

52 VAKA İLE TÜRK ÇOCUKLARINDA ÇÖLYAK HASTALIĞI

52 CASES WITH CELIAC DISEASE IN TURKISH CHILDREN

Meda KONDOLOT¹, Fulya DEMİRÇEKEN², Ülker ERTAN¹

¹Dr. Sami Ulus Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara

²Dr. Sami Ulus Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Gastroenteroloji Bölümü
Ankara

Yazışma Adresi
Dr. Meda Kondolot
Erciyes Üniversitesi Tıp
Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
ABD KAYSERİ
Email:
medakondolot@yahoo.com

ÖZET

Giriş Ve Amaç: Çölyak Hastalığı (ÇH) genetik duyarlılığı olan bireylerde farklı klinik prezentasyonlarla ortaya çıkan, çocukluktan erişkin döneme uzanan geniş bir yaş aralığında tipik ve atipik bulgular ile seyreden, özellikle ince barsaklar başta olmak üzere bütün sistemlerde glutene karşı anormal immün yanıt sonucu gelişen bir hastalıktır.

Gereç Ve Yöntemler: Bu çalışmada, 2004-2005 yılları arasında Ankara Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim-Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Bölümünde ÇH tanısı ile izlenen, yaşları 6 ay-13 yaş arasında (ortanca, 6.4 ± 4 yaş) değişen, 30'u kız (%57.7) 52 hasta, yaş dağılımı, başvuru yakınmaları, fizik muayene bulguları, laboratuvar verileri ve eşlik eden diğer hastalıklar açısından retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular ve Sonuçlar: Hastaların %38.5'i 6-11 yaş grubunda idi. En sık görülen başvuru yakınması ishal (%69.2) olup ishal yakınmasının 12 ve üzeri yaş grubunda azaldığı, ($p=0,021$) yaş ilerledikçe en sık başvuru yakınmalarının gelişme geriliği (%87.5) ve boy kısalığı (%50) olduğu görüldü. Fizik inceleme bulguları içinde, karın şişliğinin 2 yaş altında sık görülmesi (%88.9) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). Laboratuvar bulguları içinde en sık anemi (%69.2) görülürken, bunların %72'sini demir eksikliği anemisi oluşturuyordu. Anti-endomisyum antikor (EMA) IgA veya doku transglutaminaz (dTG) IgA pozitifliği 6ay-2 yaş grubunda %66.7, 2 yaş üstünde %83 oranında saptandı ($p=0,23$). En sık görülen klinik form tipik ÇH (%78.8) olup biyopsi sonucu en fazla saptanan histopatolojik tip ise destrüktif tip (Marsh Tip 3) ÇH (%82.7) idi. Atipik ve asemptomatik/sessiz ÇH ileri yaşlarda görülürken, beş yaş altında tipik ÇH'nın sık görülmesi anlamlı bulundu ($p=0,003$). Çölyak hastalığına eşlik eden hastalıklar; selektif IgA eksikliği, tip 1 diyabet, otoimmün tiroidit, Down sendromu, Evans sendromu ve giardiazis'di.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, çocukluk dönemi, gluten duyarlılığı

ABSTRACT

Introduction: Celiac Disease (CD) is an immune-mediated disease which is seen in genetically susceptible individuals with CD typical and atypical findings in a wide age range from early childhood to adulthood results from an abnormal inflammatory response to gluten, particularly in the small intestine.

Materials and Methods: In this study 52 patients,(30 female, 22male), (mean age 6.4 ± 4 years) who were diagnosed as CD in the Department of Pediatric Gastroenterology at Dr. Sami Ulus Children's Hospital in Ankara between 2004-2005 were evaluated retrospectively in terms of age distribution, presenting symptoms, clinical findings, laboratory data and associated conditions.

Results And Discussion: 38.5% of all cases were in the 6-11 age group. The most common presenting symptom was diarrhea (69.2%) which was decreased with increasing age, and the most common presenting symptoms were failure to thrive (87.5%) ($p=0.021$) and short height (50%) in the age group of 12 and above. The prevalence of abdominal distension (88.9%) was significantly higher in children under 2 year of age ($p=0.001$). The most common finding was short height (75%) in the age group of 12 and above ($p=0.17$). The most common laboratory finding was anemia (69.2%) and 72% of the anemic patients had iron deficiency anemia. While endomysium antibody (EMA) IgA or tissue transglutaminase (tTG) IgA positivity in the 0-2 age group was 66.7%, it was 83% in the age group of 2 and above ($p=0.23$). The most common clinical form (78.8%) was typical CD and the most common histopathological type was destructive-type (Marsh Type 3) CD (82.7%). While atypical and asymptomatic/silent CD were observed in older patients, the prevalence of typical CD under 5 years was significantly more common($p=0.003$). In our study, associated conditions with CD were IgA deficiency, type 1 diabetes, autoimmune thyroiditis, Down syndrome, Evans syndrome, and giardiasis.

