, J. Schulzke ve M. Fromm, «Celiac disease: role of the epithelial barrier,» *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, cilt 3, pp. 150-162, 2017.
- [161 L. De Sousa Moraes, L. Grzeskowiak, T. de Sales Teixeira ve M. do Carmo Gouveia Peluzio, «Intestinal microbiota and probiotics in celiac disease,» *Clinical Microbiology Reviews*, cilt 27, no. 3, pp. 482-489, 2014.
- [162 M. Schaart ve M. Mearin, «Early nutrition: Prevention of celiac disease?,» *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, cilt 59, pp. 18-20, 2014.
- [163 H. Szajewska, R. Shamir ve L. Mearin, «Gluten introduction and the risk of coeliac disease: A position paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition,» *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, cilt 62, no. 3, pp. 507-513, 2016.
- [164 P. Green ve B. Jabri, «Coeliac disease,» *Lancet*, cilt 362, pp. 383-391, 2003.
- [165 A. Fasano, «Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population,» *Gastroenterology*, cilt 128, no. 4, pp. 68-73, 2005.
- [166 R. Troncone, «Disease SWGoLC, Latent coeliac disease in Italy,» *Acta Paediatrica*, cilt 84, pp. 1252-1257, 1995.

- [167 A. Carlsson, I. Axelsson, S. Borulf, A. Bredberg, M. Forslund, B. Lindberg,
] K. Sjöberg ve S. Ivarsson, «Prevalence of IgA-antigliadin antibodies and IgA-
antiendomysium antibodies related to celiac disease in children with Down
syndrome,» *Pediatrics*, cilt 101, pp. 272-275, 1998.
- [168 W. Lo, K. Sano, B. Lebowitz, B. Diamond ve P. Green, «Changing
] presentation of adult celiac disease,» *Digestive Diseases and Sciences*, cilt 48,
pp. 395-339, 2003.
- [169 M. Kagnoff, «AGA institute medical position statement on the diagnosis and
] management of celiac disease,» *Gastroenterology*, cilt 131, pp. 1977-1980,
2006.
- [170 V. Shah, H. Rotterdam ve D. Kotler, «All that scallops is not celiac disease,»
] *Gastrointestinal Endoscopy*, cilt 51, pp. 717-720, 2000.
- [171 V. Villanacci, P. Ceppa, E. Tavani, C. Vindigni ve U. Volta, «Coeliac disease:
] The histology report: Gruppo Italiano Patologi Apparato Digerente (GIPAD);
Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia
Diagnostica/International Academy of Pathology, Italian division
(SIAPEC/IAP),» *Digestive and Liver Disease*, cilt 43, pp. 385-395, 2011.
- [172 M. Stern, «Current Therapy,» %1 içinde *Frontiers in Celiac Disease*, Basel,
] KARGER, 2008, pp. 114-122.
- [173 L. Rodrigo, «Investigational therapies for celiac disease,» *Expert Opin*
] *Investig Drugs*, cilt 18, pp. 1865-1873, 2009.
- [174 S. Murch, H. Jenkins ve M. Auth, «Joint BSPGHAN and coeliac UK
] guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children,»
Archives of Disease in Childhood, cilt 98, no. 10, pp. 806-811, 2013.
- [175 F. Schmitz, K. Herzig, E. Stüber, M. Tiemann, A. Reinecke-Lüthge, R.
] Nitsche ve U. Fölsch, «On the pathogenesis and clinical course of mesenteric
lymph node cavitation and hyposplenism in coeliac disease,» *International
Journal of Colorectal Disease*, cilt 17, no. 3, pp. 192-198, 2002.
- [176 H. van den Broeck, H. de Jong, E. Salentijn, L. Dekking, D. Bosch, R. Hamer,
] L. Gilissen, I. van der Meer ve M. Smulders, «Presence of celiac disease
epitopes in modern and old hexaploid wheat varieties: wheat breeding may
have contributed to increased prevalence of celiac disease,» *Theoretical and
Applied Genetics*, cilt 121, no. 8, pp. 1527-1539, 2010.
- [177 S. Guandalini, «Historical perspective of celiac disease,» *Pediatric and*
] *Adolescent Medicine*, cilt 12, 2008.
- [178 G. van Berge-Henegouwen ve C. Mulder, «Pioneer in the gluten free diet:
] Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten free diet,» *Gut*, cilt
34, no. 11, pp. 1473-1475, 1993.
- [179 W. Dicke, H. Weijers ve J. van de Kamer, «Coeliac disease. II. The presence
] in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease,»
Acta Paediatrica (Stockholm), cilt 42, no. 1, pp. 34-42, 1953.
- [180 D. Buchan ve J. Gerrard, «Peroral Jejunal Biopsy,» *Canadian Medical*
] *Association Journal*, cilt 85, no. 24, pp. 1301-1303, 1961.
- [181 J. Biesiekierski, «What is gluten?: What is gluten?,» *Journal of*
] *Gastroenterology and Hepatology*, cilt 32, pp. 78-81, 2017.

