

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇÖLYAK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA EKSTRAİNTESTİNAL  
BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE  
PREVALANSI**

**DR. METHİYE DOĞAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2024**

**KONYA, 2024**

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

**ÇÖLYAK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA EKSTRAİNTESTİNAL  
BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE  
PREVALANSI**

**DR. METHİYE DOĞAN**

**ORCID: 0009-0005-5901-0048**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: DOÇ. DR. AYLİN YÜCEL**

**KONYA, 2024**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi sürecime değerli bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan tüm Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine,

Asistanlık ve tez yazım sürecimde bilimsel alandaki yol göstericiliği yanında tecrübe, hoşgörü ve sevgisini esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Aylin Yücel'e,

Berber çalışmaktan mutluluk duyduğum uzman abilerim, ablalarım ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Bugüne kadar hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen kıymetli Bozkurt ve Doğan ailelerine,

Her daim yanımda olan, en büyük desteğim sevgili eşim Mücahit Doğan'a ve en büyük motivasyonum olan canım kızım Amine'ye

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ekim 2024

Dr. Methiye DOĞAN

## ÖZET

### ÇÖLYAK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA EKSTRAİNTESTİNAL BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE PREVALANSI

DR. METHİYE DOĞAN

UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2024

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak duyarlı bireylerde glutene maruziyet sonrası immünolojik mekanizmaların tetiklenmesi ile ince bağırsakta inflamasyona sebep olan, gastrointestinal ve ekstraintestinal bulguların görülebildiği kronik bir rahatsızlıktır. ÇH'de geçmiş yıllara göre hem en sık görüldüğü yaş ileriye kaymış hem de tanı şekli gastrointestinal sistem (GİS) semptomlarından çok ekstraintestinal semptomlara değişmiştir. Bunun en önemli sebeplerinden biri ÇH'de ekstraintestinal bulguların farkındalığının artmasıdır. Öyleki ÇH'de tek başvuru şikayeti ekstraintestinal semptomlar bile olabilmektedir. Çalışmamızda ekstraintestinal bulguların ÇH'deki önemini göstermek için ÇH'de ekstraintestinal bulguların sıklığını tespit edip, hastalarımızdaki ekstraintestinal bulgularla ÇH'nin klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmayı amaçladık.

Çalışmaya 6 ay ile 18 yıl aralığında, Ocak 2008 ile Ocak 2023 tarihleri arasında biyopsi ile çölyak tanısı almış, en az bir yıl düzenli poliklinik takiplerine gelen 176 hasta dahil edildi. Hastaların başvuru yaşı, cinsiyet, başvuru anındaki boy ve kilo gibi demografik bilgileri, başvuru şikayetleri, tanı anındaki ve takipteki ekstraintestinal bulguları, laboratuvar bulguları, genetik tahlil sonuçları, biyopsi sonuçları ve diyet uyumları retrospektif ve kesitsel olarak değerlendirildi.

Hastaların %70,5'i (n=124) kız, %29,5'i (n=52) erkekti. Hastaların tanı anında yaş ortancası 109,5 ay, %97,2'si iki yaş üstünde idi. Hastaların tanı anında nütrisyon durumlarına bakıldığında %52,2'si normal, beş yaş altındaki hastaların %26,7'si hafif malnütre, beş yaş üstü hastaların %24'ü hafif malnütre, %11'i orta derece malnütre, %4'ü ağır malnütre idi. Hastaların tanı anında %34,1'i sadece ekstraintestinal semptomlarla, %30,1'i sadece GİS semptomlarıyla başvurdu, %13,1'inde hem ekstraintestinal hem gastrointestinal semptomlar vardı. Hastaların %22,7'si ise herhangi bir şikayeti olmadan tarama ile tanı aldı. Hastaların tanı anındaki ve takipteki ekstraintestinal bulguları

incelendiğinde tanıda %79 hastanın, takipte %60,8 hastanın ekstraintestinal bulgusu vardı. Tanıda görülen ekstraintestinal bulgular sırasıyla; hematolojik hastalık (57,6), endokrinolojik hastalık (%43,9), kas-iskelet hastalığı (%29,5), hepatolojik hastalık (%12,9), dermatolojik hastalık (%4,3), nöropsikiyatrik hastalık (%3,6) idi. Takipte görülen ekstraintestinal bulgular sırasıyla; hematolojik hastalık (%64,5), kas-iskelet hastalığı (%31,8), endokrinolojik hastalık (%15,0), dermatolojik hastalık (%9,3), nöropsikiyatrik hastalık (%9,3) ve hepatolojik hastalık (%0,9) idi.

Sonuç olarak atipik ÇH tipik ÇH'den daha sıklıkla görüldü. ÇH'de ekstraintestinal ve gastrointesinal şikayetlerle başvuru oranları benzerdi. Ekstraintestinal bulgular tanıda ve takipte yüksek sıklıkta görüldü. Glutensiz diyet ile ekstraintestinal bulguların takipte ortaya çıkması arasında anlamlı ilişki mevcuttu. Bu sonuçlara dayanarak ÇH ile ekstraintestinal bulgular arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösterdik.

**Anahtar kelimeler:** Çölyak hastalığı, ekstraintestinal bulgu, çölyak sınıflaması, Marsh evrelemesi, glutensiz diyet

## **ABSTRACT**

### **EVALUATION AND PREVALENCE OF EXTRAINTESTINAL FINDINGS IN CHILDREN WITH CELIAC DISEASE**

**DR. METHIYE DOGAN**

**SPECIALIZATION THESIS, KONYA, 2024**

Celiac disease (CD) is a chronic disease that causes inflammation in the small intestine due to triggering of immunological mechanisms after gluten exposure in genetically susceptible individuals, and can cause gastrointestinal and extraintestinal findings. Compared to previous years, the most common age at which celiac disease is seen has shifted to older age, and the diagnosis method has changed from gastrointestinal system (GIS) symptoms to extraintestinal symptoms. One of the most important reason for this is the increased awareness of extraintestinal findings in CD. In fact, extraintestinal symptoms can even be the only presenting complaint in CD. In our study, we aimed to determine the frequency of extraintestinal findings in celiac disease and to reveal the relationship between extraintestinal findings in our patients and clinical and laboratory findings of CD.

The study included 176 patients who were diagnosed with celiac disease by biopsy between January 2008 and January 2023, between 6 months and 18 years, and who came to the outpatient clinic for at least one year of regular follow-up. Demographic information of the patients, such as age at presentation, gender, height and weight at presentation, complaints at presentation, extraintestinal findings at diagnosis and during follow-up, laboratory findings, genetic analysis results, biopsy results, and diet compliance were evaluated retrospectively and cross-sectionally.

Of the patients, 70.5% (n=124) were female and 29.5% (n=52) were male. The median age of the patients at the time of diagnosis was 109.5 months, and 97.2% were over two years of age. When the nutritional status of the patients at the time of diagnosis was examined, 62.6% were normal, 26.7% of patients under five years of age were mildly malnourished, 24% of patients over five years of age were mildly malnourished, 11% were moderately malnourished, and 4% were severely malnourished. At the time of diagnosis, 34.1% of the patients presented with only extraintestinal symptoms, 30.1% presented with

only GIS symptoms, and 13.1% had both extraintestinal and GIS symptoms. The percentage of patients diagnosed through screening without any complaints is 22.7%. When the extraintestinal findings of the patients at the time of diagnosis and during follow-up were examined, 79% of the patients had extraintestinal findings at diagnosis and 60.8% of the patients had extraintestinal findings during follow-up. Extraintestinal findings at diagnosis were as follows; hematological disease (57.6%), endocrinological disease (43.9%), musculoskeletal disease (29.5%), hepatological disease (12.9%), dermatological disease (4.3%), neuropsychiatric disease (3.6%). Extraintestinal findings during follow-up were as follows; hematological disease (64.5%), musculoskeletal disease (31.8%), endocrinological disease (15.0%), dermatological disease (9.3%), neuropsychiatric disease (9.3%), hepatological disease (0.9%).

In conclusion, atypical CD was more common than typical CD. The rates of presentation with extraintestinal and gastrointestinal complaints were similar in CD. Extraintestinal findings were seen with high frequency at diagnosis and during follow-up. There was a significant relationship between gluten-free diet and the emergence of extraintestinal findings during follow-up. According to these results, we showed that there is a strong relationship between CD and extraintestinal findings.

**Keywords:** Celiac disease, extraintestinal manifestation, celiac classification, Marsh staging, gluten-free diet



# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar .....	x
ŞEKİLLER .....	xii
KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Tarihçe.....	3
2.3. Epidemiyoloji .....	4
2.4. Patogenez.....	5
2.4.1. Çevresel Faktörler.....	5
2.4.2. Genetik Faktörler .....	5
2.4.3. İmmünolojik Faktörler .....	6
2.5. Klinik Sınıflama ve Bulgular .....	7
2.5.1. Gastrointestinal Belirti ve Bulgular.....	8
2.5.2. Ekstraintestinal Belirti ve Bulgular .....	9
2.5.2.1. Kas-İskelet Sistemi Belirti ve Bulguları.....	9
2.5.2.2. Dermatolojik Belirti ve Bulgular .....	10
2.5.2.3. Nöropsikiyatrik Belirti ve Bulgular .....	11
2.5.2.4. Hematolojik Bulgular.....	12

2.5.2.5. Endokrinolojik Bulgular .....	13
2.5.2.6. Hepatolojik Bulgular.....	14
2.6. Çölyak Hastalığı Açısından Yüksek Riskli Popülasyon.....	14
2.7. Tanı.....	15
2.8. Tedavi .....	18
2.9. Önleme ve İzlem .....	19
2.10. Prognoz ve Komplikasyonlar.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Çalışma Türü ve Evreni.....	21
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri .....	21
3.3. Çalışmada Kullanılan Veri Toplama Araçları.....	21
3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi .....	23
3.5. Çalışmanın Etik Boyutu.....	24
4. BULGULAR .....	25
5. TARTIŞMA .....	47
6. SONUÇLAR .....	57
7. KAYNAKLAR.....	60
8. EKLER.....	70

## TABLULAR

### Sayfa no

Tablo 2.1. Çölyak hastalığında gastrointestinal ile ekstraintestinal semptomların sınıflandırılması ve çölyak hastalığı ile ilişkili özel durumlar .....	15
Tablo 2.2. Çölyak hastalığında kullanılan serolojik testlerin sensitivite ve spesifite karşılaştırılması .....	16
Tablo 2.3. Çölyak hastalığında histolojik sınıflama .....	17
Tablo 4.1. Hastaların demografik verileri .....	25
Tablo 4.2. Hastaların nütrisyonel durumları .....	26
Tablo 4.3. Hastaların başvuru şikayetleri, başvuru şikayetlerinin dağılımı ve çölyak sınıflaması .....	27
Tablo 4.4. Hastaların laboratuvar parametrelerine ait değerler .....	28
Tablo 4.5. Hastaların tanı anında serolojik tahlillerinin, kemik mineral yoğunluklarının, çölyak genetiklerinin ve histolojik sınıflamalarının değerlendirilmesi.....	29
Tablo 4.6. Hastaların tanı anında eşlik eden hastalık varlığı ve hastalık türleri.....	30
Tablo 4.7. Hastaların tanı anında DEXA z skor ortalaması ve sınıflaması.....	30
Tablo 4.8. Hastalarda tanı anında ekstraintestinal bulgu varlığı ve bulguların dağılımı .....	31
Tablo 4.9. Hastaların takibinde ortaya çıkan hastalık varlığı ve ortaya çıkan hastalıkların dağılımı .....	32
Tablo 4.10. Hastalarda takipte ekstraintestinal bulgu varlığı ve bulguların dağılımı.....	33
Tablo 4.11. Hastaların cinsiyetleri ile tanı ve takipteki ekstraintestinal bulguların karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.12. Hastaların diyet uyumlarının dağılımı .....	36
Tablo 4.13. Hastaların diyet uyumu ile yaşının karşılaştırılması.....	36

Tablo 4.14. Hematolojik bulgunun düzelip tekrarlama durumu ile diyete uyumun karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.15. Hastaların diyete uyumu ile takipte ortaya çıkan ekstraintestinal bulguların karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.16. Hastaların doku transglutaminaz IgA sonucu ile tanı ve takipte ortaya çıkan ekstraintestinal bulguların karşılaştırılması.....	39
Tablo 4.17. Hastaların endomisyum antikör IgA sonucu ile tanı ve takipte ortaya çıkan ekstraintestinal bulguların karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.18. Hastaların tanı şekli ile Marsh evrelemesinin karşılaştırılması .....	42
Tablo 4.19. Tanı anında ekstraintestinal bulgu varlığı ile Marsh evrelemesinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 4.20. Hastaların Marsh evrelemesi ile tanı ve takipte ortaya çıkan ekstraintestinal bulguların karşılaştırılması .....	43
Tablo 4.21. Hastaların çölyak sınıfı ile tanı ve takipte ortaya çıkan ekstraintestinal bulguların karşılaştırılması .....	45
Tablo 4.22. Genetik sonucuna göre tanı ve takipte ortaya çıkan ekstraintestinal bulguların dağılımı .....	46

## ŞEKİLLER

### Sayfa no

Şekil 2.1. Çölyak hastalığı buz dağı modeli .....	4
Şekil 2.2. Glutenin bağırsak epiteli ve lamina propriadaki bazı immünolojik etkileri .....	7
Şekil 4.1. Tüm çölyaklı hastalarda tanı anında ve takipteki ekstraintestinal sistem bulgularının dağılımı.....	34

## KISALTMALAR

BGA	: Boya göre ağırlık
BKİ	: Beden kitle indeksi
ÇH	: Çölyak hastalığı
DEHAB	: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu
DEXA	: Dual enerji X-ray absorbsiyometri
DEA	: Demir eksikliği anemisi
DH	: Dermatitis herpetiformis
DM	: Diabetes mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTG	: Doku transglutaminaz
EMA	: Endomisyum antikor
ESPGHAN	: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu
Fe	: Demir
GD	: Glutensiz diyet
GİS	: Gastrointestinal sistem
HLA	: Human lökosit antijen
IgA	: İmmünglobulin A
IgG	: İmmünglobulin G
IL	: İnterlökin
INR	: Uluslararası normalleştirilmiş oran
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
RÇH	: Refrakter çölyak hastalığı

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik yatkınlığı olan bireylerde glutene maruziyet sonrası glutene karşı gelişen immün aracılı kronik bir hastalıktır. Patogenezinden çevresel, genetik ve immünolojik mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (Kuloğlu ve ark. 2009). ÇH sıklığı dünya genelinde yaklaşık %1 oranında görülmektedir (Sahin 2021). ÇH, kadınlarda erkeklerden 1,5 kat, çocuklarda erişkinlerden yaklaşık iki kat fazladır (Singh ve ark. 2018). ÇH, Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu'nun (ESPGHAN) 2012 yılında yayınlanan rehberinde tipik ÇH, atipik ÇH, sessiz ÇH, potansiyel ÇH ve latent ÇH olmak üzere beş alt gruba ayrılmıştır (Husby ve ark. 2012).

ÇH'de gastrointestinal sistem (GİS) ve ekstraintestinal sistem bulguları görülmektedir. GİS semptomları klinik olarak teşhis edilen çocukluk çağı ÇH'de yaklaşık %50 oranında görülür (Husby ve ark. 2012). Çölyak hastalarının yaklaşık %60'unda, farklı mekanizmalarla gelişen birçok ekstraintestinal bulgu görülmektedir (Sahin 2021). ÇH'de çocuklarda ekstraintestinal semptom görülme sıklığı, GİS semptomu görülme sıklığının önüne geçmiştir. Ancak bunun ekstraintestinal bulguların daha çok araştırılıp farkındalığının artmasına mı bağlı olduğu, gerçeği mi yansıttığı henüz bilinmemektedir (Husby ve ark. 2012).

Kronik veya aralıklı ishal, tedaviye cevapsız kabızlık, kronik karın ağrısı, batın distansiyonu, tekrarlayan mide bulantısı ve kusma görülebilen GİS semptomlarıdır. Kilo kaybı, büyüme ve gelişme geriliği, boy kısalığı, puberte gecikmesi, amenore, kronik yorgunluk, nöropati, artrit, artralji, kronik demir (Fe) eksikliği anemileri, osteopeni, osteoporoz, tekrarlayan aftöz stomatit, dermatitis herpetiformis (DH), diş mine defektleri ve anormal karaciğer enzim düzeyleri ise ekstraintestinal semptomlar arasındadır. Bazı özel durumlarda ise ÇH görülme sıklığı artmıştır. Otoimmün hastalıklar, Down sendromu, Turner sendromu, Williams sendromu, selektif immünglobülin A (IgA) eksikliği ve aile öyküsünde ÇH olması çölyak gelişme riski yüksek durumlardandır ve bu sebeple bazı hastalar tarama yolu ile tanı alabilmektedir (Husby ve ark. 2020).

ÇH'de tarama için doku transglutaminaz (DTG) IgA testi kullanılması önerilmektedir (Husby ve ark. 2012). İki yaş altında ise deamine gliadin peptid IgA kullanılması önerilmektedir. Bu testleri isterken selektif IgA eksikliğini ekarte etmek için serum total IgA da bakılmalıdır. DTG IgA pozitif ancak üst sınırının on katından düşük ise tanıyı doğrulamak için gastroduodenoskopi ve ince bağırsağın çoklu biyopsileri yapılmalıdır (Sahin 2021). Histopatolojik değerlendirme Modifiye Marsh-Oberhuber sınıflamasına göre yapılmaktadır (Rubio-Tapia ve ark. 2013). ESPGHAN'ın 2012 yılında yayınlanan rehberinde ÇH lehine belirti veya semptomları olan ve DTG IgA seviyeleri on kat ve üzeri olan çocuklarda villöz atrofi olasılığının yüksek olduğu ve biyopsi yapılmadan tanı koyulabileceği ile ilgili öneriler verilmiştir (Husby ve ark. 2012).

ÇH tanısı koyulduktan sonra diyetteki gluten ömür boyu çıkarılmalıdır (Al-Toma ve ark. 2019). Glutensiz diyet (GD), pediatrik popülasyonun %95'inin iki yıl içinde ince bağırsak histolojisini iyileştirmektedir. Kronik ishal, steatore ve kilo kaybı gibi malabsorbsiyon bulguları ince bağırsak iyileşmesiyle birlikte azalmaktadır. Ekstraintestinal bulgular da GD'den fayda görüp gerilemektedir (Aljada ve ark. 2021).

ÇH'nin epidemiyolojisi buz dağı modeline benzetilmektedir. Buz dağının görünmeyen kısmının büyük çoğunluğunu da tanı alamamış atipik çölyak hastaları oluşturmaktadır. Çalışmamızda Çocuk Gastroenteroloji polikliniğinde ÇH ile takipli hastalardaki ekstraintestinal bulguların prevalansını, ÇH'nin klinik tipleriyle, histopatolojik evreyle, serolojik markerlarla ve diyete uyum ile ilişkisini ortaya çıkarmayı amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanım

ÇH, human lökosit antijeni (HLA) haplotiplerine sahip genetik olarak duyarlı bireylerde buğday, arpa ve çavdar gibi tahıllarda bulunan gluten ve prolaminler tarafından tetiklenen immün sistem ilişkili, ince bağırsakta kronik inflamasyon oluşturan, GD ile tedavisi mümkün olan bir hastalıktır (Hill ve ark. 2016). ÇH'de malabsorbsiyon ve immün sistem aktivasyonuna bağlı gastrointestinal ve ekstraintestinal bulgular görülmektedir (Wessels ve ark. 2022).

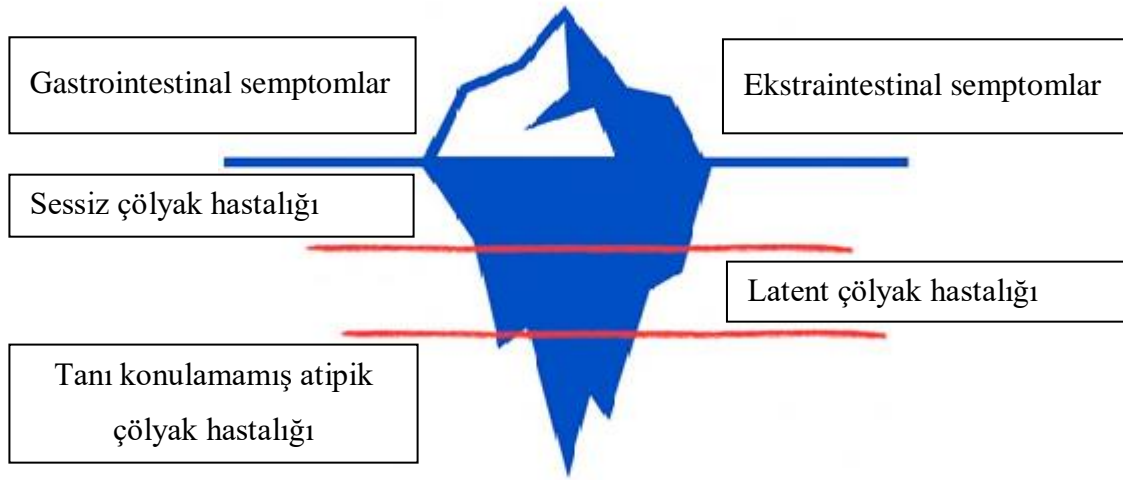
### 2.2. Tarihçe

ÇH'nin ilk tanımı günümüz tarımının temellerinin atıldığı bereketli hilal olarak adlandırılan özellikle Dicle, Fırat, Yukarı Nil ve Türkiye'nin doğusunu kapsayan bölge komşuluğunda yaşamış Kapadokyalı Aretaeus tarafından yapılmıştır (Losowsky 2008). Aretaeus, ÇH'yi yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan ve çoğunlukla kadınları etkileyen bir hastalık olarak tanımlamıştır. Doktor Samuel Gee, Aretaeus'un gözlemlerine dayanarak hastalığın ilk modern tanımını 1888 yılında yapmıştır. Doktor Wilhelm Dicke 1940'lı yıllarda, ÇH'den kaynaklanan morbidite oranlarının azalması ile Hollanda'daki buğday kıtlığının aynı zamana denk geldiğini gözlemleyince buğday alımını çevresel tetikleyici olarak tanımlamıştır (Turner ve ark. 2015).