Key words: Celiac disease, childhood, gluten sensitivity

GİRİŞ

Gluten duyarlı enteropati, çölyak sprue olarak da bilinen çölyak hastalığı (ÇH), genetik duyarlılığı olan kişilerde, glutenli tahıllar olan buğday, çavdar ve arpanın neden olduğu gastrointestinal sistem (GİS) ve GİS dışı organ belirtileri olan otoimmün özelliklerde taşıyan immünolojik kökenli sistemik bir hastalıktır (1). Yulafın gluten toksisitesindeki rolü ise tartışmalıdır. Bugün için ÇH'nın basit bir malabsorbsiyondan çok daha kompleks, tipik bir enteropatinin yanı sıra bütün sistemleri ilgilendiren bir hastalık olduğu anlaşılmıştır (1-6). Patogeneizde çevresel faktör olarak glutenin yanı sıra immünolojik ve genetik faktörler rol alır (4,6). Çölyak Hastalığı, MHC sınıf II allelleri olan, HLA DQ2 (DQA1*0501-DQB1*0201) ve HLA DQ8 (DQA1*0301-DQB1*0302) molekülleri ile kuvvetle ilişkilidir (3). Her yaşta görülebileceği gibi klinik olarak semptomları da oldukça geniş bir yelpazede yer alır (1-6,7). Bazı serilerde kız cinsiyet baskınlığı bildirilse de genel olarak cinsiyet farkı gözlenmez (6, 8-10). Avrupa ve Amerika'da

yapılan çalışmalarda, toplumda ÇH'ı prevalansı 2.5-15 yaş arası her 1000 çocukta 3-13 ya da yaklaşık 1/300-1/80 olarak bulunmuştur. Bu nedenle her 1500 çocuktan 5-20 tanesi tanılı ya da tanısız çölyak hastası olarak kabul edilebilir (11-15). Genel olarak son yıllardaki çalışmalara göre sıklığı %1 civarında kabul edilebilir. Türk çocuklarında ÇH prevalansı, Erzurum ilindeki sağlıklı görünen okul çocuklarında %0.6 (1:158) (5), Ankara'da çocuk ve ergen 1000 kişilik bir çalışma grubunda %0.9 (1/111) olarak tespit edilmiştir (6). ÇH tüm dünyada en sık görülen kronik otoimmün hastalık olması nedeniyle küresel bir sağlık sorunu olarak ele alınmaktadır (16). Klasik bir otoimmün hastalıktan farklı olarak glutenin diyetten çıkarılması ile tam bir klinik ve histolojik düzelmeye sağlanır. Erken tanı ve uygun tedavi ile uzun dönemde gelişebilecek komplikasyonlar engellenmiş olur (1-8).

Bu çalışmada, 2004-2005 yılları arasında Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim-Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Bölümünde ÇH tanısı ko

nan 52 hastanın geriye dönük olarak değerlendirilmesi yapılarak literatür ile karşılaştırması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada Ankara Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim-Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji bölümünde, Mart 2004-Nisan 2005 tarihleri arasındaki bir yıllık süreçte izlenen yaşları 6 ay-13 yaş arasında (ortalaması 6.4 ± 4 yaş) değişen 30'u kız (%57.7) 52 çölyak hastası; yaş ve cinsiyet dağılımı, başvuru yakınmaları, fizik inceleme bulguları, laboratuvar verileri [tam kan sayımı, kan biyokimya değerleri, serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, folik asit, vitamin B12, çinko düzeyleri, serum IgA, tiroid fonksiyon testleri, otoantikörler, sol el bilek ve kafa grafileri, kemik mineral dansite (KMD) ölçümü, osteoporozu olanlarda serum vitamin D ve paratiroid hormon (PTH) düzeyleri, dışkı mikroskopik incelemesi, EMA IgA, dTG IgA, anti-gliadin antikor (AGA) IgA ve IgG], ince barsak biyopsi sonuçları, klinik tipleri ve ÇH'na eşlik eden diğer hastalıklar açısından değerlendirildi.

KMD z skorunun -1 ile -2,5 arasında olması osteopeni, <-2,5 olması osteoporoz olarak kabul edildi. Kesin tanı için tüm hastalara ince barsak biyopsisi uygulandı ve histopatolojik değerlendirme Marsh kriterlerine göre yapıldı. Olgular ANA (anti-nükleer antikor), anti-ds DNA (anti-double stranded DNA antikor), anti-Tg (anti-tiroglobulin antikor), anti-TPO (anti-tiroid peroksidaz antikor), ASMA (anti-smooth muscle antikor), AMA (anti-mitokondrial antikor) ve LKM-1 (liver kidney mikrozomal tip-1 antikor) otoantikörleri için tarandı.

