

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

HASTANEMİZDE 2005-2019 YILLARI ARASINDA ÇÖLYAK
HASTALIĞI TANISI ALAN HASTALARIN EŞLİK EDEN
HASTALIKLAR AÇISINDAN VERİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Güzde ÇELİKSÖZ
UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2020

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

HASTANEMİZDE 2005-2019 YILLARI ARASINDA ÇÖLYAK
HASTALIĞI TANISI ALAN HASTALARIN EŞLİK EDEN
HASTALIKLAR AÇISINDAN VERİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gözde ÇELİKSÖZ
UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Hülya DEMİR
TEZ DANIŞMANI

ANKARA

2020

TEŞEKKÜR

Tezimi hazırlarken yardımları ve yönlendirmeleri için değerli danışman hocam Prof. Dr. Hülya Demir'e;

Parçası olmaktan onur duyduğum Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Ünitesi ekibine;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, desteklerini tüm asistanlık süresince hissettiğim iyi hekimlik değerlerine bağlı, saygıdeğer meslektaşlarım Dr. Rabia Çınar, Dr. Büşra Koçalı, Dr. Merve Süleyman ve Dr. Dilara Ünal'a;

Her daim yanımda olan, desteklerini esirgemeyen, şanslı doğduğumu düşündüren Nazan-Hasan Çeliksöz'e, beni güçlendiren, yüzümü güldüren, hayatın kız kardeşsiz eksik olacağını öğreten Selin Erel ve Aysu Çeliksöz'e; zorlandığım anlarda motive eden ve zoru başarıp yolu keyifli hale getiren sevgili Adnan Çam'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gözde Çeliksöz

ÖZET

Çölyak hastalığı, glutene duyarlı enteropati olarak da bilinir. Çölyak hastalığı tanısı gittikçe daha az gastrointestinal sistemle ilgili yakınma ve bulgular ile konulur. Artan klinikteki çeşitlilik ile birlikte çölyak hastalığına eşlik eden hastalıklar daha çok tanınmaya başlamıştır. Çölyak hastalarına eşlik eden hastalıkların sıklığını incelemek için yapılan bu çalışmada yaşları 11 ay-17 yıl arasında değişen 506 hasta (332 kız, 174 erkek) ele alındı. Hastalarda en sık görülen başvuru yakınmaları karın ağrısı (169,%33,4), ishal (159,%31,4), boy kısalığı/büyüme geriliği (142,%28,1), iştahsızlık (130,%25,7) ve solukluk (103, %20,3) idi. Sessiz formun tespit edildiği asemptomatik hastalar (%11,8) çocukların 1.derece akrabalarında ÇH tanısı olması (%3,5), çocuklarda tip 1 diyabetes mellitus (%6,1), Down sendromu (%0,4), Turner sendromu (%0,4), Addison hastalığı (%0,2), Hashimoto tiroiditi (%0,2), kronik ürtiker (%0,2), tekrarlayan anjioödem (%0,2) tanısı olması nedenleriyle taranmıştır, 3 hastaya da okul taraması ile tanı konulmuştur. Fizik incelemedeki en çarpıcı bulgular boy kısalığı (105,%20,7), kaşektik görünüm (86,%16,9), abdominal distansiyon (52,%10,2) ve solukluk (45,%8,8) idi. Hastaların laboratuvar bulgularında ise anemi (%32,2), aspartat aminotransferaz (AST) yüksekliği (%6,7), alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği (%13,2) saptandı. Başvuru anında anti-gliadin antikor (AGA) IgA %75,3 (bulunan/bakılan), anti-gliadin antikor (AGA) immünglobulin G (IgG) %74,2 (bulunan/bakılan), anti-endomisyum antikor (EMA) IgA %96,7 (bulunan/bakılan), doku transglutaminaz 2 antikor IgA %95,4 (bulunan/bakılan), doku transglutaminaz 2 antikor IgG %46,0 (bulunan/bakılan) oranında pozitif bulundu. İnce bağırsak biyopsilerinin %47,2'inde Marsh tip 3b, %38,3'ünde Marsh tip 3a, %12,3'ünde Marsh 3c, %2'sinde ise Marsh tip 2 lezyon saptandı. İnce bağırsak biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde 92 (%18,2) hastada ek bulguya rastlandı. Seksen üç hastada gastrit, 15 hastada özofajit, 2 hastada intestinal metaplazi, 1 hastada özofagusta hiperplastik polip mevcuttu. Eşlik eden hastalık, hastaların %32,2'sinde mevcuttu. Sık görülen hastalıklar endokrinolojik hastalıklar (%16,20), nörolojik hastalıklar (%3,16), psikiyatrik hastalıklar (%2,96), alerjik hastalıklar (%2,76), genetik sendromlar (%2,37), immünolojik hastalıklar (%2,37) ve ototinflamatuvar hastalıklar (%1,97) olarak saptandı. Çölyak hastalığında şu anda kabul edilen tek tedavi yöntemi glutensiz diyet olup, erken tedavinin başlanması

komplasyonları önleyecektir. Glütinin diyetten çıkarılmasının, eşlik eden hastalıkların ilerlemesini durdurma veya iyileştirme etkisi araştırmaya devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, klinik bulgular, glüten ilişkili bozukluklar

ABSTRACT

Celiac disease is also known as gluten sensitive enteropathy. Celiac disease is diagnosed with less and less gastrointestinal system complaints and findings. With the increasing clinical variety, diseases accompanying celiac disease have become more recognized. Five hundred six patients (332 females, 174 males) aged between 11 months and 17 years were evaluated in this study, which was conducted to examine the frequency of accompanying diseases in celiac patients. The most obvious complaints of the patients were abdominal pain 169 (33.4%), diarrhea 159 (31.4%), short stature/growth retardation 142 (28.1%), anorexia 130 (25.7%) and pallor 103 (20.3%) . Asymptomatic patients with the silent form (11.8%) screened for first degree relatives of children with CD diagnosis (3.5%), and for patients with type 1 diabetes mellitus (6.1%) in children, Down syndrome (0.4%), Turner syndrome (0.4%), Addison's disease (0.2%), Hashimoto's thyroiditis (0.2%), chronic urticaria (0.2%), recurrent angioedema (0.2%), the diagnosis was made by school screening for three children. The most common findings on physical examination were short stature (105,20.7%), cachectic appearance (86,16.9%), abdominal distension (52,10.2%) and pallor (45,8.8%). Laboratory findings of the patients revealed anemia (32.2%), aspartate aminotransferase (AST) elevation (6.7%), and alanine aminotransferase (ALT) elevation (13.2%). Anti-gliadin antibody (AGA) IgA 75.3% (found/tested) at admission, anti-gliadin antibody (AGA) IgG 74.2% (found/tested), anti-endomysium antibody (EMA) IgA 96.7% (found/tested), tissue transglutaminase 2 antibody IgA 95.4% (found/tested), tissue transglutaminase 2 antibody IgG 46.0% (found/tested) were positive. Of the small intestine biopsies, 47.2% had Marsh type 3b, 38.3% Marsh type 3a, 12.3% Marsh 3c, and 2% Marsh type 2 lesions. Additional findings were found in 92 (18.2%) patients in the histopathological examination of small intestine biopsies. Eighty three patients had gastritis, 15 patients had esophagitis, 2 patients had intestinal metaplasia, 1 patient had hyperplastic polyps in the esophagus. Concomitant disease was present in 32.2% of the patients. Common diseases were endocrinological diseases (16.20%), neurological diseases (3.16%), psychiatric diseases (2.96%), allergic diseases (2.76%), genetic syndromes (2.37%), immunological diseases (2.37%) and autoinflammatory diseases (1.97%). The only currently accepted treatment method

for celiac disease is a gluten-free diet, and early treatment will prevent complications. Investigations that the effect of removing gluten from the diet in stopping or improving the progression of concomitant diseases continues.

Key words: Celiac disease, clinical manifestations, gluten-related disorders

İÇİNDEKİLER

ÖZET	II
ABSTRACT.....	V
İÇİNDEKİLER	VII
KISALTMALAR.....	VIII
ŞEKİLLER.....	X
TABLolar	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Tarihçe.....	3
2.3. Epidemiyoloji	5
2.4. Patofizyoloji	6
2.5. Klinik Belirtiler ve Sınıflama	15
2.6. Tanı.....	21
2.7. Patoloji.....	28
2.8. Tedavi	29
2.9. Ayırıcı Tanı	31
2.10. Komplikasyonlar ve Prognoz	32
2.11. Koruma	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇLAR.....	66
7. KAYNAKLAR	69

KISALTMALAR

AAA	: Ailesel akdeniz ateşi
AGA	: Anti-gliadin antikoru
Anti-TG2	: Tip 2 transglutaminaz antikoru
ALT	: Alanin aminotransferaz
ARA	: Akut romatizmal ateş
AST	: Aspartat aminotransferaz
BGVA	: Boya göre vücut ağırlığı
Cm	: Santimetre
ÇH	: Çölyak hastalığı
DGP	: Deamide gliadin peptid
DI	: Desilitre
DM	: Diabetes mellitus
dTG	: Doku transglutaminaz antikoru
EMA	: Anti-endomisyum antikoru
ESPGHAN	: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği
GİS	: Gastrointestinal sistem
Gr	: Gram
GWAS	: Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HLA	: İnsan lökosit antijeni
H.Ü.T.F.	: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
IgA	: İmmünglobulin A
IgM	: İmmünglobulin G
İBS	: İrritabil bağırsak sendromu

İEL	: İntraepitelyal lenfosit
IL	: İnterlökin
JİA	: Juvenil idiyopatik artrit
Kg	: Kilogram
KMD	: Kemik mineral dansitometresi
MHC	: Majör doku uyumluluk kompleksi
Mg	: Miligram
NÜS	: Normalin üst sınırı
OEH	: Ortalama eritrosit hacmi
OTH	: Otoimmün tiroit hastalıkları
P	: Persentil
Ppm	: Milyonda bir birim
SD	: Standart deviasyon
Th1	: T helper 1
Th2	: T helper 2

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Çölyak buzdağı (Klinik sınıflama)	17
Şekil 2.2. Çölyak hastalığı tanı algoritması	25
Şekil 4.1. Semptom sayılarının dağılım yüzdesi	41
Şekil 4.2. Hastaların semptomlarının sınıflandırılması	42
Şekil 4.3. Hastaların izleminde antikor negatifleşme oranları	45
Şekil 4.4. Hastalarda tanı anındaki dTG-IgA düzeyleri dağılımı	46
Şekil 4.5. Hastalarda tanı anındaki dTG-IgG düzeyleri dağılımı	46
Şekil 4.6. Hastalarda tanı anındaki EMA IgA düzeyleri	46
Şekil 4.7. Hastaların ince bağırsak biyopsi bulguları	47
Şekil 4.8. Hastalarda çölyak hastalığına eşlik eden endokrinolojik hastalıklar	51
Şekil 4.9. Hastalardaki çölyak hastalığına eşlik eden nörolojik hastalıklar	51
Şekil 4.10. Hastalardaki çölyak hastalığına eşlik eden genetik sendromlar	52
Şekil 4.11. Hastalardaki çölyak hastalığına eşlik eden immünolojik hastalıklar	53
Şekil 4.12. Hastalardaki çölyak hastalığına eşlik eden dermatolojik hastalıklar	53
Şekil 4.13. Hastalardaki çölyak hastalığına eşlik eden karaciğer hastalıkları	54

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1. Gastrointestinal belirtiler	18
Tablo 2.2. Gastrointestinal sistem dışı belirtiler	18
Tablo 2.3. Çölyak hastalığı araştırması önerilen yakınma, bulgular ve ilişkili koşullar	19
Tablo 2.4. Çölyak hastalığı riski saptanan otoimmün hastalıklar	20
Tablo 2.5. Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testler	22
Tablo 2.6. Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testlerin güvenilirliği	22
Tablo 3.1. Çölyak hastalığında histolojik bulguların Marsh sınıflaması	39
Tablo 4.1. Hastaların gastrointestinal sistem yakınmaları	41
Tablo 4.2. Hastaların gastrointestinal sistem dışı yakınmaları	42
Tablo 4.3. Hastaların başvuru sırasında vücut ağırlığı ve boy persentilleri	43
Tablo 4.4. Hastaların başvuru sırasında boya göre vücut ağırlığına göre dağılımları	44
Tablo 4.5. Hastalarda tanı anında antikor pozitifliği	45
Tablo 4.6. Hastaların ince bağırsak biyopsilerinin histopatolojik incelemelerindeki ek bulgular	48
Tablo 4.7. Hastaların kemik mineral dansitometre bulguları	48
Tablo 4.8. Eşlik eden hastalıkların dağılımı	50
Tablo 4.9. Eşlik eden hastalığı olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri	55
Tablo 4.10. Olguların eşlik eden laboratuvar özellikleri	56

Tablo 4.11. Tanı anında olguların laboratuvar özellikleri	56
Tablo 4.12. Hastaların birinci derece akrabalarına eşlik eden hastalıklar	57

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Glütene duyarlı enteropati olarak da bilinen çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak yatkın bireylerde buğday glütenu, arpa ve çavdar proteinlerinin alımı ile tetiklenen, sık görülen otoimmün bir enteropatidir. Hastalık ince bağırsakta intraepitelyal lenfosit artışı, kript hiperplazisi ve villus atrofisine yol açar. Geçmişte ÇH'nin sadece gastrointestinal sistemle ilgili yakınma ve bulgulara yol açtığı düşünülüyorken şu anda tanı alan yetişkin popülasyonun yarısından fazlası, bağırsak dışı belirtilerle kendini göstermektedir (1). Gastrointestinal sistem dışı belirtilerin, erişkinlere nazaran çocuklarda daha baskın olması beklenebilir (2). Bununla birlikte, yetişkinlerin üçte biri esas olarak otoimmün tiroit hastalığı ve tip 1 diyabetes mellitus olmak üzere, otoimmün romatolojik hastalıklar, otoimmün karaciğer hastalığı ve ÇH ile ilişkili diğer otoimmün hastalıklara sahiptir (3). Bu nedenle hekimlerin ÇH için düşük bir şüphe eşiğine sahip olması gerekmektedir. Çölyak hastalığının immün patogeneziyle ilgili mevcut bilgiler, yeni tanı araçlarının ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için yol gösterici olmuştur. Farklı organlara özgü ve sistemik otoimmün hastalıkların bir arada bulunması sadece ortak bir proinflamatuvar genetik arka planın varlığı ile değil, aynı zamanda kusurlu bir immün cevap ile açıklanabilir (3). Gastrointestinal sistem yakınmalarına ek olarak ÇH, kemik ve cilt tutulumu, anemi, endokrin ve nörolojik bozukluklar dahil olmak üzere çeşitli gastrointestinal sistem dışı komplikasyonlarla da ilişkilidir (4).

Uzun süredir tanı almamış ve/veya tedavi edilmemiş ÇH olan hastalarda, refrakter ÇH, premalign durumlar ve enteropati ile ilişkili T hücre lenfoması gibi çok ciddi komplikasyonlar nadiren görülebilmektedir. Fakat bu durumlar geç tanı konulan veya diyetle uyulmaması nedeniyle uzun süredir aktif ÇH olan hastalarda >100 kat artmış sıklıkta görülmektedir (5,6). Buradan yola çıkılarak ÇH ve ilişkili otoimmün hastalıkların yakınmaları daha erken zamanda dikkate alınarak, oluşabilecek diğer hastalıkların ve komplikasyonların önüne geçilebilecektir.

Otoimmün hastalığı ve/veya ÇH'nin diğer olası komplikasyonları olanlar gibi, yüksek riskli hasta gruplarının taranması hastalığın erken tanı ve tedavisine olanak sağlayacaktır.

Bu alışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi ocuk Gastroenteroloji Bilim Dalında 1 Ocak 2005 ile 30 Aralık 2019 tarihleri arasında tanı konulmuş ölyak hastalarına eşlik eden diğer hastalıkların araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Çölyak hastalığı (ÇH), Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) tarafından, genetik olarak yatkın bireylerde gluten ve ilgili prolaminlerin neden olduğu immün aracılı bir sistemik bozukluk olarak tanımlanmıştır (5). Çölyak hastalığı, dünya çapında sık görülen, ömür boyu süren, kalıtsal bir gıda intoleransı olup, diyetinde prolaminleri tüketen kişilerde görülmektedir. Prolaminler, buğday, arpa ve çavdarda bulunan, glutamin ve prolin bakımından zengin alkolde çözünen proteinlerdir. Glütene karşı immün yanıt, ince bağırsak mukozasında karakteristik lezyonların ortaya çıkışını indükler. Bu lezyonlar; villus atrofi, kript hiperplazisi ve artmış intraepitelyal lenfosit (İEL) sayısıdır.

Çölyak hastalığı, otoimmün bir enteropati olup, geniş bir klinik spektrumu mevcuttur. Hastalık esas olarak ince bağırsağı etkiler fakat klinik belirtileri bağırsakla ilgili veya bağırsak dışı olabilir (6).

Tarihsel süreçte, tanısal nitelik taşıyan antikorların tanımlanması ile ÇH tanısı alan hastaların sayısında bariz bir artış görülmüştür (7). Çölyak hastalığının önceleri nadir bir hastalık olarak Kuzeybatı Avrupa'nın hastalığı olduğu düşünülürken, yapılan çalışmalarla bugün bütün dünyada çok yaygın olduğu saptanmıştır. Farklı toplumlarda ortalama %0,3-1 civarında görüldüğü bilinmektedir.

2.2. Tarihçe

Çölyak hastalığının başlangıcının nerede ve ne zaman olduğu, buğday ve diğer tahılların insanların diyetine girdikten sonra olup olmadığı tam olarak açıklanamamaktadır. Bununla birlikte ÇH'nin ortaya çıkışının, insanların beslenme şeklinin değişmesi ile olduğu ve insanların avcılık ve toplayıcılıktan yerleşik tarım düzenine geçtikten sonra hastalığın tarihsel sürecini tamamladığı düşünülmektedir. Özellikle diyetleri buğdaya dayanan unlu gıdalar ile değişen toplumlarda, giderek artan sıklıkta saptanmaktadır (8, 9).

İlk kez Kapadokya'lı Yunan bilgin Aretaeus M.Ö. birinci yüzyılda yazdığı tıp kitaplarında ÇH'ye benzer bir tablodan bahsetmiştir (10). Hastalığın bugünkü bilinen şekli ile tanımlanması ise 1887-1888'de İngiliz patolog Samuel Gee tarafından yapılmıştır. Samuel Gee'nin yazılarında Kapadokya'lı Yunan bilgin Aretaeus tarafından kullanılan "çölyak diyatezi" teriminine atıfta bulunması ve orijinal Yunancayı okuyabilmesi, onun Aretaus'un takipçisi olduğunu düşündürmektedir. Samuel Gee, bu hastalığın bulgularını ayrıntılı olarak anlatıp, tek tedavinin uygun bir diyet olması gerektiği varsayımında bulunmuştur. Çölyak hastalığı için yaptığı 'her yaşta insanda karşılaşılan bir tür kronik hazımsızlık', 'hasta tedavi edilebiliyorsa diyet yoluyla olmalı' ve 'özellikle bir ila beş yaş arasındaki çocukları etkileme eğiliminde' tespitleri ile Aretaeus'tan yaklaşık bin sekiz yüz yıl sonra bu konudaki ilk önemli ilerlemeyi kaydetmiştir (11). Bu gelişmenin ardından, 2. Dünya Savaşı sırasında ÇH ve glüten arasındaki ilişkiyi bulan, Hollandalı bir çocuk doktoru olan Willem-Karel Dicke olmuştur (12). Willem-Karel Dicke, 1950'de gözlemleriyle hastalığın sebebinin buğday unu olduğunu keşfetmiştir. Bu keşif, çelimsiz ve bağırsak hastalıkları nedeniyle hastaneye yatış öyküleri olan bazı çocukların, 2. Dünya Savaşı'ndaki yiyecek kıtlığı sırasında iyileştiğini fakat tahıl tedarikleri geri geldikten sonra hastalıklarının nüksettiğini gözlemlemesiyle olmuştur (13, 14). Birkaç yıl sonrasında, 1954'te Paulley, steatoresi olan hastalarda bağırsak lezyonlarının histolojik özelliklerini ilk kez tanımlamıştır (15). Çölyak hastalığının bağırsak histolojisi ile tanısal doğrulaması yapılmaya başlanınca, benzer klinik bulguları olan hastalara bağırsak biyopsisi uygulanmaya başlanmıştır. Böylece bunu izleyen zamanda, bağırsak biyopsisi için çeşitli teknikler geliştirilmiş ve bu da ÇH'nin tipik özelliklerinin tanımlanmasına yol açmıştır (13). İshal, aftöz stomatit ve kilo kaybı ile karakterize bir hastalık olan tropikal sprue hastalığı ile benzer bulgular göstermesi nedeni ile önceleri çölyak sprue olarak adlandırılmıştır. Takip eden yıllarda "idiyopatik steatore" ya da "non-tropikal sprue" olarak adlandırılan hastalığın çölyak hastalığının erişkin formu olduğu kanıtlanmıştır (12). Tarihsel olarak birçok farklı adlandırma olmakla birlikte, ilk ortak adlandırma 1970 yılında ÇH şeklinde olmuştur (16).

1983 yılında spesifik antikorunun [anti-endomisyum antikorunu (EMA)] olduğu keşfedilmiştir. Sonrasında anti-gliadin antikorunu (AGA) tanımlanmıştır. Bunu

izleyen süreçte tanı koyulurken antikorların kullanımı yaygınlaşmıştır (13). Daha sonraki çalışmalar, gliadinlerin transglutaminazlar tarafından kullanılabileceğini göstermiştir. Başlangıçta ham gliadin fraksiyonları, maymun yemek borusunun donmuş bölümlerine eklenmiştir ve gliadinin epitel hücrelerinin etrafına bağlandığı ve floresan etiketlerle tespit edilebildiği saptanmıştır (17). Bu testte eklenen gliadinin bağlandığı keratinosit transglutaminazdır (tip 1 transglutaminaz). 1997'de tip 2 transglutaminaz antikorları (anti-TG2, dTG) keşfedilmiştir. Bu keşfe kadar seroloji birinci basamak test olarak kullanılmamıştır. Günümüzde EMA, AGA ve dTG antikorları klinik değerlendirme ve tarama için yaygın olarak kullanılmaktadır (18). En son değerlendirme, spesifik çölyak antikorlarının performansının farklılık gösterdiği şeklindedir. Doku transglutaminaz immünglobulin A (dTG-IgA), test doğruluğu karşılaştırılmasında en yüksek puanı almıştır ve bu nedenle ÇH şüphesi olan çocukların tanısall çalışmasında en uygun birincil test olarak kabul edilir. Yaşa göre normal serum immünglobulin A (IgA) değerlerine sahip kişilerde dTG-IgA'nın yaşa bakılmaksızın başlangıç testi olarak kullanılmasını tavsiye edilir (19). Şu anda ESPGHAN tarafından yayımlanan ve güncellenen kılavuzlar ile ÇH'ye yaklaşımda izlenecek ortak yol belirlenmektedir (19).

2.3. Epidemiyoloji

Çölyak hastalığı, yaşam boyu süren, sık görülen hastalıklardan biridir. Avrupa nüfusunun yaklaşık %1'ini etkiler. Son yıllarda ÇH tanısı alan kişilerin sayısı giderek artmaktadır. Buna rağmen tüm Avrupa ülkelerinde halen yetersiz tanı almaktadır (20). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki sıklığı, birkaç Avrupa ülkesine benzer şekilde %0,71 saptanmıştır (21). Başka bir çalışma ise Amerika Birleşik Devletleri'nde bir toplulukta, serolojik testlere bakılarak, teşhis edilmemiş ÇH sıklığının %1,1 olduğu göstermiştir (22). Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, Çölyak hastalığının dünyanın her yerinde benzer sıklıkta görüldüğüne dikkati çekmektedir (Avrupa ülkeleri, Kuzey ve Güney Amerika, Rusya, Akdeniz ülkeleri, Güney Afrika, Hindistan, İran, Sahra Afrika'sı, Avustralya ve Yeni Zelanda) (23). Pasifik Adaları, Japonya, Güneydoğu Asya ve Doğu Çin hastalığın halen nadir görüldüğü bölgelerdir. Bu durumun, bu bölgelerdeki beslenme

alışkanlıklarının henüz batı tipi diyetle değişmemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (24). Çin'in kuzeyinde ÇH sıklığı ülkenin geri kalanına kıyasla yüksektir (25), bu durum ülkeye bir bütün olarak bakıldığında gözden kaçabilir. Mevcut veriler ülkelerin tümünün durumunu yansıtmadığından, ÇH hakkında daha fazla bilgi edinmek için farklı beslenme alışkanlıkları ve/veya genetik özellikler sergileyen bölgesel alanları tanımak gerekir (26).

Çölyak hastalığı kadınlarda erkeklerden daha sık görülür (1,21). Çocukluk çağında yapılan bir çalışma, kızların erkeklere kıyasla, ÇH'ye yönelik immünolojik süreçleri etkileyen çevresel maruziyetlere karşı daha savunmasız olabileceğini düşündürmüştür (21). Çocuklarla ilgili veriler kısıtlıdır. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmaya göre, ÇH sıklığı 2,5 ila 15 yaş arasındaki çocuklarda %0,3 ila %1,3 arasında değişmektedir (27). Başka bir çalışmada çocuklardaki (0-17 yaş) sıklık %1 olarak bulunmuştur ve cinsiyetlere göre belirgin fark bulunmamıştır (28).

Avrupa ülkeleri arasında ÇH sıklığı açısından büyük farklar gözlenmektedir. ÇH sıklığı Finlandiya'da %2,4, Almanya'da %0,3 ve İtalya'da %0,7 saptanmıştır. Bu farklılıktan çevresel etmenlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (20). Farklı sıklıktaki popülasyonların varlığı diğer çevresel ve genetik faktörlerin ÇH patogeneziye katkıda bulunduğunu göstermektedir. Çölyak hastalığı, düşük miktarlarda gluten tüketen etnik gruplarda sık görülmez fakat diyetle gluten alımını artıran göçmen popülasyonlarda ÇH sıklığı yaklaşık %1'e yükselir (29). Bu da hastalığın görülme sıklığının beslenme ile doğrudan ilişkili olduğunun düşündürür. ÇH sıklığından sorumlu olan çevresel faktörlerin daha fazla araştırılmaya ihtiyacı vardır çünkü bu bilgi yaşam boyu süren bir hastalık olan ÇH'nin, birincil korumasında yarar sağlayabilir.

2.4. Patofizyoloji

Çölyak hastalığı, anahtar genetik unsurların, ilgili otoantikörlerin ve çevresel tetikleyicilerin iyi tanımlanmış olması ile çoğu otoimmün hastalığa göre daha iyi bilinmektedir. ÇH'nin araştırılmasındaki dezavantaj, glutenle ilişkili hastalık geliştirilebilen İrlandalı Kanepe köpeği haricinde, güvenilir ve yeniden üretilebilir bir

hayvan modelinin olmamasıdır (30). Bununla birlikte, insan bağırsak biyolojisi ve immünolojisiyle ilgili yeni teknolojilerin gelişmesi, büyük araştırmalara fırsat yaratmaktadır.

