

DOI: 10.4274/tpa.672

Türk çocuklarında çölyak hastalığı ile ilişkili olası etmen ve belirtilerin değerlendirilmesi

The evaluation of factors and symptoms related to celiac disease in Turkish children

Buket Dalgıç, Sinan Sarı, Beyza Özcan, Bilkay Baştürk*, Arzu Ensari**, Ödül Eğritaş, Ayşegül Bükülmez, Zeren Barış, Türk Çölyak Çalışma Grubu***

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

***Türk Çölyak Çalışma Grubu

Özet

Amaç: Türkiye'de 6-17 yaş grubu okul çağı çocuklarında çölyak hastalığının (ÇH) ortaya çıkışını etkileyebilecek etmenler ve hastalığı işaret edebilecek belirtiler araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2006-2008 yılları arasında Türkiye'de 63 ilde, 139 okulda, yaşları 6-17 arasında (ort. 11,6±2,9 yıl) toplam 20 190 okul çağı çocuğu çalışmaya alınmıştır. Çölyak hastalığı tanısında serolojik olarak total serum IgA, doku transglütaminaz IgA ve endomizyal IgA kullanılmış ve selektif IgA eksikliği olanlarda doku transglütaminaz IgG bakılmıştır. Antikor pozitifliği saptanan tüm olgulara ince bağırsak biyopsisi önerilmiş ve biyopsi yapılarak ÇH tanısı kanıtlanan olgular çölyak grubunu, antikor testleri negatif olgular kontrol grubunu oluşturmuştur. Çocukların demografik özellikleri ile ÇH'de görülebilecek belirtiler anket formlarına kaydedilerek ÇH'nin ortaya çıkışını etkileyebilecek risk etmenleri ve klinik belirtiler açısından gruplar karşılaştırılmıştır. Çalışma protokolü Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (12.05.2011-103).

Bulgular: Antikor testlerinde pozitiflik saptanan 489 olgudan 215'i ince bağırsak biyopsisi yapılmasını kabul etti. Histopatolojik olarak ÇH kanıtlanan 95 olgu çölyak grubunu, serolojik testleri negatif 19 701 olgu ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Olguların yaş ortalaması çölyak grubunda 11,7±2,8, kontrol grubunda 11,6±2,9 olup bu açıdan gruplar arasında fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Çölyak grubunda 61'i (%64,2), kontrol grubunda ise 10 092'si (%51,2) kız öğrenci olup, kızlar çölyak grubunda anlamlı oranda fazla bulunmuştur ($p=0,012$). Sindirim sistemine ait belirtiler bakımından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Sindirim sistemi dışı bulgulardan iştahsızlık, pika öyküsü ve boy kısalığı çölyak grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Çıkarımlar: Türkiye'de literatüre benzer şekilde hastalığın kız cinsiyette daha fazla olduğu ve 6-17 yaş grubu çocuklarda ÇH'nin klinik sunumunun daha çok sindirim sistemi dışı belirtilerle olduğu sonucuna varılmıştır. (*Türk Ped Arş 2011; 46: 323-30*)

Anahtar sözcükler: Belirtiler, çocuk, çölyak hastalığı, risk

Summary

Aim: The aim of the study is to evaluate the factors that may affect the celiac disease and symptoms related to celiac disease in school age children between the ages 6 and 17 years.

Material and Method: Between 2006 and 2008, 20190 school age children between ages 6 and 17 (mean age, 11.6±2.9) in 139 schools in 62 cities of Turkey were included into the study. Celiac disease (CD) was screened using total serum IgA, IgA anti-tissue transglutaminase (tTG) and IgA anti-endomysial (EMA) antibodies. Subjects with selective IgA deficiency were further tested for IgG tTG. Small intestinal biopsy was offered to all subjects with tTG antibody positivity. The children who had intestinal biopsy compatible with CD composed celiac group. Children with negative celiac antibodies composed control group. Risk factors that may affect the CD and symptoms related to CD were evaluated using questionnaire in celiac and control groups.

Results: 215 of 489 children with antibody positivity approved intestinal biopsy. Celiac disease was confirmed by histopathology in 95 subjects (celiac group). In 19701 children celiac antibodies were found to be negative (control group). The mean age of the children in celiac and control group was similar (11.7±2.8 vs. 11.6±2.9, respectively) ($p>0,05$). The ratio of girls was significantly higher in celiac group than controls (61 (64.2%) vs. 10092 (51.2%), respectively) ($p=0,012$). There were no significant differences about gastrointestinal symptoms between groups ($p>0,05$). Extraintestinal symptoms including loss of appetite, history of pica and short stature were found to be significantly higher in children with CD ($p=0,007$, $p=0,012$, and $p=0,011$; respectively).