Hastalar yaşlarına göre 6 ay-2 yaş, 3-5 yaş, 6-11 yaş, 12 ve üzeri yaş grubu olmak üzere dört gruba ayrıldı. Yaş grupları arasında ÇH'nın görülme sıklığı ve gruplar arasında başvuru yakınmaları, fizik inceleme bulguları, laboratuvar verileri, klinik tipler açısından farklılıklar araştırıldı.

İstatistiksel değerlendirme, SPSS 11.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Karşılaştırmalar için Ki-Kare ve Student's T-testleri kullanıldı. $P < 0,05$ olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada ÇH tanısı konularak takibe alınan 30 (%57.7) kız, 22 (%42,3) erkek toplam 52 hasta değerlendirildi. Hastaların yaşları 6 ay-13 yaş arasında olup, ortalaması $6,4 \pm 4$ yaş idi. Hastaların %17,3'ü (n:9) süt

çocuğu (6 ay-2 yaş), %28,8'i (n:15) okul öncesi (3-5 yaş), %38,5'i (n:20) okul çağı (6-11) ve %15,4'ü (n:8) adölesan (≥ 12 yaş) yaş grubunda yer alıyordu.

En sık görülen başvuru yakınması ishal (%69.2) idi (Tablo 1). İshal yakınmasının yaş ilerledikçe azaldığı, 12 ve üzeri yaş grubunda ise en sık başvuru yakınmasının gelişme geriliği (%87.5) ($p=0,021$) ve boy kısalığı (%50) olduğu görüldü (Tablo 2). Ayrıca 0-2 yaş grubunda iştahsızlık (%55.6) ve kilo alamama (%44.4), 3-5 yaş grubunda karın şişliği (%80), karın ağrısı (%53.3), kusma (%53.3) ve kabızlık (%20), ≥ 12 yaş grubunda ise eklem ağrısı (%37.5) ve toprak yeme (%25) yakınmaları diğer gruplara göre daha yüksek sıklıkta bulundu. Yakınması olmayan iki hasta (%3.8) kardeş taraması ile saptanan asemptomatik (sessiz) olguları.

Hastaların %76.1'inde öyküde yakınmaların gluten içeren beslenmeye başlandıktan sonra ortaya çıktığı tespit edildi.

Tablo 1. Olgularımızın Başvuru yakınmaları

Başvuru Yakınması	n (%)
İshal	36 (69.2)
Karın şişliği	30 (57.7)
Gelişme geriliği	26 (50)
İştahsızlık	22 (42.3)
Kilo alamama	19 (36.5)
Karın ağrısı	18 (34.6)
Kusma	17 (32.7)
Boy kısalığı	10 (19.2)
Toprak yeme	8 (15.4)
Eklem ağrısı	8 (15.4)
Kabızlık	5 (9.6)
Yakınması olmayan	2 (3.8)

Tablo 2. Başvuru yakınmalarının yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grupları	En sık görülen yakınma	n (%)
6ay -2 yaş	İshal	8/9 (88.9)
3-5 yaş	İshal	13/15 (86.7)
6-11 yaş	İshal	12/20 (60)
≥ 12 yaş	Gelişme geriliği	7/8 (87.5)

Fizik inceleme bulgularına bakıldığında olguların %40'ında yaşa göre vücut ağırlığı, %48'inde ise yaşa göre boy 3 persentilin altındaydı (Tablo 3). Karın şişliğinin 2 yaş altında sık görülmesi (%88.9) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). 12 ve üzeri yaş grubunda ise boy kısalığı (yaşa göre boyun 3 persentilin altında olması) (%75) en sık görülen fizik inceleme bulgusuydu ($p=0,17$).

Tablo 3. Fizik inceleme bulguları

Fizik inceleme bulguları	n (%)
Vücut ağırlığı(VA) <3 persentil	21 (40.4)
3-50 persentil	29 (55.8)
>50 persentil	2 (3.8)
Boy <3 persentil	25 (48.1)
3-50 persentil	22 (42.3)
>50 persentil	5 (9.6)
Solukluk	24 (46.1)
Abdominal distansiyon	21 (40.4)
Cilt altı yağ dokusunda azalma	14 (26.9)
Ödem	7 (13.5)
Hepatomegali	7 (13.5)
Hepatosplenomegali	2 (3.8)
Artrit	1 (1.9)