Son yıllarda diğer birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi, ÇH tanısı alanlarda da hızlı bir artış görülmüştür. Bu durum, ÇH'nin genetik olarak risk altındaki kişilerde glutenin hastalığın başlangıcını belirleyen tek anahtar unsur olduğu şeklindeki daha önceki paradigmayı sorgulatmıştır. Son yıllarda sanayileşmiş ülkelerdeki otoimmün hastalıklardaki artış, hijyendeki artış sebebiyle maruz kalınan mikroorganizma çeşitliliğinin azalması ile ilişkilendirilmiştir (31). "Hijyen hipotezi" ile birçok otoimmün hastalığın artan insidansının, patojenlere maruziyeti azaltan yaşam tarzı ve çevresel değişikliklerin bir sonucu olabileceği savunulmuştur. Bağırsak mikrobiyotasının keşfi ile otoimmünitenin tolerans ve immün yanıt arasındaki denge ile belirlendiği saptanınca (32), hijyen hipotezi tekrar sorgulanmaya başlanmıştır.

Otoimmün hastalıklar, genel olarak adaptif immün yanıt bozukluğu sebebiyle ortaya çıkar. T helper 1 (Th1) ve T helper 2 (Th2) yanıtları arasındaki dengesizliğin otoimmün sürecin patogenezinin anahtar unsuru olduğu kabul edilir. Bu süreçlerde mikroorganizmalara çok fazla veya çok az maruz kalmış olup olmadığına bakılmaz (33).

2.4.1. Genetik Faktörler

Çölyak hastalığı diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, güçlü bir kalıtsal yatkınlığa sahiptir. Çalışmalar ikiz eşleri (34) ile birinci ve ikinci derece akrabalar (35) arasında ÇH sıklığının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Farklı çalışmalar ailedeki yüksek tekrardan (~%10-15) ve hastalığın monozigotik ikizler arasındaki yüksek birlikteliğinden (%75-80) bahseder (36).

Glutenin sindirim sistemine alınmasıyla ince bağırsak mukozasında bulunan gliadin peptidleri ile majör doku uyumluluk kompleksi (MHC) II sınıfı insan lökosit antijeni (HLA) moleküllerinin birleşmesi sonucunda klinik bulguların olduğu immünolojik olaylar zinciri başlamaktadır. Bu reaksiyonu en fazla gösteren doku grupları HLA-DQ2 ve DQ8 haplotipleridir. Hastaların %90'ından fazlası HLA-DQ2

haplotipine ve geri kalanlarının çoğu HLA-DQ8'e sahiptir (37). Birinci derece aile üyesinde çölyak hastası olan çocuklarda HLA-DQ2'nin homozigot varlığında, erken başlangıçlı ÇH gelişme riski (%25-30) çok daha yüksektir (38, 39).

HLA sınıf II moleküllerinin, özellikle DQ2 ve DQ8'in, ÇH'nin kalıtımı ile ilgili rolü diğer otoimmün hastalıklarla da ortaktır. HLA tipleri ÇH'ye özgül değildir. HLA-DQ2/HLA-DQ8 genel popülasyonun %25-35'inde pozitif saptanır. Bu HLA uyumlu bireylerin sadece %3'ünde ÇH geliştiği görülmüştür (40). Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) ile ÇH ile ilişkili 100'den fazla HLA ilişkili olmayan gen tanımlanması, oransal bu farkı anlamlandırmaya yardımcı olur (36, 41). Bu ek genlerin, ÇH için genetik risk sağlamadaki rolü ile ilgili bilgilerimiz oldukça sınırlıdır ancak bunlar, hastalık patogenezinde rol oynayan anahtar yolların keşfedilmesine yol açabilir.

Hindistan'da beslenme ile ÇH ilişkisini araştıran bir çalışmada, hastalık sıklığı sırasıyla kuzey kesimde %0,85, kuzeydoğuda %0,46 ve güney kesimde %0,01 saptanmış olup, HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 ekspresyonunu belirleyen genlerin popülasyondaki sıklığı benzer oranlarda bulunmuştur. Ortalama günlük buğday alımı, kuzeydoğu (37 mg) veya güney (25 mg) ile karşılaştırıldığında kuzeyde (455 mg) en yüksek bulunmuş ve bir günlük pirinç tüketim miktarında ise tersi bir model saptanmıştır. Böylece ÇH sıklığının buğday alımı ile ilişkili olduğu ve genetik arka plandaki farklılıkları yansıtmadığı düşünülmüştür (42). Benzer bir bulgu Abadie ve ark. çalışmasında saptanmış ve ÇH ile buğday tüketiminin yaygınlığı arasında önemli bir korelasyon görülmüştür (26).

İki komşu ülke olan Finlandiya ve Rusya'nın benzer buğday tüketim seviyeleri ve karşılaştırılabilir HLA frekansları vardır. Buna rağmen, Finlandiya'da ÇH sıklığı %1,9-2,4 iken (20, 43), komşu Rusya Karelya Cumhuriyeti'nde ÇH sıklığı %0,2 şeklinde, önemli ölçüde daha düşüktür (44). Buğday ve arpanın başlıca temel gıda olduğu Mağrip bölgesinde, Cezayir ve Tunus gibi komşu ülkelerdeki ÇH vaka sayıları arasında dikkate değer bir farklılık vardır. HLA haplotiplerinin benzer sıklığına rağmen (45, 46), Cezayir'de ÇH sıklığı %5,6 şeklinde dünya çapında bildirilen en yüksek değerken (47), Tunus'ta ÇH sıklığı %0,28 ile bildirilen en düşüklerden biri olmaya devam etmektedir (48). Bu gözlemlerin hepsi birlikte, benzer seviyelerde buğday tüketiminin ve benzer HLA ekspresyonuna yatkınlığın,

çarpıcı şekilde farklı ÇH sıklığı ile ilişkilendirilebileceğini gösterir. Bu da çevresel faktörlerin ve diğer genetik risk faktörlerinin ÇH patogenezindeki rolünü vurgulamaktadır (26).

2.4.2. Çölyak Hastalığının Çevresel Bir Tetikleyicisi Olarak; Glüten

Çölyak hastalığının gelişmesinden sorumlu olan başlıca çevresel faktör glütendir. Glüten, tahıl taneleri olan buğday, arpa ve çavdarın prolamin depolama proteinleri için kullanılan terimdir, Latince tutkaldan “glue” gelir. Esnekliği nedeniyle ekmek yapımında tercih edilmektedir (49).

Glüten terimi yalnızca buğdayın alkolde çözünen proteinlerini kapsar. Arpa ve çavdar, aminoasit sekanslarında buğday glütenine çok benzer proteinlere sahip olmasına rağmen, bu tahıllardan glüten elde etmek mümkün değildir. Bununla birlikte, "glüten" terimi ile genellikle çavdar ve arpanın homolog prolaminlerine de atıfta bulunmaktadır (50). Glüten, alkol ve asetik asit içindeki çözünürlüklerine göre sınıflandırılan iki ana protein içerir: gliadinler (monomerik) ve gluteninler (polimerik; protein alt birimlerinin zincirlerini oluşturmak için birbirine disülfür bağları ile bağlı). Tüm gliadin ve glutenin alt birimlerinin çölyak hastaları için zararlı olduğu bildirilmiştir (51).

Glüten proteinleri özellikle iki amino asit bakımından zengindir: prolin ve glutamin. Gliadinler, prolinler ve glutaminler açısından zengin kompleks proteinlerdir. Bu kompleks proteinler bağırsak enzimleri tarafından tamamen sindirilemezler, sindirimleri büyük peptitlerle sonuçlanır (50). Sıçanlarda ve insanlarda in vitro olarak gözlemlenen 33-mer gliadin peptidinin proteolitik direnci, hastalığı olmayan yetişkin sıçanlarda bir perfüzyon protokolü ile in vivo olarak doğrulanmıştır (52). Bu kısmi sindirimin son ürünü, bağırsak geçirgenliğindeki artış ile innate ve adaptif immün sistem yanıtını tetiklemektedir. Bu yanıt potansiyel olarak zararlı mikroorganizmalara maruz kalmanın tetiklediği yanıtı çok benzeyen bir konakçı yanıtını oluşturmaktadır. Bu iki özelliğin, immün sistem aktivasyonu ile gıda antijenine karşı toleransın kırılmasına yol açabileceği düşünülmektedir. İmmün sistem aktivasyonu bir enterik enfeksiyon sırasında da olabilir ancak bu her zaman zorunlu değildir (33).

Çölyak hastalığı olan kişiler, buğdaydaki glüten olmayan proteinlerin bazalarına da yoğun bir immün yanıt geliştirirler (53). Bu glüten olmayan buğday proteinlerinin, ÇH'nin patogenezindeki önemi net değildir ancak bu proteinlerin bir sınıfı, innate immün yanıtta kaynaklanan epitel hücre hasarında ve buğdayla ilişkili başka bir bozukluk olan çölyak dışı glüten duyarlılığında rol oynayabilir (54, 55).

Bebeklerin gıdalar ile tanışılma zamanı tartışmalıdır. Gıda antijenlerine ilk maruziyetin zamanlamasının, immün toleransını etkileyebileceği ve immün toleransa en iyi şekilde ulaşılmasını sağlayan bir maruz kalma süresi olabileceği düşünülmektedir. Bebeklere glüten verilme zamanıyla ÇH riskinin azaltılması arasında bir ilişki olup olmadığını anlamak için yapılan çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmaya, HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 pozitifliği olan ve en az bir tane birinci derece akrabası ÇH olan çocuklar kabul edilmiştir. Bebekler hayatlarının 16.hafta ile 24.haftaları arasındayken, bir gruba glüten diğer gruba plasebo verilmiş, 6. aydan sonra ailelere standart beslenme önerileri ile tamamlayıcı gıdaya geçmeleri önerilmiştir. Çalışma sırasında verilen glüten 100 mg/gün'dür. Bu miktar normal beslenme sırasında olan miktarın çok daha azı olmasına rağmen immünolojik etkinliği olan bir dozdur. Bebeklerin 3 yaşına kadar klinik ve laboratuvar takipleri yapılmış ve 3 yaşındaki değerlendirmede ÇH gelişen çocuk sayısının, glüten grubu ve plasebo grubunda benzer olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, bu randomize çalışma yüksek riskli ailelerden gelen çocuklarda ÇH insidansını azaltma açısından küçük miktarlarda glütene erken maruz kalmanın faydası olmadığını göstermiştir ($p=0,47$) (56). Bununla birlikte, başka bir çalışmada buğday, arpa veya çavdara 0-3 ay arasında veya 7 ay ve daha sonrasında maruz kalınması ile 4-6 ay arasında maruz kalınması karşılaştırıldığında, erken ya da geç karşılaşma artmış ÇH otoimmünitesi ile ilişkilendirilmiştir. Yani buğday, arpa ve çavdar ile hem erken hem de geç ilk karşılaşmanın ÇH otoimmünitesi riskini arttığını düşünülmektedir (57). Bu çalışmada ÇH'nin ortaya çıkışı gösterilememiş olsa da benzer etkinin hastalığı ortaya çıkarabileceği düşünülmektedir. Mevcut Avrupa kılavuzları, bebeğin anne sütüyle beslenirken kademeli olarak küçük miktarlarda glüten verilmesini ve hem erken (<4 ay) hem de geç (>7 ay) glüten verilmesinden kaçınılmasını önermektedir.

Çölyak hastalığı risk faktörü olması için gluten ile tanışma yaşı kadar, glutenin tüketim miktarı da önemlidir. 1980'lerin ortalarında doğan İsveçli çocuklar arasında gluten alımına ilişkin yapılan bir çalışmanın bulguları ÇH tanısı konan çocukların, ÇH geliştirmeyen çocuklara kıyasla daha fazla miktarda gluten içeren yiyeceklerle beslendiğini göstermiştir (58). Yaşamın ilk 5 yılında daha yüksek gluten alımı, hem ÇH otoimmünitesi, hem de ÇH ile ilişkilendirilmiştir. Yaşa ve enerjiye göre ayarlanmış gluten alımı, gluten tüketimindeki her 1 gr/gün (yarım dilim beyaz ekmeğe karşılık gelir) artış için daha yüksek ÇH otoimmünitesi riski ile ilişkili bulunmuştur. Gluten alımında 1 gr/gün kadar küçük bir artış için, ÇH gelişim riskindeki %6 ila %7 artış, klinik olarak önemli görünmektedir. Yani yaşamın ilk 5 yılında daha yüksek gluten alımı, genetik yatkınlığı olan çocuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış ÇH otoimmünitesi ve ÇH riski ile ilişkilendirilmiştir (59).

2.4.3. Gluten Dışındaki Çevresel Faktörler

Çölyak hastalığı için ön koşul olan HLA genlerinin varlığı ve gluten alımı, toplumda yaygın olarak görülmektedir. Fakat ÇH'nin popülasyonun yaklaşık %1'inde görülüyor olması, gluten dışındaki diğer çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasında önemli olduğunu düşündürmektedir. Epidemiyolojik ve immünolojik gözlemler, ÇH patogenezinde ek genetik ve çevresel faktörlerin rolünü desteklemektedir. Benzer seviyelerde buğday tüketimi ve ÇH'ye yatkın HLA moleküllerinin ekspresyonu, ÇH sıklığındaki çarpıcı farklılıklar ile birlikte olabilir (26).

Genetik yatkınlık ve glutene maruz kalmanın yanı sıra, bağırsağın bariyer işlevinin kaybı, gluten tarafından tetiklenen pro-inflamatuar innate immün sistem cevabı, uygunsuz adaptif immün sistem cevabı ve dengesiz bir bağırsak mikrobiyomunun tümü, ÇH otoimmünite tarifinin anahtar bileşenleridir. Virüslerin bağırsak immün homeostazını bozabileceği, oral tolerans kaybını ve diyetteki antijenlere karşı Th1 immün yanıtını başlatabileceği ileri sürülmüştür. Hatta bazı çalışmalar enfekte konakçıdan başarıyla temizlenen reovirüs gibi bir patojenin yine de immünopatolojiyi tetikleyebileceğini ileri sürmektedir (60). Klinik olarak sessiz

norovirüs enfeksiyonlarının, kolit gelişimine yatkınlığı artırması da bu görüşü destekler (61). Belirli bir eşiğin üzerindeki anti-reovirüs antikor titrelerinin varlığı, immün homeostazda uzun süreli değişikliklere neden olan bir öncül virüs-konak etkileşiminin olduğunu düşündürmektedir. Bu hipotez, virüslerin konağın transkripsiyonel programında kalıcı bir iz bırakabileceği kavramıyla uyumludur. Bu sonuçlar reovirüs enfeksiyonunun ÇH başlangıcını tetikleyebileceğini göstermektedir. Mikrobiyotanın patojenik üyeleri gibi tetikleyiciler, reovirüse benzer hastalıklara neden olma özelliklerine sahip olabilirler. Farklı çevresel faktörlerin kombinasyonu ile birlikte muhtemelen sonunda yeterli miktarda Th1, anti-glüten T hücrelerinin villöz atrofi ile kalıcı ÇH'ye neden olacak büyüklükte bir hafıza havuzunun oluşmasına yol açacaktır (60). Gliadin ile yüksek derecedeki aminoasit dizilim benzerlikleri olan adenovirüs tip 12 ve 7, kızamıkçık, insan herpesvirüs 1, hepatit C ve HIV virüsleri ile enfekte olmak da ÇH'ye yatkınlıkta belirleyici rol oynar. Diğer virüslerin tanımlanması ve oral toleransın bozulmasına yol açan virüs-konak etkileşimlerinin temel ortak özelliklerinin belirlenmesi, risk altındaki popülasyonlarda ÇH ve muhtemelen diğer otoimmün bozuklukları önlemek için aşı stratejilerinin tasarlanmasına yardımcı olacaktır (60).

Emzirmenin süresini ve bunun ÇH ile ilişkisini araştıran bir çalışmada, glüten ile ilk karşılaşmadan sonra emzirilmeye devam eden bebekler incelenmiş ve genel analizde dTG antikorlarının gelişme riski artmış olmasına rağmen ÇH riskinin artmadığı bulunmuştur (62). Çölyak hastalığı otoimmünitesi ve ÇH gelişimiyle ilişkili risk faktörleri, HLA-DR3-DQ2, kadın cinsiyet ve ailede ÇH'ye sahip olma olarak saptanmıştır. Annenin eğitim düzeyi, doğum sırasındaki anne yaşı, doğum mevsimi veya hamilelik sırasında sigara kullanımı risk faktörü olarak bulunmamıştır (62).

2.4.4. Lümeden Lamina Propriaya (Parasellüler ve Transsellüler) Glüten Trafığı

Gliadin, intestinal epitel hücrelerinin hücreler arası sıkı bağlantı geçirgenliğini hızlıca ve geçici olarak arttırabilir (41, 50). Bu etki sıkı bağlantıların parçalanmasına neden olarak, parasellüler geçirgenliği artıran bir molekül ailesi olan

zonulin salınımına bağlıdır (63). Gliadin, zonüline bağımlı artmış bağırsak parasellüler geçirgenliğini artırır (64) ayrıca kemokin reseptörü 3'e bağlanarak bağırsak bariyer fonksiyonunu modüle edebilen iki alfa-gliadin motifi belirlenmiştir. Kemokin reseptörü 3'e bağlanmayı takiben epitel arası sıkı bağlantı kompleksinin parçalanmasına neden olan zonulin salımı gösterilmiştir (65).

Normalde enterositlerin bazolateral tarafında eksprese edilen transferrin reseptörü (CD71), ÇH'nin akut fazı sırasında bağırsak epitelinin lüminal tarafında aşırı eksprese edilir. Bu da sekretuar IgA ile kompleks yapmış gliadin peptidlerinin apikalden bazale geriye doğru transferine yol açar (66). Sekretuar IgA-gliadin komplekslerinin bu geriye doğru transferi, gliadin fragmanlarının lizozomal yıkımını engeller ve zararlı gliadin peptidlerinin intestinal lamina propriaya girişine ön ayak olur (66). Böylece bu peptidlerin parasellüler geçişi ile başlatılan intestinal inflamasyon sürer. Glüten immünojenik peptidler kusurlu epiteli geçerek kan dolaşımına ulaşabilir ve bu da inflamatuvar süreci uzatabilir (67).

2.4.5. Doğal (İnnate) İmmün Yanıt

Sekretuar IgA-gliadin kompleksi zararlı gliadin peptidlerinin intestinal mukozaya geçişine yol açarak doğal (innate) immün sistem yanıtını uyarır. Doğal immün sistem yanıtına sekonder gelişen inflamasyon ÇH'nin oluşumunda kritiktir. Doğal immün yanıt dendritik hücreler ve intraepitelyal lenfosit fonksiyonu ile başlamaktadır. İnterlökin (IL)-15 ve interferon- α gibi sitokinler, ÇH patogenezinde başlıca rol oynayan sitokinlerdir (68). Son yapılan çalışmalar, spesifik gliadin peptidlerinin, enterositlerin epitelyal büyüme faktörü ve IL-15'e bağlı proliferasyonunu, yapısal modifikasyonları, veziküler trafik değişiklikleri, sinyalizasyonu-proliferasyonu ve stres/innate immünite aktivasyonunu indükleyebileceğini düşündürmektedir. Bu mukozal olaylar gliadin aracılı zonulin salınımı sonrasında gelişir. Epitel bariyer fonksiyonunun işlevsel bozukluğu sonrasında, “*gliadin-induced*” nötrofil aktive edici ve “*gliadin-induced*” kemoatraktan yüksek seviyelere ulaşır, böylece lamina propriadaki toksik peptidlerin kemokin IL-8 üretimine yol açarak ÇH enteropatisine neden olur.

2.4.6. Adaptif İmmün Yanıt

Seçilmiş glüten peptidleri ile MHC sınıf II HLA DQ2/DQ8-antijenle T hücreleri arasındaki özel etkileşim ÇH patogenezinde önemli bir rol oynar. Glüten peptidlerinin, transglutaminaz 2 tarafından post-translasyon deamidasyonuna bağlı olarak, CD4+T hücre yanıtının artırılmasıyla güçlendirilir. Lamina propriadaki CD4+T hücrelerinin glüten ile teması, stromal hücreler tarafından proinflamatuvar sitokinlerin, metaloproteazların ve keratinosit büyüme faktörünün yapılmasını tetikler. Bu durum, İEL'lerin neden olduğu intestinal epitel hücre ölümüne ikincil olarak kript hiperplazisini ve villöz küntleşmeyi artırır. Kript hiperplazisinin, açıklanan mukozal otoimmün hasara bağlı sürekli doku hasarı ile kök hücrelerin bunu telafi edememesi arasındaki dengesizliğin sonucunda oluştuğu ileri sürülmektedir.

2.4.7. Mikrobiyomların Rolü

Çölyak hastalığı ile mikrobiyom bileşimindeki değişiklik arasında bir ilişki olduğunu gösterilmiştir (69, 70). Bununla birlikte bu ilişkilendirici çalışmalar, mikrobiyota bileşimi ile ÇH patogenezi arasında mutlaka bir nedensellik olduğu anlamına gelmez. Bağırsak mikrobiyotasının bileşimini etkilediği bilinen birçok çevresel faktörün, ÇH'nin gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. HLA-DQ2⁺ ve DQ2⁻ bebekler arasındaki mikrobiyal toplulukları karşılaştıran yeni bir çalışmada bebeklerde, erken mikrobiyota değişiklikleri önerilmiştir (71) ancak kurulan ilişkiden neden sonuç ilişkisi çıkarımı yapmak için büyük ölçekli, longitudinal çalışmalar gereklidir (33).

Batı ülkelerinde ÇH'nin genel prevalans artışı belgelenmiştir ancak bu "salgının" nedenleri belirsizliğini korumaktadır. Epidemiyolojik, klinik ve hayvan çalışmalarının kombinasyonu, yaşamın erken dönemlerinde çok sayıda ortak, patojenik olmayan mikroorganizmalara geniş ölçüde maruz kalmanın ÇH'ye karşı korunma ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Doğum öncesi, doğum sırası ve doğum sonrası çevresel faktörlerin bağırsak ekosistemini güçlü bir şekilde etkileyebileceği düşünülmektedir (32). Bu nedenle, "hijyen hipotezi" kavramı yanıtıcı olabilirken,

"çevreye bağlı bir disbiyoz hipotezi", sağlık ve hastalık arasındaki dengeyi belirleyen konak ile çevresel baskı arasındaki etkileşimi daha iyi yansıtır.

2.5. Klinik Belirtiler ve Sınıflama

Çölyak hastalığının kliniği oldukça farklı ve değişken olabilir. Çölyak hastalığının gastrointestinal sistem (GİS) ve GİS dışı belirtileri, büyük oranda proksimal ince bağırsakta gelişen emilim bozukluğuna bağlıdır. Gastrointestinal sistem bulgularından olan yağlı, alışılmıştan daha sık ve bol miktarda dışkılama ise bu patolojinin en önemli göstergesidir. Süt çocuklarındaki ishal, karın şişliği, iştahsızlık gibi tipik ÇH belirtileri artık giderek daha az görülmektedir. Bunun yanı sıra serolojik testlerin sayesinde çok hafif bulguları olan hastalar bile tanılabilmektedir. Toplum taramaları (22) ile semptomatik olgulardan çok daha fazla sayıda asemptomatik olguların saptanması hastalığın "buz dağı" modeline benzetilmesine sebep olmuştur (72).

Çölyak hastalığında geniş belirti ve bulgu yelpazesi bildirilmiştir. Büyüme geriliği, kilo kaybı ve kronik ishal gibi emilim bozukluğunun bulguları ÇH'ye daha spesifik gibi görünmektedir. Daha az spesifik semptomlar olan, demir eksikliği anemisi, kronik kabızlık, ishal baskın irritabil barsak sendromu (İBS) benzeri semptomlar ve diş mine tabakası bozuklukları olan kişilerde, ÇH riskinin artmış olduğuna dair kanıtlar vardır. Karın ağrısı, dispepsi ve şişkinlik gibi diğer spesifik olmayan gastrointestinal semptomlar için ÇH riskinin artmış olduğuna dair yeterli kanıt yoktur (19). Tekrarlayan veya dirençli demir eksikliği anemisi, hastaların %4,4 ila %44'ünde tek başına başvuru sebebidir. Yeni tanı alan çölyak hastalarının yaklaşık %84'ünde demir eksikliği anemisi mevcuttur (73).

Çölyak hastalığının medyan yaşı 7,5 olarak bildirilmiştir ve olguların yalnızca %7,7'si 2 yaşın altındadır. Daha büyük çocuklarda (>6 yaş) ÇH'nin klasik olmayan semptomlarla ortaya çıkma olasılığı daha yüksek bulunmuştur (74). Çocukların tanıyı geç almasının sebebi, diğer tanılarla karıştırılmaya bağlı olabilir.

ESPGHAN 2012 yılında yayınladığı kılavuzda, daha öncesinde atipik belirti ve bulgular adı altında tanımladığı semptomların (örn.;anemi, nöropati, azalmış kemik yoğunluğu), klasik semptomlardan (örn.;kronik ishal) daha yaygın

görülebilmesi nedeniyle, özellikle semptomlara dayalı klasik ve atipik ÇH arasındaki ayrımın ortadan kaldırılmasını tavsiye etmiştir. Semptomlar GİS ve GİS dışı şeklinde sınıflandırılmaya başlanmıştır. Öncesinde olan sessiz, latent ve potansiyel ÇH tanımları aynı şekilde kullanılmaya devam edilmektedir.

Gastrointestinal sistem belirtileri ile seyreden semptomatik ÇH, daha çok süt çocukları ve küçük çocuklarda yaşamın ilk 6. ila 24. ayları arasında diyetle glüten alımı başladıktan sonra ortaya çıkan, kronik ishal, büyüme geriliği, kusma, karın ağrısı, karın şişliği, iştahsızlık ve malabsorbsiyon bulguları ile karakterize olan formdur. Diyetteki glüten miktarına ve kişinin immünolojik yanıtına göre glüten alımından haftalar ya da aylar içerisinde ortaya çıkabilir. Hastalarda antikor pozitifliği ve ince barsak mukozasındaki ÇH için tipik bulgular mevcuttur. Hastalarda tekrarlayan ishal atakları olabilir, ishal halen en sık görülen bulgudur. Dışkı karakteristik olarak soluk, açık renkli, cıvık ve kötü kokuludur. Kilo alımı ve boy uzaması ise malabsorbsiyon ve/veya iştah azalmasına bağlı olarak, yaşına göre geri kalır. Vitamin D ve kalsiyum eksikliğine bağlı olarak rikets tablosu ortaya çıkabilir. Nörolojik bulguları da olabilen bu çocuklar, emosyonel olarak çekinik, huzursuz ve mutsuz olabilirler.

