

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ PEDİATRİK GASTROENTEROLOJİ POLİKLİNİĞİNDE İZLENEN ÇÖLYAK TANILI HASTALARDA KLİNİK VE LABORATUAR SONUÇLARININ TAKİBİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Bahar AKPINAR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özlem DURMAZ

İSTANBUL 2022



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ PEDİATRİK GASTROENTEROLOJİ POLİKLİNİĞİNDE İZLENEN ÇÖLYAK TANILI HASTALARDA KLİNİK VE LABORATUAR SONUÇLARININ TAKİBİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Bahar AKPINAR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özlem DURMAZ

İSTANBUL 2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca öğrettikleri ile beni aydınlatan, tez sürecinde deneyimli ve hoşgörülü yaklaşımıyla desteğini hep hissettiğim, öğrencisi olmaktan gurur ve mutluluk duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Özlem Durmaz'a,

Öğrenciliğim ve uzmanlık eğitimimi geçirdiğim İstanbul Tıp Fakültesi'nde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, üzerimde emeği büyük olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Zeynep Karakaş olmak üzere, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzman ve asistan arkadaşlarım, hemşire, sekreter ve personele,

Güzel anılar biriktirdiğim, benim için çalışma arkadaşından daha öte olan, her üzüntümü sevincimi paylaştığım, canım dostlarım, komşularım, kardeşlerim Aslı Dudaklı, Selin Varol Ünal ve Yasemin Tepe'ye,

Güçlü, becerikli, düşünceli, sevgisi gittikçe artan, bana hep adil bir insan olmayı öğretmeye çalışan yol göstericim canım anneme,

Doğduğu günden bu yana kendimi onsuz düşünemediğim ve kelimelere sığmayacak kadar çok sevdiğim tatlı kardeşim Başak'a,

Birlikte çıktığımız yollarda zorlu engelleri aşıp son savaşında kalbimde derin bir boşluk bırakan, neşesini hatırladıkça içimi ısıtan, sakin ve uyumlu karakterini ölene kadar örnek alacağım, bugünü görmesini çok istediğim eksik parçam, dünyanın en iyi babasına,

Sonsuz teşekkürler…

Dr. Bahar Akpınar

İstanbul 2022

İÇİNDEKİLER

Başlık **Sayfa**

ÖNSÖZ ..... **I**

İÇİNDEKİLER ..... **II**

KISALTMALAR ..... **IV**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **V**

TABLO LİSTESİ ..... **VI**

ÖZET **1**

ABSTRACT **2**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **5**

2. GENEL BİLGİLER **6**

2.1 Çölyak Hastalığı **6**

2.1.1 Epidemiyoloji **6**

2.1.2 Etiyoloji **7**

2.1.3 Patofizyoloji **7**

2.1.4 Klinik **9**

2.1.4.1Klinik Sınıflama **10**

2.1.5 Tanı Testleri **11**

2.1.5.1 Birinci Basamak ve Tarama Testleri **11**

2.1.5.2 İntestinal Biyopsi **13**

2.1.5.3 HLA Testi **15**

2.1.5.4 Radyolojik Bulgular **15**

2.2 ESPGHAN 2020 Rehberindeki Yenilikler **15**

2.3 Tedavi-Glütensiz Diyet **16**

2.4 Hastalığın İzlemi **16**

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER. **19**

3.1 İstatistiksel Yöntem **21**

3.2 Etik Kurul 21

4. BULGULAR 22

4.1 Demografik Özellikler 22

4.2 Serolojik Özellikler 25

4.3 Antropometrik Özellikler 27

4.4 Klinik Özelliklerin Sınıflandırılması 38

5. TARTIŞMA 41

6. SONUÇ 48

7. KAYNAKLAR 50

8. EKLER 54

8.1 Etik Kurul Onayı 54

KISALTMALAR

AGA-IgA: Antigliadin antikor IgA

AGA-IgG: Antigliadin antikor IgG

ÇH: Çölyak Hastalığı

DGP-IgG: Deamide Gliadin Peptid IgG

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EMA-IgA: Anti endomisyum IgA

EMA-IgG: Anti endomisyum IgG

ESPGHAN: European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (Avrupa Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği)

GFD: Glütensiz diyet

HLA: Human Leucocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)

IFNγ: İnterferon gama

İEL: İntraepitelyal lenfosit

SDS: Standart deviasyon skoru (standart sapma skoru)

TGA-IgA: Doku transglutaminaz IgA

TGA-IgG: Doku transglutaminaz IgG

ULN: Normalin üst sınırı

VKİ: Vücut kitle indeksi

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1: Çölyak Hastalığı Şüphesinde İzlenecek Yol…. 12

Şekil 2: Marsh Evrelemesine Göre Tanı Algoritması… 14

Şekil 3: Başvuru Şikayetlerinin Gruplandırılması…. 24

Şekil 4: Tüm Hastaların Tartı SDS'lerinin Aylara Göre Değişimi.....31

Şekil 5: Tüm Hastaların Boy SDS'lerinin Aylara Göre Değişimi..... 31

Şekil 6: GFD Uyumu ve Tartı SDS'lerinin Zamana Göre Değişimi..... 36

Şekil 7: İlk 9 Ay GFD Uyumsuz Gruptaki Hastaların Takibe Göre Tartı SDS Değişimi 37

Şekil 8: GFD Uyumu ve Boy SDS'lerinin Zamana Göre Değişimi..... 38

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1: Çölyak Hastalığına Eşlik Eden Yüksek Riskli Durumlar…. 6

Tablo 2: Çölyak Harici Villöz Atrofi Nedenleri 8

Tablo 3: Gastrointestinal Semptomlar… 9

Tablo 4: Ekstraintestinal Semptomlar…. 10

Tablo 5: Marsh-Oberhuber Evreleme Sistemi (Modifiye Marsh) 13

Tablo 6: Glüten İçeren, İçermeyen Ve Riskli Bazı Besinler… 16

Tablo 7: Yıllık Takipte Değerlendirilecek Konular… 17

Tablo 8: Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri… 22

Tablo 9: Çölyak Hastalarında GFD Uyumuna Göre Cinsiyet ve Tanı Yaşı Oranları 23

Tablo 10: Çölyak Hasta Grubunda Eşlik Eden Hastalıklar… 23

Tablo 11: Marsh Sınıflamasına Göre Yaş, Cinsiyet, TGA-IgA , Semptom Dağılımı… 25

Tablo 12: Doku Trangutaminaz IgA Değerinin Başvurudaki Dağılımı 25

Tablo 13: Tanı Sırasında Bakılan TGA-IgA Dışı Antikorların Pozitiflik Oranları 26

Tablo 14: Objektif Diyet Uyumu Sonuçları: Çölyak Serolojisinin Aylara Göre Dağılımı 26

Tablo 15: Marsh Sınflamasına Göre Boy ve Tartı SDS'lerinin Ortalama Dağılımı 28

Tablo 16:Çölyak Hastalarının Ortalama Tartı ve Boy SDS'lerinin Aylara Göre Dağılımı 28

Tablo 17: Tartı-Boy SDS Ortalamalarının VizitAralığına Göre Değişimi 29

Tablo 18: Tüm Hastalarda Takip Zamanlarına Göre Tartı SDS Dağılımı 32

Sayfa

Tablo 19: Tüm Hastalarda Takip Zamanlarına Göre Boy SDS Dağılımı.....32

Tablo 20: Diyete Uyuma Göre Başvuru-Son Vizit Arasında Tartı SDS Dağılımı.....33

Tablo 21: Diyete Uyuma Göre Başvuru-Son Vizit Arasında Boy SDS Dağılımı.....33

Tablo 22: GFD Uyumu Durumuna Göre Analiz Edilen Hastaların Dağılımı.....34

Tablo 23: Takip Aralıklarındaki Diyet Uyumuna Göre Tartı SDS Ortalamalarının Değişimi.34

Tablo 24: Takip Aralıklarındaki Diyet Uyumuna Göre Boy SDS Ortalamalarının Değişimi 35

Tablo 25: Takip Aralıklarındaki Diyet Uyumuna Göre Tartı ve Boy SDS Ortalamalarının Farkları.....35

Tablo 26: Enteral Beslenme Desteği Alma Durumu..... 38

Tablo 27: Subjektif ve Objektif Diyet Uyumu…..... 39

Tablo 28: Takip Sürelerine Göre Objektif Ölçüte Dayanan Diyet Uyumu.....40

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda çölyak tanılı pediatrik hastaların izleminde boy, tartı SDS'leri ve antikor düzeylerinin, glütensiz diyet ile değişiminin yanı sıra demografik özelliklerinin ve enteral beslenme desteği gibi glütensiz diyete ek olarak ihtiyaç duydukları tedavi yaklaşımlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniğinde Ocak 2011- Haziran 2021 arasında, en az 1 sene takibe devam etmiş olan,73'ü kız toplamda 116 çölyak tanılı hasta çalışmaya alındı. Başvuruda ve takipte bakılan 3.ay, 6.ay, 9.ay ve son muayene tartı SDS, boy SDS, serum antikor düzeyleri hasta dosyalarından geriye dönük tarandı. Eşlik eden hastalıklar, başvuru şikayetleri, enteral beslenme desteği ihtiyacı ve intestinal biyopsi bulguları incelendi.

Bulgular: Çalışma grubunun %63'ü kadındı. Çalışmaya alınma yaşı 2,5 ile 22,5 yıl arasında olup ortalama 12, tanı yaşı ortalaması ise 7 yıl olarak bulundu. Kadın hastaların %67,7'si, erkeklerin %47,4'ü diyete uyumluydu. Hastaların %25'i1-2 yıl arası (n=29), %41,4'ü 2-5 yıl arası (n=48), %33,6'si 5 yıldan fazla (n=39) kontrollerine devam etmişti. Takip süresi arttıkça diyet uyumu oranı artmıştı. Diyete tam uyumlu olanların oranı, takip süresine göre 1-2 yıl arasında %40,9, 2-5 yıl arasında %60, 5. Yıldan sonra ise %72,2 olarak saptandı. Son muayenede, 3. aya göre diyete uyumlu grubun sayısında artış, uyumsuz grupta ise azalma gözlendi. Marsh sınıflaması ile tanı yaşı, cinsiyet, semptom ve başlangıç tartı-boy SDS'si arasında istatistiksel ilişki saptanmadı. Mukozal hasar derecesi ile yüksek antikor seviyesi arasında pozitif ilişki izlendi. Bütünde ilk ve son muayeneler arasında tartı SDS için anlamsız, boy SDS için anlamlı fark (p=0,005) bulundu. 0, 3, 6, 9. ay ve son muayenelerin hepsi karşılaştırıldığında her iki parametre için anlamlı fark bulundu. Diyete uyum dikkate alındığında, GFD uyumlu ve kısmi uyumlu grupta tüm hasta grubuna göre istatistiksel anlamlı fark gözlenmezken, uyumsuz grupta ortalama tartı SDS değerinde azalma, ortalama boySDS'de ise son muayenede yükselmenin duraklaması belirgindi. Karın ağrısı en sık semptomdu. Tartı alamama %31,9, boy kısalığı %19, her iki semptom birlikteliği %15,5 oranında gözlendi. Enteral beslenme desteği alanların (n=11), %72,7'sinin (n=8) son vizitte enteral beslenme desteğine ihtiyacı kalmamıştı. Başvuruda enteral beslenme almayan 105 kişinin ise %4,8'ine (n=5) ek beslenme ürünü başlanmıştı. Anamneze göre kısmi uyumluların
%53,2'sinde (n=25) antikorun negatifleştiği yani serolojik olarak uyumlu grupta olduğu görüldü.

Sonuç: Çölyak hastalığı, intestinal ve sistemik semptomların yanı sıra, büyüme gelişmede geriliğe sebep olabilen kronik bir hastalıktır. Poliklinik kontrollerine düzenli devam etmenin diyete uyum konusunda olumlu etkisi görülmüştür. Öte yandan diyete uyumsuz olmanın, tartı ve boy gelişimi üzerinde olumsuz etkisi gözlenmiştir. Glütensiz diyet, çoğu çocukta enteral beslenme desteği ihtiyacını ortadan kaldırır. Kaçak yaptığını söyleyenlerin antikor değerlerindeki düzelme, bireysel olarak kabul edilebilir glüten miktarı konusunda yeni araştırmaların faydalı olabileceğini akla getirmektedir.

Anahtar kelimler: pediatri, çölyak hastalığı, glüten enteropatisi, büyüme, gelişme, glütensiz diyet, tartı, boy

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to examine the changes in height, weight, SDS and antibody levels in pediatric patients with celiac disease under a gluten-free diet, as well as the demographic characteristics there of and the treatment approaches, they need in addition to the gluten-free diet, such as enteral nutrition support.

Methods:A total of 116 celiac patients, (73 female), who were followed-up for at least 1 year in Istanbul University Medical Faculty, Pediatric Gastroenterology Department, between January 2011 and June 2021, were included in the study. Weight SDS, height SDS, serum antibody levels at the 3rd, 6th, 9th month's and the last clinical visit follow-up charts were analyzed retrospectively from the patient files. Comorbid diseases, participants, complaints, need for enteral nutritional support and intestinal biopsy findings were alsoreviewed.

Findings: The patients in the study were aged between 2.5 and 22.5 years, with a mean currentage of 12 and a mean age at diagnosis of 7 years. Sixtyeight percent of the female patients and 47% of the male patients were compliant with glutenfree diet. Twentyfivepercent of the patients were adherent to their follow-up visits for 1-2 years (n=29), 41% for 2-5 years (n=48), 34% for more than 5 years (n=39). As the follow-up period increased, the level of the dietary adherence was scaled-up as well. The rate of those who were fully compliant with the diet was revealed as 41% for the patients followed-up for 1-2 years, 60% for 2-5 years, and 72% after the 5th year follow-up. At the final examination, there was an increase in the number of the diet-compliant group compared to the 3rd month, and a decreasein the non-adherent group. No statistical correlation was found between Marsh classification and age at diagnosis, gender, symptoms, and baseline weight-height SDS. A positive associaton between the degree of mucosal damage and high antibody levelwas observed. Overall, it was concluded that there had been no significant difference between the first and final examinations for weight SDS whereas significant difference for height SDS was observed (p=0.005). When the 0, 3, 6, 9th months and final examinations were compared, a significant difference was found for both parameters. Considering adherence to the diet, no statistically significant difference was observed in the GFD compliant and partially compliant groups compared to the whole patient group, while a decrease in the mean weight of SDS value in the non-adherent group and alag in the increase in the mean height SDS at the last examination were characteristic. Abdominal pain was the most prevalent symptom. Inability

to gain weight was observed in 32%, short stature in 19%, and the coexistence of both symptoms was observed in 16%. Seventytwo percent (n=8) of those who earlier had receivedthe enteral nutritional support (n=11), had not been in need of enteral nutritional support at thelast visit anymore. On the other hand, 4.8% (n=5) of the 105 children who did not receive enteral nutrition at the initial visit had been receiving additional nutrition products at the final visit. It was observed that the antibody tests had become negative in the 53.2% (n=25) of the patients partially compliant according to the history, hence, they were in the serologically adherent group.

Conclusion: Celiac disease is a chronic disease that can cause delays in growth and development as well as intestinal and systemic symptoms. Systematical follow-up in outpatients clinic has a positive effect on dietary adherence. On the other hand, it wasobserved that being incompatible with the diet had a negative effect onthe height and weight gain. A gluten-free diet eliminates the need for enteral nutrition support in most children. Improvement in the antibody titers of those who claimed to be partially non-adherent to their diet points at the need for further research on the individually acceptable amount of gluten in celiac patients.

Keywords: pediatrics, celiac disease, gluten enteropathy, growth, development, gluten-free diet, weight, height

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı, intestinal inflamasyon, kript hiperplazisi ve villus atrofisi ile karakterize immün aracılı birden fazla organı etkileyen sistemik bir hastalıktır.

Ömür boyu süren tedavi, her türlü komplikasyon riskini azaltabilir(1). Şu anda en etkin tedavi, glutenin diyette kısıtlanmasıdır. Birçok tartışma konusu çölyak hastalığında tanı üzerinde yoğunlaşmıştır. Hastalığın yönetimi ve takibi daha az ilgi çekmiştir. Hayat kalitesinin yükselmesi; doğru bir yönetim, glütensiz diyete uyum ile semptomlarda gerileme ve serolojik testlerin normale dönmesi ile ilişkilidir(2).

Bazı durumlarda tanıyı yanlış yönlendirebilecek ekstraintestinal belirtilerle karakterize olmasından dolayı hastalığın yetersiz teşhis edildiği düşünülmektedir. Bu belirtilerin bazıları dermatitis herpetiformis veya glüten ataksisi gibi otoimmünitenin doğrudan sonuçlarıdır. Anemi, osteoporoz, kısa boy ve gecikmiş puberte gibi diğerleri ise inflamasyon ve/veya malabsorpsiyonla ilişkilidir. Merkezi sinir sisteminden eklemlere, karaciğer veya dişlere kadar farklı birçok organ etkilenebilir. Bazen bu semptomlar, çölyak hastalığının tek klinik belirtisidir veya diyare ve malabsorptif semptomlarla birlikte ortaya çıkar(3).

Çölyak Hastalığı tanısı konan herkes için yıllık takip önerilmektedir. Takip görüşmelerinde, boy ve kilo ölçümü, semptom takibi, glütensiz diyete uyumu, uzman diyetisyen ve beslenme takviyesi ihtiyacı, olası komplikasyon veya komorbiditelerin yönetimi açısından uzman konsultan hekime yönlendirme ihtiyacı değerlendirilir(4).

Doku transglutaminaz ve deamide gliadin peptidine karşı antikorlar için serolojik testlerin tanısal yönlendirmede büyük avantaj sağlayabilmesine rağmen, kesin tanı ince bağırsak biyopsisinin mikroskobik incelemesi ile konur. Doku transglutaminaz antikor titreleri ile çölyak hastalığı arasında bir ilişki bulunduğu tespit edildiğinden, doku transglutaminaz antikoru yüksek olan hastalarda duodenal biyopsiden kaçınılabileceği de öne sürülmüştür(5).