- [182 L. Sollid, «Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder,»
] *Nature Reviews Immunology*, cilt 2, no. 9, pp. 647-655, 2002.
- [183 A. Fasano, «Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases,»
] *Annals of the New York Academy of Sciences*, cilt 1258, no. 1, pp. 25-33, 2012.
- [184 C. Wijmenga ve J. Gutierrez-Achury, «Celiac Disease Genetics: Past, Present
] and Future Challenges,» *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, cilt 59, no. 1, pp. 4-7, 2014.
- [185 P. Green, «Cellier C. Celiac Disease,» *The New England Journal of Medicine*,
] cilt 357, no. 17, pp. 1731-1743, 2007.
- [186 S. Burden, S. Langley-Evans ve N. Talley, «Coeliac disease: pathogenesis,
] prognosis and management,» *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, cilt 27, no. 3, pp. 203-204, 2014.
- [187 A. Ivarsson, O. Hernell, H. Stenlund ve L. Persson, «Breast-feeding protects
] against celiac disease,» *The American Journal of Clinical Nutrition*, cilt 75, no. 5, pp. 914-921, 2002.
- [188 S. Sandberg-Bennich, G. Dahlquist ve B. Kallen, «Coeliac disease is
] associated with intrauterine growth and neonatal infections,» *Acta Paediatrica*, cilt 91, no. 1, pp. 30-33, 2007.
- [189 M. Fewtrell, J. Bronsky, C. Campoy, M. Domellöf, N. Embleton, N. Fidler
] Mis, I. Hojsak, J. Hulst , F. Indrio, A. Lapillonne ve C. Molgaard, «Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition,» *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, cilt 64, no. 1, pp. 119-132, 2017.
- [190 C. Andren Aronsson, H. Lee, E. Hard af Segerstad , U. Uusitalo, J. Yang, S.
] Koletzko, E. Liu, K. Kurppa, P. Bingley, J. Toppari, A. Ziegler, J. She, W. Hagopian, M. Rewers, B. Akolkar, J. Krischer, S. Virtanen, J. Norris, D. Agardh ve TEDDY Study Group, «Association of Gluten Intake During the First 5 Years of Life With Incidence of Celiac Disease Autoimmunity and Celiac Disease Among Children at Increased Risk,» *JAMA*, cilt 322, no. 6, p. 514, 2019.
- [191 H. Freeman, «Neurological disorders in adult celiac disease,» *Canadian
] Journal of Gastroenterology and Hepatology*, cilt 22, no. 11, pp. 909-911, 2008.
- [192 C. Hvas, M. Jensen, M. Reimer, L. Riis, J. Johannes, H. Skovbjerg, A. Teisner
] ve S. Wildt, «Celiac disease: diagnosis and treatment,» *Danish Medical Journal*, cilt 62, no. 4, pp. 50-51, 2015.
- [193 I. Parzanese, D. Qehajaj, F. Patrinicola, M. Aralica, M. Chiriva-Internati, S.
] Stifter, L. Elli ve F. Grizzi, «Celiac disease: From pathophysiology to treatment,» *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, cilt 8, no. 2, pp. 27-38, 2017.
- [194 D. Balaban, A. Popp, F. Ionita Radu ve M. Jinga, «Hematologic
] Manifestations in Celiac Disease-A Practical Review,» *Medicina Interna de Mexico*, cilt 55, no. 7, p. 373, 2019.

