

**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**TÜRKİYE' DE 6-17 YAŞ GRUBU OKUL ÇAĞI  
ÇOCUKLARINDA ÇÖLYAK HASTALIĞI İLE İLİŞKİLİ  
OLABİLECEK FAKTÖRLER VE BELİRTİLERİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Beyza ÖZCAN**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Buket DALGIÇ**

**ANKARA  
MAYIS 2011**

**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**TÜRKİYE' DE 6-17 YAŞ GRUBU OKUL ÇAĞI  
ÇOCUKLARINDA ÇÖLYAK HASTALIĞI İLE İLİŞKİLİ  
OLABİLECEK FAKTÖRLER VE BELİRTİLERİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Beyza ÖZCAN**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Buket DALGIÇ**

**ANKARA  
MAYIS 2011**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER .....	i
KISALTMALAR .....	iii
TABLolar DİZİNİ .....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	v
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Çölyak Hastalığı .....	3
2.2. Tarihçe .....	3
2.3. Epidemiyoloji .....	4
2.4. Patogenez .....	6
2.4.1. Çevresel Faktörler .....	7
2.4.2. Genetik Faktörler .....	8
2.4.3. Otoimmünite .....	9
2.5. Çölyak Hastalığında Klinik Belirtiler .....	11
2.5.1. Klasik-Gastrointestinal belirtilerle karakterli form .....	14
2.5.2. Atipik Form .....	15
2.5.3. Sessiz Çölyak Hastalığı .....	18
2.5.4. Potansiyel Çölyak Hastalığı .....	19
2.5.5. Dirençli Çölyak Hastalığı .....	19
2.6. Çölyak Hastalığına Eşlik Eden Genetik Hastalıklar .....	20
2.7. Çölyak Hastalığının Tanısı .....	20
2.7.1. Serolojik Değerlendirme .....	22

2.7.2. Endoskopi.....	24
2.7.3. Patoloji.....	25
2.8. Ayırıcı Tanı.....	28
2.9. Tedavi.....	28
2.10. Komplikasyonlar.....	30
2.11. Prognoz.....	30
2.12. Korunma.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Örneklem Seçimi.....	32
3.2. İzinler.....	34
3.3. Çalışma Protokolü.....	34
3.4. Serum Antikor Testleri.....	35
3.5. Endoskopi ve Biyopsi.....	35
3.6. Duodenum biyopsisinin histopatolojik incelemesi.....	36
3.7. İstatistiksel Analiz.....	37
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇLAR.....	68
7. KAYNAKLAR.....	70
8. ÖZET.....	90
9. SUMMARY.....	92
10. EKLER.....	94
11. ÖZGEÇMİŞ.....	97

## KISALTMALAR

HLA	: İnsan lökosit antijeni
ESPGHAN	: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu
DM	: Diabetes Mellitus
IgA	: İmmünglobülin A
IgG	: İmmünglobülin G
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
tTG	: Anti- Doku transglutaminaz antikoru
MHC	: Major histokompatibilite kompleksi
kDa	: Kilo dalton
mRNA	: mesanjer Ribo Nükleik Asit
IL	: İnterlökin
EMA	: Antiendomisyum antikoru
AGA	: Anti-gliadin antikoru
ARA	: Antiretikülin antikoru
APC	: Antijen sunan hücre
NK	: Doğal öldürücü hücre
IF	: İnterferon
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TCR	: T hücre reseptörü
sIgA	: Selektif immünglobülin A
ELISA	: Enzym-linked immunoassay
IFA	: Immunofluorescence assay
IKY	: İmmünokromatografik yöntem
İEL	: İntraepitelyal lenfosit
HIV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü)
TUIK	: Türkiye İstatistik Kurumu

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b>	Çölyak hastalığının tipik ve atipik belirtileri .....	13
<b>Tablo 2.</b>	Çölyak hastalığında gastrointestinal sistem belirtileri.....	15
<b>Tablo 3.</b>	Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testler ve güvenilirlikleri .....	22
<b>Tablo 4.</b>	Çölyak hastalığının patolojik sınıflaması .....	28
<b>Tablo 5.</b>	Çölyak hastalığında görülen komplikasyonlar .....	30
<b>Tablo 6.</b>	Çölyak hastalığı üzerinde etkili olabileceği düşünülen olası risk faktörlerinin gruptaki sıklığı.....	43
<b>Tablo 7.</b>	Çalışma gruplarında gastrointestinal belirti sıklığının incelenmesi .....	45
<b>Tablo 8.</b>	Çalışma gruplarında gastrointestinal sistem dışı belirti sıklığının incelenmesi .....	47
<b>Tablo 9.</b>	Çalışmaya katılan çocukların belirtilerinin aile gelir düzeyine göre dağılımı .....	48
<b>Tablo 10.</b>	Çalışmaya katılan çocukların belirtilerinin anne eğitim düzeyine göre dağılımı .....	49
<b>Tablo 11.</b>	Çalışmaya katılan çocukların belirtilerinin baba eğitim düzeyine göre dağılımı .....	50
<b>Tablo 12.</b>	Çölyak hastalığı üzerinde etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörlerinin çoklu geriye dönük adımsal regresyon analizine göre birlikte etkilerinin incelenmesi.....	51
<b>Tablo 13.</b>	Ülkemizde sağlıklı kişiler veya hastaneye başvuran hastalarda çölyak hastalığı sıklığı .....	55

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b>	Çölyak hastalığının ortaya çıkmasında rol alan ana faktörler.....	7
<b>Şekil 2.</b>	Glutenin yapısı .....	8
<b>Şekil 3.</b>	Çölyak hastalığının patogenezi .....	11
<b>Şekil 4.</b>	Çölyak hastalarının ilk başvuru yakınmalarının dağılımı .....	12
<b>Şekil 5.</b>	Çölyak hastalığı buzdağı modeli.....	14
<b>Şekil 6.</b>	Çölyak hastalığında endoskopik görünüm; duodenum 2. kısım mukozasında taraklaşma .....	25
<b>Şekil 7.</b>	Çölyak hastalığının histopatolojik görünümü .....	27
<b>Şekil 8.</b>	Ulaşılmaması hedeflenen iller.....	33
<b>Şekil 9.</b>	Biyopsi oryantasyonu.....	36
<b>Şekil 10.</b>	Çalışma grubunun serolojik ve patolojik sonuçları.....	40

## 1. GİRİŞ

Çölyak hastalığı, genetik yatkınlığı olan bireylerde buğday, arpa ve çavdar gibi tahılların içerdiği glutenin tetiklediği, T hücre aracılı immün mekanizmayla oluşan kronik bir ince bağırsak hastalığıdır. Patogenezinde çevresel, immünolojik ve genetik faktörler birlikte rol oynamaktadır (1-3). Çölyak hastalığı ilk olarak 1888 yılında tanımlanmıştır. Hastalığın dağılımı coğrafi farklılıklar göstermektedir. En yüksek görülme sıklığı Türkiye, Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya gibi buğdayın beslenmede önemli yer tuttuğu ülkelerdir. Hastalığın sıklığının toplumdan topluma değişiklik göstermesi, genetik faktörlerin yanı sıra, anne sütünün verilme süresi, glutenle karşılaşma yaşı, alınan gluten miktarı, mamaların içeriği ve geçirilmiş viral enfeksiyonlar gibi çevresel faktörlere bağlı olabilir (2).

Çocukluk çağının en yaygın malabsorbsiyon nedeni olan bu hastalık, çocukları ve yetişkinleri yaşam boyu etkilemektedir (1). Bağırsak mukozasındaki hasardan dolayı hastalarda malabsorpsiyon ve buna bağlı olarak büyüme gelişme geriliği, ishal, karın şişliği, yağlı dışkılama gibi klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda çölyak hastalığının ortaya çıkış özellikleri, kliniği, sıklığı ve başvuru yaşı önemli ölçüde değişmiştir. Hastalar sadece boy kısalığı, aftöz stomatit, inatçı konvülziyonlar, migren, ağızdan tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, serum transaminaz yüksekliği, osteoporoz, infertilite, pubertede gecikme, dişte mine defektleri, dermatitis herpatiformis ve vitamin eksiklikleri gibi gastrointestinal sistem dışı belirtilerle karşımıza gelebilir (4). Bir grup

hastada da çölyak hastalığı uzun dönem sessiz kaldıktan sonra hayatın herhangi bir döneminde klinik belirti vermekte veya yapılan taramalarda tesadüfen saptanmaktadır (4).

Çalışmamızda, Türkiye’de 6-17 yaş grubu okul çağı çocuklarında hastalığın ortaya çıkışını etkileyebilecek faktörler ve hastalığı işaret edebilecek belirtiler araştırılmıştır. Bu amaçla, çölyak hastalığının sıklığını ve ortaya çıkışını etkileyen faktörlerden yaş, cinsiyet, ailenin eğitim ve gelir düzeyi, anne sütü alma süresi, glutenli besinlere başlama zamanı ve aile öyküsünü sorguladık. Ayrıca ishal, karın şişliği, gaz, kilo kaybı, kusma, karın ağrısı ve kabızlık gibi gastrointestinal sistem belirtileri ile okul başarısı, yorgunluk, huzursuzluk, mutsuzluk, sinirlilik, iştahsızlık, pika, boy kısalığı ve dişlerde lekelenme gibi gastrointestinal sistem dışı belirtileri gözden geçirerek çölyak hastalığı için önemli olabilecek belirtileri belirlemeye çalıştık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Çölyak Hastalığı**

Çölyak hastalığı (gluten sensitif enteropati, gluten enteropatisi, çölyak sprue) genetik olarak duyarlı bireylerde, buğday, arpa ve çavdar gibi tahıllarda bulunan gluten içeren gıdaların alınması ile ortaya çıkan, ince barsağı tutan ve glutene karşı kalıcı intolerans ile karakterize bir enteropatidir (1). Patogenezinde çevresel, immünolojik ve genetik faktörler birlikte rol oynamaktadır. Glutenin diyetten çıkarılması ile tam bir klinik ve histolojik düzelme olurken, diyete glutenin yeniden girilmesi ile hastalık tekrarlar (2,3). Çocukluk çağının en yaygın malabsorbsiyon nedeni olan bu hastalık, çocukları ve yetişkinleri yaşam boyu etkilemektedir (1).

### **2.2. Tarihçe**

Hastalık ilk kez milattan sonra 250 yıllarında Kapadokyalı Aretaesus tarafından isimsiz olarak sadece klinik belirtilerle tariflenerek anlatılmış, daha sonra bağırsağın çilesi anlamına gelen 'koiliakos' olarak adlandırılmıştır (5).

Francis Adams tarafından 1856 yılında Yunanca'dan İngilizce'ye 'Celiac' olarak çevrilmiş, Dr. Samuel Gee (5, 6) tarafından 1888 yılında, diyetten glutenin çıkarılması ile hastalığın düzeldiği saptanmış ve bugünkü bilinen şekline yakın bir tanımlama yapılmıştır. Hollandalı bir çocuk doktoru olan Dr. Willem Karel Dicke (7), II. Dünya Savaşı sırasında besin ve tahıl yokluğunda ishal, sindirim

bozukluğu ve gelişme geriliği olan bazı çocukların düzeldiğini, savaş sonunda kıtlık sona erince şikayetlerinin tekrarladığını fark etmiştir (8). Dicke 1950'de hastalığın patogenezinde çavdarın da rolü olduğunu göstermiştir (9). Von De Kremer 1953'te hastalığın nedeninin buğdaydaki glutene bağlı olduğunu ortaya koymuştur. Paulley ise 1954'de ölyak hastalarında karakteristik intestinal lezyonları tanımlamıştır. Son 10-15 yılda genetik, immünolojik ve moleküler çalışmalardaki ilerlemeler nedeniyle ölyak hastalığının patogenezinin aydınlatacak gelişmeler olmuştur. Howell ve arkadaşları 1986'da ölyak hastalığının spesifik HLA-DQ2 haplotipleri ile ilişkisi olduğunu tespit etmişlerdir. Dieterich 1997'de ölyak otoantijeni araştırmasında doku transglutaminaz enzimi üzerine dikkatleri çekmiştir (8). Hastalığın tanı kriterleri ise ilk defa 1969 yılında Avrupa ocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) tarafından belirlenmiş, 1990 ve 2010 yılında ise bu kriterler yeniden gözden geçirilmiştir (10).

### **2.3. Epidemiyoloji**

Çölyak hastalığının patogenezinde genetik ile birlikte çevresel faktörler de etkindir. Bu nedenle ölkeler ve ırklar arasında sıklık açısından belirgin farklılıklar görölmektedir. Hastalık kadınlarda erkeklerden daha sıktır. Tip 1 diyabetes mellitus, Down sendromu, IgA eksikliği gibi bazı hastalıklarda, tiroid hastalığı, Addison hastalığı, osteopenik kemik hastalıklarında ölyak hastalığı görölme sıklığı genel topluma göre daha fazladır (11,12).

Diyette gluten bulunmadığı sürece çölyak hastalığının ortaya çıkmayacağı bilinmektedir. Bu yüzden çölyak hastalığı, buğdayın beslenmede önemli yer tuttuğu Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya, Güney Batı Asya'da çok sık görülürken, Çin ve Japonya'da hemen hemen hiç görülmemektedir (12).

Maki ve arkadaşları Finlandiya'da sağlıklı 7-16 yaş grubu 3654 öğrenci üzerinde yaptıkları bir çalışmada biyopsi ile desteklenen çölyak hastalığı sıklığını 1:99 olarak bulmuştur (13). Bu çalışmada gerçek sıklığın belki de 1:99'dan daha fazla olabileceği çünkü seropozitif olguların hepsine biyopsi yapılmadığı bildirilmiştir (13). Rutz ve arkadaşları İsviçre'de 12-18 yaş arası 1450 sağlıklı öğrencide çölyak hastalığı sıklığını 1:132 gibi yüksek bir değerde bulmuştur(14). Bu oran aynı bölgeden bildirilen 20 yıl önceki verilere göre 10 kat daha yüksektir (14). Benzer şekilde İtalya'da 1996 yılında tüm ülkeyi kapsayan 15 merkezli çalışmada 6-15 yaş grubu 17201 öğrenci çölyak hastalığı için araştırılmış ve sıklık 1:210 olarak bulunmuştur (15). Amerika Birleşik Devletlerinde daha önceleri çölyak hastalığının nadir bir hastalık olup yalnızca Avrupa kökenlileri etkilediğine inanılırken, son yayınlarda hem risk gruplarında, hem de genel toplumda sıklığın Avrupa'daki ve İskandinav ülkelerindeki değerlere yakın olduğu bildirilmiştir (16). Kan vericilerinde 1998 yılında yapılan bir çalışmada çölyak hastalığı sıklığı 1:250 olarak saptanmıştır (16). Fasano ve arkadaşları ABD'de çölyak hastalığı sıklığını risk gruplarında 1:22- 1:39; genel toplumda ise 1:33 olarak saptamıştır (17). Ülkemizdeki durum bu sonuçlardan farklı değildir. Ülkemizde sağlıklı erişkinlerde çölyak hastalığı sıklığını araştıran saha çalışması yoktur. Gürsoy ve arkadaşlarının Kayseri'de çeşitli nedenlerle hastaneye başvuran 20-59 yaş grubu

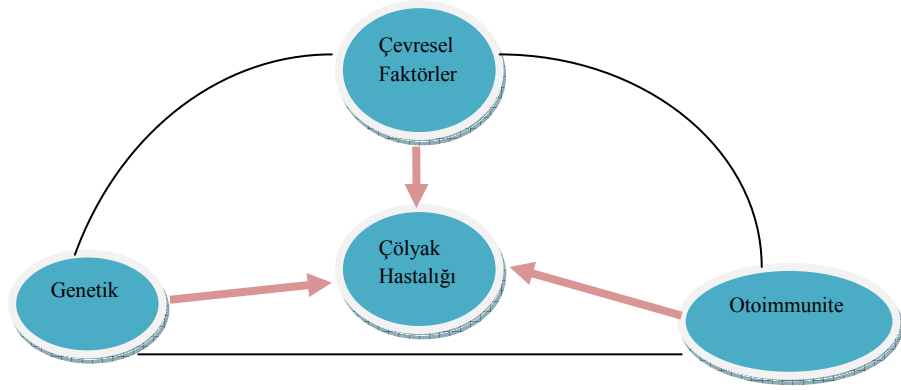
906 olguda çölyak hastalığı sıklığı %1 olarak saptanmıştır (18). Bu çalışmaya hastaneye başvuran veya kronik hastalığı olan olgular dahil edildiği için sağlıklı toplumun özelliklerini yansıtmamaktadır (18).

Ülkemizde sağlıklı çocuklarda çölyak hastalığı sıklığını araştıran ilk araştırma Ertekin ve arkadaşlarının Erzurum'da 6-17 yaş grubu okul çağı çocuklarında yaptığı çalışmadır (19). Çalışmaya dahil edilen 1263 çocukta çölyak hastalığı sıklığı 1:115 olarak bulunmuştur (19). Benzer bir çalışmada Demirçeken ve arkadaşları 1000 çocukta çölyak hastalığı sıklığını %0,9 olarak bulmuştur (20). Hastalık için ülkemiz okul çağı çocuklarını kapsayan ilk büyük tarama çalışması Dalgıç ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada doku transglutaminaz antikor (tTG) pozitifliği 1:41 (%2,4) olarak rapor edilmiştir. Ne yazık ki tüm antikor pozitifliği olanlar biyopsiyi kabul etmemişlerdir. Bu çalışmada yaşları 6-17 arasındaki Türk çocuklarında biyopsiyle kanıtlanan çölyak hastalığı sıklığı ise 1:212 (%0,47) olarak bulunmuştur (21).

#### **2.4. Patogenez**

Geçmiş yıllarda çölyak hastalığının patogenezi ile ilgili olarak enzim eksikliği teorisi, immünolojik hipotez, membran glukoprotein hasarı ve mukozal geçirgenlik hasarı olarak adlandırılan birçok hipotez öne sürülmüştür. Bugün ise çölyak hastalığının, T hücre aracılıklı, bağırsak dışı belirtilerin de eşlik edebildiği otoimmün özellik taşıyan olan, kronik inflamatuvar bir bağırsak hastalığı olduğuna dair ciddi kanıtlar bulunmaktadır (22).

Hastalığın patogenezinde üç önemli faktör rol oynamaktadır: çevresel faktörler, genetik yatkınlık ve otoimmün mekanizmalar (12, 23)(Şekil 1).

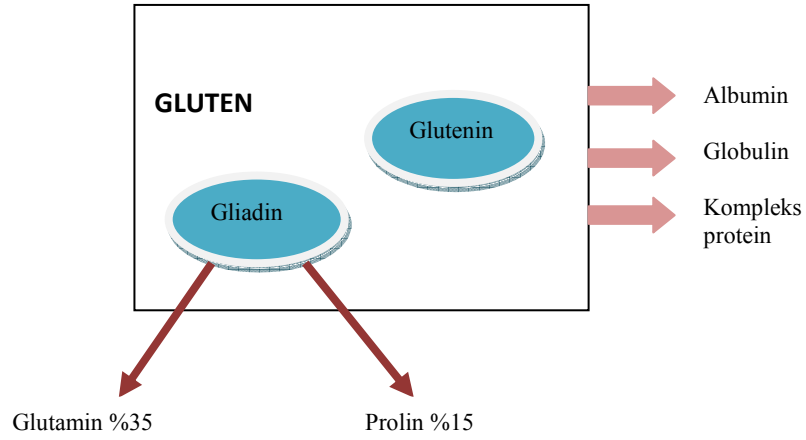


**Şekil 1.** Çölyak hastalığının ortaya çıkmasında rol alan ana faktörler

#### 2.4.1 Çevresel Faktörler

Çölyak hastalığına neden olan çevresel faktörler içinde, diyetle bulunan gluten, virüsler, gebelik ve stres yer almaktadır. Gliadine benzeyen aminoasit dizilimine sahip olan adenovirüs tip 7 ve 12, kızamıkçık ve herpes virüs tip 1'in hastalığın ortaya çıkmasında tetikleyici faktörler olabilecekleri düşünülmektedir (24). Tahıl, tüm dünyada tüketilen önemli bir besin kaynağıdır. Genetik zemini uygun olan duyarlı kişilerin bu tahılları alması ile otoimmün olaylar başlar. Çölyak hastalığına neden olan en önemli çevresel faktör olan gluten, buğday tanesinde ve diğer bazı tahıllarda bulunan bir proteindir. Buğdayın nişasta ve diğer eriyebilir içeriklerinden arta kalan kısmı olan gluten, gliadin ve gluteninden oluşmaktadır (Şekil 2). Diğer tahıllarda ise sorumlu protein olan prolamin, arpadaki hordein ve çavdardaki sekalindir (22).

Tüm tahıllardaki aktif prolamin içeriklerine bakılacak olursa, toksisiteden sorumlu yapı içinde bulunan amid nitrojen oranlarının değiştiği, mısır ve pirinçte yok denecek kadar az miktarda olduğu görülmektedir (2,25). Buğdayda bulunan gliadin; alkolde çözünebilen, glutamin ve prolinden zengin peptit sekansları ile (Pro-Ser-Gln- ve Gln-Gln-Gln-Pro) gluten toksisitesinden sorumlu olan bir polipeptittir. Elektroforetik hareketlerine göre  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ve  $\omega$  olmak üzere dört gruptan oluşan gliadin tipleri içinde en fazla toksik olanı  $\alpha$ - gliadindir (2, 25). Çölyak hastalığı diyetle glutenin eklenmesi ile herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmektedir. Böylelikle glutenin patogenezdaki yeri daha iyi anlaşılmaktadır (26).



