



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



ÇÖLYAK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA TANI VE İZLEMDE BAĞIRSAK DIŞI BELİRTİ VE BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sultan Çağla KILIÇASLAN

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Ceyda TUNA KIRSAÇLIOĞLU**

ANKARA

2023

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇÖLYAK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA TANI VE
İZLEMDE BAĞIRSAK DIŞI BELİRTİ VE BULGULARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sultan Çağla KILIÇASLAN

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Ceyda TUNA KIRSAÇLIOĞLU**

ANKARA

2023

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Çölyak hastalığı olan çocuklarda tanı ve izlemde bağırsak dışı belirti ve bulguların değeriendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değeriilere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir.Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 07.07.2021 tarihinde İ6-451-21 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Sultan Çağla KILIÇASLAN

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Sultan Çağla Kılıçaslan
Ödev başlığı: Çölyak
Gönderi Başlığı: ÇÖLYAK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA TANI VE İZLEMDE BA...
Dosya adı: turniti_son.docx
Dosya boyutu: 1.01M
Sayfa sayısı: 75
Kelime sayısı: 17,803
Karakter sayısı: 118,382
Gönderim Tarihi: 20-Tem-2023 12:04ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 2133982895



ÇÖLYAK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA TANI VE İZLEMDE BAĞIRSAK DIŞI BELİRTİ VE BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

%**6**
BENZERLİK ENDEKSİ

%**6**
İNTERNET KAYNAKLARI

%**3**
YAYINLAR

%**2**
ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Dr. Sultan Çağla KILIÇASLAN	Sınav tarihi: / / 202...
Anabilim/Bilim Dalı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ceyda TUNA KIRSAÇLIOĞLU	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER
Tezin Başlığı: Çölyak Hastalığı Olan Çocuklarda Tanı ve İzlemde Bağırsak Dışı Belirti ve Bulguların Değerlendirilmesi
Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak ☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine ☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.

Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Doç. Dr. Ceyda TUNA KIRSAÇLIOĞLU

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Aydan KANSU

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Zarife KULOĞLU

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim ve tez çalışması sürecim boyunca engin bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, emek ve sabrını esirgemeyen Doç. Dr. Ceyda TUNA KIRSAÇLIOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimi sürecimde bilgi ve tecrübeleriyle gelişimime yön veren, öğrencileri olduğum için kendimi şanslı hissettiren Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma,

Asistanlık sürecimde ve hayatımdaki tüm zorluklarda yanımda olan Dr. Ceren CEYLAN KIRAÇ, Dr. Alkım ÖZDEMİR, Dr. Merve PUL AYBAL, Dr. Nübar MUSTAFAYEVA, Dr. Cansu YÖNDEM DEŞER'e

Tezimde yardımlarını esirgemeyen; Dr. Gülçin ÇIPLAK ve Gülreyhan SONUÇ KARTAL'a

Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, uzman abi ve ablalarıma, hemşirelere ve yardımcı sağlık personeline,

Bugünlere ulaşmamda en büyük emeğe olan, desteklerini ve güvenlerini arkamda hissettiğim canım anneme, hep kalbimde olan biricik babama, abime ve biricik oğlum Haydar'a

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller Dizini	xii
Tablolar Dizini	xiii

1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Çölyak Hastalığı Tanımı	7
4.2. Çölyak Hastalığının Epidemiyolojisi	7
4.3. Çölyak Hastalığının Patogenezi	7
4.3.1. Glüten	7
4.3.2. Genetik Faktörler	8
4.3.3. Çevresel Faktörler	8
4.3.4. İmmünolojik Faktörler	8
4.4. Çölyak Hastalığının Klinik Bulguları	9
4.4.1. Klasik Çölyak Hastalığı	10
4.4.2. Klasik Olmayan Çölyak Hastalığı	11
4.4.2.1. Gastrointestinal Belirtiler	11
4.4.2.2. Bağırsak Dışı Belirti ve Bulgular	12
4.4.2.2.1 Endokrin Sistem İlişkili Belirti ve Bulgular	12
4.4.2.2.2.Hematolojik Bulgular	13
4.4.2.2.3. Karaciğer Bozuklukları	14
4.4.2.2.4. Ağız ve Diş Hastalıkları	15
4.4.2.2.5. Kas-iskelet Sistemi İlişkili Durumlar	15
4.4.2.2.6. Nöropsikiyatrik Belirti ve Bulgular	15
4.4.2.2.7. Cilt ve Saç Bulguları	17
4.4.3. Sessiz Çölyak Hastalığı	17

4.4.4. Potansiyel Çölyak Hastalığı	17
4.4.5. Latent Çölyak Hastalığı	18
4.5. Çölyak Hastalığına Eşlik Edebilen Durumlar	18
4.6. Çölyak Hastalığında Tanı	19
4.6.1. Serolojik Testler	20
4.6.2. Doku Grubu İncelemesi	21
4.6.3. Üst Gastroinetsinal Sistem Endoskopisi	21
4.6.4. Histopatoloji	21
4.6.5. Çölyak Hastalığı Tanısında ESPGHAN'ın Önerdiği Puanlama Sistemi	23
4.7. Çölyak Hastalığında Tedavi	23
4.8. Çölyak Hastalığında İzlem ve Komplikasyonlar	25
5. GEREÇ ve YÖNTEM	26
5.1. Hasta Seçimi	26
5.2. Çalışmanın Yöntemi	26
5.2.1. Öykü ve Fizik İnceleme	26
5.2.2. Laboratuvar	27
5.3. İstatistiksel Analiz	30
6. BULGULAR	31
6.1. Çölyak Tanısı Alan Hastaların Başvuru Bulguları	31
6.1.1. Çölyak Hastalarının Başvurudaki Demografik Özellikleri	31
6.1.2. Hastaların Başvuru Belirtileri	31
6.1.3. Başvuruda Eşlik Eden Hastalıklar	33
6.1.4. Başvuruda Antropometrik Değerlendirme ve Fizik İnceleme Bulguları	33
6.1.5. Başvuruda Serolojik Bulgular	34
6.1.6. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopi Bulguları	35
6.1.7. Histopatolojik Bulgular	36
6.1.8. Tanıda Laboratuvar Bulguları	37
6.2. Çölyak Hastalarının İzlemi	39
6.2.1. Tanıda Olan Bağırsak ve Bağırsak Dışı Belirtilerin İzlemde Değerlendirilmesi	39
6.2.1.1. İzlemde Glütensiz Diyet Başlandıktan Sonra Yeni Ortaya Çıkan Belirtilerin Değerlendirilmesi	42
6.2.2. Eşlik Eden Hastalıkların İzlemde Değerlendirilmesi	42
6.2.3. Fizik İnceleme Bulgularının İzlemde Değerlendirilmesi	43

6.2.3.1. Başvurudaki Patolojik Fizik İnceleme ve Antropometrik Bulgularının İzlemde Değerlendirilmesi	43
6.2.3.2. Glütensiz Diyet Başladıktan Sonra Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi	43
6.2.4. Laboratuvar Bulgularının İzlemde Değerlendirilmesi	44
6.2.4.1. Tanıda Saptanan Patolojik Laboratuvar Bulgularının İzlemde Değerlendirilmesi	44
6.2.4.2. Glütensiz Diyet Başladıktan Sonra İzlemde Saptanan Patolojik Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi	45
7. TARTIŞMA	46
7.1. Hastaların Demografik Verilerinin Yorumlanması	46
7.2. Belirtilerin, Fizik İnceleme ve Laboratuvar Bulgularının, Eşlik Eden Hastalıkların Başvuruda ve İzlemde Yorumlanması	46
7.3. Serolojik, Endoskopik ve Histopatolojik Bulguların Yorumlanması	55
8. SONUÇ	57
9. KAYNAKLAR	67

SİMGELER VE KISALTMALAR

α	: Alfa
γ	: Gamma
25-OH D vitamini	: 25 hidroksi D vitamini
AGA	: Anti gliadin antikor
ALT	: Alanin aminotransferaz
ANA	: Anti-nükleer antikor
Anti-TG	: Anti tiroglobulin
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ASMA	: Anti düz kas antikor
AST	: Aspartat aminotransferaz
CD	: Başkalaşım kümesi (Cluster of differentiation)
CK	: Kreatinin kinaz
ÇH	: Çölyak hastalığı
DEA	: Demir eksikliği anemisi
DEHB	: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu
DGP	: Deamide gliadin peptid
DH	: Dermatitis herpetiformis
DM	: Diyabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
dTG	: Doku transglutaminaz antikor
EEG	: Elektroensefalografi
ELİSA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EMA	: Anti endomisyum antikor
EMG	: Elektromyografi

ESPGHAN	: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği
Gİ	: Gastrointestinal
GİS	: Gastrointestinal sistem
GSE	: Glöten sensitif enteropati
Hb	: Hemogloblin
HLA	: İnsan lökosit antijeni
INR	: Uluslararası düzeltme oranı
İEL	: İntraepitelyal
İFN	: İnterferon
İg	: İmmünglobulin
İGF	: İnsölin benzeri büyüme faktörü
İGFBP	: İnsölin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein
İL	: İnterlökin
KMD	: Kemik mineral dansitesi
LKM	: Karaciğer-böbrek mikrozomal
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
OPG	: Osteoprotegerin
OSB	: Otizm spektrum bozukluğu
PT	: Protrombin zamanı
RANKL	: Nökleer faktör kappa B reseptör aktivatörü ligandı
SD	: Standart deviasyon
SDS	: Standart deviasyon skoru
sT4	: Serbest tiroksin
TAS	: Tekrarlayan aftöz stomatit
TNF- α	: Tömör nekroz faktör alfa
TPO	: Anti tiroit peroksidaz

TSH : Tiroit stimulan hormon
VKİ : Vücut kitle indeksi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Buzdağı modeli.....	10
Şekil 2.	Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı.....	31
Şekil 3.	Hastaların başvuru belirtilerine göre dağılımı	32
Şekil 4.	Hastaların tanıda çölyak hastalığı ilişkili antikor durumu.....	35
Şekil 5.	Tanıda ferritin, vitamin b12 ve folat eksikliği olan hasta sayıları	38
Şekil 6.	Tanıda olan gastrointestinal yakınmaların izlemde değerlendirilmesi	40
Şekil 7.	Tanıda olan bağırsak dışı belirtilerin izlemde değerlendirilmesi	41



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Çölyak hastalığı klinik bulgularına göre sınıflandırma	11
Tablo 2.	Çocuklarda çölyak hastalığı birlikteliği olan durumlar	19
Tablo 3.	Çölyak hastalığında kullanılan serolojik testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü	20
Tablo 4.	Modifiye Marsh-Oberhuber evrelemesi	22
Tablo 5.	Çölyak hastalığı tanısında ESPGHAN'ın önerdiği puanlama sistemi.....	23
Tablo 6.	Dünya Sağlık Örgütüne göre anemi ve mikrositoz için hemoglobin ve ortalama eritrosit hacmi alt değerleri	27
Tablo 7.	Tanı ve izlemde bağırsak dışı belirti ve bulguları değerlendirme formu	28
Tablo 8.	Hastaların başvuru belirtileri	32
Tablo 9.	Başvuruda daha önceden tanı almış olduğu eşlik eden hastalıklar ve durumlar.....	33
Tablo 10.	Başvuruda patolojik antropometrik ve fizik inceleme bulguları	34
Tablo 11.	Hastaların bulbus ve duodenumun endoskopik bulguları.....	36
Tablo 12.	Hastaların bulbus ve duodenum histopatolojik bulguları	36
Tablo 13.	Tanıda patolojik laboratuvar bulguları	37
Tablo 14.	Aspartat aminotranferaz yüksekliği, total protein, albümin ve vitamin E düşüklüğü olan hastaların ortanca yaşları	39
Tablo 15.	Tanı sırasında olan gastrointestinal yakınmaların izlemde değerlendirilmesi.....	40
Tablo 16.	Tanıda olan bağırsak dışı belirtilerin izlemde değerlendirilmesi	41
Tablo 17.	İzlemde yeni ortaya çıkan bağırsak ve bağırsak dışı bulguların değerlendirilmesi	42
Tablo 18.	Başvurudaki patolojik fizik inceleme ve antropometrik bulgularının izlemde değerlendirilmesi.....	43
Tablo 19.	İzlemde beslenme durumunda yeni ortaya çıkan bozuklukların değerlendirilmesi	44
Tablo 20.	Başvurudaki laboratuvar bulguların izlemde değerlendirilmesi.....	44
Tablo 21.	İzlemde ortaya çıkan yeni patolojik laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi	45

1. ÖZET

Amaç: Çölyak hastalığı (ÇH) olan çocuklarda tanıda saptanan ve izlemde ortaya çıkan bağırsak dışı belirti ve bulguların değerlendirilmesi ve glütensiz diyetin etkisinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda ÇH tanısı ile en az 1 yıldır izlenmekte olan 6 ay-18 yaş aralığındaki çocukların tanı sırasında ve izlemde demografik verileri, klinik ve laboratuvar bulguları ve bu bulguların glütensiz diyetle uyumu geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya ortalama yaşı 8 yıl (7ay-17yıl) olan 135 hasta [88 kız (%65,2)] dahil edildi. Başvuruda hastaların %21,5'inde (n=29) sadece gastrointestinal (Gİ) yakınmalar, %24,4'ünde (n=33) sadece bağırsak dışı belirti ya da bulgular, %38,5'inde (n=52) hem gastrointestinal hem de bağırsak dışı belirti ya da bulgu mevcuttu. Hastaların 21'inde (%15,5) herhangi bir yakınma yoktu. Tanıda hastaların %11,9'u selektif İmmünglobulin A eksikliği, %10,4'ü Tip 1 diyabetes mellitus, %3'ü otoimmün tiroidit, %1,5'i hipogammaglobulinemi, %1,5'i Down sendromu ile izlenmekteydi. Hastaların ortalama izlem süresi 40 ay (12-135 ay)'dı. Belirtiler başladıktan sonra tanıya kadar geçen süre ortalama 7 ay (0-120 ay) olup yaş arttıkça tanıya kadar geçen sürenin uzadığı belirlendi (p= 0,014). İzlemleri sırasında 86 (%63,7) hastanın glütensiz diyetle tam uyumlu olduğu, diğerlerinin ortalama 20 ay (1-89 ay) süre ile diyetle uymadıkları saptandı. Başvuruda olan karın ağrısı, ishal, dirençli kabızlık, tekrarlayan kusma, kilo kaybı, tekrarlayan aftöz stomatit, halsizlik, saçlarda dökülme yakınmaları, anemi, alanin aminotransaminaz (ALT) yüksekliği, albümin düşüklüğü, folat eksikliği glütensiz diyet başladıktan sonra tamamen düzeldi. Tanı sırasında olmayan ancak izlemde diyetle uyumdan bağımsız olarak yeni ortaya çıkan belirti ve bulgular; vitamin D eksikliği (n:30, %22,2), vitamin B12 eksikliği (n:28, %20,7), ferritin düşüklüğü (n:18, %13,3), tekrarlayan karın ağrısı (n=12, %8,9), kemik mineral dansitesi düşüklüğü (n:8, %5,9), tekrarlayan aftöz stomatit (n=6, %4,4), kabızlık (n: 5, %3,7), ishal (n: 5, %3,7), aspartat aminotransferaz yüksekliği (n:5, %3,7), dispeptik yakınma (n:4, %3), ALT yüksekliği (n:3, %2,2), folat eksikliği (n:2, %1,5), çinko eksikliği (n:2, %1,5), otoimmün tiroidit (n:2, %1,5), puberte gecikmesi (n:1,%0,7), kilo kaybı (n:1,%0,7), eklem ağrısı (n:1,%0,7), hipotalbüminemi (n:1,%0,7) idi. Hastaların diyetle uyum durumu ile izlemde tekrarlayan ya da

yeni ortaya çıkan bu belirti ve bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Çölyak hastalığı olan çocuklarda tanıda bağırsak dışı belirtilerin de Gİ belirtilere benzer sıklıkta görüldüğü, belirtilerin çoğunlukla glütensiz beslenme ile düzeldiği, ancak diyetle uyumdan bağımsız olarak yeni belirti/bulgu ortaya çıkabildiği saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Bağırsak dışı belirtiler; Çocuk; Çölyak hastalığı; Glütensiz diyet,



2. ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to evaluate the extraintestinal signs and symptoms of the children with celiac disease at diagnosis and follow-up and the effect of gluten-free diet.

Materials and Methods: In this study; demographic data, clinical and laboratory findings, and adherence to a gluten-free diet of children aged between 6 months and 18 years who have been followed up for at least 1 year with the diagnosis of CD in Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Gastroenterology were retrospectively evaluated .

Results: 135 patients [88 girls (%65,2)] with a median age of 8 years (7months-17years) were included in the study. At their first admission to the hospital, 21.5% (n=29) of the patients had only gastrointestinal (GI) signs, 24.4% (n=33) of the patients had only extraintestinal signs or symptoms, 38.5% (n=52) of the patients had both gastrointestinal and extraintestinal signs or symptoms . 21 (%15,5) were asymptomatic. Some disorders, namely selective İmmünglobulin A deficiency (%11,9), Type 1 diabetes mellitus (%10.4) , autoimmune thyroiditis (%3), hypogammaglobulinemia (%1,5), Down syndrome (%15) were associated disorders. The median follow-up period of the patients was 40 months (12-135 months). The median time from symptom onset to diagnosis was 7 months (0-120 months) and as the age increased, the time to diagnosis was detected to be longer (p= 0.014). During the follow-up, it was determined that 86 (63.7%) patients were strict adherence to gluten-free diet, while the others did not comply with the diet for a median time of 20 months (1-89 months). The presenting signs and symptoms; abdominal pain, diarrhea, intractable constipation, recurrent vomiting, weight loss, recurrent aphthous stomatitis, fatigue, hair loss complaints, anemia, elevated alanine aminotransaminase (ALT) elevation, low albumin, folate deficiency completely resolved after starting a gluten-free diet. The signs and symptoms that were not present at the diagnosis but occurred during follow-up were vitamin D deficiency (n:30, 22.2%), vitamin B12 deficiency (n:28, 20.7%), low ferritin (n:18, 13.3%), recurrent abdominal pain (n:12, 8.9%), low bone mineral density (n:8, 5.9%), recurrent aphthous stomatitis (n=6, 4.4%), constipation (n:5, 3.7%), diarrhea (n: 5, 3.7%), aspartate aminotransferase elevation (n:5, 3.7%), dyspeptic complaint (n:4, 3%), ALT elevation (n:3, 2.2%), folate deficiency (n:2, 1.5%), zinc deficiency (n:2, 1.5%), autoimmune thyroiditis (n:2, 1.5%), delayed puberty (n:1, 0.7%), weight loss (n:1, 0.7%), joint pain (n:1, 0.7%), hypoalbuminemia (n:1, 0.7%). No statistically significant correlation was found between the

patients' dietary compliance and these recurrent or newly emerging signs and symptoms on follow-up ($p>0.05$).

In children with celiac disease, extraintestinal symptoms were observed with a frequency similar to GI symptoms at diagnosis, the symptoms mostly improved with gluten-free diet, but it could also occur independently of dietary compliance or even as a new sign or symptoms.

Key Words: Celiac disease; Child; Extraintestinal symptoms; gluten free diet,



3. GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı genetik olarak duyarlı kişilerde başlıca buğday, arpa, çavdar, yulaf gibi tahıllardaki glutene karşı intolerans ile ortaya çıkan sistemik, immün aracılı bir hastalıktır (1) .

Çölyak hastalığına olan farkındalığın artması, kliniğin daha iyi anlaşılması ve serolojik tarama testlerine daha kolay ulaşılması ile prevalansı yıllar içinde değişmiştir. Yeni Zelanda, Avustralya, Türkiye, Hindistan, İran, İsrail, Suudi Arabistan, Kuveyt, Umman, Çin ve Japonya’da yapılan çalışmaların değerlendirildiği bir metaanalizde çocuklarda ÇH sıklığı %0.32- % 1.41 olarak bildirilmiştir (2). Ülkemizde 20.190 çocuğun taramasında ise ÇH sıklığı %1,4 olarak bulunmuştur (3).

Çölyak hastalığı patogeneğinde genetik, çevresel ve immünolojik faktörler yer almaktadır. Buğdaydaki gliadin, arpadaki hordein ve çavdardaki sekalin gastrointestinal sistemde yeterince sindirilemezler ve ince bağırsaktaki lamina propriaya ulaşarak immüniteyi uyarır. Genetik duyarlı kişilerde gluten ile tetiklenen edinsel ve doğal immünite ile ince bağırsak yüzey epitel hasarı, barsak villus yapısının kaybı ve kript hipertrofisi ile sonuçlanır. Hastalığa duyarlılık oluşturan genler de tanımlanmış olup insan lökosit antijeni (HLA) 2 antijenleri arasında ilişki gösterilmiştir (4,5).

Çölyak hastalığının klinik spektrumu oldukça geniştir. Tekrarlayan ya da kronik ishal, kabızlık, tekrarlayan karın ağrısı, karında şişkinlik, büyüme geriliği gibi gastrointestinal sistemle ilişkili belirti ve bulgular ile tanı konulabileceği gibi anemi, kemik mineral dansite düşüklüğü, osteoporoz, puberte gecikmesi, boy kısalığı, kilo alamama, zayıflık, dermatitis herpetiformis, karaciğer enzimlerinde yükselme, tekrarlayan aftöz stomatit, dişlerde enamel bozuklukları, artrit, artralji, nöropati gibi bağırsak dışı belirti ve bulguların nedeni araştırılırken de tanı konabilmektedir (6). Ayrıca İgA eksikliği, diyabet mellitus, otoimmün tirodit, otoimmün hepatit gibi otoimmün/immün hastalıklarda ve Williams sendromu, Turner sendromu, Down sendromu gibi genetik hastalıklarda çölyak hastalığı sıklığının normal popülasyona göre arttığı bildirilmiştir ve bu hastalıklarda çölyak taraması önerilmektedir (7).

Tüm bu gastrointestinal ve/veya bağırsak dışı bulgular ile çölyak hastalığından şüphe edildiğinde tanıya giderken, eşlik edebilecek hastalık varlığında tarama amaçlı veya aile taramasında kullanılan ilk tetkik serolojik testlerdir. Serolojik testlerde barsak mukozasındaki endomisyum, retikülin, transglutaminaz gibi yapısal proteinlere ve besinlerdeki proteinlere (glutene) karşı oluşan antikorlara bakılmaktadır. Yapılan çalışmalarda antiendomiysium antikor (EMA) ve doku transglutaminaz antikor (dTG) İgA tipi antikorların duyarlılığı %90’nın üzerinde olduğu bildirilmiştir. Doku transglutaminaz (dTG) İgA tipi antikorların daha ucuz ve çabuk sonuç vermesi nedeni ile bu antikor ilk basamak test olarak

önerilmektedir (7). Çölyak hastalığı şüphesinde endoskopik olarak alınan bulbus ve duodenum biyopsilerinin histopatolojik değerlendirmesi son derece değerlidir. Histopatolojik incelemede kullanılan Modifiye Marsh sınıflandırılmasında intraepitelial lenfositoz, kript hiperplazisi, villus atrofi ve villus/kript oranı değerlendirilmektedir (8). Klinik belirti ve bulgular, serolojik ve histopatolojik incelemeler birlikte değerlendirilerek ÇH tanısı alan hastalarda glütensiz diyet başlanmaktadır.

Çölyak hastalığının tedavisi yaşam boyu glütensiz diyettir. İnce barsak mukozasının iyileşmesi ve tanıda pozitif olan antikorların negatifleşmesi de yaklaşık bir yılda gerçekleşmektedir. Hastaların diyetle uyumunun takibinde klinik cevap ve serolojik testlerden yararlanılmaktadır (9).

Son yıllarda yapılan çalışmalar ile çölyak hastalığının sadece bir enteropati değil aynı zamanda multisistemik bir hastalık olduğu anlaşılmış çok sayıda bağırsak dışı belirti ve bulgu tanımlanmıştır (6). Bu çalışmada çocuklarda tanıda saptanan bağırsak dışı belirti ve bulguların belirlenmesi ve bunların glütensiz diyet ile ne kadar sürede düzelme olduğunun gösterilmesi, ayrıca izlemde ortaya çıkan bağırsak dışı belirti ve bulguların belirlenerek hastanın glütensiz diyetle uyumu ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Çölyak Hastalığı Tanımı

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak duyarlı bireylerde glüten alımı ile ortaya çıkan immün aracılı enflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık ilişkili belirti ve bulgular glüten alımı sonrasında farklı zamanlarda ve farklı klinik belirtiler ile ortaya çıkabildiği gibi, hastalık ilişkili hiçbir belirti olmadan tarama sırasında da tanı konulabilmektedir. Çölyak hastalığı farkındalığının artması ile nadir görülen bir enteropati olmadığı ve multisistem etkileri olduğu anlaşılmıştır (10).

4.2. Çölyak Hastalığının Epidemiyolojisi

Çölyak hastalığı prevalansı farklı ülkelerde 1/658-1/37 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde ÇH sıklığı serolojik tarama ve biyopsi ile 1000 sağlıklı çocukta yapılan bir çalışmada %0,9 sıklığında bulunmuştur (11). Ülkemizde okul taraması ile 20190 sağlıklı çocuk taramasında ÇH sıklığı %0,47 iken, tarama sırasında daha önce ÇH tanısı almış olanlar da değerlendirmeye alındığında sıklığın %1,4 olduğu belirlenmiştir (3).

4.3. Çölyak Hastalığının Patogenezi

Çölyak hastalığı glüten alımı ile genetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminin de sonucu ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır.

4.3.1. Glüten

Çölyak hastalığı patogenezinde etkili birçok çevresel faktör tanımlanmıştır. Hastalık diyetle glüten alımı ile başlar. Bu nedenle glüten alımının sık olduğu toplumlarda hastalık sıklığı artmıştır.

Tahılların başlıca tohum proteini prolaminlerdir. Prolaminler buğdayda glüten, arpada hordein, çavdarda sekalin, yulafta avenin olarak bulunurlar. Buğday glütünü gliadin, glütenin, albümin ve globulinden oluşmaktadır. Gliadin alkolde çözünen toksik olan kısmı olup hastalığı ortaya çıkaran asıl proteindir. Arpadaki hordein ve çavdardaki sekalin de buğday gliadin peptidlerine benzediği için hasara neden olur. Gliadin peptidleri, mide, bağırsak ve pankreas proteazları tarafından yeterince sindirilemezler, oluşan 10-50 aminoasit içeren uzun

peptid parçaları ince bağırsak epitelinde lamina propriaya ulaşır, edinsel ve doğal bağışıklık sistemini uyarır (12-14).

4.3.2. Genetik Faktörler

Çölyak hastalığında genetik faktörler de rol oynamaktadır. Çölyak hastalığı görülme sıklığı monozigot ikizlerde %70-80, dizigotik ikizlerde ve birinci derece akrabalarda ise %10-20'dir (7,15).

Çölyak hastalığına duyarlılık oluşturan genler tanımlanmıştır. Bunlar “Major Histocompatibility Complex (MHC)” Human Leukocyte Antigen (HLA) benzer HLA sınıf II antijenleri HLA DQA1*0501-DQB1*02 (DQ2) ve HLA DQA1*0301- DQB1*0302 (DQ8)'dir. Çölyak hastalarının %90-95'inde DQ2, %5-10'unda DQ8 bulunur. Bu haplotiplerin yokluğu neredeyse ÇH'yi dışlamaktadır (16). HLA DQ2.5 haplotipi ise DQ2 varyantıdır. HLADQ2.5 homozigot, HLADQ2.5 heterozigotlara göre ÇH için beş kat yüksek riske sahiptir (16,17).

Çölyak hastalığı gelişiminde 5, 11 ve 15. kromozomlarda bu hastalıkla ilişkili gen lokusları da tanımlanmıştır (18).

4.3.3. Çevresel Faktörler

Rotavirüsü enfeksiyonu gibi gastrointestinal viral enfeksiyonların çocuklarda ÇH riskini arttırdığı gösterilmiştir (19). Ayrıca pek çok çalışmada anne sütünün uzun süre verilmesi, anne sütü alırken ek gıdaların başlanması ÇH'ye karşı koruyucu bulunurken, gıda katkı maddeleri, sigara gibi çevresel etmenlerin de ÇH'nin ortaya çıkmasında etkili olabileceği düşünülmektedir (20). Tamamlayıcı beslenmede glütenle karşılaşma zamanının ÇH gelişimini değerlendiren çalışmalar sonucunda, anne sütünün uzun süre verilmesi ve tamamlayıcı beslenmeye geçildiğinde, en geç 7. ayda glüten içeren tahıllı ek gıdalara başlanması önerilmektedir (20).

4.3.4. İmmünolojik Faktörler

Çölyak hastalığında ortaya çıkan immünolojik olaylar glütenin sindirim sistemine alınması ile bağırsak mukozasında başlamaktadır. Yeterince sindirilemeden ince bağırsak epitelinde lamina propriaya ulaşan peptid parçaları, burada bulunan antijen sunan hücreler tarafından tanınmaktadır. Antijen sunan hücrelerin yüzeyinde HLA Sınıf 2 molekülleri

bulunmaktadır. Glüten peptidleri lamina propriyada doku transglutaminaz tarafından deamidasyona uğrayarak negatif yüklü glutamik asit kalıntılarına dönüşürler, bu işlem de, antijen sunan hücre yüzeyinde bulunan pozitif yüklü HLA DQ2 ve HLA DQ8'e afinitelerini arttırmaktadır. HLA molekülleri tarafından CD4⁺ (Cluster of differentiation) T-hücrelerine sunulan bu modifiye gluten peptidleri ile gliadine özgül kazanılmış bağışıklık yanıtı uyarılmaktadır (21). CD4⁺ T-hücreleri doğrudan doku yıkımına neden olmaz; bu hücrelerden salınan IFN (interferon)-gamma (γ) ve diğer birçok sitokin enflamatuvar yanıtın başlamasında rol oynamaktadır. Ayrıca fibroblastlar bölgede toplanır, barsak geçirgenliği artar, barsak mukoza hasarı yapan matriks metalloproteazları salınır. Glütene özgü CD4⁺ T-hücreleri B-hücrelerinin, glütene ve doku transglutaminaza karşı antikorlar üreten plazma hücrelerine dönüşmesine neden olur (16).