Gastrointestinal sistem dışı belirtileri ile seyreden semptomatik ÇH, çoğunlukla büyük çocuklar ve erişkinlerde görülür. Boy kısalığı, pubertede gecikme, diş mine tabakası bozuklukları, aftöz stomatit, tedaviye cevap vermeyen demir eksikliği anemisi, osteoporoz veya osteopenik kemik hastalıkları, kronik artrit, kardiyomyopati, karaciğer testlerinde bozukluk ve nörolojik bozukluklar ile karakterizedir. Tekrarlayan karın ağrısı, bulantı, kusma, şişkinlik gibi İBS'yi düşündüren dispeptik yakınmalar, gastroözefageal reflü ve kabızlık gibi atipik intestinal yakınmalar da bu form içinde değerlendirilmektedir (75, 76). Dermatitis herpetiformis ise daha çok genç erişkinlerde görülen ve ÇH'nin dermatolojik eşdeğeri olan, ekstremitelerde, kalçada, yüzde, boyunda ve gövdede makülopapüler döküntülerle seyreden bir tablodur. İmmünolojik aracılıklı başka deri bulgularının (linear IgA dermatozu, ürtiker, herediter anjionörotik ödem, kutanöz vaskülit, psöriazis, eritema nodozum, vitiligo, alopesi areata gibi) yanı sıra mikronütrient yetersizliği (demir, çinko, vitamin B12, folik asit) ile ilgili mukokutanöz bulgular da ÇH'de görülür. Atipik bulguları ve yakınmaları olan bireylerin çoğunda

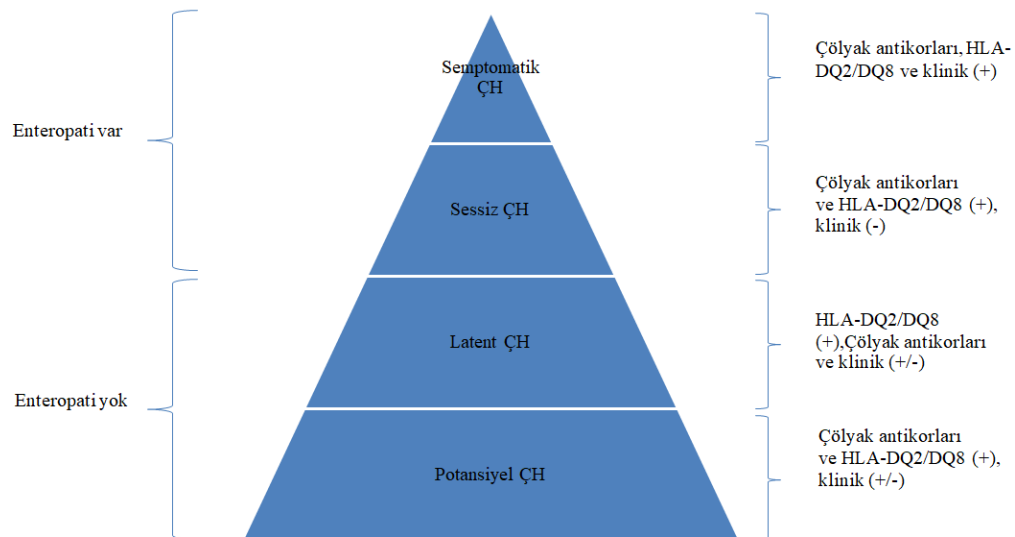
gastrointestinal belirtiler yoktur. Açıklanamayan demir eksikliği olan erişkinlerde ÇH, çocuklardan daha yüksek sıklıkta saptanmıştır (77). Demir eksikliği, anemi ile birlikte olabilir veya henüz anemi gelişmemiştir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte gliadin peptidlerine karşı farklı immün yanıtların oluşması ve bu tip reaksiyonların daha da artması, otoimmünitenin belirgin ön planda olduğu tiroidit ve nöropati gibi klinik tablolara yol açmaktadır. Semptomatik ÇH'de çölyak antikorlarının pozitif olmasına ek olarak ince bağırsak histopatolojisi de ÇH için tipiktir.

Sessiz (asemptomatik) ÇH, yakınmaları olmayan bireylerin ÇH için tipik serolojik ve histolojik bulguların olması şeklinde tanımlanmaktadır. Bu hasta grubu taramalarda serolojik pozitifliğin saptanmasını takiben yapılan değerlendirmeler ile tanı alır. Özellikle risk gruplarında (tip 1 diyabetes mellitus, selektif IgA eksikliği, Down sendromu, Turner veya Williams sendromu) ve ÇH tanılı hastaların birinci derece akrabalarında sık olduğu bildirilmiştir (78).

Gizli (latent) ÇH, uyumlu HLA varlığı olan kişilerde, gluten tüketirken ince bağırsak mukozası normal olduğu bilinen fakat hayatının ilerleyen bir zamanında ince barsak mukozasında ÇH'ye özgü patolojinin geliştiği ve patolojinin glutensiz diyetle düzeldiği hastalar için kullanılmaktadır. Gluten içeren besinleri tükettiği süreçte yakınmaları olabilir veya olmayabilir, ÇH'ye özgü antikor pozitifleşmesi olabilir ya da olmayabilir.

Potansiyel ÇH, ÇH'ye özgü antikorların ve uyumlu HLA'nın varlığında hastalarda klinik belirtilerinin olması ya da olmaması durumunda duodenal biyopsilerde histolojik anormalliklerin olmaması olarak tanımlanır ve ÇH riski taşımaları nedeniyle düzenli takibi önemlidir (78).

Şekil 2.1. Çölyak buzdağı (Klinik sınıflama)



Tablo 2.1. Gastrointestinal belirtiler

Gastrointestinal Belirtiler	
Erken Başlangıç	Geç Başlangıç
• Kronik ishal ve yağlı dışkılama	• İshal veya cıvık dışkılama
• İştahsızlık	• Bulantı ve kusma
• Kilo alamama	• Karında rahatsızlık/Şişkinlik
• Karın şişliği	• Tekrarlayan karın ağrısı
• Cilt altı yağ dokusu kaybı	• Kilo kaybı
• Apati	• Kabızlık

Tablo 2.2. Gastrointestinal sistem dışı belirtiler

Gastrointestinal Sistem Dışı Belirtiler	
Kas ve İskelet Sistemi Belirtileri	Hematolojik Sistem Belirtileri
• Kısa boy	• Anemi (demir, folat, B12 eksikliği)
• Rikets	• Lökopeni
• Osteoporoz	• Trombositopeni
• Artrit/Artralji	• Vitamin E eksikliği
• Miyopati	
Mukoza ve Deri Belirtileri	Üreme Sistemi Belirtileri
• Dermatitis herpetiformis	• Gecikmiş ergenlik
• Tekrarlayan aftöz stomatit	• Adet düzensizlikleri ve amenore
• Diş mine tabakası sorunları	• Tekrarlayan düşükler/İnfertilite
Nörolojik-Psikiyatrik Belirtiler	
• Serebral kalsifikasyonla birlikte olan epilepsi	
• Serebellar ataksi	
• Periferik nöropati	

• Baş ağrısı	
• Anksiyete, depresyon, demans, şizofreni, dikkat eksikliği, algı bozuklukları	
Diğer Belirtiler	
• Karaciğer enzimlerinde yükseklik	• Saç dökülmesi
• Kronik hepatit	• Yorgunluk
• Açıklanamayan kilo kaybı	• İntestinal lenfoma

ESPGHAN 2020 Kılavuzu'na göre çocuklarda ve ergenlerde Tablo 2.3.'te gösterilen yakınma, bulgu ve/veya koşullar olması halinde ÇH açısından değerlendirilmesi önerilir.

Tablo 2.3. Çölyak hastalığı araştırılması önerilen yakınma, bulgu ve ilişkili koşullar

Gastrointestinal	Kronik ve intermittent ishal* Klasik tedaviye cevap vermeyen kronik kabızlık Kronik karın ağrısı Karında şişkinlik* Tekrarlayan bulantı, tekrarlayan kusma
Ekstraintestinal Bulgular	Kilo kaybı, büyüme geriliği/boy kısalığı* Pubertede gecikme, amenore İrritabilite, kronik yorgunluk Nöropati Artrit/Artralji Kronik demir eksikliği anemisi Azalmış kemik mineralizasyonu (ostepoeni/osteoporoz), tekrarlayan kırıklar Tekrarlayan aftöz stomatit Dermatitis herpatiformis Diş mine tabakası bozuklukları Anormal karaciğer testleri

Eşlik eden diğer hastalıklar ve sendromlar	Birinci derece akrabalarında ÇH olanlar Otoimmün durumlar: Tip 1 DM, tiroit hastalığı, karaciğer hastalığı Down sendromu, Turner sendromu Williams-Beuren sendromu Selektif IgA eksikliği
--	--

*Sık başvuru sebepleri.

(ÇH: Çölyak hastalığı, DM: Diabetes mellitus, IgA: İmmünglobulin A)

Toplumda sıklığı artmakta olan ve ÇH riskinin artmış saptandığı otoimmün hastalıkların tahmini sıklığı Tablo 2.4.'de gösterilmiştir (5, 79, 80).

Tablo 2.4. Çölyak hastalığı riski saptanan otoimmün hastalıklar*

Çölyak hastalığına eşlik eden durumlar	Hastalara yaşam boyu eşlik eden tahmini çölyak hastalığı sıklığı
Tip 1 Diyabetes Mellitus	>%8
Selektif IgA eksikliği	%1,7-7,7
Down sendromu	%5-12
William's sendromu	%8,2
Turner sendromu	%4,1-8,1
Otoimmün tiroit hastalığı	%15
Otoimmün karaciğer hastalığı	%12-13
Dermatitis herpetiformis	%75
Çölyak hastasının akrabalarında; Birinci derece akrabalar	~%10
HLA-uyumlu kardeş	~%30-40
Monozigotik ikiz	~%70

*Tablo BSPGHAN (81) ve ESPGHAN (19) kılavuzlarından uyarlanmıştır.

Çölyak hastalığına eşlik eden ve daha az görülen diğer hastalıklar ve bazı sendromlar klinik değerlendirmede unutulmamalıdır. Kişiler bu değerlendirmeler sonrasında izlem gerektiren sessiz, latent ve potansiyel ÇH tanısı alabilirler. Yüksek riskli gruplara belli aralıklarla ÇH taraması önerilir. Tarama yapılması gereken gruplar şunlardır:

- Çölyak hastalığı tanısı alanların birinci derece akrabaları
- Otoimmün tiroidit
- Tip 1 diyabetes mellitus
- Down sendromu
- Turner sendromu
- Williams sendromu
- Selektif IgA eksikliği

Çölyak hastalığı değerlendirmesi için akılda tutulması gereken diğer hastalıklar şu şekildedir:

- İntrakraniyal kalsifikasyonlu epilepsi
- Serebellar ataksi
- IgA nefropatisi
- Hiposplenizm
- Pankreatit
- Üreme sistemi bozuklukları
- Atrofik glossit
- İdiyopatik pulmoner hemosiderozis
- Evans sendromu
- Depresyon

2.6. Tanı

Çölyak hastalığının önemi; semptomlarının çok geniş bir yelpazede seyretmesi, büyük bir bölümünün tanı almaması, her yaşta ortaya çıkmakla birlikte özellikle büyüme döneminde görülmesi ve eğer tanı konulmazsa önemli sağlık sorunlarına ve bununla doğru orantılı gelişen ekonomik, psikolojik ve sosyal kayıplara neden olmasıdır (27, 82). Hastalığın GİS dışı bulgularla seyreden ya da

linik belirti göstermeyen formları adölesan ve yetişkin dönemde daha fazla görülmektedir (36, 37). Gastrointestinal sistem dışı yakınma ve bulguların varlığında tanının akla gelmemesi nedeniyle başka hastalıkların düşünülmesi, gereksiz araştırmalar ve tedavilerin yapılmasına yol açmaktadır. Bu nedenle erken tanı ve tedavi, ciddi komplikasyonların azaltılması ve önlenmesinde çok önemlidir.

Serolojik incelemeler, yüksek duyarlılık ve özgüllüğü nedeni ile ÇH tanısında kullanılmaktadır. Günümüze kadar hastalığın tanı sürecinde AGA, EMA, dTG ve birlikte serum IgA düzeyi kullanılmıştır (Tablo 2.5.).

Tablo 2.5. Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testler

Serolojik Testler		Yöntem
Anti gliadin Antikor (AGA)	IgA/IgG	ELISA
Antiendomisyum Antikor (EMA)	IgA/IgG	IFA, ELISA
Antiretikülin Antikor (ARA)	IgA/IgG	IFA
Doku Transglutaminaz Antikor (dTG)	IgA/IgG	ELISA, İKY
Deamide gliadin peptid (DGP) antikor	IgA/IgG	ELISA

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay, IgA: İmmünglobulin A IgG: İmmünglobulin G, IFA: Immunofluorescence Assay, İKY: İmmünokromatografik yöntem

Anti-gliadin antikor IgA ve immünglobulin G (IgG) günümüzde düşük duyarlılık ve özgüllükleri nedeniyle tanı ve takip sürecinde kullanılmamaktadır. Serolojik testlerin özgüllük ve duyarlılıkları Tablo 2.6.'da gösterilmiştir.

Tablo 2.6. Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testlerin güvenilirliği (83)

ÇH antikorları	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
AGA IgG	80	80
AGA IgA	80	85
EMA IgA	90	98
dTG IgA	95	96
DGP IgA	88	90
DGP IgG	80	98

Anti-endomisyum antikorunu, maymun primat özofagusunun ya da insan umbilikal kordunun substrat olarak kullanıldığı bir immünfloresan testtir. Tetkikin pahalı olması, yorumlanmasının uzmanlık getirmesi ve yorumlayan kişiye göre farklı sonuçların elde edilebilmesi kullanımını kısıtlamaktadır. Doku glutaminaz antikorlarının ölçümü, yüksek duyarlılık ve yüksek negatif tahmini değeri nedeniyle ayrıca EMA ölçümünden daha ucuz olması sebebiyle birinci basamak testi olarak kullanılmaktadır. İmmünglobulin A eksikliği olan hastalar dTG-IgA veya EMA-IgA antikorları üretmediğinden, testler yanlış sonuç verebilir. Bu nedenle ilk seroloji ölçümü ile birlikte serum total IgA konsantrasyonu ölçülmelidir. IgA eksikliği olan hastalar için dTG, EMA-IgG testleri kullanılmalıdır.

Çölyak hastalığı tanısı günümüzde ESPGHAN önerileri doğrultusunda konulmaktadır (5, 19). ÇH ömür boyu değişmeyecek ve tedavisi ömür boyu sürecek bir hastalık olması nedeniyle, tanı kesin olmalıdır. Çölyak hastalığının geniş klinik spektrumunun tanınması, son on yılda meydana gelmiştir. Her yaşta ve çeşitli belirti ve bulgularla ortaya çıkan yaygın bir hastalık olduğunun anlaşılması sonrasında 2012 yılında ESPGHAN ÇH çalışma grubu, ÇH tanı kılavuzunu revize etti (5). En son güncellenen 2020 tarihli tanı algoritması Şekil 2.2.'de görülmektedir. Çölyak hastalığının tanısı ve takibi, kapsamlı ÇH bilgisine sahip bir pediatrik gastroenterolog veya çocuk doktoru tarafından yapılmalıdır.

Çölyak hastalığı araştırılırken ilk aşamada serolojik testler yapılarak pozitif antikor aranmalıdır. Üç spesifik çölyak antikorunun (dTG-IgA, EMA-IgA, DGP-IgA), performansları farklıdır. dTG-IgA, test doğruluğunun karşılaştırılmasında en yüksek puanı almıştır ve bu nedenle ÇH şüphesi olan çocukların tanısında en uygun birincil test olarak kabul edilir. Yaşa göre normal serum IgA değerlerine sahip kişilerde, dTG-IgA'nın başlangıç testi olarak kullanılmasını tavsiye edilir. dTG-IgA'nın düzeyi yaşa bağlı değişim göstermez, yaştan bağımsız değerlendirilir (19). Yapılan bir çalışmada tek başına dTG-IgA testi ile dTG-IgA ve EMA testi kullanılarak duyarlılık karşılaştırılmış ve tek başına dTG daha duyarlı bulunmuştur (84). Mevcut kanıtlarla, dTG-IgA testine DGP-IgA veya AGA-IgA testinin eklenmesinin düşük total IgA'ya sahip hastaların dışında nadiren duyarlılığı artırdığı görülür. Özellikle 4 yaşın altındaki çocuklarda, izole DGP veya AGA pozitifliği, yaygın görülen geçici bir fenomen olduğundan özgüllük önemli ölçüde azalır. Bu

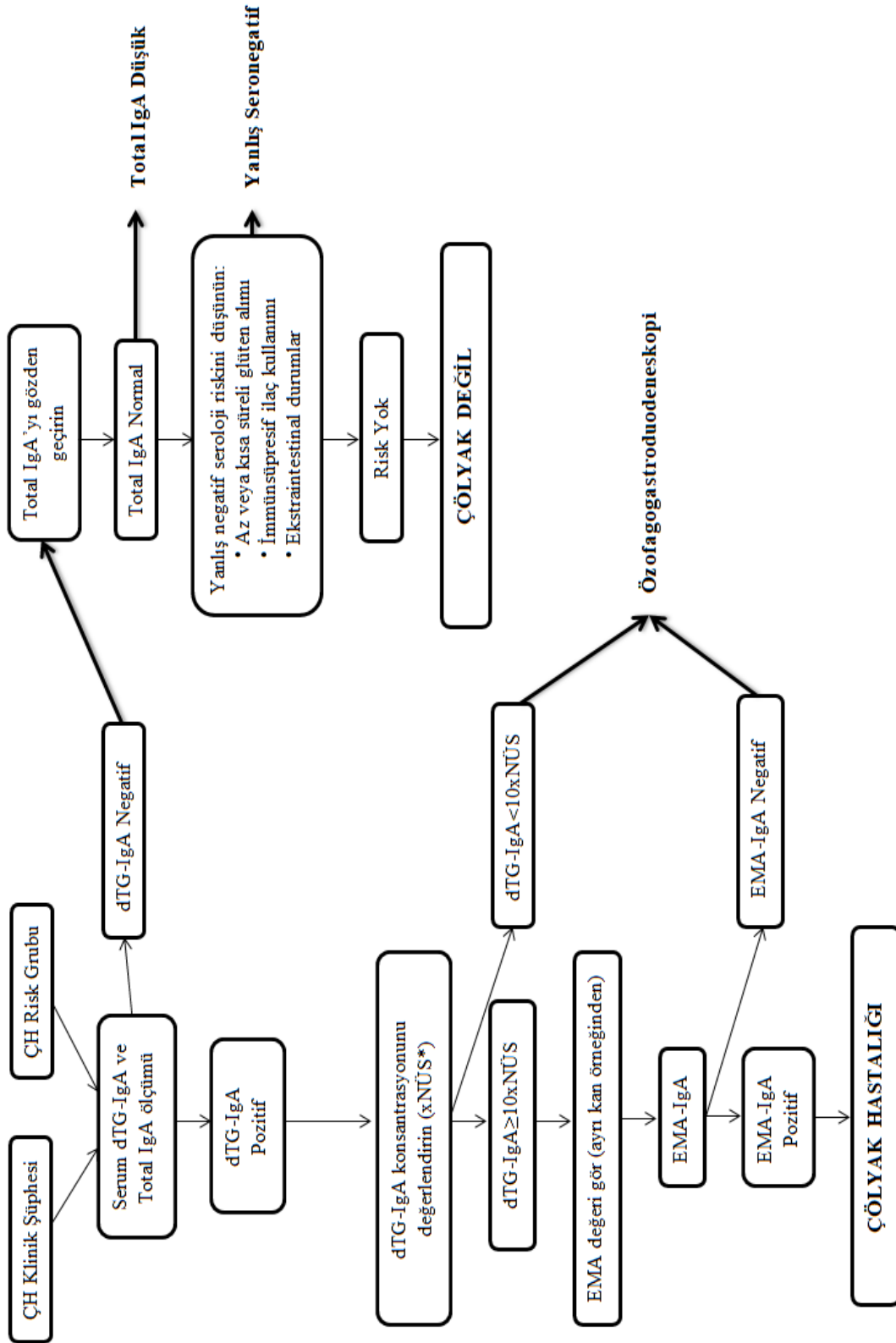
nedenle ÇH şüphesi olan çocuklarda başlangıç taraması olarak total IgA ve dTG-IgA için test yapılmasını önerilir. Total IgA konsantrasyonları düşük olan hastalarda ikinci adım olarak IgG bazlı bir test (DGP, EMA veya dTG) yapılmalıdır. Klinik pratikte tarama olarak EMA, DGP veya AGA antikorlarının (IgA ve IgG) test edilmesi önerilmez (19). dTG-IgA pozitif olan hastalarda, biyopsiler ÇH tanısı için uygunsa veya yüksek serum dTG-IgA ve EMA-IgA pozitifliği varsa, HLA tiplendirmesinin gerekli olmadığına karar verilmiştir. Buradaki dTG-IgA yüksekliğinin, normalin üst sınırının (NÜS) 10 katından yüksek olması kabul edilmiştir. Bir hastanın HLA-DQ2 ve DQ8 testi negatifse, ÇH riski çok düşüktür. HLA-DQ2 ve DQ8 pozitifliği ise tanıyı doğrulamaz (19).

2012 kılavuzunun ana mesajlarından biri, biyopsi olmaksızın ÇH tanısının konulabileceğidir. Çölyak enteropatisi (Marsh 2 veya Marsh 3 değişiklikleri) olan hastalarda, serumda çok yüksek çölyak otoantikor seviyeleri neredeyse değişmez bir şekilde mevcut olduğu için bu karara varılmıştır. Biyopsisiz tanı yaklaşımı için 2020 yılındaki revizyon ile, aşağıdaki kriterlerin tümü yerine getirilmelidir (19):

- 1) Çölyak hastalığını destekleyen semptomların varlığı (özellikle emilim bozukluğu)
- 2) Tip-2 doku transglütaminaz IgA antikorlarının ≥ 10 katı NÜS serum seviyeleri
- 3) İkinci bir serum örneğinde pozitif endomisyel antikorlar (EMA-IgA)
- 4) Çölyak hastalığı HLA risk allellerinin (DQ2 ve/veya DQ8) pozitifliği
- 5) İnce bağırsak biyopsisi yapılmadan tanı konulması, yalnızca tanıyı anlayan ve glütensiz diyet yapmayı kabul eden hastalarda/ebeveynlerde düşünülmelidir.

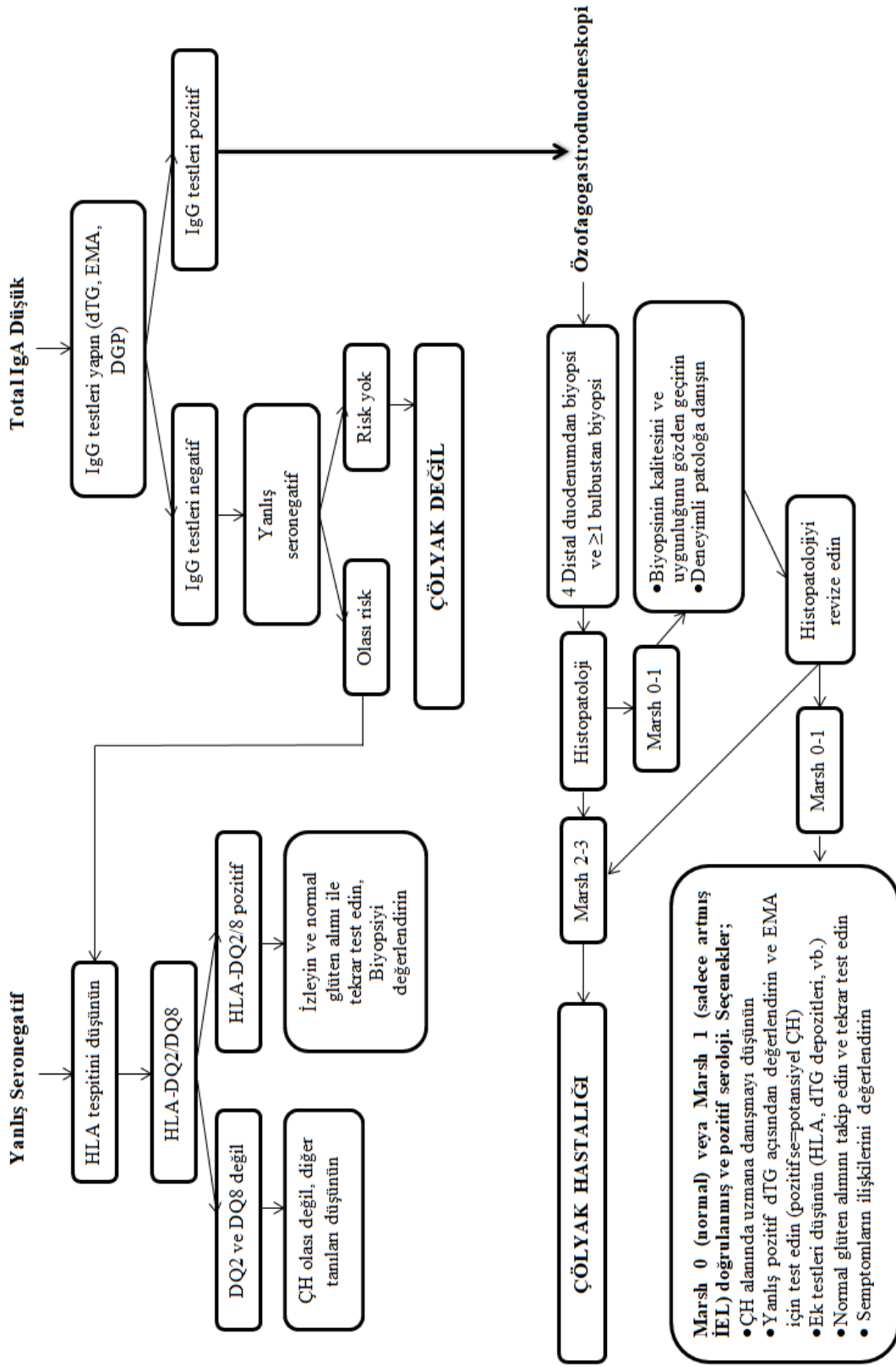
DTG $\geq 10 \times$ NÜS olan çocuklarda ebeveyn/hasta biyopsisiz yaklaşımı kabul ettiğinde, ÇH tanısının ikinci bir kan örneğinde pozitif bir EMA-IgA testi ile doğrulanmasını önerilir. Normal histopatolojisi olan çocuklarda yüksek dTG-IgA ($\geq 10 \times$ NÜS) sonuçları nadirdir. Yine de yüksek dTG-IgA ($\geq 10 \times$ NÜS) olan bir kişide pozitif bir EMA-IgA sonucu, yanlış pozitif sonuçların oranını daha da azaltacaktır (19).

Şekil 2.2. Çölyak hastalığı tanı algoritması



*Normalin üst sınırı

Şekil 2.2. Çölyak hastalığı tanı algoritması (devamı)



Çölyak hastalığı tanısı için biyopsili üst endoskopi ihmal edilirse, ilgili tanıların gözden kaçtığını destekleyen hiçbir kanıt yoktur. Yine de biyopsi ile üst endoskopiye ihmal etme kararının, diğer patolojileri veya tanıları akılda tutulup, gözden geçirilerek alınması önerilir (19). Son çalışmalar ÇH tanısı koymaya yönelik biyopsi gerektirmeyen yaklaşımın asemptomatik çocuklarda uygulanabileceğini göstermektedir ancak asemptomatik çocukların tanı doğruluğu açısından yüksek dTG-IgA'sının ($\geq 10 \times \text{NÜS}$) pozitif prediktif değeri, semptomatik çocuklardan daha düşük olabilir. Bu durumun karar verme sürecinde dikkate alınması gerekir. Tanısal ince bağırsak biyopsisi yapıp yapmama kararı ebeveyn(ler) ile ve uygunsa çocuk ile birlikte ortak verilmelidir (19).