**Şekil 2.** Glutenin yapısı

#### 2.4.2. Genetik Faktörler

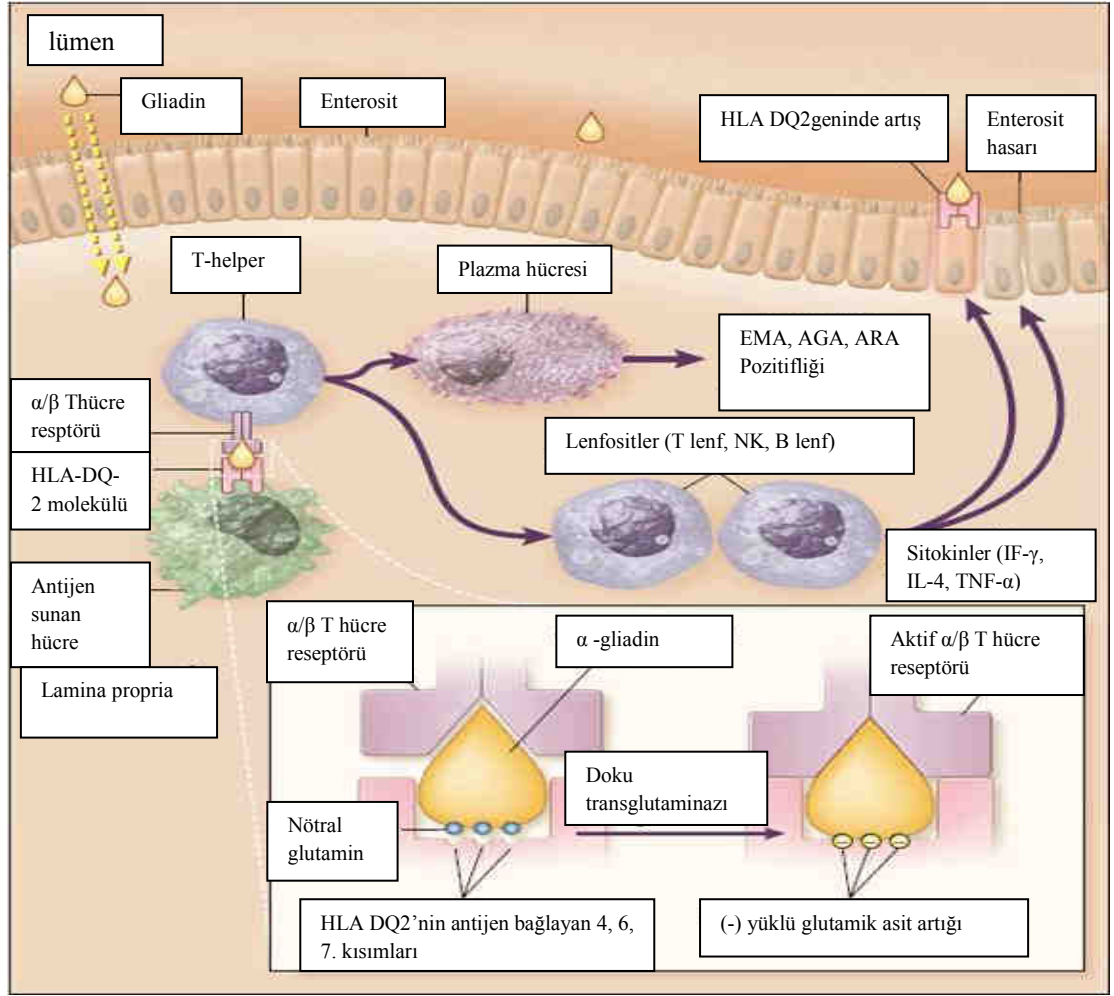
Patogenezdaki rol oynayan diğer önemli faktör genetik yatkınlıktır. Birinci derece akrabasında çölyak hastalığı bulunan çocuklarda çölyak hastalığı görülme olasılığı %1-18 arasındadır (27). Greco ve arkadaşları yaptıkları geniş çaplı

çalışmada eş zamanlı çölyak hastalığı görülme oranlarını; monozigotik ikizlerde %80, dizigotik ikizlerde %20 oranında bildirmişlerdir (27). Çölyak hastalığının major histokompatibilite kompleks (MHC)-sınıf II allelleri ile birlikteliği bilinmektedir. En sık HLA-DQ2 (DR3-DQ2 ve DR5/7-DQ2 halotipleri), daha az sıklıkta HLA-DR3 ve DQ8 grupları ile ilişkilidir (28). Değişik beyaz ırk toplumlarında, bağırsak biyopsisi ile kanıtlanmış çölyak hastalarında HLA-DQ2 doku grubu %92-98, HLA-DQ8 heterodimerleri %5-10 arasında saptanmıştır (28, 30). HLA- DQ2 heterodimer allelleri, in vitro glutene spesifik T hücre cevaplarının gösterilmesi ile daha önemli hale gelmiştir (31). Aynı zamanda HLA-DQ2, toplumda %2 oranında bulunurken çölyak hastalarının %25'inde heterodimer olarak tespit edilmektedir. Çölyak hastalığı gelişen hastalarda HLA-DQ2 moleküllerinin farklılığı veya bulunuş yüzdesi, hastalığın seyri açısından farklılık yaratmasa da, özellikle HLA-DQB1\*0201 homozigot bulunan hastalarda çölyak hastalığı daha ağır seyretmektedir (32). Japonya'da ise çölyak hastalığı nadir görülmekle birlikte HLA-DQ2 pozitifliği olgu sunumları şeklinde tespit edilmiştir (33). HLA-DQ allelleri tüm çölyak hastalarının sadece %40'ında bulunduğundan çölyak hastalığının genetik yapısında daha başka faktörlerinde etkili olduğu düşünülmektedir (34,35).

#### 2.4.3. Otoimmünite

Çölyak hastalığında tetikleyici faktör gliadin peptitleridir. Barsak submukozsında yer alan doku transglutaminaz 2 enzimi gliadin peptitlerini deamide ederek glutaminin glutamik aside dönüşümünü sağlar. Bu şekilde ortaya

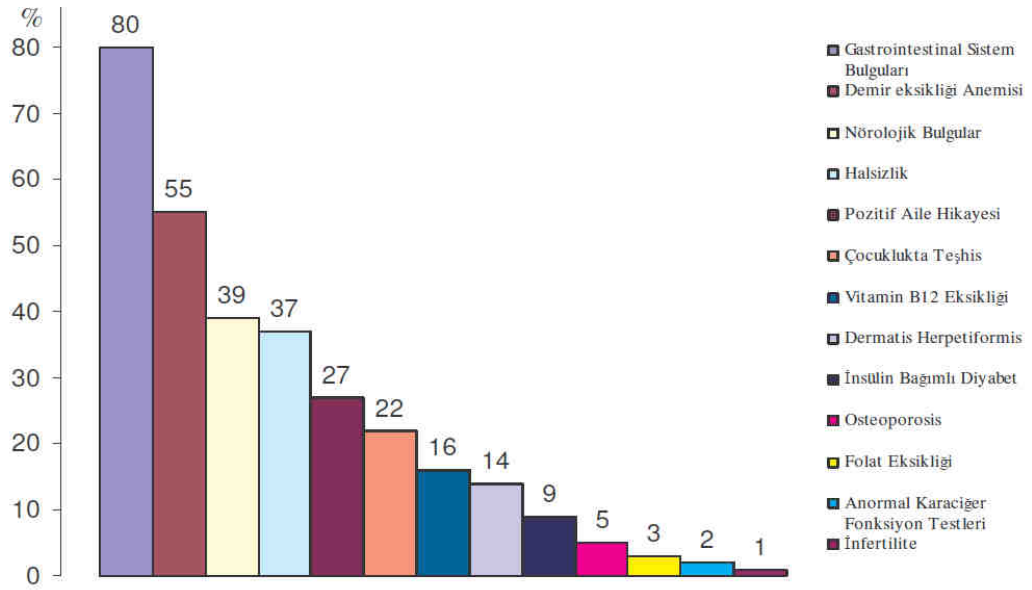
çıkan ve proteolize dirençli deamide 33-mer peptitler, antijen sunan hücrelerce (APCs) alınarak uygun HLA molekülüne bağlanırlar. Bu epitoplar ve doku transglutaminaz kompleksi HLA-DQ2/DQ8 molekülleri yoluyla T hücrelerine sunulur ve sonuçta güçlü bir CD4+T hücre cevabı oluşturur. T hücreleri, bu kompleks proteini T hücre reseptörleri (TCR) ile tanır ve böylece aktive olan CD4+T hücreleri de interlökin (IL)-2, (IL)-4, (IL)-8, (IL)-1 $\beta$ , interferon (IFN)- $\gamma$ , tümör nekrozis faktör (TNF)- $\alpha$  gibi sitokinler salgılar. Bu sitokinler epitel hasarına yol açan sitotoksik epitel içi lenfositlerin ve stromal hücrelerden köken alan matriks metalloproteinlerinin aktive olmasına neden olurlar. Ayrıca otoreaktif B hücreleri çoğalır ve plazma hücrelerine farklılaşarak otoantikörlerin salgılanmasına neden olur. Bunlar doku transglutaminaza ve gliadine karşı olağan IgA yapısındaki antikörlerdir (25,36,37). Çölyak hastalığındaki birincil immünolojik olay, lamina propriadaki lenfositlerle ilişkilidir. Bu hücrelerin çoğu normal koşullarda  $\alpha/\beta$  + T hücre reseptörü taşıırken çok daha azı sitolitik olan  $\gamma/\delta$  + TCR taşır. Dolayısıyla doku incelemelerinde artmış  $\gamma/\delta$  + TCR saptanması çölyak hastalığını düşündürür. Ancak bu durumun inek sütü alerjisi veya başka enteropatilerde de olabileceği unutulmamalıdır (36,38) (Şekil 3).



**Şekil 3.** Çölyak hastalığının patogenezi

### 2.5. Çölyak Hastalığında Klinik Belirtiler

Klinik olarak çölyak hastalığı hem gastrointestinal sistem ve hem de gastrointestinal sistem dışında birçok belirti ile birlikte ortaya çıkabilir (Şekil 4)



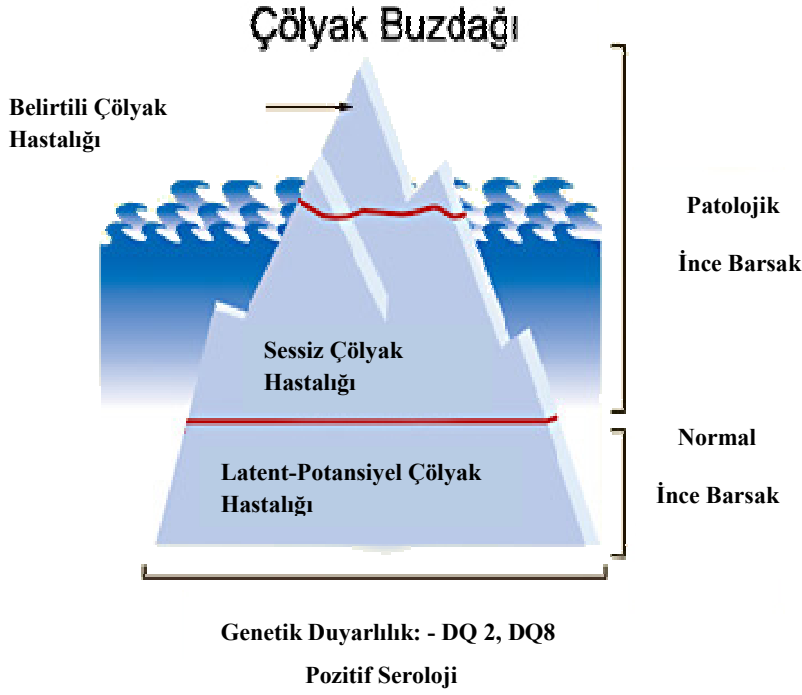
**Şekil 4.** Çölyak hastalarının ilk başvuru yakınmalarının dağılımı (39)

Bebeklikten ileri yaşlara kadar herhangi bir dönemde hastalık ortaya çıkabilir. Klinik ve laboratuvar belirtileri tipik değilse hastalık gözden kaçabilir. Çölyak hastalığı tipik malabsorbsiyon belirtileri veya atipik belirtilerle seyredebilir (Tablo 1). Malabsorbsiyon belirtileri hayatın ilk yıllarında sık iken yaş ilerledikçe bu belirtilerin sıklığı giderek azalır ve atipik belirtiler daha hakim olmaya başlar.

**Tablo 1.** Çölyak hastalığının tipik ve atipik belirtileri

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

Bazı olgular ise belirtili ve belirtisiz (asemptomatik) olup, genellikle toplum taramaları sırasında saptanır. Toplum taramaları ile belirtileri olan olgulardan çok daha fazla sayıda belirtisiz olguların saptanması, belirtili olguların bir buzdağının tepesine benzetilmesine sebep olmuştur (40) (Şekil 5 ).



**Şekil 5.** Çölyak hastalığı buzdağı modeli

#### 2.5.1. Klasik-Gastrointestinal belirtilerle karakterli form

Çölyak hastalığında, karın şişliği ve yağlı dışkı ile karakterli kronik ishal ve büyüme gelişme geriliği klasik belirtilerdir (41). Klasik çölyak hastalığı, her yaşta ortaya çıkmakla birlikte en sık 1- 5 yaşlarında görülür (25, 38, 42). Yaşamın ilk birkaç ayı normal büyüme ve gelişme gösteren çocuklar özellikle anne sütü kesilip diyetlerine glutenin girmesi ile 6-18. aylarda belirti vermeye başlarlar (43).

Bu belirtilere ek olarak kusma, kas güçsüzlüğü, hipotoni, dikkat eksikliği ve huzursuzluk gibi yakınma ve bulgular olabilir. Küçük hastalarda diğer yaş gruplarına göre kronik ishal daha siktir. Nadir görülen ve yaşamı tehdit eden ağır hipoproteinemi ve ödemin eşlik ettiği şok tablosu ile karakterli 'çölyak krizi', iki yaş altında ilk klinik belirti olabilir (44).

Klasik form büyük yaş gruplarında daha nadirdir (43). Çölyak hastalığının gastrointestinal sisteme ait belirtileri tablo 2’de özetlenmiştir.

**Tablo 2.** Çölyak hastalığında gastrointestinal sistem belirtileri

Kronik ishal	Karaciğer yağlanması
Kabızlık	Diş mine bozukluğu
İştahsızlık	Ağızda tekrarlayan aftlar
Kusma	Dispepsi / Reflü
Karın şişliği	Tekrarlayan pankreatit
Tekrarlayan karın ağrısı	Lenfositik gastrit
Psödoobstrüksiyon	İnvajinasyon

### 2.5.2. Atipik Form

Gastrointestinal sistem dışı ve malabsorpsiyon dışındaki belirtiler atipik belirtiler olarak sınıflandırılır. Sadece boy kısalığı, hematolojik, nörolojik, dermatolojik, endokrinolojik bozukluklar, infertilite, tekrarlayan düşükler, prematüre veya düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi olma, osteopati ve otoimmün hastalıklar çölyak hastalığının atipik belirtileri arasında sayılabilir

Hematolojik sisteme ait olarak; nedeni açıklanamayan anemi, lökopeni, trombositopeni, K vitamini eksikliğine bağlı kanamalar gibi belirtiler görülmektedir. Anemi, emilim bozukluğuna bağlı gelişen demir, folat, B12 eksikliği veya kronik kanamalar sonucunda gelişmektedir (45). Anemisi olan çölyak hastalarının %94’ünde demir eksikliği, kalanında ise folat ve B12 eksikliği tespit edilmiştir (46).

Dermatitis herpetiformis simetrik olarak diz, dirsek, kalça ve sırtı tutan, derinin ileri derecede kuruduğu, kaşıntılı, bazen ağrılı olabilen büllöz lezyonlardan oluşan ve alevlenme ve iyileşme dönemlerinin olduğu bir hastalıktır (47, 48). Deri biyopsi incelemelerinde granüler IgA depolanması gösterilerek tanı almaktadır (49). Bu hastalığa sahip bireylerde değişik derecelerde bağırsak tutulumu olmaktadır ve diyetten glutenin çıkarılması ile bu lezyonlar %85-90 oranında düzelmektedir (49-51). Hastaların %10'ununda emilim bozukluğuna bağlı bulgular eşlik etmektedir (52). Çölyak hastalığı, dermatitis herpetiformis lezyonlarının ortaya çıkışından yıllar sonra belirti verebilir (53). Alopesi areata, psöriazis ve vaskülit diğer nadir dermatolojik belirtilerdir (54).

Ağızda tekrarlayan aftlar, çölyak hastalarının %10-40'ında görülür (55). Diğer oral lezyonlar liken planus, eritamatöz, veziküler, purpurik veya erozif bukkal mukoza lezyonlarıdır.

Nörolojik sisteme ait komplikasyonlar çölyak hastalarının %6-10'unda görölmektedir (56, 57). Periferal nöropati ve serebellar ataksi en sık görölen belirtiler olmakla birlikte, diğer belirtiler serebral kalsifikasyonla birlikte epilepsi, miyelopati, miyopati, demans, algı bozuklukları, dikkat eksikliği ve psikiyatrik bozukluklardır (58). Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte otistik çocuklarda çölyak hastalığı daha sık izlenmektedir (59). Nörolojik disfonksiyonun nedeni olarak B12, E, D vitamini, folat ve pridoksin eksikliği veya nöral antijenlere karşı gelişen otoantikolar suçlanmıştır (57).

Karaciğer, çölyak hastalığından sıklıkla etkilenen bir organdır. Karaciğer etkilenmesi belirtisiz transaminaz yüksekliğinden ağır karaciğer yetmezliğine

kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkmaktadır. Diğer ağır karaciğer patolojileri arasında alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, otoimmün hepatit ve kolestatik karaciğer hastalığı yer almaktadır (60). Hafiften ağır dereceye kadar değişen serum transaminaz yüksekliği çölyak hastalarında %15-50 oranında görülmektedir (61). Açıklanamayan transaminaz yüksekliği olan hastaların %10'unda çölyak hastalığı saptanmakta ve erken bir bulgu olmaktadır (61,62). Artmış bağırsak geçirgenliği nedeni ile portal ven dolaşımına kolaylıkla geçen toksin ve yabancı antijenler en geçerli mekanizma olarak düşünülmektedir (63,64).

Kemik ağrısı, kısa boy, diş minesinde bozukluk, osteoporoz, kemik deformiteleri ve kırıkları iskelet sistemine ait sık görülen atipik belirtilerdir (65). Çocuk ve erişkinlerde yapılan birçok çalışmada, çölyak hastalığı olan bireylerin kemik mineral dansitesinde önemli bir azalma olduğunu gösterilmiştir (66). Tipik çölyak hastalığı bulunan kişilerde kemik kırıkları daha sık görülmektedir(65). Diş mine bozuklukları, tedavi olmamış hastaların yaklaşık %30'unda saptanmaktadır.

Diabetes mellitus ve tiroit hormon bozuklukları otoimmünite nedeni ile çölyak hastalarında sıklıkla görülmektedir (67). İnsülin bağımlı diabetes mellituslu kişilerde çölyak hastalığı normal topluma göre daha siktir ve ortak HLA-B8 ve DR3 allelleri vardır. Sık hipoglisemisi olan insülin bağımlı diabetes mellituslu hastalar tarandığında %4'ünde çölyak hastalığı tespit edilmiştir (68). Benzer olarak otoimmün tiroit hastalıkları ile çölyak hastalığı birlikteliği sıkça rastlanan diğer bir durumdur (69,70). Endokrinolojik sistemle ilgili diğer hastalıklar Addison hastalığı ve infertilitedir (71).

Üreme ve gebelikle ilgili sorunlar normal topluma göre çölyak hastalığı olanlarda daha sık görülmektedir. Kadınlarda geç menarş, erken menapoz, ikincil amenore, sebebi bilinmeyen infertilite ve tekrarlayan düşükler, preterm doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi olma daha sıktır (72). Erkeklerde ise puberte ve ikincil cinsiyet karakterlerinin gelişmesinde gecikme ve %25 hastada saptanan hipoprolaktinemi nedeni ile impotans ve libido kaybı görülmektedir (73).

Lenfoma ile çölyak hastalığının birlikteliği, 1989 yılında 43 çölyak hastalıklı olguda lenfoma tespit edilmesi ile gösterilmiştir (74). Çölyak hastalarında Hodgkin dışı lenfoma riski 70 kat, diğer tüm kanserler iki kat artmış olarak tespit edilmiştir (74,75). Kötü seyirli T hücreli lenfoma çölyak hastalarında daha sıktır ve 'enteropatiye eşlik eden intestinal T hücreli lenfoma' olarak adlandırılır (76). Hodgkin dışı lenfomalar bağırsakla sınırlı olmayıp vücudun herhangi bir bölgesinde de oluşabilmektedir (77). Patogenezi tam olarak açıklanamamakla birlikte aktive olan sitokinlerin ve nutrisyonel eksikliklerin önemli rol oynadıkları düşünülmektedir (78).

### 2.5.3. Sessiz Çölyak Hastalığı

Sessiz çölyak hastalığı, genellikle tarama çalışmalarında antikorları pozitif tespit edilen, yakınma ve belirtisi olmadığı halde ince bağırsak mukoza değişiklikleri gösteren ve glutensiz diyet ile histopatolojinin normale döndüğü hasta grubu için kullanılan bir terimdir. Özellikle birinci derece akrabalarında çölyak hastalığı bulunan ve risk grubunda olan bireylerde rastlanır. Bazı araştırmacılar, glutensiz diyet sonrası okul başarısında artma, halsizlik gibi

şikâyetlerin kaybolması ve psikiyatrik değişikliklerin düzelmesi nedeni ile bu hasta grubunun tam olarak belirtisiz olmadığını düşünmektedirler (79). Bir yakınmalı hastaya karşılık yedi kişinin yakınmasız çölyak hastalığı olduğu düşünülmektedir (4).

#### 2.5.4. Potansiyel Çölyak Hastalığı

Doku transglutaminaz ve/veya endomisyal antikorları pozitif olan, DQ-2 veya DQ8 genotipinde, ince bağırsak biyopsisinde normal belirtiler gösteren kişiler bu gruptadır. Daha önceleri 'latent çölyak' olarak adlandırılırken son zamanlarda potansiyel veya gizli çölyak tanımlaması daha fazla kabul görmektedir (4,80). Bu gruptaki bireylerin yaklaşık %50'sinde daha sonra histopatolojinin bozulduğu bildirilmektedir (81).

#### 2.5.5. Dirençli Çölyak Hastalığı

Dirençli çölyak hastalığı, ağır malabsorpsiyonu olan ve en az altı aylık glutensiz diyet sonrasında düzelme saptanmayan hastalar için kullanılan bir tanımlamadır (82, 83). Çölyak hastalarının %7-8'inde, daha çok erişkinlerde görülür. İmmünohistokimyasal incelemede bu hastaların bağırsak mukozalarında anti-CD3 ve anti-CD8 antikorları tespit edilmiştir (84).

Dirençli çölyaklı bireylerde tüm gastrointestinal sistem boyunca diffüz epitelyal T hücre infiltrasyonu görülmektedir (85). Dirençli çölyak hastalarında barsakta ülserler, mezenterik lenf nodunda kavitasyon, kollajenöz sprue ve lenfoma gibi çölyak hastalığının nadir görülen komplikasyonları daha siktir (85-

87). Bu hastaların diyeti çok özenli planlanıp, eser element desteği verilmelidir (83, 84). Bazı olgularda immüsupresif tedavinin faydalı olduğu düşünülmektedir (88).