Conclusions: It was concluded that CD is more common in girls and mostly presented with extraintestinal symptoms among 6 to 17 years old children in Turkey. (*Turk Arch Ped 2011; 46: 323-30*)

Key words: Celiac disease, child, risk, symptoms

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sinan Sarı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel: +90 312 202 44 22 Faks: +90 312 215 01 43 E-posta: drsinansari@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 06.07.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 05.09.2011

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing

Giriş

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik yatkınlığı olan bireylerde buğday, arpa ve çavdar gibi tahılların içerdiği glutenin tetikle-diği, T hücre aracılı immün mekanizmayla oluşan kronik bir ince bağırsak hastalığıdır. Hastalığın sıklığı coğrafi farklılıklar göstermektedir. En yüksek görülme sıklığı Türkiye, Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya gibi buğdayın beslenme-de önemli yer tuttuğu ülkelerdir. Patojenezinde çevresel, immünolojik ve genetik etmenler birlikte rol oynamaktadır (1-3). Hastalığın sıklığının toplumdan topluma değişiklik göstermesi, genetik etmenlerin yanı sıra, anne sütünün verilme süresi, glutenle karşılaşma yaşı, alınan gluten miktarı, mamaların içeriği ve geçirilmiş viral enfeksiyonlar gibi çevresel etmenlere bağlı olabilir (2).

Çocukluk çağının en yaygın emilim bozukluğu nedeni olan bu hastalık, çocukları ve yetişkinleri yaşam boyu etkilemektedir (1). Bağırsak mukozasındaki hasardan dolayı hastalarda emilim bozukluğu ve buna bağlı olarak büyüme gelişme geriliği, ishal, karın şişliği, yağlı dışkılama gibi klasik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Ayrıca hastalar sadece boy kısalığı, aftöz stomatit, inatçı nöbetler, migren, ağızdan tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, serum transaminaz yüksekliği, osteoporoz, infertilite, pubertede gecikme, dişte mine defektleri, dermatitis herpetiformis ve vitamin eksiklikleri gibi sindirim sistemi dışı belirtilerle karşımıza çıkabilmektedir (4). Bir grup hastada da ÇH uzun dönem sessiz kaldıktan sonra hayatın herhangi bir döneminde klinik belirti vermekte veya yapılan taramalarda tesadüfen saptanmaktadır (4). Son yıllarda ÇH'nin ortaya çıkış özellikleri, kliniği, sıklığı ve başvuru yaşı önemli ölçüde değişmiştir. Çalışmamızda, Türkiye'de 6-17 yaş grubu okul çağı çocuklarında hastalığın ortaya çıkışını etkileyebilecek etmenler ve hastalığı işaret edebilecek belirtiler araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Ocak 2006- Eylül 2008 tarihleri arasında 6-17 yaşları arasındaki okul çağı çocuklarında gerçekleştirildi. Türkiye'de bu yaş grubunu temsil edecek örneklem seçimi iki aşamalı küme örnekleme yöntemi ile kır ve kent oranı gözetilerek Türkiye İstatik Kurumu (TÜİK) tarafından yapıldı. Okulların 2005-2006 yılına ait verileri Milli Eğitim Bakanlığı'ndan gerekli izinler alınarak TÜİK tarafından kullanıldı. Bahsedilen öğretim yılı içinde, Türkiye'de 6-17 yaşları arasında ilköğretim ve lisede 13 073 652 (6 987 045 erkek, 6 086 607 kız) öğrenci öğrenim görmekteydi. Uluslararası literatürde hastalığın görülme sıklığı %1 ve α 0,05 alınarak %95 güven aralığında örnek hacmi 20 867 olarak hesaplandı. Örnek hacmi hesaplanmasında formülü kullanılmıştır. Bu formülde n toplam örnek hacmini, t 0,95 anlamlılık düzeyinde student-t tablosundaki değeri (1,96 olarak alınmıştır), α kabul edilebilecek riski (hata olasılığı=0,05), p belli özelliğe sahip birimlerin oranını (hastalığın görülme sıklığı 0,01), d mutlak duyarlık miktarını (0,0135) göstermektedir, q=1-p olarak hesaplanmıştır.

Türkiye'de araştırma kapsamı dahilinde toplam 40 689 okuldan belirlenen örnek hacmine ulaşmak için 63 ilde, 139 okul, seçilen her okuldan da 159 öğrenci seçilmiştir. Öğrenci sayısının 159'dan az olması durumunda tüm öğrenciler kapsama alınmıştır.

Okulların seçiminde, okuldaki öğrenci sayıları büyüklük olarak alınarak büyüklüğüne orantılı olasılıklı seçim yöntemi, örnek okullardan öğrencilerin seçiminde ise sistematik seçim yöntemi kullanılmıştır.

Türkiye idari yapılanmasına göre okulların 107'si il ve ilçe merkezinde, 10'u belde ve 22'si köydeydi. Okul derecesine göre 115 okul ilköğretim (112 devlet, üç özel) ve 24 okul lise düzeyinde idi. Kronik hastalığı veya bilinen ÇH'si olanlar ve onam alınamayan çocuklar dışlandıktan sonra 20 190 çocuk çalışmaya alındı. Çalışma protokolü Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (12.5.2005-103). Çocuklar ve anne-babalar çalışma öncesi sözlü ve yazılı olarak bilgilendirildi ve girişimsel işlemler öncesi imzalı bilgilendirilmiş onam belgeleri alındı. Çalışmaya alınan tüm çocuklara ÇH oluşumunu etkileyebilecek etmenler ve hastalığın bulgularını içeren anket verildi. Çalışmaya katılan çocuklardan kan örneği alındı ve santrifüj edilen serum örnekleri antikor çalışmaları yapılabilecek kadar -80°C de saklandı. Çölyak hastalığı taraması doku transglütaminaz (tTG) IgA ve total serum IgA kullanılarak yapıldı. Serum total IgA düzeyi 0,05 g/L altında saptanan olgular selektif IgA eksikliği olarak kabul edildi. Selektif IgA eksikliği saptanan çocuklarda tTG IgG kullanıldı. Doku transglütaminaz IgA veya IgG pozitif olguların serumları endomizyal (EMA) IgA ile tekrar değerlendirildi.