Laboratuvar bulguları içinde en sık anemi (%69,2) görülürken (Tablo 4), bunların %72.2'sinde (n:26) demir eksikliği anemisi, %11'inde (n:4) demir eksikliği ve megaloblastik anemi, %5.6'sında (n:2) sadece megaloblastik anemi, %2.8'inde (n:1) demir eksikliği ve HbD taşıyıcılığı, %2.8'inde (n:1) otoimmün hemolitik anemi (Evans sendromu), %2.8'inde (n:1) kronik hastalık anemisi ve %2.8'inde (n:1) ise talasemi taşıyıcılığı tespit edildi. Otoantikor taramasında ASMA %15.8 (n:6/38), anti-TPO %9.7 (n:3/31) oranlarında pozitif tespit edildi. ASMA pozitif olgulardan; dördü 6-11 yaş grubunda, biri 12 ve üzeri yaş grubunda, biri ise ise 3-5 yaş grubunda yer alıyordu. Anti-TPO pozitifliği olan hastaların ikisi 6-11 yaş grubunda, biri ise 12 ve üzeri yaş grubunda yer alıyordu. Otoimmün tiroidit tespit edilen üç hastanın tiroid fonksiyon testleri normaldi. Otoantikor pozitifliklerinin 5 yaşından sonra sık görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,098$). KMD ölçümü yapılabilen 41 hastadan 27'si (%65.8) normal, 9'unda (%22) osteopeni, 5'inde (%12.2) osteoporoz saptandı. 12 ve üzeri yaş grubunda, osteopeni ve osteoporoz (%66.7) diğer gruplara göre daha sık görüldü.

Tablo 4. Olguların Laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları	n (%)
Anemi	36/52 (69.2)
Kemik yaşı geriliği	22/43 (51)
Demir eksikliği	26/52 (50)
Çinko eksikliği	12/36 (33.3)
Folik asit düşüklüğü	14/50 (28)
Hipoalbuminemi	13/52 (25)
Transaminaz yüksekliği	12/52 (23)
PTH yüksekliği	3/15 (20)
Nontiroid hastalık (düşük T3 sendromu)	6/50 (12)
Tiroid otoantikor pozitifliği	3/31 (9.7)
Hipokalsemi	5/52 (9.6)
Vitamin B12 düşüklüğü	4/50 (8)
ALP yüksekliği	3/52 (5.8)
Dışkı mikroskopisinde parazit (<i>Giardia</i>)	1/49 (2)
IgA eksikliği	1/52 (1.9)

Serolojik testlerden EMA IgA veya dTG IgA pozitifliği hastalarımızda en yüksek sıklıkta bulundu (%80.8) (Tablo 5). EMA IgA veya dTG IgA pozitifliği 6ay-2 yaş grubunda %66.7 iken, 2 yaş üstünde %83 pozitif ($p=0,23$). Seronegatif dokuz hastaya (IgA eksikliği olan ve sadece AGA IgG'si pozitif bulunan bir hasta dışında) klinik olarak ÇH ile uyumlu semptomları olduğu veya olası intestinal malabsorbsiyon nedenini bulmak için ince barsak biyopsisi yapıldı. Seronegatif hastalardan dördü iki yaşından küçüktü (tümü histopatolojik olarak tip 3), diğer beş hasta 5-13 yaşları arasında yer alıyordu. Bu olgulara doku grubu bakılamamakla birlikte yapılan ince barsak biyopsileri -1 olgu hariç- tipik bulundu. Seronegatif beş olgu histopatolojik olarak destrüktif (tip 3), üç olgu hiperplastik (tip 2) ve 8 yaşında olan bir olgu ise infiltratif tip (tip 1) idi.

Tablo 5. Olguların Serolojik testleri

Serolojik testler	n (%)
EMA IgA veya dTG IgA	42/52 (80.8)
AGA IgG	39/50 (78)
EMA IgA veya dTG IgA + AGA IgG	32/52 (61.5)
AGA IgA	31/51 (60.8)
EMA IgA veya dTG IgA + AGA IgA	27/52 (52)
Seronegatif	9/52 (17.3)

Klinik olarak hastaların %78.8'i (n:41) tipik, %17.3'ü (n:9) atipik, %3.8'i (n:2) asemptomatik/sessiz ÇH idi. Histopatolojik olarak Marsh sınıflamasına göre hastaların %82.7'sini (n:43) tip 3 (destrüktif), %11.5'ini (n:6) tip 2 (hiperplastik), % 5.8'ini (n:3) tip 1 (infiltratif) ÇH oluşturuyordu. Tip 1 patolojiye sahip 3 olgunun yaşları 8, 11 ve 12 olup, bunların sadece biri seronegatif. Bu seronegatif olgunun da AGA IgA ve IgG'si pozitif. Dolayısıyla tip 1 patolojiye sahip olgular 2 yaşından büyük olduğu için geçici gluten intoleransı düşünülmüdü ve diğer olası patolojiler dışlandı.

Atipik bulguları olan dokuz hastadan; dördü boy kısalığı (%44.5), dördü anemi (%44.5), biri ise artrit (%11) nedeniyle başvurmuştu.

Atipik ve asemptomatik ÇH ileri yaşlarda görülürken, 6 ay-2 yaş ve 3-5 yaş grubundaki hastaların tamamı (%100) tipik ÇH idi (Tablo 6). Sonuç olarak 5 yaş altında tipik ÇH'nın sık görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,003).