## **2.6. Çölyak Hastalığına Eşlik Eden Genetik Hastalıklar**

Çölyak hastalığı ile birlikteliği en fazla bilinen ve araştırılan genetik hastalık Down sendromudur. Bu birliktelik %3,2-10,3 arasındadır ve klinik belirtiler genellikle belirgin değildir. Glutensiz diyetle bu çocukların hayat kalitelerinin artacağı düşünülmektedir (4,89).

Turner sendromunda ise hasta büyüme hormonu tedavisi öncesi mutlaka çölyak hastalığı açısından taramalıdır. Turner ve Williams sendromunda da Down sendromunda olduğu gibi çölyak hastalığı ile birlikte görülme oranı yaklaşık %5-10'dur (89).

Çölyak hastalığı ve selektif (s) IgA eksikliği arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır. Çölyaklı bireylerin %2-10'unda sIgA eksikliği, sIgA eksikliği olanların %1,7-7,7'sinde çölyak hastalığı bulunmaktadır. Bu yüksek birliktelik nedeni ile çölyak hastalığı taramaları sırasında yanlış negatif sonuçların tespiti için serum IgA düzeyleri kontrol edilmelidir (4,89).

## **2.7. Çölyak Hastalığının Tanısı**

Çölyak hastalığı tanısında 3 önemli aşama vardır: Çölyak hastalığından şüphelenilmesi, serolojik testlerle pozitiflik gösterilmesi ve patolojik tanı ile hastalığın kesinleştirilmesidir. Yirmi yıl öncesine kadar genel kanı hastalığın

gastrointestinal belirtilerle giden tek formu olduğu yönündeydi. Çölyak hastalığının tanısı çocukluk çağında ek gıdalara geçme ile başlayan kronik ishal, karın şişliği ve kilo kaybı üzerine kurulu belirtilerin araştırılması üzerinedir. Tanı için glukoz tolerans testi, D-ksiloz testi, ve dışkıda yağ testi gibi özgül olmayan testler yapılmaktaydı (90).

Ancak 1969'da ESPGHAN'ın çölyak hastalığı için hazırladığı kılavuzla yaklaşım değişti (89). Bu kılavuza göre:

- i. Glutenli diyet sırasında barsak mukozasının anormal olması,
- ii. Glutensiz diyetle klinik ve histopatolojik bulgularda iyileşme,
- iii. Tekrar gluten verilince belirtilerin ortaya çıkması tanı için önem kazandı.

Daha sonra 1990'da ESPGHAN kriterleri değiştirildi. Buna göre :

- i. Biyopside anormal mukozanın gösterilmesi
- ii. Glutensiz diyetle belirtilerin kaybolması tanı için yeterli bulundu.

Glutenin tekrar diyete sokulması ile mukozanın tekrar bozulduğunun gösterilmesi ise sadece bazı özel durumlar için önerildi. Bu özel durumlar :

- i. Tanının 2 yaşından önce koyulmuş olması
- ii. Tanı sırasında hastanın belirtisiz olması
- iii. Başlangıçta biyopsi yapılmamış olması olarak tanımlandı.

Geçtiğimiz 20 yıl içinde çeşitli serolojik testlerin geliştirilmesi ve hastalığın taranmasını olanaklı kılmıştır. Bu testlerin başlıcaları, gliadin, endomisyum ve doku transglutaminaz antikoru olmuştur (90). Serolojik testler biyopsi yapılacak hastayı seçmekte yardımcıdır. Ancak serolojik testler negatif

bulunsa dahi Kuzey Amerika Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği, çölyak hastalığını düşündüren belirtileri olan çocuklara biyopsi yapılmasını önermektedir (91).

### 2.7.1. Serolojik Değerlendirme

Serolojik değerlendirme ile glutene veya bağırsak mukozasındaki yapısal proteinlere karşı oluşan antikorlar saptanmaktadır. Hastalığın taramasında kullanılan en değerli yöntemlerdir (38, 40, 42). Tarama ile antikor pozitif tespit edilen olgularda ince bağırsak biyopsisi ile tanı kesinleştirilir. Glutensiz diyet sonrası bu antikorların düzeylerinin düşmesi veya kaybolması, testlerin tedaviye cevap ve hasta uyumunun takibinde de kullanılmalarını sağlar (92). Enzym-linked immunoassay (ELISA), immunofluorescence assay (IFA) veya immünokromatografik yöntem (IKY) gibi tekniklerle tespit edilen antikorların duyarlılık ve özgüllükleri birbirinden farklılık göstermektedir. İlk keşfedilen, bağırsak bağ dokusundaki retiküline karşı oluşan Antiretikülin IgA (ARA), duyarlılığı düşük olduğundan günümüzde tercih edilmemektedir (Tablo 3).

**Tablo 3.** Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testler ve güvenilirlikleri

Serolojik Test	Duyarlılık %	Özgüllük %	Çalışma Yöntemi
Antigliadin IgA	75- 90	82- 95	ELISA
Antigliadin IgG	69- 85	73- 90	ELISA
Antiendomisyum IgA	90- 98	~100	IF
Antiretikülin IgA	41- 100	95- 100	IF
Doku transglutaminaz IgA	95- 98	95- 99	ELISA

ELISA: Enzym-linked immunoassay, IFA: İmmunofluorescence assay

Anti-gliadin antikor (AGA), gliadine karşı oluşmuş bir otoantikordur. Anti-gliadin antikoru'nun duyarlılık ve özgüllüğünün yaş ilerledikçe düşmesi nedeniyle erişkinlerde yapılan taramalarda kullanılması önerilmemektedir (92, 93). Çölyak hastalığı dışında inek sütü allerjisi, kistik fibrozis, IgA nefropatisi, Crohn hastalığı, eozinofilik enterit, tropikal spru, romatoid artrit gibi hastalıklarda ve sağlıklı bireylerde AGA pozitifliği saptanabilir (93).

Antiendomisyal antikor, miyoflamanlar arasındaki bağ doku proteini olan endomisyum yapısına karşı gelişir (94). Antiendomisyal antikor(EMA) IgA titreleri ile mukozal hasarın şiddeti doğru orantı gösterdiği için EMA IgA titresini hastalığın takibinde kullanılan iyi bir serolojik yöntemdir (95). Yüksek maliyeti, zaman alıcı bir yöntemle çalışılıyor olması ve çalışılan laboratuvarındaki teknisyenin tecrübesi, ışık kaynağı gibi değişkenlerden etkilenmesi EMA'nın dezavantajlarıdır (93). Immunglobulin A eksikliğinde ve iki yaş altında yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir (94).

Doku transglutaminaz insanda yaygın olarak vücut sıvılarında ve gastrointestinal submukozayı da içeren pek çok dokunun, hücre zarı ve sitozolünde düzenleyici olarak bulunur. Görevleri arasında yara iyileşmesi, doku onarımı ve fibrozis yer alırken, bazı otoimmün hastalıklarda (çölyak hastalığı, tip 1 diabetes mellitus, tiroit hastalıkları, sistemik lupus eritematozus ve Sjögren sendromu), kronik dejeneratif hastalıklar ve tümör biyolojisinde önemli bir faktör olduğu ortaya çıkmıştır (96).

Önce domuz karaciğerinden daha sonra rekombinant teknoloji ile insandan elde edilen tTG antikorların duyarlılığı ve özgüllüğü artırılmıştır. Testin

maliyetinin daha düşük olması ve uygulama kolaylığı nedeni ile çölyak hastalığı tarama ve izleminde tTG kullanılması önerilmektedir.

Bağırsak dokusunda lokal otoimmün süreçte sentezlenen IgA tipi antikor düzeylerinin serum düzeyleri ile çok yakın değerlerde olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla çölyak hastalığı tanı ve taramasında IgA tipinde serolojik göstergeler daha duyarlıdır. Ancak IgA eksikliği olan bireylerde yalancı negatif test sonuçları elde edilebilir. Serum total Ig A düzeyleri 5 mg/dl altındaki değerler referans alındığında, sağlıklı bireylerdeki IgA eksikliği 1:163 ila 1:965 olarak saptanmıştır (97-99). Çölyak hastalarında IgA eksikliğine normal topluma göre daha sık rastlanılmaktadır. Bu yüzden riskli bireylerin tarama ve izleminde eşlik eden selektif IgA eksikliği saptandığında önerilen öncelikle tTG IgG düzeyi bakılmasıdır.

### 2.7.2. Endoskopi

Günümüzde hala çölyak hastalığının tanısında altın standart yöntem ince barsak biyopsisidir. Çölyak hastalığındaki histopatolojik değişiklikler diffüz ve yama tarzında olup tutulan bölgelerin histopatolojik hastalık şiddetleri birbirinden farklı olabilmektedir. Bu nedenle endoskopik olarak lezyonlu ve normal görünen bölgelerden, duodenumun hem distal hem de proksimalinden çoklu biyopsiler alınması uygun bir yaklaşımdır. Endoskopik açıdan çölyak hastalığında sıkça karşılaşılan bulgular; mozaik yapı, duodenal katlantılarda azalma ya da düzleşme, taraksı görünüm, daha nadir görülen bulgular ise bulbus mukozasında nodüler

patern, submukozal vasküler paternde belirginleşme ve mukozal erozyonlardır (100-102) (Şekil 6).



**Şekil 6.** Çölyak hastalığında endoskopik görünüm; duodenum 2. kısım mukozasında taraklaşma

### 2.7.3. Patoloji

Klinik ve/veya serolojik olarak çölyak hastalığı düşünülen hastalarda üst gastrointestinal endoskopi ile alınan duodenum distali veya jejunum biyopsilerinde tipik çölyak bulgularının olması tanı için altın standarttır. Değişik derecelerde villus atrofisine eşlik eden kript hiperplazisi ve epitel içi lenfosit artışı çölyak hastalığı için tipiktir (90). Epitel içi lenfosit (EİL) artışı hematoxilen eozin kesitlerinde her 100 enterosit başına 20'den fazla lenfosit varlığı olarak kabul edilmektedir. İlk olarak Rubin ve arkadaşları (103) tarafından histopatolojik sınıflama yapılmış, sonra Marsh tarafından yeniden düzenlenerek önemli gelişmeler sağlamıştır (104). Marsh sınıflamasında beş kategori belirlenmiştir (105)(Şekil 7):

Marsh tip 0 (preinfiltratif):

Histolojik olarak normal bağırsak mukozasıdır ve villüs yapılarında bozulma olmamıştır. Villüslarda kısalma ve kript hiperplazisi yoktur, epitelde birkaç (100 epitel hücresi için 30' dan az) lenfosit vardır. Bu hastalar serolojik olarak saptanabilir, fakat klinik belirti yoktur (106,107,108).

Marsh tip 1(infiltratif):

Normal bağırsak yapısına sahiptir, fakat 100 epitel hücresi başına 30' dan fazla epitelyum içi lenfosit içerir. Klinik belirtiler nadiren gözlenir. Bu kategorinin kullanımı son zamanlarda değiştirilmiştir. Tanımlanan kript hiperplazisinde literatürle uyumsuzluk vardır. Bu belirtiler özgül değildir; klinik belirtiler, aile öyküsü ve serolojik bulgular yoksa tanı koydurucu değildir (107).

Marsh tip 2 (infiltratif, hiperplastik):

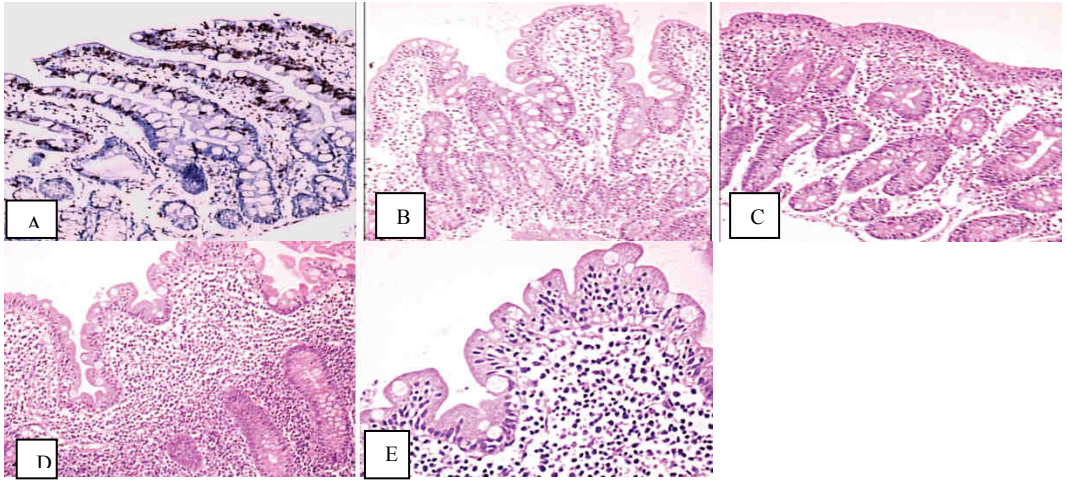
Bu ara lezyonlarda normal villüs yapısı vardır, fakat kript hiperplazisi gözlenir. Epitel içi lenfosit sayısı her 100 epitel hücresi için  $> 30'$  dur. Klinik belirtiler nadiren gözlenir. Kript hiperplazisini tanımlamak güçtür. Normal oranlar 3:1 ile 5:1 kabul edilir. Tanı koydurucu özelliği yoktur; tedavi alan çölyaklı olgularda veya dermatitis herpetiformiste görünebilir.

Marsh tip 3(düz, destrüktif):

Tip 3 lezyonlar, artmış epitel içi lenfosit sayısı, kript hiperplazisi ve villus atrofi ile karakterizedir. Villüs atrofi açısından parsiyel (3a), subtotal (3b) ve total (3c) olarak gruplandırılmıştır (105,106,107,109).

Marsh tip 4(atrofik, hipoplastik):

Villüs kaybı vardır, fakat kript yüksekliği ve epitel içi lenfosit sayısı normaldir. Bu bulguların geri dönüşümsüz olduğu düşünülmektedir (104,106,107,109,110).



**Şekil 7.** Çölyak hastalığının histopatolojik görünümü

(A-Tip 1 lezyon; EİL artışının olduğu normal mukoza, B-Tip 2 lezyon; villuslarda kısalma ve yaygın EİL artışı, C-Tip 3 lezyon; tamamen düzleşmiş mukoza ve yaygın EİL artışı, D-Düzleşmiş mukoza, kript hipoplazisi ve yaygın lenfoid infiltrasyon, E-Büyük büyütmede yüzey epiteli ve lamina propriada lenfosit infiltrasyonu)

Uygulamada kolaylık sağlanması amacı ile Marsh, Oberhuber ve son dönemde ise Ensari tarafından patolojik sınıflandırma gözden geçirilmiştir (105,107,109,110,111,112) (Tablo 4).

**Tablo 4.** Çölyak hastalığının patolojik sınıflaması

Marsh 1992	Oberhuber ve ark.1999	Corazza ve Villanaci 2005	Ensari 2010
Tip 1	Tip 1	Evre A	Tip 1
Tip 2	Tip 2	Evre A	Tip 1
Tip 3	Tip 3a	Evre B1	Tip 2
	Tip 3b	Evre B1	Tip 2
	Tip 3c	Evre B2	Tip 3
Tip 4	Tip 4	Kullanılmayan	Kullanılmayan

## 2.8. Ayırıcı Tanı

Çölyak hastalığının ayırıcı tanısında inek sütü enteropatisi, soya ve diğer besin proteinlerine duyarlılık, eozinofilik enteropati, ishal sonrası enteropati, giardiazis, tropikal spru, HIV enteropatisi, süt çocukluğu dönemindeki inatçı ishaller, birincil immün yetmezlikler, protein- kalori malnutrisyonu, geçici gluten duyarlılığı, bakteriyel ishaller, otoimmün enteropati ve bağırsak lenfoması yer almaktadır (113).

## 2.9. Tedavi

Çölyak hastaları, ömür boyu sürecek sıkı glutensiz diyet ile sağlıklı bir yaşam sürdürebilirler (29, 38, 90). Hastalara buğday, arpa ve çavdardan kesin bir şekilde kaçınmaları konusunda gerekli eğitim ve psikolojik destek verilmelidir (22). Hastalara tükettikleri besinlerin etiketlerini okuyarak içeriklerini öğrenmeleri ve bunu bir alışkanlık haline getirmeleri gerektiği anlatılmalıdır. Çok yönlü eğitimde, glutensiz besin hazırlama tekniklerinin öğrenilmesi de yer almalıdır.

Glutensiz diyetle hasarlanmış bağırsak mukozası %90 olguda tamamen normale dönebilir. Çocuklarda bu yanıtın ilk iki yıl içinde hızlı bir şekilde olduğu tespit edilmiştir (22).

Son zamanlarda belirli miktarda yulaf kullanımının mukozal hasar ve istenmeyen klinik belirtiler oluşturmadığı gösterilmiştir (114). Yulaf unu içeren besinler buğday unu ile kontamine olabileceğinden glutensiz diyet başlanan hastalara diyetin ilk dönemlerinde yulaf önerilmemektedir. Ayrıca bağırsak mukozasındaki hasarlanma nedeni ile ikincil disakkaridaz eksikliğine bağlı geçici laktoz intoleransı oluşacağından klinik belirtisi olanlarda bir süre süt ve süt ürünleri kısıtlanmalı ve tedavinin ilerleyen aşamalarında kontrollü olarak diyete eklenmelidir (90,115). Hastaların diyetinde tahıl grubunu pirinç ve mısır oluşturmaktadır. Diğer besinlerde herhangi bir kısıtlama bulunmamaktadır (115). Emilim bozukluğuna bağlı olarak gelişen vitamin, demir, kalsiyum ve eser elementler, eksikliklerine göre yerine koyulmalı ve sağlıklı büyüme ve gelişmenin devamı sağlanmalıdır (29,90,113).

Diyete iyi uyuma rağmen belirtilerde kötüleşme, çölyak krizi ve tedaviye dirençli çölyak gibi durumlarda kısa süreli kortikosteroid veya immünsüpresif (azatiyoprin veya siklosporin gibi) tedaviler verilebilir. Yanıt alınmadığı durumlarda total parenteral beslenme uygulanır (89,113,115).

## 2.10. Komplikasyonlar

Çölyak hastalığında komplikasyonların birçoğu yıllar içinde gelişmektedir. En sık görülen komplikasyonlar tablo 5' te özetlenmiştir (113).

**Tablo 5.** Çölyak hastalığında görülen komplikasyonlar

---

Dermatitis herpetiformis
Gelişme geriliği
Periferik nöropati, mononöritis multipleks, ataksi, motor nöropati, miyelopati
Osteopenik kemik hastalıkları
Otoimmün tiroit hastalıkları
Diyabetes mellitus
İnfertilite, kadınlarda geç menarş, erken menapoz
Artmış ölü doğum, düşük ve antenatal ölüm riski
Erkeklerde infertilite, libido azalması, anormal sperm hareketi
Tedaviye dirençli hastalık
Otoimmün hastalıklar
Malign lenfomalar
Gastrointestinal sistem adenokarsinomları
Ülseratif jejunoleit
Mezenterik lenf nodu kavitasyonu
Karaciğer hastalığı (transaminaz yüksekliği, kronik aktif hepatit)
Akciğer hastalığı (stafilokok ve klebsiella pnömonisi, bronş kanseri, tüberküloz)
Hiposplenizm

---

## 2.11. Prognoz

Çölyak hastalığının prognozu teşhis zamanı ile ilgilidir. Erken tanı konulan çölyak hastalarında daha olumlu sonuçlar beklenir. Aksine, tanısı geciken

hastalarda kalıcı sakatlıkla sonuçlanan osteopenik kemik hastalığı ve nöropati gibi geri dönüşümsüz patolojik değişiklikler meydana gelir (113).

## **2.12. Korunma**

Anne sütünde immün sistemi destekleyen birçok biyoaktif molekül bulunmaktadır. Bu moleküller birbirleriyle etkileşerek özellikle gastrointestinal mukozayı koruyup sağlamlaştırır. Bu moleküllerden IgA bu korumada önemli yer almaktadır. Çocuğun tahılla karşılaşması genellikle memeden kesilmeyle olur. Bu nedenle anne sütü kesilmeden önce yüksek miktarda glutenli besinlerin verilmesi önerilmemektedir. Bebekler 4- 6 aylıkken ve anne sütü alırken glutenle tanıştırılması önerilmektedir. Anne sütü alma süresinin kısalması ile hastalık sıklığının arttığına ilişkin çalışmalar bulunmaktadır (116).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Ocak 2006- Eylül 2009 tarihleri arasında 6-17 yaş grubu arasında 20190 okul çağı çocuğu çölyak hastalığı açısından tarandı. Daha önce çölyak hastalığı tanısı alan olgular ile anne-baba izni alınamayan olgular çalışma dışında bırakıldı.

#### **3.1. Örneklem Seçimi**

Araştırma grubunu 6-17 yaşları arasındaki okul çocukları oluşturdu. Türkiye’de bu yaş grubundaki nüfusu temsil edecek örneklem seçimi, 81 ildeki 40689 okul (özel okullar dahil) arasından iki aşamalı küme örnekleme yöntemi ile kır ve kent oranı gözetilerek Türkiye İstatistik Kurumu (TUİK) tarafından yapıldı. Okulların 2005-2006 yılına ait verileri Milli Eğitim Bakanlığında gerekli izinler alınarak TUİK tarafından kullanıldı. Örneklem seçiminin yapılacağı okullara ait veriler (adresler, demografik veriler, illerdeki okul sayıları vb.) örneklem seçimini yapan TUİK kurumu dışında çalışmayı yürüten ekip tarafından görülmedi.