Tanıda kaçak olması sebepleri (85);

- Hastalar değerlendirmeden önce diyetlerini kendi kendilerine kısıtlayabilirler. Bu yanlış negatif testlere yol açabilir. Ebeveynlere ve çocuklara, serolojik test ve biyopsi öncesinde en az altı hafta boyunca glüten içeren bir diyet (günde en az 10 gr glüten (≥ 2 dilim ekmek)) devam etmeleri hatırlatılmalıdır.

- HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 doku tiplmesi negatif olan hastalar dışında, serolojik negatif test ÇH'yi tamamen ortadan kaldırmaz çünkü hastalık daha sonra ortaya çıkabilir.

- IgA eksikliği olan çocuklarda dTG-IgA testi yardımcı olmayacaktır. Daha az spesifik olmasına rağmen dTg-IgG testi yapılmalıdır.

- Semptomların diğer potansiyel ayırıcı tanımlarla kesişmesi, özellikle çölyak dışı glüten duyarlılığı ve buğday alerjisinde kafa karışıklığına yol açabilir. Her iki durumda da ÇH'nin aksine, buğday uzun vadede sekel bırakmaksızın diyetten yeniden dahil edilebilir (86).

Çölyak dışı glüten duyarlılığı: Bilinen bir etiyolojisi yoktur. Glüten alımıyla ilişkili ÇH'ye benzer GİS ve GİS dışı yakınma ve bulgulara sahiptir. Yakınmalar genellikle doza bağlıdır. Seropozitiflik ve biyopside enteropati yoktur. Glütene diyetten çıkarılması yakınmaları hafifletir.

Buğday alerjisi: IgE aracılı bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Genellikle alerjenle karşılaştıktan dakikalar ila saatler içinde ortaya çıkar. Sindirim, solunum ve/veya deri semptomları ile kendini gösterir. Klinikte, ürtikerden şiddetli anafilaksiye kadar değişken bir tablo olabilir. Buğday proteinlerinden kesin olarak

kaçınılmalıdır. Acil durum yönetimi immünglobulin E aracılı gıda alerjisine göre yapılmalıdır. Buğday alerjisi genellikle yetişkinlerde devam eder ancak çocuklarda geçici olabilir. Buğdayın kontrollü bir şekilde yeniden verilmesi, pediatrik alerji uzmanının tavsiyesi ile düşünülebilir.

2.7. Patoloji

Çölyak lezyonlarının dinamik gelişim paternine ve hafif lezyonlu ÇH vakalarında sık görülen bulgulara dayanarak, Marsh dört aşamalı bir derecelendirme önermiştir (87):

- 1) Artmış sayıda İEL'ler ile karakterize normal mukozal yapı, tip 1. infiltratif lezyonlar
- 2) Villöz düzleşme olmaksızın kript derinliğinde bir artış ile karakterize tip 2 hiperplastik lezyonlar
- 3) Villöz atrofi ve kript hiperplazisi ile karakterize tip 3 yıkıcı lezyonlar
- 4) Normal kript yüksekliği ve İEL sayısı, villöz atrofi ile karakterize tip 4 hipoplastik lezyonlar

Oberhuber ve ark. (88) daha sonra, Marsh sınıflandırmasına dayanan yeni bir standartlaştırılmış rapor şeması önerdi. Burada tip 3, sırasıyla hafif villöz düzleşme, belirgin villöz düzleşme ve tamamen düz mukoza ile karakterize edilen 3a, 3b ve 3c'ye bölündü. Şu anda ÇH'li hastaların bağırsak lezyonlarını değerlendirmek için, Oberhuber ve ark. tarafından modifiye edildiği şekliyle Marsh sınıflandırması, çoğu patoloğ tarafından hem tanı, hem de glutensiz diyetten sonra lezyonların gerilemesini değerlendirmek için kullanılmaktadır (89). İnce bağırsaktaki histopatolojik lezyonların derecelendirilmesi, değerlendiren kişiye göre değişkenlik gösterebilir. Bu da histopatolojinin, tanı için tek standart referans olarak hizmet edemeyeceğini göstermektedir. Uygun patolojik değerlendirme için gluten içeren bir diyet alırken, histoloji değerlendirmesi için distal duodenumdan en az 4 ve duodenal bulbustan en az 1 biyopsi alınmalıdır. Biyopsilerin okunması, uygun şekilde alınan ve muhafaza edilen biyopsiler üzerinde yapılmalıdır. Villus/kript oranı <2 olanlar, mukozal lezyonları gösterir. dTG-IgA sonuçları ile histopatoloji arasında uyumsuz sonuçların olması durumunda, biyopsilerin yeniden kesilmesi ve/veya deneyimli bir patoloğdan ikinci görüş alınması istenmelidir (19).

Potansiyel ÇH tanımı, pozitif dTG-IgA ve EMA olanlarda, ince bağırsakta küçük histolojik değişiklikleri olan ya da hiç histolojik değişiklik olmayan kişilerin tarifi için kullanılır. Biyopsiden önce düşük glüten alımı yanlış teşhise neden olabileceği için, potansiyel ÇH tanısı koymadan önce diyetin glüten içeriğini ve biyopsilerin doğruluğunun kontrol edilmesi önerilir. Potansiyel ÇH tanısı doğrulanırsa potansiyel ÇH'nin, villöz atrofiye olası evrimi izlemek için klinik ve laboratuvar takibi gerekir. Takip için, hastayı ÇH konusunda uzman üçüncü basamak bakım merkezlerine sevk etmek önemlidir (19).

2.8. Tedavi

Beslenme eksikliklerini, metabolik kemik hastalıklarını ve obstetrik komplikasyonları önlemek ve maligniteden ölümleri azaltmak için erken tanı ve tedavi gereklidir (75).

Glütensiz diyetle uyum, tedavinin temel taşıdır. Tanı kesinleştikten sonra glütensiz diyetle başlanmalıdır. Glütensiz diyet yaşam boyu gerekli olacaktır ve ilk yıl 3-6 aylık aralıklarla daha sonra yılda bir izlenerek düzenli pediatrik diyet desteği gerekecektir. Diyetle uyum ile ilgili sorunlar, çocuğun ve ailenin hastalık hakkında eğitilmesiyle aşılabılır. Glütensiz diyetle başladıktan sonraki 12 ay içinde serolojisi negatifleşmeyen çocukları belirlemek ve diyet uyumunu arttırmak için pediatrikler ve diyetisyenler tarafından birlikte bir yaklaşım geliştirilmelidir (81). Diyetle uyum hem yetişkinler hem de çocuklar için yaşam kalitesini iyileştirir ancak ergen popülasyondaki uyum sorunları nedeniyle, ergenlerdeki bulgularda tutarsızlık görülebilir. Uyumun yetersizliği; ileri yaşta tanı alma, ergenlik, sosyal izolasyon, glütensiz diyetin daha az lezzetli olması, başlangıç semptomlarının olmaması ve diyet ile semptomların kaybolmaması ile ilişkilendirilmiştir (90). Çölyak hastalarının birinci derece akrabaları, Down sendromu, tip 1 diyabetes mellitus hastaları gibi taramayla tanı alan asemptomatik hastalarda diyetle uyum klinik semptomu olan hastalara göre daha zordur. Ayrıca taramadan sonra saptanan tedavi edilmemiş ÇH'li hastaların klinik olarak ÇH tanısı konmuş hastalarla aynı uzun vadeli komplikasyon riskine sahip olup olmadığı bilinmemektedir (91).

Bazı ÇH hastalarının yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde glüten için tolerans geliştirebileceği görülmüştür (92, 93). Bunun genetik özelliklerle, özellikle DQ2

veya DQ8'den farklı HLA genotipleriyle ilişkilendirilebileceği düşünülmüştür (94). Tüm yaşamları boyunca glutensiz diyetle ihtiyaç duymayan hastaları belirlemek için toleransın yeniden kazanılmasında yer alan mekanizmalar hakkında daha fazla bilgi gereklidir. Tüm bu yönleri aydınlatmak için epidemiyologlar ve klinisyenler arasında işbirliğine dayalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.8.1. Glütensiz Yiyecekler İçin Glüten Eşiği

Glüten eşiği yapısı gereği glutensiz gıdalar için (20 ppm gluten) ve glutensiz hale getirilen gıdalar (200 ppm gluten) (buğday nişastası bazlı ürünler) için farklı seviyeler kabul edilmiştir. Buradaki en önemli sorun, bu standardın bir gıda maddesinin içerdiği miktara atıfta bulunması ancak ona duyarlı bir kişinin alabileceği yiyecek miktarına atıfta bulunmamasıdır (91). Hastalar için güvenli gluten eşiğini belirlemek için yapılan çalışmalar, hastaların çoğunun günde 50 mg'dan daha az gluten tüketmesi gerektiğini göstermiştir (95). Gluten alımına yönelik tolerans eşiğinin, farklı ÇH hastaları arasında ne ölçüde değiştiği henüz bilinmemektedir. Ayrıca, belirli bir hastada zamanla sabit olup olmadığı veya yalnızca yaştaki bir değişiklik veya diğer çevresel faktörlerin etkisiyle zaman içinde değişip değişmediği henüz net değildir. Bu mekanizmaları aydınlatmak ve farklı genetik yapıya sahip hastalarda ve farklı yaşlarda gluten tolerans eşiğini belirlemek için yeni çalışmalar yapılmalıdır.

2.8.2. Yulaf Toksisitesi

Glütensiz diyet derken, neredeyse yarım yüzyılı aşkın süredir olduğu gibi buğday, arpa ve çavdar içermeyen katı bir diyetten söz edilir. Genel olarak, yulaf hem yetişkinler hem de ÇH'li çocuklar için güvenlidir. Glütensiz diyetle yulaf tüketimiyle ilgili endişe, hasat ve öğütme işlemi sırasında yulafın glutenle kirlenebilmesidir (96). Diyetle yulaf eklemek, glutensiz diyetle uyum tam ise denenebilir. Böylece olası ters reaksiyonlar sıkı bir klinik takip ile kolayca tespit edilebilir. Ayrıca yulaf çeşitlerinin immünojen etkileri ve toksisiteleri farklıdır (97). Bu farklılıkları değerlendirmek için daha ileri çalışmalar gereklidir. Çölyak hastaları

için güvenli ticari kontamine olmayan yulaf elde etmeye yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.8.3. Çölyak Hastaları İçin Yeni Gıdaların Geliştirilmesi

Glüten, çok sayıda immünojenik peptit içeren karmaşık bir protein karışımıdır. Pek çok buğday çeşidi vardır ve bunlar hastalar için eşit derecede toksik değildir. Büyük ölçekli genomik/proteomik buğday araştırmaları, buğday glüten genleri ve proteinlerinin genetik ve alelik çeşitliliğini aydınlatacaktır. Alternatif stratejiler, özellikle ÇH-toksik epitoplara içeren glüten genlerini susturmak için RNA müdahalesinin uygulanması ve kanıtlanmış düşük ÇH-toksitesine sahip diploid buğday türlerinden heksaploidlerin oluşturulmasını içerir (98). Bu, daha güvenli buğday türlerinin üretimi için yeni fırsatlar sunar.

2.8.4. Yeni Tedaviler

Yüksek prolin içeriği nedeniyle, gliadin peptidleri, pankreas ve bağırsak fırçamsı kenar proteazları tarafından sindirim işlemine oldukça dirençlidir. Bakteriyel prolin endopeptidazlarının kullanıldığı enzim takviyesi tedavisinin, tahıl proteinlerinin tam sindirimini teşvik ettiği ve T hücreleri epitoplara yok ettiği öne sürülmüştür (99). Diğer umut veren tedaviler; bağırsak geçirgenliğinin modülasyonu (65), T hücrelerine gliadin sunumunun engellenmesi amacıyla HLA bağlanma bölgelerini bloke etmek için dTG inhibitörlerinin kullanılması (100) ve toleransı indüklemek için interlökinlerin ve diğer immünomodülatör ajanların kullanımının (101, 102) değerlendirilmesidir. Bununla birlikte ÇH'nin genellikle iyi huylu bir hastalık olduğu ve diyet tedavisinin yorucu olmasına rağmen güvenli olduğu bilinmesi nedeniyle immünomodülatör tedavi yaklaşımının glütensiz diyetle eşdeğer bir güvenlik profiline sahip olması gerekir.

2.9. Ayırıcı Tanı

Çölyak hastalığı tanısı alanların yaklaşık %20'sinde glütensiz diyetle rağmen kalıcı veya tekrarlayan semptomlar görülebilmektedir (103). Bu hastaların

değerlendirilmesinde ilk adım, ÇH tanısının doğruluğundan emin olmaktır. Tanı anında yani glüten içeren diyet ile beslenirken yapılan biyopside villöz atrofi gösterilmemişse veya hastada villöz atrofi olmasına rağmen ÇH serolojisi negatif çıktıysa alternatif bir tanı mümkündür. Bu vakalarda HLA bakılması ve glüten “challenge” testi ile çölyak hastalığı tanısının yeniden gözden geçirilmesi uygundur.

Yanıt vermeyen çölyak hastalığı sebepleri şunlar olabilir:

- I. İlk teşhisin yanlış olması
 - Çölyak dışı glüten duyarlılığı
 - Seronegatif villöz atrofi
- II. Farkında olmadan glütene maruz kalma
- III. Çölyak hastalığına eşlik eden ek durumlar olması
 - İrritabil bağırsak sendromu
 - İnce bağırsakta aşırı bakteri üremesi
 - Gıda intoleransı (örn. laktoza veya fruktoza)
 - Ekzokrin pankreas yetmezliği
 - Mikroskobik kolit
- IV. Refrakter çölyak hastalığı

Çölyak hastalığı tanısı doğrulandığında, yakınmaların devam ediyor oluşunun en sık sebebi farkında olmadan glüten alımıdır (103). Daha yoğun diyetisyen takibi gibi stratejilerin uygulanması veya işlenmiş tüm gıdaların ortadan kaldırılması ile oluşan daha sıkı diyet uygulanması kalıcı villöz atrofinin düzelmesini sağlayabilir (104).

Refrakter ÇH, glütenden kesin olarak kaçınıldığı emin olunan durumlarda, geçmeyen veya tekrarlayan malabsorpsiyon ve villöz atrofi semptomları olan hastaların tanısıdır. Bu durum, artan ölüm oranı ile ilişkilidir ve enteropati ile ilişkili T hücreli lenfomaya ilerleyebilir (105).

2.10. Komplikasyonlar ve Prognoz

Çölyak hastalığı, enteropati ile ilişkili T hücreli lenfomaya ek olarak diğer Hodgkin dışı lenfoma tiplerinde artışla ilişkilidir (106, 107). Kolorektal kanser riskinin uzun vadede (tanıdan >5 yıl sonra) orta derecede arttığı bulunmuştur (107).

Popülasyona dayalı bir çalışmada, ince bağırsak, kolon, karaciğer ve pankreas adenokarsinomu için malignite riski artmıştır ancak ÇH tanısından 1 yıl sonrası için sadece ince bağırsak ve karaciğer için tahminler anlamlı kalmıştır (108). Çölyak hastalığı tanısı olanlarda meme ve akciğer karsinomu riski azalmış bulunmuştur (107). Bunun nedeninin ÇH olanların daha az sigara içmesi olabileceği düşünülmektedir (109).

Popülasyondaki nedene özgü ölüm oranını araştıran bir çalışma, ÇH olanların kardiyovasküler hastalık, akciğer hastalığı ve kanser nedeniyle ölüm riskinin arttığını ortaya koymuştur. Tanı konulmamış ÇH ile ilişkili ölüm riski belirsizliğini korumaktadır (110). Uzun süre tanı almadan devam eden ÇH'nın en önemli komplikasyonları ilerleyen yaşla birlikte diğer otoimmün hastalıkların eşlik etmesi, osteoporoz, ülseratif jejunoileitis ve T hücreli intestinal lenfoma gibi malignansilerin ortaya çıkmasıdır. Ayrıca çok az olguda çölyak krizi gelişebilir. Çölyak krizi günümüzde nadiren rastlanan şiddetli sulu ishal, elektrolit bozukluğu, dehidratasyon, ağır abdominal distansiyon, hipotansiyon ve letarji tablosu ile hipoproteinemi ve hipoprotrombineminin eşlik ettiği ağır bir klinik tablodur. Klasik komplikasyonlar anemi, rikets, osteopeni/osteoporoz, karaciğer bozuklukları, epilepsi ve oksipital kalsifikasyon, ataksi, nöropati, otoimmün miyokardit ve kardiyomiyopati, böbrek hastalıkları, adrenal yetmezlik, üreme sistemi bozuklukları, infertilite, psikiyatrik bozukluklar, ince bağırsak lenfoması ve diğer GİS maligniteleri olarak sayılabilir (1-5). Çölyak hastalığının ileri dönemindeki ülseratif jejunoileitis ve enteropatinin indüklediği T hücreli intestinal lenfoma en korkulan ve kötü prognozlu ÇH komplikasyonudur (81). Diğer GİS malign hastalıklarının da erişkin dönemdeki ÇH'de normal popülasyona göre arttığını gösteren yayınlar vardır (85). Çölyak hastalığında ülseratif kolit ve Crohn hastalığını kapsayan inflamatuvar bağırsak hastalıkları da görülebilmektedir (86). Sonuç olarak semptomatik çocuklarda tanının atlanmasının veya glütensiz diyete uyulmamasının uzun vadeli sonuçları vardır:

- Semptomların devam etmesi
- Osteopeni veya osteoporoz ile sonuçlanan kemik demineralizasyonu (111)
- Büyümede aksama, makro ve mikro besin yetersizliği (112)
- Geç adet görme, adet görmeme, kısırlık ve düşük yapma riskinde artma (113)

- Artmış ince bağırsak malignitesi riski, özellikle enteropati ile ilişkili T hücreli lenfoma ve diğer gastrointestinal kanserler.

Genel olarak, Hodgkin dışı lenfoma riski görece 2-4 kat artar ve özellikle erken yaşlarda glütensiz bir diyetle uymanın koruyucu olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (114).

- Tip 1 diyabet ve ÇH olan hastalarda böbrek, göz ve vasküler komplikasyon riskinde artış (115).

Çölyak hastalığı ve obezite birlikteliği de son yıllarda dikkati çeken, hastalığın klasik tablosunda beklenmeyen bir durumdur. Araştırmacılar ÇH'deki demir eksikliği ve diğer mikronutrient eksikliklerinin bireyin yeme dürtüsünü arttırarak obeziteye neden olabileceğini düşünmektedirler. Kesin mekanizma henüz gösterilememekle birlikte, glütensiz diyet başlanan obez çölyak hastalarının vücut kitle indekslerinin düzeldiği görülmüştür (87). Çölyak hastalarında depresyon sıklıkla görülmekle birlikte otizm ile ilişki bulunmamıştır (1-4). Tedavi edilmemiş hastalarda yüzeysel epitel hücrelerinin hasarına sekonder olarak laktaz eksikliği gelişebilir. Bu nedenle glütensiz diyetin başlangıcında süt ve süt ürünlerinden kaçınılmalıdır. Benzer şekilde sükröz-maltaz izoenzim eksiklikleri de olabilir (1-4). İlerleyen yaşla birlikte ÇH'ye eşlik eden otoimmün tiroit hastalıkları ve nöropatilerde artış olması da dikkat çekicidir (70). Özellikle semptomatik ancak tedavi edilmemiş çölyak hastalarında mortalite ve morbidite riskinin artmış olduğu düşünülür.

2.11. Koruma

Birincil koruma, ÇH gelişimini önlemeye odaklanır. Glütenin verildiği zaman, glütenin verilmesi sırasında bebeğin anne sütüyle besleniyor oluşu veya uzun süre anne sütüyle beslenmesi gibi farklı şartlara dikkat edilmektedir. Böylece bebeklerin glütene oral tolerans geliştirme şansının artırılabilmesi ve muhtemelen yaşam boyunca toleransın korunmasının destekleyebileceği öne sürülmektedir (116, 117). Bebekler zamanında glüten eklenmesi ile glütene tolerans geliştirebilirler ancak glütene tolerans kaybına dahil olan faktörlerin aydınlatılması için gelecekteki çalışmalara ihtiyaç vardır. ÇH'nin mevsimsel insidansı üzerine epidemiyolojik gözlemler, hastalığı tetikleyen bir viral enfeksiyon hipotezini desteklemektedir

(118). Enfeksiyonlar için rotavirüs iyi bir adaydır. ÇH patogeneğinde rota virüsün oynadığı olası bir role işaret eden gözlemler, rota virüs aşılması ile önleme stratejileri için yeni bir perspektif açmaktadır. Ancak moleküler taklit mekanizmalarıyla otoantikörleri indüklenme riskini dışlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Sonuç olarak birincil korumada ortak görüş henüz bulunmamaktadır.

İkincil koruma, hastalığın ilerlemesini önleme, semptomların şiddetini azaltma ve hastalığın erken tanı almasını hedefler. Bununla birlikte genel popülasyonda ÇH için toplu tarama, ÇH'nin doğal seyri iyi bilinmediğinden tavsiye edilmemektedir. Şu anda uzun vadeli klinik komplikasyonlar açısından, tarama ile tespit edilen vakaların, klinik olarak tanı alan hastalarla aynı riske sahip olup olmadığı net değildir. Benzer şekilde asemptomatik hastaların tedavi edilmesi gerekip gerekmediği de açık değildir. Bunun aksine atipik ÇH formlarının klasik formlardan daha yüksek oranda görülmesi, otoimmün hastalıklarla ilişkili ÇH'de geç tanı ve tedavinin getirdiği önemli riskler ve ÇH ile ilişkili komplikasyonlar, taramanın uygulanmasını gerektirir. Çölyak hastalarının birinci derece akrabalarında, asemptomatik olsa da tarama yapılması önerilir.

ESPGHAN 2012 kılavuzu HLA tiplemesinin, "riskli" gruplarda ÇH'nin dışlanmasına yardımcı olmak veya doku tiplemesi pozitif olan hastaları riske göre sınıflandırmak için kullanılması gerektiğini önermektedir. Tip 1 Diabetes mellitus (DM) gibi bazı risk altındaki gruplar için, yüksek HLA pozitifliği nedeniyle maliyet etkin olmayabilir ancak diğer gruplarda (örneğin; ÇH tanısı alanların 1. derece akrabalarında veya Down sendromlularında) değerlendirilebilir. Risk altındaki gruplarda HLA testinin faydasına, maliyet etkin kullanımına ayrıca HLA testinin kabul edilebilirliğine ve ailenin anlayışına odaklanılarak yapılan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 pozitifliği olup, diğer otoimmün rahatsızlıkları olanlar için, uzman görüşüne dayalı olarak 3 yılda bir dTG-IgA testi yapılması önerilir. HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 negatif çocuklar için, daha fazla tarama endikasyonu yoktur.

Üçüncül koruma halihazırda var olan hastalarda, hastalığın olumsuz etkilerini azaltmayı amaçlamaktır. Glütensiz diyet, bu hastalıkla ilgili komplikasyonları azalttığı için, üçüncül koruma olarak düşünülebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, ÇH tanısı alan hastalardaki eşlik eden diğer hastalıkların sıklığını belirlemek amacıyla yapılan geriye dönük bir araştırmadır.

Bu çalışmaya 1 Ocak 2005–30 Aralık 2019 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda klinik ve histopatolojik olarak ÇH tanısı almış 506 hasta dâhil edildi. Hastanemiz dışında yapılan biyopsiler ile tanı alarak, glütensiz diyet başlanan hastaların ince bağırsak biyopsi preparatları H.Ü.T.F. Patoloji Bilim Dalı tarafından değerlendirilerek çalışmaya dâhil edildi.

Çalışmamızdaki hastalara ait demografik özellikler, eşlik eden hastalık varlığı, ailedeki hastalık öyküsü, tanı yaşı, başvuru yakınmaları, fizik muayene bulguları, tanı anındaki tam kan sayımı, transaminaz değerleri, çölyak otoantikörleri, serum IgA, serum immünglobulin G ve serum immünglobulin M düzeyleri, ince bağırsak biyopsilerine ait patoloji raporları hastane kayıt sistemi üzerinden ve dosya taraması ile toplandı..

Olguların tanı anında yapılan antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı ve boy) kullanılarak boya göre vücut ağırlığı (BGVA) yüzdesi ile ağırlık ve boy persentilleri hesaplanmıştır. Vücut kitle indeksi, vücut ağırlığının (kg) boyun karesine (cm²) bölünmesi ile hesaplandı. Yaşa göre boyun <3 p olması “boy kısalığı”, yaşa göre ağırlığın <3 p olması “düşük kilolu” olarak tanımlandı. BGVA standardın %70'inden küçük ise ağır malnütrisyon, %70-79 ise orta malnütrisyon, %80-89 ise hafif malnütrisyon, %90-110 ise normal, %111-120 ise fazla kilolu, %120'den büyük ise obez olarak değerlendirildi. Diğer fizik muayene bulgularının yanında, özellikle abdominal distansiyon, hepatomegali, splenomegali, solukluk, çomak parmak ve pretibial ödem varlığı araştırıldı.

Tam kan sayımında hemoglobin değeri yaşa ve cinse göre normal düzeyinden düşük olan hastalar anemik kabul edildi (119). Hastalarda ortalama eritrosit volümü, ortalama eritrosit hacmi (OEH) ve eritrosit dağılım genişliği değerleri ile periferik kan yaymasındaki eritrosit morfolojisinden yararlanılarak anemi cinsi belirlenmeye çalışıldı. Anemi etyolojisine yönelik olarak serum ferritin düzeyi bakıldı, yaşa göre alt sınırın altında kalan değerler demir eksikliği anemisi olarak tanımlandı.

Aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) (normal: <35 IU/L), kalsiyum (referans değer: 8,8-10,6 mg/dL), fosfor (referans değer: 2,5-4,5 mg/dL), alkalen fosfataz (referans değer: 30-120 U/L) rutin biyokimyasal yöntemler ile değerlendirildi.

Kantitatif immünglobulin düzeyleri nefelometrik yöntem ile mg/dL cinsinden saptanarak yaş ve cinsiyete göre normal değerler ile karşılaştırıldı. Serum IgA düzeyinin yaşa göre normal sınırların altında olması IgA eksikliği olarak tanımlandı.

Vitamin B12 düzeyleri pg/mL cinsinden tayin edildi, normal aralığı 120-590 pg/mL kabul edildi.

Vitamin D (25-hidroksikolekalsiferol) düzeyi sıvı kromatografi kütle spektrometresi (LC-MS/MS) yöntemi ile ölçüldü. Optimal düzey 25-80 µg/L olarak kabul edildi.

Tanı anındaki çölyak antikor sonuçları (dTG IgA ve IgG, EMA IgA, AGA IgA ve IgG) kaydedildi. Anti-gliadin IgA ve IgG düzeyleri ile dTG- IgA ve IgG düzeyleri ELISA yöntemi ile değerlendirildi Hastaların EMA IgA'ları indirekt immünfloresan yöntemi ile çalışıldı.

Kemik mineral dansitesi ölçümü dual enerji X-ışını absorpsiyometresi (Hologic QDR 4500) ile lumbar 1-4. vertebralardan yapıldı. Ölçümlerin değerlendirilmesinde, hastaların kemik mineral yoğunluklarını, yaş ve cinsiyet açısından farklılık göstermeyen, referans popülasyonunun medyan kemik mineral yoğunluğundan standart sapma olarak veren "z skoru" kullanıldı. Değerlendirmede -2,5'ten daha düşük olan değerler "osteoporotik", -2,5 ile -1 arasındaki değerler "osteopenik" olarak kabul edildi (120).