Doku transglütaminaz IgG ve IgA, insan ELISA (Euroimmune, GmbH, Lubeck, Germany) kiti kullanılarak çalışıldı. Kitler (+2)-(+8)°C de saklandı. Doku transglütaminaz IgA ve IgG için kabul edilen pozitif sonuç kesme değeri 20 RU/mL olarak alındı (5). Total serum IgA düzeyi nefelometrik olarak (Dade Behring, Marburg/Germany) çalışıldı.

Endomizyal antikor, dolaylı immünfloresan yöntemi kullanılarak ticari kit (EUROPLUS™ Primate Liver and Gliadin (GAF-3X) BIOCHIPs, GmbH, Lubeck, Germany) ile çalışıldı. Pozitif değer olarak 1/10 dilüsyon ve üzeri kabul edildi (5).

Doku transglütaminaz pozitifliği saptanan çocukların tümüne ince bağırsak biyopsisi yapılması planlandı. Biyopsiyi kabul eden olgularda biyopsi örnekleri ÇH açısından histopatolojik olarak tek patoloğ tarafından değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirme için Marsh sınıflaması kullanıldı (2). Biyopsi ile ÇH tanısı alan olgulara glutensiz diyet başlanarak çocuk gastroenteroloji kliniklerinde izleme alındı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 (SPSS Inc, Chicago, Illinois) paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma olarak sayısal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Çölyak hastalığı olan grup ile kontrol grubu arasında olası risk etmenlerinin, sindirim sistemlerine ait ve sindirim sistemi dışı belirtiler yönünden farkın önemliliği tek değişkenli lojistik

regresyon analizi, Pearson'un ki-kare veya Fisher'in kesin sonuçlu ki-kare testiyle değerlendirildi. Çölyak hastalığı üzerinde etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk etmenlerine ilişkin Odds oranları ve %95 güven aralıkları hesaplandı. Çölyak hastalığı üzerinde en fazla belirleyici olan risk etmenlerini tespit etmek amacıyla çoklu değişkenli geriye dönük adimsal lojistik regresyon analizi uygulandı. Tek değişkenli analizler sonucunda $p < 0,25$ olarak saptanan değişkenler aday risk etmenleri olarak regresyon analizine alındı ve $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 20 190 öğrenciden 489'unda (%2,4) antikor pozitifliği (sadece tTG IgA pozitif: 270 hasta, tTG IgA ve EMA IgA birlikte pozitif: 215 hasta ve tTG IgG pozitif: dört hasta) saptandı. Antikor pozitifliği saptanan olgulardan 215'i (sadece tTG IgA pozitif: 110 hasta, tTG IgA ve EMA IgA birlikte pozitif: 104 hasta ve tTG IgG pozitif: bir hasta) ince bağırsak biyopsisi yapılmasını kabul etti. İnce bağırsak biyopsisi yapılan çocukların 95'inde biyopsi bulguları ÇH ile uyumlu idi. Çölyak hastalığı grubunu biyopsi ile tanısı kanıtlanan 95 çocuk, kontrol grubunu ise antikor negatifliği olan 19 701 çocuk oluşturdu.

Çölyak hastalığı üzerinde etkili olabileceği düşünülen olası risk etmenlerinin gruplardaki sıklığı Tablo 1 de gösterilmiştir. Çölyak grubundaki öğrenciler ortalama $11,7 \pm 2,8$ yaş, kontrol grubunda ise ortalama $11,6 \pm 2,9$ yaş arasındaydı. Çölyak grubunun 61'ini (%64,2) kız, 34'ünü (%35,8) erkek öğrenciler oluşturdu. Kontrol grubunun ise 10 092'si (%51,2) kız, 9 609'u (%48,8) erkek öğrenciydi. Kız cinsiyet, çölyak grubunda anlamlı oranda yüksek bulundu ($p = 0,012$). Aylık gelir düzeyleri, anne-babaların eğitim düzeyi incelendiğinde, çölyak grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Anne sütü ile beslenme süresinin ÇH üzerindeki etkisi incelendiğinde, sadece ilk dört ay anne sütü alan çocuk sayısı çölyak grubunda 34 (%38,2), kontrol grubunda 5 438 (%32)'di. Gruplar karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,155$). Glüttenli besinlerin diyete girmesi açısından gruplar incelendiğinde, ilk dört ayda ek gıdaya başlanan olgu sayısı çölyak grubunda dokuz (%11,4), kontrol grubunda 2,187 (%13,5) çocuktu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,615$). Çölyak grubunda sadece iki (%2,2), kontrol grubunda ise 236 kişide (%1,3) ÇH açısından aile öyküsü mevcuttu. Aile öyküsünün varlığı hastalığın ortaya çıkmasında etkili bir etmen olarak bulunmadı ($p = 0,341$) (Tablo 1).