ÇH'de HLA doku grubu ve gluten spesifik T hücre ilişkisi 1980'lerde, hedef otoantijen olarak DTG'nin gösterilmesi ise 1990'lardadır (Briani ve ark. 2008). İnce bağırsak lezyonları 1954'te Paulley tarafından ameliyat sırasında alınan örneklerde gösterilmiş olup sonrasında endoskopik yolla biyopsi yöntemleri geliştirilmiştir (Losowsky 2008). Doktor Michael Marsh, 1992 yılında gluten ilişkili mukozal patoloji spektrumunu ortaya koymuştur. Marsh sınıflamasına, zaman içerisinde değişiklikler ve güncellemeler yapılırsa da halen geçerliliğini korumaktadır (Akbulut ve Ensari 2020).

### 2.3. Epidemiyoloji

ÇH'nin epidemiyolojisi buz dağı modeline benzetilmektedir (Yönal ve Özdil 2014). Çölyak hastalarının çoğu ya asemptomatiktir ya da hafif semptomlara sahiptir. Bu durum önemli sayıda vakanın teşhis edilemediğini ve hastalığın gerçek sıklığının bilinmediğini göstermektedir. Tarama çalışmaları çölyak teşhisi koyulan her vakaya karşılık beş ile on vakanın tanı alamadığı ve bu kısmın buzdağının su altındaki kısmını oluşturduğunu göstermektedir (Tatar ve ark. 2004).



Şekil 2.1. Çölyak hastalığı buz dağı modeli (Nagarajappa ve ark. 2023)

ÇH sıklığı dünya genelinde yaklaşık %1 oranında görülmektedir (Sahin 2021). Yapılan bir meta analizde, ÇH için antikor pozitifliği oranı %1,4, biyopsi ile doğrulanmış hastalık oranı ise %0,7'dir (Singh ve ark. 2018). Türkiye'de 6 ile 17 yaş aralığındaki 20.190 sağlıklı çocuğun tarandığı bir çalışmada, DTG antikor pozitifliği %1,3 iken biyopsi ile tanı alan ÇH oranı %1,4'tür. (Dalgic ve ark. 2011). Birinci derece akrabalarında ÇH öyküsü olanlarda ise ÇH sıklığı %10, ikinci dereceden akrabalarında ÇH olanlarda bu sıklık %3 ile %6 arasındadır (Williams ve ark. 2022). Çölyaklı çocukların kardeşlerinde ÇH sıklığı %3,9 oranında iken monozigotik ikizlerde bu oran %75 ile %80 arasındadır (Sahin 2021).

ÇH sıklığı, kadınlarda erkeklerden 1,5 kat, çocuklarda erişkinlerden yaklaşık iki kat fazladır (Singh ve ark. 2018).

## 2.4. Patogenez

ÇH, genetik olarak yatkın kişilerde gluten alımıyla tetiklenen ince bağırsağı etkileyen otoimmün bir hastalıktır (Al-Toma ve ark. 2019). Çölyak hastalığı patogenezinden çevresel, immünolojik ve genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır (Kuloğlu ve ark. 2009).

### 2.4.1. Çevresel Faktörler

Gluten; buğday, arpa ve çavdarda bulunan bir protein türüdür ve buğdaydaki toplam proteinin %80 ile %85'ini oluşturur. Gluten, gliadin ve glutenin ile yüzlerce monomer, oligomer ve polimerden oluşan bir protein karışımıdır. Bunlar arasında, ÇH'ye neden olan ana antijen proteini gliadindir. Gliadin, glutamin ve prolin açısından zengin olup oral, gastrik, pankreatik sindirim enzimleri ve ince bağırsaktaki fırça kenar peptidazları tarafından sindirilemez, bu nedenle ince bağırsakta yüksek konsantrasyonlara ulaşmış immünolojik yolakları uyarabilir (Wu ve ark. 2021).

Genetik olarak yatkın bireylerde, çevresel faktörlerin bağırsak mikrobiyotasında değişiklik ve bağırsak mukozasında geçirgenlik artışı yapması nedeniyle ÇH'ye sebep olabileceği düşünülmektedir. Rotavirüs gibi GİS enfeksiyonlarının ÇH riskini arttırdığına dair güçlü kanıt düzeyine sahip çalışmalar olmakla birlikte emzirme süresi, diyetteki gluten miktarı, gluten ile tanışma zamanı, *Helicobacter pylori* gibi durumlarda ÇH gelişme riski netlik kazanamamıştır ve bunlar üzerine çalışmalar halen devam etmektedir (Pes ve ark. 2019).

### 2.4.2. Genetik Faktörler

ÇH'de hastalık gelişimi için genetik yatkınlık gereklidir. HLA genleri, glutene karşı toleransı kaybetmek için gerekli görülse de yakın zamanda ÇH'de rol oynayan diğer genlerde keşfedilmiştir. ÇH genetiğinin %40'ını HLA molekülleri oluşturmaktadır. Hastalıkla ilişkili HLA sınıf II genleri, DQ2.5 heterodimerinde kodlanan DQA1\*05 ve DQB1\*02 ve DQ8 heterodimerinde kodlanan DQA1\*03 ve DQB1\*03, kromozom 6p21'de yer alır. HLA DQ2 haplotiplerinin hastalığın erken dönem başlangıcıyla ilişkili olduğu, HLA DQ8 haplotiplerinin ise hastalığın erişkin

dönem başlangıcıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Serena ve ark. 2019). HLA DQ2 sıklığı toplumda %20 ile %30 iken, çölyak hastalarında bu sıklık %86 ile %100 aralığındadır. Çölyak hastalarının yaklaşık %95'i DQ2, %5'i ise DQ8 doku grubuna sahiptir (Kefeli 2023). Toplumda HLA DQ2 veya HLA DQ8 bulunma oranı %40 iken çölyak hastalarında bu oran %99'dur (Sahin 2021).

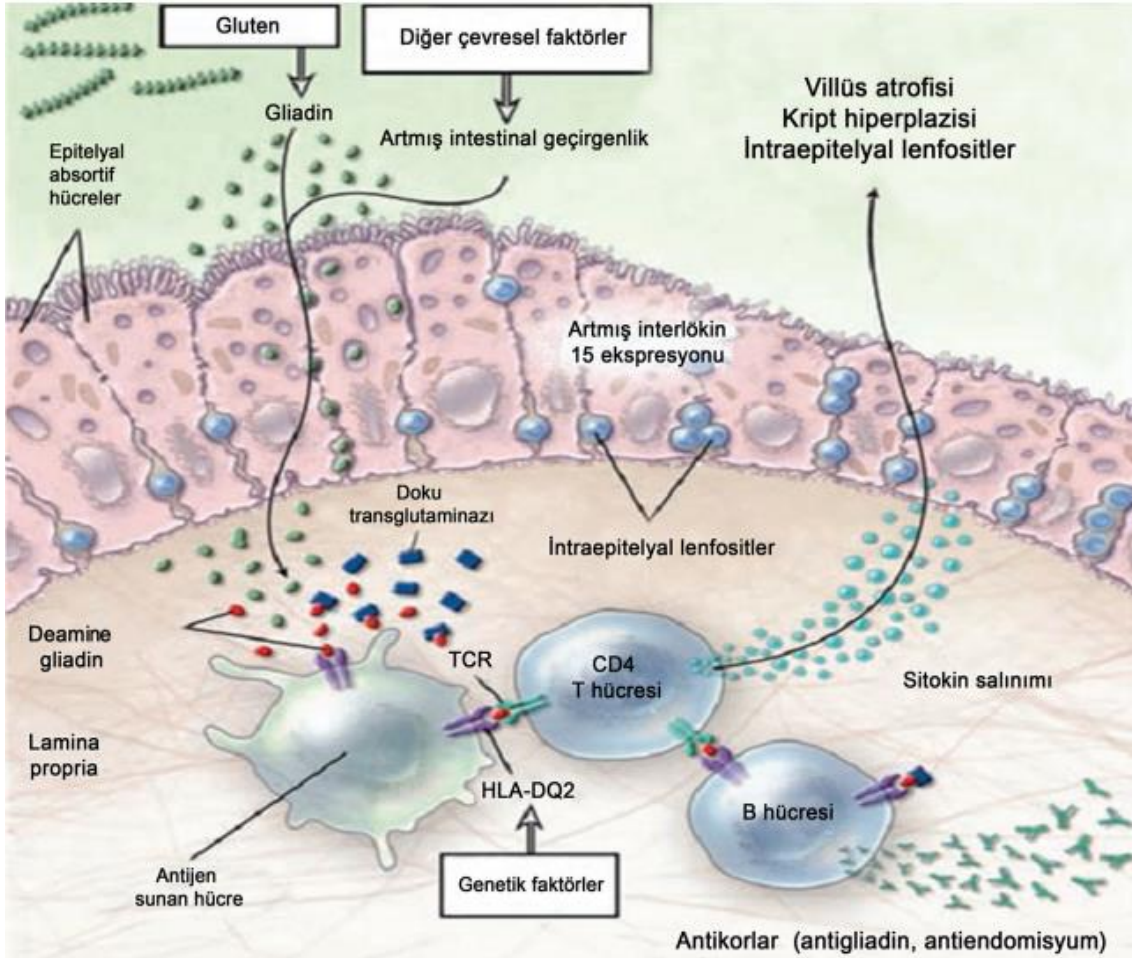
HLA tam uyumlu kardeşlerin %30 ile %50'sinde hastalık görülmekte olup bu durum HLA dışı faktörlerin de genetik yatkınlıkta rol oynadığını göstermektedir (Kefeli 2023). Genom ilişkili çalışmalar, 39 HLA dışı genin hastalık gelişimine katkısının olduğunu göstermiştir. HLA dışı genler de HLA molekülleri gibi bağırsak duvarında inflamasyon ve anormal bağışıklık yanıtı üzerinden rol oynamaktadır (Serena ve ark. 2019).

### **2.4.3. İmmünolojik Faktörler**

Çölyak hastalarında gluten alımı, ince bağırsakta intraepitelyal alanda ve lamina propriada T lenfositlerin sayısını artırıp inflamatuvar hasara neden olur. Gluten ile karşılaşan plazma ve endotelial hücrelerden DTG salgılanır (Kefeli 2023). Prolin ve glutaminden zengin gluten peptitleri, nötr glutamin kalıntılarını negatif yüklü glutamik aside deaminleyebilen DTG enzimi tarafından dönüştürülür. Bu enzimatik modifikasyonla oluşan negatif yükler, antijen sunan hücre yüzeyindeki pozitif yüklü olan HLA DQ2 ve DQ8'e bağlanmayı artırır ve gluten spesifik CD4+ T hücrelerinin aktivasyonuna neden olur (Levescot ve ark. 2021).

İmmünolojik belirtiler, gliadine, DTG'ye ve endomisyuma karşı oluşan sitokinler ve IgA antikorlarının üretilmesi ile oluşur. Proinflamatuvar sitokinlerden olan interferon- $\gamma$ , interlökin (IL)-17A ve IL-21 ile down regülatuar sitokinlerden olan IL-10 ve transforme edici büyüme faktörü- $\beta$ 1 bu mekanizmada görevli sitokinlerdendir (Pietz ve ark. 2017). CD8+ T hücreleri intraepitelyal lenfositlerin aktivasyonuna neden olur. Buna ek olarak, CD4+ T hücreleri tarafından salgılanan sitokinler, bağırsakta aşırı miktarda üretilen IL-15 ve intraepitelyal lenfositlerdeki Janus kinaz sinyal dönüştürücüsü ve transkripsiyon aktivatörü yolunun sürekli aktivasyonu bağırsak epitelinin otoimmün hasarına neden olur. ÇH'nin nadir ancak ciddi

komplasyonlarından olan lenfomalarda, Janus kinaz sinyal dönüştürücüsü ve transkripsiyon aktivatörü mutasyonları gösterilmiştir (Levescot ve ark. 2021).



Şekil 2.2. Glutenin bağırsak epiteli ve lamina propriadaki bazı immünolojik etkileri (Yönel ve Özdiil 2014)

## 2.5. Klinik Sınıflama ve Bulgular

ÇH'nin klinik prezentasyonu çok çeşitlidir. Klinik sınıflama beş alt grup başlığı altında yapılmıştır: tipik (klasik) ÇH, atipik ÇH, sessiz (asemptomatik) ÇH, potansiyel ÇH, latent (gizli) ÇH (Husby ve ark. 2012; Parzanese ve ark. 2017). Günümüzde atipik ÇH ile başvurunun tipik ÇH ile başvurudan yaklaşık beş ile altı kat daha fazla olduğu düşünülmektedir (Trovato ve ark. 2019).

Tipik ÇH, genellikle 6 ile 18 aylıkken gluten içeren ek gıdalarla tanıştıktan sonra anormal bağırsak emilimi nedeniyle yaygın klinik semptomların görüldüğü formdur (Parzanese ve ark. 2017). Tipik ÇH’de büyüme gelişme geriliği, kronik ishal, karın şişliği, karın ağrısı, kusma, iştahsızlık, kas güçsüzlüğü ve hipotoni gibi GİS ve malabsorbsiyona bağlı bulgular görülmektedir. Diyetle alınan gluten miktarı ve bireyin immünolojik cevabına göre gluten ile tanıştıktan haftalar, aylar sonra klinik bulgular ortaya çıkabilir. Bu hastalarda gaita tipik olarak cıvık, yağlı görünümde ve pis kokuludur (Kuloğlu 2014).

Atipik ÇH, tipik emilim bozukluğu olmayan dispeptik yakınmalar ve kabızlık gibi atipik GİS semptomları ve boy kısalığı, puberte gecikmesi, DH, diş mine defektleri, aftöz stomatit, tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi (DEA), osteoporoz, artrit, açıklanamayan transaminaz yüksekliği, nörolojik bozukluklar gibi bağırsak dışı semptomlarla karakterizedir (Kuloğlu 2014; Parzanese ve ark. 2017).

Sessiz ÇH, aile öyküsü olan, çölyak ilişkili otoimmün veya genetik bozuklukları olan hastalarda klinik semptom olmaksızın pozitif serolojik, genetik ve histolojik bulgularla karakterizedir (Parzanese ve ark. 2017; Husby ve ark. 2020).

Latent ÇH, hayatının bir döneminde gluten bağımlı enteropati geçirmiş bir hastada uyumlu HLA'nın varlığı ancak enteropati olmamasıdır. Hastada semptomlar ve ÇH’ye özgü antikorlar olabilir veya olmayabilir (Husby ve ark. 2012).

Potansiyel ÇH, duodenum biyopsilerinde histolojik anormallikler olmaksızın ÇH’ye özgü antikorların ve uyumlu HLA'nın varlığı ile tanımlanır. Bu grup asemptomatik ya da semptomatik olabilir. Bu hastalarda daha sonra glutene bağlı enteropati gelişme ihtimali mevcuttur (Husby ve ark. 2012).

### **2.5.1. Gastrointestinal Belirti ve Bulgular**

Gastrointestinal semptomlar klinik olarak teşhis edilen çocukluk çağı ÇH’de yaklaşık %50 oranında görülür. Kronik ishal, kronik kabızlık, karın ağrısı, mide bulantısı, iştahsızlık kusma, şişkinlik görülebilen GİS semptomlarındandır (Husby ve ark. 2012).

## 2.5.2. Ekstraintestinal Belirti ve Bulgular

Çölyak hastalarının yaklaşık %60'ında, farklı mekanizmalarla gelişen birçok ekstraintestinal bulgu görülmektedir (Sahin 2021). ÇH'de çocuklarda ekstraintestinal semptom görülme sıklığı, GİS semptomu görülme sıklığının önüne geçmiştir. Ancak bunun ekstraintestinal bulguların daha çok araştırılıp farkındalığının artmasına mı bağlı olduğu, gerçeği mi yansıttığı henüz bilinmemektedir. Büyüme geriliği, boy kısalığı, gecikmiş ergenlik, kronik anemi, azalmış kemik mineralizasyonu, diş minesini kusurları, sinirlilik, kronik yorgunluk, nöropati, artrit/artralji, amenore, karaciğer enzim seviyelerinde artış görülebilen ekstraintestinal bulgulardandır (Husby ve ark. 2012).

### 2.5.2.1. Kas-İskelet Sistemi Belirti ve Bulguları

ÇH, osteoporoz dahil olmak üzere yaşam boyu çeşitli komplikasyonlara neden olur. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) yeni teşhis edilen çölyak vakalarında sıklıkla düşüktür (Tuna Kırsaçlıoğlu ve ark. 2016).

ÇH'de, KMY düşüklüğü altında yatan patofizyolojik mekanizmalarla ilgili birçok teori olsa da nedeni hala tam olarak anlaşılamamıştır (Kondapalli ve Walker 2022). Otoimmünite, inflamatuvar sitokinler, D vitamini, kalsiyum ve magnezyumun ince bağırsakta gelişen inflamasyon ve villöz atrofiye sekonder malabsorbsiyonu gibi faktörlerin kemik metabolizmasında rol oynadığı düşünülmektedir (Ahmadipour ve ark. 2023). Hipokalsemi ile D vitamini eksikliği de sekonder hiperparatiroidizme ve osteoklast aracılı kemik yıkımına sebep olur (Kondapalli ve Walker 2022).

ÇH ile ilişkili en yaygın iskelet komplikasyonları osteopeni, osteoporoz ve kemik kırıklarıdır (Mosca ve ark. 2022). Çölyak hastalarının yaklaşık %75'inde osteopeni veya osteoporoz gibi azalmış KMY mevcuttur (Skoracka ve ark. 2024).

ÇH'de diğer sık görülen kas-iskelet sistemi bulgusu eklem ağrısıdır ve %20 ile %30 oranında görülür. Bazı çölyak hastalarında aksiyel veya sakroiliak tutulumlu seronegatif spondilo-artropatlere benzer klinikte, eklem harabiyeti olmayan oligoartritler görülse de ÇH ve artrit ilişkisi kesin olarak gösterilememiştir. GD yapan çölyak hastalarında, kazara glutene maruz kaldıktan sonra eklem ağrısı geliştiğini ve diyetle uymayan çölyak hastalarında alt ekstremitte entezopati sıklığının arttığını

gösteren çalışmalar mevcuttur (Therrien ve ark. 2020). Ayrıca artrit klinik semptomları olmasa bile, çölyaklı çocukların yaklaşık %30'unda yapılan eklem ultrasonografilerinde efüzyon, sinovit ve hipertrofi gibi eklem anormallikleri görülebildiği tespit edilmiştir (Zylberberg ve ark. 2018).

### **2.5.2.2. Dermatolojik Belirti ve Bulgular**

Glutene bağlı enteropatinin kutanöz belirtisi olarak kabul edilen DH, ÇH'nin en önemli deri bulgusudur (Caproni ve ark. 2012). Egzema, sedef hastalığı, atopik dermatit, ürtiker bazı spesifik olmayan deri lezyonları çölyak hastalarında daha sık görülse de ÇH ile doğrudan ilişkileri tartışmalıdır (Therrien ve ark. 2020; Howard ve ark. 2021).

DH, 1983'te Louis Duhring tarafından tanımlanan otoimmün bir deri rahatsızlığıdır. Sıklığı 100.000'de 1,2 ile 39,2'dir. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülür (Caproni ve ark. 2012). ÇH'deki gibi neredeyse tüm DH'li hastalar HLA DQ2/DQ8 taşır (Al-Toma ve ark. 2019). Döküntü dirseklerde, dizlerde ve kalçalarda ekskoriasyon, erozyon ve hiperpigmentasyonla gidebilen aşırı kaşıntılı küçük veziküller ve papüllerle karakterizedir (Caproni ve ark. 2012; Therrien ve ark. 2020). Lezyonlar genellikle üst ve alt ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde, dirseklerde, dizlerde, kafa derisinde, ense bölgesinde ve kalçalarda simetrik olarak dağılır. Daha az sıklıkta kasıklar, yüz ve oral bölge de etkilenebilir (Caproni ve ark. 2012). DH'si olan hastalarda nadiren GIS semptomları bildirilmiştir. DH, yüzeysel papiller dermiste bir epidermal transglutaminaz olan anti DTG tip 3 birikimi ile karakterizedir. Bu nedenle, DH tanısı alınan cilt biyopsi örneğinde immünofloresans tekniği kullanılarak papiller dermiste patognomonik olan granüler IgA birikimi ile koyulmaktadır (Therrien ve ark. 2020).

Sedef hastalığı, ÇH ile ilişkilendirilen pullanma, eritem ve püstüllerle karakterize, kronik inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Bazı hastalarda tırnak ve eklem değişiklikleri görülür. Çölyak hastaları, sedef hastalığı için genel popülasyona göre 1,4 ile 3,1 kat daha fazla risk taşır. Sedef hastalığı mevcut hastaların %1 ile %4'ünde ÇH tespit edilmiştir (Al-Toma ve ark. 2019). T hücrelerinde aktivasyon, D vitamini eksikliği, artmış bağırsak geçirgenliği çölyak ve psöriazis arasındaki olası ilişkide sorumlu tutulan mekanizmalardandır (Caproni ve ark. 2012).



Alopesi areata, skar izi olmadan yamalı veya total (alopesi universalis) saç dökülmesi görülen bir otoimmün hastalıktır. Görülme sıklığı %0,7 ile %3,8'dir. Alopesi areata'da ÇH yaygınlığı genel popülasyonla benzerdir (Therrien ve ark. 2020). Ancak özellikle çocuklarda GD'den fayda gören hastalar mevcut olup otoimmün alt yapısı olan bu iki hastalık birbiriyle ilişkili bulunmuştur (Kaplan ve Castelo-Soccio 2018; Therrien ve ark. 2020).

Atopik dermatit, çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkilidir (Shalom ve ark. 2020). Atopik dermatitli çocuklarda genel pediatrik popülasyona göre ÇH riski dört kat artmıştır (Ress ve ark. 2014).