İnce bağırsak biyopsileri modifiye Marsh kriterine göre değerlendirildi (78). Duodenal biyopsiler villöz atrofi derecesine göre Tablo 3.1.'deki gibi sınıflandırıldı.

Tablo 3.1. Çölyak hastalığında histolojik bulguların Marsh sınıflaması (78)

<u>Marsh 0</u>	İntraepitelyal lenfositik infiltrasyon olmayan normal mukozal yapı
<u>Marsh I</u>	Lenfositik enterit: Lenfositler tarafından belirgin bir villöz epitel infiltrasyonu ile normal mukozal yapı; 100 enterosit için 30'dan fazla lenfosit
<u>Marsh II</u>	Kript hiperplazisi ile birlikte lenfositik enterit: intraepitelyal lenfositoz ve epitel hücrelerin çoğalmasının artışı ile uzamış dallanmış kriptler
<u>Marsh III</u>	İntraepitelyal lenfositoz, kript hiperplazisi ve villöz atrofi. Villöz atrofinin 3 farklı aşaması vardır.
<u>Marsh IIIa</u>	Kısmi villöz atrofi, villüsler kör ve kısalmıştır. Villüs/kript oranının 1:1'den düşükse, örnekler kısmi villöz atrofi olarak sınıflandırılır.
<u>Marsh IIIb</u>	Subtotal villöz atrofi, villuslar belirgin atrofiktir ancak yine de tanınabilir.
<u>Marsh IIIc</u>	Total villöz atrofi, villuslar yoktur veya rudimanterdir, mukoza kalın bağırsak mukozasına benzer.

Araştırma, Hacettepe Üniversitesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulunda 1 Eylül 2020 tarihli, 2020/14-47 karar numarası ile onaylanmıştır (Ek 1).

3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 23.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, normal dağılıma sahip sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılıma sahip olmayan sürekli değişkenler için ortanca, 25.-75. yüzdeler ve kategorik değişkenler için ise sıklık ve yüzde ile ifade edildi. Normal dağılan bağımsız iki grup arasındaki fark iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen gruplar için ise, Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için gruplar arası fark, Ki-Kare testi veya Fisher'in kesin testi ile incelendi. Bütün testlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

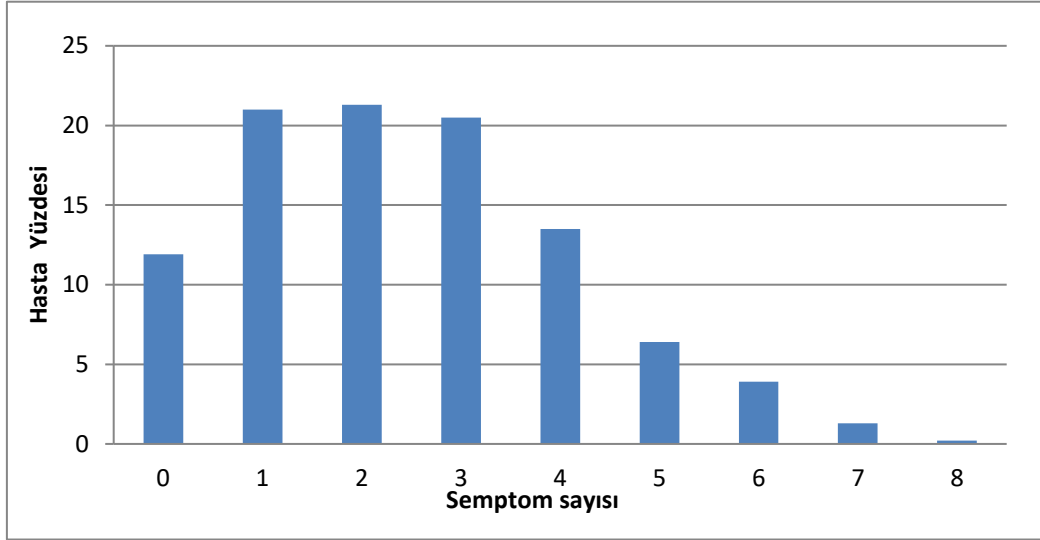
4.1. Demografik Bulgular

Çalışmada yer alan 506 hastanın 332'si (%65,6) kız, 174'ü (%34,4) erkek (kız/erkek oranı: 1,9) olup, hastalık tanımlandığında yaşları 11 ay–17,8 yıl (ortalama±standart deviasyon (SD), $8,3\pm 4,3$ yıl arasında değişiyordu.

Çalışmaya katılan hastaların 446'sı (%88,1) klinik yakınma ve fizik muayenedeki bulgular ile tanı alırken, 60 (%11,9) hastaya ise tarama ile ÇH tanısı konuldu. Tarama yapılan çocukların 18'inin 1.derece akrabalarında ÇH tanısı, 31'inde Tip 1 DM, 2'sinde Down sendromu, 2'sinde Turner sendromu, 1'inde Addison hastalığı, 1'inde Hashimoto tiroiditi, 1'inde kronik ürtiker, 1'inde tekrarlayan anjioödem tanısı mevcuttu. Üç hastaya da okul taraması ile tanı konuldu.

Hastalık tanımlanmadan önceki klinik yakınmaların ortanca süresi 12 ay (3-36 ay) (25-75p) idi. Yakınma süresi 15 gün ila 120 ay arasında değişiyordu. Başvuru yakınma süresinin 120 ay olduğu 3 vakamızın 1.'sinde aralıklı ishal, karın ağrısı, karın şişliği vardı ve hep yaşitlarından büyümesi geride kalan bir çocuktur. İkinci hastanın aralıklı karın ağrısı ve eklem ağrısı yakınması mevcuttu, ishal nadiren olur ve aynı şekilde boyu ve kilosu yaşitlarına göre hep geriydi. 3. hastamız karın ağrısı ve ağız kenarında yaralar çıkma öyküsü ile başvurmuştu. Bebekliğinden beri yaşitlarına göre büyümesi geriydi. Üç hastada da büyüme geriliğinin olduğu kronik bir süreç vardı ve eşlik eden hastalık bulunmamaktaydı. Hastaların başvuru yakınmaları sayısı ortanca 3 olup, 1 ile 8 arasında (25-75p) değişmekteydi. Başvuru semptomlarının dağılımı Şekil 4.1.'de gösterilmiştir.

Çalışmadaki 60 (%11,9) hastanın hiç semptomu yokken, 106 (%21,0) hasta 1, 108 (%21,3) hasta 2, 104 (%20,5) hasta 3, 68 (%13,5) hasta 4, 32 (%6,4) hasta 5, 20 (%3,9) hasta 6, 7 (%1,3) hasta 7 ve 1 (%0,2) hasta 8 semptom ile tanı aldı.

Şekil 4.1. Semptom sayılarının dağılım yüzdesi

Gastrointestinal sistem yakınmalarından en sık karın ağrısı (169,%33,4), ishal (159,%31,4) ve karın şişliği (89,%17,5), gastrointestinal sistem dışı yakınmalardan ise en sık boy kısalığı/büyüme geriliği (142,%28,1), iştahsızlık (130,%25,7), solukluk (103,%20,3) ve kilo alamama (85,%16,8) görüldü. Yakınmaların görülme sıklığı Tablo 4.1. ve Tablo 4.2.'de görülmektedir.

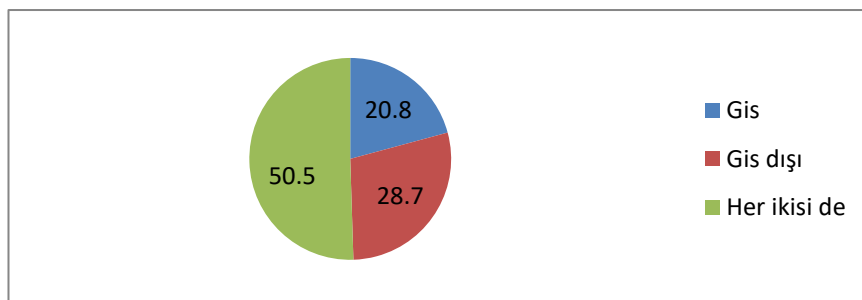
Tablo 4.1. Hastaların gastrointestinal sistem yakınmaları

Başvuru Yakınmaları	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Karın ağrısı	169	33,4
İshal	159	31,4
Karın şişliği	89	17,5
Kabızlık	86	16,9
Kusma	59	11,6
Bulantı	35	6,9
Ağıza acı-ekşi su gelmesi	11	2,1
Ağız kokusu	4	0,7

Tablo 4.2. Hastaların gastrointestinal sistem dışı yakınmaları

Başvuru Yakınmaları	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Boy kısalığı/Büyüme geriliği	142	28,1
İştahsızlık	130	25,7
Solukluk	103	20,3
Kilo alamama	85	16,8
Halsizlik/Kolay yorulma	51	10,1
Kilo kaybı	40	7,9
Eklem ağrısı	16	3,2
Kaşıntı/Döküntü	14	2,8
Ağızda yara	12	2,4
Huzursuzluk/Sinirlilik	6	1,2
Adet görmeme/Ergenlikte gecikme	2	0,4
Kilo fazlalığı	2	0,4
Diş renginde değişiklik/Diş çürüğü	2	0,4
Baş ağrısı	1	0,2

Hastaların 105'inde (%20,8) sadece gastrointestinal sistem ile ilişkili, 145'inde (%28,7) gastrointestinal sistem dışı ve 256'sında (%50,5) her iki sistemi ilgilendiren yakınmalar mevcuttu.

Şekil 4.2. Hastaların semptomlarının sınıflandırılması

Anne baba arasında akrabalık 103 hastada (%20,3) mevcuttu. Atmış iki (%12,2) hastanın ailesinin 3. derece akraba (1. kuzen), 7'sinin (%1,3) 4. derece akraba, 9'unun (%1,7) 5. derece akraba (2. kuzen), 1'inin (%0,2) 7. derece akraba (3. kuzen) evliliği olduğu saptandı. Yirmi dört (%4,7) hastanın anne babası ise aynı köyden idi.

4.2. Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulguları

Fizik muayenede boy kısalığı 105 (%20,7), kaşektik görünüm 86 (%16,9), abdominal distansiyon 52 (%10,2), solukluk 45 (%8,8), kardiyak üfürüm (1-2/6) 42 (%8,3), patolojik olmayan lenfadenopati 40 (%7,9), dismorfik bulgular 14 (%2,7), hepatomegali 3 (%0,6), çomak parmak 2 (%0,4), diş renk değişikliği 2 (%0,4), aftöz stomatit 2 (%0,4) hastada ve vitiligo, fontanel kapanmasında gecikme, ürtiker, pektus ekskavatum, anal fissür 1'er hastada tespit edildi.

Başvuru anındaki boy ve ağırlık persentilleri ile BGVA dikkate alındığında hastaların 170'inin (%33,6) vücut ağırlığının, 148'inin (%29,2) ise boyunun 3 persentilin altında olduğu, BGVA'nın 344 (%68) hastada standardın %90 ve üzerinde iken diğer 162 (%32) hastada %90'ın altında, ayrıca 32 (%6,3) hastanın standardın %120'sinin üzerinde olduğu tespit edildi.

Tablo 4.3. Hastaların başvuru sırasında vücut ağırlığı ve boy persentilleri

Persentiller	Vücut ağırlığı	Boy
	Hasta sayısı (%)	Hasta sayısı (%)
< 3 p	170 (33,6)	148 (29,2)
3-10 p	101 (20,0)	77 (15,2)
10-25 p	68 (13,4)	96 (19,0)
25-50 p	78 (15,4)	76 (15,0)
50-90 p	72 (14,2)	88 (17,4)
>90 p	17 (3,4)	21 (4,2)
Toplam	506 (100)	506 (100)

Tablo 4.4. Hastaların başvuru sırasında boya göre vücut ağırlığına göre dağılımları

BGVA	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
St <%70	6	1,2
St %70-79	28	5,5
St %80-89	128	25,3
St %90-119	313	61,9
St >%120	31	6,1
Toplam	506 (100)	506 (100)

Hastaların başvuru anındaki tam kan sayımında hemoglobin değerleri 4,2-16,2 gr/dL (ortalama±SD, 11,9±1,7), hematokrit değerleri %11,7-48,4 (ortalama±SD, %35,7±4,6), OEH 53,4-94,2 fL (ortalama±SD, 76,0±7,7) arasında idi.

Hastaların 163'ünde (%32,2) anemi vardı. Anemisi olanların 105'inde (%64,4) mikrositer anemi, 58'inde (%35,6) normositer anemi mevcuttu. Yüz otuz üç (%26,2) hastaya demir eksikliği anemisi tanısı konuldu, 8'inde (%1,5) vitamin B12 eksikliği saptandı.

Başvuruda hastaların 77'sinde (%15,2) transaminaz yüksekliği vardı. 43 (%8,5) hastada ALT, 10 (%2,0) hastada AST, 24 (%4,7) hastada ise her ikisinde de yükseklik saptandı. Tedavi öncesi ALT değerleri 14-240 IU/L (ortalama±SD, 56,9±14,7), AST değerleri 17-262 IU/L (ortalama±SD, 43,3±18,7) arasındaydı.

Beş hastada selektif IgA eksikliği saptanmış olup, diğer hastaların IgA düzeyleri 9-563 mg/dl (ortalama±SD, 151,2±91,8) arasındaydı. Yüz yirmi dört (bulunan/bakılan: %84,3) hastanın IgG ve 116 (bulunan/bakılan: %85,9) hastanın immünglobulin M değeri yaşa göre normal aralıktaydı. Yirmi üç (bulunan/bakılan: %15,6) hastada IgG ve 19 (bulunan/bakılan: %14,0) hastada immünglobulin M düşüklüğü mevcuttu. Hastaların takiplerinde 2'sinin immünglobulinleri normal aralıkta saptandı.

Hastalar tanıda AGA-IgA, AGA-IgG, EMA IgA, dTG-IgA ve dTG-IgG serolojik testleri ile değerlendirildi, takipleri ilk tanı aldıkları antikorların izlemi ile

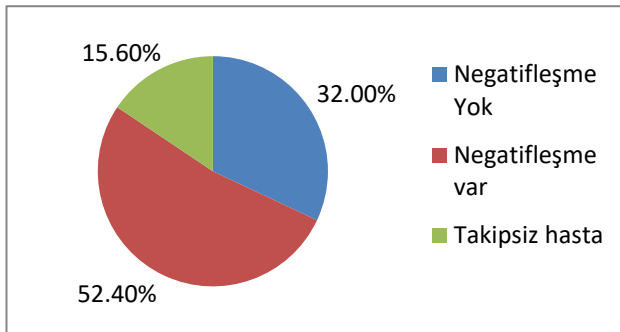
yapıldı ve antikorların ilk negatifleşme tarihleri kaydedildi. Tanıda istenen serolojik testler Tablo 4.5.'te ayrıntılı gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Hastalarda tanı anında antikor pozitifliği

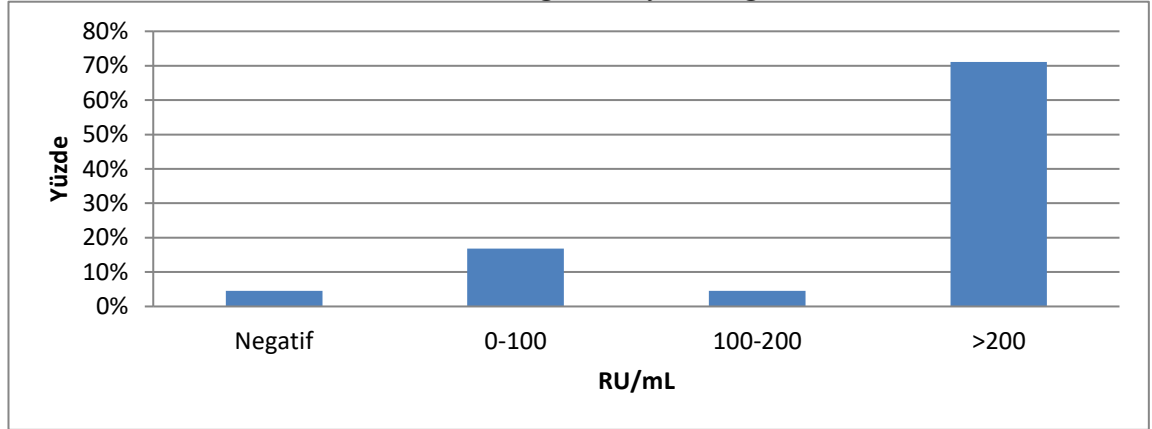
	Bulunan/Bakılan	%
AGA IgA	61/81	75,3
AGA IgG	52/70	74,2
EMA IgA	419/433	96,7
dTG-IgA	420/440	95,4
dTG-IgG	112/243	46,0

Tanı anındaki dTG-IgA, dTG-IgG ve EMA IgA dağılımları Şekil 4.4, 4.5 ve 4.6'da verilmiştir. dTG-IgA değerinin 313'ü (bulunan/bakılan: %71,1), dTG-IgG değerinin 16'sı (bulunan/bakılan: %6,6) normalin üst sınırının 10 katı düzeyde idi. Glutensiz diyet sonrası hastaların 265'inin (%52,4) antikor negatifleşmesi görüldü, 162'sinde (%32,0) antikor negatifleşmesi saptanmadı. Takipsiz 79 (%15,6) hasta değerlendirilemedi. Antikor negatifleşmesi EMA IgA ile tanı alanlarda EMA-IgA, diğer hastalarda dTG-IgA negatifleşmesi olarak kabul edildi. Negatifleşme süresi 1 ay ile 11,2 yıl arasında değişmekte olup, ortalama süre 2,4 yıldır.

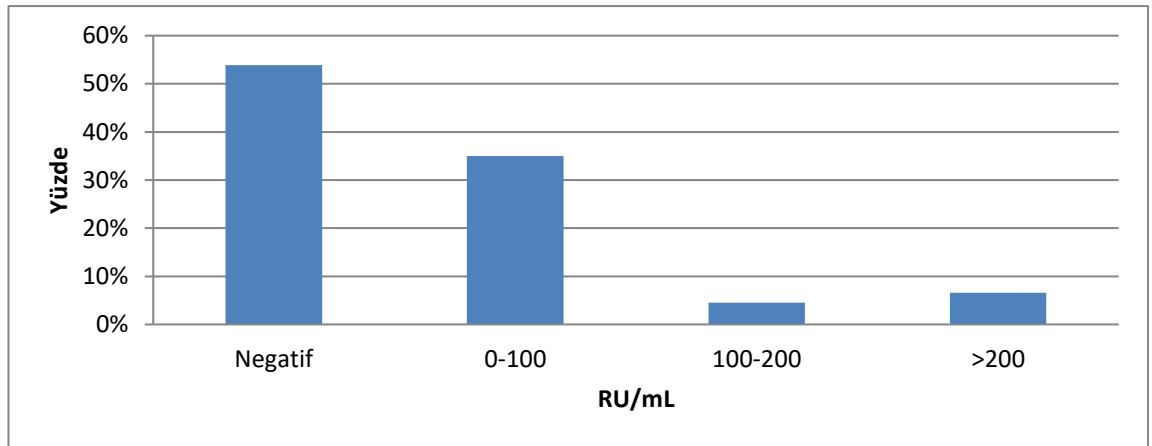
Şekil 4.3. Hastaların izleminde antikor negatifleşme oranları



Şekil 4.4. Hastalarda tanı anındaki dTG-IgA düzeyleri dağılımı

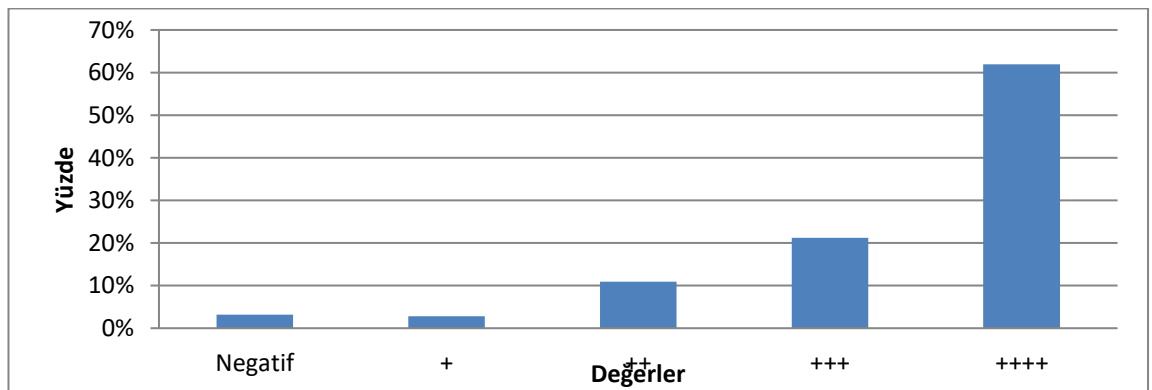


Şekil 4.5. Hastalarda tanı anındaki dTG-IgG düzeyleri dağılımı



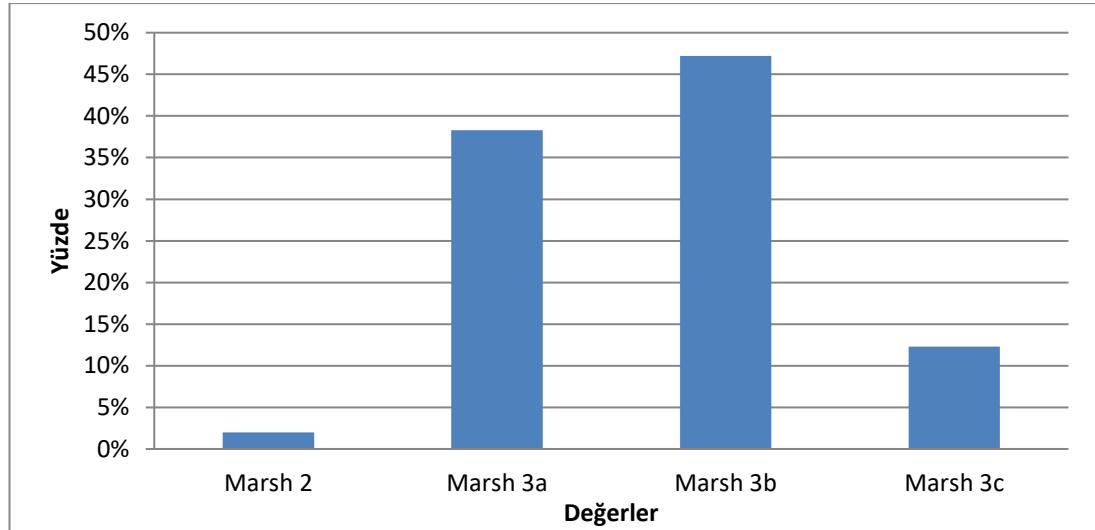
Hastaların başvurudaki EMA IgA düzeyi 14 (%3,2) hastada negatif, 12 (%2,8) hastada +, 47 (%10,9) hastada ++, 92 (%21,2) hastada +++, 268 (%61,9) hastada ++++ düzeyinde bulundu.

Şekil 4.6. Hastalarda tanı anındaki EMA IgA düzeyleri



Hastaların 480'ine (%94,9) hastanemizde yapılan biyopsi ile, 26'sına (%5,1) hastanemiz dışında yapılan biyopsilere ait preperatların H.Ü.T.F. Patoloji Bilim Dalı tarafından değerlendirilmesi ile tanı konuldu. İnce bağırsak biyopsileri ile 10 (%2) hasta Marsh tip 2, 194 (%38,3) hasta Marsh tip 3a, 239 (%47,2) hasta Marsh tip 3b, 62 (%12,3) hasta Marsh 3c ile ÇH tanısı aldı. 1 kişi ince bağırsak biyopsisi yapılamadığı için "gluten challenge" testi ile tanı aldı. Bu hasta hastanemizde Von Willebrand hastalığı tanısı alan 9 yaşındaki bir kız hastaydı. İki yaşında kusma, kilo kaybı, karın şişliği şikâyetleriyle dış merkeze başvurusunda serolojik testler ile çölyak hastalığı olduğu söylenerek, biyopsi yapılmadan glütensiz diyetle başlayan, diyet sonrasında semptomları kaybolan ve büyümesi normal seyreden hastada 4 ay önce serbest diyetle geçiş yapılması sonrasında, EMA pozitifleşmesi olması ve vücutta kırmızı-mor döküntülerin ortaya çıkması üzerine hastanemize yönlendirilmişti. Kanama diyatezi açısından araştırılan hastaya Von Willebrand hastalığı tanısı konulması nedeniyle endoskopi yapılamamıştır. Serolojik testleri EMA: +++++, dTG: >200 RU/mL olarak pozitif bulunan hasta ÇH kabul edilerek glütensiz diyeti yeniden başlanmıştır. Hastanın HLA'sına bakılmamıştır.

Şekil 4.7. Hastaların ince bağırsak biyopsi bulguları



Hastaların biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde 92 hastada ek bulguya rastlandı. Seksen üç hastada gastrit, 15 hastada özofajit, 2 hastada intestinal metaplazi, 1 hastada özofagusta hiperplastik polip mevcuttu.

Tablo 4.6. Hastaların ince bağırsak endoskopik biyopsilerinin histopatolojik incelemelerinde saptanan ek bulguları

Histopatolojik İncelemedeki Ek Bulgular	Bulunan/Bakılan (n)	Yüzde (%)
Gastrit	83/385	21,5
Özofajit	15/125	12,0
Midede İntestinal Metaplazi	2/385	0,5
Özofagusta Hiperplastik Polip	1/125	0,8

Gastriti olan hastaların 53'ünde kronik "Helicobacter Pylori" gastriti, 1'i atrofik gastrit, geri kalan 19 hastada kronik non-spesifik gastrit saptandı (Aynı hastada birden fazla bulgu olduğu olmuştur).

Hastaların 175'ine (%34,6) tanı anında kemik mineral dansitometresi (KMD) yapıldı. Elli yedisinin KMD Z skoru -1 ve -2,5 SD arasındaydı, 5'inin Z skoru -2,5 SD'den düşüktü.

Tablo 4.7. Hastaların kemik mineral dansitometre bulguları

Z-Skor	Bulunan/Bakılan (n)	%
Normal (Z-Skor -1 ve +1 SD arası)	113/175	64,6
Osteopenik (Z-Skor -1 ve -2,5 SD arası)	57/175	32,6
Osteoporotik (Z-Skor -2,5 SD ve daha üzeri)	5/175	2,8

Kemik mineral dansitometresi Z skoru ortalaması $-0,49 \pm 0,07$ SD, en düşük değeri -4,2, en yüksek değeri 1,8 şeklinde bulundu. Z skor değeri kızlarda ortalama $-0,3 \pm 1,0$ SD (en düşük -4,2 SD, en yüksek +1,8 SD), erkeklerde ortalama $-0,6 \pm 0,9$ SD (en düşük -3,4 SD, en yüksek +1,4 SD) bulundu. Kızlar ve erkekler arasında Z-skoru açısından anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$).