Bahsedilen öğretim yılı içinde, Türkiye’de 6-17 yaşları arasında ilköğretim ve lisede 13.073.652 (6.987.045 erkek, 6.086.607 kız) öğrenci öğrenim görmekteydi. Uluslararası literatürde hastalığın görülme sıklığının %1 olduğu dikkate alınarak örnek hacmi 20867 olarak hesaplandı. Örnek hacmi hesaplanmasında aşağıdaki formül kullanıldı.

$$n = \frac{t^2 pq}{d^2}$$

n= toplam örnek hacmi

t = 1,96 ( 0,95 anlamlılık düzeyinde student-t tablosundaki değer)

$\alpha$  = kabul edilebilecek risk ( hata olasılığı=0,05 )

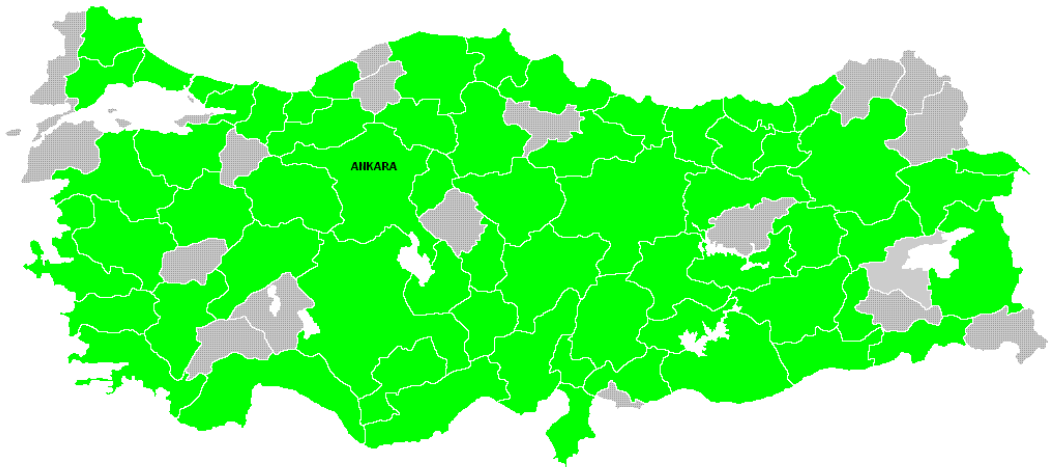
p=belli özelliğe sahip birimlerin oranı (hastalığın görülme sıklığı 0,01)

q=1-p

d = mutlak duyarlık miktarı (0,0135)

Belirlenen örnek hacmine ulaşmak için 63 ilde, 139 okul, seçilen her okuldan da 159 öğrenci seçildi. Öğrenci sayısının 159'den az olması durumunda tüm öğrenciler kapsama alındı. Okulların öğrenci sayısı dikkate alınarak toplam 20.924 öğrenciye ulaşılması gerektiği hesaplandı (Şekil 8).

Türkiye idari yapılanmasına göre okulların 107'si il ve ilçe merkezinde, 10'u belde ve 22'si köydeydi. Okul derecesine göre 115 okul ilköğretim (112 devlet, 3 özel) ve 24 okul lise düzeyinde idi.



**Şekil 8.** Ulaşılması hedeflenen iller (yeşil bölgeler)

Okulların seçiminde, okuldaki öğrenci sayıları büyüklük olarak alınarak ‘büyüklüğüne orantılı olasılıklı seçim yöntemi’ ve örnek okullardan öğrencilerin seçiminde ise ‘sistemik seçim yöntemi’ kullanıldı.

### **3.2. İzinler**

Çalışma protokolü Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çocuklar ve anne-babalar çalışma öncesi sözlü ve yazılı olarak bilgilendirildi. Çalışmaya katılan öğrencilerin anne veya babalarından hem çalışma hem de girişimsel işlemler öncesi imzalı bilgilendirilmiş onam belgeleri alındı. Ulaşılması planlanan okullarda çalışmanın yapılabilmesi ve okullara ait verilerin kullanılabilmesi için Milli Eğitim Bakanlığı Eğitimi Araştırma Daire Başkanlığı ve il Milli Eğitim Müdürlüklerinden gerekli yasal izinler alındı.

### **3.3. Çalışma Protokolü**

Çalışmaya katılan çocuklardan steril şırıngalar ile 4 cc kan örneği alınarak etiketlendi. Alınan kan örneklerinin serumları 3000/dk devir ile 10 dakika santrifüj ile ayrılıp 2 eppendorf tüpüne (asıl ve yedek) alındı. Eppendorf tüpleri etiketlendi. Serum örnekleri antikor çalışmaları yapılana kadar -80°C de saklandı.

Çölyak hastalığı taraması tTG IgA ve total serum IgA kullanılarak yapıldı. Selektif IgA eksikliği saptanan çocuklarda tTG IgG kullanıldı. Anti-doku transglutaminaz IgA veya IgG pozitif olguların serumları EMA IgA ile tekrar değerlendirildi. Anti-doku transglutaminaz pozitifliği saptanan çocukların tümüne ince barsak biyopsisi yapılması planlandı. Biyopsiyi kabul eden olgularda biyopsi

örnekleri çölyak hastalığı açısından histopatolojik olarak tek patolog tarafından değerlendirildi. Çölyak hastalığı tanısı için altın standart test olarak ince barsak biyopsisi kabul edildi. Biyopsi ile çölyak hastalığı tanısı alan olgulara glutensiz diyet başlanarak yerel çocuk gastroenteroloji kliniklerinde izleme alındı.

Çalışmaya alınan çocukların demografik özellikleri ile çölyak hastalığında görülebilecek belirtileri sorgulayan yapılandırılmış anket formları kaydedildi (Ek 1). Anket verileri, serolojik ve histopatolojik sonuçlar hazırlanan veri tabanına kaydedildi.

### **3.4. Serum Antikor Testleri**

Anti-doku transglutaminaz IgG ve IgA, insan ELISA (Euroimmune, GmbH, Lubeck, Germany) kiti kullanılarak çalışıldı. Kitler +2 - +8°C saklandı. Anti-doku transglutaminaz IgA ve IgG için kabul edilen pozitif sonuç cut off değeri 20 RU/ml olarak alındı. Total serum IgA düzeyi nefelometrik olarak (Dade Behring, Marburg/Germany) çalışıldı. Serum total IgA düzeyi 0,05 g/L altında saptanan olgular selektif IgA eksikliği olarak kabul edildi. Anti-endomisyal antikor, indirek immunfloresan yöntemi kullanılarak ticari kit (EUROPLUS™ Primate Liver and Gliadin (GAF-3X) BIOCHIPS, GmbH, Lubeck, Germany) ile çalışıldı. Pozitif değer 1:10 dilüsyon ve üzeri kabul edildi.

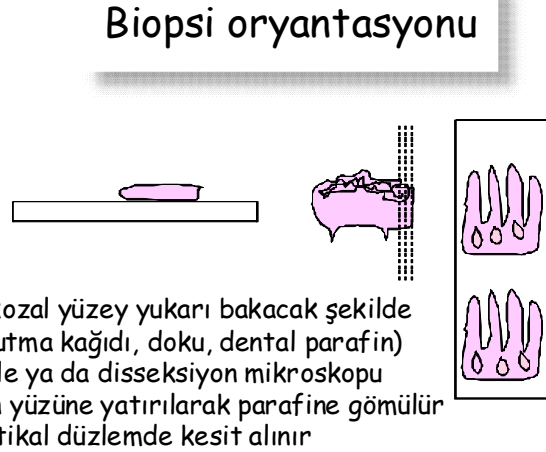
### **3.5. Endoskopi ve Biyopsi**

Doku transglutaminaz antikor pozitif bulunan her olgu bilgilendirilerek, endoskopik ince barsak biyopsisi için davet edildi. Kabul eden olguların tam fizik

muayenesi yapıldı. Sekiz saatlik açlığı takiben çocuk gastroenteroloji endoskopi laboratuvarında sedoanaljezi altında gastroskopi işlemi gerçekleştirildi. Bulbus ve duodenumdan çoklu biyopsi örnekleri alınarak uygun koşullarda patoloji laboratuvarına gönderildi.

### 3.6. Duodenum biyopsisinin histopatolojik incelemesi

Duodenum biyopsileri %10'luk formaldehit solüsyonu içinde alınarak, rutin takip yöntemleriyle takip edilerek parafine gömülerek bloklandı. Bloklama ve kesit alınmasında biyopsi oryantasyonu için Şekil 9' de gösterilen yöntem uygulandı.



#### Şekil 9. Biyopsi oryantasyonu

Şekildeki gibi hazırlanan bloklardan yapılan 4 mikrometrelük kesitler hematoxilen eozin boyası ile boyandı. Bir kesit ise immünohistokimyasal inceleme için pozitif elektrik yüklü lama alındı. İmmünohistokimyasal inceleme

Ventana otomatik boyama cihazında ‘Streptavidin Biotin peroksidaz’ yöntemi uygulanılarak anti-CD 3 antikorunu (Pan T hücre belirteci, Dako, UK) ile yapıldı. Boyama sonrası pozitif boyanan epitel içi lenfosit sayısı 100 enterosite karşılık olacak şekilde belirlendi.

Bu işlemlerden sonra duodenum mukozası aşağıdaki kriterlere göre değerlendirildi.

1. Biyopsi parça sayısı
2. Biyopsinin alındığı yer: Duodenum distali/ Bulbus
3. İntraepitelyal lenfosit sayısı
4. Lümeninde mikroorganizma varlığı
5. Villus/kript oranı

Olgular Marsh klasifikasyonuna göre tiplendirildi

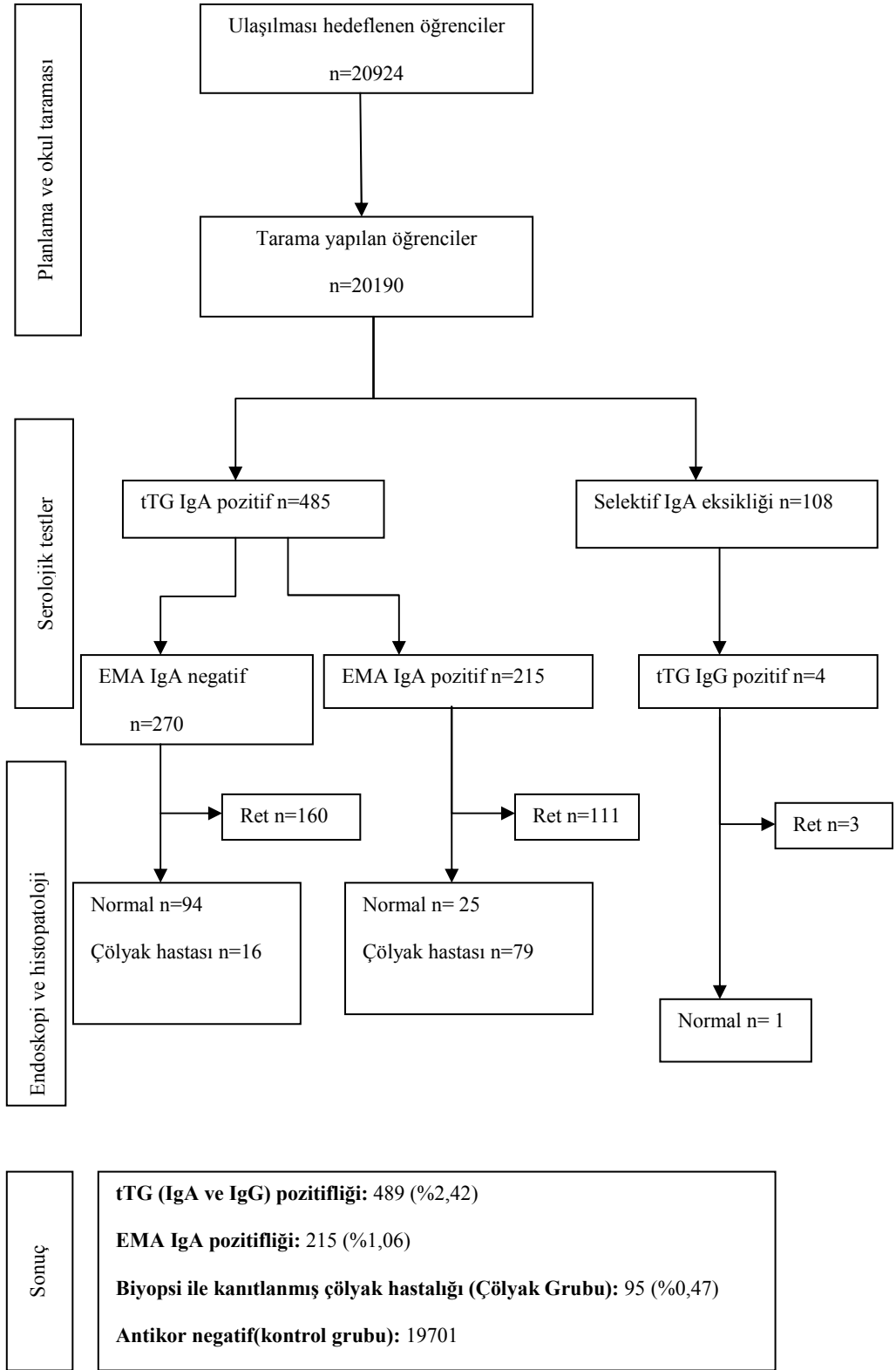
### **3.7. İstatistiksel Analiz**

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 (SPSS Inc, Chicago, Illinois) paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma olarak nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında yaş ortalamaları yönünden farkın önemliliği Student’s t testiyle incelendi. Nominal değişkenler Pearson’un Ki-Kare veya Fisher’in kesin sonuçlu Ki-Kare testiyle değerlendirildi. Çölyak hastalığı üzerinde etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörlerine ilişkin Odds oranları ve %95 güven aralıkları hesaplandı. Çölyak hastalığı üzerinde en fazla belirleyici olan risk faktörlerini tespit etmek amacıyla çoklu değişkenli geriye dönük adimsal

lojistik regresyon analizi uygulandı. Tek değişkenli analizler sonucunda  $p < 0,25$  olarak saptanan değişkenler aday risk faktörleri olarak regresyon analizine dahil edildi ve  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Ocak 2006- Eylül 2009 tarihleri arasında 6-17 yaş grubu okul çağı çocukları çölyak hastalığı açısından tarandı. Ulaşılmaması hedeflenen öğrencilerin %96'sından [n=20190] (yaş ort. 11.6±2.9 yıl, yaş aralığı: 6-17 yıl) serum örnekleri alındı. Toplam 489 (%2,4) öğrencide (yaş ort. 11,2±2,8 yıl, 276 kız, 213 erkek) antikor pozitifliği (sadece tTG IgA pozitif: 270 hasta, tTG IgA ve EMA IgA birlikte pozitif: 215 hasta ve tTG IgG pozitif: 4 hasta) saptandı. Selektif IgA eksikliği 108 hastada tespit edildi. Selektif IgA eksikliği saptanan hastaların dördünde tTG IgG pozitifliği. Antikor pozitifliği saptanan olgulardan 215'i (sadece tTG IgA pozitif: 110 hasta, tTG IgA ve EMA IgA birlikte pozitif: 104 hasta ve tTG IgG pozitif: 1 hasta) ince barsak biyopsisi yapılmasını kabul etti. İnce barsak biyopsisi yapılan çocukların 95'inde biyopsi bulguları çölyak hastalığı ile uyumlu idi. Çalışmamızda, çölyak hastalığı grubunu biyopsi ile tanısı kanıtlanan 95 çocuk , kontrol grubunu ise antikor negatifliği olan 19701 kişi oluşturdu (şekil 10).



**Şekil 10.** Çalışma grubunun serolojik ve patolojik sonuçları

(tTG: Anti doku transglutaminaz, EMA: Anti endomisiyal antikor Ig: İmmunoglobulin)

Çölyak grubu ve kontrol grubu çölyak hastalığı üzerinde etkili olabileceği düşünülen olası risk faktörleri açısından karşılaştırıldı. Çölyak grubundaki öğrenciler ortalama  $11,7 \pm 2,8$  yaş, kontrol grubunda ise ortalama  $11,6 \pm 2,9$  yaş arasındaydı. Yaş açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,778$ ) (Tablo 6).

Çölyak grubunun 61'ini (%64,2) kız, 34'ünü (%35,8) erkek öğrenciler oluşturdu. Kontrol grubunun ise 10092'si (%51,2) kız, 9609'u (%48,8) erkek öğrenciydi. Kız cinsiyet, çölyak hastalığı grubunda anlamlı oranda yüksek bulundu ( $p=0,012$ )(Tablo 6).

Aylık gelir düzeyleri incelendiğinde, çölyak grubunda aylık geliri <500 TL olanlar 50 (%58,8) , kontrol grubunda 8779 (%51) kişiydi ve gruplar karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,226$ ). Aylık geliri 500-1500 arasında olan kişi sayısı çölyak grubunda 31 (%36,5), kontrol grubunda 7108 (%41,3) idi ve iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,495$ ). Aylık gelir düzeyi >1500 TL olanlar çölyak grubunda 4 (%4,7), kontrol grubunda 1319 (%7,7) çocuktü ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6).

Gruplar anne-babaların eğitim düzeyi açısından karşılaştırıldı. Çölyak grubunda anne eğitim düzeyi ilkököl ve altında olan 76 (%80), kontrol grubunda ise 14385 (%73) öğrenci bulunmaktaydı. Anne eğitim düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,126$ ). Baba eğitim düzeyi ilkököl ve altında olan öğrenci sayısı çölyak grubunda 54 (%56,8), kontrol grubunda 10800 (%54,8) kişiydi ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,693$ )(Tablo 6).

Anne sütü ile beslenme süresinin lyak hastalığı üzerindeki etkisi incelendiğinde, sadece ilk 4 ay anne sütü alan ocuk sayısı lyak grubunda 34 (%38,2), kontrol grubunda 5438 (%32)'di. Gruplar karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,155$ ). Oniki aya kadar (0-12 ay arasında) anne sütü alan olgu sayısı lyak grubunda 28 (%31,5) , kontrol grubunda 5326 (%31,3) ocuktı ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,473$ ). Oniki aydan fazla anne sütü alan ocuk sayısı lyak grubunda 27 (%30,3), kontrol grubunda 6235 (%36,7) olup, gruplar karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6).

Glutenli besinlerin diyete girmesi açısından gruplar incelendiğinde, ilk 4 ayda ek gıdaya başlanan olgu sayısı lyak grubunda 9 (%11,4), kontrol grubunda 2187 (%13,5) ocuktı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,615$ ). Ek gıdaya 4-12 ay arasında başlanan olgu sayısı lyak grubunda 44 (%55,7), kontrol grubunda 8758 (%54,3) ocuktı. Gruplar karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,986$ ). Oniki aydan sonra ek gıdaya başlanan ocuk sayısı lyak grubunda 26 (%32,9), kontrol grubunda 5198 (%32,2) idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6).

Çölyak grubunda sadece 2 (%2,2), kontrol grubunda ise 236 kişide (%1,3) lyak hastalığı açısından aile öyküsü mevcuttu. Aile öyküsünün varlığı hastalığın ortaya çıkmasında etkili bir faktör olarak bulunmadı ( $p=0,341$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6.** Çölyak hastalığı üzerinde etkili olabileceği düşünülen olası risk faktörlerinin gruplardaki sıklığı

	Kontrol Grubu n (%)	Çölyak Grubu n (%)	P	Odds Oranı (%95 GA)
<b>Yaş</b>	11,6±2,9 <sup>a</sup>	11,7±2,8 <sup>a</sup>	0,778	1,010 (0,942-1,082)
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek	9609 (48,8)	34 (35,8)	-	1,000 <sup>b</sup>
Kız	10092 (51,2)	61 (64,2)	0,012	1,708 (1,122-2,601)
<b>Ailenin Aylık Geliri</b>				
>1500 TL	1319 (7,7)	4 (4,7)	-	1,000 <sup>b</sup>
500-1500 TL	7108 (41,3)	31 (36,5)	0,495	1,438 (0,507-4,081)
<500 TL	8779 (51,0)	50 (58,8)	0,226	1,878 (0,677-5,209)
<b>Anne Öğrenim Durumu</b>				
Ortaokul ve Üstü	5316 (27,0)	19 (20,0)	-	1,000 <sup>b</sup>
İlkokul ve Altı	14385 (73,0)	76 (80,0)	0,126	1,478 (0,893-2,446)
<b>Baba Öğrenim Durumu</b>				
Ortaokul ve Üstü	8901 (45,2)	41 (43,2)	-	1,000 <sup>b</sup>
İlkokul ve Altı	10800 (54,8)	54 (56,8)	0,693	1,085 (0,723-1,631)
<b>Anne Sütü Alma Süresi</b>				
>12 ay	6235 (36,7)	27 (30,3)	-	1,000 <sup>b</sup>
0-12 ay	5326 (31,3)	28 (31,5)	0,473	1,214 (0,715-2,062)
İlk 4 ay	5438 (32,0)	34 (38,2)	0,155	1,444 (0,870-2,396)
<b>Gluteinli Besin Başlama Yaşı</b>				
>12 ay	5198 (32,2)	26 (32,9)	-	1,000 <sup>b</sup>
4-12 ay	8758 (54,3)	44 (55,7)	0,986	1,004 (0,618-1,633)
İlk 4 ay	2187 (13,5)	9 (11,4)	0,615	0,823 (0,385-1,759)
<b>Aile Öyküsü</b>				
Yok	17396 (98,7)	88 (97,8)	-	1,000 <sup>b</sup>
Var	236 (1,3)	2 (2,2)	0,341	1,675 (0,410-6,844)

a Ortalama ± standart sapma

b Referans kategori

GA: Güven aralığı

Gruplar gastrointestinal sistem ve gastrointestinal sistem dışı belirtiler yönünden incelendi. Gastrointestinal sistem belirtileri olarak ishal, karın şişliği,

gaz, kilo kaybı, kusma, karın ağrısı ve kabızlık yakınmaları gözden geçirildi (Tablo 7).

İshal, çölyak grubunda 7 kişide (%7,8), kontrol grubunda ise 1545 kişide (%8,3) saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,846$ ).

Karın şişliği, çölyak grubunda 10 (%11,1) çocukta, kontrol grubunda 1825 (%9,9) çocukta mevcuttu ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,691$ ).

Çölyak grubundan 16 kişide (%17,8) gaz yakınması varken kontrol grubunda 3226 kişide (%17,4) gaz yakınması vardı ve gruplar arasından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,935$ ).

Kilo kaybı, çölyak grubunda 26 (%28,6) çocukta, kontrol grubunda 4246 (%22,8) çocukta mevcuttu ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,194$ ).

Çölyak grubunda 4 kişide (%4,4) kusma yakınması varken kontrol grubunda 1681 kişide (%9,1) kusma yakınması vardı ve kusma açısından da gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,126$ ).

Gastrointestinal sistem belirtilerinden karın ağrısı çölyak grubunda 39 (%42,9) çocukta, kontrol grubunda 6303 (%33,9) çocukta mevcuttu ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,073$ ).

Çölyak grubundan 13 kişide (%14,4) kabızlık yakınması varken kontrol grubundan 2035 kişide (%11) kabızlık yakınması vardı ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,299$ ).