Tablo 6. Yaş gruplarına göre tipik ve a tipik Çölyak hastalığı Dağılımı

Yaş grupları	n (%)	Tipik ÇH n (%)	Atipik ÇH n (%)	Asemptomatik ÇH n (%)	Toplam n (%)
6 ay-2 yaş	9 (17.3)	9 (100)			9 (100)
3-5 yaş	15 (28.8)	15 (100)			15 (100)
6-11 yaş	20 (38.5)	14 (70)	4 (20)	2 (10)	20 (100)
≥12 yaş	8 (15.4)	3 (37.5)	5 (62.5)		8 (100)

Çalışmamızda ÇH'na en sık otoimmün tiroiditin eşlik ettiği tespit edildi. Eşlik eden diğer nadir hastalıklar da tablo 7'de görülmektedir.

Tablo 7. Çölyak hastalığına eşlik eden hastalıklar

ÇH'na eşlik eden hastalıklar	n (%)
Otoimmün Tiroidit	3/31 (9.7)
Tip 1 Diyabet	2/52 (3.8)
Giardiazis	1/49 (2)
IgA Eksikliği	1/52 (1.9)
Down Sendromu	1/52 (1.9)
Evans Sendromu	1/52 (1.9)

TARTIŞMA

Bugün için ÇH'nın basit bir malabsorbsiyondan çok daha kompleks bir hastalık olduğu anlaşılmıştır (1-6). Son çalışmalarda GİS dışı bulguların klasik malabsorbsiyon semptomlarından daha sık görüldüğü ve

tanı alan atipik vakaların giderek artmakta olduğu bildirilmektedir (2,6,17,18). Bu nedenle hastalığın gerçek prevalansını belirlemek güçtür. Bazı serilerde bizim çalışmamızda olduğu gibi (%57.7) kız cinsiyet baskınlığı bildirilse de, genel olarak cinsiyet farkı gözlenmez (6,8-10).

Klasik tanımın tersine çölyak hastalığı ortaya çıkma yaşının, çeşitli nedenlere bağlı olarak ileri yaşlara kaydığı bizim çalışmamızda da tespit edildi. Hastalığın klasik formunun görüldüğü 6ay-2yaş arasında 9 (%17.3) olgu tanı alırken, 2 yaş üstünde ise 43 (%82.7) olgu tanı almıştı. Bu da Maki ve arkadaşlarının, okul çağı ve adölesan dönemde tanı alan hasta sayısının arttığını bildiren çalışmasıyla uyumlu bulundu (18). Benzer şekilde Ankara'da Demirçeken ve ark.'nın çalışmasında hastaların %45.5'nin okul çağı, %31.6'nın ergenlik döneminde tanı aldığı bildirilmiştir (6). Semptomların farklı yaşlarda ortaya çıkmasının; anne sütü ile beslenme, glutenli besinlere başlanma zamanı, diyetteki glutenin miktarı ve kalitesine bağlı olabileceği belirtilmiştir (19).

Hastalar küçük yaşlarda ishal, karın şişliği gibi tipik GİS semptomları ile gelirken, GİS semptomları olmayan hastalarda daha ileri yaşlardaki ilk bulgu boy kısalığı, geçikmiş puberte, demir eksikliği anemisi veya osteoporoz olabilir (4,7,8,18,20-23). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da 12 ve üzeri yaş grubunda en sık (%75) tespit edilen bulgu boy kısalığı idi (p=0,17). 2 yaş altında ise karın şişliği (%88.9) en sık görülen fizik inceleme bulgusu ve diğer çalışmalarla uyumlu olarak anlamlı bulundu (p=0,001) (8,17,21).

Boy kısalığı (%44.5) ve anemi (%44.5) literatüre benzer olarak en sık görülen atipik bulgular (21,24). ÇH'nda gelişme geriliğinin ve boy kısalığının; nutrisyonel eksiklikler, serum somatomedin aktivitesinin düşüklüğü ve büyüme hormonu salınımindaki defektlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (25,26). Hastalar sıkı bir glutensiz diyetle kısa sürede boy ve kilo olarak yaşatılmaları yakalarlar. Bu nedenle kısa boylu bir çocuğa yaklaşırken ayırıcı tanıda çölyak hastalığı mutlaka akla gelmelidir.

Ayrıca oral demir tedavisine cevap vermeyen ve ileri yaşlarda ortaya çıkan demir eksikliği anemisi ÇH'nın ilk bulgusu olabilir (3,4,8,17,19). Çalışmamızda da görüldüğü gibi, ÇH'nda ince barsaktan emilim bozukluğuna bağlı olarak; demir eksikliği anemisi yanı sıra folat ve daha az olarak da vitamin B12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemi görülebilir (1,3,8,19).