- [195 I. Hujoel ve J. Murray, «Refractory Celiac Disease,» *Current Gastroenterology Reports*, cilt 22, no. 4, 2020.
- [196 G. Oberhuber, «Histopathology of celiac disease,» *Biomed Pharmacother*, cilt 54, no. 7, pp. 368-372, 2000.
- [197 P. Collin, L. Thorell, K. Kaukinen ve M. Maki, «The safe threshold for gluten contamination in gluten-free products. Can trace amounts be accepted in the treatment of coeliac disease?,» *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, cilt 19, no. 12, pp. 1277-1283, 2004.
- [198 M. Dessì, A. Noce, S. Vergovich, G. Noce ve N. Daniele, «Safety Food in Celiac Disease Patients: A Systematic Review,» *Food Science & Nutrition*, cilt 4, pp. 55-74, 2013.
- [199 J. Syage, J. Murray, P. Green ve C. Khosla, «Latiglutenase Improves Symptoms in Seropositive Celiac Disease Patients While on a Gluten-Free,» *Digestive Diseases and Sciences*, cilt 62, no. 9, pp. 2428-2432, 2017.
- [200 D. Schuppan, M. Maki, K. Lundin, J. Isola, T. Friesing-Sosnik, J. Taavela ve et al., «A Randomized Trial of a Transglutaminase 2 Inhibitor for Celiac Disease,» *The New England Journal of Medicine*, cilt 385, no. 1, pp. 35-45, 2021.
- [201 S. Yoosuf ve G. Makharia, «Evolving Therapy for Celiac Disease,» *Frontiers in Pediatrics*, cilt 7, p. 193, 2019.
- [202 J. McCarville, Y. Nisemblat, H. Galipeau, J. Jury, R. Tabakman, A. Cohen, E. Naftali, B. Neiman, E. Halbfinger, J. Murray, A. Anbazhagan, P. Dudeja, A. Varvak, J. Leroux ve E. Verdu, «BL-7010 Demonstrates Specific Binding to Gliadin and Reduces Gluten-Associated Pathology in a Chronic Mouse Model of Gliadin Sensitivity,» *PLoS ONE*, cilt 9, no. 11, 2014.
- [203 G. Malamut ve C. Cellier, «Refractory Celiac Disease,» *Gastroenterology Clinics of North America*, cilt 48, no. 1, pp. 137-144, 2019.
- [204 E. Alhassan, A. Yadav, C. Kelly ve R. Mukherjee, «Novel Nondietary Therapies for Celiac Disease,» *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, cilt 8, no. 3, pp. 335-345, 2019.
- [205 C. Booth, «History of celiac disease,» *BMJ*, cilt 298, p. 527, 1989.
- [206 W. Dicke, «Simple dietary treatment for the syndrome of GheeHerter,» *Ned Tijdschr Geneeskde*, cilt 85, p. 1715, 1941.
- [207 O. Molberg, S. Mcadam, R. Körner, H. Quarsten, C. Kristiansen, L. Madsen, L. Fugger, H. Scott, O. Noren, P. Roepstorff, K. Lundin, H. Sjöström ve L. Sollid, «Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease,» *Nature Medicine*, cilt 4, pp. 713-717, 1998.
- [208 L. Maiuri, C. Ciacci, I. Ricciardelli, L. Vacca, V. Raia, S. Auricchio, J. Picard, M. Osman, S. Quarantino ve M. Londei, «Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease,» *The Lancet*, cilt 362, no. 9377, pp. 30-37, 2003.
- [209 C. Esposito, F. Paparo, I. Caputo, M. Rossi, M. Maglio, D. Sblattero, T. Not, R. Porta, s. Auricchio, R. Marzari ve R. Troncone, «Anti-tissue

- transglutaminase antibodies from coeliac patients inhibit transglutaminase activity both in vitro and in situ,» *Gut*, cilt 51, no. 2, p. 177, 2002.
- [210 G. Forsberg, O. Hernell, S. Melgar, A. Israelsson, S. Hammarström ve M. Hammarström, «Paradoxical coexpression of proinflammatory and down-regulatory cytokines in intestinal T cells in childhood celiac diseases,» *Gastroenterology*, cilt 123, no. 3, pp. 667-678, 2002.
- [211 T. Matysiak-Budnik, I. Moura, M. Arcos-Fajardo, C. Lebreton, S. Menard, C. Candalh, K. Ben-Khalifa, C. Dugave, H. Tamouza, G. van Niel, Y. Bouhnik, D. Lamarque, S. Chaussade, G. Malamut, C. Cellier, N. Cerf-Bensussan, R. Monteiro ve M. Heyman, «Secretory IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease,» *Journal of Experimental Medicine*, cilt 205, no. 1, pp. 143-154, 2008.
- [212 K. Lammers, R. Lu, J. Brownley, C. Gerard, K. Thomas, P. Rallabhandi, T. Shea-Donohue, A. Tamiz, Ş. Alkan, S. Netzel-Arnett, T. Antalis, S. Vogel ve A. Fasano, «Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3,» *Gastroenterology*, cilt 135, no. 1, pp. 194-204, 2008.
- [213 L. Harris, J. Park, L. Voltaggio ve D. Lam-Himlin, «Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review,» *Gastrointestinal Endoscopy*, cilt 76, no. 3, pp. 625-640, 2012.
- [214 S. Assimakopoulos, I. Papageorgiou ve A. Charonis, «Enterocytes' tight junctions: From molecules to diseases,» *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, cilt 2, pp. 123-137, 2011.
- [215 M. Jeon, C. Klaus, E. Kaemmerer ve N. Gassler, «Intestinal barrier: Molecular pathways and modifiers,» *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, cilt 4, pp. 94-99, 2013.
- [216 R. Dunne, G. Byrne, F. Chirido ve C. Feighery, «Celiac disease pathogenesis,» *Front Immunology*, cilt 11, p. 1374, 2020.
- [217 A. Daveson, H. Ee, J. Andrews, T. King, K. Goldstein, J. Dzuris, J. MacDougall, L. Williams, A. Treohan, M. Cooreman ve R. Anderson, «Epitope-specific immunotherapy targeting CD4-positive T cells in celiac disease: safety, pharmacokinetics, and effects on intestinal histology and plasma cytokines with escalating dose regimens of Nexvax2 in a randomized, double-blind, placebo-controlled,» *EBioMedicine*, cilt 26, pp. 78-90, 2017.
- [218 M. Lahdeaho, K. Kaukinen ve K. Laurila, «Glutenase ALV003 attenuates gluten induced mucosal injury in patients with celiac disease,» *Gastroenterology*, cilt 146, pp. 1649-1658, 2014.
- [219 C. Kelly, R. Green ve J. Murray, «Larazotide acetate in patients with coeliac disease undergoing a gluten challenge: a randomised placebo-controlled study,» *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, cilt 37, pp. 252-262, 2013.
- [220 G. Malamut, P. Afchain ve V. Verkarre, «Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II,» *Gastroenterology*, cilt 136, no. 1, p. 81-90, 2009.
- [221 M. Lahdeaho, K. Lindfors ve L. Airaksinen, «Recent advances in the development of new treatments for celiac disease,» *Expert Opinion on*