**Tablo 7.** Çalışma gruplarında gastrointestinal belirti sıklığının incelenmesi

	<b>Kontrol Grubu n (%)</b>	<b>Çölyak Grubu n (%)</b>	<b>P</b>	<b>Odds Oranı (%95 Güven Aralığı)</b>
<b>İshal</b>			0,846	0,926 (0,427-2,007)
Yok	16967 (91,7)	83 (92,2)		
Var	1545 (8,3)	7 (7,8)		
<b>Karın Şişliği</b>			0,691	1,143 (0,591-2,209)
Yok	16683 (90,1)	80 (88,9)		
Var	1825 (9,9)	10 (11,1)		
<b>Gaz</b>			0,935	1,023 (0,595-1,758)
Yok	15623 (82,6)	74 (82,2)		
Var	3226 (17,4)	16 (17,8)		
<b>Kilo Kaybı</b>			0,194	1,351 (0,856-2,132)
Yok	14343 (77,2)	65 (71,4)		
Var	4246 (22,8)	26 (28,6)		
<b>Kusma</b>			0,126	0,465 (0,171-1,270)
Yok	16822 (90,9)	86 (95,6)		
Var	1681 (9,1)	4 (4,4)		
<b>Karın Ağrısı</b>			0,073	1,461 (0,963-2,215)
Yok	12278 (66,1)	52 (57,1)		
Var	6303 (33,9)	39 (42,9)		
<b>Kabızlık</b>			0,299	1,365 (0,757-2,461)
Yok	16451 (89,0)	77 (85,6)		
Var	2035 (11,0)	13 (14,4)		

Gastrointestinal sistem dışı belirtiler olarak; okul başarısı, yorgunluk, huzursuzluk, mutsuzluk, sinirlilik, iştahsızlık, pika, boy kısalığı ve dişlerde lekelenme incelendi (Tablo 8).

Okul başarısı, çölyak grubunda 53 (%60,2) çocukta iyi, 32 (%36,4) çocukta orta, 3 (%3,4) çocukta kötüydü. Bu oranlar kontrol grubunda sırasıyla 12054 (%65,9), 5767 (%31,5), 477 (%2,6) olup, gruplar arasında okul başarısı açısından fark bulunmadı (p=0,300; 0,548).

Yorgunluk, çölyak grubunda 41 (%45,1), kontrol grubunda 7475 (%40,2) çocukta mevcuttu ve yorgunluk yakınması açısından gruplar arasında fark saptanmadı (p=0,351).

Çölyak grubunda 28 (%30,8) çocukta huzursuzluk şikayeti varken, kontrol grubunda 4422 (%23,9) çocukta huzursuzluk mevcuttu. Gruplar arasında bu açıdan da anlamlı fark saptanmadı (p=0,351).

Mutsuzluk, çölyak grubunda 20 (%22,2), kontrol grubunda 4146 (%22,4) çocukta mevcuttu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,968).

Çölyak grubunda 50 (%54,9) çocukta sinirlilik şikayeti varken, kontrol grubunda 10221 (%54,9) çocukta sinirlilik mevcuttu. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,993).

İştahsızlık, çölyak grubunda 39 (%42,9), kontrol grubunda 5523 (%29,8) çocukta mevcuttu. İştahsızlık şikayeti yönünden kontrol grubu ve çölyak grubu arasında anlamlı fark saptandı (p=0,007).

Çölyak grubunda 7 (%7,8) çocukta pika öyküsü varken, kontrol grubunda 506 (%2,7) çocukta pika öyküsü mevcuttu. Pika öyküsü çölyak grubunda anlamlı oranda yüksekti (p=0,012).

Boy kısalığı, çölyak grubunda 27 (%29,7), kontrol grubunda 3556 (%19,1) çocukta mevcuttu. Boy kısalığı çölyak grubunda anlamlı oranda yüksekti (p=0,011).

Çölyak grubunda 22 (%24,2) çocukta dişlerde lekelenme şikayeti varken, kontrol grubunda 4575 (%24,8) çocukta dişlerde lekelenme mevcuttu. Gruplar karşılaştırıldığında bu açıdan anlamlı fark saptanmadı (p=0,993).

**Tablo 8.** Çalışma gruplarında gastrointestinal sistem dışı belirti sıklığının incelenmesi

	Kontrol Grubu n (%)	Çölyak Grubu n (%)	p	Odds Oranı (%95 Güven Aralığı)
<b>Okul Başarısı</b>				
İyi	12054 (65,9)	53 (60,2)	-	1,000
Orta	5767 (31,5)	32 (36,4)	0,300	1,262 (0,813-1,959)
Kötü	477 (2,6)	3 (3,4)	0,548	1,430 (0,445-4,594)
<b>Yorgunluk</b>				
Yok	11097 (59,8)	50 (54,9)	0,351	1,217 (0,805-1,842)
Var	7475 (40,2)	41 (45,1)		
<b>Huzursuzluk</b>				
Yok	14113 (76,1)	63 (69,2)	0,123	1,418 (0,908-2,217)
Var	4422 (23,9)	28 (30,8)		
<b>Mutsuzluk</b>				
Yok	14363 (77,6)	70 (77,8)	0,968	0,990 (0,601-1,629)
Var	4146 (22,4)	20 (22,2)		
<b>Sinirlilik</b>				
Yok	8397 (45,1)	41 (45,1)	0,993	1,002 (0,662-1,516)
Var	10221 (54,9)	50 (54,9)		
<b>İştahsızlık</b>				
Yok	12984 (70,2)	52 (57,1)	0,007	1,763 (1,163-2,674)
Var	5523 (29,8)	39 (42,9)		
<b>Pika</b>				
Yok	18062 (97,3)	83 (92,2)	0,012	3,010 (1,385-6,544)
Var	506 (2,7)	7 (7,8)		
<b>Boy Kısaldığı</b>				
Yok	15042 (80,9)	64 (70,3)	0,011	1,785 (1,136-2,802)
Var	3556 (19,1)	27 (29,7)		
<b>Dişlerde Lekelenme</b>				
Yok	13876 (75,2)	69 (75,8)	0,891	0,967 (0,598-1,564)
Var	4575 (24,8)	22 (24,2)		

Ankette sorgulanan parametrelere verilen yanıtların, aile gelir ve eğitim düzeylerine göre farklılık oluşturup oluşturmadığını belirlemek için, yakınma ve bulgular aile gelir ve eğitim düzeylerine göre karşılaştırıldı. Ankette sorgulanan okul başarısı, huzursuzluk, sinirlilik, iştahsızlık, pika, boy kısalığı, ishal, karın şişliği, kilo kaybı, kusma, karın ağrısı ve kabızlık şikayetlerinin gelir ve eğitim düzeyi düşük olan ailelerde daha fazla olduğu saptandı (Tablo 9,10,11).

**Tablo 9.** Çalışmaya katılan çocukların belirtilerinin aile gelir düzeyine göre dağılımı

	Gelir Düzeyi ≤500 TL	Gelir Düzeyi >500 TL	P
	n (%)	n (%)	
Okul Başarısızlığı	3299 (37,9)	3087 (30,8)	0,246
Huzursuzluk	2307 (26,0)	2234 (22,1)	< 0,0001
Sinirlilik	5034 (56,5)	5431 (53,3)	< 0,0001
Güçsüzlük	3017 (33,9)	2755 (27,1)	< 0,0001
İştahsızlık	2986 (33,7)	2693 (26,6)	< 0,0001
Pika	275 (3,1)	244 (2,4)	0,008
Boy Kısalığı	2040 (22,9)	1622 (15,9)	< 0,0001
İshal	880 (9,9)	701 (6,9)	< 0,0001
Karın Şişliği	959 (10,8)	910 (9,0)	< 0,0001
Kilo Kaybı	2454 (27,6)	1922 (18,9)	< 0,0001
Kusma	983 (11,1)	734 (7,3)	< 0,0001
Karın Ağrısı	3430 (38,6)	3038 (29,9)	< 0,0001
Kabızlık	988 (11,2)	1116 (11,0)	0,987

**Tablo 10.** Çalışmaya katılan çocukların belirtilerinin anne eğitim düzeyine göre dağılımı

	Anne Eğitim Düzeyi İlkokul ve Altında n (%)	Anne Eğitim Düzeyi Ortaokul ve Üstünde n (%)	P
Okul Başarısızlığı	5261 (36,7)	1125 (25,6)	0,006
Huzursuzluk	3599 (24,7)	942 (21,1)	< 0,0001
Sinirlilik	8259 (56,5)	2206 (49,3)	< 0,0001
Güçsüzlük	4708 (32,3)	1064 (23,8)	< 0,0001
İştahsızlık	4557 (31,4)	1122 (25,1)	< 0,0001
Pika	430 (3,0)	89 (2,0)	< 0,0001
Boy Kısalığı	3045 (20,9)	617 (13,8)	< 0,0001
İshal	1274 (8,8)	307 (6,9)	< 0,0001
Karın Şişliği	1526 (10,5)	343 (7,7)	< 0,0001
Kilo Kaybı	3717 (25,5)	659 (14,7)	< 0,0001
Kusma	1457 (10,0)	260 (5,8)	< 0,0001
Karın Ağrısı	5289 (36,3)	1179 (26,4)	< 0,0001
Kabızlık	1556 (10,7)	548 (12,3)	0,011

**Tablo 11.** Çalışmaya katılan çocukların belirtilerinin baba eğitim düzeyine göre dağılımı

	Baba Eğitim Düzeyi	Baba Eğitim Düzeyi	p
	İlkokul ve Altında	Ortaokul ve Üstünde	
	n (%)	n (%)	
Okul Başarısızlığı	4126 (38,4)	2260 (28,3)	< 0,0001
Huzursuzluk	2823 (25,9)	1718 (21,2)	< 0,0001
Sinirlilik	6242 (57,0)	4223 (52,0)	< 0,0001
İştahsızlık	3559 (32,7)	2120 (26,2)	< 0,0001
Pika	336 (3,1)	183 (2,3)	0,001
Boy Kısaldığı	2460 (22,5)	1202 (14,8)	< 0,0001
İshal	1060 (9,7)	521 (6,4)	< 0,0001
Karın Şişliği	1224 (11,2)	645 (8,0)	< 0,0001
Kilo Kaybı	2981 (27,3)	1395 (17,2)	< 0,0001
Kusma	1229 (11,3)	488 (6,0)	< 0,0001
Karın Ağrısı	4162 (38,1)	2306 (28,4)	< 0,0001
Kabızlık	1189 (10,9)	915 (11,3)	0,513

Çölyak hastalığı üzerinde etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörleri ve belirtilerin birlikte etkileri çoklu geriye dönük adımsal regresyon analizi ile incelendi (Tablo 12). Final modele göre (model 7), çölyak hastalığı tanısı ile pika varlığı ( $p=0,004$ ) başta olmak üzere, kız cinsiyet ( $p=0,014$ ), iştahsızlık ( $p=0,023$ ) ve boy kısaldığı ( $p=0,044$ ) arasında pozitif ilişki, kusma ( $p=0,038$ ) ile negatif ilişki saptandı (Tablo 12). Anne ve babanın öğrenim düzeyinin ilkokul ve altında olması ile gelir düzeyinin düşük olması gibi sosyo-ekonomik risk faktörlerinin çoklu değişkenli analizlerde çölyak hastalığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkilerinin olmadığı görüldü (Tablo 12).

**Tablo 12.** Çölyak hastalığı üzerinde etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörlerinin çoklu geriye dönük adimsal regresyon analizine göre birlikte etkilerinin incelenmesi

Modeller	Değişkenler	Odds Oranı	P	%95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst sınır
Model 1	Kız Olmak	1,699	0,018	1,096	2,633
	Öğrenim Düzeyi <sup>a</sup>	0,725	0,277	0,407	1,293
	Düşük Gelir <sup>b</sup>	1,176	0,467	0,760	1,818
	Huzursuzluk	1,084	0,748	0,663	1,772
	İştahsızlık	1,602	0,061	0,979	2,622
	Pika	2,911	0,009	1,308	6,478
	Boy Kısalığı	1,553	0,085	0,941	2,563
	Kilo Kaybı	0,877	0,635	0,509	1,510
	Kusma	0,309	0,026	0,110	0,870
	Karın Ağrısı	1,134	0,596	0,712	1,806
Parazit	1,393	0,294	0,750	2,587	
Model 2	Kız Olmak	1,699	0,018	1,096	2,633
	Öğrenim Düzeyi <sup>a</sup>	0,726	0,278	0,407	1,294
	Düşük Gelir <sup>b</sup>	1,175	0,469	0,760	1,816
	İştahsızlık	1,625	0,049	1,001	2,638
	Pika	2,951	0,008	1,332	6,538
	Boy Kısalığı	1,562	0,080	0,947	2,575
	Kilo Kaybı	0,881	0,647	0,512	1,516
	Kusma	0,311	0,027	0,110	0,875
	Karın Ağrısı	1,145	0,564	0,722	1,816
	Parazit	1,403	0,282	0,757	2,601
Model 3	Kız Olmak	1,705	0,017	1,100	2,642
	Öğrenim Düzeyi <sup>a</sup>	0,731	0,288	0,410	1,303
	Düşük Gelir <sup>b</sup>	1,171	0,477	0,758	1,811
	İştahsızlık	1,561	0,055	0,991	2,457
	Pika	2,928	0,008	1,323	6,482
	Boy Kısalığı	1,520	0,092	0,934	2,475
	Kusma	0,308	0,025	0,109	0,865
	Karın Ağrısı	1,134	0,591	0,717	1,795
	Parazit	1,392	0,293	0,752	2,580

**Tablo 12.** Çölyak hastalığı üzerinde etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörlerinin çoklu geriye dönük adimsal regresyon analizine göre birlikte etkilerinin incelenmesi - devamı

Modeller	Değişkenler	Odds Oranı	P	%95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst sınır
Model 4	Kız Olmak	1,728	0,014	1,118	2,670
	Öğrenim Düzeyi <sup>a</sup>	0,726	0,277	0,408	1,293
	Düşük Gelir <sup>b</sup>	1,176	0,465	0,761	1,818
	İştahsızlık	1,600	0,039	1,025	2,497
	Pika	2,967	0,007	1,342	6,562
	Boy Kısalığı	1,539	0,081	0,947	2,501
	Kusma	0,320	0,029	0,115	0,892
	Parazit	1,429	0,251	0,777	2,629
Model 5	Kız Olmak	1,726	0,014	1,117	2,666
	Öğrenim Düzeyi <sup>a</sup>	0,689	0,191	0,394	1,204
	İştahsızlık	1,611	0,036	1,033	2,514
	Pika	2,970	0,007	1,343	6,565
	Boy Kısalığı	1,555	0,074	0,958	2,526
	Kusma	0,323	0,030	0,116	0,899
	Parazit	1,444	0,237	0,785	2,655
	Model 6	Kız Olmak	1,728	0,014	1,119
Öğrenim Düzeyi <sup>a</sup>		0,689	0,191	0,394	1,204
İştahsızlık		1,654	0,026	1,063	2,574
Pika		3,104	0,005	1,411	6,832
Boy Kısalığı		1,604	0,054	0,992	2,596
Kusma		0,332	0,035	0,120	0,925
Model 7		Kız Olmak	1,723	0,014	1,115
	İştahsızlık	1,672	0,023	1,075	2,603
	Pika	3,143	0,004	1,428	6,919
	Boy Kısalığı	1,639	0,044	1,013	2,652
	Kusma	0,338	0,038	0,122	0,941

a Öğrenim düzeyi ilkokul ve altında olan anne-baba

b Gelir düzeyi ≤ 500 TL olan aileler

## 5. TARTIŞMA

Çölyak hastalığı genetik olarak duyarlı bireylerde, gluten içeren gıdaların alınması ile ortaya çıkan, ince barsağı tutan ve glutene karşı kalıcı duyarlılık ile seyreden bir enteropatidir (1). Patogenezinde çevresel, immünolojik ve genetik faktörler birlikte rol oynamaktadır. Çocukluk çağının en yaygın malabsorbsiyon nedeni olan bu hastalık, çocukları ve yetişkinleri yaşam boyu etkilemektedir (1).

Hastalığın dağılımı coğrafi farklılıklar göstermektedir. Hastalık buğdayın beslenmede önemli yer tuttuğu Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya, Güney Batı Asya'da Afrika ve Uzak Doğu'ya göre daha sık görülmektedir (2). Toplumlar arası farklılığın nedeni genetik faktörlerin yanı sıra, anne sütünün verilme süresi, glutenle karşılaşma yaşı, alınan gluten miktarı, mamaların içeriği ve geçirilmiş viral enfeksiyonlar gibi çevresel faktörlere bağlı olabilir (2).

Son 20 yılda çölyak hastalığının ortaya çıkış özellikleri, kliniği, sıklığı ve başvuru yaşı önemli ölçüde değişmiştir (117). Bizim çalışmamızın amacı, Türkiye'de 6-17 yaş grubu çocuklarda, hastalığın ortaya çıkışını etkileyebilecek faktörleri ve hastalığı düşündürecek belirtilerin neler olduğunu sorgulamaktır.

Çalışmamızda, çölyak hastalığının sıklığını ve ortaya çıkışını etkileyen faktörlerden yaş, cinsiyet, ailenin eğitim ve gelir düzeyi, anne sütü alma süresi, glutenli besinlere başlama zamanı ve aile öyküsü sorgulandı.

Hastalık diyete glutenin eklenmesinden sonra herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Ancak 5 yaşın altında ve 40-50'li yaşlarda sıklığı artmaktadır (118). Ülkemizde çölyak hastalığının sıklığını belirlemeye yönelik sağlıklı kişiler veya

hastaneye başvuran hastalarla yapılmış bazı çalışmalar mevcuttur (Tablo 13). Karaaslan ve arkadaşlarının Ankara'da 5054 gönüllü kan vericisinin katıldığı bir çalışma, çölyak hastalığı sıklığını 1:144 olarak bulmuştur (119). Gürsoy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya yaşları 20–50 arasında olan erişkin yaş grubu alınmış ve çölyak hastalığı sıklığı %1 olarak bulunmuştur (18). Demirçeken ve arkadaşları hastaneye çeşitli nedenlerle başvuran hasta veya sağlıklı 2-18 yaş grubundan 1000 çocukta yaptıkları çalışmada, tTG pozitifliği sıklığını %1, çölyak hastalığı sıklığını %0,9 (1:111) olarak bulmuşlardır (20). Ertekin ve arkadaşları, 6-17 yaş grubu okul çağı çocuklarında yaptıkları çalışmada, çölyak hastalığı sıklığını 1:158 olarak bildirmişlerdir (19). Çalışmamız, yaş ortalaması  $11,6 \pm 2,9$  yıl olan 6-17 yaşlar arasındaki sağlıklı okul çağı çocuklarını kapsamakta idi. Çalışmamızda tarama amaçlı kullanılan serolojik testlerden tTG pozitifliği 1:41 (%2,4) iken, biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı sıklığı 1:212 (%0,47) oranında bulundu. Çölyak grubunu oluşturan çocukların yaş ortalaması  $11,7 \pm 2,8$  olarak saptandı. Çölyak grubu ile kontrol grubunun yaş ortalamaları benzerdi. Sonuçlarımızla, ülkemizde, literatürlerde sözü edilen yaş grupları dışında da hastalığın sık rastlanan bir sorun olduğunu söyleyebiliriz.

**Tablo 13.** Ülkemizde sağlıklı kişiler veya hastaneye başvuran hastalarda çölyak hastalığı sıklığı

Araştırmanın yapıldığı şehir	Çalışmadaki kişi sayısı	Çalışma popülasyonu	Çölyak Hastalığı sıklığı	Kaynak No
Erzurum	1263	Sağlıklı okul çağı çocuklar	1:158	19
Ankara	1000	Sağlıklı veya hastaneye başvuran çocuklar	1:100	20
Ankara	5054	Kan vericiler	1:144	119
Kayseri	906	Hastaneye başvuran erişkinler	0,99:100	18

Çölyak hastalığı kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Green ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalığın kadınlarda 2-3 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (120). Roma ve arkadaşlarının 16 yaşın altında olan 284 çölyaklı çocukta yaptıkları çalışmada da kız-erkek oranı 2:1 olarak saptanmıştır (121). Snyder ve arkadaşları, çölyak hastalığında kız-erkek oranını 3:1 olarak bildirmişlerdir (122). Akbari ve arkadaşlarının İran'da yaptığı, yaşları 18-66 arasında değişen ve %50'sinin kadın olduğu sağlam birey taramasında, kadın ve erkek cinsiyet arasında benzer sıklık (%1) raporlanmıştır (123). Bordella ve arkadaşları, erkeklerin tanısının atlandığını ve aslında her iki cinsin eşit etkilendiğini ileri sürmüşlerdir (124). Araştırmacılar cinsiyet farkının genetik ve çevresel faktörlerle açıklanabileceğini düşünmektedirler (125). Cinsiyet ile HLA arasındaki ilişkiyi araştıran Megiorni ve arkadaşlarının çalışmasında, hastalığın kız cinsiyette sık olduğu (1,8:1), ancak hastalığa eğilim yaratan HLA-DQ2 haplotipinin baba kaynaklı olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada HLA-DQ2/DQ8

negatif kişilerde erkek cinsiyetin baskın olduğu bildirilmiştir (126). Literatürlerdeki değişik görüşlere rağmen çalışmaların çoğu çölyak hastalığının dişi cinsiyette fazla olduğunu bildirmekte olup bizim çalışmamız da bu görüşü desteklemektedir.

Çölyak hastalığından korunmada anne sütü önemli yer tutmaktadır. Anne sütünde immün sistemi destekleyen birçok biyoaktif molekül bulunmaktadır. Bu moleküllerden salgısal IgA, gastrointestinal mukozayı koruyup sağlamlaştırır. Anne sütü alırken gluten içeren besinlerin başlanması çölyak hastalığı riskini azaltır. Anne sütündeki salgısal IgA glutenin fazlasını nötrleyerek gastrointestinal mukozaya zarar vermesini engeller (116). İsveç'te 15 yaş altı çocuklarda yapılan bir çalışmada, diyetle gluten eklendiği sırada hala anne sütü alanlarda çölyak hastalığı riski anne sütü almayanlardan daha düşük bulunmuştur (127). Anne sütünün uzun süre verilmesi ile çölyak hastalığı gelişme riski arasında ters ilişki olduğu bilinmektedir (128). Greco ve arkadaşları çalışmalarında 90 günden az anne sütü alan çocuklarda çölyak hastalığı gelişme riskininin 5 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (129). Avusturalya'da yapılan çalışmalarda hastalık belirtilerinin geç yaşlarda ortaya çıkmasında, anne sütü alma süresinin uzaması ve diyetle glutenin geç girmesinin etkili olduğu bildirilmiştir (130). Roma ve arkadaşlarınının 16 yaşın altında olan 284 çölyaklı hastada yaptıkları çalışmada, 4 aydan önce glutenli besinlere başlanan çocuklarda hastalığın diğerlerine göre daha erken yaşlarda ortaya çıktığı bildirilmiştir (121). Yaptığımız çalışmada anne sütü alma süresi ve glutenli besinlere başlama zamanı ile çölyak hastalığı arasında diğer çalışmalardakine benzer bir ilişki kurulamadı.