Çölyak hastalığında osteoporoz, rikets ve osteomalazi düzleşmiş mukozadan kalsiyum ve D vitamini emili

minin bozulmasına, endojen kalsiyum kullanımının artmasına veya dışkı ile kaybedilmesine bağlı olabilir. Negatif kalsiyum dengesinin ve PTH'nın kompansementer yanıtının kemik kaybının ana sebebi olduğu düşünülmüştür. Kemik ağrıları, yalancı kırıklar ya da kemik deformiteleri olabileceği gibi osteomalazi durumunda genellikle semptom görülmez. Bu nedenle yeni tanı konulan hastalarda KMD ölçümü yapılmalıdır (27,28). Ayrıca osteoporoz ÇH'nın atipik bulgularından biridir (3,4,19,27,29). Tedavisiz hastalarda KMD'nin normalden düşük olduğu, sıkı glutensiz diyet tedavisi ile hızla normale döndüğü bulunmuştur (19,27-29). Bizim çalışmamızda KMD ölçümü yapılan 41 hastadan %22'sinde osteopeni, %12.2'sinde osteoporoz ve ayrıca iki hastamızda rikets (%14,3) saptandı. Kemik yaşı geriliği hastaların % 51'inde tespit edildi.

Klinik olarak hastalarımızın %78.8'i tipik, %17.3'ü atipik, %3.8'i ise asemptomatik (sessiz) ÇH idi. 5 yaşından küçük hastaların tamamı (%100) tipik ÇH idi. Atipik ve asemptomatik ÇH olguları ise ileri yaşlarda görüldü (12 ve üzeri yaş grubunda %62.5, 6-11 yaş grubunda ise %30). Sonuç olarak beş yaş altında tipik ÇH'nın sık görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$). Asemptomatik iki hastamız ise tipik ÇH bulguları olan bir hastamızın kardeşleriydi ve tarama sonrasında tespit edildiler. Bu da risk grubundaki olguların (Tip 1 diyabet, IgA eksikliği, otoimmün tiroidit, Down sendromu, Turner sendromu, Williams sendromu, birinci derece akrabalık) asemptomatik olabileceği ve tarama yapılmasının önemini vurgulaması yönünden önemli bir sonuç olarak görüldü (3,4).

Serolojik testlerden EMA IgA veya dTG IgA pozitifliği literatüre uygun olarak bizim hastalarımızda da en yüksek sıklıkta bulundu (%80.8) (3). Yapılan çalışmalarda semptomatik kişilerde EMA ve dTG'nın pozitif öngörü değeri yaklaşık %100 bulunmuştur (3). Düşük maliyeti, kullanım kolaylığı ve güvenilirliğinin yüksek olması nedeniyle ÇH'nda tanı ve takipte ilk olarak dTG, gerekli durumlarda ÇH tanısını doğrulamak için -IFA ile bakılan- EMA, IgA eksikliği olanlarda dTG IgG önerilmektedir (3,6). AGA antikorları tanıda artık çok fazla önem taşımamaktadır (3).

Seronegatif çölyak hastaları ile ilgili çalışmalarda EMA'nın 2 yaş altında daha az güvenilir olduğu bulunmuştur (3,6). Ancak 2 yaş altında ÇH tanısı da daha zor olduğu için, geçici gluten intoleransı ve diğer benzer histolojiye yol açan hastalıklar nedeniyle 2 yaşından sonra tanının teyit edilmesi gerekebilir. Ayrıca IgA eksikliği olmaksızın daha ileri yaşlardaki çocuklarda ve yetişkinlerde de seronegatif vakalar olabilir (8,30).

EMA negatif hastalar semptomlar, ÇH ile ilişkili hastalıklar ve glutensiz tedaviye cevap açısından seronegatif hastalardan farklı bulunmamıştır (30). Bizim çalışmamızda seronegatif dokuz hasta vardı, dört olgu iki yaşından küçüktü, diğer beş olgu 5-13 yaşları arasında idi. Sonuç olarak, bu konuda çocukluk çağını kapsayan çalışmalar olmasa da, seronegatif olgular öykü, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirilmeli ve ÇH olabileceği düşünülenlere kesin tanı için ince barsak biyopsisi ve gerekirse doku grubu tayini yapılmalıdır. Tanıda altın standart halen ince barsak biyopsisidir (3).

Günümüzde ÇH ile birlikte diğer otoimmün hastalıkların görülebileceği çok daha iyi bilinmektedir. ÇH'nda HLA bağımlılığı, poligenik kalıtım, GİS dışı organ tutulumlarının olması, hedef organda mononükleer hücre infiltrasyonunun olması ve spesifik otoantikorların varlığı patogeneizde immünolojik mekanizmaların rolü olduğunu desteklemektedir. Endokrin patolojilerden özellikle tip 1 diyabet, otoimmün tiroidit, nadiren Addison hastalığı, ayrıca kronik otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, kistik fibrozis ve SLE birlikteliği bildirilmiştir (3,4,17,31-34). Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak ÇH'na en çok endokrin otoimmün hastalıkların eşlik ettiği (%9.7 otoimmün tiroidit, %3.8 tip 1 diyabet) (31) ve otoantikör pozitifliklerinin ileri yaşlarda ortaya çıktığı görüldü. Hastalarımızdan biri otoimmün hemolitik anemi ve trombositopeni ile giden Evans sendromu tanısı ile izleniyordu. Aynı zamanda gelişme geriliği olan hastanın serolojik testleri pozitif olup, ince barsak biyopsisinde tip 3 GSE tespit edildi. ÇH'na nadir de olsa immünohematolojik hastalıkların da eşlik edebileceği unutulmamalıdır (35,36).