Gruplar sindirim sistemi ve sindirim sistemi dışı belirtiler yönünden incelendi. Çölyak grubunda klasik hastalık bulgusu

Tablo 1. Çölyak hastalığı üzerinde etkili olabileceği düşünülen olası etmenlerin gruplardaki sıklığı

	Kontrol grubu n (%)	Çölyak grubu n (%)	p	Odds oranı (%95 GA)
Yaş	11,6 \pm 2,9 ^a	11,7 \pm 2,8 ^a	0,778 [†]	1,010 (0,942-1,082)
Cinsiyet				
Erkek	9609 (48,8)	34 (35,8)	-	1,000 ^b
Kız	10092 (51,2)	61 (64,2)	0,012 [‡]	1,708 (1,122-2,601)
Ailenin aylık geliri				
>1500 TL	1319 (7,7)	4 (4,7)	-	1,000 ^b
500-1500 TL	7108 (41,3)	31 (36,5)	0,495 [†]	1,438 (0,507-4,081)
<500 TL	8779 (51,0)	50 (58,8)	0,226 [†]	1,878 (0,677-5,209)
Anne öğrenim durumu				
Ortaokul ve üstü	5316 (27,0)	19 (20,0)	-	1,000 ^b
İlkokul ve altı	14385 (73,0)	76 (80,0)	0,126 [‡]	1,478 (0,893-2,446)
Baba öğrenim durumu				
Ortaokul ve üstü	8901 (45,2)	41 (43,2)	-	1,000 ^b
İlkokul ve altı	10800 (54,8)	54 (56,8)	0,693 [‡]	1,085 (0,723-1,631)
Anne sütü alma süresi				
>12 ay	6235 (36,7)	27 (30,3)	-	1,000 ^b
0-12 ay	5326 (31,3)	28 (31,5)	0,473 [†]	1,214 (0,715-2,062)
İlk 4 ay	5438 (32,0)	34 (38,2)	0,155 [†]	1,444 (0,870-2,396)
Glüttenli besin başlama yaşı				
>12 ay	5198 (32,2)	26 (32,9)	-	1,000 ^b
4-12 ay	8758 (54,3)	44 (55,7)	0,986 [†]	1,004 (0,618-1,633)
İlk 4 ay	2187 (13,5)	9 (11,4)	0,615 [†]	0,823 (0,385-1,759)
Aile öyküsü				
Yok	17396 (98,7)	88 (97,8)	-	1,000 ^b
Var	236 (1,3)	2 (2,2)	0,341 [¶]	1,675 (0,410-6,844)

a Ortalama \pm standart sapma, b Referans kategori, GA güven aralığı

† Tek değişkenli lojistik regresyon analizi.

‡ Pearson'un ki-kare testi.

¶ Fisher'in kesin sonuçlu ki-kare testi.

Tablo 2. Çalışma gruplarında sindirim sistemine ait belirti sıklığı

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

† Pearson'un ki-kare testi.

Tablo 3. Çalışma gruplarında sindirim sistemi dışı belirti sıklığı

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

† Tek değişkenli lojistik regresyon analizi

‡ Pearson'un ki-kare testi

¶ Fisher'in kesin sonuçlu ki-kare testi

Tablo 4. Çölyak hastalığı üzerinde etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk etmenlerinin çoklu geriye dönük adimsal regresyon analizi

	Beta	Odds Oranı	p	%95 güven aralığı	
				Alt Sınır	Üst sınır
Kız Olmak	0,544	1,723	0,014	1,115	2,661
İştahsızlık	0,514	1,672	0,023	1,075	2,603
Pika	1,145	3,143	0,004	1,428	6,919
Boy kısalığı	0,494	1,639	0,044	1,013	2,652
Kusma	-1,084	0,338	0,038	0,122	0,941

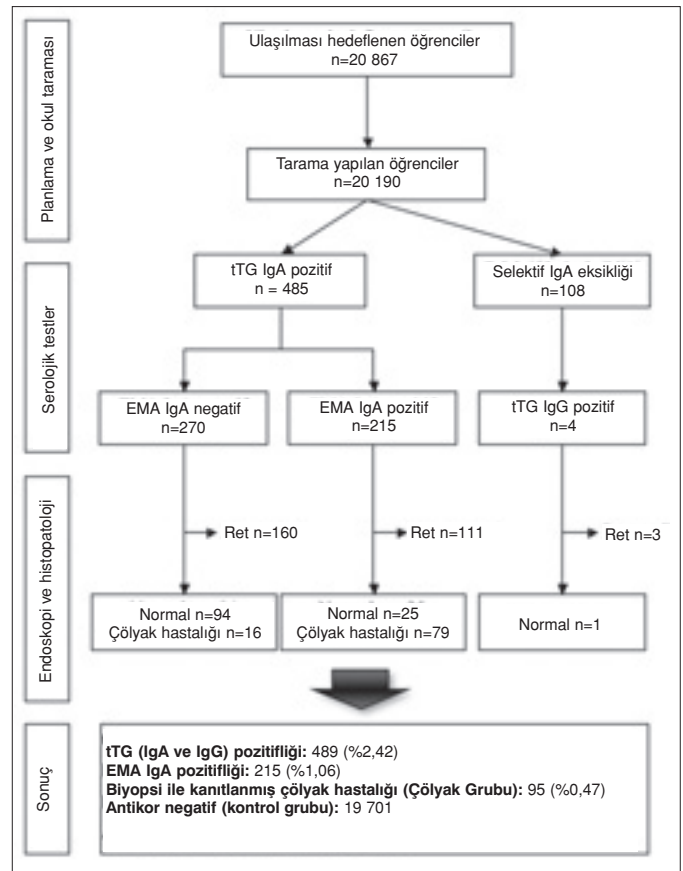
olan ishal yedi (%7,8), karın şişliği 10 (%11,1), kilo kaybı 26 (%28,6) çocukta saptandı. Kontrol grubunda ise ishal 1545 (%8,3), karın şişliği 1825 (%9,9), kilo kaybı 4246 (%22,8) çocukta mevcuttu. Sindirim sistemine ait belirtiler bakımından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 2).