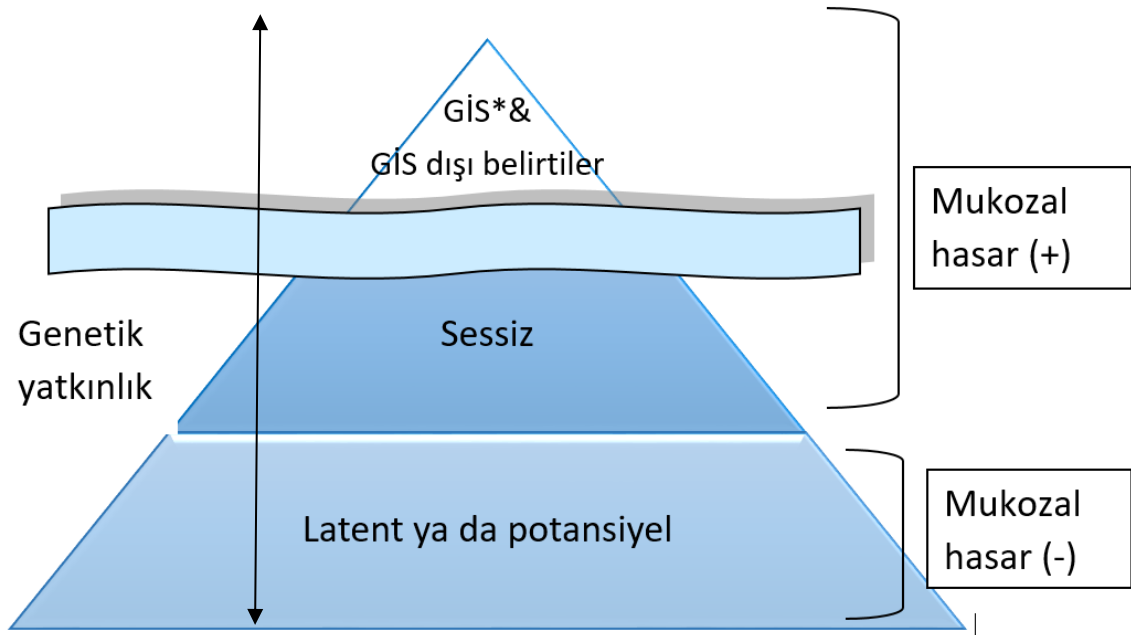
Çölyak hastalığının patogenezinin sorumlu olan ve özellikle T-hücrelerini kuvvetle uyarıcı gliadin peptid bölgesi '*alfa (α)- gliadin* bölgesi'dir. α -gliadin 31-43 peptidinin doğal bağışıklık aracılığı ile hastalık patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Bu peptidin, mitojen ile aktive olan protein kinazları aktive ettiği ve interleukin (IL)-15'i arttırdığı bildirilmiştir (15). Lamina propriada IL-15 artışı lokal immünregülasyonun bozulmasına, sitotoksik T (CD8⁺) hücrelerinin aktivasyonu ile sitotoksik etki ve epitel hasarına neden olarak ÇH patogenezinde önemli rol oynamaktadır (22). Hasarlanmış epitel hücreleri, intraepitelyal lenfositler (İEL) ile tanınır ve öldürülürler. Bu İEL hücrelerinin bazıları CD4 ve CD8 reseptörü taşımazlar, enflamasyonda nötrofil lökosit ve monosit infiltrasyonu ile birlikte rol almaktadırlar ve doğal bağışıklığın bir parçası oldukları düşünülmektedir. Bu immün yanıt ile oluşan ince bağırsak yüzey epitel hasarı, barsak villus yapısının kaybı ve kript hipertrofisi ile sonuçlanmaktadır (4,5,23).

4.4. Çölyak Hastalığının Klinik Bulguları

Çölyak hastalığı kliniği oldukça farklı ve değişkendir; belirti olup olmadığına göre ve belirtilerin özelliğine göre sınıflandırılmalar yapılmaktadır. Belirti ve bulgu ile tanı alan ÇH, klasik (tipik) ve klasik olmayan (atipik) ÇH olarak tanımlanırken, herhangi bir belirti olmadan tarama ile tanı alan ÇH, sessiz ya da asemptomatik ÇH olarak tanımlanmaktadır. Başvuruda kronik ishal, büyüme geriliği, karın şişliği, kilo alamama gibi belirti ve bulguların varlığında klasik ÇH; kabızlık, tekrarlayan karın ağrısı gibi gastrointestinal belirtiler ya da anemi, osteopeni, osteoporoz, puberte gecikmesi gibi bağırsak dışı belirti ve bulguların varlığı klasik olmayan ÇH olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 1). Glütensiz beslenme sonrasında bu belirti ve bulgularda düzelme olmaktadır (24,25).

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) ÇH'yi; gastrointestinal belirti ve bulgular ile tanı alan ÇH, bağırsak dışı belirti ve bulgular ile tanı alan ÇH, sessiz ÇH, gizli (latent) ÇH ve potansiyel ÇH olarak sınıflandırmıştır (7).

Çocuklarda ÇH'nin %43-50'sinde bağırsak dışı belirtiler tespit edilmiştir (25,26). Toplum taramaları ile klasik belirtileri olan olgulardan daha fazla sayıda asemptomatik olgular saptanmıştır (27). Tüm olgular göz önüne alındığında, tanı alan olguların daha çok asemptomatik olması nedeniyle, hastalık 'buz dağı' modeline benzetilmiştir (Şekil 1) (28).



*GİS: Gastrointestinal sistem

Şekil 1. Buzdağı modeli (28)

4.4.1. Klasik Çölyak Hastalığı

Klasik ÇH genellikle 6-24. aylarda glüten alımı sonrasında başlayan karında şişlik, kronik ishal, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal bulgular ile karakterizedir. İnce bağırsaktaki mukozal hasara ikincil malabsorpsiyona bağlı yağlı dışkılama, mikrobesein ve makrobesein eksiklikleri, kilo alımında duraklama, kilo kaybı ve büyüme geriliği görülebilir. Klasik ÇH bol sulu dışkılama, dehidratasyon, letarji, hipoalbuminemi, ödem ve elektrolit bozuklukları ile karakterize ağır klinik tablo ile de karşımıza çıkabilmektedir (Tablo 1) (29,30).

4.4.2. Klasik Olmayan Çölyak Hastalığı

Kabızlık, tekrarlayan karın ağrısı gibi gastrointestinal belirtiler ya da anemi, osteopeni, osteoporoz, boy kısalığı, puberte gecikmesi, kilo alamama, zayıflık, dermatitis herpetiformis, karaciğer enzim yüksekliği, tekrarlayan aftöz stomatit, dişlerde enamel bozuklukları, artrit, artralji, nöropati gibi bağırsak dışı belirtiler ile tanı konulması durumunda klasik olmayan ÇH olarak tanımlanmaktadır (Tablo 1) (31).

Tablo 1. Çölyak hastalığı klinik bulgularına göre sınıflandırma

Klasik Çölyak Hastalığı	Klasik olmayan Çölyak hastalığı	
	Gastrointestinal belirtiler	Bağırsak dışı belirti ve bulgular
Malabsorpsiyon belirtileri • Kronik ishal • Büyüme geriliği • Karında şişkinlik • Tekrarlayan kusma	• Tekrarlayan karın ağrısı • Tedaviye dirençli kabızlık • Karında aşırı gaz • Dispeptik yakınmalar • İştahsızlık	• Zayıflık • Kilo alamama, kilo kaybı • Boy kısalığı • Puberte gecikmesi • Amenore • Osteopeni, osteoporoz • Kronik demir eksikliği anemisi • Karaciğer enzim yüksekliği • Tekrarlayan aftöz stomatit • Dişlerde enamel bozuklukları • Dermatitis herpetiformis • Alopesi • Artrit ya da artralji • Nöropsikiyatrik belirtiler

4.4.2.1. Gastrointestinal Belirtiler

Çölyak hastalığı tanısı alan çocuklarda tekrarlayan karın ağrısı son çalışmalarda başvurudaki en sık belirtidir. Kanadalı çocuklarda yapılan bir çalışmada bu oranın %90 olduğu bildirilmiştir (32). Ülkemizde Kuloğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; 109 ÇH olan çocukta karın ağrısı sıklığı %40,4 bulunmuştur (33). Çölyak hastalığında görülebilen diğer atipik gastrointestinal bulgular karında şişkinlik, aşırı gaz, tekrarlayan bulantı ve kusmadır.

Kabızlığın çocuklarda sıklığı %3-34'dir. En sık nedeni; %90-95 fonksiyonel kabızlık olmakla beraber organik nedenlerle de ortaya çıkabilir. Çölyak hastalığı ile kronik kabızlığın ilişkisi net olarak bilinmemekle birlikte; glütenin intestinal nöronlar üzerine olan toksik etkisinin, mukozal enflamasyonun ve salınan nörotransmitterlerin normal barsak motilitesini azaltarak kabızlığa neden olduğu düşünülmüştür (34). Tedaviye yanıt vermeyen kronik

kabızlığı olan çocukların çölyak hastalığı açısından taranması önerilmektedir (7). Ancak fonksiyonel kabızlığı olan çocuklarda yapılan çalışmalarda ÇH sıklığı artmadığı bildirilmiştir (35). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, fonksiyonel kabızlığı olan çocuklarda ÇH sıklığı %0,65 saptanmış olup okul çağındaki sağlıklı çocuklarda görülme sıklığına (%0,47) benzerdir. Fonksiyonel kabızlığı olan her çocuğa çölyak hastalığı taramasının yapılmasının gerekli olmadığı savunulmuştur (36).

4.4.2.2. Bağırsak Dışı Belirti ve Bulgular

4.4.2.2.1 Endokrin Sistem İlişkili Belirti ve Bulgular

Çocuklarda ÇH'de boy kısalığı en sık rastlanan bağırsak dışı bulgudur. Yeni tanı almış ÇH olan çocukların yaklaşık üçte birinde boy kısalığı bildirilmiştir (37). Boy kısalığı nedeniyle tetkik edilen hastaların ise yaklaşık %2,9-8,3'ünde ÇH saptanmıştır (38,39). Çölyak hastalığında boy kısalığı patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Malabsorpsiyona bağlı malnütrisyon önemli rol oynamaktadır; ancak başka nedenlerin de etkisi olduğu düşünülmektedir. Özellikle IGF-1 (İnsülin benzeri büyüme faktörü) aksındaki bozulmanın rol aldığı bilinmektedir (10). Serumda büyüme hormonu, IGF-1, IGFBP (İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein) 1 ve 3'ün düzeylerinin düşük olduğu bildirilmiştir (39). Büyüme hormonu aksındaki bu disregülasyonun çölyak hastalarında artmış TNF- α , IL-6, IL-1, IFN γ gibi proenflamatuvar belirteçlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (40).

Gecikmiş puberte kız çocuklarında meme gelişiminin 13 yaşına kadar veya menarşın meme gelişiminden sonraki 3 yıl içinde başlamaması veya 16 yaşında henüz menarş olmaması olarak tanımlanmıştır. Erkek çocuklarında ise testis büyümesinin 14 yaşına kadar hala gerçekleşmemiş olmasıdır. Çölyak hastalarındaki puberte gecikmesinin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak otoimmün faktörlerin bazı hormonlara, hormon reseptörlerine ve endokrin organlara olan enflamatuvar etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca cinsiyet hormonları, reseptörleri ve taşıyıcıları için esansiyel olan mikrobelerin malabsorpsiyonu da pubertenin gecikmesi için önemlidir (41). Yapılan çalışmalarda ÇH tanısında puberte gecikmesi %5,5-61 olarak bildirilmiştir (33,42).

Çölyak hastalığı olan çocuklarda tanı anında %38-75'inde osteopeni, %10-30'unda osteoporoz bildirilmiştir (6,33,43). Mezenkimal kök hücre kökenli osteoblastlar yeni kemik oluşumundan sorumluyken, monosit türevli olan osteoklastlar kemik yıkımından sorumlu olup karmaşık mekanizmalar ile kemik yapım ve yıkım dengesi korunmaktadır. Beslenmenin kemik hemostazında çok önemli rolü vardır. Özellikle proksimal bağırsaktan D vitamini ve

kalsiyum Emilimi kemik metabolizması için son derece önemlidir (44). Duedonal mukozanın zarar görmesi kandaki D vitamin ve kalsiyum düzeyinin düşmesine ve bunun sonucunda da parathormonun yükselmesine ve kalsiyumun kemikten rezorpsiyonuna yol açmaktadır. Çölyak hastalığında IL-1, IL-6, TNF α , IFN γ gibi proenflamatuvar sitokinlerin kronik salınımı bu hastaları kemik mineral metabolizması bozukluklarına yatkın hale getirmektedir (45). Ayrıca kemik hemostazı nükleer faktör kappa B reseptör aktivatörü ligandı (RANKL) sinyalizasyon sistemi ve osteoprotegerin (OPG) aktivitesinin dengesi ile korunur. Çölyak hastalarında OPG/RANKL oranının sağlıklı popülasyona göre düşük olduğu görülmüş ve bunun da düşük kemik kitle yoğunluğu ile korele olduğu saptanmış (46). Kemik mineral dansitesinin yanlış yorumlanmasını önlemek için; KMD hastanın yaşına, cinsiyetine ve boyuna göre değerlendirilmelidir. Düşük KMD değerleri erken tanı ile ve sıkı bir glütensiz diyet ile bir yılda normale gelmektedir (43,47,48).

4.4.2.2.Hematolojik Bulgular

Çölyak hastalığında en sık görülen hematolojik bulgu anemidir. Malabsorpsiyon ilişkili demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliğine bağlı anemi gelişebileceği gibi, kronik enflamasyon da anemiye neden olmaktadır (49).

Çocukluk çağı ÇH'nin %12-82'sinde demir eksikliği anemisi (DEA) saptanmıştır (33,50-52). Demir özellikle duodondan emilir; ÇH'de enflamasyon bu bölgeyi etkilediği için malabsorpsiyona bağlı demir eksikliği görülebilir. Malabsorpsiyona bağlı gelişen demir eksikliği önce demir depolarında azalmaya sonrasında eritropoezi etkileyerek DEA'ya neden olmaktadır. Klinik bulgular aneminin ağırlık derecesine, hastanın yaşına, eşlik eden hastalıklara ve aneminin gelişme süresi gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Tedaviye dirençli hipokrom mikrositer anemi, özellikle atipik veya subklinik ÇH'de tek bulgu olabilir (53).

Çocukluk çağı çölyak hastalarının %4,3-8'inde vitamin B12 eksikliği, %15,7-18,3'ünde folat eksikliği saptanmıştır. Vitamin B12 ve folat eksikliği ilişkili olarak makrositer anemi ve nöropsikiyatrik semptomlar görülebilir. (33,54,55).

Vitamin B12 mide pariyetal hücrelerinden salgılanan intrinsek faktör kompleksi ile birlikte, başlıca proksimal bağırsakta, az bir kısmı da pasif olarak tüm bağırsak boyunca emilir. Çölyak hastalığında vitamin B12 eksikliğinin birincil nedeni bağırsak mukoza hasarıdır. Ancak ÇH'ye eşlik eden kronik otoimmün gastrit (intrinsek faktör üretimini azaltarak) ve bakteriyel aşırı çoğalma (bağırsakta vitamin B12 tüketimine neden olarak) gibi durumlar da ikincil olarak vitamin B12 eksikliğine neden olabilir (53).

Folat esas olarak duodenum ve proksimal jejunum olmak üzere proksimal ince bağırsaktan emilir. Enterositlerde folat indirgenerek emilimi sağlanır. Çölyak hastalığında intestinal hasar ile bu emilim azalabilir (56). Yapılan çalışmalar villus atrofiksi arttıkça folat düzeyinin azaldığını göstermektedir (57).

Çölyak hastalığında anemi dışında trombositoz, trombositopeni, lökopeni, koagulopati gibi hematolojik bulgular da görülebilmektedir. Trombositopeninin otoimmün nedenlerle meydana geldiği düşünülmektedir. Trombositoz trombositopeniden daha sık görülmekle birlikte enflamatuvar sürece, DEA veya fonksiyonel hiposplenizme sekonder meydana gelmektedir (58). Lökopeni de nadir bir bulgu olup etiyolojide folat ve bakır eksikliği gösterilmiştir (59,60).

4.4.2.2.3. Karaciğer Bozuklukları

Çölyak hastalığında en sık görülen karaciğer ilişkili bulgu transaminaz yüksekliğidir. Son çalışmalarda prevalansı yaklaşık %9-35 olarak bildirilmektedir (61,62). Karaciğer hasarının derecesi genellikle hafif ve geri dönüştürebilir olsa da karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyebilen vakalar bildirilmiştir. Patogeneizde artmış bağırsak geçirgenliği nedeniyle bağırsak bakterilerinin endotoksininin karaciğere ulaşması ve burada enflamatuvar yanıt oluşturarak karaciğer hasarına olmasının etkili olduğu düşünülmektedir (63). Ayrıca dTG-İgA antikorlarının karaciğerde birikerek otoimmün mekanizmayla karaciğere hasarına neden olabileceği de düşünülmektedir (64). Transaminaz yüksekliği olan hastaların %75-95'inin glutensiz diyetin 12.-24. aylarında transaminaz değerlerinin normale geldiği görülmüştür (65,66).

Jena A. ve ark. nın yaptığı erişkin ve çocuklara ait bir meta-analizde çocuklarda tanıda transaminaz yüksekliği %21,5 oranında saptanmıştır. Bunların %49,5'i çölyak hepatiti ile ilişkili bulunmuş ve tüm popülasyonda yaklaşık %17 otoimmün hepatit saptanmış (62). Vajro ve ark. nın ÇH olan çocuklarda yaptığı meta-analizde ise bu oranı %1,4 olarak bildirmiştir (67). Erişkin çölyak hastalarında daha nadiren primer biliyer siroz ve sklerozan kolanjit gibi şiddetli karaciğer hastalıkları da görülebilmektedir; ancak bu karaciğer hastalıklarının glutensiz diyetle, transaminaz yüksekliğinde olduğu gibi iyi yanıt vermediği bildirilmiştir (68).

Çölyak hastalığında artmış karaciğer hastalığı riski nedeniyle tanıda ve izlemde karaciğer fonksiyon testlerinin takibi önerilmektedir.

4.4.2.2.4. Ağız ve Diş Hastalıkları

Çölyak hastalığında dişlerde çukurlaşma, benekli, sarı veya kahverengi görünüm veya enamel kaybı gibi yapısal değişiklikler görülebilmektedir. Normal popülasyonda %6 sıklıkta görülmesine karşın, yeni ÇH tanısı alan çocuklarda sıklık %40-50 olarak bildirilmiştir (69). Normal amelogenez sürecini bozan genetik ve immünolojik faktörlere ek olarak kalsiyumun malabsorpsiyonuna sekonder olduğu varsayılmaktadır (70). Ayrıca HLA-DR3 genotipindeki hastalarda diş mine bozukluklarının daha sık olduğu gösterilmiştir (71). Diş minesindeki bu bozukluklar kalıcı dişlerde meydana gelirse, glütensiz diyet tedavisine rağmen kalıcı olmaktadır.

Tekrarlayan aftöz stomatit (TAS), keratinize olmayan ağız mukozasında görülen küçük, oval ya da yuvarlak, bir yılda günler-aylar içinde tekrarlayan, genellikle ağrılı enflamatuvar ülserlerdir. Yapılan bir meta-analizde ÇH olan çocuklarda TAS'ın 4,3 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (72). Tekrarlayan aftöz stomatitin ÇH'nin doğrudan bir belirtisi mi yoksa malabsorpsiyona ikincil mi ortaya çıktığı tam olarak belirlenememiştir (73). Çölyak hastalığında tükürük, lökosit, mikrobiyom dengesinin etkilenecek ağız içi ekosistem dengesinin bozulması ile TAS'a yol açtığı tahmin edilmektedir. Ayrıca glütensiz diyet uyumu iyi olmayan hastalarda ağız mukozasında lökosit aktivitesinin arttığı ve bunun da TAS'a neden olduğu gösterilmiştir (74).

4.4.2.2.5. Kas-iskelet Sistemi İlişkili Durumlar

Çölyak hastalığında en sık görülen kas-iskelet sistem bulguları miyopati, artralji ve eroziv olmayan artrittir (75). Bu belirtilerin sıklığı %5-10 oranında bildirilmiştir. En sık tutulum ise diz eklemi olup bunu kalça ve ayak bileği tutulumu izlemektedir (6).

Juvenil idiopatik artritle çocuklarda ÇH görülme sıklığı %2-3 oranında olup normal popülasyona göre riskin arttığını bildiren çalışmalar vardır (76,77). Ancak riskin normal popülasyondan farklı olmadığı da bazı çalışmalarda gösterilmiştir (78-80).

4.4.2.2.6. Nöropsikiyatrik Belirti ve Bulgular

Çölyak hastalığı tanısı alan çocuklarda herhangi bir nöropsikiyatrik belirti ve bulgu görülme sıklığı %6-28 oranında bildirilmiştir. Baş ağrısı, ataksi, epilepsi, nöropati, miyopati, optik nörit, multifokal lökoensefalopati, otizm spektrum bozukluğu (OSB), dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), anksiyete, depresyon, davranış bozuklukları, yeme

bozuklukları gibi nöropsikiyatrik bozukluklar ile ÇH arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (81-84).

Çocuklarda ÇH’de en sık görülen nörolojik belirti baş ağrısıdır. Yeni tanı almış çocuklarda baş ağrısı sıklığı %20-30 oranında saptanmıştır. Daha nadir olarak da ataksi, nöropati ve epilepsi bildirilmiştir (85).

Çölyak hastalığında baş ağrısının malabsorpsiyona ikincil gelişen vitamin eksikliği, düşük magnezyum ve serotonin düzeyleri ile ilişkili olabileceği tahmin edilmektedir (86). Ayrıca patogeneizde proenflamatuvar sitokinlerin dengesizliği ve vasküler tonustaki değişimin de etkili olabileceği düşünülmektedir (87).

Çocuklarda ÇH’de periferik nöropati insidansı %0,1-7,4’tür (88,89). Çölyak hastalığında en sık görülen nöropati kronik, simetrik ve distal nöropatidir; ancak otonom nöropati, kronik enflamatuvar demiyelinizan nöropati (Guillain-Barre sendromu) ve mononöritis multipleks vakaları da bildirilmiştir (90). Nöropati bulguları olmadan EMG’de anlamlı değişiklikler saptanabileceği de gösterilmiştir (91). Nöropatiye malabsorpsiyonun ve otoimmünitenin neden olduğu düşünülmektedir (92).

Serebellar ataksi erişkin çölyak hastalarının %40’ında görülen sık bir bulgu iken çocuklarda sıklığı %0,068-1,79 oranında bildirilmiştir (93,94). Glüten ataksisi dengeyi, yürüyüşü ve göz hareketlerini etkileyen ilerleyici klinik tablodur. Erişkinlerin aksine çocuklarda serebellar atrofi son derece nadir görülmektedir. Serebellar atrofının çocuklarda daha nadir olması, çocukların glütene maruz kalma sürelerinin erişkinlerden daha kısa olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (95). Glütensiz diyetin ataksinin iyileşmesine etkisi değişkendir (96).

Çocukluk çağı ÇH’de epilepsi sıklığının 1,4 kat arttığı bildirilmiştir (97,98). Çalışmalarda konvülzyon olmadan da EEG’de bozukluklar saptandığı, anti-epileptik ilaçlar ve glütensiz diyetle düzelebildiği bildirilmiştir (91). Çölyak hastalığındaki lokalize epilepsi ile oksipital serebral kalsifikasyon arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (94,99). Yapılan bir çalışmada ÇH olan 2893 epilepsili çocuğun 7’sinde (%0,2) serebral kalsifikasyon saptanmıştır (89). Çölyak hastalığında serebral kalsifikasyon ve epilepsi birlikteliği ilerleyen dönemde ortaya çıkmakla birlikte erken dönemde bu hastalarda sadece epilepsi ile başvurduğu bilinmektedir. Bu nedenle ÇH’nin erken tanı ve tedavisi epilepsi riskini azaltabilir ve ilerleyen dönemlerde serebral kalsifikasyon gelişmesini engelleyebilir (100,101)

Çocuklarda ÇH’de yapılmış büyük bir kohort çalışmasında psikiyatrik bozukluk gelişme riskinde 1,4 kat artış olduğu bildirilmiştir (102). Patogeneizde immün disregülasyon, enflamasyon gibi faktörlerin neden olabileceği gibi, kronik hastalığa eşlik eden psikososyal rahatsızlıktan da kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir (68).

4.4.2.2.7. Cilt ve Sa Bulguları

Dermatitis herpetiformis (DH) erişkinlerde H’de iyi tanımlanmış ve nadir görülen bağırsak dışı bulgulardandır. Dirsek, diz, kalça ya da sırt gibi ekstansör yüzeylerde çok sayıda kaşıntılı, papüller ve veziküller ile karakterizedir. Biyopsi ile tanı konulur; biyopside nötrofil infiltrasyonu ve immünglobulin (İg) A depoları görölmektedir (103). Bulgular glütensiz diyet ile düzeltilmektedir (104).

Çocuklarda DH özellikle puberte sonrası dönemde bildirilse de, bebeklik döneminde de bildirilen olgular vardır; fakat tanıda DH sıklığı net olarak bilinmemektedir (105).

Alopesi areata kafa derisinde skar bırakmayan yamalı sa kaybıdır. Etiyopatogenezi tam bilinmese de kıl foliküllerine karşı gelişen T hücre aracılı bir otoimmün bir yanıt ile ilişkili olduğı düşünölmektedir. Çölyak hastalığı olan çocuklarda alopesi areata görölme sıklığı %0,7-%2 olarak bildirilmiştir. Glütensiz diyetin etkisi de halen tartışmalıdır (105). Vakaların yarısında glütensiz diyet ile 12-24 ayda saın tamamen tekrar çıktığı bildirilmiştir (106).

Çocuklarda H ile psöriazis, kronik ürtiker, atopik dermatit, hereditör anjionörotik ödem, vitiligo ilişkisi tam olarak belirlenememiştir ve klinik şüphe durumunda H taraması yapılması önerilmektedir (105).

4.4.3. Sessiz ölyak Hastalığı

Sağlıklı kişilerde aile taramasında ya da H ilişkili olabilecek durumlarda ya da hastalıklar nedeniyle yapılan tarama sırasında H saptanması durumu ‘sessiz H’ olarak tanımlanmaktadır. Bu olgularda H’ye özgül serolojik bulgular, doku grubu ve ince bağırsak biyopsi bulguları görölmektedir (27). Son yıllarda farkındalığın artması ve serolojik tanı yöntemlerinin gelişmesi ile sessiz H’nin görölme sıklığının sanılanın çok üzerinde olduğı fark edilmiştir. Çölyak hastalığı ile ilişkili durumlar ve hastalıklar Tablo 2’de gösterilmiştir. Bu grup hastalar buzdağının görünmeyen en büyük kısmını oluşturur (107). Yapılan çalışmalarda sessiz H’de aslında gözden kaçabilen belirtilerin olduğı ve glütensiz diyetle bu hastaların kendilerini daha iyi hissettikleri gösterilmiştir (7).

4.4.4. Potansiyel ölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı ile ilgili klinik bulgulara bakılmaksızın serolojik testlerin pozitif olduğı; ancak duodenal biyopsilerde histopatolojik değışikliklerin görölmemesi olarak

tanımlanır. Bu grup hastalar HLA DQ2/DQ8 gibi ÇH ile uyumlu doku gruplarına sahiptirler ve zamanla histopatolojik olarak da bulgu verebilirler (25). Bu ‘potansiyel hastalar’ çölyak olarak tedavi edilmezler; ancak tipik ÇH geliştirme riskinden dolayı belirli aralıklarla izlenmeleri gerekmektedir.

4.4.5. Latent Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı ile ilgili doku gruplarından birine sahip, enteropatisi olmayan ancak yaşamının bir döneminde gluten ilişkili enteropatisi olan grubu oluşturmaktadır. Bu hastalarda ÇH ilişkili belirti ve/veya özgül antikor pozitifliği olabilir ya da saptanmayabilir (7).

4.5. Çölyak Hastalığına Eşlik Edebilen Durumlar

Bazı genetik ve otoimmün/immün yetmezlik durumlarında ÇH görülme sıklığının arttığı ve bu hastalarda ÇH taraması yapılması gerektiği bildirilmiştir (Tablo 2)(7,108).

Çölyak hastalığı ve otoimmün hastalıkların birlikteliği ile ilgili çalışmalar; ÇH’de otoimmün hastalık prevalansının arttığını, otoimmün hastalığı olan bireylerde de topluma göre ÇH’nin daha sık görüldüğünü göstermektedir. Bunun nedenleri incelendiğinde her iki grup hastalığında genotipik alellerin ve çevresel tetikleyicilerin benzerliğinden olabileceği öne sürülmüştür (109). Çocuklarda otoimmün hastalıklardan Tip 1 DM, otoimmün tiroidit, otoimmün hepatit ve selektif İgA eksikliği varlığında ÇH taraması önerilmektedir (108,110).

Tip 1 DM, genetik olarak duyarlı bireylerde gelişen ve insülin üreten β hücrelerinin yıkımıyla sonuçlanan, T hücre aracılı bir glandüler otoimmün hastalıktır. Çölyak hastalığı olan çocuklarda Tip 1 DM sıklığı %4,5-7,4 oranında bildirilmiştir (111). Çölyak hastalığı ve Tip1 DM ortak HLA genotipine (HLA DQ2 ve HLA DQ8) sahiptir. HLA DQ2 homozigot Tip1 DM hastalarının %33’ünde doku transglutaminaz pozitifliği mevcutken, HLA-DQ2 ve DQ8 taşımayan Tip1 DM’li hastalarda sadece %1 antikor pozitifliği mevcuttur (112). Sık hipoglisemi atakları, insülin ihtiyacında azalma Tip1 DM’li hastalarda ÇH açısından değerlendirilmelidir (113).

Otoimmün tiroiditlerden Hashimoto tiroiditi iyot eksikliği olan bölgelerde edinsel hipotiroidizmin en yaygın nedeni olup pediatrik yaşta görülme sıklığı %3 civarındadır. Diğer bir otoimmün tiroidit olan Graves hastalığı ise yaklaşık 1:5000 prevalans ile pediatrik yaşta hipertiroidizmin en yaygın nedenidir; insidans yaşla birlikte giderek artar ve ergenlik döneminde 3:100.000 adolesan/yıl’a varan bir zirveye ulaşır (114). Çocuklarda ÇH ile otoimmün tiroidit birlikteliği %2 ila %7,8 arasında olup, genel popülasyondan yaklaşık üç kat

fazla sıklıkta olduğu gösterilmiştir (115). Bu ilişkiyi açıklamak için iki hipotez öne sürülmüştür. Birincisi ÇH ile otoimmün tiroiditin ortak genleri paylaşması; ikincisi ise glütenin ÇH’de bağırsak bariyer bütünlüğünün bozulması ile immün yanıt oluşturmaktadır (116,117). Otoimmün tiroidit olan çocuklarda ÇH sıklığının 6-7 kat artmış olduğu gösterilmiştir (118). Bu hastalardan hipertiroidili hastalarda ÇH sıklığı %2,6 iken hiportiroidili hastalarda %1,4’tür (118,119).

Otoimmün hepatit ile izlenen çocuklarda ÇH sıklığı %5-10 olarak bildirilmiştir (120).

Selektif İgA eksikliği normal serum İgM ve İgG düzeylerinin varlığında ve saptanabilir serum İgA düzeyinin yaş standartlarının iki standart sapma altında olması olarak tanımlanmaktadır (121). Çölyak hastalarında İgA eksikliği prevalansı %2-8 olup bu oran genel popülasyondan 10-15 kat yüksektir (122).