- Biological Therapy*, cilt 12, pp. 1589-1600, 2012.
- [222 D. Oelberg, «Consultation with the specialist: prenatal growth: the sum of maternal, placental, and fetal contributions,» *Pediatric Review*, cilt 27, no. 6, pp. 224-229, 2006.
- [223 D. Bolender ve S. Kaplan, Basic embryology. Fetal and neonatal physiology, 4th ed., Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.
- [224 V. Murphy, R. Smith, W. Giles ve V. Clifton, «Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus,» *Endocrine Reviews*, cilt 27, no. 2, pp. 141-169, 2006.
- [225 D. Polk, C. Callegari, J. Newnham, J. Padbury, A. Reviczky, D. Fisher ve A. Klein, «Effect of fetal thyroidectomy on newborn thermogenesis in lambs,» *Pediatric Research*, cilt 21, no. 5, pp. 453-457, 1987.
- [226 D. Accili, J. Drago, E. Lee, M. Johnson, M. Cool, P. Salvatore, L. Asico, P. Jose, S. Taylor ve H. Westphal, «Early neonatal death in mice homozygous for a null allele of the insulin receptor gene,» *Nature Genetics*, cilt 12, no. 1, pp. 106-109, 1996.
- [227 M. Grunauer ve A. Jorge, «Genetic short stature,» *Growth Hormone & IGF Research*, cilt 38, no. 1, pp. 29-33, 2018.
- [228 D. Demirel, A. Bideci, M. Çamurdan, M. Arga ve P. Cinaz, «Çocuklarda boy kısalığında etiyolojik etmenler,» *Türk Pediatri Arşivi*, cilt 40, no. 1, p. 39, 2005.
- [229 O. Neyzi, R. Bundak, J. Molzan, H. Günöz, F. Darendeliler ve N. Saka, «Estimation of annual height velocity based on short- versus long-term measurements,» *Acta Paediatrica*, cilt 82, no. 3, pp. 239-244, 1993.
- [230 .. Wit, A. Deeb, B. Bin-Abbas, A. Al Mutair, E. Koledova ve M. Savage, «Achieving Optimal Short- and Long-term Responses to Paediatric Growth Hormone Therapy,» *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, cilt 11, no. 4, pp. 329-340, 2019.
- [231 B. Cohen, G. Bright, A. Rogol, A. Kappelgaard, R. Rosenfeld ve Group obotANCT, «Effects of Dose and Gender on the Growth and Growth Factor Response to GH in GH-Deficient Children: Implications for Efficacy and Safety,» *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, cilt 87, no. 1, pp. 90-98, 2002.
- [232 Growth Hormone Research Society, «Critical Evaluation of the Safety of Recombinant Human Growth Hormone Administration: Statement from the Growth Hormone Research Society,» *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, cilt 86, no. 5, pp. 1868-1870, 2001.
- [233 K. Demir, E. Böber, D. Gökşen, G. Karagüzel, B. Özkan, S. Turan, H. Döneray, P. İşgüven ve A. Çayır, «Endokrin Açısından İskelet Displazileri,» *Çocuk Dergisi*, cilt 14, no. 1, pp. 1-15, 2014.
- [234 R. Pauli, «Achondroplasia: a comprehensive clinical review,» *Orphanet Journal of Rare Diseases*, cilt 14, no. 1, p. 1, 2019.
- [235 M. Del Pino, V. Fano ve P. Adamo, «Growth velocity and biological variables during puberty in achondroplasia,» *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, cilt 31, no. 4, pp. 421-428, 2018.