Çölyak hastalığının ortaya çıkmasında aile öyküsü önemli bir faktördür. Birinci derece akrabasında çölyak hastalığı bulunan çocuklarda hastalığın görülme olasılığı %1-18 arasındadır (17). Fasano ve arkadaşları tarafından Amerika'da yaşları 1-60 arasında değişen çölyak hastalarında yapılan çalışmada, hastalığın sıklığı birinci derecede akrabalarda 1:39, ikinci derecede akrabalarda 1:56 olarak bildirilmiştir (17). Greco ve arkadaşları yaptıkları geniş çaplı çalışmada, yaşları 5-40 arasında değişen 47 ikizde eş zamanlı çölyak hastalığı görülme oranlarını, monozigotik ikizlerde %80, dizigotik ikizlerde %20 olarak saptamışlardır (27). İsveç'te yapılan bir çalışmada birden fazla aile üyesinin etkilendiği kişilerde çölyak hastalığı riskinin %12,9 olduğu tahmin edilmiştir (131). Çalışmamızda ise aile öyküsü ile hastalığın gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ülkemizde ve dünyada belirtisiz olduğu düşünülen bireylerin taramalarında çölyak hastalığına sık rastlanmaktadır. Bu özellik, hastalık konusunda toplum ve sağlık çalışanlarının farkındalığının yeterli olmadığını düşündürmektedir. Bu nedenle hastalarımızın yakınlarında tanı almamış hasta bireylerin olma olasılığı yüksektir. Çalışmamızın sonucu bu şekilde açıklanabilir.

Ankete dayanan çalışmamızda, tüm ailelerin cevapları incelendiğinde düşük gelir ve eğitim düzeyine sahip olanların iştahsızlık, boy kısalığı, pika, ishal, karın ağrısı, kilo kaybı, kusma ve karın şişliği sorularına daha fazla 'evet' yanıtı verdiğini ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık. Literatürde aile eğitim ve gelir düzeyini inceleyen başka bir çalışmaya rastlamadık.

Daha önceden primer malabsorbsiyon hastalığı olarak bilinen çölyak hastalığı artık gastrointestinal ve gastrointestinal sistem dışı belirtiler verebilen

sistemik otoimmün hastalık olarak kabul edilmektedir. Toplum taramaları ile belirtisi olan olgulardan çok daha fazla sayıda belirtisiz veya atipik olguların saptanması, belirtisi olan olguların bir buzdağının tepesine benzetilmesine sebep olmuştur (40). Buz dağı modeline göre hastalar klasik çölyak hastalığı, potansiyel çölyak hastalığı, atipik çölyak hastalığı, gizli çölyak hastalığı ve sessiz çölyak hastalığı olmak üzere 5 grupta sınıflandırılmıştır. Gastrointestinal belirtilerin ön planda olduğu klasik çölyak hastalığında belirtiler genellikle 6 ay ile 18 ay arasında başlar. Kronik ishal, büyüme geriliği, iştahsızlık, karında şişlik ve kaslarda güçsüzlük gibi tipik belirtilerle karakterizedir. Atipik-gastrointestinal sistem dışı belirtilerle giden form genellikle daha büyük çocuklarda, 5-7 yaşlarından sonra ortaya çıkar. Bu çocuklarda kronik yorgunluk, eklem ağrısı, demir eksikliği anemisi, boy kısalığı, depresyon, migren, epilepsi, osteoporoz, infertilite, pubertede gecikme, dişte mine defektleri, dermatitis herpatiformis ve vitamin eksiklikleri gibi gastrointestinal sistem dışı belirtiler bulunur (122). Son 20 yılda çölyak hastalığının ortaya çıkış özellikleri, sıklığı ve başvuru yaşı önemli ölçüde değişmiştir (117). Bu çalışmada, biz de çölyak hastalarında, gastrointestinal sistem ve gastrointestinal sistem dışı belirtilerin ne sıklıkta olduğunu ve hastalık için bir gösterge olup olmayacağını irdeledik. Çalışmamızda gastrointestinal sistem belirtileri olarak ishal, karın şişliği, gaz, kilo kaybı, kusma, karın ağrısı ve kabızlık belirtileri gözden geçirildi.

İshal, malabsorbsiyon belirtisi olsun ya da olmasın çölyak hastalığının klasik belirtisi olarak kabul edilir ve süt çocukluğu döneminde en sık görülen bulgudur. İshal başlangıçta aralıklı olabilir, sonrasında kronikleşir. Çocuklarda

kronik ishalin birçok nedeni bulunmaktadır. Orta Doğu ve Kuzey Afrika'da değerlendirilen altı çalışmada kronik ishal ile araştırılan çocuklarda çölyak hastalığı sıklığının %6,5-21 arasında olduğu bildirilmiştir (132, 133). Irak, İran, Lübnan, Suudi Arabistan ve Kuveyt'te kronik ishalin en yaygın nedenlerinden biri çölyak hastalığı iken, Mısır'da ishal ve gelişme geriliği ile başvuran hastalarda çölyak hastalığı sıklığını %4,7 olarak bildirilmiştir (132-134). Kuloğlu ve arkadaşları yaşları 0-18 arasında değişen çölyak hastalarında yaptıkları çalışmada, olguların %53,2'sinde ishal yakınması olduğunu saptamışlardır (135). Ludvigsson ve arkadaşları 15 yaş altında olan çölyak hastalarında yaptıkları çalışmada, ishal yakınmasının %46 oranı ile en sık belirti olduğunu bildirmişlerdir (136). Edinburg'da erişkinlerde (15-85 yaş ) yapılan bir çalışmada hastaların %50'sinin ishal yakınması ile başvurduğu bildirilmiştir (137). Dickey ve Mcmillion çölyak hastalığı tanısı alan 10 yaş üzeri çocuk ve erişkin hastada en sık belirtinin ishal (%34) olduğunu gözlemlemişlerdir (138). Lo ve arkadaşları 1993 yılından önce ve sonrasında tanı alan erişkin hastaların incelendiği çalışmalarında, ishal yakınmasının %73'den %43'e düştüğünü bildirmişlerdir (139). Kanada'da 1990-2006 yılları arasında 18 yaşının altında çölyak hastalığı tanısı alan çocukların yakınmaları yıllara göre karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada ishal yakınması, 1990'lı yıllarda %78 oranında görülürken 2000'li yıllarda bu oranın %30'a düştüğü bildirilmiştir (140). Okul çağı çocuklarının tarandığı çalışmamızda çölyak hastalarında ishal yakınması %7, kontrol grubunda %8,3 oranında bulundu. Bunun nedeni öncelikle çalışma grubumuzun hastalığın atipik belirtilerinin sık görüldüğü yaşları kapsamaması ve literatürlere benzer biçimde klasik hastalık

tablosunun azalmış olması olabilir. Diğer yandan kontrol grubunda ishal yakınmasının sık bildirilmesi, ülkemizde halen enfeksiyöz ishallerin sık olduğunu destekler nitelikte bir bulgudur.

Karın şişliği, çölyak hastalığının sık görülen tipik gastrointestinal sistem belirtilerinden biridir. Çölyak hastalarında ishal şikayeti gibi karın şişliği de son yıllarda giderek azalan bir belirtidir. McGowan ve arkadaşları 18 yaşının altında çölyak hastalığı olan çocukta yaptıkları çalışmada karın şişliği şikayetinin son 16 yılda %31'den %14'e düştüğünü saptamışlardır (140). İsviçre'deki 15 yaş altı, 112 çölyak hastasında yapılan bir çalışmada, hastaların %71'inde gastrointestinal sisteme ait belirtilerin olduğu ve karın şişliğinin %20 oranı ile üçüncü sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (136). Roma ve arkadaşlarının 16 yaşın altında olan 284 çölyaklı çocukta yaptıkları çalışmada, son 30 yılda karın şişliği belirtisinin %63'ten %38'e düştüğü saptanmıştır (121) Güney-Batı İran'da yaşları 10-70 arasında değişen çölyak hastalarında yapılan bir çalışmada da karın şişliği, hastaların %32'sinde görülmüştür (141). Bizim çalışmamızda ise çölyak hastalarının oldukça küçük bir kısmında karın şişliği şikayeti vardı. Yaş grubumuzun süt çocukluğundan büyük olması ve ishal şikayetinin az görülmesi bu bulguyu açıklayabilir.

Çölyak hastalarında kilo alımında yavaşlamayı takiben kilo kaybı başlar. Özellikle süt çocukluğu döneminde ishal ile birlikte görülen kilo kaybı söz konusudur. Kanada' da 18 yaş altındaki çölyak hastalarında son 16 yılda kilo kaybı şikayetinin %72'den %36'ya gerilediği bildirilmiştir (140). Masjedizadeh ve arkadaşları yaşları 10-70 arasında değişen 52 çölyak hastasında yaptıkları

çalışmada, hastaların %78'inin kilo kaybı ve ishal şikayeti ile başvurduğunu saptamışlardır (141). Yunanistan'da 16 yaşın altında olan 284 çölyaklı hastada yapılan bir çalışmada kilo kaybı şikayeti ile gelen hasta sayısının yıllar içinde %9'a kadar düştüğü görülmüştür (121). Çalışmamızda kilo kaybı şikayeti çölyak grubunda %28,6 , kontrol grubunda da %22,8 oranında bulundu. Anketimize verilen yanıtlarda kilo kaybı tanımının ölçüye dayalı olmaması bu sonucu doğurmuş olabilir. Oranların her iki grupta benzer olmasının bir nedeni de ailelerin bu konuda çok duyarlı olması olabilir.

Kusma çocuklarda oldukça sık görülen bir başka belirtisidir. Çölyak hastalarında ise genellikle erken süt çocukluğu dönemide sık görülür. İsviçre'de yapılan bir çalışmada 2 yaşından önce çölyak hastalığı tanısı konulan çocuklarda kusma sıklığı %29 olarak bildirilmiştir (142). Kuloğlu ve arkadaşları yaşları 0-18 arasında değişen 109 çölyak hastasının %12,8'inde kusma şikayetinin olduğu saptamışlardır (135). Bizim çalışmamızda ise çölyak hastalarında kusmanın nadir olduğunu, çölyak olmayan çocuklarda ise oldukça sık rastlanan bir belirti olduğunu gördük. Bunun nedeni kusma şikayetinin, çölyak hastalığından daha sık görülen reflü, gastroenterit, idrar yolu ve solunum yolu enfeksiyonları gibi hastalıkların da belirtisi olmasıdır.

Karın ağrısı çocuk ve ergenlerde önemli bir sağlık sorunudur. Tekrarlayan karın ağrısı yakınmasına özellikle kızlarda, 5 yaş üstü çocuklarda ve ergenlik döneminde sık rastlanır. Batı literatüründe tekrarlayan karın ağrılarının nedeni çoğunlukla fonksiyonel bir bozukluk olarak bildirilmektedir. Amerika'da 18 yaşın altındaki kronik karın ağrısı olan 454 çocukta yapılan bir çalışmada hastaların

sadece 9 (%1)' unda çölyak hastalığı bildirilmiştir (143). Karın ağrısı çölyak ilişkisini tersinden inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Lurz ve arkadaşları çalışmalarında 16 yaşın altındaki 206 çölyak hastasında intestinal malabsorbsiyon belirtileri ve karın ağrısının en sık şikayet olduğunu bildirmişlerdir (144). Ludvigsson ve arkadaşlarının 15 yaş altında olan çölyak hastalarında yaptıkları çalışmada karın ağrısı şikayetinin %37 oranında olduğunu göstermişlerdir (136). Türkiye'de yapılan bir çalışmada, 18 yaşın altındaki 109 çölyak hastasının %40,4'ünde karın ağrısı yakınması bulunmuştur (135). Bizim çalışmamızda ise karın ağrısı şikayeti açısından gruplar arasında fark yoktu. Bu bulgu 6-17 yaş grubu Türk çocuklarında da tekrarlayan karın ağrısının sık görülen bir belirti olduğunu düşündürdü.

Çölyak hastalığında kabızlık, çocukluk yaş grubunda karşılaştığımız nadir bir belirtidir. Kabızlığın nedeni de muhtemelen iştahsızlık ve azalmış barsak motilitesidir. Ludvigsson ve arkadaşlarının çalışmasında 15 yaşın altında olan çölyak hastalarında kabızlık şikayetinin sıklığı %18 olarak bulunmuştur (136). Roma ve arkadaşlarının 16 yaşın altında olan 284 çölyaklı çocukta yaptıkları çalışmada karın ağrısı ve kabızlık gibi alışılmadık gastrointestinal sistem belirtilerinin son 30 yılda arttığı bildirilmiştir (121). McGowan ve arkadaşları çalışmalarında 18 yaşın altındaki çölyak hastalarında son 16 yılda kabızlık şikayetinin arttığını saptamışlardır (140). Çalışmamızda her iki grupta benzer biçimde ve %10 civarında kabızlık yakınması bildirilmiş olması, bu yaş grubunda kabızlığın yaygın bir problem olduğunu düşündürmüştür.

Serolojik testlerin kullanılmasıyla taranan nüfus artmış ve belki de buna bağlı olarak hastalığın sıklığı yükselmiştir. Belirtisiz veya atipik belirtiler gösteren bireylerin de tanı almasıyla tipik gastrointestinal sistem yakınmaları olan hasta grubu giderek azalmıştır. Yunanistan'da 16 yaşın altında olan 284 çölyaklı çocukta yapılan geriye dönük bir çalışmada, son yıllarda çölyak hastalığı tanısı alan hastaların 1:4'ünde gastrointestinal sisteme ait belirtilerin olmadığı görülmüştür (121). Ludvigsson ve arkadaşlarının 15 yaşın altında çölyak hastalığı olan çocuklarda yaptıkları çalışmalarında hastaların 1:3'ünde gastrointestinal sisteme ait belirtilerin olmadığını bildirmişlerdir (136). Lurz ve arkadaşları 16 yaşının altında 206 çölyak hastasının 1:3'ünde intestinal belirtilerin olmadığını, demir eksikliği anemisi (%61) ve boy kısalığı (%15) gibi gastrointestinal sistem dışı belirtilerin de sık görüldüğünü saptamışlardır (144). Bu bilgiler ışığında bizde çalışmamızda okul başarısı, yorgunluk, huzursuzluk, mutsuzluk, sinirlilik, iştahsızlık, pika, boy kısalığı ve dişlerde lekelenme gibi gastrointestinal sistem dışı belirtileri inceledik.

Çölyak hastalarının bazılarında iştahsızlık, yorgunluk, huzursuzluk, mutsuzluk, sinirlilik, kötü okul başarısı, depresyon gibi duygudurum ve davranış bozuklukları görülebilir. İngiltere'de erişkin çölyak hastalarında yapılan bir çalışmada hastaların %41'inin daha önceden depresyon ya da anksiyete tanısı aldığı bildirilmiştir (145). Ciacci ve arkadaşları erişkin çölyak hastalarında yaptıkları çalışmalarında depresif belirtilerin (huzursuzluk, sinirlilik, güçsüzlük, nedensiz ağlama gibi), kontrol grubu ve kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalara kıyasla daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (146). İsviçre'de yapılan bir çalışmada

2 yaşından önce çölyak hastalığı tanısı alan çocukların %46'sında iştahsızlık, %33'ünde sinirlilik ve %28'inde yorgunluk belirtilerinin olduğunu saptanmıştır (142). Yaşları 8-9 arasında değişen 9980 okul çocuğunun tarandığı bir çalışmada ise hastaların glutensiz diyetle başladıktan sonra mevcut duygudurum ve davranış bozukluklarının düzeldiği görülmüştür (147). Roma ve arkadaşlarının 16 yaşın altında olan 284 çölyaklı çocukta yaptıkları çalışmada ise son 30 yılda iştahsızlık şikayetinin %29'dan %5'e gerilediği saptanmıştır (121). Kuloğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 18 yaşının altında olan çölyak hastalarının %27,5'inde yorgunluk ve %2,8'inde sinirlilik şikayetinin olduğu bildirilmiştir (135). Çalışmamızda iştahsızlık, çölyak hastalığı olan çocukların %42,9'unda saptandı. Yorgunluk, huzursuzluk, mutsuzluk ve sinirlilik gibi gastrointestinal sistem dışı belirtiler ise sağlam çocuklara benzer sıklıkta görüldü. Kontrol grubundaki çocuklarda da bu belirtilerin sık görülmesi, çocuklarımızın olumsuz duygu ve davranış modeli içinde olduğunu göstermekte ve bunun nedenlerinin irdelenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Demir eksikliği anemisi ile çölyak hastalığı arasında yakın ilişki olduğu bilinmektedir. Ackerman ve arkadaşları, demir eksikliği anemisinin nedenini araştırmak için endoskopi yapılan erişkin olgularda çölyak hastalığı sıklığını %3 olarak, Ransford ve arkadaşları bu oranı %12 olarak bulmuşlardır (148, 149). Howard ve arkadaşları yaşları 16-80 arasında değişen ve demir eksikliği anemisi olan 333 hastada çölyak hastalığı sıklığını %5 olarak saptamışlardır (150). Avrupa ve Kuzey Amerika'da yapılan çeşitli çalışmalarda demir eksikliği anemisinin ishal yokluğunda bile çölyak hastalığının en önemli tek belirtisi olabileceği

belirtilmiştir (151). Kalaycı ve arkadaşlarının çölyaklı çocuklarda yaptığı bir çalışmada demir eksikliği anemisi sıklığını %4,4 olarak bulunmuştur (152). Yapılan çalışmalarda erişkin çölyak hastalarında tanı sırasında anemi sıklığını %12-69 olarak bildirilmiştir (153). Yine Bottaro ve arkadaşları çölyak hastalığı olan çocukların %20,7'sinde, erişkinlerin de %30,1'inde demir eksikliği anemisini ilk belirti olarak bildirmişlerdir (154). Dickey ve Mcmillion çölyak hastalığı tanısı alan, 10 yaş üzeri çocuk ve erişkin hastada ikinci en sık belirtinin anemi (%30) olduğunu saptamışlardır (138). Kuloğlu ve arkadaşları, 109 çölyak hastalığı olan çocukta yaptıkları çalışmalarında %6,4 oranında pika şikayeti olduğunu ve bu hastalarda demir eksikliği anemisi sıklığının da %81,6 olduğunu bildirmişlerdir (135). Çalışmamızda demir eksikliğin dolaylı bir göstergesi olabilecek pika yakınmasının, çölyak hastalığı olanlarda anlamlı oranda fazla olduğunu gözlemledik. Bu nedenle pika öyküsü veya demir eksikliği olan çocuklarda çölyak hastalığı araştırılmasının uygun olacağı sonucuna vardık.

Geç çocukluk ve adölesan döneminde boy kısalığı, çölyak hastalığının tek belirtisi olabilir. Gastrointestinal sistem yakınmaları olmayan kısa boylu çocukların %2-8'inde çölyak hastalığı saptanmıştır. Boy kısalığının diğer nedenleri dışlandığında bu oran %59'a kadar çıkmaktadır (155). Yaptığımız çalışmada boy kısalığının çölyak hastalığı olan çocuklarda kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu saptadık. Altuntaş ve arkadaşları nedeni bilinmeyen boy kısalığı olan 47 çocukta çölyak hastalığı sıklığını %55,3 olarak bildirmiştir (156). Tümer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, gastrointestinal belirtileri olmayan kısa boylu 84 çocuk hastanın %8,3'ünde çölyak hastalığı olduğunu

saptamışlardır(157). Kuloğlu ve arkadaşlarının çalışmasında boy kısalığı %10,9 ile ikinci en sık gastrointestinal sistem dışı belirti olarak bildirilmiştir (135). Batı ülkelerinde çölyak hastalığı olan çocukların 1:3'ünde boy kısalığı saptanmıştır (158). İtalya'da, son 20 yılda çölyak hastalığı tanısı almış 307 çocuğun ilk geliş belirtilerinin analiz edildiği çalışmada, son 10 yılda boy kısalığı sıklığının %6'dan %19'a yükseldiği görülmüştür (159).

Çölyak hastalarında vitamin ve minerallerin emilim bozukluğuna bağlı ortaya çıkan belirtilerinden biri de dişlerdeki mine bozukluklarıdır. Yapılan çoğu çalışma çölyak hastalarının normal kişilere göre daha fazla mine bozukluğuna sahip olduğunu bildirmektedir. Bucci ve arkadaşları 72 çölyaklı ve 162 normal çocuk üzerinde yaptıkları çalışmalarında, çölyak hastalarında %20, normal çocuklarda ise %5,6 oranında mine bozukluğu olduğunu göstermişlerdir (160). Benzer şekilde Aine ve arkadaşları erişkin çölyak hastalarında yaptıkları çalışmada mine bozukluklarının oldukça fazla olduğunu gözlemlemişlerdir (161). Öte yandan bizim çalışmamızda olduğu gibi, Rasmusson ve Eriksson'un çalışmasında da çölyak hastalığı olan çocuklarla normal çocuklar arasında mine bozukluğu görülme sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (162).

Fasano ve arkadaşları yaptıkları çok merkezli çalışmalarında, hastalığa ilişkin risk faktörleri arasındaki ilişkiyi belirlemek için çok değişkenli regresyon analizi kullanmışlardır. Bu çalışmada aile öyküsü, yaş, belirtilerin varlığı ve cinsiyet karşılaştırılmış ve sadece aile öyküsünün varlığı çölyak hastalığı ile anlamlı bulunmuştur (17). Cannings-John ve arkadaşlarının yaptıkları çok

değişkenli analizlerde ise, 5 yıl önce tanı alan hastalarda depresyon/anksiyete, ishal ve anemi belirtileri çölyak hastalığı için anlamlı bulunmuştur (145). Bizde çalışmamızda, çölyak hastalığı üzerinde etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörleri ve belirtilerinin birlikte etkilerini, çoklu geriye dönük adımsal regresyon analizi ile inceledik. Final modele göre (model 7), çölyak hastalığı tanısı ile pika varlığı başta olmak üzere, kız cinsiyet, iştahsızlık ve boy kısalığı arasında pozitif ilişki, kusma ile negatif ilişki olduğunu saptadık. Anne ve babanın öğrenim düzeyinin ilkökul ve altında olması ile gelir düzeyinin düşük olması gibi risk faktörlerinin çoklu değişkenli analizlerde çölyak hastalığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkilerinin olmadığını gördük (Tablo 12).