Çölyak Hastalığında, glutensiz diyet uygulayan hastalarda semptomların ve biyopsi bulgularının iyileşmesinin yanı sıra, takipte kullanılan serolojik antikor testlerindeki negatifleşmenin, hastaların boy ve tartı SDS'lerinde zaman içinde sağlanan gelişimin retrospektif olarak değerlendirilmesi, yeni tanı alan hastalarda iyileşme sürecindeki öngörüye katkı sağlayabilir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı (glüten duyarlı enteropati), genetik olarak yatkın bireylerde görülen; buğday(gliadin), arpa(hordein), çavdar(sekalin), yulaf(avenin) gibi prolaminlere duyarlılıktan kaynaklanan, ince bağırsağın immün aracılı inflamatuar bir hastalığıdır. Prolaminlere karşı gelişen doğal ve edinsel immün yanıt, lamina propria ve epitelin kronik inflamatuar hücreler ile infiltrasyonuna yol açarak villöz atrofi ile karakterize malabsorpsiyona sebep olur.

2.1.1. Epidemiyoloji

Çölyak Hastalığı seroprevalansı Dünya çapında %1,4, biyopsi eşliğinde tanı konulan vakalar esas alındığında ise %0,7 olarak bildirilmiştir(6). Orta Afrika ve Doğu Asya'da daha seyrek görülmektedir. Yaşa göre dağılıma bakıldığında en sık 6-24.aylar arasında ortaya çıkar[7].

Hastalık, genetik olarak HLA DQ2 ve HLA DQ8 alelleri taşıyanlarda kümelenmiştir(7).Emzirme süresinin uzunluğu, semptomatik hastalık insidansının azalmasını sağlar. İlk 1 yaşa kadar artmış miktarda glüten alımı hastalığın insidansını arttırabilir(8).

Tablo 1: Çölyak Hastalığına Eşlik Eden Yüksek Riskli Durumlar

Çölyak tanılı birinci derece akraba
Otoimmün hastalıklar(Tip 1 diyabetes mellitus, tiroid ve karaciğer hastalıkları)
Down Sendromu
Turner Sendromu
Williams-Beuren Sendromu
IgA eksikliği

Otoimmün hastalıklarla (dermatitis herpetiformis, tip 1 diabetes mellitus, Hashimoto tiroiditi, Graves), idiopatik hastalıklar (dilate kardiyomiyopati, epilepsi, multipl skleroz) ve kromozomal hastalıklar (Down sendromu, Turner sendromu ve Williams Sendromu) ile birlikteliği sıktır(9).

Selektif IgA eksikliği olan bireylerin %8'inde çölyak hastalığı varken, çölyak hastalığı olanların %1,7-3'ünde IgA eksikliği vardır(10).

2.1.2 Etiyoloji

Çölyak hastalığı etiyolojisinde genetik faktörler(HLA DQ2 ve HLA DQ8), doğuştan ve edinsel immün yanıtlar mevcuttur. Glüten içerikli diyet tüketimi ile aktiflenir. Birkaç araştırmanın sonucuna dayanılarak, bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğin azalması, Firmicutes ve Bakteriodetes cinsi bakterilerde artışın da etiyolojide yer aldığı önesürülmüştür(11).

2.1.3. Patofizyoloji

Çölyak hastalığında bağırsak mukozasına özgü değişiklikler; villöz atrofi, kript hiperplazisi ve intraepitelyal lenfosit artışı ile karakterizedir. Glütene duyarlı enteropati (çölyak), ince bağırsak mukozasını etkileyen bir hastalıktır. Submukoza, kas tabakası veseroza normaldir(7).

Kromozom 6 üzerinde bulunan HLA sınıf 2 genlerinden HLA DQ2 ve HLA DQ8 genetik yatkınlıkta rol oynar. Antijen sunan hücrelerdeki HLA molekülleri, laminini CD4+ T hücrelerine sunar ve aktive eder. Birinci derece akrabaların %20'ye kadarı bu güçlü kalıtsal komponentten etkilenir.

Çölyak hastalığının tetikleyicisi glüten içeren diyettir. Glüten peptidlerinin alt birimleri transsellüler yoldan epitel boyunca taşınır. Değişen bağırsak geçirgenliği ile hücresel içeriğin (tTG-IgA dahil) salınımı gerçekleşir ve CD71 (transferin) reseptörünün aktivitesinde artış görülür. IFNγ ve IL21 salınmasıyla antijen sunan hücreler T hücrelerini uyarır ve epitelyal hasara neden olur.

İntraepitelyal lenfositlerin (İELs) doğal immün yanıtı, NK hücrelerini aktive ederek MHC Sınıf 1 ile ilişkili A ve B zincirlerini ve epitel hücreleri üzerinde bulunan HLA'yı etkileyerek epitel hasarı yaratır. IL15, sitotoksik intraepitelyal lenfositlerdeki NK reseptörlerinin regülasyonuna neden olur ve T hücrelerinden bağımsız hasardan sorumludur(12).

Epitel hasarı ile gittikçe mukoza düzleşir ve kompansatuar olarak kriptalar derinleşir. Malabsorbsiyon ve kronik ishal ortaya çıkar. Çölyak hastalığında bağırsakta gama-delta pozitif T hücresi reseptörüne sahip intraepitelyal lenfositlerin oranı fazladır. Bu durum, çölyak hastalığını diğer villöz atrofi görülen durumlardan ayırır(7)(Tablo 2).

Tablo 2: Çölyak Harici Villöz Atrofi Nedenleri(7)

Allerjik enteropati(inek sütü, soya proteini)
Akut gastroenterit ve postenterit
Kolajen doku hastalıkları koliti
Tedaviye yanıtsız diyare
Otoimmün enteropati
Tropikal sprue
Edinsel hipogammaglobulinemi
Protein enerji malnütrisyonu
İntestinal staz sendromu
Giardiyazis

-Refrakter Çölyak: Glütenden kaçınılmasına rağmen hastalığın devam ettiği durumlarda intraepitelyal lenfositler aktif bir NK fenotipi kazanır. 2 tipi bulunur(13):

-Refrakter Çölyak Hastalığı Tip1: Çölyak Hastalığında olduğu gibi, intraepitelyal lenfositler CD3 ve CD8in yanı sıra TCR β da eksprese eder. İmmünsüpresif tedaviyle kombine edildiğinde prognozu iyidir.

-Refrakter Çölyak Hastalığı Tip2: CD4, CD8 ve TCRαβ eksiktir. Hücre içi CD3ε ve klonal TCR geninin yeniden düzenlenmesi söz konusudur. Prognoz kötüdür.

Çölyak hastalığında proksimal ince bağırsak mukozasında gelişen hasar, sekretin ve kolesistokinin salınımını olumsuz etkiler. Bu hormonların serum konsantrasyonları, çölyak hastalarında düşüktür ve bununla ilişkili olarak sekonder pankreatik yetersizlik gelişebilir(7).

2.1.4. Klinik

Çölyak hastalığının klasik formu pediatrik populasyonda ishal, iştah kaybı, abdominal gerginlik ve gelişim geriliği ile karakterizedir. Büyük çocuklarda gastrointestinal semptomlar arasında karın ağrısı, tartı kaybı, kabızlık ve karın şişliği de görülür. Demir ve B12 malabsorbsiyonuna bağlı anemiler, kalsiyum ve D vitamini eksikliğine bağlı kemik ve diş patolojileri gelişebilir. Endokrin sistemde dengesizliklere sebep olduğu gibi baş ağrısı, anksiyete, depresyon gibi nonspesifik semptomlara da yol açabilir.

Klasik formda bulgular genel olarak 6-24.aylarda glüten içeren diyetin alınmasıyla ishal şeklinde ortaya çıkar. Başlarda aralıklı olan ishal, sonrasında kronikleşir; özelliği soluk, bol miktarda, yumuşak, yağlı ve kokulu olmasıdır. Vakaların küçük bir bölümü kabızlık, kusma ve karın ağrısı ile ortaya çıkar (Tablo 3). Bağırsaklarda hipotoniye bağlı karın şişliği, ekstremite ve kalçalarda belirgin zayıflık da hastalığın bulgularından olabilir. Anemi genellikle demir eksikliği sonucu gelişir. Folik asit eksikliği de görülebilir. Vitamin eksikliklerinde A vitamini eksikliğine bağlı gece körlüğü, K vitamini eksikliğine bağlı peteşi ve ekimozlar, D vitamini eksikliğine bağlı raşitizm gelişebilir(7).

Refrakter çölyak hastalığında, başka nedenler ve malignite yokluğunda, 6-12 ay glütensiz diyete devam edilmesine rağmen ısrarcı villöz atrofi ve malabsorbsiyonlar vardır. Bu hastaların bazılarında ülseratif jejunit ve enteropati ilişkili T hücreli lenfoma görülür(12).

Tablo 3: Gastrointestinal Semptomlar

Kronik veya aralıklı ishal
Abdominal distansiyon
Tekrarlayan bulantı ve kusma
Kabızlık
Karın ağrısı

Tablo 4: Ekstraintestinal Semptomlar

Kilo kaybı, yetersiz tartı alımı
Amenore, gecikmiş puberte
İrritabilite, kronik yorgunluk
Nöropati
Artrit, artralji
Kronik demir eksikliği
Kemik mineralizasyonunda yetersizlik(osteopeni, osteoporoz), tekrarlayan kırıklar
Dermatitis herpetiformis
Diş minesi kusurları
Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk

2.1.4.1. Klinik Sınıflama

Glüten duyarlı enteropatinin klasik, atipik/ekstraintestinal, sessiz/subklinik, potansiyel, latent ve non-çölyak glüten duyarlılığı tipleri mevcuttur. Klasik tipte; steatore, kilo kaybı ve besin/vitamin eksikliklerine bağlı emilim bozukluğu belirtileri vardır. Bunun yanında intestinal biyopside villus atrofisi dahil karakteristik değişiklikler, glütensiz diyetle birlikte belirtilerin ve mukozal değişikliklerin birkaç hafta ile aylar içinde gerilemesi esastır(14).

Çölyak hastalarının bazılarında semptomlar tamamen ekstraintestinaldir ve bunlar atipik hastalık olarak adlandırılır. Tarama testlerine ağırlık verilmesiyle, bu tipin de azımsanmayacak sayıda olduğu görülmüştür. Tipik hastalıkta olduğu gibi, serolojik testler, biyopsi ile doğrulama sonrası başlanan glütensiz diyet ile semptomların gerilediği görülür.

Sessiz/subklinik tipte belirgin bir semptom yoktur, ancak pozitif seroloji ve villöz atrofi varlığı tanı koydurur, yüksek riskli grupların taranmasıyla ortaya çıkar. Glütensiz diyet sonrası çoğu hasta, daha önce fark etmedikleri belirtileri geçmişe dönük olarak tanır.

Potansiyel ÇH, serolojik olarak anlamlı ve sebat eden pozitifliği olan bireylerin intestinal biyopsilerinde tipik patolojik bulguların saptanmaması olarak tanımlanır. Bu grup genellikle risk grubundaki bireylerin taranmasıyla tanınır ve yapılan çalışmalar potansiyel çölyaklarda asemptomatik olanların çoğunluğunun çocukluk döneminde çölyak hastası olmayacağını göstermiştir(15, 16).

Literatürde latent çölyak hastalığına ilişkin en az 5 farklı tanım bulunmaktadır. Hepsinin ortak özelliği glüten içeren beslenme sırasında o anda mukozanın ya tümüyle normal olması ya da önemli bir histolojik bulgu olan villöz atrofinin bulunmamasıdır, buna ek olarak seroloji pozitifliği ya da mukozal gamma-delta hücrelerinde artış gibi serolojik olmayan anormallikler veya mukozal permeabilite artışı tabloya eşlik eder. Bu bireylerin geçmişinde glüten içeren beslenme sırasında villus atrofisi görülme öyküsü veya glüten tüketmeye devam ederken gelecekte mukozalarında düzleşme gelişme ihtimali vardır. Bazı hekimler için latent ÇH, teşhis edilmemiş ÇH'na eşdeğerdir(17).

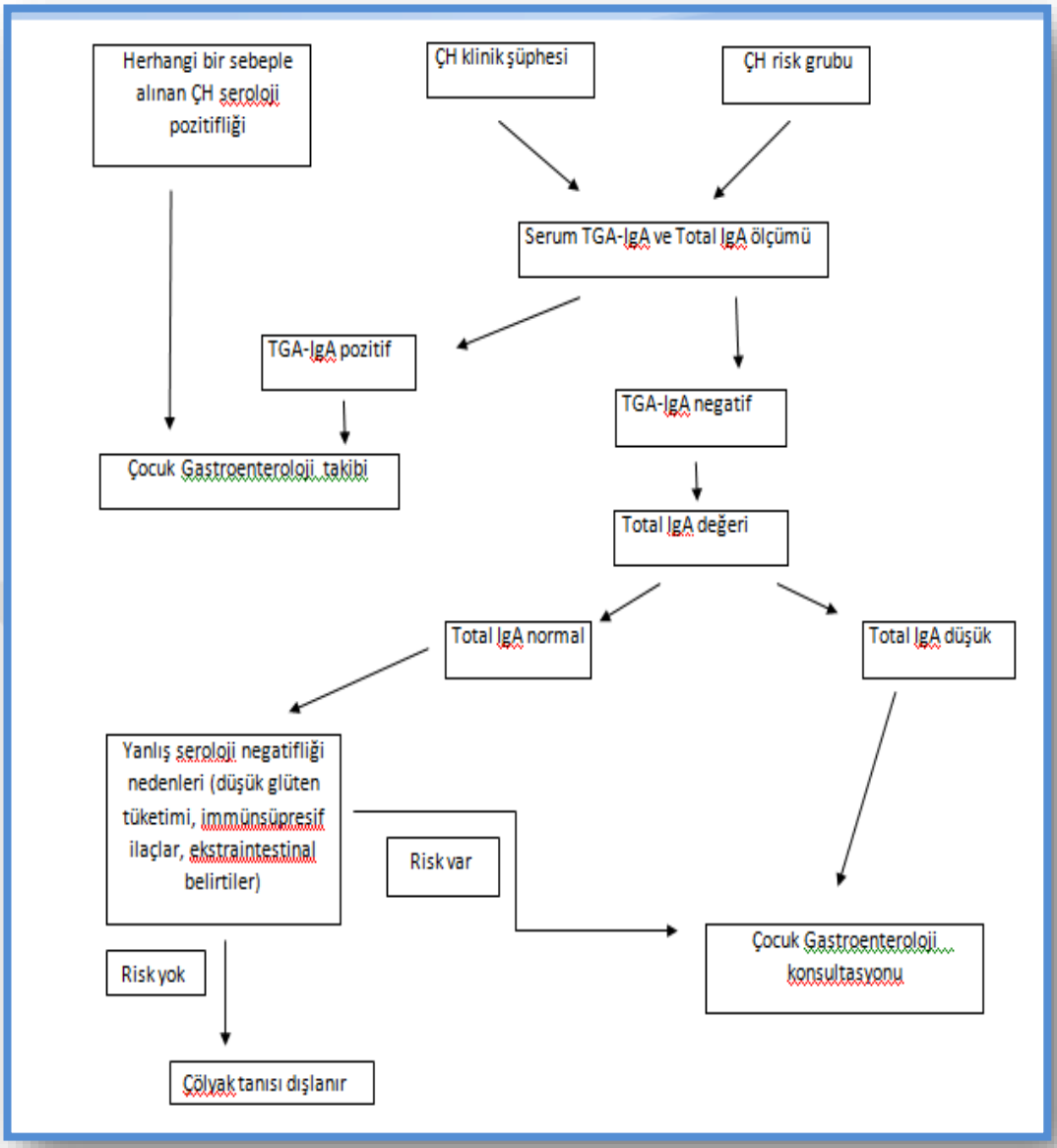
2.1.5. Tanı Testleri

Çölyak tanısı koymak için altın standart, seroloji ile taranan hastalarda duedonal biyopsinin histolojik değerlendirilmesi ile tanının doğrulanmasıdır. Doku transglutaminaz IgA (TGA-IgA), EMA ve IgA sınıfı antigliadin antikoru(AGA) tarama amacıyla bakılan serolojik testler olup, HLA-DQ genetik testleri, hastalığa yatkınlığı gösterir.

2.1.5.1.Birinci Basamak ve Tarama Testleri

Çölyak Hastalığı şüphesi olan çocuklarda, çocuğun normal miktarlarda glüten tükettiğinden emin olunduktan sonra total IgA ve TGA-IgA testi yapılmalıdır. Çölyak hastalığı için en spesifik serolojik testler IgA antikorları olduğundan, IgA eksikliği olduğu bilinen hastalara, ÇH taraması yapılırken özel stratejiler uygulamak gerekir. Ayrıca tarama sonuçları yorumlanırken tanı konmamış IgA eksikliği olasılığı da göz önünde bulundurularak serum total IgA düzeyi de yaşa göre gözden geçirilmelidir(18).

Yaşa göre serum IgA değerleri normal olan çocuklarda yaş ne olursa olsun TGA-IgA testi kullanılmalıdır. Total IgA konsantrasyonu düşük olan çocuklarda, ikinci adım olarak IgG tabanlı bir test (DGP, EMA veya TGA) yapılmalıdır. İlk testler çölyak hastalığını düşündürürse, çocuk bir pediatrik gastroenterolog/çölyak hastalığı uzmanına yönlendirilmelidir (Şekil 1).



Şekil 1: Çölyak Hastalığı Şüphesinde İzlenecek Yol

Bir dönem, çocuklarda semptom olsun veya olmasın, TGA-IgA değeri normalin üst sınırının 10 katı veya daha fazla ise, ikinci serum örneğinde EMA-IgA pozitifliği de saptanarak biyopsi yapılmadan çölyak hastalığı tanısı konulabileceği görüşü ortaya atılmışsa da son veriler ışığında bu yaklaşım daha az kabul görmektedir.

Çölyak için duyarlılığı en yüksek test (%98) TGA-IgA'dır ve özgüllüğü %90'dır. EMA testi düşük duyarlılığa sahiptir ancak neredeyse mutlak özgüllüğe sahiptir. IgA sınıfı antigliadin antikoru (AGA) ise artık kullanılmayan bir serolojik testtir (19).