- [236 V. Gounden, C. Anastasopoulou ve I. Jialal, Hypopituitarism, Treasure Island:
] StatPearls Publishing, 2021.
- [237 S. Russ, C. Anastasopoulou ve I. Shafiq, Pituitary Adenoma, Treasure Island:
] StatPearls Publishing, 2021.
- [238 R. Scalco, F. Correa, N. Dantas, G. Vasques ve A. Jorge, «Hormone
] resistance and short stature: A journey through the pathways of hormone
signaling,» *Molecular and Cellular Endocrinology*, cilt 536, no. 1, pp. 1114-
1116, 2021.
- [239 C. Gravholt, M. Viuff, S. Brun, K. Stochholm ve N. Andersen, «Turner
] syndrome: mechanisms and management,» *Nature Reviews Endocrinology*,
cilt 15, no. 10, pp. 601-614, 2019.
- [240 J. Ahn, J. Suh, A. Kwon, H. Chae ve H. Kim, «Final Adult Height after
] Growth Hormone Treatment in Patients with Turner Syndrome,» *Hormone
Research in Paediatrics*, cilt 91, no. 6, pp. 373-379, 2019.
- [241 M. Fermin Gutierrez ve M. Mendez, Prader-Willi Syndrome, Treasure Island:
] StatPearls Publishing, 2021.
- [242 M. Angulo, M. Butler ve M. Cataletto, «Prader-Willi syndrome: a review of
] clinical, genetic, and endocrine findings,» *Journal of Endocrinological
Investigation*, cilt 38, no. 12, pp. 1249-1263, 2015.
- [243 A. Yart ve T. Edouard, «Noonan syndrome: an update on growth and
] development,» *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, cilt
25, no. 1, pp. 67-73, 2018.
- [244 C. Catassi ve E. Fabiani, «The spectrum of coeliac disease in children,»
] *Bailliere's Clinical Gastroenterology*, cilt 11, no. 1, pp. 485-507, 1997.
- [245 S. Bahadada, A. Bhansali, P. RaviKumar, R. Kocchar, C. Nain, P. Dutta ve S.
] Lal, «Changing Scenario in Aetiological Profile of Short Stature in India-
Growing Importance of Celiac Disease: A Study from Tertiary Care Centre,»
Indian Journal of Pediatrics, cilt 78, no. 1, pp. 41-44, 2011.
- [246 M. Argyropoulou, F. Perignon, R. Brauner ve F. Brunelle, «Magnetic
] resonance imaging in the diagnosis of growth hormone deficiency,» *The
Journal of Pediatrics*, cilt 120, no. 1, pp. 886-891, 1192.
- [247 S. Chen, J. Leger, C. Garel, M. Hassan ve P. Czernichow, «Growth hormone
] deficiency with ectopic neurohypophysis: anatomical variations and
relationship between the visibility of the pituitary stalk asserted by magnetic
resonance imaging and anterior pituitary function,» *The Journal of Clinical
Endocrinology & Metabolism*, cilt 84, no. 1, pp. 2408-2413, 1999.
- [248 D. Rimoin, T. Merimee ve V. McKusick, «Growth hormone deficiency in
] man: an isolated, recessively inherited defect,» *Science*, cilt 152, no. 1, pp.
1635-1637, 1966.
- [249 G. Vimpani, A. Vimpani, G. Lidgard, E. Cameron ve J. Farquhar, «Prevalence
] of severe growth hormone deficiency,» *British Medical Journal*, cilt 2, no. 1,
pp. 427-430, 1977.
- [250 J. Parkin, «Incidence of growth hormone deficiency,» *Archives of Disease in
] Childhood*, cilt 49, no. 1, pp. 904-905, 1974.