Bu sonuçlar ile Türkiye’de literatüre benzer şekilde hastalığın kız cinsiyette daha fazla olduğu ve 6-17 yaş grubu çocuklarda çölyak hastalığının klinik sunumunun daha çok gastrointestinal sistem dışı belirtilerle olduğu sonucuna vardık.

## 6. SONUÇLAR

- ❖ Çalışmamız yaşları 6-17 arasında değişen okul çağı çocuklarını kapsamaktadır. İnce barsak biyopsisi yapılarak histolojik olarak da kanıtlanmış çölyak hastalığı olan 95 olgu hasta grubunu, tTG negatif olgular ise kontrol grubunu oluşturmuştur.
- ❖ Çölyak grubunda yaş ortalaması  $11,7\pm 2,8$  yaş, kontrol grubunda  $11,6\pm 2,9$  yaş olarak ve benzer bulunmuştur.
- ❖ Çölyak grubunda 61 (%64,2) kız, 34 (%35,8) erkek, kontrol grubunda 10092 (%51,2) kız, 9609 (%48,8) erkek olgu olup, çölyak grubunda kızlar anlamlı oranda fazla bulunmuştur ( $p=0,012$ ).
- ❖ Düşük gelir ve eğitim düzeyine sahip olanların anketteki sorulara anlamlı oranda daha fazla 'evet' cevabı verdiği saptanmıştır.
- ❖ Gruplar arasında, hastalığın ortaya çıkışını etkileyen olası faktörlerden anne sütü alma süresi, ek gıdaya başlama zamanı ve ailede benzer hastalık varlığı açısından fark saptanmamıştır.
- ❖ İshal, kilo kaybı, karın şişliği, karın ağrısı, gaz, kabızlık gibi gastrointestinal sisteme ait belirtiler her iki grupta benzer sıklıkta bulunmuştur.
- ❖ Demir eksikliğinin dolaylı bir göstergesi olabilecek pika yakınması, çölyak hastalarında kontrol grubuna göre daha siktir ( $p=0,012$ ).

- ❖ Okul başarısı, yorgunluk, huzursuzluk, mutsuzluk ve sinirlilik gibi gastrointestinal sistem dışı belirtiler açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır.
- ❖ İştahsızlık belirtisi çölyak grubunda anlamlı oranda fazla görülmüştür ( $p=0,007$ ).
- ❖ Diş mine bozukluğunu düşündüren, dişlerde lekelenme açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır.
- ❖ Gastrointestinal sistem dışı bulgulardan boy kısalığı, çölyak grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır ( $p=0,011$ ).
- ❖ Çoklu değişkenli regresyon analizinde, çölyak hastalığı tanısı ile pika varlığı başta olmak üzere, kız cinsiyet, iştahsızlık ve boy kısalığı arasında pozitif ilişki, kusma ile negatif ilişki olduğunu saptanmıştır.
- ❖ Çoklu değişkenli regresyon analizinde düşük gelir ve eğitim düzeyi hastalığın ortaya çıkışını etkileyebilecek faktör olarak değerlendirilmemiştir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Roy CC, Silverman A, Alagille D. Pediatric Clinical Gastroenterology 4th Ed. Mosby-Year Book. Inc, Missouri: 721-733, 1995.
2. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue') Gastroenterol 1992; 102: 330- 54.
3. Laurin P, Wolving M, Falth-magnusson K. Even small amounts of gluten cause relapse in children with celiac disease J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 34: 26- 30.
4. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. Gastroenterology 2005; 128: 68-73.
5. Ciclitira PJ, King AL, Fraser JS. AGA technical review on Celiac Sprue. American Gastroenterological Association. Gastroenterology. 2001 May;120(6):1526-40.
6. Trier JS, Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH. Celiac sprue and refractory sprue Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease 1998: 1557- 73.
7. Auricchio S, Troncone R. History of coeliac disease Eur J Pediatr 2005; 155: 427- 8.
8. Erdil A, Ateş Y. Gluten Enteropatisinde Son Gelişmeler Güncel Gastroenteroloji Dergisi Mart 2005 sayı:9/1:18-28.

9. Aydoğdu S, Tümgör G. Çölyak Hastalığı Güncel Pediatri 2005 cilt 3 sayı 1/2:47-53.
10. Steffen Husby. New ESPGHAN Criteria: the Changing Face of Coeliac Disease. 43<sup>rd</sup> Annual Meeting of The European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 2010.
11. Dewar D, Pereira SP, Ciclitira PJ. The pathogenesis of coeliac disease Int J Biochem Cell Biol 2004 Jan;36(1):17-24.
12. Murray JA. The widening spectrum of celiac disease Am J Clin Nutr 1999 Mar;69(3):354-65.
13. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of Celiac disease among children in Finland N Engl J Med. 2003 Jun 19;348(25):2517-24.
14. Rutz R, Ritzler E, Fierz W, Herzog D. Prevalence of asymptomatic celiac disease in adolescents of eastern Switzerland Swiss Med Wkly. 2002 Jan 26;132(3-4):43-7.
15. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, et al. The coeliac iceberg in Italy: A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects Acta Paediatr Suppl 1996 May;412:29-35.
16. Not T, Horvath K, Hill ID, Partanen J, Hammed A, Magazzu G, et al. Celiac disease risk in the USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors Scand J Gastroenterol 1998 May;33(5):494-8.
17. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United

States: A large multicenter study Arch Intern Med 2003 Feb 10;163(3):286-92.

18. GURSOY S, GUVEN K, SIMSEK T, YURCI A, TORUN E, KOC N, et al. The prevalence of unrecognized adult celiac disease in Central Anatolia J Clin Gastroenterol 2005 Jul;39(6):508-11.
19. ERTEKIN V, SELIMOĞLU MA, KARDAŞ F, AKTAŞ E. Prevalence of celiac disease in Turkish children J Clin Gastroenterol 2005 Sep;39(8):689-91.
20. DEMİRÇEKEN FG, KANSU A, KULOĞLU Z, GIRGIN N, GÜRİZ H, ENSARI A. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children Turk J Gastroenterol 2008 Mar;19(1):14-21.
21. DALGIC B, SARI S, BASTURK B, ENSARI A, EGRITAS O, BUKULMEZ A, et al. Prevalence of celiac disease in Turkish school children 43<sup>rd</sup> Annual Meeting of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 2010.
22. MAKI M, LOHI O, WALKER WA, GOULET O, KLEINMAN R, SHERMAN P, et al. Enteropathy Sanderson I. Pediatric Gastrointestinal Disease 2004;932-43.
23. ULSHEN M, BEHRMAN RE, KLIEGMAN RM, JENSON HB. Malabsorptive disorders Text book of pediatrics 2000; 1159- 1170).
24. IVOR DH, RUDOPHL CD. Disorders of digestion and absorption Rudolph's Pediatrics 2001(21. bs).
25. DRAGO S, DI PIERRO M, CATASSI C, FASANO A. Recent developments in the pathogenesis, diagnosis and treatment of celiac disease Expert Opin Ther Patents 2002;12: 45- 51.

26. Bdioui F, Sakly N, Hassine M, Saffar H. Prevalence of Celiac disease in Tunisian blood donors *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30: 33- 6.
27. Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maqlio M, et al. The first large population based twin study of coeliac disease *Gut* 2002;50: 624-628.
28. Kagnoff MF, Auricchio S, Greco L, Maiuri L, Troncone R. HLA genes in coeliac disease *Coeliac disease* 2000(s.5–14).
29. Garcia-Careaga M, Kerner JA, Behrman RE, Kleigman RM, Jenson HB. Gluten sensitive enteropathy ( Celiac Disease, Celiac Sprue). *Nelson text book of pediatrics* 2004;1264- 1266.
30. Mazzarella G, Maglio M, Papaor F, Nardone G, Stefanile R, Greco L, et al. An immunodominant DQ8 restricted gliadin peptide activates small intestinal immune response in in vitro cultured mucosa from HLA-DQ8 positive but not HLA-DQ8 negative coeliac patients *Gut* 2003;52: 57–62.
31. Vader W, Stepniak D, Kooy Y, Mearin L, Thompson A, Rood JV, et al. The HLA-DQ2 gene dose effect in celiac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten-specific T cell responses *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2003;100:12390–12395.
32. Karinen H, Karkkainen P, Pihlajamaki J, Janatuinen E, Heikkinen M, Julkunen R, et al. Gene dose effect of the DQB1\*0201 allele contributes to severity of coeliac disease *Scand. J. Gastroenterol* 2006;41:191–199.
33. Makishima H, Ito T, Kodama R, Asano N, Nakazawa H, Hirabayashi K, et al. Intestinal diffuse large B-cell lymphoma associated with celiac disease: a Japanese case *Int. J. Hematol* 2006;83: 63–65.

34. Zhong F, McCombs CC, Olson JM, Elston RC, Elston RC, Stevens FM, et al. An autosomal screen for genes that predispose to celiac disease in the western counties of Ireland *Nat. Genet* 1996;14: 329–333.
35. Percopo S, Babron MC, Whalen M, De Virgiliis S, Coto I, Clerget-Darpoux F, et al. Saturation of the 5q31-q33 candidate region for coeliac disease *Ann. Hum. Genet* 2003;67: 265–268.
36. Lionetti H. The enteropathy of celiac disease *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34: 18- 21.
37. McManus R, Kelleher D. Celiac disease- the villain unmasked? *Engl J Med* 2003;348: 2573- 4.
38. Hill ID, Bhatnagar S, Cameron DJS, De Rosa S, Maki M, Russell GJ, et al. Celiac disease: Working group report of the first world congress of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35: 78- 88.
39. Sanders DS, Hurlstone DP, Stokes RO, Rashid F, Milford-Ward A, Hadjivassiliou M, et al. Changing face of adult coeliac disease: experience of a single university hospital in South Yorkshire *Postgrad Med J* 2002;78: 31- 3.
40. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum *Gastroenterol* 2001;120: 636- 51.
41. Ferguson A, Arranz E, O’Mahony S. Clinical and pathological spectrum of celiac disease: Active, silent, latent, potential *Gut* 1993;34: 150-1.
42. Walker-Smith JA, Walker WA, Durie PR, Hamilton JR. Celiac disease *Pediatric Gastrointestinal Disease* 2000:727- 746).

43. Chand N, Mihas AA. Celiac disease: current concepts in diagnosis and treatment *J Clin Gastroenterol* 2006;40: 3- 14.
44. Jameson S. Villous atrophy and nutritional status in celiac disease *Am J Clin Nutr* 1999;69: 573- 5.
45. Karnam US, Felder LR, Raskin JB. Prevalence of occult celiac disease in patients with iron-deficiency anemia: a prospective study *South Med J* 2004;97: 30- 34.
46. Dahele A, Ghosh S. Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease *Am J Gastroenterol* 2001;96: 745- 50.
47. Bardella MT, Fredella C, Travato C, Ermacora E, Cavalli R, Saladino V, et al. Long-term remission in patients with dermatitis herpetiformis on normal diet *Br J Dermatol* 2003;149: 968- 71.
48. Karpati S, Burgin-Wolff K, Kreiek T, Meurer M, Stolz W, Braun-Falco O. Binding to human jejunum of serum IgA antibody from children with celiac disease *Lancet* 1990;336: 1335- 8.
49. Galves L, Falchuk ZM. Dermatitis herpetiformis: Gastrointestinal association *Clin Dermatol* 1992; 9: 325 -33.
50. Leonard J, Haffenden G, Tucker W, Unsworth J, Swain F, McMinn R, et al. Gluten challenge in dermatitis herpetiformis *N Engl J Med* 1983; 308: 816- 9.
51. Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA, Leonard JN, Fry L. 25 years experiences of a gluten- free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis *Br J Dermatol* 1994;131: 541- 5.

52. Reunala TL. Dermatitis herpetiformis Clin Dermatol 2001;19: 728- 36.
53. Maki M, Collin P. Coeliac disease Lancet 1997; 349: 1755-9.
54. Zone JJ. Skin manifestations of celiac disease Gastroenterolgy 2005;128: 88- 91.
55. Jokinen J, Peters U, Maki M, Miettinen A, Collin P. Celiac sprue in patients with chronic oral mucosal symptoms J Clin Gastroenterol 1998;26: 23- 6.
56. Siqueira Neto JJ, Costa AC, Magalhaes FG, Silva GS. Neurological manifestations of celiac disease Arq Neuropsiquiatr 1994; 62: 969- 72.
57. Chin RL, Sander HV, Brannagan TH, Green PHR, Hays AP, Alaedini A, et al. Celiac neuropathy Neurology 2003;60: 1581- 5.
58. Hadjvassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GA, Lobo AJ, Stephenson TJ, Milford-Ward A. Does celiac gluten sensitivity play a part in neurological illness? Lancet 1996; 347: 369- 71.
59. Farre C, Domingo-Domenech H, Fontr R, Marques T, Fernandez de Sevilla A, Alvaro T, et al. Celiac disease and lymphoma risk: A multicentric case-control study in Spain Dig Dis SCI 1994; 49: 408- 12.
60. Lindgren S, Sjoberg K, Eriksson S. Unsuspected celiac disease in chronic cryptogenic liver disease Scand J Gastroenterol 1994; 29: 661- 4.
61. Abdo A, Meddings J, Swain M. Liver abnormalities in celiac disease Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 107- 12.

62. Wulta D, Franceschi L, Lary F, Molinaro N, Zoli M Bianchi FB. Celiac disease hidden by criptogenic hypertransaminasaemia Lancet 1998; 352: 26-9.
63. Van Elburg RM, Uil JJ, Mulder CJ, Heymans HS. Intestinal permability in patients with celiac disease and relatives of patients with celiac disease Gut 1993; 34: 354- 7.
64. Volta U, Rodrigo, Granito A, Petrolini N, Muratori P, Muratori L, et al. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders Am J Gastroenterol 2002;97: 2609- 13.
65. Moreno ML, Vasquez H, Mazure R. Stratification of bone fracture risk in patients with celiac disease Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 127- 34.
66. Meyer D, Stavropolous S, Diamond B. Osteoporosis in a north American adult poplation with celiac disease Am J Gastroenterol 2001; 96: 112- 9.
67. Holmes GK. Celiac disease and tip I diabetes mellitus: The case for screening Diabet Med 2001;18: 169- 77.
68. Shanahan F, McKenna R, McCarthy CF. Celiac disease and diabetes mellitus: A study of 24 patients with HLA typing Q J Med 1982;51: 329-35.
69. Collin P, Kaukinen K, Valimaki M. Endocrinological disorders and celiac disease Endocr Rev 2002;23: 464- 83.
70. Sari S, Yesilkaya E, Egritas O, Bideci A, Dalgic B. Prevalence of celiac disease in Turkish children with autoimmune thyroiditis. Dig Dis Sci. 2009 Apr;54(4):830-2. Epub 2008 Aug 21.

71. Sjoberg K, Carlsson A. Screening for celiac disease can be justified in high-risk groups *Lakartidningen* 2004;101: 3912- 19.
72. Moltini N, Bardella MT, Bianchi PA. Obstetric and gynaecological problems in women with untreated celiac sprue *J Clin Gastroenterol* 1990;12: 37- 39.
73. Rostami K, Steegers EA, Wong WY, Braat DD, Steegers-Theunissen RP. Coeliac disease and reproductive disorders: a neglected association *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96: 146- 149.
74. Holmes GK, Prior P, Lane MR. Malignancy in celiac disease effect of gluten free diet *Gut* 1989;30: 333- 8.
75. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V., Brusco G, Ciacci C, Cottone M, et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study *Lancet* 2001;358: 356–361.
76. Verkarre V, Romana SP, Cerf-Bensussan N. Gluten-free diet, chromosomal abnormalities, and cancer risk in coeliac disease *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38: 140–142.
77. Smedby KE, Akerman M, Hildebrand H, Glimelius B, Ekblom A, Askling J. Malignant lymphomas in coeliac disease: evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma *Gut* 2005;54:54–59.
78. Kolacek S, Jadresin O, Petkovic I, Misak Z, Sonicki Z, Booth IW. Gluten-free diet has a beneficial effect on chromosome instability in lymphocytes of children with coeliac disease *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:177–180.

79. Demirçeken FG, Kansu A, Kuloğlu Z, Girgin N, Güriz H, Ensari A. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children Turk J Gastroenterol 2008;19: 14- 21.
80. Troncone R, Greco L, Mayer M, Paparo F, Caputo N, Micillo M, et al. Latent and potential coeliac disease Acta Paediatr Suppl 1996;412: 10- 14.
81. Farrell RJ, Kelly CP. Diagnosis of coeliac disease AM J Gastroenterol 2001;96: 3237- 44.
82. Savige JA, Baker C, Gallicchio M, Varigos G. Circulating antiglomerular basement membrane antibodies in coeliac disease and epidermolysis bullosa acquisita N Z J Med 1991;21: 867– 70.
83. Patey-Mariaud DS, Cellier C, Jabri B, Delabesse E, Verkarre V, Roche B, et al. Distinction between coeliac disease and refractory sprue: a simple immunohistochemical method Histopathology 2000;37: 70–7.
84. Ryan BM, Kelleher D. Refractory celiac disease Gastroenterology 2000;119: 243– 251.
85. Verkarre V, Asnafi V, Lecomte T, Patey Mariaud-de Serre N, Leborgne M, Grosdidier E, et al. Refractory celiac sprue is a diffuse gastrointestinal disease Gut 2003;52: 205– 11.
86. Cellier C, Patey N, Mauvieux L, Jabri B, Delabesse E, Cervoni JP, et al. Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue Gastroenterology 1998;114: 471– 81.

87. Cellier C, Delabesse E, Hemler C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma French Coeliac Disease Study Group *Lancet* 2000;356: 203– 08.
88. Goerres MS, Meijer JW, Wahab PJ, Kerckhaert JA, Groenen PJ, Van Krieken JH, et al. Azathioprine and prednisone combination therapy in refractory coeliac disease *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18: 487– 94
89. Hill ID. Celiac disease. A never ending story? *J Pediatr* 2003;143: 289- 91.
90. Fasano A, Catassi C. Current Approaches to Diagnosis and Treatment of Celiac Disease: An Evolving Spectrum *Gastroenterology* Volume 120(3):636-651
91. Uz E, Türkay C. Çölyak hastalığı *Güncel Gastroenteroloji Eylül* 2006:214-224
92. Fotoulaki M, Nousia-Arvanitakis S, Augoustidou-Savvopoulou P, Kanakoudi-Tsakalides F, Zaramboukas T, Vlachonikolis J. Clinical application of immunological markers as monitoring tests in celiac disease *Dig Dis SCI* 1990;44: 2133- 8.
93. Vogelsang H, Genser D, Wyatt J, Lochs H, Ferenci P, Granditsch G, et al. Screening for celiac disease: a prospective study on the value of noninvasive test *Am J Gastroenterol* 1995;95: 394- 8.79
94. Essid M, Trabelsi K, Jerbi E, Boubaker S, Gorgi Y, Ayed K, et al. Villous atrophy and idiopathic epilepsy *Tunis M* 2003;81: 4.
95. Ferreira M, Davies SL, Butler M, Scott D, Clark M, Kumar P. Endomysial antibody: Is it the best screening test for celiac disease? *Gut* 1992; 33: 1633-7.

96. Russo PA, Chartrant LJ, Seidman E. Comparative analysis of serologic screening tests for the initial diagnosis of celiac disease *Pediatrics* 1999;104:75-8.
97. Poland DC, Ceelie H, Dinkelaar RB, Beijer C. Determination of anti-endomysium IgA antibodies in the diagnosis of celiac disease: comparison of a novel ELISA-based assay with conventional immunofluorescence *World J Gastroenterol* 2006 May 7;12(17):2779-80.
98. Clark JA, Callicot PA, Brenner NA, Bradley CA, Smith DM Jr. Selective IgA deficiency in blood donors *Am J Clin Pathol.* 1983 Aug;80(2):210-3.
99. Carneiro-Sampaio MM, Carbonare SB, Rozentraub RB, De Araújo MN, Riberiro MA, Porto MH. Frequency of selective IgA deficiency among Brazilian blood donors and healthy pregnant women. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1989 Jul-Aug;17(4):213-6.
100. Ravelli AM, Tobanelli P, Minelli L, Villanacci V, Cestari R. Endoscopic features of celiac disease in children *Gastrointest Endosc* 2001 Dec;54(6):736-42.
101. Stevens FM, McCarthy CF. The endoscopic demonstration of coeliac disease *Endoscopy* 1976 Nov;8(4):177-80.
102. Brocchi E, Corazza GR, Caletti G, Treggiari EA, Barbara L, Gasbarrini G. Endoscopic demonstration of loss of duodenal folds in the diagnosis of celiac disease *N Engl J Med* 1988 Sep 22;319(12):741-4.
103. Rubin W. Celiac disease *Am J Clin Nutr* 1971 Jan;24(1):91-111.

104. Lo A, Guerlrud M, Essinfeld AW, Bonis P. Classification of villous atrophy with enhanced magnification endoscopy in patients with celiac disease and tropical sprue *Gastrointest Endosc* 2007;66: 377- 82.
105. Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995 Jun;9(2):273-93.
106. Dickson BC, Streutker CJ, Chetty R. Coeliac disease: an update for pathologists *J Clin Pathol* 2006;59: 1008- 16.
107. Corazza GR, Viilanacci V, Zambelli C, Milione M, Luinetti O, Vindigni C, et al. Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5: 838- 43.
108. Branski D, Faber J, Freier S, Gottschalk-Sabag S, Shiner M. Histologic evaluation of endoscopic versus suction biopses of small intestinal mucosae in children without celiac disease *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27: 6- 11.
109. Kakar S, Nehra V, Murray JA, Dayharsh GA, Burgart LJ. Significance of intraepithelial lymphocytosis in small bowel biopsy samples with normal mucosal architecture *Am J Gastroenterol* 2003;98: 2027- 33.
110. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother* 2000 Aug;54(7):368-72
111. Corazza GR, Viilanacci V. Coeliac disease *J Clin Pathol* 2005;58: 573- 4.
112. Ensari A. Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): controversies in diagnosis and classification *Arch Pathol Lab Med* 2010 Jun;134(6):826-36.