Gruplarda sindirim sistemi dışı belirtilerden; okul başarısı, yorgunluk, huzursuzluk, mutsuzluk, sinirlilik, iştahsızlık, pika, boy kısalığı ve dişlerde lekelenme incelendi (Tablo 3). Sindirim sistemi dışı bulgulardan iştahsızlık, çölyak grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulundu ($p=0,007$). Demir eksikliği anemisinin bir göstergesi olan pika öyküsü çölyak grubunda yedi (%7,8), kontrol grubunda 506 (%2,7) çocukta mevcuttu ($p=0,012$) ve gruplar arasında anlamlı fark vardı. Çölyak hastalığının atipik bulgularından boy kısalığı çölyak grubunda 27 (%29,7), kontrol grubunda 3556 (%19,1) çocukta saptandı ve gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p=0,011$) (Tablo 3).

Çölyak hastalığı üzerinde etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk etmenleri ve belirtilerin birlikte etkileri, çoklu geriye dönük adimsal regresyon analizi ile incelendi (Tablo 4). Buna göre ÇH tanısı ile pika varlığı ($p=0,004$) başta olmak üzere, kız cinsiyet ($p=0,014$), iştahsızlık ($p=0,023$) ve boy kısalığı ($p=0,044$) arasında pozitif ilişki, kusma ($p=0,038$) ile negatif ilişki saptandı (Tablo 4). Anne ve babanın öğrenim düzeyinin ilkökul ve altında olması ile gelir düzeyinin düşük olması gibi sosyo-ekonomik risk etmenlerinin çoklu değişkenli analizlerde ÇH üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkilerinin olmadığı görüldü (Tablo 4).

Tartışma

Daha önceden birincil "malabsorpsiyon" hastalığı olarak bilinen ÇH artık sindirim sistemine ait ve sindirim sistemi dışı belirtiler verebilen sistemik otoimmün hastalık olarak kabul edilmektedir. Çocukluk çağıının en yaygın "malabsorpsiyon" nedeni olan bu hastalık, çocukları ve yetişkinleri yaşam boyu etkilemektedir (1). Hastalık buğdayın beslenme önemli yer tuttuğu Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya, Güney Batı Asya'da Afrika ve Uzak Doğu'ya göre daha sık görülmektedir (2). Toplumlar arası farklılığın nedeni genetik etmenlerin yanı sıra, anne sütünün verilme süresi, glutenle karşılaşma yaşı, alınan gluten miktarı, mamaların içeriği ve geçirilmiş viral enfeksiyonlar gibi çevresel etmenlere bağlı olabilir (2). Altı-17 yaş grubu okul çocuklarının ÇH açısından tarandığı bu çalış-



Şekil 1. Çalışma grubunun serolojik ve patolojik sonuçları (tTG: Doku transglutaminaz antikor, EMA: endomizyal antikor)

ma sonunda, hastalığın taraması için kullanılan serolojik test pozitifliği 1:94, biyopsi ile kanıtlanmış ÇH sıklığı 1:212 oranında bulundu. Ülkemizde hastalığın sıklığı çocuklarda yapılan bölgesel bir çalışmada 1:158 (6), yetişkinlerde kan vericilerinde 1:144 arasında bulunmuştur (7). Dünyanın değişik bölgelerinden yapılan çalışmalarda ÇH sıklığı 1:99-1:210 arasında bildirilmektedir (8,9). Çölyak grubunu oluşturan çocukların yaş ortalaması 11,7±2,8 olarak saptandı. Çölyak grubu ile kontrol grubunun yaş ortalamaları benzerdi. Çölyak hastalığı diyete glutenin eklenmesinden sonra herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Ancak beş yaşın altında ve 30-40'lı yaşlarda sıklığı artmaktadır (10). Çalışmamıza göre ülkemizde, literatürlerde sözü edilen yaş grupları dışında da hastalığın sık

rastlanan bir sorun olduğu saptandı. Yapılan birçok çalışmada ÇH'nin kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğü bildirilmiştir (11,12). Bardella ve ark. (13), erkeklerin tanısının atlandığını ve aslında her iki cinsin eşit etkilendiğini ileri sürmüşlerdir. Literatürlerdeki değişik görüşlere rağmen çalışmaların çoğu ÇH'nin kız cinsiyette fazla olduğunu bildirmekte olup bizim çalışmamız da bu görüşü desteklemektedir.

Çölyak hastalığının ortaya çıkış yaşının değişmesinin bebek beslenmesindeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda hastalık belirtilerinin geç yaşlarda ortaya çıkmasında, anne sütü alma süresinin uzaması ve diyetle glutenin geç girmesinin etkili olduğu bildirilmiştir (12,14). Ancak bizim çalışmamızda anne sütü alma süresi ve glutenli besinlere başlama zamanı ile ÇH arasında literatürdekilerine benzer ilişki saptanmadı.