Bazı genetik hastalıklarda ÇH görülme sıklığının normal popülasyona göre daha yüksek olduğu bilinmektedir (Tablo 2). Down sendromu, Turner sendromu ve Williams sendromu varlığında ÇH taraması yapılması önerilmektedir (123).

Tablo 2. Çocuklarda çölyak hastalığı birlikteliği olan durumlar (111, 115, 120, 122, 123)

	%
Otoimmün hepatit	5-10
Tip 1 diyabet mellitus	4,5-7,4
Otoimmün tiroidit	2-7
Down sendromu	3,2-10,3
Turner sendromu	4,5-6,4
Williams sendromu	9,5-10,8
Selektif immunglobulin A eksikliği	2-8

4.6. Çölyak Hastalığında Tanı

Çölyak hastalığında klinik belirti ve bulguların geniş bir yelpazede ortaya çıkabileceğinin bilinmesi ve hiçbir belirti olmasa da birlikteliğinin sık görüldüğü durumların farkındalığı tanı için son derece önemlidir. Çölyak hastalığı düşünüldüğünde tarama için yapılan ilk basamak tetkik serolojik testlerdir. Çölyak hastalığı ilişkili klinik ve laboratuvar bulgular varlığında yapılan ince bağırsak biyopsisinde destekleyici bulguların görülmesi ÇH tanısı için son derece değerlidir. Ekonomik ve sosyal sorunlara neden olabilmesi ve tedavisinin ömür boyu devam etmesi nedeniyle tanısı kesin olmalıdır (107).

4.6.1. Serolojik Testler

Çölyak hastalığı düşünüldüğünde tarama için ilk basamakta serolojik testler kullanılmaktadır. Serolojik testlerde barsak mukozasındaki endomisyum, retikülin, transglutaminaz gibi yapısal proteinlere ve besinlerdeki proteinlere (glütene) karşı oluşan antikorlara bakılmaktadır (124). Bu antikorlar antigliadin antikor (AGA) İgA/İgG, anti-endomisyum antikor (EMA) İgA/İgG, doku transglutaminaz antikor (dTG) İgA/İgG, deamide gliadin peptid (DGP) antikor İgA/İgG'dir. Çölyak hastalığında kullanılan serolojik testlerin duyarlılığı ve özgünlüğü Tablo 3'te verilmiştir (125). Yapılan çalışmalar EMA ve dTG İgA tipi antikorlarının AGA İgA ve İgG antikorlara karşı üstün olduğu gösterilmiştir (126). Antigliadin antikorlarının ÇH tanısında kullanımı artık önerilmemektedir.

Tanısal testler hastalar glüten içeren diyet almaktayken yapılmalıdır ve olası İgA eksikliği göz önünde bulundurulmalıdır. Serum total İgA düzeylerine bakılarak İgA eksikliğinin dışlanması gereklidir. İmmünglobulin A eksikliğinde (serum İg A düzeyi < 0,2 g/L) özellikle İg G sınıfı antikorların bakılması tercih edilmelidir.

Tablo 3. Çölyak hastalığında kullanılan serolojik testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü (127, 128)

Antikor tipi	Özgüllük (%)	Duyarlılık (%)
Doku transglutaminaz İg*A	95-100	90-100
Doku transglutaminaz İg G (İg A eksikliği olanlarda)	91-93	84-97
Anti-endomisyum İg A	98-100	93-100
Anti-deamide İg A	91-95	80-91
Anti-deamide İg G	86-98	88-95
Anti gliadin İg A	72-100	52-100
Anti gliadin İg G	47-94	83-100

*İg:İmmünglobulin

Çölyak hastalığı tanısında immüno Floresan yöntemi ile bakılan EMA testi son derece duyarlıdır (107). Ancak EMA; maymun özofagusunun ya da insan umbilikal kordunun substrat olarak kullanıldığı, maliyeti yüksek ve yorumlanmasının özel eğitimli laboratuvar elemanı gerektirmesi nedeni ile artık ilk basamak test olarak tercih edilmemektedir. Doku transglutaminaz antikorları ELİSA, immünokromatografi yöntemi gibi farklı yöntemlerle çok hızlı ve kolay sonuç verir. Ayrıca testin ucuz ve güvenilirliğinin yüksek olması nedeniyle taramada kullanılan ilk testtir (7). Doku transglutaminaz antikorlarının titresi ile villüs atrofisinin şiddeti arasında ilişki olduğu gösterilmiş. Normalin 10 katının üzerinde dTG antikor düzeyinin villüs atrofisini daha iyi gösterdiği bildirilmiştir (129,130).

Doku transglutaminaz antikorları ve EMA'nın tam ekspresyonu 2-3 yaşından sonra olduğu için daha küçük yaş gruplarında bu testlerin tanısal sensitivitesi düşüktür (131). İki yaş

altındaki hasta grubunda DGP antikorların tanısallık değeri dTG ve EMA'ya göre daha iyidir. Bu nedenle ÇH özgün antikorları negatif; ancak klinik olarak ciddi şüphe duyulan iki yaş altındaki hastalarda DGP antikorlarının kullanımı önerilmektedir (7).

4.6.2. Doku Grubu İncelemesi

Doku tiplendirilmesi ÇH tanısından çok hastalığın dışlanması büyük öneme sahiptir. HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 ÇH gelişimi için öngörü değeri düşük olup yaklaşık %54 özgüllüğe sahiptir. Ancak bu doku gruplarının duyarlılığı %96 olup her iki allel negatif olan bireylerde ÇH görülme olasılığı son derece düşüktür (132,133)

ESPGHAN'ın 2020 son güncellemesinde tarama olarak yaşa bakılmaksızın serum İgA düzeyi ve dTG-İgA düzeyi birlikte bakılmasını önerilmektedir. İmmünglobulin A düşüklüğünde, DGP, EMA ve dTG'nin İgG grubu testlerinin ikinci basamak olarak kullanılmasını önerilmektedir. Doku transglutaminaz İgA antikor düzeyi üst sınırın 10 katının üstünde tespit edilen hastalarda, aileler biyopsi yapılmadan tanı konulmasını kabul ederse, EMA-İgA ile tanının doğrulanması önerilmektedir. ESPGHAN'ın 2012 klavuzunda, biyopsi yapılmadan sadece seroloji ile ÇH tanısı almış hastaların tanısını güçlendirmek için HLA-DQ2/DQ8 bakılması önerilirken; 2020 güncellemesinde, seroloji ile tanı almış olan hastalarda HLA-DQ2/DQ8 bakılması mutlak kriter olarak kabul edilmemektedir (7,108)

4.6.3. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi

Çölyak hastalarında glütensiz diyetle başlamadan önce, histopatolojik değerlendirme için yapılan özofagogastroduodenoskopiye bulbus ve duodenum 2. kısmında mukozada ödem, duodenal kıvrımlarda azalma, mukozada nodülerite, taraklanma, tüllenme ya da çatlamış toprak görünümü olabilir. Hastaların %70'inde yamalı tutulum olabileceğinden bulbusdan en az iki farklı yerden ve duodenum 2. kısmından en az dört farklı yerden çoklu biyopsi alınmalıdır (108).

4.6.4. Histopatoloji

Çölyak hastalığı tanısında klinik ve laboratuvar bulgular varlığında ince bağırsak biyopsisinde destekleyici bulguların saptanması son derece değerlidir. Histopatolojik olarak ilk sınıflandırma 1992 yılında Dr. Marsh tarafından yapılmıştır (134). Bu sınıflandırma 1999 yılında Oberhuber tarafından modifiye edilmiştir. Modifiye Marsh sınıflandırılması Tablo 4'te

gösterilmiştir. Bu sınıflandırma intraepitelyal lenfositoz, kript hiperplazisi (artmış epitel hücre çoğalmas ile uzamış ve dallanmış kriptler), villus atrofi ve villus/kript oranına göre yapılmıştır. Marsh tip 0 normal bağırsak mukozasını temsil ederken, Marsh tip 1’de sadece intraepitelyal lenfositoz (İEL) görülmektedir. İntraepitelyal lenfositoz Oberhuber kriterlerine göre her 100 enterosit için 40’dan fazla lenfosit saptanması olarak tanımlanırken, Corazza sınıflamasında her 100 enterosit için 25’den fazla lenfosit saptanması olarak tanımlanmıştır ve son dönemlerde > 25 olması anlamlı kabul edilmektedir. Marsh tip 2’de İEL artışına kript hiperplazisi eklenmiştir. Bu bulgulara villus atrofinin eklenmesi ile tanımlanan Marsh tip 3 ise atrofinin derecesine göre kendi içinde ayrılmaktadır. Marsh Tip 3a kısmi villöz atrofi olup villuslar kısalmış ve küntleşmiştir, Marsh Tip 3b subtotal atrofi olup villuslar belirgin atrofiktir, Marsh Tip 3c ise total atrofi olup tamamen villus kaybı vardır (135-137).

Bu sınıflandırmaya göre klinik ve laboratuvar bulgular varlığında Marsh Tip 2 ve üzerine ÇH tanısı konularak glütensiz diyet başlanmaktadır. Histopatolojik incelemede saptanan bu bulgular ÇH’ye özgül değildir; immün yetmezlikler, Crohn hastalığı, eozinofilik gastroenterit gibi hastalıklarda da görülebileceğinden tanıda klinik ve seroloji de göz önünde bulundurulmalıdır (138).

Günümüzde dTG-İgA düzeyi üst sınırın 10 katının üstünde olduğunda biyopsi yapılmadan ÇH tanısı konulması önerilse de, serolojik testlerin duyarlılığının yüksek olmasına rağmen çalışılan kitlerin güvenilirliği göz önünde bulundurulmalıdır. Çünkü tanı konulan hastaların glütensiz diyetle ömür boyu uymaları gerekmektedir. İmmünglobulin A eksikliği olan hastalarda İgG serolojisi pozitif olsa dahi mutlaka biyopsi yapılması önerilmektedir (108).

Tablo 4. Modifiye Marsh-Oberhuber evrelemesi (8)

	İntraepitelyal lenfosit	Kript yapısı	Villus yapısı	Villus/kript oranı
Marsh 0	Normal	Normal	Normal	≥ 3
Marsh 1 (İnfiltratif)	İntraepitelyal lenfositoz	Normal	Normal	≥ 3
Marsh 2 (Hiperplastik)	İntraepitelyal lenfositoz	Kript hiperplazisi	Normal	≥ 2 ila <3
Marsh 3 (Atrofik)	İntraepitelyal lenfositoz	Kript hiperplazisi	Villöz atrofi	
Marsh 3a	İntraepitelyal lenfositoz	Kript hiperplazisi	Kısmi villöz atrofi	≥ 1 ila <2
Marsh 3b	İntraepitelyal lenfositoz	Kript hiperplazisi	Subtotal villöz atrofi	$\geq 0,5$ ila <1
Marsh 3c	İntraepitelyal lenfositoz	Kript hiperplazisi	Total villöz atrofi	$<0,5$

4.6.5. Çölyak Hastalığı Tanısında ESPGHAN'ın Önerdiği Puanlama Sistemi

ESPGHAN, 2012'de ÇH tanısı için tanı sırasındaki belirtiler, serum antikorları, HLA doku grubu, histopatolojik bulguları içeren bir puanlama sistemi geliştirilmiştir ve bu puanlama sistemine göre 4 puan ÇH tanısı için yeterlidir (Tablo 5).

Tablo 5. Çölyak hastalığı tanısında ESPGHAN'ın önerdiği puanlama sistemi

Belirtiler	Puan
Malabsorpsiyon sendromu	2
ÇH ile ilgili diğer belirtiler ya da Tip 1 DM ya da 1. derece yakınlarında ÇH varlığı	1
Belirtisiz	0
Serum antikorları	
EMA pozitifliği ve/veya dTG antikorların normalin üst sınırından 10 kat yüksek olması	2
dTG antikorların düşük pozitifliği veya izole DGP antikor pozitifliği	1
Serolojik testler yapılmamış	0
Serolojik testler yapılmış ancak tüm ÇH'ye özgü antikorlar negatif	-1
HLA	
Tam HLA-DQ2 (cis ya da trans) veya HLA DQ8 heterodimerlerinin pozitifliği	2
HLA yapılmamış ya da %50 HLA DQ2 pozitifliği (sadece HLA-DQR1-0202)	1
HLA DQ2 ve HLA DQ8 negatifliği	0
Histoloji	
Marsh 3b ya da 3c (subtotal villus atrofi, düz mukoza)	2
Marsh 2 ya da 3a ya da Marsh 0-1 ve bağırsak dokusunda dTG antikorların pozitifliği	1
Marsh 0-1 ya da biyopsi yapılmamış	0

4.7. Çölyak Hastalığında Tedavi

Çölyak hastalığının tedavisi yaşam boyu glütensiz diyetdir. Glütensiz diyet tipik ÇH, atipik ÇH ve sessiz ÇH'de başlanmaktadır. Tanı kesinleştikten sonra diyetten gluten çıkartılır. Glütensiz diyetle buğday, arpa, çavdar içeren her türlü besin maddesi yasaklanır. Yulaf, çölyak hastaları için çoğunlukla güvenilirdir; ancak bu hastaların %5'i yulafa da duyarlı olabilir. Bu nedenle en az bir yıllık glütensiz diyet ve serolojik düzelme sonrasında, kontaminasyon olmadığı kesin olarak bilinen yulafın kullanılması önerilmektedir. (139). Zararlı etkilere neden olmadan tüketilebilecek gluten miktarı tartışmalıdır; ancak yapılan çalışmalar günde 10 mg'ın altında gluten alımının çoğu hastada hasara neden olmayacağını göstermektedir (140). Dünya Sağlık Örgütü' ile 'Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Organizasyonu' (Food and Agriculture Organisation of the United Nations, FAO) tarafından 2008 yılında uluslararası standartların belirlenmesi ve gıda güvenliği için oluşturulan **Kodeks Alimentarius Standartları** (The Codex Alimentarius Standard, CODEX STAN 118-1979), **Gıda ve İlaç Uygulamaları** (Food and Drug Administration, FDA, FR Doc 2013-18813) ve **Avrupa Komisyonu** (European Commission, Regulation EC 41/2009) tarafından ' ≤ 20 ppm

(parts per million) glüten içeren' yani 'ürünün kilogramı başına ≤ 20 mg glüten içeren besinler' glütensiz ürün olarak tanımlamıştır (141,142) .

Glütensiz beslenme hem glüten içermeyen doğal besinler (et, süt, yumurta, işlenmemiş kabuklu yemişler, kurubaklagiller, mısır, pirinç, meyve ve sebzeler gibi), hem de glütensiz olarak hazırlanan ve etiketlenen ürünler ile sağlanmaktadır, bu ürünlerin temel tahılları mısır ve pirinçtir.

Glütensiz diyet başlandıktan birkaç hafta sonra klinik bulgular düzelir. İnce barsak mukozasının iyileşmesi ve tanıda pozitif olan antikorların negatifleşmesi de yaklaşık bir yılda gerçekleşmektedir (9). Hastaların diyetle uyumunun takibinde klinik cevap ve serolojik testlerden yararlanılır. Bir yıllık sıkı glütensiz diyetle rağmen klinik, serolojik veya histopatolojik olarak iyileşmenin olmaması tedaviye cevapsızlık olarak değerlendirilir. Çölyak hastalığı tanısı alan hastaların %20'sinde tedaviye yanıtızsızlık görülmüştür ve tedaviye yanıtızsız bu olguların %36'sında yanlışlıkla glütene maruz kaldıkları tahmin edilmektedir (143). Diğer nedenler ise laktoz intoleransı, pankreas yetmezliği, irritabl bağırsak sendromu, ince bağırsakta bakterilerin aşırı çoğalması ve refrakter ÇH'dır (144). Refrakter ÇH çocukluk çağında çok nadir görülmekle birlikte; 6-12 ay glütensiz diyetle rağmen malabsorpsiyon bulgularının düzelmemesi ve villöz atrofinin devam etmesi durumunda düşünülmelidir (145). Tip1 refrakter ÇH'de, çölyak hastalarında görülen intraepitelyal lenfosit infiltrasyon varken; Tip2 refrakter ÇH'de, fenotipik olarak anormal T hücre infiltrasyonu olup T hücreli lenfomaya ilerleme riskinden dolayı kötü prognoz ile ilişkilidir. Bu grup hastada glütensiz diyetle ek olarak sistemik steroid tedavisi ve immünsupresif ilaçlar kullanılabilir; ancak bu tedavilerin etkili olduğuna dayalı kanıta dayalı veri kısıtlıdır (144).

Çölyak hastalığında glütensiz diyet oldukça zorlayıcıdır, genel olarak hastaların %42-91'inin diyetle tam uyduğu bildirilse de, çocukluk çağında bu oran %30-95 olarak bildirilmiştir (146,147). Çölyak hastalığının altta yatan moleküler mekanizmasının anlaşılması ile yaşam kalitesini iyileştirebilecek glütensiz diyetle alternatif yeni tedavi arayışları devam etmektedir. Bu alternatif tedavi stratejileri üç patojenik faktörü hedeflemektedir. Bunlar çevresel faktörler (glüten), genetik faktörler ve anormal bağırsak geçirgenliğidir (148). Bu tedavilerden biri; doku transglutaminaz inhibitörü kullanarak HLA-DQ2 veya DQ8 ile antijen sunumunu engellemek veya monoklonal antikorlar ile proenflamatuvar sitokinleri inhibe etmektir (149). İmmün baskın gliadin peptitlerinde yüksek miktarda bulunan prolin rezidüleri sindirim proteazlarına dirençlidir. Bu peptidlerin lamina propriaya ulaşmasını engellemek için prolin bölgelerini ayırabilen prolyl endopeptidazların kullanımı ÇH için umut verici tedavilerdir (150). Bir diğer alternatif tedavi ise oktapeptid (AT-1001)'dir. Vibrio cholerae tarafından salgılanan Zonula occludens toksini (ZOT) intestinal epitelindeki sıkı paraselüler

bileşikleri açar. Çölyak hastalarında da hasara uğramış intestinal epitelden ZOT'a benzer, paraselüler bileşikleri açan zonulin adında protein salgılanır. ZOT/zonulin reseptörlerini bloke eden, paraselüler bileşikleri koruyan AT-1001 ÇH 'nın tedavisinde en umut verici ajanlardan birisidir (151).

4.8. Çölyak Hastalığında İzlem ve Komplikasyonlar

Tanı almış çocukların belirli aralıklar ile yakınmaları, büyüme ve gelişmeleri, fizik muayene bulguları, diyetle uyumları değerlendirilmelidir. Yaşam boyu sürecek bu izlem ile komplikasyonlar önlenerek mortalite azaltılabilir (152).

Hastalığın prognozu doğrudan glütensiz diyetle uyum ile ilgilidir. Tedavi edilmemiş geç tanı almış veya glütensiz diyetle uyumu iyi olmayan ÇH olan çocuklarda komplikasyon olarak malnutrasyon, anemi, rikets, osteopeni/osteoporoz, kırık, çölyak krizi, boy kısalığı, amenore, puberte gecikmesi, karaciğer fonksiyon bozuklukları, epilepsi, ataksi, cilt ve deri bulguları, psikiyatrik hastalıklar, intestinal T hücreli lenfoma görülebilir. T hücreli lenfoma ilerleyen dönemlerde özellikle erişkin yaşta görülen ve en kötü prognozlu komplikasyondur. Ayrıca gastrointestinal sistemde adenokarsinom gelişme riski de bulunmaktadır (153).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda 01.01.2006-30.06.2021 tarihleri arasında ÇH tanısı alan ve bu tanı ile izlemi devam eden hastalar, 'K90.0' ICD kodu ile hastanemizin bilgi işlem sistemi olan Avicenna programından geriye dönük olarak tarandı.

5.1. Hasta Seçimi

Altı ay-18 yaş arasında ÇH tanısı almış olan ve en az 1 yıl süre ile bilim dalımızda izlemi olan hastalar çalışmaya alındı. Olgular tekrar ÇH tanı kriterleri açısından gözden geçirildi ve 2012 ESPGHAN önerilerine göre; ÇH özgül antikor pozitifliği, HLA DQ2 ve/veya DQ8 varlığı, ince bağırsak histopatolojik incelemesinde karakterisitik değişiklikler olması (Marsh Tip 2 ve Tip 3) durumunda çalışmaya dahil edildi (7).

Tanıda ince bağırsak biyopsisi yapılmamış olan ya da histopatolojik olarak ince barsak mukoza bulguları Marsh Tip 0 ve Tip 1 olarak değerlendirilen hastalar, tanı ya da izlemde hastane kayıt sisteminde yetersiz veri olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

5.2. Çalışmanın Yöntemi

Hastaların tanı sırasındaki demografik verileri, klinik, laboratuvar, endoskopik ve histopatolojik bulguları, izlemdeki yakınmaları, glütensiz diyetle uyumu, fizik inceleme bulguları, antropometrik ölçümleri ve laboratuvar değerleri yapılandırılmış bir form üzerinden kaydedildi (Tablo 7).

5.2.1.Öykü ve Fizik İnceleme

Hastaların tanı anında yaşları, cinsiyetleri, başvuruda yakınma olup olmadığı, varsa başvuru yakınmaları ve bunların süresi kaydedildi. Ayrıca gastrointestinal sistem ilişkili ve bağırsak dışı yakınmaların izlemde düzelip düzelmediği, düzelme süresi, düzeldikten sonra tekrarlayıp tekrarlamadığı, tüm bu sürecin glütensiz diyetle ilişkisi kaydedildi. İzlemde ayrıca glütensiz beslenme ile düzelmiş olan ya da yeni ortaya çıkan bir belirti ve/veya bulgunun olup olmadığı değerlendirildi (Tablo 7).

Tanı ve izlemde olguların boyu, vücut ağırlığı, üç yaş altında olanları baş çevresi ölçümleri ve sistemik muayenede saptanan patolojik bulgular kaydedildi (Tablo 7). Vücut kitle indeksi

(VKİ) vücut ağırlığının (kg) boyun karesine (m²) bölünmesi ile hesaplandı. Hastaların antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Antropometri programı [WHO Anthro, WHO Anthro Plus] kullanıldı. Cinsiyetlerine uygun olarak yaşa göre boy, yaşa göre ağırlık ve VKİ z skorları hesaplandı (154). Yaşa göre boy z skorunun -2 SDS'den düşük olması “boy kısalığı”, yaşa göre ağırlık z skorunun -2 SDS'den düşük olması “düşük kilolu”; VKİ z skorunun -2 SDS'den düşük olması “zayıf”, 5 yaşından küçük çocuklarda VKİ z skorunun +2 SDS ve +3 SDS arasında olması “aşırı kilolu”, +3 SDS'den büyük olması “şişman (obez)”, 5 yaşından büyük çocuklarda VKİ z skorunun +1 SDS ve +2 SDS arasında olması “aşırı kilolu”, +2 SDS'den büyük olması “şişman (obez)” olarak tanımlandı (155-157).

5.2.2. Laboratuvar

Hastaların laboratuvar bulguları tanı anında ve izlemlerinde yıllık olarak hasta formuna kaydedildi (Tablo 7).

Hastaların lökosit sayısının yaş ve cinsiyete göre +2 SDS'den yüksek olması lökositoz, -2 SDS'den düşük olması lökopeni olarak tanımlanmıştır (158). Anemi ve mikrositoz tanımlaması DSÖ'ye göre yapıldı (Tablo 6) (159). Trombosit sayısının <150.000/mm³ olması trombositopeni, >450.000/mm³ olması trombositoz olarak kabul edildi.

Tablo 6. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre anemi ve mikrositoz için hemoglobin ve ortalama eritrosit hacmi alt değerleri

Yaş/Cinsiyet	Hemoglobin (g/ dl)	Ortalama eritrosit hacmi (fL)
6-59 ay	<11	<72
5-11 yaş	<11,5	<76
12-14 yaş	<12	<78
>15 yaş kadın	<12	<78
>15 yaş erkek	<13	<78

Demir eksikliği; aktif enfeksiyonu olmayan ve CRP düzeyi normal olan 5 yaş ve altı hastalarda ferritin düzeyi <12 µg/L, 5 yaş üstü hastalarda ise <15 µg/L olarak tanımlanmıştır (160). Normal folat düzeyi 5-20 ng/ml olup, folat eksikliği <3 ng/ml olarak kabul edilmiştir. Vitamin B12 düzeyinin ise <200 pg/mL olması vitamin B12 eksikliği olarak

değerlendirilmiştir (161). 25 OH-D düzeyinin 20 ng/ mL altında olması vitamini D yetersizliği olarak tanımlanmıştır (162).

Tanı ve izlemde immünglobulinler yaşa göre değerlendirildi. Yaşa göre immünglobulin değerleri -2 SD altında kalanlar immünglobulin düşüklüğü olarak kabul edildi (163).

Hasta verilerinden tanı sırasındaki ve izlemde bakılan dTG-İgA ve total İgA düşüklüğünde dTG-İgG, şüpheli durumda istenmiş olan EMA ve deamide-gliadin İgA ve İgG düzeyleri kaydedildi. Serum total İgA düzeyi yaşa göre normal olan hastalarda dTG -İgA ile, İgA düşüklüğü olan hastalarda dTG -İgG ile takip edildi. Tanıda dTG-İgA negatif olup EMA pozitif olanlar EMA ile izlendi. İzlemde bakılan serolojik testlerin negatif olması durumunda hastalar ‘glütensiz diyetle uyumlu’ olarak değerlendirildi. Hipogammaglobulinemisi nedeniyle tanıda seroloji negatif olan hastalarda ise glütensiz diyetle uyumda sözel beyan esas alındı.

Hastaların tanı esnasındaki kemik mineral dansitesi (KMD) Dual Energy X-ray Absorbsiometry (DEXA) yöntemi ile alansal kemik mineral dansitesi (aKMD) (g/cm²) değerleri ölçüldü. Yaşa ve cinsiyete göre z-skorum Türkiye Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma derneğinin geliştirdiği Child Metrics uygulaması ile hesaplandı (164). KMD z-skoru ≤ -2 olması ‘düşük kemik mineral dansitesi’, KMD düşüklüğü ve kırık öyküsü olması osteoporoz olarak değerlendirildi (1).

Tanı anında yapılan endoskopik değerlendirmeler geriye dönük incelendi. Bulbus ve duodenuma ait normal görünüm, ödem, ülser, nodülerite, taraklanma ve çatlamış toprak manzarası gibi bulgular kaydedildi. Histopatolojik olarak özofagus ve mide bulguları; normal mukoza ya da özofajit, gastrit, Helikobakter pilori pozitifliği için kaydedildi. İnce bağırsak histopatolojik bulguları ise modifiye Marsh-Oberhuber kriterlerine göre değerlendirildi (165).

Tablo 7. Tanı ve izlemde bağırsak dışı belirti ve bulguları değerlendirme formu

	Tanı sırasında	Düzelme zamanı	İzlemde bozukluk ortaya çıktı mı?	Bozulma zamanı ve diyetle uyum	İzlemde düzelme zamanı ve diyetle uyum
<i>GI belirti ve bulgular</i>					
Kronik ishal					
Tekrarlayan karın ağrısı					
Tekrarlayan kusma					
Tedaviye dirençli kabızlık					
Dispeptik yakınmalar (varsa açıklayınız)					
Diğer					
<i>Bağırsak dışı bulgular</i>					
Kilo kaybı					
Kilo alamama					
Zayıflık					
Boy kısalığı					
Puberte gecikmesi					
Halsizlik					
Kansızlık					
Eklem ağrısı					

Kas ağrısı					
Tekrarlayan aftöz stomatit (RAS)					
Kırık öyküsü					
Psikiyatrik (anksiyete, depresyon, DEHB...)					
Nörolojik bozukluk (ataksi, epilepsi..)					
Cilt bulguları					
Alopesi					
Karaciğer enzim yüksekliği					
Dişlerde bozukluk					
Diğer					
<i>Eşlik eden hastalıklar</i>					
Tip 1 DM					
Otoimmün tiroidit					
Otoimmün hepatit					
Selektif İgA eksikliği					
Sendrom					
Diğer					
	Tanıdaki ölçümler	Düzelme zamanı	İzlemde bozukluk ortaya çıktı mı?	Bozulma zamanı ve diyetle uyum	İzlemde düzelme zamanı ve diyetle uyum
<i>Fizik inceleme</i>					
Vücut Ağırlığı/ SDS					
Boy /SDS					
Baş Çevresi/ SDS					
Vücut kitle indeksi / SDS					
Patolojik bulgular					
<i>Laboratuvar</i>					
Hemoglobin					
Ortalama eritrosit hacmi					
Beyaz küre					
Trombosit					
Açlık kan şekeri					
Alanin aminotransferaz					
Aspartat aminotransferaz					
Gama glutamil transferaz					
Alkalen Fosfataz					
Total /Direkt Bilirubin					
Total protein					
Albümin					
Kreatin Kinaz					
Aktif parsiyel tromboplastin zamanı					
Total İgA düzeyi (yaşa göre)					
Doku Transglutaminaz İgA					
Doku Transglutaminaz İgG					
Anti Endomisyum Antikor					
C-reaktif protein					
Ferritin					
Vitamin B12					
Folat					
Çinko					
Vitamin A					
Vitamin E					
Vitamin D					
Tiroit Stimulan Hormon/ serbest T4					
Tiroit peroksidaz antikor					
Tiroglobulin antikor					
Anti Nükleer Antikor/Düz Kas Antikor/Karaciğer-Böbrek Mikrozomal Antikor					
İgG/İgM					
Kemik mineral yoğunluğu (yaşa göre z-skor)					
Diğer					

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 07.07.2021 tarihinde İ6-451-21 numaralı kararla onaylanmıştır.

5.3. İstatistiksel Analiz

Test ve ölçeklerin değerlendirilmesinde istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows 22.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Anlamlılık sınırı olarak $\alpha=0.05$ alınmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için verilerin normal dağılıma uygunluk durumuna göre ortalama $\pm$ standart sapma ya da ortanca (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler için ise frekans (yüzde) olarak verilmiştir. Kategorik verilerin analizinde Ki-Kare veya Fisher'ın Exact Testi, sürekli verilerin analizinde grup sayısı ve test normalite varsayımlarının sağlanma durumuna göre Student t-testi/Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin birlikte değişimini incelemek amacıyla Kendall's tau B testi kullanıldı.

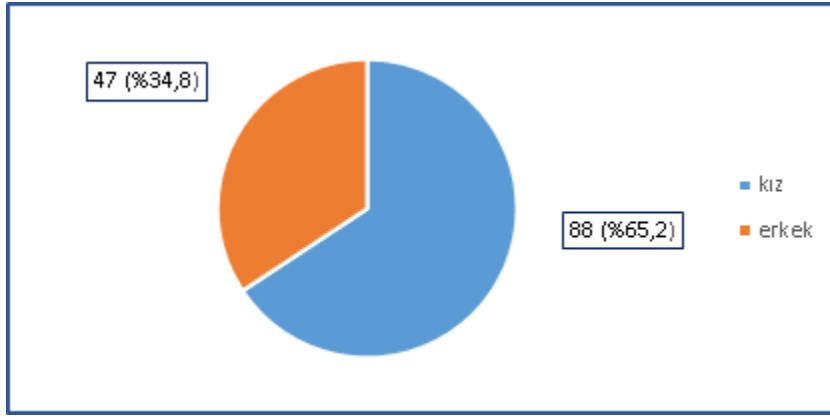
6. BULGULAR

6.1. Çölyak Tanısı Alan Hastaların Başvuru Bulguları

6.1.1. Çölyak Hastalarının Başvurudaki Demografik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 135 hastanın ortalanca yaşı 8 yıl (7ay-17yıl) olup, 88'i (%65,2) kızdı (Şekil 2). Kızlar ve erkekler arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $8,27 \pm 4,2$ yaş, $7,49 \pm 3,8$ yaş) ($p=0,27$).