Morfea, lokalize sklerodermanın bir formu olup belirtileri deri ve deri altı dokularla sınırlı, genellikle iç organ tutulumu olmayan genetik ve immünolojik alt yapısı olan bir deri hastalığıdır. ÇH ve morfeanın birlikte olduğu nadir vakalar mevcuttur. Özellikle juvenil sklerodermanın tedavisi zordur ancak GD ile sadece lokal tedaviye göre normalden hızlı cevap veren vakaların olması ÇH ve morfea arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (Howard ve ark. 2021).

Vitiligo, saç ve mukoza zarlarındaki melanositlerin ilerleyici otoimmün kaybının sonucu depigmente cilt lekeleri ile karakterize bir hastalıktır (Shahmoradi ve ark. 2013). Vitiligonun, otoimmün hastalıklarla ortak bir genetik etiyolojiye sahip olduğu düşünülmektedir. ÇH, vitiligo patogeneğinde önemli rol oynadığı kanıtlanmış olan IL-2, IL-6, IL-17 ve IL-21 ile yüksek oranda ilişkilidir. Vitiligo ile ÇH'deki ilişkiyi açıklayan olası bir başka mekanizma ise bağırsak malabsorbsiyonu sonucu çölyak hastalarındaki D vitamini eksikliğidir (Zhang ve ark. 2021).

### **2.5.2.3. Nöropsikiyatrik Belirti ve Bulgular**

Baş ağrısı, serebellar ataksi, periferik nöropati, epilepsi gibi nörolojik bozukluklar ÇH'nin hem tanı anında hem takibinde görülebilen nörolojik bulgulardır. Daha az sıklıkta migren, ensefalopati, kore, beyin sapı disfonksiyonu, miyelopati, mononöritis multipleks ve Guillain-Barre benzeri sendrom gibi nörolojik bulgular ÇH'de görülen nörolojik ekstraintestinal bulgulardan sayılabilir. Nörolojik belirtiler, ÇH olan çocukların yaklaşık %6 ile %10'unda, erişkin hastaların %36'sında görülmektedir.

Ayrıca yapılan araştırmalarda, H olan çocukların %13,5'inin nörolojik değerlendirmede nörolojik bulgulara sahip olduğu bildirilmiştir. Malnütrisyon, malabsorbsiyon, gluten toksisitesi ve glutenle ilişkili otoantikolar semptomların patogeneğinde rol oynar. B12 vitamini eksikliğinin miyelopati ve nöropatiye, D vitamini eksikliğinin miyopatiye, E vitamini eksikliğinin serebellar ataksi ve miyopatiye, B vitamini eksikliğinin hiperhomosisteinemi, sekonder epilepsi ve migrene sebep olduğu düşünülmektedir. DTG tip 6 gibi nöronal hücrelere karşı otoantikoların varlığının da nörolojik bulguların ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülmektedir (Trovato ve ark. 2019).

H'de, çocuklarda psikiyatrik hastalık gelişme riski genel popülasyona göre 1,4 kat artmıştır ve bu riskin tanıdan sonraki ilk yıl en yüksek olduğu gösterilmiştir (Lebwohl ve ark. 2021). H'de, anksiyete, depresyon, yeme bozuklukları ve stres gelişme riski genel popülasyona göre fazladır. Ayrıca, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun (DEHAB), alkol kullanımının ve bipolar bozuklukların da H'de göreceli risk artışının olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Hansen ve ark. 2023).

#### **2.5.2.4. Hematolojik Bulgular**

Çölyak hastalarında hematolojik semptom görülme oranı %84'tür (Balaban ve ark. 2019). Ekstraintestinal bulgular arasında da en sık tutulan hematolojik sistemdir ve anemi en sık görülen belirtidir (Celiloğlu ve ark. 2011). H'de anemi genellikle Fe, folik asit ve B12 vitamini gibi mikro besinlerin malabsorbsiyonu ile ilişkilidir. Ayrıca trombositopeni, trombositoz, lökopeni, ntropeni, ve tromboza yatkınlık da lyak hastalarında ekstraintestinal bulgu olarak görülebilir (atal ve ark. 2015).

Çölyak hastalarında DEA sıklığı ülkelere göre prevalansı değişmekle birlikte %12 ile %82 aralığında olup Türkiye'de bu sıklık %82'dir (Talarico ve ark. 2021). DEA şikayeti olup endoskopi yapılan hastalarda H prevalansı %3 ile %12 arasındadır (Celiloğlu ve ark. 2011). Ayrıca yapılan çalışmalarda anemi olmadan Fe eksikliği olan hastalarda H sıklığı artmış olarak bulunmuştur (Montoro-Huguet ve ark. 2021).

Trombositopeni, otoimmün mekanizmalar sonucu oluştuğu dşnlmekte olup lyak hastalarında nadiren gelişir (atal ve ark. 2015).

Trombositoz, çölyak hastalarının yaklaşık %60'ında görülür. İnflamatuvar mediatörler, DEA veya fonksiyonel hiposplenizm trombositozdan sorumlu tutulmaktadır. Trombositozu olan hastaların çoğunda anemi olup yaklaşık %2 hastada aneminin eşlik etmediği trombositoz bildirilmiştir (Çatal ve ark. 2015).

Çölyak hastalarında K vitamini malabsorbsiyonuna sekonder, K vitamini eksikliği ve koagülopati görülebilmektedir (Celiloğlu ve ark. 2011).

#### **2.5.2.5. Endokrinolojik Bulgular**

ÇH, boy kısalığı, tip 1 diabetes mellitus (DM), otoimmün tiroid hastalıkları, otoimmün hipofizit ve ergenlik bozuklukları gibi endokrin hastalıklar ile yakından ilişkilidir (Bozzola ve ark. 2015).

Çölyak hastalarında sıklıkla kısa boy sorunu mevcuttur (Bozzola ve ark. 2015). Çölyak hastalarında, kısa boy prevalansı %10 ile %47,5 arasında değişmektedir (Sahin 2021). Kısa boylu çocuklarda ise ÇH %33,6 oranında görülmektedir (Muhammad ve ark. 2022). En az bir yıllık GD sonrası, çölyak serolojisi negatifleşen hastalarda yeterli büyüme olmadığı takdirde diğer endokrinolojik araştırmalar başlatılır (Bozzola ve ark. 2015; Mearin ve ark. 2022). Kısa boylu çocukların %0,23'ünde ÇH ve büyüme hormonu eksikliği birliktelik göstermektedir (Bozzola ve ark. 2015).

ÇH ile otoimmün hastalıklardan olan otoimmün tiroidit, tip 1 DM ve ergenlik bozuklukların birlikteliği yaygındır. Bir çevresel etken ile uyarılan farklı endokrin dokulardaki ortak antijenler, otoimmünitenin gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. ÇH'de gliadin alımı, DTG enzimine karşı endokrin bezlerdeki ortak epitoplara sayesinde immünitenin uyarılmasına neden olur. Çölyak hastalarında tiroid sıklıkla etkilenir ve tiroidit prevalansı %4 ile %14 arasındadır. Hashimoto tiroiditi, çölyak hastalarında en sık görülen tiroidittir (Bozzola ve ark. 2015).

ÇH, tip 1 DM olan hastalarda %16,4 gibi yüksek bir oranda görülmektedir. Genetik çalışmalarda, bazı HLA tiplerinin hem tip 1 DM'li hastalarda hem de çölyak hastalarında daha sık görüldüğü bulunmuştur. Pankreas  $\beta$  hücrelerinde ve enterositlerde harabiyete sebep olan proinflamatuvar sitokinlerin de ortak olması ÇH ve tip 1 DM ilişkisini desteklemektedir (Bozzola ve ark. 2015).

Erkeklerde hipogonadizm, kızlarda androjen direnci nedeni ile çölyak hastalarının yaklaşık %10 ile %20'sinde puberte tarda görülür (Sahin 2021).

#### **2.5.2.6. Hepatolojik Bulgular**

ÇH'ye bağlı karaciğer hastalıkları iki grupta sınıflandırılabilir. Bunlar kriptojenik karaciğer hastalıkları ve otoimmün karaciğer hastalıklarıdır. Otoimmün hepatit, primer biliyer kolanjit, primer sklerozan kolanjit çölyak ilişkili karaciğer hastalıklarındandır. Kriptojenik karaciğer hastalığı diğer bir adıyla çölyak hepatiti denilen durumda ise karaciğer enzimlerinde artış, karaciğer biyopsilerinde hafif portal ve/veya lobüler mononükleer iltihabi infiltrasyon görülür. Nonalkolik steatohepatit sıklığı da ÇH'de artmıştır (Akinsanya ve González 2024). Çölyak ilişkili karaciğer hasarından sorumlu çok sayıda görüş olsa da karaciğerde immünolojik hücrelerin aktivasyonu, karaciğer yüzeyindeki DTG'lere karşı oluşan antikolar, malnütrisyonu sekonder hepatik disfonksiyon ve hepatosteatoz, ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma ve ortak HLA gen bölgeleri en çok kabul görenlerdendir. ÇH'de karaciğer enzimlerinde yükseklik %40 gibi yüksek oranlarda görülmektedir (Düzenli ve Tanoğlu 2017). Ayrıca kronik ve açıklanamayan karaciğer fonksiyon testlerinde artış ile takip edilen hastaların %6 ile %9'unda ÇH tespit edilmektedir (Akinsanya ve González 2024).

#### **2.6. Çölyak Hastalığı Açısından Yüksek Riskli Popülasyon**

Çölyaklı hastaların birinci ve ikinci derece akrabaları, Down sendromu, Turner sendromu, IgA eksikliği, Williams sendromu, otoimmün tiroidit ve otoimmün karaciğer hastalığı olan hastalar ÇH açısından yüksek risklidir (Tablo 2.1) (Zavodnick 2008; Sahin 2021). Down sendromlu bireylerin %16'sında çölyak görülmekte olup sıklığı normal popülasyondan yirmi kat daha fazladır (Zavodnick 2008). Selektif IgA eksikliği olan çocuklarda ÇH sıklığı on ile yirmi kat artmıştır. Otoimmün hastalığı olanlarda çölyak sıklığı genel popülasyona oranla üç ile on kat artmış bulunmuştur. Otoimmün tiroiditi olanlarda çölyak sıklığı %3 ile %4,8'dir. Tip 1 DM olan çocuklarda çölyak sıklığı %2,4 ile %16,4 arasındadır (Sahin 2021). ÇH sıklığı Turner sendromunda %4 ile %8, Williams sendromunda %8 olarak bulunmuştur (Hill ve ark. 2005).

ESPGHAN 2020 çölyak kılavuzundan alınan GİS ile ekstraintestinal semptomlar ve ÇH'de görülme sıklığı artmış olan özel durumlar Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.1.** Çölyak hastalığında gastrointestinal ile ekstraintestinal semptomların sınıflandırılması ve çölyak hastalığıyla ilişkili özel durumlar (Husby ve ark. 2020)

<b>Gastrointestinal semptomlar</b>	<b>Ekstraintestinal semptomlar</b>	<b>Özel durumlar</b>
Kronik veya aralıklı ishal	Kronik yorgunluk	Down sendromu
Tedaviye cevapsız kronik kabızlık	Puberte gecikmesi, amenore	Çölyak hastası ile 1. derece akrabalık
Kronik karın ağrısı	Dermatitis herpetiformis	Immünglobulin A eksikliği
Batın distansiyonu	Nöropati	Turner sendromu
Tekrarlayan mide bulantısı	Artrit/ artralji	Williams sendromu
Kusma	Kilo kaybı, büyüme gelişme geriliği, boy kısalığı	Otoimmün hastalıklar: Tip 1 diabetes mellitus, tiroid ve karaciğer hastalıkları
	Osteopeni/ osteoporoz	
	Diş mine defektleri	
	Kronik demir eksikliği anemisi	
	Tekrarlayan aftöz stomatit	
	Anormal karaciğer enzim düzeyleri	

## 2.7. Tanı

ÇH, pozitif çölyak antikorları, HLA DQ2/DQ8 varlığı ve duodenum histopatoloji sonucu ile teşhis edilir. ESPGHAN kılavuzları 2012 yılından itibaren şüpheli ÇH için ilk tarama testi olarak DTG IgA testini önermektedir. DTG IgA, endomisyum antikor IgA (EMA) testine göre daha az maliyetli ve daha uygulanabilir. Endomisyum antikor testi gibi immünofloresans yöntemi ile sonuç verilen testlerde mikroskopik değerlendirme gerekir ve uygulayıcılar arası farklı sonuçlar verilebilir.

DTG IgA testi ise saflaştırılmış veya rekombinant DTG antijenleri veya doku kesitleri kullanılarak çeşitli immünolojik analizlerle sonuç verir. Ayrıca DTG IgA yanlış pozitiflik oranı EMA'dan daha yüksek olduğu için EMA testi ÇH'de daha güvenilir kabul edilmektedir. EMA testi ÇH'de en yüksek spesifite ve pozitif prediktif değere sahip serolojik testtir (Husby ve ark. 2012).

İki yaş altında ise deamine gliadin peptid IgA bakılmalıdır. Bu testleri isterken selektif IgA eksikliğini ekarte etmek için serum total IgA da bakılmalıdır. IgA eksikliği varsa, DTG immünglobülin G (IgG), EMA IgG veya deamine gliadin peptid IgG testi yapılmalıdır (Sahin 2021). DTG, EMA ve deamine gliadin peptid testlerinin ÇH'de sensitivite ve spesifite oranları Tablo 2.2'de gösterilmektedir.

**Tablo 2.2.** Çölyak hastalığında kullanılan serolojik testlerin sensitivite ve spesifite karşılaştırılması (Al-Toma ve ark. 2019)

<b>Antijen</b>	<b>Antikor tipi</b>	<b>Sensitivite (%)</b>	<b>Spesifite (%)</b>
<b>Endomisyum</b>	IgA	95 (86-100)	99 (97-100)
	IgG	80 (70-90)	97 (95-100)
<b>Doku transglutaminaz</b>	IgA	98 (78-100)	98 (90-100)
	IgG	70 (45-95)	95 (94-100)
<b>Deamine gliadin peptid</b>	IgA	88 (74-100)	90 (80-95)
	IgG	80 (70-95)	98 (95-100)

DTG IgA negatifse ve serum total IgA seviyesi normalse, ÇH olasılığı düşüktür. Klinik şüphe durumunda, yanlış negatif DTG testi açısından düşük gluten alımı, protein kaybettiren enteropati, immün süpresif ilaç kullanımı ve iki yaşın altındaki hastalar sorgulanmalıdır. Hastalar serolojik testlerden önce iki ile sekiz hafta boyunca gluten içeren yiyecekler almalıdır. Doku transglutaminaz pozitif ancak üst sınırının on katından düşük ise tanıyı doğrulamak için gastroduodenoskopi ve ince bağırsağın çoklu biyopsileri yapılmalıdır (Sahin 2021).

ÇH düşündüren semptomu olan bir hastada DTG üst sınırın on katından yüksekse, biyopsi yapmadan ÇH tanısı koyulabilir. Bunun için hastanın ebeveynleri ile görüşülüp kabul ederlerse DTG testinin yanlış pozitiflik ihtimalini dışlamak için, kontrol kan örneğinden EMA ve HLA DQ2/DQ8 çalışılır. EMA testi pozitif ise ÇH biyopsi yapılmadan teşhis edilebilir. Bu yaklaşımın, klinik uygulamada endoskopi ihtiyacını %30 ile %50 oranında azalttığı gösterilmiştir (Sahin 2021).

HLA DQ2/DQ8 testinin negatif prediktif değeri yaklaşık %99 iken pozitif prediktif değeri yaklaşık %12'dir (Kaukinen ve ark. 2002). Bu test negatif prediktif değeri yüksek olduğu için daha çok hastalığı dışlama kriteri olarak kullanılmıştır. Son çalışmalar HLA DQ2/DQ8 testinin, üst sınırın on katından daha yüksek serum DTG IgA antikoru düzeyine sahip vakalarda ek bir tanı değeri olmadığı üzerinde durmaktadır. Artık HLA DQ2/DQ8 tayinin, tanının arada kaldığı vakalarda (kesin olmayan çölyak antikoları, histoloji veya daha önceden yapılan GD) ikinci basamak değerlendirme için kullanılması önerilmektedir (Husby ve ark. 2019).

ÇH ince bağırsakta düzensiz tutulumu neden olduğu için gastroduodenoskopi ile distal duodenumdan en az dört, ampulla duodeoniden en az bir biyopsi alınmalıdır. Patoloji sonucu, modifiye Marsh-Oberhuber sınıflandırmasına göre sınıflandırılır (Tablo 2.3) (Husby ve ark. 2020).

**Tablo 2.3.** Çölyak hastalığında histolojik sınıflama (Rubio-Tapia ve ark. 2013)

<b>Modifiye Marsh-Oberhuber Sınıflaması</b>	<b>İntraepitelyal lenfosit artışı</b>	<b>Kript hiperplazisi</b>	<b>Villöz atrofi</b>
<b>Tip 0</b>	Yok	Yok	Yok
<b>Tip 1</b>	Var	Yok	Yok
<b>Tip 2</b>	Var	Var	Yok
<b>Tip 3a</b>	Var	Var	Parsiyel
<b>Tip 3b</b>	Var	Var	Subtotal
<b>Tip 3c</b>	Var	Var	Total

## 2.8. Tedavi

ÇH tedavisi, diyetteki glutenin ömür boyu ortadan kaldırılmasıdır. Çoğu gıdada gluten bulunması nedeniyle, GD büyük bir yaşam tarzı değişikliği gerektirir. Hastaların normalde glutensiz olan ancak gluten ile kontaminasyon ihtimali olan her türlü yiyecekte de uzak durmaları gerekmektedir. Çölyak hastalarının küçük bir kısmı yulafa karşı da semptom geliştirip intestinal mukoza hasarı geliştirebilmektedir (Al-Toma ve ark. 2019). Bunun çoğunlukla yulafın gluten ile yüksek kontaminasyon riskinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Raiteri ve ark. 2022). Diyet uyumunu iyileştirmek için aile ve sağlık profesyonellerinin desteğini sağlamak önemlidir (Al-Toma ve ark. 2019). ÇH'de bağırsak epitelinin bozulup sekonder disakkaridaz eksikliği ve laktoz intoleransı gelişebilmesi sebebi ile GD'ye rağmen devam eden ishal, gaz, karın ağrısı gibi şikayetler mevcutsa diyetten süt ve meyve suyu gibi ürünlerin çıkartılması önerilebilmektedir (Kuloğlu 2014; Mearin ve ark. 2022). Glutensiz besinlerin genel olarak lif oranları düşük olduğu için diyetle lif eklenmesi kabızlığın önlenmesi açısından önerilmektedir (Hischenhuber ve ark. 2006). Paketli glutensiz ürünler, gluten içeren öğünlere göre daha çok yağ ve daha az proteine sahip olup glisemik indeksleri genellikle yüksektir. Hastaların aşırı kilo alımı ve obezite açısından bilgilendirilmesi gerekir (Al-Toma ve ark. 2019).

Pazarlanan glutensiz ürün etiketli gıdalar için dünya genelinde gluten ölçüm tekniği ve miktarı açısından belli bir standart sağlanamamıştır (Hischenhuber ve ark. 2006). 2008'de Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) bağlı Kodeks Alimentarius Komisyonu işlenmiş ürünlerde gluten içeriği için yönergeler yayınlamıştır ve Avrupa komisyonunun Ocak 2012'den beri yürürlükte olan bir yasası (EC41/2009), ÇH olan kişiler için güvenli kabul edilen besinlerdeki gluten miktarını 20 ppm ve altı olarak belirlemiştir (Al-Toma ve ark. 2019). Birçok ülkede de eşik 20 ppm veya 20 mg gluten/kg'dan az olarak kabul edilmiştir (Abdi ve ark. 2023). Besinlerin yanında ilaçların da gluten içerip içermediğinin etiketlenmesi gerekmektedir (Al-Toma ve ark. 2019).

GD, pediatrik popülasyonun %95'inin iki yıl içinde ince bağırsak histolojisini iyileştirmektedir. Kronik ishal, steatore ve kilo kaybı gibi malabsorbsiyon bulguları ince bağırsak iyileşmesiyle birlikte gerilemektedir. Ekstraintestinal bulgular da GD'den fayda görüp gerilemektedir (Aljada ve ark. 2021).



Çölyak hastalarının bir kısmında GD'ye cevap alınmaz. On iki aydan uzun süre GD'ye tam uyulmasına rağmen histopatolojik olarak villöz atrofi ile şikayetlerin ve malabsorbsiyon belirtilerinin devam etmesine veya tekrarlamasına, açıklayan başka bir sebep de yoksa refrakter çölyak hastalığı (RÇH) denir. Tanı anından itibaren GD'ye cevapsız ÇH'ye primer RÇH, tanı anında bir dönem GD'den fayda görüp sonrasında tedaviye direnç geliştirdi ise sekonder RÇH denir (Raiteri ve ark. 2022). Refrakter ÇH düşünüldüğünde tanı gözden geçirilmeli, inek sütü protein alerjisi, laktoz ve fruktoz intoleransı, ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma, mikroskobik kolit, pankreas yetmezliği ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi hastalıklarla ayırıcı tanıya gidilmelidir (Mearin ve ark. 2022; Raiteri ve ark. 2022). Refrakter ÇH'nin iki tipi mevcuttur ve tip 1 daha iyi huylu olup tip 2 düşük dereceli lenfoma olarak düşünülür. Refrakter ÇH tedavisinde, sistemik steroid, azatiopürin gibi immünsüpresif ilaçlar, infliksumab gibi monoklonal antikorlar, sitoredüktif tedaviler ve otolog kök hücre nakli kullanılabilir (Raiteri ve ark. 2022).