Hastalarımızın %23'ünde asemptomatik transaminaz yüksekliği saptandı. Enfeksiyöz hepatit göstergeleri negatif olan hastalar glutensiz diyetle takibe alındı. Takiplerinde transaminaz düzeylerinin normal değerlere ulaştığı görüldü. Bu hastalarımızda başka bir kronik karaciğer hastalığı veya otoimmün hepatit saptanmadı. Demir ve ark.larının 104 vakalık serisinde de %38 transaminaz yüksekliği bildirilmiştir (21). Ülkemizden yapılan bir başka çalışmada da transaminaz düzeyleri yüksek olan ve karaciğer biyopsileri de yapılarak özgün olmayan reaktif değişiklikler saptanan 9 çölyak hastası çocuğun glutensiz diyet başlandıktan sonra transaminaz düzeylerinin normale geldiği bildirilmiştir (37).

Tek etkili tedavisi yaşam boyu glutensiz diyet (1-8,38) olan çölyak hastalığında uzun vadede glutensiz diyetin olumsuz etkisine rastlanmamıştır (7,38). Diyet yapmayan hastalarda morbidite ve mortalite belirgin artar

ken (1,3,38) glutensiz diyetle GİS semptomları düzelir, boy ve kilo beklenen düzeye ulaşır, hematolojik ve biyokimyasal parametreler normal sınırlara gelir. Ayrıca kemik mineralizasyonunda düzelmeye tespit edilmiştir. Asemptomatik olan çölyak hastalarında da glutensiz diyet tedavisi ile fiziksel ve psikolojik olarak iyi hissetme hali bildirilmiştir (3,4). Sonuç olarak çocukluk

çağında erken tanı ve uygun tedavi gereken Çölyak hastalığını kendi olgularımızla değerlendirerek tipik vakaların 5 yaş altında ülkemizde hala %80'lere varan oranlarda görülebildiğini, hastalığın ortaya çıkma yaşları ile birlikte atipik bulguların ön plana geçtiğini vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

- Selimoğlu MA. Çölyak Hastalığı. 1. Baskı. İstanbul: Logos yayıncılık,2008:6.
- Mehta G, Taslaq S, Littreford S, Bansi DS, Thillainayagam A. The changing face of the coeliac disease. Br J Hosp Med (Lond) 2008;69:84-87.
- Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg EJ, Horvath K, Murray JA, Pivor M, Seidman EG, North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;40:1-19.
- Maki M, Lohi O. Celiac Disease. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR(eds). Pediatric Gastrointestinal Disease. 4th ed. Ontario: B.C. Decker, 2004:932-943.
- Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardeş F, and Aktaş E. Prevalence of celiac disease in Turkish children. J Clin Gastroenterol 2005;39:689-691.
- Demirçeken FG, Kansu A, Kuloğlu Z, Girgin N, Güriz H, Ensari A. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. Turk J Gastroenterol 2008;19:14-21.
- Doğanç T. Çocuklarda çölyak hastalığının klinik bulguları. Selimoğlu MA. (Ed). Çölyak Hastalığı. 1. Baskı. İstanbul: Logos yayıncılık, 2008:43-48.
- Farrell RJ, Kelly CP. Celiac Sprue. N Engl J Med 2002; 346: 180-188.
- Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, and Hernell O. The Swedish coeliac disease epidemic with a prevailing twofold higher risk in girls compared to boys may reflect gender specific risk factors. Eur J Epidemiol 2003;18:677-684.
- Kotze LM, Utiyama SR, Nishihara RM, de Camargo VF, Ioshii SO. IgA class anti-endomysial and anti-tissue transglutaminase antibodies in relation to duodenal mucosa changes in coeliac disease. Pathology 2003;35:56-60.
- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fomaroli F, Wasserman SS, Murray JA, Horvath K. Prevalence of celiac disease in at risk and not at risk groups in the United States: a large multicenter study. Arch Intern Med 2003;163:286-292.
- Hoffenberg EJ, MacKenzie T, Barriga KJ, Eisenbarth GS, Bao F, Haas JE, Erlich H, Bugawan TTT, Sokol RJ, Taki I, Norris JM, Rewers M. A prospective study of the incidence of childhood celiac disease. J Pediatr 2003;143:308-314.
- Hill I, Fasano A, Schwartz R, Counts D, Glock M, Horvath K. The prevalence of celiac disease in at risk groups of children in the United States. J Pediatr 2000;136:86-90.
- Carlsson A, Axelsson I, Borulf S, Bredberg A, Ivarsson S-A. Serological screening for celiac disease in healthy 2,5 year old children in Sweden. Pediatrics 2001;107:42-45.
- Ertekin V. Dünyada ve Türkiye'de çölyak hastalığı prevalansı. Selimoğlu MA. (Ed). Çölyak Hastalığı. 1. Baskı. İstanbul: Logos yayıncılık, 2008:11-17.
- Lebenthal E, Branski D. Celiac disease: An emerging global problem. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;35:472-474.
- Catassi C, Fasano A. New Developments in Childhood Celiac Disease. Cur Gastroenterol Rep 2002;4:238-243.
- Maki M, Kakkonen K, Lahdeaho ML, Visakorpi JK. Changing pattern of childhood celiac disease in Finland. Acta Paediatr Scand 1988;77:408-412.
- Hill ID, Bhatnagar S, Cameron DJ, De Rosa S, Maki M, Russell GJ, Troncone R. Celiac disease: Working group report of the first world congress of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;35:S78-S88.
- Bonamico M, Scire G, Mariani P, Pasquino AM, Triglionone P, Scaccia S, Ballati G, Boscherini B. Short stature as the primary manifestation of monosymptomatic celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1992;14:12-16.
- Demir H, Yüce A, Kocak N, Ozen H, Gürakan F. Celiac disease