Çölyak hastalığının ortaya çıkmasında aile öyküsü önemli bir etmendir. Birinci derece akrabasında ÇH bulunan çocuklarda hastalığın görülme olasılığı %1-18 arasındadır (15). Amerika'da yaşları 1-60 arasında değişen çölyak hastalarında yapılan çalışmada, hastalığın sıklığı birinci derecede akrabalarda 1:39, ikinci derecede akrabalarda 1:56 olarak bildirilmiştir (15). Ülkemizden yapılan bir çalışmada ÇH olan çocukların belirtisiz ebeveynlerinde %7,1 ve kardeşlerinde %9,3 oranında ÇH saptanmıştır (16). Uluslararası literatürde çölyak hastalarının birinci derece yakınlarında ÇH sıklığı %4-5 oranında bildirilmiştir (17,18). Çalışmamızda bulunan çölyak hastalarının yakınlarında benzer hastalık varlığı literatüre göre düşük orandadır. Bu özellik, hastalık konusunda toplum ve sağlık çalışanlarının farkındalığının yeterli olmadığını düşündürmektedir. Çalışmamızda hastalarımızın yakınlarında tanı almamış hasta bireylerin olma olasılığının yüksek olduğunu ve bu nedenle aile öyküsü ile hastalık arasında ilişki kurulamadığını düşünmekteyiz.

Toplum taramaları ile belirtisi olan olgulardan çok daha fazla sayıda belirtisiz veya atipik olguların saptanması, belirtisi olan olguların bir buzdüğünün tepesine benzetilmesine sebep olmuştur (18). Biz de çölyak hastalarında, sindirim sistemine ait ve sindirim sistemi dışı belirtilerin ne sıklıkta olduğunu ve hastalık için bir gösterge olup olmayacağını sorguladık. Yapılan çeşitli çalışmalarda çölyak hastalarında hala en sık belirti olarak ishal bildirilmiştir (19-21). Orta Doğu ve Kuzey Afrika'da kronik ishale en yaygın nedenlerinden biri ÇH iken, Mısır'da ishal ve gelişme geriliği ile başvuran hastalarda ÇH sıklığı %4,7 olarak bildirilmiştir (22-24). Öte yandan bazı çalışmalarda ise ishal yakınmasının son yıllarda giderek azaldığı belirtilmektedir (25,26). Aynı şekilde çölyak hastalarında ishal şikayeti gibi karın şişliği, kilo kaybı, kabızlık, kusma ve karın ağrısı gibi sindirim sistemi belirtilerinin son yıllarda giderek azaldığı bildirilmiştir (12,20,27). Literatüre uyumlu olarak biz de bu sindirim sistemi belirtilerinin çölyak grubunda kontrol grubundan daha az olduğunu saptadık. Bunun öncelikle çalışma grubumuzun hastalığın atipik belirtilerinin sık görüldüğü yaşları kapsamaması ve literatürlere benzer biçimde klasik hastalık tablosunun azalmış olduğundan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Yapılan çalışmalarda çölyak hastalarının bazılarında iştahsızlık, yorgunluk, huzursuzluk, mutsuzluk, sinirlilik, kötü okul başarısı, depresyon gibi duyu durum ve davranış bozuklukları görülebildiği ve glutensiz diyetle bu

bulguların düzeldiği bildirilmiştir (28-30). Biz ise çölyak hastalarında iştahsızlık hariç, yorgunluk, huzursuzluk, mutsuzluk ve sinirlilik gibi sindirim sistemi dışı belirtilerin sağlam çocuklara benzer sıklıkta olduğunu gözlemledik. Kontrol grubundaki çocuklarda da bu belirtilerin sık görülmesi, çocuklarımızın olumsuz duyu ve davranış örneği içinde olduğunu düşündürmektedir. Ancak iştahsızlık belirtisinin çölyak grubunda anlamlı olarak yüksek bulunması, bu yakınması olan çocuklarda ÇH'nin de irdelenmesi gerektiğini göstermiştir. Çeşitli çalışmalarda, özellikle tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi olan kişilerde ÇH'nin araştırılması gerektiği bildirilmiştir. Ackerman ve ark. (31) demir eksikliği anemisinin nedenini araştırmak için endoskopi yapılan erişkin olgularda ÇH sıklığını %3, Howard ve ark. (32) %5, Ransford ve ark. (33) %12 olarak bulmuşlardır. Yaptığımız çalışmada olguların hemoglobin ve demir profilinin çalışılmamış olması nedeni ile kesin olarak olmamakla birlikte demir eksikliği anemisinin bir göstergesi olan pika yakınmasının ÇH için anlamlı bir yakınma olduğunu saptadık. Bu bulgu, çocuk hastaların sistem sorgulamasında pika yakınmasının sorulmasının ihmal edilmemesi gerektiğini göstermiştir. Literatürle uyumlu olarak, çalışmamızda da ÇH ile tek başına boy kısalığının ilişkili olduğu gösterilmiştir (34-36).