## 2.9. Önleme ve İzlem

ÇH'de, GD'ye uyum zordur. Serolojik testlerde pozitifleşme ve semptom olmadan GD'ye zayıf uyum nedeni ile mukozal hasar devam edebilir. Takip, olası komplikasyonları ve diyetle uyumu değerlendirmek için çok önemlidir (Raiteri ve ark. 2022). Tanı koyulduktan sonra ilk yıl her 3 ile 6 ayda bir sonrasında serolojik testler negatifleşince her bir ile iki yılda bir takip planlanmalıdır (Al-Toma ve ark. 2019; Mearin ve ark. 2022).

Takiplerde seroloji (IgA normal ise DTG IgA), laboratuvar testleri (tam kan sayımı, Fe paneli, folik asit, B12 vitamini, kalsiyum, fosfat, D vitamini), ilişkili otoimmün hastalık testleri, karaciğer bozuklukları (aspartat aminotransferaz ile alanin amino transferaz) izlenmektedir. ÇH'de kemik sağlığı etkilenebilir ve çocuklarda bu etkilenim genellikle asemptomatiktir. Yetişkinlerde gözlenen aksine, çocuklarda ÇH'de artmış kırık riskiyle ilişki bulunmamıştır. Bakılan KMY ölçümlerinde çölyaklı çocuklarda azalmış KMY tespit edilebilir. Çoğu vakada, GD'ye tam uyum ile bir yılda kemik kütlesi geri kazanılır. Bu nedenle, rutin KMY ölçümü ne gereklidir ne de maliyet açısından etkindir. Kemik kaybı klinik nedenlerle tanımlandığında, normale dönene kadar her bir ile iki yılda bir seri KMY ölçüm testleri yapılmalıdır. Daha önce aşılınmış

hastalarda hepatit B antikor seviyeleri ölçülebilir, yetersiz anikor düzeyi görüldüğünde aşılama programı başlatılmalıdır (Mearin ve ark. 2022).

DTG IgA negatifleşmesi ve histopatolojik bulguların iyileşmesi özellikle ciddi ince bağırsak lezyonları ve tanıda yüksek DTG düzeyleri olan hastalarda iki yılı bulabilir (Mearin ve ark. 2022). DTG IgA düzeylerinin normalleşmesi, villöz atrofinin tam olarak iyileştiğini göstermez. Ancak GD ile bir yıl geçtikten sonra devam eden pozitif seroloji diyete uyumsuzluğun güçlü bir göstergesidir (Raiteri ve ark. 2022).

## **2.10. Prognoz ve Komplikasyonlar**

GD'ye uyan hastalarda çoğunlukla prognoz iyidir ancak geç tanı alan ya da GD'ye uymayan hastalarda genellikle erişkin dönemde görülen T hücreli lenfoma, GİS adenokarsinomları gibi malignitelerin riski artmıştır (Catassi ve ark. 2005).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışma Türü ve Evreni**

Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğinde ÇH tanısıyla takip edilmiş çocuklarda uygulanmış retrospektif ve kesitsel bir çalışmadır.

#### **3.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri**

Çalışmamızda ÇH tanısıyla 01.01.2008 ile 01.01.2023 tarihleri arasında polikliğimizde takip edilen 360 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Gastroduodenoskopik ve histopatolojik incelemeleri kliniğimizde yapılmayan, takip süresi bir yıldan kısa olan ve düzenli takiplere gelmeyen 184 hasta çalışma dışı bırakıldı. ÇH tanısı kliniğimizde konulmuş, 6 ay ile 18 yıl aralığında, en az bir yıl düzenli poliklinik takiplerine gelen 176 hasta çalışmaya dahil edildi.

#### **3.3. Çalışmada Kullanılan Veri Toplama Araçları**

Çalışmamızda Çocuk Gastroenteroloji polikliniğindeki hasta dosyaları ve hastane bilgi sistemi kullanılarak hastaların başvuru yaşı, cinsiyet, başvuru anındaki boy ve kilo gibi demografik bilgileri, başvuru şikayetleri, tanı anında ve takipteki ekstraintestinal bulgular, laboratuvar bulguları, genetik tahlil sonuçları, biyopsi sonuçları, diyetle uyum değerlendirildi.

Hastaların boy, kilo, beden kitle indeksi (BKİ), boya göre ağırlık (BGA) ve bu ölçümlerin z skor değerlendirilmesi DSÖ verilerine göre yapıldı (De Onis 2015; Becker ve ark. 2015; WHO, 2017). Antropometrik veriler kullanılarak hastaların nütrisyonel sınıflaması yapıldı. Beş yaş ve altında BGA z skor, altı yaş ve üstünde ise BKİ z skor kullanıldı. BGA z skor -3 ve altı ağır malnütrisyon, -2 ile -3 arası orta malnütrisyon, -1 ile -2 arası hafif malnütrisyon, -1 ile +2 arası normal, +2 ile +3 arası fazla kilolu, +3 ve üstü ise obez olarak değerlendirildi. BKİ z skoru ise -3 ve altı ağır malnütrisyon, -2 ile -

3 arası orta malnütrisyon, -1 ile -2 arası hafif malnütrisyon, -1 ile +1 arası normal, +1 ile +2 arası fazla kilolu, +2 ve üstü ise obez olarak değerlendirildi

Hastaların başvuru şikayetlerinin GİS veya ekstraintestinal olarak sınıflandırılması ESPGHAN 2020 kılavuzuna göre yapıldı (Husby ve ark. 2020). Hastalar başvuru şikayetine göre 4 gruba ayrıldı; başvuru anında sadece GİS semptomlarına sahip olan (sadece gastrointestinal semptomlar), başvuru anında sadece ekstraintestinal semptomlara sahip olan (sadece ekstraintestinal semptomlar), başvuru anında hem GİS hem de ekstraintestinal semptomları olan (gastrointestinal+ekstraintestinal semptomlar) ve hiçbir başvuru yakınması olmayıp tarama sırasında tanı alan olgular (tarama).

Hastaların çölyak sınıflaması ESPGHAN 2012 kriterlerine göre tipik ÇH, atipik ÇH, sessiz ÇH, latent ÇH, potansiyel ÇH olarak yapıldı (Husby ve ark. 2012).

Ekstraintestinal bulgular; tanı anında mevcut olan ve takipte ortaya çıkanlar olarak değerlendirildi. Tanıda ve takipteki ekstraintestinal bulgular şu ana başlıklar altında incelendi; kas-iskelet sistemi, hematolojik sistem, endokrinolojik sistem, hepatolojik sistem, dermatolojik sistem, nöropsikiyatrik sistem (Therrien ve ark. 2020).

Laboratuvar testlerinden DTG IgA düzeyleri 20 ile 200 IU/L arası, 200 ile 300 IU/L arası ve 300 IU/L üstündeki değerler olarak sınıflandırıldı. EMA IgA düzeyleri ise negatif, borderline, +1 pozitif, +2 pozitif, +3 pozitif olarak gruplandırıldı.

Hastaların tanı anındaki ve takipteki KMY ölçümleri lomber vertebradaki dual enerji X-ray absorbsiyometri (DEXA) yöntemi ile değerlendirildi. Lomber 1 ile lomber 4 vertebra seviyesindeki z skoru -2'den düşük ise osteoporoz, z skoru -1 ile -2 arasında ise osteopeni olarak değerlendirildi (Tuna Kırsaçlıoğlu ve ark. 2016).

Hastaların biyopsi sonuçları geriye dönük olarak sistemden ve dosyadan tarandı. Modifiye Marsh-Oberhuber sınıflamasına göre gruplandırıldı (Rubio-Tapia ve ark. 2013).

Çocuklarda GD'ye uyumun değerlendirildiği altın standart bir yöntem hala bulunamadığından, ESPGHAN 2022 (ESPGHAN *Position Paper on Management and Followup of Children and Adolescents With Celiac Disease* ) rehber önerilerine göre, GD'ye uyum, semptomların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi, diyet görüşmesi

ve/veya diyet anketleri ve laboratuvar testleri yoluyla çok boyutlu olarak değerlendirildi (Mearin ve ark. 2022). Bu değerlendirme ile olgular GD'ye uyumlarına göre; tam uyum, kısmi uyum, uyumsuz olarak sınıflandırıldı.

Çalışmamızda çölyaklı pediatrik dönem hastalarının tüm tanımlayıcı özellikleri, tanı şekli, çölyak sınıflaması, laboratuvar bulguları, çölyak serolojisi, DEXA z skoru, genetik ve çölyak patolojisi istatistiksel olarak değerlendirildi. Çölyaklı çocuklarda ekstraintestinal bulguların prevalansı ve ekstraintestinal bulguların tanı ve takipteki türü ile bunların çölyak sınıflaması, çölyak serolojisi, histopatolojik evre ve diyete uyum ilişkisi değerlendirildi.

### **3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi**

Veri girişi ve istatistiksel analiz SPSS for Windows version 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca (1. çeyreklik-3. çeyreklik) değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdeler kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal verilerle kategorik verilerin karşılaştırılması Man-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılmayan üç ve daha fazla grubun sayısal verilerle değerlendirilmesinde Kruskal Wallis testi kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal değişkenlerin korelasyonları Spearman korelasyon katsayısı ile analiz edildi. Spearman korelasyon katsayılarının değerlendirilmesinde 0,19'un altında ilişki yok, 0,20-0,39 arası düşük, 0,40-0,69 arası orta, 0,70-0,89 arası yüksek, 0,90'ın üstü çok yüksek ilişki olarak kabul edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel olarak  $p < 0.05$  olan durumlar anlamlı kabul edildi.

### **3.5. Çalışmanın Etik Boyutu**

Etik kurul onayı Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır. 2022/4041 numaralı, 18.11.2022 tarihli etik kurul onayı Ek-1 ile sunulmuştur.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya ÇH tanısı ile takip edilen 176 hasta dahil edildi. Hastaların %70,5'i (n=124) kız, %29,5'i (n=52) erkekti. Hastaların yaş ortancası 109,5 ay, %97,2'si 2 yaş üstünde idi. Hastaların kilo ortancası 27 kg, boy ortancası 132 cm ve BKİ 15,5 kg/m<sup>2</sup> idi. Hastaların ortalama takip süresi 47,5 aydı. Hastaların demografik verileri Tablo 4.1'de mevcuttur.

**Tablo 4.1.** Hastaların demografik verileri

Özellikler	Tüm hastalar (n=176)
	n (%)
<b>Cinsiyet</b>	
Kız	124 (70,5)
Erkek	52 (29,5)
<b>Yaş (yıl)</b>	
<2 yıl	5 (2,8)
>2 yıl	171 (97,2)
	<b>Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>
Yaş (ay)	109,50 ([76,00]-[146,75])
Kilo (kg)	27,00 ([18,75]-[41,25])
Boy (cm)	132,00 ([114,50]-[150,00])
Beden kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	15,50 ([14,00]-[17,21])
Kilo z skor	-1,17 ([-2,00]-[-0,12])
Boy z skor	-0,88 ([-1,57]-[-0,24])
Boya göre ağırlık z skor (n=15)	-0,62 ([-1,15]-[0,29])
Beden kitle indeksi z skor (n=100)	-0,71 ([-1,52]-[0,32])
Takip süresi (ay)	47,50 ([24,0]-[72,75])

Çalışmamıza dahil edilen 176 hastadan tanı anında boy, kilo ölçümlerine ulaşabildiğimiz 115 hasta mevcuttu. Beş yaş altı boy, kilo ölçümü mevcut olan 15 hastadan %26,7'sinin BGA z skoruna göre nütrisyon durumu hafif malnütre idi, 5 yaş üstü boy, kilo ölçümlerine ulaşılabilen 100 hastanın BKİ z skoruna göre %39'unda malnütrisyon mevcut olup bunların %4'ünde ağır malnütrisyon vardı (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Hastaların nütrisyonel durumları

Özellikler	Tüm hastalar
	n (%)
<b>Tanı anı boya göre ağırlık z skor grup (n=15)</b>	
-1 -2 arası hafif malnütrisyon	4 (26,7)
-1 +2 arası normal	11 (73,3)
<b>Tanı anı beden kitle indeksi z skor grup (n=100)</b>	
-3 altı ağır malnütrisyon	4 (4,0)
-2 -3 arası orta malnütrisyon	11 (11,0)
-1 -2 arası hafif malnütrisyon	24 (24,0)
-1 +1 arası normal	49 (49,0)
+1 +2 arası aşırı kilolu	12 (12,0)

Hastaların %30,1'inin başvuru şikayeti sadece GİS ilişkili yakınmalar, %34,1'inin başvuru şikayeti sadece ekstraintestinal yakınmalardı. Hastaların %13,1'i hem GİS hem ekstraintestinal bulgulara sahipti ve %22,7'si tarama ile tanı almış olgulardı. Hastaların %75'inde atipik ÇH vardı. Hastaların başvuru şikayetleri, başvuru şikayetlerinin dağılımı ve çölyak sınıflaması Tablo 4.3'te verilmiştir.



**Tablo 4.3.** Hastaların başvuru şikayetleri, başvuru şikayetlerinin dağılımı ve çölyak sınıflaması

Özellikler	Tüm hastalar (n=176)	
	n (%)	
<b>Başvuru şikayetleri</b>		
Sadece ekstraintestinal semptomlar	60	(34,1)
Sadece gastrointestinal semptomlar	53	(30,1)
Tarama	40	(22,7)
Gastrointestinal+ekstraintestinal semptomlar	23	(13,1)
<b>Başvuru şikayetlerinin dağılımı*</b>		
Kilo alamama	56	(31,8)
Karın ağrısı	53	(30,1)
Tip 1 diabetes mellitus	28	(15,9)
Boy kısalığı	24	(13,6)
İshal	23	(13,1)
Kabızlık	16	(9,1)
Dirençli demir eksikliği anemisi	12	(6,8)
İştahsızlık	11	(6,3)
Kusma	4	(2,3)
Halsizlik	4	(2,3)
Kabızlık-ishal atakları	4	(2,3)
Karın şişliği	4	(2,3)
Otoimmün hipotroidi	2	(1,1)
Trombositopeni	1	(0,6)
Döküntü	1	(0,6)
Folik asit eksikliği	1	(0,6)
Alopesi	1	(0,6)
<b>Çölyak sınıflaması</b>		
Atipik	132	(75)
Sessiz	40	(22,7)
Tipik	4	(2,3)

\*Bazı hastalarda birden fazla semptom vardı.

Hastaların laboratuvar parametrelerine ait değerler Tablo 4.4'de gösterildi.

**Tablo 4.4.** Hastaların laboratuvar parametrelerine ait değerler

<b>Parametreler</b>	<b>Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>
Hemoglobin (g/dL)	12,70 (11,60-13,60)
Ortalama eritrosit hacmi (fL)	79,00 (74,87-82,25)
Ferritin (μg/L)	11,35 (6,00-24,42)
B12 vitamini (ng/L)	353,00 (258,00-494,00)
Folik asit (μg/L)	7,60 (6,00-12,00)
Albümin (g/dL)	4,50 (4,30-4,70)
Aspartat aminotransferaz (U/L)	27,00 (20,00-32,00)
Alanin aminotransferaz (U/L)	16,00 (13,00-22,00)
Total bilirübin (mg/dL)	0,31 (0,20-0,42)
Direk bilirübin (mg/dL)	0,14 (0,10-0,20)
Gama-glutamil transferaz (U/L)	11,00 (9,00-14,00)
Tiroid stimülan hormon (mU/L )	2,07 (1,50-3,10)
Tiroksin (ng/dL)	1,10 (1,00-1,30)
Kalsiyum (mg/dL)	9,50 (9,30-9,70)
Magnezyum (mg/dL)	2,00 (1,90-2,00)
D vitamini (μg/L)	13,30 (10,25-26,00)
Parathormon (ng/L)	43,00 (27,00-61,00)
Uluslararası normalleştirilmiş oran (INR)	1,00 (1,00-1,10)
Aktif parsiyel tromboplastin zamanı (sn)	29,00 (26,00-32,00)
IgA (mg/dL)	115,00 (85,25-170,75)
Glikolize hemoglobin (%)	5,40 (5,17-5,82)
	<b>Ortalama±SS</b>
Trombosit (mm <sup>3</sup> )	347,12±98,07
Fosfor (mg/dL)	4,58±0,69
Alkaleen fosfataz (U/L)	197,85±74,30

DTG IgA hastaların %4,6'sında (n=6) negatif, %95,4'ünde pozitif. DTG IgA'sı negatif olan altı hastanın ikisinde selektif IgA eksikliği mevcut olup bu hastaların birinde DTG IgG pozitif, diğerinde ise EMA IgG pozitif ve histopatolojik bulguları lyak ile uyumlu olduğu için H tanısı aldı. Bu iki hastanın genetik sonuçlarına ulaşılamadı. DTG IgA'sı negatif olan bir hastanın dirençli karın ağrısı Şikayeti olup EMA IgA'sı negatif, HLA DQ2+, DQ8+ ve histopatolojik bulguları lyak ile uyumlu idi. Diğer üç hastanın EMA IgA'sı pozitif olup histopatolojik bulguları lyak ile uyumlu olduğu için lyak tanısı aldılar (Tablo 4.5).

Genetik sonucuna ulaşılabilen 34 hastanın hepsinde HLA DQ2 ve/veya HLA DQ8 pozitifliği. HLA DQ2 pozitifliği %73,5'ti.. Histopatolojik değerlendirmede en sık tespit edilen Marsh evresi %54,5 ile evre 3b idi. Marsh evre 2 tespit edilen beş hastanın üçünde DTG IgA, EMA IgA ve genetik pozitiflik mevcut olup ikisinde genetik ve DTG değerlerine ulaşılamadı ancak EMA pozitif ve klinik öykü çölyak ile uyumlu idi (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Hastaların tanı anında serolojik tahlillerinin, kemik mineral yoğunluklarının, çölyak genetiklerinin ve histolojik sınıflamalarının değerlendirilmesi

Özellikler	n (%)
<b>Doku transgutaminaz IgA (n=131)</b>	
Negatif	6 (4,6)
Pozitif	125 (95,4)
<b>Doku transgutaminaz IgG (n=84)</b>	
Negatif	41 (48,8)
Pozitif	43 (51,2)
<b>Endomisyum IgA (n=152)</b>	
Negatif	19 (12,5)
Pozitif	133 (87,5)
<b>Genetik (n=34)</b>	
DQ2+,DQ8+	7 (20,6)
DQ2+,DQ8-	18 (52,9)
DQ2-,DQ8+	9 (26,5)
<b>Marsh evrelemesi (n=176)</b>	
2	5 (2,8)
3a	35 (19,9)
3b	96 (54,5)
3c	40 (22,7)

Hastaların %16,5'inde tanı anında eşlik eden en az bir hastalık vardı. Tanı anında eşlik eden hastalık türlerinden ilk 3'ü %17,2 ile dispeptik yakınmalar, %13,7 ile alerjik rinit, %13,7 ile Turner sendromuydu (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Hastaların tanı anında eşlik eden hastalık varlığı ve hastalık türleri

	n (%)
<b>Tanı anında eşlik eden hastalık varlığı (n=176)</b>	
Yok	147 (83,5)
Var	29 (16,5)
<b>Eşlik eden hastalık türleri (n=29)*</b>	
Dispeptik hastalık ( <i>Helicobacter pylori</i> +/-)	5 (17,2)
Allerjik rinit	4 (13,7)
Turner sendromu	4 (13,7)
Selektif IgA eksikliği	2 (5,8)
Akut romatizmal ateş	2 (5,8)
Talasemi minor	2 (5,8)
Atrioventriküler septal defekt	1 (3,4)
Down sendromu	1 (3,4)
İmmün yetmezlik	1 (3,4)
Epilepsi	1 (3,4)
Karaciğer basit kisti	1 (3,4)
Robinow Sorauf sendromu	1 (3,4)
Astım	1 (3,4)
Diabetes insipitus	1 (3,4)
Tiroid nodülü	1 (3,4)
Faktör 7 eksikliği	1 (3,4)
Nörofibromatozis tip 1	1 (3,4)
Skolatik becerilerde karma tip bozukluk	1 (3,4)
Skolyoz	1 (3,4)

\*Bazı hastalarda birden fazla ek hastalık vardı.

Hastaların 63'üne tanı anında DEXA testi uygulanmıştı. DEXA z skoru hastaların %22,2'sinde -2 ve altındaydı (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Hastaların tanı anında DEXA z skor ortalaması ve sınıflaması

Özellikler	Ortalama±SS
<b>DEXA z skoru</b>	-1,22±1,14
	<b>n (%)</b>
<b>DEXA z skora göre osteoporoz sınıflaması (n=63)</b>	
>-1 normal	22 (34,9)
≥-1 <-2 osteopeni	27 (42,9)
≤-2 osteoporoz	14 (22,2)

Hastaların %79'unda tanı anında ekstraintestinal bulgu vardı. Ekstraintestinal bulgusu olan 139 hastanın %57,6'sında hematolojik hastalık, %43,9'unda endokrinolojik hastalık, 29,5'inde kas-iskelet hastalığı %12,9'unda hepatolojik hastalık, %4,3'ünde dermatolojik hastalık, %3,6'sında nöropsikiyatrik hastalık vardı. Kas-iskelet hastalığı oranı tanı anında DEXA z skoruna ulaşılabilen 63 hastada değerlendirilebilmiştir (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Hastalarda tanı anında ekstraintestinal bulgu varlığı ve bulguların dağılımı

<b>Tanı anında ekstraintestinal bulgu varlığı (n=176)</b>	<b>n (%)</b>
Yok	37 (21,0)
Var	139 (79,0)
<b>Ekstraintestinal bulguların dağılımı (n=139)</b>	<b>n (%)</b>
<b><i>Hematolojik hastalıklar (n=80)</i></b>	80 (57,6)
Demir eksikliği	48 (60,0)
Demir eksikliği anemisi	24 (30,0)
Demir eksikliği+B12 vitamini eksikliği	5 (6,3)
B12 vitamini eksikliği	1 (1,3)
Demir eksikliği anemisi+folik asit eksikliği	1 (1,3)
Trombositopeni+demir eksikliği	1 (1,3)
<b><i>Endokrinolojik hastalıklar (n=61)</i></b>	61 (43,9)
Boy kısalığı	24 (39,3)
Tip 1 diabetes mellitus	25 (41,0)
Otoimmün hipotroidi	4 (6,6)
Otoimmün hipotiroidi+boy kısalığı	3 (4,9)
Tip 1 diabetes mellitus+otoimmün hipotiroidi	2 (3,3)
Tip 1 diabetes mellitus+boy kısalığı	2 (3,3)
Otoimmün hipertiroidi+tip 1 diabetes mellitus	1 (1,6)
<b><i>Kas-iskelet hastalıkları (n=41)</i></b>	41 (29,5)
Osteoporoz	14 (34,1)
Osteopeni	27 (65,9)
<b><i>Hepatolojik hastalıklar (n=18)</i></b>	18 (12,9)
Karaciğer enzim yüksekliği	15 (83,3)
Hepatosteatoz	3 (16,7)
<b><i>Dermatolojik hastalıklar (n=6)</i></b>	6 (4,3)
Dermatit	3 (50,0)
Vitiligo	2 (33,3)
Alopesi	1 (16,7)
<b><i>Nöropsikiyatrik hastalıklar (n=5)</i></b>	5 (3,6)
Anksiyete bozukluğu	2 (40,0)
Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu	2 (40,0)
Migren	1 (20,0)

\*Bazı hastalarda birden fazla ekstraintestinal sistem tutulumu vardı.