Hastaların KMD'leri ile eş zamanlı değerlendirilen alkalin fosfatın ortalaması $207,2 \pm 10,5$ U/L, en düşük değeri 2,7 U/L, en yüksek değeri 503 U/L, fosforlarının ortalaması $4,4 \pm 0,06$ mg/dL, en düşük değeri 2,7 mg/dL, en yüksek

değeri 6,3 mg/dL ve kalsiyumlarının ortalaması $9,8 \pm 0,04$ mg/dL, en düşük değeri 8,7 mg/dL, en yüksek değeri 11,4 mg/dL bulundu. Yine KMD'ler ile eş zamanlı değerlendirilen D vitamini ortanca değeri (25-75p) 18,2 μ g/L (1,9-22,5 μ g/L), en düşük değeri 1,3 μ g/L, en yüksek değeri 132 μ g/L olarak saptandı. Vitamin D eksikliği (<20 μ g/L) 68, vitamin D yetersizliği (<12 μ g/L) 27 hastada mevcuttu.

4.3. Çölyak Hastalığına Eşlik Eden Hastalıklar

Çalışmaya dâhil edilen olguların 163'ünde (%32,2) eşlik eden hastalık mevcuttu. Bu hastaların 82'sine (%16,20) endokrinolojik hastalıklar, 16'sına (%3,16) nörolojik hastalıklar, 15'ine (%2,96) psikiyatrik hastalıklar, 14'üne (%2,76) alerjik hastalıklar, 12'sine (%2,37) genetik sendromlar, 12'sine (%2,37) immünolojik hastalıklar, 10'una (%1,97) ototinflamatuvar hastalıklar, 7'sine (%1,38) kistik fibrozis, 6'sına (%1,18) metabolik hastalıklar, 6'sına (%1,18) dermatolojik hastalıklar, 6'sına (%1,18) karaciğer hastalıkları ve 5'ine (%0,98) hematolojik hastalıklar eşlik ediyordu. Eşlik eden hastalıkların dağılımı Tablo 4.8.'de gösterilmiştir.

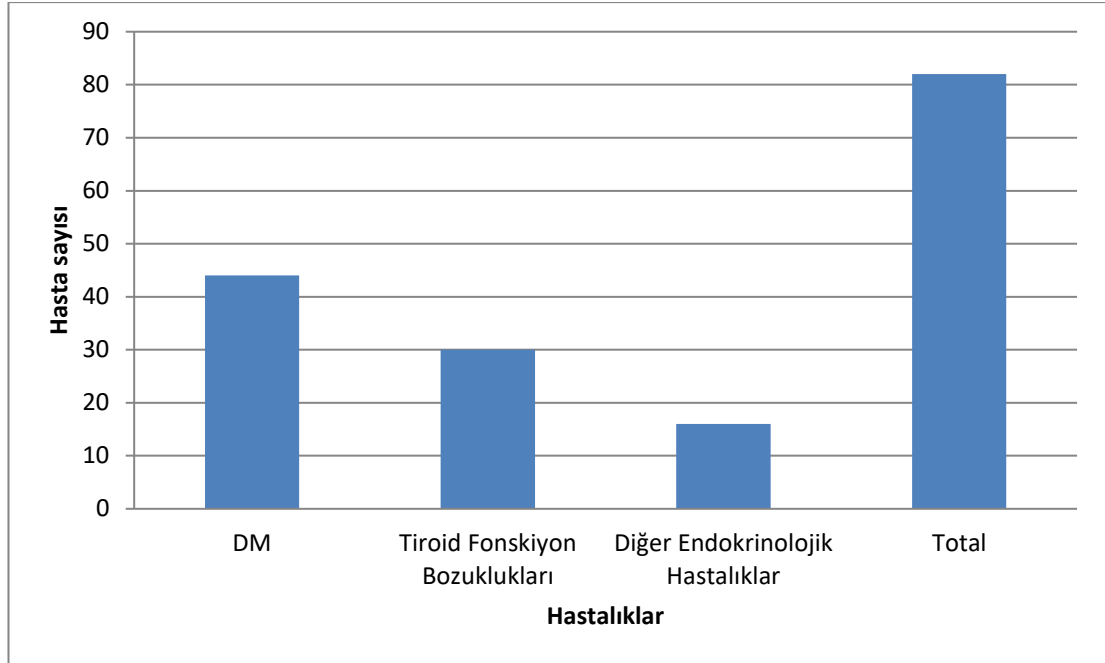
Çalışmadaki endokrin hastalık eşlik eden 82 hastanın 44'ünde diyabetes mellitus, 30'unda tiroit fonksiyon bozuklukları, 15'inde ise diğer endokrinolojik hastalıklar mevcuttu. 44 hastadaki diyabet tanısının 43'ü tip 1 diyabetes mellitus ve 1'i tip 3 diyabetes mellitustu. Tiroit fonksiyon bozukluğu olan 30 hastanın 12'sinde hashimato tiroiditi, 11'inde hipotiroidi, 5'inde otoimmün tiroit, 2'sinde guatr mevcuttu. Diğer endokrinolojik hastalıklardan, puberte prekoks 6 hastada, büyüme hormonu eksikliği 3 hastada, obezite 2 hastada, primer adrenal yetmezlik 1 hastada, prematür telarş 1 hastada, prematür pubarş 1 hastada ve polikistik over sendromu 1 hastada mevcuttu.

Tablo 4.8. Eşlik eden hastalıkların dağılımı*

Hastalık Grupları	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Endokrinolojik hastalıklar	82	16,2
• Diyabetes mellitus	44	8,6
• Tiroit hastalıkları	30	5,9
• Diğer endokrinolojik hastalıklar	15	2,9
Nörolojik hastalıklar	16	3,1
Psikiyatrik hastalıkları	15	2,9
Alerjik hastalıklar	14	2,7
Genetik sendromlar	12	2,3
İmmünolojik hastalıklar	12	2,3
Otoinflamatuvar hastalıklar	10	1,9
Kistik fibrozis	7	1,3
Metabolik hastalıklar	6	1,1
Dermatolojik hastalıklar	6	1,1
Karaciğer hastalıkları	6	1,1
Hematolojik hastalıklar	5	0,9
Akut romatizmal ateş	3	0,6
Kolelitiazis	3	0,6
Nefrolitiazis	2	0,4
Tekrarlayan perikardit	1	0,2
Pankreas yetmezliği + İntertisyel akciğer hastalığı	1	0,2
Nefrotik sendrom	1	0,2
Sklerozan kolanjit	1	0,2

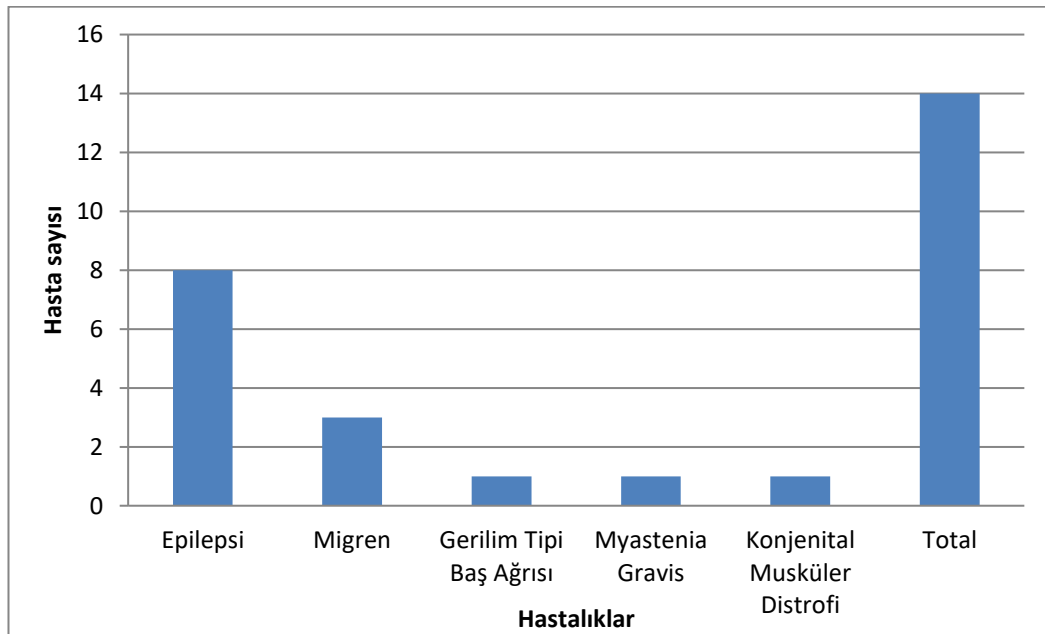
*Aynı hastada birden fazla hastalık ÇH'ye eşlik edebilmektedir.

Şekil 4.8. Hastalardaki çölyak hastalığına eşlik eden endokrinolojik hastalıklar



Nörolojik hastalıklar 16 hastaya eşlik ediyordu. Hastaların 8'inde epilepsi, 3'ünde migren, 1'inde gerilim tipi baş ağrısı, 1'inde myastenia gravis, 1'inde konjenital musküler distrofi mevcuttu.

Şekil 4.9. Hastalardaki çölyak hastalığına eşlik eden nörolojik hastalıklar

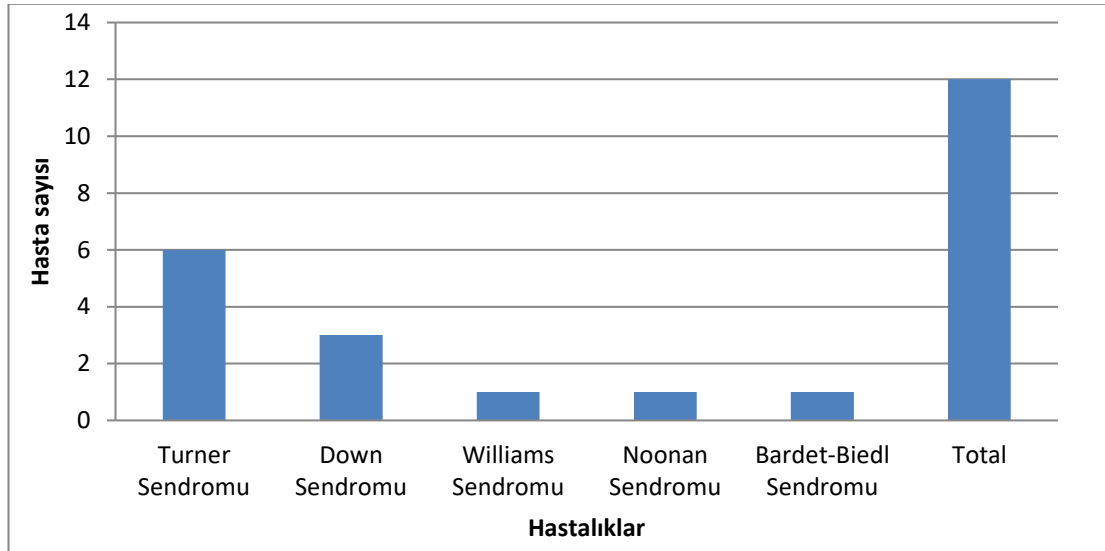


Psikiyatrik hastalıklar 15 hastada mevcut olup, hastaların 9'unda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, 2'sinde majör depresyon, 1'inde anksiyete bozukluğu, 1'inde otizm spektrum bozukluğu, 1'inde anoreksia nervosa ve 1'inde de cinsiyet hoşnutsuzluğu olduğu görüldü.

Alerjik hastalıklar 14 hastaya eşlik ediyordu. Hastaların 11'inde astım, 1'inde alerjik rinit, 1'inde kronik ürtiker ve 1'inde atopik dermatit mevcuttu.

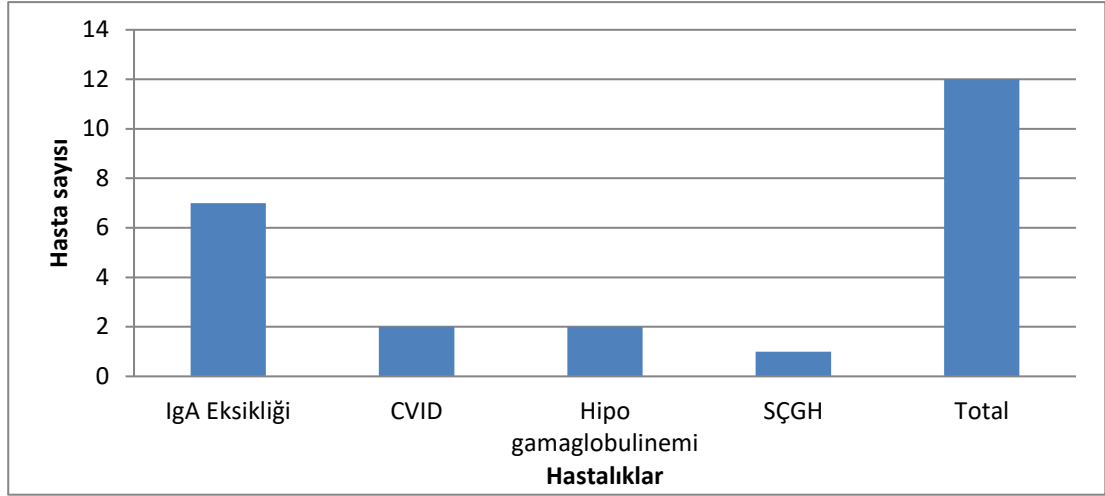
Genetik sendromlar 12 hastaya eşlik ediyordu. Hastaların 6'sında Turner sendromu, 3'ünde Down sendromu, 1'inde Williams sendromu ve 1'inde Bardet-Biedl sendromu mevcuttu.

Şekil 4.10. Hastalardaki çölyak hastalığına eşlik eden genetik sendromlar



İmmünolojik hastalıklar 12 hastaya eşlik ediyordu. Hastaların 7'sinde IgA eksikliği, 2'sinde yaygın değişken immün yetmezlik, 2'sinde hipogamaglobinemi, 1'inde süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi mevcuttu.

Şekil 4.11. Hastalardaki çölyak hastalığına eşlik eden immünolojik hastalıklar



CVID: Yaygın değişken immün yetmezlik

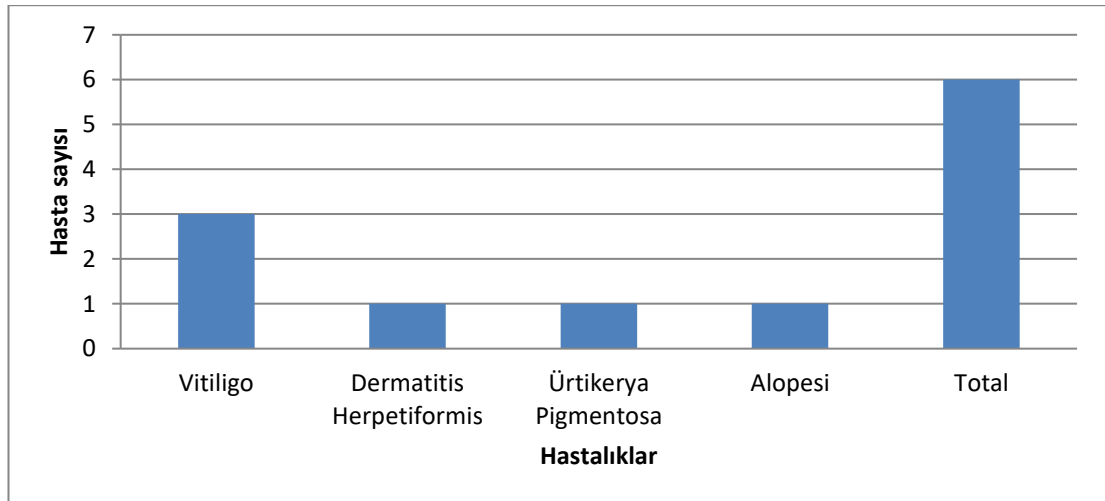
SÇGH: Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi

Otoinflamatuvar hastalıklar 10 hastaya eşlik ediyordu. Hastaların 7'sinde sadece ailesel akdeniz ateşi (AAA), 1'inde sadece juvenil idiyopatik artrit (JİA) ve 2'sinde AAA ve JİA birlikte mevcuttu.

Metabolik hastalıklar 6 hastaya eşlik ediyordu. Hastaların 2'sinde dislipidemi, 1'inde Glikojen depo hastalığı tip 0, 1'inde MPS tip 4, 1'inde fenilketonüri ve 1'inde oksalüri mevcuttu.

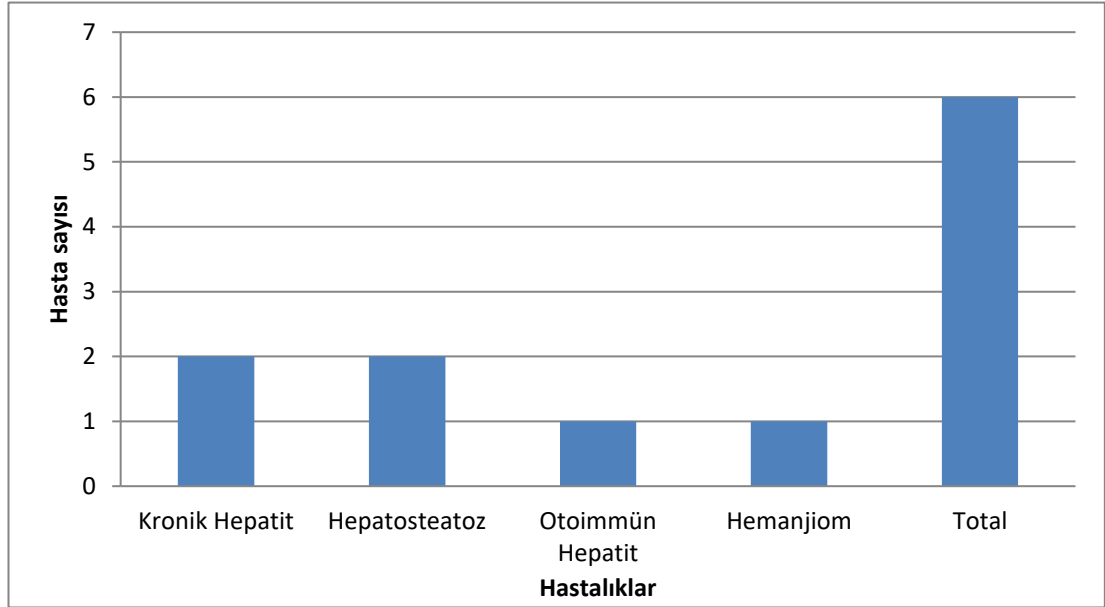
Dermatolojik hastalıklar 6 hastaya eşlik ediyordu. Hastaların 3'ünde vitiligo, 1'inde dermatitis herpetiformis, 1'inde ürtikerya pigmentosa ve 1'inde alopesi mevcuttu.

Şekil 4.12. Hastalardaki çölyak hastalığına eşlik eden dermatolojik hastalıklar



Karaciğer hastalıkları 6 hastaya eşlik ediyordu. Hastaların 2'sinde kronik hepatit, 2'sinde hepatosteatoz, 1'inde otoimmün hepatit ve 1'inde karaciğer hemanjiomu mevcuttu.

Şekil 4.13. Hastalardaki çölyak hastalığına eşlik eden karaciğer hastalıkları



Hematolojik hastalıklar 5 hastaya eşlik ediyordu. Hastaların 2'sinde Faktör 7 eksikliği, 1'inde Von Willebrand hastalığı, 1'inde Gilbert sendromu ve 1'inde Glanzmann trombastenisi mevcuttu.

Çölyak hastalığına eşlik eden hastalığı olan ve olmayan hastalarda tanıda şikayet varlığı, anne baba arasında akrabalık varlığı, ailede eşlik eden hastalık ve diyet uyumu karşılaştırıldı (Tablo 4.9.).

Ortalama tanı yaşı eşlik eden hastalığı olan grupta $8,6 \pm 4,2$, olmayan grupta $8,1 \pm 4,4$ idi ($p > 0,05$). Eşlik eden bir hastalığı olan hastaların %26,8'i şikayet olmadan tanı alırken, eşlik eden hastalığı olmayan hastalarda bu oran %5,3 olarak anlamlı düşük saptandı ($p < 0,001$). Eşlik eden hastalığı olanların ailelerinde akrabalık %28,5, eşlik eden hastalığı olmayanların ailelerinde akrabalık %25,1 oranında bulundu ve aralarında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$). Ailesinde eşlik eden hastalık olanların %37'sinde eşlik eden hastalık varken, ailede eşlik eden hastalığı olmayanlarda bu oran %33,2 idi. Eşlik eden hastalığı olan ve olmayan gruplarda diyet uyumu açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 4.9. Eşlik eden hastalığı olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri

		Eşlik eden hastalığı olan	Eşlik eden hastalığı olmayan	P değeri
		n (%)	n (%)	
Şikayet olmadan tanı	Evet	115 (73,2)	323 (94,7)	0,000
	Hayır	42 (26,8)	18 (5,3)	
Anne baba arasında akrabalık	Var	37 (28,5)	66 (25,1)	0,475
	Yok	93 (71,5)	197 (74,9)	
Diyet uyumu	İyi	58 (69,0)	88 (76,5)	0,498
	Orta	19 (22,6)	20 (17,4)	
	Kötü	7 (8,3)	7 (6,1)	
Ailede eşlik eden hastalık varlığı	Var	47 (37,0)	83 (33,2)	0,462
	Yok	80 (63,0)	167 (66,8)	

Kemik mineral dansite Z skoru ortalamaları eşlik eden hastalığı olan ve olmayan grupta (sırası ile $-0,4 \pm 1,0$ ve $-0,5 \pm 0,9$) farklı bulunmadı ($p > 0,05$). Tanıdaki hemoglobin, OEH ve hematokrit değerleri eşlik eden hastalığı olan grupta sırası ile $12,3 \pm 1,5$ mg/dL, $77,8 \pm 6,9$ g/dl, $\%36,8 \pm 4,0$ iken, eşlik eden hastalığı olmayan grupta sırası ile $11,7 \pm 1,8$ mg/dL, $75,2 \pm 8,0$ g/dl, $\%35,2 \pm 4,8$ saptandı. Tanıdaki ortalama hemoglobin, OEH ve hematokrit değerleri eşlik eden hastalığı olmayan grupta anlamlı olarak düşük idi ($p < 0,001$). Tanıdaki beyaz kan hücre sayısı ortancası eşlik eden hastalığı olan grupta $7700 /\mu\text{L}$, eşlik eden hastalığı olmayan grupta $7650 /\mu\text{L}$ idi ($p > 0,05$). Gruplar arasında tanı anındaki lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, trombosit sayıları ortancaları benzerdi ($p > 0,05$). Eşlik eden hastalığı olan grupta ferritin düzeyi ortanca değeri $7,8 \mu\text{g/L}$ iken eşlik eden hastalığı olmayan grupta $7,2 \mu\text{g/L}$ idi ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). KMD ile eş zamanlı serum kalsiyum, serum fosfor, serum alkalin fosfat ve serum 25-OH vit D düzeyleri

analiz edildi. Gruplar arasında serum kalsiyum, alkalen fosfataz ve 25-OH vit D düzeyleri benzerdi ($p>0,05$) ancak serum fosfor düzeyleri gruplar arasında farklılık gösterdi ($p<0,05$), eşlik eden hastalığı olan grupta daha düşük saptandı. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 4.10. ve 4.11.'da özetlenmiştir.

Tablo 4.10. Olguların eşlik eden laboratuvar özellikleri

	Eşlik eden hastalığı olan	Eşlik eden hastalığı olmayan	P değeri
	Ortalama±Standart Sapma	Ortalama±Standart Sapma	
KMD Z skoru	-0,42±1,06	-0,54±0,95	0,42
Tanı Hb (gr/dL)	12,39±1,53	11,73±1,85	0,00
Tanı OEH (g/dl)	77,86±6,95	75,22±8,01	0,00
Tanı Htc (%)	36,88±4,04	35,22±4,84	0,00
Serum Kalsiyum (mg/dL)	9,81±0,48	9,89±0,41	0,41
Serum Fosfor (mg/dL)	4,28±0,63	4,54±0,60	0,03
Alkalen fosfataz (U/L)	204,47±110,84	209,73±105,41	0,80
25-OH vit D (μ g/L)	19,34±9,69	16,80±6,54	0,10

Hb: Hemoglobin değeri

OEH: Ortalama eritrosit hacmi

Htc: Hematokrit değeri

KMD: Kemik mineral dansitometresi

Tablo 4.11. Tanı anında olguların laboratuvar özellikleri

	Eşlik eden hastalığı olan	Eşlik eden hastalığı olmayan	P değeri
	Ortanca (25-75P)	Ortanca (25-75P)	
Beyaz Kan Hücre sayısı (/ μ L)	7700 (6300-10000)	7650 (6400-9800)	0,89
Lenfosit sayısı (/ μ L)	2800 (2275-3600)	2900 (2200-3975)	0,24
Nötrofil sayısı (/ μ L)	3850 (2800-5325)	3700 (2625-4700)	0,23
Trombosit sayısı $\times 10^3$ (/ μ L)	340 (286-410)	328 (276,5-413)	0,53
Ferritin (μ g/L)	7,8 (6,0-12,6)	7,2 (3,6-14,1)	0,20

4.4. Birinci Derece Akrabalara Eşlik Eden Hastalıklar

Hastaların 131'inde (%25,8) ailede eşlik eden hastalık saptandı. Hastaların 1.derece akrabalarındaki mevcut hastalıklar Tablo 4.12.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Hastaların birinci derece akrabalarındaki eşlik eden hastalıklar

Hastalıklar	Anne (n)	Baba (n)	Kardeş (n)
Çölyak hastalığı	11	4	27
Tiroit hastalıkları	26	7	8
Romatolojik hastalıklar	10	7	1
Astım	5	1	2
Diyabetes mellitus tip 2	3	14	2
Diyabetes mellitus tip 1	-	2	-
PCOS	2	-	-
Migren	1	2	-
Kronik ITP	1	-	-
Crohn hastalığı	-	1	1
Psöriazis	-	2	-
Vitiligo	-	1	-
Multipl skleroz	-	1	-
Turner sendromu	-	-	1
Selektif IgA eksikliği	-	-	1
DEHB	-	-	1

DEHB: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu

ITP: İmmün trombositopenik purpura

PCOS: Polikistik over sendromu

IgA: İmmünglobulin A

Hastaların annelerindeki tiroit hastalıklarının 11'i hipotiroidi, 8'i guatr, 5'i Hashimoto tiroiditi, 2'si hipertiroidi, 1'i tiroit nodülü şeklinde idi. Romatolojik hastalıklardan 2'si romatoid artrit, 2'si sjögren sendromu, 2'si psöriatik artrit, 1'i ailesel akdeniz ateşi, 1'i bağ dokusu hastalığı, 1'i sistemik lupus eritematozus, 1'i dermatomyozit idi.

Hastaların babalarında diyabetes mellitus tanısı olanların 14'ü tip 2, 2'si tip 1 diyabetes mellitus olarak sınıflandırılmıştı. Tiroit hastalıklarının 2'si Hashimoto

tiroiditi, 2'si guatr, 1'i Graves hastalığı ve 1'i tiroit nodülü, 1'i hipotiroidi şeklinde tanımlanmıştı. Romatolojik hastalıklardan 3'ü romatoid artrit, 2'si ankilozan spondilit, idi.

Otuz sekiz hastanın kardeşine çölyak ilişkili hastalık eşlik ediyordu. Kardeşlerinde 27'sinde çölyak hastalığı mevcuttu. Diyabetes mellitus hastalarının ikisinin de tanısı tip 1 diyabetes mellitus, tiroit hastalıklarının 2'si guatr, 4'ü hipotiroidi, 2'si Hashimoto tiroidiydi. 1 kişi de de AAA saptandı.

5. TARTIŞMA

Çölyak hastalığı, genetik yatkınlık gösteren bireylerde, glüten içeren tahılların tetiklemesi ile ortaya çıkan otoimmün bir enteropatidir. Genellikle 2-5 yaş arasında ortaya çıkmasına rağmen, son yıllarda bulguların ortaya çıkış zamanı giderek daha ileri yaşlara ve hatta adölesan döneme doğru kaymaktadır (5). Literatüre uygun olarak çalışmamızda da ortalama tanı yaşı $8,3\pm 4,3$ yıl olup, en küçük olgumuz 11 aylıktı. H.Ü.T.F. Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda daha önce yapılmış çalışmalarda yıllara göre sırayla tanı yaşları $5,9\pm 4,1$ yıl, $6\pm 6,8$ yıl ve $7,5\pm 4,4$ yıl olup, ülkemizde de yıllar içerisinde tanı yaşlarında bir yükselme olduğu gözlenmektedir (121, 122). Klinik yakınmaların hastalık tanımlanmadan önceki süresinin ortanca değeri (25-75p) 12 ay (3-36 ay) idi. Yakınma süresi 15 gün ila 120 ay arasında değişiyordu. Bilim dalımızda yapılan başka bir çalışmada klinik yakınmaların hastalık tanımlanmadan önceki süresi $31,0\pm 37,7$ ay bulunmuştur. Tanı alma süresinin kısalması hastalığın farkındalığında artış olduğunu düşündürmekle birlikte hala tanı süresinin çok uzun olduğu vakalar görülmektedir.

Çölyak hastalığı kızlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda kız erkek oranı 1,24-3 arasında değişirken (121), çalışmamızda 1,9 bulunmuştur.

Hastaların 131'inin (%25,8) ailede eşlik eden hastalığı mevcuttu. Çölyak hastalığının etiyopatogenezinde genetik faktörlerin önemli bir rolü olması, hastaların birinci derece akrabalarının araştırılmasına neden olmuştur. Çeşitli serilerde vakaların birinci derece akrabalarında %2-20 oranında hastalık saptanmış olup (123), çalışmamızda annede %2,9 (bulunan/bakılan), babada %1 (bulunan/bakılan) oranında çölyak hastalığı tanımlanmıştır. Kardeşinde çölyak hastalığı olan hastaların oranı %7,2 (bulunan/bakılan) olarak tespit edildi.

Hastaların annelerinde ve babalarında olan hastalıklar, hastalıkların toplumdaki cinsiyet dağılımı ile uyumluydu.

Çölyak hastalığı klinik olarak oldukça geniş bir yelpazeye sahiptir. En sık görülen ve yaş attıkça görülme sıklığı azalan yakınma olan ishal, hastalarımızın %31,4'ünde görüldü. Daha önceden "atipik" olarak sınıflandırılan ve çalışmalarda daha az sayıda tespit edilen karın ağrısı yakınması vaka serimizde %33,4 olarak

tespit edildi. Bunun sebebinin ÇH'deki artan tanı yaşı ve hastanemizdeki ÇH farkındalığındaki artış olabileceği düşünüldü. Sadece GİS yakınmaları ile başvuran hastaların oranı %20,8 iken, sadece GİS dışı yakınmalar ile başvuran hasta oranı %28,7 idi. Hem GİS hem GİS dışı yakınmaların birlikteliği ile başvuru %50,5 hastada saptandı. Bu da literatürdeki “atipik” formların arttığı bilgisi ile uyumludur.

Fizik muayene bulguları arasında en sık tespit edilen %20,7 sıklıkta görülen boy kısalığıdır. Bunu %16,9 sıklıkla kaşektik görünüm ve %10,2 ile abdominal distansiyon takip etti. Boya göre vücut ağırlığı değerlendirmelerinde hastaların %61,9'u normal bulunurken, %25,3'ünde hafif malnütrisyon, %5,5'inde orta malnütrisyon, %1,2'sinde ağır malnütrisyon saptandı. Literatüre uygun olarak obez hastalar %6,1 ile önceki yıllara göre artmış olarak saptandı.

Hastaların laboratuvar bulgularında ise anemi (%32,2), AST yüksekliği (%6,7), ALT yüksekliği (%13,2) saptandı. Daha öncesinde demir eksikliği anemisi öyküsü ile tedavi almış olmasına rağmen düzelmeyen anemi sık rastlanılan bir bulgu olmaya devam ederken, transaminaz yüksekliği sıklığı önceki yıllara göre azalmıştı. Bu azalmanın, ÇH farkındalığında artış ile daha erken tanı alma ve çocukluk çağında giderek daha sık laboratuvar tetkiki istenmesi ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Çocukluk çağında otoimmün hastalıkların küresel prevalansı yaklaşık %5'tir (124). Epidemiyolojik çalışmalar, çölyak hastalarında otoimmün bozuklukların sıklığının, sağlıklı kontrollerden daha fazla olduğunu göstermiştir (125). Çölyak hastalığı otoimmün bozukluklardan, özellikle Tip 1 DM ve otoimmün tiroidit ile daha fazla ilişkilidir (124). Yapılan bir GWAS çalışmasında ÇH yatkınlık genleri ile Tip 1 DM ve otoimmün tiroidit gibi T hücresi aracılı organa özgü otoimmün hastalıklarla ilişkili yollarda güçlü birliktelikler gözlenmiştir (26). Çölyak hastalığına yatkınlık genlerinin, diğer otoimmün yollarda rol oynadığı bilinen genler arasında sık saptanması, ÇH ile ilişkili genetik risk faktörlerinin aynı zamanda diğer otoimmün bozukluklar için de risk faktörü olduğunu düşündürür. Bu hipotezi test etmek için ÇH, otoimmün hastalıklar ve inflamatuvar bozukluklarla ilişkili olarak tanımlanan tüm bölgelerin bir listesi derlenmiş ve ÇH ile ilişkili genomik bölgeler ile en az bir otoimmün veya inflamatuvar hastalıkla ilişkili olanlar arasındaki örtüşmeler aranmıştır. Çölyak hastalığı ve otoimmün bozukluklar arasındaki örtüşme (%12), ÇH ve otoinflamatuvar arasındakinden hastalıklar arasındaki örtüşmeden (%2) önemli

ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Çölyak hastalığı ile örtüşme gözlenen otoimmün bozukluklar arasında en güçlü ilişki tip 1 DM ile ilişkilidir. Çölyak hastalığı ile ilişkili genomik bölgelerin %35'inin Tip 1 DM'ye duyarlılığı da etkilediği gösterilmiştir (26). Bizim çalışmamızda da bu bulguya uygun şekilde ÇH ile en yüksek birlikteliği olan hastalık olarak tip 1 DM bulundu.

Tip 1 DM'li hastaların %5-10'unda pozitif EMA veya dTG otoantiklorları mevcuttur. Serolojik olarak pozitiflik saptanan hastaların önemli bir kısmında (%75'e kadar) ince ağırsak biyopsisinde anormallikler saptanır (126). Çölyak hastalığı ile tip 1 DM birlikteliği görülen hastalarının %40'ı tip 1 DM başlangıcını takip eden yıllarda ÇH tanısı alırken, %60 kadarında tip 1 DM tanısı aldığı anda ÇH mevcuttur (127). İlk taramada negatif seroloji saptanan Tip 1 DM'li hastalar takiplerde pozitif hale gelebilmektedir. Tek bir tarama ÇH riski taşıyan hastalar için yeterli değildir (128). Tip 1 DM'li çocuklarda ÇH vakalarının çoğu asemptomatik olması nedeniyle tip 1 DM'nin başlamasından sonra, klinik semptomlar olmasa bile ÇH için tarama programlarının genişletilmesi önerilmektedir (126).

Çocukluk çağında otoimmün hastalıklar arasında en sık görülen hastalık otoimmün tiroit hastalıklarıdır (OTH). Kronik otoimmün tiroit hastalığı veya Hashimoto tiroiditi ve Graves-Basedow hastalığı, pediatrik yaş grubundaki başlıca otoimmün tiroit hastalıklarıdır. Her ikisi de anti-tiroit antiklorlarının üretilmesi, otoreaktif B ve T lenfositlerinin tiroit parankimine infiltrasyonu ve tiroid fonksiyonundaki değişiklikler ile karakterizedir. Hashimoto tiroiditi, organa özgü otoimmünitenin prototipi olarak düşünülebilir ve iyot eksikliği olan coğrafi bölgelerde edinilmiş hipotiroidizmin en yaygın nedenidir (124).

Otoimmün tiroit hastalıkları, ÇH, tip 1 DM, Addison hastalığı, multiendokrin sendromlar, alopesi, idiopatik juvenil artrit gibi diğer otoimmünitelerle ilişkilendirilebilir. Yetişkinlerdeki OTH, romatoid artrit, psoriatik artrit ve bağ dokusu hastalıkları ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilirken, çocukluk çağında daha sık Tip 1 DM ve ÇH ile ilişkilidir (129). ÇH ve OTH arasındaki ilişki yetişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da genel popülasyondan üç kat daha yüksek oranlarda gösterilmiştir (%2-%7,8) (130). Bu ilişkiyi açıklamak için iki hipotez öne sürülmüştür. Birincisi, ÇH ve OTH'nin bir veya daha fazla geni paylaştığıdır. İkinci ise glütenin bağırsak bariyerinin bütünlüğünü bozması sonucunda oluşan sistemik

immün yanıtın diğer otoimmün hastalıkların başlangıcını tetiklemesidir. Ancak bu teorilerden hangisinin ÇH ve otoimmün bozukluklar arasındaki komorbiditeyi açıkladığı belirlenememiştir. Otoimmüniteye yatkınlık yaratan genler ve tetikleyiciler arasındaki etkileşim erken tanı ve tedavi ile önlenebilir. Erken tedavinin otoimmün cevabı durdurulabileceği ve belki de tersine çevrilebileceği ileri sürülmektedir (131).

Bununla birlikte bazı çalışmalarda sıkı bir glütensiz diyetin OTH gelişme riskinde bir azalma ile ilişkili olduğunu ve anti-tiroid antikörlerinin glütensiz bir diyetle ortadan kalktığı gösterilmiştir (132). ÇH'de glütene maruz kalma süresinin, daha fazla otoimmün hastalık geliştirme riski ile ilişkisi olmadığı ve glüten alımının kesilmesinin otoimmüniteye karşı koruyucu olmadığı gösterilmiştir (133). Sonuçlar tartışmalı olsa da glütensiz diyetin diğer otoimmün komorbiditeler üzerinde olumlu bir etkiye sahip gibi düşünülmektedir (134).

Literatürde ÇH ve OTH arasında güçlü bir korelasyon olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Bizim çalışmamız çölyak hastalarının %5,9'una tiroit hastalıklarının eşlik ettiği şeklindeydi. Bu yüksek orandaki birliktelik nedeniyle, güncel uluslararası kılavuzlar hem çölyak hastalarında OTH'nin araştırılmasını, hem de OTH'den etkilenen çocuklarda ÇH taraması yapılmasını önermektedir (19). Otoimmün tiroit hastalıklarından etkilenen çocukların, ÇH'deki tipik ve atipik yakınma ve bulgularının dikkatli şekilde araştırılması ayrıca tanıda ve negatifse 2-3 yılda bir EMA ve dTG-IgA antikörlerinin tetkik edilmesi önerilir. Biz de çalışmamızla bu önerilerin gerekli olduğuna dair katkı sunduk.

Gecikmiş menarş, amenore, erken menopoz, infertilite, erektil disfonksiyon, hipogonadizm, tekrarlayan düşükler ve düşük doğum ağırlıklı veya erken doğumlar gibi üreme sorunlarının ÇH'nin atipik semptomları arasında olduğu bilinmektedir (135). Çölyak hastalığındaki üreme bozukluklarının patogenezi net değildir ancak otoimmünite ve makro ve/veya mikro besin eksikliği dahil bazı hipotezler öne sürülmüştür. Pubertal gelişim için kritik olan hormonlara veya organlara yönelik antikörler olabileceği düşünülmüştür. Sessiz ÇH'de total villus atrofisi görülebildiği gibi ÇH'nin şiddeti ile üreme bozuklukları arasında bir ilişki olmadığı belirtilmiştir. Bu nedenle infertil kadınların, özellikle etiyojisi bilinmeyenlerin, herhangi bir düşündürücü semptom olmasa bile ÇH için taraması önerilmiştir (135).

Hasta serimizde puberte prekoks 6 hastada, büyüme hormonu eksikliği 3 hastada, obezite 2 hastada, primer adrenal yetmezlik 1 hastada, prematür telarş 1 hastada, prematür pubarş 1 hastada ve polikistik over sendromu 1 hastada mevcuttu.

Literatüre göre ÇH'li hastaların nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar geliştirme riski artmıştır. Nörolojik yakınmalar tüm ÇH hastalarının %10'unda saptanmaktadır, en yaygın olanı baş ağrısıdır. Diğer sık görülen klinik bulgular, serebellar ataksi, glüten ensefalopatisi, periferik nöropatiler, sensörinöral işitme kaybı, epilepsi, depresyon, bilişsel eksiklikler olarak tanımlanmaktadır (136). Nörolojik bulgular çocuklarda nadirdir, yetişkin hastalar daha sık nörolojik bulgularla ile tanı almaktadırlar. Bu hastalıklarda tanı almamış ÇH akılda tutulması gerekir. Glütensiz beslenme, nörolojik şikayetler, epileptik deşarjlar ve nöropsikiyatrik semptomları iyileştirebileceği için yararlı etkilere sahip gibi görünmektedir (137). Bizim çalışmamızda bir hastada baş ağrısı yakınması vardı ancak bu hastaya beraberinde karın ağrısı eşlik ediyordu. Nörolojik hastalıklar 16 hastaya eşlik ediyordu. Hastaların 8'inde epilepsi, 3'ünde migren, 1'inde gerilim tipi baş ağrısı, 1'inde miyastenia gravis, 1'inde konjenital musküler distrofi mevcuttu.

Çölyak hastalığı olan hastalarda tanımlanan psikiyatrik yakınmalar arasında depresif durum, apati, aşırı anksiyete, sinirlilik, yeme bozuklukları ve dikkat eksikliği/hiperaktivite bozuklukları (DEHB) yer alır (138). Bir çalışmada, ÇH'li hastaların kontrollere göre kaygı durum bozukluğuna sahip olma olasılığının anlamlı derecede daha yüksek olduğu bildirmiştir (139). Çölyak hastalığında anksiyete ve depresyon üzerine yapılan bir meta-analizde, depresyonun sağlıklı kontrollere kıyasla ÇH'li erişkinlerde daha yaygın ve daha şiddetli olduğu gösterilmiştir (140). Bizim vaka serimizde 15 hastaya psikiyatrik hastalıklar eşlik ediyordu. Hastaların 9'unda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, 2'sinde majör depresyon, 1'inde anksiyete bozukluğu, 1'inde otizm spektrum bozukluğu, 1'inde anoreksia nervosa ve 1'inde de cinsiyet hoşnutsuzluğu mevcuttu.

Çölyak hastalığı ve astımın T hücre aktivitesinde bozukluk ile ortaya çıkışı iki hastalık arasında ilişki olduğunu düşündürmüştür. İki hastalık arasındaki ortak inflamatuvar mekanizmalar göz önüne alındığında, ÇH'li hastaların astım sıklığının ve şiddetinin daha yüksek olabileceği varsayımında bulunularak araştırılmıştır ve ÇH'li hastalarda agresif astım taramasının gerekli olabileceğini düşünülmüştür (141).

Bununla birlikte, glütensiz beslenmenin astım riskini ve ciddiyetini azaltıp azaltmadığı belirsizliğini korumaktadır. Bu ilişkiyi daha da derinleştirmek ve tarama ile tedaviye rehberlik etmek için ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çölyak hastalığı ile birlikteliği en iyi bilinen sendromlar, Down sendromu, Turner sendromu ve Williams sendromu olarak bilinen Williams-Bauren sendromudur. Çölyak hastalığı ve Down sendromu arasındaki ilişki ilk olarak 1975'te tanımlanmıştır, o zamandan beri yayınlanan çalışmalarda sıklığı %0,18-6 arasında değişmektedir (142). Down sendromunda ÇH'nin yüksek sıklığı, bununla birlikte tanısal gecikme, vakaların üçte birinde atipik semptomların veya sessiz formun saptanması ve otoimmün bozuklukların artan insidansı, tüm Down sendromlu hastalarda ÇH'nin taranması gerektiğini düşündürmektedir (143). Bizim çalışmamızda 3 (%0,6) hastaya Down sendromu eşlik etmekteydi. Turner sendromunda ÇH sıklığının yüksek olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir. Geniş bir Turner sendromu hasta serisinde, %6,4 ÇH prevalansı tespit edilmiş. Bu serideki vakaların %60'ında subklinik tablo olması, tanısal gecikme ve diğer otoimmün bozuklukların görülme sıklığı nedeniyle Turner sendromunda ÇH'nin rutin taranması gerekli görülmüştür (144). Bizim çalışmamızda 6 hastada bulunan Turner sendromu sıklığı %1,1 şeklindedir. Hastanemizde Williams-Beuren sendromlu hastalardaki ÇH sıklığı araştırılmış ve bu çalışma sonucunda bir hastaya ÇH tanısı konulmuştur. Williams-Beuren sendromlu çocuklarda ÇH sıklığı (%3) sağlıklı Türk okul çocuklarına (%0,47) göre daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p=0,145$) Williams-Beuren sendromlu bireyleri rutin izlemleri sırasında ÇH semptomlarıyla ilgili olarak sorgulamak ve bu kişilerde yakınma mevcut olduğunda serolojik tarama yapılması önerilmiştir (145). Bizim vaka serimizde 1 (%0,2) hastaya Williams-Beuren sendromu eşlik ediyordu. Eşlik eden toplam 12 genetik sendromu olan hastanın 1'i Noonan sendromu, 1'i Bardet-Biedl sendromudur. Noonan sendromunda otoimmün hastalıklara yatkınlık bulunur, henüz ÇH ile birliktelikleri olgu sunumları şeklindedir (146, 147). Bardet-Biedl sendromu ve ÇH ile birlikteliğine yönelik çalışma bulunmamaktadır.

Çölyak hastalığının, T hücre aracılı bir immün bir bozukluk olması nedeniyle çok sayıda otoimmün ve romatizmal durum ile arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Artritin, çölyak hastalığının nadir görülen bir belirtisi olduğu ve bu ilişkinin

gastrointestinal antijenlerin romatizmal hastalıklardaki rolüne dair önemli ipuçları sağlayabileceği yıllardır düşünülmektedir (148).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada çocuk romatoloji kliniğine başvuran hastalarda ÇH sıklığı araştırılmıştır. 6,5 yılda başvuran 2125 yeni hastanın serolojik taraması yapılarak tanı almamış olan 36 ÇH vakası teşhis edilmiş, önceden var olan 8 ÇH vakasıyla birlikte toplamda 44 (%2) hastada ÇH varlığı tespit edilmiştir. Yeni tanı konulan 36 ÇH hastasının 22'si (%61,1) tek başına kas-iskelet sistemi şikâyetleri ile başvurmuş ve karın ağrısı, boy kısalığı, kilo kaybı ve büyüme geriliği gibi klasik ÇH semptomları saptanmamıştır. Sadece 12 hastada gastrointesitinal sistem ile ilgili şikâyet öyküsü bildirilmiştir. Gastrointestinal sistem belirtileri ile ÇH pozitifliği arasındaki düşük korelasyon romatolojik değerlendirme için başvuran çocukların bu yönde araştırılmasına bağlanmıştır (149).

Çölyak hastalarında eklem tutulumunun araştırıldığı başka bir çalışmada (150) 6 aydan uzun süre glutensiz diyet alan grup ile daha kısa süredir diyet alan çocuklar büyük eklemlerinin ultrasonografik özellikleri üzerinden karşılaştırılmıştır. Sonuçta ÇH'nin erken tanı ve tedavisinin, subklinik sinovitin daha sonraki yaşamda klinik olarak ortaya çıkmasını engelleyebileceği belirtilmiştir. Bu bulgular aynı zamanda glutensiz diyetin ÇH'de görülen eklem belirtilerini iyileştirme potansiyeline sahip olduğunu da düşündürmüştür. Glutensiz diyetin erken başlamasının potansiyel faydaları ve tanımlanamayan ÇH vakalarında gereksiz immünespresan tedavilerin tehlikeleri nedeniyle standart değerlendirmenin bir parçası olarak tarama yapılması önerilmiştir.

Juvenil idiyopatik artrit ve akut romatizmal ateş (ARA) gibi çocukluk dönemindeki romatizmal hastalıklarla ÇH arasındaki ilişki hakkında çok az şey bilinmektedir. Yakın tarihli bir çalışmada semptomu olmayan, JİA'lı 1 hastada dTG-IgA antikor pozitifliği sonrasında ÇH tanısı ince bağırsak biyopsisi ile doğrulanmıştır, bu çalışmada tespit edilen %1,9 olan sıklık, daha önce yapılan çalışmalardaki sonuçlara bulunana benzerdir (41, 47). Bu çalışmadaki tek ÇH hastasının asemptomatik oluşu ÇH'nin sessiz formu olasılığına ve klinik hastalık spektrumunun yanı sıra JİA seyri boyunca diğer otoimmün hastalıkların ortaya çıkışını izleme ihtiyacına dikkat çekmektedir (151).

Bizim çalışmamızda 2 hastada ÇH ile birlikte JİA tanısı mevcuttu. Yeni çalışmalar bu konunun açıklığa kavuşturulmasında yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

Literatürde ÇH ve ARA arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir seride subklinik hipotiroidizm gösteren semptomsuz ARA'lı bir hastada ÇH tanısı konmuştur (151). Bizim çalışmamızda hastalara 3 ARA (%0,5) hastası eşlik ediyordu. Bu birlikteliğin ortak bir patogeneze mi dayandığı yoksa rastlantısal bir bulgu olup olmadığını değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Ülkemizde Kuloğlu Z. ve arkadaşlarının 2008'de yayımladıkları makalede AAA ve ÇH birlikteliği araştırılmıştır. Çocuk hastalarla yapılan çalışmada 50 AAA tanılı hastada ÇH açısından klinik ve laboratuvar bulguları araştırılmış, 17 ÇH'li hasta ise AAA klinik belirtileri, laboratuvar bulguları ve genetik analizler ile değerlendirilmiştir. Bu çalışma iştahsızlık ve yorgunluğun hem AAA hem de ÇH'de en sık görülen yakınma olduğunu göstermiştir. AAA ve ÇH, karın ağrısı, ishal ve abdominal distansiyon gibi bazı klinik özellikleri paylaşır ancak bu semptomların başlangıcı, süresi, sıklığı, şiddeti ve diğer semptomlarla ilişkisi gibi ayrıntılı sorgulama yapılması ayırıcı tanıya yardımcı olacaktır. Sonuç olarak, ÇH ve AAA arasında bir ilişki için bir destek bulamadıkları ve kronik ishal, büyüme geriliği, gecikmiş ergenlik, anemi veya artropati gibi semptomlar olmadığı sürece AAA olan her hastada ÇH taramasını veya ÇH'li her hastada AAA taramasını önermediklerini belirtmişlerdir (152).

Hastanemizde yapılan genetik olarak doğrulanmış 2000 AAA tanılı hastaya eşlik eden hastalıklar 3 grupta incelenmiştir. Son 15 yıldaki erişkin ve çocuk hastaları beraber değerlendiren bu çalışmada, ÇH'nin sadece 5 kişide saptanması sebebiyle 'tesadüfi olarak kabul edilen komorbiditeler' grubu arasında yer almıştır (153). Türkiye'den yapılan bir başka çalışmada yine AAA ve ÇH'nin her ikisinin de otoinflamasyon ve/veya otoimmünite ile ilişkili olması sebebiyle birlikteliği araştırılmış ve bir ilişki tespit edilememiştir. Bu iki hastalığın ilişkisini belirlemek için daha büyük gruplarla çalışılması gerektiği düşünülmektedir.

Çalışmamızda toplam 8 hastada AAA mevcuttu, bunlar arasından ikisinde AAA ve JİA birlikte bulunmaktaydı.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada Ocak 2005-Aralık 2019 tarihleri arasında Hacettepe Üniveristesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalında çölyak hastalığı tanısı alan 506 hastanın, klinik ve laboratuvar bulguları, tanı serolojik testleri, ince bağırsak biyopsi bulguları ve hastalara eşlik eden diğer hastalıklar incelenmiştir. Çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- 1- Hastaların 332'si (%65,6) kız olup, kız/erkek oranı 1,9 idi. Tanı yaşları 11 ay–17,8 yıl arasında değişiyordu.
- 2- Hastaların 60 (%11,8) kadarı tarama ile tanı almıştı. Bu hastaların 18'inin (%3,5) 1.derece akrabalarında ÇH tanısı mevcuttu, 42 (%8,3) hasta ise kendi hastalığı sebebiyle taranarak tanı aldı. Böylece çölyak hastalığındaki aile taramasının önemi tekrar gösterildi ve çölyak hastalığına eşlik eden hastalıkların daha iyi tanınmasının hastalığın erken tanı ve tedavisindeki önemi ortaya konuldu.
- 3- Hastalarda en sık görülen başvuru yakınmaları karın ağrısı (169,%33,4), ishal (159,%31,4), boy kısalığı/büyüme geriliği (142,%28,1), iştahsızlık (130,%25,7) ve solukluk (103,%20,3) olarak belirlendi.
- 4- Yüz beş (%20,7) hastada boy kısalığı, 86 (%16,9) hastada kaşektik görünüm, 52 (%10,2) hastada abdominal distansiyon saptandı.
- 5- Hastaların %25,3'ünde hafif malnütrisyon, %5,5'inde orta malnütrisyon, %1,2'sinde ağır malnütrisyon saptandı.
- 6- Toplam 162 (%32) hastada tespit edilen akut malnütrisyonun %25,3'ü hafif, %5,5'i orta, %1,2'si ağır derecedeydi. 31 (%6,1) hastada obezite saptandı.
- 7- Hastaların laboratuvar bulgularında ise anemi (%32,2), AST yüksekliği (%6,7), ALT yüksekliği (%13,2) saptandı.
- 8- Başvuru anında pozitif saptanan serolojik testlerin sıklığı anti-gliadin atikor (AGA) IgA %75,3 (bulunan/bakılan), anti-gliadin atikor (AGA) IgG %74,2 (bulunan/bakılan), anti-endomisyum antikorları (EMA) IgA %96,7 (bulunan/bakılan), doku transglutaminaz 2 antikor IgA %95,4 (bulunan/bakılan), doku transglutaminaz 2 antikor IgG %46,0 (bulunan/bakılan) idi.