Ankete dayanan çalışmamızda sindirim sistemi bulgularının kontrol grubunda daha yüksek oranda bildirilmesi nedeni ile çalışmaya alınan kişilerin ankete verdikleri yanıtlar tekrar değerlendirilmiştir. Tüm ailelerin yanıtları incelendiğinde düşük gelir ve eğitim düzeyine sahip olanların iştahsızlık, boy kısalığı, pika, ishal, karın ağrısı, kilo kaybı, kusma ve karın şişliği sorularına daha fazla 'evet' yanıtı verdiğini ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Ancak anne ve babanın öğrenim düzeyinin ilkökul ve altında olması ile gelir düzeyinin düşük olması gibi risk etmenlerinin çoklu değişkenli analizlerde ÇH üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkilerinin olmadığı görüldü. Ayrıca ÇH üzerinde etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk etmenleri ve belirtilerinin birlikte etkilerini, çoklu geriye dönük adimsal regresyon analizi ile incelediğimizde, hastalık ile pika varlığı başta olmak üzere, kız cinsiyet, iştahsızlık ve boy kısalığı arasında pozitif ilişki olduğu saptandı.

Çalışmamızın ankete dayalı olması nedeni ile boy kısalığının anket verilerine dayanılarak değerlendirilmesi, pika öyküsü olan çocukların anemi ve demir profillerinin değerlendirilememesi, antikor testleri pozitif olguların hepsine ince bağırsak biyopsisi yapılamaması çalışmanın kısıtlayıcı unsurları olarak düşünülmektedir.

Bu sonuçlar ile Türkiye'de literatüre benzer şekilde hastalığın kız cinsiyette daha fazla olduğu ve 6-17 yaş grubu çocuklarda ÇH'nin klinik sunumunun daha çok sindirim sistemi dışı belirtilerle olduğu sonucuna varıldı.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Teşekkür

T.C. Sağlık Bakanlığına lojistik desteğinden dolayı teşekkür ederiz.

Mustafa Akçam (Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi), Ceyda Tuna Kırsacıoğlu, Gonca Üstündağ (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi), Özlem Ziraatçı (Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi), Ferda Özbay Hoşnut, Oğuz Canan, Sema Karna, Şükrü Güner (Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi), Tarkan İkizoğlu, Dilek Yılmaz (Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi), Servet Yol, İlyas Yoldaş, Hasan Balık, Ali Güneş (Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi), Seçil Arslansoy (Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi), Sadık Akşit (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi), Ahmet İhsan Kaya, Özlem Baysal (Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi), Neşe Kurt, Abdullah Kurt (Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi), Hakan Uzun (Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi), Nuray Uslu (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi), Fatih Durak, Şule Sireci (İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi), Coşkun Çeltik, Selim Gökçe (İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi), Filiz Çizmecioglu (Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi), Meltem Uğraş (Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi), Selda Polat (Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi) Erdal Atabay (Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi), Ahmet Özen, Hülya Ercan, Mustafa Berber (Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi), Gülin Erdemir, Zuhul Yıldırım, Yasin Karalı, Handan Akkuş (Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi), Levent Turan ve Neriman Yıldırım'a okullarda kan örneklerinin alınmasındaki yardımlarından dolayı teşekkür ederiz.

Mali destek:

Bu araştırma T.C Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı desteği ile gerçekleştirilmiştir. Ayrıca projenin gerçekleştirilmesine Türk Pediatri Kurumu başışları ile katkıda bulunmuştur.

Türk Çölyak Çalışma Grubu

Gökhan Baysoy (Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi), Reha Artan, Aygen Yılmaz (Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi), Nurten Girgin, Aydan Kansu, Zarife Kuloğlu (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi), Vildan Ertekin (Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi), Figen Özçay (Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi), Erhun Kasırga (Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi), Fügen Çullu Çokuğraş, Tufan Kutlu, Tülay Erkan (İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi), Nur Arslan, Yeşim Öztürk (Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi), Bünyamin Dikici (Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi), Raşit Vural Yağcı, Funda Özgenç (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi), Duran Aslan (Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi), Makbule Eren (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi), Yaşar Doğan (Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi), Buket Dalgıç, Sinan Sarı, Ödül Eğritaş (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi), Aysel Yüce, Hasan Özen, Figen Gürakan, İnci Nur Saltık-Temizel, Hülya Demir (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi), Ayşe Selimoğlu (İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi), Semra Sökücü, Özlem Durmaz (İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi), Ayşen Aydoğan (Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi), Ender Pehlivanoğlu, Deniz Ertem (Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi), Yusuf Usta (Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi), Ayhan

Gazi Kalaycı, Gönül Dinler (Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi), Tanju Özkan (Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi), Benal Büyükgöbeç (Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi) ve Fatih Ünal, Ahmet Memeşa (Bursa Dörtçelik Çocuk Hastanesi).