Hastaların 10'u (%7,4) 6-24 ay, 23'ü (%17) 2-5 yaş, 81'i (%60) 5-12 yaş aralığında olup, 21'i (%15,6) 12 yaşından büyüktü.



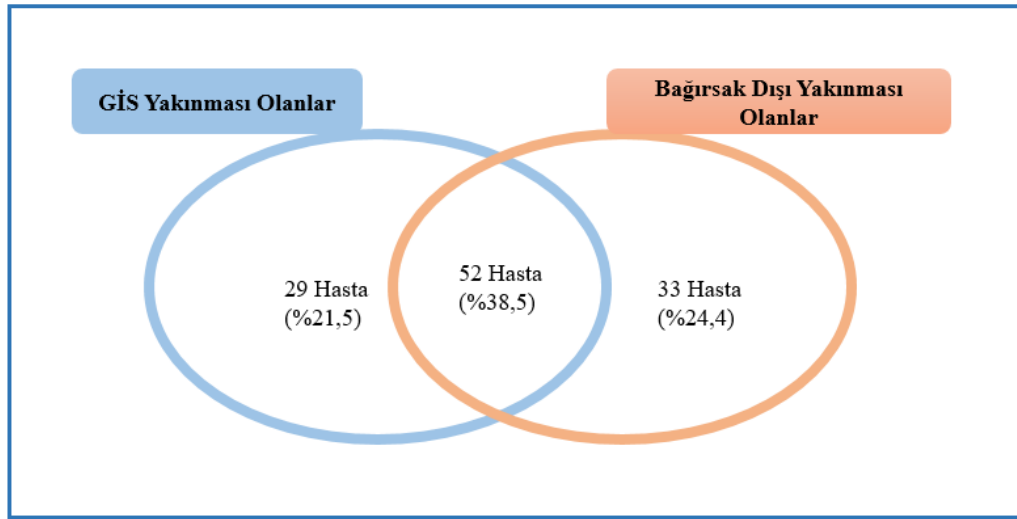
Şekil 2. Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı

6.1.2. Hastaların Başvuru Belirtileri

Hastaların %84,4'ünün ($n=114$) başvuruda en az bir yakınması vardı (Tablo 8). Bu hastaların %21,5'inde ($n=29$) sadece gastrointestinal (Gİ) yakınmalar, %24,4'ünde ($n=33$) sadece bağırsak dışı belirti ya da bulgu, %38,5'inde ($n=52$) hem gastrointestinal hem de bağırsak dışı belirti ya da bulgu mevcuttu (Şekil 3).

Hastaların yakınmaları başladıktan sonra tanıya kadar geçen süre ortalanca 7 ay (0-120 ay) idi. Başvuru yaşı ile yakınma süresi arasında pozitif korelasyon saptandı ($p= 0,014$).

Başvuruda hastaların 21'inde (%15,5) herhangi bir yakınma yoktu. Sekiz hasta tip 1 DM, 7 hasta birince derece yakınında ÇH, 4 hasta İg A düşüklüğü, 1 hasta otoimmün hepatit, 1 hasta kemik yaşı iki yıldan daha fazla geri olduğu için ÇH için taranmıştı.



Şekil 3. Hastaların başvuru belirtilerine göre dağılımı

Tablo 8. Hastaların başvuru belirtileri

Belirti	Hasta Sayısı (%)
Gastrointestinal Belirti	81 (60)
Tekrarlayan karın ağrısı	46 (34,1)
Kronik ishal	32 (23,7)
Tedaviye dirençli kabızlık	18 (13,3)
İştahsızlık	15 (11,1)
Tekrarlayan kusma	14 (10,4)
Dispeptik yakınma	11 (8,1)
Karında şişkinlik	5 (3,7)
Karında gaz	1 (0,7)
Bağırsak Dışı Belirti/Bulgular	85 (62,9)
Kilo alamama	40 (29,6)
Boy uzamasında yetersizlik/kısa boy	29 (21,5)
Zayıflık	25 (18,5)
Kilo kaybı	14 (10,4)
Nöropsikiyatik bozukluk	10 (7,4)
Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu	4 (3)
Baş ağrısı	3 (2,2)
Prematürite, ventriküloperitoneal şant, epilepsi	1 (0,7)
Oksipital lob epilepsisi	1 (0,7)
Otizm	1 (0,7)
Anemi	8 (5,9)
Transaminaz yüksekliği	4 (3)
Halsizlik	3 (2,2)
Ağızda tekrarlayan yara	3 (2,2)
Saçlarda dökülme	2 (1,5)
Eklem ağrısı	2 (1,5)
Prematüre pubarş	2 (1,5)
Kemik mineral dansite düşüklüğü	2 (1,5)
Osteoporoz	1 (0,7)

Başvuruda herhangi bir belirtisi olanlar ile olmayan hastalar arasında yaş farkı saptanmadı (sırasıyla ortalama 98 ± 45 ay, $95,6\pm50$ ay, $p= 0,8$). Benzer olarak Gİ belirtileri olanlar ve bağırsak dışı belirtiler ile başvuranlar arasında da yaş farkı yoktu (sırasıyla $93,1\pm51$ ay, $100,5\pm46$ ay, $p= 0,38$). Herhangi bir belirti görülme sıklığı açısından yaş grupları arasında da istatistiksel fark saptanmadı ($p= 0.27$).

6.1.3. Başvuruda Eşlik Eden Hastalıklar

Çalışmaya dahil edilen 135 hastanın başvuruda %68,1'inde ($n=92$) ek hastalık yoktu. %31,9'unda ($n=43$) Tablo 9'da belirtilen hastalıklardan en az biri mevcuttu.

Tablo 9. Başvuruda daha önceden tanı almış olduğu eşlik eden hastalıklar ve durumlar

Hastalık	Hasta Sayısı (%)
Selektif İgA eksikliği	16 (11,9)
Tip 1 diyabet mellitus	14 (10,4)
Otoimmün tiroidit	4 (3)
Hipogammaglobulinemi	2 (1,5)
Down Sendromu	2 (1,5)
İnek sütü protein alerjisi (proktokolit)	1 (0,7)
Pitriyazis likenoides varioliformis akuta	1 (0,7)
Astım	1 (0,7)
Parsiyel boş sella	1 (0,7)
Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu	1 (0,7)
Hipertrigliseridemi	1 (0,7)

6.1.4. Başvuruda Antropometrik Değerlendirme ve Fizik İnceleme Bulguları

Tanı anında vücut ağırlığı, boy ve VKİ değerlerinin hepsi cinsiyete ve yaşa göre normal olan 76 (%56,2) hasta vardı. Antropometrik değerler tek tek değerlendirildiğinde %80,7'sinin ($n=109$) vücut ağırlığı, %80'inin ($n=108$) boyu, %78,5'inin ($n=106$) VKİ'si normaldi.

Hastaların başvuruda %88,9'unun ($n=120$) fizik incelemesi normal olup patolojik muayene bulguları Tablo 10'da gösterilmiştir.

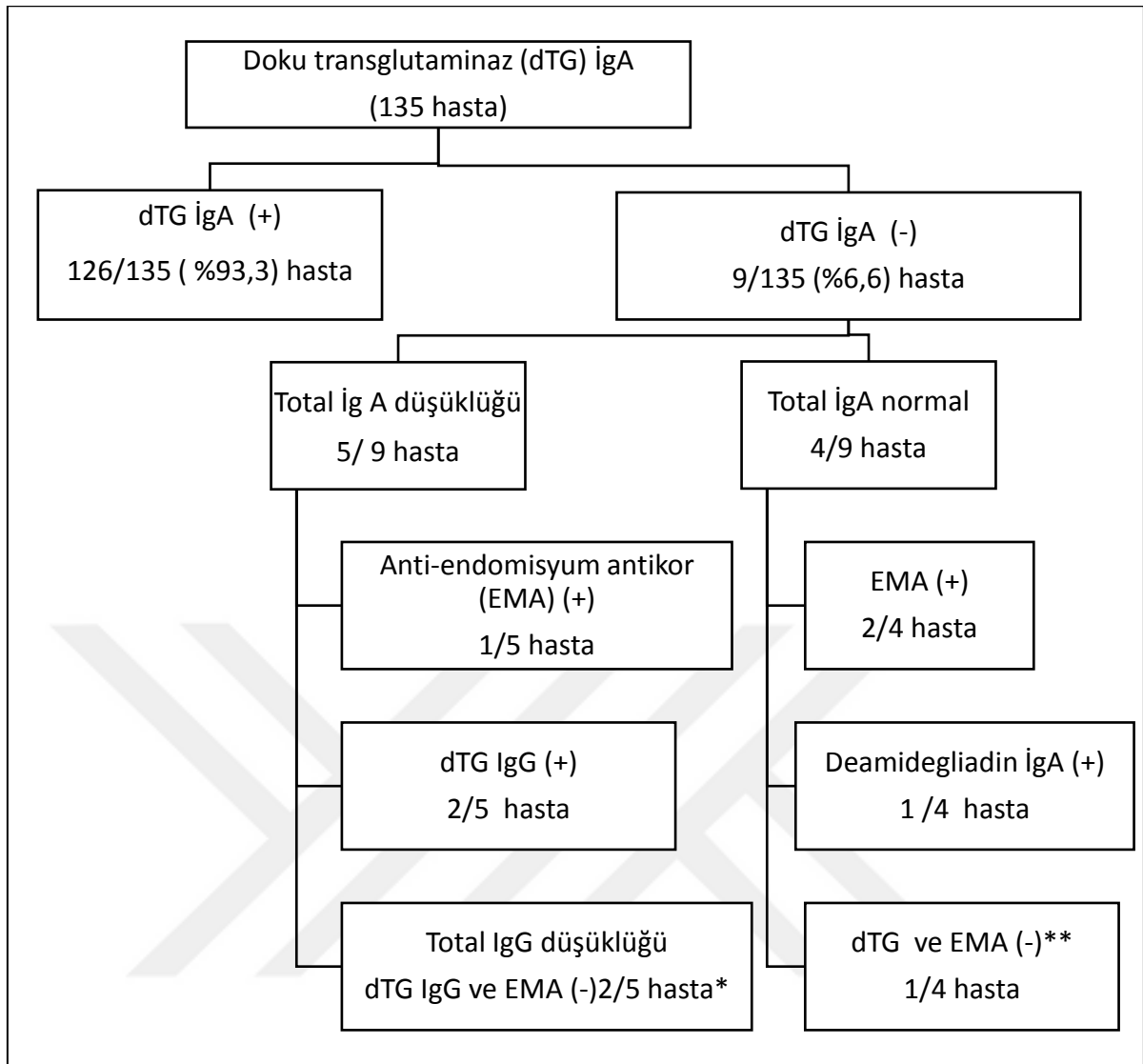
Tablo 10. Başvuruda patolojik antropometrik ve fizik inceleme bulguları

Patolojik Bulgular	Hasta Sayısı (%)
Beslenme durumu	
Boy kısalığı	26 (19,3)
Düşük kilolu	22 (16,3)
Zayıflık	20 (14,8)
Aşırı kilolu	5 (3,7)
Obezite	4 (3)
Uzun boy	1 (0,7)
Fizik inceleme bulguları	
Karında distansiyon	4 (3)
Karında hassasiyet	3 (2,2)
Down stigmaları	2 (1,5)
Anal fissür	2 (1,5)
Prematüre pubarş	2 (1,5)
Ciltte kuruluk	1 (0,7)
Pretibial ödem	1 (0,7)
Tırnakta şekil bozuklukları	1 (0,7)
Oral aft	1 (0,7)

Başvuruda GİS belirtisi olan ve olmayan hastalar arasında beslenme durum bozuklukları açısından fark saptanmadı (düşük kilolu, zayıf, kısa boy, aşırı kilolu ve obezite için $p > 0,05$).

6.1.5. Başvuruda Serolojik Bulgular

Tüm hastaların başvuruda dTG-İgA düzeyleri [median 141,4 IU/mL (0,1-14920 IU/mL)] bakılmıştı. Hastaların %93,3'ünde (126/135) dTG-İgA pozitif. Doku transglutaminaz IgA pozitif olan 126 hastanın %27,8'inin (n=35) dTG-İgA düzeyi üst limitin 1-5 katı, %18,2'sinin (n=23) 5-10 katı, %54'ünün (n=68) ise 10 katından büyüktü. Hastaların tanıda ÇH ilişkili antikor durumu Şekil 4'te göstermiştir.



Şekil 4. Hastaların tanıda çölyak hastalığı ilişkili antikor durumu

*Hastalar klinik belirtileri, doku grubu ve histopatolojik olarak tip 3 GSE ile uyumlu olduğu için çölyak hastalığı olarak kabul edilmiştir.

**Hastanın tanıda antikor düzeyleri negatif olmasına rağmen destekleyen klinik belirtiler, doku grubu ve histopatolojik olarak tip 3 GSE ile uyumlu olduğu için çölyak hastalığı olarak kabul edildi, izlemde diyetle uymadığı dönemde doku transglutaminaz IgA'sı pozitifleşmiştir.

6.1.6. Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopi Bulguları

Hastaların bulbus ve duodenumdaki başlıca endoskopik görünimleri Tablo 11'de gösterilmiştir. Hastaların 2'sinin endoskopi raporuna ulaşılamadı. Hastaların 36'sında (%27,1) hem bulbus hem de duodenum normal görünümdeydi.

Tablo 11. Hastaların bulbus ve duodenumun endoskopik bulguları

	Duodenum	Bulbus
	Hasta sayısı (%)	Hasta sayısı(%)
Normal	42/133 (31,5)	55/133 (41,3)
Patolojik	91/133 (68,5)	78/133 (58,7)
Ödem	38/133 (28,6)	52/133 (39,1)
Taraklanma	33/133 (24,8)	0/133 (0)
Çatlamış toprak manzarası	15/133 (11,3)	19/133 (14,3)
Tüllenme	4/133 (3)	0/133 (0)
Aftöz ülser	1/133 (0,8)	3/133 (2,3)
Nodülerite	0/133 (0)	4/133 (3)

Bulbus ve duodenumda endoskopik bulgular açısından cinsiyet farkı saptanmadı (sırasıyla $p=0,88$, $p=0,99$). Bulbusda ve duodenumda normal ve patolojik görünüm arasında başvuru yaşı ile ilişki saptanmadı ($p=0,28$, $p=0,33$).

Başvuruda GİS yakınması ya da bağırsak dışı yakınması olanlarda ince bağırsakta patolojik endoskopik görünüm açısından fark saptanmadı (sırasıyla bulbus için $p=0,72$, $p=0,2$ ve duodenum için $p=0,11$, $p=0,28$).

6.1.7. Histopatolojik Bulgular

Hastaların %50,4'ünün ($n=68$) özofagus, %74,8'inin ($n=101$) mide histopatolojik değerlendirmesi normaldi. Hastaların 65'inde (%48,1) kronik özofajit, 2'sinde (%1,5) eozinofilik özofajit bulguları, 21'inde (%15,6) Helikobakter pilori pozitif kronik non-atrofik gastrit, 13'ünde (%9,6) Helikobakter pilori negatif kronik non-atrofik gastrit saptandı. Bulbus ve duodenumun histopatolojik bulguları Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hastaların bulbus ve duodenum histopatolojik bulguları

	Bulbus	Duodenum				
		GSE Tip 0	GSE Tip1	GSE Tip 2	GSE Tip 3	Toplam(%)
Hasta sayısı	GSE Tip 0	0	0	1	0	1(0,7)
	GSE Tip 1	0	0	0	1	1(0,7)
	GSE Tip 2	1	2	8	8	19 (14,1)
	GSE Tip 3	6	5	2	101	114 (84,4)
	Toplam(%)	7 (5,2)	7(5,2)	11 (8,1)	110 (81,5)	

Hastaların bulbus ve duodenumdaki endoskopik görünümü ile histopatolojik değerlendirmede GSE tipi arasında ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,96$, $p=0,628$).

6.1.8. Tanıda Laboratuvar Bulguları

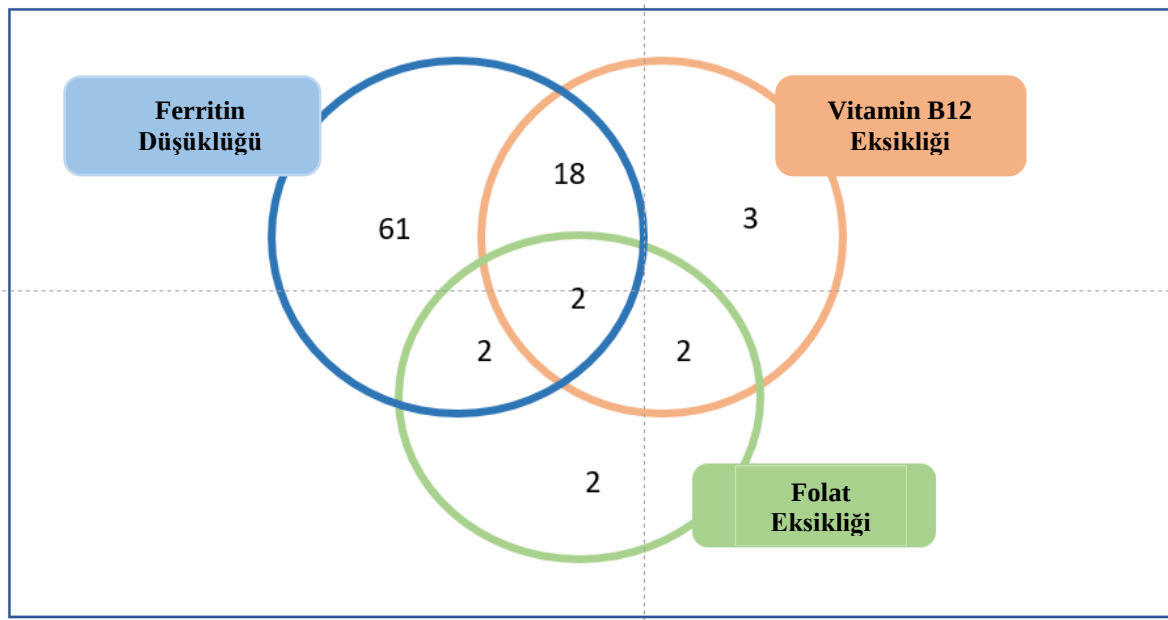
Hastaların tanıda değerlendirilen tam kan sayımı, biyokimyasal değerleri, INR otoantikörlerine ait patolojik değerlerin sıklığı Tablo 13’te gösterilmiştir.

Tablo 13. Tanıda patolojik laboratuvar bulguları

Laboratuvar Bulguları	Patolojik Bulgu Saptanan/Bakılan Hasta Sayısı (n)(%)
Tam kan sayımı	
Anemi	23/135 (17)
Trombositoz	14/135 (10,4)
Lökositoz	2/135 (1,5)
Lenfopeni	2/135 (1,5)
Biyokimya değerleri	
Alanin aminotransferaz yüksekliği	8/135 (5,9)
Aspartat aminotransferaz yüksekliği	26/135 (19,3)
Kreatinin kinaz yüksekliği	1/58 (1,7)
Alkalen fosfataz yüksekliği	3/131 (2,3)
Hipoproteinemi	19/135 (14,1)
Hipoalbüminemi	17/135 (12,6)
Diğer laboratuvar değerleri	
Ferritin düşüklüğü	83/132 (62,9)
Vitamin B12 düşüklüğü	25/133 (18,8)
Folat düşüklüğü	8/130 (6,2)
Çinko düşüklüğü	15/101 (14,9)
D vitamini düşüklüğü	80/129 (62)
A vitamini düşüklüğü	27/74 (36,5)
E vitamini düşüklüğü	15/74 (20,3)
Aktif parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)	9/93 (9,7)
Uluslararası normalleştirilmiş oran (INR)	4/93 (4,3)
Anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği	34/121 (38,1)
Anti düz kas antikor (ASMA) pozitifliği	4/116 (3,4)
Karaciğer-böbrek mikrozomal (LKM-1) antikor pozitifliği	2/116 (1,7)
İmmünglobulin A düşüklüğü	18/135 (13,3)
İmmünglobulin G düşüklüğü	26/105 (24,8)
İmmünglobulin M düşüklüğü	11/69 (15,9)
Tiroit stimulan hormon (TSH) yüksekliği	4/131 (3,1)
Anti-tiroit peroksidaz (TPO) antikor pozitifliği	4/124 (3,2)
Anti-tiroglobulin (Tg) antikor pozitifliği	2/124 (1,6)

Tanıda anemisi olan hastaların (n:23), 14’ü (%60,9) mikrositer anemi, 9’u (%39,1) normositer anemi idi. Tanı sırasında makrositer anemi, trombositopeni, lökopeni ve nötropeni saptanmadı.

Hastaların başvuruda beslenme parametreleri değerlendirildiğinde 83'ünde (%62,9) demir eksikliği saptandı, bu hastaların 20'sinde (%15,1) anemi vardı; 12'sinde hipokrom mikrositer anemi olup 8'inde normokrom normositer anemi saptandı. Normokrom normositer anemisi olan hastaların ikisinde vitamin B12 düzeyi birinde de folat düzeyi düşüktü. Tanıda ferritin, vitamin B12 ve folat düşüklüğü olan hasta sayıları Şekil 5'de gösterilmiştir.



Şekil 5. Tanıda ferritin, vitamin B12 ve folat düşüklüğü olan hasta sayıları

Hastaların başvuruda %0,7'sinde (n=1) izole ALT yüksekliği, %13,4'ünde (n=18) izole AST yüksekliği, %5,9'unda (n=8) hem ALT hem de AST yüksekliği mevcuttu. Kreatin kinaz bir hastada (%1,7) normalin 2,7 katı yüksekti.

Hastaların başvuruda tiroit fonksiyon testleri değerlendirildiğinde tamamının serbest tiroksin (sT4) düzeyi normal olup 4 hastanın tiroit stimulan hormon (TSH) yüksekliği vardı. Bu 4 hastadan birinin tanı anında otoimmün tiroiditi mevcuttu. Otoimmün tiroiditi olan 4 hastanın hepsinde tiroid peroksidaz antikor pozitifliği mevcuttu.

Başvuruda 90 hastanın kemik mineral dansite yoğunluğu değerlendirilmişti, %12,2'sinin (n=11) kemik mineral dansitesi (KMD) yaşa göre düşüktü. Bu hastaların 5'inde (%45,4) vitamin D düzeyi düşüktü. Vitamin D düzeyi düşüklüğü ile KMD düşüklüğü arasında bir ilişki saptanmadı (p= 0,16). Kemik mineral dansitesi düşük olan hastalardan sadece birinde kırık öyküsü vardı.

Tanıda saptanan anemi, lökopeni, lökositoz ALT ve AST yüksekliği, total protein, albümin, ferritin, vitamin B12, folat, çinko, vitamin D, vitamin A ve vitamin E değerlerinin düşüklüğü ile hasta cinsiyeti, tanıda ishal, karın ağrısı, kabızlık, kusma, dispeptik yakınmalar,

halsizlik, eklem ağrısı, tekrarlayan aftöz stomatit ve beslenme durumu (zayıflık, kısa boy, aşırı kilolu/obezite) arasında ilişkisi saptanmadı (hepsi için $p>0,05$).

Hastaların yaşı ile anemi, lökopeni, lökositoz ALT yüksekliği, ferritin, vitamin B12, folat, çinko, vitamin D ve vitamin A değerlerinin düşüklüğü arasında ilişki saptanmadı (hepsi için $p>0,05$), ancak AST yüksekliği, total protein, albümin ve vitamin E düşüklüğü olanların ortanca yaşı anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo 14).

Tablo 14. Aspartat aminotransferaz yüksekliği, total protein, albümin ve vitamin E düşüklüğü olan hastaların ortanca yaşları

		Ortanca ay (minimum-maksimum)	p değeri
Aspartat aminotransferaz	Normal	104 (19-204)	<0,001
	Artmış	40 (8-137)	
Total protein	Normal	99 (11-204)	0,004
	Düşük	58 (8-180)	
Albümin	Normal	99,5 (11-204)	0,001
	Düşük	58 (8-158)	
Vitamin E	Normal	103 (19-197)	0,009
	Düşük	31 (8-200)	

6.2. Çölyak Hastalarının İzlemi

Hastalar ortanca 40 ay (12-135 ay) izlendi. İzlemleri sırasında 86'sı (%63,7) diyetle tam uyumluydu, 25'i (%18,5'i) glütensiz diyetini bir dönem bozmuştu, 24'ü (%17,8'i) diyetle hiç uymamıştı. Diyetle uymayan hastaların ortanca 20 ay (1-89 ay) süre ile diyetle uymadıkları izlendi.

Hastaların cinsiyet ve yaşa göre diyetle uyum açısından fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.89$, $p=0.25$). Başvuruda herhangi bir yakınma olup olmasının da diyetle uyuma etkisi saptanmadı ($p=0,72$).

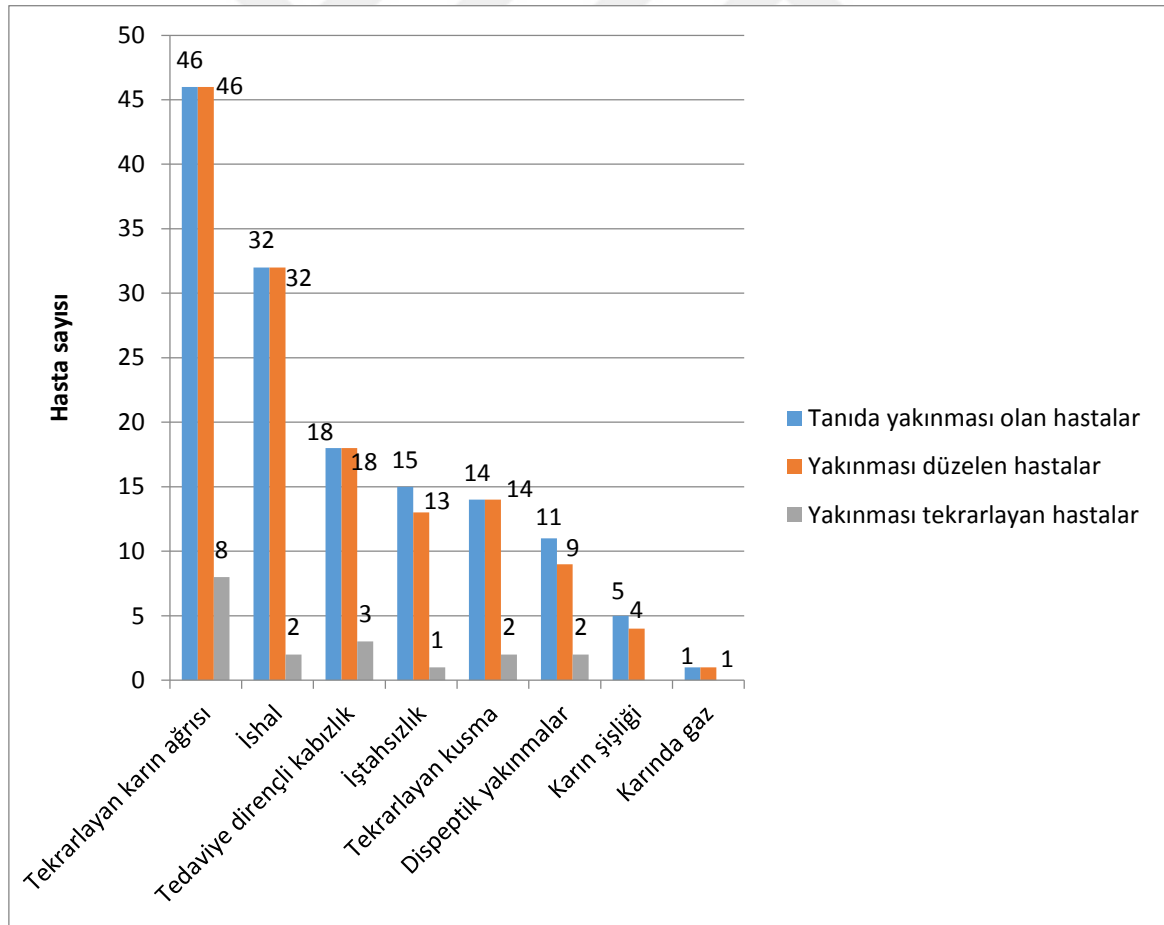
6.2.1. Tanıda Olan Bağırsak ve Bağırsak Dışı Belirtilerin İzlemde Değerlendirilmesi

Tanıda herhangi bir gastrointestinal yakınması olan çölyak hastalarının glütensiz beslenme başladıktan sonra, belirtilerin düzelme sıklığı, belirtilerin düzelme zamanı, bu belirtilerin tekrar ortaya çıkma sıklığı ve bu dönemde diyetle uyumları Tablo 15 ve Şekil 6'da gösterilmiştir.