İntraepitelyal lenfositlerin T hücrelere özgü αβ(%90) ve γδ(%10) reseptörleri flow sitometri (IEL lenfogramı da denir) ile gösterilebilir. ÇH'da γδ IEL'lerde kalıcı bir artış ve CD3 IEL'lerinde azalma söz konusu olmakla birlikte total IEL'lerde artış vardır(20).

2.1.5.2. İntestinal Biyopsi

Serolojik testlerde yanlış pozitiflik ve negatiflik ihtimali bulunduğundan bunlar daha çok taramaya yönelik testlerdir. İnce bağırsak mukoza biyopsisi, çölyak hastalığının kesin tanısında değerini korumaktadır.

TGA-IgA daha pozitif olan çocuklara biyopsi yapılmalıdır. Glüten içeren diyet sırasında hastalardan biyopsiler en az 1 tane bulbustan, en az 4 tane de distal duedonumdan olmalıdır. Ayırt edici bulgu yamalı villöz atrofidir. TGA-IgA sonuçları ile histopatoloji arasında farklı sonuçlar olması durumunda biyopsilerin yeniden kesilerek incelenmesi ve deneyimli bir patologdan ikinci görüş istenmesi önerilir(12).

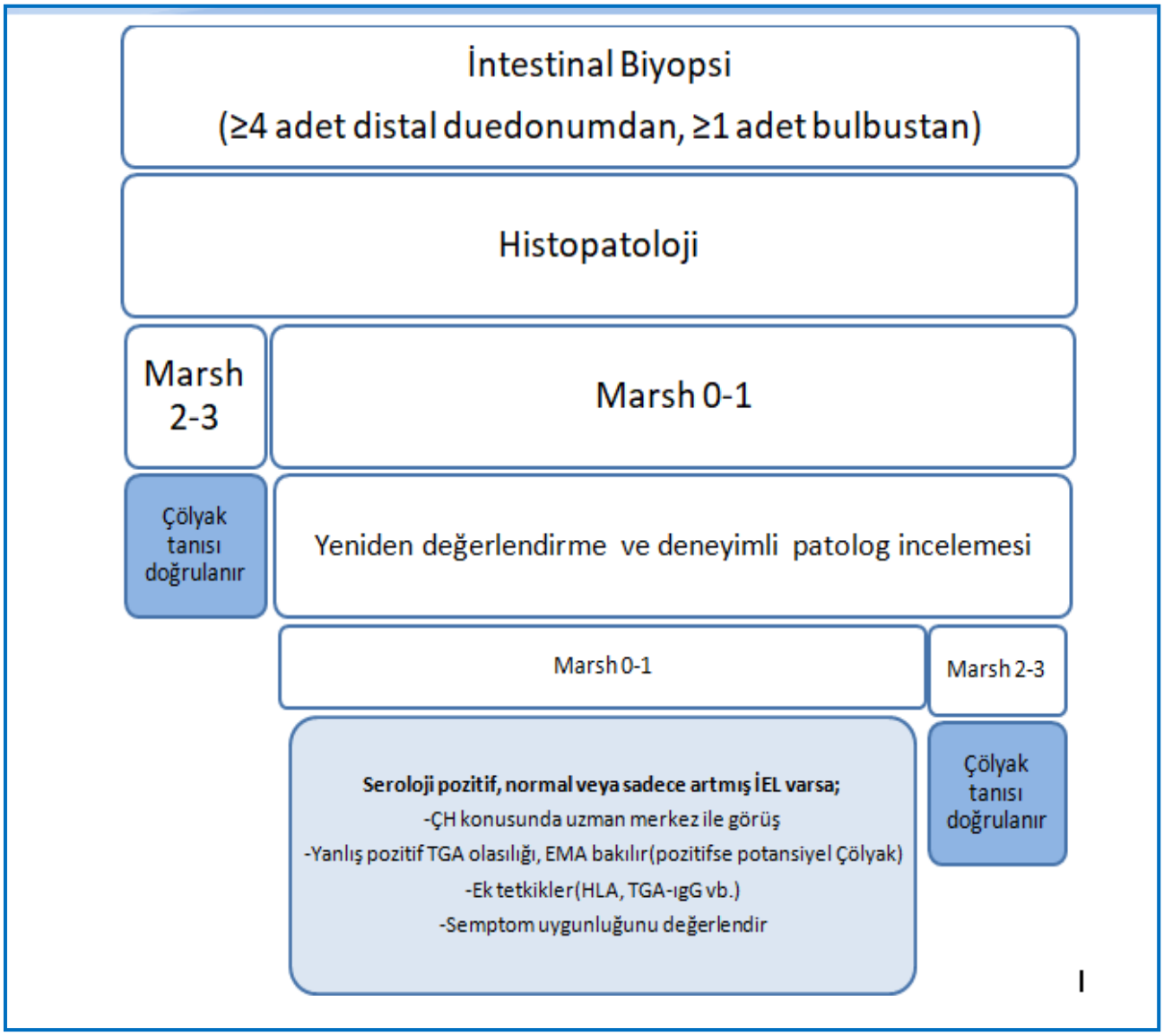
Çölyak hastalığının histopatolojik evrelemesi Marsh-Oberhuber (Modifiye Marsh) evreleme sistemine göre yapılır. Alınan örneklerden yapılan patolojik incelemede Evre 1 (infiltratif tip)'de mukoza normal görünümdedir, intraepitelyal lenfosit artışı vardır. Evre 2 (hiperplastik tip)'de ek olarak kript hiperplazisi görülür. Evre 3 (destrüktif tip)'de diğer bulgulara ilave olarak villuslarda silinme, lamina propriada ödem, hastalık için karakteristik olan düzleşmiş ince bağırsak mukozası gözlenir. Evre 4 (hipoplastik tip) ise villuslardaki silinmeyle birlikte kriptlerde azalma ve hipoplastik görünüm ile karakterizedir(7).

Tablo 5: Marsh-Oberhuber evreleme sistemi (Modifiye Marsh) (21)

Lezyon Tipi	**Preinfiltratif**	**İnfiltratif**	**İnfiltratif-hiperplastik**	**Düz-destrüktif**	**Düz-destrüktif**	**Düz-destrüktif**	**Total atrofik-hipoplastik**
Evre	Marsh0	Marsh1	Marsh2	Marsh3a	Marsh3b	Marsh3c	Marsh4
İEL/100enterosit	<40	>40	>40	>40	>40	>40	<40
Kript hiperplazisi	-	-	+	+	+	+	- (atrofik)
Villus atrofisi	-	-	-	Hafif	Orta	Total	Total

European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), yüksek TGA-IgA'lı hastalarda duodenal biyopsi yapılıp yapılmama kararının ortak bir karar verme sürecinde verilmesini önermektedir. Bu, pediatrik gastroenterolog/çölyak hastalığı uzmanı, ebeveyn/bakım veren kişiler ve uygunsa çocuk arasında olmalıdır(22).

Glutensiz diyet uygulayan hastalar üzerinde takip biyopsisi yapılan biyopsi ile doğrulanmış çölyak hastalığı olan hastaların bir meta-analizinde, serum Doku Transglutaminaz IgA ve EMA IgA düzeyleri için yapılan testlerin kalıcı villus atrofisinin saptanmasında düşük duyarlılığa (%50'nin altında) sahip olduğu bulunmuştur(23).



Şekil 2: Marsh Evrelemesine Göre Tanı Algoritması

Uygulanan glütensiz diyet ile intestinal biyopside görülen patolojik bulguların düzelmesi tanıyı kesinleştirse de klinik düzelme sağlandığında ikinci kez kontrol biyopsi gerekmez. Ancak serolojik tanı testlerinin histolojik bulgularla uyumlu olmaması ve 2 yaş öncesi tanı koyulan vakalarda daha sonraki yıllarda diyete glüten eklenerek relapsın araştırıldığı durumlarda ikinci kere bağırsak biyopsisi yapılması gerekebilir(7).

2.1.5.3. HLA Testi

TGA-IgA pozitif olan hastalarda biyopsi ile ÇH tanısı için uygunsa veya yüksek serum TGA-IgA ≥10xULN ve EMA-IgA pozitifliği varsa HLA testi gerekli değildir. HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 için negatif bir test, çok düşük bir ÇH riskini gösterirken, pozitif bir sonuç tanıyı doğrulamaz. Normal populasyonda da pozitiflik mevcuttur. Riskli aleller bulunmazsa, çölyak tanısı olası değildir (24).

2.1.5.4. Radyolojik Bulgular

Floroskopik incelemede; ince bağırsak dilatasyonu, kontrastın açılması, çoklu non-obstruktif invajinasyonlar (sarmal yay görünümü), genişlemiş jejunal halka ve kıvrımların kaybının görüldüğü 'moulage sign' ve flokülasyon (baryumun parçalı iri görüntüsü) görülebilirken BT/MR görüntülemesinde, jejunoileal kıvrım paterninin ters dönmesi (en yüksek özgüllük), ileal kıvrım kalınlaşması, submukozal yağ artışı, lenfadenopati ve asit izlenebilir(25).

2.2. ESPGHAN 2020 Rehberindeki Yenilikler

1- Başlangıç tetkikleri için Total IgA ve Doku Transglutaminaz IgA (TGA-IgA) çalışılması daha doğru ve uygun maliyetli olduğundan birinci tercihtir. EMA-IgA ve DGP- IgG testlerine ilk basamakta ihtiyaç yoktur.

2- TGA-IgA değeri normalin üst seviyesinin 10 katından daha fazla yüksek olan ve ikinci serum örneğinde EMA-IgA pozitifliği saptanan çocuklarda Çölyak tanısı için biyopsisiz yaklaşımın güvenilirliği doğrulanmıştır.

3- TGA-IgA değerinin pozitif olup düşük titreli (üst sınırın 10 katından daha az) sonuçlandığı durumlarda, tanı biyopsi ile doğrulanmalıdır.

4- HLA testi ve semptom mevcudiyeti, seroloji temelli biyopsisiz tanı için zorunlu değildir(24).

2.3. Tedavi-Glütensiz Diyet

Glüten (buğday), sakarin(çavdar), hordein (arpa); genel görüşe göre glütensiz diyette tamamen yasak olmasına rağmen alınan glüten miktarı ile semptomların ve histolojik değişikliklerin şiddeti arasındaki ilişki net olarak belirlenmemiştir. Bu nedenle glütensiz diyetin yeterince katı olması gerekir. 50 mg kadar az miktarda glüten; birkaç ekmek kırıntısında, küçük bir parça makarnada bulunur ve semptomların ortaya çıkmasına veya asemptomatik hastada enteropatinin artmasına sebep olur(3).

Tablo 6: Glüten İçeren, İçermeyen Ve Riskli Bazı Besinler(26)

Yasaklanan(glüten içeren) besinler	Serbest (glüten içermeyen) besinler	Riskli besinler
Buğday ve türevleri (bulgur, makarna, irmik, şehriye, kuskus)	Psödo-tahıllar (karabuğday, kinoa, amaranth)	Aroma vericiler
Arpa	Pirinç, mısır	Dekstrin
Malt	Minör tahıllar (teff, millet)	Yulaf
Çavdar	Meyve ve sebzeler	Soslar
Spelt	Kurubaklagiller	Baharatlar
Tritikale	Kuruyemişler	Hidrolize bitkisel protein
Kamut (Horasan buğdayı)	Bitkisel yağlar	Hidrolize sebze proteini
	Süt ve türevleri (yoğurt, peynir, tereyağı)	Modifiye besin nişastası
	Et, tavuk, balık	
	Yumurta	

Glüten içeren besinler lif, demir ve B vitaminleri yönünden zengindir. Glütensiz diyet alan kişilerde bu elementlerin az alınmasının riskleri göz önünde bulundurularak diyet düzenlemesi gerekebilir(27).

2.4. Hastalığın İzlemi

Birçok tartışma konusu, Çölyak Hastalığında tanı üzerine yoğunlaşmıştır. Yetişkin populasyonda vakaların %20 ila %40'ında hastalığa kalıcı semptomlar ve mukozal

değişiklikler eşlik etmesine rağmen, yönetim ve takip daha az ilgilenilen bir konu olmuştur. Çocuk ve ergenlerde bu oran çok daha azdır(28).

Şu anda çölyak için en etkin tedavi; glütenin diyette tamamen kısıtlanmasıdır. Glütenden kısıtlı diyet, semptomlarda önemli iyileşmeye, biyokimyasal parametrelerin normalleşmesine ve semptomu olan hastalarda yaşam kalitesinin artmasına olanak sağlar. Ömür boyu süren takip ve tedavi, mortaliteye sebep olan komplikasyon riskini azaltır(2). İtalya'da yapılan bir çalışmaya göre, diyete uyumda bozukluk olması durumunda beklenenden5 kat daha fazla mortalite gösterilmiştir(29).

Çölyak hastalığı; pediatrik gastroenteroloji uzmanı ve/veya çölyak hastalığı alanında deneyimli hekim tarafından takip edilmelidir.

Potansiyel Çölyak Hastalığı; TGA-IgA ve EMA pozitifliği olup intestinal biyopside histolojik değişimin olmamasına denir. Biyopsi öncesi düşük glüten alımı da bu sonuca neden olabilir. Örnek alınması ve incelenmesi sırasındaki hataların da olabileceği göz önünde bulundurulup villöz atrofi gelişimi, klinik ve laboratuar takibi açısından ilgili merkeze/ hekime yönlendirilir(24)

The National Instute for Health and Care Excellence (NICE) rehberleri (İngiltere) Çölyak Hastalığı olan herkes için yıllık takip önerir (Tablo 7).

Tablo 7: Yıllık takipte değerlendirilecek konular(5)

Boy ve kilo ölçümü
Semptom takibi
Glutensiz diyete uyumun ve ihtiyacın değerlendirilmesi
Uzman diyetisyen görüşü ve beslenme takviyesi ihtiyacı
Olası komplikasyon ve komorbiditelerle ilgili endişeleri gidermek için konsultasyon ihtiyacı

Yetişkinlerde, Gastroenteroloji uzmanı tanı aşamasında gerekli olup, hastalar yıllık takip için pratisyen hekime devredilebilir. Ancak çocuklarda yandallar arasındaki organizasyonun doğal sonucu olarak diyetisyen ile birlikte pediatrik gastroenterolog

tarafından takip edilmesi önerilir. Genç erişkinlerde ise uyum ile ilgili sorunlardan dolayıyıllık takipten daha sık değerlendirme uygun olabilir(30). Çocuklarda ve ergenlerde remisyondan sonra yıllık izlem önerilir. Tercih edilen, takibin sadece enerji, büyüme yetersizliği ve vitamin eksiklikleri üzerine değil, genel gelişim ve hastalık/diyetle başa çıkabilme üzerine olmasıdır.

Son çalışmalarda tanı anında hastaların kalsiyum, demir, B12 ve folat eksikliği olabildiği, ilk ve ilerleyen takiplerinde ise bu bulguların kaybolduğu gösterilmiştir(31). Tanı anında hastaların %19'unun vücut kitle endekslerinin normalin üstünde olduğu 142 çocuğun katıldığı bir çalışmada, GFD sonrası bu çocukların %75'inde BMI değerlerinin normale döndüğü tespit edilmiştir(32).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu tez çalışması retrospektif ve kesitsel bir çalışmadır. Tek merkezli olarak yürütülmüştür. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniği'ne Ocak 2011 ve Haziran 2021 tarihleri arasında başvurmuş olan pediatrik yaş grubundaki çölyak hastalığı tanılı hastaların dosyaları incelendi. Toplam 175 hasta değerlendirildi. Hasta bilgilerine Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniği arşivindeki mevcut dosyalarından ve dijital hastane arşiv sisteminden erişildi. Mevcut bilgiler ışığında 13 hastanın dış merkezlerde tanı alması dolayısıyla dosyalarında tanı bilgilerine ulaşılamaması, 46 hastanın poliklinik izlemleri takibine gelmemesi ve bu grup arasından 10 tanesinin Covid-19 pandemisi nedeniyle poliklinik kontrollerine ara vermesi nedeniyle toplam 59 hasta çalışmamıza dahil edilmedi. Poliklinik takibinde endoskopik biyopsi ve serolojik testlerle çölyak tanısı koyulan ve en az 1 yıl takip edilmiş, boy ve tartı kayıtları, antikor düzeyleri incelenmiş olan 116 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan hasta grubunun ay ve yıl olarak yaş, cinsiyet, tanı yaşı, ek tanıları, başvuru şikayeti, poliklinik takip süresi, başvuru, tanı sonrası 3.ay, 6.ay, 9.ay ve son muayenede ölçülen tartı ve boy SDS'leri, varsa yine aynı zamanlarda ölçülen antikor (doku transglutaminaz IgA) değerleri, yaşa göre total IgA düzeyi, endoskopik biyopsi patolojisinin Marsh sınıflaması, serolojik testlere ve anamneze göre glütensiz diyete uyum durumu, başvuru ve son vizitte enteral beslenme desteği alıp almama durumları, varsa tanı ve takipte bakılan EMA-IgA/IgG, DGP-IgA/IgG, TGA-IgG düzeyleri kaydedildi. 116 hastanın tümünün başvuruda TGA-IgA değerine, poliklinik takibine başlarken veya çölyak şüphesi ile başvurdukları poliklinik vizitleri sırasında bakılmıştı.

IgA düzeyi için yaş aralığına göre normal değerler referans alındı. IgA düzeyleri düşük olan ve TGA-IgA pozitifliği görülmeyen hastalarda TGA-IgG düzeyi dikkate alındı.

Çölyak tanılı hasta grubundaki çocukların boy ve ağırlık SDS değerleri için Neyzi ve ark.tarafından yayınlanan sağlıklı Türk çocuklarına ait oksolojik verilerden yararlanıldı(33). Dünya Sağlık Örgütü -1 ve -2 SDS arasını sınır değer olarak kabul ettiği için bu iki grup ayrı değerlendirildi. Yine DSÖ'nün yaşa göre VKİ esas alınarak incelenen gelişim eğrilerinde 1SDS ve 2SDS arası aşırı kilolu, 2SDS üstü obez olarak kabul edildi.