Kaynaklar

1. Roy CC, Silverman A, Alagille D. Malabsorption syndrome. Pediatric clinical gastroenterology. 4th ed. Missouri: Mosby-Year Book, 1995: 299-361.
2. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). Gastroenterology 1992; 102(1): 330-54.
3. Laurin P, Wolving M, Falth-Magnusson K. Even small amounts of gluten cause relapse in children with celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 34(1): 26-30.
4. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. Gastroenterology 2005; 128(4 Suppl 1): S68-73.
5. Dalgıç B, Sari S, Basturk B, et al. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. Am J Gastroenterol 2011; 106(8): 1512-7.
6. Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardas F, Aktas E. Prevalence of celiac disease in Turkish children. J Clin Gastroenterol 2005; 39(8): 689-91.
7. Karaaslan H, Bektaş M, Bozkaya H, Soykan İ, Bahar K, Özden A. Gönüllü kan donörlerinde gluten enteropatisi seroprevalansı. 20 Ulusal Gastroenteroloji Haftası; Kuşadası. Turk J Gastroenterol 2003; 14 (Suppl): 18.
8. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. N Engl J Med 2003; 348(25): 2517-24.
9. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre anti gliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. Acta Paediatr Suppl 1996; 412: 29-35.
10. Lebenthal E, Shteyer E, Branski D. The changing clinical presentation of celiac disease. In: Fasano A, Troncone R, Branski D, (eds). Frontiers in celiac disease. Basel: Karger 2008; 12: 18-22.
11. Green PH, Cellier C. Celiac disease. N Engl J Med 2007; 357(17): 1731-43.
12. Roma E, Panayiotou J, Karantana H, et al. Changing pattern in the clinical presentation of pediatric celiac disease: a 30-year study. Digestion 2009; 80(3): 185-91.
13. Bardella MT, Fredella C, Saladino V, et al. Gluten intolerance: gender-and age-related differences in symptoms. Scand J Gastroenterol 2005; 40(1): 15-9.
14. Stone ML, Bohane TD, Whitten KE, Tobias VH, Day AS. Age related clinical features of childhood coeliac disease in Australia. BMC Pediatr 2005; 5(1): 11.
15. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. Arch Intern Med 2003 10; 163(3): 286-92.
16. Sari S, Dalgıç B. Çölyak hastalarının birinci derece yakınlarında çölyak hastalığı sıklığı. 7 Ulusal Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Kongresi 11-14 Nisan 2006; İzmir. p. 257. Poster No:56.
17. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40(1): 1-19.
18. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. Gastroenterology 2001; 120(3): 636-51.
19. Kuloglu Z, Kirsacloğlu CT, Kansu A, Ensari A, Girgin N. Celiac disease: presentation of 109 children. Yonsei Med J 2009 31; 50(5): 617-23.
20. Ludvigsson JF, Brandt L, Montgomery SM. Symptoms and signs in individuals with serology positive for celiac disease but normal mucosa. BMC Gastroenterol 2009; 9: 57.
21. Dickey W, McMillan SA. Increasing numbers at a specialist coeliac clinic: contribution of serological testing in primary care. Dig Liver Dis 2005; 37(12): 928-33.

22. Barada K, Bitar A, Mokadem MA, Hashash JG, Green P. Celiac disease in Middle Eastern and North African countries: a new burden? *World J Gastroenterol* 2010; 16(12): 1449-57.
23. Abu-Zekry M, Kryszak D, Diab M, Catassi C, Fasano A. Prevalence of celiac disease in Egyptian children disputes the east-west agriculture-dependent spread of the disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47(2): 136-40.
24. Abdullah AM. Aetiology of chronic diarrhoea in children: experience at King Khalid University Hospital, Riyadh, Saudi Arabia. *Ann Trop Paediatr* 1994; 14(2): 111-7.
25. Lo W, Sano K, Lebowitz B, Diamond B, Green PH. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2003; 48(2): 395-8.
26. McGowan KE, Castiglione DA, Butzner JD. The changing face of childhood celiac disease in North America: impact of serological testing. *Pediatrics* 2009; 124(6): 1572-8.
27. Lurz E, Scheidegger U, Spalinger J, Schoni M, Schibli S. Clinical presentation of celiac disease and the diagnostic accuracy of serologic markers in children. *Eur J Pediatr* 2009; 168(7): 839-45.
28. Ludvigsson JF, Ansved P, Falth-Magnusson K, et al. Symptoms and signs have changed in Swedish children with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38(2): 181-6.
29. Cannings-John R, Butler CC, Prout H, et al. A case-control study of presentations in general practice before diagnosis of coeliac disease. *Br J Gen Pract* 2007; 57(541): 636-42.
30. Toftedal P, Hansen DG, Nielsen C, Lillevang ST, Hansen TP, Husby S. Questionnaire-based case finding of celiac disease in a population of 8- to 9-year-old children. *Pediatrics* 2010; 125(3): e518-24.
31. Ackerman Z, Eliakim R, Stalnikowicz R, Rachmilewitz D. Role of small bowel biopsy in the endoscopic evaluation of adults with iron deficiency anemia. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(10): 2099-102.
32. Howard MR, Turnbull AJ, Morley P, Hollier P, Webb R, Clarke A. A prospective study of the prevalence of undiagnosed coeliac disease in laboratory defined iron and folate deficiency. *J Clin Pathol* 2002; 55(10): 754-7.
33. Ransford RA, Hayes M, Palmer M, Hall MJ. A controlled, prospective screening study of celiac disease presenting as iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35(3): 228-33.
34. van Rijn JC, Grote FK, Oostdijk W, Wit JM. Short stature and the probability of coeliac disease, in the absence of gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child* 2004; 89(9): 882-3.
35. Altuntas B, Kansu A, Ensari A, Girgin N. Celiac disease in Turkish short-statured children and the value of antigliadin antibody in diagnosis. *Acta Paediatr Jpn* 1998; 40(5): 457-60.
36. Tumer L, Hasanoglu A, Aybay C. Endomysium antibodies in the diagnosis of celiac disease in short-statured children with no gastrointestinal symptoms. *Pediatr Int* 2001; 43(1): 71-3.