Tablo 15. Tanı sırasında olan gastrointestinal yakınmaların izlemde değerlendirilmesi

Gastrointestinal yakınmalar	Düzelen hasta/tanıdaki hasta sayısı (%)	Düzelme zamanı*	Belirtileri tekrarlayan hasta sayısı (%)	Diyete uyumsuz hasta sayısı (%)
Tekrarlayan karın ağrısı	46/46 (100)	6 (1-37)	8 (17,4)	3 (37,5)
İshal	32/32 (100)	4 (1-13)	2 (6,3)	1(50)
Kabızlık	18/18 (100)	6 (1-18)	3 (16,7)	3 (100)
İştahsızlık	13/15 (86,7)	5 (1-35)	1 (6,7)	0
Tekrarlayan kusma	14/14 (100)	4 (1-35)	2 (14,3)	1(50)
Dispeptik yakınmalar	9/11 (81,8)	12 (1-33)	2 (18,2)	2 (100)
Karın şişliği	4/5 (80)	7 (2-7)	0	
Karında gaz	1/1 (100)	7	0	

* Düzelme zamanı; ay olarak median değeri (minimum-maksimum)

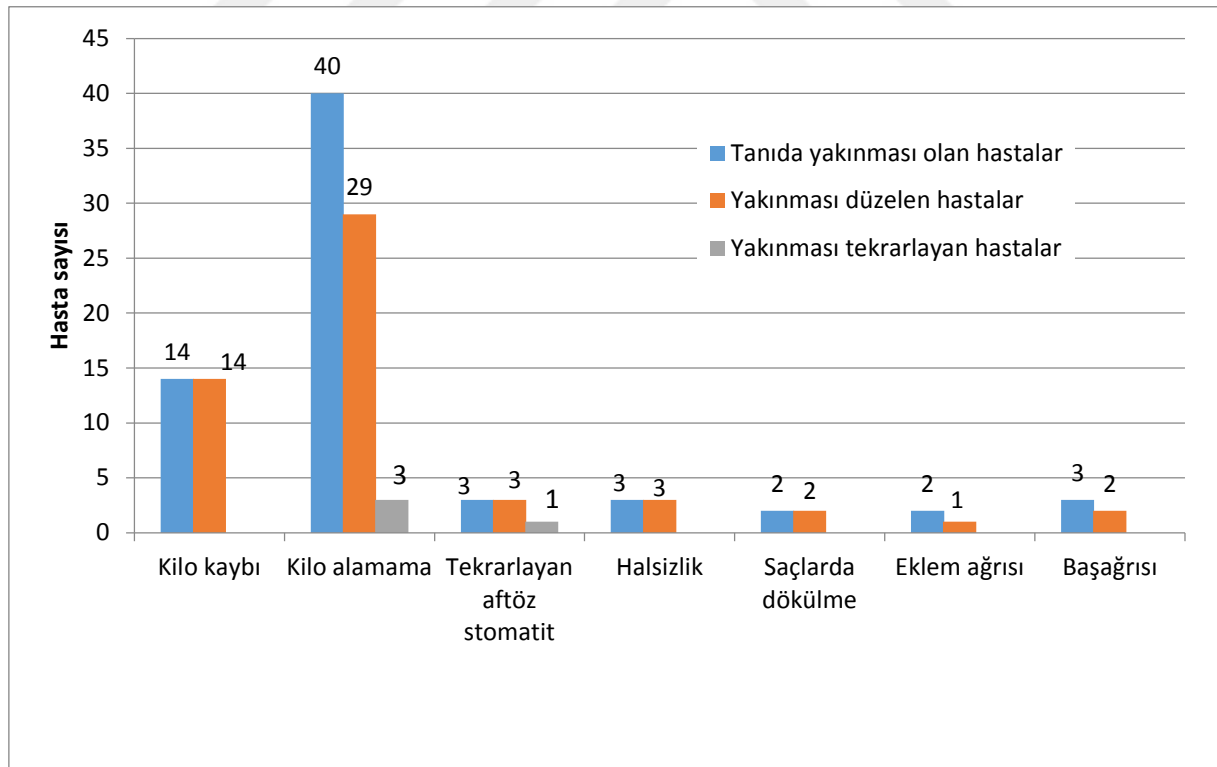
**Şekil 6.** Tanı sırasında olan gastrointestinal yakınmaların izlemi

Çölyak hastalarının başvuruda %62,2'sinin (n=84) en az bir bağırsak dışı yakınması vardı. Bu bağırsak dışı yakınması olan hastaların glutensiz beslenme başladıktan sonra belirtileri düzelen hasta sayısı, belirtilerin düzelme zamanı, bu hastalardan belirtileri tekrarlayanların sayısı ve belirtiler tekrarladığında diyetle uyumları Tablo 16 ve Şekil 7'de gösterilmiştir.

Tablo 16. Tanıda olan bağırsak dışı belirtilerin izlemde değerlendirilmesi

Bağırsak dışı belirtiler	Düzelen/tanıdaki hasta sayısı (%)	Düzelme zamanı*	Belirtileri tekrarlayan hasta sayısı (%)	Diyete uyumsuz hasta sayısı (%)
Kilo alamama	29/40 (72,5)	6 (1-36)	3 (11,1)	2 (66,7)
Kilo kaybı	14/14 (100)	3,5 (1-25)	0	
Tekrarlayan aftöz stomatit	3/3 (100)	7 (1-22)	1 (33,3)	0
Halsizlik	3/3 (100)	2 (1-2)	0	
Baş ağrısı	2/3 (66,7)	18,5 (12-25)	0	
Eklem ağrısı	1/2 (50)	12	0	
Saçlarda dökülme	2/2 (100)	7	0	

* Düzelme zamanı; ay olarak median değeri (minimum-maksimum)



Şekil 7. Tanıda olan bağırsak dışı belirtilerin izlemde değerlendirilmesi

6.2.1.1. İzlemede Glütensiz Diyet Başlandıktan Sonra Yeni Ortaya Çıkan Belirtilerin Değerlendirilmesi

Tanıda mevcut olmayıp diyetle başlandıktan sonra izlemede ortaya çıkan herhangi bir yakınması olan 22 hasta vardı. Bu belirtilerin görüldüğü hasta sayısı, ne zaman ortaya çıktığı, diyetle uyumu ve düzeliş düzelmediği Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. İzlemede yeni ortaya çıkan bağırsak ve bağırsak dışı bulguların değerlendirilmesi

Yakınma	Hasta sayısı (%)	Ortaya çıkma zamanı*	Diyete uymayan hasta sayısı (%)	Düzelen hasta sayısı (%)	Düzelme zamanı*	Düzeltilen diyetle uyum hasta sayısı (%)
Tekrarlayan karın ağrısı	12 (8,9)	20 (4-47)	5 (41,6)	10 (83,3)	7,5(2-40)	8 (80)
TAS **	6 (4,4)	14,5 (6-34)	4 (66,7)	4 (66,7)	9 (5-65)	3 (75)
Kabızlık	5 (3,7)	8 (3-20)	2 (40)	4 (80)	3 (2-9)	3 (75)
İshal	5 (3,7)	26 (16-60)	4 (80)	4 (80)	9 (2-22)	4 (100)
Dispeptik yakınma	4 (3)	17,5 (2-36)	1 (25)	3 (75)	8 (3-34)	3 (100)
Kilo kaybı	1 (0,7)	6	1 (100)	1 (100)	2	0
Puberte gecikmesi	1 (0,7)	38	0 (0)	0		
Eklem ağrısı	1 (0,7)	23	0 (0)	1 (100)	2	1 (100)

* Düzelme zamanı; ay olarak median değeri (minimum-maksimum)

**TAS Tekrarlayan aftöz stomatit

6.2.2. Eşlik Eden Hastalıkların İzlemede Değerlendirilmesi

Tip 1 DM ile izlenen hastaların %50’si (n=7) diyetle uyumluydu; diyetle uyumlu Tip1 DM’li hastaların %14,2’sinin (n=1) kan şekeri regüle seyretti. Çölyak tanısı alan hastalarda tip 1 DM gelişmedi.

Tanıda selektif İgA eksikliği olan 16 hastanın 4’ünün izlemede İgA değerleri normale döndü. Bu hastaların İgA değerlerinin normale dönme zamanı ortanca değeri 19,5 ay (3-49 ay) idi.

İzlemede değerlendirilen hastaların 2’sinde (%1,5) otoimmün tiroidit ortaya çıktığı görüldü. İzlemede otoimmün tiroidit ortaya çıkma zamanı ortanca 45,5 ay (16-75 ay) idi ve iki hasta da glütensiz diyetle uymuyordu. Hastalardan biri izleminin 46. ayında tiroit papiller karsinom tanısı aldı.

Tanı sırasında aynı zamanda tip 1 DM olan 2 hasta eozinofilik özofajit tanısı aldı, biri proton pompa inhibitörüne yanıtlıydı, diğeri ise ileri tedaviler ile kontrol altına alınamadı.

İnek sütü protein alerjisi olan bir hastanın yakınmaları 59. ayda normale döndü. Başvuruda önceden izlenmekte olduğu hastalıklar (hipogamaglobulinemi, astım, pitriyozis likenoides veriformis, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, hipertrigliseridemi) izlemde düzelmedi.

İzlemde hiçbir hastada otoimmün hepatit gelişmedi.

6.2.3. Fizik İnceleme Bulgularının İzlemde Değerlendirilmesi

6.2.3.1. Başvurudaki Patolojik Fizik İnceleme ve Antropometrik Bulgularının İzlemde Değerlendirilmesi

Başvuruda patolojik antropometrik veya fizik muayene bulgularının glütensiz beslenme sonrası düzelme sıklığı, zamanı, bulguların tekrarlama sıklığı ve bu dönemdeki diyetle uyumları Tabla 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18. Başvurudaki patolojik fizik inceleme ve antropometrik bulgularının izlemde değerlendirilmesi

Patolojik muayene bulguları	Düzelen hasta/tanıdaki hasta sayısı (%)	Düzelme zamanı *	Belirtileri tekrarlayan hasta sayısı (%)	Diyete uyumsuz hasta sayısı (%)
Düşük kilolu	13/22 (59,1)	8 (2-59)	2 (9,1)	2 (100)
Zayıf	17/20 (85)	8 (2-82)	3 (15)	2 (66,7)
Boy kısalığı	16/26 (61,5)	12,5(2-84)	0	
Aşırı kilolu	4/5 (80)	13 (6-18)	0	
Obez	4/4 (100)	13,5 (5-50)	0	
Karında distansiyon	4/4 (100)	2 (1-5)	0	
Karında hassasiyet	3/3 (100)	3 (1-7)	0	
Anal fissür	2/2 (100)	8 (4-12)	0	
Pretibial ödem	1/1 (100)	1	0	
Oral aft	1/1 (100)	1	0	

* Düzelme zamanı; ay olarak median değeri (minimum-maksimum)

6.2.3.2. Glütensiz Diyet Başladıktan Sonra Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

Çölyak hastalarının izlemde beslenme durumlarına yeni eklenen patolojik bulguların ortaya çıkma zamanı, bu dönemde glütensiz diyetle uyumsuzlukları ve sonrasında bu bulguların düzelme oranı ve glütensiz diyetle uyumları Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19. İzlemde beslenme durumunda yeni ortaya çıkan bozuklukların değerlendirilmesi

Patolojik bulgular	Hasta sayısı (%)	Ortaya çıkma zamanı*	Ortaya çıktığında diyetle uyumsuz olanlar (%)	Düzelen hasta sayısı (%)	Düzelme zamanı*	Düzeltilirken diyetle uyumlu olanlar (%)
Düşük kilolu	12 (8,9)	14,5 (8-69)	8 (66,7)	2 (16,7)	6,5 (3-10)	2 (100)
Zayıf	6 (4,4)	24,5 (5-52)	4 (66,7)	0		
Boy kısalığı	4 (3)	34 (25-48)	3 (75)	0		

* Düzeltme zamanı; ay olarak median değeri (minimum-maksimum)

6.2.4. Laboratuvar Bulgularının İzlemde Değerlendirilmesi

6.2.4.1. Tanıda Saptanan Patolojik Laboratuvar Bulgularının İzlemde Değerlendirilmesi

Başvuruda patolojik laboratuvar bulguları olan hastaların glütensiz beslenme başladıktan sonra bu bulguları düzelenlerin sayısı, bulguların düzelme zamanı ortanca değerleri, bu hastalardan bulguları tekrarlayanları sayısı ve düzeldiklerinde glütensiz diyetle uyumu Tablo 20’de belirtilmiştir.

Tablo 20. Başvurudaki laboratuvar bulguların izlemde değerlendirilmesi

Laboratuvar bulguları	Düzelen hasta/tanıdaki hasta sayısı (%)	Düzelme zamanı *	Belirtileri tekrarlayan hasta sayısı (%)	Diyete uyumsuz hasta sayısı (%)
Anemi	23/23 (100)	6 (2-58)	4 (18,2)	3 (75)
Trombositoz	13/14 (92,9)	4 (1-41)	3 (23,1)	1 (33,1)
Lökopeni	2/2 (100)	21 (11-31)	0	
Lökositoz	2/2 (100)	10,5 (1-20)	0	
Alanin aminotransferaz yüksekliği	8/8 (100)	3,5 (1-17)	1 (12,5)	1 (100)
Aspartat aminotransferaz yüksekliği	20/26 (76,9)	6,5 (2-34)	3 (15)	2 (66,7)
Alkalen fosfataz yüksekliği	3/3 (100)	6 (2-13)		
Total protein düşüklüğü	17/19 (89,5)	9 (1-84)	1 (5,9)	0
Albümin düşüklüğü	17/17 (100)	3 (1-49)	1 (5,9)	0
Ferritin düşüklüğü	64/83 (77,1)	12 (2-75)	32 (50)	17 (53,1)
Vitamin B12 düşüklüğü	20/25 (80)	12 (1-69)	7 (35)	4 (57,1)
Folat düşüklüğü	8/8 (100)	3 (2-58)	1 (12,5)	1 (100)
Vitamin D düşüklüğü	58/80 (72,5)	8 (1-48)	43 (74,1)	22 (51,2)
Vitamin A düşüklüğü	14/27 (51,8)	7 (2-23)	1 (7,1)	1 (100)
Vitamin E düşüklüğü	9/15 (60)	7 (2-12)	0	
Çinko düşüklüğü	7/15 (46,6)	8 (2-74)	0	
İmmünglobulin A düşüklüğü	5/18 (27,8)	16(3-49)	0	
İmmünglobulin G düşüklüğü	4/26 (15,3)	16 (6-32)	0	
İmmünglobulin M düşüklüğü	2/11 (18,1)	14 (6-22)	0	
Kemik mineral dansitesinde düşüklük	9/11 (81,8)	19 (11-60)	0	

* Düzeltme zamanı; ay olarak median değeri (minimum-maksimum)

Tanıda ANA (+) olan 34 hastanın 11’inin izlemde ANA tekrarı yapılmış ve pozitif saptanmış, 23 hastadan ise kontrol görülmemiştir.

Tanıda ASMA (+) olan 4 hastanın 1'inin izlemde ASMA tekrarı yapılmış ve pozitif saptanmış, 3 hastadan ise kontrol görülmemişti.

Tanıda LKM-1 (+) olan 2 hastanın 1'inin izlemde LKM-1 tekrarı yapılmış ve pozitif saptanmış, diğer hastadan ise kontrol görülmemişti.

6.2.4.2. Glütensiz Diyet Başladıktan Sonra İzlemde Saptanan Patolojik Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

Hastaların izleminde ortaya çıkan patolojik laboratuvar bulgular, ortaya çıkma zamanı belirtiler ortaya çıktığında glütensiz diyetle uyumları, bu bulguların düzeldiği hasta sayısı, düzelme zamanı ve düzeldiğinde diyetle Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21. İzlemde ortaya çıkan yeni patolojik laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

İzlemde ortaya çıkan laboratuvar bulguları	Hasta sayısı (%)	Ortaya çıkma zamanı *	Ortaya çıktığında diyetle uyumsuz hasta sayısı (%)	Düzelen hasta sayısı (%)	Düzelme zamanı*	Düzeldiğinde diyetle uyumlu hasta sayısı (%)
Anemi	3 (2,2)	18 (14-49)	2 (66,7)	2 (66,7)	3 (2-4)	1 (50)
Alanin aminotransferaz yüksekliği	3 (2,2)	28 (3-103)	3 (100)	3 (100)	12 (3-81)	0
Aspartat aminotransferaz yüksekliği	5 (3,7)	14 (2-105)	5 (100)	4 (80)	12 (2-81)	2 (40)
Total protein düşüklüğü	2 (1,5)	30,5 (14-47)	1 (50)	3 (100)	28,5 (14-43)	1 (50)
Albümin düşüklüğü	1 (0,7)	20	1 (100)	1 (100)	14	1 (100)
Ferritin düşüklüğü	18 (13,3)	10 (2-111)	10 (55,6)	16 (88,9)	5 (2-31)	10 (62,5)
Vitamin B12 eksikliği	28 (20,7)	27 (2-107)	13 (46,4)	17 (60,7)	6 (2-18)	9 (52,9)
Folat eksikliği	2 (1,5)	77 (39-115)	2 (100)	1 (50)	4	0
Vitamin D eksikliği	30 (22,2)	17 (1-74)	14 (46,7)	22 (73,3)	5 (2-49)	13 (59,1)
Vitamin A eksikliği	1 (0,7)	29	0	0		
Çinko eksikliği	2 (1,5)	38,5 (29-48)	1 (50)	0		
Kemik mineral dansitesinde düşüklük	8 (5,9)	31 (8-64)	1 (12,5)	1 (12,5)	19	0

* Düzelme zamanı; ay olarak median değeri (minimum-maksimum)

Hastaların diyetle uyum durumu ile izlemde tekrarlayan ya da yeni ortaya çıkan bu belirti ve bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

7. TARTIŞMA

Çölyak hastalığı genetik olarak duyarlı bireylerde; glüten içeren arpa, çavdar, buğday tüketilmesi ile tetiklenen ve immün mekanizma ile meydana gelen otoimmün bir enteropatidir. İmmünolojik yolaklar ile ince bağırsak hasarı ile başlayan bu enteropati, gastrointestinal ve/veya bağırsak dışı belirtiler ile karşımıza çıkabilmektedir. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarla ve klinik deneyimlerle ÇH'nin birçok sistemi etkileyen multisistemik bir hastalık olduğu anlaşılmıştır (166). Bu çalışmada; ÇH tanısı ile izlenen hastaların tanıda bağırsak dışı belirti ve bulguların görülme sıklığını, glütensiz diyetle başladıktan sonra belirti ve bulgulara düzelme sıklığı ve süresini, düzelmişse yeniden görülüp görülmediğini ya da izlemde yeni bir belirti ortaya çıkıp çıkmadığını ve bu durumların glütensiz diyetle uyum ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı.

7.1. Hastaların Demografik Verilerinin Yorumlanması

Yapılan birçok çalışmada ÇH'nin kızlarda erkeklerden fazla olduğu bildirilmiştir (167). Bu durum HLA-DQ kökenli genlerin epigenetik değişimlerinin ve interlökin 174G/C gen polimorfizmlerinin kızlarda ÇH'ye yatkınlığı arttırması ile ilişkilendirilmiştir (168,169). Ülkemizde yapılan çalışmalara baktığımızda ÇH olan çocuklarda kız cinsiyetin biraz daha fazla görüldüğü saptanmıştır; Balamtekin ve ark. olguların %60,9'unun, Kuloğlu ve ark. %58,7'sinin, Dalgıç ve ark. ise %64,2'sinin kız olduğunu göstermişlerdir (3,33,170). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 135 hastanın %65,2'si kız idi.

Geçmiş yıllarda, 6-24 aylarda kronik ishal, büyüme geriliği gibi belirti ve bulgular ile sıklıkla klasik ÇH tanısı konulurken, zamanla hastalığın her yaşta farklı klinik belirti ve bulgularla daha geniş bir yelpazede ortaya çıkabildiği gösterilmiştir (170-172). Çocuklarda ortalama tanı yaşı 7,2-8,56 yıl olarak bildirilmiştir (170,173,174). Çalışmamızda da literatür bulgularına benzer olarak hastalarımızın ortanca tanı yaşı 8 yaş (7ay -17yaş) olup yaş gruplarına göre bakıldığında %60'ı 5-12 yaşında tanı almıştı.

7.2. Belirtilerin, Fizik İnceleme ve Laboratuvar Bulgularının, Eşlik Eden Hastalıkların Başvuruda ve İzlemde Yorumlanması

Çölyak hastalığı farkındalığının yıllar içinde giderek artması, belirti ve bulgularının daha iyi anlaşılması, tarama yöntemlerinin gelişmesi ve ulaşılabilir olması nedeniyle farklı klinik belirtilerin ortaya çıkabildiği, hatta herhangi bir klinik belirti ya da bulgu vermeden

sessiz seyredildiği ve tarama ile tanı konulabildiği gösterilmiştir. Kronik ishal, karında şişlik, iştahsızlık, büyüme geriliği gibi klasik (tipik) ÇH'ye ait gastrointestinal bulgular ile tanı konulabildiği gibi; tekrarlayan karın ağrısı, kusma, kabızlık, şişkinlik, dispeptik yakınmalar gibi atipik gastrointestinal belirtilerle de karşımıza çıkabilmektedir. Ayrıca anemi, kemik mineral dansitesinde düşüklük, boy kısalığı, kilo alamama, zayıflık, puberte gecikmesi, dermatitis herpetiformis, karaciğer enzim yüksekliği, tekrarlayan aftöz stomatit, dişlerde enamel bozuklukları, artrit, artralji ve nöropati gibi birçok sisteme ait olabilen bağırsak dışı bulgular ile veya hiçbir belirti olmadan aile taraması ya da Tip1 DM, otoimmün tiroidit gibi tanımlanmış risk gruplarının taraması sırasında da ÇH tanısı konulabilmektedir.

Tanı anında tipik malabsorpsiyon bulguları olmayan, sadece bağırsak dışı bulgusu olan veya asemptomatik olan hastaların prevalansı son yıllarda artmıştır. Kivela ve ark.nın yapmış olduğu bir çalışmada, 1966-2013 yılları arasında ÇH tanısı alan çocukların tanı anındaki yakınmaları incelenmiş; 1990 yılından sonra gastrointestinal yakınma ve bağırsak dışı yakınma oranlarının azaldığı, belirti olmadan tanı alan hasta oranında artış olduğu ve 2010-2013 yılları arasında bu oranın %20'nin üzerine çıktığı görülmüştür (175). Balamtekin ve ark. nin yaptığı çalışmada ÇH tanısı alan 220 çocuk hastada başvuru anında %58,6'sında (n=129) gastrointestinal yakınma, %34,6'sında (n=76) bağırsak dışı yakınma olduğu ve %6,8'inde (n=15) ise tanı anında herhangi bir belirti olmadığı bildirilmiştir (170). Kuloğlu ve ark. nin yaptığı çalışmada 109 hastanın tanı anında %60,6'sında gastrointestinal yakınma, %37,6'sında sadece ekstraintestinal yakınma, %1,8'inde sessiz ÇH saptanmıştır (33). Çalışmamızda hastaların %21,5'inde (n=29) sadece gastrointestinal (Gİ) yakınma, %24,4'ünde (n=33) sadece bağırsak dışı belirti ya da bulgu, %38,5'inde (n=52) ise hem gastrointestinal hem de bağırsak dışı belirti ya da bulgu mevcuttu.

Literatürde, çocuklarda tanı anındaki belirti ve bulguların sıklıkları yıllar içinde farklılık göstermektedir. Kivela ve arkadaşları, 2010-2013 yılları arasında 77 hastanın tanı anında Gİ yakınmalarını değerlendirmiş olup hastaların %84'ünde karın ağrısı, %53'ünde ishal, %27'sinde kabızlık, %2'sinde kusma saptamıştır. Ayrıca bu çalışmada kusma ve ishalin yıllar içinde sıklığının azalıp karın ağrısı ve kabızlığın sıklığının arttığı görülmüştür (175). Ravikumara ve arkadaşları, 1999 ve 2004 yılları arasında ÇH tanısı alan 50 çocukta yapmış olduğu çalışmada hastaların %36'sında ishal, %16'sında tekrarlayan karın ağrısı, %8'inde kabızlık saptamıştır (27). Rashid ve arkadaşları, başvuruda 168 hastanın %90'ında karın ağrısı, %65'inde ishal, %53'ünde kusma, %30'unda kabızlık saptamıştır (32). Kuloğlu ve arkadaşlarının çalışmasında en sık yakınma %53,2 ile ishal olup; bunu izleyen gastrointestinal yakınmalar sırası ile %40,4 ile tekrarlayan karın ağrısı, %26,6 ile karında distansiyon, %12,8 ile kusma, %5,5 ile bulantı ve %2,7 ile kabızlıktı (33). Çalışmamızda

başvuruda en sık görülen gastrointestinal yakınma tekrarlayan karın ağrısı (%34,1), ishal (%23,7), kabızlık (%13,3), iştahsızlık (%11,1), kusma (%10,4), dispeptik yakınmalar (%8,1), karında şişlik (%3,7) ve karında gaz (%0,7) idi. Başvuruda tekrarlayan karın ağrısı, ishal, kabızlık, kusma ve karında gaz olan hastaların tamamının yakınmaları glütensiz diyet ile düzeldi. Glütensiz diyet başladıktan sonra izlemde yeni başlangıçlı tekrarlayan karın ağrısı (%8,9), kabızlık (%3,7), ishal (%3,7), dispeptik yakınmalar (%3) ortaya çıktı.

Literatürdeki çocukluk çağı ÇH'de başvuruda en sık bağırsak dışı bulgular; boy kısalığı (%30), kemik dansitesinde düşüklük (%10-30), kansızlık (%12-69), hipertransaminazemi (%9-35) ve baş ağrısı (%20-30)'dır (6,33,37,61,62,85,176). Çalışmamızda başvuruda saptadığımız en sık bağırsak dışı belirti ve bulgular sırasıyla; kilo alamama (%29,6), boy kısalığı ve/veya boy uzamasında yetersizlik (%21,5), zayıflık (%18,5), kilo kaybı (%10,4), nöropsikiyatrik bozukluk (%7,4), kansızlık (%5,9), transaminaz yüksekliği (%3), ağızda tekrarlayan yara (%2,2), kemik dansitesinde düşüklük (%1,5), erken puberte (%1,5), eklem ağrısı (%1,5) ve saçlarda dökülme (%1,5) idi.

Çölyak hastalarında normal popülasyondan daha sık görülen gecikmiş puberte, dişlerde bozukluk, dermatitis herpetiformis gibi bulgular tanı sırasında çalışmamıza dahil edilen 135 hastada saptanmadı. Bunun nedeni çalışma geriye dönük olarak veri taraması ile yapıldığı için poliklinik başvurularında bu bulguların ÇH ile ilişkisi açısından yeterli farkındalığının olmaması ya da bu yakınmaların/bulguların hasta kayıtlarına not edilmemiş olması ya da bu bulgular nedeniyle hastanın başka bir merkezde izleniyor olması ve ailenin bunu önemsemediği için söylememesi olabilir.

Çocuklarda tanı sırasında en sık görülen bağırsak dışı bulgulardan biri boy kısalığıdır. Boy kısalığı olan hastaların boylarının normal aralığa gelmesini; tanı yaşı, glütensiz diyetle uyum ve eşlik eden hastalıklar etkilemektedir. Glütensiz diyet ile boy kısalığı olan hastaların %65'inin düzeldiği, boy kısalığı olan ve glütensiz diyetle rağmen düzelmeyen hastaların %28'inin başka bir hastalığı da olduğu bildirilmiştir (65,85). Çalışmamızda %19,3 hastada tanıda boy kısalığı saptanmış olup, bu hastaların %61,5'inin izlemde boyları yaşlarına ve cinsiyetlerine göre normal aralığa geldi ve izlemde normal sınırlarda seyretti. Tanıda boy kısalığı olup düzelmeyen hastaların %50'sinde ek bir hastalık (Tip1 DM, selektif İgA eksikliği, astım) vardı. Tanıda boy kısalığı olmayan hastaların %3'ünde ise izlemde boy kısalığı gelişti ve bu hastaların %75'i glütensiz diyetle uymuyordu. Bu bulgular ÇH olan çocukların izlemde yapılan boy ölçümlerinin çok değerli olduğunu, yetersiz uzayan çocuklarda glütensiz diyetle uyumun ve başka hastalıkların gözden geçirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Farklı çalışmalarda ÇH'si olan çocuklarda tanı anında %54-82'sinin VKİ yaşı ve cinsiyete göre normal, %5-43'ünün zayıf, %3-11,3'ünün aşırı kilolu, %0,7-11'inin obez olduğu bildirilmiştir (177-180). Çalışmamızda hastaların %14,8'i zayıf, %3,7'si aşırı kilolu, %3'ü obez olup, literatür ile örtüşmektedir. Tanı anında VKİ normal olan hastaların izlemde zayıflık görülme oranı %2,7-6,5 olarak bildirilmiştir (180,181). Bizim çalışmamızda da bu oran %4,4 olup, literatür ile benzerdi. Zayıf olan hastaların ise glütensiz diyet ile %80-100 oranında düzeldiği bildirilmiştir (181,182). Çalışmamızda ise zayıf hastaların %85'i düzeldi. Çölyak hastalığı olan obez çocukların glütensiz diyetle yanıtını değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Bazı yayınlarda VKİ'yi düşürüp normale getirdiği bildirilmişse de (181), bazı çalışmalarda glütensiz diyet ile kilolu veya şişman hastaların da kilo aldığı, hatta normal ya da zayıf hastaların glütensiz diyet ile kilolu veya obez olduğu da bildirilmiştir (180,183). Anafy ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada çocuklarda çölyak hastalığında tanı anında kilolu veya obez olan hastaların glütensiz diyet ile izlemde normal VKİ'ye geldiği, tanı anında normal VKİ'si olan hastaların %6,9'unun ise izlemde kilolu veya obez olduğu saptanmıştır (184). Reilly ve ark. nın yaptığı çalışmada tanı anında kilolu veya obez olan hastaların %43,8'inin glütensiz diyet ile izlemde normal VKİ'ye geldiği, tanı anında normal VKİ'si olan hastaların %13,3'ünün ise izlemde kilolu veya obez olduğu saptanmıştır (181). Çalışmamızda ise tanı anında aşırı kilolu hastaların %80'inin, obez hastaların ise %100'ünün izlemde glütensiz diyet ile VKİ değerlerinin yaşı ve cinsiyete göre normal sınırlara geldiği saptandı. Tanı anında zayıf ya da VKİ normal olan hiçbir hasta izlemde obez veya aşırı kilolu olmadı. Bu konuda yapılmış çalışmaların sonuçları, günlük kalori alımının ve fiziksel aktivitenin değerlendirilememesi, örneklem büyüklüğü, izlem süresi, sosyoekonomik, kültürel ve bölgesel olarak beslenme alışkanlıklarındaki farklılıklar nedeniyle etkilenmiş olabilir. Bu nedenle ÇH'de glütensiz beslenme içeriği ve beslenme durumu arasındaki ilişkiyi inceleyen, prospektif ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çocuklarda ÇH'de en sık hematolojik bulgu anemi olup %12-40 oranında bildirilmiştir (185). Çalışmamızda tanı anında hastaların %17'sinde anemi vardı ve literatür ile uyumluydu. Aneminin nedeni malabsorpsiyona bağlı mikrobesein eksiklikleri ve kronik enflamasyondur. Demir proksimal duodenumdan emildiği için ÇH'de demir eksikliği sık görülür ve aneminin en sık nedenidir; çocuklarda tanıda %12-82 oranında bildirilmiştir (33,52). Çocuklarda glütensiz diyet ve/veya demir tedavisi ile DEA'da düzelme olduğu, tanıda saptanan DEA'nın izlemde %84'ünün düzeldiği bildirilmiştir (6). Çalışmamızda tanıda hastaların %62,9'unda demir eksikliği, %14,8'inde DEA vardı. İzlemde bu hastaların tamamının anemisi düzeldi.