- [251 R. Stanhope, «Is growth hormone deficiency a discrete entity? Against the notion,» *Growth, Genetics & Hormones*, no. 1, pp. 6-9, 1992.
- [252 J. Veldhuis, B. Blizzard, A. Rogol, P. Martha, J. Kirkland ve B. Sherman, «Properties of spontaneous growth hormone secretory bursts and half-life of endogenous growth hormone in boys with idiopathic short stature,» *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, cilt 74, pp. 766-773, 1992.
- [253 H. Goodman, M. Grumbach ve S. Kaplan, «Growth and growth hormone II. A comparison of isolated growth hormone deficiency and multiple pituitary hormone deficiencies in 35 patients with idiopathic hypopituitary dwarfism,» *The New England Journal of Medicine*, cilt 278, pp. 57-68, 1968.
- [254 J. Brasel, J. Wright, L. Wilkins ve R. Blizzard, «An evaluation of 75 patients with hypopituitarism beginning in childhood,» *The American Journal of Medicine*, cilt 38, pp. 484-498, 1965.
- [255 L. Cohen ve S. Radovick, «Molecular basis of combined pituitary hormone deficiencies,» *Endocrine Reviews*, cilt 23, pp. 431-442, 2002.
- [256 M. Littley, Radiation and the hypothalamic-pituitary axis, radiation injury to the nervous system (chapter 17), New York: Raven Press, 1991.
- [257 M. Hero, E. Norjavaara ve L. Dunkel, «Inhibition of estrogen biosynthesis with a potent aromatase inhibitor increases predicted adult height in boys with idiopathic short stature: a randomized controlled trial,» *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, cilt 90, pp. 6396-6402, 2005.
- [258 S. Çetin, Çölyak Hastalarında Safra Taşı Prevelansı Ve Safra Kesesi Ejeksiyon Fraksiyonunun Değerlendirilmesi, Diyarbakır: Uzmanlık Tezi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2022.
- [259 C. Anderson, A. Frazer, J. French, J. Gerrard, H. Sammons ve J. Smellie, «Celiac Disease: Gastro-Intestinal Studies and The Effect of Dietary Wheat Flour,» *The Lancet*, cilt 259, no. 6713, pp. 836-842, 1952.
- [260 J. Sakula ve M. Shiner, «Celiac Disease with Atrophy of The Small-Intestine Mucosa,» *The Lancet*, cilt 270, no. 7001, pp. 876-877, 1957.
- [261 T. Nishimura, Y. Nakatake, M. Konishi ve N. Itoh, «Identification of a novel FGF, FGF21, preferentially expressed in the liver,» *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression*, cilt 1492, pp. 203-206, 2000.
- [262 G. Barraco, R. Luciano, M. Semeraro, P. Prieto-Hontoria ve M. Manco, «Recently discovered adipokines and cardio-metabolic comorbidities in childhood obesity,» *International journal of molecular sciences*, cilt 15, no. 11, pp. 19760-19776, 2014.
- [263 A. Kharitonov, T. Shiyanova, A. Koester, A. Ford, R. Micanovic, E. Galbreath, G. Sandusky, L. Hammond, J. Moyers, R. Owens, J. Gromada, J. Brozinick, E. Hawkins, V. Wroblewski, D. Li, F. Mehrbod, S. Jaskunas ve A. Shanafelt, «FGF21 as a novel metabolic regulator,» *The Journal of Clinical Investigation*, cilt 115, pp. 1627-1635, 2005.
- [264 M. Giralt, A. Gavalda-Navarro ve F. Villarroya, «Fibroblast growth factor21 energy balance and obesity,» *Molecular and Cellular Endocrinology*, cilt 418, no. 1, pp. 66-73, 2015.
- [265 A. Erickson ve R. Moreau, «The regulation of FGF21 gene expression by