Büyümeyi etkileyen hastalığı olan 4 Down Sendromu tanılı 1 Turner tanılı olan 5 hasta, kendi tanılarına ait büyüme eğrilerine göre değerlendirildiği için çalışmaya dahil edildi (Down Sendromu için Zemel büyüme eğrisi, Turner Sendromu için Ranke 1988 ölçeği kullanıldı)(34, 35). 1 hastanın, kronik böbrek yetmezliği tanısı mevcut olup, büyümeyi önemli ölçüde etkilemesi nedeniyle antropometrik ölçümlerde değerlendirmeden çıkarıldı.

Hasta grubunun başvuru, tanı sonrası ilk 1 sene ve son vizitlerindeki serolojik değerlendirmesi TGA-IgA düzeyine göre yapıldı. Normal aralık; Euroimmun ELISA metodu negatif: < 20RU/mL, pozitif: >20 RU/mL olarak alındı. Normal değerin 10 katı ve dahafazlası olan değer >200 RU/mL (ESPGHAN 2020 rehberine göre biyopsi olmadan tanı koymak için yeterli olan değer) yüksek pozitif, 300 RU/mL ve üzerindeki değerler ise güçlü pozitif değer olarak sınıflandırıldı.

İntestinal biyopsi sonucu modifiye Marsh kriterlerine göre sınıflandırılan hastaların başvurudaki yaş, cinsiyet, TGA-IgA yüksek pozitifliği (>200RU/mL), semptom varlığı, tartı SDS ve boy SDS değerlerinin bu sınıflara göre karşılaştırması yapıldı. TGA-IgA değerleri incelenirken selektif IgA eksikliği olan hastalar gruba dahil edilmedi.

Diyete uyum ölçütü olarak öykü ve laboratuara dayanan veriler birlikte sorgulandı. Hastanın veya ebeveyninin kendi ifadesi sorgulanarak bunun sonucu subjektif diyete uyum ölçütü olarak tanımlandı. Vizitlerinin tamamında diyete uyum gösterenler tam uyumlu, dönem dönem kaçak yapanlar kısmi uyumlu, her vizitinde diyete uyumsuz anamnez verenler uyumsuz olarak sınıflandırıldı. Laboratuar verisi olarak da serolojideki negatifleşme veya azalma incelendi. Takiplerdeki antikor değişimleri, glütensiz diyete uyumun objektif ölçeği olarak kullanıldı. Bu ölçütler kullanılarak hastalar diyete uyumsuz, kısmi uyumlu ve tam uyumlu olarak gruplandı. Objektif ölçüte göre; serolojik değerlerdeki parametrelerin değişimine bakılacak olursa, pozitifleşen / pozitiflikleri devam eden hastalar diyete uyumsuz olarak sınıflandırıldı. 2.grupta antikor titresi pozitif olarak başvuran ve sonrasında negatifleşme olmaksızın sayısal değer olarak azalma görülen hastalar incelendi. 3.grupta ise başvuruda antikor titresi pozitif olup sonrasında negatifleşen bireyler diyete tam uyumlu olarak sınıflandırıldı. Bu değerlendirmeler sonucunda subjektif diyete uyum ölçütü ve objektifdiyete uyum ölçütünün son hali belirlendi. Son muayenede tartı ve boyları -2 SDS'nin altında kalan hastalarda değerlendirilen iki parametre arasındaki uyumsuzluk durumunda serolojik değerlendirme tekrar yapıldı ve besin tüketim kayıtları istendi. Analizlerde serolojik

parametrelerin değişimi esas alındı. Gruplar; cinsiyet, tanı yaşı, takip süresi, subjektif ve objektif ölçütlerin uyumu, tartı ve boy SDS değişimlerine göre karşılaştırıldı.

3.1. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. İki veya daha fazla gözlemci arasındaki uyumun güvenilirliğini ölçmek amacıyla Kappa testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırmasında Pearson ki-kare test ve Fisher's exact test kullanıldı. İki gruplu bağımlı iki örneklem ve değişmelerdeki anlamlılığı ölçmek için Mc Nemar testinden yararlanıldı. Gruplar arası ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesikullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.2. Etik Kurul

Bu tez çalışması için İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi klinik Araştırmalar EtikKurulu 13/12/2021 tarihli 2021/2107 dosya numaralı kararı ile tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur.

4.BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışma grubunun %62,9'u (n=73) kadın, %37,1'i (n=43) erkekti (K/E: 1,7). Minimum 2,5 yıl, maksimum 22,5 yıl, median yaşları 12,2 yıl olan toplam 116 katılımcı değerlendirildi. Katılımcıların tanı anındaki yaşları; minimum 1, maksimum 17, median değer6,5 yaş olarak hesaplandı.

Tablo 8: Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri

Cinsiyet dağılımı	
Kadın	n=73 (%62,9)
Erkek	n=43 (%37,1)
Yaş dağılımı (ortalama yıl ±SDS)	6,87±4,03
Takip süresi grupları	
1-2 yıl arası	n=28 (%24,2)
2-5 yıl arası	n=49 (%42,2)
5 yıl ve üstü	n=39 (%33,6)
Tanı konduğunda tartı SDS (ortalama±SDS) (alt/üst sınır)	-0,74±1,22 (-3,55 / 2,92)
Tanı konduğunda boy SDS (ortalama±SDS) (alt/üst sınır)	-0,81±1,24 (4,68 / 2,48)
Selektif IgA eksikliği	n=4 (%3,4)
TGA-IgA pozitifliği	n=106 (%91,4)
Marsh Sınıfı	
Marsh 0	n=6 (%5,4)
Marsh 1	n=6 (%5,4)
Marsh 2	n=4 (%3,7)
Marsh 3	n=89 (%80,2)
Marsh 4	n=7 (%6,3)

Poliklinik takip sürelerine göre dağılıma bakıldığında, 116 hastanın %25'inin 1-2 yıl arası (n=29), %41,4'ünün 2-5 yıl arası (n=48), %33,6'sinin 5 yıldan fazla (n=39) kontrollerine devam ettiği tespit edildi. Yüzde 91,3'ünde (n=106) tanı sırasında TGA-IgA değeri >20 RU/mL (pozitif) bulunmuştu. Tanı konduğunda tüm hastaların ortalama tartı-boy SDS hesaplandığında bu değerler tartı SDS için -0,74±1,22, boy SDS için -0,81±1,24 bulundu.

Tablo 9: Çölyak Hastalarında GFD Uyumuna Göre Cinsiyet ve Tanı Yaşı Oranları

	GFD uyumsuz	GFD kısmi uyumlu	GFD tam uyumlu
K/E oranı	8/5 (1,6)	13/15 (0,86)	44/18 (2,4)
Tanı yaşı ortalaması	6,8±3,9	7,3±4,3	6,6±3,9

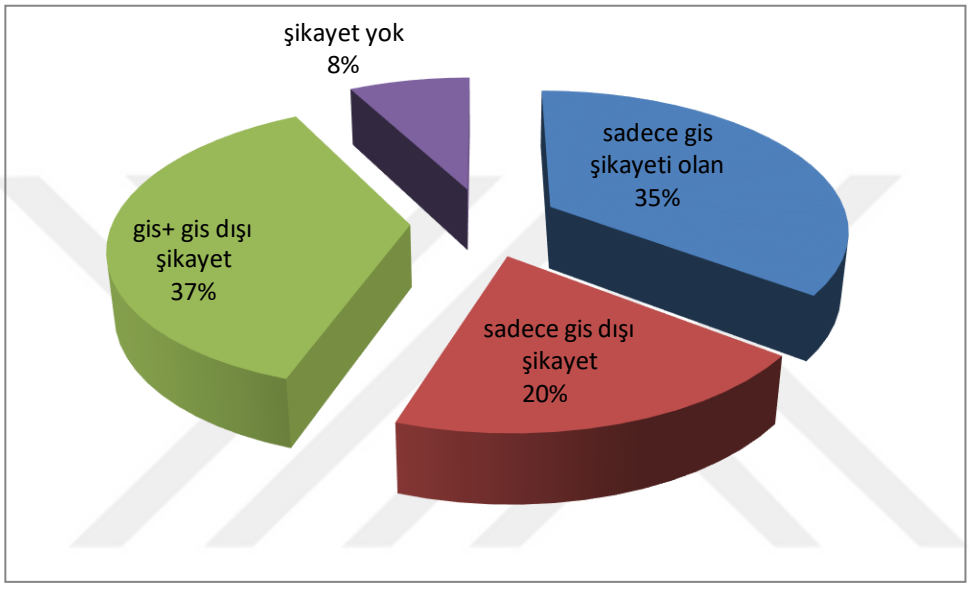
Son muayenelerinde antikor değeri bakılarak diyet uyumları objektif olarak değerlendirilen hastaların (n=103) cinsiyet oranlarına bakıldığında, glütensiz diyete tam uyumlu olan grupta K/E oranı 2,4 olup, diğer gruplara göre klinik açıdan farklılık olmasına rağmen istatistiksel açıdan kadın/erkek oranlarında anlamlı fark bulunmadı (p=0,083). Kadın katılımcıların kendi içinde GFD uyumu (%67,7); erkeklere göre (%47,4) daha fazlaydı. Tanı yaşı açısından diyete uyumlu ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Çalışmaya dahil edilen çölyak hasta grubuna eşlik eden hastalıklar, Tablo 10'a ek olarak her biri tek vaka olacak şekilde hepatosteatoz, atrioventriküler septal defekt (Down sendromu ile birlikte), Ailevi Akdeniz Ateşi, Turner, Candida özefajiti, eozinofilik özefajit, biotinidaz eksikliği, Wolf Parkinson White, nöroblastom, kronik böbrek yetmezliği (nefrotik sendroma sekonder), anal fissür, intestinal vasküler malformasyon, juvenil idiopatik artrit olarak tanımlandı.

Tablo 10 : Çölyak Hasta Grubunda Eşlik Eden Hastalıklar

Ek Tanı	Sayı	Yüzde
Tip 1 Diyabetes Mellitus	18	%15,5
Hipotiroidi	10	%8,6
Allerjik Astım	10	%8,6
Gastrit	9	%7,8
H. Pylori Gastriti	7	%6,0
Down Sendromu	4	%3,4
Selektif IgA Eksikliği	4	%3,4
Atopik Egzama	3	%2,6

Gastrointestinal sistem şikayetleri arasında hastaların %28,4'inde (n=33) bulunan karın ağrısı bu grup içinde başvuruda en sık rastlanan şikayet oldu. Daha sonra sırasıyla ishal %23,3 (n=27), iştahsızlık %23,3 (n=27), bulantı-kusma %15,5 (n=18), kabızlık %12,1 (n=14), batın şişliği %11,2 (n=13), dispepsi %1,7 (n=2) görüldü.



Şekil 3 : Başvuru şikayetlerinin gruplandırılması

Gastrointestinal sistem dışı şikayetleri arasında hastaların %31,9'unda (n=37) tartı alamama bu grup içinde başvuruda en sık rastlanan şikayet oldu. Daha sonra sırasıyla boy kısalığı %19 (n=22), anemi %16,4 (n=19), tartı ve boyda gerilik %15,5 (n=18), halsizlik %4,3 (n=5), dermatitis herpetiformis %2,6 (n=3), saç dökülmesi ve karaciğer enzim yüksekliği %1,7 (n=2) görüldü.

Tablo 11: Marsh Sınıflamasına Göre Yaş, Cinsiyet, TGA-IgA ve Semptom Dağılımı

	Hasta sayısı %,(n)	Tanı yaşı (ort±SDS)	K/E oranı	TGA-IgA(+) (>200RU/mL)	Semptom(+)
Marsh 0	%5,4(n=6)	7,16±4,69	3/3 (1,0)	%50 (n=3)	%100 (n=6)
Marsh 1	%5,4 (n=6)	4,57±3,72	3/3 (1,0)	%20 (n=1)	%100 (n=6)
Marsh 2	%3,6(n=4)	4,37±2,49	4/0	%50 (n=2)	%100 (n=4)
Marsh 3a	%10,7(n=12)	7,00±4,06	7/5 (1,4)	%36,3 (n=4)	%66,6 (n=8)
Marsh 3b	%22,3(n=25)	7,16±4,36	17/8 (2,1)	%62,5 (n=15)	%88 (n=22)
Marsh 3c	%46,4(n=52)	6,96±3,99	30/22(1,36)	%80,4(n=41)	%98 (n=51)
Marsh 4	%6,3(n=7)	6,35±4,5	5/2 (2,5)	%57,1(n=4)	%85,7 (n=6)

İntestinal biyopsi sonucu modifiye Marsh sınıflamasına göre yapıldı, mukozal hasarın derecesine göre gruplar karşılaştırıldı. Tanı yaşı, cinsiyet ve semptom varlığı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. TGA-IgA yüksek pozitifliği (>200RU/mL) olan hastaların ise Marsh 3b ve 3c sınıfında kümelendiği görüldü. Yüksek titrede antikor pozitifliğinin selektif IgA eksikliği olmayan genel hasta grubuna oranı %62,5(n=70) iken mukozal hasarda belirgin artış görülen Marsh sınıfı 3b, 3c ve 4 olan grubun toplamında bu oran %75,9 (n=60) olarak hesaplandı. Marsh 0, 1, 2 ve 3a sınıflarında ise oran %41,6 (n=10) bulundu. Gruplar arasındaki hasta sayısının dengesizliği nedeniyle istatistiksel anlamlılıksağlıklı olarak hesaplanamasa da, mukozal hasarın derecesi ile bakılan TGA-IgA değerinin
>10 kat yüksek sonuçlanması arasında klinik olarak anlamlı bir pozitif ilişki gözlendi.

4.2. Serolojik Özellikler

Tablo 12: Doku Transglutaminaz IgA Değerinin Başvurudaki Dağılımı

	Doku Transglutaminaz IgA (başvuru)
<20 RU/mL (negatif değer)	10 (%8,6)
20-200 RU/mL (pozitif)	35 (%30,2)
200-300 RU/mL (yüksek pozitif)	22 (%19,0)
>300 RU/mL (güçlü pozitif)	49 (%42,2)

Başvuru muayenesinde istenen TGA-IgA değeri negatif sonuçlanan 10 hastanın tanıya gidiş aşamasında; 1'inin IgA eksikliği olup TGA-IgG titresi pozitifliği, 2 tanesinin EMA-IgA titresi pozitif, 3 tanesinin Antigliadin IgA ve IgG değerinin pozitif olduğu görüldü. 4 hastanın ise TGA-IgA titresinin tam olarak sınır değerde olması ve klinik şüphe ile endoskopi yapıldığı, sonuç olarak çölyak hastalığı tanısı koyulduğu belirlendi.

Geriye dönük bilgileri incelenmiş olan hasta grubunda poliklinik vizitleri sırasında 3 hastanın Total IgA değeri bilgisi yoktu, ancak bu hastalarda TGA-IgA seviyesinin yüksek olması dolayısıyla selektif IgA eksikliği düşünülmedi. Ayrıca 19 hastanın 3.ay, 19 hastanın 6.ay, 13 hastanın 9.ay ve 3 hastanın son muayenesinde TGA-IgA düzeyi için kan tetkiki sonucu olmadığı görüldü.

Tablo 13: Tanı Sırasında Bakılan TGA-IgA Dışı Antikorların Pozitiflik Oranları

BAŞVURU	TGA-IgG	AGA-IgA	AGA-IgG	EMA-IgA	EMA-IgG
Tetkik edilen	39 (%33,6)	28 (%24,1)	17 (%14,7)	41 (%35,3)	6 (%5,2)
Pozitif olan	24 (%61,5)	16 (%57,1)	14 (%82,4)	36 (%87,8)	2 (%33,3)

Çalışmamıza dahil edilen hastaların diyete uyumunun değerlendirildiği TGA-IgA takibinin yanı sıra tanıda bakılan diğer antikorların dağılımı incelendiğinde; tümü çölyak hastası olan hasta grubunda TGA-IgA dışındaki antikorlardan en yüksek duyarlılığa sahip antikor EMA-IgA (%87,8), ikinci sırada AGA-IgG (%82,4) olarak değerlendirildi.

Tablo 14: Objektif Diyet Uyumu Sonuçları: Çölyak Serolojisinin Aylara Göre Dağılımı

Çölyak serolojisi (başvuruya göre)	**3.ay**	**6.ay**	**9.ay**	**Son vizit**
Pozitifleşen / pozitifken artan (diyete uyumsuz)	%31,8 (n=29)	%18,5 (n=17)	%15,3 (n=15)	%13,5 (n=14)
Pozitif kalarak değeri azalan (kısmi uyumlu)	%41,8 (n=38)	%38,0 (n=35)	%29,6 (n=29)	%26,9 (n=28)
Pozitifken negatifleşen (diyete tam uyumlu)	%26,4 (n=24)	%43,5 (n=40)	%55,1 (n=54)	%59,6 (n=62)
Toplam	**91**	**92**	**98**	**104**

Objektif ölçüte göre diyete uyumsuz çocukların oranı başvuruya göre 3.ayda %31,8, son vizitte %13,5 bulundu. Üçüncü aydan itibaren diyete uyumsuz hastaların sayısı giderek azaldı ve son muayenede başvuruya göre %51,7 oranında azalma kaydedildi. Objektif ölçüte göre diyete kısmi uyumlu grubun başvuruda pozitif düzeyi olanlara göre oranı; 3.ayda %41,8 iken son muayenede azalarak %26,9'a düştü. İlk 2 gruptaki verilere göre 3.ay muayenesinden itibaren hastaların diyete uyumunda her muayenede bir öncekine göre artış olduğu bulundu.

Objektif ölçüte göre diyete tam uyumun (başta pozitif olan antikor değerinin negatifleşmesi) 3.ayda %26,4, 6.ayda %43,5, 9.ayda %55,1, son vizitte %59,6 olduğu görüldü. Ayrıca diyete uyumsuz veya kısmi uyumlu olan hastaların en az 25'inin (%37,7), son muayenede diyete uyumlu hale geldiği saptandı. Üçüncü ayda diyet uyumu tam olanların, kısmi veya uyumsuz olanlara oranı 0,37 iken son muayenede bu oran 1,47 bulundu ve bu oranın 4 katına çıktığı görüldü.