113. Chand N, Mihas AA. Celiac disease: current concepts in diagnosis and treatment J Clin Gastroenterol 2006;40: 3- 14.
114. 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: 2275– 9.
115. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac Sprue N Engl J Med 2002;346: 180- 8.
116. Özkan T, Erdemir G. Anne sütü çölyak hastalığını önlemede veya semptomları azaltmada etkin midir? Selimoğlu MA, Çölyak hastalığı 2008;(s.36-42) İstanbul: Logos Yayıncılık.
117. Jenkins HR, Hawkes N, Swifr GL. Incidence of coeliac disease Arch Dis Child 1998;79:198
118. Mearin ML, Mulder JJ. Celiac disease (Gluten sensitive enteropathy) Bockus gastroenterology 1995;(s. 1027- 1047).
119. Karaaslan H, Bektaş M, Bozkaya H, Soykan İ, Bahar K, Özden A: Gönüllü kan donörlerinde gluten enteropatisi seroprevalansı. 20. Ulusal Gastroenteroloji Haftası, Kuşadası, 2003.
120. Green PH, Cellier C. Celiac disease N Engl J Med 2007; 357: 1731-1743
121. 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;80:185–191
122. Snyder CL, Young DO, Green P, Taylor KT. Coeliac Disease: Celiac Sprue, Nontropical Sprue, Gluten-Sensitive Enteropathy. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2008 Jul 03.

123. Akbari MR, Mohammadkhani A, Fakheri H, Javad Zahedi M, Shahbazkhani B, Nouraie M, et al. Screening of the adult population in Iran for coeliac disease: comparison of the tissue-transglutaminase antibody and anti-endomysial antibody tests. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 1181-1186
124. Borella MT, Fredella C, Saladino V, Trovato C, Cesana BM, Quatrini M, et al. Gluten intolerance: gender and age-related differences in symptoms. *Scand J Gastroenterol* 2005, 40:15-19
125. Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, Hernell O. The Swedish coeliac disease epidemic with a prevailing twofold higher risk in girls compared to boys may reflect gender-specific risk factors. *Eur J Epidemiol* 2003;18:677-684.
126. Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Montuori M, Viola F, et al. HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent-of-origin effects *Am J Gastroenterol* 2008;103:997–1003.
127. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *American Journal of Clinical Nutrition* 2002, 75:914-921
128. Cardenas A, Kelly CP: celiac sprue *Semin Gastrointest Dis* 2002;13:232-44.
129. Greco L, Auricchio S, Mayer M, Grimaldi M. Case control study on nutritional risk factors in celiac disease *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;7:395-399.

130. Stone ML, Bohane TD, Whitten KE, Tobias WH, Day AS. Age related clinical features of childhood Coeliac disease in Australia *BMC Pediatrics* 2005;5:11.
131. Gudjónsdóttir AH, Nilsson S, Ek J, Kristiansson B, Ascher H. The risk of celiac disease in 107 families with at least two affected siblings *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:338–42.
132. Abdullah AM. Aetiology of chronic diarrhoea in children: experience at King Khalid University Hospital, Riyadh, Saudi Arabia *Ann Trop Paediatr* 1994;14: 111-117.
133. Barada K, Bitar A, Mokadem MAR, Hashash JG, Green P. Celiac disease in Middle Eastern and North African countries: A new burden? *World J Gastroenterol* 2010 March 28; 16(12): 1449-1457.
134. Abu-Zekry M, Kryszak D, Diab M, Catassi C, Fasano A. Prevalence of celiac disease in Egyptian children disputes the east-west agriculture-dependent spread of the disease *Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 136-140.
135. Kuloğlu Z, Kırsacıoğlu TC, Kansu A, Ensari A, Girgin N: Celiac Disease: Presentation of 109 Children *Yonsei Med J* 2009;50(5): 617-623.
136. Ludvigsson JF, Brandt L, Montgomery SM.; Symptoms and signs in individuals with serology positive for celiac disease but normal mucosa *BMC Gastroenterol* 2009 Jul 22;9:57.
137. Logan RF, Tucker G, Rifkind EA, Heading RC, Ferguson A. Changes in clinical features of coeliac disease in adults in Edinburgh and the Lothians 1960-79. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 286: 95-97.

138. Dickey W, McMillan SA. Increasing numbers at a specialist coeliac clinic: contribution of serological testing in primary care *Dig Liver Dis* 2005; 37(12): 928–933.
139. Lo W, Sano K, Lebwohl B, Diamond B, Green PH. Changing presentation of adult celiac disease *Dig Dis Sci* 2003; 48: 395-398.
140. McGowan KE, Castiglione DA, Butzner JD. The Changing Face of Childhood Celiac Disease in North America: Impact of Serological Testing *Pediatrics* 2009;3024;1572-1578.
141. Masjedizadeh R, Hajiani E, Hashemi J, Shayesteh AA, Moula K, Rajabi T. Celiac disease in South-West of Iran *World J Gastroenterol* 2006 July 21; 12(27):4416-4419.
142. Ludvigsson JF, Ansved P, Magnusson KF, Hammersjo JA, Johansson C, Edvardsson S, et al. Symptoms and Signs Have Changed in Swedish Children With Coeliac Disease *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2004 Feb;38:181–186.
143. Thakkar K, Chen L, Tatevian N, Shulman RJ, McDuffie A, Tsou M, et al. Diagnostic yield of oesophagogastroduodenoscopy in children with abdominal pain. *iment Pharmacol Ther.* 2009 Sep 15;30(6):662-9. Epub 2009 Jul 2.
144. Lurz E, Scheidegger U, Spalinger J, Schöni M, Schibli S. Clinical presentation of celiac disease and the diagnostic accuracy of serologic markers in children *Eur J Pediatr* 2009 Jul;168(7):839-45. Epub 2008 Oct 16.

145. Cannings-John R, Butler CC, Prout H, Owen D, Williams D, Hood K, et al. A case-control study of presentations in general practice before diagnosis of coeliac disease *Br J Gen Pract* 2007 Aug;57(541):636-42.
146. Ciacci C, Iavarone A, Mazzacca G. Depressive symptoms in adult celiac disease *Scand J Gastroenterol* 1998;33: 247-250.
147. Toftedal P, Hansen DG, Nielsen C, Lillevang ST, Hansen TP, Husby S. Questionnaire-based case finding of celiac disease in a population of 8- to 9-year-old children *Pediatrics* 2010 Mar;125(3):e518-24.
148. Ackerman Z, Eliakim R, Stalnikowicz R, Rachmilewitz D. Role of small bowel biopsy in the endoscopic evaluation of adults with iron deficiency anemia *Am J Gastroenterol* 1996 Oct;91(10):2099-102.
149. Ransford RA, Hayes M, Palmer M, Hall MJ. A controlled, prospective screening study of celiac disease presenting as iron deficiency anemia *J Clin Gastroenterol* 2002 Sep;35(3):228-33.
150. Howard MR, Turnbull AJ, Morley P, Hollier P, Webb R, Clarke A. A prospective study of the prevalence of undiagnosed coeliac disease in laboratory defined iron and folate deficiency *J Clin Pathol* 2002 Oct;55(10):754-7.
151. Corazza GR, Valentini RA, Andreani ML, D'Anchino M, Leva MT, Ginaldi L, et al. Subclinical coeliac disease is a frequent cause of iron-deficiency anaemia *Scand J Gastroenterol* 1995 Feb;30(2):153-6.
152. Kalayci AG, Kanber Y, Birinci A, Yildiz L, Albayrak D. The prevalence of coeliac disease as detected by screening in children with iron deficiency anaemia *Acta Paediatr* 2005;94:678-81.

153. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PH. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology *Am J Hematol* 2007; 82: 996-1000.
154. Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, Spina M, Corazza GR. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 691-696.
155. Van Rijn JC, Grote FK, Oostdijk W, Wit JM. Short stature and the probability of celiac disease, in the absence of gastrointestinal symptoms *Arch Dis Child* 2004;89:882-883.
156. Altuntaş B, Kansu A, Ensari A, Girgin N: Celiac disease in Turkish short-statured children and transglutaminase antibody in diagnosis *Acta Paediatr Jpn* 40: 457-60, 1998.
157. Tümer L, Hasanoğlu A, Aybay C. Endomysium antibodies in the diagnosis of celiac disease in short-statured children with no gastrointestinal symptoms *Pediatr Int* 43: 71-3, 2001.
158. D'Amico MA, Holmes J, Stavropoulos SN, Frederick M, Levy J, DeFelice AR, et al. Presentation of pediatric celiac disease in the United States: prominent effect of breastfeeding *Clin Pediatr (Phila)* 2005; 44: 249-258.
159. Garampazzi A, Rapa A, Mura S, Capelli A, Valori A, Boldorini R, et al. Clinical pattern of celiac disease is still changing *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007 Nov;45(5):611-4.
160. Bucci P, Carile F, Sangianantoni A, D'Angio F, Santarelli A, Lo Muzio L. Oral aphthous ulcers and dental enamel defects in children with celiac disease *Acta Paediatr* 2006;95:203-7.

161. Aine L, Maki M, Collin P, Keyrilainen O. Dental enamel defects in celiac disease J Oral Pathol Med 1990;19:241-5.
162. Rasmusson CG, Eriksson MA. Celiac disease and mineralisation disturbances of permanent teeth Int J Paediatr Dent 2001;11:179-83.

## 8. ÖZET

Çölyak hastalığı, genetik yatkınlığı olan bireylerde tahılların içerdiği gluten tarafından tetiklenen otoimmün bir enteropatidir. Gastrointestinal ve gastrointestinal sistem dışı belirtiler ile seyredebilir. Son yıllarda çölyak hastalığının ortaya çıkış özellikleri, kliniği, sıklığı ve başvuru yaşı önemli ölçüde değişmiştir. Bu çalışmada, Türkiye’de 6-17 yaş grubu okul çağı çocuklarında hastalığın ortaya çıkışını etkileyebilecek faktörler ve hastalığı işaret edebilecek belirtiler araştırılmıştır.

Bu amaçla yaş ortalaması  $11,6\pm 2,9$  yıl olan 6-17 yaş arasında toplam 20190 okul çağı çocuğu çalışmaya dahil edildi. Hastalığın taranması amacıyla ilk aşamada serum total immunglobulin A ve doku transglutaminaz IgA çalışıldı. Total IgA eksikliği olanlarda doku transglutaminaz IgG bakıldı. Doku transglutaminaz IgA ve IgG pozitif bulunan olgular antiendomisyal antikor IgA ile tekrar test edildi. Antikor pozitifliği saptanan 489 olgudan 215’i (sadece tTG IgA pozitif: 110 hasta, tTG IgA ve EMA IgA birlikte pozitif: 104 hasta ve tTG IgG pozitif: 1 hasta) ince bağırsak biyopsisi yapılmasını kabul etti. Biyopsi ile çölyak hastalığı tanısı kanıtlanan 95 çocuk, çalışmanın çölyak hastalığı grubunu, antikor negatifliği olan 19701 çocuk da kontrol grubunu oluşturdu. Çölyak grubunda yaş ortalaması  $11,7\pm 2,8$  yaş, kontrol grubunda  $11,6\pm 2,9$  yaş olarak ve benzer bulundu. Çölyak grubunun %64,2’sini kız öğrenciler oluşturmakta olup, çölyak grubunda kızlar anlamlı oranda fazla saptandı ( $p=0,012$ ). Gruplar arasında çölyak hastalığının ortaya çıkışını etkileyebilecek olası faktörlerden anne sütü

alma süresi, ek gıdaya başlama zamanı ve ailede benzer hastalık açısından fark yoktu. Gastrointestinal sistem belirtilerinden ishal, kilo kaybı, karın şişliği, karın ağrısı, gaz ve kabızlık her iki grupta benzer sıklıkta bulundu. Okul başarısı, yorgunluk, huzursuzluk, mutsuzluk ve sinirlilik gibi gastrointestinal sistem dışı belirtiler açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Demir eksikliğinin dolaylı bir göstergesi olabilecek pika yakınması, çölyak hastalarında kontrol grubuna göre daha sıklıkla görüldü ( $p=0,012$ ). İştahsızlık belirtisi çölyak grubunda anlamlı oranda fazla görüldü ( $p=0,007$ ). Gastrointestinal sistem dışı belirtilerden boy kısalığı, çölyak grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptandı ( $p=0,011$ ). Çoklu değişkenli regresyon analizinde, çölyak hastalığı tanısı ile pika varlığı başta olmak üzere, kız cinsiyet, iştahsızlık ve boy kısalığı arasında pozitif ilişki saptandı. Düşük gelir ve eğitim düzeyine sahip olanların anketteki sorulara daha fazla 'evet' cevabı verdiği ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Ancak anne ve babanın öğrenim düzeyinin ilköğretim ve altında olması ile gelir düzeyinin düşük olmasının çölyak hastalığı üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı saptandı. Bu sonuçlarla Türkiye'de 6-17 yaş grubu çocuklarda çölyak hastalığının kızlarda daha sık ve klinik sunumunun daha çok gastrointestinal sistem dışı belirtilerle olduğu saptandı.

## 9. SUMMARY

### **Evaluation of factors and symptoms that may be related to celiac disease in school age children between the ages 6 and 17 in Turkey**

Celiac disease is an autoimmune enteropathy, triggered by gluten in individuals with genetic predisposition. The disease may presents with gastrointestinal or extraintestinal symptoms. In recent years, there is significant changes in the prevalence and clinical properties of the celiac disease. In this study, we investigated the effective factors for emerging the disease and symptoms suggesting to the celiac disease in school age children between the ages 6 and 17 in Turkey.

For this purpose, 20190 school age children between the ages 6 and 17 and with an average age of  $11.6 \pm 2.9$  are included in the study. To screen the disease, first, total serum immunoglobulin A and tissue transglutaminase IgA were studied. Tissue transglutaminase IgG were measured in patients with total IgA deficiency. Cases with a positive tissue transglutaminase IgA and IgG were retested with IgA anti- antiendomysial antibody. İntestinal biopsy was accepted by 215 out of 489 antibody positive subjects (only tTG IgA positive: 110 patients, both tTG IgA and EMA IgA positive: 104 patients, and tTG IgG positive: 1 patient). The celiac disease was confirmed by histopathology in 95 children (celiac disease group ). In 19701 children celiac antibodies were found to be negative (control group). The average age of the groups were similar (  $11.7 \pm 2.8$  vs  $11.6 \pm 2.9$  years). The ratio of girls (64.2%) was higher than controls in the

celiac disease group ( $p=0.012$ ). There were no differences between the groups regarding the possible factors related the disease: the duration of breastfeeding, the time to start solids, and family history of similar disease. Gastrointestinal symptoms of diarrhea, weight loss, abdominal distension, abdominal pain, gas and constipation were observed with similar frequencies in both groups. There were no differences between the groups for extraintestinal symptoms such as school success, tiredness, restlessness, unhappiness and irritability. Suffering from pica, which may be an indirect indicator of iron deficiency, was more common among celiac patients than the control group ( $p=0.012$ ). Loss of appetite were observed significantly more in the celiac group ( $p=0.007$ ). Short stature, among the extraintestinal symptoms, were significantly more common in the celiac group than the control group ( $p=0.011$ ). In the multi-variable regression analysis, a positive correlation was determined between the diagnosis of celiac disease, and especially the presence of pica, female gender, loss of appetite and short stature. Those with low income and education levels answered "yes" more frequently to the questions in the survey, and this was statistically significant. However, parents with elementary school and lower education levels and with low incomes did not have a significant impact on the celiac disease. With these results, it was determined that celiac disease is more common in girls and presented with mostly extraintestinal symptoms among 6 to 17 year old children in Turkey.

## 10. EK

### TÜRKİYE'DE 6-17 YAŞ GRUBU ÇOCUKLARDA ÇÖLYAK HASTALIĞI TARAMASI

1. Adı Soyadı:	Tarih:...../...../.....
2. Doğum Tarihi:	
3. Yaşı:	4. Cinsiyeti: <input type="checkbox"/> Erkek <input type="checkbox"/> Kız
5. Okul-Sınıf:	
6. Adresi:	
7. Telefon: Ev:	Cep:
İş:	
8. Şehir:	

Sayın Veli,

Başlıca besinimiz olan buğday ve buğdaydan yapılan ürünler çocuklarda ince barsaklarda gelişen bir allerji sonucu Çölyak hastalığı denilen bir hastalığa neden olabilmektedir.

Bu hastalık çocuğun yaş grubuna göre farklı bulgular vermektedir. Tekrarlayan karın ağrıları, ishal, kabızlık, dışkılama bozuklukları, iştahsızlık, kansızlık, kemik zayıflığı, büyüme ve gelişme geriliği gibi önemli rahatsızlıklara neden olmaktadır. Çoğu kez hastalık gizli kalmakta, tanısı kolay konulamamaktadır. Tanısı erken konulamaz ise ileri yaşlarda kemik kırıkları, kısırlık ve barsak kanseri gibi hastalıklarla sonuçlanabilir. Hastalık Avrupa toplumlarında 300 çocukta bir görülmekte, ülkemizde görülme sıklığı bilinmemektedir.

Ülkemizde buğday ürünleri başlıca besin kaynağımız olduğuna göre hastalığa daha sık rastlanması olasıdır.

Ülkemizde sizin çocuğunuzun yaş grubundaki tüm çocuklarda bu önemli rahatsızlığın olup olmadığını saptayabilmek için ülke çapında tarama yapılması planlanmıştır. Bu amaçla uzman çocuk doktorları tarafından alınacak küçük bir kan örneğinde hastalığa ilişkin test yapılacaktır. Bu test ücretsiz uygulanacak ve test sonuçları tarafınıza bildirilecektir.

Çocuğunuza bu testin yapılabilmesi için ikinci sayfadaki soruları uygun seçeneğin yanındaki kutuları işaretleyerek yanıtlayıp, imzalamanız yeterlidir.

Çocuklarınızın sağlığına katkıda bulunmak amacı ile öngördüğümüz bu taramaya katkılarınız için şimdiden teşekkür eder, hepinize sağlıklı bir yaşam dileriz.

**BU TARAMA TÜRKİYE CUMHURİYETİ DEVLET PLANLAMA TEŞKİLATI DESTEĞİ VE MİLLİ EĞİTİM BAKANLIĞI İZİNİ İLE YAPILMAKTADIR.**

Not:Arzu etmeyen veli lütfen bildirsin.

Prof.Dr. Buket DALGIÇ  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı  
ANKARA

9. Ailenin aylık geliri	<input type="checkbox"/> 500 YTL ve altı	<input type="checkbox"/> 500-1500 YTL	<input type="checkbox"/> 1500 YTL ve üzeri
10. Aynı evde yaşayan kişi sayısı:			
11. Annenin eğitim durumu	<input type="checkbox"/> Okur yazar değil <input type="checkbox"/> Ortaokul-lise	<input type="checkbox"/> Okur yazar <input type="checkbox"/> Üniversite	<input type="checkbox"/> İlkokul
12. Babanın eğitim durumu	<input type="checkbox"/> Okur yazar değil <input type="checkbox"/> Ortaokul-lise	<input type="checkbox"/> Okur yazar <input type="checkbox"/> Üniversite	<input type="checkbox"/> İlkokul
13. Anne çalışıyor mu?	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır	
14. Baba çalışıyor mu?	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır	
15. Anne sütü alma süresi	<input type="checkbox"/> İlk 4 ay	<input type="checkbox"/> 4-12 ay	<input type="checkbox"/> >12 ay
16. Çocuğa unlu besin verilme yaşı (bisküvi, nişasta, muhallebi, şehriye, makarna, börek poğaçaya vb)	<input type="checkbox"/> İlk 4 ay	<input type="checkbox"/> 4-12 ay	<input type="checkbox"/> >12 ay
17. Ailenin ve çocuğun beslenme tipi	<input type="checkbox"/> Et ağırlıklı	<input type="checkbox"/> Sebze ağırlıklı	<input type="checkbox"/> Unlu
18. Çocuğun okul başarısı	<input type="checkbox"/> İyi	<input type="checkbox"/> Orta	<input type="checkbox"/> Kötü
19. Çocuğun iştahında azalma	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	
20. Huzursuzluk	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	
21. Yorgunluk	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	
22. Sinirlilik	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	
23. Durgunluk	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	
24. Mutsuzluk	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	
25. Gücsüzlük, halsizlik	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	
26. Karın şişliği	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	
27. Gaz	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	
28. Zayıflama-kilo kaybı	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	
29. Yetersiz büyüme-boy kısıtlılığı	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	
30. Toprak, kağıt yeme	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	
31. Parazit	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	
32. İshal, sık dışkılama	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	
33. Kabızlık	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	
34. Karın ağrısı	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	
35. Kusma	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	
36. Dişlerde çentik-lekelenme	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	
37. Çocuğunuzun bilinen başka bir ek hastalığı var mı? (cevabımız evet ise belirtiniz)	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	
38. Çocuğunuzda ÇÖLYAK HASTALIĞI var mı?	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	
39. Ailede (anne, baba,kardeş, yakın akraba) önemli bir hastalık var mı? (cevabımız evet ise belirtiniz)	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır	
40. Ailede ÇÖLYAK HASTALIĞI var mı?	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır	

Veli Adı Soyadı:.....Yakınlığı:.....

İmza:.....

Tarih:...../...../.....

## 11. ÖZGEÇMİŞ

**Adı** : Beyza

**Soyadı:** Özcan

**Doğum Yeri ve Tarihi:** Malatya, 09.11.1980

**Eğitimi:**

- Gazi Üniversitesi Çocuk Hastalıkları (2006-2011)
- Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (1998-2004)
- Malatya Turgut Özal Süper Lisesi (1994-1998)
- Malatya Atatürk Ortaokulu (1991-1994)
- Malatya Gazi İlkokulu (1987-1991)

**Yabancı Dili:** İngilizce

**Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:**

**Bilimsel Etkinlikleri:**

1. Sağlık Bakanlığı neonatal Resüsitasyon Programı Uygulayıcı Sertifikası.
2. III. Ulusal Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi, Çocuk Yoğun Bakım Kursu Katılımcı Sertifikası.
3. Özcan B, Gayretli ZG, Aslan AT, Önal B. Hemoptizi İle Başvuran Hastada Anormal Vasküler Yatağın Başarılı Embolizasyonu. Türkiye Solunum Araştırma Derneği 32. Ulusal Kongresi Poster Sunumu.
4. Gayretli ZG, Özcan B, Aslan AT. Evde İnvazif- Noninvazif Ventilatörde İzlenen Hastalarımız. Türkiye Solunum Araştırma Derneği 32. Ulusal Kongresi Poster Sunumu.
5. Tapısız A, Emiralioğlu N, Vural Ö, Özcan B, Öznur N, Bedir T, Demiröz O. Batı Nil Virüsü Enfeksiyonu Olgu Sunumu. 7. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi.