

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI OLAN  
ÇOCUKLARDA ÇÖLYAK HASTALIĞI PREVALANSI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Engin MENEKŞE  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Mukadder Ayşe SELİMOĞLU**

**MALATYA - 2010**

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI OLAN  
ÇOCUKLARDA ÇÖLYAK HASTALIĞI PREVALANSI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Engin MENEKŞE  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Mukadder Ayşe SELİMOĞLU**

Bu tez, İnönü Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2009-29 proje numarası ile desteklenmiştir.

# İÇİNDEKİLER

	SAYFA
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar DİZİNİ.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1.Çölyak Hastalığı.....	2
2.1.1.Tanım ve Tarihçe.....	3
2.1.2.Epidemiyoloji.....	4
2.1.3.Fizyopatoloji.....	4
2.1.3.1.Çevresel faktörler.....	5
2.1.3.2.Genetik faktörler.....	5
2.1.3.3.Otoimmünite.....	6
2.1.4.Klinik Bulgular.....	7
2.1.4.1.Klasik (tipik) Çölyak Hastalığı.....	7
2.1.4.2.Klasik Olmayan (atipik) Çölyak Hastalığı.....	8
2.1.4.3.Sessiz Çölyak Hastalığı.....	12
2.1.4.4.Potansiyel Çölyak Hastalığı.....	12
2.1.5.Üriner Sistem Hastalıkları ve Çölyak Hastalığı.....	12
2.1.6.Çölyak Hastalığının Tanısı.....	14
2.1.6.1.Serolojik Değerlendirme.....	15
2.1.6.2.İnce Bağırsak Biyopsisi.....	17
2.1.6.3.Doku Grubu.....	18
2.1.7.Ayırıcı Tanı.....	19
2.1.8.Tedavi.....	19
2.1.9.Korunma.....	20
2.2. Üriner Sistem Taş Hastalığı.....	20
2.2.1.Tanım.....	20
2.2.2.Epidemiyoloji.....	20
2.2.3.Patogenez.....	21
2.2.4.Etiyoloji.....	21

2.2.5.Klinik Belirti ve Bulgular.....	22
2.2.6.Laboratuvar.....	23
2.2.7.Tanı.....	24
2.2.8.Tedavi.....	25
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>26</b>
3.1.Olgu Özellikleri.....	26
3.2.Numune Toplanması.....	27
3.3.Üriner Sistem Taşlarının Metabolik Analizi.....	27
3.4.Serolojik İnceleme.....	28
3.5.Endoskopik İnceleme ve Patolojik Değerlendirme.....	28
3.6.İstatistiksel Analiz.....	28
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>29</b>
4.1.Risk Grubundaki Hastaların Öykü ve Klinik Bulgular Yönünden Değerlendirilmesi.....	31
4.2.Risk ve Kontrol Grubundaki Hastaların Antropometrik Ölçümler Yönünden Değerlendirilmesi.....	34
4.3.Risk ve Kontrol Grubundaki Hastaların Tetkikler Yönünden Değerlendirilmesi.....	41
4.4.Risk Grubundaki Hasta Özelliklerinin tTG IgA Serolojisi ve Biyopsi Sonucu Yönünden Değerlendirilmesi.....	44
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>54</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>65</b>
<b>7. ÖZET.....</b>	<b>67</b>
<b>8. ABSTRACT.....</b>	<b>69</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>72</b>
<b>10. EKLER.....</b>	<b>90</b>
10.1.Ek-1.....	90
10.2.Ek-2.....	93

## TABLolar DİZİNİ

SAYFA

<b>Tablo 2.1.</b> Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testler ve güvenilirlikleri.	15
<b>Tablo 2.2.</b> Taş oluşumunda rolü olan bazı maddelerin yirmi dört saatlik idrardaki normal değerleri .....	24
<b>Tablo 2.3.</b> Çocuklarda görülen üriner sistem taşlarının tip ve görülme sıklığı .....	24
<b>Tablo 4.1.</b> Risk ve kontrol grubunun yaş dağılımı.....	30
<b>Tablo 4.2.</b> Risk grubundaki hastaların beslenme özellikleri.....	33
<b>Tablo 4.3.</b> Risk grubundaki hastaların beslenme özellikleri.....	33
<b>Tablo 4.4.</b> Risk grubundaki hastaların ilaç kullanım özellikleri.....	33
<b>Tablo 4.5.</b> Risk grubundaki hastaların aile öyküsü özellikleri.....	34
<b>Tablo 4.6.</b> Risk ve kontrol grubunun ortalama BGA değerleri .....	35
<b>Tablo4.7.</b> BGA açısından beslenme durumunun değerlendirilmesi.....	35
<b>Tablo 4.8.</b> Risk ve kontrol grubunun BGA açısından dağılımı.....	36
<b>Tablo4.9.</b> BGA açısından beslenme bozukluğunun değerlendirilmesi.....	36
<b>Tablo 4. 10.</b> Risk ve kontrol grubunun BGA açısından sınıflandırılması.....	37
<b>Tablo 4. 11.</b> Risk ve kontrol grubunun ortalama boy SSS değerleri.....	37
<b>Tablo 4.12.</b> Risk ve kontrol grubunun ortalama ağırlık SSS değerleri.....	38
<b>Tablo 4.13.</b> Risk ve kontrol grubunun ortalama VKİ değerleri.....	41
<b>Tablo 4. 14.</b> Risk ve kontrol grubundaki hastaların serum hb, bk, Tr, AST, ALT ve CK değerleri.....	42
<b>Tablo 4. 15.</b> Serolojik olarak pozitif hastaların bazı özellikleri .....	44

<b>Tablo 4. 16.</b> Risk grubundaki hasta cinsiyetlerinin tTG IgA serolojisi ve biyopsi sonuçlarına göre karşılaştırılması.....	45
<b>Tablo 4. 17.</b> Risk grubundaki hastaların yaşlarının tTG IgA serolojisi ve biyopsi sonuçlarına göre karşılaştırılması.....	45
<b>Tablo 4. 18.</b> Risk grubundaki hastaların üriner sistem taş hastalığı şikayet/hikaye ve özgeçmiş bilgilerinin tTG IgA serolojisi ve biyopsi sonucuna göre karşılaştırılması .....	46
<b>Tablo 4.19.</b> Risk grubundaki hastaların çölyak hastalığı şikayet/hikaye ve özgeçmiş bilgilerinin tTG IgA serolojisi ve biyopsi sonucuna göre karşılaştırılması.....	47
<b>Tablo 4.20.</b> Risk grubundaki hastaların anne sütü alma süresi ve unlu gıdaya başlama yaşı olarak tTG IgA serolojisi ve biyopsi sonucuna göre karşılaştırılması .....	49
<b>Tablo 4.21.</b> Risk grubundaki hastaların beslenme/ilaç kullanım bilgilerinin tTG IgA serolojisi ve biyopsi sonucuna göre karşılaştırılması.....	50
<b>Tablo 4.22 .</b> Risk grubundaki hastaların aile öyküsü bilgilerinin tTG IgA serolojisi ve biyopsi sonucuna göre karşılaştırılması.....	51
<b>Tablo 4.23.</b> Risk grubundaki hastaların antropometrik ölçümlerinin tTG IgA serolojisi ve biyopsi sonucu açısından karşılaştırılması .....	52
<b>Tablo 4.24.</b> Risk grubundaki hastaların serum Hb, Bk, Tr, AST, ALT ve CK değerlerinin tTG IgA serolojisi ve biyopsi sonucu açısından karşılaştırılması.....	53
<b>Tablo 4.25.</b> tTG IgA ve biyopsi pozitif hastaların taş özellikleri .....	53

## ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA

Şekil 2.1. Çölyak hastalığı buzdağı .....	7
Şekil 2.2. Klasik çölyak hastası .....	8
Şekil 2.3. İnce bağırsak biyopsisinin mikroskopik incelemesi .....	17
Şekil 2.4. Çölyak hastalığında üst jejunal mukoza biyopsisinin Marsh sınıflaması .....	17
Şekil 4.1. Çalışmaya alınan çocukların cinsiyet dağılımı.....	29
Şekil 4.2. Risk grubunun iki yaş altı ve üstü dağılımı.....	30
Şekil 4.3. Risk grubundaki hastaların üriner sistem taş hastalığı veya çölyak hastalığı açısından şikayet, hikaye ve özgeçmiş bilgileri.....	32
Şekil 4.4. Risk grubu ile kontrol grubunun boy SSS dağılımı.....	38
Şekil 4.5. Risk grubu ile kontrol grubunun boy SSS dağılımı.....	38
Şekil 4.6. Risk grubu ile kontrol grubunun kilo SSS dağılımı.....	39
Şekil 4.7. Risk grubu ile kontrol grubunun kilo SSS dağılımı.....	39
Şekil 4.8. Risk grubu ile kontrol grubunun triseps deri kıvrım kalınlığı persentil dağılımı.....	40
Şekil 4.9. Risk grubu ile kontrol grubunun triseps deri kıvrım kalınlığı persentil dağılımı.....	40
Şekil 4.10. Risk grubu ile kontrol grubunun skapula altı deri kıvrım kalınlığı persentil dağılımı.....	40
Şekil 4.11. Risk grubu ile kontrol grubunun skapula altı deri kıvrım kalınlığı persentil dağılımı.....	40

<b>Şekil 4.12.</b> Risk grubundaki hastaların taş analizi dağılımı.....	42
<b>Şekil 4.13.</b> Risk ve kontrol grubunda tTG IgA pozitiflik dağılımı.....	43
<b>Şekil 4.14.</b> Risk ve kontrol grubunda tTG IgA pozitiflik yüzdesi.....	43
<b>Şekil 4.15.</b> Risk ve kontrol grubunda tTG IgA pozitiflik yüzdesi.....	43



## KISALTMALAR DİZİNİ

AST	Aspartat transaminaz
ALT	Alanin transaminaz
AGA	Anti-gliadin antikoru
ARA	Antiretikülin antikor
BGA	Boya göre ağırlık
BT	Bilgisayarlı tomografi
Bk	Beyaz küre
CK	Kreatinin kinaz
DM	Diyabetes mellitus
ELISA	Enzym-linked immunoassay
EMA	Antiendomisyum
ESPGHAN	Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu
GİS	Gastrointestinal sistem
HLA	İnsan lökosit antijeni
Hb	Hemoglobin
IgA	İmmünglobülin A
IgG	İmmünglobülin G
IgM	İmmünglobülin M
IL	İnterlökin
IVP	İntravenöz piyelografi
MHC	Major histokompatibilite kompleks

MICA MHC klas I polipeptit ilişkili sekans A

NASPGHAN Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme

Topluluğu

NKG2D Natural killer reseptörü

SSS Standart sapma skoru

tTG Doku transglutaminaz

Tr Trombosit

USG Ultrasonografi

VKİ Vücut-kitle endeksi

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı buğday, arpa, çavdar gibi gıdalarda bulunan gliadine karşı gelişen antikorların oluşturduğu immünolojik reaksiyona bağlı gastrointestinal sistem mukozasında hasarla sonuçlanan bir hastalıktır (1). Çocukluk çağının en yaygın malabsorbsiyon nedeni olan bu hastalık, çocukları ve yetişkinleri ömür boyu etkilemektedir. WGO-OMGE (World Gastroenterology Organisation) pratik kılavuzu verilerine göre çölyak hastalığı tüm dünyada 1:100-1:300 oranında görülmektedir (3). Ülkemizde ise Selimoğlu ve arkadaşları (4) tarafından yapılan bölgesel bir araştırmada, Erzurum ilinde 1263 sağlıklı okul çocuğunda çölyak hastalığı taraması tTG IgA ile yapılmış ve seropozitiflik oranı 1:115, biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı prevalansı ise 1:158 olarak tespit edilmiştir. Klasik çölyak hastalığında malabsorbsiyona bağlı olarak büyüme gelişme geriliği, ishal, karın şişliği ve yağlı dışkılama gibi klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda birçok olgunun farklı sistem tutulumlarıyla karşımıza geldiği görülmektedir. Dermatolojik, hematolojik, endokrinolojik, nörolojik ve iskelet sistemi bozuklukları sık görülen atipik tutulumlardır (2). Tanı için serolojik testlerin yaygın olarak kullanılmasından sonra klasik bulguları göstermeyen olguların yakalanma şansı artmıştır.

Literatürde çölyak hastalığı ile böbrek hastalıkları arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmaya yönelik az sayıda araştırma vardır. Çölyak hastalığı ve böbrek ile ilgili ilk çalışmalar IgA nefropatili hastalarda yapılmıştır. IgA nefropatili olan hastalarda besin antijenlerine karşı IgA'nın artmış olarak saptanması IgA nefropatisi ve çölyak hastalığı arasında ilişki olduğuna dair ilk hipotezlerin ortaya atılmasına yol açmıştır (5, 6, 7).

Çölyak hastalığı ve böbrek ilişkisini araştıran kapsamlı bir çalışmada çölyak hastalığı ile ilişkili bağışıklık özelliklerinin her tür akut ve kronik glomerülo nefrit ile kronik böbrek hastalığı riskini arttırdığı bildirilmiştir (8).

Renal taş oluşumunda etkili olan hiperoksalüri ve hiperkalsiürinin değerlendirildiği bir çalışmada, dokuz adet tedavi edilmemiş çölyak hastasının %67'sinde hiperoksalüri ve hiperkalsiürinin varlığı tespit edilmiştir. Altta yatan hastalık tedavi edildiğinde de böbrek taşı gelişme riskinin azaldığı saptanmıştır (9). Böbrek ve çölyak hastalığı ile ilgili bir başka olgu sunumunda ise, böbrek taşı ve etiolojisinde hiperoksalüri saptanan antiendomisyal antikor (EMA) pozitif olan erişkin çölyak hastasında glutensiz diyet ile antikorun negatifleştiği, ince bağırsak patolojisinin düzelme gösterdiği ve idrar oksalat atılımının normale döndüğü bildirilmiştir (10).

Çölyak hastalığı ve böbrek ilişkisi hakkında son zamanlarda yapılan çalışmalar hız kazanmıştır. Ancak çocuk hastalar üzerinde çölyak hastalığı-üriner sistem taş hastalığı ile ilgili çok az çalışma vardır. Türkiye'de ise bu alanda yapılmış herhangi bir çalışma yoktur. Bu az sayıdaki, çölyak hastalığı ve böbrek taşı arasında ilişki olabileceğini düşündüren çalışmalardan esinlenerek, böbrek taşı olan bebek ve çocuklarda çölyak hastalığı sıklığını araştırmayı amaçladık. Bu çalışmayla elde edeceğimiz sonuçları hem Türkiye için bir ilk olarak yurt dışındaki verilerle kıyaslayabilmeyi böylelikle ilimiz ve ülkemiz açısından önemli bir gösterge oluşturmayı, hem de çölyaklı hastaları üriner sistem taşı oluşumu açısından daha dikkatli takip edip, erken tanı ve tedavilerine katkıda bulunmayı amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Çölyak Hastalığı**

#### **2.1.1. Tanım ve Tarihçe**

Glüten duyarlı enteropati, çölyak sprue, nontropikal sprue isimleriyle de bilinen çölyak hastalığı; genetik olarak yatkın bireylerde, glüten içeren gıdaların alınması ile ortaya çıkan, proksimal ince bağırsağı tutan ve glütene karşı kalıcı intolerans ile karakterize bir enteropatidir. Çocukluk çağının en yaygın malabsorbsiyon nedeni olan bu hastalık, çocukları ve erişkinleri yaşam boyu etkilemektedir (11).

Çölyak hastalığının klinik bulgularını ilk kez 1888 yılında Samuel Gee tanımlamıştır (3). Dicke hastalığın görüldüğü çocuklar üzerinde buğday ve çavdar gibi tahılların zararlı etkisini gözlemlemiştir (12). İzleyen yıllarda Dicke ve arkadaşları buğday proteinin suda erimeyen bir fraksiyonu olan glütenin alkolde eriyen bölümü olan gliadinin, çölyak hastalığında yağ malabsorbsiyonu oluşturan başlıca etken olduğunu ifade etmişlerdir (13). Birkaç yıl sonra, peroral intestinal biyopsi tekniklerinin gelişmesi ile hastalığın cerrahi örneklerde tanımlanan karakteristik histopatolojik bulguları doğrulanmış, hedef organın ince bağırsak olduğu belirlenmiştir (14).

Yirminci yüzyılın ortalarında diyetten buğdayın çıkarılmasıyla hastalarda dramatik düzelme olduğu gösterilinceye kadar, hastalara ampirik tedavi uygulanmıştır. Hastalığın nedeninin glüten olduğu, glütensiz diyet ile kript hiperplazisi, villus atrofi ve artmış intraepitelyal lenfositler gibi karakteristik histopatolojik bulguların düzelmesiyle kanıtlanmıştır.

### **2.1.2.Epidemiyoloji**

Çölyak hastalığının gerçek prevalansını belirlemek zordur, çünkü olguların bir kısmı çölyak hastalığına has olmayan semptomlarla veya semptomsuz seyretmektedir. Son yıllarda yapılan tarama çalışmalarında çölyak hastalığının düşünüldüğünden daha sık olduğu gösterilmiştir (15). Önceki çalışmalarda ABD’de bu hastalığın 1:6000 oranında görüldüğü belirtilirken (16) daha sonrasında Avrupa’da yapılan çalışmalarda çölyak hastalığı seroprevalansının 1:300 olduğu gösterilmiştir (17, 18, 19). Yakın zaman önce ABD’de çölyak hastalığı açısından serolojik olarak taramılan 2000 sağlıklı kan donöründe seroprevalans 1:250 bulunmuştur (20). Bu seroprevalans oranı Avrupa çalışması ile uyumludur. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu (ESPGHAN) 22 ülkeden 36 merkezin yer aldığı çok merkezli büyük bir çalışmada çölyak hastalığı ortalama insidansını 1:250 ile 1:4000 arasında değişen aralıkta bulmuştur (21, 22).

WGO-OMGE (World Gastroenterology Organisation) pratik kılavuzu verilerine göre çölyak hastalığı tüm dünyada 1:100-1:300 oranlarında görülmektedir. Kız erkek oranı 2:1 dir. (3).

Ülkemizde ise Selimoğlu ve arkadaşları (4) tarafından yapılan bölgesel bir araştırmada, Erzurum ilinde 1263 sağlıklı okul çocuğunda çölyak hastalığı taraması tTG IgA ile yapılmış ve seropozitiflik oranı 1:115, biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı prevalansı ise 1:158 olarak tespit edilmiştir. Yine son zamanlarda yapılan çalışmalarda İskandinav, İtalyan, İrlandalı, İngiliz, İspanyol, Yahudi ve Filistin ırklarında çölyak hastalığına daha sık rastlandığı görülmektedir (23, 24, 25, 26). Çölyak hastalığı epidemiyolojisi buz dağı örüntüsü göstermektedir; tanı konulamayan vakaların tanı alan vakalardan çok daha fazla olduğu düşünülmektedir.

### **2.1.3.Fizyopatoloji**

Çölyak hastalığı çevresel, genetik ve immünolojik faktörler arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıkmaktadır (27).

### **2.1.3.1.Çevresel Faktörler**

Diyette bulunan gluten ve glutene başlama zamanı, gliadin ile benzer aminoasit dizilimine sahip virüsler, anne sütü alım süresi ve yaşamın erken döneminde geçirilen gastroenteritler etiopatogenezde rol aldığı düşünülen etmenlerdir (28, 29, 30, 31, 32).

Çölyak hastalıklı bireyler buğday, arpa ve çavdara duyarlı iken, pirinç, mısır, soya ve baklagillere duyarlılık göstermezler. Bu durum tüm tahıllardaki aktif prolamin kısmının değişen oranlarda amid nitrojen içermesi, mısır ve pirinçte ise bu maddenin yok denecek kadar az olması ile açıklanabilir (33, 25). Tohumda depolanan proteinlerden prolaminler (buğdayda gliadin, arpada sekalin ve çavdarda hordein olarak bulunur) toksik etki yapmalarıyla bilinmektedir (34, 35). Gliadin elektroforetik olarak alfa, beta, gama ve delta olarak dört farklı fraksiyona ayrılır. Bu fraksiyonlar içinde alfa gliadinin peptit formu, enterositlerdeki doku transglutaminaz ile reaksiyona girip immünolojik epitop şeklinde etki göstererek mukozal villusların haraplandığı ince bağırsak enteropatisi meydana getirmektedir (34, 35).

Son yayınlarda zonulin adı verilen bir proteinin gliadin ile bağlanması ile hücre içi aktin filamentlerinin polimerizasyonunun arttığı, bağırsak epitelyum geçişinde artış olduğu ve bunun çölyak hastalığındaki patolojiye neden olduğu bildirilmektedir. Patolojisindeki diğer önemli bir özellik de bağırsak epitelyumundaki lenfosit infiltrasyonu ile IgA sekrete eden plazma hücrelerinin sayısındaki artıştır (36, 37).

### **2.1.3.2.Genetik Faktörler**

Patogenezde rol oynayan diğer bir faktör ise genetik yatkınlıktır. HLA benzer kardeşlerin %30-50, tek yumurta ikizlerinin ise %70-100 oranında bu hastalığa yakalanma riski taşıdığı belirtilmiştir (38). Çölyak hastalığının HLA-B8, HLA-DR7, HLA-DR3 ve HLA-DQW2 ile birlikteliği gösterilmiştir (39). Bu hastaların %90-95'inde HLA-DQ2, %5-10'unda HLA-DQ8 bulunur. HLA-DQ2 veya HLA-DQ8'in ekspresyonu gerekli fakat hastalığın gelişiminde tek başına yeterli değildir. Normal popülasyonda da HLA-DQ2 %20-30 oranında bulunmaktadır (39).

### 2.1.3.3.Otoimmünite

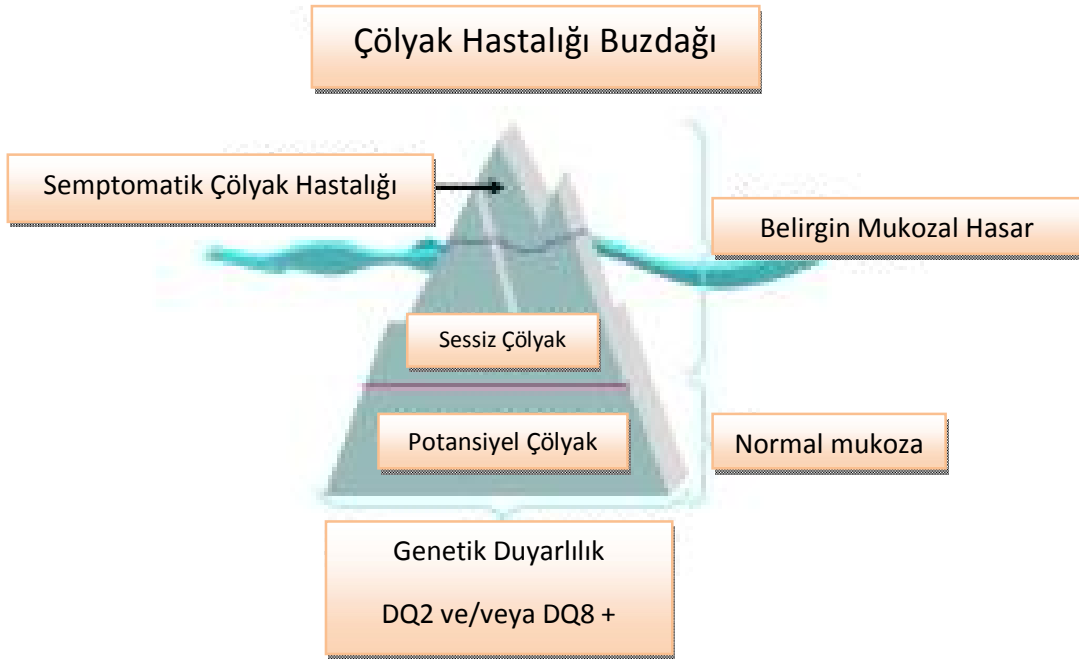
Çölyak hastalığında hem humoral hem de hücresele immünite rol oynar

1-Humoral immünite: Çölyak hastalığında, IgA, IgG ve IgM'yi oluşturan immünoositler ince bağırsağın lamina propriasında 2-8 kat artmıştır (40). Çölyaklı hastaların çoğunda serumda ve intestinal sıvıda IgA ve IgG yapısında antigliadin antikorlar saptanmıştır (41, 42). Antigliadin antikorlarının antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksik reaksiyonla mukoza hasarına yol açtığı düşünülmüştür. Bazı sağlıklı kişilerde de bu antikorun saptanması ve bazı hastalarda bu antikorların bulunmaması nedeniyle patogeneizde primer rolü olduğu fikrinden uzaklaşmıştır (43, 44).

2-Hücresele immünite: Son çalışmalar, gliadin peptidinin IL-15'i indüklediğini göstermiştir. IL-15, T hücre aktivasyonunda anahtar rol oynamaktadır (45). IL-15 aynı zamanda enterositlerdeki MHC klas I polipeptit ilişkili sekans A (MICA) stres molekülünün ekspresyonunu artırır ve intraepitelyal lenfositlerdeki Natural killer G2D (NKG2D) reseptörlerini upregüle eder. MICA ve NKG2D arasındaki etkileşim villus atrofi ile sonuçlanan direkt eritrosit ölümüne neden olur (46, 47). Eritrositlere gliadinin direkt etkisi intestinal geçirgenliği artırabilir ve hücreler arası sıkı bağlantılar üzerinde etkili olabilir (48). Doku transglutaminaz, çölyaklı hastalarda p31-43 tarafından immün cevabın uyarılmasında rol oynayabilir (49). Bu mekanizmaların daha kesin detayları açığa çıkarılmayı beklemektedir. Enterosit, makrofaj, dendritik hücreler veya ince bağırsak mukozasındaki diğer hücre tiplerinin p31-43/49 tarafından direkt aktive edilip edilmediği, hangi mekanizmaların rol oynadığı ve niçin bu olayların çölyak hastalığına neden olduğu bilinmemektedir.



## 2.1.4.Klinik Bulgular



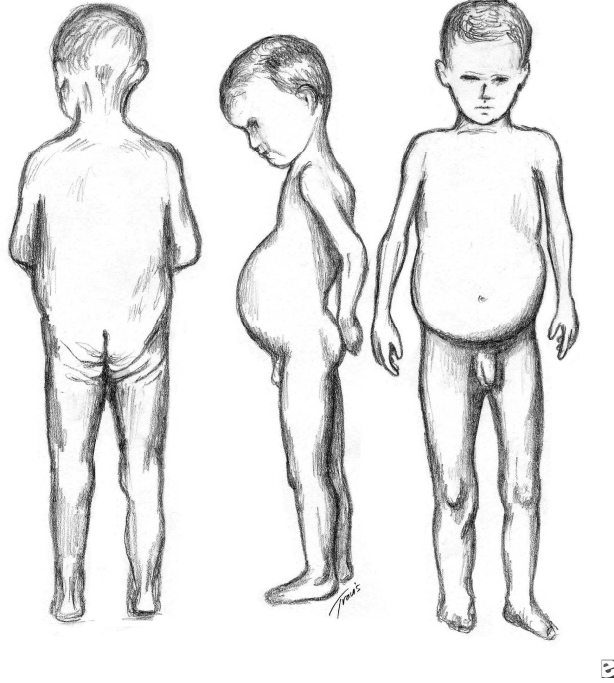
Şekil 2.1. Çölyak hastalığı buzdağı (50)

Çölyak hastaları infantil dönemden erişkin yaşa kadar herhangi bir dönemde bulgu verebilmekle birlikte, sıklıkla erken çocukluk döneminde ve yaşamın üçüncü on yılında tanı alırlar. Çocukluk çağında erkek kız oranı eşittir. Çölyak hastalığının kliniği yaş ve tutulan ince bağırsak uzunluğuna bağlı olarak değişkenlik gösterir (51). Hastalar üç farklı klinikle karşımıza gelebilirler:

- 1.Klasik (tipik) ve klasik olmayan (atipik) çölyak hastalığı,
- 2.Sessiz çölyak hastalığı,
- 3.Potansiyel (latent) çölyak hastalığı (52).

**2.1.4.1.Klasik (tipik) Çölyak Hastalığı:** Genellikle infant dönemde ortaya çıkan ve gastrointestinal sistem bulgularının belirgin olduğu formdur. Diyete buğday ürünleri eklendikten haftalar sonra dışkı pis kokulu, yapışkan ve yağlı hale gelir. Büyüme geriliği, kronik ishal, abdominal distansiyon, ciddi malnütrisyon, anoreksi ve

irritabilite en sık görülen belirtileridir. Bu grup hastalarda serolojik göstergeler ve histopatolojik bulgular pozitifdir (52).



Şekil 2.2. Klasik çölyak hastası (53)

#### 2.1.4.2.Klasik Olmayan (atipik) Çölyak Hastalığı:

Son 20-30 yılda çölyak hastalığının kliniğinin ortaya çıkış şekli değişmiştir. Son yıllarda artan sayıda atipik semptomlu vakaların tanı almasıyla birlikte (54) malabsorbsiyonla giden tipik klinik tablo sıklığı azalmış gibi görünmektedir (55).

Atipik gastrointestinal sistem dışı bulguları olarak; oral lezyonlar, hematolojik, nörolojik, dermatolojik ve endokrinolojik bozukluklar, infertilite, düşük, prematüre veya düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi olma, osteopati, otoimmün hastalıklar veya lenfoma gibi klinik bulgular sayılabilir.

**Nörolojik bozukluklar:** Çölyak hastalarının yaklaşık %6-10'unda nörolojik bulgular mevcuttur. Görülen nörolojik bulgular, klasik malabsorbsiyon ile seyreden çölyak hastalarında gelişen vitamin ve mineral eksikliklerine bağlı nörolojik

komplasyonlar olabildiği gibi, malabsorpsiyonu olmayan olgularda bildirilen nörolojik bozukluklar da olabilir. Ataksi, epilepsi ve periferik nöropatiler en sık gözlenen grubu oluşturmaktadır. Serebral kalsifikasyon, ensefalit ve otonomik nöropati de görölmektedir. Çölyak hastalığında nörolojik bozuklukların patofizyolojisi açık değildir fakat pozitif olan antikorlar aracılığı ile gelişen otoimmün mekanizma üzerinde yoğunlaşmaktadır (56, 57).

**Hematolojik bozukluklar:** Diyetteki demir proksimal ince bağırsaktan emilmektedir. Çölyak hastalığında ana hasar yeri proksimal ince bağırsak olduğundan demir emilimi etkilenmektedir. Bu nedenle son yıllarda demir eksikliği anemisi ile çölyak hastalığı arasındaki yakın ilişkiye vurgu yapılmaktadır (58). Çölyak hastalığında vitamin B12 ve folat eksikliği de görülebilir. Bunlara bağılı görölen makrositer anemi, lökopeni, trombositopeni ve K vitamin eksikliğinden dolayı protrombin zamanında uzama diğer hematolojik laboratuvar anormalliklerdir (60).

**Dermatolojik bozukluklar:** Çölyak hastalığı ile birlikteliği en fazla saptanmış deri hastalığı dermatitis herpetiformisdir. Çölyak hastalığında dermatitis herpetiformis geç yaşlarda ortaya çıkar, erken çocukluk çağında görölme sıklığı genellikle yüksek değildir (61-62). Dermatitis herpetiformis başlıca diz, bilek, kalça, sırt ve saçlı deri gibi ekstansör yüzeylede simetrik olarak yerleşen kaşıntılı, iyileşirken skar bırakabilen eritematöz papüloveziküler bir hastalıktır (61, 62, 63, 64). Çocukluk çağının kronik büllöz hastalığı, herediter angionörotik ödem, kutanöz vaskülit, eritema nodosum, psoriasis, behçet hastalığı ve alopesi areata çölyak hastalığında görölen diğer nadir dermatolojik bozukluklardır (61, 62, 65). Çölyaklı çocuk ve adölesanlarda mukokutanöz bulguların prevalansını saptamak amacı ölkemizde yapılan bir çalışmada hastaların %74,5'inde deri, %27,3'ünde mukoza, %20'sinde tırnak ve %7,3'ünde saç bulguları saptanmıştır. En sık görölen deri bulgusu ise %69'l oranında kserozis olmuştur (66).

**Karaciğer ile ilgili bozukluklar:** Yapılan çalışmalar çölyak hastalığının asemptomatik transaminaz yüksekliğinden ağır karaciğer yetmezliğine kadar herhangi bir karaciğer bozukluğu safhasında karşımıza çıkabileceğini göstermiştir. Özellikle inflamasyonla giden çeşitli karaciğer hasarı tiplerinin çölyak hastalığıyla beraber seyrettiğini gösteren birçok çalışma vardır (67). Seyrek de olsa çölyak hastalığı tanısı

alan çocuk ve erişkin hastaların karaciğer biyopsilerinde hepatik steatozis, siroz ve hepatoselüler karsinoma gibi diğer karaciğer lezyonları da tespit edilmiştir (68, 69, 70).

**Endokrinolojik bozukluklar:** Gastrointestinal yakınması olmayan kısa boylu çocukların %8-10'unda çölyak hastalığı saptanmaktadır. Boy kısalığına yol açabilecek endokrin nedenler dışlanarak araştırıldığında oranlar %18-59'lara çıkmaktadır. Çölyak hastalığının büyüme hormonu eksikliğinden daha sık görülmesi nedeni ile büyüme hormonu tedavisinden önce veya otoimmün endokrin patolojilerde çölyak hastalığının araştırılması ve varsa glütensiz diyetin tedaviye eklenmesi gerekir (52, 71, 72).

**Kemik ile ilgili bozukluklar:** Çölyak hastalığında etkilenen sistemler içerisinde kemik ve iskelet sistemi önemli bir yer tutmaktadır. İnce bağırsağın proksimalinde meydana gelen mukoza harabiyeti sonucunda kalsiyum emilimi bozulmakta ve serum kalsiyum konsantrasyonu düşmektedir (73-74). Kalsiyum dengesini sağlamak amacıyla parathormon salgısı artmakta ve parathormon kemiği rezorbe ederek kalsiyumun kemikten dolaşıma hareketini arttırmaktadır. Uzun süren bu süreç sonucunda kemik mineralizasyonunda ve kütlelerinde azalma gibi iskelet sistem bozuklukları ortaya çıkmaktadır (75-76)

Çölyak hastalığında diş yapısında da etkilenmeler olur. Yapılan çalışmalarda en belirgin problem diş mine defektleri olarak saptanmıştır (77, 78, 79, 80).

**Otoimmün hastalıklarla birlikteliği:** Diyet tedavisiyle otoimmün sürecin geriye dönebildiği tek otoimmün hastalık olan çölyak hastalığının diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu ve çölyak hastalarında kontrol grubuna göre bu hastalıkların iki-üç kat artmış sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (83). Çölyak hastalığı ile otoimmün hastalık birlikteliğinde öne sürülen iki hipotez vardır. Birincisi tedavi edilmemiş çölyak hastalığının genetik yatkınlığı olan kişilerde otoimmün hastalıklara yol açmasıdır. İkincisi ise çölyak hastalığı ve otoimmün hastalıkların ortak genetik yapılarının bu birlikteliğe neden olmasıdır. Çölyak hastalığı çeşitli otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterse de çalışmalar özellikle tip 1 diyabetes mellitus (DM) ve otoimmün tiroit hastalıklarıyla birlikteliğinin klinik önem taşıdığını göstermektedir (84, 85, 86, 87, 88).

**Kalp ile ilgili bozukluklar:** Çölyak hastalığının seyri sırasında miyokardit, perikardit, perikardiyal effüzyon gibi otoimmünite sonucu gelişen kardiyak bulgular

oluşabilir (89). Kardiyak hasar oluşmasında miyokart ve bağırsak dokularının antijenitesine karşı gelişen otoimmün sürecin etkili olabileceği düşünülmektedir. Genellikle çölyak hastalığı ve dilate kardiyomyopati ilişkisi üzerinde durulmaktadır. Bu birliktelik için öne sürülen mekanizmaların en önemlisi kalp metabolizmasında önemli role sahip mikrobelerin kronik malabsorpsiyon sonucu gelişen eksikliklerinin kardiyomyopatiye neden olmasıdır (90).

**Üreme sağlığı ile ilgili bozukluklar:** Üreme bozuklukları çölyak hastalıklı erkek ve kadınlarda normal toplumdaki daha sık görülür. Çölyak hastalığı tanısı konan kadınlarda üreme süresini kısaltacak şekilde menarş daha geç ve menapoz daha erkendir. Spontan düşüklerin ve amenorenin daha sık görüldüğü gösterilmiştir (91, 92). Çölyak hastalıklı anne bebeklerinin düşük doğum ağırlıklı olduğu, perinatal mortalitenin yüksek olduğu ve anne sütünü daha kısa süre aldıkları bildirilmiştir (93, 94, 95, 96). Yine tedavisiz çölyak hastası erkeklerde pubertede ve sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişmesinde gecikme sık görülür. Hastalıklı erkekler hastalığı olmayanlara göre daha fazla preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklere sahip olma eğilimindedirler.

**Lenfoma ile birlikteliği:** Çölyak hastalarında nonhodgkin lenfoma riski 70 kat, diğer tüm kanserler ise yaklaşık iki kat artmış olarak tespit edilmiştir (97, 98). Kötü seyirli T hücreli lenfoma çölyak hastalarında daha sıktır ve 'enteropatiye eşlik eden intestinal T hücreli lenfoma' olarak adlandırılır (99). Nedeni tam olarak bilinmemekle beraber nutrisyonel eksiklikler sorumlu tutulmaktadır (100).

**Mikrobelerinle ilgili bozukluklar:** Tedavi edilmemiş çölyak hastalarında yapılan çalışmalar başta demir, folik asit ve vitamin B12 olmak üzere A, D, E, K gibi yağda eriyen vitaminlerin, B, C gibi suda eriyen vitaminlerin ve çinko, karnitin, selenyum, bakır, magnezyum gibi eser elementlerin eksik olduğunu göstermektedir (101, 102, 103).

**Psikiyatrik bozukluklar:** Yapılan çalışmalarla çölyak hastalığının bazı psikiyatrik bozukluklara da yol açtığı gösterilmiştir. Anksiyete, depresyon, şizofrenik bozukluklar, bunama ve dikkat eksikliği glutensiz diyet altında düzelen bozukluklar

olarak tanımlanmıştır. Özellikle çölyak hastalığı ve dikkat eksikliği ilişkisi son zamanlarda üzerinde çalışılan konular arasındadır (57, 104, 105).

**Genetik hastalıklarla birlikteliği:** Çölyak hastalığı ile birlikteliği en fazla bilinen genetik hastalık Down sendromudur. Down sendromlu hastalarda çölyak hastalığının prevalansının %5 ile %15 arasında olabileceği bildirilmiştir (106). Turner ve Williams sendromunda çölyak hastalığı ile birlikte görülme oranı yaklaşık %5-10'dur (71).

#### **2.1.4.3.Sessiz Çölyak Hastalığı**

Tarama çalışmalarında antikorlar pozitif tespit edilen, semptomu olmadığı halde ince bağırsak mukoza değişiklikleri gösteren ve glütensiz diyet ile normale dönen hasta grubu için kullanılan bir terimdir. Çölyaklı hastaların birinci derece akrabaları ve çölyakla birlikte görülebilen hastalığı olan bireyler risk grubu olarak kabul edilir. Çölyak tanısından sonra daha ayrıntılı incelemelerle sessiz çölyaklılar denilen bu grubun çoğunda okul başarısının iyi olmaması, halsizlik gibi şikayetlerin de bulunması bu grubun çok da asemptomatik olmadığını düşündürmüştür (107). Yapılan çalışmalar semptomu olmayan vakaların semptomu olanlara göre yedi kat fazla olduğunu göstermektedir (52)

#### **2.1.4.4.Potansiyel Çölyak Hastalığı**

Doku transglutaminaz ve/veya endomisyal antikorları pozitif olan, DQ2 veya DQ8 genotipinde, ince bağırsak biyopsisinde minimal mukozal değişiklikler veya normal bulgular gösteren kişiler bu grubu oluşturmaktadır (52, 108). Bu vakalar daha sonraki yıllarda tipik çölyak hastalığı semptom ve bulgularına maruz kalma şanssızlığı açısından risk altındadırlar ve bu açıdan izlenmeleri gerekir.

#### **2.1.5.Üriner Sistem Hastalıkları ve Çölyak Hastalığı**

Çölyak hastalığının HLA DQ2 ve DQ8 haplotipleri ile olan sıkı ilişkisinin gösterilmesi, hastaların çeşitli otoimmün hastalıklara artmış yakalanma riskini açıklamaktadır (111). Benzer şekilde böbrekler de birçok otoimmün hastalığın

seyrinde değişik oranlarda tutulmakta ve bu da hastalığın prognozunu belirleyen çok ciddi sonuçlara yol açmaktadır. Farklı etiyoloji ve mekanizmalarla da oluşsa, hem çölyak hastalığında hem de akut ve kronik glomerülonefritler, son dönem böbrek yetmezliği gibi bazı böbrek hastalıklarında benzer semptom ve bulguların (malnütrisyon, sekonder hiperparatiroidi, anemi, gastrointestinal semptomlar gibi) görülmesi, çölyak hastalığı ile böbrek hastalıkları arasındaki olası ilişkiyi ortaya çıkarmaya yönelik birçok araştırma yapılmasına yol açmıştır.

Çölyak hastalığı ve böbrek ile ilgili ilk çalışmalar IgA nefropatili hastalarda yapılmıştır. IgA nefropatisi olan hastalarda besin antijenlerine karşı IgA' nın artmış olarak saptanması IgA nefropatisi ve çölyak hastalığı arasında ilişki olduğuna dair ilk hipotezlerin ortaya atılmasına yol açmıştır (5, 7). Daha sonraki yıllarda glüten ve gliadinli diyet ile deneysel olarak oluşturulan (112, 113) ve glütensiz diyet ile iyi sonuçlar alınan IgA nefropatisi olguları bildirilmiştir (114). Bir çalışmada primer IgA nefropatili iki hastada çölyak hastalığının klinik semptomları ortaya çıkmadan dolaşımlarında IgA-AGA ve biyopsilerinde mukozal atrofi saptanmış ve bu iki hastanın birkaç ay glütensiz diyet sonrasında üriner anomalilerinin tümünün ortadan kalktığı ve mezengial IgA depolarında büyük ölçüde azalma saptandığı bildirilmiştir (6).

Oral tolerans azalmasının çölyak hastalığı ve besin duyarlı enteropati patofizyolojisindeki önemi belirlenmiştir (115). İnce bağırsak mukozal bütünlüğü bozulduğunda artan bağırsak geçirgenliği ile besinsel peptitler submukozaya ulaşabilmekte ve bu durum oral toleransın bozulmasıyla otoimmünite oluşumunda önemli rol oynayabilmektedir. Artmış bağırsak geçirgenliğinin diyabet ve diğer otoimmün hastalıkların patogenezinde de rol oynadığı gösterilmiştir (116). Bu bulguyu destekleyen bir çalışmada sıçanlara oral ovalbumin ve siklofosfamid verilerek oral toleransın bozulması sağlanmış ve deneysel olarak IgA nefropatisi oluşturulmuştur (117).

Son yıllarda IgA nefropatili hastalardaki artmış bağırsak geçirgenliğinin, çölyak hastalığına yatkınlıkla ilişkili olduğu düşünülmüştür (118, 119). Primer glomerülonefrit hastalarında sıklıkla mukozal bağışıklık sisteminin aktive olduğu, mukozada intraepitelyal T hücre sayısının arttığı ve bağırsak geçirgenliğinin arttığı bildirilmiştir. Primer glomerülonefritte bağırsak intraepitelyal T lenfositlerinde görülen anlamlı artış, patofizyolojide oral tolerans azalmasının rolü olabileceğini düşündürmektedir (120).

Literatürde çölyak hastalığı ve böbrek ilişkisini araştıran en kapsamlı çalışmada Ludvigsson ve ark. çölyak hastalığı ile ilişkili bağışıklık özelliklerinin, her tür akut ve kronik glomerülonefrit ile kronik böbrek hastalığı riskini arttırdığını bildirmişlerdir. İsveç'ten bildirilen bu çalışmada 1964-2003 yılları arasında tanı alan 14336 çölyak hastasında her türlü glomerülonefrit için erişkinde bir buçuk kat risk artışına karşın çocuklarda anlamlı derecede risk artışı olmadığı saptanmıştır (8). Aynı şekilde kronik glomerülonefrit ile çölyak hastalığı arasında erişkinde iki kat risk artışına karşılık çocukta risk artışı olmadığı bildirilmiştir. Erişkinler arasında diyaliz riskinin üç kat ve böbrek nakli oranının da beş kat arttığını, hiçbir grupta erkeklerle kadınlar arasında fark olmadığını bildirmişlerdir. Türkiye'den bir çalışmada Şahin, kronik böbrek yetmezlikli 251 yetişkin hastada çölyak hastalığının genel popülasyondan daha sık olduğunu saptamıştır (121).

Gama ve ark. böbrek taşı ve etiyojisinde hiperoksalüri saptanan erişkin bir çölyak hastalıklı olguda glutensiz diyet ile diyet öncesi pozitif olan EMA'nın negatifleştiğini, ince bağırsak patolojisinin düzelme gösterdiğini ve idrar oksalat atılımının normale döndüğünü bildirmiştir (10).

Ogilvie ve ark. yaptıkları bir çalışmada çölyaklı çocuk hastaların %67'sinde idrarda oksalat atılımının arttığını ve bu durumun böbrek taşı oluşumunda önemli bir etken olduğunu bildirmiştir (9).

Belirgin bir anatomik sebep olmaksızın, değişen immünite ile ilişkilendirilen, çölyak hastalığında idrar yolu enfeksiyonu sıklığının da arttığına dair birkaç çalışma mevcuttur (122, 123).

### **2.1.6.Çölyak Hastalığının Tanısı**

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu (ESPGHAN) ilk olarak 1969'da çölyak hastalığı tanı kriterlerini belirlemiştir. Daha sonra ise 1989'da bu kriterler yeniden düzenlenmiştir. Tanıyı düşündüren klinik ve/veya serolojik bulgusu olan hastalarda alınan ince bağırsak biyopsisinin çölyak hastalığı ile uyumlu histopatolojik bulgular göstermesi ve glutensiz diyet ile bulguların tamamen düzelmesi çölyak hastalığı tanısı için yeterlidir. Düzenlenen kriterlerle, iki yaşından büyük ve tedavi sonrası tam iyileşme gösteren hastaların diyetine glutenin tekrar sokulması ile bağırsak mukozasındaki bozulmanın gösterilmesi kriterlerden çıkarılmıştır (124).



Çölyak hastalığı tanısı için önerilen ESPGHAN düzeltilmiş kriterleri şunlardır:

1. Çölyak hastalığı düşündürülen öykü ve klinik bulgular
2. Çölyak hastalığı düşündürülen serolojik inceleme sonuçları
3. Çölyak hastalığı ile uyumlu histolojik bulgular
4. Glütensiz diyet sonrası kesin klinik ve serolojik düzelme yanıtı
5. Olguların iki yaşından büyük olması
6. Çölyak hastalığı ile benzerlik gösteren diğer durumların ekarte edilmesi

#### **2.1.6.1.Serolojik Değerlendirme**

Gliadinlere karşı oluşan IgG ve IgA yapısındaki anti-gliadin antikorlar (AGA) uzun yıllar çölyak hastalığı tanısında kullanılmıştır (Tablo 2.1) (125, 126, 127). İnflamatuvar bağırsak hastalığı, peptik ülser hastalığı, akut gastroenterit, kistik fibrozis, inek sütü alerjisi gibi hastalıklarda da yalancı pozitif AGA yanıtı oluşabilir. (128). Yeni antikorların kullanıma girmesi ile çölyak hastalığı tanı ve taramasında artık AGA tercih edilmemektedir.

**Tablo 2.1.** Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testler ve güvenilirlikleri

Serolojik test	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
AGA IgA	75-90	82-95
AGA IgG	69-85	73-90
EMA IgA	85-98	97-100
ARA IgA	65	100
tTG IgA	93-96	99-100

AGA: anti-gliadin antikor

EMA: anti-endomisyal antikor

ARA: anti-retikülin antikor

tTG: doku transglutaminaz antikor

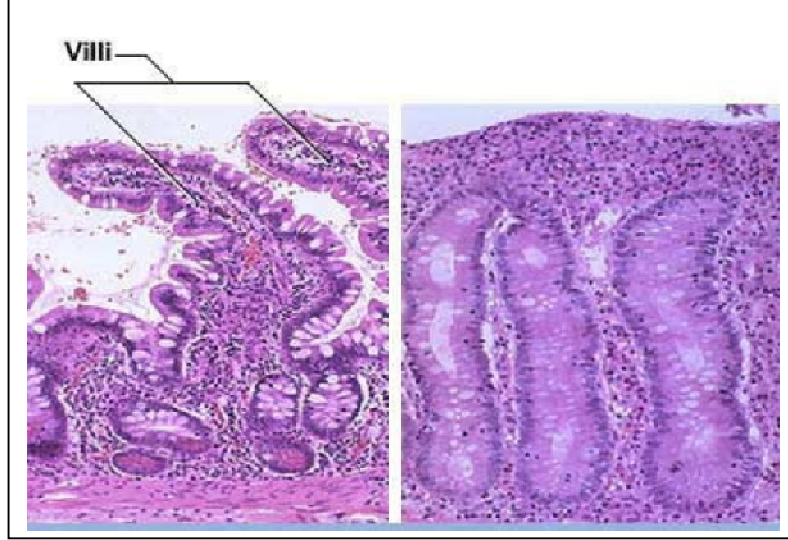
Endomisyum insan ve maymunlarda kollajen matrikste bulunan bir bağ dokusu proteindir. Çölyak hastalarında bağ dokusunun bu proteinlerine karşı gelişmiş otoantikolarlar (anti-endomisyal antikor –EMA) bu hastalığın tanı ve taramasında duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek testlerden biri olarak kullanılmaktadır (tablo 2.1) (125, 129, 130). Klinik uygulamalarda kullanılan diğer serolojik testler içinde duyarlılık ve özgüllüğü yönünden EMA'ya rakip olan doku transglutaminaz (tTG) antikorlarına kıyasla intraepitelyal lenfosit artışı ile seyreden erken evre çölyak hastalarını tespit etmede EMA testi daha etkili bulunmuştur (131, 132). Ancak; EMA değerlendirmesi kalitatif bir yöntemdir. Değerlendirmeler için bu konuda eğitilmiş ve deneyimli bir göz gereklidir. Diğer yandan kullanımdaki serolojik testler içerisinde en pahalısıdır ve işlem süresi uzundur.

Doku transglutaminaz enzimi, proteinlerden bir glutamin molekülünü kopararak başka bir proteinin lizin ucu ile kovalanmış bağ kurulmasında katalizör olarak görev alır. Böylelikle özellikle mekanik stres altındaki dokularda hücre dışı matriks stabilizasyonu sağlanır. İlk tTG domuz karaciğeri preparatlarından üretilmiştir. Ardından rekombinant teknoloji ile insan tTG'ı üretilmiştir (133, 134). Meta analiz çalışmaları sonucunda insan kökenli tTG antikorlarının tanısal duyarlılık ve özgüllüğü domuz kökenli tTG'a göre daha yüksek bulunmuştur (129). Geliştirilen ELISA testleri ile tTG'ın hastalık tanı ve takibinde EMA testinden daha duyarlı olduğu bildirilmektedir (135). tTG'ı, EMA ile kıyaslayan meta analizler duyarlılık yönünden, tTG'ı daha üstün bulmuştur (129). Testin uygulama kolaylığı ve maliyet avantajı da göz önüne alındığında, hastalık tarama ve izleminde tTG testinin kullanılması önerilmektedir.

Bağırsak dokusunda lokal otoimmün süreçte sentezlenen IgA tipi antikor düzeylerinin serum düzeyleri ile çok yakın değerlerde olduğu gösterilmiştir (136). Bu yüzden çölyak tanı ve taramasında IgA tipinde serolojik göstergeler daha duyarlıdır. Ancak IgA eksikliği olan bireylerde yalancı negatif test sonuçları elde edilir. Yapılan çalışmalarda sağlıklı bireylerde IgA eksikliği 1:200 ile 1:900 sıklıkta saptanmıştır (137). Çölyak hastalarında IgA eksikliği sıklığı normal topluma oranla

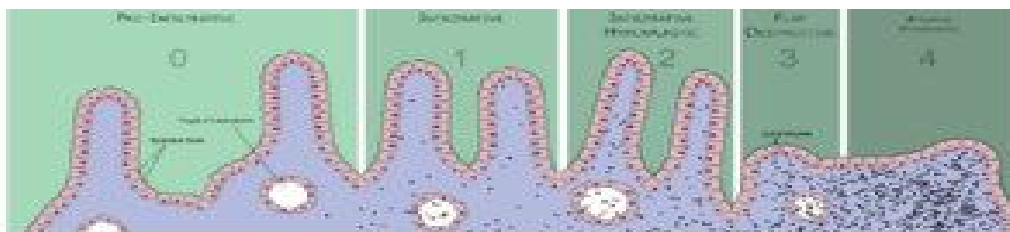
daha yüksektir. Selektif IgA eksikliği olduğu bilinen olgularda bağırsak biyopsisi için hasta seçiminde IgG tipi antikorlar kullanılmalıdır.

### 2.1.6.2.İnce Bağırsak Biyopsisi



**Şekil 2.3.** İnce bağırsak biyopsisinin mikroskopik incelemesi. Soldaki resimde besinleri absorbe eden parmaksı villuslar ve normal ince bağırsak görüntülenirken sağda çölyak hastalıklı bir bağırsak görülmektedir (138).

Klinik ve/veya serolojik olarak çölyak hastalığı düşünülen hastalarda üst gastrointestinal endoskopisi ile alınan duodenum distali veya jejunum biyopsilerinde tipik çölyak bulgularının olması tanıda altın standarttır. İlk olarak Rubin ve ark. (140), tarafından histopatolojik sınıflama yapılmış, sonra Marsh tarafından yeniden düzenlenerek önemli gelişmeler sağlanmıştır. Marsh sınıflamasında dört kategori belirlenmiştir: preinfiltratif (tip 0); infiltratif (tip 1); infiltrative, hiperplastik (tip 2); flat destrüktif (tip 3); atrofik, hipoplastik (tip 4). Son zamanlarda uygulamada kolaylık sağlanması amacıyla Marsh ve Oberhuber tarafından sınıflandırma gözden geçirilmiş ve beş kategoride gruplandırılmıştır (139, 140, 141, 142, 143).



**Şekil 2.4.** Çölyak hastalığında üst jejunal mukoza biyopsinin Marsh sınıflaması (144).

**Marsh-Oberhuber Tip 0:** Histolojik olarak normal bağırsak mukozasıdır ve villüs yapılarında bozulma olmamıştır. Villüslarda kısalma ve kript hiperplazisi yoktur, epitelde birkaç (100 epitel hücresi için 30'dan az) lenfosit vardır. Bu hastalar serolojik olarak tespit edilebilir, fakat klinik belirti yoktur (139, 141, 145).

**Marsh-Oberhuber Tip 1:** Normal bağırsak yapısına sahiptir, fakat 100 epitel hücresi başına 30'dan fazla intraepitelyal lenfosit içerir. Klinik bulgular nadiren gözlenir. Bu tiplendirmenin kullanımı son zamanlarda değiştirilmiştir. Tanımlanan kript hiperplazisinde literatürle uyumsuzluk vardır. Bu bulgular nonspesifiktir, klinik bulgular, aile öyküsü ve serolojik bulgular yoksa tanı koydurucu değildir (141, 146, 147).

**Marsh-Oberhuber Tip 2:** Bu ara lezyonlarda normal villüs yapısı vardır, fakat kript hiperplazisi gözlenir. İntraepitelyal lenfosit sayısı her 100 epitel hücresi için >30'dır. Klinik bulgular nadiren gözlenir. Kript hiperplazisini tanımlamak güçtür. Normal oranlar 3:1 ile 5:1 kabul edilir. Tanı koydurucu özelliği yoktur; tedavi alan çölyak hastalıklı olgularda veya dermatitis herpetiformiste görülebilir.

**Marsh-Oberhuber Tip 3:** Tip 3 lezyonlar, artmış intraepitelyal lenfosit sayısı, kript hiperplazisi ve villus atrofi ile karakterizedir. Villüs atrofi açısından parsiyel (3a), subtotal (3b) ve total (3c) olarak gruplandırılmıştır (139, 141, 143, 148)

**Marsh-Oberhuber Tip 4:** Villüs kaybı vardır, fakat kript yüksekliği ve intraepitelyal lenfosit sayısı normaldir. Bunların geri dönüşümsüz olduğu ve malnütrisyon sonucu veya intraepitelyal lenfosit hemostazi sonucu olduğu düşünülmektedir (139, 140, 141, 143, 149).

### **2.1.6.3.Doku Grubu**

Serolojik testler sonrasında altıncı kromozom üzerinde bulunan HLA-B8, HLA-DQ2 ve DQ8 gibi HLA alellerine bakılır. Çölyak hastalarının %95'inde HLA-DQ2 grubu saptanmıştır. Çölyak hastalarının birinci derece akrabaları ve tarama ile tespit edilmiş olgularda doku grubu çalışılması faydalı olabilir.

### **2.1.7.Ayırıcı Tanı**

Çölyak hastalığının ayırıcı tanısında inek sütü veya soya alerjisi, gastroenterit (bakteri, virus), inflamatuvar bağırsak hastalığı, eozinofilik gastroenterit, immün yetersizlik durumları, giyardiyazis, bakteriyel aşırı çoğalma, ilaçlar ve radyoterapi yer almaktadır (150).

### **2.1.8.Tedavi**

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu (ESPGHAN) kriterlerine göre tüm çölyak hastalarının yaşam boyu glütensiz diyet ile tedavisi önerilmektedir (1, 151). Glütensiz diyet tedavisi ile ilgili temel zorluklar diyete hastanın uyumu, uyumun idamesi ve diyetin glütenle kontaminasyonudur.

Birçok besinin yapısında bulunan glüten, katkı maddesi, renklendirici, tatlandırıcı, koruyucu gibi özellikleriyle herhangi bir ürünün yapısına sonradan da katılmış olabilir. Çölyak hastaları ve ailelerine glütensiz diyet anlatılırken glüten içeren ve içermeyen gıdaların ayrıntılı listesi verilmelidir. Çölyak hastaları ve ailelerine marketten alınan ancak verilen listede yer almayan gıdaların etiketinde ‘GLÜTEN İÇERMEMEKTEDİR’ yazısını veya amblemini aramaları ve böyle bir işaret olmayan gıdaları almamaları önerilmektedir.

Glütensiz diyet kavramının ilk tartışıldığı günlerden itibaren pirinç, mısır ve patatesin glüten içeren besinlerin yerini alabileceği bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bakla, soya fasülyesi, kuru yemiş gibi besinlerin de glüten içermediği belirtilmiştir (109).

Yulafın çölyak hastalarında toksik olmadığı bilinmektedir. Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğunun (NASPGHAN) 2005 yılında yayınladığı ‘Çocuk Çölyak Hastaları İçin Tanı ve Tedavi Kılavuzu’nda yulaf içeren besinlerin, hasat ve işleme sürecinde glüten ile kontamine olmadığı garanti edilebildiği sürece, çölyak hastalarında güvenle kullanılacağı belirtilmektedir.(128)

Çölyaklı çocuklarda glütenin diyetten çıkarılması dramatik bir klinik cevaba yol açmaktadır. Tedavi yanıtı olan hastalarda diyetin ikinci haftasından itibaren ishal ve karın şişliği gibi bulguların kaybolması gereklidir, kısa zamanda kilo alımına ek olarak hastaların yaşlılarına benzer boy ve kilo persentillerine ulaşması beklenmektedir. Çölyak hastaları glütensiz diyete başladıktan sonra birkaç hafta

içinde düzelme olmadığında mutlaka hastanın tükettiği besinler dikkatli bir şekilde incelenmelidir. Diyete cevapsızlığın en sık nedeni glütenin diyetten tamamıyla uzaklaştırılmamasıdır (109)

### **2.1.9.Korunma**

Süt çocukluğu döneminde yüksek miktarda glütenin tanıtılması çölyak hastalığı sıklığını arttırırken, az miktarda glüten tolerans gelişimine yardımcı olarak hastalığı azaltmaktadır. Ayrıca anne sütü ile beslenirken glütenin tanıtılmasının da tolerans gelişimine yardımcı olduğu bilinmektedir. Anne sütündeki yüksek IgA düzeyi gastrointestinal mukozayı koruyup, sağlamlaştırmaktadır. Anne sütünün bu koruyucu etkisinden dolayı bebeklere anne sütü kesilmeden önce düşük miktarda glütenli besinlerin verilmesi önerilmektedir. Bebekler 4-6 aylıkken ve anne sütü alırken glütenle tanıştırılmalıdır (152).

## **2.2. Üriner Sistem Taş Hastalığı**

### **2.2.1.Tanım**

Doğumsal veya kazanılmış birçok nedene bağlı olarak idrar metabolitlerinin konsantrasyonundaki değişiklik sonrasında bu metabolitlerin veya idrar elementlerinin üriner sistemde birikmesi ve taş oluşması sonrasında bir dizi üriner ve/veya sistemik bulguların ortaya çıkması olarak tanımlanabilir (153).

### **2.2.2.Epidemiyoloji**

Çocuklardaki ürolitiazisin insidansı, taşın bileşimi ve klinik özellikleri, dünyanın bir bölgesinden diğer bölgesine, bir zaman diliminden diğerine çok değişkendir. Bu farklılıklar iklim, diyet, genetik ve sosyoekonomik faktörlere bağlıdır. Ürolitiazis metabolik, anatomik, infeksiyöz, çevresel ve besinsel faktörlerin sonucu olarak ortaya çıkabilir (154). Alt üriner sistem taşları dünyanın gelişmekte olan bölgelerinde daha yaygın iken ABD ve diğer endüstriyel ülkelerde üst üriner sistem taşları yaygındır (155). Güneydoğu Asya, Türkiye ve Uzakdoğu'da diyetsel faktörlere bağlı olan mesane taşları hala endemiktir (154).

Çocuklarda ürolitiyazisin gerçek sıklığı bilinmemektedir, ancak prevalansın gelişmiş ülkelerde %1-5, gelişmekte olan ülkelerde ise %5-15 olduğu bildirilmiştir (156). Dört yaş civarında pik insidans yapar (157). Son yıllarda pediatrik ürolitiyaziste bir artış gözlenmektedir.

Türkiye üriner sistem taş hastalığı yönünden endemik ülkeler kuşağında olmasına rağmen, pediatrik taş hastalığının görülme sıklığına dair ülkemiz genelini yansıtan veriler çok kısıtlıdır (158, 159, 160, 161). Türkiye’de okul çağı çocukları üzerinde yapılan çalışmalarda ürolitiyazisin sıklığı %0,8-1,3 olarak rapor edilmiştir (162, 163).

Yapılan çalışmalara göre çocuklar ve ergenlerde taş hastalığında erkeklerde hafif bir üstünlük görülmektedir (164, 165).

### **2.2.3.Patogenez**

Üriner sistemde taş oluşması için normalde idrarda bulunan ve taş oluşumunu destekleyen faktörler ile engelleyici faktörler arasındaki dengenin bozulması gerekir (166, 167, 168). İdrarın solüt yükünü oluşturan kalsiyum, oksalat, fosfat, ürat gibi renal solütler ve düşük idrar miktarı taş oluşumunu destekleyen en belli başlı faktörlerdir. Engelleyici faktörler ise sitrat, pirofosfat, glikozaminoglikanlar, nefrokalsin ve glikoproteinlerdir. Taş oluşumundaki ilk basamak satürasyon (doyma) safhasıdır. Çözücü (idrara) içerisindeki solüt yük belli bir konsantrasyondan sonra (satürasyon noktası) daha fazla çözünemez ve bu noktadan sonra kristalizasyon başlar. Kristalizasyonun başlangıç basamağına nükleasyon denir. Oluşan bu nükleat (çekirdek) üstünde kristalizasyon devam ettikçe agregasyon ile kristal büyümeye devam eder ve bu kristal agregatları taş oluşumuna sebep olur (166, 167, 168, 169, 170).

Kristallerin oluşumunda maddenin idrarla atılan miktarı, enfeksiyon, idrar akımını yavaşlatan obstrüksiyon veya veziköüretal reflü gibi anormal morfolojik özellikler, sistemik metabolik hastalıklar, idrarın yoğunluğu ve pH’sı önemli parametrelerdir (170, 171, 172).

### **2.2.4.Etiyoloji**

Yenidoğanlar ve infantlarda görülen üriner sistem taşlarının en sık nedenleri;

renal tubüler asidoz, Bartter sendromu, metabolik bozukluklar ve diğer hiperkalsürik nedenlerdir. Daha büyük çocuklarda ise; en sık olarak enfeksiyon, eşlik eden konjenital anomaliler ve daha az sıklıkta metabolik nedenler taş oluşumuna neden olmaktadır (173).

Ailesinde üriner sistem taşı olan çocuklarda taş görülme insidansı %37 olduğundan sistinüri, primer hiperoksalüri, renal tubüler asidoz ve idiyopatik kalsiyum oksalat taşlarında aile hikayesi önemlidir (171, 173, 174). Çocuğun hikayesi alınırken, daha önce furasemid veya kortizon kullanıp kullanmadığı, uzun süreli hareketsizlik veya malnütrisyon geçirip geçirmediği sorgulanmalıdır. Ailenin başka üyelerinde taş görülüp görülmediği sorgulanmalıdır. Taşın meydana gelmesinde rolü olan su içme ve beslenme alışkanlıkları da incelenmelidir (171). Farklı iklimlerde üriner sistem taş gelişim riski de farklıdır. Örneğin; sıcak iklimlerde yaşayan bireyler üriner sistem taşlarının özellikle ürik asit taşlarının insidansını arttıran dehidratasyona maruz kalırlar. Isı daha fazla sıvı alımına neden olabilir, terle sıvı kaybı işenen miktarın azalmasıyla sonuçlanabilir. Sıcak iklimler insanları daha fazla morötesi ışınlarla maruz bırakır ve sonuçta D3 vitamini yapımı artar. Artan kalsiyum ve oksalat atılımı güneş ışımına artan maruziyetle korelasyon gösterir. Bu faktör açık tenli kişiler üzerinde daha fazla etki gösterebilir ve A.B.D'deki Afrika kökenli Amerikalılarda taş insidansının neden daha düşük olduğunu açıklamaya yardımcı olur (175, 176, 177).

Diyetin üriner sistem taş insidansı üzerine önemli bir etkisi olabilir. Kişi başına düşen gelir arttıkça vasat diyet alışkanlıkları değişir, doymuş ve doymamış yağ asitleri, hayvan proteini ve şeker artar, diyetteki lifler, sebze proteini ve rafine edilmemiş karbonhidratlar azalır. Vejetaryenlerde üriner sistem taş insidansı düşüktür. Yüksek sodyum alımı, üriner sodyum, kalsiyum atılımını ve pH'yı artırır; sitrat atılımını azaltır. İdrarda monosodyum ürat ve kalsiyum fosfat doygunluğu arttığından bu durum kalsiyum tuzlarının kristalizasyon olasılığını artırır (178).

### **2.2.5.Klinik Belirti ve Bulgular**

Yaşa göre değişmekle birlikte çocuklardaki üriner sistem taş hastalığının semptomları genellikle yetişkinlerdeki gibidir. Sancı tarzında karın veya yan ağrısı, idrardan kan gelmesi, idrar yaparken yanma hissi, bulantı ve kusma en sık rastlanan şikayetlerdir (179, 180, 181, 182).

Ağrı sık görülen bir semptomdur ve çok şiddetli, dayanılmaz tipte kolik veya



künt karakterde olabilir. Adölesan çağda, küçük çocukluk dönemine göre ağrı daha belirgin olabilir (183). Kaliks ve pelvis düz kaslarının hiperperistaltizmine ve spazmına bağlı olarak ortaya çıkan renal kolik, lomber bölgeden başlayarak, üreter boyunca yayılır. Künt böbrek ağrısı, lomber bölgede dolgunluk şeklindedir ve sürekli tedirgin edici bir uyarıdır. Bu ağrıdan büyük taşların mekanik uyarısı veya tam olmayan obstrüksiyon sorumludur. Çok büyük, bütün toplayıcı sistemi dolduran hareketsiz taşlar ağrı yapmaz. Büyük çocuk, ağrıyı ve lokalizasyonu erişkine yakın doğrulukta tanımlarken, bebek ve küçük çocukta belirgin bir nedeni olmaksızın ağlama veya ağlayarak idrar yapma üriner sistemde taş açısından anlamlı olabilir. Özellikle küçük çocuk yaş grubunda karın ağrısı ile karşılaşıldığında böbrek taşı hatırlanmalıdır (169, 171, 184, 185, 186).

Mikroskopik veya makroskopik hematüri, pediyatrik taş hastalarının %33-90'ında vardır. Kanama, taşın pelvis mukozasını çizmesine bağlıdır. Kolik ağrıyı takiben hematüri olması taş için tipiktir. Ağrısız hematüri, olguların %20-30'unda doktora gitme nedenidir. İdrarda kan olması taşın kendisine bağlı veya taşa ikincil sorunlar nedeni ile olabileceği gibi, çoğu zaman taş yapıcı kristal bileşenlerinden kalsiyum, ürik asit veya oksalatın idrarda aşırı atılmasıyla ilgili bulunmuştur (169, 171, 184, 185, 186).

### **2.2.6.Laboratuvar**

Hastanın değerlendirilmesi; akut taş atağı sırasında tedaviyi yönlendirmek için yapılan değerlendirme ve daha sonra taşın etiyojisini belirlemek için yapılan değerlendirme şeklinde iki evrede yapılır. Çocuklardaki üriner taşlarda predispozan faktörlerin insidansı (%75) ve taşın tekrarlama sıklığı (%65) yüksek olduğundan daha ilk başvuruda çocuklara detaylı değerlendirmeler yapılması önerilmektedir (171, 174, 184, 187).

Üriner sistem taşı ile başvuran bir çocukta, yapılacak tetkikler; taze idrarda pH, mikroskopi, idrar kültürü, serum Na, K, Cl, bikarbonat, ürik asit, BUN, kreatinin, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, total protein ve albumin olmalıdır. Yirmi dört saatlik idrarda ozmolarite, kalsiyum, fosfor, magnezyum, sodyum, potasyum, oksalat, ürik asit, sitrat, sistin, protein ve kreatinin miktarları ölçülmelidir. Yirmi dört saatlik idrar toplanması mümkün olmayan çocuklarda da spot idrarda kalsiyum/kreatinin veya oksalat/kreatinin oranlarına bakılmalıdır. Sistinüriden şüphelenilen hastalarda siyanid nitroprusid testi yapılmalıdır (188).

**Tablo 2.2.** Taş oluşumunda rolü olan bazı maddelerin yirmi dört saatlik idrardaki normal değerleri (185, 189, 190).

Kalsiyum	<4 mg/kg/gün
Ürik asit	<815 mg/1,73 m <sup>2</sup> /gün
Oksalat	<40 mg/1,73 m <sup>2</sup> /gün
Sitrat	>400 mg/g kreatinin
Sistin	<75 mg/1,73 m <sup>2</sup> /gün

Taş hastalığının medikal tedavisinin çoğu taşın analizi üzerine kuruludur ve tedavi işlemleri hakkında doğru karar verebilmek için taşın bileşimi bilinmelidir. Bu nedenle üriner taşların kimyasal analizi çok önemlidir. Çocuk hastalarda üriner sistemde görülen taşların sıklıkları tablo 2.3' de gösterilmiştir.

**Tablo 2.3.** Çocuklarda görülen üriner sistem taşlarının tip ve görülme sıklığı (185).

Taş tipi	%
Kalsiyum oksalat	40
-Kalsiyum oksalat monohidrat	20
-Kalsiyum oksalat dihidrat	20
Kalsiyum oksalat/kalsiyum fosfat	15
Kalsiyum fosfat	15
Magnezyum amonyum fosfat	15
Ürik asit	7
Sistin	3
Enfeksiyon	3
Çeşitli	2

### 2.2.7.Tanı

Klinik belirti ve bulguları ürolitiazis ile uyumlu olan çocukların çoğunda, taşların %84-90'ı radyo-opak olduğundan, tanı böbrek, üreter ve mesaneyi içine alan direkt üriner sistem grafisi veya ultrasonografisiyle (USG) konulabilir. Akut semptomları olan hastalarda ultrasonografi taşı tanımlayamayabilir, bu nedenle intravenöz piyelografi (IVP) ve/veya spiral bilgisayarlı tomografi (BT) gibi tetkiklere ihtiyaç duyulabilir (189, 191).

### **2.2.8.Tedavi**

Üriner sistem taş hastalığı olan çocukların değerlendirilmesi ve tedavisi, mevcut akut problemi tanımayı ve tedavi etmeyi, taş oluşumuna neden olabilecek biyokimyasal/metabolik patolojileri ve üriner anomalileri tanımayı ve bu taşları giderecek uygun diyet, farmakolojik ve cerrahi tedaviyi sağlayacak, ayrıca gelecekte yeni taş oluşum riskini azaltmaya yönelik gerekli planları geliştirmeyi içerir. (185).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Haziran 2008-Ağustos 2010 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji ünitesinde üriner sistem taş hastalığı nedeni ile takip edilen ve yaş grubu 4 ay-17 yaş arasında değişen 187 çocuk hasta üzerinde yapıldı. Genel pediatri polikliniğine başvuran akut hastalıklı, aynı yaş grubundan 278 çocuk ise kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

#### 3.1.Olgu Özellikleri

**I. Risk Grubu:** Çalışmaya alınmadan en az iki ay öncesinde glüten içeren gıdaları tüketmeye başlayan ve üriner sistemde taş tespit edilmiş 187 kişilik grup .

**II. Kontrol Grubu:** Akut hastalıklı çocuklardan oluşan 278 kişilik grup.

Çalışmaya alınan risk grubunun, cinsiyetleri, yaşları, taş hastalığı ve çölyak hastalığı ile ilişkili şikayet ve hikayeleri, beslenme ve ilaç kullanımı öyküleri, aile öyküleri, fizik muayene bulguları ve antropometrik ölçümleri anket formuna kaydedildi. Çalışmaya alınan kontrol grubunun cinsiyetleri, yaşları ve antropometrik ölçümleri de ayrı bir anket formuna kaydedildi. Risk ve kontrol grubunda antropometrik ölçüm olarak boya göre ağırlık (BGA), vücut-kitle endeksi (VKİ), boy ve kilo standart sapma skoru (SSS), triseps ve skapula altı deri kıvrım kalınlığı ölçümü kullanıldı. Deri kıvrım kalınlığı ölçümü için Harpenden marka kaliper kullanıldı. Altı yaşından daha büyük çocukların deri kıvrım kalınlığı persentil değerleri, Ahmet Öztürk ve arkadaşlarının 2007 yılında Kayseri’de, yaşları altı ile onyediy arasında değişen 5553 öğrencinin antropometrik ölçümlerine dayanarak oluşturdukları persentil eğrisi referans alınarak

hesaplandı (246). Altı yaşından küçük çocuklar için ise ülkemizde benzer bir persentil eğrisi oluşturacak çalışma olmadığından, Tanner ve Whitehouse'ın 1975 yılında bir ay-ondokuz yaş arasındaki İngiliz çocuklarının deri kıvrım kalınlığını ölçerek oluşturdukları persentil eğrisi referans alındı (247).

Ayrıca hem risk grubunda hem de kontrol grubunda eş zamanlı tam kan sayımı ve biyokimyasal değerlendirme yapıldı.

Çalışmaya alınan risk ve kontrol gruplarının ayrıntılı değerlendirme formları ek-1 ve ek 2'dedir.

Çalışmaya dâhil olan tüm bireylerin anne veya babasına Helsinki İnsan Hakları Bildirgesine uygun olarak yazılı düzenlenmiş bilgilendirilmiş onam formu okutulup imzalatıldı ve çölyak hastalığı ile ilgili bilgi verildi.

### **3.2. Numune Toplanması**

Çalışmaya alınan risk ve kontrol grubunun kan örnekleri uygun şekilde alınarak 15 dakika 3000 devirde santrifüj edilerek serum ayrılma işlemi yapıldı. Ayrılan tüm serumlar etiketlenerek çalışma zamanına kadar -20 °C'de saklandı.

### **3.3. Üriner Sistem Taşlarının Metabolik Analizi**

Bütün hastaların hiperkalsiüri, hiperoksalüri, hipositratüri, hiperürükozüri ve hipomagnezüri gibi üriner sistem taş hastalığı etiyojisinden sorumlu olabilecek metabolik/biyokimyasal belirteçleri gösterilmeye çalışıldı. Üriner sistem enfeksiyonu olanlarda metabolik çalışmalar enfeksiyon tedavisi sonrasında yapıldı. Bütün hastaların serum kalsiyum, magnezyum, kreatinin, ürik asit ve fosfor düzeyleri ölçüldü. Yirmi dört saatlik toplanmış idrarda kalsiyum atılımı >4 mg/kg/gün olanlar hiperkalsiüri, oksalat atılımı >0,5 mmol/1,73 m<sup>2</sup>/gün olanlar hiperoksalüri, sitrat atılımı <400 mg/gün kreatinin olanlar hipositratüri, ürik asit atılımı >815 mg/1,73 m<sup>2</sup>/gün olanlar hiperürükozüri ve magnezyum atılımı <88 mg/1,73 m<sup>2</sup>/gün olanlar hipomagnezüri olarak değerlendirildi. Taşı spontane olarak düşürenlerin veya operasyonla alınanların taş analizleri X-ray diffraction yöntemi ile analiz edildi.

### **3.4.Serolojik İnceleme**

Çalışmaya alınan tüm serumlarda, Turgut Özal Tıp Merkezi Biyokimya Laboratuvarında Brio Seac Radim Company marka 50041 modelli cihazda mikro ELİSA yöntemi kullanılarak ImmuLisa Anti-human Tissue Transglutaminase Antibody Ig A marka ticari kiti ile doku transglutaminaz IgA ve Dade Behring marka BN II cihazı ile Dade Behring IgA marka ticari kiti ile serum IgA nefolemetrik yöntemle çalışıldı.

### **3.5.Endoskopik İnceleme ve Patolojik Değerlendirme**

Çalışmamızda tTG IgA pozitif saptanan ve aileleri izin veren olgulara Olympus GIF-XQ240 fleksible endoskop ile üst gastrointestinal endoskopi uygulandı ve birden fazla duodenal biyopsi alındı. Patolojik değerlendirme İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında yapıldı. Değerlendirmede Marsh-Oberhuber sınıflandırması kullanıldı.

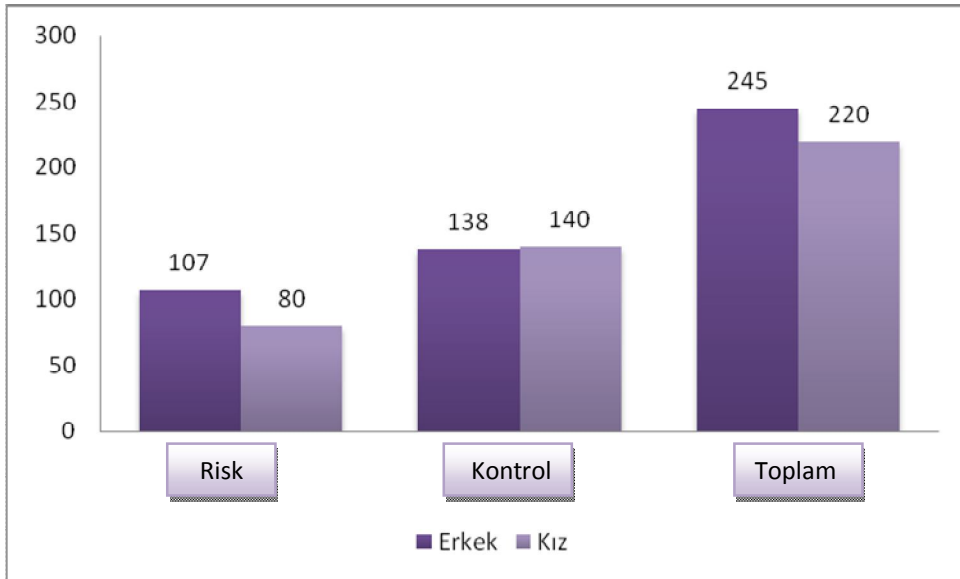
### **3.6.İstatistiksel Analiz**

Veriler SPSS for Windows versiyon 16.0 paket istatistik programı kullanılarak girildi. Veriler ortalama±SS (min-maks) veya sayı (yüzde) ile gösterildi. Sürekli değişkenler, hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırıldığında bağımsız örneklerde t testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerde ise grupların karşılaştırılmasında Yates'in düzeltilmiş ki-kare testi, Fisher'in kesin ki-kare testi ve Pearson ki-kare testi kullanıldı.  $P < 0,05$  değeri, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışma Haziran 2008-Ağustos 2010 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji ünitesinde üriner sistem taş hastalığı nedeni ile takip edilen ve yaş grubu 4 ay-17 yaş arasında değişen 187 çocuk hasta üzerinde yapıldı. Genel pediatri polikliniğine başvuran akut hastalıklı, aynı yaş grubundan 278 çocuk ise kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Risk grubunda yer alan 187 üriner sistem taş hastasının 80'i kız (%42,8) ve 107'si erkek (%57,2) idi. Kontrol grubunda ise 140 kız (% 50,4) ve 138 erkek (%49,6) olmak üzere toplam 278 çocuk yer aldı. Cinsiyet faktörü her iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,108$ ).



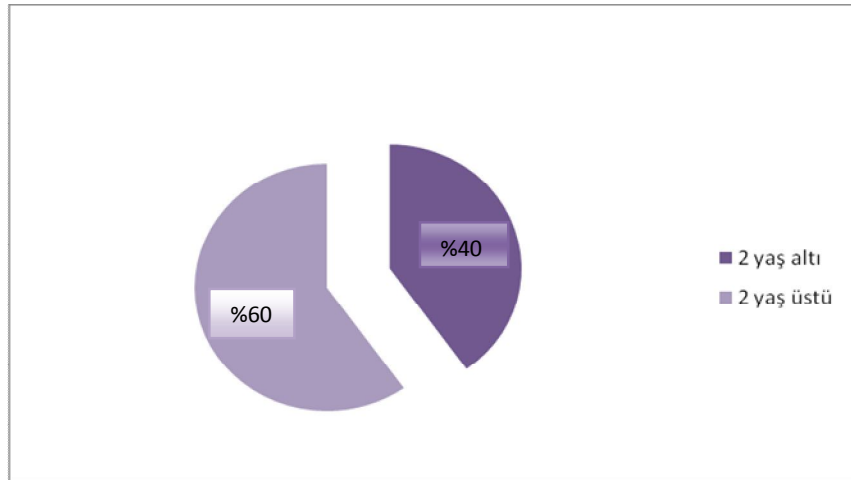
Şekil 4.1. Çalışmaya alınan çocukların cinsiyet dağılımı

Çalışmaya alınan risk grubundaki hastaların yaş ortalaması  $4,90\pm 4,38$  yaş, kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması ise  $5,36\pm 4,27$  yaş idi. Gruplar arası yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,528$ ).

**Tablo 4.1.** Risk ve kontrol grubunun yaş dağılımı

	n	Yaş (yıl)	P
		ortalama $\pm$ SS (min-maks)	
Risk grubu	187	$4,90\pm 4,38$ (0,33-17)	0,528
Kontrol grubu	278	$5,36\pm 4,27$ (0,5-16)	

Çalışmaya alınan risk grubundaki hastaların 75'i (%40,1) iki yaş altında ve 112'si (%59,9) iki yaş üstünde idi.

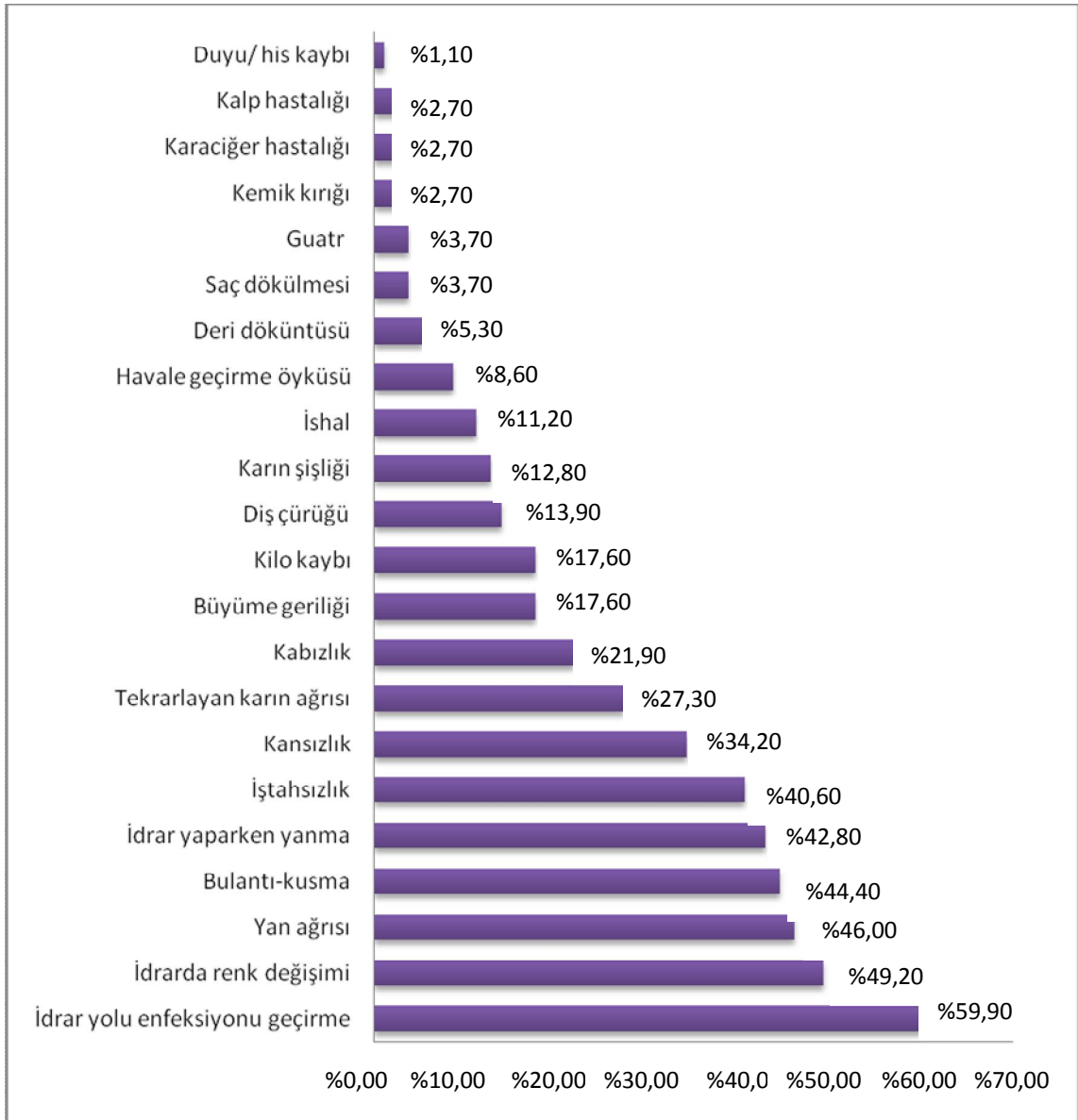


**Şekil 4.2.** Risk grubunun iki yaş altı ve üstü dağılımı



#### **4.1.Risk Grubundaki Hastaların Öykü ve Klinik Bulgular Yönünden Değerlendirilmesi**

Risk grubundaki hastalar çalışmaya dahil edilme esnasındaki üriner sistem taş hastalığı veya çölyak hastalığı şikayet, hikaye ve özgeçmiş bilgileri açısından sorgulandılar. Hastaların 86'sında (%46) yan ağrısı, 92'sinde (%49,2) idrarda renk değişimi, 80'inde (%42,8) idrar yaparken yanma, 83'ünde (%44,4) bulantı-kusma, 112'sinde (%59,9) idrar yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü, 24'ünde (%12,8) karın şişliği, 21'inde (%11,2) ishal, 41'inde (% 21,9) kabızlık, 51'inde (%27,3) tekrarlayan karın ağrısı, 33'ünde (%17,6) büyüme geriliği, 33'ünde (%17,6) kilo kaybı, 76'sında (% 40,6) iştahsızlık, 26'sında (%13,9) diş çürüğü, 64'ünde (%34,2) kansızlık, yedisinde (%3,7) saç dökülmesi, beşinde (%2,7) kemik kırığı, 10'unda (% 5,3) deri döküntüsü, 16'sında (% 8,6) havale geçirme öyküsü, ikisinde (%1,1) duyu/his kaybı, yedisinde (%3,7) guatr hastalığı öyküsü, beşinde (%2,7) karaciğer hastalığı öyküsü ve yine beşinde (%2,7) kalp hastalığı öyküsü vardı.



**Şekil 4.3.** Risk grubundaki hastaların üriner sistem taş hastalığı veya çölyak hastalığı açısından şikayet, hikaye ve özgeçmiş bilgileri

Risk grubundaki hastalar beslenme öyküsü açısından sorgulandılar. Tek başına anne sütü alımı ortalama  $4,47 \pm 1,79$  ay (0-9 ay) olarak tespit edildi. Unlu gıdaya başlama yaşı ise ortalama  $6,53 \pm 1,99$  ay (2-12 ay) olarak tespit edildi. Ailelere göre 29 (%15,5) hastanın sıvı alımı yeterli düzeyde değildi. Altmışsekiz (%36,4) hastanın abur-cubur tüketme alışkanlığı vardı. Yüzkırkçüç (%76,5) hasta süt ve süt ürünleri tüketiyorken yine 95 (%50,8) hastanın diğer hayvansal gıdaları da tüketme öyküsü vardı.

**Tablo 4.2.** Risk grubundaki hastaların beslenme özellikleri

	Risk grubu n=187	
	ortalama±SS (min-maks)	
Tek başına anne sütü aldığı süre ay	4,47±1,79 (0-9)	
Unlu gıdalara başladığı ay	6,53±1,99 (2-12)	

**Tablo 4.3.** Risk grubundaki hastaların beslenme özellikleri

	Risk grubu n=187			
	(+)	%	(-)	%
Yeterli sıvı alımı	158	84,5	29	15,5
Abur-cubur tüketimi	68	36,4	119	63,6
Süt ve süt ürünleri tüketimi	143	76,5	44	23,5
Diğer hayvansal gıda tüketimi	95	50,8	92	49,2

Risk grubundaki hastalar ilaç kullanım öyküsü açısından sorgulandı. On (%5,3) hastada yüksek doz vitamin, dört (%2,1) hastada steroid ve diüretik ve 28 (%15) hastada uzun süre antibiyotik kullanma öyküsü vardı.

**Tablo 4.4.** Risk grubundaki hastaların ilaç kullanma özellikleri

	Risk grubu n=187			
	(+)	%	(-)	%
Yüksek doz vitamin kullanımı	10	5,3	177	94,7
Steroid kullanımı	4	2,1	183	97,9
Diüretik kullanımı	4	2,1	183	97,9
Uzun süre antibiyotik kullanımı	28	15	159	85

Risk grubundaki hastalar aile öyküsü açısından sorgulandı. Ellisekiz (%31) hastanın anne-baba akrabalığı, 112 (%59,9) hastanın ailesinde üriner sistem taş öyküsü, 15 (%8) hastanın ailesinde aralıklı ishal öyküsü, 31 (%16,6) hastanın ailesinde aralıklı kabızlık öyküsü, 19 (%10,2) hastanın ailesinde tekrarlayan karın ağrısı atakları, 15 (%8) hastanın ailesinde tekrarlayan karın şişliği öyküsü altı (%3,2) hastanın ailesinde genç

yaşta kemik erimesi hikayesi ve bir (%0,5) hastanın çölyak hastalığı tanısı almış yakın akrabası vardı.

**Tablo 4.5.** Risk grubundaki hastaların aile öyküsü özellikleri

	Risk grubu n=187			
	(+)	%	(-)	%
Anne-baba akrabalığı	58	31	129	69
Üriner sistem taş öyküsü	112	59,9	75	40,1
Aralıklı ishal öyküsü	15	8	172	92
Aralıklı kabızlık öyküsü	31	16,6	156	83,4
Tekrarlayan karın ağrısı	19	10,2	168	89,8
Tekrarlayan karın şişliği	15	8	172	92
Genç yaşta kemik erimesi	6	3,2	181	96,8
Çölyak hastalığı	1	0,5	186	99,5

#### **4.2.Risk ve Kontrol Grubundaki Hastaların Antropometrik Ölçümler Yönünden Değerlendirilmesi**

Olgular malnütrisyon açısından antropometrik ölçümlerle tarandı. Tarama yapılırken bütün olgularda boya göre ağırlık (BGA), vücut-kitle indeksi (VKİ), boy ve kilo standart sapma skoru (SSS) ve triseps, skapula altı deri kıvrım kalınlığı ölçümü kullanıldı.

Risk grubunda ortalama boya göre ağırlık  $94,36 \pm 12,09$  (%59-143), kontrol grubunda ise  $99,42 \pm 10,87$  (%61-154) idi. Risk ve kontrol grubu boya göre ağırlık açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p < 0,0001$ ). Risk ve kontrol grubundaki hastaların boya göre ağırlıkları ve karşılık geldiği beslenme bozukluğu derecesi tablo 4.7’de belirtildiği gibi sınıflandırılmıştır.

**Tablo 4.6.** Risk ve kontrol grubunun ortalama BGA değerleri

	n	BGA (%)	P
		ortalama±SS (min-maks)	
Risk grubu	187	94,36±12,09 (59-143)	<b>&lt;0,0001</b>
Kontrol grubu	278	99,42±10,87 (61-154)	

**Tablo 4.7.** BGA açısından beslenme durumunun değerlendirilmesi (248).

Boya göre ağırlık (%)	Beslenme bozukluğu
<70	Ağır beslenme bozukluğu
70-79	Orta beslenme bozukluğu
80-89	Hafif beslenme bozukluğu
90-109	Normal kilolu ocuk
110-119	Fazla tartılı ocuk
>120	Şişman ocuk

Tablo 4.7'ye göre risk grubunda beş (%2,7), kontrol grubunda ise bir (%0,4) olgu ağır beslenme bozukluğu olarak değerlendirildi. Risk grubunda 11 (%5,9), kontrol grubunda ise yedi (%2,5) olgu orta beslenme bozukluğu olarak değerlendirildi. Risk grubunda 41 (%21,9), kontrol grubunda ise 39 (%14) olgu hafif beslenme bozukluğu olarak değerlendirildi. Risk grubunda 115 (%61,5), kontrol grubunda ise 188 (%67,6) olgu normal kilolu ocuk olarak değerlendirildi. Risk grubunda 10 (%5,3), kontrol grubunda ise 35 (%12,6) olgu fazla tartılı ocuk olarak değerlendirildi. Risk grubunda beş (%2,7), kontrol grubunda ise sekiz (%2,9) olgu Şişman ocuk olarak değerlendirildi. Beslenme durumu boya göre ağırlık parametresi kullanılarak değerlendirildiğinde risk ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (**p=0,002**).

**Tablo 4.8.** Risk ve kontrol grubunun BGA açısından dağılımı

%	Risk grubu		Kontrol grubu		p
	n	%	n	%	
BGA<70	5	2,7	1	0,4	0,002
70≤BGA≤79	11	5,9	7	2,5	
80≤BGA≤89	41	21,9	39	14	
90≤BGA≤109	115	61,5	188	67,6	
110≤BGA≤119	10	5,3	35	12,6	
BGA≥120	5	2,7	8	2,9	

Yukarıda altı kategoride incelediğimiz BGA sınıflamasını BGA≤89 olanlar için malnütrisyonlu çocuk, 90≤BGA≤109 olanlar için normal kilolu ve BGA≥110 olanlar için fazla kilolu veya şişman çocuk olarak genişlettik. Tablo 4.9'a göre risk grubunda 58 (%31), kontrol grubunda ise 47 (%17) olgu malnütrisyonlu çocuk olarak , risk grubunda 114 (%61), kontrol grubunda ise 188 (%68) olgu normal kilolu çocuk olarak ve risk grubunda 15 (%8), kontrol grubunda ise 43 (%15) olgu fazla kilolu veya şişman çocuk olarak değerlendirildi. Bu gruplar beslenme bozukluğu derecesine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (**p<0,0001**).

**Tablo 4.9.** BGA açısından beslenme bozukluğunun değerlendirilmesi

Boya göre ağırlık (%)	Beslenme bozukluğu
BGA≤89	Malnütrisyonlu çocuk
90≤BGA≤110	Normal kilolu çocuk
BGA≥110	Fazla kilolu veya şişman çocuk

**Tablo 4.10.** Risk ve kontrol grubunun BGA açısından sınıflandırılması

%	Risk grubu		Kontrol grubu		p
	n	%	n	%	
BGA $\leq$ 89	58	31	47	17	<b>&lt;0,0001</b>
90 $\leq$ BGA $\leq$ 109	114	61	188	68	
BGA $\geq$ 110	15	8	43	15	

Risk grubunun ortalama boy SSS'u  $-0,3\pm 1,44$  (-7,3-4), kontrol grubunun ise  $-0,32\pm 0,89$  (-4,11-1,82) idi. Risk ve kontrol grubu arasında ortalama boy SSS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,868$ ).

**Tablo 4.11.** Risk ve kontrol grubunun ortalama boy SSS değerleri

	n	Boy SSS	P
		ortalama $\pm$ SS (min-maks)	
Risk grubu	187	$-0,3\pm 1,44$ (-7,3-4)	0,868
Kontrol grubu	278	$0,32\pm 0,89$ (-4,11-1,82)	

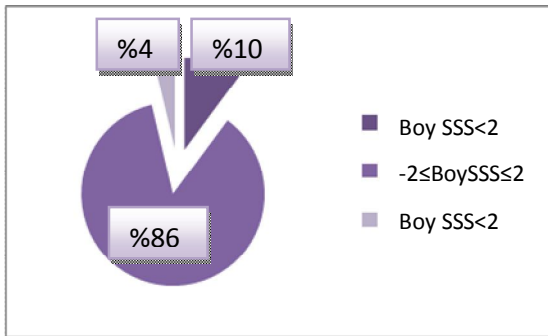
Risk grubunun ortalama ağırlık SSS'u  $-0,45\pm 1,2$  (-4,41-3,84) iken kontrol grubunun  $-0,22\pm 0,7$  (2,12-3,6) idi. Risk ve kontrol grubu arasında ortalama ağırlık SSS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( **$p=0,010$** ).

**Tablo 4.12.** Risk ve kontrol grubunun ortalama ağırlık SSS değerleri

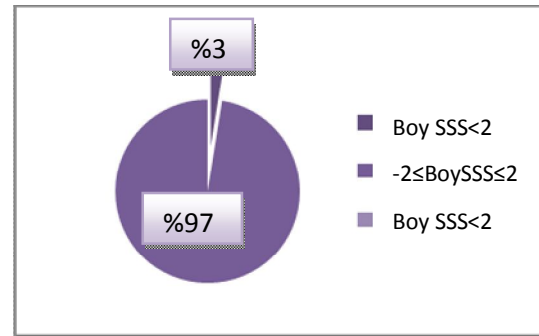
	n	Ağırlık SSS	P
		ortalama±SS (min-maks)	
Risk grubu	187	-0,45±1,2 (-4,41-3,84)	<b>0,010</b>
Kontrol grubu	278	0,22±0,7 (2,12-3,6)	

Risk ve kontrol grubundaki hastaların boy ve ağırlık SSS'leri  $SSS < -2$ ,  $-2 \leq SSS \leq 2$  ve  $SSS > 2$  olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Risk grubunda 19 (%10,2), kontrol grubunda yedi (%2,5) olgunun boyu  $SSS < -2$  olarak saptandı. Risk grubunda 161 (%86,1), kontrol grubunda 271 (%97,5) olgu  $-2 \leq \text{boy SSS} \leq 2$  olarak saptandı. Risk grubunda yedi (%3,7) olgunun boyu  $SSS > 2$  olarak saptanırken, kontrol grubunda hiçbir olgunun boyu  $SSS > 2$  değildi. Beslenme durumu boy SSS parametresi yukarıda belirtildiği gibi üç kategoriye ayrılıp kendi içlerinde değerlendirildiğinde risk ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. ( $p > 0,05$ )



RİSK GRUBU

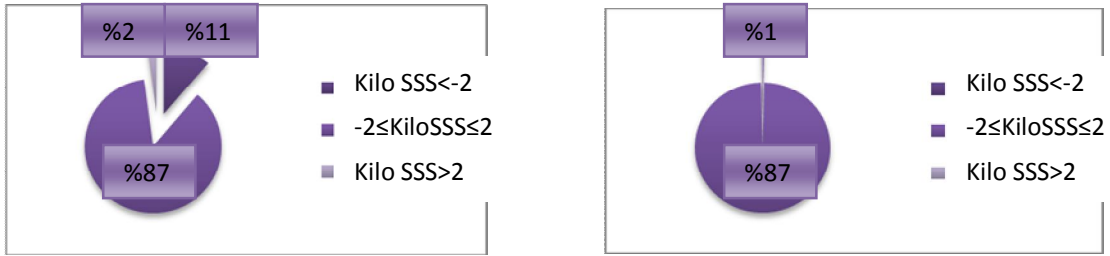


KONTROL GRUBU

**Şekil 4.4-4.5.** Risk grubu ile kontrol grubunun boy SSS dağılımı



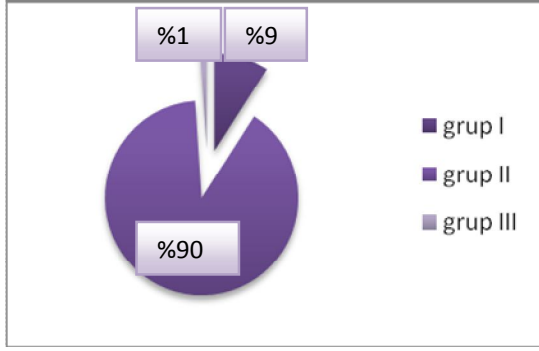
Risk grubunda 21 (%11,2), kontrol grubunda bir (%0,4) olgunun ağırlık SSS<2 olarak saptandı. Risk grubunda 162 (%86,6), kontrol grubunda 276 (%99,3) olgu -2≤ağırlık SSS≤2 olarak saptandı. Risk grubunda dört (%2,1), kontrol grubunda ise bir (%0,4) olgu ağırlık SSS>2 olarak saptandı. Beslenme durumu ağırlık SSS parametresi yukarıda belirtildiği gibi üç kategoriye ayrılıp kendi içlerinde değerlendirildiğinde risk ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05).



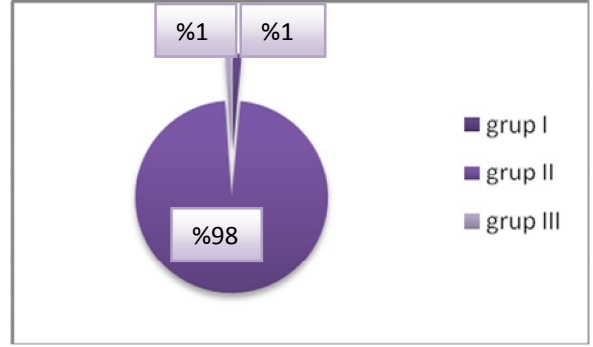
**Şekil 4.6-4.7.** Risk grubu ile kontrol grubunun kilo SSS dağılımı

Risk ve kontrol grubundaki hastaların triseps ve skapula altı deri kıvrım kalınlığı ölçümü gereç ve yöntemlerde belirtilen ilgili kaynaklar referans alınarak persentil olarak kaydedildi. Bunlardan <5 persentil grup I, 5 ile 95 persentil arası grup II ve >95 persentil grup III olarak kaydedildi.

Triseps deri kıvrım kalınlığı ölçümü açısından risk grubunda 17 (%9,1) hasta grup I, 168 (%89,8) hasta grup II ve iki (%1,1) hasta da grup III olarak kaydedildi. Kontrol grubunda ise dört (%1,4) hasta grup I, 271 (%97,4) hasta grup II ve üç (%1,1) hasta da grup III olarak kaydedildi (**p<0,0001**).



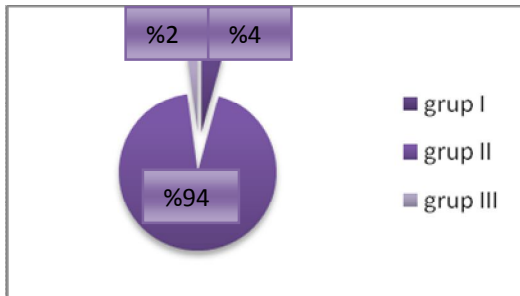
RİSK GRUBU



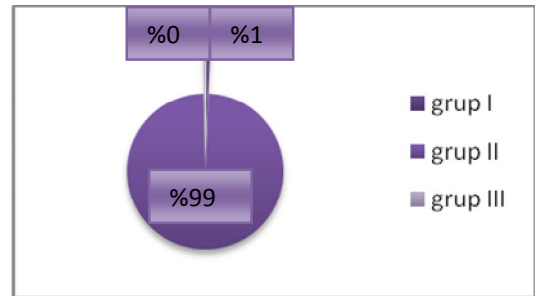
KONTROLGRUBU

**Şekil 4.8-4.9.** Risk grubu ile kontrol grubunun triseps deri kıvrım kalınlığı persentil dağılımı

Skapula altı deri kıvrım kalınlığı ölçümü açısından risk grubunda sekiz (%4,3) hasta grup I, 175 (93,6) hasta grup II ve dört (%2,1) hasta da grup III olarak kaydedildi. Kontrol grubunda ise iki (%0,7) hasta grup I, 275 (%98,9) hasta grup II ve bir (%0,4) hasta da grup III olarak kaydedildi (**p=0,006**).



RİSK GRUBU



KONTROL GRUBU

**Şekil 4.10-4.11.** Risk grubu ile kontrol grubunun skapula altı deri kıvrım kalınlığı persentil dağılımı

Risk grubunda ortalama vücut-kitle indeksi  $16,28 \pm 2,5$   $\text{kg/m}^2$  (9-29,2  $\text{kg/m}^2$ ) iken kontrol grubunda  $17,44 \pm 2,75$   $\text{kg/m}^2$  (11,8-34  $\text{kg/m}^2$ ) idi. Beslenme durumu vücut-kitle indeksi parametresi kullanılarak değerlendirildiğinde risk ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (**p<0,0001**).

**Tablo 4.13.** Risk ve kontrol grubunun ortalama VKİ değerleri

	n	VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	P
		ortalama±SS (min-maks)	
Risk grubu	187	16,28±2,5 kg/ m <sup>2</sup> (9-29,2 kg/m <sup>2</sup> )	<b>&lt;0,0001</b>
Kontrol grubu	278	17,44±2,75kg/m <sup>2</sup> (11,8-34 kg/m <sup>2</sup> )	

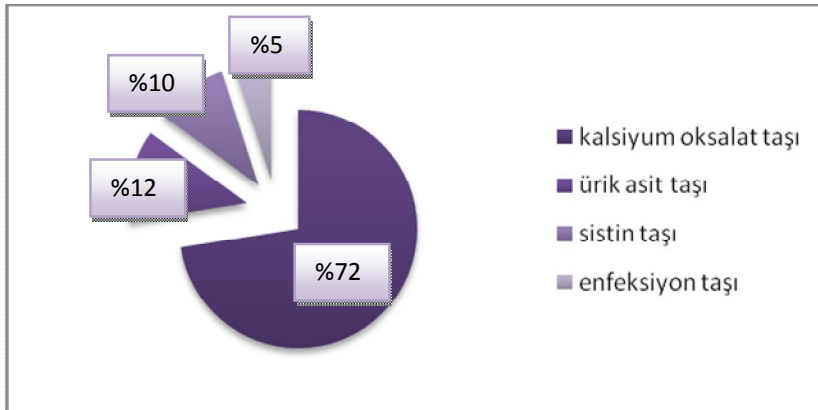
#### **4.3.Risk ve Kontrol Grubundaki Hastaların Tetkikler Yönünden Değerlendirilmesi**

Risk ve kontrol grubundaki hastalar serum hemoglobin (Hb), beyaz küre (Bk), trombosit (Tr), aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT) ve kreatinin kinaz (CK) açısından tetkik edildi. Risk grubunda ortalama Hb değeri 12,24±1,11 g/dl (9-15,6 g/dl) iken kontrol grubunda 12,46±1,31 g/dl(8,40-17,60 g/dl) idi. Risk grubunda ortalama Bk değeri 9,97±4,01 10<sup>3</sup>/ml(4,2-31,2 10<sup>3</sup>/ml) iken kontrol grubunda 10,51±4,97 10<sup>3</sup>/ml(2,9-31,6 10<sup>3</sup>/ml) idi. Risk grubunda ortalama trombosit değeri 335,75±116,69 10<sup>3</sup>/ml(4-685 10<sup>3</sup>/ml) iken kontrol grubunda 325,92±96,85 10<sup>3</sup>/ml(77-653 10<sup>3</sup>/ml) idi. Risk grubunda ortalama AST değeri 32,52±13,68 U/L(12-119 U/L) iken kontrol grubunda 30,95±12,48 U/L(12-109 U/L) idi. Risk grubunda ortalama ALT değeri 22,43±19,05 U/L(6-202 U/L) iken kontrol grubunda 22,46±12,22 U/L(10-122 U/L) idi. Risk grubunda ortalama CK değeri 100,42±74,95 U/L (18-731 U/L ) iken kontrol grubunda 85,61±63,12 U/L(11-448 U/L) idi. Risk ve kontrol grubu arasında serum Hb,Bk, Tr, AST, ALT ve CK değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0,05).

**Tablo 4.14.** Risk ve kontrol grubundaki hastaların serum Hb, Bk, Tr, AST, ALT ve CK değerleri

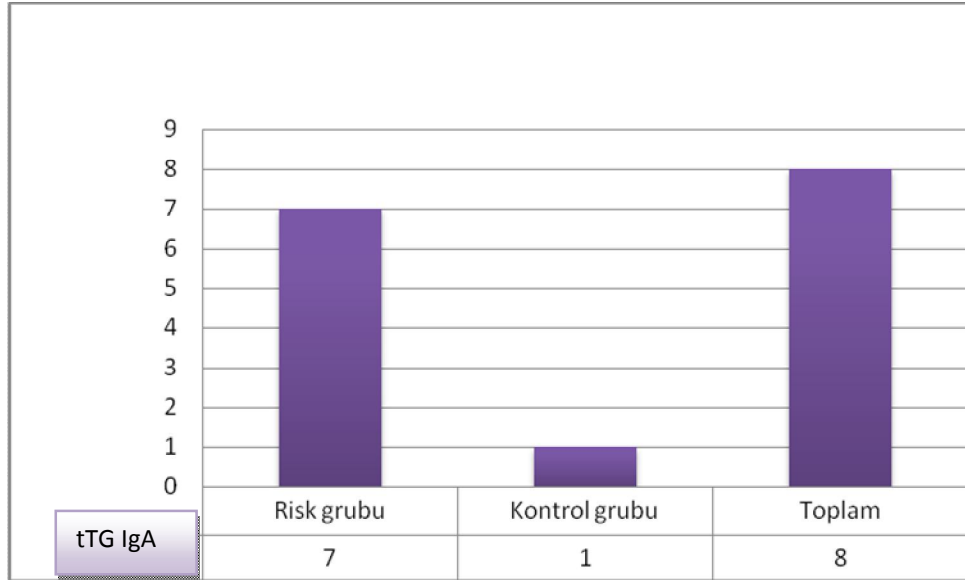
	Risk grubu n=187	Kontrol grubu n=278	p
	ortalama±SS (min-maks)		
Hb (g/dl)	12,24±1,11 (9-15,6)	12,46±1,31 (8,40-17,60)	0,70
Bk (10 <sup>3</sup> /ml)	9,97±4,01 (4,2-31,2)	10,51±4,97 (2,9-31,6)	0,213
Tr (10 <sup>3</sup> /ml)	335,75±116,69 (4-685)	325,92±96,85 (77-653)	0,324
AST (U/L)	32,52±13,68 (12-119)	30,95±12,48 (12-109)	0,200
ALT (U/L)	22,43±19,05 (6-202)	22,46±12,22 (10-122)	0,986
CK (U/L)	100,42±74,95 (18-731)	85,61±63,12 (11-448)	0,22

Risk grubunda belirtilen hastaların 40'ında (%21) taşın cinsi tespit edildi. Bu 40 hastanın 29'unda (%72) kalsiyum oksalat, beşinde (%12) ürik asit, dördünde (%10) sistin ve ikisinde (%5) enfeksiyon taşı olduğu saptandı (şekil 4.12).

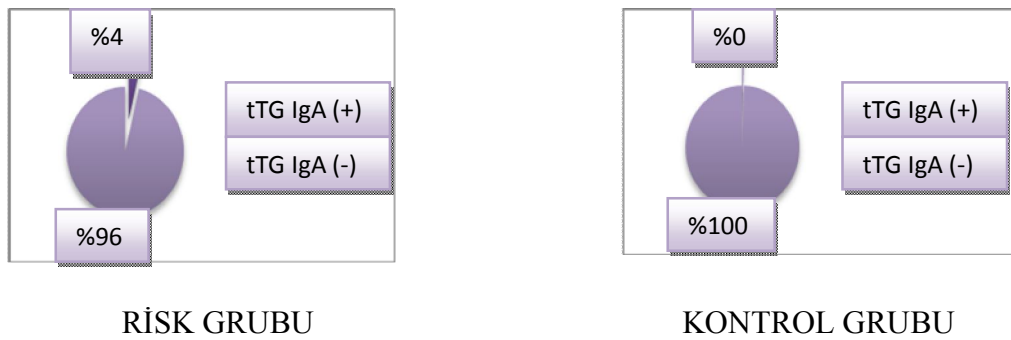


**Şekil 4.12.** Risk grubundaki hastaların taş analizi dağılımı

Çalışmaya alınan risk grubundaki hastaların yedisinin (1/27-%3,7) tTG IgA değeri pozitif tespit edildi. Çalışmaya alınan kontrol grubundaki hastaların ise birinin (1/278-%0,3) tTG IgA değeri pozitif tespit edildi (şekil 4.13, 4.14, 4.15). tTG IgA değeri açısından pozitif saptanan tüm olguların % 87,5'i risk grubundan, % 12,5'i ise kontrol grubundandı. Gruplar arasında tTG pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (**p=0,008**). Çalışmaya alınan olguların hepsinde serum IgA çalışıldı. Kontrol grubunda yaşa göre düşük IgA değerleri saptanmazken, risk grubunda bir (1/187-%0,3), hastada yaşa göre düşük IgA değerine rastlanıldı. O hastanın da bakılan tTG IgG ve AGA IgG değerleri normal sınırlarda saptanınca çölyak hastalığından uzaklaşmış oldu.



Şekil 4.13. Risk ve kontrol grubunda tTG IgA pozitiflik dağılımı



Şekil 4.14-4.15. Risk ve kontrol grubunda tTG IgA pozitiflik yüzdesi

Risk ve kontrol grubundaki seropozitif olgulara endoskopik duodenal biyopsi önerildi ve risk grubundaki altı olgu işlemi kabul etti. Endoskopik duodenal biyopsi alınan olguların ikisinde Marsh-Oberhuber evre 1 ile uyumlu ince bağırsak mukozası, diğer dördünde ise normal ince bağırsak mukozası saptandı. Risk grubunda biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı iki (1/94-%1) çocukta tespit edildi. Tüm grupta biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı sıklığı ise 1/233-%0,4 olarak tespit edildi.

Çalışmamızda seropozitif bulunan sekiz olguya ait bazı özellikler tablo 4.15’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.15.** Serolojik olarak pozitif hastaların bazı özellikleri.

	1. Hasta	2. Hasta	3. Hasta	4. Hasta	5. Hasta	6. Hasta	7. Hasta	8. Hasta
Yaş	8 yaş	4 yaş	9 yaş	4,5 yaş	9 ay	4,5 aylık	4 aylık	5 yaş
Cinsiyet	kız	erkek	kız	erkek	erkek	erkek	erkek	kız
HLA	DQA1 (+) DQB1 (-)	DQA1 (+) DQB1 (+)	DQA1 (+) DQB1 (+)	DQA1 (-) DQB1 (-)	DQA1 (+) DQB1 (+)	DQA1 (+) DQB1 (+)	DQA1 (+) DQB1 (+)	DQA1 (+) DQB1 (-)
Biyopsi (Marsh- Oberhuber)	Evre 1	Yapılmadı	Evre 1	Normal	Normal	Normal	Normal	Yapılmadı

#### 4.4.Risk Grubundaki Hasta Özelliklerinin tTG IgA Serolojisi ve Biyopsi Sonucu Yönünden Değerlendirilmesi

Risk grubundaki hastaların cinsiyetleri tTG IgA serolojisi ve biyopsi sonucuna göre karşılaştırıldı istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (p=0,358, p=0,100).

**Tablo 4.16.** Risk grubundaki hasta cinsiyetlerinin tTG IgA serolojisi ve biyopsi sonuçlarına göre karşılaştırılması

		tTG IgA pozitif		tTG IgA negatif		p	Biyopsi pozitif		Biyopsi negatif		p
		n	%	n	%		n	%	n	%	
cinsiyet	erkek	5	71,4	102	56,7	0,358	0	0	107	57,8	0,100
	kız	2	28,6	78	43,3		2	100	78	42,2	

Risk grubundaki tTG IgA pozitif hastaların ortalama yaşları  $3,85 \pm 3,60$  (0,33-9) olarak tespit edilirken, tTG IgA negatif hastaların ortalama yaşları ise  $4,94 \pm 4,41$  (0,33-17) olarak tespit edildi. Her iki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,520$ ). Biyopsi pozitif hastaların ortalama yaşları  $8,50 \pm 0,70$  (8-9) olarak tespit edilirken, biyopsi negatif hastaların ortalama yaşları ise  $4,94 \pm 4,41$  (0,33-17) olarak tespit edildi. Her iki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,244$ ). Yine iki yaş altında üç hasta ve iki yaş üstünde de dört hasta tTG IgA pozitif olarak tespit edildi. İki yaş altı ve üstü grupta tTG IgA pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,585$ ). İki yaş altı biyopsi pozitif hastamız yoktu. İki yaş altı ve üstü grupta biyopsi pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,245$ ).

**Tablo 4.17.** Risk grubundaki hastaların yaşlarının tTG IgA serolojisi ve biyopsi sonucuna göre karşılaştırılması

		tTG IgA pozitif		tTG IgA negatif		p	Biyopsi pozitif		Biyopsi negatif		p
		n	%	n	%		n	%	n	%	
Yaş (yıl)	İki yaş altı	3	42,9	72	40	0,585	0	0	75	40,5	0,24
	İki yaş üstü	4	57,1	108	60		2	100	110	59,5	5
	ortalama $\pm$ SS (min-maks)	$3,85 \pm 3,60$ (0,33-9)	$4,94 \pm 4,41$ (0,33-17)	$0,520$	$8,50 \pm 0,70$ (8-9)	$4,86 \pm 4,38$ (0,33-17)	0,24	4			

Risk grubundaki hastalar üriner sistem taş hastalığı şikayet, hikaye ve özgeçmiş bilgileri açısından tTG IgA serolojisi ve biyopsi sonucuna göre karşılaştırıldı. Hem tTG IgA serolojisi hem de biyopsi sonucu açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

**Tablo 4.18.** Risk grubundaki hastaların üriner sistem taş hastalığı şikayet/hikaye ve özgeçmiş bilgilerinin tTG IgA serolojisi ve biyopsi sonucuna göre karşılaştırılması

Şikayet/hikaye/özgeçmiş bilgileri		tTG IgA pozitif		tTG IgA negatif		p	Biyopsi pozitif		Biyopsi negatif		p
		n	%	n	%		n	%	n	%	
İdrar yolu enfeksiyonu geçirme	Var	6	85,7	106	58,9	0,151	2	100	110	59,5	0,245
	Yok	1	14,3	74	41,1		0	0	75	40,5	
İdrarda renk değişimi	Var	4	57,1	88	48,9	0,482	2	100	90	48,6	0,149
	Yok	3	42,9	92	51,1		0	0	95	51,4	
Yan ağrısı	Var	4	57,1	82	45,6	0,411	2	100	84	45,4	0,123
	Yok	3	42,9	98	54,4		0	0	101	54,6	
Bulantı-kusma	Var	4	57,1	79	43,9	0,377	2	100	81	43,8	0,111
	Yok	3	42,9	101	56,1		0	0	104	56,2	
İdrar yaparken yanma	Var	4	57,1	76	42,2	0,343	2	100	78	59,5	0,100
	Yok	3	42,9	104	57,8		0	0	107	40,5	

Risk grubundaki hastalar çölyak hastalığı şikayet, hikaye ve özgeçmiş bilgileri açısından tTG IgA serolojisi ve biyopsi sonucuna göre karşılaştırıldı. tTG IgA serolojisi açısından gruplar arasında fark tespit edilmezken, tekrarlayan karın ağrısı ( $p=0,020$ ) ve diş çürüğü ( $p=0,012$ ) biyopsi pozitif olan grupta biyopsi negatif olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark yaratan şikayetlerdi.



**Tablo 4.19.** Risk grubundaki hastaların çölyak hastalığı şikayet/hikaye ve özgeçmiş bilgilerinin tTG IgA serolojisi ve biyopsi sonucuna göre karşılaştırılması

Şikayet/hikaye/özgeçmiş bilgileri		tTG IgA pozitif		tTG IgA negatif		p	Biyopsi pozitif		Biyopsi negatif		p
		n	%	n	%		n	%	n	%	
İştahsızlık	Var	4	57,1	72	40	0,299	1	50	75	40,5	0,649
	Yok	3	42,9	108	60		1	50	110	59,5	
Kansızlık	Var	3	42,9	61	33,9	0,450	1	50	63	34,1	0,569
	Yok	4	57,1	119	66,1		1	50	122	65,9	
Tekrarlayan karın ağrısı	Var	2	28,6	49	27,2	0,614	2	100	49	26,5	<b>0,020</b>
	Yok	5	71,4	131	72,8		0	0	136	73,5	
Kabızlık	Var	2	28,6	39	21,7	0,478	0	0	41	22,2	0,451
	Yok	5	71,4	141	78,3		2	100	144	77,8	
Büyüme geriliği	Var	1	14,3	32	17,8	0,642	0	0	33	17,8	0,510
	Yok	6	85,7	148	82,2		2	100	152	82,2	
Kilo kaybı	Var	1	14,3	32	17,8	0,642	0	0	33	17,8	0,510
	Yok	6	85,7	148	82,2		2	100	152	82,2	
Diş çürüğü	Var	2	28,6	24	13,3	0,253	2	100	24	13,0	<b>0,012</b>
	Yok	5	71,4	156	86,7		0	0	161	87,0	
Karın şişliği	Var	0	0	24	13,3	0,301	0	0	24	13,0	0,585
	Yok	7	100	156	86,7		2	100	161	87,0	
İshal	Var	1	14,3	20	11,1	0,794	0	0	21	11,4	0,613
	Yok	6	85,7	160	88,9		2	100	164	88,6	
Havale geçirme öyküsü	Var	0	0	16	8,9	0,409	0	0	16	8,6	0,549
	Yok	7	100	164	91,1		2	100	169	91,4	
Deri döküntüsü	Var	1	14,3	9	5	0,284	0	0	10	5,4	0,638
	Yok	6	85,7	171	95		2	100	175	94,6	
Saç dökülmesi	Var	0	0	7	3,9	0,789	0	0	7	3,8	0,779
	Yok	7	100	173	96,1		2	100	178	96,2	
Guatr	Var	0	0	7	3,9	0,789	0	0	7	2,7	0,779
	Yok	7	100	173	96,1		2	100	178	97,3	
Kemik kırığı	Var	0	0	5	2,8	0,802	0	0	5	3,8	

	Yok	7	100	175	97,2		2	100	180	96,2	0,814
Karaciğer hastalığı	Var	0	0	5	2,8	0,802	0	0	5	3,8	0,814
	Yok	7	100	175	97,2		2	100	180	96,2	
Kalp hastalığı	Var	0	0	5	2,8	0,802	0	0	5	3,8	0,814
	Yok	7	100	175	97,2		2	100	180	96,2	
Duyu/ his kaybı	Var	0	0	2	1,1	0,926	0	0	2	1,1	0,882
	yok	7	100	178	98,9		2	100	183	98,9	

Risk grubunda tTG IgA pozitif hastaların tek başına anne sütü ile beslendiği süre ortalama  $4,00 \pm 2,08$  ay (1-6 ay) olarak tespit edilirken tTG IgA negatif hastaların tek başına anne sütü ile beslendiği süre ortalama  $4,49 \pm 1,78$  ay (0-9 ay) olarak tespit edildi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,476$ ). Risk grubunda biyopsi pozitif hastaların tek başına anne sütü ile beslendiği ortalama süre  $6,00 \pm 0,00$  ay (6-6 ay) olarak tespit edilirken, biyopsi negatif tek başına anne sütü ile beslendiği ortalama süre  $4,45 \pm 1,79$  ay (0-9 ay) olarak tespit edildi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,229$ ).

Risk grubunda tTG IgA pozitif hastaların unlu gıdaya başlama yaşı ortalama  $6,28 \pm 3,19$  ay (3-12 ay) olarak tespit edilirken tTG IgA negatif hastaların unlu gıdaya başlama yaşı ortalama  $6,54 \pm 1,95$  ay (2-12 ay) olarak tespit edildi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,741$ ). Aynı parametreler biyopsi pozitif ve negatif olgular için değerlendirildiğinde değerler sırası ile  $9,00 \pm 4,24$  ay (6-12 ay) ve  $6,50 \pm 1,96$  ay (2-12 ay) olarak tespit edildi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,079$ ).

**Tablo 4.20.** Risk grubundaki hastaların anne sütü alma süresi ve unlu gıdaya başlama yaşı olarak tTG IgA serolojisi ve biyopsi sonucuna göre karşılaştırılması

		tTG IgA pozitif	tTG IgA negatif	p	Biyopsi pozitif	Biyopsi negatif	p
		n=7	n=180		n=2	n=185	
Tek başına anne sütü alınan süre (ay)	ortalama±SS (min-maks)	4,00±2,08 (1-6)	4,49±1,78 (0-9)	0,476	6,00±0,00 (6-6)	4,45±1,79 (0-9)	0,229
Unlu gıdaya başlanılan ay		6,28±3,19 (3-12)	6,54±1,95 (2-12)	0,741	9,00±4,24 (6-12)	6,50±1,96 (2-12)	0,079

Risk grubundaki hastalar beslenme ve ilaç kullanım bilgilerine göre tTG IgA serolojisi ve biyopsi sonucu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0,05$ )

**Tablo 4.21.** Risk grubundaki hastaların beslenme/ilaç kullanım bilgilerinin tTG IgA serolojisi ve biyopsi sonucuna göre karşılaştırılması

		tTG IgA pozitif		tTG IgA negatif		p	Biyopsi pozitif		Biyopsi negatif		p
		n	%	n	%		n	%	n	%	
Sıvı alımı	Yeterli	5	71,4	106	58,9	0,297	2	100	156	84,3	0,542
	Yeterli değil	2	28,6	74	41,1		0	0	29	15,7	
Abur-cubur tüketimi	Var	3	42,9	64	35,6	0,703	1	50	67	36,2	0,596
	Yok	4	57,1	116	64,4		1	50	118	63,8	
Süt ve süt ürünleri tüketimi	Var	5	71,4	138	76,7	0,521	2	100	141	76,2	0,430
	Yok	2	28,6	42	23,3		0	0	44	23,8	
Süt dışı hayvansal gıda tüketimi	Var	4	57,1	91	50,6	0,518	2	100	93	50,3	0,162
	Yok	3	42,9	89	49,4		0	0	92	49,7	
Yüksek doz vitamin kullanımı	Var	1	14,3	9	5,0	0,674	0	0	10	5,4	0,638
	Yok	6	85,7	171	95,0		2	100	175	94,6	
Steroit kullanımı	Var	0	0	4	2,2	0,795	0	0	4	2,2	0,834
	Yok	7	100	176	97,8		2	100	181	97,8	
Diüretik kullanımı	Var	0	0	4	2,2	0,854	0	0	4	2,2	0,834
	Yok	7	100	176	97,8		2	100	181	97,8	
Uzun süre antibiyotik kullanımı	Var	3	42,9	25	13,9	0,70	1	50	27	36,2	0,163
	Yok	4	57,1	155	86,1		1	50	158	63,8	

Risk grubundaki hastalar aile öyküsü bilgilerine göre tTG IgA serolojisi ve biyopsi sonucu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 4.22.** Risk grubundaki hastaların aile öyküsü bilgilerinin tTG IgA serolojisi ve biyopsi sonucuna göre karşılaştırılması

		tTG IgA pozitif		tTG IgA negatif		p	Biyopsi pozitif		Biyopsi negatif		p
		n	%	n	%		n	%	n	%	
Anne-baba akrabalığı	Var	1	14,3	57	31,7	0,304	0	0	58	31,4	0,340
	Yok	6	85,7	123	68,3		2	100	127	68,6	
Üriner sistem taş öyküsü	Var	4	57,1	108	60	0,585	0	0	112	60,5	0,160
	Yok	3	42,9	72	40		2	100	73	39,5	
Aralıklı ishal öyküsü	Var	0	0	15	8,3	0,426	0	0	15	8,1	0,675
	Yok	7	100	165	91,7		2	100	170	91,9	
Aralıklı kabızlık öyküsü	Var	0	0	31	17,2	0,275	0	0	31	16,8	0,526
	Yok	7	100	149	82,8		2	100	154	83,2	
Tekrarlayan karın ağrısı	Var	1	14,3	18	10	0,713	0	0	19	10,3	0,633
	Yok	6	85,7	162	90		2	100	166	89,7	
Tekrarlayan karın şişliği	Var	0	0	15	8,3	0,426	0	0	15	8,1	0,675
	Yok	7	100	165	91,7		2	100	170	91,9	
Genç yaşta kemik erimesi	Var	0	0	6	3,3	0,623	0	0	6	3,2	0,796
	Yok	7	100	174	96,7		2	100	179	96,8	
Çölyak hastalığı	Var	0	0	4	3,3	0,579	0	0	1	0,5	0,917
	Yok	7	100	176	96,7		2	100	184	99,5	

Risk grubundaki hastalar ortalama antropometrik ölçümlere göre tTG IgA serolojisi ve biyopsi sonucu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 4.23.** Risk grubundaki hastaların antropometrik ölçümlerinin tTG IgA serolojisi ve biyopsi sonucu açısından karşılaştırılması

		tTG IgA pozitif	tTG IgA negatif	p	Biyopsi pozitif	Biyopsi negatif	p
		n=7	n=180		n=2	n=185	
BGA (%)	ortalama±SS (min-maks)	91,14±13,05 (71-112)	94,48±12,07 (59-143)	0,474	103,00±12,72 (94-112)	94,37±12,08 (59-143)	0,311
Boy SSS		0,08±1,09 (-1,77 1,3)	-0,32±1,45 (-7,30- 4,0)	0,472	0,43±0,46 (0,10-0,76)	-0,31±1,44 (-7,30- 4,0)	0,469
Kilo SSS		-0,33±1,03 (-2,1- 0,78)	-0,46±1,21 (-4,41- 3,84)	0,788	0,55±0,32 (0,32- 0,78)	-0,46±1,20 (-4,41- 3,84)	0,234
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )		15,35±2,19 (11,30-18,0)	16,57±4,20 (9-29)	0,319	17,55±0,63 (17,10-18,0)	16,27±2,51 (9-29)	0,474

Risk grubundaki hastalar ortalama serum Hb, Bk, Tr, AST, ALT ve CK değerlerine göre tTG IgA serolojisi ve biyopsi sonucu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 4.24.**Risk grubundaki hastaların serum Hb, Bk, Tr, AST, ALT ve CK değerlerinin tTG IgA serolojisi ve biyopsi sonucu açısından karşılaştırılması

	tTG IgA pozitif	tTG IgA negatif	p	Biyopsi pozitif	Biyopsi negatif	P
	n=7	n=180		n=2	n=185	
	ortalama±SS (min-maks)			ortalama±SS (min-maks)		
Hb (g/dl)	12,22±1,31 (10,1-14)	12,45±2,88 (9-17)	0,840	11,55±2,05 (10,1-13,0)	12,25±1,1 (9-17)	0,374
Bk (10 <sup>3</sup> /ml)	9,42±4,36 (5,4-18,2)	10,43±7,05 (4,20-28)	0,710	6,65±1,76 (5,4-7,9)	10,01±4,01 (4,20-28)	0,239
Tr (10 <sup>3</sup> /ml)	305,0±78,54 (185-414)	336,68±118,6 2 (4-685)	0,485	285,0±141,54 (185- 385)	336,30±116,7 3 (4-685)	0,538
AST (U/L)	26,28±10,73 (14-47)	32,77±13,75 (12-119)	0,220	15,50±2,12 (14-17)	32,71±13,64 (12-119)	0,077
ALT (U/L)	16,14±6,33 (8-28)	22,68±19,34 (6-202)	0,374	10,00±2,82 (8-12)	22,57±19,11 (6-202)	0,355
CK (U/L)	89,28±68,15 (30-188)	100,86±75,35 (18-731)	0,690	45,00±14,15 (35-55)	101,02±75,13 (18-731)	0,294

**Tablo 4.25.** tTG IgA ve biyopsi pozitif hastaların taş özellikleri

	1. Hasta	2. Hasta	3. Hasta	4. Hasta	5. Hasta	6. Hasta	7. Hasta	8. Hasta
tTG IgA	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Biyopsi	(+)	Yapılmadı	(+)	Normal	Normal	Normal	Normal	Yapılmadı
Taşın cinsi	Bilinmiyor	Ürik asit	Kalsiyum oksalat	Kalsiyum oksalat	Kalsiyum oksalat	Bilinmiyor	Bilinmiyo	Kontrol grubu

## 5. TARTIŞMA

Üriner sistem taş hastalığının günümüzde gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı giderek azalırken ülkemiz gibi gelişmekte olan toplumlarda önemini korumaktadır. Ürolitiazis, çocuklarda erişkinlere oranla daha seyrek ve taş hastalığına bağlı olan klasik semptom ve bulgular çocuklarda çoğunlukla belirgin değildir. Hastalığın çocuklarda tekrarlama riski yüksektir. Bir kez taş saptanmış her çocuk detaylı inceleme gerektirir (171).

Taş görülme sıklığı coğrafi bölgelerin iklimsel, beslenme alışkanlıkları ve sosyoekonomik düzeylerine göre farklılıklar göstermektedir (192). Türkiye üriner sistem taş hastalığı görülmesi yönünden endemik bir bölgedir ancak hastalığın özelliklerini gösterecek veriler yetersizdir (158, 159, 160, 161). Tellaloğlu ve arkadaşlarının çocuklarda üriner sistem taşlarına yönelik olarak yaptığı epidemiyolojik bir çalışmada 14 yaşın altındaki çocuklarda taş görülme sıklığının %17 gibi oldukça yüksek bir oranda olduğu bildirilmiştir (193). Bu oran Amerikan çocuklarında ise %0.001-0.1 arasında olup, Asya'da ise %7 olarak bildirilmiştir (193). Remzi ve arkadaşları tarafından okul çağı çocuklarını kapsayan bir çalışmada Türkiye'deki insidans %0,8 olarak belirlenmiştir (162). Yine 2005 yılında Başkent Üniversitesi'nde Cemil ve arkadaşlarının Ankara, Adana, Alanya gibi farklı yöreleri içeren altı-onyediy yaş arası sağlıklı 2591 okul çocuğunu kapsayan çalışmasında ülkemizde taş sıklığı %1,3 olarak bulunmuştur (163).

2005 yılında Shahta ve Usama 204 ürolitiazisli çocuk üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada ortalama yaşı  $54,3 \pm 40,1$  ay olarak saptamışlardır (154). Bizim hasta serimizde risk grubu olgularımızın ortalama yaşı  $58,8 \pm 52,6$  ay olarak tespit edildi ve literatürle uyumlu olarak bulundu.

Yapılan epidemiyolojik çalışmaların çoğunda çocukluk çağı ürolitiazisinin erkek çocuklarda daha baskın olduğu gözlenmiştir ve literatürde erkek/kız oranı 1,14:1 ile 4:1 arasında değişir (154, 159, 161, 175, 187, 194, 195, 196, 197, 198, 199).



Bununla beraber ülkemizde Ece ve ark. tarafından 2000 yılında Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde ve yine Dursun ve arkadaşlarının Erciyes Üniversitesi'nde yaptıkları çalışmalarda kız/erkek oranları sırasıyla 1,8/1 ve 1,1/1 saptanmış olup bu serilerde kız baskınlığı görülmüştür. Bunlardan Ece ve ark. bu sonucu serilerinde enfeksiyon ilişkili taş oranının fazla olmasına ve üriner sistem enfeksiyonlarının kız çocuklarda daha sık görülmesine bağlarken, Dursun ve ark. bunu kendi serilerinde hiperkalsiüri ve hiperürükozurinin kız çocuklarda daha baskın olmasıyla açıklamıştır (158, 160). Bizim çalışmamızda üriner sistem taş hastalığı erkek/kız oranı 1,34/1 olarak tespit edilmiş ve literatür bilgisini desteklemektedir.

Çeşitli metabolik bozuklukların ailesel ve genetik geçişli olduğu bilinmektedir (154). Literatürde çocukluk çağı ürolitiazisinde aile öyküsü olanların oranı farklı serilerde %3,15 ile %78,7 arasında seyrederek (154, 157, 158, 159, 160, 161, 175, 187, 195, 196, 197, 201, 202, 203). Bizim çalışmamızda da ailede pozitif taş öyküsü % 59,9 olarak saptanmış ve literatürdeki verilerle uyumlu bulunmuştur.

Karın ya da yan ağrısı çocukluk çağı ürolitiazisinde en sık görülen semptomdur. Literatürde görülme sıklığı farklı serilerde %28,4-76,9 arasında değişir (154, 159, 160, 161, 165, 175, 196, 197, 199). Bizim serimizde ise %46,0 oranında görülmüştür.

Bazı serilerde ise hematüri çocukluk çağı ürolitiazisinde en sık rastlanan klinik bulgu olarak göze çarpmaktadır (154, 199). Literatürde çocukluk çağı ürolitiazisinde klinik bulgu olarak hematürinin görülme sıklığı %12,9-55'tir (154, 160, 161, 165, 175, 196, 197, 199). Bizim serimizde bu oran %49,2 olarak saptanmıştır.

Çocuklarda üriner sistem enfeksiyonu ilişkili ürolitiazis insidansı %20-76 oranında bildirilir (160, 165, 203). Çalışmamızda taş nedeni ile takip edilen hastalarda en az bir defa üriner sistem enfeksiyonu öyküsü %59,9 olarak tespit edilmiştir.

Çocukluk çağı ürolitiazisinde önemli semptomlardan olan dizüri ve bulantı-kusma ile ilgili yapılan çalışmalarda dizüri oranı %11,8-37 (154, 158, 159, 161), bulantı-kusma oranı ise %4,7-15,3 (158, 159, 161, 165, 175, 197) olarak bulunmuştur. Bizim serimizde ise dizüri oranı %42,8 ve bulantı-kusma oranı %44,4 olarak tespit edilmiştir. Bunun nedeni üriner sistem enfeksiyonu ile ilişkili ürolitiazis oranının (%59,9) yüksek olması olabilir.

Ürolitiazis çeşitli ilaçların farmakolojik kullanımından kaynaklanabilir. Taş ilacın veya bir metabolitin çözünürlüğü aşan konsantrasyonlarda idrara atılmasından

kaynaklanabilir veya ilacın neden olduğu metabolik etkiler ile meydana gelebilir. HIV enfeksiyonunun tedavisinde yaygın olarak kullanılan proteaz inhibitörü indinavir idrarda radyolüsen kristaller ve taşlar halinde çöker ve bunlar aynı ajan ile tedavi edilen hastaların %2-28'inde görülen üreteral obstrüksiyon ve koliğe neden olabilir. İdrar yolu taşları oluşturmak üzere çökebilecek diğer ilaçlar ise seftriakson, sülfonamidler, ampisilin, amoksisilin, triamterendir. Diüretikler, kortikosteroidler, kalsiyum destekleri ve vitaminler (C ve D) hiperkalsiüri ile ilişkili ve taş oluşumunu kolaylaştıran sıkça kullanılan ajanlardır (204). HIV bölgemizde pediatrik yaş grubunda çok nadir görüldüğünden çalışmadaki risk grubu popülasyonumuza indinavir kullanıp kullanmadığı sorulmadı. Risk grubuna yüksek doz vitamin, uzun süre diüretik, steroid ve antibiyotik kullanımı soruldu en yüksek oran %15 ile antibiyotik kullananlarda idi. Ürolitiazisli hastaların bir kısmında tanımlanan düşük idrar volümü çok önemli bir risk faktörüdür ve çoğu araştırmacı medikal tedavilere ek olarak artmış sıvı alımının önemini vurgulamıştır. Miller ve arkadaşlarının idiyopatik kalsiyum oksalat taşı olan çocuklar, hiperkalsiürisi olan çocuklar ve sağlıklı kontrol grubuyla yaptığı bir çalışmada, normal çocuklarla hiperkalsiürisi olan çocuklardaki idrar hacimleri benzer bulunmuştur. Ancak idiyopatik kalsiyum oksalat taşı olan çocuklardaki idrar hacimleri diğer iki gruptan düşük bulunmuştur (205). Olgularımızın %15,5'inde yetersiz sıvı alımı aileler tarafından ifade edilmiştir.

Frassetto ve ark. hayvansal proteinden zengin ve bitkisel proteinden fakir diyetlerin normalde sağlıklı erişkinlerde düşük seviyeli bir sistemik asidoz oluşturduğunu belirtmiştir. Yüksek hayvansal protein alımı, tamamı kalsiyum oksalat taş oluşumunu kolaylaştıran, idrar ürik asit, kalsiyum ve oksalat atılımının artmasına ve idrar sitratı ve pH'sının azalmasına neden olur. Sodyum veya kalsiyumdan yüksek diyet hiperkalsiüriyi tetikleyebilir (204). Çalışmamızda genel beslenme özellikleri sorgulanmış ancak gıda alım miktarları irdelenmemiştir.

Taşın biyokimyasal analizi taş oluşumunun tekrarını önlemek, taşın yol açabileceği komplikasyonlar ya da hastanın prognozu hakkında fikir sahibi olabilmek ve hastaya uygun tedavi stratejisini belirlemek açısından büyük önem taşır. Literatürde taş sıklıklarına bakıldığında kalsiyum oksalat taşları %40-70, kalsiyum fosfat taşları %6-26, sitrüt taşları %5-17, ürik asit taşları %2-15, urat taşları %5, sistin taşları %2-5 ve ksantin taşları %1 oranında görülür (157, 159, 161, 198). Bizim serimizde çalışmaya dahil edilen hastaların 40'ında taşın cinsi tespit edilebilmiştir. Yirmidokuz (%72) hastada kalsiyum taşı, beş (%13) hastada ürik asit taşı, dört (%10) hastada sistin taşı ve iki (%5) hastada enfeksiyon taşı saptanmıştır. Bu oranların literatür verilerinin

altında kalmasında çalışmaya alınan ailelerin sosyo-ekonomik özelliklerinin kötü olması ve bebek yaştaki hastalarda 24 saatlik toplanmış idrar elde etmenin teknik olarak kolay olmamasının etkili olmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde üriner sistem taş hastalığı ve obezite ilişkisi incelendiğinde birçok yayında normalden fazla kilolu olanlarda taş hastalığının daha fazla görüldüğü belirtilir (186). Bu durum obezlerdeki artmış olan metabolik yükün üriner sistemdeki yanıtı şeklinde değerlendirilmiştir. Genellikle çok hareketli olmayan obezlerle ilişkili yapılan bir çalışmada çocuk ve ergenlerdeki uzun süreli immobilizasyonunun hiperkalsiüriye eğilimi arttırdığı gösterilmiştir (204). Üriner sistem taş oluşumunda inhibitör olarak düşünülen bir madde olan sitrat ile ilgili yapılan bir çalışmada, fazla miktarda kırmızı et tüketen hastalarda 24 saatlik idrarda sitrat atılım düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (206). Yine obezlerde intestinal lümendeki aşırı yağın oksalat absorpsiyonunu indirekt olarak arttırıp enterik hiperoksalüri denilen kliniğe neden olması bazı yayınlara çalışma konusu olmuştur. Ayrıca yapılan bir başka çalışmada ise aşırı kilolu ve insülin direnci olanların amonyak üretiminde azalmaya bağlı düşük idrar pH'sına sahip olmaları ile ürik asit taşları oluşturmaları arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (207). Literatürdeki bunca çalışmaya rağmen bizim çalışma popülasyonumuzda risk grubundaki hastaların antropometrik ölçümleri kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Bu durumu risk grubundaki hastaların genellikle erken yaşlarda üriner sistem taş hastalığıyla tanışmasına ve bu metabolik bozukluğun çocuklarda kronik hastalıklarda beklenen malnütrisyona neden olmasıyla açıklayabiliriz. Literatür bilgisinde üriner sistem taş hastalığı obezitenin bir komplikasyonu olarak bildirilirken bizim serimizde ise taş hastalığı malnütrisyonun sebebi gibi görünmektedir.

Ciddi bir malabsorpsiyon nedeni olarak bilinen çölyak hastalığının üriner sistem taş hastalığından sorumlu olabileceği ilk olarak 1970'lerde belirtilmiştir. Ogilvie ve ark.'nın renal taş oluşumunda etkili olan hiperoksalüri varlığını değerlendirdikleri bir çalışmada, dokuz adet tedavi edilmemiş çölyak hastasıyla birlikte kısmi bağırsak rezeksiyonu yapılan, pankreatik disfonksiyonu olan ve yine ciddi boyutta bağırsak hastalığı olmayan hastalar incelenmiştir ve risk grubundaki tüm hastalıklarda hiperoksalüri varlığı gösterilmiştir. Çölyak hastalarının da %67'sinde hiperoksalüri varlığı tespit edilmiştir. Altta yatan hastalıklar tedavi edildiğinde ise hiperoksalüri oranının azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışma sonucunda, çalışmacılar tarafından çölyak hastalığının da içinde bulunduğu bağırsak hastalıklarının hiperoksalüriye neden olduğu ve bunun da böbrek taşı gelişme riskine katkıda bulunduğu vurgulanmıştır (9).

Literatürde çölyak hastalığının da içinde bulunduğu, malabsorbsiyon yapan hastalıklar ve böbrek taşı ilişkisi üzerinde en çok çalışılmış olan konulardan biri de 1960-70'lerde obez hastalarda uygulanmış olan anti-obez cerrahiden yıllar sonrası gelişen böbrek taşı olgularıdır. Bu operasyon esnasında jejunum proksimalinden kesilerek distal ileuma veya bazen kolona bağlanmakta ve jejuno-ileal bypass gerçekleştirilmektedir. Bağırsağın absorpsiyondan sorumlu bu önemli kısmı devre dışı bırakılınca hem dışarıdan alınan besinlerin hem de bağırsağın kendi sekresyonlarının emilimi engellenmiştir. Bilindiği gibi safra tuzlarının ve yağ asitlerinin önemli bir kısmı jejunum ve ileumdan emilmektedir. Bu hastalarda artık jejunum ve ileum dokusu çok az kaldığından safra tuzları ve yağ asitleri emilemeden kolona geçmektedir. Normalde oksalatın önemli bir kısmı bağırsakta kalsiyumla bileşik yapmış halde taşınır, serbest oksalat miktarı ise çok azdır ve bu kısım kolondan emilir. Jejuno-ileal bypasslı hastalarda ise kolona geçen yüksek miktardaki safra tuzu ve yağ asiti, kalsiyumla birleşerek emilmesi güç olan bir yapı meydana getirir ve bu şekilde bağırsaktan atılır. Bu esnada kalsiyum artık safra tuzu ve yağ asidiyle birleştiğinden oksalat serbest kalmıştır. Oksalat bundan sonra safra asitlerinin kolon geçirgenliğini arttırmasıyla birlikte çok daha fazla emilmekte hiperoksalemiye ve böbrekler için aşırı bir oksalat yüküne neden olmaktadır. Bu tablonun yol açtığı hiperoksalüri malabsorbsiyona ikincil ishalin neden olabileceği dehidratasyonla birleşince oksalatın böbrek kanalcıklarında kalsiyumla birleşerek kalsiyum oksalat taşına neden olma ihtimali artmaktadır.

Bu konuyla ilgili olarak literatürde birçok benzer çalışma sonucu yayınlanmıştır. Smith ve ark. önceden ileal rezeksiyonu olan iki hastada hiperoksalüri tespit etmişlerdir (208). Dowling ve ark. ileal rezeksiyon olan 11 hastanın daha sonra sekizinin hiperoksalemi ve üçünün kalsiyum-oksalat nefrolitiazisi geliştirdiğini göstermiştir (209). O'Leary ve ark. 35 jejuno-ileal bypasslı hastanın %20'sinde üriner sistem taşı tespit etmiştir (210). Yine jejunoileal bypass yapılmış olan üç büyük seride, sırasıyla 52 hastada beş (211), 115 hastada 14 (212) ve 435 hastada 24 (213) kalsiyum-oksalat nefrolitiazisi olgusu bildirilmiştir. Bu hastalarda üriner kalsiyum atılımı normal düzeyde bulunurken, oksalat atılımı normal düzeyden iki-on kat daha yüksek olarak tespit edilmiştir (214). Yine Requarth ve arkadaşlarının bildirdiği bir çalışmada 453 jejuno-ileal bypasslı hasta uzun bir dönem takip edilmiş ve sonrasında %28,7'sinin böbrek taşı geliştirdiği görülmüştür (215). Dickstein ve Frame altı yıl boyunca gözledikleri 34 jejunoileal bypass yapılmış hastanın 11'inde böbrek taşı oluştuğunu

göstermiştir (214). Bu hastaların birçoğunda hiperoksalüri gösterilmişken analiz edilebilen altı taşı hepsinin kalsiyum oksalat taşı olduğu tespit edilmiştir. Lieske ve arkadaşlarının 2005-2006 yılları arasında yayınladıkları bir çalışmada ise jejunoileal bypass yapılmış 60 hastanın 21'inde böbrek taşı geliştiği ve bu taşların 19'unun kalsiyum oksalat ve ikisinin ürik asit/kalsiyum oksalat taşı olduğu tespit edilmiştir (216).

Gelzayd ve ark. 885 inflamatuvar bağırsak hastası olgusunda daha sonra böbrek taşı (kalsiyum oksalat ve ürik asit) geliştirme oranını %7,2 olarak bildirmiştir (217). Coe ve Kavalach'ın yaptığı bir çalışmada ise beş yıl boyunca 230 üriner sistem taş hastası takip edilmiş ve bu hastaların 18'inde sindirim sistemi hastalıkları taşların nedeni olarak gösterilmiştir (218). McConnell ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise 25 Crohn hastası ve 15 ülseratif kolitli hasta taş varlığı açısından değerlendirilmiştir. İki Crohn hastasında taş tespit edilirken %36 oranında hiperoksalüri tespit edilmiştir. Ülseratif kolitli hastalarda ise taş ve hiperoksalüri tespit edilememiştir (219). Amerika'da 1997'de yapılan bir çalışmada altı yıl boyunca 140 kistik fibrozisli hasta değerlendirilmiş ve bu hastaların sekizinde böbrek taşı olduğu tespit edilmiştir. Bu sekiz hastanın yedisinin taşı analiz edilebilmiştir ve yedisi kalsiyum-oksalat taşı olarak tespit edilmiştir. Altı hastada da kalsiyum oksalat kristalürisi bulunmuştur (220). Yine Turner ve arkadaşları tarafından yapılan bir çocuk çalışmasında yaşları 5-15,9 yıl arasında değişen 26 kistik fibrozisli hastanın 14'ünde hiperoksalüri ve hipokalsiüri tespit edilmiştir (221). Bütün bu çalışmalar malabsorbsiyonla giden hastalıklarda böbrek taşı ikiyeşisini ortaya koymaktadır.

Smith ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada çölyak hastası ve karaciğer sirozundan oluşan 15 kişilik bir grupta altı hastada hiperoksalüri saptanmıştır (208). Stauffer ve arkadaşları dört pankreas yetmezlikli ve iki çölyaklı hastada hiperoksalüri tespit etmiştir. Ayrıca bu hastaların diyetindeki kalsiyum miktarı azaltılırsa hiperoksaleminin ve dolayısıyla üriner oksalat atılımının arttığı gösterilmiştir (222). Bu durumun nedeni kalsiyumun oksalat bağlayıcısı olarak rol oynamasıdır. Bu konuyla ilgili başka bir çalışmada ise McDonald ve arkadaşları glutensiz diyet alan çölyaklı hastalarda hiperoksalürinin azalma eğiliminde olduğunu göstermiştir (223).

İngitere'den bildirilen bir vaka sunumunda ise renal kolik nedeni ile hastaneye başvuran bir erişkinde hiperoksalüri ve böbrek taşı saptanmasından sonra daha önceden

gastrointestinal bir şikayeti olmamasına rağmen hastada malabsorbsiyon olabileceği düşünülmüştür. Bakılan anti-endomisyal antikoru pozitif tespit edilince hastaya ince bağırsak biyopsisi yapılmıştır. Bağırsakta tanısal patolojik değişiklikler tespit edilince hastaya çölyak hastalığı tanısı konulmuştur. Hastaya glutensiz diyet başlanmıştır ve üç ay sonra seropozitivitenin, bağırsak patolojisinin ve hiperoksalürinin düzeldiği gözlemlenmiştir. Bu vaka hastanın GIS semptomları olmadan böbrek taşı varlığıyla çölyak hastalığı tanısı alması açısından ilginçtir (224).

Bizim serimizde ise seropozitivite risk grubunda 1/27 (%3,7), kontrol grubunda 1/278 (%0,3) olarak tespit edilmiştir. Risk ve kontrol grubundan birer hasta biyopsiyi kabul etmedi. Risk grubunda biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı pozitiflik oranı 1/94 (%1) olarak saptandı. Literatürde üriner sistem taşı olanlarda çölyak serolojisi ile ilgili yayın bulunmamaktadır fakat üriner sistem taşı olanlarda otoantikor gösterimi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Hemen hemen bütün çalışmalarda taş hastalığı ile Sjögren sendromu ilişkisini ortaya çıkarmak için anti-SS-A antikoru kullanılmıştır. İsveç'te 1996'da yapılan retrospektif bir çalışmada Eriksson ve ark. üriner sistem taş hastalığı ve distal renal tubüler asidozu olan hastaları beş-elliüç yıl boyunca gözlemlemiş ve bu hastalarda Sjögren sendromuyla ilişkili semptomları ve antikorları taramışlardır. Daha önceden tarama yapıldığında da Sjögren sendromu semptom ve bulguları olmayan on adet üriner sistem taş hastalığı ve distal renal tubüler asidozu olan hastanın sekizinde anti-SS-A antikoru pozitifliği tespit edilmiştir (225). Bu çalışma kronik hastaların uzun dönem izlemlerinde önceki tanılarına yeni tanıların da eklenebileceğini göstermesi açısından dikkat çekicidir.

Bu çalışmadan bir yıl sonra aynı araştırmacının yayınladığı başka bir çalışmada ise hipositratriye bağlı üriner sistem taşı olanlarda otoimmüniteyi ve tetikleyebileceği Sjögren sendromunu göstermek amacıyla 67'si kadın ve 130'u erkek olmak üzere toplam 197 hastada antinükleer antikor ve total serum IgG çalışılmıştır. Erkek hastaların %1,5'inde ve kadın hastaların %18'inde antinükleer antikor pozitifliği tespit edilmiştir. Erkek hastaların %9'unda ve kadın hastaların %3'ünde ise serum IgG yüksekliği tespit edilmiştir. Altmışyedi kadın hastanın 46'sında ise anti-SS-A antikoru çalışılmıştır ve bu hastaların %16'sında bu antikorun pozitif olduğu saptanmıştır. Çalışma sonucunda ise hipositratriye bağlı üriner sistem taşı olanlarda anti-SS-A antikoru çalışılması önerilmiştir (226).

Çalışmamız sonucunda risk grubunda çölyak hastalığı seropozitifliği yüksek

bulunmuştur ancak bu durum biyopsi sonuçlarına yansımamış gibi görünmektedir. Bu durumda seropozitif fakat biyopsi negatif olan hastalarımızın şu an için potansiyel çölyaklı olduklarını ama ileride semptomatik hale gelebileceklerini ifade edebiliriz. Ya da bu çocuklarda yukarıda bahsedilen çalışmalarda olduğu gibi, sadece antikor yüksekliğine neden olan bir mekanizmanın işlediği speküle edilebilir.

Çalışmamızda tTG pozitif ve negatif tespit edilen hastaların bulguları arasında genel itibariyle istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da yine de tTG pozitif tespit edilen grupta üriner sistem bulguları tTG negatif saptanan grubu göre daha sık gözlemlenmiştir. Bu sonuç çölyak hastalığının üriner sistem bulgularını daha belirgin hale getirmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Çölyak hastalığında karın şişliği, ishal, karın ağrısı, büyüme geriliği, kilo kaybı ve iştah azlığı en sık görülen klasik belirti ve bulgulardır. Bugüne kadar yapılmış olan çalışmalarda karın şişliği %70-85, kronik ishal % 65-75, karın ağrısı %70-80, büyüme geriliği %75-90, kilo kaybı %15-30 ve iştah azlığı %45-60 oranında tespit edildiği gösterilmiştir (227, 228). Kabızlık ise çölyak hastalığının klasik bulgularından değildir. Yapılan çalışmalarda yaklaşık %20-30 oranında görüldüğü belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda bu şikayetlerin ve bulguların görülme oranı literatüre göre daha azdı. Fakat tekrarlayan karın ağrısı biyopsi ile pozitifliği kanıtlanan iki hastamızda da pozitifliği ve istatistiksel olarak anlamlı fark yarattığı saptandı ( $p=0,020$ )

Çölyak hastalığının atipik bulgularına ise günümüzde çok daha fazla rastlanmaktadır. Çölyak hastalığının atipik bulgularından olan ağız ve diş lezyonları ile ilgili literatürde birçok çalışma vardır. Özellikle dişin mine tabakasındaki defektler ve çölyak hastalığı ilişkisi en sık araştırılan konu olmuştur. Çok az sayıdaki araştırmacı (77) hariç hemen hemen tüm araştırmacılar (79, 80, 229, 230) çölyaklı bireylerin normal bireylere göre daha fazla mine defektine sahip oldukları noktasında hemfikirdir. Bizim çalışmamızda biyopsi ile kanıtlanan iki çölyaklı hastada birden fazla diş çürüğü tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi ( $p=0,012$ ).

Demir eksikliği anemisinin nedenini araştırmak için gastrointestinal sistem endoskopisine yönlendirilen olgularda çölyak hastalığı sıklığının %3-12 arasında değiştiği bildirilmektedir (231, 232, 233). Bizim çalışmamızda da hem tTG pozitifliği saptanan hastalarda hem de biyopsi ile çölyak hastalığı kanıtlanan hastalarda Hb değeri kontrol grubuna göre daha düşük tespit edilse de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Saç dökülmesi, deri döküntüsü, kemik kırıkları, havale geçirme, duyu/his kaybı, guatr, hepatit gibi bulgular risk grubunda sorgulandı fakat tTG pozitif ve tTG negatif hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Çölyak hastalığı-anne sütü ilişkisi yaklaşık 1950'lerden beri günümüze kadar bir çok çalışmaya konu olmuştur. Anne sütünün glütenli besinlerin alımından önce kesilmesi, yüksek miktarda glüten tüketimi ve inek sütü veya glüten içeren besinlerin erken verilmesi çevresel risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (234). Yapılan bir çalışmada genetik yatkınlığı olan çocuklarda sadece üç aydan erken glüten alınmasının değil, yedi aydan sonra glütenin ilk kez verilmesinin de çölyak hastalığı riskini arttırdığı bilinmektedir (235, 236). Burada kritik olan özellik glüten içeren besinlerin ilk kez, anne sütü alma döneminde alınmasının çölyak hastalığı riskini azaltmış olmasıdır. Bu nedenle ilk olarak 4-6 ay arası ve sonrasında da anne sütü alırken glütenin verilmesi bu konuda yapılmış çalışmaların metaanaliz sonuçlarıyla da desteklenerek önerilmektedir (237). Bizim çalışmamızda tTG pozitifliği saptanan grupta tek başına anne sütü alınan süre ve unlu gıdaya başlanılan zaman tTG negatifliği saptanan gruba göre sırasıyla daha kısa süre ve daha erken olarak saptandı. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadı. Biyopsi ile pozitifliği kanıtlanmış grupta ise tek başına anne sütü alınan süre ve unlu gıdaya başlanılan zaman biyopsi ile negatifliği saptanan gruba göre sırasıyla daha uzun süre ve daha geç olarak saptandı. Ancak istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır.

Avrupa'da 1980'li yıllara kadar çölyak hastalığı prevalansı 1/1000-6500 arasında değişen nadir bir hastalık olarak değerlendirilmekteydi (238). Son dönemlerde serolojik yöntemlerle sağlıklı toplumda yapılan taramalar çeşitli Avrupa ülkelerinde prevalansın 1/83-500 arasında olduğunu göstermiştir. Güney Amerika, Kuzey Afrika ve Asya gibi coğrafi bölgelerde saptanan yüksek prevalans değerleri hastalığın aslında klinik olarak yeterince teşhis edilemediğini göstermektedir (239).

Maki ve ark. (240) Finlandiya'da sağlıklı 7-16 yaş grubu 3654 öğrenci üzerinde yaptıkları bir çalışmada biyopsi ile desteklenen çölyak hastalığı prevalansını 1/99 olarak bulmuştur. Rutz ve ark. (241) İsviçre'de 12-18 yaş arası 1450 sağlıklı öğrencide çölyak hastalığı prevalansını 1/132 gibi yüksek bir değerde bulmuştur. Fasano ve ark. (242) ABD'de çölyak hastalığı prevalansını risk gruplarında 1/22-39, genel popülasyonda ise 1/133 olarak saptamıştır. Bu çalışmaya 13145 kişi katılmıştır ve katılanların yaklaşık dörtte biri semptomatik olgulardır.



Ülkemizde sağlıklı çocuklarda çölyak hastalığını araştıran tek çalışma Erzurum merkez 6-17 yaş grubu okul çağı çocuklarında yapılan çalışmadır (4). Bu çalışmada 687 (%54,4)'si erkek, 576 (%45,6)'sı kız 1263 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Ortalama yaşı  $11,61 \pm 3,46$  olan bu sağlıklı okul çocuğu grubunda 11 olgu anti-tTG IgA pozitif olarak saptanmıştır. Bu çalışmada çölyak hastalığı prevalansı serolojik olarak 1/115 bulunmuştur ve bu çocuklardan sekizine endoskopik ince bağırsak biyopsisi yapılmıştır. Olguların beşinde Marsh kriterlerine göre tip III-c, ikisinde tip III-b lezyon saptanmış, bir olguda ise normal mukoza rapor edilmiştir. Bu çalışma sonucunda biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı prevalansı 1/158'dir ve prevalansın Avrupa'dan bildirilen diğer çalışmalarla benzer olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışmamızda kontrol grubundaki hastaların seropozitiflik oranı 1/278 (%0,3) idi. Bu oran daha önce ülkemizden çocuklar için rapor edilenden biraz daha düşük ancak yakın bir değerdir. Risk grubundaki hastaların seropozitiflik oranı 1/27 (%3,7) ve biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı oranı ise %1 olarak saptandı.

Çölyak hastalığı belirteçleri olan antikorların büyük kısmı IgA yapısında olduğundan çölyak taraması yapılırken olası yanlış seronegatifliği atlamamak için serolojik testlerin yanında serum IgA düzeyinin ölçümü de önerilmektedir. Selektif IgA eksikliği en sık görülen immün yetmezlik hastalığıdır ve sıklığı 1/300-1/800 arasındadır (243, 244). Selektif IgA eksikliği olan kişiler genellikle asemptomatiktir (245). Çalışmamızda tTG IgA pozitifliğini tararken olası yalancı negatifliği ekarte etmek amacı ile tüm olgularda serum IgA düzeyi tarandı. Risk grubunda bir hastada yaşa göre IgA düşüklüğü saptandı (1/187-%0,53). Kontrol grubunda ise böyle bir düşüklük tespit edilmedi. Tüm olgular ele alındığında ise bu oran 1/465-%0,21 olarak tespit edildi.

Sonuç olarak çalışmamızda üriner sistem taş hastalığı olan çocuklarda çölyak hastalığı seropozitifliği 1/27 (%3,7) olarak bulundu. Kontrol grubunda ise çölyak hastalığı seropozitifliği 1/278 (0,3) olarak tespit edildi. Risk grubunda biyopsi ile pozitifliği kanıtlanan çölyak hastalığı 1/94 (%1) tespit edildi. Bu araştırma bildiğimiz kadarıyla ülkemizde ve dünyada üriner sistem taşı olan çocuklarda çölyak hastalığı prevalansını araştıran ilk çalışmadır. Risk ve kontrol grubunda çölyak hastalığı seropozitivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,008$ ). Ancak biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı normal popülasyondan çok yüksek görünmemektedir. Seropozitif olguların çoğunda mukozal hasarın olmaması ve

mukoza değişiklikleri olan çocuklarda ise hasarın düşük dereceli olması renal taşı olan tüm çocuklarda çölyak taraması önerisini destekleyememektedir. Bu hastalarda kesin öneriler için seropozitif olguların uzun izlemi ve daha geniş serilerde ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Üriner sistem taşı olanlarda çölyak hastalığı seropozitifliği 1/27 (%3,7), biyopsi ile pozitifliği kanıtlanmış çölyak hastalığı sıklığı ise 1/94 (%1) tespit edildi.
2. Kontrol grubunda sadece bir hasta seropozitifliği 1/278 (0,3) ve bu hastaya endoskopi yapılamadı.
3. Tüm grupta seropozitif olan sekiz hastanın altısına endoskopik duodenal biyopsi yapıldı. Risk grubundaki iki hastanın patoloji sonucu Marsh-Oberhuber Evre 1 olarak tespit edildi. Diğer hastaların ise normaldi.
4. Taşlı hastalarda çölyak seropozitiflik oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,008$ ).
5. Risk grubunda seropozitif bulunan yedi hastanın dördünün taş analizi yapıldı. Üç hastada kalsiyum oksalat ve bir hastada da ürik asit taşı tespit edildi. Biyopsi ile çölyak pozitifliği tespit edilen iki kişilik grupta ise bir hastada kalsiyum oksalat taşı saptanırken, diğer hastada taşın cinsi hakkında bilgi edinilemedi.
6. Risk grubunda biyopsi ile kanıtlanan çölyak hastalığı olan grupta diğerleri arasında sadece tekrarlayan karın ağrısı ( $p=0,020$ ) ve dış çürüğü ( $p=0,012$ ) bulgularında anlamlı fark saptandı.
7. Risk grubundaki hastaların ortalama BGA değerleri kontrol grubuna göre daha düşük tespit edilmiştir ( $p<0,0001$ ).
8. Risk grubundaki hastaların ortalama boy SSS değerleri kontrol grubundan farklı değildi ancak risk grubundaki hastaların ortalama ağırlık SSS değerleri kontrol grubuna göre daha düşüktü ( $p=0,01$ ).
9. Beslenme durumu risk grubunda ve kontrol grubunda triseps ve skapula altı

deri kıvrım kalınlığı ölçümü kullanılarak değerlendirildiğinde risk grubunda yaşa ve cinsiyete göre bu ölçüm değerlerinin kontrol grubuna göre daha küçük saptandığı tespit edildi (sırasıyla  $p < 0,0001$  ve  $p = 0,006$ ).

10. Risk grubundaki hastaların ortalama VKİ değerleri kontrol grubuna göre daha düşüktü ( $p < 0,0001$ ).
11. Çalışmaya alınan olguların hepsinde serum IgA çalışıldı. Kontrol grubunda yaşa göre düşük IgA değerleri saptanmazken, risk grubunda bir (1/187-%0,3), hastada yaşa göre düşük IgA değerine rastlanıldı. O hastanın da bakılan tTG IgG ve AGA IgG değerleri normal sınırlarda saptanınca çölyak hastalığından uzaklaşmış oldu.
12. Tüm olgular ele alındığında serum IgA eksikliği sıklığı 1/465 (%0,21) olarak tespit edildi.

Bu araştırma bildiğimiz kadarıyla ülkemizde ve dünyada üriner sistem taşı olan çocuklarda çölyak hastalığı prevalansını araştıran ilk çalışmadır. Risk ve kontrol grubunda çölyak hastalığı seropozitivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p = 0,008$ ). Ancak biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı normal popülasyondan çok yüksek görünmemektedir. Seropozitif olguların çoğunda mukozal hasarın olmaması ve mukoza değişiklikleri olan çocuklarda ise hasarın düşük dereceli olması renal taşı olan tüm çocuklarda çölyak taraması önerisini destekleyememektedir. Bu hastalarda kesin öneriler için seropozitif olguların uzun izlemi ve daha geniş serilerde ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. ÖZET

### ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA ÇÖLYAK HASTALIĞI PREVALANSI

**Giriş ve amaç:** Çölyak hastalığı buğday, arpa, çavdar gibi gıdalarda bulunan gliadine karşı gelişen antikorların oluşturduğu immünolojik reaksiyona bağlı gastrointestinal sistem mukozasında hasarla sonuçlanan bir hastalıktır. Çocukluk çağının en yaygın malabsorbsiyon nedeni olan bu hastalığın görülme sıklığı 1/100-300'dür. Çölyak hastalığı, klasik olarak malabsorbsiyona bağlı olarak büyüme gelişme geriliği, ishal, karın şişliği ve yağlı dışkılama gibi klinik bulgularla ortaya çıksa da son yıllarda birçok olgunun farklı sistem tutulumlarıyla karşımıza geldiği görülmektedir. Çölyak hastalığı ve böbrek ilişkisi hakkında son zamanlarda yapılan çalışmalar hız kazanmasına rağmen, çocuk hastalar üzerinde çölyak hastalığı-üriner sistem taş hastalığı ile ilgili çok az çalışma vardır. Biz de bu çalışmada üriner sistem taş hastalığı olan çocuklarda çölyak hastalığı sıklığını göstermeyi hedefleyerek literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Bu çalışma Haziran 2008-Ağustos 2010 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji ünitesinde üriner sistem taş hastalığı nedeni ile takip edilen ve yaş grubu 4 ay-17 yaş arasında değişen 187 çocuk hasta üzerinde yapıldı. Genel pediatri polikliniğine başvuran akut hastalıklı, aynı yaş grubundan 278 çocuk ise kontrol grubu olarak

çalışmaya alındı. Her iki gruptaki çocukların serumlarında tTG, IgA, tam kan sayımı, AST, ALT ve CK düzeyi çalışıldı. Seropozitif olgulara endoskopik duodenal biyopsi uygulandı.

**Bulgular:** Risk grubunda yer alan yedi çocuk 1/27 (%3,7) ve kontrol grubunda yer alan bir çocuk 1/278 (0,3) seropozitif olarak tespit edildi. Gruplar arasında seropozitivite açısından anlamlı fark tespit edildi ( $p=0,008$ ). Risk grubunda yer alıp seropozitif saptanan yedi çocuğun altısına endoskopik duodenal biyopsi uygulandı ve Marsh-Oberhuber patolojik değerlendirmesine göre iki olguda (1/94-%1) pozitif patolojik bulgular saptandı. Kontrol grubunda seropozitiflik saptanan bir hasta ise biyopsiyi kabul etmedi. Çalışmaya alınan olguların hepsinde serum IgA çalışıldı. Kontrol grubunda yaşa göre düşük IgA değerleri saptanmazken, risk grubunda bir (1/187-%0,3) hastada yaşa göre düşük IgA değerine rastlanıldı. O hastanın da bakılan tTG IgG ve AGA IgG değerleri normal sınırlarda saptanınca çölyak hastalığından uzaklaşmış oldu. Risk grubunda seropozitif çölyak hastalığı saptanan yedi hastanın dördünün taş analizi yapıldı. Üç hastada kalsiyum oksalat ve bir hastada da ürik asit taşı tespit edildi. Biyopsi ile çölyak hastalığı pozitifliği tespit edilen iki kişilik grupta ise bir hastada kalsiyum oksalat taşı saptandı. Risk grubundaki hastaların genel olarak antropometrik ölçümleri kontrol grubuna göre daha düşük tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı fark yaratmasa da üriner semptomların tTG pozitif ve biyopsi pozitif olan grupta daha sık görüldüğü tespit edildi. Tekrarlayan karın ağrısı ve dış çürüğü biyopsi pozitif saptanan gruptaki her iki hastamızda da müspet bir bulgu olması nedeniyle anlamlı fark yarattı (sırasıyla  $p=0,02$  ve  $p=0,012$ ).

**Sonuç:** Üriner sistem taş hastalığı olan çocuklardaki çölyak hastalığı seropozitifliği kontrol grubundaki hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (1/27-1/278). Risk grubundaki biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı sıklığı, literatürdeki normal popülasyonda rapor edilen oranlardan farklı değildir. Üriner sistem taşı olan hastalarda çölyak taraması önerisi için yeterli kanıt sağlanmamıştır ancak daha sağlıklı bir sonuç için seropozitif hastalarımızın ileri izlemi ve daha geniş serilerde çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** çölyak hastalığı, üriner sistem taş hastalığı, prevalans

## 8. ABSTRACT

### THE PREVALENCE OF CELIAC DISEASE IN CHILDREN WITH UROLITHIASIS

**Introduction and Aim:** Celiac disease is a chronic inflammatory malabsorption disease of the small intestine mediated by antibodies produced against dietary gliadine which is found in wheat, barley and rye. The prevalence of the disease ranges between 1/100 to 1/300 and accounts for the most prevalent malabsorption disorder of the childhood. Classical manifestations of the disease includes malabsorption, failure to thrive, diarrhea, abdominal distention and steatorrhea but recently it is widely accepted that the disease may present with several atypical clinical findings. Recently, studies investigating the association between celiac disease and urinary pathologies have been accelerated, but the studies concerning the association of celiac disease and urolithiasis are insufficient. We aimed to investigate the possible association between celiac disease and urolithiasis which may contribute to the understanding of the atypical aspects of the celiac disease.

**Material and Methods:** The risk group consisted 187 children ranging from 4 months – 17 years of age, having diagnosed as urolithiasis, being followed by the Pediatric Nephrology department of the İnönü University Medical Faculty (Malatya, Turkey)

between June 2008 and August 2010. The control group consisted 278 children who applied to the General Pediatric Polyclinic due to acute illnesses, having similar age ranges and sex distribution with the risk group. Both groups were analyzed with serum tTG, IgA, AST, ALT, CK levels and complete blood count. Seropositive cases were re-evaluated, endoscopic biopsies were performed and analysed.

**Results:** Seven children from the risk group 1/27 (%3,7) and one child from the control group 1/278 (0,3) were found seropositive. The risk group showed significantly higher seropositive results compared to the control group ( $p=0,008$ ). Six children of seven children who were found seropositive from the risk group were undergone endoscopy and duodenal biopsies were performed, and two of this six children's biopsies revealed positive pathology for celiac disease according to Marsh-Oberhuber pathologic criterion. One child who was found seropositive for celiac disease from the control group did not accept to undergo endoscopy. All participants serum IgA levels were performed. Serum IgA levels of the control group were found normal according to age and one case from the study group (1/187-%0,3) had low serum IgA levels according to age. This only case was studied with TTG IgG and AGA IgG and normal results were obtained. The mineral analysis of the four of the seven seropositive cases from the risk group were performed; three patients had calcium oxalate, one had uric acid stones. Mineral analysis of one of the two biopsy confirmed celiac patients revealed calcium oxalate stone. The antropometric values of the risk group were found lower than the control group. Urinary symptomatology were found to be more prevalent among the tTG positive and biopsy positive cases compared to the negative cases but this feature is not statistically significant. Recurrent abdominal pain and dental caries were positive findings for both biopsy positive two cases and found to be statistically significant (respectively  $p=0,02$  and  $p=0,012$ ).

**Conclusion:** Celiac disease was found statistically higher among children with urolithiasis compared to the control group (1/27-1/278). "Biopsy proven" celiac disease prevalence of the risk group was similar with the normal population prevalence values of the celiac disease. The sufficient data for the recommendation of celiac disease screening among the urolithiasis patients was not obtained but more healthy results may



be obtained with the follow up of the seropositive cases and future studies with larger series.

**Key words:** celiac disease, urolithiasis, prevalence

## 9. KAYNAKLAR

1. Branski D, Fasano A, Troncone R. Latest developments in the pathogenesis and treatment of Celiac disease. *J Pediatr* 2006; 149:295-300.
2. Lerner A, Blank M, Shonfeld Y. Celiac disease and autoimmunity. *Isr Med Sci* 1996;32:33-36.
3. WGO Practise Guideline, February 2005. Review Team: J. Bai, E., Zeballost, M. Fried, GR Corazza, C.Cataassi, L.Greco, H.Cohen, JH Krabshuis.
4. Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardaş F, Aktaş E. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterology* 2005;39:689-691.
5. Helin H, Mustonen J, Reunala T, et al. IgA nephropathy associated with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Arch Pathol Lab Med* 1983;107:324-327.
6. Fornasieri A, Sinico RA, Maldifassi P, Bernasconi P, Vegni M, D'Amico G. IgA antigliadin antibodies in IgA mesangial nephropathy. *Br Med J* 1987;295:78-80.
7. Woodrow G, Innes A, Boyd SM, et al. A case of IgA nephropathy with celiac disease responding to a gluten-free diet. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:1382-1383.
8. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Olen O, Ekbohm A, Ludvigsson J, Foreb M. Coeliac disease and risk of renal disease-a general population cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1809-1815.

9. Ogilvie D, McCollum JP, Packer S, Manning J, Ovesiku J, Muller DP, Harries JT. Urinary outputs of oxalate, calcium and magnesium in children with intestinal disorders. Potential cause of renal calculi. *Arch Dis Child* 1976;51 :790-795.
10. Gama R, Schweitzer FAW. Renal calculus: a unique presentation of coeliac disease. *BJU International* 1999;84:528-529.
11. Roy CC, Silverman A, Alagille D. Malabsorption Syndromes. In (Eds). *Pediatric Clinical Gastroenterology* (4th edition), Mosby-Year Book, Inc., Missouri 1995;721-733
12. Dicke WK, Weijers HA and Kamer JH. Coeliac disease: II. Presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease, *Acta Paediatr Scand* 1953; 42: 34-42.
13. Van de Kamer JH, Weijers HA and Dicke WK. Coeliac disease IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1953;42: 223-231.
14. Shiner M and Doniach I. Histopatologic studies in steatorrhea. *Gastroenterology* 1960;38: 419-440.
15. Nelsen A.D, JR., M.D. and M.S. Gluten-Sensitive Enteropathy (Celiac Disease): More Common Than You Think. 2002;66:12.
16. American Gastroenterological Association medical position statement. Celiac sprue. *Gastroenterology* 2001;120:1522-1525.
17. Fasano A and Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120: 636-651.
18. Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N and Jewell D. Coeliac disease in primary care: case finding study. *BMJ* 1999;318:164-167.
19. Branski D and Troncone R. Celiac disease: a reappraisal. *J Pediatr* 1998;133:181-187.
20. Not T, Horvath K, Hill ID, Partanen J, Hammed A and Magazzu G. Celiac disease risk in the USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. *Scand Gastroenterol* 1998;33: 494-498.
21. Greco L, Maki M and Di Donato F. Epidemiology of celiac disease in Europe and the Mediterranean area. A summary report on the multicenter study by the European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. In: Auricchio S, Visakorpi JK, eds. *Common food intolerances 1: epidemiology of coeliac disease*. New York: Karger 1992;14.

22. Greco L, Di Donato F and Ansaldi N. Analysis of incidents trends-an example from the Italian cohort. In: Auricchio S, Visakorpi JK, eds. Common food intolerances 1: epidemiology of coeliac disease. New York : Karger 1992;25.
23. Farrell, R.J., Kelly, C.P. Celiac Sprue. *N Engl J Med* 2002;346:180-188.
24. Fasano, A., Berti, I., Gerarduzzi, T., et al. Prevalance of celiac disease in at risk and not at risk groups in the United States. A large multicenter study. *Arc Intern Med* 2003;163: 286- 292.
25. Drago, S., Di Pierro, M., Catassi, C., Fasano, A. Recent developments in the pathogenesis, diagnosis and treatment of celiac disease. *Expert Opin Ther Patents*. 2002;12:45- 51.
26. Fasano, A., Not, T., Wang, W., et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability and its expression in celiac disease. *Lancet* 2000;355: 1518- 1519.
27. Barry RE, Baker P, Read AE. Coeliac disease the clinical presentation. *Clin Gastroenterol*. 1974;3:55-69.
28. Greco L, Tozzi AE, Mayer M. The effect of early feeding on the onset of symptoms in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;4:52-55.
29. Visacorpi JK, Maki M. Changing clinical features of celiac disease. *Acta Pediatr* 1994;395:10-13.
30. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against coeliac disease. *Am J Clin Nutr* 2002;75:914-921.
31. Vasquez H, Smecuol E, Flores D. Relation between cigarette smoking and celiac disease: evidence from a case control study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:798-802.
32. Kagnoff MF, Austin RK, Hubert JJ. Possible role for a human adenovirus in the pathogenesis of celiac disease. *J Exp Med* 1984;160:1544-1557.
33. Marsh, MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterol* 1992;102: 330-354.
34. Shewry P, Napier J, Tatham A. Seed storage proteins: structures and biosynthesis. *Plant Cell* 1995;7:945-956.
35. Gotkin A, Jewell D. The pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115: 206-210.

36. Nilsen EM, Jahnsen FL, Lundin KE. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:551-563.
37. Przemioslo RT, Lundin KE, Sollid LM. Histological changes in small bowel mucosa induced by gliadin sensitive T lymphocytes can be blocked by anti-interferon gamma antibody. *Gut* 1995;36:874-879.
38. Neuhausen SL, Weizman Z, Camp NJ, Elbedour K, Sheffield VC, Zone JJ, et al. HLA DQA1-DQB1 genotypes in Bedouin families with celiac disease. *Hum Immunol* 2002;63:502-507.
39. Corazza GR, Tabacchi P, Frisoni M, Prati C, Gasbarrini G. DR and non DRIa allotypes are associated with susceptibility to coeliac disease. *Gut* 1993;26:1210-1213.
40. Baklien K, Brandtzaeg P and Fausa O. Immunglobulins in jejunal mucosa and serum from patients with adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1977;12:149-159.
41. Colombol JF, Mascar- Lemoire F, Nemeth J, Vaerman JP, Dive C and Rambaund JC. Jejunal immunglobulin and antigliadin antibody secretion in adult coeliac disease. *Gut* 1990;31:1345-1349.
42. Scott H, Fausa O, Ek J, Valnes K, Blystad L and Brandtzaeg P. Measurements of serum IgA and IgG activities to dietary antigens: a prospective study of the diagnostic usefulness in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:287-292.
43. Kendrich KG and Walher-Smith JA. Immunglobulins and dietary protein antibodies in childhood coeliac disease. *Gut* 1970;11: 635-640.
44. Levenson SD, Austin RK, Dietler MD, Kasarda DD and Kagnoff MF. Specificity of antigliadin antibody in coeliac disease. *Gastroenterology* 1985;89:1-5.
45. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *Lancet* 2003;362:30-37.
46. Hue S, Mention JJ, Monteiro RC, et al. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity* 2004;21:367-377.
47. Meresse B, Chen Z, Ciszewski C, et al. Coordinated induction by IL15 of a TCR- independent NKG2D signaling pathway converts CTL into

- lymphokine-activated killer cells in celiac disease. *Immunity* 2004;21:357-366.
48. Clemente MG, De Virgiliis S, Kang JS, et al. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. *Gut* 2003;52: 218–223.
  49. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, et al. Unexpected role of surface transglutaminase type II in celiac disease. *Gastroenterology* 2005;129:1400-1413.
  50. [Emedicine.medscape.com/article/932104-media](http://emedicine.medscape.com/article/932104-media).
  51. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636-651.
  52. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 2005;128:68-73
  53. [Emedicine.medscape.com/article/932104-overview](http://emedicine.medscape.com/article/932104-overview).
  54. Dossctor JFB, Gibson AAM and McNeish AS. Childhood coeliac disease is disappearing. *Lancet* 1981;322-323.
  55. Dossctor JFB, Gibson AA and McNeish AS. Childhood coeliac disease is disappearing. *Lancet* 1981;i:322-323.
  56. Cross AH, Golumbek PT. Neurologic manifestations of celiac disease. *Neurology* 2003;60:1566-1568.
  57. Zelnik N, Pacht A, Obeid R, Lerner A. Range of Neurologic Disorder in Patients With Celiac Disease. *Pediatrics* 2004;113:1672-1676.
  58. Bode S, Gudmand-Hoyer E. Symptoms and haematologic features in consecutive adult coeliac patients. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:54-60.
  59. Kalaycı AG, Kanber Y, Birinci A, Yıldız L, Albayrak. The prevalence of coeliac disease as detected by screening in children with iron deficiency anaemia. *Acta Paediatr* 2005;94:678-681.
  60. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002;346:180-188.
  61. Abenavoli L, Proietti I, Leggio L, Ferrulli A, Vonghia L, Capizzi R, Rotoli M, Amerio PL, Gasbarrini G, Addolorato G. Cutaneous manifestations in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006;14;12(6):843-852.
  62. Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease. A guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol* 2003;4(1):13-20.
  63. Zone JJ. Skin manifestation of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128(4):87-91.

64. Jokinen J, Peters U, Mäki M, Miettinen A, Collin P. Celiac sprue in patients with chronic oral mucosal symptoms. *J Clin Gastroenterol* 1998;26(1):23-26.
65. James WD, Berger TG, Elston DM. Andrew's diseases of the skin. *Clinical Dermatology*. Tenth edition, UK/USA, Saunders Elsevier 2006.
66. Seyhan M, Erdem T, Ertekin V, Selimoğlu MA. The mucocutaneous manifestations associated with celiac disease in childhood and adolescence. *Pediatr Dermatol* 2007;24(1):28-33.
67. Davison S. Coeliac disease and liver dysfunction. *Arch Dis Child* 2002;87:293-296.
68. Cassagnou M, Boruchowicz A, Guillemot F, et al. Hepatic steatosis revealing celiac disease: a case complicated by transitory liver failure. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1291-1292.
69. Franzese A, Iannucci MP, Valerio G, et al. Atypical celiac disease presenting as, obesity, related liver dysfunction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:329-332.
70. Jacobsen MB, Fausa O, Elgjo K, et al. Hepatic lesions in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:656-662.
71. Hill ID. Celiac disease. A never ending story? *J Pediatr* 2003;143:289-291.
72. Van Rijn JCW, Grote FK, Oostdijk W, et al. Short stature and probability of celiac disease, in the absence of gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child* 2004;89:882-883.
73. Walters JRF. Bone mineral density in celiac disease. *Gut* 1994;35:150-151.
74. Raisz LG. Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;13:818-828.
75. Trier JS. Celiac sprue. *N Engl J Med* 1991;325:1709-1719.
76. Mora S, Barera G. Bone mass and bone metabolism in pediatric gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:129-140.
77. Rasmusson CG, Eriksson MA. Celiac disease and mineralisation disturbances of permanent teeth. *Int J Paediatr Dent* 2001;11:179-183.
78. Mariani P, Mazzilli MC, Margutti G, Lionetti P, et al. Coeliac disease, enamel defects and HLA typing. *Acta Paediatr* 1994;83:1272-1275.
79. Aine L, Maki M, Collin P, Keyrilainen O. Dental enamel defects in celiac disease. *J Oral Pathol Med* 1990;19:241-245.
80. Priovolou CH, Vanderas AP, Papagiannoulis L. A comparative study on the prevalence of enamel defects and dental caries in children and adolescents with

- and without coeliac disease. *Eur J Paediatr Dent* 2004;5:102-106.
81. Aine L. Coeliac-type permanent-tooth enamel defects. *Ann Med* 1996;28:9-12.
  82. Maki M, Aine L, Lipsanen V, Koskimies S. Dental enamel defects in first-degree relatives of celiac patients. *Lancet* 1991;337:763-764.
  83. Guidetti SC, Solere E, Scaglione N, Aimo G, Mengozzi G. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the rise for autoimmune disorders. *Gut* 2001;49:502-505.
  84. Collin P, Renula T, Pukkala E, et al. Coeliac disease-associated disorders and survival. *Gut* 1994;35:1215-1218.
  85. Mahmud FH, Murray JA, Kudva YC. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus in a North American community: prevalence, serologic screening and clinical features. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1429-1439.
  86. Berti I, Trevisiol C, Tommasini A, et al. Usefulness of screening programme for celiac disease in autoimmune thyroiditis. *Dig Dis Sci* 2000;45:403-406.
  87. Tanure MG, Silva IN, Bahai M, Pena FJ. Celiac disease in Brazilian children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:155-159.
  88. Mainardi E, Montanelli A, Dotti M, et al. Thyroid related autoantibodies and celiac disease: a role for a gluten free diet?. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:245-248.
  89. Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, et al. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation* 2002;105:2611-2618.
  90. Chimenti C, Pieroni M, Maseri A, Frustaci A. Dilated cardiomyopathy and celiac disease. *Ital Heart J* 2002;3:385.
  91. Green PHR, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003;362:383-391.
  92. Van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut* 2006;55:1037-1046.
  93. Sher KS, Mayberry JF. Female fertility, obstetric and gynaecological history in coeliac disease: a case control study. *Digestion* 1994;55:243-246.
  94. Ciacci C, Cirillo M, Auriemma G, Di Dato G, Sabbatini F, Mazzacca G. Celiac disease and pregnancy outcome. *Am J Gastroenterol* 1996;91:718-722.
  95. Gasbarrini A, Sanz Torre E, Trivellini C, De Carolis S, et al. Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptoms of celiac disease. *Lancet* 2000;356:399-400.
  96. Martinelli P, Troncone R, Paparo F, et al. Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy. *Gut* 2000;46:332-335.



97. Holmes GK, Prior P, Lane MR. Malignancy in celiac disease effect of gluten free diet. *Gut* 1989;30: 333-338.
98. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 2001;358: 356-361.
99. Verkarre V, Romana SP, Cerf-Bensussan N. Gluten-free diet, chromosomal abnormalities, and cancer risk in coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:140-142.
100. Kolacek S, Jadresin O, Petkovic I, et al. Gluten-free diet has a beneficial effect on chromosome instability in lymphocytes of children with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:177-180.
101. Barton SH, Kelly DG, Murray JA. Nutritional deficiencies in celiac disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2007;36:93-108.
102. Kupper C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128:121-127.
103. Hallert C, Grant C, Grehn S, et al. Magnesium status in children and adolescents with coeliac disease without malabsorption symptoms. *Clin Nutr* 2004;23:1074-1079.
104. Niederhofer H, Pittschieler K. A preliminary investigation of ADHD symptoms in persons with celiac disease. *J Atten Disord* 2006;10(2):200-204.
105. Lahat E, Broide E, Leshem M, Evans S, Scapa E. Prevalence of celiac antibodies in children with neurologic disorders. *Pediatr Neurol* 2000;22(5):393-396.
106. Book L, Hart A, Black J, Feolo M, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence and clinical characteristics of celiac disease in Down syndrome in a US study. *Am J Med Genet* 2001;98(1):70-74.
107. Demirçeken, FG, Kansu A, Kuloğlu Z, et al. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turk J Gastroenterol* 2008;19:14-21.
108. Troncone, R, Greco, L, Mayer M, et al. Latent and potential coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:10-14.
109. Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th edition. Philadelphia 1998;1557-1573.
110. Daum S, Cellier C, Mulder CJ. Refractory coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:413-424.

111. Collin P, Syrjanen J, Partanen J, Pasternack A, Kaukinen K, Mustonen J. Celiac disease and HLA DQ in patients with IgA nephropathy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2572-2576.
112. Emancipator SN, Ovary Z, Lamm ME. The role of mesangial complement in the hematuria of experimental IgA nephropathy. *Lab Invest* 1987;57:269-276.
113. Coppo R, Mazzucco G, Martina G, et al. Gluten-induced experimental IgA glomerulopathy. *Lab Invest* 1989;60:499-506.
114. Coppo R, Basolo B, Rollino C, et al. Dietary gluten and primary IgA nephropathy. *N Eng J Med* 1986;315:1167-1168.
115. Mowat A, Weiner H. Oral tolerance: Physiological basis and clinical applications. In Ogra P, Mestecky J, Lamm M, Strober W, Bienenstock J, McGhee J (eds). *Handbook of Mucosal Immunology*, 2nd. Ed., Academic Press Inc, San Diego 1999;587-618.
116. Meddings JB, Jarand S, Urbanski SJ, et al. Increased gastrointestinal permeability in an early lesion in the spontaneously diabetic BB rat. *Am J Physiol* 1999;276:951-957.
117. Gesualdo L, Lamm M, Emancipator S. Defective oral tolerance promotes nephritogenesis experimental IgA nephropathy induced by oral immunization. *J Immunol* 1990;145:3684-3691.
118. Kovacs T, Kun L, Schmelczer M, et al. Do intestinal permeability and the related food antigens play role in the progression of IgA nephropathy? *Am J Nephrol* 1996;16:500-505.
119. Rostoker G, Wirquin V, Terzidix H, et al. Mucosal immunity in primary glomerulonephritis. *Nephron* 1993;63:286-290.
120. Rostoker G, Delchier JC, Chaumette MT. Increased intestinal intra-epithelial T lymphocytes in primary glomerulonephritis: a role of oral tolerance breakdown in the pathophysiology of human primary glomerulonephritides? *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:513-517.
121. Şahin İ. Kronik böbrek yetmezliğinde çölyak hastalığı prevalansı ve çölyak hastalığı saptanan olgularda çölyak hastalığının beslenme parametreleri, anemi ve sekonder hiperparatiroidi üzerine etkileri. Yan dal uzmanlık tezi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi 2004.
122. Eanos V, Verlato G, Matti P, Pizzini C, Maffei C. Increased incidence of urinary tract infections in patient with coeliac disease. *Pediatr Nephrol* 2002;17:570-571.

123. Saalman R, Fallstrom SP. High incidence of urinary tract infections in patient with coeliac disease. *Arch Dis Child* 1996;74:170-171.
124. Walker-Smith, JA, Guandalini S, Schmits J, et al. Revised criteria for diagnosis of celiac disease: report of working group of European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990;65:909- 911.
125. Vitoria JC, Arrieta A, Arranz C, et al. Antibodies to gliadin, endomysium, and tissue transglutaminase for the diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:571-574.
126. Bode S, Weile B, Krasilnikoff PA, et al. The diagnostic value of the gliadin antibody test in celiac disease in children: a prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:260-264.
127. Lerner A, Kumar V, Iancu TC. Immunological diagnosis of childhood coeliac disease: comparison between antigliadin, antireticulin and antiendomysial antibodies. *Clin Exp Immunol* 1994;95:78-82.
128. 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;40:1-19.
129. Özgenç F, Aksu G, Aydoğdu S, et al. Association between anti-endomysial antibody and total intestinal villous atrophy in children with coeliac disease . *J Postgrad Med* 2003;49:21-24.
130. Lewis NR, Scott BB. Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:47-54.
131. Biagi F, Luinetti O, Campanella J, et al. Intraepithelial lymphocytes in the villous tip: do they indicate potential coeliac disease? *J Clin Pathol* 2004;57:835-839.
132. Jarvinen TT, Collin P, Rasmussen M, et al. Villous tip intraepithelial lymphocytes as markers of early-stage coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:428-433.
133. Schuppan D, Dietrich W, Ehnis T, et al. Identification of the autoantigen of coeliac disease. *Ann NY Acad Sci* 1998;859:121-126.
134. Sardy M, Odenthal U, Karpati S, et al. Recombinant human tissue transglutaminase ELISA for the diagnosis of gluten-sensitive enteropathy. *Clin Chem* 1999;45:2142-2149.

135. Basso D, Guariso D, Fasolo M, et al. A new indirect chemiluminescent immunoassay to measure anti-tissue transglutaminase antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:613-618.
136. Schuppan D, Hahn EG. IgA anti-tissue transglutaminase: setting the stage for coeliac disease screening. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:635-637.
137. Clark JA, Callicot PA, Brenner NA, et al. Selective IgA deficiency in blood donors. *Am J Clin Pathol* 1983;80:210-213.
138. WebPath: The Internet Pathology Laboratory.
139. Dickson BC, Streutker CJ, Chetty R. Coeliac disease: an update for pathologists. *J Clin Pathol* 2006;59:1008-1016.
140. Lo A, Guerlud M, Essendorf AW, Bonis P. Classification of villous atrophy with enhanced magnification endoscopy in patients with celiac disease and tropical sprue. *Gastrointest Endosc* 2007;66:377-382.
141. Corazza GR, Viilanacci V, Zambelli C, et al. Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:838-843.
142. Corazza GR, Viilanacci V. Coeliac disease. *J Clin Pathol* 2005;58:573-574.
143. Kakar S, Nehra V, Murray JA, et al. Significance of intraepithelial lymphocytosis in small bowel biopsy samples with normal mucosal architecture. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2027-2033.
144. [thesimpleceliac.com/what-is-gluten/gluten/](http://thesimpleceliac.com/what-is-gluten/gluten/)
145. Branski, D, Faber J, Freler S, et al. Histologic evaluation of endoscopic versus suction biopsies of small intestinal mucosae in children without celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27: 6-11.
146. Marsh MN, Loft DE. Coeliac sprue: a centennial overview. *Dig Dis* 1988;6: 216-228.
147. Oberhuber G, Granditsch G, Volgelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1185-1194.
148. Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9:273-293.
149. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother* 2000;54:368-372.

150. Chand N, Mihas AA. Celiac disease: current concepts in diagnosis and treatment. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:3-14.
151. Van Berge-Henegouwen GP, Mulder CJ. Pioneer in the gluten free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten free diet. *Gut* 1993;34:1473-1475.
152. Özkan, T, Erdemir G. Anne sütü çölyak hastalığını önlemede veya semptomları azaltmada etkin midir? Selimoğlu MA, Çölyak hastalığı. İstanbul:Logos Yayıncılık 2008;36-42.
153. Andrew JF, Chandru PS. Diagnosis and initial management of kidney stones. *American Family Phsician* 2001;63(7):1329-1338.
154. Shahta HA, Usama NR. Etiological and clinical patterns of childhood urolithiasis in Iraq. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1453-1457.
155. Faerber GJ. Pediatric urolithiasis. *Curr Opin Urol* 2001; Jul;11(4):385-389.
156. Rizvi SAH, Naqvi SAA, Hussain A, Hussain M, Zafar MN. Pediatric urolithiasis: Developing nation perspectives. *The Journal of Urology* 2002;168:1522-1525.
157. Erbağcı A, Erbağcı AB, Yılmaz M: Pediatric Urolithiasis: Evaluation of Risk Factors in 95 Children. *Scandinavian Journal of Urology & Nephrology* 2003;37:129-133.
158. Ece A, Ozdemir E, Gurkan F, Dokucu AI, Akdeniz O. Characteristics of pediatric urolithiasis in south-east Anatolia. *Int J Urol* 2000;7:330-334.
159. Ozokutan BH, Kucukaydin M, Gunduz Z, Kabaklioglu M, Okur H, Turan C. Urolithiasis in childhood. *Pediatr Surg Int* 2000;16:60-63.
160. Dursun I, Poyrazoglu HM, Dusunsel R, Gunduz Z, Gurgoze MK, Demirci D, Kucukaydin M. *Int Urol Nephrol* 2008;40:3-9.
161. Oner A, Demircin G, Ipekçioğlu H, Bülbül M, Ecin N. Etiological and clinical patterns of urolithiasis in Turkish children. *Eur Urol* 1997;31:453-458.
162. Remzi D, Çakmak F, Erkan I. A study on the urolithiasis incidence in Turkish school-age children. *J Urol* 1980 Apr;123(4):608.
163. Cemil T, Baskın E, Agras PI, Aldemir D, Türkoglu S, Cındık N, Cengiz N, Saatçi U. Epidemiology of urolithiasis in childhood and effect of glycosaminoglycans on urinary stone formation. *Turkiye Klinikleri J Pediatr* 2005;14:118-125.
164. Pietrow PK, Pope JC, Adams MC, Shyr Y, Brock JW. Clinical outcome of pediatric stone disease. *J Urol* 2002;167:670-673.

165. Sarkissian A, Babloyan A, Arikants N, Hesse A, Blau N, Leumann E. Pediatric urolithiasis in Armenia: a study of 198 patients observed from 1991 to 1999. *Pediatr Nephrol* 2001 Sep;16(9):728-732.
166. Borghi L, Guerra A, Meschi T et al. Relationship between supersaturation and calcium oxalate crystallization in normals and idiopathic calcium oxalate stone formers. *Kidney Int* 1999;55:1041.
167. Daudon M, Hennequin C, Bader C et al. Inhibitors of crystallization. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1995;24:167.
168. Ryall RL. Urinary inhibitors of calcium oxalate crystallization and their potential role in stone formation. *World J Urol* 1997;15:155.
169. Langman CB, Moore ES, Edelman CM Jr, eds: *Pediatric Urolithiasis*. In: *Pediatric Kidney Disease*, Philadelphia, Pa: Williams&Wilkins 1992;2:2005-2014.
170. Meyer JL. Physicochemistry of Stone formation. In Resnick MI, Pak CYC(eds): *Urolithiasis: A medical and Surgical Reference*. Philadelphia: WB Saunders 1990;11-34.
171. Başaklar AC. Çocuklarda Üriner Sistem Taşları. In: Başaklar C(ed): *Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları*. Ankara: Palmiye Kitapevi, 2006;1169-1185.
172. Önen A, Jiyanthi VR, Koff SA. Unenhanced spiral CT: The Imaging method of choice in diagnosing renal and ureteric calculi in children. *BJU International* 2000;85(4):38.
173. O'Neil JA Jr, Grosfeld JL, Coran AG et al. *Principles of Pediatric Surgery* 2004;2:702.
174. Bartosh SM. Medical management of pediatric stone disease. *Urol Clin N Am* 2004;31(3):575-587.
175. Başaklar AC and Kale N. Experience with childhood urolithiasis: Report of 196 cases. *Br J Urol* 1991;67:203-205.
176. Jerar K. Relationship between 1, 25 dihydroxyvitamin-D, calcium and uric acid in urinary stone formers. *Urol Int* 1996;56:16.
177. Diamond DA, Rickwood AMK, Lee PH et al. Infection stones in children: A twenty-seven-year review. *Urology* 1994;43:525.
178. Trinchieri A. The influence of diet on urinary risk factors for stones in healthy subjects and idiopathic renal calcium stone formers. *Br J Urol* 1991;67:230.

179. Restaino I, Kaplan BS, Stanley C at al. Nephrolithiasis, hypocitraturia and a distal renal tubular acidification defect in type I glycogen storage disease. *J Pediatr* 1993;122:315.
180. Gökdemir A, Avanoğlu A, Ulman İ. Pediatric urinary lithiasis in Turkey. *Pediatric Cerrahi Dergisi* 1995;9(1):299-303.
181. Milinler DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc* 1993;68:241.
182. Broyer M, Gagnadoux MF, Beurton D. Urinary lithiasis in children: A review 100 cases. *Adv Nephrol* 1981;9:389.
183. Dayanç M and Kibar Y. Güncel Çocuk Ürolojisi. Atlas Kitapçılık 2004;16:357-386.
184. Smith LH, Segura JW. Urolithiasis. In: *Clinical Pediatric Urology*. Kelalis PP, King LR and Belman AB(eds). W.B. Saunders Company 1992;1324-1352.
185. Önen A. Çocuklarda üriner sistem taş hastalığı. *Klinik Çocuk Forumu* 2006;6(4):64-70.
186. Kruse K, Kracht U, Kruse U. Refence values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 1984;143:23-31.
187. Tekin A, Tekgül S, Atsu N, et al. A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocitraturia is most important risk factor. *J Urol* 2000;164(1):162-165.
188. Lotmann H. urolithiasis in children. In: Gerathart JP, Rink RC, Mouriquand PDE (eds). *Pediatric urology* WB sounders company, Philadelphia 2001;828-859.
189. Gearhart JP, Herzberg GZ, Jefs RD. Childhood urolithiasis: experiences and advances. *Pediatrics* 1991;87:445.
190. Erbagcı A, Erbagcı AB, Yılmaz M. Pediatric Urolithiasis. *J Urol Nephrol* 2002;37:129-33.
191. Diamant MJ, Malekzadeh M. Ultrasound and the diagnosis of renal and uretral calculi. *Pediatrics* 1986;109: 980.
192. Dursun I, Poyrazoğlu HM, Dusunsel R. Pediatric urolithiasis: an 8 year experience of single centre. *Int Urol Nephrol* 2007;7:9234-6
193. Tellaloğlu S, Ander H. Stones in children. *Turk J Pediatr* 1984;26:51-60.
194. Diamond DA. Clinical patterns of paediatric urolithiasis. *Br J Urol* 1991 Aug;

- 68(2):195-198.
195. Alon US, Zimmerman H, Alon M. Evaluation and treatment of pediatric idiopathic urolithiasis-revisited. *Pediatr Nephrol* 2004;19:516-520.
  196. Spivacow FR, Negri AL, del Valle EE, Calvino I, Fradinger E, Zanchetta JR. Metabolic risk factors in children with kidney stone disease. *Pediatr Nephrol* 2008 Jul;23(7):1129-1233.
  197. Remzi D, Bakkaloğlu MA, Erkan İ, Ozen HA. Pediatric urolithiasis. *Turk J Pediatr* 1984;26:43-49.
  198. Kamoun A, Daudon M, Abdelmoula J, Hamzaoui M, Chaouachi B, Houissa T, Zghal A, Ben Ammar S, Belkahia C, Lakhoua R. Urolithiasis in Tunisian children: a study of 120 cases based on stone composition. *Pediatr Nephrol* 1999;13:920-925.
  199. Coward RJM, Peters CJ, Duffy PG, Corry D, Kellett MJ, Choong S, van't Hoff WG. Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. *Arch Dis Child* 2003;88:962-965.
  200. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics 17th edition. 2004;1822-1826.
  201. Edvardsson V, Elidottir H, Indridason OS, Palsson R. High incidence of kidney stones in Icelandic children. *Pediatr Nephrol* 2005;20:940-944.
  202. Hari P, Bagga A, Vasudev V, Singh M, Srivastava RN. Aetiology of nephrolithiasis in north Indian children. *Pediatr Nephrol* 1995;9:474-475.
  203. Sinno K, Boyce WH, Resnick MI. Childhood Urolithiasis. *J Urol* 1979;121:662-664.
  204. Milliner DS. Urolithiasis. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. *Pediatric Nephrology* (5th ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:1091-1112.
  205. Miller LA, Stapleton FB. Urinary volume in children with urolithiasis. *J Urol* 1989 April;141:918-920.
  206. Begun FP, Foley WD, Peterson A, White B. Patient evaluation laboratory and imaging studies. *Urol Clin North Am* 1997 Feb;24(1):97-116.
  207. Alon US, Srivastava T. Urolithiasis. In Kher KK, Schnaper HW, Makker SP. *Clinical Pediatric Nephrology Informa Healthcare* 2007;second edition:539-551.
  208. Smith, L. H., Fromm and A. F. Hofmann. Acquired hyperoxaluria, nephrolithiasis and intestinal disease. *New Engl. J. Med* 1972;286:1371.



209. Dowling, R.H., G. A. Rose and D. J. Sutor. Hyperoxaluria and renal calculi in ileal disease. *Lancet* 1971;1:1103.
210. O'Leary, J. P., W. C. Thomas and E. R. Woodward. Urinary tract Stone after small bowel bypass for obesity. *Am. J. Surg* 1974;127:142.
211. Fikri, E., and R. R. Casella. Jejunoileal bypass for massive obesity, results and complications in fifty-two cases. *Ann. Surg* 1974;179:460.
212. Danowski, T. S., D. W. Clare, S. Nolan, T. Stephan, C. Vidalon, U. Ahmad and E. R. Fisher. Prospective study of jejunoileal bypass in obesity. I. Clinical manifestations in first 5-7 months. *Obesity/Bariatric Med* 1975;4:108.
213. Gregory, J. G., E. B. Starkloff, K. Miyai and H. W. Schoenberg. Urologic complications of ileal bypass operation for morbid obesity. *J. Urol* 1975;113:521.
214. Dickstein, S. S., and B. Frame. Urinary tract calculi after intestinal shunt operation for the treatment of obesity. *Surg. Gynecol. Obstet* 1973;136:257.
215. Requarth JA, Burchard KW, Colacchio TA, Stukel TA, Mott LA, Greenberg ER, Weismann RE. Long-term morbidity following jejunoileal bypass. The continuing potential need for surgical reversal. *Arch Surg* 1995;130:318-325.
216. John C. Lieske, M.D., Rajiv Kumar, M.D. Maria L. Collazo-Clavell, M.D. Nephrolithiasis after bariatric surgery for obesity. *Semin Nephrol* 2008 March;28(2):163-173.
217. Gelzayd, E.A., R.I Breuer, J.B. Kirsner. Nephrolithiasis in inflammatory bowel disease. *Am. J. Digest. Diseases* 1968;13:1027.
218. Coe, F. L. And A. G. Kavalach. Hypercalcuria and hyperuricosuria in patients with calcium nephrolithiasis. *New Engl. J. Med* 1974;291:1344.
219. N. McConnell, S. Campbell, I. Gillanders, H. Rolton, B Danesh. Risk factors for developing renal stones in inflammatory bowel disease. *BJU International* 2002;89:835-841.
220. Aaron S, Chidekel and Thomas F. Dolan, Jr. Cystic Fibrosis and Calcium Oxalate Nephrolithiasis. *Yale Journal of Biology and Medicine* 1996;69:317-321.
221. M. A. Turner, D. Goldwater, T. J. David. Oxalate and calcium excretion in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2000;83:244-247.
222. Stauffer, J. Q., R. J. Stewart and G. Bertrand. Acquired hyperoxaluria: relationship to dietary calcium content and severity of steatorrhea. *Gastroenterology* 1974;66:783.
223. McDonald, G. B., D. L. Earnest and W. H. Admirand. Hyperoxaluria correlates

- with steatorrhea in patients with celiac sprue. *Gastroenterology* 1975;68:949.
224. R. Gama, F. A. W. Schweitzer. Renal calculus: a unique presentation of coeliac disease. *BJU International* 1999;84:528-529.
  225. Eriksson P, Denneberg T, Eneström S, Johansson B, Lindström F, Skogh T. Urolithiasis and distal renal tubular acidosis preceding primary Sjögren's syndrome: a retrospective study 5-53 years after the presentation of urolithiasis. *J Intern Med* 1996 June;239(6):483-488.
  226. Eriksson P, Denneberg T, Lundström I, Skogh T, Tiselius HG. Autoantibodies and primary Sjögren's syndrome in a hypocitraturic stone population. *Scand J Urol Nephrol* 1997;Feb;31(1):73-80.
  227. E. K. George, M. L. Mearin, H. C. M. Franken, R. H. J. Houwen, R. A. Hirasing, J. P. Vandenbroucke. Twenty years of childhood coeliac disease in The Netherlands: a rapidly increasing incidence? *Gut* 1997;40:61-66.
  228. Joseph A Murray, Tureka Watson, Beverlee Clearman, Frank Mitros. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2004;79:669-673.
  229. Aguirre JM, Rodriguez R, Oribe D, Vitoria JC. Dental enamel defects in celiac patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:646-650.
  230. Farmakis E, Puntis JW, Toumba KJ. Enamel defects in children with coeliac disease. *Eur J Paediatr Dent* 2005;6:129-132.
  231. Ackerman Z, Eliakim R, Talnikowicz R, Rachmilewitz D. Role of small bowel biopsy in the endoscopic evaluation of adults with iron deficiency anemia. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2099-2102.
  232. Grisolano SW, Oxentenko AS, Murray JA, Burgart LJ, Dierkhising RA, Alexander JA. The usefulness of routine small bowel biopsies in evaluation of iron deficiency of anemia. 2004;38:756-760.
  233. Karnam US, Felder LR, Raskin JB. Prevalence of occult celiac disease in patients with iron deficiency anemia: a prospective study. *South Med J* 2004;1:30-34.
  234. Ascher H, Krantz I, Rydberg L, Nordin P, et al. Influence of infant feeding and gluten intake on celiac disease. *Arch Dis Child* 1997;76:113-117.
  235. Farrell RJ. Infant Gluten and Celiac Disease Too Early, Too Late, Too Much, Too Many Questions. *JAMA* 2005;293:2410-2412.
  236. Guandalini S. The influence of gluten: Weaning recommendations for healthy children and children at risk for celiac disease. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr*

- Program 2007;60:139-155.
237. Akobeng AK. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child* 2006;91:39-43.
  238. Swinson CM, Levi AJ. Is coeliac disease underdiagnosed? *Br Med J* 1980;281:1250-1260.
  239. Poddar U, Thapa BR, Nain CK, Prasad A, Singh K. Celiac disease in India: Are they true cases of celiac disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:508-512.
  240. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003;348:2517-2524.
  241. Rutz R, Ritzler E, Fierz W, Herzog D. Prevalence of asymptomatic celiac disease in adolescents of eastern Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2002;132:43-47.
  242. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and non-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163:286-292.
  243. Amman AJ. Selective IgA deficiency. Sites, DP., Terr, AL., (Ed). *Basic and clinical immunology* East Norwalk: Lange 1991;329- 332.
  244. Cunningham-Rundles, C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2001;21:303-309.
  245. De Laat, PCJ., Weemaes, CMR., et al. Clinical manifestation in selective IgA deficiency in childhood: a follow up report. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:798-804.
  246. Ozturk A, Budak N, Cicek B, Mazicioğlu MM, Bayram F, Kurtoglu S. Cross-sectional reference values for mid-upper arm circumference, triceps skinfold thickness and arm fat area of Turkish children and adolescents. *Int J Food Sci Nutr*.2009 Jun;60(4):267-81.
  247. Tanner JM, Whitehouse RH. Revised standards for triceps and subscapular skinfolds in British children. *Arch Dis Child*. 1975 Feb;50(2):142-5.
  248. Data from Waterlow JC: Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *BMJ* 1972;3:566. Values represent percentage of median for age.

## 10. EKLER

### 10.1.EK 1. Risk grubuna uygulanan form

Adı-Soyadı:	Dosya No:
Cins:	Yaş:
Adres:	Tel:

### HİKAYE

Yan ağrısı		İdrarda renk değişikliği (kırmızı)		İdrar yaparken yanma	
Bulantı-kusma		Geçirilen idrar yolu enfeksiyonu öyküsü		Karın şişliği	
İshal		Kabızlık		Tekrarlayan karın ağrısı	
Büyüme geriliği		Kilo kaybı		İştah azlığı	
Diş çürüğü		Kansızlık		Kalp hastalığı	

Saç dökülmesi		Kemik kırıkları		Deri döküntüsü:	
Havale geçirme		Duyu/his kaybı		Guatr	
Hepatit		Diğer			

### BESLENME ÖYKÜSÜ

Sadece AS aldığı ay		Unlu gıda başlama yaşı	
Sıvı alımı		Abur cubur tüketimi(tuzlu gıda tüketimi)	
Süt ve süt ürünleri tüketimi		Diğer hayvansal gıda tüketimi	

### İLAÇ KULLANIMI

Yüksek doz vitamin kullanımı		Diüretik	
Steroid		Antibiyotik ( uzun dönem)	

### AİLE ÖYKÜSÜ

Anne yaşı		Baba yaşı
Ailede böbrek taşı ve böbrek hastalığı		Akraba evliliği
İshal		Kabızlık
Tek. karın ağrısı		Karın şişliği
Genç yaşta osteoporoz		Sistemik hastalık (Çölyak ?)

### FİZİK MUAYENE

Kilo		BGA		Boy SSS		Triseps deri kıvrım kalınlığı	
Boy		VKİ		Kilo SSS		Skapula altı deri kıvrım kalınlığı	
Baş çevresi							

Pozitif bulgular: (cilt , tırnak, ağız muayenesi dahil tam muayene)

### LABORATUVAR

**CBC**

**AST**

**ALT**

**CK**

**tTG igA**

**Serum igA**

## 10.2. EK 2. Kontrol grubuna uygulanan form

Adı-Soyadı:	Dosya No:
Cins:	Yaş:
Adres:	Tel:

ŞİKAYET	
HİKAYE	
ÖZGEÇMİŞ	
SOYGEÇMİŞ	
FİZİK MUAYENE	

Kilo		BGA		Boy SSS		Triseps deri kıvrım kalınlığı	
Boy		VKİ		Kilo SSS		Skapula altı deri kıvrım kalınlığı	
Baş çevresi							

## LABORATUVAR

**CBC**

**AST**

**ALT**

**CK**

**tTG igA**

**Serum igA**