4.3. Antropometrik Özellikler

Çölyak tanılı hastaların başvuru, 3.ay, 6.ay, 9.ay ve son muayenelerindeki tartı ve boyları ölçülerek, SDS değerleri hesaplandı. Glütensiz diyet uyumu hesaba katılmadan ve diyet uyumuna bağımlı (objektif ölçüt temel alınarak değerlendirilen) tartı ve boylarındaki değişim incelendi.

Çalışmamızda dosyaları incelenmiş olan hastaların 7'sinin 3.ay, 12'sinin 6.ay ve 13'ünün 9.ay vizitlerindeki boy ve tartı ölçümlerinin, poliklinik randevularına gelmemeleri nedeniyle eksik olduğu saptandı. Geri kalan muayeneler ve ölçümler üzerinden değerlendirme yapıldı. İncelenen bütün parametreler, hastaların en az %80'inde mevcuttu.

Tablo 15: Marsh Sınıflamasına Göre Boy ve Tartı SDS'lerinin Ortalama Dağılımı

	Hasta sayısı	Ortalama tartı SDS	Ortalama boy SDS
Marsh 0	**%5,4(n=6)**	-0,75±0,75	-1,10±1,49
Marsh 1	**%5,4 (n=6)**	-1,27±1,25	-1,26±1,27
Marsh 2	**%3,6(n=4)**	-0,47±0,94	-0,59±0,55
Marsh 3a	**%10,7(n=12)**	-0,46±1,45	-0,70±1,09
Marsh 3b	**%22,3(n=25)**	-0,36±0,95	-0,25±1,25
Marsh 3c	**%46,4(n=52)**	-0,92±1,34	-1,05±1,22
Marsh 4	**%6,3(n=7)**	-1,11±1,12	-1,18±0,68

Hastaların tanı aşamasında alınan endoskopik biyopsi sonuçlarının Marsh kriterlerine göre sınıflamasına bakıldığında, 52 hasta ve %44,8 oran ile en fazla Marsh 3c grubunda toplandığı görüldü. Tanı kriterlerine göre Marsh 0 ve 1'de tanının şüpheli olması dolayısıyla bu hastalarda semptom varlığı ve antikor düzeyinin >10 kat yüksek olması ile tanı koyulduğu ve GFD uygulandığı saptandı. Kronik böbrek yetmezliği olan 1 hasta Marsh 1 sınıfına ait olup değerlendirmeye dahil edilmedi. Hastalığın, intestinal sistem üzerindeki bulguları ve histolojik şiddetini gösteren bu sınıflama ile, başvurudaki boy ve tartı SDS'lerinin normale uzaklığı arasındaki karşılaştırma; gruplardaki düşük kişi sayısı nedeniyle yapılamadı.

Endoskopik biyopsi sonucu Marsh 1 sınıfı olarak sonuçlanan grupta (n=6) ortalamanın altında kalarak eğriden sapmayı etkileyen 2 hastanın ailevi boy kısalığı olduğu saptandı.

Tablo 16:Çölyak Hastalarının Ortalama Tartı ve Boy SDS'lerinin Aylara Göre Dağılımı

	Başvuru	**3.ay**	**6.ay**	**9.ay**	**Son Vizit**
Tartı	-0,74±1,22	-0,52±1,17	-0,57±1,1	-0,41±1,13	-0,50±1,2
Boy	-0,81±1,24	-0,78±1,2	-0,81±1,14	-0,70±1,11	-0,52±1,13

Hastaların başvuru tartı SDS'leri -3,55 ile 2,92 arasında değişmekte olup ortanca (median) değer -0,76, başvuru boy SDS'leri -4,68 ile 2,48 arasında değişmekte olup ortanca değer -0,84 olarak hesaplandı. Son muayenelerde tüm hastaların tartı SDS'leri -3,43 ve 2,51 arasında değişmekte olup ortanca değer -0,56, son muayenede boy SDS'leri -3,16 ve 2,68

arasında değişmekte olup ortanca değer -0,43 bulundu. Tüm hastalar incelendiğinde ilk muayene ve son muayene arasında tartı/boy SDS değerlerinde normale yaklaşma görüldü. Tartı için istatistiksel anlamlı fark yokken (standart sapma değerinin yüksekliği sebebiyle), boy için fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,005).

Diyet uyumu hesaba katılmaksızın, grup bir bütün olarak değerlendirilerek yapılan istatistiksel analizde, aynı kişilerin değerlendirilmesi açısından istatistiğimize tartı ölçümü tam olan 95, boy ölçümleri tam olan 99 kişi dahil edildi. Tartı ve boy SDS parametreleri için 5 muayene ölçümü arasında (tartı için p=0,007, boy için p<0,001) anlamlı fark görüldü.

Tablo 17: Tartı-Boy SDS Ortalamalarının Vizit Aralığına Göre Değişimi

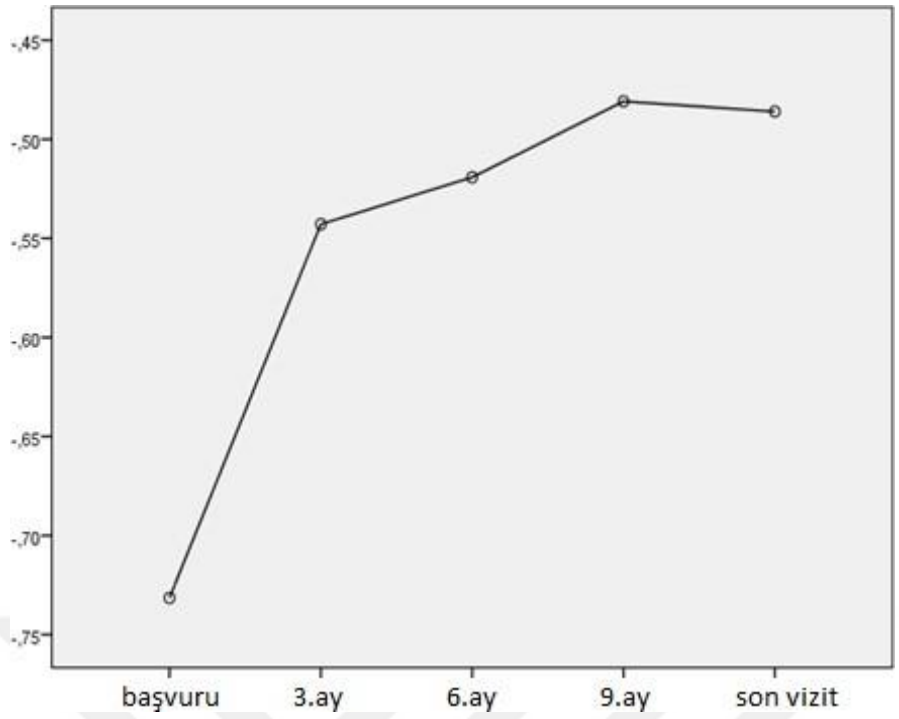
Zaman Aralığı	Tartı SDS Farkı	Boy SDS Farkı
0-3.ay	**0,189±0,050(p=0,003)**	0,26±0,057(p=1,0)
0-6.ay	**0,212±0,056(p=0,003)**	0,30±0,063(p=1,0)
0-9.ay	**0,251±0,064(p=0,002)**	0,117±0,064(p=0,691)
0.ay-son vizit	0,245±0,97(p=0,13)	**0,29± 0,082(p=0,005)**
3-6.ay	0,024±0,031(p=1,0)	0,004±0,063(p=1,0)
3-9.ay	0,062±0,047(p=1,0)	0,090±0,048(p=0,634)
3.ay-son vizit	0,057±0,088(p=1,0)	**0,269±0,073(p=0,004)**
6-9.ay	0,038±0,034(p=1,0)	0,087±0,049(p=0,825)
6.ay-son vizit	0,033±0,080(p=1,0)	**0,265±0,076(p=0,007)**
9.ay-son vizit	-0,005±0,077(p=1,0)	0,178±0,068(p=0,097)

Yapılan analizlerde normal aralığa yaklaşma açısından tartı SDS'leri için; 0-3.ay, 0-6.ay, 0-9.ay arası ölçümlerde anlamlı fark bulunurken, boy SDS'leri için 0.ay-son vizit, 3.ay-son vizit, 6.ay-son vizit arasında anlamlı fark saptandı. Diğer aylar arası değişimlerde anlamlı fark görülmedi. Tartının ilk 1 sene içinde, boy parametresinin ise uzun dönemde düzelme eğilimine girmesi, tartının akut, boyun kronik malnütrisyonun göstergesi olmasıyla uyumlu bir bulgu olarak karşımıza çıktı.

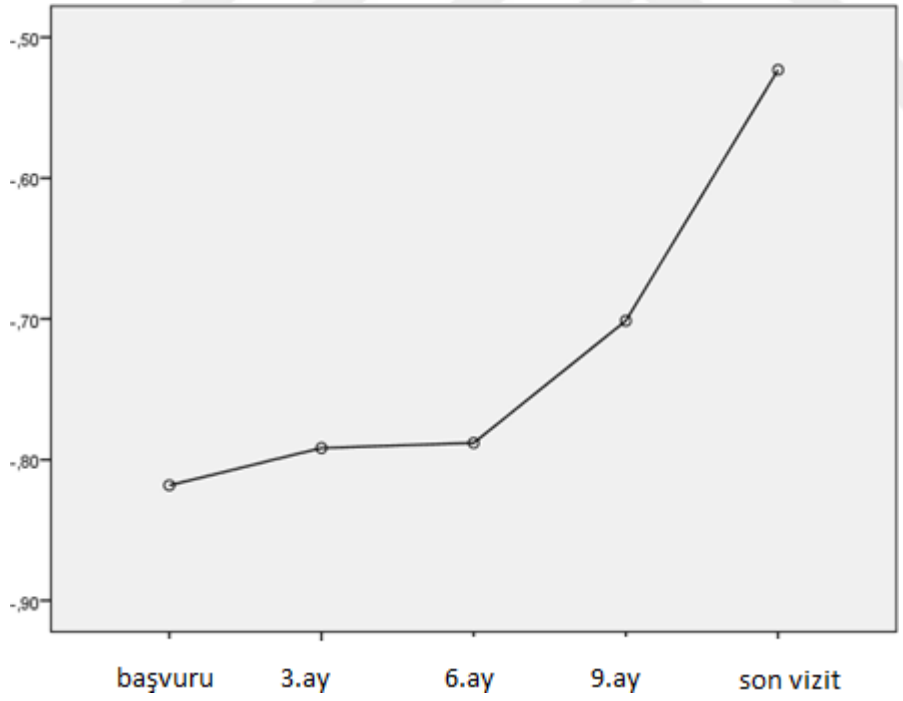
Katılımcılar arasında 2 hastanın başvuru tartısı 2 SDS'nin üstünde olup obezitesi mevcuttu. İki hastanın da; son muayenelerinde de tartılarının >2 SDS olduğu, serolojik olarak

ve anamnezde diyete uyumsuz oldukları görüldü. İki hasta ise DSÖ'nün belirlediği sınıflamaya göre vücut kitle endeksi esas alınarak aşırı kilolu olarak değerlendirildi. Sonuç olarak VKİ'ne göre hastaların %3,4'ü(n=4), yeni tanı aşamasında aşırı kilolu veya obezdi.

Son muayenede tartı ve boyları -2 SDS'nin altında kalanlar arasında serolojisi negatifleşmiş, diyete tam uyumlu olanların antikor tekrarı ve besin tüketim kaydı istendi. Tartısı ve boyu <-2 SDS olarak kalan 4 hasta, sadece boyu <-2 SDS olarak kalan 2 hasta saptandı. Bu hastaların arasında selektif IgA eksikliği tanısı olan yoktu. Ailelerinden alınan anamneze göre 2'sinin dış merkezde verilen son TGA-IgA değerinin pozitifleştiği, diğerhastaların besin tüketim kaydına bakıldığında 3'ünün kahvaltılık tatlı fındık kreması ürünlerini glüten içerikleri tam olarak bilinmemesine rağmen tükettikleri, bu gruptan 1 kişininve kaçak yapmayan gruptan 2'sinin (toplam 3 kişinin) ise ailevi boy kısalığı olduğu öğrenildi.



Şekil 4: Tüm Hastaların Tartı SDS'lerinin Aylara Göre Değişimi



Şekil 5: Tüm Hastaların Boy SDS'lerinin Aylara Göre Değişimi

Tablo 18:Tüm Hastalarda Takip Zamanlarına Göre Tartı SDS Dağılımı

	Başvuru	3.ay	6.ay	9.ay	Son vizit
<-2 SDS	%15,5(n=18)	%10,3(n=12)	%7,8(n=9)	%9,5(n=11)	%11,2(n=13)
-2/-1SDS arası	%28,5(n=33)	%22,4(n=26)	%21,6(n=25)	%18,1(n=21)	%22,4(n=26)
>-1 SDS	%53,4(n=62)	%57,7(n=67)	%57,7(n=67)	%58,6(n=68)	%62,9(n=73)

Diyet uyumuna bakılmaksızın tüm hastaların takibe göre tartı SDS'lerinin gruplandırması esas alınarak yapılan istatistikte, son vizitte başvuruya göre tartısı -2 SDS'nin altında kalanların ve sınır değer olan -1 ve -2 SDS arasında kalanların sayısının azaldığı, hastaların tartı alımı artarak -1 SDS'nin üzerine çıkıp normal olarak değerlendirilenlerin sayısında artış olduğu saptandı.

Tablo 19:Tüm Hastalarda Takip Zamanlarına Göre Boy SDS Dağılımı

	Başvuru	3.ay	6.ay	9.ay	Son vizit
<-2 SDS	%14,6(n=17)	%16,3(n=19)	%14,6(n=17)	%10,3(n=12)	%11,2(n=13)
-2/-1SDS arası	%26,7(n=31)	%21,6(n=25)	%19,8(n=23)	%24,1(n=28)	%20,7(n=24)
>-1 SDS	%57,8(n=67)	%55,2(n=64)	%54,3(n=63)	%54,3(n=63)	%64,7(n=75)

Hastaların diyet uyumunu hesaba katmadan, takibe göre boy SDS'lerinin gruplandırması esas alınarak yapılan istatistikte, son vizitte başvuruya göre boyu -2 SDS'nin altında kalanların ve sınır değer olan -1 ve -2 SDS arasında kalanların sayısı azaldı, hastaların boy uzaması poliklinik takibi ile artarak -1 SDS'nin üzerine çıkıp normal olarak değerlendirilenlerin sayısında artış saptandı.

Hastaların 67'sinin (%57,8) başvuru boyunun yaşa göre normal aralıkta (> -1 SDS) olduğu saptandı. Bu oranın son muayenede düzenli poliklinik takibi ile %64,7'ye (n=75) yükseldiği görüldü.

Tablo 20: Diyete Uyuma Göre Başvuru-Son Vizit Arasında Tartı SDS Dağılımı

	GFD uyumsuz		GFD kısmi uyumlu		GFD tam uyumlu	
	Başvuru	**Son**	**Başvuru**	**Son**	**Başvuru**	**Son**
< -2 SDS	2(%15,4)	3(%23)	6(%21,4)	6(%21,4)	7(%11,3)	4(%6,6)
-2/-1 SDS arası	5(%38,4)	5(%38,4)	5(%17,8)	4(/%14,3)	17(%27,4)	12(%19,3)
-1/1 SDS arası	5(%38,4)	4(%30,7)	13(%46,4)	13(%46,4)	34(%54,8)	41(%70,7)
1/2 SDS arası	1(%7,7)	1(%7,7)	2(%7,1)	3(%10,7)	3(%4,8)	4(%6,6)
>2 SDS	0	0	2(%7,1)	2(%7,1)	0	0
Toplam	**13**		**28**		**61**	

Tablo 21: Diyete Uyuma Göre Başvuru-Son Vizit Arasında Boy SDS Dağılımı

	GFD uyumsuz		GFD kısmi uyumlu		GFD tam uyumlu	
	Başvuru	**Son**	**Başvuru**	**Son**	**Başvuru**	**Son**
< -2 SDS	0	2(%15,4)	7(%25)	5(%17,8)	8(%13,1)	6(%9,8)
-2/-1 SDS arası	6(%46,2)	3(%23)	4(%14,3)	5(%17,8)	16(%26,2)	12(%19,6)
-1/1 SDS arası	6(%46,2)	8(%61,5)	16(%57,1)	17(%60,7)	33(%54,1)	38(%62,3)
1/2 SDS arası	1(%7,7)	0	0	0	4(%6,6)	5(%8,2)
>2 SDS	0	0	1(%3,5)	1(%3,5)	0	0
Toplam	**13**		**28**		**61**	

Son vizitte bakılan objektif diyete uyum ölçütü olan antikor değerinin başvuruya göre negatifleşmesini esas alan karşılaştırmada, diyete tam uyumlu olarak tanımlanan grupta, tartısı ve boyu -1 SDS ve 1 SDS aralığında (normal) seyreden hastaların sayısında takip süresi içinde artış görüldü. Tartı için bu farkın (n=8) büyük çoğunluğunun (n=7) (%87,5), sınır değerde olan(-2/-1 SDS) ve <-2 SDS olan hastaların diyete tam uyarak normal aralığa gelmesiyle oluştuğu görüldü. Boy için ise normal aralıkta olanların sayıca artış farkının (n=5), %80'inin (n=4); sınır değerde olan (-2/-1 SDS) hastaların diyete tam uyarak normal aralığa gelmesiyle oluştuğu görüldü.

İstatistiksel analizde, gruplar arasındaki sayı farkını en aza indirmek açısından diyete kısmi uyumlu ve uyumsuz olan grup birleştirilerek, GFD uyumlu grup ile karşılaştırıldı. Tartı ve boy SDS değerleri normal aralıktan sapanlar ve normal aralığa gelenler arasında diyet uyumuna göre sayıca istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=1,0). Gruplardaki kişi sayısının eş olmaması nedeniyle bu karşılaştırma uyumsuz gruptaki sayı azlığı nedeniyle değerlendirilemedi.

Verileri tam olan hastalar esas alınarak yapılan incelemede, farklı takip aralıklarında (0, 3, 6, 9. ay ve son vizit) farklı sayıdaki hastalar analiz edildi.