Çölyak hastalığında tanı anında malabsorpsiyona bağlı vitamin B12, folat, çinko, vitamin A, vitamin E, vitamin D eksikliği görülebilmektedir. İzlemde ise hem diyetle uyulmadığında devam eden malabsorpsiyon hem de glütensiz diyetin besin öğelerini yeterince içermemesi nedeniyle bu mikrobelerin eksikliği görülebilmektedir. Bu nedenle hem tanı esnasında hem izlemde mikrobelerin parametrelerin değerlendirilip, eksikliği durumunda tedavi edilmesi önerilmektedir (135). Mikrobelerin eksikliği saptanan hastalarda izlemde sadece glütensiz diyet değil aynı zamanda bu mikrobelerin takviyesi de gerekmektedir. Çünkü sadece glütensiz diyet ile beslenerek bu mikrobelerin alımı da önemli ölçüde kısıtlanmaktadır (186-188). Çocuklarda tanı anında %4,3-8'inde vitamin B12 düşüklüğü, %15,7-18,3'inde folat düşüklüğü (54,55), %18,6-67,3'ünde çinko düşüklüğü bildirilmiştir (188,189). Terlemez ve ark. nın yaptığı çalışmada ÇH olan 66 çocuğun %3'ünde folat düşüklüğü, %1,5'inde ise vitamin B12 düşüklüğü saptanmıştır (190). Çalışmamızda ise tanıda hastaların %18,8'inde vitamin B12 düşüklüğü, %6,2'sinde folat düşüklüğü, %14,9'unda çinko düşüklüğü saptandı.

Çölyak hastalığı olan çocuklarda tanı anında yağda eriyen vitamin eksikliklerine bakıldığında, olguların %7,7-20'sinde vitamin A düşüklüğü, %6,8-13,5'inde vitamin E düşüklüğü, %9-52'sinde vitamin D düşüklüğü bildirilmiştir (187-189,191). Ertekin ve ark. klasik tip ÇH olan çocukların %24,7'sinde, Kuloğlu ve ark. ise %35,8'inde PT uzunluğu bildirmişlerdir (33,192). Çalışmamızda tanıda hastaların %36,5'inde vitamin A düşüklüğü, %20,3'ünde vitamin E düşüklüğü, %62,4'ünde vitamin D düşüklüğü, %4,3'ünde PT uzunluğu saptandı.

Yapılan çalışmalarda diyetle uymayan çocukların uyanlara kıyasla daha düşük mikrobelerin seviyelerine sahip olduğu bildirilmiştir. Diyetle uyan hastalarda 18.ayda vitamin B12, folat, demir, vitamin A, vitamin E düşüklüklerinin önemli ölçüde gerilediği gösterilmiştir. Ancak demir veya vitamin D eksiklikleri izlemde değerlendirildiğinde; tanıdan 18 ay sonra glütensiz diyetle rağmen demir veya vitamin D düşüklüklerinin büyük oranda devam ettiği saptanmıştır (188). Çalışmamızda tanıda demir eksikliği olanların %77,1'i, vitamin B12 düşüklüğü olanların %80'i, folat düşüklüğü olanların %100'ü, vitamin D eksikliği olanların %72,5'i, vitamin A düşüklüğü olanların %51,8'si, vitamin E düşüklüğü olanların %60'ı, çinko düşüklüğü olanların %46,6'sı glütensiz diyet başladıktan sonra düzeldi. Ancak glütensiz diyet ile birlikte tanıda saptanan mikrobelerin eksiklikleri için yerine koyma tedavisi eş zamanlı başladığı için, bu düzelme tek başına glütensiz diyet ile açıklanamamaktadır. Çalışmamızdaki hastaları tanıdaki mikrobelerin eksikliklerinden bağımsız olarak değerlendirdiğimizde, izlemde hastaların %37'sinde demir eksikliği, %25,9'unda vitamin B12 düşüklüğü, %2,4'ünde folat düşüklüğü, %0,7'sinde çinko düşüklüğü, %54'ünde

vitamin D düşüklüğü, %1,4'ünde vitamin A düşüklüğü saptandı. İzlemde ortaya çıkan eksiklikler ile diyetle uyum arasında ilişki saptanmadı (hepsi için $p>0,05$).

Çölyak hastalığında vitamin D, kalsiyum malabsorpsiyonu, sekonder hiperparatiroidizm ve kronik enflamasyona bağlı kemik mineral dansitesinde azalma ve osteoporoz riski artmaktadır. Tanıda çocuklarda %10-30'unda osteoporoz bildirilmiştir (6,43). Glütensiz diyet ve eksik vitamin D ve/veya kalsiyumun yerine konulması ile KMD'nin yaklaşık bir yılda yaşa ve cinsiyete göre normal aralığa geldiği gösterilmiştir (193). Çalışmamızda tanıda hastaların, %12,2'sinde KMD düşüklüğü ve bu hastaların birisinde kırık öyküsü vardı. KMD düşüklüğü olan hastaların %45,4'ünün vitamin D düzeyi düşüktü. Vitamin D düşüklüğü ile KMD düşüklüğü arasında bir ilişki saptanmadı ($p=0,16$). Çalışmamızda tanı anında KMD düşüklüğü olan hastaların %81,8'i glütensiz diyet başladıktan sonra ortanca 19 ayda (11-60ay) düzeldi. Bu hastaların izlemde bu bulgusu tekrarlamadı ancak başvuruda KMD düşüklüğü olmamasına rağmen 8 hastada izlemde KMD düşüklüğü saptandı, bunların %12,5'i diyetle uyumsuzdu.

Çölyak hastalarında transaminaz yüksekliği steatozdan siroza kadar geniş bir klinik bulgunun göstergesi olabilmektedir. Tanıda prevalansı yaklaşık %9-35 olarak bildirilmiştir (61,62). Tanıda hipertransaminazemisi olan hastaların izlemde glütensiz diyetle iyi yanıt verdikleri ve %75-95'inin glütensiz diyetle düzeldiği bildirilmiştir (6,194). Çalışmamızda başvuruda %5,9 ($n=8$)'unda ALT yüksekliği, %19,3 ($n=26$)'ünde AST yüksekliği mevcuttu. AST yüksekliği olanların yaşı daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Çalışmamızda ALT yüksekliği saptanan hastaların izlemde glütensiz diyetle %100'ü, AST yüksekliği olan hastaların ise % 76,9'u düzeldi. İzlemde tanıdaki değerlerinden bağımsız olarak %2,9'unda ALT, 5,9'unda AST yüksekliği ortaya çıktı. İzlemde görülen transaminaz yüksekliği ile diyetle uyum arasında ilişki saptanmadı (hepsi için $p>0,05$).

Çocuklarda çölyak hastalığında CK yüksekliği prevalansı ve glütensiz diyetle yanıtı ile ilgili literatürde pek fazla çalışma bulunmamaktadır. Ancak ÇH'nin kronik otoimmün süreci nedeni ile enflamatuvar miyopatiye neden olduğu düşünülmektedir (195). Çalışmamızda tanı anında hastalardan birinin CK'sı yüksek olup normalin 2,7 katıydı. Bu hastanın dokuzuncu aydan sonra glütensiz diyetle uyumu tamdı; ancak CK yüksekliği düzelmedi.

Çölyak hastalığı tanısı alan çocuklarda, herhangi bir nöropsikiyatrik belirti ve bulgu görülme sıklığı %6-28 olarak bildirilmiştir (81,82,84). Çocuklarda ÇH'de bildirilen nörolojik hastalıklar; en sık baş ağrısı (%20-30), epilepsi (%0,8-9,1) ve daha az oranda glüten ataksisi, periferik nöropatidir (85,196,197). Çalışmalarla bu nörolojik hastalıklar izlemde diyetle ilişkisi değerlendirilmiş olup; baş ağrısının izlemde glütensiz diyetle %51,5-100 oranında azaldığı, izlemde ise %2 oranında tekrarladığı bildirilmiştir (81,198,199). Epilepsinin diyetle düzeldiğini kanıtlayan çalışma bulunmamaktadır; ancak glütensiz diyetin daha az antiepileptik

kullanarak nöbetlerin kontrol altına alınabilmesini sağladığı düşünülmektedir (200). Psikiyatrik hastalıklar da çölyak ile ilişkilendirilmiştir. Çölyak hastalığı olan çocuklarda anksiyete, depresyon, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), otizm spektrum bozukluğu gibi hastalıklarda artış bildirilmiştir (102). Çalışmamızda tanı anında hastaların %2,2'sinde baş ağrısı, %1,5'inde epilepsi, %3'ünde DEHB, %0,7'sinde otizm mevcut olup tüm hastaların %7,4'ünde herhangi bir nöropsikiyatrik bulgu vardı. Baş ağrısı olan hastaların izlemde %66,7'sinin yakınması gerilemiş olup, bu bulguları tekrarlamadı. Tanıda baş ağrısı olmayan hastaların izlemde de baş ağrısı olmadı. Çalışmamızda tanı anında epilepsisi olan hastaların izlemde antiepileptik ile nöbetlerin kontrol altına alındığı ancak düzelmediği görüldü. Glütensiz diyet başladıktan sonra epilepsisi ortaya çıkan hasta olmadı. Tanıdaki DEHB ve otizm bulguları izlemde düzelmedi ve izlemde bu bulguları yeni ortaya çıkan hasta olmadı.

Tekrarlayan aftöz stomatitin normal popülasyona göre ÇH'de sıklığının daha fazla olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda sıklığı değişkenlik göstermekle birlikte çocukluk çağı ÇH'de tanı anında %3,7-41 tekrarlayan aftöz stomatit bildirilmiştir. Ayrıca glütensiz diyet ile bu şikayetlerin gerilediği ve glütensiz diyete uyum halinde tekrar gelişmediği savunulmaktadır (201). Çalışmamızda tanı anında hastaların %2,2 (n=3)'sinde tekrarlayan aftöz stomatit saptanmış olup, izlemde hastaların %100'ü glütensiz diyet ile düzeldi. Bu hastaların 1'inde tekrar aftöz stomatit oldu ve tekrarladığında diyete uyumsuzdu. Çalışmamızda tanı anında tekrarlayan aftöz stomatit yakınması olmayan hastaların 6'sında izlemde bu yakınma oldu; bu hastaların %66,7'si diyete uyumsuzdu. Bu 6 hastanın 4'ünün izlemde yakınması geriledi; yakınmaları gerilediğinde hastaların %75'i diyetine uyuyordu.

Çölyak hastalığında bazı cilt ve deri tutulumlarının daha sık görülmesi ve bu bulguları glütensiz diyet ile azalması nedeniyle; bu tutulumların hastalığın sistemik ve kronik otoenflamatuvar sürecinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Çocuklarda en sık dermatitis herpetiformis başta olmak üzere psöriazis, alopesi areata, kronik ürtiker gibi cilt ve deri tutulumları bildirilmiştir. Çalışmalar genellikle sporadik vakalar üzerine olduğu için cilt ve deri tutulumlarının prevalansları net olarak bilinmemektedir (105). Çalışmamızda tanı anında hastaların %1,5'inde saçlarda dökülme, %0,7'sinde pitriyazis likenoides varioliformis akuta, %0,7'sinde ciltte kuruluk ve %0,7'sinde tırnakta şekil bozuklukları vardı. İzlemde glütensiz diyet ile saçlarda dökülme yakınması olan hastaların yakınmalarının tamamı geriledi. Diğer cilt bulguları olan hastaların yakınmaları düzelmedi. Tanı anında cilt bulgusu olmayan hastalarda izlemde glütensiz diyete başladıktan sonra cilt bulgusu olmadı.

Çölyak hastalığı olan çocuklarda androjen direnci nedeniyle hipogonadizm ve buna bağlı gecikmiş puberte görülebilmektedir (202). Prevalansı %10-20 olarak bildirilmiştir (65).

Puberte gecikmesinin glütensiz diyetle iyi yanıt verdiği, diyetle başladıktan 6-8 ay sonra pubertenin başladığı bildirilmiştir. Çalışmalarda glütensiz diyetle rağmen puberte gecikmesinin devam etmesi halinde eşlik edebilecek ek sorunlar açısından endokrinoloji danışımı önerilmektedir (85). Çalışmamızda tanı anında gecikmiş pubertesi olan hasta yoktu. İzlemde glütensiz diyetle uyan bir hastanın pubertesi geciktiği belirlendi. Endokrinoloji danışımında hipofizer yetmezlik tanısı aldı. Çölyak hastalığında tanıda ve izlemde puberte prekoks bildirilmemiştir. Bizim çalışmamızda tanı anında hastaların %2,5'inde prematüre pubarş vardı. Tanı anında prematüre pubarşı olan bir hastanın izlemde adetleri düzensiz olup adet düzensizliği gerilediğinde diyetine uymuyordu. Çalışmamızda prematüre pubarşı olan hastanın izlemde hızlı ilerleyen puberte nedeni ile tedavi aldığı görüldü.

Çölyak hastalığında görülen en sık kas-iskelet sistemleri tutulumları myalji, artralji ve eroziv olmayan artrittir. Çocuklarda kas iskelet sistemi tutulum sıklığı %5-10 oranında ve en sık tutulumun diz eklemine olduğu bildirilmiştir. Bu tutulumların glütensiz diyetle iyi yanıt verdikleri bildirilmiş olmasına rağmen yeterli çalışma bulunmamaktadır (6). Çalışmamızda tanıda 2 hastanın artraljisi olup myaljisi ya da artriti olan hasta yoktu. Bu hastalardan birinin yakınması diyet ile geriledi ve izlemde tekrar görülmeydi. Tanıda yakınması olmayan ve glütensiz diyetle uymayan bir hastada izlemde artralji oldu, hastanın yakınması glütensiz diyetle uyum ile geriledi.

Çölyak hastalığı ve otoimmün hastalıkların birlikteliği ile ilgili çalışmalarda; ÇH'de otoimmün hastalık prevalansının arttığını, otoimmün hastalığı olan bireylerde de topluma göre ÇH'nin daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Bunun nedeninin ise her iki grup için genotipik alellerin ve çevresel tetikleyicilerin benzer olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür (203). Bu otoimmün hastalıkları (Tip 1 DM, otoimmün tiroidit, otoimmün hepatit) olan çocuklarda ÇH normal popülasyona göre daha sık görüldüğünden, ESPGHAN bu hastalıklarda ÇH taraması yapılmasını önermektedir (108).

Tip 1 DM ile ÇH ortak HLA genotipine (HLA DQ2 ve HLA DQ8) sahiptir. Bu ortak genler Tip 1 DM ve ÇH arasında güçlü bir ilişkiye neden olmaktadır. HLA DQ2 homozigot Tip1 DM'li hastaların %33'ünde doku transglutaminaz pozitifliği mevcutken, HLA-DQ2 ve DQ8 taşımayan Tip1 DM'li hastaların ise sadece %1'inde antikor pozitifliği mevcuttur. Tip 1 DM'li hastalarda ÇH sıklığını araştıran birçok çalışma olsa da ÇH olan çocuklarda Tip1 DM sıklığını araştıran çalışmalar sınırlıdır. Tip 1 DM'li çocuklarda ÇH sıklığı %4,5-7,4 oranında bildirilmiştir (111,112). Çölyak hastalığı olan çocuklarda Tip 1 DM sıklığı ise Collin ve ark. tarafından %5,4, Ertekin ve ark. tarafından %6,4, Emiroğlu ve ark. tarafından %10 olarak bildirilmiştir (174,204,205). Glütensiz diyetin glisemik indeksi yüksek besinler içermesi nedeniyle, çölyak hastalığı saptanan Tip 1 DM'li hastaların glütensiz diyet başladıktan sonra

kan şekeri regülasyonlarının daha iyi gitmediği saptanmıştır (206). Çalışmamızda da literatürle benzer şekilde ÇH tanısı alan hastalarda Tip 1 DM sıklığı %10,4'tü. Tip 1 DM ile izlenen hastaların %50'si (n=7) diyetle uyumluydu; diyetle uyumlu Tip1 DM'li hastaların %14,2'sinin (n=1) kan şekeri regüle seyretti. Çölyak tanısı alan hastalarda ise izlemde tip 1 DM gelişen hasta olmadı (206).

Otoimmün tiroidit, ÇH olan çocuklarda %2-7,8 sıklıkta olup, bu sıklık genel popülasyondan üç kat fazladır (115). Çölyak hastalığında, glütensiz diyetin otoimmün tiroidit üzerindeki etkisi ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ancak glütensiz diyetin intestinal enflamasyonu azaltarak ekstraintestinal otoimmüniteyi azalttığı düşünülmektedir (207). Çalışmamızda da benzer şekilde, başvuru anında hastaların %3'ünde otoimmün tiroidit vardı. Glütensiz diyet ile bu hastaların otoimmün tiroiditi düzelmedi. İzlemde iki hasta otoimmün tiroidit tanısı aldı; bu hastalar otoimmün tiroidit tanısı aldığı anda glütensiz diyetle uymuyordu ve izlemde bu hastaların otoimmün tiroiditi düzelmedi.

Çölyak hastalığında selektif İgA eksikliği prevalansı %2-8 olup, bu oran genel popülasyondan 10-15 kat yüksektir (122). Bunun nedeni iki hastalığın da ortak HLA genotipine (HLA DQB1*02) sahip olmalarından ve İgA'nın barsak mikrobiyotası üzerindeki olumlu etkisinden kaynaklanmaktadır (208). Çalışmamızda tanı anında hastaların %11,9 (n=16)'unda selektif İgA eksikliği vardı. Bu hastaların %25 (n=4)'ünün İgA değerleri glütensiz diyet ile düzeldi. Yetişkinlerde selektif İgA eksikliğinden başka yaygın değişken immün yetmezlik, hipogammaglobulinemi gibi immünolojik hastalıklar ile ÇH arasında ilişkiye dair çalışmalar yapılsa da çocuklarda hipogammaglobulinemiye dair çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda tanıda 2 hastanın hipogammaglobulinemisi vardı ve glütensiz diyet ile İgA değerleri düzelmedi.

Çölyak hastalığı ile astım ve İSPA gibi alerjik hastalıkların da ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Astım ile ÇH arasındaki ilişki immün disregülasyon ve vitamin D eksikliği gibi nedenlerle ilişkilendiren yayınlar olsada prevalansı ve glütensiz diyet ile ilişkisi bilinmemektedir (209,210). Çalışmamızda hastaların %0,7'sinde tanı anında astım olup, izlemde düzelmedi. İzlemde yeni astım tanısı alan hasta olmadı. İSPA ve ÇH birlikteliğinde ise gluten dışında inek sütü proteinlerinden kazeinin de dTG'a bağlanarak dTG antikorlarında artışa ve çölyak semptomlarına neden olabildiği bildirilmiştir. Bu nedenle özellikle küçük bebeklerde glütensiz diyetle dirençli semptom ve seroloji varlığında İSPA'nın da ÇH ile birlikteliği akılda bulundurulmalıdır (211). Çalışmamızda tanı anında bir hastada İSPA vardı ve 59. ayda düzeldi. İzlemde İSPA tanısı alan hasta olmadı.

Çölyak hastalığının bazı genetik hastalıklarda da görülme sıklığı normal popülasyona göre yüksektir. Bu nedenle Down, Turner ve Williams sendromunda ÇH taraması

önerilmektedir. Bu sendromlardan Down sendromunun sıklığı %3,2-10,3 oranında bildirilmiştir (123). Çalışmamızda olguların %1,5 (n=2)'inde Down sendromu vardı, Turner ya da Williams sendromu olan hasta yoktu.

7.3. Serolojik, Endoskopik ve Histopatolojik Bulguların Yorumlanması

Çölyak hastalığından şüphelenilen olguda tanı amaçlı, aile öyküsü veya riskli grupta tarama amaçlı ve ÇH tanısı almış hastaların glutensiz diyetle uyumunun takibinde serolojik testler kullanılmaktadır. EMA İgA ve dTG İgA'nın duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir (125). ESPGHAN, dTG İgA'nın EMA İgA'dan daha ucuz olması ve hızlı sonuç vermesi nedeni ile dTG İgA'yı tanı, tarama ve takipte ilk basamak test olarak önermektedir. İgA eksikliğinde ise dTG İgG kullanılması önerilmektedir (7). Tanıda dTG İgA'nın duyarlılığı %90-100 oranında bildirilmiştir (125). Çalışmamızda hastaların hepsinden tanı anında dTG-İgA bakılmış olup bunların 126 (%93,3)'sında dTG-İgA pozitif saptandı ve bu oran literatür ile uyumluydu. İgA düzeyi normal olan hastalarda dTG-İgA negatif saptanması durumunda, bu hastalarda ÇH görülme olasılığı düşük olduğu bildirilse de, ilk iki yaşta yetersiz gluten alımı ve immünsupresif ilaç kullanımı gibi nedenlerle dTG-İgA pozitifleşmemiş olabileceği de öne sürülmüştür. Bu durumda klinik olarak ÇH'den şüphe ediliyorsa endoskopik biyopsi önerilmektedir (7). Çalışmamızda dTG-İgA negatif saptanın 9 hastanın 4'ünün İgA düzeyi yaşa ve cinsiyete göre normaldi. Bu hastaların 2'sinde EMA pozitif, birinde deamide gliadin İgA pozitif saptandı. Diğer bir hastanın ise antikor düzeyleri negatifti; ancak klinik belirtileri olması ve doku grubu ÇH ile uyumlu olması üzerine yapılan biyopside histopatolojik olarak tip 3 GSE saptanması ile ÇH tanısı almıştı. dTG-İgA negatif saptanın 9 hastanın 5'inin İgA düzeyi düşüktü. Bu hastalardan birinin EMA pozitif, 2'sinin dTG-İgG pozitif. Diğer iki hastada İgG düşük olup EMA ve dTG-İgG negatifti; bu hastaların klinik belirtileri, doku grubu ve histopatolojik olarak tip 3 GSE ile uyumlu olduğu için çölyak hastalığı olarak kabul edildi.

ÇH'de klinik uyumlu olması halinde ve/veya serolojik test pozitifliğinde yapılan endoskopide ince bağırsakta ödem, nodülerite, duodenal kıvrımlarda azalma, taraklanma, tüllenme ya da çatlamış toprak görünümü ÇH'yi desteklese de hastalığa özgün değildir (212). Çalışmamızda hastaların %41,3'ünde bulbus görünümü normal olup; %39,1'inde ödem, %14,3'ünde çatlamış toprak manzarası, %3'ünde nodülerite, %2,3'ünde aftöz ülser vardı. Duodenumun ise % 31,5'i normal olup; %28,6'sında ödem, %24,8'inde taraklanma, %11,3'ünde çatlamış toprak manzarası, %3'ünde tüllenme, %0,8'inde aftöz ülser vardı. Çalışmamızda hastaların hepsine biyopsi yapılmış olup, bulbus ve duodenum patolojilerinden

en az biri GSE Tip 2 veya GSE Tip 3'tü. Hastaların endoskopik görünümleri ve histopatolojik değerlendirmede GSE tipi arasında ilişki saptanmadı (bulbus için $p= 0,96$, duodenum için $p= 0,628$).

Çölyak hastalarında eozinofilik özefajit görülme sıklığı artmış olup farklı çalışmalar ile ÇH 'si olan çocuklarda eozinofilik özefajit sıklığı %3,2-10,7 oranında bildirilmiştir (213-215). Bu hastaların eozinofilik özefajit yakınmalarının ve/veya biyopsi bulgularının sadece glütensiz diyet ile gerilemediği saptanmıştır (215). Çalışmamızda 2 (%1,5) hasta, tanı için yapılan üst GİS endoskopisi sırasında alınan özofagus biyopsileri ile eozinofiik özofajit tanısı aldı. Bunlardan birisinin eozinofilik özofajiti proton pompa inhibitörüne yanıtı iken, diğer hastanın glütensiz diyet dahil ciddi besin eliminasyonu ve lokal kortikosteroid kullanımını gerektiren şiddetli eozinofilik özofajiti vardı. Bu hastanın ayrıca Tip 1 DM ve astım tanısı da mevcuttu.

Bu çalışmadaki başlıca kısıtlayıcı durumlar; geriye dönük hasta dosya tarama ile yapılmış olması, tanı ve izlemde belirti ve bulguların eksik kaydedilmiş olabileceği, hasta sayısının ve izlem süresinin sınırlı olmasıdır.

Sonuç olarak çocukluk çağı çölyak hastalığında tanıda bağırsak dışı belirtilerin de Gİ belirtilere benzer sıklıkla görüldüğü, belirtilerin çoğunlukla glütensiz beslenme ile düzeldiği; ancak diyetle uyumdan bağımsız olarak yeni belirti/bulguların da ortaya çıkabildiği gösterilmiştir.

8. SONUÇ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalında ÇH tanısı alan ve en az bir yıl izlenen 6 ay-18 yaş arasında 135 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Her bir hastanın tanı sırasındaki demografik verileri, klinik, laboratuvar, endoskopik ve histopatolojik bulguları, izlemdeki yakınmaları, glütensiz diyetle uyumu, fizik inceleme bulguları, antropometrik ölçümleri ve laboratuvar değerleri yapılandırılmış bir form üzerinden kaydedildi. Bu bulgular istatistiksel olarak analiz edilip tanı anındaki bağırsak dışı belirti ve bulgular ve bunların glütensiz diyet ile düzelme süresi, ayrıca izlemde ortaya çıkan bağırsak dışı belirti ve bulguların belirlenerek hastanın glütensiz diyetle uyumu ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı.

1. Çalışmaya dahil edilen 135 hastanın 88'i (%65,2) , 47'si (%34,8'i) erkekti. Kızlar ve erkekler arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla 8,27±4,2 yaş, 7,49 ±3,8 yaş) olup (p=0,27).
2. Hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 8 yıl (7ay-17yıl) olarak bulundu. Tanı anında hastaların 10'u (%7,4) 6-24 ay, 23'ü (%17) 2-5 yaş, 81'i (%60) 5-12 yaş aralığında olup, 21'i (%15,6) 12 yaşından büyüktü.
3. Hastaların %84,4'ünün (n=114) başvuruda en az bir yakınması vardı. Bu hastaların %21,5'inde (n=29) sadece gastrointestinal (Gİ) yakınmalar, %24,4'ünde (n=33) sadece bağırsak dışı belirti ya da bulgu, %38,5'inde (n=52) hem gastrointestinal hem de bağırsak dışı belirti/bulgu mevcuttu.
4. Hastaların yakınmaları başladıktan sonra tanıya kadar geçen süre ortalama 7 ay (0-120 ay) idi. Başvuru yaşı arttıkça tanı süresinin uzadığı belirlendi (p= 0,014).
5. Başvuruda hastaların 21'inde (%15,5) herhangi bir yakınma yoktu. Sekiz hasta tip 1 DM, 7 hasta birinci derece yakınında ÇH, 4 hasta İgA düşüklüğü, 1 hasta otoimmün hepatit, 1 hasta kemik yaşı iki yıldan daha fazla geri olduğu için ÇH açısından taranmıştı.
6. Başvuruda hastaların 46'sında (%34,1) tekrarlayan karın ağrısı, 32'sinde (%23,7) kronik ishal, 18'inde (%13,3) tedaviye dirençli kabızlık, 15'inde (11,1) iştahsızlık, 14'ünde (%10,4) kusma, 11'inde (%8,1) dispeptik yakınma, 5'inde (%3,7) karında şişlik ve 1'inde (%0,7) karında gaz gibi gastrointestinal belirtilerden en az biri vardı.
7. Başvuruda hastaların 40'ında (%29,6) kilo alamama, 29'unda (%21,5) boy uzamasında yetersizlik ya da kısa boy, 25'inde (18,5) zayıflık, 14'ünde (%10,4) kilo kaybı, 10'unda (%7,4) nöropsikiyatrik bozukluk, 8'inde (%5,9) kansızlık,

- 4'ünde (%3) transaminaz yüksekliği, 3'ünde (%2,2) halsizlik, 3'ünde (%2,2) ağızda tekrarlayan yara, 2'sinde (%1,5) saç dökülmesi, 2'sinde (%1,5) eklem ağrısı, 2'sinde (%1,5) prematüre pubarş, 2'sinde (%1,5) kemik mineral dansite düşüklüğü ve 1'inde (%0,7) osteoporoz gibi bağırsak dışı yakınma/bulgulardan en az biri vardı.
8. Başvuruda herhangi bir belirtisi olanlar ile olmayan hastalar arasında yaş farkı saptanmadı (sırasıyla ortalama 98 ± 45 ay, $95,6 \pm 50$ ay, $p = 0,8$). Benzer olarak Gİ belirtileri olanlar ve bağırsak dışı belirtiler ile başvuranlar arasında da yaş farkı yoktu (sırasıyla $93,1 \pm 51$ ay, $100,5 \pm 46$ ay, $p = 0,38$). Herhangi bir belirti görülme sıklığı açısından yaş grupları arasında da istatistiksel fark saptanmadı ($p = 0,27$).
9. Çalışmaya dahil edilen 135 hastanın başvuruda %68,1'inde ($n=92$) ek hastalık yoktu. Başvuruda hastaların 16'sında (%11,9) selektif İgA eksikliği, 14'ünde (%10,4) Tip1 DM, 4'ünde (%3) otoimmün tiroidit, 2'sinde (%1,5) hipogammaglobulinemi, 2'sinde (%1,5) Down sendromu, 1'inde (%0,7) İSPA, 1'inde (%0,7) pitriyazis likenoides varilioformis akuta, 1'inde (%0,7) astım, 1'inde (%0,7) parsiyel boş sella, 1'inde (%0,7) tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, 1'inde (%0,7) hipertrigliseridemi gibi eşlik eden hastalık vardı.
10. Tanı anında vücut ağırlığı, boy ve VKİ değerleri cinsiyete ve yaşa göre normal olan 76 (%56,2) hasta vardı. Antropometrik değerler tek tek değerlendirildiğinde %80,7'sinin ($n=109$) vücut ağırlığı, %80'inin ($n=108$) boyu, %78,5'inin ($n=106$) VKİ'si normaldi. Başvurudaki 120 hastanın (%88,9) fizik incelemesi normaldi.
11. Başvurudaki patolojik antropometrik ve fizik inceleme bulguları değerlendirilmiş olup, hastaların 26'sında (%19,3) boy kısalığı, 22'sinde (%16,3) düşük kilo, 20'sinde (%14,8) zayıflık, 5'inde (%3,7) aşırı kilo, 4'ünde (%3) obezite, 4'ünde (%3) karında distansiyon, 3'ünde (%2,2) karında hassasiyet, 2'sinde (%1,5) anal fissür, 2'sinde (%1,5) Down stigmaları, 2'sinde (%1,5) prematüre pubarş, 1'inde (%0,7) uzun boy, 1'inde (%0,7) ciltte kuruluk, 1'inde (%0,7) pretibial ödem, 1'inde (%0,7) tırnakta şekil bozukluğu ve 1'inde (%0,7) oral aft vardı.
12. Başvuruda GİS belirtisi olan ve olmayan hastalar arasında beslenme durum bozuklukları açısından fark saptanmadı (düşük kilolu, zayıf, kısa boy, aşırı kilolu ve obezite için $p > 0,05$).
13. Tüm hastaların başvuruda dTG-İgA düzeyleri [median 141,4 IU/mL (0,1-14920 IU/mL)] bakılmıştı. Hastaların %93,3'ünde (126/135) dTG-İgA pozitifliği. Doku transglutaminaz İgA pozitif olan 126 hastanın %27,8'inin ($n=35$) dTG-İgA düzeyi üst limitin 1-5 katı, %18,2'sinin ($n=23$) 5-10 katı, %54'ünün ($n=68$) ise 10 katından büyüktü.

14. Çalışmamızda dTG-IgA negatif saptanın 9 (%6,6) hastanın 4'ünün İgA düzeyi yaşa ve cinsiyete göre normaldi. Bu hastaların 2'sinin EMA düzeyi pozitif, birinin ise deamide gliadin İgA düzeyi pozitif saptandı ve bu hastalar biyopsi ile tanı aldılar. Diğer bir hastanın ise antikor düzeyleri negatifti; ancak klinik belirtileri olması ve doku grubu ÇH ile uyumlu olması üzerine yapılan biyopside histopatolojik olarak tip 3 GSE saptanması ile ÇH tanısı aldı.
15. dTG-İgA düzeyi negatif saptanın 9 (%6,6) hastanın 5'inin İgA düzeyi düşüktü. Bu hastalardan birinin EMA düzeyi pozitif, 2'sinin ise dTG-İgG düzeyi pozitif. Diğer iki hastada İgG düşük olup EMA ve dTG-İgG düzeyleri negatifti; bu hastaların klinik belirtileri, doku grubu ve histopatolojik olarak tip 3 GSE ile uyumlu olduğu için ÇH olarak kabul edildi.
16. Hastaların 2'sinin endoskopi raporuna ulaşamadı. Çalışmamızda hastaların %41,3'ünde bulbus görünümü normal olup; %39,1'inde ödem, %14,3'ünde çatlamış toprak manzarası, %3'ünde nodülerite, %2,3'ünde aftöz ülser vardı. Hastaların %31,5'inde duodenum normal görünümde olup; %28,6'sında ödem, %24,8'inde taraklanma, %11,3'ünde çatlamış toprak manzarası, %3'ünde tülleme, %0,8'inde aftöz ülser vardı.
17. Çalışmamızda endoskopik değerlendirmede normal ve patolojik görünüm arasında başvuru yaşı ile ilişki saptanmadı (bulbus için $p=0.28$, duodenum için $p=0.33$). Ayrıca tanıda GİS ya da bağırsak dışı yakınması olanlarda, patolojik endoskopik görünüm açısından da ilişki saptanmadı (sırasıyla bulbus için $p = 0,72$, $p= 0,2$ ve duodenum için $p= 0,11$, $p= 0,28$).
18. Hastaların bulbus patolojileri değerlendirildiğinde %0,7'sinde ($n=1$) GSE Tip 0, %0,7'sinde ($n=1$) GSE Tip1, %14,1'inde($n=19$) GSE Tip 2, %84,4'ünde ($n=114$) GSE Tip 3; duodenum patolojilerinde ise %5,2'sinde ($n=7$) GSE Tip 0, %5,2'sinde ($n=7$) GSE Tip 1, %8,1'inde ($n=11$) GSE Tip 2, %81,5'inde ($n=110$) GSE Tip 3 saptandı.
19. Hastaların bulbus ve duodenumdaki endoskopik görünümü ile histopatolojik değerlendirmede GSE tipi arasında ilişki saptanmadı (sırasıyla $p= 0,96$, $p= 0,628$).
20. Hastaların diğer üst GİS değerlendirmesinde %50,4'ünün ($n=68$) özofagus, %74,8'inin ($n=101$) mide incelemeleri histopatolojik olarak normaldi. Hastaların 65'inde (%48,1) kronik özofajit, 2'sinde (%1,5) eozinofilik özofajit bulguları, 21'inde (%15,6) Helikobakter pilori pozitif kronik non-atrofik gastrit, 13'ünde (%9,6) Helikobakter pilori negatif kronik non-atrofik gastrit saptandı.

21. Hastaların tanındaki hematolojik parametreleri değerlendirildiğinde; 23'ünde (%17) anemi, 14'ünde (%10,4) trombositoz, 2'sinde (%1,5) lökopeni, 2'sinde (%1,5) lökositoz vardı. Tanıda anemisi olan hastaların 14'ü (%60,9) mikrositer anemi, 9'u (%39,1) normositer anemi idi. Tanı sırasında makrositer anemi, trombositopeni, lökopeni ve nötropeni saptanmadı.
22. Başvuruda 83'ünde (%62,9) demir eksikliği, 25'inde (%18,8) vitamin B12 düşüklüğü, 8'inde (%6,2) folat düşüklüğü, 15'inde (%14,9) çinko düşüklüğü vardı.
23. Demir eksikliği anemisi olan 20 (%15,1) hasta olup 12'sinde hipokrom mikrositer anemi, 8'inde normokrom normositer anemi saptandı. Normokrom normositer anemisi olan hastaların ikisinde vitamin B12 düzeyi birinde de folik asit düzeyi düşüktü.
24. Başvuruda yağda eriyen vitaminler değerlendirildiğinde 80'inde (%62) vitamin D düşüklüğü, 27'sinde (%36,5) vitamin A düşüklüğü, 15'inde (%20,3) vitamin E düşüklüğü vardı.
25. Başvuruda 9 hastada (%9,7) aPTT uzunluğu, 4 hastada (%4,3) INR uzunluğu vardı. Kreatin kinaz bir hastada (%0,7) normalin 2,7 katı yüksekti.
26. Başvuruda hastaların transaminaz düzeyleri değerlendirildiğinde; 8'inde (%5,9) ALT yüksekliği, 26'sında (%19,3) AST yüksekliği, 3'ünde (%2,3) ALP yüksekliği, 19'unda (%14,1) hipoproteinemi, 17'sinde (%12,6) hipoalbünemi vardı.
27. Başvuruda tiroit fonksiyon testleri değerlendirildiğinde; tüm hastaların sT4 normal olup; 4'ünün (%3,1) TSH yüksekliği ve aynı hastalarda anti TPO yüksekliği vardı. İki hastada ise anti TG yüksekliği vardı.
28. Başvuruda hastaların 18'inde (%13,3) İgA düşüklüğü, 26'sında (%24,8) İgG düşüklüğü, 11'inde (%15,9) İgM düşüklüğü vardı.
29. Başvuruda hastaların 34'ünde (%38,1) ANA, 4'ünde (%3,4) ASMA, 2'sinde (%1,7) LKM-1 antikor pozitifliği vardı.
30. Başvuruda 90 hastanın kemik mineral dansite yoğunluğu değerlendirilmişti; %12,2'sinin (n=11) kemik mineral dansitesi (KMD) yaşa göre düşük olup; KMD düşüklüğü olan bu hastaların 5'inde (%45,4) vitamin D düzeyi düşüklüğü de vardı. Vitamin D düzeyi düşüklüğü ile KMD düşüklüğü arasında bir ilişki saptanmadı (p=0,16).
31. Tanıda saptanan anemi, lökopeni, lökositoz ALT ve AST yüksekliği, total protein, albümin, ferritin, vitamin B12, folat, çinko, vitamin D, vitamin A ve vitamin E değerlerinin düşüklüğü ile hasta cinsiyeti, tanıda ishal, karın ağrısı, kabızlık, kusma, dispeptik yakınmalar, halsizlik, eklem ağrısı, tekrarlayan aftöz stomatit ve beslenme

- durumu (zayıflık, kısa boy, aşırı kilolu/obezite) arasında ilişki saptanmadı (hepsi için $p>0,05$).
32. Hastaların yaşı ile anemi, lökopeni, lökositoz ALT yüksekliği, ferritin, vitamin B12, folat, çinko, vitamin D ve vitamin A değerlerinin düşüklüğü arasında ilişki saptanmadı (hepsi için $p>0,05$); ancak AST yüksekliği, total protein, albümin ve vitamin E düşüklüğü olanların ortanca yaşı anlamlı olarak daha düşüktü (AST için $p= <0,001$, total protein için $p=0,004$, albümin için $p=0,001$, vitamin E için $p=0,009$).
 33. Hastalar ortanca 40 ay (12-135 ay) izlendi.
 34. İzlemleri sırasında hastaların 86'sı (%63,7) diyetle tam uyumluydu, 25'i (%18,5'i) glütensiz diyetini bir dönem bozmuştu, 24'ü (%17,8'i) ise diyetle hiç uymamıştı.
 35. Diyetle uymayan hastaların, ortanca 20 ay (1-89 ay) süre ile diyetle uymadıkları görüldü.
 36. Hastaların cinsiyeti ve yaşı ile diyetle uyum arasında fark saptanmadı (sırasıyla $p= 0.89$, $p=0.25$).
 37. Başvuruda herhangi bir yakınma olup olmamasının diyetle uyuma etkisi saptanmadı ($p= 0,72$).
 38. Tanıda tekrarlayan karın ağrısı yakınması olan 46 hastanın hepsinin yakınması glütensiz diyet başlandıktan sonra ortanca 6 ayda (1-37ay) düzeldi; ancak 8'inin (%17,4) yakınması tekrarladı. Bu hastaların %37,5'i diyetle uymuyordu.
 39. Tanıda ishali olan 32 hastanın hepsinin yakınması glütensiz diyet başlandıktan sonra ortanca 4 ayda (1-13ay) düzeldi; ancak 2'sinin (%6,3) yakınması tekrarladı. Bu hastaların biri diyetle uymuyordu.
 40. Tanıda kabızlığı olan 18 hastanın hepsinin yakınması glütensiz diyet başlandıktan sonra ortanca 6 ayda (1-18 ay) düzeldi; ancak 3'ünün (%16,7) yakınması tekrarladı. Bu hastaların hiçbiri diyetle uymuyordu.
 41. Tanıda iştahsızlığı olan 15 hastanın 13'ünün (%86,7) yakınması glütensiz diyet başlandıktan sonra ortanca 5 ayda (1-35 ay) düzeldi; ancak düzelenlerden birisinin (%16,7) diyetle uymasına rağmen yakınması tekrarladı.
 42. Tanıda tekrarlayan kusması olan 14 hastanın hepsinin yakınması glütensiz diyet başlandıktan sonra ortanca 4 ayda (1-35ay) düzeldi; ancak düzelenlerden ikisinin (%14,3) yakınması tekrarladı. Bu hastalardan biri diyetle uymuyordu.
 43. Tanıda dispeptik yakınması olan 11 hastanın 9'unun (%81,8) yakınması glütensiz diyet başlandıktan sonra ortanca 12 ayda (1-33ay) düzeldi; ancak 2'sinin yakınması tekrarladı. Bu hastalar diyetle uymuyorlardı.

44. Tanıda karında şişliği olan 5 hastanın 4'ünün (%80) yakınması glütensiz diyet başlandıktan sonra ortalama 7 ayda (2-7 ay) düzeldi ve yakınmaları tekrarlamadı.
45. Tanıda karında gaz yakınması olan bir hastanın yakınması, glütensiz diyet başlandıktan sonra ortalama 7 ayda düzeldi ve yakınması tekrarlamadı.
46. Tanıda kilo alamama yakınması olan 40 hastanın 29'u (%72,5) glütensiz diyet başlandıktan sonra ortalama 6 ayda (1-36 ay) düzeldi, 3 hastada (%11,1) yakınma tekrarladı. Bu hastaların 2'si (%66,7) diyetle uymuyordu.
47. Tanıda kilo kaybı olan 14 hastanın hepsinin yakınması glütensiz diyet başlandıktan sonra ortalama 3,5 ayda (1-25 ay) düzeldi ve izlemde yakınmaları tekrarlamadı.
48. Tanıda tekrarlayan aftöz stomatiti olan 3 hastanın hepsinin yakınması glütensiz diyet başlandıktan sonra ortalama 7 ayda (1-22 ay) düzeldi, ancak diyetine uyan 1 (%33,3) hastanın yakınması tekrarladı.
49. Tanıda halsizliği olan 3 hastanın hepsinin yakınması glütensiz diyet başlandıktan sonra ortalama 2 ayda (1-2 ay) düzeldi ve izlemde tekrarlamadı.
50. Tanıda baş ağrısı olan 3 hastanın 2'sinin (%66,7) yakınması glütensiz diyet başlandıktan sonra ortalama 18,5 ay (12-25ay) düzeldi, düzelen hastaların yakınması tekrarlamadı.
51. Tanıda saç dökülmesi olan 2 hastanın yakınması glütensiz diyet başlandıktan sonra 7 ayda düzeldi ve izlemde tekrarlamadı.
52. Tanıda eklem ağrısı olan 2 hastadan birinin yakınması glütensiz diyet başlandıktan sonra 12. ayda düzeldi ve izlemde tekrarlamadı.
53. Glütensiz diyetle başlandıktan sonra tanıda olmayan ve izlemde yeni ortaya çıkan belirti ve bulgular değerlendirildiğinde; 12 (%8,9) hastada tekrarlayan karın ağrısı, 6 (%4,4) hastada TAS, 5 (%3,7) hastada kabızlık, 5 (%3,7) hastada ishal, 4 (%3) hastada dispeptik yakınma, ayrı ayrı 1'er (%0,7) hastada puberte gecikmesi, kilo kaybı ve eklem ağrısı görüldü.
54. İzlemde yeni gelişen tekrarlayan karın ağrısı olan hastaların %41,6'sı diyetle uymuyordu, izlemlerinde bu hastaların %83,3'ünün yakınmaları düzeldi. Hastaların yakınmaları düzeldiğinde %80'i diyetle uyuyordu.
55. İzlemde yeni gelişen kabızlığı olan hastaların %40'ı diyetle uymuyordu, izlemlerinde %80'inin yakınması düzeldi ve düzelen hastaların %75'i diyetle uyuyordu.
56. İzlemde yeni gelişen ishali olan hastaların %80'i diyetle uymuyordu, izlemlerinde %80'inin yakınması düzeldi ve düzelen hastaların hepsi diyetle uyuyordu.

57. İzlemede yeni gelişen dispeptik yakınmaları olan hastaların %25'i diyetine uymuyordu, %75'inin izlemede yakınmaları düzeldi ve düzelen hastaların hepsi diyetine uyuyordu.
58. İzlemede yeni gelişen TAS'ı olan hastaların %66,7'si diyetine uymuyordu, bu hastaların %66,7'si düzeldi ve düzelen hastaların %75'i diyetine uyuyordu.
59. İzlemede yeni gelişen kilo kaybı olan bir hasta diyetine uymuyordu, diyetine uyumsuzluğu devam etmesine rağmen kilo alımı düzeldi.
60. Tanıda puberte gecikmesi olan 2 hasta, izlemede diyetine uymuyordu ve yakınmaları düzelmedi.
61. İzlemede yeni gelişen eklem ağrısı olan bir hasta diyetine uymuyordu, izlemede diyetine uyumu düzeldikten 2 ay sonra yakınması da düzeldi.
62. Eşlik eden hastalıklar izlemede değerlendirildiğinde Tip 1 DM ile izlenen hastaların %50'si (n=7) diyetine uyumluydu; diyetine uyumlu Tip1 DM'li hastaların %14,2'sinin (n=1) kan şekeri regüle seyretti. Çölyak tanısı alan hastaların hiçbirinde tip 1 DM gelişmedi.
63. Tanıda selektif İgA eksikliği olan 16 hastanın 4'ünün izlemede İgA değerleri normale döndü. Bu hastaların İgA değerlerinin normale dönme zamanı ortalama değeri 19,5 ay (3- 49 ay) idi.
64. İzlemede hastaların 2'sinde (%1,5) otoimmün tiroidit ortaya çıktı. İzlemede otoimmün tiroidit ortaya çıkma ortalama zamanı 45,5 ay (16-75 ay) idi ve bu hastaları ikisi de glütensiz diyetine uymuyordu.
65. Tanı sırasında aynı zamanda Tip 1 DM'si olan 2 hasta eozinofilik özofajit tanısı aldı.
66. İnek sütü protein alerjisi olan bir hastanın yakınmaları 59. ayda düzeldi.
67. İzlemede hiçbir hastada otoimmün hepatit gelişmedi.
68. Tanıda düşük kilolu olan 22 hastanın %59,1'inin vücut ağırlığı ortalama 8 ayda (2- 82ay) normal sınırlara ulaştı, izlemede tekrar kilo kaybı olan 2 hasta ise diyetine uymuyorlardı.
69. Tanıda zayıf olan 17 hastanın %85'inin VKİ'si ortalama 8 ayda (2-59) düzeldi, izlemede tekrar zayıflığı olan 3 hastadan %66,7'si ise diyetine uyumsuzdu.
70. Boy kısalığı olan 26 hastanın 16'sının (%61,5) boyu ortalama 12,5 ayda (2-84ay) yaşa göre normal sınırlara ulaştı.
71. Tanıda aşırı kilolu olan 5 hastanın 4'ünün (%80) VKİ'si ortalama 13 ayda (6-18ay), obez olan 5 hastanın ise hepsinin VKİ'si ortalama 13,5 ayda (5-50ay) düzeldi. İzlemede bu hastaların bulguları tekrarlamadı.

72. Başvurudaki fizik muayene bulgularından karında distansiyon, karında hassasiyet, anal fissür, pretibial ödem ve oral aft glütensiz diyetle düzeldi ve tekrarlamadı.
73. İzlemde ortaya çıkan yeni muayene bulguları değerlendirildiğinde; ortanca 34 ayda (25-48 ay) boy kısalığı gelişen 4 (%3) hastanın %75'i glütensiz diyetle uyumuyordu ve izlemde bulguları düzelmedi.
74. İzlemde 6 (%4,4) hastada ortanca 24,5 ayda (5-52 ay) zayıflık oldu, bu hastaların %66,7'sinin diyetle uymadığı ve bu bulgularında düzelme olmadığı görüldü. İzlemde ortanca 14,5 ayda (8-69) düşük kilolu olduğu belirlenen 12 (%8,9) hastanın ise %66,7'si diyetle uyumsuzdu. Bu hastalardan 2'si daha sonra diyetine uydu ve vücut ağırlıkları normal aralığa geldi.
75. Başvuruda anemisi olan 23 hastanın hepsinin yakınması ortanca 6 ayda (2-58 ay) düzeldi. İzlemde bu hastaların 4'ünün anemisi tekrarladı ve bunların %75'i diyetle uyumsuzdu.
76. Başvuruda trombositozu olan 14 hastanın %92,9'unun trombositozu ortanca 4 ayda (1-41 ay) düzeldi. İzlemde bu hastaların 3'ünde tekrar trombositoz oldu ve bunların %33,1'i diyetle uyumsuzdu.
77. Lökopenisi ve lökositozu olan hastaların tamamının yakınması sırayla ortanca 21 ayda (11-31ay) ve 10,5 ayda (1-20 ay) düzeldi. İzlemde bulguları tekrarlamadı.
78. Başvuruda ALT yüksekliği olan 8 hastanın hepsinin ALT değeri, ortanca 3,5 ayda (1-17 ay) düzeldi. İzlemde diyetine uyumsuz 1 hastada tekrar ALT yüksekliği oldu.
79. Başvuruda AST yüksekliği olan 26 hastanın %76,9'unun AST değeri, ortanca 6,5 ayda (2-34 ay) düzeldi. Bu hastalardan 3'ünün izlemde tekrar AST yüksekliği oldu ve bunların %66,7'si diyetine uymuyordu.
80. Başvuruda ALP yüksekliği olan 3 hastanın tamamının ALP düzeyleri ortanca 6 ayda (2-13ay) düzeldi. İzlemde bulguları tekrarlamadı.
81. Başvuruda total protein düşüklüğü olan 17 hastanın %89,5'inin total protein düzeyleri ortanca 9 ayda (1-84 ay) düzeldi. İzlemde diyetine uyumsuz 1 hastada tekrar total protein düşüklüğü oldu.
82. Başvuruda albümin düşüklüğü olan 17 hastanın hepsinin albümin düzeyleri ortanca 3 ayda (1-49) düzeldi. İzlemde diyetine uyumsuz 1 hastada tekrar albümin düşüklüğü oldu.
83. Başvuruda demir eksikliği olan 83 hastanın %77,1'inin demir düzeyi ortanca 12 ayda (2-75 ay) düzeldi. Ancak 32'sinde (%50) demir eksikliği tekrarladı ve bu hastaların %53,1'i diyetle uymuyordu.

84. Başvuruda vitamin B12 düşüklüğü olan 25 hastanın %80'inin vitamin B12 düzeyi ortalama 12 ayda (1-69ay) düzeldi. İzlemde bu hastaların 7'sinde tekrar vitamin B12 düşüklüğü oldu ve bu hastaların %57,1'i diyetle uymuyordu.
85. Başvuruda folat düşüklüğü olan 8 hastanın tamamının folat düzeyi ortalama 3 ayda (2-58 ay) düzeldi. Diyetle uyumsuz 1 hastanın folat düşüklüğü tekrarladı.
86. Başvuruda çinko eksikliği olan 15 hastanın %46,6'sı ortalama 8 ayda (2-74 ay) düzeldi ve bulguları tekrarlamadı.
87. Başvuruda vitamin D düşüklüğü olan 80 hastanın %72,5'inin vitamin D düzeyi ortalama 8 ayda (1-48 ay) düzeldi. İzlemde bu hastaların 43'ünde vitamin D düşüklüğü tekrarladı, bunların ise %51,2'si diyetle uymuyordu.
88. Başvuruda vitamin A düşüklüğü olan 27 hastanın %51,8'inin vitamin A düzeyi, ortalama 7 ayda (2-23 ay) düzeldi. Diyetle uyumsuz 1 hastada vitamin A düşüklüğü tekrarladı.
89. Başvuruda vitamin E düşüklüğü olan 15 hastanın %60'ının vitamin E düzeyi ortalama 7 ayda (2-12 ay) düzeldi. İzlemde vitamin E düşüklüğü tekrarlayan hasta olmadı.
90. Tanıda ANA (+) olan 34 hastanın 11'inde, izlemde tekrar ANA pozitif saptandı. Tanıda ANA (+) olan 23 hastada tekrar ANA bakılmamıştı.
91. Tanıda ASMA (+) olan 4 hastanın 1'inde, izlemde ASMA tekrarı yapılmış ve pozitif saptanmıştı.
92. Tanıda LKM-1 (+) olan 2 hastanın 1'inde, izlemde LKM-1 tekrarı yapılmış ve pozitif saptanmıştı.
93. Tanıda İgA düşüklüğü olan 18 hastanın %27,8'inin İgA düzeyi ortalama 16 ayda (3-49ay) normale geldi.
94. Tanıda İgM düşüklüğü olan 11 hastanın %18,1'inin İgM düzeyi ortalama 14 ayda (6-22 ay) normale geldi.
95. İgG düşüklüğü olan 8 hastanın %50'sinin İgG düzeyi ortalama 16 ayda (6-32 ay) normale geldi.
96. Tanıda KMD düşüklüğü olan 11 hastanın %81,8'inde ortalama 19 ayda (11-60 ay) düzelme saptandı. İzlemde KMD düşüklüğü tekrarlamadı.
97. Başvuruda olmayıp izlemde 3 (%2,2) hastada ortalama 18 ayda (14-49 ay) anemi ortaya çıktı, bunların %66,7'si diyetle uyumsuzdu
98. Başvuruda olmayıp izlemde diyetle uymayan 3 (%2,2) hastada ortalama 28 ayda (3-103) ALT yüksekliği saptandı.
99. Başvuruda olmayıp izlemde diyetle uymayan 5 (%3,7) hastada ortalama 14 ayda (2-105 ay) AST yüksekliği saptandı,

100. Başvuruda olmayıp izlemde diyetle uymayan 2 (%1,7) hastada ortalama 30,5 ayda (14-47 ay) total protein düşüklüğü, 1 hastada ise 20. ayda albümin düşüklüğü saptandı.
101. Başvuruda olmayıp izlemde 18 (%13,3) hastada ortalama 10 ayda (2-111 ay) ferritin düşüklüğü oldu, bunların %55,6'sı diyetle uyumsuzdu
102. Başvuruda olmayıp izlemde 28 (%20,7) hastada ortalama 27 ayda (2-107 ay) vitamin B12 düşüklüğü oldu, bunların %46,4'ü diyetle uyumsuzdu.
103. Başvuruda olmayıp izlemde diyetle uymayan 2 (%1,5) hastada 39 ve 115. aylarda folat düşüklüğü oldu.
104. Başvuruda olmayıp izlemde 2 (%1,5) hastada 29. ay ve 48. aylarda çinko düşüklüğü saptandı, bu hastalardan biri diyetle uyumsuzdu.
105. Başvuruda olmayıp izlemde 30 (%22,2) hastada ortalama 17 ayda (1-74ay) vitamin D düşüklüğü oldu, %46,7'si diyetle uyumsuzdu.
106. Başvuruda olmayıp izlemde 8 (%5,9) hastada ortalama 38,5 ayda (29-48 ay) KMD düşüklüğü saptandı, bu hastaların %50'si diyetle uyumsuzdu.
107. Hastaların diyetle uyum durumu ile izlemde tekrarlayan ya da yeni ortaya çıkan bu belirti ve bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

9. KAYNAKLAR

1. Bishop N, Arundel P, Clark E, Dimitri P, Farr J, Jones G, et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *Journal of Clinical Densitometry*. 2014;17(2):275-280.
2. Ashtari S, Pourhoseingholi MA, Rostami K, Aghdaei HA, Rostami-Nejad M, Busani L, et al. Prevalence of gluten-related disorders in Asia-Pacific region: a systematic review. *Journal of Gastrointestinal Liver Disease*. 2019;28(1):95-105.
3. Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A, et al. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *American Journal of Gastroenteroloji*. 2011;106(8):1512-1517.
4. Dunne MR, Byrne G, Chirido FG, Feighery C. Coeliac Disease Pathogenesis: The Uncertainties of a Well-Known Immune Mediated Disorder. *Frontiers Immunology*. 2020;11:1374.
5. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2005;3(9):843-51.
6. Jericho H, Guandalini S. Extra-Intestinal Manifestation of Celiac Disease in Children. *Nutrients*. 2018;10(6):755.
7. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition*. 2012;54(1):136-60.
8. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinoicola F, Aralica M, Chiriva-Internati M, Stifter S, et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 2017;8(2):27-38.
9. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *International Reviews and Immunology*. 2011;30(4):219-231.
10. Bishop J, Ravikumara M. Coeliac disease in childhood: An overview. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2020;56(11):1685-1693.
11. Demirceken FG, Kansu A, Kuloğlu Z, Girgin N, Güriz H, Ensari A. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2008; (1):14-21

12. Wieser H, Koehler P, Scherf KA. The Two Faces of Wheat. *Frontiers of Nutrition*. 2020;7:517313.
13. Chaudhry NA, Jacobs C, Green PH, Rampertab SD. All things gluten: A review. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2021;50(1):29-40.
14. Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*. 2002;297(5590):2275-2279.
15. Murray JA, Moore SB, Van Dyke CT, Lahr BD, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, et al. HLA DQ gene dosage and risk and severity of celiac disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007;5(12):1406-1412.
16. Sumnik Z, Cinek O, Bratanic N, Kordonouri O, Kulich M, Roszai B, et al. Risk of celiac disease in children with type 1 diabetes is modified by positivity for HLA-DQB1* 02-DQA1* 05 and TNF-308A. *Diabetes Care*. 2006;29(4):858-63.
17. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2006;101(10):2333-2340.
18. Romanos J, Van Diemen CC, Nolte IM, Trynka G, Zhernakova A, Fu J, et al. Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease. *Gastroenterology*. 2009;137(3):834-840. e3.
19. Akobeng AK, Heller RF. Assessing the population impact of low rates of breast feeding on asthma, coeliac disease and obesity: the use of a new statistical method. *Archives of Disease in Childhood*. 2007;92(6):483-485.
20. Almallouhi E, King KS, Patel B, Wi C, Juhn YJ, Murray JA, et al. Increasing incidence and altered presentation in a population-based study of pediatric celiac disease in North America. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017;65(4):432-437.
21. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, Vacca L, Raia V, Auricchio S, et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *The Lancet*. 2003;362(9377):30-37.
22. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2005;3(9):843-851.
23. Murray JA, Moore SB, Van Dyke CT, Lahr BD, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, et al. HLA DQ gene dosage and risk and severity of celiac disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007;5(12):1406-1412.
24. Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2021;160(1):63-75.

25. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43-52.
26. Mehta G, Taslaq S, Littleford S, Bansal DS, Thillainayagam A. The changing face of coeliac disease. *British Journal of Hospital Medicine*. 2008;69(2):84-87.
27. Ravikumara M, Tuthill DP, Jenkins HR. The changing clinical presentation of coeliac disease. *Archives Disease in Childhood*. 2006;91(12):969-971.
28. Lindfors K, Koskinen O, Kaukinen K. An update on the diagnostics of celiac disease. *International Reviews of Immunology*. 2011;30(4):185-196.
29. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S68-S73.
30. Kalayci A. Çölyak Hastalığı. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2010;17(2).
31. Hyer W, Cotterill AM, Savage MO. Common causes of short stature detectable by a height surveillance programme. *Journal of Medical Screening*. 1995;2(3):150-153.
32. Rashid M, Cranney A, Zarkadas M, Graham ID, Switzer C, Case S, et al. Celiac disease: evaluation of the diagnosis and dietary compliance in Canadian children. *Pediatrics*. 2005;116(6):e754-e759.
33. Kuloglu Z, Kirsaciloglu CT, Kansu A, Ensari A, Girgin N. Celiac disease: presentation of 109 children. *Yonsei Medical Journal*. 2009;50(5):617-623.
34. Pelleboer RA, Janssen RL, Deckers-Kocken JM, Wouters E, Nissen AC, Bolz WE, et al. Celiac disease is overrepresented in patients with constipation. *Jornal de Pediatria*. 2012;88:173-176.
35. Chogle A, Saps M. Yield and cost of performing screening tests for constipation in children. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2013;27(12):e35-e38.
36. Kirsaciloglu CT, Kuloğlu Z, Üstündağ G, Ensari A, Kansu A. Fonksiyonel Kabızlığı Olan Çocuklarda Çölyak Hastalığı Taramalı mıyız? *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 10(4):249-252.
37. Singh P, Sharma PK, Agnihotri A, Jyotsna VP, Das P, Gupta SD, et al. Coeliac disease in patients with short stature: A tertiary care centre experience. *The National Medical Journal of India*. 2015;28(4):176-180.
38. Meazza C, Pagani S, Laarej K, Cantoni F, Civallero P, Boncimino A, et al. Short stature in children with coeliac disease. *Pediatric endocrinology reviews: PER*. 2009;6(4):457-63.
39. Troncone R, Kosova R. Short stature and catch-up growth in celiac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2010;51:S137-S138.

