

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

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU  
OLAN ÇOCUKLARDA ÇÖLYAK HASTALIĞI SIKLIĞI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Özgü SUNA CELİLOĞLU  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Serdal GÜNGÖR**

**MALATYA- 2011**

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

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN  
ÇOCUKLARDA ÇÖLYAK HASTALIĞI SIKLIĞI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Özgü SUNA CELİLOĞLU  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Serdal GÜNGÖR**

**Bu araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi  
tarafından 2010/71 proje numarası ile desteklenmiştir**

## TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'nde ‘‘Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı’’ olarak yetişmemde büyük katkısı olan, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. M. Ayşe Selimoğlu'na, özgün bir konuda araştırma yapmama olanak sağlayan, her aşamada benden desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Serdal Güngör'e, bilgi birikimi ve tecrübelerini paylaşarak yetişmemde emeği geçen diğer tüm hocalarıma, vaka grubunun oluşturulmasında bana yardımcı olan Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinden Doç. Dr. Özlem Özcan'a ve Dr. Tuğba Yüksel'e, endoskopik biyopsilerin yapılmasında yardımcı olan Prof. Dr. Hamza Karabiber'e, ihtisasım süresince birlikte olduğum ve iyi kötü pek çok şeyi paylaştığım asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma, çalışmamda yardımlarını esirgemeyen tüm laboratuvar çalışanlarına,

Desteklerini her zaman hissettiğim annem Birsen Suna, babam Hüseyin Suna ve kardeşim Kani Utku Suna'ya, yol arkadaşım büyük destekçim eşim Can'a ve bana dünyanın en özel anlarını yaşatan kızım Eylül'üme sonsuz teşekkür ederim.

**Dr. Özgü SUNA CELİLOğLU**

## İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR DİZİNİ .....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
TABLolar DİZİNİ.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU .....	3
2.1.1.TANIM VE TARİHÇE.....	3
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	7
2.1.3. ETİYOLOJİ.....	8
2.1.3.1. Etiyolojide Genetik Etmenlerin Rolü.....	8
2.1.3.2. Etiyolojide Nörokimyasal Etmenlerin Rolü.....	9
2.1.3.3. Nörogörüntüleme Çalışmaları.....	10
2.1.3.4. Nörofizyolojik Çalışmalar.....	10
2.1.3.5. Nöropsikolojik Çalışmalar.....	11
2.1.3.6. Etiyolojide Perinatal Nedenler.....	11
2.1.3.7. Etiyolojide Nörolojik Hastalıkların Rolü.....	11
2.1.3.8. Etiyolojide Diyetin ve Çevresel Toksinlerin Rolü .....	11
2.1.3.9. Etiyolojide Psikososyal Nedenler.....	12
2.1.3.10. EtiyolojideDiğer Hastalıkların Rolü .....	12
2.1.4. DEĞERLENDİRME.....	13
2.1.5. EŞLİK EDEN HASTALIKLAR.....	15
2.1.6. TEDAVİ YAKLAŞIMLARI.....	15
2.1.6.1. Farmakoterapi.....	15
2.1.6.2 Davranışsal Tedaviler.....	16
2.1.7. GİDİŞ VE SONLANIM.....	16
2.2. ÇÖLYAK HASTALIĞI.....	18
2.2.1. TANIM VE TARİHÇE.....	18
2.2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	18
2.2.3. PATOGENEZ.....	19
2.2.4. ÇÖLYAK HASTALIĞINDA KLİNİK BULGULAR.....	20

2.2.5. ÇÖLYAK HASTALIĞINDA TANI.....	25
2.2.6. ÇÖLYAK HASTALIĞINDA TAKİP VE TEDAVİ .....	29
2.2.7. PROGNOZ.....	30
2.2.8. KORUNMA .....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	56
7. ÖZET.....	58
8. SUMMARY.....	60
9. KAYNAKLAR.....	62
10.EK-1.....	75

## KISALTMALAR DİZİNİ

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
- ADHD:** *Attention deficit hyperactivity disorder*
- AGA:** Antigliadin antikor
- Anti-tTG:** Doku transglutaminaz antikor
- APC:** *Antijen presenting cell*
- ARA:** Antiretikülin antikor
- BGA:** Boya göre ağırlık
- BOS:** Beyin omurilik sıvısı
- CD:** *Celiac disease*
- COMT:** Katekol-o-metiltransferaz geni
- ÇH:** Çölyak hastalığı
- DA:** Dopamin
- DAT:** Dopamin Reseptör Genleri
- DBH:** Dopamin  $\beta$ -hidroksilaz
- DEHB:** Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu
- DRD:** Dopamin D Tipi Reseptör Geni
- DSHS:** *Department of State Health Service*
- DSM:** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı)
- EEG:** Elektroensefalogram
- EMA:** Antiendomisyum IgA
- ESPGHAN:** Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Derneği
- HLA:** *Human leukocyte antigens*
- HTR:** *5-hydroxytryptamine receptor*
- ICD:** *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem*
- IgA:** İmmunglobulin A
- İEL:** İntra epitelyal lenfosit
- MAO:** Monoamin oksidaz
- MHC:** Major histokompatibilite kompleksi
- MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme
- MSS:** Merkezi sinir sistemi
- MTA:** *Multimodal Treatment Study of Children with ADHD*

**NA:** Norepinefrin

**PET:** Pozitron emisyon tomografi

**SPECT:** *Single photon emission tomografi*

**TCR:** T hücre reseptörleri

**tTG:** Doku transglutaminaz

**VKİ:** Vücut kitle indeksi

**WHO:** *World Health Organization* (Dünya Sağlık Örgütü)

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	SAYFA
<b>Şekil 2.1.</b> Çölyak hastalığının buzdağı.....	21
<b>Şekil 4.1.</b> Çalışmaya alınan çocukların cinsiyet dağılımı.....	34
<b>Şekil 4.2.</b> Vaka grubundaki hastaların DEHB veya ÇH açısından şikayet, hikaye ve özgeçmiş bilgileri.....	36
<b>Şekil 4.3.</b> DEHB grubundaki hastaların prenatal öyküleri açısından değerlendirilmesi.....	36
<b>Şekil 4.4.</b> DEHB grubundaki hastaların postnatal öyküleri açısından Değerlendirilmesi.....	37
<b>Şekil 4.5.</b> DEHB ve kontrol grubunda tTG-IgA pozitiflik dağılımı.....	41
<b>Şekil 4.6.</b> DEHB ve kontrol grubunda tTG-IgG pozitiflik dağılımı.....	42



## TABLULAR DİZİNİ

SAYFA

<b>Tablo 2.1.</b> DEHB DSM-IV-TR kriterleri.....	6
<b>Tablo 2.2.</b> Çölyak hastalığı tanısında ESPGHAN düzeltilmiş kriterleri.....	25
<b>Tablo 2.3.</b> Çölyak hastalığı tanı ve izleminde kullanılan serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllük değerleri.....	26
<b>Tablo 3.1.</b> BGA açısından beslenme durumunun değerlendirilmesi.....	32
<b>Tablo 3.2.</b> Malnutrisyon, fazla kilolu ve şişman çocukların BGA parametresine göre alt sınıflara ayırımı.....	32
<b>Tablo 4.1.</b> DEHB ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı.....	35
<b>Tablo 4.2.</b> Beslenme durumunun gruplara göre dağılımı .....	38
<b>Tablo 4.3.</b> DEHB ve kontrol grubunun ortalama BGA değerleri.....	38
<b>Tablo 4.4.</b> Malnutrisyonlu ve şişman çocukların gruplar arasındaki dağılımı.....	39
<b>Tablo 4.5.</b> DEHB grubu ile kontrol grubunun ağırlık ve boy SSS dağılımı, triceps deri kıvrım kalınlığı, skapula altı deri kıvrım kalınlığı ve VKİ.....	40
<b>Tablo 4.6.</b> DEHB ve kontrol grubunda tTG-IgA ve tTG-IgG pozitiflik dağılımı.....	42
<b>Tablo 4.7.</b> Serolojik olarak pozitif hastaların bazı özellikleri.....	43
<b>Tablo 4.8.</b> DEHB grubundaki hasta cinsiyetlerinin tTG IgA serolojisi sonuçlarına göre karşılaştırılması.....	43
<b>Tablo 4.9.</b> DEHB grubundaki hastaların öyküdeki bulguları ile tTG IgA serolojisi pozitifliğine göre karşılaştırılması.....	44
<b>Tablo 4.10.</b> DEHB grubundaki hastaların doğum öyküsü bilgilerinin tTG IgA serolojisi sonucuna göre karşılaştırılması.....	45
<b>Tablo 4.11.</b> DEHB grubundaki hastaların aile öyküsü bilgilerinin tTG IgA serolojisi sonucuna göre karşılaştırılması.....	46
<b>Tablo 4.12.</b> DEHB grubundaki hastaların anne sütü alma süresi ve unlu gıdaya başlama yaşı olarak tTG IgA serolojisi sonucuna göre karşılaştırılması.....	46
<b>Tablo 4.13.</b> DEHB grubundaki hastaların antropometrik ölçümlerinin tTG IgA serolojisi açısından karşılaştırılması.....	47

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), çocukluk çağının gelişimsel bir bozukluğudur. DSM-IV'te "dikkat eksikliği ve yıkıcı davranış bozuklukları" başlığı altında yer alır (1). DEHB çocuk ve ergenlerde en sık görülen psikiyatrik sorunlardandır (2). Tüm dünyada çocuk ve ergenlerin %5,29'unu etkileyen bir hastalık olduğu bildirilmiştir (3).

DEHB oluşumunda net bir nedensellikten söz etmek güçtür. Etiyolojisinde, biyo-psiko-sosyal nedenlerin birlikte rol aldığı düşünülmektedir (4). DEHB etiyolojisinde genetik etkinin % 50 dolaylarında olduğu kabul edilirken, geri kalan % 50'lik bölümden çevresel etkenlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu etkenlerin, ana-baba tutumu, aile işleyişi, kişisel özellikler, diyet, gestasyonel (gebelik) ve perinatal (fetüs hayatı) olayları içerdiği düşünülmektedir (5).

Çölyak hastalığı genetik olarak duyarlı bireylerde, bir tahıl proteini olan glutene karşı oluşan hücrel ve humoral immünolojik yanıt ile ortaya çıkan bir enteropatidir (6). Başlıca hedef ince barsak olduğu için, geçmiş yıllar boyunca 'gluten sensitif enteropati' olarak da adlandırılmıştır. Ancak günümüzde hastalığın deri, tiroit, pankreas, karaciğer, kalp, eklem, kas, kemik ve nörolojik sistem gibi birçok sistemi tutan bir hastalık olduğu ve başta tip 1 diyabet olmak üzere otoimmün hastalıklarla birlikteliği bilinmektedir (6).

Çölyak hastalarının % 6–10' unda nörolojik bulgular mevcuttur (7). Görülen nörolojik bulgular, klasik malabsorbsiyon ile seyreden çölyak hastalarında gelişen vitamin ve mineral eksikliklerine bağlı nörolojik komplikasyonlar olabildiği gibi, malabsorbsiyonu olmayan olgularda bildirilen nörolojik bozukluklar da olabilir. Hastalığın başlangıcı ile tanı alma ve

tedaviye başlama aralığı uzun ise nörolojik bozuklukların gelişme olasılığı artmaktadır. Bu gözlem nörolojik bozuklukların daha çok erişkin yaşta tanımlanmasını açıklayabilir (8,9).

Tanı için serolojik testlerin yaygın olarak kullanılmaya başlanılmasından sonra klasik bulguları göstermeyen olguların yakalanma şansı artmıştır. Pozitif antikor testleri ve hatta tipik histolojik bulgular gösteren hastaların çoğunluğunun asemptomatik veya bağırsak dışı bulgular gösterdiği dikkati çekmiştir. Bu olgularda klinik bulgular ve histolojik değişiklikler glutensiz diyet ile normale dönmektedir (7).

Yurt dışında DEHB bozukluğu ile çölyak hastalığı arasındaki ilişkiye dair yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmalarda tutarlı sonuçlar elde edilmemiştir(9, 10, 11). Çölyak ile DEHB ilişkisine dair yapılan bir çalışmada, tedavi almayan çölyak hastalarında görülen DEHB çölyak diyetine yanıt vermiştir. Bilinen kadarı ile ülkemizde çölyak hastalığı ve DEHB arasındaki ilişkiye dair yayınlanmış çalışma bulunmamaktadır. Sık görülen DEHB ve çölyak hastalıkları arasında saptanacak olası pozitif ilişki ile DEHB hastalarının tedavisinde yeni bir pencere açılabileceğini düşünerek çalışmamızı planladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

#### 2.1.1.TANIM VE TARİHÇE

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) yirminci yüzyılın başında tanımlanmış olan ilk çocuk psikiyatrisi bozukluğudur. Doyumsuzluk, engellenme eşiğinin düşük olması, sebatsızlık, tutarsızlık, kararsızlık, sosyal yetilerde zayıflık, yüksek motor aktivite düzeyi, dikkatini toplayabilme ve duruma odaklanma becerilerinde yetersizlik olması gibi özellikleri içerir. Tüm dünyada çocuk ve ergenlerin %5,29'unu etkileyen bir hastalık olduğu bildirilmiştir (3). Erkeklerde kızlara göre yaklaşık olarak üç kat daha sık görülmektedir.

Hiperaktivite ile ilgili ilk bilgiler, 1844 yılında Doktor Hoffman tarafından yazılan Der Struwelpeter adlı resimli çocuk kitabında, hiperaktif çocuk tasvirleri ve gözlemlerinde yer almıştır (12). Tıp literatüründe ilk olarak 1902 yılında, Still tarafından tanımlanmıştır (13). Amerika Birleşik Devletleri'nde 1917 yılında ortaya çıkan ensefalit salgını DEHB' na olan ilgiyi arttırmıştır. Bu salgında hastalanan kişilerde DEHB belirtilerine benzer hareketler saptanmıştır. DEHB' nun beyindeki bir hasardan kaynaklandığı düşünülmüş ve etiyolojik değerlendirmelerde organik nedenlere olan eğilim artmıştır. Strauss, görülen tablonun adını "Minimal Beyin Hasarı Sendromu" olarak değiştirerek, mental retardasyonu olan çocuklarda hiperaktivite, dikkatsizlik ve bilişsel bozuklukların organik zeminde geliştiğini vurgulamıştır (14). O dönemde, beyin hasarı ile eş anlamlı olmak üzere, algısal güçlükler ve davranış problemleri bütününe "Strauss Sendromu" denilmeye başlanmıştır (12).

Ancak 1940'lı yıllarda bu çocuklarda beyin hasarını düşündürecek bir nedene rastlanmamış ve Clements ve Peters bozukluğu "Minimal Beyin Disfonksiyonu" olarak

adlandırmışlardır. Bu kavram, Mental Bozuklukların Tamsal ve Sayımsal El Kitabı -2'de (DSM-II) hiperkinetik sendrom olarak adlandırılana kadar kullanılmıştır (12) Bu adlandırmaya Mackeith tarafından uluslararası bir konferansta itiraz edilerek, alt grupların farklılığına dikkat çekilmiştir (14, 15). 1965'te *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem- 9* (ICD-9)'da 1968'de DSM-II ile hastalığı bilimsel geçerli ve güvenilir sınıflandırma çabaları başlamış, hastalığın adı “Çocukluk Çağının Hiperkinetik Sendromu” olarak değiştirilmiştir. “Davranım Bozukluğu” ile birlikte ise ‘Hiperkinetik Davranım Bozukluğu’ olarak adlandırılmıştır. DSM-III'de (1980) alt gruplara ayrılarak, “Hiperaktivitenin Eşlik Ettiği Dikkat Eksikliği” ve “Hiperaktivitenin Eşlik Etmediği Dikkat Eksikliği” olarak sınıflandırılmıştır (14). DSM-III' de tanı ölçütlerinde değişiklik yapılarak, hastalığın ana belirtileri “dikkat eksikliği”, “dürtüsellik” ve “hiperaktivite” olarak belirlenmiştir. Öğretmen ve ailelerle yapılan çalışmalarda dürtüsellik, hiperaktivite ile yüksek birliktelik gösterdiği görülmüş ve DSM-IV'de tek başına tanımlanması sonlandırılmıştır. DSM-III-R'de ‘Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu’ olarak adlandırılmış, 14 belirti sıralanmış ve tanı için sekiz belirtinin olması koşulu aranmıştır (16). DSM-IV' te bozukluk, yıkıcı davranım bozuklukları başlığı altına alınmıştır (14, 15) ve dokuz dikkat eksikliği, altı hareketlilik, üç tane impulsivite belirtisi sıralanmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması olan ICD - 10'da ise DEHB ‘Hiperkinetik Bozukluklar’ başlığı altında yer almaktadır (17). Hiperkinetik bozukluğun 4 alt bölümü tanımlanmıştır: 1) Hareket ve dikkat bozukluğu, 2) Hiperkinetik davranım bozukluğu, 3) Başka hiperkinetik bozukluklar, 4) Hiperkinetik bozukluk, belirlenmemiş şeklinde (17).

ICD-10'da “Hiperkinetik Bozukluk” olarak adlandırılan durumun beş yaşından önce başlaması gerektiği, hemen her alanda dikkat süresi ve yoğunluğuna ilişkin sorunların bulunduğu ve aşırı motor hareketliliğin olduğu bildirilmiştir. ICD-10'da ek olarak, sıklıkla motor ve dil gelişiminin geciktiği de bildirilmiştir (18).

DEHB, son 40 yıldır araştırmacı ve klinisyenlerin dikkatini çekmektedir ve son yıllarda da bu konuda yapılan çalışmaların sayısı hızla artmaktadır (14). DEHB' nun biyolojik temelli bir bozukluk olduğunun anlaşılması ile moleküler, genetik, nörokimyasal ve görüntüleme çalışmaları artmıştır (19). Yaklaşık olarak bir asır önce klinik tanımlamasının yapılmasına ve yarım asırdır başarıyla tedavi edilmesine karşın DEHB' nun tanınması geçireliliği çok uzun yıllar tartışmalara konu olmuştur. Oysa DEHB sadece psikiyatride değil tüm tıp alanları içerisinde tüm yönleriyle en iyi araştırılmış olan hastalıklardandır. 1998 ve 2004

yıllarında yayınlanan ‘Avrupa Hiperaktivite için Uygulama Kılavuzu’ ABD ve Kanada’dakiyle çok benzer tanı ve tedavi uygulamalarına yer vermiştir.

**Dikkat sorunları:** DEHB bulunan çocuklar dağınık, unutkan, eşyalarını kaybetmeye yatkın, hayalci ve dışarıdan kontrol olmadan görevleri bitiremeyen çocuklardır

**Hiperaktivite:** Çocuğun kendi yaşlarıyla karşılaştırıldığında belirgin olarak fazla hareketli olması; bu davranışlarının, oyun, anaokulu, okul gibi günlük işlevlerde, aile veya öğretmenler için sorun oluşturması gerekmektedir (20). Okul yaşındaki çocuklar da benzer davranışlar gösterirler, ancak bu belirtiler daha küçük çocuklara göre daha düşük şiddette ve sıklıktadır. Ergen ve yetişkinlerde hiperaktivite belirtileri ise huzursuzluk ve sessiz etkinliklere yoğunlaşmada zorlanmalar şeklindedir (21). El yazıları genelde kötüdür, sportif faaliyetlerde göz-el koordinasyonu yetersizdir, hafif nörolojik bulgular (beceriksizlik) vardır, uyarıcı ortam arama ihtiyacı görülür.

**Dürtüsellik (İmpulsivite):** Acelecilik, istekleri erteleyememe, sorulan sorulara çok çabuk cevap verme, başkalarının sözlerini kesme ve sırasını beklemekte güçlük çekme gibi özellikler dürtüsellik sorunları bulunduğunu düşündürür (14). Dürtüsellik, eşyalara tekme atılması, insanlara çarpma, sıcak bir tavanın tutulması gibi kazalara neden olabilir (20).

DSM IV-TR (1) DEHB’ nun 3 alt tipinden bahsetmektedir:

**A) DEHB-Bileşik Tip:** Temel bulguların her üçü de aynı anda vardır. DEHB’ na sahip çocuk ve ergenlerin büyük kısmı bu grupta yer alır. Sıklıkla erişkin yaşama kadar devam eder. Her iki cinsiyette en sık görülen tiptir (22).

**B) DEHB- Dikkatsizliğin Ön Planda Olduğu Tip:** DSM-IV’ün dikkat eksikliği tanı ölçütleri vardır, ancak hiperaktivite ve dürtüsellik ölçütlerini tam olarak karşılamazlar. Bu çocukların dikkatin sağlanması, sürdürülmesi ve organizasyonu ile ilgili sorunları vardır. Aile ilişkileri ve sosyal alanda bazı güçlükleri olabilir ancak temel sorun okulda yaşanılır. Diğer iki tipten farklı olarak okula başlayana kadar belirti vermeyebilir ve genellikle ilk kez ilkökul döneminde tanı alır (22). Kızlarda erkeklere göre daha sık görülür (21).

**C) DEHB-Hiperaktivite ve Dürtüsellüğün Ön Planda Olduğu Tip:** En az altı aydır hiperaktivite-impulsivite belirtilerinin en az altısı süregelir. Dikkatsizlik belirtileri yok ya da A1 ölçütleri altının altındadır. Genellikle dikkat eksikliği alt tipinden daha erken tanı alırlar. Okul öncesi çocuklarda ilk muayene sırasında aktivite daha sık gözlenir (21, 14). Okul öncesi dönemde DEHB olan çocuklar yapılandırılmış oyunları oynamakta güçlük çekerler. Yaş arttıkça motor aktivite azalabilir ve erişkinlikte yerini duygusal huzursuzluk alabilir. Erkeklerde kızlara göre daha sıktır (22).

**Tablo 2.1. DEHB DSM-IV-TR kriterleri (1).**

A) Aşağıdakilerden (1) ya da (2) vardır.
1) Aşağıdaki dikkatsizlik semptomlarından altısı (ya da daha fazlası) en az altı ay süreyle, uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine göre aykırı bir derecede sürmüştür.
Dikkatsizlik: a)Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerinde dikkatsizce hatalar yapar. b)Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı etkinliklerde dikkati dağınık. c)Doğrudan kendisiyle konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür. d)Çoğu zaman verilen talimatları izleyemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da işyerindeki görevleri tamamlayamaz (karşıt olma bozukluğuna ya da yönergeleri anlayamamaya bağlı değildir). e)Çoğu zaman üzerine aldığı görevleri ve etkinlikleri düzenlemekte güçlük çeker. f)Çoğu zaman sürekli dikkat ve konsantrasyon gerektiren görevlerden kaçınır, bu tür işleri sevmez ya da bunlarda yer almaz
2) Aşağıdaki hiperaktivite-dürtüsellik (impulsivite) semptomlarından altısı (ya da daha fazlası) en az altı ay süreyle uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine göre aykırı bir derecede sürmüştür.
Hiperaktivite: a) Çoğu zaman elleri, ayakları kıpır kıpıdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur. b) Çoğu zaman sınıfta ya da oturması gereken diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar. c) Çoğu zaman uygunsuz olan durumlarda koşuşturup durur ya da tırmanır (ergenlerde ya da erişkinlerde öznel huzursuzluk duyguları ile sınırlı olabilir). d) Çoğu zaman sakin bir şekilde boş zamanlarını geçirme etkinliklerine katılamaz ya da oyun oynama zorluğu vardır. e) Çoğu zaman hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi davranır.
Dürtüsellik: g) Çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan önce cevabını yapıştırır. h) Çoğu zaman sırasını bekleme güçlüğü vardır. i) Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer (ör. Başkalarının konuşmalarına ya da oyunlarına burnunu sokar).
B) Bozulmaya yol açmış olan bazı hiperaktif-impulsif semptomlar ya da dikkatsizlik semptomları 7 yaşından önce de vardır.
C) İki ya da daha fazla ortamda semptomlardan kaynaklanan bir bozulma vardır (ör. Okulda (ya da işte) ve evde).
D) Toplumsal, okuldaki ya da evdeki işlevsellikte klinik açıdan belirgin bir bozulma olduğunun açık kanıtları bulunmalıdır.
E) Bu semptomlar sadece bir yaygın gelişimsel bozukluk, şizofreni ya da diğer bir psikotik bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz (ör. Duygudurum bozukluğu).

## 2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

DEHB oldukça sık görüldüğü bilinmesine karşın, bugüne kadar yapılmış olan araştırmalarda farklı yöntem ve tanı koyma ölçütleri kullanıldığından, bu konuda kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır (23). DEHB en sık okul çağı çocuklarında görülür ve daha ileri yaşlarda görülme sıklığı düşer (24, 25). DSM-IV tanı ölçütleri kullanılmaya başladığından beri üç alt tipin yaygınlığında % 3-5'den %12'ye artış olmuştur (14).

Tüm dünyada DEHB sıklığının benzer bir dağılım gösterdiği ortaya konulmuştur (26). Ülkemizde yapılan araştırmalarda çocuk psikiyatrisi polikliniğine başvuru sıralamasında DEHB yedinci ya da onbeşinci sırada yer almıştır. Kentsel kesimde ilkökul çocuklarına yönelik bir yaygınlık çalışmasında DEHB' nun % 6,5 oranında bulunduğu bildirilmiştir (27). Ancak Türkiye' de DEHB' nun yaygınlığını belirleyen geniş ölçekli alan çalışmaları bulunmamaktadır.

Bozukluk erkeklerde daha sıktır, erkek/kız oranı duruma bağlı olarak (genel toplum ya da klinik gibi) 4:1 ile 9:1 arasında değişmektedir (14). Kızlarda eşlik eden davranış bozuklukları daha az görüldüğünden ve daha fazla oranda dikkat eksikliği alt tipi görüldüğünden erkeklerin kliniğe başvuru oranları kızlardan dokuz kat fazladır (3).

Aile çalışmalarında kontrol olgularıyla karşılaştırıldığında, bu bozukluğun genetik bileşeninin probandların (DEHB yönü ile genetik olarak incelenen bireylerin) ailelerinde görülme sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (28).

DEHB belirtileri sıklıkla ergenlik döneminde de vardır. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocukların çok önemli bir bölümünün ergenlik (%80) ve erişkinlik dönemlerinde (%65) de DEHB tanısı aldığına dair çalışmalar da mevcuttur (20). Belirtilerin sürekliliği ile ilgili belirleyiciler; ailede DEHB öyküsü, psikososyal durum, eşlik eden davranım bozukluğu, duygudurum bozukluğu ve anksiyete bozukluğunun varlığıdır.

Çocukluğunda DEHB tanısı alanlarda, antisosyal kişilik bozukluğu ve alkol-madde kullanım bozuklukları gibi psikiyatrik bozukluklar daha sık görülmektedir. Kapasitenin altında okul başarısı gösterme veya okuldan atılma gibi akademik sorunlara, sık kazaya uğrama veya kazalara neden olma, sık boşanma, erken yaşta gebelik, düşük iş başarısı veya işsizlik gibi sosyal risklere daha fazla maruz kalmaktadırlar(3).



### 2.1.3. ETİYOLOJİ

DEHB, çocuk ve ergen psikiyatrisinin en önemli bozukluklarından biridir. Bu kadar sık karşılaşılan bir bozukluk olmasına karşın nedenlerine ilişkin kesin bir bilgi bulunmamaktadır. Genel kanıya göre, DEHB farklı patolojilerin ortak semptomatolojisidir (29).

Bozukluğun oluşumunda organik ve sosyal nedenler üzerinde durulmuştur. Konu ile ilgili araştırmalar, genetik, beyin görüntüleme, nörokimyasal değişiklikler ve psikososyal nedenleri belirlemeye yönelik olarak sürdürülmektedir. Frajil X Sendromu, fetal alkol sendromu, kurşun zehirlenmesi, tiroit hormon direnci ve çok düşük doğum ağırlıklı çocuklar gibi DEHB belirtilerinin görüldüğü klinik durumlar vardır. Yine de bu olgular DEHB tanısı alan kişilerin çok küçük bir kısmını oluşturmaktadır (30).

Etiyolojisinde en önemli faktör kalıttır. Olguların % 55' inde aile öyküsü vardır. İkiz ve evlat edinme çalışmaları DEHB etiyolojisinde kalıtımın en önemli etken olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Tek yumurta ikizlerinde eş zamanlı hastalanma oranları % 51, çift yumurta ikizlerinde % 33' tür (14, 18). Yapılan kromozom analizleri sonucu, 16p13 bölgesi ve 17p11 bölgesi en riskli bölgeler olarak görülmektedir (31).

#### 2.1.3.1. Etiyolojide Genetik Etmenlerin Rolü:

Genetik araştırmaları ikiz, evlat edinme ve aile araştırmalarına dayanmaktadır. Monozigot ikizlerde dizigotlara göre daha fazla eş hastalanma (konkordans) olması ya da hiperaktif çocukların kardeşlerinde genel topluma göre iki kat fazla risk olması genetik kanıtlar olarak ileri sürülmüştür (32). Yapılan aile çalışmalarında DEHB olan çocukların anne babalarında DEHB olma riskinin 2 ile 8 kat fazla olduğu saptanmıştır (33). Evlat edinilmiş ikizlerle yapılmış çalışmalarda, biyolojik ailede DEHB öyküsünün evlat edinilen aileden daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Etiyolojisinde nörotransmitterlerin metabolizmasında bozukluğa yol açan genler üzerinde durulmakta ve sorumlu olabilecek gen bulma çalışmaları sürmektedir. Bu alanda yapılan moleküler genetik incelemeler sonucu daha önce aynı varyantları çalışılmış sekiz gen tanımlanmıştır. Yedi tanesi DEHB ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (dopamin 4 ve 5 reseptör geni, dopamin transporter gen, dopamin beta hidroksilaz gen, serotonin transporter gen, serotonin 1B reseptör ve sinaptozomal protein 25 gen) (34). Ancak bu alandaki

çalışmaların sonuçları tutarlı değildir. Ailesel geçişin genetik mi yoksa psikososyal mi olduğu henüz tam bir netlik kazanmamıştır. Tek gen defekti bulunmadığı ve geçişin Vanderberg'in 1986'da söylediği gibi poligenik kalıtımla açıklanabileceği öne sürülmüştür (35). Biederman gibi araştırmacılar ise geçişten tek bir genin sorumlu olduğunu iddia etmektedirler (32).

DEHB' nda araştırılan genler şunlardır:

- Tiroit Reseptör Beta Geni
- Dopamin Reseptör Genleri (DAT1)
- Dopamin D2 Tipi Reseptör Geni (DRD2)
- DRD2, DRD3, DRD4 ve DRD5 genleri

Ayrıca, dopamin  $\beta$ -hidroksilaz (DBH), katekol-o-metiltransferaz geni (COMT), androjen reseptör geni, bağışıklık işlevi ve düzenlenmesi genleri (C4B geni null alleli ve B1 alleli ya da DR geni) DEHB etiyojisinde araştırılan diğer genlerdir (36).

### **2.1.3.2. Etiyolojide Nörokimyasal Etmenlerin Rolü:**

DEHB nörobiyolojisi tamamen anlaşılabilmiş değildir. *Single photon emission tomografi* (SPECT) çalışmalarında DEHB bulunan çocukların bazal ganglionlarında bir dopaminerjik sistem bozukluğu olduğu bildirilmiştir (37). Dopamin (DA) ve dopaminden sentezlenen NA' in dikkat, konsantrasyon ve bunlarla ilgili motivasyon, uyanıklık gibi diğer bilişsel işlevlerdeki önemi bilinmektedir. Özellikle DEHB tedavisinde kullanılan uyarıcı ilaçlar, hem dopamin (DA) hem de norepinefrin (NA) sistemini etkilediğinden her iki sistemde bozukluk olabileceği görüşü hâkimdir (30).

Kortikal-striatal-talamik-kortikal bölgeler (DEHB ile ilgili bölgeler) DA konsantrasyonunun yüksek olduğu bölgelerdir. DA seviyesindeki bozulmaların ise hiperaktivite, dikkat sorunu, diskinezi, tikler ve kendine zarar verme davranışını ortaya çıkardığı bilinmektedir (38). DEHB tedavisinde kullanılan bütün ilaçların artmış DA salınımı ve indirekt olarak artmış locus coeruleus noradrenerjik inhibisyonu özelliklerini paylaştıkları yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir (39) NA, bilişsel ve hücrese düzeyde postsinaptik  $\alpha$ 2A reseptörleri üzerinden etki ederek prefrontal korteks işlevlerini iyileştirir. DEHB tedavisinde kullanılan  $\alpha$ 2A agonistleri olası teröpötik etkilerini davranışın prefrontal korteks kontrolünü güçlendirerek yapar (38).

Ayrıca serotonin ve dopamin sistemleri arasındaki etkileşimin hastalığın ortaya çıkmasında rol aldığını ileri süren görüşler de vardır. Hawi ve arkadaşları, DEHB bulunan bireylerde serotonin reseptörlerini içeren HTR(1B) ve HTR(2A) genlerini taradıkları

çalışmalarının sonucunda serotonin sisteminin DEHB' nun ortaya çıkmasında önemli rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir, bu bilgiyi destekleyen başka çalışmalarda bulunmaktadır. DEHB' nun ortaya çıkışında dopamin hidroksilaz ve monoaminoksidaz genlerinin de rolü olabileceğini ileri süren çalışmalar bulunmaktadır (38, 39).

### **2.1.3.3. Nörogörüntüleme Çalışmaları**

Nörogörüntüleme yöntemleri DEHB' nda değerli bilgiler verebilmektedirler ancak tanı koydurucu değildirler. DEHB bulunan çocuklardaki ilk MRG çalışması 50 kız çocuk üzerinde yapılmış ve kaudat ve serebellar vermiş hacmindeki anormallikleri doğrulamıştır (40). Diğer fonksiyonel MRG çalışmaları da sağ inferior prefrontal, anterior singulat ve striatal aktivasyonlarda azalma saptamıştır (41). *Single photon emission computed tomography* (SPECT) kullanılarak yapılan ilk fonksiyonel görüntüleme çalışması, DEHB'li çocuklarda striatal bölgelerde kan akımının azalmış olduğu öne sürülmüştür. Fakat daha sonra bu çalışmaya yeterli sayıda hasta katılmadığı ve SPECT rezolüsyonunun düşük olduğu yönünde eleştiriler gelmiştir (41).

Erişkin ve adolesan DEHB olgularında PET kullanılarak çalışmalar yapılmış ve DEHB' nda global serebral metabolizmanın azaldığı ileri sürülmüştür (42). Daha sonra yapılan çalışmalar bu bulguların DEHB bulunan kızlara özgü bulgular olduğunu ileri sürmüştür. Bununla birlikte yapılan diğer çalışmalarda metilfenidat verilerek frontal bölgede serebral metabolizma ve perfüzyonun arttığını göstermişlerdir (41).

Özetle, DEHB hastalarında gözlenen yapısal beyin anomalilerinin frontal korteks, serebellum ve subkortikal yapılarda düşük volüm ve inhibisyon kontrolü sırasında dorsal anterior singulat korteks volümünde hipofonksiyon olduğu söylenebilir (31).

### **2.1.3.4. Nörofizyolojik Çalışmalar**

Richer ve arkadaşları DEHB tanısı alan 476 çocuğun EEG'lerini inceledikleri çalışmada kontrol grubunda EEG bozukluğunu % 3,5, DEHB grubunda % 6,1 olarak bildirdiler. DEHB'li çocuklarda EEG bozuklukları daha fazladır ancak klinik ile ilişki göstermeyebilir (43). Epileptiform aktivitenin nöronal gelişimi ve fonksiyonu bozarak geçici ya da kalıcı davranışsal, kognitif bozukluğa yol açtığı iddia edilmiştir. DEHB'li çocuklarda rutin EEG uygulaması tartışmalı bir konudur.

### **2.1.3.5. Nöropsikolojik Çalışmalar**

DEHB' nda yürütücü işlevler (*executive function*) olarak adlandırılan inhibisyon kontrolü, dikkatin düzenlenmesi, bir konudan diğerine geçiş yapabilme, çeldiricilere karşı koyabilme ve çalışma belleği ile ilgili fonksiyonlarda bozukluk olduğu gösterilmiştir (44). Özellikle cevap inhibisyonu, vijilans, çalışma belleği ve planlamada bozukluk olduğu bildirilmektedir (45).

### **2.1.3.6. Etiyolojide Perinatal Nedenler**

DEHB etyolojisinde rol oynayan faktörler arasında perinatal stres ve düşük doğum ağırlığı, travmatik beyin hasarı, hamilelikte sigara içimi ve ciddi erken deprivasyon sayılmıştır (46). 'Fetal alkol sendromu' olan ve olmayan DEHB olguları karşılaştırıldığında, alkole maruz kalan grupta hastalığın başlangıç yaşının daha erken olduğu, dikkat eksikliğinin önde olduğu tipin bu grupta daha yaygın olduğu ve eşlik eden gelişimsel, psikiyatrik ve organik sorunların daha sık olduğu bildirilmiştir (47).

Perinatal dönemde gizli ya da açık beyin hasarı, hastalığın ortaya çıkmasında ya da ağırlığını belirlemede rol alıyor olabilir. Silik nörolojik belirtiler, öğrenme bozukluklarının olması, özgün olmayan EEG bozuklukları ve epilepsi gelişme olasılığının normal popülasyondan fazla olması da bu hasarı destekler niteliktedir (48, 49).

### **2.1.3.7. Etiyolojide Nörolojik Hastalıkların Rolü**

DEHB' nun ortaya çıkmasında nörolojik hastalıkların rolü ile ilgili devam eden araştırmalar bulunmaktadır (50). Viral ensefalitler, kafa travmaları, beyin tümörleri ve beyin ameliyatlarından sonra DEHB bulguları ortaya çıkabilmektedir (51). Septik menenjit geçiren hastalarla yapılan kontrolsüz prospektif çalışmada yüksek oranda DEHB geliştiği bildirilmiştir. Bu durum erken merkezi sinir sistemi hasarının DEHB için risk oluşturduğu fikrini desteklemektedir (51).

### **2.1.3.8. Etiyolojide Diyetin ve Çevresel Toksinlerin Rolü**

Diyetin davranış sorunlarının başlaması ya da artmasında rolünün olup olmadığı tartışmalıdır. Hipotezi destekleyen ve desteklemeyen bilgiler vardır. Diyetin davranışları etkilediğini destekleyen çalışmalar şekerin rolü, dondurulmuş ya da yapay gıdalar ve allerjik gıdalara dikkat çekmektedir. Ayrıca anne sütü alım süresinin DEHB oluşumunda rol oynayabileceği düşünülmektedir. Diyet ve bazı vitamin tedavilerinin etkili olabileceğini

bildiren çalışmalar bulunmaktadır (52). Her ne kadar boya maddeleri ve koruyucular gibi gıda katkılarının, şekerlerin ya da kurşunun bu bozukluğa neden olabileceği öne sürülse de, bunlarla ilgili bilimsel kanıtlar yoktur (53).

Doğum öncesi ya da sonrası toksine maruz kalmanın rolü tartışmalıdır. İnsan ve hayvanlarda toksine maruz kalma ya da gebelik sırasında annenin alkol ve sigara kullanmasının DEHB bulgularının ortaya çıkmasında rolü olduğu konusunda çalışmalar sürmektedir (2, 54).

### **2.1.3.9. Etiyolojide Psikososyal Nedenler**

Bozukluğun ortaya çıkışında temel bir etkenden çok, psikososyal etkenlerin hazırlayıcı ve ortaya çıkışını hızlandırıcı etkilerinden söz edilmektedir. Bozukluğu olan çocukların sıklıkla parçalanmış ailelerden geldiği, anne babanın sürekli geçimsizliği, anne babada sürekli bir psikiyatrik bozukluğun varlığı ve tek ya da ilk çocuk olma oranlarının kontrol gruplarından daha fazla olduğu bildirilmektedir. Yetiştirme yurdundaki çocukların dikkat sürelerinin kısa ve aşırı hareketli oldukları gözlenmiş bu durumun uzun süre duygusal yoksunluk ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (2, 48, 54). Olumsuz aile tutumlarının daha ağır DEHB bulgularına yol açtığını belirten çalışmalar bulunmaktadır (55). Sayal ve arkadaşları bebeklik döneminde temel bakım veren kişi ve olgu arasındaki ilişki kalitesinin DEHB' nun şiddeti ve davranım problemlerinin ağırlığı üzerine etkisi olabileceğini bildirmişlerdir (56).

### **2.1.3.10. Etiyolojide Diğer Hastalıkların Rolü**

DEHB nedenleri arasında tiroit hastalıkları dikkat çeken bir alandır. DEHB mevcut bireylerde genetik olarak geçen tiroit hormonlarına genel direnç durumunun daha yüksek sıklıkta olduğunu destekleyen çalışmalar vardır. DEHB ile birlikte tiroit fonksiyon bozukluklarının olduğu olgular, DEHB vakaları içerisinde küçük bir grubu oluşturmaktadır (57). Elia ve arkadaşları (58) DEHB tanısı alan 53 çocuğun tiroit fonksiyonlarını değerlendirmiş ve tiroit hormonuna direnç bulamadıklarını bildirmişlerdir. DEHB bulunan olgularda uyku bozukluklarının daha sık olduğunu bildiren çalışmalar vardır ancak uyku bozukluklarının DEHB gelişiminde rolü tartışmalı bir konudur (59).

#### 2.1.4. DEĞERLENDİRME

DEHB tanısı koymak özgün bir tanısal test aracı olmadığı için kolay değildir. Sıklıkla eşlik eden başka bir bozukluk bulunduğu için tanı koymak daha da karmaşık bir hale gelebilir. DEHB ve diğer davranış sorunlarının tanısının konulması olabildiğince fazla kaynaktan bilgi alınarak ve çeşitli değerlendirmeler sonucunda gerçekleştirilir.

Anne-baba ve çocukla görüşme, anne-baba, öğretmen ve okulun rehberlik birimi, etüt, spor hocası, çocuğu yakından tanıyan akrabalar gibi gerekli görülen diğer kaynaklardan bilgi alınması, anne, baba ve öğretmen tarafından çeşitli test ve ölçeklerin doldurulması DEHB tanısı konulurken uygulanan işlemlerdir (60).

Aile ve öğretmenden alınan bilgiler çocukta davranım bozukluklarının tanımlanmasında genellikle yeterlidir. Bazen iki kaynaktan alınan bilgiler arasında uyumsuzluk olabilir. Bunun nedeni her bilginin elde edildiği, gözlemlerin yapıldığı yerlerin farklı olmasıdır. Ancak bu durum duygulanım ile ilgili sorunlar için genellikle geçerli değildir. Anne ve babadaki psikopatoloji aile tarafından doldurulan davranış raporlarını etkileyip yanıtlanabilir. Aile ve öğretmen raporları eşlik eden davranım bozukluğu ve kültürel farklılıklardan da etkilenebilir (19). Öğretmenden alınan bilgiler tanı ve tedavinin her aşamasında önemlidir. DEHB belirtilerinin klinik özelliklerinin sınıf ve okul ortamında, çocuğun bireysel olarak değerlendirildiği ortamlara oranla çok daha belirginleştiği bilinmektedir (60). Öğretmen skalalarında bildirilen DEHB' nun derecesi ile hastalığın seyri arasında ilişki olduğunu ve eşlik eden bozuklukların belirlenmesinde yardımcı olduğunu bildiren çalışmalar vardır (61).

DEHB tanısında en önemli ilk aşamalar öykü ve fizik muayenedir. Öykü alınırken hastalığın ana belirtileri; dikkat süresi, yaşlıtlarına göre farklı ortamlarda hareketlilik, dürtüsellik, duygulanım ile ilgili farklılıklar (üzüntü, kaygı) ve davranış sorunları ayrıntılı olarak sorgulanır. Okul başarısı sorgulanırken, el yazısı, okuma hızı ve niteliği, ev ödevleri, sınavlar, ders başarısı ve notlar, sınıf geçmekte zorlanıp zorlanmadığı öğrenilir. Sosyal becerilerini anlamak amacıyla arkadaşlık kurma ve sürdürme becerileri, arkadaş grup ve etkinlikleri, hobiler, spor ve diğer etkinlikler sorgulanır.

Ayrıntılı gelişim öyküsü önemlidir. Yürüme, konuşma, tuvalet eğitimi yaşı, dil gelişim aşamaları, regresyon ve ketlenmenin varlığı araştırılır (60). Anne baba ile yapılan ilk görüşmeden sonra çocukla görüşülür. Bu görüşme çocuğun yaşına, beceri düzeyine ve işbirliğine girip girmemesine göre değişiklik gösterir. Çocuğun genel görünümü, gelişimi ve

davranışları gözlemlenir (60). İlk görüşmede çocuk soruları doğru yanıtlamayabilir ya da genel davranış özelliklerini görüşme esnasında sergilemeyebilir. Çünkü pek çok çocuk, ailesi tarafından bir çocuk psikiyatristine getirildiğinin farkındadır (54). Küçük çocuklarla, çocuğun gelişimini, dikkat ve hareketliliğini anlamak için oyunlar oynanabilir. Daha büyük çocuklarda ise algı, dikkat, planlama ve organizasyon yeteneklerini değerlendirmeye yönelik oyunlar seçilir (54, 60). Hastalığın bulgularının belirlendiği bu görüşmelerden sonra ikinci basamak, nedenlere yönelik öykünün tanımlanmasıdır. Gebelik ve doğum öyküsünde fetal aktivite, gebelik döneminde toksine maruz kalma, erken doğum, bebeklik döneminde kolik ya da huzursuzluk belirtilerinin varlığı, beslenme sorunları, geçirilen önemli hastalıklar, kafa travmasının varlığı sorgulanır (19). Aile ile ilgili nedenler araştırılırken ailedeki nörolojik (epilepsi, tik gibi) ve psikiyatrik bozukluklar, alkol-madde kullanım öyküsü, anne, baba ve kardeşlerde eğitim başarısı ve güçlükleri, ailedeki genetik bozukluklar sorgulanır(19, 60).

Öykü tamamlandıktan sonra fizik muayene tanıdaki diğer basamaktır. Fizik ve nörolojik muayene yapılır. Nörolojik muayene sırasında özgün olmayan bulgular olabilir. Bunlar; silik nörolojik bulgular olarak adlandırılır; reflekslerde asimetri, minör koreateotik hareketler, tekrarlayıcı hareketleri hızlı yapamama ve koordinasyonda güçlük şeklindedir. Bu bulgular DEHB tanısı koymada yardımcı değildir (50). Gelişim düzeyi taranırken, çocuğun ilgi duyduğu alanlarda konuşularak dil gelişim düzeyi ve becerisi belirlenir. Anlık ve uzak bellek değerlendirilir. Çizim testleri ile motor beceri test edilir (19).

Öykü ve fizik muayene sonucunda tanıda DEHB düşünülüyorsa yardımcı ölçekler kullanılır. Bunlar anne baba ya da öğretmenlere yönelik hazırlanmış olan soru listeleri şeklindedir. Değerlendirmede son aşama laboratuvar incelemeleridir. EEG özellikle aile ve çocukta nöbet öyküsü varsa ya da öyküde organik temeli vurgulayan ayrıntılar varsa mutlaka yapılmalıdır (2). Beyin görüntülemesi her hastada gerekli değildir. Kafa travması ve eşlik eden nörolojik hastalıkların varlığında kullanılırlar. Anemi varlığını araştırmak için kan sayımı ve gerekirse demir değerleri incelenir. Tiroit fonksiyonlarının rutin değerlendirilmesi bazı araştırmacılar tarafından önerilir (58). DEHB için rutin bir genetik ve metabolik tarama yoktur. Eğer ilaç tedavisi başlanacaksa öncesinde karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilir (14).

### 2.1.5. EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

Bir bozukluk tanısı alan bir hastanın en az bir hatta birden çok diğer bozukluklar için önerilen tanı ölçütlerini karşılıyor olmasına komorbidite (eş hastalanım, eşlik eden bozukluk veya tanı binişmesi) denir. Binişen tanının bilinmesi, asıl bozukluğa neden olan etmenleri belirlemede ve asıl bozukluk ile ilgili durumun netleşmesinde terapiste yardımcı olmakta, tedavi programının seçimini yönlendirmektedir, bozukluğun gidişinin belirlenmesinde ve sınıflandırma çalışmalarında yol gösterici olmaktadır (53).

### 2.1.6. TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

DEHB, çocuğun işlevselliğini birçok alanda etkilemektedir ve tedavisi de kapsamlı olmalıdır. DEHB' na özgü davranışsal, bilişsel, sosyal ve ailesel alanlardaki sorunların çözümü tedavinin ilk hedefidir. İyi bir tedavi; farmakoterapi, psikoterapi ve psikososyal tedavileri kapsamalıdır. Aile terapisi, gevşeme tedavileri, vitamin tedavileri, diyet ve “*biofeedback*” gibi teknikler çeşitli çalışmalarda bildirilmekle birlikte sistematik olarak araştırılmamıştır.

#### 2.1.6.1. Farmakoterapi

DEHB tedavisinde günümüze kadar MSS stimulanları (metilfenidat, dekstroamfetamin, pemolin), trisiklik antidepressanlar, MAO inhibitörleri, klonidin gibi ilaçlar kullanılmıştır (14). Günümüzde DEHB tedavisinde psikostimülanlar; hakkında en çok çalışma yapılmış, en sık kullanılan, en etkili ve ilk seçenek farmakolojik ajandırlar (2, 14, 19).

Uyarıcıların etki mekanizması, katekolamin taşınması ve kısmen de dopamin, noradrenalin taşınmasının artırılması şeklindedir. Katekolamin transferini artırma yolları; dopamin, noradrenalin geri alınımını engellemek, presinaptik dopamin, noradrenalin ve serotonin salınımını artırmak ve mono aminooksidaz enzimini inhibe etmek şeklindedir (18).

DEHB' nun tedavisinde sık olarak kullanılan metilfenidat, semptomimetik ve psikostimülan etki gösteren bir ilaçtır. Özellikle katekolaminlerin geri alımını bloke eder ve bu santral etkisini daha çok dopamin aracılığıyla yapar (62). Yapılan kapsamlı bir çalışmada (MTA-Multimodal Treatment Study of Children with ADHD), ilaç tedavisi, davranışsal terapi ve ikisinin bir arada uygulanması karşılaştırılmıştır. MTA çalışması, yaşları yedi ile dokuz



arasında değişen 579 çocukla stimulan kullanımından on dört ay sonraki sonuçları elde etmiş, ilaç tedavisinin ve kombine tedavinin tek başına davranışçı terapi uygulamaktan daha etkin olduğunu göstermiştir (63).

Uyarıcı ilaçlarla %70- 90 olumlu yanıt bildirilmiştir (14). Uyarıcı ilaç kullanım süresi ortalama 2,5 yıl olarak tahmin edilmektedir (14, 64). Uyarıcıların tümü iştah azalması, baş ağrısı, mide ağrısı, uykusuzluk yapabilir. Önemli psikiyatrik yan etkiler; obsesif kompulsif davranışlar, sosyal geri çekilme, iritabilite ve disforiyi içerir (19, 14).

#### **Stimulanlar:**

Amfetamin: Etkisini daha çok presinaptik dopamin ve noradrenalin terminallerinden katekolamin salınımını arttırarak gösterir (14).

Metilfenidat: Dopamin ve noradrenalin geri alım inhibisyonu yaparak özellikle striatumda sinaptik aralıkta katekolamin miktarını arttırarak etki ederler. Striatal bölge sinaptik dopamin miktarındaki artış striatal-frontal yol aracılığıyla prefrontal kortikal fonksiyonların artmasında rol oynar (65).

Teksaş Eyaleti Sağlık Hizmetleri Departmanı (Teksaş Department of State Health Service, DSHS) tarafından geliştirilen DEHB tedavi algoritmasında birinci seçenek stimulan tedavidir. Sonraki seçenekler sırası ile alternatif stimulan tedavi, atomoksetin, bupropion veya trisiklik antidepresanlar, alternatif tedaviler ve alfa agonistlerdir (66).

#### **2.1.6.2 Davranışsal Tedaviler**

Genellikle ortalama bir-iki saatlik 10–20 seans süren, DEHB hakkında bilgi veren, çocuğun yanlış davranışlarına daha dikkatli yaklaşmayı öğreten, ailelere yönelik eğitim programı uygulanmaktadır (46).

#### **2.1.7. GİDİŞ VE SONLANIM**

Klasik DEHB, uzun sürelidir ve sıklıkla ömür boyu sürebilir. Motor hiperaktivite geç çocukluk veya erken gençlik döneminde iyileşir. Orta şiddette veya şiddetli rezidüel DEHB belirtileri (huzursuzluk, yerinde duramama, kıpırdanma) dışarıyla iyi uyum yapmış bazı erişkinlerde bile devam edebilir. Araştırmaların sonucunda, çocukluklarında DEHB olanların % 80'inin ergenlik dönemlerinde de DEHB belirtilerini göstermeye devam ettikleri;

bu çocukların % 30–65' lik bölümünün ise erişkinlikte de DEHB belirtilerini taşıdıkları belirlenmiştir (60).

DEHB olan çocuklarda ileriki yıllarda başka psikiyatrik bozukluklar, kontrol grubuna göre çok yüksek oranda çıkmaktadır. Örneğin DEHB olan çocukların yaklaşık üçte birlik kısmında ileriki yıllarda, alkol-madde kullanım bozukluğu, antisosyal kişilik özellikleri, depresyon ve anksiyete bozuklukları görülmüştür (14).

## 2.2. ÇÖLYAK HASTALIĞI

### 2.2.1. TANIM VE TARİHÇE

Çölyak hastalığı (Gluten sensitif enteropati, gluten enteopatisi, çölyak sprue, ÇH), genetik olarak yatkın bireylerde, gluten içeren gıdaların alınması ile ortaya çıkan, proksimal ince bağırsağı tutan ve glutene karşı kalıcı intolerans ile karakterize bir enteropatidir (67). Çocukluk çağıının en yaygın malabsorbsiyon nedeni olan bu hastalık, çocukları ve erişkinleri yaşam boyu etkilemektedir.

Bağırsak mukozasındaki hasardan dolayı hastalarda malabsorpsiyon ve buna bağlı olarak büyüme gelişme geriliği, ishal, karın şişliği, yağlı dışkılama gibi klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda klasik olmayan veya gastrointestinal sistem dışı bulgularla giden ÇH' na klasik tablolardan daha sık rastlandığı belirtilmektedir (6). Bu klasik olmayan bulgular arasında boy kısalığı, puberte gecikmesi, tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, aftöz stomatit, serum transaminaz yüksekliği, artrit, alopesi, dental enamel defektleri, gastroözofageal reflü ve konstipasyon gibi yakınmalar görülebilmektedir (6).

Bugün bilinen şekli ile hastalığın klinik bulguları 1887 yılında Samuel Gee tarafından tanımlanmıştır (67). Hastalığın görüldüğü çocuklar üzerinde buğday ve çavdar gibi tahılların zararlı etkisi, Dicke tarafından gözlemlenmiştir (68). Hastalığın nedeninin gluten olduğu, glutensiz diyet ile kript hiperplazisi, villus atrofisi ve artmış intraepitelyal lenfositler gibi karakteristik histopatolojik bulguların düzelmesiyle kanıtlanmıştır. ÇH tanı kriterleri 1969 yılında Avrupa Pediyatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) tarafından belirlenmiş ve 1990 yılında bu kriterler gözden geçirilmiştir (67).

### 2.2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Ülkeler ve ırklar arasında hastalığın görülme sıklığı açısından belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Diyetle gluten bulunmadığı sürece ÇH ortaya çıkmayacağından buğdayın besin öğelerinde önemli oranda yer aldığı Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya gibi ülkelerde ÇH sık görülürken ve Çin ve Japonya' da hemen hiç görülmemektedir (67).

Hastalık, kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir (69, 70). ÇH'nın monozygotik ikizlerde ve birinci derece akrabalar arasında prevalansı 10 kat kadar yüksek olarak bildirilmiştir (69, 70). Tip 1 diyabetes mellitus, tiroit hastalıkları, addison, osteopenik kemik hastalıkları, Down sendromu ve selektif immunglobulin A (IgA) eksikliği gibi kimi hastalıklarda ÇH görülme sıklığı normal popülasyona göre yüksektir (70, 71).

Epidemiyolojik verilerde, anti gliadin antikor (AGA) ve doku transglutaminaz antikor (anti-tTG) gibi hassas ve nispeten ucuz serolojik testlerin bulunması ile 20. yüzyılın sonunda önemli değişiklikler olmuştur (67). Avrupa’ da, ÇH 1980’ li yıllara değin prevalansı 1/1000 - 6500 arasında değişen nadir bir hastalık olarak değerlendirilmekteyken (72), günümüzde Avrupa ülkelerinde ve Amerika Birleşik Devletleri’nde ÇH prevalansının 1/100- 150 arasında olduğu saptanmıştır (73).

Ülkemizde sağlıklı çocuklarda ÇH prevalansını araştıran tek çalışma Erzurum merkezinde, 6-17 yaş aralığındaki okul çağı çocuklarında yapılmıştır. Çalışmada, ÇH prevalansı serolojik olarak 1/115 olarak bulunmuş, yapılan endoskopi ve biyopsiler neticesinde biyopsi ile kanıtlanmış ÇH prevalansı 1/158 olarak saptanmıştır (74).

### 2.2.3. PATOGENEZ

Patogeneizde üç önemli faktör rol oynamaktadır: çevresel faktörler, genetik yatkınlık ve immünolojik etmenler.

**Çevresel Faktörler:** Çölyak hastalığındaki mukozal enflamasyon ve hasara besinlerle alınan buğday, arpa, çavdar ve yulaftaki prolamin içeriği neden olmaktadır (75). Buğday gluteni, gliadin ve glutamin polipeptid karışımı içerir (75). İnce bağırsak mukozasında gliadin peptidleri ile doku uygunluk antijenlerinin (major histokompatibilite kompleksi, MHC, human leukocyte antigens, HLA) birleşmesi, klinik bulguları oluşturan immünolojik zincirin tetiğini çekmektedir (76).

Çölyak hastalığına neden olan çevresel faktörler içinde, diyetle bulunan glutenin yanısıra virüsler, gebelik ve stres yer almaktadır. Alfa gliadine benzeyen aminoasit dizilimine sahip olan adenovirüs tip 12 (77), ve enterovirüs enfeksiyonlarının hastalığın ortaya çıkmasında tetikleyici faktörler olabilecekleri düşünülmektedir (75).

**Genetik Yatkınlık:** Genetik yatkınlık, patogeneizde rol oynayan önemli bir etmendir (67). ÇH olgularının birinci derece akrabaları, ÇH açısından genel popülasyona göre artmış sıklığa sahiptir. Bu sıklık, farklı çalışmalarda değişmekle birlikte, %8-12’dir (78, 79). HLA benzer kardeşlerin %30–50, tek yumurta ikizlerinin ise %70–100 oranında bu hastalığa yakalanma riski taşıdığı ortaya konulmuştur (80).

Çölyak hastalığının HLA sınıf II allelleri ile birlikteliği bilinmektedir (75). Çölyak hastalığının, yapılan çalışmalarda, HLA sınıf II D bölgesi ile, özellikle HLA DR3, -DR7 ve

DQ2 ile yakın ilişkili olduğu, genetik analiz çalışmaları “*restriction fragment length polymorphism*” ile de özellikle DQA1\*0501 ve DQB1\*0201 genleri tarafından kodlanan HLA DQ heterodimerlerinin ÇH ile oldukça anlamlı ilişkili olduğu belirtilmiştir (81, 82, 83, 84, 85). Ülkemizde Tüysüz ve ark.’nin (82) yaptıkları çalışmada da HLA-DQA1\*05 – DQB1\*02 sıklığı %83,6 olarak bildirilmiştir.

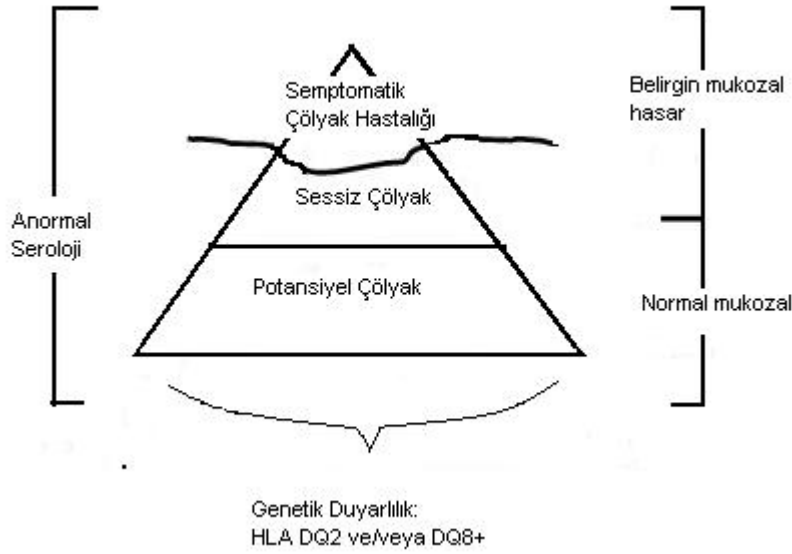
**İmmünolojik Etmenler:** Çölyak hastalığında sindirilmemiş gluten peptitleri tetiği çeken faktördür. Proteolize dirençli olan bu yapı doku transglutaminaz (tTG) için iyi bir substrattır (86). Submukozada yer alan tTG- 2 enzimi gliadin peptitlerini deamide ederek glutaminin glutamik aside dönüşümünü sağlar ve antijen sunan hücrelerce (antijen presenting cells, APCs) alınarak uygun HLA moleküllerine bağlanırlar. Hücrel immünite tarafından yabancı olarak tanınan epitoplara karşı immünolojik cevap gelişir. Bu epitoplar ve tTG kompleksi HLA-DQ2/DQ8 molekülleri yoluyla T hücrelerine sunulur ve sonuçta güçlü bir CD4+T hücre cevabı oluşturur. T hücreleri bu kompleks proteini T hücre reseptörleri (TCR) ile tanır ve aktive olan CD4+T hücreleri de sitokinler salgılayarak, epitel hasarına yol açan sitotoksik intraepitelyal lenfositlerin ve stromal hücrelerden köken alan matriks metalloproteinlerinin aktive olmasına neden olurlar. Ayrıca otoreaktif B hücreleri plazma hücrelerine farklılaşarak otoantikorların salgılanmasına neden olur. Bunlar tTG’ a ve gliadine karşı oluşan IgA yapısındaki antikorlardır (76, 87, 88, 89, 90).

#### **2.2.4. ÇÖLYAK HASTALIĞINDA KLİNİK BULGULAR**

Çölyak hastalığı çok farklı semptomlarla seyredabilen zengin bir klinik tablo gösterir (6). Bu tabloda;

- Klasik (gastrointestinal) semptomlar
- Nonklasik (ekstraintestinal) semptomlar
- Birlikte görüldüğü otoimmün olan ve olmayan tablolar
- Birlikte görüldüğü genetik sendromlar
- Sessiz (silent) çölyak hastalığı
- Potansiyel çölyak hastalığı tanımlanmıştır

Çölyak hastalarının büyük kısmının bağırsak dışı bulgularla veya sessiz seyreden hastalar olması nedeni ile çölyak hastalığı bir buzdağına benzetilmiştir (6). (Şekil 1)



Şekil 2.1. Çölyak hastalığının buzdağı

### 1. Klasik semptomlarla giden çölyak hastalığı

Klasik semptomlarla giden çölyak hastalığı, daha çok sütçocuklarında ve küçük çocuklarda tipik olarak büyüme geriliği, kronik ishal veya cıvık dışkılama, kusma, karın şişliği, kas zayıflığı, hipotoni ve iştahsızlık gibi gastrointestinal bulgularla ve malabsorbsiyonla karakterizedir (6). Yaşamın 6–24' üncü aylarında, diyetle gluten alımı başladıktan haftalar veya aylar sonra büyüme hızı ve kilo alımı yavaşlar, zamanla kilo kaybı belirginleşir.

### 2. Klasik olmayan çölyak hastalığı

Son yıllarda klasik olmayan veya gastrointestinal sistem dışı bulgularla giden çölyak hastalığına klasik tablolara nazaran daha sık rastlandığı bazı yayınlarda belirtilmektedir. Bu tablo genellikle 5-7 yaştan sonra ortaya çıkmaktadır (6). Bu çocuklarda boy kısalığı, pubertal gecikme, dental enamel defektleri, serum transaminaz değerlerinde yükseklik, demir eksikliği anemisi, tekrarlayan karın ağrısı, bulantı, kusma, şişkinlik, gastroözofageal reflü ve konstipasyon gibi atipik intestinal yakınmalar da görülebilmektedir (91, 92).

Gastrointestinal yakınmaları olmayan kısa boylu çocukların % 8-10' unda çölyak hastalığı saptanmaktadır (6). Diabetes mellitus ve tiroit hormon bozuklukları otoimmünite nedeni ile çölyak hastalarında sıklıkla görülmektedir (93).

Kadınlarda geç menarş, erken menapoz, ikincil amenore, sebebi bilinmeyen infertilite ve düşükler, preterm doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi olma daha sıktır (94). Erkeklerde ise puberte ve ikincil cinsiyet karakterlerin gelişmesinde gecikme ve %25 hastada tespit edilen hipoprolaktinemi nedeni ile impotans ve libido kaybı görülmektedir (95).

İskelet sistemine ait çölyak hastalığının atipik bulguları arasında kemik ağrısı, diş minesinde bozukluk, kemik mineral dansitesinde önemli bir azalma osteoporoz, kemik deformiteleri ve kırıkları bulunmaktadır (96, 97).

Çölyak hastalığında asemptomatik transaminaz yüksekliğinden ağır karaciğer yetmezliğine uzanan geniş bir yelpazede karaciğer patolojileri karşımıza çıkmaktadır. Hafiften ağır dereceye kadar değişen serum transaminaz yüksekliği çölyak hastalarında %15-50 oranında görülmektedir (98). Açıklanamayan transaminaz yüksekliği olan hastaların %10'nunda çölyak hastalığı tespit edilmektedir ve bir yıllık glutensiz diyetle normale dönebilmektedir (6, 98, 99).

Çölyak hastalığı anemi başta olmak üzere lökopeni, trombositopeni, vitamin K eksikliğine bağlı kanamalar gibi çeşitli hematolojik sistem patolojilerine neden olabilmektedir. Anemi, emilim bozukluğuna bağlı gelişen demir, folat, B<sub>12</sub> eksikliği veya kronik kanamalar sonucunda gelişebilmektedir (100, 101).

Dermatitis herpetiformis başta olmak üzere ÇH seyrinde çeşitli dermatolojik patolojiler görülebilmektedir. Çölyak hastalığında tekrarlayan aftöz stomatit prevalansı çeşitli çalışmalarda % 0-40 arasındadır (102, 103). Alopesi areata, psöriazis ve vaskülit diğer nadir dermatolojik bulgulardır (104).

Çölyak hastalığının lenfoma ile birlikteliği, 1989 yılında 43 çölyak hastalıklı vakada lenfoma tespit edilmesi ile gösterilmiştir (105). Çölyak hastalarında non-Hodgkin lenfoma riski 70 kat, diğer tüm kanserler iki kat artmış olarak tespit edilmiştir (105, 106). Kötü seyirli T hücreli lenfoma çölyak hastalarında daha sıktır ve "enteropatiye eşlik eden intestinal T hücreli lenfoma" olarak adlandırılır (107).

### **Çölyak Hastalığında Nörolojik ve Psikiyatrik Bulgular:**

Nörolojik sisteme ait komplikasyonlar çölyak hastalarının %6-10'unda görülmektedir (108). Hastalığın başlangıcı ile tanı alma ve tedavi başlama aralığı uzun ise nörolojik

bozuklukların gelişme olasılığı artmaktadır (7). Çölyak hastalığı seyrinde serebellar ataksi, epilepsi ve periferik nöropati başta olmak üzere miyelopati, miyopati, demans, algı bozuklukları, dikkat eksikliği ve psikiyatrik bozukluklar bildirilmiştir (7, 109).

Çölyak hastalığında nörolojik bozuklukların patofizyolojisi açık değildir ve glutensiz diyetle olan cevap hususu tartışmalıdır (110). Nörolojik disfonksiyonun nedeni olarak vitamin B<sub>12</sub>, E, D, folat ve pridoksin eksikliği veya nöral antijenlere karşı gelişen otoantikolar suçlanmıştır (108, 110). Nörolojik bozuklukları olan çölyak hastalarında antinöronal ve anti-gangliozid antikoların gösterilmesi, glutensiz diyetin erken başlanması ile bazı olgularda antikor kaybı ile birlikte klinik iyileşmenin tanımlanması otoimmünitenin rolünü desteklemektedir (7).

Çölyak hastalığı ile nörolojik hastalıklar arasındaki ilişki iyi bilinmesine karşın çölyak hastalarının psikolojik ve/veya psikiyatrik sorunları hakkında yeterince çalışma mevcut değildir. Tedavi olmamış çölyak hastalarında psikiyatrik hastalık oranının % 21 gibi yüksek oranda olduğu bildirilmiştir (111). Çölyak hastalığında en sık görülen psikiyatrik bozukluklar depresyon, anksiyete nörozu, kişilik bozuklukları, şizofreni ve otizmdir.

Çölyak hastalığında görülen nörolojik semptomların immünolojik mekanizma kaynaklı olduğu ileri sürülmüştür ancak bu hipotezin psikiyatrik bulgular için de geçerli olup olmadığı netlik kazanmamıştır (109). Çölyak hastalığındaki mental ve davranışsal bozuklukların oluşum mekanizmasına yönelik azalmış triptofan alımı ve santral serotonerjik fonksiyonlarda bozulma da suçlanmıştır (111, 112). Hallert ve Sedvall yaptıkları çalışmada, beyin omurilik sıvısında (BOS) major monoamin metabolitlerinin düzeyinin erişkin çölyak hastalarında bir yıllık glutensiz diyet ile anlamlı arttığını, BOS triptofan seviyesinde ise anlamlı olmayan % 10 artış görüldüğünü bildirmişlerdir (113). Ayrıca çölyak hastalığında majör depresif bozukluk ve panik bozukluk gelişiminde subklinik tiroit hastalığının önemli rolü olduğu bildirilmiştir (114).

Zelnik ve ark. yaptıkları çalışmada çölyak hastalığı seyrinde görülen bozukluklar arasında kronik baş ağrısı, gelişimsel gerilik, hipotoni, öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) bulunduğunu bildirmişlerdir (9). Çölyak hastalığında öğrenme ve dikkatin etkilendiği sürecin nutrisyonel, immünolojik ve enflamatuvar etmenlerin kümülatif bileşiminin sonucu mu indirekt etmenlerin ve kronik hastalığın bir nonspesifik sonucu mu olduğu sorusu cevap bulamamıştır (9).



## **Çölyak Hastalığına Eşlik Eden Tablolar**

Çölyak hastalığı ve otoimmün hastalıklar birlikteliği sık görülmektedir ve bu birliktelik günümüzde ilgi çeken araştırma konularındandır (6). Bu birlikteliği açıklamaya yönelik olarak iki ana teori öne sürülmüştür (6). Teorilerden ilki; her iki hastalığa predispozisyon yaratan genlerde “linkage disequilibrium” olarak tanımlanan özel bir ilişki olması ve yüksek riskli DQ-2 genotipini paylaşmaları, diğeri ise glutene bağlı otoimmün reaksiyonların çölyak hastalığında ilk beliren otoantijen olan doku transglutaminazı tarafından tetiklenmesidir (6). Ancak çölyak hastalığının erken tedavisinin otoimmün komplikasyonların engellenmesindeki rolü henüz açıklığa kavuşmamıştır. Bazı yazarlar önceden yüksek oranda saptanan organ spesifik antikorların glutensiz diyetle azaldığını öne sürmektedirler (6).

## **4. Çölyak Hastalığına Eşlik Eden Genetik Hastalıklar**

Çölyak hastalığı ile bir arada görülebilen birçok genetik sendromdan en fazla bilinen ve araştırılanı Down sendromudur. Down sendromunda çölyak hastalığı sıklığı % 3,2- 10,3 arasındadır (6). Turner sendromunda ise özellikle hastaya büyüme hormonu tedavisi planlanmakta ise ÇH açısından tarama önerilmektedir. Turner ve Williams sendromunda da ÇH ile birlikte görülme oranı yaklaşık %5-10'dur (92).

ÇH ve selektif (s) IgA eksikliği arasında önemli bir ilişki saptanmıştır. Çölyaklı bireylerin %2-10' unda sIgA eksikliği, sIgA eksikliği olanların %1,7-7,7'sinde ÇH bulunmaktadır. Bu yüksek birliktelik nedeni ile ÇH taramaları sırasında yanlış negatif sonuçların tespiti için serum IgA düzeyleri kontrol edilmelidir (91, 92).