- ase in Turkish children: presentation of 104 cases. *Pediatr Int* 2000;42:483-487.
22. Mora S, Barera G, Ricotti A, Weber G, Bianchi C, Chiumello G. Reversal of low bone density with a gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1998;67:477-481.
23. Abaci A, Esen I, Ünüvar T, Arslan N, Bober E. Two cases presenting with pubertal delay and diagnosed as Celiac disease. *Clin Pediatr (Phila)* 2008;47:607-609.
24. Altuntaş B, Kansu A, Ensari A, Girgin N. Celiac disease in Turkish short statured children and the value of anti-tigliadin antibody in diagnosis. *Acta Paediatr Jpn* 1998;40:457-460.
25. Vanderschueren-Lodeweyckx M, Wolter R, Molla A, Engermont E, Eeckels R. Plasma growth hormone in coeliac disease. *Helv Pediatr Acta* 1973;28:349-357.
26. Lecornu M, David L, Francois R. Low serum somatomedin activity in celiac disease. *Helv Pediatr Acta* 1978;33:509-516.
27. Kalaycı A, Kansu A, Girgin N, Küçük O, Aras G. Bone mineral density and importance of a gluten-free diet in patients with celiac disease in childhood. *Pediatrics* 2001;108: e89.
28. Kavak US, Yüce A, Koçak N, Demir H, Saltık IN, Gürakan F, Ozen H. Bone mineral density in children with untreated and treated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:434-436.
29. Kalaycı AG. Kemik sağlığı ve çölyak hastalığı. Selimoğlu MA. (Ed). *Çölyak Hastalığı*. 1. Baskı. İstanbul:Logos yayıncılık,2008:93-99.
30. Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, Green PH. Seronegative celiac disease: Increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. *Dig Dis Sci* 2004;49:546-550.
31. da Rosa Utiyama SR, da Silva Kotze LM, Nishihara RM, Carvalho RF, de Carvalho EG, de Sena MG, de Messias Reason IJ. Spectrum of autoantibodies in celiac patients and relatives. *Dig Dis Sci* 2001;46:2624-2630.
32. Cataldo F, Marino V. Increased prevalence of autoimmune diseases in first-degree relatives of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:470-473.
33. Kuloğlu Z. Çölyak hastalığına eşlik eden otoimmün hastalıklar. Selimoğlu MA. (Ed). *Çölyak Hastalığı*. 1. Baskı. İstanbul:Logos yayıncılık,2008:85-90.
34. Özgenç F. Tanıda organ spesifik antikorların yeri. Selimoğlu MA. (Ed). *Çölyak Hastalığı*. 1. Baskı. İstanbul:Logos yayıncılık,2008:132-135.
35. Miller DG. Celiac disease with autoimmune haemolytic anemia. *Postgrad Med J* 1984;60:629-630.
36. Yaratı N, Demirçeken F, Kondolat M, Ozkasap S, Kara A, Tunç B. A rare condition associated with celiac disease: Evans syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:633-635.
37. Altuntaş B, Kansu A, Girgin N. Hepatic damage in gluten sensitive enteropathy. *Acta Paediatr Jpn* 1998;40:597-599.
38. Uğraş M, Okkabaz N, Ertem D. Çölyak hastalığının tedavisi, gluten kontaminasyonu ve yulaf bilinmezi. Selimoğlu MA. (Ed). *Çölyak Hastalığı*. 1. Baskı. İstanbul:Logos yayıncılık,2008:163-174.