-] metabolic factors and nutrients,» *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, cilt 30, no. 1, 2016.
- [266 İ. Akkar, Glukagon Stimülasyon Testi'nin (GST) Hipotalamo – Pitüiter
] Adrenal (HPA) ve Growth Hormon (GH) Aksını Uyarıcı Etkisi Fibroblast Growth Factor-21 (FGF-21) Üzerinden Mi Gerçekleşiyor?, Erciyes: Tıpta Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2020.
- [267 C. Degirolamo, C. Sabba ve A. Moschetta, «Therapeutic potential of the
] endocrine fibroblast growth factors FGF19, FGF21 and FGF23,» *Nature Reviews Drug Discovery*, cilt 15, no. 1, pp. 51-69, 2016.
- [268 X. Zhang, O. Ibrahimi, S. Olsen, H. Umemori, M. Mohammadi ve D. Ornitz,
] «Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. The complete mammalian FGF family,» *The Journal of biological chemistry*, cilt 281, no. 23, pp. 15694-15700, 2006.
- [269 B. Andersen, H. Beck-Nielsen ve K. Hojlund, «Plasma FGF21 displays a
] circadian rhythm during a 72-h fast in healthy female volunteers,» *Clinical endocrinology*, cilt 75, no. 4, pp. 514-519, 2011.
- [270 K. Oishi, D. Uchida ve N. Ishida, «Circadian expression of FGF21 is induced
] by PPAR α activation in the mouse liver,» *FEBS Lett*, cilt 582, pp. 3639-3642, 2008.
- [271 C. Yang, C. Jin, X. Li, F. Wang, W. McKeehan ve Y. Luo, «Differential
] specificity of endocrine FGF19 and FGF21 to FGFR1 and FGFR4 in complex with KLB,» *Public Library of Science One*, cilt 7, no. 3, 2012.
- [272 Y. Ogawa, H. Kurosu ve M. Yamamoto, «BetaKlotho is required for
] metabolic activity of fibroblast growth factor 21,» *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, cilt 104, no. 18, pp. 7432-7437, 2007.
- [273 K. Alonge, G. Meares ve F. Hillgartner, «Glucagon and insülin cooperatively
] stimulate fibroblast growth factor 21 gene transcription by increasing the expression of activating transcription factor 4,» *Journal of Biological Chemistry*, cilt 292, no. 13, pp. 5239-5252, 2017.
- [274 Q. Liang, L. Zhong, J. Zhang, Y. Wang, S. Bornstein, C. Triggler, H. Ding, K.
] Lam ve A. Xu, «FGF21 maintains glucose homeostasis by mediating the cross talk between liver and brain during prolonged fasting,» *Diabetes*, cilt 63, no. 12, pp. 4064-4075, 2014.
- [275 A. Vijayakumar, R. Novosyadlyy, Y. Wu, S. Yakar ve D. LeRoith,
] «Biological effects of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism,» *Growth Hormone & IGF Research*, cilt 20, no. 1, pp. 1-7, 2010.
- [276 D. LeRoith ve S. Yakar, «Mechanisms of disease: metabolic effects of growth
] hormone and insulin-like growth factor 1,» *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*, cilt 3, no. 3, pp. 302-310, 2007.
- [277 E. Weitzman, «Circadian rhythms and episodic hormone secretion in man,»
] *Annual review of medicine*, cilt 27, no. 1, pp. 225-243, 1976.
- [278 A. Bartke, L. Sun ve V. Longo, «Somatotrophic signaling: trade-offs between
] growth, reproductive development, and longevity,» *Physiological Reviews*, cilt 93, no. 2, pp. 571-598, 2013.

- [279 S. Kliewer ve D. Mangelsdorf, «Fibroblast growth factor 21: from pharmacology to physiology,» *The American Journal of Clinical Nutrition*, cilt 91, no. 1, pp. 254-257, 2010.
- [280 X. Zhang, D. Yeung, M. Karpisek, D. Stejskal, Z. Zhou, F. Liu, R. Wong, W. Chow, A. Tso, K. Lam ve A. Xu, «Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans,» *Diabetes*, cilt 57, no. 5, pp. 1246-1253, 2008.
- [281 H. Li, Y. Bao, A. Xu, X. Pan, J. Lu, H. Wu, H. Lu, K. Xiang ve W. Jia, «Serum fibroblast growth factor 21 is associated with adverse lipid profiles and gamma-glutamyltransferase but not insulin sensitivity in Chinese subjects,» *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, cilt 94, no. 6, pp. 2151-2156, 2009.
- [282 E. Hondares, M. Rosell, F. Gonzalez, M. Giralt, R. Iglesias ve F. Villarroya, «Hepatic FGF21 expression is induced at birth via PPARα in response to milk intake and contributes to thermogenic activation of neonatal brown fat,» *Cell Metabolism*, cilt 11, pp. 206-212, 2010.
- [283 M. Mraz, M. Bartlova, Z. Lacinova, D. Michalsky, M. Kasalicky, D. Haluzikova, M. Matoulek, I. Dostalova, V. Humenanska ve M. Haluzik, «Serum concentrations and tissue expression of a novel endocrine regulator fibroblast growth factor-21 in patients with type 2 diabetes and obesity,» *Clinical Endocrinology*, cilt 71, p. 369-375, 2009.
- [284 S. Lee, E. Jeong, E. Kim, M. Shin, J. Hwang, E. Koh, W. Lee, J. Park ve M. Kim, «Various oscillation patterns of serum fibroblast growth factor 21 concentrations in healthy volunteers,» *Diabetes & Metabolism Journal*, cilt 36, pp. 29-36, 2012.
- [285 H. Dağ Çalışkan, Tip 1 Diabetes Mellitus Hastalarında Fibroblast Büyüme Faktörü-21 (FGF-21) Düzeyleri ve Bunun Karotis İntima Medya Kalınlığı İle İlişkisi, İstanbul: Uzmanlık Tezi, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2015.
- [286 P. Arner, A. Pettersson, P. Mitchell, J. Dunbar, A. Kharitonov ve M. Ryden, «FGF21 attenuates lipolysis in human adipocytes – a possible link to improved insulin sensitivity,» *FEBS Letters*, cilt 582, pp. 1725-1730, 2008.
- [287 K. Li, L. Li, M. Yang, H. Zong, H. Liu ve G. Yang, «Effects of rosiglitazone on fasting plasma fibroblast growth factor-21 levels in patients with type 2 diabetes mellitus,» *European Journal of Endocrinology*, cilt 161, pp. 391-395, 2009.
- [288 P. Iglesias, R. Selgas, S. Romero ve J. Diez, «Biological role, clinical significance, and therapeutic possibilities of the recently discovered metabolic hormone fibroblastic growth factor 21,» *European Journal of Endocrinology*, cilt 167, pp. 301-309, 2012.
- [289 E. Üner, Diyabetik ve Obez Hastalarda Serum Fibroblast Büyüme Faktörü-21 (FGF-21) Düzeylerinin Kemik Yapım ve Yıkım Belirteçleri İle İlişkisi, İstanbul: Uzmanlık Tezi, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2019.
- [290 G. van Berge-Henegouwen ve C. Mulder, «Pioneer in the gluten free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten free diet,» *Gut*, cilt 34, no. 11, pp. 1473-1475, 1993.