Tablo 22: GFD Uyumu Durumuna Göre Analiz Edilen Hastaların Dağılımı

	Tüm grup	**GFD uyumsuz**	**GFD kısmi uyumlu**	**GFD uyumlu**
3.ay	80	28 (%35)	38 (%47,5)	14 (%17,5)
6.ay	91	16 (%17,5)	35 (%38,5)	40 (%44)
9.ay	97	14 (%14,4)	29 (%29,9)	54 (%55,7)
Son vizit	103	13 (%12,6)	28 (%27,2)	62 (%60,2)

Tablo 23:Takip Aralıklarındaki Diyet Uyumuna Göre Tartı SDS Ortalamalarının Değişimi

	GFD uyumsuz grupta tartı SDS ortalamaları		**GFD kısmi uyumlu grupta tartı SDS ortalamaları**		**GFD tam uyumlu grupta tartı SDS ortalamaları**	
	Başvuru	Takipte	Başvuru	Takipte	Başvuru	Takipte
0-3ay (n=80)	-0,59±1,24 (n=28)	-0,43±1,15	-0,79±1,14 (n=38)	-0,53±1,07	-0,81±1,28 (n=14)	-0,76±1,25
0-6ay (n=91)	-1,14±1,48 (n=16)	-0,82±1,27	-0,44±1,12 (n=35)	-0,45±1,03	-0,75±1,13 (n=40)	-0,64±1,06
0-9ay (n=97)	-0,76±1,54 (n=14)	-0,18±1,2	-0,39±1,44 (n=29)	-0,13±1,39	-0,86±1,02 (n=54)	-0,65±0,96
0-son vizit (n=103)	-0,93±1,12 (n=13)	-0,98±1,31	-0,57±1,5 (n=28)	-0,51±1,5	-0,73±1,09 (n=62)	-0,37±1,05

Tablo 24: Takip Aralıklarındaki Diyet Uyumuna Göre Boy SDS Ortalamalarının Değişimi

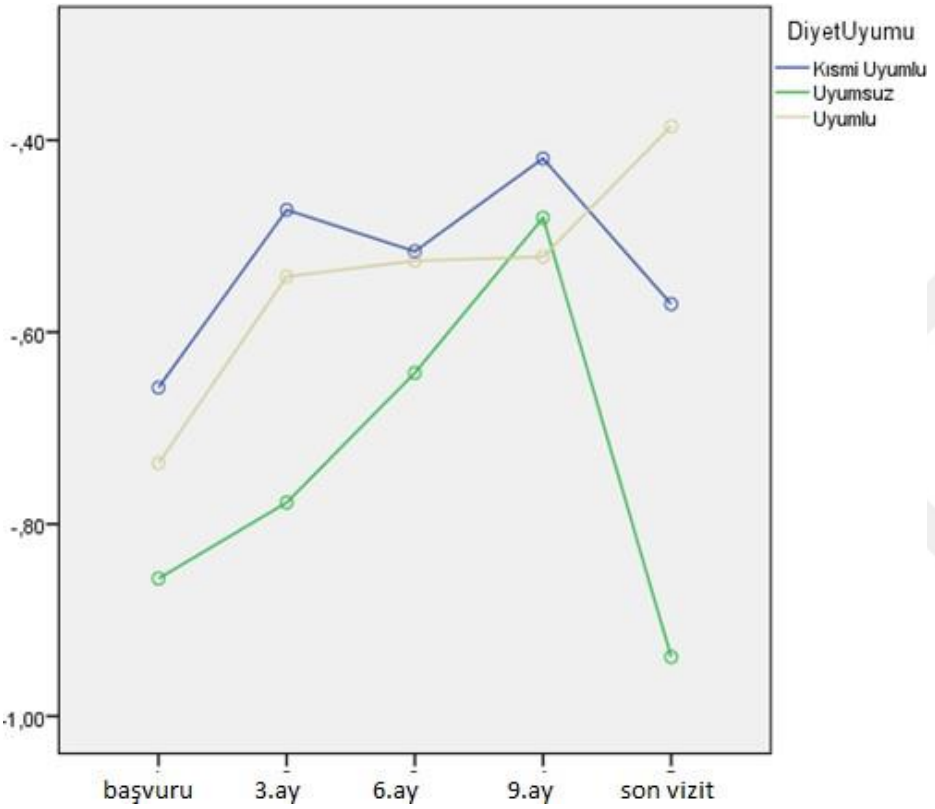
	GFD uyumsuz grupta boy SDS ortalamaları		GFD kısmi uyumlu grupta boy SDS ortalamaları		GFD tam uyumlu grupta boy SDS ortalamaları	
	Başvuru	Takipte	Başvuru	Takipte	Başvuru	Takipte
0-3ay (n=80)	-0,89±1,11 (n=28)	-0,84±0,84	-0,82±1,25 (n=38)	-0,83±1,29	-0,79±1,05 (n=14)	-0,88±1,08
0-6ay (n=91)	-1,45±1,54 (n=16)	-1,15±1,4	-0,74±1,14 (n=35)	-0,89±1,05	-0,60±0,92 (n=40)	-0,64±0,98
0-9ay (n=97)	-1,58±1,52 (n=14)	-0,86±1,19	-0,62±1,3 (n=29)	-0,84±1,09	-0,72±1,06 (n=54)	-0,66±1,0
0-son vizit (n=103)	-1,02±0,99 (n=13)	-0,73±1,07	-0,90±1,5 (n=28)	-0,63±1,17	-0,73±1,07 (n=62)	-0,49±1,04

Poliklinik takiplerinde 3, 6, 9. ay ve son muayene ile başvuru arasında, tartı / boy verileri tam olan hastaların, iki zaman aralığındaki seroloji negatifleşmesinin referans olarak alındığı objektif diyet uyumuna bakıldığında, zamanla diyete uyanların sayısında sayıca artış olduğu görüldü. 3.ayda GFD tam uyumluların değerlendirilenler arasında oranı %17,5 iken, 6.ayda %44, 9.ayda %55,7, son muayenede ise %60,2'ye yükseldiği saptandı (Tablo 22).

Tablo 25: Takip Aralıklarındaki Diyet Uyumuna Göre Tartı ve Boy SDS Ortalamalarının Farkları

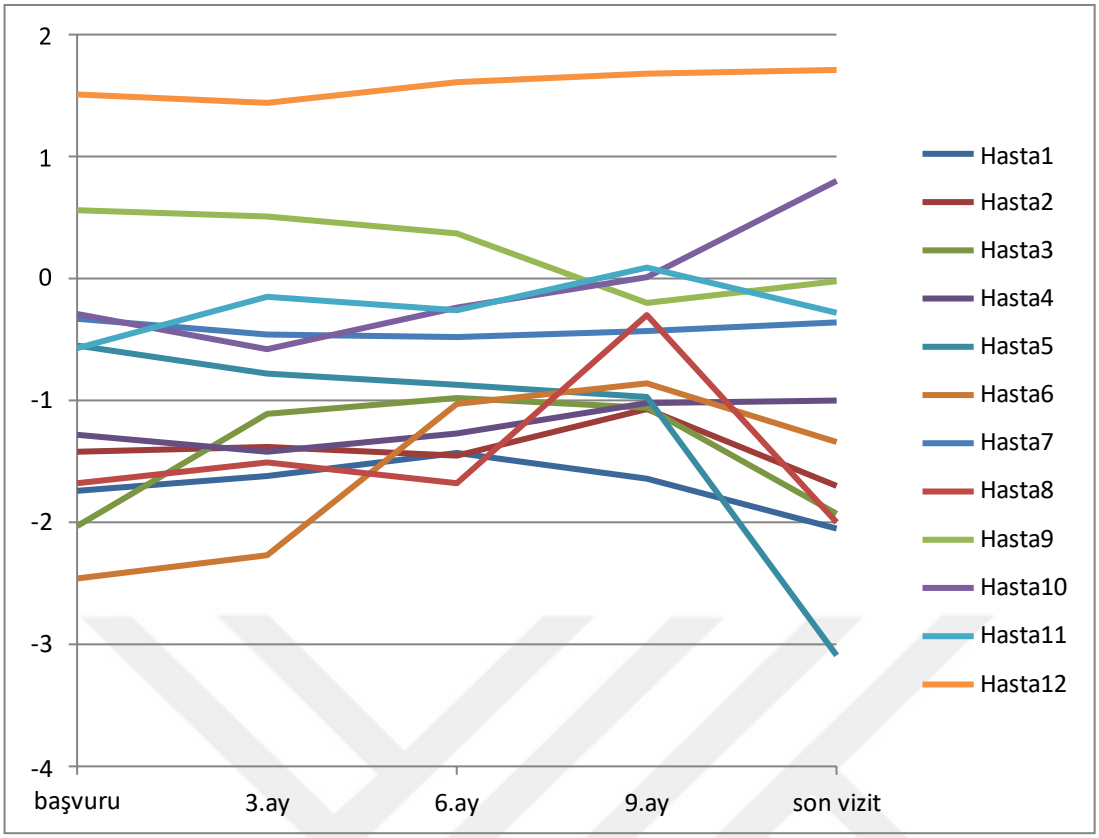
	GFD uyumsuz		GFD kısmi uyumlu		GFD uyumlu	
	Tartı farkı	Boy farkı	Tartı farkı	Boy farkı	Tartı farkı	Boy farkı
0-3 ay	0,16	0,05	0,26	-0,01	0,05	-0,09
0-6 ay	0,32	0,3	-0,01	-0,15	0,11	-0,04
0-9 ay	0,58	0,72	0,26	-0,22	0,21	0,06
0-son vizit	-0,05	0,29	0,06	0,27	0,36	0,24

İkili kontroller arasında GFD uyumsuz ve uyumlu gruplar arasındaki tartı ve boy SDS ortalaması farkları incelendiğinde; her grupta p>0,05 olup istatistiksel açıdan gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemesine rağmen standart sapma değerlerinin yüksek olması dolayısıyla klinik anlamlılık açısından istatistiksel bir değerlendirmenin yapılamayacağı sonucuna varıldı.



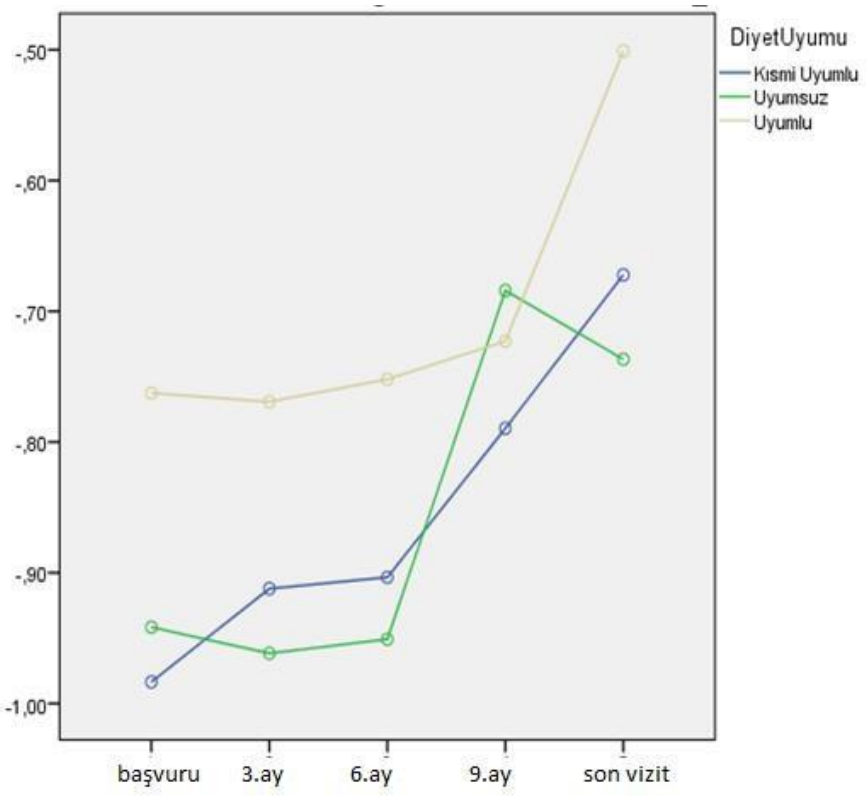
Şekil 6: GFD Uyumu ve Tartı SDS'lerinin Zamana Göre Değişimi

Glütensiz diyete uyum değişkeni esas alınarak, objektif ölçüte dayanan diyet uyumuna göre 2 vizit arası ölçüm SDS farklarının incelendiği değerlendirmede (0.ay, 3.ay, 6.ay, 9.ay, son vizit) tartı SDS değişikliğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bununla birlikte tartı SDS değişim grafiği incelendiğinde ise genel hasta populasyonunda zamana göre normale yaklaşan değerler görülürken, diyete uyumsuz grupta normal değere yaklaşmadığı, son vizitte ortalamanın daha negatif değerlere düştüğü görüldü.(Şekil 6).



Şekil 7: İlk 9 ay GFD Uyumsuz Gruptaki Hastaların Takibe Göre Tartı SDS Değişimi

Takiplerde ilk 9 ay diyete uyumsuz olan grubun tartı SDS ortalamalarında artış görüldü. Diyete uyumsuz hasta sayısı çok az olduğundan (tüm verilerin olduğu 12 hasta), tek bir hastanın bile sonucu değiştirebileceği düşünüldüğünden, bu hasta grubu üzerinden ayrıca grafik oluşturuldu (Şekil 7). Bu veriler ışığında 1 hastanın -2,46 SDS olan tartı değerinin 9 ay sonunda -0,84 SDS 'ye düzeldiği, 1 hastanın -1,68 SDS 'den -0,3 SDS'ye düzeldiği bulundu. Ortalama standart sapma değerinin üzerinde bir değerle bu 2 hastanın, 12 kişilik GFD uyumsuz gruptaki istatistik sonuçlarını etkilediği görüldü.



Şekil 8: GFD Uyumu ve Boy SDS'lerinin Zamana Göre Değişimi

Glütensiz diyete uyum değişkeni esas alınarak objektif ölçüte dayanan diyet uyumuna göre 2 vizit arası ölçüm SDS farklarının incelendiği değerlendirmede (0.ay, 3.ay, 6.ay, 9.ay, son vizit) boy SDS değişikliğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Diyet uyumu ne olursa olsun bu değişim, genel hasta grubunun değişiminden farklı bulunmadı. Uzun dönemde uyumsuz grubun son boy SDS değerinin grafiğin yükseliş seyrinden sapıp düşüşe geçmesi, kısmi ve tam uyumlu grubun ise boy SDS'lerinde yükselişin sebat etmesi klinik açıdananlamlı kabul edildi.

4.4. Klinik Özelliklerin Sınıflandırılması

Tablo 26: Enteral Beslenme Desteği Alma Durumu

	Başvuruda Enteral Beslenme Desteği Almayanlar	Başvuruda Enteral Beslenme Desteği Alanlar
Son vizitte almayanlar	100 (%95,2)	8 (%72,7)
Son vizitte alanlar	5 (%4,8)	3 (%27,3)
Toplam	105 (%90,5)	11 (%9,5)

Başvuru sırasında tartı alamama, gelişim geriliği veya beslenme intoleransı sebepleriyle enteral beslenme desteği alan hastaların (n=11), %27,3'ünün (n=3) desteğe devam ettiği, %72,7'sinin (n=8); glütensiz diyet sonrasında son vizitlerinde enteral beslenme desteğine ihtiyacı kalmadığı görüldü. Poliklinik başvurusu sırasında enteral destek kullanmayan hastaların ise %4,8'inin (n=5) takipleri sırasında beslenme desteği ihtiyacının doğduğu gözlendi. Objektif ölçüte göre değerlendirildiğinde, son muayeneleri sırasında enteral beslenmeye ihtiyaç duyan 8 çocuğun 2'si (%25) diyete uyumsuz, 6'sı (%75) diyete uyumlu idi. Subjektif ölçüte göre son muayeneleri sırasında enteral beslenme desteğine ihtiyaç duyan 8 çocuğun 4'ünün (%50) diyete kısmi uyumlu-uyumsuz, 4'ünün (%50) diyete tam uyumlu olduğu tespit edildi .

Tablo 27: Subjektif ve Objektif Diyet Uyumu

			Objektif Diyet Uyumu			**Total**
			Uyumsuz	Kısmi Uyumlu	Uyumlu	
Subjektif Diyet Uyumu	Uyumsuz	Sayı	8	7	6	21
		Yüzde	%38,1	%33,3	%28,6	%100,0
	Kısmi Uyumlu	Sayı	5	17	25	47
		Yüzde	%10,6	%36,1	%53,2	%100,0
	Uyumlu	Sayı	0	4	31	35
		Yüzde	%0,0	%11,4	%88,6	%100,0
Total		Sayı	13	28	62	103
		Yüzde	%12,6	%27,2	%60,2	%100,0

Subjektif ve objektif diyet uyumu ölçütlerinin korelasyonuna bakıldığında, uyumlu anamnez veren hastaların %88,6'sının (n=31) antikorlarının negatif değere ulaştığı görüldü. Kısmi uyumlu olduğunu söyleyenlerin %53,2'sinin (n=25) antikorlarında negatifleşme görülerek diyete tam uyumlu olarak değerlendirildi. Diyete tam uyumlu olduğunu söyleyenlerin hepsinin, kısmi uyumlu olduğunu söyleyen grubun ise %89,3'ünün (n=42)antikor titresi ya negatifleşmiş, ya da azalmıştı (Tablo 27).

Takipler sırasında hastalardan alınan anamnez ile diyete uyumun sorgulanması, belirtilen ilk 9 ay ve son muayenedeki ebeveyn / hasta beyanlarına göre yapılmış olup, asıl olarak daha objektif bir ölçek olarak kullanılan serolojideki negatifleşme veya azalma; istatistiksel değerlendirmelerde diyete uyumun göstergesi olarak kullanılmıştır. Bu sınıflamaya göre subjektif ve objektif diyet uyumu arasındaki ilişki incelendiğinde son muayenede başvuruya göre antikor testi negatifleşen 62 hastanın 31'i (%50) anamnezdediyete tam uyumlu, antikor düzeyi sayısal olarak azalan ancak pozitifliği sebat eden 28hastanın 17'si (%60,7) kısmi olarak diyete uyumlu olduğunu belirtti. Antikor testi pozitif olupazalmayan (artan veya aynı değerde devam eden) 13 hastanın 8'i (%61,5) diyete uyumsuz olduğunu ifade etti. Her grubun en az %50'sinin diyete uyum açısından sözel beyanı; serolojik testlerin düşüşü ile uyumlu bulundu. Tam uyumlu olduğu şeklinde anamnez veren hastaların 2'sinin ise başvuruda ve takipte antikor düzeyi negatifti.