40. Bonamico M, Scire G, Mariani P, Pasquino A, Triglione P, Scaccia S, et al. Short stature as the primary manifestation of monosymptomatic celiac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1992;14(1):12-16.
41. Bona G, Marinello D, Oderda G. Mechanisms of abnormal puberty in coeliac disease. *Hormone Research in Pædiatrics*. 2002;57(Suppl. 2):636-5.
42. Bhadada SK, Rastogi A, Agarwal A, Kochhar R, Kochhar R, Bhansali A. Comparative study of clinical features of patients with celiac disease & those with concurrent celiac disease & type 1 diabetes mellitus. *The Indian Journal of Medical Research*. 2017;145(3):334-338.
43. Kirsacıoğlu CT, Kuloğlu Z, Tanca A, Küçük NÖ, Aycan Z, Öcal G, et al. Bone mineral density and growth in children with coeliac disease on a gluten free-diet. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2016;46(6):1816-1821.
44. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science*. 2000;289(5484):1504-1508.
45. Fornari MC, Pedreira S, Niveloni S, González D, Diez RA, Vázquez H, et al. Pre-and post-treatment serum levels of cytokines IL-1 β , IL-6, and IL-1 receptor antagonist in celiac disease. Are they related to the associated osteopenia? *The American Journal of Gastroenterology*. 1998;93(3):413-418.
46. Fiore C, Pennisi P, Ferro G, Ximenes B, Privitelli L, Mangiafico R, et al. Altered osteoprotegerin/RANKL ratio and low bone mineral density in celiac patients on long-term treatment with gluten-free diet. *Hormone and Metabolic Research*. 2006;38(06):417-422.
47. Margoni D, Chouliaras G, Ducas G, Voskaki I, Voutsas N, Papadopoulou A, et al. Bone health in children with celiac disease assessed by dual x-ray absorptiometry: effect of gluten-free diet and predictive value of serum biochemical indices. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012;54(5):680-684.
48. Björck S, Brundin C, Karlsson M, Agardh D. Reduced bone mineral density in children with screening-detected celiac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017;65(5):526-532.
49. Bergamaschi G, Markopoulos K, Albertini R, Di Sabatino A, Biagi F, Ciccocioppo R, et al. Anemia of chronic disease and defective erythropoietin production in patients with celiac disease. *Haematologica*. 2008;93(12):1785-1791.
50. Reilly NR, Aguilar K, Hassid BG, Cheng J, DeFelice AR, Kazlow P, et al. Celiac disease in normal-weight and overweight children: clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2011;53(5):528-531.

51. Ertekin V, Tozun MS, Kucuk N. The prevalence of celiac disease in children with iron-deficiency anemia. *Turkish Journal Gastroenterology*. 2013;24(4):334-338.
52. Talarico V, Giancotti L, Mazza GA, Miniero R, Bertini M. Iron deficiency anemia in celiac disease. *Nutrients*. 2021;13(5):1695.
53. Stefanelli G, Viscido A, Longo S, Magistroni M, Latella G. Persistent Iron Deficiency Anemia in Patients with Celiac Disease Despite a Gluten-Free Diet. *Nutrients*. 2020;12(8):2176
54. Martin-Masot R, Nestares MT, Diaz-Castro J, Lopez-Aliaga I, Alferez MJM, Moreno-Fernandez J, et al. Multifactorial Etiology of Anemia in Celiac Disease and Effect of Gluten-Free Diet: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2019;11(11):2557.
55. Dinler G, Atalay E, Kalayci AG. Celiac disease in 87 children with typical and atypical symptoms in Black Sea region of Turkey. *World Journal of Pediatric*. 2009;5(4):282-286.
56. Naik RD, Seidner DL, Adams DW. Nutritional Consideration in Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity. *Gastroenterology Clin of North America*. 2018;47(1):139-154.
57. Dickey W, Ward M, Whittle CR, Kelly MT, Pentieva K, Horigan G, et al. Homocysteine and related B-vitamin status in coeliac disease: Effects of gluten exclusion and histological recovery. *Scandinavian Journal Gastroenterology*. 2008;43(6):682-688.
58. Schafer AI. Thrombocytosis. *The New England Journal of Medicine*. 2004;350(12):1211-1219.
59. Goyens P, Brasseur D, Cadranet S. Copper deficiency in infants with active celiac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1985;4(4):677-680.
60. Pittschieler K. Neutropenia, granulocytic hypersegmentation and coeliac disease. *Acta Paediatrica*. 1995;84(6):705-706.
61. Aarela L, Nurminen S, Kivela L, Huhtala H, Maki M, Viitasalo A, et al. Prevalence and associated factors of abnormal liver values in children with celiac disease. *Digestive and Liver Disease*. 2016;48(9):1023-1029.
62. Jena A, Kumar MP, Kumar A, Birda CL, Choudhury A, Kumar N, et al. Liver abnormalities in celiac disease and response to gluten free diet: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2023;38(1):11-22.
63. Schwabe RF, Seki E, Brenner DA. Toll-like receptor signaling in the liver. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1886-1900.

64. Korponay-Szabo IR, Halttunen T, Szalai Z, Laurila K, Kiraly R, Kovacs JB, et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. *Gut*. 2004;53(5):641-648.
65. Jericho H, Sansotta N, Guandalini S. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Effectiveness of the Gluten-Free Diet. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017;65(1):75-79.
66. Novacek G, Miehsler W, Wrba F, Ferenci P, Penner E, Vogelsang H. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 1999;11(3):283-288.
67. Vajro P, Paoletta G, Maggiore G, Giordano G. Pediatric celiac disease, cryptogenic hypertransaminasemia, and autoimmune hepatitis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2013;56(6):663-670.
68. Nardecchia S, Auricchio R, Discepolo V, Troncone R. Extra-intestinal manifestations of coeliac disease in children: clinical features and mechanisms. *Frontiers in Pediatrics*. 2019;7:56.
69. Majorana A, Bardellini E, Ravelli A, Plebani A, Polimeni A, Campus G. Implications of gluten exposure period, CD clinical forms, and HLA typing in the association between celiac disease and dental enamel defects in children. A case-control study. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2010;20(2):119-124.
70. Pastore L, Carroccio A, Compilato D, Panzarella V, Serpico R, Muzio LL. Oral manifestations of celiac disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2008;42(3):224-232.
71. Mariani P, Mazzilli M, Margutti G, Lionetti P, Triglion P, Petronzelli F, et al. Coeliac disease, enamel defects and HLA typing. *Acta Paediatrica*. 1994;83(12):1272-1275.
72. Nieri M, Tofani E, Defraia E, Giuntini V, Franchi L. Enamel defects and aphthous stomatitis in celiac and healthy subjects: Systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Journal of Dentistry*. 2017;65:1-10.
73. Krzywicka B, Herman K, Kowalczyk-Zajac M, Pytrus T. Celiac disease and its impact on the oral health status-review of the literature. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2014;23(5):675-681.
74. Sedghizadeh PP, Shuler CF, Allen CM, Beck FM, Kalmar JR. Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis: a report and review of the literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2002;94(4):474-478.
75. Garg K, Agarwal P, Gupta R, Sitaraman S. Joint involvement in children with celiac disease. *Indian pediatrics*. 2017;54(11):946-948.

76. Naddei R, Di Gennaro S, Guarino A, Troncone R, Alessio M, Discepolo V. In a large Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) cohort, concomitant celiac disease is associated with family history of autoimmunity and a more severe JIA course: a retrospective study. *Pediatric Rheumatology Online Journal*. 2022;20(1):31.
77. Poddighe D, Romano M, Dossybayeva K, Abdukhakimova D, Galiyeva D, Demirkaya E. Celiac Disease in Juvenile Idiopathic Arthritis and Other Pediatric Rheumatic Disorders. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(4).
78. Oman A, Hansson T, Carlsson M, Berntson L. Evaluation of screening for coeliac disease in children with juvenile idiopathic arthritis. *Acta Paediatrica*. 2019;108(4):688-693.
79. Sadeghi P, Salari K, Ziaee V, Rezaei N, Eftekhari K. Serological Screening of Celiac Disease in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Archives Iranian Medicine*. 2021;24(10):783-785.
80. Sahin Y, Sahin S, Barut K, Cokugras FC, Erkan T, Adrovic A, et al. Serological screening for coeliac disease in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arab Journal of Gastroenterology*. 2019;20(2):95-98.
81. Lionetti E, Francavilla R, Pavone P, Pavone L, Francavilla T, Pulvirenti A, et al. The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2010;52(8):700-707.
82. Sel CG, Aksoy E, Aksoy A, Yuksel D, Ozbay F. Neurological manifestations of atypical celiac disease in childhood. *Acta Neurologica Belgica*. 2017;117(3):719-727.
83. O'Neill T, Gillett PM, Wood P, Beattie D, Patil DJ, Chin RF. Prevalence of neurological problems in a community-based sample of paediatric coeliac disease: a cross-sectional study. *Archives of Disease in Child*. 2022;107(4):377-379.
84. Cavusoglu D, Olgac Dundar N, Oztekin O, Arican P, Gencpinar P, Baran M. A Neurological Appearance of Celiac Disease: Is There Any Associated Factor? *Pediatric Emergency Care*. 2021;37(6):303-307.
85. Nardecchia S, Auricchio R, Discepolo V, Troncone R. Extra-Intestinal Manifestations of Coeliac Disease in Children: Clinical Features and Mechanisms. *Frontiers in Pediatric*. 2019;7:56.
86. Jernej B, Vladić A, Čičin-Šain L, Hranilović D, Banović M, Bališa M, et al. Platelet serotonin measures in migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2002;42(7):588-595.

87. Gabrielli M, Cremonini F, Fiore G, Addolorato G, Padalino C, Candelli M, et al. Association between migraine and celiac disease: results from a preliminary case-control and therapeutic study. *The American Journal of Gastroenterology*. 2003;98(3):625-629.
88. Cakir D, Tosun A, Polat M, Celebisoy N, Gokben S, Aydogdu S, et al. Subclinical neurological abnormalities in children with celiac disease receiving a gluten-free diet. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2007;45(3):366-369.
89. Lionetti E, Francavilla R, Pavone P, Pavone L, Francavilla T, Pulvirenti A, et al. The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2010;52(8):700-707.
90. Thawani SP, Brannagan TH, Lebwohl B, Green PH, Ludvigsson JF. Risk of neuropathy among 28 232 patients with biopsy-verified celiac disease. *Journal of American Medical Association Neurology*. 2015;72(7):806-811.
91. Aksoy E, Tiras-Teber S, Kansu A, Deda G, Kartal A. Neurological findings spectrum in Celiac disease. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2016;58(3):233-240.
92. Alaedini A, Green PH, Sander HW, Hays AP, Gamboa ET, Fasano A, et al. Ganglioside reactive antibodies in the neuropathy associated with celiac disease. *Journal of Neuroimmunology*. 2002;127(1-2):145-148.
93. Chin RL, Latov N, Green PH, Brannagan III TH, Alaedini A, Sander HW. Neurologic complications of celiac disease. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. 2004;5(3):129-137.
94. Gobbi G. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. *Brain and Development*. 2005;27(3):189-200.
95. Collin P, Pirttila T, Nurmikko T, Somer H, Erila T, Keyrilainen O. Celiac disease, brain atrophy, and dementia. *Neurology*. 1991;41(3):372-375.
96. Bushara KO. Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S92-S97.
97. Ludvigsson JF, Zingone F, Tomson T, Ekbom A, Ciacci C. Increased risk of epilepsy in biopsy-verified celiac disease: a population-based cohort study. *Neurology*. 2012;78(18):1401-1407.
98. Pengiran Tengah DS, Holmes GK, Wills AJ. The prevalence of epilepsy in patients with celiac disease. *Epilepsia*. 2004;45(10):1291-1293.
99. Arroyo HA, De Rosa S, Ruggieri V, de Dávila MT, Fejerman N. Epilepsy, occipital calcifications, and oligosymptomatic celiac disease in childhood. *Journal of Child Neurology*. 2002;17(11):800-806.

100. Labate A, Gambardella A, Messina D, Tammaro S, Le Piane E, Pirritano D, et al. Silent celiac disease in patients with childhood localization-related epilepsies. *Epilepsia*. 2001;42(9):1153-1155.
101. Dalgıç B, Dursun I, Serdaroglu A, Dursun A. Latent and potential celiac disease in epileptic Turkish children. *Journal of Child Neurology*. 2006;21(1):6-7.
102. Butwicka A, Lichtenstein P, Frisen L, Almqvist C, Larsson H, Ludvigsson JF. Celiac Disease Is Associated with Childhood Psychiatric Disorders: A Population-Based Study. *Journal of Pediatrics*. 2017;184:87-93 e1.
103. Jaskowski TD, Hamblin T, Wilson AR, Hill HR, Book LS, Meyer LJ, et al. IgA anti-epidermal transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis and pediatric celiac disease. *The Journal of Investigative Dermatology*. 2009;129(11):2728-2730.
104. Fry L, Seah PP, Riches DJ, Hoffbrand AV. Clearance of skin lesions in dermatitis herpetiformis after gluten withdrawal. *Lancet*. 1973;1(7798):288-291.
105. Persechino F, Galli G, Persechino S, Valitutti F, Zenzeri L, Mauro A, et al. Skin Manifestations and Coeliac Disease in Paediatric Population. *Nutrients*. 2021;13(10):3611.
106. Fessatou S, Kostaki M, Karpathios T. Coeliac disease and alopecia areata in childhood. *Journal of Paediatr Child Health*. 2003;39(2):152-154.
107. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. 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*. 2005;40(1):1-19.
108. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2020;70(1):141-156.
109. Teixeira LM, Nisihara R, Utiyama SRdR, Bem RSd, Marcatto C, Bertolazo M, et al. Screening of celiac disease in patients with autoimmune thyroid disease from Southern Brazil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014;58:625-629.
110. Egner W, Shrimpton A, Sargur R, Patel D, Swallow K. ESPGHAN guidance on coeliac disease 2012: multiples of ULN for decision making do not harmonise assay performance across centres. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012;55(6):733-735.
111. Holmes GK. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child*. 2002;87(6):495-8.

112. Barker JM, Liu E. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. *Advances in Pediatrics*. 2008;55(1):349-365.
113. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Garnett S, Craig ME. Greater postprandial glucose excursions and inadequate nutrient intake in youth with type 1 diabetes and celiac disease. *Scientific Report*. 2017;7(1):45286.
114. Roberta M, Federica G, Stefano K, Francesco DM, Fabiola F, Gioacchino L, et al. Thyroid and celiac disease in pediatric age: a literature review. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. 2018;89(Suppl 9):11-16.
115. Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clinical Medicine and Research*. 2007;5(3):184-192.
116. Meloni A, Mandas C, Jores RD, Congia M. Prevalence of autoimmune thyroiditis in children with celiac disease and effect of gluten withdrawal. *The Journal of Pediatrics*. 2009;155(1):51-55, 5 e1.
117. Fasano A. Systemic autoimmune disorders in celiac disease. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2006;22(6):67467-9.
118. Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, De Silvestri A, Asti M, Badulli C, et al. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. *The Journal of Pediatrics*. 2001;139(5):738-740.
119. Grzenda-Adamek Z, Kalicka-Kasperczyk A, Sterzyk J, Fyderek K. Is screening test for celiac disease in children with autoimmune thyroid disease justified. *Pediatrica Wspolczesna*. 2008;10:125-128.
120. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2018;66(2):345-360.
121. Pallav K, Xu H, Leffler DA, Kabbani T, Kelly CP. Immunoglobulin A deficiency in celiac disease in the United States. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2016;31(1):133-137.
122. Kaukinen K, Lindfors K, Collin P, Koskinen O, Maki M. Coeliac disease--a diagnostic and therapeutic challenge. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2010;48(9):1205-1216.
123. Book L, Hart A, Black J, Feolo M, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence and clinical characteristics of celiac disease in Down syndrome in a US study. *American Journal of Medical Genetic*. 2001;98(1):70-74.
124. Fassano A, Catassi C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2419-26.

125. Sakly W, Mankai A, Ghdes A, Achour A, Thabet Y, Ghedira I. Performance of anti-deamidated gliadin peptides antibodies in celiac disease diagnosis. *Clinical Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2012;36(6):598-603.
126. Bajor J, Szakács Z, Farkas N, Hegyi P, Illés A, Solymár M, et al. Classical celiac disease is more frequent with a double dose of HLA-DQB1* 02: A systematic review with meta-analysis. *PloS one*. 2019;14(2):e0212329.
127. Absah I, Rishi AR, Gebrail R, Snyder MR, Murray JA. Lack of Utility of Anti-tTG IgG to Diagnose Celiac Disease When Anti-tTG IgA Is Negative. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017;64(5):726-729.
128. Agardh D. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides and tissue transglutaminase for the identification of childhood celiac disease. *Clinical Experimental Gastroenterology and Hepatology*. 2007;5(11):1276-1281.
129. Dahlbom I, Korponay-Szabo IR, Kovacs JB, Szalai Z, Maki M, Hansson T. Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2010;50(2):140-146.
130. Vivas S, de Morales J. R, Riestra S, Arias L, Fuentes D, Alvarez N, Calleja S, Hernando M, Herrero B, Casqueiro J, Rodrigo L: Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. *World Journal of Gastroenterology*. 2009;15:4775-4780.
131. Liu E, Li M, Emery L, Taki I, Barriga K, Tiberti C, et al. Natural history of antibodies to deamidated gliadin peptides and transglutaminase in early childhood celiac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2007;45(3):293-300.
132. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Humman Immunology*. 2003;64(4):469-477.
133. Vidales MC, Zubillaga P, Zubillaga I, Alfonso-Sanchez MA. Allele and haplotype frequencies for HLA class II (DQA1 and DQB1) loci in patients with celiac disease from Spain. *Humman Immunology*. 2004;65(4):352-358.
134. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. 1992;102(1):330-354.

135. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, American College of G. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(5):656-676; quiz 77.
136. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. *Lancet*. 2022;399(10344):2413-2426.
137. Sergi C, Shen F, Bouma G. Intraepithelial lymphocytes, scores, mimickers and challenges in diagnosing gluten-sensitive enteropathy (celiac disease). *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(4):573-589.
138. Glissen Brown JR, Singh P. Coeliac disease. *Paediatrics International Child Health*. 2019;39(1):23-31.
139. Murch S, Jenkins H, Auth M, Bremner R, Butt A, France S, et al. Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Arcives of Disease in Childhood*. 2013;98(10):806-811.
140. Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Alimentary Pharmacology Therapeutics*. 2008;27(11):104410-52.
141. Makharia GK, Singh P, Catassi C, Sanders DS, Leffler D, Ali RAR, et al. The global burden of coeliac disease: opportunities and challenges. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2022;19(5):313-327.
142. Guennouni M, Admou B, El Khoudri N, Bourrhout A, Zogaam LG, Elmoumou L, et al. Gluten contamination in labelled gluten-free, naturally gluten-free and meals in food services in low-, middle- and high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Nutrition*. 2022;127(10):1528-1542.
143. Leffler DA, Dennis M, Hyett B, Kelly E, Schuppan D, Kelly CP. Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007;5(4):445-450.
144. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. American College of Gastroenterology clinical guideline: diagnosis and management of celiac disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(5):656-676.
145. Roshan B, Leffler DA, Jamma S, Dennis M, Sheth S, Falchuk K, et al. The incidence and clinical spectrum of refractory celiac disease in a north american referral center. *The American Journal of Gastroenterology*.;106(5):923-928.
146. Hogberg L, Grodzinsky E, Stenhammar L. Better dietary compliance in patients with coeliac disease diagnosed in early childhood. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2003;38(7):751-754.

147. Fabiani E, Taccari LM, Ratsch IM, Di Giuseppe S, Coppa GV, Catassi C. Compliance with gluten-free diet in adolescents with screening-detected celiac disease: a 5-year follow-up study. *Journal of Pediatrics*. 2000;136(6):841-843.
148. Bakshi A, Stephen S, Borum ML, Doman DB. Emerging therapeutic options for celiac disease: potential alternatives to a gluten-free diet. *Gastroenterology and Hepatology*. (N Y). 2012;8(9):582-588.
149. Molberg O, McAdam S, Lundin KE, Kristiansen C, Arentz-Hansen H, Kett K, et al. T cells from celiac disease lesions recognize gliadin epitopes deamidated in situ by endogenous tissue transglutaminase. *European Journal of Immunology*. 2001;31(5):1317-1323.
150. Pyle GG, Paaso B, Anderson BE, Allen DD, Marti T, Li Q, et al. Effect of pretreatment of food gluten with prolyl endopeptidase on gluten-induced malabsorption in celiac sprue. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2005;3(7):687-694.
151. Szaflarska-Poplawska A. Non-dietary methods in the treatment of celiac disease. *Prz Gastroenterol*. 2015;10(1):12-7.
152. Ludvigsson JF. Mortality and malignancy in celiac disease. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2012;22(4):705-722.
153. Lebowitz B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet*. 2018;391(10115):70-81.
154. WHO Anthro Survey Analyser. Erişim tarihi: 26 Aralık 2022. Erişim adresi: <https://www.who.int/childgrowth/software/en/>. Published 2017.
155. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;93(11):4210-4217.
156. de Onis M, Lobstein T. Defining obesity risk status in the general childhood population: which cut-offs should we use? *Internal Journal of Pediatric Obesity*. 2010;5(6):458-460.
157. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatrics Obesity*. 2012;7(4):284-294.
158. Buttarello M, Plebani M. Automated blood cell counts: state of the art. *American Journal of Clinical Pathology*. 2008;130(1):104-116.
159. Organization WH. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. World Health Organization; 2011.
160. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet*. 2007;370(9586):511-520.

161. Green R. Indicators for assessing folate and vitamin B12 status and for monitoring the efficacy of intervention strategies. *Food Nutr Bull.* 2008;29(2 Suppl):S52-63; discussion S4-6.
162. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Hormone research in paediatrics.* 2016;85(2):83-106.
163. Aksu G, Genel F, Koturoglu G, Kurugol Z, Kutukculer N. Serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: a study using nephelometric technique. *The Turkish Journal of Pediatrics.* 2006;48(1):19-24.
164. Çocuk, endokrinoloji, ve, diyabet, derneği. Erişim tarihi: 30 Ocak 2023. Erişim adresi: <https://www.ceddcozum.com/References>.
165. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomedicine&Pharmacotherapy.* 2000;54(7):368-372.
166. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology.* 2001;120(3):636-651.
167. Roma E, Panayiotou J, Karantana H, Constantinidou C, Siakavellas SI, Krini M, et al. Changing pattern in the clinical presentation of pediatric celiac disease: a 30-year study. *Digestion.* 2009;80(3):185-191.
168. Megiorni F, Pizzuti A. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing. *Journal of Biomedical Science.* 2012;19(1):88.
169. Dema B, Martinez A, Fernandez-Arquero M, Maluenda C, Polanco I, Figueredo MA, et al. The IL6-174G/C polymorphism is associated with celiac disease susceptibility in girls. *Human immunology.* 2009;70(3):191-194.
170. Balamtekin N, Uslu N, Baysoy G, Usta Y, Demir H, Saltik-Temizel IN, et al. The presentation of celiac disease in 220 Turkish children. *Turkish Journal of Pediatrics.* 2010;52(3):239-244.
171. Oliveira GN, Mohan R, Fagbemi A. Review of Celiac Disease Presentation in a Pediatric Tertiary Centre. *Arquivos Gastroenterologia.* 2018;55(1):86-93.
172. Popp A, Maki M. Changing Pattern of Childhood Celiac Disease Epidemiology: Contributing Factors. *Frontiers in Pediatrics.* 2019;7:357.
173. Basturk A, Artan R, Yilmaz A. The incidence of HLA-DQ2/DQ8 in Turkish children with celiac disease and a comparison of the geographical distribution of HLA-DQ. *Przegald Gastroenterologic.* 2017;12(4):256-261.

174. Ertekin V, Selimoglu MA, Altinkaynak S. Celiac disease in childhood: evaluation of 140 patients. *Eurasian Journal of Medicine*. 2009;41(3):154-157.
175. Kivela L, Kaukinen K, Lahdeaho ML, Huhtala H, Ashorn M, Ruuska T, et al. Presentation of Celiac Disease in Finnish Children Is No Longer Changing: A 50-Year Perspective. *Journal of Pediatrics*. 2015;167(5):1109-1115 e1.
176. Singh P, Makharia GK. Non-classical celiac disease: often missed. *International Journal of Celiac Disease*. 2014;2(3):76-85.
177. Shahraki T, Shahraki M, Hill ID. Frequency of overweight/obesity among a group of children with celiac disease in Iran. *Przegald Gastroenterologic*. 2018;13(2):127-131.
178. van der Pals M, Myleus A, Norstrom F, Hammarroth S, Hogberg L, Rosen A, et al. Body mass index is not a reliable tool in predicting celiac disease in children. *BMC Pediatrics*. 2014;14:165.
179. Valletta E, Fornaro M, Cipolli M, Conte S, Bissolo F, Danchielli C. Celiac disease and obesity: need for nutritional follow-up after diagnosis. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2010;64(11):1371-1372.
180. Brambilla P, Picca M, Dilillo D, Meneghin F, Cravidi C, Tischer MC, et al. Changes of body mass index in celiac children on a gluten-free diet. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease*. 2013;23(3):177-182.
181. Reilly NR, Aguilar K, Hassid BG, Cheng J, Defelice AR, Kazlow P, et al. Celiac disease in normal-weight and overweight children: clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. *Journal Pediatrics Gastroenterology Nutr*. 2011;53(5):528-531.
182. Patwari AK, Kapur G, Satyanarayana L, Anand VK, Jain A, Gangil A, et al. Catch-up growth in children with late-diagnosed coeliac disease. *British Journal Nutrition*. 2005;94(3):437-442.
183. Amirikian K, Sansotta N, Guandalini S, Jericho H. Effects of the Gluten-free Diet on Body Mass Indexes in Pediatric Celiac Patients. *Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition*. 2019;68(3):360-363.
184. Anafy A, Cohen S, Ben Tov A, Amir A, Weintraub Y, Moran-Lev H, et al. The effect of gluten-free diet on body mass index in paediatric celiac disease. *Acta Paediatrica*. 2021;110(7):2233-9223.
185. Laurikka P, Nurminen S, Kivela L, Kurppa K. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Early Detection for Better Long-Term Outcomes. *Nutrients*. 2018;10(8).
186. Vici G, Belli L, Biondi M, Polzonetti V. Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clinical Nutrition*. 2016;35(6):1236-1241.

187. Imam MH, Ghazzawi Y, Murray JA, Absah I. Is it necessary to assess for fat-soluble vitamin deficiencies in pediatric patients with newly diagnosed celiac disease? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2014;59(2):225-228.
188. Deora V, Aylward N, Sokoro A, El-Matary W. Serum Vitamins and Minerals at Diagnosis and Follow-up in Children With Celiac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017;65(2):185-189.
189. Topal E, Catal F, Acar NY, Ermiřtekin H, Sinanođlu MS, Karabiber H, et al. Vitamin and mineral deficiency in children newly diagnosed with celiac disease. *Turkish journal of medical sciences*. 2015;45(4):833-886.
190. Terlemez S, Tokgöz Y. Çölyak Hastası Çocuklarda Glutensiz Diyetin Hematolojik Parametreler Üzerindeki Etkileri. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2018;19(4):126-130.
191. Villanueva J, Maranda L, Nwosu BU. Is vitamin D deficiency a feature of pediatric celiac disease? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(5-6):607-610.
192. Ertekin V, Selimoglu MA. Prevalence of prolonged prothrombin time in children with coeliac disease. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2006;18(5):579-580; author reply 80.
193. Choudhary G, Gupta RK, Beniwal J. Bone Mineral Density in Celiac Disease. *Indian Journal of Pediatrics*. 2017;84(5):344-348.
194. Novacek G, Miehsler W, Wrba F, Ferenci P, Penner E, Vogelsang H. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 1999;11(3):283-288.
195. Gadiparthi C, Hans A, Potts K, Ismail MK. Gastrointestinal and Hepatic Disease in the Inflammatory Myopathies. *Rheumatic Diseases Clinical of North America*. 2018;44(1):113-129.
196. Djuric Z, Nagorni A, Jovic-Jakubi B, Dimic M, Novak M, Milicevic R, et al. Celiac disease prevalence in epileptic children from Serbia. *Turkish Journal of Pediatric*. 2012;54(3):247-250.
197. Ertekin V, Selimoglu MA, Tan H, Konak M. Prevalence of celiac disease in a sample of Turkish children with epilepsy. *Pediatric Neurology*. 2010;42(5):380; author reply -1.
198. Gabrielli M, Cremonini F, Fiore G, Addolorato G, Padalino C, Candelli M, et al. Association between migraine and Celiac disease: results from a preliminary case-control and therapeutic study. *American Journal of Gastroenterology*. 2003;98(3):625-629.

199. Nenna R, Petrarca L, Verdecchia P, Florio M, Pietropaoli N, Mastrogiorgio G, et al. Celiac disease in a large cohort of children and adolescents with recurrent headache: A retrospective study. *Digestive Liver Disease*. 2016;48(5):495-498.
200. Shapiro M, Blanco DA. Neurological Complications of Gastrointestinal Disease. *Seminars Pediatric Neurology*. 2017;24(1):43-53.
201. Campisi G, Di Liberto C, Carroccio A, Compilato D, Iacono G, Procaccini M, et al. Coeliac disease: oral ulcer prevalence, assessment of risk and association with gluten-free diet in children. *Digestive Liver Disease*. 2008;40(2):104-107.
202. Sahin Y. Celiac disease in children: A review of the literature. *World Journal of Clinical Pediatric*. 2021;10(4):53-71.
203. Teixeira LM, Nisihara R, Utiyama SR, Bem RS, Marcatto C, Bertolazo M, et al. Screening of celiac disease in patients with autoimmune thyroid disease from Southern Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(6):625-629.
204. Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyrilainen O, Pasternack A. Coeliac disease--associated disorders and survival. *Gut*. 1994;35(9):1215-1218.
205. Emiroğlu HH, Emiroğlu M, Akbulut H, Eryilmaz A, Bayram RO, Yüksel A, et al. Çölyak hastalığı tanısı ile izlenen çocuklarda klinik özellikler: tek merkez sonuçları. *Çağdaş Tıp Dergisi*. 2017;7(4):333-339.
206. Akirov A, Pinhas-Hamiel O. Co-occurrence of type 1 diabetes mellitus and celiac disease. *World Journal of Diabetes*. 2015;6(5):707-714.
207. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac Disease and Glandular Autoimmunity. *Nutrients*. 2018;10(7).
208. Poddighe D, Capittini C. The Role of HLA in the Association between IgA Deficiency and Celiac Disease. *Disease Markers*. 2021;2021:8632861.
209. Patel B, Wi CI, Hasassri ME, Divekar R, Absah I, Almallouhi E, et al. Heterogeneity of asthma and the risk of celiac disease in children. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2018;39(1):51-58.
210. Ludvigsson JF, Hemminki K, Wahlstrom J, Almqvist C. Celiac disease confers a 1.6-fold increased risk of asthma: a nationwide population-based cohort study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(4):1071-1073.
211. Merikas E, Grapsa D, Syrigos K, Syrigou E. Cow's Milk Protein Allergy Causing Persistent Elevation of Antitissue Transglutaminase Antibodies in a Child With Celiac Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2015;49(8):714-715.
212. Barada K, Habib RH, Malli A, Hashash JG, Halawi H, Maasri K, et al. Prediction of celiac disease at endoscopy. *Endoscopy*. 2014;46(2):110-119.

213. Ooi CY, Day AS, Jackson R, Bohane TD, Tobias V, Lemberg DA. Eosinophilic esophagitis in children with celiac disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2008;23(7 Pt 1):1144-1148.
214. Leslie C, Mews C, Charles A, Ravikumara M. Celiac disease and eosinophilic esophagitis: a true association. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2010;50(4):397-399.
215. Dharmaraj R, Hagglund K, Lyons H. Eosinophilic esophagitis associated with celiac disease in children. *BMC Research Notes*. 2015;8:263.