Hastaların %6,3'ünde takipte ortaya çıkan hastalık vardı. Takipte ortaya çıkan hastalık türlerinde en sık görüleni %27,3 ile alerjik rinitti (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Hastaların takibinde ortaya çıkan hastalık varlığı ve ortaya çıkan hastalıkların dağılımı

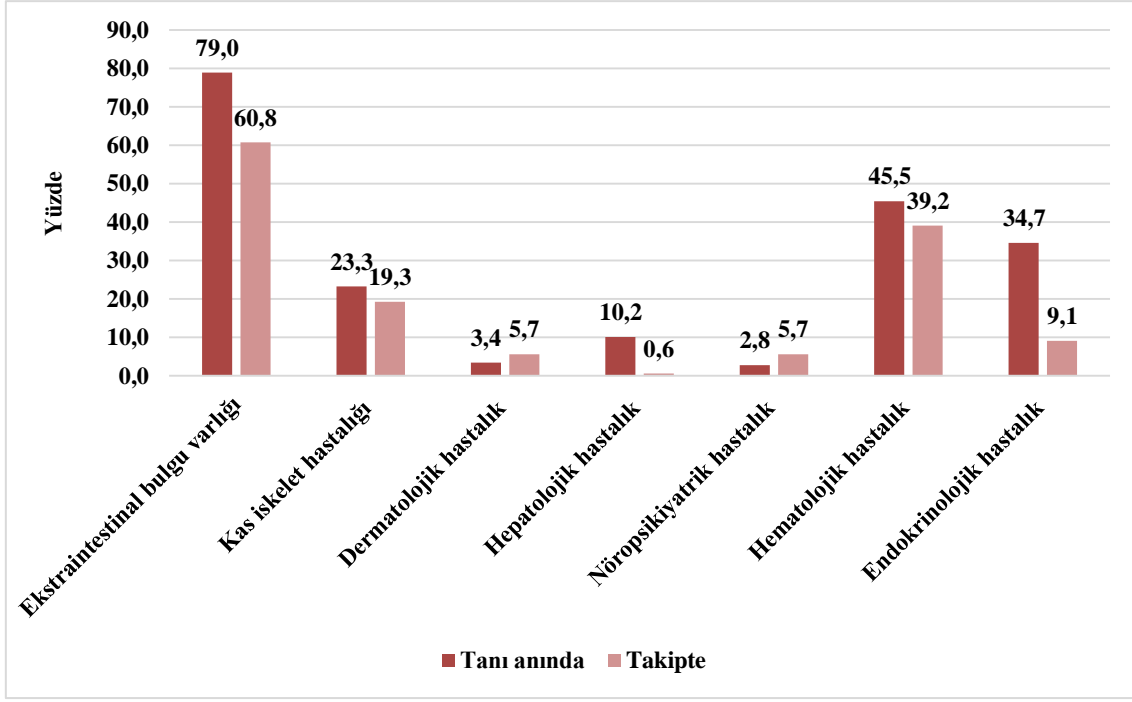
<b>Özellikler</b>	<b>n (%)</b>
<b>Takipte ortaya çıkan hastalık (n=176)</b>	
Yok	165 (93,8)
Var	11 (6,3)
<b>Takipte ortaya çıkan hastalık türü (n=11)</b>	
Allerjik rinit	3 (27,3)
Hipertrigliseridemi	1 (9,1)
Akut poststreptokoksik glomerulonefrit	1 (9,1)
Disleksi	1 (9,1)
Dispeptik hastalık	1 (9,1)
Kronik immün trombositopenik purpura	1 (9,1)
Pitriazis rubra pilaris	1 (9,1)
Tip 2 diabetes mellitus	1 (9,1)
Over torsiyonu	1 (9,1)

Hastaların %60,8'inde takipte ekstraintestinal bulgu geliştiği gözlemlendi. Takipte ekstraintestinal bulgu gelişen 107 hastanın %64,5'inde hematolojik hastalık, %31,8'inde kas-iskelet hastalığı, %15'inde endokrinolojik hastalık, %9,3'ünde dermatolojik hastalık, %9,3'ünde nöropsikiyatrik hastalık, %0,9'unda hepatolojik hastalık vardı (Tablo 4.10). Tanı anında ekstraintestinal bulgusu olmayan 37 hastanın %51,4'ünde (n=19) takipte ekstraintestinal bulgu ortaya çıktığı saptandı.

**Tablo 4.10.** Hastalarda takipte ekstraintestinal bulgu varlığı ve bulguların dağılımı

<b>Takipte ekstraintestinal bulgu varlığı (n=176)</b>	<b>n (%)</b>
Yok	69 (39,2)
Var	107 (60,8)
<b>Takipte ekstraintestinal bulgu dağılımı (n=107)</b>	<b>n (%)</b>
<b><i>Hematolojik hastalıklar (n=69)</i></b>	69 (64,5)
Demir eksikliği	54 (78,3)
Demir eksikliği anemisi	7 (10,1)
Demir eksikliği+B12 vitamini eksikliği	4 (5,8)
B12 vitamini eksikliği	3 (4,3)
Folik asit eksikliği	1 (1,4)
<b><i>Kas-iskelet hastalıkları (n=34)</i></b>	34 (31,8)
Osteoporoz	26 (76,5)
Osteopeni	7 (20,6)
Artralji	1 (2,9)
<b><i>Endokrinolojik hastalıklar (n=16)</i></b>	16 (15,0)
Otoimmün hipotiroidi	9 (56,3)
Tip 1 diabetes mellitus	4 (25,0)
Boy kısalığı	1 (6,3)
Otoimmün hipertiroidi	1 (6,3)
Tip 1 diabetes mellitus+boy kısalığı	1 (6,3)
<b><i>Dermatolojik hastalıklar (n=10)</i></b>	10 (9,3)
Dermatit	3 (30,0)
Alopesi	2 (20,0)
Dermatit+alopesi	2 (20,0)
Psöriazis	2 (20,0)
Morfea	1 (10,0)
<b><i>Nöropsikiyatrik hastalıklar (n=10)</i></b>	10 (9,3)
Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu	4 (40,0)
Anksiyete bozukluğu	2 (20,0)
Anksiyete bozukluğu+depresyon	1 (10,0)
Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu+anksiyete bozukluğu	1 (10,0)
Depresyon	1 (10,0)
Migren	1 (10,0)
<b><i>Hepatolojik hastalık (n=1)</i></b>	1 (0,9)
Hepatosteatoz	1 (0,9)

\*Bazı hastalarda birden fazla ekstraintestinal sistem tutulumu vardı.



**Şekil 4.1.** Tüm çölyaklı hastalarda tanı anında ve takipteki ekstraintestinal sistem bulgularının dağılımı

Kız hastaların %79'unda, erkeklerin ise %78,8'inde tanı anında ekstraintestinal bulgu vardı. Cinsiyet ile tanı anında ekstraintestinal bulgu varlığı arasında fark yoktu ( $p=0,978$ ). Kız hastaların %63,7'sine, erkeklerin ise %53,8'inde takipte ortaya çıkan ekstraintestinal bulgu vardı. Cinsiyet ile takipte ekstraintestinal bulgu varlığı arasında fark yoktu ( $p=0,221$ ) (Tablo 4.11).



**Tablo 4.11.** Hastaların cinsiyetleri ile tanı ve takipteki ekstraintestinal bulguların karşılaştırılması

Özellikler	Cinsiyet		p*
	Kız n(%)	Erkek n (%)	
<b>Tanıda ekstraintestinal bulgu</b>			
Yok	26 (21,0)	11 (21,2)	0,978
Var	98 (79,0)	41 (78,8)	-
<b>Kas-iskelet hastalığı</b>			
Yok	12 (28,6)	8 (42,1)	0,297
Var	30 (71,4)	11 (57,9)	-
<b>Dermatolojik hastalık</b>			
Yok	94 (95,9)	39 (95,1)	0,573
Var	4 (4,1)	2 (4,9)	-
<b>Hepatolojik hastalık</b>			
Yok	82 (83,7)	39 (95,1)	0,067
Var	16 (16,3)	2 (4,9)	-
<b>Nöropsikiyatrik hastalık</b>			
Yok	95 (96,9)	39 (95,1)	0,463
Var	3 (3,1)	2 (4,9)	-
<b>Hematolojik hastalık</b>			
Yok	42 (42,9)	17 (41,5)	0,879
Var	56 (57,1)	24 (58,5)	-
<b>Endokrinolojik hastalık</b>			
Yok	51 (52,0)	27 (65,9)	0,135
Var	47 (48,0)	14 (34,1)	-
<b>Takipte ekstraintestinal bulgu</b>			
Yok	45 (36,3)	24 (46,2)	0,221
Var	79 (63,7)	28 (53,8)	-
<b>Kas-iskelet hastalığı</b>			
Yok	56 (70,9)	17 (60,7)	0,321
Var	23 (29,1)	11 (39,3)	-
<b>Dermatolojik hastalık</b>			
Yok	69 (87,3)	28 (100,0)	-
Var	10 (12,7)	-	-
<b>Hepatolojik hastalık</b>			
Yok	79 (100,0)	27 (96,4)	-
Var	-	1 (3,6)	-
<b>Nöropsikiyatrik hastalık</b>			
Yok	71 (89,9)	26 (92,9)	0,486
Var	8 (10,1)	2 (7,1)	-
<b>Hematolojik hastalık</b>			
Yok	24 (30,4)	14 (50,0)	0,062
Var	55 (69,6)	14 (50,0)	-
<b>Endokrinolojik hastalık</b>			
Yok	65 (82,3)	26 (92,9)	0,148
Var	14 (17,7)	2 (7,1)	-

\*Ki-kare testi

Hastaların %42'sinin diyeteye tam uyduğu, %43,2'sinin kısmi uyum gösterdiği, %14,8'inin diyeteye uymadığı saptandı (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12.** Hastaların diyeteye uyumlarının dağılımı

Özellikler	Tüm hastalar, n (%)
<b>Diyete uyum</b>	
Tam uyum	74 (42,0)
Kısmi uyum	76 (43,2)
Uyumsuz	26 (14,8)

Diyete tam uyan hastaların yaş ortancası 112,5 ay, kısmi uyumlu olan hastaların yaş ortancası 111,5 ay, diyeteye uyumsuz olanların yaş ortancası 101,5 aydı. Hastaların diyeteye uyumları ile yaşları arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,883$ ) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** Hastaların diyeteye uyumu ile yaşının karşılaştırılması

Özellikler	Yaş (ay)		p*
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)		
<b>Diyete uyum</b>			
Tam uyum	112,50 (77,00-147,50)		
Kısmi uyum	111,50 (68,00-151,25)		0,883
Uyumsuz	101,50 (83,50-138,50)		

\*Kruskall-Wallis H testi

Hastaların %27,53'ünde ( $n=19$ ) takipte hematolojik bulgular düzelip sonra yeniden hematolojik bulgu gelişmişti. Hematolojik bulgusu düzelip tekrarlayanların ( $n=19$ ) %21,1'inin diyeteye tam uyduğu, %42,1'inin diyeteye kısmi uyum gösterdiği ve %36,8'inin diyeteye uymadığı saptandı. Hematolojik hastalığın düzelip tekrarlaması ile diyeteye uyum arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,096$ ) (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14.** Hematolojik bulgunun düzelip tekrarlama durumu ile diyeteye uyumun karşılaştırılması

Özellikler	Hematolojik bulgu düzelip tekrarladı mı?		p*
	Hayır (n=50)	Evet (n=19)	
	n (%)	n (%)	
<b>Diyete uyum</b>			
Tam uyum	18 (36,0)	4 (21,1)	
Kısmi uyum	25 (50,0)	8 (42,1)	0,096
Uyumsuz	7 (14,0)	7 (36,8)	

\*Ki-kare testi

Diyete uyum ile takipte ekstraintestinal bulgu ortaya çıkması arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; diyete tam uyanların %50'sinde, kısmi uyumlu olanların %73,7'sinde, uyumsuz olanların ise %53,8'inde takipte ekstraintestinal bulgu olduğu saptandı. Diyete kısmi uyumlu olanların takipte ekstraintestinal bulgu bulunma oranı daha yüksekti ( $p=0,009$ ). Diyete uyum ile takipte kas-iskelet, hematolojik ve endokrinolojik hastalık varlığı arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15.** Hastaların diyete uyumu ile takipte ortaya çıkan ekstraintestinal bulguların karşılaştırılması

Özellikler	Diyete uyum			p*
	Tam uyum n (%)	Kısmi uyum n (%)	Uyumsuz n (%)	
<b>Takipte ekstraintestinal bulgu</b>				
Yok	37 (50,0)	20 (26,3)	12 (46,2)	<b>0,009</b>
Var	37 (50,0)	56 (73,7)	14 (53,8)	
<b>Kas-iskelet hastalığı</b>				
Yok	27 (73,0)	37 (66,1)	9 (64,3)	0,739
Var	10 (27,0)	19 (33,9)	5 (35,7)	
<b>Dermatolojik hastalık</b>				
Yok	33 (89,2)	52 (92,9)	12 (85,7)	-
Var	4 (10,8)	4 (7,1)	2 (14,3)	
<b>Hepatolojik hastalık</b>				
Yok	37 (100,0)	55 (98,2)	14 (100,0)	-
Var	-	1 (1,8)	-	
<b>Nöropsikiyatrik hastalık</b>				
Yok	34 (91,9)	51 (91,1)	12 (85,7)	-
Var	3 (8,1)	5 (8,9)	2 (14,3)	
<b>Hematolojik hastalık</b>				
Yok	14 (37,8)	23 (41,1)	1 (7,1)	0,056
Var	23 (62,2)	33 (58,9)	13 (92,9)	
<b>Endokrinolojik hastalık</b>				
Yok	32 (86,5)	46 (82,1)	13 (92,9)	0,576
Var	5 (13,5)	10 (17,9)	1 (7,1)	

\*Ki-kare testi

Hastaların DTG IgA sonucuna göre tanı ve takipte ortaya çıkan ekstraintestinal bulguların dağılımı Tablo 4.16'da gösterildi. DTG IgA düzeyi ile tanı anındaki ekstraintestinal bulgular karşılaştırıldığında; DTG IgA testi negatif olanların %83,3'ünde, 20-199 IU/L arasında olanların %71'inde, 200-299 IU/L arasında olanların %83,1'inde, 300 IU/L ve üstünde olanların %82,8'inde tanı anında ekstraintestinal bulgu vardı. DTG IgA sonucu ile tanı anında ekstraintestinal bulgu varlığı arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,541$ ). DTG IgA sonucu ile tanı anında hematolojik ve endokrinolojik hastalık varlığı arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla  $p=0,936$ ;  $p=0,409$ ). DTG IgA düzeyi ile takipteki ekstraintestinal bulgular karşılaştırıldığında ise; DTG IgA negatif olanların %83,3'ünde, 20-199 IU/L arasında olanların %41,9'unda, 200-299 IU/L arasında olanların %67,7'sinde, 300 IU/L ve üstünde olanların %51,7'sinde takipte ekstraintestinal bulgu vardı. DTG IgA sonucu ile takipte ekstraintestinal bulgu varlığı arasında fark vardı. DTG IgA sonucu negatif olanların takipte ekstraintestinal bulgu çıkma oranı daha yüksekti (Tablo 4.16).

**Tablo 4.16.** Hastaların doku transglutaminaz IgA sonucu ile tanı ve takipte ortaya çıkan ekstraintestinal bulguların karşılaştırılması

Özellikler	Doku transglutaminaz IgA				P*
	Negatif	Pozitif (20-199)	Pozitif (200-299)	Pozitif (>300)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Tamda ekstraintestinal bulgu</b>					
Yok	1 (16,7)	9 (29,0)	11 (16,9)	5 (17,2)	0,541
Var	5 (83,3)	22 (71,0)	54 (83,1)	24 (82,8)	
<b>Kas-iskelet hastalığı</b>					
Yok	2 (66,7)	4 (36,4)	7 (25,0)	6 (50,0)	-
Var	1 (33,3)	7 (63,6)	21 (75,0)	6 (50,0)	
<b>Dermatolojik hastalık</b>					
Yok	5 (100,0)	19 (86,4)	52 (96,3)	23 (95,8)	-
Var	-	3 (13,6)	2 (3,7)	1 (4,2)	
<b>Hepatolojik hastalık</b>					
Yok	4 (80,0)	20 (90,9)	46 (85,2)	23 (95,8)	-
Var	1 (20,0)	2 (9,1)	8 (14,8)	1 (4,2)	
<b>Nöropsikiyatrik hastalık</b>					
Yok	5 (100,0)	22 (100,0)	53 (98,1)	23 (95,8)	-
Var	-	-	1 (1,9)	1 (4,2)	
<b>Hematolojik hastalık</b>					
Yok	2 (40,0)	10 (45,5)	23 (42,6)	12 (50,0)	0,936
Var	3 (60,0)	12 (54,5)	31 (57,4)	12 (50,0)	
<b>Endokrinolojik hastalık</b>					
Yok	2 (40,0)	10 (45,5)	34 (63,0)	12 (50,0)	0,409
Var	3 (60,0)	12 (54,5)	20 (37,0)	12 (50,0)	
<b>Takipte ekstraintestinal bulgu</b>					
Yok	1 (16,7)	18 (58,1)	21 (32,3)	14 (48,3)	<b>0,049</b>
Var	5 (83,3)	13 (41,9)	44 (67,7)	15 (51,7)	
<b>Kas-iskelet hastalığı</b>					
Yok	4 (80,0)	11 (84,6)	27 (61,4)	12 (80,0)	-
Var	1 (20,0)	2 (15,4)	17 (38,6)	3 (20,0)	
<b>Dermatolojik hastalık</b>					
Yok	4 (80,0)	13 (100,0)	38 (86,4)	15 (100,0)	-
Var	1 (20,0)	-	6 (13,6)	-	
<b>Hepatolojik hastalık</b>					
Yok	5 (100,0)	13 (100,0)	44 (100,0)	15(100,0)	-
<b>Nöropsikiyatrik hastalık</b>					
Yok	4 (80,0)	13 (100,0)	39 (88,6)	14 (93,3)	-
Var	1 (20,0)	-	5 (11,4)	1 (6,7)	-
<b>Hematolojik hastalık</b>					
Yok	2 (40,0)	4 (30,8)	14 (31,8)	7 (46,7)	-
Var	3 (60,0)	9 (69,2)	30 (68,2)	8 (53,3)	-
<b>Endokrinolojik hastalık</b>					
Yok	4 (80,0)	11 (84,6)	37 (84,1)	15 (100,0)	-
Var	1 (20,0)	2 (15,4)	7 (15,9)	-	-

\*Ki-kare testi

Hastaların EMA IgA sonucuna göre tanı ve takipte ortaya çıkan ekstraintestinal bulguların dağılımı Tablo 4.17’de gösterildi. EMA IgA’sı negatif olanların %89,5’inde, borderline olanların %73,8’inde, 1 pozitif olanların %82,1’inde, 2 pozitif olanların %82,4’ünde, 3 pozitif olanların %66,7’sinde tanı anında ekstraintestinal bulgu vardı. EMA IgA sonucu ile tanı anında ekstraintestinal bulgu varlığı arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,464$ ). EMA IgA sonucu ile tanı anında hematolojik ve endokrinolojik hastalık varlığı arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla  $p=0,127$ ;  $p=0,488$ ). EMA IgA düzeyi ile takipte ekstraintestinal bulgu varlığı karşılaştırıldığında; EMA IgA’sı negatif olanların %68,4’ünde, borderline olanların %59,5’inde, 1 pozitif olanların %64,3’ünde, 2 pozitif olanların %64,7’sinde, 3 pozitif olanların %83,3’ünde takipte ekstraintestinal bulgu vardı. EMA IgA sonucu ile takipte ekstraintestinal bulgu varlığı arasında fark yoktu ( $p=0,656$ ). EMA IgA sonucu ile takipte kas-iskelet hastalığı görülme açısından fark vardı ( $p=0,029$ ). Fark EMA IgA’sı borderline olanlarda kas-iskelet hastalığı görülme oranının daha yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı. EMA IgA sonucu ile takipte hematolojik hastalık varlığı arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.17.** Hastaların endomisyum antikor IgA sonucu ile tanı ve takipte ortaya çıkan ekstraintestinal bulguların karşılaştırılması

Özellikler	Endomisyum antikor IgA					p*
	Negatif	Borderline	1	2	3	
	n (%)	n (%)	Pozitif n (%)	Pozitif n (%)	Pozitif n (%)	
<b>Tanıda ekstraintestinal bulgu</b>						
Yok	2 (10,5)	11 (26,2)	5 (17,9)	9 (17,6)	4 (33,3)	0,464
Var	17 (89,5)	31 (73,8)	23 (82,1)	42 (82,4)	8 (66,7)	
<b>Kas-iskelet hastalığı</b>						
Yok	-	7 (58,3)	6 (37,5)	5 (29,4)	-	-
Var	6 (100,0)	5 (41,7)	10 (62,5)	12 (70,6)	2(100,0)	
<b>Dermatolojik hastalık</b>						
Yok	16 (94,1)	29 (93,5)	22 (95,7)	42(100,0)	8(100,0)	-
Var	1 (5,9)	2 (6,5)	1 (4,3)	-	-	
<b>Hepatolojik hastalık</b>						
Yok	17(100,0)	29 (93,5)	20 (87,0)	33 (78,6)	6 (75,0)	-
Var	-	2 (6,5)	3 (13,0)	9 (21,4)	2 (25,0)	
<b>Nöropsikiyatrik hastalık</b>						
Yok	16 (94,1)	30 (96,8)	22 (95,7)	40 (95,2)	8 (100,0)	-
Var	1 (5,9)	1 (3,2)	1 (4,3)	2 (4,8)	-	
<b>Hematolojik hastalık</b>						
Yok	6 (35,3)	13 (41,9)	14 (60,9)	15 (35,7)	1 (12,5)	0,127
Var	11 (64,7)	18 (58,1)	9 (39,1)	27 (64,3)	7 (87,5)	
<b>Endokrinolojik hastalık</b>						
Yok	10 (58,8)	14 (45,2)	11 (47,8)	27 (64,3)	5 (62,5)	0,488
Var	7 (41,2)	17 (54,8)	12 (52,2)	15 (35,7)	3 (37,5)	
<b>Takipte ekstraintestinal bulgu</b>						
Yok	6 (31,6)	17 (40,5)	10 (35,7)	18 (35,3)	2 (16,7)	0,656
Var	13 (68,4)	25 (59,5)	18 (64,3)	33 (64,7)	10(83,3)	
<b>Kas-iskelet hastalığı</b>						
Yok	10 (76,9)	18 (72,0)	16 (88,9)	16 (48,5)	8 (80,0)	<b>0,029</b>
Var	3 (23,1)	7 (28,0)	2 (11,1)	17 (51,5)	2 (20,0)	
<b>Dermatolojik hastalık</b>						
Yok	11 (84,6)	22 (88,0)	18(100,0)	28 (84,8)	10(100,0)	-
Var	2 (15,4)	3 (12,0)	-	5 (15,2)	-	
<b>Nöropsikiyatrik hastalık</b>						
Yok	10 (76,9)	25 (100,0)	17 (94,4)	28 (84,8)	9 (90,0)	-
Var	3 (23,1)	-	1 (5,6)	5 (15,2)	1 (10,0)	
<b>Hematolojik hastalık</b>						
Yok	2 (15,4)	10 (40,0)	9 (50,0)	11 (33,3)	3 (30,0)	0,357
Var	11 (84,6)	15 (60,0)	9 (50,0)	22 (66,7)	7 (70,0)	
<b>Endokrinolojik hastalık</b>						
Yok	13(100)	22 (88,0)	14(77,8)	25 (75,8)	9 (90,0)	-
Var	-	3 (12,0)	4(22,2)	8 (24,2)	1 (10,0)	

\*Ki-kare testi

Tarama ile tanı konulan hastaların %60'ı, sadece GİS semptomları ile başvuran hastaların %56,6'sı, sadece ekstraintestinal semptomlarla başvuran hastaların ise %50'si Marsh evre 3b idi. Hastaların tanı şekli ile Marsh evrelemesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,606$ ) (Tablo 4.18).

**Tablo 4.18.** Hastaların tanı şekli ile Marsh evrelemesinin karşılaştırılması

Marsh evrelemesi	Tanı şekli			p*
	Tarama (n=40)	Sadece gastrointestinal semptomlar (n=53)	Sadece ekstraintestinal semptomlar (n=60)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
2	1 (2,5)	2 (3,8)	1 (1,7)	0,606
3a	10 (25,0)	8 (5,1)	13 (31,7)	
3b	24 (60,0)	30 (56,6)	30 (50,0)	
3c	5 (12,5)	13 (24,5)	16 (26,7)	

\*Fisher Exact test

Tanı anında ekstraintestinal bulgu varlığı ile Marsh evrelemesi arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,692$ ) (Tablo 4.19).

**Tablo 4.19.** Tanı anında ekstraintestinal bulgu varlığı ile Marsh evrelemesinin karşılaştırılması

Marsh evrelemesi	Tanı anında ekstraintestinal bulgu varlığı		p*
	Yok (n=37)	Var (n=139)	
2	2 (5,4)	3 (2,2)	0,692
3a	8 (21,6)	27 (19,4)	
3b	20 (54,1)	76 (54,7)	
3c	7 (18,9)	33 (23,7)	

\*Ki-kare testi

Hastaların Marsh evrelemesi ile tanı ve takipte ortaya çıkan ekstraintestinal bulguların karşılaştırılması Tablo 4.20'de verildi. Hastaların Marsh evrelemesi ile tanı anında ekstraintestinal bulgu varlığı arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,692$ ). Hastaların Marsh evrelemesi ile takipte ekstraintestinal bulgu görülmesi arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,173$ ).



**Tablo 4.20.** Hastaların Marsh evrelemesi ile tanı ve takipte ortaya çıkan ekstraintestinal bulguların karşılaştırılması

Özellikler	Marsh evrelemesi				p*
	2	3a	3b	3c	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Tanıda ekstraintestinal bulgu</b>					
Yok	2 (40,0)	8 (22,9)	20 (20,8)	7 (17,5)	0,692
Var	3 (60,0)	27 (77,1)	76 (79,2)	33 (82,5)	
<b>Kas-iskelet hastalığı</b>					
Yok	1 (100,0)	5 (45,5)	13 (38,2)	3 (17,6)	-
Var	-	6 (54,5)	21 (61,8)	14 (82,4)	
<b>Dermatolojik hastalık</b>					
Yok	3 (100,0)	26 (96,3)	72 (94,7)	32 (97,0)	-
Var	-	1 (3,7)	4 (5,3)	1 (3,0)	
<b>Hepatolojik hastalık</b>					
Yok	2 (66,7)	23 (85,2)	70 (92,1)	26 (78,8)	-
Var	1 (33,3)	4 (14,8)	6 (7,9)	7 (21,2)	
<b>Nöropsikiyatrik hastalık</b>					
Yok	3 (100,0)	27 (100,0)	75 (98,7)	29 (87,9)	-
Var	-	-	1 (1,3)	4 (12,1)	
<b>Hematolojik hastalık</b>					
Yok	-	13 (48,1)	33 (43,4)	13 (39,4)	-
Var	3 (100,0)	14 (51,9)	43 (56,6)	20 (60,6)	
<b>Endokrinolojik hastalık</b>					
Yok	2 (66,7)	12 (44,4)	45 (59,2)	19 (57,6)	0,582
Var	1 (33,3)	15 (55,6)	31 (40,8)	14 (42,4)	
<b>Takipte ekstraintestinal bulgu</b>					
Yok	1 (20,0)	19 (54,3)	36 (32,5)	13 (32,5)	0,173
Var	4 (40,0)	16 (45,7)	60 (62,5)	27 (67,5)	
<b>Kas-iskelet hastalığı</b>					
Yok	1 (25,0)	8 (50,0)	45 (75,0)	19 (70,4)	0,065
Var	3 (75,0)	8 (50,0)	15 (25,0)	8 (29,6)	
<b>Dermatolojik hastalık</b>					
Yok	4 (100,0)	14 (87,5)	54 (90,0)	25 (92,6)	-
Var	-	2 (12,5)	6 (10,0)	2 (7,4)	
<b>Nöropsikiyatrik hastalık</b>					
Yok	4 (100,0)	12 (75,0)	58 (96,7)	23 (85,2)	-
Var	-	4 (25,0)	2 (3,3)	4 (14,8)	
<b>Hematolojik hastalık</b>					
Yok	-	5 (31,3)	22 (36,7)	11 (40,7)	-
Var	4 (100,0)	11 (68,8)	38 (63,3)	16 (59,3)	
<b>Endokrinolojik hastalık</b>					
Yok	4 (100,0)	13 (81,3)	50 (83,3)	24 (88,9)	-
Var	-	3 (18,8)	10 (16,7)	3 (11,1)	
<b>Hepatolojik hastalık</b>					
Yok	4 (100,0)	16(100,0)	60(100,0)	26(96,3)	-
Var	-	-	-	1(3,7)	

\*Ki-kare testi

Çölyak sınıfı sessiz ve atipik olanlarda tanıda ekstraintestinal bulgu varlığı arasında fark yoktu ( $p=0,113$ ). Atipik çölyak olanlarda tanıda hematolojik hastalık, sessiz çölyak olanlarda tanıda endokrinolojik hastalık görülme oranı daha yüksekti (sırasıyla  $p=0,002$ ;  $p<0,001$ ). Sessiz çölyak hastalarının %42,5'inde, atipik çölyak hastalarının %65,2'sinde takipte ekstraintestinal bulgu vardı. Atipik çölyak hastalarının takibinde ekstraintestinal bulgu görülme oranı daha yüksekti ( $p=0,01$ ). Atipik çölyaklılarda takipte kas-iskelet hastalığı görülme oranı daha yüksekti ( $p=0,021$ ) (Tablo 4.21).

**Tablo 4.21.** Hastaların çölyak sınıfı ile tanı ve takipte ortaya çıkan ekstraintestinal bulguların karşılaştırılması

Özellikler	Çölyak sınıfı		p*
	Sessiz n (%)	Atipik n (%)	
<b>Tamda ekstraintestinal bulgu</b>			
Yok	5 (12,5)	32 (24,3)	0,113
Var	35 (87,5)	100 (75,7)	
<b>Kas-iskelet hastalığı</b>			
Yok	6 (54,5)	13 (26,5)	0,077
Var	5 (45,5)	36 (73,5)	
<b>Dermatolojik hastalık</b>			
Yok	33 (100,0)	96 (94,1)	-
Var	-	6 (5,9)	
<b>Hepatolojik hastalık</b>			
Yok	31 (93,9)	87 (85,3)	0,159
Var	2 (6,1)	15 (14,7)	
<b>Nöropsikiyatrik hastalık</b>			
Yok	33 (100,0)	97 (95,1)	-
Var	-	5 (4,9)	
<b>Hematolojik hastalık</b>			
Yok	22 (66,7)	36 (35,3)	<b>0,002</b>
Var	11 (33,3)	66 (64,7)	
<b>Endokrinolojik hastalık</b>			
Yok	4 (12,1)	72 (70,6)	<b>&lt;0,001</b>
Var	29 (87,9)	30 (29,4)	
<b>Takipte ekstraintestinal bulgu</b>			
Yok	23 (57,5)	46 (34,8)	<b>0,01</b>
Var	17 (42,5)	86 (65,2)	
<b>Kas-iskelet hastalığı</b>			
Yok	14 (93,3)	57 (64,8)	<b>0,021</b>
Var	1 (6,7)	31 (35,2)	
<b>Dermatolojik hastalık</b>			
Yok	15 (100,0)	79 (89,8)	-
Var	-	9 (10,2)	
<b>Hepatolojik hastalık</b>			
Yok	15 (100,0)	87 (98,9)	-
Var	-	1 (1,1)	
<b>Nöropsikiyatrik hastalık</b>			
Yok	13 (86,7)	80 (90,9)	0,608
Var	2 (13,3)	8 (9,1)	
<b>Hematolojik hastalık</b>			
Yok	5 (33,3)	31 (35,2)	0,887
Var	10 (66,7)	57 (64,8)	
<b>Endokrinolojik hastalık</b>			
Yok	15 (100,0)	72 (81,8)	-
Var	-	16 (18,2)	

\*Ki-kare testi

Hastaların 34'ünün genetik sonucu mevcuttu ve DQ2-DQ8- olan hasta yoktu. Genetik sonucu DQ2+DQ8- olanların tanıda %72,2'sinde, takipte %50'sinde ekstraintestinal bulgu olduğu saptandı (Tablo 4.22).

**Tablo 4.22.** Genetik sonucuna göre tanı ve takipte ortaya çıkan ekstraintestinal bulguların dağılımı

Özellikler	Genetik sonucu		
	DQ2+DQ8+	DQ2+DQ8-	DQ2-DQ8+
	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Tanıda ekstraintestinal bulgu</b>			
Yok	2 (28,6)	5 (27,8)	4 (44,4)
Var	5 (71,4)	13 (72,2)	5 (55,6)
<b>Kas-iskelet hastalığı</b>			
Yok	-	2 (33,3)	1 (50,0)
Var	1 (100,0)	4 (66,7)	1 (50,0)
<b>Dermatolojik hastalık</b>			
Yok	5 (100,0)	11 (84,6)	5 (100,0)
Var	-	2 (15,4)	-
<b>Hepatolojik hastalık</b>			
Yok	5 (100,0)	13 (100,0)	5 (100,0)
<b>Nöropsikiyatrik hastalık</b>			
Yok	5 (100,0)	13 (100,0)	5 (100,0)
<b>Hematolojik hastalık</b>			
Yok	3 (60,0)	7 (53,8)	1 (20,0)
Var	2 (40,0)	6 (46,2)	4 (80,0)
<b>Endokrinolojik hastalık</b>			
Yok	1 (20,0)	7 (53,8)	5 (100,0)
Var	4 (80,0)	6 (46,2)	-
<b>Takipte ekstraintestinal bulgu</b>			
Yok	3 (42,9)	9 (50,0)	6 (66,7)
Var	4 (57,1)	9 (50,0)	3 (33,3)
<b>Kas-iskelet hastalığı</b>			
Yok	3 (75,0)	6 (66,7)	3 (100,0)
Var	1 (25,0)	3 (33,3)	-
<b>Dermatolojik hastalık</b>			
Yok	4 (100,0)	9 (100,0)	3 (100,0)
<b>Hepatolojik hastalık</b>			
Yok	4 (100,0)	9 (100,0)	3 (100,0)
<b>Nöropsikiyatrik hastalık</b>			
Yok	3 (75,0)	8 (88,9)	3 (100,0)
Var	1 (25,0)	1 (11,1)	-
<b>Hematolojik hastalık</b>			
Yok	-	3 (33,3)	1 (33,3)
Var	4 (100,0)	6 (66,7)	2 (66,7)
<b>Endokrinolojik hastalık</b>			
Yok	4 (100,0)	8 (88,9)	3 (100,0)
Var	-	1 (11,1)	-

## 5. TARTIŞMA

ÇH, genetik duyarlı bireylerde gluten alımı ile tetiklenen ince bağırsağın kronik inflamasyonu sonucu malabsorbsiyon bulguları ve immün mekanizmalar ile GİS ve ekstraintestinal semptomlar görülebilen kronik bir hastalıktır (Wessels ve ark. 2022). Dünya genelinde ÇH sıklığı kadınlarda erkeklerden 1,5 kat fazladır (Sahin 2021). Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde kız olgular çoğunlukta ve kız/erkek oranı 2,3'tü.

ÇH'de tanı yaşının, son yıllarda yapılmış birçok çalışmada giderek arttığı bildirilmektedir. Türkiye'nin güneydoğusunda 6 ay ile 18 yıl arasında 509 hastanın dahil edildiği bir çalışmada yaş ortalaması 129,4 ay olarak bulunmuştur (Yavuz ve ark. 2022). Çölyaklı çocukların değerlendirildiği başka bir çalışmada yaş ortancası 111,6 ay olarak tespit edilmiştir (Tanpowpong ve ark. 2012). Çalışmamızda da yaş ortancası benzer şekilde 109,5 aydı. ÇH'nin tanı alma yaşının artmasının nedeninin, öncesinde malabsorbsiyon bulgularıyla akla gelen ÇH'nin son yıllarda atipik GİS bulgularının ve ekstraintestinal bulguların farkındalığının artmasıyla daha sık akla gelmesi olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca asemptomatik olmasına rağmen tarama gereksinimi olan popülasyonla ilgili farkındalık artışı da buna katkıda bulunmaktadır.

Yapılan bir çalışmada çölyaklı çocukların beslenme durumları değerlendirilmiş olup hastaların yaklaşık %45'inde orta derecede malnütrisyon, %3'ünde ağır malnütrisyon tespit edilmiştir (Elramli ve ark. 2023). Başka bir çalışmada ise çölyaklı çocuklarda aşırı kiloluluk sıklığı %8,8 ile %20,8 arasında iken obezite sıklığı %0 ile %6 arasındadır (Diamanti ve ark. 2014). Bizim çalışmamızda tanı anı boy, kilo değerlerine ulaşılabilen hastaların %24'ü hafif malnütre, %9,5'i orta derece malnütre, %3,4'ü ağır malnütre olarak tespit edildi. Literatür ile uyumlu bir biçimde aşırı kilolu hastaların oranı %12 iken obez hasta yoktu. Malnütrisyon oranlarımızın literatürde daha önce bildirilenden düşük olmasının, daha önce yapılan çalışmalarda tarama ile tanı alan hastaların oranı bildirilmemiş olsa da, çalışma popülasyonumuzdaki tarama ile tanı almış hasta sayısının fazla olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Kilo alamama ESPGHAN 2020 kılavuzuna göre yaygın semptom olarak tanımlanmış olup bizim çalışmamızda da en sık görülen semptom kilo alamamayıdı

(Husby ve ark. 2020). Yapılan bir çalışmada 2000 ile 2010 yılları arasında 411 çölyaklı hastanın tanı anında en sık başvuru şikayetleri %60 karın ağrısı ile %43 kilo alamama idi ve hastaların %20'sinin diğer ekstraintestinal bulguları (halsizlik, boy kısalığı, Fe eksikliği, karaciğer enzim yüksekliği) mevcuttu ve %12'si asemptomatikti (Tanpowpong ve ark. 2012). Çalışmamızda yapılan bu çalışmadan farklı olarak %31,8 kilo alamama ve %30 karın ağrısı en sık iki başvuru şikayeti idi. Yapılan çalışmadan farklı olarak çalışmamızda daha fazla oranda (%22,7) asemptomatik hasta mevcuttu ve %24,5 oranı ile diğer ekstraintestinal bulgular benzer orandaydı. Serolojik imkanların artması, hekimler arasında artan farkındalık ve risk altındaki grup taramalarıyla ÇH gün geçtikçe daha da iyi tanınmakta ve daha çok hastaya tanı konabilmektedir (Kivelä ve ark. 2015). Gastrointestinal sistem şikayetlerin daha az oranda olup asemptomatik hastaların daha fazla oranda saptanmış olması, hastaların tarama programı yoluyla daha erken tanı aldığını ve merkezimizde çölyak ile ilişkili yüksek riskli özel popülasyonun iyi tanınıp tarandığını göstermektedir.

Yapılan bir çalışmada, 3171 çölyaklı hastanın %66,8'inde başvuru anında GİS şikayetleri mevcuttu (Bianchi ve ark. 2024). Bu çalışmada en sık GİS şikayeti %32,3 ile karın ağrısı, en sık ekstraintestinal şikayet %30,7 kilo alamama olup çalışmamızdaki en sık GİS ve ekstraintestinal şikayetler ile benzerdi. Yapılan bir diğer çalışmada 2002 ile 2014 yılları arasında ise hastaların ekstraintestinal şikayet ile başvuru oranı %60 olarak bulunmuştur (Jericho ve ark. 2017). Türkiye'de yapılan bir çalışmada çölyaklı çocukların %40,8'i GİS şikayetleriyle, %43'ü ekstraintestinal şikayetleriyle ve %16,2'si hem GİS hem ekstraintestinal şikayetlerle başvurmuştur (Bayrak ve ark. 2020). Bizim çalışmamızda tanı anında yalnız GİS şikayetleri olan %30,1, yalnız ekstraintestinal şikayetleri olan %34,1, GİS ve ekstraintestinal şikayetlerin birlikte olduğu %13,1 oranında hasta tespit edildi. Geçmiş dönemlerde GİS şikayetleri ile tanı alan hastalar çoğunlukta olsa da çölyak ile ilgili toplum ve sağlık profesyonellerinin farkındalığı artıp ekstraintestinal bulgular daha iyi tanındıkça ekstraintestinal şikayetlerle tanı alma oranı artmaktadır. Bizim çalışmamızda da tanı anında ekstraintestinal ve GİS şikayetleri varlığı benzer oranda idi.

Beş yüz on dokuz çölyaklı hastanın değerlendirildiği bir çalışmada klasik GİS bulguları olan hasta yüzdelerinin zaman içinde azaldığı ve atipik veya asemptomatik sunumu olan hasta yüzdelerinin 1990'lardan sonra arttığı gözlemlendi (Kivelä ve ark. 2015). Türkiye'de 2009 yılında yapılan bir çalışmada çölyak hastalarının %60,6'sı tipik,

%37,6'sı atipik, %2'si asemptomatik idi (Kuloğlu ve ark. 2009). Çalışmamızda hastaların %2,3'ü malabsorbsiyon ilişkili büyüme gelişme geriliği, kronik ishal ve yağlı dışkılama gibi tipik GİS bulgularının olduğu tipik H ile, %75'i dispeptik bulgular, kabızlık, kusma, karın ağrısı gibi atipik GİS bulguları ve ekstraintestinal bulguların görüldüğu atipik H ile, %22,7'si sessiz H ile başvurmuştu. Atipik semptomların klasik semptomlardan önemli ölçüde daha sık olabileceğinden ESPGHAN'ın 2012'de yayınlanan kılavuzunda bahsedilmiştir (Husby ve ark. 2012). Çalışmamızda tipik H sıklığının daha az tespit edilmiş olması, kohortumuzdaki sessiz ve atipik çölyaklı hasta sayısının fazla olmasından kaynaklanmaktadır.

Bianchi ve arkadaşlarının (2024) yapmış olduğu çalışmada DTG IgA pozitiflik oranı %97,6, EMA IgA pozitiflik oranı ise %81,6 olarak tespit edildi. Çalışmamızda benzer şekilde DTG IgA pozitiflik oranı %95,4, EMA pozitiflik oranı %87,5 idi.

Çölyak hastalarının yaklaşık %95'i DQ2, %5'i ise DQ8 doku grubuna sahiptir (Kefeli 2023). Yapılan bir çalışmada çölyaklı çocukların %85,7'sinde HLA DQ2, %40,6'sında HLA DQ8 pozitifliği (Salarian ve ark. 2023). Çalışmamızda geriye dönük dosya tarandığı için ulaşılabilen, kayıtlarımıza geçmiş 34 hastada HLA DQ2 pozitiflik oranı %79,4, HLA DQ8 oranı ise %47,1 idi.

Yapılan bir çalışmada çölyaklı çocukların tanı anında %18'inde Marsh 2, %25,7'sinde Marsh 3a, %32,3'ünde Marsh 3b, %24'ünde Marsh 3c lezyonlar saptanmıştır (Belei ve ark. 2018). Çalışmamızda ise literatürden farklı olarak çok daha az sıklıkta %2,8 oranında Marsh evre 2 lezyonlar görülmüştür. En sık görülen histopatolojik lezyon tipi literatüre benzer şekilde %54,5 ile Marsh evre 3b'dir.

Yapılan bir çalışmada çölyaklı çocuklarda alerjik rinit ile H arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Ozdogan ve ark. 2016). Çalışmamızda takipte en sık, tanıda ikinci sıklıkta eşlik eden hastalık alerjik rinitti ancak hastaları kontrol grubu ile kıyaslamadığımız için çölyak ile arasında ilişkiyi değerlendiremedik. Yapılan bir çalışmada dispeptik hastalığı olan hastalarda çölyak prevalansı genel toplum ile benzer oranlarda bulunmuş, H ile anlamlı ilişki saptanmamıştır (Durán-Rosas ve ark. 2024). Bizim alışmamızda da tanı anında en sık eşlik eden hastalık *H. pylori* negatif veya pozitif olan gastritlerdi.

Çalışmamızda hastaların %79'unda tanı anında ekstraintestinal bulgu mevcuttu. ÇH'de hematolojik sistem, en çok etkilenen ekstraintestinal sistemlerdendir. Yapılan bir çalışmada çölyak hastalarının %35,2'sinde tanı anında hematolojik bulgular saptanmıştır. Anemi en sık görülen hematolojik bulgu olup anemik hastaların hepsinde Fe eksikliğine bağlı mikrositer anemi tespit edilmiştir (Çatal ve ark. 2015). Yapılan başka bir çalışmada çölyaklı çocukların üçte birinde tanı anında anemi olmadan Fe eksikliği tespit edilmiştir (Topal ve ark. 2015). Çalışmamızda en sık görülen ekstraintestinal bulgu tüm hastaların %45,4'ünde görülmüş olan hematolojik sistemdi. En sık görülen hematolojik bulgu Fe eksikliği olup tüm hastaların %30,6'sında görüldü. DEA ise tüm hastaların %14,2'sinde mevcuttu. Çalışmamızda literatürden farklı olarak hematolojik hastalık oranı daha fazla idi.

Kısa boy ile başvuran çocuğun değerlendirilmesinde ilk adım ÇH'nin dışlanmasıdır (Bozzola ve ark. 2015). Yapılan bir çalışmada çölyak hastalarının %45'inin kısa boylu olduğu bildirilmiştir (Muhammad ve ark. 2022). Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak tanı anında boy bilgisine ulaşılabilen hastaların (n=115) %25,2'sinde boy kısalığı mevcuttu.

ÇH'de tip 1 DM görülme oranını bir çalışmada %10 olarak bulunmuştur (Emiroğlu ve ark. 2017). Çalışmamızda tüm hastalara oranla tanı anında ve takipte toplam %19,8 oranında tip 1 DM'li hasta mevcuttu. Literatüre göre daha sık oranda tip 1 DM'li hasta görülme sebebinin merkezimizde tarama ile tanı alan hastaların oranının fazla olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Bozzola ve arkadaşları (2015) çalışmalarında ÇH'de tiroidit yaygınlığının %4 ile %14 arasında bulmuş olup bu çalışmada en sık Hashimoto tiroiditi saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise ÇH'de otoimmün tiroidit sıklığı %20 oranındadır (Rasheed ve ark. 2020). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak tanı ve takipte otoimmün tiroidit tüm hastalara oranla %11,3 olup en sık otoimmün hipotiroidi görülmekteydi.

Çölyaklı çocukların yaklaşık %75'inde osteopeni, %10 ile %30 kadarında da osteoporoz görülmektedir (Nardecchia ve ark. 2019). Tuna Kırsaçlıoğlu ve arkadaşlarının (2016) yapmış olduğu çalışmada tanı anında osteopeni %45,9 ve osteoporoz %10,8 sıklığında görülmekteydi. Çalışmamızda tanı anında DEXA sonucu olan hastaların (n=63) %65,1'inde osteopeni veya osteoporoz tespit edildi.



Çalışmamızda tanı anında kas-iskelet hastalığı üçüncü sıklıkta görülse de aslında DEXA sonuçları olan hastalar arasında en sık tespit edilen ekstraintestinal bulguydu. Bu farkın tüm hastaların tanı anındaki DEXA sonuçlarına ulaşamamış olmamızdan kaynaklandığını ve bu yüzden kas-iskelet hastalığının tanı anında bizim tespit ettiğimizden daha sık görüldüğünü düşünmekteyiz.

Dört yüz altmış üç çölyaklı hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %40'ında karaciğer enzim yüksekliği saptanmıştır (Castillo ve ark. 2015). Çalışmamızda çölyaklı çocukların %8,5'inde karaciğer enzim yüksekliği saptandı. Tanı anında çölyaklı hastalarda nonalkolik steatohepatit sıklığı genel popülasyon ile benzer oranlardadır (Valvano ve ark. 2020). Nonalkolik steatohepatit görülme oranı genel popülasyondaki çocuklarda %3,4 iken obez ve aşırı kilolu çocuklarda bu oran %50 ile %80 arasındadır (Peng ve ark. 2021). Çalışmamızda nonalkolik steatohepatit görülme sıklığı tüm çölyaklı çocuklarda %2,3 idi.

Yapılan bir çalışmada, atopik dermatit sıklığının çölyak hastalarında yaklaşık üç kat, çölyaklı hastaların birinci derece akrabalarında ise iki kat artmış olduğu bulunmuştur (Ciacci ve ark. 2004). Atopik dermatitin çocuklarda görülme sıklığı dünya genelinde %10 ile %30 arasındadır (Khan ve ark. 2022). Bizim çalışmamızda çölyak hastalarında en sık görülen dermatolojik bulgu dermatit olup %3,4 oranında görülmüştür. Literatüre göre daha az sıklıkta AD görülme nedeninin retrospektif olarak taranan dosyalarda ailelere AD varlığının sorulmamış olabileceğini ya da çölyak ile ilişkili olmadığı düşünülerek ailenin söz etmemiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Morfea ve ÇH birlikteliği şimdiye kadar literatürde 40 yaş, 11 yaş, 13 yaş ve 10 yaşlarında dört hastada bildirilmiş olup bizim çalışmamızda da ÇH ile birliktelik gösteren bir hastamız vardı (Firoz ve ark. 2010; Abourazzak ve ark. 2013; Howard ve ark. 2021; Jibbe ve ark. 2021).

Yapılan bir çalışmada ÇH'de psöriazis oranı %0,28, vitiligo oranı %0,44, DH oranı %2,08 idi (Bianchi ve ark. 2024). Bizim çalışmamızda tüm hastalar içinde (n=176) psöriazis %1,13, vitiligo %1,13 oranında görülürken DH'li hasta saptanmadı.

Çalışmamızda tanı da ekstraintestinal bulgusu olmayan %51,4 hastada takipte ekstraintestinal bulgu çıktığı tespit edildi. Bu yüzden tanı anında ekstraintestinal bulgu

olsun ya da olmasın hastaların takipte ekstraintestinal bulgular açısından dikkatle sorgulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Yapılan bir çalışmada ekstraintestinal bulgulara sahip çölyak hastalarında kadın/erkek oranı 3 olarak bulunmuştur (Kayar ve ark. 2019). Yapılan başka bir çalışma çölyaklı ekstraintestinal bulguları olan hastalarda kız/erkek oranı 1,7'dir (Hacı ve ark. 2015). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak tanı anında ekstraintestinal bulguları olan hastalarda kız/erkek oranı 2,4 idi.

GD'ye uyum çölyak hastalarında değişkendir ve 2012 yılındaki bir çalışmada diyete uyumun %40, 2020 yılında yapılan başka bir çalışmada ise diyete uyumun %52 olduğu tespit edilmiştir (Husby ve ark. 2012; Rasheed ve ark. 2020). Çalışmamız da hastaların %42'sinin diyete tam uyduğu, %14,8'inin ise GD yapmadığı tespit edilmiştir. GD'ye tam uyulmaması, çölyak hastalarında ekstraintestinal bulguların ortaya çıkmasına sebep olur (Santonicola ve ark. 2024). Çalışmamızda diyete kısmi uyumlu olan hastaların, takipte ekstraintestinal bulgu çıkarma oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğunu tespit ettik. Ekstraintestinal bulguların GD'ye uyum ile ilişkisini tek tek değerlendirdiğimizde, spesifik bir ekstraintestinal bulgu ile diyete uyum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Ancak diyete kısmi uyumun söz konusu olduğu bir GD ile genel olarak ekstraintestinal bulguların ortaya çıkma riskinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttığını gösterdik. Bu nedenle hastaların GD'ye tam uyumunun sağlanmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Sansotta ve arkadaşlarının (2018) yapmış olduğu bir çalışmada tanı anında DEA pediatrik yaş grubundaki %12 hastada mevcuttu. GD sonrası hastaların %84'ünde düzelmeye görüldü (Sansotta ve ark. 2018). DEA'nın düzelmesi için, tam Fe emilimi sağlayan duodenum epitelinin normalleşmesi ve oral Fe tedavisi gereklidir (Talarico ve ark. 2021). Çalışmamızda tanı anında Fe eksikliği ve DEA mevcut olguların %27,6'sında eksiklik düzeliş takibinde tekrarlamıştı ve diyete uyum ile hematolojik bulguların düzeliş tekrarlama arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. Ancak hematolojik bulguların tekrarladığı görülen hastaların %77,7'sinin diyete tam uymadığı görüldü. Bundan dolayı, her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hastaların hematolojik bulgularının tekrarlama için diyete tam uyumunun sağlanmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Hastaların GD'ye başladıktan sonra kas-iskelet bulgularının ne zaman iyileştiği ile ilgili yapılan bir çalışmada ortalama bir yılda DEXA z skorlarının iyileştiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada GD'ye uyum tam olarak değerlendirilmiştir. (Tuna Kırsaçlıoğlu ve ark. 2016). Diyete tam uyum göstermelerine rağmen osteopeni/osteoporoz geliştiren hastalar diyetlerinde sadece glutenin çıkarılmasına odaklanmakta, minerallerin ve vitaminlerin dengeli alımını göz ardı etmektedir. Ayrıca hastalar çoğu zaman işlenmiş ve besin değeri düşük glutensiz ürünlere yönelmektedir (Kreutz ve ark. 2020; Cardo ve ark. 2021). Bu sebeple de vücuttaki kalsiyum, magnezyum gibi elementlerin eksikliği görülüp diyete tam uyumlu olsalar bile hastalarda KMY'nin düşük olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda takipte kas-iskelet bulgusu olan hastalardan %29'u diyete tam uymuştu. ÇH'de GD'ye tam uyum çok önemli olsa da takipte diyete tam uyan hastalarımızda düşük KMY saptadık. Bu nedenle diyete tam uyumun sağlanmasına ek olarak, diyet içeriğine de odaklanılması gerektiğini düşünmekteyiz. Diyette yetersiz aldığı düşünülen kalsiyum, magnezyum gibi elementler gerekirse oral preparatlar şeklinde hastaya reçete edilmelidir (Kreutz ve ark. 2020; Cardo ve ark. 2021). Hastalara profesyonel olarak beslenme ile ilgili eğitimler verilmeli ve kontrollerde hastaların vitamin, mineral ve elektrolitlerine dikkat edilmelidir.

Yapılan bir çalışmada hematolojik belirtilerin remisyonu GD'ye tam uyan ile uymayan hastalar karşılaştırıldığında, diyete tamamen uyan hastalarda aneminin iyileşme oranı daha yüksekti ve GD'ye tam uyan hastaların %5,8'inde takipte aneminin devam ettiği görüldü (Çatal ve ark. 2015). Çalışmamızda diyete uyum ile takipte hematolojik bulgu gelişme olasılığı karşılaştırıldı ve istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ancak diyete uyumsuz olan hastaların %92,9'unda takipte hematolojik bulgu ortaya çıktığı görüldü. Hastaların %62,2'sinde diyete tam uyum göstermelerine rağmen takipte hematolojik bulgu gelişti. Hastaların GD'ye tam uyup kontrol ince bağırsak biyopsileri yapıldığında normal mukoza görülse dahi ileri inceleme yöntemleri ile ince bağırsaktaki moleküler ve yapısal düzeyde hasarlanmanın kalıcı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu kalıcı hasarın da dirençli Fe eksikliği yaptığı düşünülmektedir (Stefanelli ve ark. 2020). Bu sonuçlardan yola çıkarak GD'ye uyumun tam olduğu hastalarda bile özellikle hastanın fark etmediği gluten ile kontaminasyon sonrası bağırsak inflamasyonun devam edebileceğini ve bağırsaktan kayıpların olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca GD'ye tam uyum ve oral Fe tedavisine yanıtız Fe

eksikliği ve/veya anemisi olan hastalarda ince bağırsaktaki moleküler düzeydeki hasarlanmanın olabileceği unutulmayıp intravenöz Fe tedavisi açısından hastaların değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Transglutaminazlar epidermis, bazı dokular, keratinositler, prostat, eritrositlerin yüzeyinde bulunup katalitik bölgelerinde ortak bir diziye sahiptir ve benzer gen yapıları gösterirler (Di Sabatino ve ark. 2012). Birçok ekstraintestinal bulgu ile ÇH ilişkisinde de DTG'ler sorumlu tutulmuştur (Bozzola ve ark. 2015; Trovato ve ark. 2019; Therrien ve ark. 2020). Bu bilgilerden yola çıkarak bizde DTG ile ekstraintestinal bulguların ilişkisini araştırdık, DTG IgA sonucu negatif olanların takipte ekstraintestinal bulgu çıkarma oranının istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu tespit ettik.

Nurminen ve arkadaşlarının (2019) yapmış olduğu bir çalışmada EMA IgA düzeyi ile ÇH'de ekstraintestinal, GİS bulguları ve tarama ile tanı alan hastalar arasında ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da literatürden farklı olarak EMA IgA değeri borderline olan hastalarda istatistiksel olarak kas-iskelet hastalığı görülme oranı daha yüksekti. Diğer ekstraintestinal bulgular ile EMA IgA değeri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Yapılan bir çalışmada histolojik hasar derecesi ile ekstraintestinal, GİS semptomlar ve tarama ile tanı alan hastalar karşılaştırılmış ve ekstraintestinal bulguları olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı histolojik hasarın derecesi artmış bulunmuştur (Nurminen ve ark. 2019). Çalışmamızda tanı şekli ile Marsh evrelemesi ve tanı anında ekstraintestinal bulgu varlığı ile Marsh evrelemesi karşılaştırıldığında literatürden farklı olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Erişkin çölyak hastaları üzerinde 2012'de yapılan bir çalışmada Marsh evrelemesine göre yapılan duodenum mukoza hasar evresinin KMY'yi belirlemede en önemli faktör olduğu gösterilmiştir (García-Manzanares ve ark. 2012). Erişkin çölyak hastaları üzerinde 2017'de yapılan başka bir çalışmada, ileri histopatolojik evrenin (Marsh 3) yetişkin başlangıçlı ÇH'de düşük KMY ile ilişkili ana risk faktörü olabileceği bulunmuştur (Posthumus ve Al-Toma 2017). Başka bir çalışmada ÇH'de, Marsh 3c ince bağırsak mukoza hasarı ile osteoporozun ilişkili olduğu gösterilmiştir (Therrien ve ark. 2020). Bizim çalışmamızda tanı anında Marsh evre 2 olup kas-iskelet hastalığı mevcut hasta olmadığı için istatistiksel olarak veriler değerlendirilemese de tanı anında düşük

KMY saptanan hastaların tamamında biyopsi sonucu Marsh evre 3'tü. Ayrıca tanı anında kas iskelet hastalığı değerlendirebildiğimiz hastalardan (n=63) Marsh 3c, ileri evre ince bağırsak mukoza hasarı olanların (n=17) %82,4'ünde (n=14) kas-iskelet hastalığı mevcuttu. Ancak çocuklarda kas-iskelet bulgusu ve ÇH'deki ince bağırsak mukoza hasarını değerlendiren bir çalışmaya literatürde rastlanmadı. Bu sonuçlar kas-iskelet hastalığı ile ileri histopatolojik evrenin ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak ÇH olan çocuklarda kas-iskelet hastalığı ve ince bağırsak hasarı arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda çölyak sınıflaması ve ekstraintestinal bulguların ilişkisi karşılaştırılmış olup atipik çölyaklı hastalarda tanı anında hematolojik hastalık, sessiz çölyaklı hastalarda tanı anında endokrinolojik hastalık görülme oranı daha yüksekti. Literatürde bu karşılaştırmayı yapan bir çalışmaya rastlanmadı ancak yapılan bir çalışmada atipik çölyak hastalarında en sık görülen ekstraintestinal bulgu DEA idi (Stefanelli ve ark. 2020). Bunun sebebi olarak atipik çölyak hastalarının daha geç tanı alıp Fe eksikliğinin bağırsak hasarı ve sistemik inflamasyon nedeni ile tanıdan daha önce gerçekleşmesi olduğunu düşünmekteyiz. Sessiz çölyak hastalarının %70'i tip 1 DM ile tanı aldığı için endokrinolojik hastalık görülme oranı istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca çalışmamızda atipik çölyak hastalarının takipte ekstraintestinal bulgu geliştirme oranı istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha fazlaydı. Bu yüzden atipik semptomlarla başvuran hastaların, takipte ekstraintestinal bulgular açısından daha dikkatli sorgulanması ve tetkik edilmesi gerektiğini savunmaktayız.

Salarian ve arkadaşlarının (2023) yaptığı bir çalışmada HLA tipleri ile GİS semptomlar, ekstraintestinal semptomlar, Marsh sınıfı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Yapılan başka bir çalışmada HLA haplotipleri benzer olan çölyaklı kardeşlerde klinik bulgular ile HLA arasında ilişki olmadığı bunun yerine çevresel veya HLA dışı genetik faktörlerin olası temel klinik farklılıkları belirlediği ortaya konmuştur (Espino ve Núñez 2020). Bizim çalışmamızda genetik sonucuna ulaşılabilen 34 hasta mevcuttu. Her ne kadar istatistiksel bir değer veremesek de HLA DQ2+DQ8-'liği olan hastalarda (n=18), HLA DQ2-DQ8+'liği olan hastalara (n=9) göre hem tanıda hem de takipte ekstraintestinal bulgu görülme yüzdesinin daha fazla olduğunu tespit ettik.

Sonuç olarak H'de ekstraintestinal bulguların hem tanı hem takipteki önemini vurgulamaya çalıştığımız bu çalışmada; atipik ve sessiz H'nin tipik H'den çok daha sık görüldüğünü, GD'ye kısmi uyum ile ekstraintestinal bulguların takipte ortaya çıkma oranının arttığını bulduk. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da HLA DQ2+'lığı olanlarda ekstraintestinal bulguların daha sık olduğunu tespit ettik. Ayrıca yine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamasına rağmen ileri evre histopatolojik bulgusu olan olgularda kas-iskelet hastalığının sık olduğunu gözlemledik. Günümüzde atipik ve ekstraintestinal bulgular ile prezentasyonun daha sık olduğu göz önünde bulundurulduğunda, ekstraintestinal bulgularla ilişkili olabilecek seroloji, diyetle uyum, histopatolojik evre gibi parametrelere de dikkat edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇLAR

- Çocuk gastroenteroloji polikliniğinde çölyak tanısı ile takipli 6 ay ile 18 yıl aralığındaki çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 176 hastanın %70,5'i (n=124) kız, %29,5'i (n=52) erkekti. Hastaların yaş ortancası 109,5 aydı. Hastaların ortanca takip süresi 47,5 aydı.
- Beş yaş altı hastaların (n=15) %26,7'sinin (n=4) BGA z skoruna göre nütrisyon durumu hafif malnütre idi, beş yaş üstü hastaların (n=100) BKİ z skoruna göre %39'unda (39) malnütrisyon mevcut olup %4'ünde (n=4) ağır malnütrisyon vardı. Hastaların çoğunluğunun nütrisyon durumu normal aralıktaydı.
- Başvuru şikayetleri sınıflandırıldığında hastaların %30,1'inin (n=53) sadece GİS ilişkili semptomları, %34,1'inin (n=60) sadece ekstraintestinal semptomları, %13,1'inin (n=23) hem GİS hem ekstraintestinal semptomları vardı, %22,7'si (n=40) tarama ile tanı almış olgulardı.
- Hastaların %75'inde (n=75) atipik ÇH, %22,7'sinde (n=40) sessiz ÇH, %2,3'ünde (n=4) tipik ÇH mevcuttu.
- DTG IgA hastaların %4,6'sında (n=6) negatif, %95,4'ünde (n=125) pozitif. DTG IgA'sı negatif olan 6 hastanın 2'sinde selektif IgA eksikliği mevcuttu.
- Genetik tahlili yapılan tüm hastaların (n=34) HLA DQ2 ve/veya HLA DQ8 sonucu pozitif.
- Histopatolojik değerlendirmede en sık görülen Marsh skoru %54,5 ile evre 3b idi.
- Tanı anında DEXA z skoru bakılan hastaların (n=63) %65,1 inde osteopeni veya osteoporoz mevcuttu.
- Hastaların %79'unda (n=139) tanı anında ekstraintestinal bulgu vardı. Tanıdaki ekstraintestinal bulguların dağılımı; %57,6 (n=80) hematolojik hastalık, %43,9 (n=61) endokrinolojik hastalık, %29,5 (n=41) kas-iskelet hastalığı, %12,9 (n=18)

hepatolojik hastalık, %4,3 (n=6) dermatolojik hastalık, %3,6 (n=5) nöropsikiyatrik hastalık idi.

- Hastaların %60,8'inde (n=107) takipte ekstraintestinal bulgu geliştiği gözlemlendi. Takipteki ekstraintestinal bulguların dağılımı; %64,5 (n=69) hematolojik hastalık, %31,8 (n=34) kas iskelet hastalığı, %15,0 (n=16) endokrinolojik hastalık, %9,3 (n=10) dermatolojik hastalık, %9,3 (n=10) nöropsikiyatrik hastalık, %0,9 (n=1) hepatolojik hastalık idi.
- Tanı anında ekstraintestinal bulgusu olmayan 37 hastanın %51,4'ünde (n=19) takipte ekstraintestinal bulgu ortaya çıktığı saptandı.
- Tanı anında ve takipte ekstraintestinal bulguları olan hastalarda kız cinsiyet oranı daha fazlaydı. Cinsiyet ile tanı ve takipte ekstraintestinal bulgu arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,978; p=0,221).
- Hastaların %42'si (n=74) diyetle tam uyum gösterirken %43,2'si (n=76) diyetle kısmi uyum gösterdi. Hastaların %14,8'si (n=26) diyetle uyumsuzdu. Diyetle uyum ile yaş arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,883).
- Diyetle uyum ile ekstraintestinal bulgu çıkarma arasında ilişkiye bakıldığında diyetle kısmi uyumlu olanların takipte ekstraintestinal bulgu çıkarma oranı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksekti (p=0,009).
- DTG IgA düzeyi ile tanı ve takipte ekstraintestinal bulgular karşılaştırıldığında tanıda DTG IgA sonucu negatif olanların takipte ekstraintestinal bulgu geliştirme oranı daha yüksekti (p=0,049). Bu sonuca göre tanıda DTG IgA negatif olan hastaların takipte ekstraintestinal bulgu açısından daha dikkatli olunması gerekmektedir.
- EMA IgA ile tanı ve takipte ekstraintestinal bulgu arasındaki ilişkiye bakıldığında tanıda EMA IgA borderline olan hastalarda takipte kas-iskelet hastalığı çıkma oranı istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (p=0,029).
- Çalışmamızda Marsh evrelemesi ile sadece GİS semptomları olan (n=53), sadece ekstraintestinal semptomları olan (n=60) ve tarama ile tanı alan (n=40) hastalar karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,606).



- Çalışmamızda tanı anında ekstraintestinal bulgu varlığı ile Marsh evrelemesi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,692$ ).
- Çalışmamızda Marsh evrelemesi ile tanı ve takipte ekstraintestinal bulgu ilişkisi incelendi ve istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak tanı anında düşük KMY saptanan hastaların ( $n=41$ ) tamamında biyopsi sonucu Marsh evre 3'tü. Ayrıca tanı anında kas-iskelet hastalığı değerlendirebildiğimiz hastalardan ( $n=63$ ) Marsh 3c, ileri evre ince bağırsak mukoza hasarı olanların ( $n=17$ ) %82,4'ünde ( $n=14$ ) kas-iskelet hastalığı mevcuttu.
- Çölyak sınıflaması ile tanı ve takipteki ekstraintestinal bulgular karşılaştırdığımızda atipik ÇH ( $n=132$ ) olanlarda tanı anında hematolojik hastalık; sessiz ÇH ( $n=40$ ) olanlarda tanı anında endokrinolojik hastalık görülme oranı istatistiksel olarak daha yüksekti ( $p=0,002$ ;  $p<0,001$ ). Atipik çölyak hastalarının takibinde ekstraintestinal bulgu ve kas-iskelet hastalığı görülme oranı istatistiksel olarak sessiz çölyak hastalarına göre daha yüksekti ( $p=0,01$ ;  $p=0,021$ ).
- Çölyaklı hastalarda genetik ile tanı ve takipte ekstraintestinal bulgu arasında ilişki incelendi. HLA DQ2+DQ8- 'liği olan hastalarda ( $n=18$ ) HLA DQ2-DQ8+ 'liği olan hastalara ( $n=9$ ) göre hem tanıda hem de takipte ekstraintestinal bulgu görülme yüzdesi daha fazlaydı.
- ÇH'de ekstraintestinal bulguların sıklığını, tanı ve takipteki önemini vurgulayan bu çalışmamızda gördük ki halen ÇH ile ekstraintestinal bulgular arasında araştırılmayı bekleyen alanlar mevcuttur.

## 7. KAYNAKLAR

- Abdi F, Zuberi S, Blom JJ, Armstrong D, Pinto-Sanchez MI. Nutritional considerations in celiac disease and non-celiac gluten/wheat sensitivity. *Nutrients*. 2023;15(6):1475.
- Abourazzak S, Abourazzak FE, Meziane M, Akodad Z, Bouyahyaoui Y. Morphea associated with celiac disease and hearing loss: More than one localized disease. *Ann Pediatr Rheumatol*. 2013;2(1):50-55.
- Ahmadipour S, Rostami Nejad M, Faraji Goodarzi M, Heidarifard S et al. Bone mineral density in Iranian children with celiac disease. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2023;16(2):167-172.
- Akbulut D, Ensari A. Çölyak hastalığı: Kapadokyalı Aretaeus'dan günümüze, bir hastalığın (d)evrimi. *Güncel Gastroenteroloji*. 2020;24(1):1-5.
- Akinsanya A, González IA. Liver manifestation of patients with celiac disease: A single center experience. *Ann Diagn Pathol*. 2024;71:152327.
- Aljada B, Zohni A, El-Matary W. The gluten-free diet for celiac disease and beyond. *Nutrients*. 2021;13(11):3993.
- Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(5):583-613.
- Balaban DV, Popp A, Ionita Radu F, Jinga M. Hematologic manifestations in celiac disease: A practical review. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(7):373.
- Bayrak NA, Volkan B, Haliloglu B, Kara SS, Cayir A. The effect of celiac disease and gluten-free diet on pubertal development: A two-center study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33(3):409-415.
- Becker P, Carney LN, Corkins MR. Consensus statement of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: indicators recommended for the identification

- and documentation of pediatric malnutrition. *Nutr Clin Pract.* 2015;30(1):147-161.
- Belei O, Dobrescu A, Heredea R, Iacob ER, David V, Marginean O. Histologic recovery among children with celiac disease on a gluten-free diet. A long-term follow-up single-center experience. *Arch Med Sci.* 2018;14(1):94-100.
- Bianchi PI, Lenti MV, Petrucci C. Diagnostic delay of celiac disease in childhood. *JAMA Netw Open.* 2024;7(4):e245671.
- Bozzola M, Meazza C, Villani A. Auxo-endocrinological approach to celiac children. *Dis.* 2015;3(2):111-121.
- Briani C, Samaroo D, Alaedini A. Celiac disease: From gluten to autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2008;7(8):644-650.
- Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019;17(1):142.
- Caproni M, Bonciolini V, D'Errico A, Antiga E, Fabbri P. Celiac disease and dermatologic manifestations: Many skin clue to unfold gluten-sensitive enteropathy. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:952753.
- Cardo A, Churrua I, Lasa A, Navarro V, Vázquez-Polo M. Nutritional imbalances in adult celiac patients following a gluten-free diet. *Nutrients.* 2021;13(8):2877.
- Castillo NE, Vanga RR, Theethira TG, Rubio-Tapia A, Murray JA. Prevalence of abnormal liver function tests in celiac disease and the effect of a gluten-free diet in the US population. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(8):1216-1222.
- Catassi C, Bearzi I, Holmes GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology.* 2005;128(4):79-86.
- Celiloğlu C, Karabiber H, Selimoğlu MA. Atypical presentations of celiac disease. *Turk J Pediatr.* 2011;53(3):241-249.
- Ciacci C, Cavallaro R, Iovino P, Sabbatini F, Palumbo A. Allergy prevalence in adult celiac disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(6):1199-1203.

- Çatal F, Topal E, Ermiştekin H, Yildirim Acar N, Sinanoğlu MS. The hematologic manifestations of pediatric celiac disease at the time of diagnosis and efficiency of gluten-free diet. *Turk J Med Sci.* 2015;45(3):663-667.
- Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(8):1512-1517.
- De Onis M. World Health Organization Reference Curves. The ECOG's eBook on Child and Adolescent Obesity. 2015.
- Di Sabatino A, Vanoli A, Giuffrida P, Luinetti O, Solcia E. The function of tissue transglutaminase in celiac disease. *Autoimmun Rev.* 2012;11(10):746-753.
- Diamanti A, Capriati T, Basso MS, Panetta F, Di Ciommo Laurora VM. Celiac disease and overweight in children: an update. *Nutrients.* 2014;6(1):207-220.
- Durán-Rosas C, Lara-Carmona J, Hernández-Flores K, Cabrera-Jorge FJ, Roesch-Dietlen F. Celiac disease seroprevalence in subjects with dyspeptic symptoms. *Rev Gastroenterol Mex.* 2024;89(2):243-248.
- Düzenli T, Tanoğlu A. Liver manifestations of celiac disease. *J Istanbul Faculty Med.* 2017;80(3):111-119.
- Elramli SS, El-mani S, Elketaani S, Omran M. Prevalence of malnutrition among pediatric celiac disease. *Int J Health Sciences.* 2023;6(1):1-15.
- Emiroğlu HH, Emiroğlu M, Akbulut H, Eryilmaz A, Bayram RO. Çölyak hastalığı tanısı ile izlenen çocuklarda klinik özellikler: Tek merkez sonuçları. *Çağdaş Tıp Dergisi.* 2017;7(4):333-339.
- Espino L, Núñez C. The HLA complex and celiac disease. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2021;358:47-83.
- Firoz EF, Kamino H, Lehman TJ, Orlow SJ. Morphea, diabetes mellitus type I, and celiac disease: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2010;27(1):48-52.

- García-Manzanares A, Tenias JM, Lucendo AJ. Bone mineral density directly correlates with duodenal Marsh stage in newly diagnosed adult celiac patients. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(8-9):927-936.
- Hacı İA, Kuyum P, Çakar S, Işık İ, Arslan N. Çölyak hastalığı tanısı konulan çocukların başvuru bulguları. *Abant Medical J*. 2015;4(2):146-150.
- Hansen S, Osler M, Thyssen SM, Rumessen JJ, Linneberg A, Kårhus LL. Celiac disease and risk of neuropsychiatric disorders: A nationwide cohort study. *Acta Psychiatr Scand*. 2023;148(1):60-70.
- Hill ID, Dirks MH, Liptak GS. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: Recommendations of the NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(1):1-19.
- Hill ID, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg E, Levy J. NASPGHAN clinical report on the diagnosis and treatment of gluten-related disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(1):156-165.
- Hischenhuber C, Crevel R, Jarry B, Mäki M, Moneret-Vautrin DA. Safe amounts of gluten for patients with wheat allergy or celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(5):559-575.
- Howard G, Horev A, Samueli B, Yerushalmi B. Morphea as part of the dermatological manifestation of celiac disease: Case presentation and review of the literature. *Case Rep Dermatol*. 2021;13(2):257-262.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136-160.
- Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical practice update on diagnosis and monitoring of celiac disease-changing utility of serology and histologic measures: Expert review. *Gastroenterology*. 2019;156(4):885-889.

- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70:141-156.
- Jericho H, Sansotta N, Guandalini S. Extraintestinal manifestations of celiac disease: Effectiveness of the gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(1):75-79.
- Jibbe A, Neill BC, Tolkachjov SN. Concurrent dermatomyositis, celiac disease and dermatitis herpetiformis in a patient with a history of morphea. *Kans J Med.* 2021;14:203-205.
- Kaplan L, Castelo-Soccio L. When your patient's parent asks: "My child's alopecia areata is not getting better. Should he or she get tested for celiac disease?". *Pediatr Dermatol.* 2018;35(4):535-538.
- Kaukinen K, Partanen J, Mäki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(3):695-699.
- Kayar Y, Dertli R, Sürmeli N, Bilgili MA. Extraintestinal manifestations in celiac disease. *Eastern J Medicine.* 2019;24(4):478-483.
- Kefeli A. Çölyak hastalığı. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi.* 2023;25(1):37-47.
- Khan A, Adalsteinsson J, Whitaker-Worth DL. Atopic dermatitis and nutrition. *Clin Dermatol.* 2022;40(2):135-144.
- Kivelä L, Kaukinen K, Lähdeaho ML, Huhtala H, Ashorn M. Presentation of celiac disease in Finnish children is no longer changing: A 50-year perspective. *J Pediatr.* 2015;167(5):1109-1115.
- Kondapalli AV, Walker MD. Celiac disease and bone. *Arch Endocrinol Metab.* 2022;66(5):756-764.
- Kreutz JM, Adriaanse MPM, van der Ploeg EMC, Vreugdenhil ACE. Narrative review: Nutrient deficiencies in adults and children with treated and untreated celiac disease. *Nutrients.* 2020;12(2):500.

- Kuloğlu Z. Celiac disease. *Turkish J Pediatr Disease*. 2014;2:105-111.
- Kuloğlu Z, Tuna Kirsacıoğlu C, Kansu A, Ensari A, Girgin N. Celiac disease: Presentation of 109 children. *Yonsei Med J*. 2009;50(5):617-623.
- Lebwohl B, Haggård L, Emilsson L, Söderling J, Roelstraete B. Psychiatric disorders in patients with a diagnosis of celiac disease during childhood from 1973 to 2016. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(10):2093-2101.
- Levescot A, Malamut G, Cerf-Bensussan N. Immunopathogenesis and environmental triggers in coeliac disease. *Gut*. 2022;71(11):2337–2349.
- Losowsky MS. A history of coeliac disease. *Dig Dis*. 2008;26(2):112-120.
- Mearin ML, Agardh D, Antunes H. ESPGHAN position paper on management and follow-up of children and adolescents with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;75(3):369-386.
- Montoro-Huguet MA, Santolaria-Piedrafita S, Cañamares-Orbis P, García-Erce JA. Iron deficiency in celiac disease: Prevalence, health impact and clinical management. *Nutrients*. 2021;13(10):3437.
- Mosca C, Thorsteinsdottir F, Abrahamsen B, Rumessen JJ, Händel MN. Newly diagnosed celiac disease and bone health in young adults: A systematic literature review. *Calcif Tissue Int*. 2022;110(6):641-648.
- Muhammad A, Arif N, Wajid KK, Rehman K, Sardar N. Short stature and celiac disease in children (5 to 16 years) presenting at a tertiary care hospital in Peshawar. *Cureus*. 2022;14(6):e26099.
- Nagarajappa P, Chavali SM, Mylavarapu M. Pathological manifestations of gluten-related neuro-psychiatric disorders and the impact of gluten-free diet in a pediatric age group: A systematic review. *Cureus*. 2023;15(10):e47062.
- Nardecchia S, Auricchio R, Discepolo V, Troncone R. Extra-intestinal manifestations of coeliac disease in children: Clinical features and mechanisms. *Front Pediatr*. 2019;7:56.

- Nurminen S, Kivelä L, Huhtala H, Kaukinen K. Extraintestinal manifestations were common in children with celiac disease and were more prevalent in patients with more severe clinical and histological presentation. *Acta Paediatr.* 2019;108(4):681-687.
- Ozdogan S, Urganci N, Usta M, Uslu Kizilkan N. Prevalence of asthma and allergic rhinitis in children with celiac disease. *Iran J Pediatr.* 2016;26(6):e6358.
- Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, Aralica M, Chiriva-Internati M. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2017;8(2):27-38.
- Peng L, Wu S, Zhou N, Zhu S, Liu Q, Li X. Clinical characteristics and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in children with obesity. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):122.
- Pes GM, Bibbò S, Dore MP. Coeliac disease: Beyond genetic susceptibility and gluten. A narrative review. *Ann Med.* 2019;51(1):1-16.
- Pietz G, De R, Hedberg M, Sjöberg V, Sandström O, Hernell O. Immunopathology of childhood celiac disease-Key role of intestinal epithelial cells. *PLoS One.* 2017;12(9):e0185025.
- Posthumus L, Al-Toma A. Duodenal histopathology and laboratory deficiencies related to bone metabolism in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(8):897-903.
- Raiteri A, Granito A, Giamperoli A, Catenaro T, Negrini G, Tovoli F. Current guidelines for the management of celiac disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol.* 2022;28(1):154-175.
- Rasheed J, Hassan R, Khalid M, Zafar F. Frequency of autoimmune thyroiditis in children with celiac disease and effect of gluten free diet. *Pak J Med Sci.* 2020;36(6):1280-1284.
- Ress K, Annus T, Putnik U, Luts K, Uibo R, Uibo O. Celiac disease in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(4):483-488.



- Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656-676.
- Sahin Y. Celiac disease in children: A review of the literature. *World J Clin Pediatr*. 2021;10(4):53-71.
- Salarian L, Khavaran M, Dehghani SM. Extra-intestinal manifestations of celiac disease in children: Their prevalence and association with human leukocyte antigens and pathological and laboratory evaluations. *BMC Pediatr*. 2023;23(1):8.
- Sansotta N, Amirikian K, Guandalini S, Jericho H. Celiac disease symptom resolution: Effectiveness of the gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(1):48-52.
- Santonicola A, Wieser H, Gizzi C, Soldaini C, Ciacci C. Associations between celiac disease, extra-gastrointestinal manifestations, and gluten-free diet: A narrative overview. *Nutrients*. 2024;16(12):1814.
- Serena G, Lima R, Fasano A. Genetic and environmental contributors for celiac disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19(9):40.
- Shahmoradi Z, Najafian J, Naeini FF, Fahimipour F. Vitiligo and autoantibodies of celiac disease. *Int J Prev Med*. 2013;4(2):200-203.
- Shalom G, Kridin K, Raviv KO, Freud T, Comaneshter D. Atopic dermatitis and celiac disease: A cross-sectional study of 116,816 patients. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(1):133-138.
- Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C. Global prevalence of celiac disease: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):823-836.
- Skoracka K, Hryhorowicz S, Tovoli F. Genetic, immunological, dietary, gut microbiota and environmental determinants of osteoporosis in the course of celiac: Which factor plays the first violin in this orchestra? *Calcif Tissue Int*. 2024;114(2):98-109.

- Stefanelli G, Viscido A, Longo S, Magistroni M, Latella G. Persistent iron deficiency anemia in patients with celiac disease despite a gluten-free diet. *Nutrients*. 2020;12(8):2176.
- Talarico V, Giancotti L, Mazza GA, Miniero R, Bertini M. Iron deficiency anemia in celiac disease. *Nutrients*. 2021;13(5):1695.
- Tanpowpong P, Broder-Fingert S, Katz AJ, Camargo CA. Age-related patterns in clinical presentations and gluten-related issues among children and adolescents with celiac disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2012;3(2):e9.
- Tatar G, Elsurer R, Simsek H, Balaban YH, Hascelik G. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population. *Dig Dis Sci*. 2004;49(9):1479-1484.
- Therrien A, Kelly CP, Silvester JA. Celiac disease: Extraintestinal manifestations and associated conditions. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54(1):8-21.
- Topal E, Çatal F, Yildirim Acar N, Ermiştekin H, Sinanoğlu MS. Vitamin and mineral deficiency in children newly diagnosed with celiac disease. *Turk J Med Sci*. 2015;45(4):833-836.
- Trovato CM, Raucci U, Valitutti F, Montuori M, Villa MP. Neuropsychiatric manifestations in celiac disease. *Epilepsy Behav*. 2019;99:106393.
- Tuna Kırsaçlıoğlu C, Kuloğlu Z, Tanca A, Küçük NÖ, Aycan Z. Bone mineral density and growth in children with celiac disease on a gluten free-diet. *Turk J Med Sci*. 2016;46(6):1816-1821.
- Turner GD, Dunne MR, Ryan AW. Celiac disease: Background and historical context. *Methods Mol Biol*. 2015;1326:3-14.
- Valvano M, Longo S, Stefanelli G, Frieri G, Viscido A, Latella G. Celiac disease, gluten-free diet and metabolic and liver disorders. *Nutrients*. 2020;12(4):940.
- Wessels M, Auricchio R, Dolinsek J, Donat E, Gillett P. Review on pediatric celiac disease from a clinical perspective. *Eur J Pediatr*. 2022;181(5):1785-1795.

- WHO Guidelines Review Committee. Guideline: Assessing and managing children at primary health-care facilities to prevent overweight and obesity in the context of the double burden of malnutrition. 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK487902/>.
- Williams PM, Harris LM DO, Odom MR. Celiac disease: Common questions and answers. *Am Fam Physician*. 2022;106(1):36-43.
- Wu X, Qian L, Liu K, Wu J, Shan Z. Gastrointestinal microbiome and gluten in celiac disease. *Ann Med*. 2021;53(1):1797-1805.
- Yavuz S, Kocamaz H, Hızlı Ş. A review of pediatric celiac patients in southeastern Turkey: A single-center experience. *Europ J Therapeut*. 2022;28(1):67–72.
- Yönel O, Özdil S. Çölyak hastalığı. *Güncel Gastroenteroloji*. 2014;18(1):93-100.
- Zavodnick A. Celiac disease: Its neuropsychiatric manifestations and its relevance to the practicing pediatrician. *Quill Scope*. 2008;1(1):52-57.
- Zhang JZ, Abudoureyimu D, Wang M, Yu SR, Kang XJ. Association between celiac disease and vitiligo: A review of the literature. *World J Clin Cases*. 2021;9(34):10430-10437.
- Zylberberg HM, Lebwohl B, Green PHR. Celiac disease-musculoskeletal manifestations and mechanisms in children to adults. *Curr Osteoporos Rep*. 2018;16(6):754-762.