Yapılan kappa istatistiğinde subjektif ve objektif diyete uyum ölçütleri arasındaki ilişki anlamlı bulunmasına rağmen, değeri %29, yani klinik açıdan %30'un altında güvenli (düşük güven aralığı) olarak değerlendirildi. Subjektif ve objektif ölçütler arası pozitif ilişki; GFD uyumlu grupta %88,6, GFD kısmi uyumlu ve uyumsuz grupta %54 olarak saptandı.

Tablo 28: Takip Sürelerine Göre Objektif Ölçüte Dayanan Diyet Uyumu

	1-2 yıl takip	**2-5 yıl takip**	**5 yıl ve üzeri takip**
GFD Uyumsuz	4 (%18,2)	4 (%8,9)	5 (%13,9)
GFD Kısmi Uyumlu	9 (%40,9)	14 (%31,1)	5 (%13,9)
GFD Tam Uyumlu	9 (%40,9)	27 (%60)	26 (%72,2)
Toplam	**22**	**45**	**36**

Diyet uyumları son muayenelerdeki objektif ölçüte dayanılarak değerlendirilebilen 103 hastanın poliklinik takip sürelerine göre diyet uyumlarına bakıldığında; 1-2 yıl arası takip edilen hastaların %40,9'unun (n=9), 2-5 yıl arası takip edilenlerin %60'ının (n=27), 5 yıldan fazla takip edilen hastaların ise %72,2'sinin (n=26) diyete tam uyumlu oluğu görüldü. Takip süresi arttıkça diyet uyumu oranının arttığı tespit edildi.

5.TARTIŞMA

Çölyak hastalığı kronik ve yaygın görülen bir durumdur. Dünya genelinde nüfusun yüzde 0,5-1'ini etkilediği düşünülmektedir. Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve Avusturalya'da pediatrik yaş grubunda sıklık, 1000 çocukta 3-13 arasında değişmektedir(36). Lanzini ve ark.(37)'larının yaptığı çalışmada kadınların erkeklere göre yaklaşık 2 kat fazla etkilendiği bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da kadın/erkek oranı 1,7 olup benzerdir.

Çölyak hastalığının takibinde diyete uyumun ve diyet uyumu hesaba katılmadan boy ve tartı SDS'lerindeki normale yaklaşmanın, sadece poliklinik takiplerine düzenli gelmeleri ile (ilk 1 yıl 3 ayda bir, sonra klinisyenin kararına bağlı olmak üzere) düzelmekte olduğu görüldü. Wessels ve ark.(38)'larının Avrupa'da 35 ülkeyi kapsayan, 911 pediatristin katıldığı ve bu hekimlerin, Türkiye, İsrail ve Rusya'nın ESPGHAN adına hazırlamış olduğu 52 soruya yanıt verdiği anketinde çölyak takibi ile ilgili ülkelerdeki farklılıklara değinilmiştir. Antropometrik ölçümler, seroloji ve diyet uyumunun değerlendirilmesi, birinci derece akrabaların taranması benzerlik göstermiş, tam kan sayımı, ferritin, tiroid hormonları, vitamin ölçümleri takibi ise ülkeler arası farklılık göstermiştir. Yanıt veren hekimlerin %90'dan fazlası diyet uyumunu farklı yöntemlerle değerlendirdiklerini bildirmişlerdir. Anamnez, diyetisyen görüşmesi ve 24 saatlik hatırlama ile besin içeriğinin sorgulanması seçeneklerinin yanında hekimlerin bir kısmı, serolojik değişimi ölçüt olarak kullandığını ifade etmiştir. Diyet uyumsuzluğunun sosyal izolasyon duyguları nedeniyle ergenlerde ve glüten tüketimi sonrası semptomu olmayan hastalarda daha çok olduğu saptanmıştır. Hekimlerin çölyak hastalarını çoğunlukla tanı konduktan sonra 3-6 ay ara ile takip ettiği, stabilite sağlandıktan sonra senelik takibe geçtiği görülmüştür. Mearin ve ark.(39)'larının hazırladığı, 2022 tarihli çölyak hastalığına sahip çocuk ve ergenlerin takip ve yönetimini içeren ESPGHAN görüşleri yayınında, takip sıklığının başta teşhisten 3-6 ay sonra (ailenin diyetle ilgili endişesi varsa daha erken), sonra TGA-IgA normale dönene kadar her 6 ayda bir, daha sonra ise her 12-24 ayda bir olacak şekilde önerildiği söylenmiştir. Glütensiz diyetle 6-12 ay sonra TGA-IgA düzeylerinde düşüş görülmezse diyet uyumunun gözden geçirilip antikor düzeyinin aynı kitlerle çalışıldığından emin olunmasının gerekliliği vurgulanmıştır. Hacettepe Üniversitesi'nde Aydın ve ark.(40)'larının yetişkin çölyak hastaları üzerinde yaptığı 45 olgunun katıldığı çalışmasında; teşhis koyulduktan sonra geçen süreye göre glütensiz diyete uyum oranları, 2 yıldan daha kısa süreyle hasta olanlarda %80 ve 2-5 yıldır hasta olanlarda
%38,9'dur. Ancak 5 yıldan daha uzun süredir çölyak hastası olanların uyumu %83,3

bulunmuştur. Rajpoot ve ark.(41)'larının çalışmasında; halihazırda GFD almakta olan hastalar arasında, sadece %53,3'ü mükemmel veya iyi bir uyum seviyesini korumakta iken, tekrarlanan danışmanlık ile 6 ayda %92,4'e yükselmiştir. Daha önce tedavi görmemiş hastaların %64,8'i ilk danışmadan 1 ay sonra mükemmel ya da iyi uyumu korumuş, bu oran tekrarlanan danışmanlıkla 6 ayda %96,3'e yükselmiştir. Uyumun önündeki en yaygın engelin, glütensiz ürünlerin bulunmaması olduğu öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda diyete uyumun değerlendirildiği toplam 103 hasta üzerinde yapılan analizde diyete tam uyumun; 1-2 yıl arası takip edilen hastalarda %40,9, 2-5 yıl arası takip edilenlerde %60, 5 yıldan fazla takipedilen hastalarda ise %72,2 olduğu görüldü. Glütensiz diyete uyumun, takip süresiyle orantılı olarak arttığı görüldü. Ayrıca çalışmamızda, her hastanın 3, 6, 9.ay ve son muayeneleri karşılaştırıldığında, son vizitlerde başa göre diyet uyumunda artış olduğu, (3.ayda %26,4, 6.ayda %43,5, 9.ayda %55,1 ve son vizitte %59,6 oranında diyete tam uyumluluk) saptandı. Benzer şekilde; hastaların glütensiz diyete başladıktan sonra ilk 1 sene 3 ayda bir olan ve son muayenelerindeki takipleri kıyaslandığında, 3.ayda diyet uyumu tam olanların, kısmi veya uyumsuz olanlara oranı 0,37 iken son muayenede bu oran 1,47 bulundu ve bu oranın 4 katına çıktığı görüldü.

Çölyak hastalığında tanı koyulup diyete başladıktan sonra her kontrolde diyet uyumu sorgulanır. ESPGHAN önerilerinin sunulduğu çalışmada(39), GFD'yi takiben mukozal iyileşmenin rutin olarak değerlendirilmesi için biyopsi önerilmediği, orijinal tanı hakkında şüphe veya ek bir hastalığın ortaya çıkma şüphesi olduğunda biyopsi yapılacağı ifade edilmiştir. Bağırsak mukozasının iyileşmesinde belirteç olarak TGA-IgA kullanılmalıdır, IgA seviyesi normal olan hastalarda IgG bazlı testlerin uygun olmadığı söylenmiştir. Objektif olarak antikor seviyesindeki değişiklik diyet uyumu için daha iyi bir yol gösterici olsa da, subjektif olarak ebeveynlerinin veya çocukların her muayenede diyete uyumlarının sorgulanması da vizitlerin bir parçasıdır. Çalışmamızda GFD uyumlu grupta %88,6, GFD kısmi uyumlu ve uyumsuz grupta %54 oranında anamnez-antikor değeri arası korelasyon gözlendi. Kısmi uyumlu olduğunu söyleyenlerin %53,2'si, antikorlarında negatifleşme görülerek diyete tam uyumlu olarak değerlendirildi. Kaçak yaptığını söyleyenlerin glüten alımını azaltmasının bile antikor negatifleşmesine yettiği görüldü. Bu da, bireysel olarak tolere edilebilir bir düzeyde glüten miktarı olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir ve bu konuda yapılacak daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tanısal amaçla bakılan antikorların değerlendirildiği çalışmalara bakıldığında; Hill. ve ark.(42)'larının araştırmasında, çocuklarda ve yetişkinlerde TGA-IgA ve EMA-IgA'nın her ikisinin de %90'ları aşan duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu ortaya koyulmuştur. Bizim çalışmamızda, hastaların %91,3'ünde TGA-IgA pozitifliği olup, tanı anında bakılan primer antikordu. Çalışma grubunun tümü hasta grubu olduğundan, özgüllük değerlendirilemedi. Tanısı koyulmuş tüm hastaların %35,3'ünün EMA-IgA değerlerine bakılmış olup, bu antikorun çalışıldığı grup içinde hastaların %87,8'ini yakaladığı, yani duyarlılığının yapılan çalışmalarla benzer özellikte olduğu görüldü. Yine aynı çalışmada prevalans çalışmalarından edinilen bilgi, EMA ve TGA-IgA çağında, AGA grubu antikor testlerinin ÇH'da sınırlı role sahip olduğuydu. Bizim çalışmamızda tanı koyma aşamasında, diğer antikorlarına bakılan hastalar arasında duyarlılık AGA-IgG için %82,4, AGA-IgA için %57,1 bulundu.

Donat ve ark.(43)'larının İspanya'da, 15 yaş altı çocuklarla yaptığı çok merkezli çalışmada, Marsh 3c sınıfında TGA-IgA'nın 10 kattan daha fazla yüksek bulunma oranı %71,7 iken, Marsh 2 için bu oran %47,1e düşmüştür. TGA-IgA yüksekliği ile mukozal hasar arasında korelasyon saptanmış, selektif IgA eksikliği olan hastalarda bakılan TGA IgG ile mukozal hasar arasında anlamlı uyum görülmemiştir. Bizim çalışmamızda da TGA-IgA ile Marsh sınıfı derecesi arasında özellikle Marsh 3b ve 3c sınıfları için pozitif ilişki gözlendi. Marsh 3c grubu için TGA-IgA yüksek pozitifliği oranı %75,9 iken, Marsh 2 ve 3a için %40 olarak saptandı. Marsh sınıflamasına göre hasta populasyonundaki ek özelliklerin dağılımının incelendiği, Bekdaş ve ark.(44)'larının 2017 senesinde yaptığı çalışmada, hastaların tartılarının karşılaştırılması ile Marsh 2 sınıflamasına sahip olanların daha yüksek tartıya sahip olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda gruplar arasındaki sayı farkının fazla olması nedeniyle Marsh sınıflamasına göre başlangıç tartı ve boy SDS'leri arasındaki korelasyon değerlendirilemedi. Az sayıdaki hasta grubu üzerinde yapılan araştırmanın kısıtlı sonuçlarında ise, mukozal değişikliklerin derecesi ile büyüme-gelişme arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Marsh sınıflamasında gruplarda az kişi olduğundan, sınıflamanın başvuru tartı ve boyu üzerindeki etki analizi yapılamadı. Diğer gruplara göre daha düşük şiddette patolojik değişikliklerin olduğu Marsh 1 sınıfında beklenmeyen derecede tartı ve boy SDS düşüklüğünün, gruplardaki kişi sayısının az olmasına ve Marsh 1 sınıfında olan 6 hastadan 2'sinin ailevi boy kısalığına sahip olmasına bağlandı. Donat ve ark.(43)'larının çalışmasında tanı yaşı ve semptom varlığı ile mukozal hasarın derecesi arasında anlamlı uyum gözlenirken cinsiyetin etkisinin olmadığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda mukozal hasar ile tanı yaşı, cinsiyet ve semptom varlığı arasında herhangi bir ilişki izlenmedi.

Reilly ve ark.(32)'larının ABD'deki çalışmasında yeni tanı alan çölyak hastalarının %19'unun obez veya aşırı kilolu olduğu bulunmuştur. Capriati ve ark.(45)'larının İtalya'da 445 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, tanı aşamasında hastaların %7,8'inin aşırı kilolu ya da obez olduğu, GFD sonrasında ise bu oranın %9,8'e çıktığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda hastaların %3,4'ü aşırı kilolu veya obez olarak değerlendirildi. Bu hastaların (n=4), 3'ünün diyete uyumsuz olması ve sayı azlığı nedeniyle, diyetin obez hastalar üzerindeki etkisi istatistiksel açıdan değerlendirilemedi.

Yapılan çalışmalara bakıldığında; glütensiz diyete uyum ile tartıdaki düzelme üzerinde daha çok durulmuş olup, boy gelişimi ve diyetin etkisi üzerine az çalışma vardır. Brambilla ve ark.(46)'larının çalışmasında ÇH'li çocuklarda sağlam çocuklara oranla obezitenin daha az, tartı eksikliğinin daha fazla (%16, $p<0,001$) olduğu, GFD ile son muayenede başvuru anına göre bu hastaların sayısında azalma olduğu gösterilmiş, zayıf çölyak hastalarının takibinin daha da büyük öneme sahip olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Bosio ve ark.(47)'larının çalışmasında; boy kısalığı ve büyüme geriliği ile başvurmuş olan çölyak hastalarının ilk 1 senede tartılarında yüksek oranda yakalama gösterdiği, boylarının ise 3 seneden sonra anlamlı artış gösterdiği saptanmıştır. Mearin ve ark.(39)'larının ESPGHAN önerilerini sunduğu rehberinde, prepubertal veya ergenlik çağında, diyete tam uyumlu olmasına rağmen ilk 1 yıl boyda beklenen büyüme görülmüyorsa diğer boy kısalığı nedenlerinin ekarte edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da hem GFD uyumsuz ve kısmi uyumlu grup birlikte, hem uyumlu grup tek başına değerlendirilip karşılaştırıldığında, her iki grupta da tartı ve boyda normale yaklaşma görüldü. Diyete tam uyumlu olarak tanımlanan grupta, tartısı ve boyu -1 SDS ve 1 SDS aralığında seyreden hastaların sayısında takip süresi içinde artış görüldü. Tartı için bu farkın %87,5'inin, sınır değerde olan(-2/-1 SDS) ve <-2 SDS olan hastaların diyete tam uyarak normal aralığa gelmesiyle oluştuğu görüldü. Boy için ise normal aralıkta olanların sayısındaki artışın %80'inin; sınır değerde olan (-2/-1 SDS) hastaların diyetetam uyarak normal aralığa gelmesiyle oluştuğu görüldü. GFD uyumlu grupta tartısı normal aralıkta olanların sayısında artış görülürken, diğer grupta görülmedi, bu durum klinik olarak anlamlı olarak değerlendirilmesine rağmen, tartı ve boy SDS'leri normalleşen ve normal aralıktan sapanlar arasında diyet uyumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık ortaya konamadı ($p=1,0$). Gruplardaki kişi sayısının eş olmaması nedeniyle bu karşılaştırmanın yapılamaması, uyumsuz gruptaki sayı azlığına bağlandı.

Tüm hastalar incelendiğinde ilk muayene ve son muayene arasında tartı/boy SDS değerlerinde normale yaklaşma görüldü. Tartı için istatistiksel anlamlı fark yokken (standart sapma değerinin yüksekliği sebebiyle), boy için fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,005). Diyet uyumu hesaba katılmaksızın yapılan analizde, aynı kişilerin değerlendirilmesi açısından istatistiğimize tartı ölçümü tam olan 95, boy ölçümleri tam olan 99 kişi dahil edildiğinde tartı ve boy SDS parametreleri için 5 muayene (başvuru, 3.ay, 6.ay, 9.ay ve son muayene) ölçümü arasında (tartı için p=0,007, boy için p<0,001) anlamlı fark görüldü.

İkili muayene aralıklarındaki karşılaştırmaya bakıldığında; normal aralığa yaklaşma açısından tartı SDS'leri için; 0-3.ay, 0-6.ay, 0-9.ay arası ölçümlerde anlamlı fark bulunurken, boy SDS'leri için 0.ay-son vizit, 3.ay-son vizit, 6.ay-son vizit arasında anlamlı fark saptandı. Diğer aylar arası değişimlerde anlamlı fark görülmedi. Tartının ilk 1 sene içinde normale daha çok yaklaşması tartının akut malnütrisyon, boylarının ise uzun dönemde düzelme eğilimine girmesi boyun kronik malnütrisyonun göstergesi olmasıyla uyumludur.

Rajpoot ve ark.(41)'larının araştırmasında, tartıdaki düzelmenin, GFD'ye mükemmel ya da iyi uyumu olanlarda, zayıf bir şekilde bağlı kalanlara kıyasla daha iyi olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda glütensiz diyete uyuma göre ayrılan gruplar karşılaştırıldığında, 2 vizit arası ölçüm SDS farklarının incelendiği değerlendirmede (0.ay, 3.ay, 6.ay, 9.ay, son vizit) tartı ve boy SDS değişikliğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmazken, grafik incelendiğinde genel hasta populasyonunda görülen normale yaklaşmanın, diyete uyumsuz grupta görülmediği, bu grup için son vizitte tartı SDS ortalamasının daha negatif değerlere düştüğü, boy SDS'sininn diğer gruplardaki yükseliştrendine uymadığı saptandı. Bu durum; diyete uyumsuz olmanın, tartı ve boy SDS ortalamalarındaki artışı klinik olarak negatif yönde etkilediği şeklinde yorumlandı. Yine diyete uyumsuz grupta ilk 9 ayda diğer gruplara göre fazla oranda tartıda normale yaklaşmanın yeniden değerlendirilmesi amacıyla bu gruptaki her kişinin kendi seyrinin gösterildiği analiz grafik ile gösterildi ve grubun genelinden belirgin sapma gösteren 2 hastanın, 12 kişilik az sayıdaki bu grubun istatistik sonuçlarını etkilediği belirlendi.