- 9- İnce bağırsak biyopsilerinin %47,2'inde Marsh tip 3b, %38,3'ünde Marsh tip 3a, %12,3'ünde Marsh 3c, %2'sinde Marsh tip 2 lezyon saptandı.
- 10- Hastaların 163'ünün (%32,2) eşlik eden hastalığı mevcuttu. Bu hastalıkların 82'si (%16,20) endokrinolojik hastalık, 16'sı (%3,16) nörolojik hastalık, 15'i (%2,96) psikiyatrik hastalık, 14'ü (%2,76) alerjik hastalık, 12'si (%2,37) genetik sendrom, 12'si (%2,37) immünolojik hastalık, 10'u (%1,97) ototinflamatuvar hastalık, 7'si (%1,38) kistik fibrozis, 6'sı (%1,18) metabolik hastalıklar, 6'sı (%1,18) dermatolojik hastalık, 6'sı (%1,18) karaciğer hastalıkları ve 5'i (%0,98) hematolojik hastalıklardı.
- 11- Ailelerin 131'inde (%25,8) aile üyelerinde eşlik eden hastalık mevcuttu.
- 12- Ortalama tanı yaşı eşlik eden hastalığı olan grupla, olmayan grup arasında anlamlı fark içermiyordu.
- 13- Eşlik eden bir hastalığı olan hastaların %26,8'i şikayet olmadan tanı alırken, eşlik eden hastalığı olmayan hastalarda bu oran %5,3 olarak istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı.
- 14- Eşlik eden hastalığı olanların ailelerinde akrabalık %28,5, eşlik eden hastalığı olmayanların ailelerinde akrabalık %25,1 oranında bulundu ve aralarında anlamlı bir fark saptanmadı. Ailesinde eşlik eden hastalık olanların %37'sinde eşlik eden hastalık varken, ailede eşlik eden hastalığı olmayanlarda bu oran %33,2 idi.
- 15- Kemik mineral daniste Z skoru ortalamaları eşlik eden hastalığı olan ve olmayan grupta anlamlı fark göstermedi.
Kemik mineral dansitometri ile eş zamanlı serum kalsiyum, serum fosfor, serum alkalen fosfataz ve 25-OH vit D düzeyleri analiz edildi. Gruplar arasında serum kalsiyum, alkalen fosfataz ve 25-OH vit D düzeyleri benzerdi ancak serum fosfor düzeyi gruplar arasında farklılık gösterdi. Hastalık eşlik eden grupta fosfor düzeyi daha düşüktü.
- 16- Eşlik eden hastalığı olan grupta ferritin düzeyleri ortanca değeri 7,8 µg/L iken eşlik eden hastalığı olmayan grupta 7,2 µg/L idi ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- 17- Eşlik eden hastalığı olan ve olmayan gruplarda diyet uyumu açısından anlamlı fark bulunmadı.

- 18- Çölyak hastalığına en sık eşlik eden hastalıklar endokrinolojik hastalıkları ve ikinci olarak nöropsikiyatrik bozukluklar saptandı. Birliktelikte hastalıkların patogenezinde otoimmüitenin ortak oluşu önemlidir.
- 19- Yüksek birliktelik sıklığı nedeniyle çölyak hastalığı taraması yapılan ve çölyak hastalığı tanısı alan en büyük grup tip1 diyabetes mellitus hastalarıydı. Otoimmün tiroit hastalığı ile çölyak hastalığı birlikteliği, bu iki otoimmüitenin eş zamanlı varlığını sebebiyle akılda tutulmalıdır. Hem çölyak hastalığının hem de otoimmün tiroit hastalığının subklinik formlarının sıklığını düşünülürse, erken tanı koymayı sağlayacak bu farkındalık daha da önemlidir. Endokrinolojik hastalık ile birlikteliği olan çölyak hastalarının yönetimini optimize etmek için gastroenterologlar ve endokrinologlar arasındaki işbirliği ile multidisipliner bir yaklaşım her zaman teşvik edilmelidir.
- 20- Çalışmamızda gördüğümüz nörolojik ve psikiyatrik hastalık toplamı %6 olması dolayısıyla çölyak hastalığı tanısı alan hastaların aralıklı nöropsikiyatrik hastalıklar açısından taranması uygun olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Castillo NE, Theethira TG, Leffler DA. The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2015;3(1):3-11.
2. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1731-43.
3. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac disease and endocrine autoimmunity - the genetic link. *Autoimmun Rev*. 2018;17(12):1169-75.
4. Briani C, Samaroo D, Alaedini A. Celiac disease: from gluten to autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2008;7(8):644-50.
5. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136-60.
6. Lebowitz B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet*. 2018;391(10115):70-81.
7. Tonutti E, Bizzaro N. Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):472-76.
8. Catassi C, Rätsch IM, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, El Asmar R, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet*. 1999;354(9179):647-48.
9. Rostami K, Malekzadeh R, Shahbazkhani B, Akbari MR, Catassi C. Coeliac disease in Middle Eastern countries: a challenge for the evolutionary history of this complex disorder? *Dig Liver Dis*. 2004;36(10):694-97.
10. Adams F. The extant works of Aretaeus, the Cappadocian: Sydenham Society; 1856.
11. Dowd B, Walker-Smith J. Samuel Gee, Aretaeus, and the coeliac affection. *Br Med J*. 1974;2(5909):45-47.
12. Collins JR, Isselbacher KJ. Treatment of adult celiac disease (Nontropical sprue). *N Engl J Med*. 1964;271:1153-56.
13. Gasbarrini GB, Mangiola F, Gerardi V, Ianiro G, Corazza GR, Gasbarrini A. Coeliac disease: an old or a new disease? History of a pathology. *Intern Emerg Med*. 2014;9(3):249-56.
14. Dicke WK. Coeliac disease. Investigation of the harmful effects of certain types of cereal on patients with coeliac disease. Utrecht: Utrecht Üniversitesi; 1950.
15. Paulley JW. Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhea; jejunal and lymph-node biopsies. *Br Med J*. 1954;2(4900):1318-21.
16. Meeuwisse G. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand*. 1970;59:461-63.
17. Chorzelski TP, Sulej J, Tchorzewska H, Jablonska S, Beutner EH, Kumar V. IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1983;420:325-34.
18. Korponay-Szabo IR. Autoantibodies and CD: past and future of celiac antibody testing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):11-13.
19. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(1):141-56.
20. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med*. 2010;42(8):587-95.
21. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(10):1538-44.

22. Choung RS, Larson SA, Khaleghi S, Rubio-Tapia A, Ovsyannikova IG, King KS, Larson JJ, et al. Prevalence and morbidity of undiagnosed celiac disease from a community-based study. *Gastroenterology*. 2017;152(4):830-39.
23. Demirçeken FG. Gluten Enteropatisi (Çölyak hastalığı): Klasik bir öykü ve güncel gelişmeler. *Güncel gastroenteroloji*. 2011;15(1):58-72
24. Cummins AG, Roberts-Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(8):1347-51.
25. Wu J, Xia B, von Blomberg BM, Zhao C, Yang XW, Crusius JB, et al. Coeliac disease: emerging in China? *Gut*. 2010;59(3):418-19.
26. Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:493-525.
27. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(1):1-19.
28. Choung RS, Larson SA, Khaleghi S, Rubio-Tapia A, Ovsyannikova IG, King KS, et al. Prevalence and morbidity of undiagnosed celiac disease from a community-based study. *Gastroenterology*. 2017;152(4):830-39.
29. Lebwohl B, Ludvigsson JF, Green PH. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *BMJ*. 2015;351:h4347.
30. Hall EJ, Batt RM. Dietary modulation of gluten sensitivity in a naturally occurring enteropathy of Irish setter dogs. *Gut*. 1992;33(2):198-205.
31. Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach JF. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol*. 2010;160(1):1-9.
32. Verdu EF, Galipeau HJ, Jabri B. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(9):497-506.
33. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med*. 2019;17(1):142.
34. Kuja-Halkola R, Lebwohl B, Halfvarson J, Wijmenga C, Magnusson PK, Ludvigsson JF. Heritability of non-HLA genetics in coeliac disease: a population-based study in 107 000 twins. *Gut*. 2016;65(11):1793-98.
35. 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;163(3):286-92.
36. Lundin KE, Wijmenga C. Coeliac disease and autoimmune disease-genetic overlap and screening. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(9):507-15.
37. Kaukinen K, Partanen J, Mäki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(3):695-99.
38. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med*. 2014;371(14):1295-303.
39. Liu E, Lee HS, Aronsson CA, Hagopian WA, Koletzko S, Rewers MJ, et al. Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. *N Engl J Med*. 2014;371(1):42-49.
40. Mazzilli MC, Ferrante P, Mariani P, Martone E, Petronzelli F, Triglione P, et al. A study of Italian pediatric celiac disease patients confirms that the primary HLA association is to the DQ ($\alpha 1^* 0501$, $\beta 1^* 0201$) heterodimer. *Hum Immunol*. 1992;33(2):133-39.
41. Dieli-Crimi R, Cénit MC, Núñez C. The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications. *J Autoimmun*. 2015;64:26-41.

42. Ramakrishna BS, Makharia GK, Chetri K, Dutta S, Mathur P, Ahuja V, et al. Prevalence of adult celiac disease in India: Regional variations and associations. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(1):115-23.
43. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(9):1217-25.
44. Kondrashova A, Mustalahti K, Kaukinen K, Viskari H, Volodicheva V, Haapala AM, et al. Lower economic status and inferior hygienic environment may protect against celiac disease. *Ann Med*. 2008;40(3):223-31.
45. Djoulah S, Sanchez-Mazas A, Khalil I, Benhamamouch S, Degos L, Deschamps I, et al. HLA-DRB1, DQA1 and DQB1 DNA polymorphisms in healthy Algerian and genetic relationships with other populations. *Tissue Antigens*. 1994;43(2):102-09.
46. Ayed K, Ayed-Jendoubi S, Sfar I, Labonne MP, Gebuhrer L. HLA class-I and HLA class-II phenotypic, gene and haplotypic frequencies in Tunisians by using molecular typing data. *Tissue Antigens*. 2004;64(4):520-32.
47. Catassi C, Rättsch IM, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, El Asmar R, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet*. 1999;354(9179):647-48.
48. Mankai A, Landolsi H, Chahed A, Gueddah L, Limem M, Ben Abdesslem M, et al. Celiac disease in Tunisia: serological screening in healthy blood donors. *Pathol Biol (Paris)*. 2006;54(1):10-13.
49. Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*. 2002;297(5590):2275-59.
50. Silano M, Vincentini O, De Vincenzi M. Toxic, immunostimulatory and antagonist gluten peptides in celiac disease. *Curr Med Chem*. 2009;16(12):1489-98.
51. Ciclitira PJ, Evans DJ, Fagg NL, Lennox ES, Dowling RH. Clinical testing of gliadin fractions in coeliac patients. *Clin Sci (Lond)*. 1984;66(3):357-64.
52. Smithson KW, Gray GM. Intestinal assimilation of a tetrapeptide in the rat. Obligate function of brush border aminopeptidase. *J Clin Invest*. 1977;60(3):665-74.
53. Huebener S, Tanaka CK, Uhde M, Zone JJ, Vensel WH, Kasarda DD, et al. Specific nongluten proteins of wheat are novel target antigens in celiac disease humoral response. *J Proteome Res*. 2015;14(1):503-11.
54. Junker Y, Zeissig S, Kim SJ, Barisani D, Wieser H, Leffler DA, et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med*. 2012;209(13):2395-408.
55. Gasbarrini G, Mangiola F. Wheat-related disorders: A broad spectrum of 'evolving' diseases. *United European Gastroenterol J*. 2014;2(4):254-62.
56. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Escobar PC, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med*. 2014;371(14):1304-15.
57. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA*. 2005;293(19):2343-51.
58. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(5):914-21.
59. Aronsson AC, Lee HS, Hård Af Segerstad EM, Uusitalo U, Yang J, Koletzko S, et al. Association of gluten intake during the first 5 years of life with incidence of celiac disease autoimmunity and celiac disease among children at increased risk. *JAMA*. 2019;322(6):514-23.
60. Bouziat R, Hinterleitner R, Brown JJ, Stencel-Baerenwald JE, Ikizler M, Mayassi T, et al. Reovirus infection triggers inflammatory responses to dietary antigens and development of celiac disease. *Science*. 2017;356(6333):44-50.

61. Cadwell K, Patel KK, Maloney NS, Liu TC, Ng AC, Storer CE, et al. Virus-plus-susceptibility gene interaction determines Crohn's disease gene Atg16L1 phenotypes in intestine. *Cell*. 2010;141(7):1135-45.
62. Aronsson CA, Lee HS, Liu E, Uusitalo U, Hummel S, Yang J, et al. Age at gluten introduction and risk of celiac disease. *Pediatrics*. 2015;135(2):239-45.
63. Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *J Cell Sci*. 2000;113(24):4435-40.
64. Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I, Tommasini A, et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet*. 2000;355(9214):1518-19.
65. Paterson BM, Lammers KM, Arrieta MC, Fasano A, Meddings JB. The safety, tolerance, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of single doses of AT-1001 in coeliac disease subjects: a proof of concept study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(5):757-66.
66. Schumann M, Richter JF, Wedell I, Moos V, Zimmermann-Kordmann M, Schneider T, et al. Mechanisms of epithelial translocation of the alpha(2)-gliadin-33mer in coeliac sprue. *Gut*. 2008;57(6):747-54.
67. Moreno ML, Cebolla Á, Muñoz-Suano A, Carrillo-Carrion C, Comino I, Pizarro Á, et al. Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut*. 2017;66(2):250-57.
68. Matysiak-Budnik T, Moura IC, Arcos-Fajardo M, Lebreton C, Ménard S, Candalh C, et al. Secretory IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease. *J Exp Med*. 2008;205(1):143-54.
69. Olivares M, Benítez-Páez A, de Palma G, Capilla A, Nova E, Castillejo G, et al. Increased prevalence of pathogenic bacteria in the gut microbiota of infants at risk of developing celiac disease: The PROFICEL study. *Gut Microbes*. 2018;9(6):551-58.
70. Chander AM, Yadav H, Jain S, Bhadada SK, Dhawan DK. Cross-talk between gluten, intestinal microbiota and intestinal mucosa in celiac disease: Recent advances and basis of autoimmunity. *Front Microbiol*. 2018;9:2597.
71. Olivares M, Neef A, Castillejo G, Palma GD, Varea V, Capilla A, et al. The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. *Gut*. 2015;64(3):406-17.
72. Mäki M, Collin P. Coeliac disease. *Lancet*. 1997;349:1755-59.
73. Winter S, Halsey C. Should children presenting with iron deficiency anaemia be screened for coeliac disease? *Arch Dis Child*. 2014;99(2):180-82.
74. White LE, Bannerman E, McGrogan P, Kastner-Cole D, Carnegie E, Gillett PM. Childhood coeliac disease diagnoses in Scotland 2009-2010: the SPSU project. *Arch Dis Child*. 2013;98(1):52-56.
75. Mehta G, Taslaq S, Littkeford S, Bansi DS, Thillainayagam A. The changing face of coeliac disease. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2008;69(2):84-87.
76. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology*. 2005;128(4):S68-73.
77. Jones S, D'Souza C, Haboubi NY. Patterns of clinical presentation of adult coeliac disease in a rural setting. *Nutr J*. 2006;5:24.
78. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, Aralica M, Chiriva-Internati M, Stifter S, et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2017;8(2):27-38.
79. Tighe MP, Beattie MR. Is HLA testing for coeliac disease helpful in associated autoimmune conditions? *Arch Dis Child*. 2017;102(7):595-96.

80. Cosnes J, Cellier C, Viola S, Colombel JF, Michaud L, Sarles J, et al. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(7):753-58.
81. Murch S, Jenkins H, Auth M, Bremner R, Butt A, France S, et al. Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Arch Dis Child*. 2013;98(10):806-11.
82. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac Sprue. *N Engl J Med*. 2002;346(3):180-88.
83. Ediger TR, Hill ID. Celiac Disease. *Pediatr Rev*. 2014;35(10):409-16.
84. Hopper AD, Hadjivassiliou M, Hurlstone DP, Lobo AJ, McAlindon ME, Egner W, et al. What is the role of serologic testing in celiac disease? A prospective, biopsy-confirmed study with economic analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(3):314-20.
85. Thomas PC, Tighe MP, Beattie RM. Coeliac disease in children. *BMJ*. 2018;363:k3932.
86. Ortiz C, Valenzuela R, Lucero AY. Celiac disease, non celiac gluten sensitivity and wheat allergy: comparison of 3 different diseases triggered by the same food. *Rev Chil Pediatr*. 2017;88(3):417-23.
87. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. 1992;102(1):330-54.
88. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroen Hepatol*. 1999;11(10):1185-94.
89. Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease. *J Clin Pathol*. 2005;58(6):573-74.
90. White LE, Bannerman E, Gillett PM. Coeliac disease and the gluten-free diet: a review of the burdens; factors associated with adherence and impact on health-related quality of life, with specific focus on adolescence. *J Hum Nutr Diet*. 2016;29(5):593-606.
91. Troncone R, Ivarsson A, Szajewska H, Mearin ML, Members of European Multistakeholder Platform on CD. Review article: future research on coeliac disease - a position report from the European multistakeholder platform on coeliac disease (CDEUSSA). *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(11):1030-43.
92. Simell S, Kupila A, Hoppu S, Hekkala A, Simell T, Ståhlberg MR, et al. Natural history of transglutaminase autoantibodies and mucosal changes in children carrying HLA-conferred celiac disease susceptibility. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40(10):1182-91.
93. Kaukinen K, Collin P, Mäki M. Latent coeliac disease or coeliac disease beyond villous atrophy? *Gut*. 2007;56(10):1339-40.
94. Hopman EG, von Blomberg ME, Batstra MR, Morreau H, Dekker FW, Koning F, et al. Gluten tolerance in adult patients with celiac disease 20 years after diagnosis? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(5):423-29.
95. Catassi C, Fabiani E, Iacono G, D'Agate C, Francavilla R, Biagi F, et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(1):160-66.
96. Hernando A, Mujico JR, Juanas D, Mendez E. Confirmation of the cereal type in oat products highly contaminated with gluten. *J Am Diet Assoc*. 2006;106(5):665-66
97. Silano M, Di Benedetto R, Maialetti F, De Vincenzi A, Calcaterra R, Cornell HJ, et al. Avenins from different cultivars of oats elicit response by coeliac peripheral lymphocytes. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(11):1302-05.
98. Spaenij-Dekking L, Kooy-Winkelaar Y, van Veelen P, Drijfhout JW, Jonker H, van Soest L, et al. Natural variation in toxicity of wheat: potential for selection of nontoxic varieties for celiac disease patients. *Gastroenterology*. 2005;129(3):797-806.

99. Stepniak D, Koning F. Enzymatic gluten detoxification: the proof of the pudding is in the eating! *Trends Biotechnol.* 2006;24(10):433-34.
100. Sollid LM, Khosla C. Future therapeutic options for celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005;2(3):140-47.
101. Salvati VM, Mazzarella G, Gianfrani C, Levings MK, Stefanile R, De Giulio B, et al. Recombinant human interleukin 10 suppresses gliadin dependent T cell activation in ex vivo cultured coeliac intestinal mucosa. *Gut.* 2005;54(1):46-53.
102. Rossi M, Maurano F, Luongo D. Immunomodulatory strategies for celiac disease. *Int Rev Immunol.* 2005;24(5-6):479-99.
103. Leffler DA, Dennis M, Hyett B, Kelly E, Schuppan D, Kelly CP. Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(4):445-50.
104. Hollon JR, Cureton PA, Martin ML, Puppa EL, Fasano A. Trace gluten contamination may play a role in mucosal and clinical recovery in a subgroup of diet-adherent non-responsive celiac disease patients. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:40.
105. Cellier C, Delabesse E, Helmer 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(9225):203-08.
106. Elfström P, Granath F, Smedby KE, Montgomery SM, Askling J, Ekblom A, et al. Risk of lymphoproliferative malignancy in relation to small intestinal histopathology among patients with celiac disease. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(5):436-44.
107. Ilus T, Kaukinen K, Virta LJ, Pukkala E, Collin P. Incidence of malignancies in diagnosed celiac patients: a population-based estimate. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(9):1471-77.
108. Lebowhl B, Stavsky E, Neugut AI, Green PHR. Risk of colorectal adenomas in patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(8):1037-43.
109. West J, Logan RF, Smith CJ, Hubbard RB, Card TR. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *BMJ.* 2004;329(7468):716-19.
110. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekblom A, Brandt L, Granath F. Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. *Jama.* 2009;302(11):1171-78.
111. Mora S, Barera G, Beccio S, Menni L, Proverbio MC, Bianchi C, et al. A prospective, longitudinal study of the long-term effect of treatment on bone density in children with celiac disease. *J Pediatr.* 2001;139(4):516-21.
112. Kahrs CR, Magnus MC, Stigum H, Lundin KEA, Stordal K. Early growth in children with coeliac disease: a cohort study. *Arch Dis Child.* 2017;102(11):1037-43.
113. Bykova SV, Sabel'nikova EA, Parfenov AI, Gudkova RB, Krums LM, Chikunova BZ. Reproductive disorders in women with celiac disease: Effect of the etiotropic therapy. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2011(3):12-18.
114. Catassi C, Bearzi I, Holmes GKT. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology.* 2005;128(4 Suppl 1):S79-86.
115. Tighe MP, Beattie RM. Is HLA testing for coeliac disease helpful in associated autoimmune conditions? *Arch Dis Child.* 2017;102(7):595-96
116. Mearin ML. The prevention of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015;29(3):493-501.
117. Ivarsson A. The Swedish epidemic of coeliac disease explored using an epidemiological approach--some lessons to be learnt. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(3):425-40.
118. Ivarsson A, Hernell O, Nyström L, Persson LA. Children born in the summer have increased risk for coeliac disease. *J Epidemiol Community Health.* 2003;57(1):36-39.
119. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi.* 1995;16:21.

120. Steelman J, Zeitler P. Osteoporosis in pediatrics. *Pediatr Rev.* 2001;22(2):56-65.
121. Koçak N, Varzikoğlu M, Yüce A, Ozen H, Gürkan F, Akçören Z. Celiac disease in childhood: analysis of 41 cases. *Turk J Gastroenterol* 1997;8:201-03.
122. Demir H, Yüce A, Koçak N, Ozen H, Gürakan F. Celiac disease in Turkish children: presentation of 104 cases. *Pediatr Int.* 2000;42(5):483-87.
123. Maki M, Holm K, Lipsanen V, Hällström O, Viander M, Collin P, et al. Serological markers and HLA genes in among healthy first-degree relatives of patients with coeliac disease. *Lancet.* 1991;338(8779):1350-53.
124. Minelli R, Gaiani F, Kayali S, Di Mario F, Fornaroli F, Leandro G, et al. Thyroid and celiac disease in pediatric age: a literature review. *Acta Biomed.* 2018;89(9-S):11-16.
125. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology.* 1999;117(2):297-303.
126. Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, Bazzigaluppi E, Calori G, Meschi F, et al. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics.* 2002;109(5):833-38.
127. Barker JM. Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1210-17.
128. Peretti N, Bienvenu F, Bouvet C, Fabien N, Tixier F, Thivolet C, et al. The temporal relationship between the onset of type 1 diabetes and celiac disease: a study based on immunoglobulin a antitransglutaminase screening. *Pediatrics.* 2004;113(5):e418-22.
129. Ruggeri RM, Trimarchi F, Giuffrida G, Certo R, Cama E, Campennì A, et al. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(2):133-41.
130. Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JGC. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res.* 2007;5(3):184-92.
131. Fasano A. Systemic autoimmune disorders in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006;22(6):674-79.
132. Toscano V, Conti FG, Anastasi E, Mariani P, Tiberti C, Poggi M, et al. Importance of gluten in the induction of endocrine autoantibodies and organ dysfunction in adolescent celiac patients. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(7):1742-48.
133. Viljamaa M, Kaukinen K, Huhtala H, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Collin P. Coeliac disease, autoimmune diseases and gluten exposure. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40(4):437-43.
134. Guariso G, Conte S, Presotto F, Basso D, Brotto F, Visonà Dalla Pozza L, et al. Clinical, subclinical and potential autoimmune diseases in an Italian population of children with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(10):1409-17.
135. Eliakim R, Sherer DM. Celiac disease: fertility and pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 2001;51(1):3-7.
136. Casella G, Bordo BM, Schalling R, Villanacci V, Salemmè M, Di Bella C, et al. Neurological disorders and celiac disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2016;62(2):197-206.
137. Trovato CM, Raucci U, Valitutti F, Montuori M, Villa MP, Cucchiara S, et al. Neuropsychiatric manifestations in celiac disease. *Epilepsy Behav.* 2019;99:106393.
138. Karwautz A, Wagner G, Berger G, Sinnreich U, Grylli V, Huber WD. Eating pathology in adolescents with celiac disease. *Psychosomatics.* 2008;49(5):399-406.
139. Addolorato G, Capristo E, Ghittoni G, Valeri C, Mascianà R, Ancona C, et al. Anxiety but not depression decreases in coeliac patients after one-year gluten-free diet: a longitudinal study. *Scandinavian journal of gastroenterology.* 2001;36(5):502-06.

140. Smith D, Gerdes L. Meta-analysis on anxiety and depression in adult celiac disease. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;125(3):189-93.
141. Yaqoob Z, Al-Kindi SG, Zein J. Association between celiac disease and asthma. *Dig Dis Sci*. 2016;61(12):3636-37.
142. Pavlovic M, Radlovic N, Lekovic Z, Stojsic Z, Puleva K, Berenji K. When to screen children with Down syndrome for celiac disease? *J Trop Pediatr*. 2010;56(6):443-45.
143. Bonamico M, Mariani P, Danesi HM, Crisogianni M, Failla P, Gemme G, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in italian down syndrome patients: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33(2):139-43.
144. Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Danesi HM, Culasso F, Mazzanti L, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(12):5495-98.
145. Simşek-Kiper PO, Sahin Y, Arslan U, Alanay Y, Boduroğlu K, Orhan D, et al. Celiac disease in Williams-Beuren syndrome. *Turk J Pediatr*. 2014;56(2):154-59.
146. Amoroso A, Garzia P, Vadacca M, Galluzzo S, Del Porto F, Mitterhofer AP, et al. The unusual association of three autoimmune diseases in a patient with Noonan syndrome. *J Adolesc Health*. 2003;32(1):94-97.
147. Carcavilla Urquí A, Santomé Collazo JL, Barrio Castellanos R, Ezquieta Zubicaray B. A case of Noonan Syndrome with coeliac disease due to SOS1 mutation. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(14):666-67.
148. Bourne JT, Kumar P, Huskisson EC, Mageed R, Unsworth DJ, Wojtulewski JA. Arthritis and coeliac disease. *Ann Rheum Dis*. 1985;44(9):592-98.
149. Sherman Y, Karanicolas R, DiMarco B, Pan N, Adams AB, Barinstein LV, et al. Unrecognized celiac disease in children presenting for rheumatology evaluation. *Pediatrics*. 2015;136(1):e68-75.
150. Garg K, Agarwal P, Gupta RK, Sitaraman S. Joint involvement in children with celiac disease. *Indian Pediatr*. 2017;54(11):946-48.
151. Robazzi TC, Adan LF, Pimentel K, Guimaraes I, Magalhaes Filho J, Toralles MB, et al. Autoimmune endocrine disorders and coeliac disease in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and rheumatic fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(2):310-17.
152. Kuloglu Z, Ozcakar ZB, Kirsaciloglu C, Yuksel S, Kansu A, Girgin N, et al. Is there an association between familial Mediterranean fever and celiac disease? *Clin Rheumatol*. 2008;27(9):1135-39.
153. Balci-Peynircioğlu B, Kaya-Akça Ü, Arıcı ZS, Avcı E, Akkaya-Ulum ZY, Karadağ Ö, et al. Comorbidities in familial Mediterranean fever: analysis of 2000 genetically confirmed patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(6):1372-80.