- [291] E. Çetin ve M. Malas, «Fetal büyümeye etki eden çevresel faktörler,» *S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*, cilt 12, no. 2, pp. 65-72, 2005.
- [292] 6. Enteropatisi G, Bir K. Çölyak Genel Makale. (6):58–72
- [293] Rita Ann Kubicky,* Shufang Wu,* Alexei Kharitononkov, and Francesco De Luca. Role of Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) in Undernutrition-Related Attenuation of Growth in Mice Section of Endocrinology and Diabetes (R.A.K., S.W., F.D.L.), St. Christopher’s Hospital for Children, Drexel University College of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania 19134; and Lilly Research Laboratories (A.K.), Indianapolis, Indiana 46285
- [294] Degirolamo C, Sabba C, Moschetta A. Therapeutic potential of the endocrine fibroblast growth factors FGF19, FGF21 and FGF23. *Nature Reviews Drug Discovery* 2016;15:51–69.
- [295] Fazeli PK, Lun M, Kim SM, Bredella MA, Wright S, Zhang Y, Lee H, Catana C, Klibanski A, Patwari P et al. .. FGF21 and the late adaptive response to starvation in humans. *J Clin Invest* 2015;125(12):4601–11.
- [296] Giannattasio A, DI Dato F, Minicucci V, Mariano M, Spagnuolo MI, Macchiaroli A, Iorio R. *Minerva Endocrinol.*
A retrospective evaluation of the association of celiac disease and growth hormone deficiency: more than a casual association? 2017 Mar;42(1):24-29
- [297] Oliveira GN, Mohan R, Fagbemi A. Review of Celiac Disease Presentation in a Pediatric Tertiary Centre. *Arq Gastroenterol.* 2018;55(1):86–93.
- [298] Salardi S, Cacciari E, Volta U, Santoni R, Ragni L, Elleri D, Cicognani A, Vaira D. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005 Aug;18(8):769-75.
- [299] Vivas S, Ruiz De Morales JM, Fernandez M, Hernando M, Herrero B, Casqueiro J, et al. Age related clinical, serological, and histopathological features of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(9):2360–5
- [300] Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, Chernausk SD, Savage MO, Wit JM. Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A summary of the Growth Hormone

Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. J Clin Endocrinol Metab 2008;93: 4210-4217

[301] Nambam B, Schatz D. Growth Horm IGF Res. 2018 Feb;38:49-52. doi: 10.1016/j.ghir.2017.12.005. Epub 2017 Dec 13.

[302] Rosenfeld RG, Buckway C, Selva K, Pratt KL, Guevara-Aguirre J. Horm Res. 2004;62 Suppl 1:37-43.

[303] Lecornu M, David L, François R. Helv Paediatr Acta. 1978 Dec;33(6):509-16.

[304] Bresson JL, Prevot C, Rappaport R, Czernichow P, Schmitz J, Rey J. Arch Fr Pediatr. 1979 Kasım;36(9 Ek):XIII-XVIII.

[305] Caio G, Volta U, Sapon A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, Fasano, Celiac disease: a comprehensive current review, A. BMC Med. 2019 Jul 23;17(1):142.