Çalışmamıza dahil edilen 116 hastanın başvuru şikayetleri karşılaştırıldığında %35'inde sadece gastrointestinal şikayetler (en sık karın ağrısı %28,4), %20'sinde ekstraintestinal şikayetler (bu grubun %31,9'u tartı alamama, %19'u boy kısalığı), %37 hastada her iki grup şikayet birlikte bulunmaktaydı. Hastaların %8'inde şikayet yoktu ve

tarama sonucu çölyak araştırılarak tanı koyulmuştu. Singh ve ark.(48)'ları. 2021 senesinde yaptıkları çalışmada, herhangi bir tanısı olmayan kısa boylu hastaların %11,1'inde ÇH tanısı koyulmuştur. Bizim çalışmamızda da ekstraintestinal semptom grubunda 2. sırada yer alan boy kısalığının, çölyak hastalığı için en sık karşılaşılan bulgulardan biri olduğu görülmektedir.

Çölyak hastalığının eşlik ettiği hastalıklara bakıldığında otoimmüniteye bağlı birliktelikler ön plandadır. Ide ve ark.(49)'larının çalışmasında, genel populasyonun %40'ına kıyasla Tip 1 DM'li bireylerin %90'ı HLA DQ2 ve DQ8'e sahiptir ve diyabet açısından en duyarlı, riskli grup bu lokuslara sahip bireylerden oluşmaktadır. Aynı genetik birliktelikçölyak hasta grubu için de mevcuttur. Vitoria ve ark.(50)'larının 93 çocuk hastayı dahil ettiği çalışmada ise insülin bağımlı diyabet hastaları arasında, %6,45 sıklık ile toplumdan daha yüksek bir oranda çölyak hastalığı gözlenmiştir. Benzer şekilde Cohn ve ark.(51)'larının çalışmasında ise bu prevalans %8 bulunmuştur. Tip 1 DM'li hastalar içinde çölyak prevalansının incelendiği birçok çalışma olmasına rağmen ÇH populasyonunda diyabet prevalansının incelendiği çalışmalar kısıtlıdır. Bizim çalışmamızda çölyak hasta grubu içerisinde tip 1 DM tanılı 18 hasta (%15,5) vardı ve eşlik eden hastalıklar arasında sıklığı en fazla olan olarak tanımlandı. Eşlik eden diğer hastalıklardan diyabetten sonra en sık karşılaşılan 3 tanesi; %8,6 ile hipotiroidi, %8,6 ile alerjik astım, %7,8 oranı ile gastrit olarak saptandı. Tip 1 DM ve Hashimoto tiroiditi oranındaki yükseklik, otoimmün hastalıklarınbirlikteliğini ve bu hastalıklara sahip olanlarda şüpheli semptomlar varlığında taramanın önemini desteklemekteydi.

Hopman ve ark.(52)'larının çölyak hastalarında beslenme düzenlemesi ile ilgili Hollanda'da yaptıkları bir araştırmasında; çalışma gruplarındaki çölyak hastalarının diyet uyumunun yüksek, beslenme durumlarının yeterli, ancak besin alımının yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır. Genç hastalar üzerinde yapılan bu çalışmada, kronik olan bu hastalığın uzun dönemde besin yetersizliği açısından komplikasyonlara yol açmasını engellemek için gerekli önlemlerin alınması gerektiği vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda tanı sırasında enteral beslenme desteği alan hastaların, %27,3'ünün diyete başladıktan sonra da formül gıdalara devam ettiği, %72,7'sinin; glütensiz diyet sonrasında enteral beslenme desteğine ihtiyacı kalmadığı görüldü. Poliklinik başvurusu sırasında enteral destek kullanmayan hastaların %4,8'inin takipleri sırasında beslenme desteği ihtiyacının doğduğu gözlendi. Son muayeneleri sırasında enteral beslenmeye ihtiyaç duyan 8 çocuğun serolojik parametrelere göre 6'sının, anamneze göre bu hastaların 4'ünün diyete tam uyumlu olduğu tespit edildi.

Çölyak hastalığı tanısı ile hastaların tartı ve boy geriliklerinin sebebinin aydınlatıldığı ve glütensiz diyet ile enteral beslenme desteği ihtiyacının büyük oranda ortadan kaldırılabildiği ancak yine de hastaların küçük bir bölümünde glütensiz diyete ek olarak beslenme desteğine ihtiyaç duyulabildiği sonucuna varıldı.

6.SONUÇ

Çalışmamızda 2011-2021 seneleri arasında ÇH tanısı alan 116 çocuğun demografik, laboratuar ve büyüme-gelişme parametrelerindeki değişim incelenmiş olup bu özelliklerin polikliniğimize başvuran hastaların genelindeki analizi ve GFD uyumu hesaba katılarak ayrılan gruplar arasındaki farkı analiz edildi.

Poliklinik kayıtlarından incelenen verilerde, takiplerine büyük oranda devam etmiş hastaların arasında kadınların erkeklere göre daha fazla etkilendiği sonucuna varıldı. Hastaların poliklinik takibine düzenli gelmeleri ve poliklinik takip süresinin artması ile diyete uyumun arttığı, glütensiz diyete uyan ve uymayan hastalar arasında bir fark olmaksızın, düzenli poliklinik takibine gelmenin hastaların tartı ve boy SDS'lerindeki normale yaklaşmayı olumlu şekilde etkilediği görüldü ve her muayenede (ilk 1 sene 3 ayda 1, sonra klinisyenin gerekli gördüğü sıklıkta) tartı ve boy SDS'lerinin anlamlı farklarla normale yaklaştığı bulundu. İlk ve son muayene karşılaştırmasında tartı SDS'leri arasındaki fark anlamsız, boy SDS'leri arasındaki fark anlamlı ($p=0,005$) bulundu. Ardışık 5 muayene arasında ise tartı ve boy SDS için anlamlı fark görüldü (tartı için $p=0,007$, boy için $p<0,001$). İkili zaman aralıklarına bakıldığında, tartıdaki düzelmenin ilk 9 ay içerisinde, boydaki düzelmenin daha uzun dönemde belirgin olduğu saptandı.

Glütensiz diyete uyuma göre tartı-boy gelişimi incelendiğinde, tartı ve boyu normal aralığa gelenler ve sapanlar açısından ikili kontroller de karşılaştırıldığında uyumlu-uyumsuz grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Uyumlu grup genel ortalama ile aynı olup, daha iyi bir sonuç göstermezken; diyete uyumsuz grupta bu normale yaklaşmanın görülmediği, son vizitte ortalamanın tartı SDS'si için daha negatif değerlere düştüğü, boy SDS'si için yükseliş trendini diğer gruplar kadar yakalayamadığı saptandı. Bu durum; diyete uyumsuz olmanın, tartı ve boy SDS ortalamalarındaki artışı klinik olarak negatif yönde etkilediği şeklinde yorumlandı.

Modifiye Marsh sınıflamasına göre hastaların başlangıç tartı ve boy SDS'lerindeki gerilik arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmadı. Mukozal hasarın derecesine göre gruplar arasında tanı yaşı, cinsiyet ve semptom varlığı açısından farklılık gözlenmedi. TGA-IgA pozitifliği >200RU/mL olan hastaların ise Marsh 3b ve 3c sınıfında kümelendiği görüldü. Yüksek antikor pozitifliği oranı Marsh sınıfı 3b, 3c ve 4 olan grubun toplamında %75,9 (n=60) olarak hesaplandı ve diğer gruplara göre anlamlı fark gözlendi. Mukozal hasarın derecesi ile antikor titresinin yüksekliği arasında pozitif ilişkili olduğu izlendi.

Çölyak hastalığı tanısında %20 hasta sadece gastrointestinal sistem dışı semptomlarla başvurmakta olup tartı alamama ve boy kısalığı bunların başında gelmektedir. Glütensiz diyet ve düzenli poliklinik takibi ile bu hastaların büyüme gelişmelerindeki duraklamanın önüne geçilebilir.

Tanı aşamasında enteral beslenme desteği alanların %72,7'sinin bu desteğe ihtiyacı kalmadı. Kullanmayanların da %4,8'ine tartı ve boy gelişimi yetersizliğinden dolayı enteral beslenme ürünü başlandı.

Poliklinik kontrollerinde kaçak yaptığını söyleyenlerin glüten alımını azaltmalarının, antikor negatifleşmesine yettiği görüldü. Glüten tüketimi ile ilgili bireysel farklılıklar, tolere edilebilir düzeyde glüten miktarı olabileceğini düşündürmektedir.

Çölyak hastalığı için semptomların, biyokimyasal belirteçlerin tanımlanması gelecekteki araştırmalar için önemli bir alandır ve bu gelişen alanda GFD'nin gerçek faydalarını kanıtlamak için yüksek kaliteli, büyük ölçekli randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Çölyak hastalığının kanıtlanmış tek tedavisi glütensiz diyettir, hastalığı taşıyan her çocuğun bu ürünlere erişimi sağlanmalıdır. Diyete uyumun artırılması için hastaların poliklinik takiplerine gelmesi ve danışmanlığın, eğitimlerin yeterli şekilde verilmesigereklidir.

7.KAYNAKLAR

1. Ludvigsson JF, Murray JA. Epidemiology of celiac disease. Gastroenterol Clin North Am 2019; 48(1): 1-18.

2. Ludvigsson JF. Mortality and malignancy in celiac disease. Gastrointest Endoc Clin N Am. 2012; 22(4): 705-22.

3. Husby S, Bai JC. Follow-up of celiac disease. Gastroenterol Clin North Am. 2019; 48(1): 127- 36.

4. Leffler DA, Green PH, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015; 12(10): 561-71.

5. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. Gut 2014; 63(8): 1210-28.

6. Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, presentation, and diagnosis of celiac disease. Gastroenterology 2021; 160(1): 63-75.

7. Semra Sökücü GS, Özlem Durmaz. Mide ve Bağırsak Hastalıkları. In: Olcay Neyzi TE, Feyza Darendeliler, editor. Pediyatri. Nobel Tıp Kitabevi; 2020: pp. 951-3.

8. Kliegman S, St. Geme, Schor, Behrman. Sindirim Sistemi. Nelson Textbook of Pediatrics.2015: p. 1308.

9. 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): 1-20.

10. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. Gastroenterology. 2006; 131(6): 1981-2002.

11. Bascuñán KA, Araya M, Roncoroni L, Doneda L, Elli L. Dietary gluten as a conditioning factor of the gut microbiota in celiac disease. Adv Nutr 2020; 11(1): 160-74.

12. Juwairiya Arshi MBBS, Aaron R. Huber, D.O. Small İntestine and Ampulla Malabsoption Celiac Sprue. 2021; 2021.

13. Kupfer SS, Jabri B. Pathophysiology of celiac disease. Gastroint Endosc Clin N Am. 2012; 22(4): 639-60.

14. Rubin CE, Brandborg LL, Phelps PC, Taylor Jr HC. Studies of celiac disease: I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. Gastroenterology. 1960; 38(1): 28-IN1.

15. Auricchio R, Tosco A, Piccolo E, Galatola M, Izzo V, Maglio M, et al. Potential celiac children: 9-year follow-up on a gluten-containing diet. Am J Gastroenterol.| ACG 2014; 109(6): 913-21.

16. Lionetti E, Castellaneta S, Pulvirenti A, Tonutti E, Francavilla R, Fasano A, et al. Prevalence and natural history of potential celiac disease in at-family-risk infants prospectively investigated from birth. J Pediatr. 2012; 161(5): 908-14. e2.

17. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. Gut 2013; 62(1): 43-52.

18. Hill ID, Epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations of celiac disease in children. UpToDate www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-clinical-manifestations-of-celiac-disease-in-children

19. Bao F, Green PH, Bhagat G. An update on celiac disease histopathology and the road ahead. Arch Pathol Lab Med. 2012; 136(7): 735-45.

20. Sanchez-Castanon M, Castro B, Toca M, Santacruz C, Arias-Loste M, Iruzubieta P, et al. Intraepithelial lymphocytes subsets in different forms of celiac disease. Auto Immun Highlights. 2016; 7(1): 1-7.

21. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. Biomed Pharmacother. 2000; 54(7): 368-72.

22. Gidrewicz D, Potter K, Trevenen CL, Lyon M, Butzner DJ. Evaluation of the ESPGHAN celiac guidelines in a North American pediatric population. Am J Gastroenterol. 2015; 110(5): 760-7.

23. Shomaf M, Rashid M, Faydi D, Halawa A. Is the diagnosis of celiac disease possible without intestinal biopsy? Balkan Med J. 2017; 34(4): 313-7.

24. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó 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.

25. Buckley O, Brien J, Ward E, Doody O, Govender P, Torreggiani W. The imaging of coeliac disease and its complications. Eur J of Radiol. 2008; 65(3): 483-90.

26. SERİN Y, AKBULUT G. Çölyak hastalığı ve glutensiz diyet tedavisine güncel yaklaşım. Turkiye Klinikleri J Health Sci 2017; 2(3): 192-200.

27. Ciacci C, Cirillo M, Cavallaro R, Mazzacca G. Long-term follow-up of celiac adults on gluten- free diet: prevalence and correlates of intestinal damage. Digestion. 2002; 66(3): 178-85.

28. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, Lahr BD, Wu T-T, Murray JA. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. Am J Gastroenterol 2010; 105(6): 1412.

29. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Ciacci C, Cottone M, et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. Lancet. 2001; 358(9279): 356-61.

30. Cohen ME, Jaffe A, Strauch CB, Lewis SK, Lebwohl B, Green PH. Determinants of follow-up care for patients with celiac disease. J Clin Gastroenterol. 2018; 52(9): 784-8.

31. Wessels MMS, Van Veen II, Vriezinga SL, Putter H, Rings EHHM, Mearin ML. Complementary serologic investigations in children with celiac disease is unnecessary during follow-up. Journal Pediatr. 2016; 169: 55-60.

32. Reilly NR, Aguilar K, Hassid BG, Cheng J, DeFelice AR, Kazlow P, et al. Celiac disease in normal-weight and overweight children: clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011; 53(5): 528-31.

33. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51(1): 1-14.

34. Zemel BS, Pipan M, Stallings VA, Hall W, Schadt K, Freedman DS, et al. Growth charts for children with Down syndrome in the United States. Pediatrics 2015; 136(5): e1204-e11.

35. Ranke M, Stubbe P, Majewski F, Bierich J. Spontaneous growth in Turner's syndrome. Acta Paediatr Scand Suppl. 1988; 77: 22-30.

36. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. World J Gastroenterol. : WJG 2012; 18(42): 6036.

37. Lanzini A, Lanzini A, Villanacci V, Lanzini A, Villanacci V, Apillan N, et al. Epidemiological, clinical and histopathologic characteristics of celiac disease: results of a case-finding population- based program in an Italian community. Scand J Gastroenterol 2005; 40(8): 950-7.

38. Wessels M, Dolinsek J, Castillejo G, Donat E, Riznik P, Roca M, et al. Follow-up practices for children and adolescents with celiac disease: results of an international survey. Eur J Pediatr. 2022; 181(3): 1213-20.

39. Mearin ML, Agardh D, Antunes H, Al-Toma A, Auricchio R, Castillejo G, et al. ESPGHAN position paper on management and follow-up of children and adolescents with celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2022; 75(3): 369-86.

40. Aydın Ö, Kahramanoğlu-Aksoy E, Akpınar MY, Göktaş Z. Yetişkin çölyak hastalarının glutensiz diyete uyumu. J Nutr Diet. 2019; 47(1): 51-8.

41. Rajpoot P, Sharma A, Harikrishnan S, Baruah BJ, Ahuja V, Makharia GK. Adherence to gluten-free diet and barriers to adherence in patients with celiac disease. Indian J Gastroenterol. 2015;34(5): 380-6.

42. Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Dosensitivity and specificity vary in different populations? Gastroenterology. 2005; 128(4): S25-S32.

43. Donat E, Roca M, Castillejo G, Sánchez-Valverde F, García-Burriel JI, Martínez-Ojinaga E, et al. Correlation of anti-tissue transglutaminase antibodies with the mucosal changes and IgA status of children with celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2022: 10.1097.

44. Bekdas M, Unal F, Demircioglu F. Investigation of celiac disease according to Marsh classification in childhood. Bangladesh Journal of Medical Science 2017; 16(2): 259-65.

45. Capriati T, Francavilla R, Ferretti F, Castellaneta S, Ancinelli M, Diamanti A. The overweight: a rare presentation of celiac disease. Eur J Clin Nutr 2016; 70(2): 282-4.

46. Brambilla P, Picca M, Dilillo D, Meneghin F, Cravidi C, Tischer M, et al. Changes of body mass index in celiac children on a gluten-free diet. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2013; 23(3): 177-82.

47. Bosio L, Barera G, Mistura L, Sassi G, Bianchi C. Growth acceleration and final height after treatment for delayed diagnosis of celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1990; 11(3): 324-9.

48. Singh AD, Singh P, Farooqui N, Strand T, Ahuja V, Makharia GK. Prevalence of celiac disease in patients with short stature: A systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2021; 36(1): 44-54.

49. Ide A, Eisenbarth GS. Genetic susceptibility in type 1 diabetes and its associated autoimmune disorders. Rev Endocr Metab Disord. 2003; 4(3): 243-53.

50. Vitoria JC, Castaño L, Itxaso R, Bilbao JR, Arrieta A, García-Masdevall MD. Association of insulin-dependent diabetes mellitus and celiac disease: a study based on serologic markers. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1998; 27(1): 47-52.

51. Cohn A, Sofia AM, Kupfer SS. Type 1 diabetes and celiac disease: clinical overlap and new insights into disease pathogenesis. Curr Diab Rep. 2014; 14(8): 1-8.

52. Hopman EG, le Cessie S, von Blomberg BME, Mearin ML. Nutritional management of the gluten-free diet in young people with celiac disease in The Netherlands. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006; 43(1): 102-8.

8.EKLER

8.1 Etik Kurul Onayı