## **5. Sessiz (silent) Çölyak Hastalığı**

Sessiz çölyak, (genellikle tarama çalışmalarında) antikor pozitifliği saptanan, asemptomatik olduğu halde ince bağırsak mukoza değişiklikleri gösteren ve glutensiz diyet ile normale dönen hasta grubunu tanımlar. Özellikle birinci derece akrabalarında çölyak hastalığı bulunan ve çölyakla birlikte görülebilen hastalığı olan bireyler risk grubunda kabul edilmektedir. Ancak çölyak tanısı aldıktan sonra yapılan ayrıntılı incelemelerde sessiz çölyaklı bireylerin çoğunda hafif hastalık bulgularının ve psikiyatrik değişikliklerinde olduğu bildirilmiştir (6).

## **6. Potansiyel Çölyak Hastalığı**

Anti-endomysium ve/veya anti-doku transglutaminaz antikorları pozitif olan, DQ-2 veya DQ8 genotipine sahip, ince bağırsak biyopsisinde normal veya minimal mukozal

değişiklikler (intraepitelial lenfosit artışı) bulunan kişiler bu gruptadır. Daha önceleri 'latent çölyak' olarak adlandırılan bu tablo son yıllarda potansiyel çölyak olarak tanımlamaya başlanmıştır (91,115). Bu gruptaki bireyler daha sonraki yıllarda tipik çölyak enteropatisi gelişimi riskine sahiptirler ve izlenmeleri gerekmektedir (6)

### 2.2.5. ÇÖLYAK HASTALIĞINDA TANI

Ömür boyu sürecek glutensiz diyet gerektirmesi sebebiyle konulacak çölyak hastalığı tanısının kesin ve doğru olması hastanın yaşam kalitesi ve sağlığı için çok önemlidir. Tanıda endoskopik değerlendirme ve ince bağırsak biyopsisi altın standarttır (73).

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu (ESPGHAN) ilk olarak 1969'da çölyak hastalığı için tanı kriterleri belirlemiş, 1989 yılına gelindiğinde bu kriterler yeniden düzenlenmiştir (116) (Tablo 2.2). Şüpheli klinik ve/veya serolojik bulgusu olan hastalardan alınan ince bağırsak biyopsisinin çölyak hastalığı ile uyumlu histopatolojik bulgular göstermesi ve glutensiz diyet ile bulguların tamamen düzelmesi çölyak hastalığı tanısı için yeterlidir. Yeniden düzenlenen kriterler ile, iki yaşından büyük ve tedavi sonrası tam iyileşme gösteren hastaların diyetine glutenin tekrar sokulması ile bağırsak mukozasındaki bozulmanın tekrar gösterilmesi kriteri çıkarılmıştır.

**Tablo 2.2.** Çölyak hastalığı tanısında ESPGHAN düzeltilmiş kriterleri (116).

- 
1. Çölyak hastalığını düşündüren öykü ve klinik bulgular
  2. Çölyak hastalığını düşündüren serolojik sonuçlar
  3. Çölyak hastalığı ile uyumlu histolojik anomaliler,
  4. Glutensiz diyet sonrası kesin klinik ve serolojik düzelme
  5. Olguların iki yaşından büyük olması
  6. Çölyak hastalığı ile benzerlik gösteren diğer durumların ayırt edilmesi
- 

### Çölyak Hastalığı Tanısında Serolojik Değerlendirme

Klasik ÇH tablosu ile seyreden vakaların tanısı nisbeten kolaydır (117). Çölyak hastalarının büyük çoğunluğunu oluşturan hafif klinik işaretleri olan veya semptomsuz

vakaların saptanmasında ve klasik histolojik bulguların oluşmadığı erken evredeki olguların tanılarının desteklenmesinde serolojik göstergeler kullanılmaktadır (118). Ayrıca hastaların diyet takipleri, riskli grupların ve çölyak hastalarının aile bireylerinin taranması alanlarında da serolojik testlerden yararlanılmaktadır (118).Çölyak hastalığı tanısında kullanılan antikorların duyarlılık ve özgüllükleri birbirinden farklılık göstermektedir (Tablo 2.3).

**Antiretikülin antikor (ARA):** Bağırsak bağ dokusundaki retiküline karşı oluşan ARA, duyarlılığı düşük olduğundan ve daha duyarlı olup benzer özgüllükte olan EMA ve tTG antikorlarının kullanıma girmesi ile günümüzde tercih edilmemektedir.

**Antigliadin antikor (AGA):** Gliadinler gluten molekülünün alkolde çözünebilir fraksiyonudur. Gliadinler duyarlı kişilerde bağırsak mukozasında kuvvetli humoral yanıtı neden olup, gliadinlere karşı oluşan IgG ve IgA yapısındaki anti-gliadin antikorlar oluşmasını sağlayabilmektedirler. AGA uzun yıllar ÇH tanısında kullanılmıştır ancak günümüzde düşük özgüllüğü ve tanıda daha duyarlı ve özgül testlerin kullanıma girmesi sebepleri ile ÇH tanı ve taramasında AGA tercih edilmemektedir. Klinik uygulamalarda AGA' ların, tanı almış hastaların glutensiz diyet alırken izlemleri sırasında kullanılması önerilmektedir (119).

**Tablo 2.3.** Çölyak hastalığı tanı ve izleminde kullanılan serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllük değerleri

Serolojik Test	Duyarlılık %	Özgüllük %
Antigliadin IgA (AGA)	75- 90	82- 95
Antigliadin IgG (AGA)	69- 85	73- 90
Antiendomisyum IgA (EMA)	85- 98	~100
Antiretikülin IgA(ARA)	41- 100	95- 100
Doku transglutaminaz IgA (tTG)	95- 98	95- 99

**Antiendomisyum antikor (EMA):** Endomisyum, insan kollajen matriksinde bulunan bir bağ dokusu proteindir (118). Çölyak hastalığında bu proteinlere karşı gelişmiş otoantikörler (anti-endomisyal antikor, EMA) saptanmıştır. ÇH tanı ve taramasında EMA tetkiki, duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek testlerden biridir (118). EMA testinin çeşitli dezavantajları da bulunmaktadır. EMA değerlendirmesi kalitatif bir yöntemdir ve eğitilmiş, tecrübeli kullanıcı gerektirir. Kullanımdaki serolojik testler arasında en pahalı olanıdır ve işlem süreci uzundur (118). Ayrıca EMA testinin gerek duyarlılık gerekse özgüllüğünün iki yaş altındaki bebek ve çocuklarda düşük olduğu bildirilmektedir (120).

**Doku Transglutaminaz Antikor (tTG):** Doku transglutaminaz enzimi, proteinlerden bir glutamin molekülünü kopararak başka bir proteinin ucu ile bağ kurulmasında görev alır. Böylece özellikle mekanik strese maruz kalan dokularda hücre dışı matriks stabilizasyonu sağlanır (118). Duyarlı bireylerde gliadinlerin veya gliadinlerin antijenik peptidlerinin tTG' ye bağlanması ile otoantikör üretimi tetiklenmektedir (118). ÇH için taşıdığı yüksek duyarlılık ve özgüllüğü, nisbeten düşük maliyeti, uygulama kolaylığı ve güvenilirliği nedenleri ile ÇH'nin ilk değerlendirmesi için tTG IgA tetkiki önerilmektedir (118).

**IgA değerlendirmesi:** Bağırsak dokusunda lokal olarak sentezlenen IgA tipi antikor düzeylerinin serum düzeyleri ile çok yakın değerlerde olduğu gösterilmiştir (121). Buradan hareketle ÇH tanı ve taramasında IgA tipinde serolojik göstergelerin daha duyarlı olduğu düşünülmektedir. Çölyak hastalığında selektif IgA eksikliğinin de normal popülasyona nazaran yüksek olduğu bilinmektedir. IgA eksikliği olan bireylerde yalancı negatif serolojik sonuçlar elde edilebilmektedir. Ancak, Catassi ve ark. (122) uyguladıkları ÇH taramasında bir IgA eksikliği olan hastayı hatalı taramamak adına 8500 hastaya ek test olarak IgA düzeyi bakıldığını bildirmişlerdir. Dolayısı ile rutin toplum taramalarında IgA'nın testlere eklenmesi gerekli bulunmamış, klinik olarak ÇH düşündürülen olgularda özellikle negatif serolojik sonuçların değerlendirilmesinde serum IgA kontrolü önerilmektedir (118).

### **Çölyak Hastalığı Tanısında İnce Bağırsak Biyopsisi**

Günümüz uzlaşısına göre tüm ÇH şüpheli vakalara tanı ince bağırsak biyopsisi ile konulmalı ve kesinleştirilmelidir. ÇH tanısı bireyin yaşam tarzını önemli ölçüde değiştireceğinden hiçbir koşul altında tanıya biyopsi ilkesi çiğnenmemelidir (123).

Çölyak hastalığı açısından, ince bağırsak biyopsi materyali değerlendirmesinde kullanılan Marsh histopatolojik sınıflaması, özellikle şüpheli ve sinsi vakalarda araştırmacıya oldukça yardımcı olmaktadır (124). Marsh sınıflamasında dört kategori belirlenmiştir: preinfiltratif (tip 0); infiltratif (tip 1); infiltratif, hiperplastik (tip 2); flat destrüktif (tip 3); atrofik, hipoplastik (tip 4). Son zamanlarda Marsh ve Oberhuber tarafından uygulamada kolaylık sağlanması açısından sınıflandırma gözden geçirilmiş ve lezyon beş gruba kategorize edilmiştir (125, 126, 127, 128, 129). Ana hatları aşağıda özetlenmiş olan bu sınıflandırma bugün yaygın olarak kullanılmaktadır.

**Marsh-Oberhuber Tip 0:** Histolojik olarak normal bağırsak mukozası izlenir. Villüs yapılarında bozulma, villüslarda kısalma veya kript hiperplazisi yoktur. Epitelyumda birkaç (100 epitel hücresi için 30'dan az) lenfosit vardır. Bu hastalar serolojik olarak tespit edilebilir, fakat klinik belirti yoktur (125, 126, 130).

**Marsh-Oberhuber Tip 1:** Normal bağırsak yapısına sahiptir, ancak 100 epitel hücresi başına 30'dan fazla intraepitelyal lenfosit içerir. Klinik bulgular nadiren gözlenir. Bu bulgular nonspesifiktir; klinik bulgular, aile öyküsü ve serolojik bulgular yoksa tanı koydurucu değildir (126, 131, 132)

**Marsh-Oberhuber Tip 2:** Bu ara lezyonlarda normal villüs yapısı vardır, fakat kript hiperplazisi gözlenir. İntraepitelyal lenfosit sayısı her 100 epitel hücresi için >30' dur. 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 görünebilir (133).

**Marsh-Oberhuber Tip 3:** Tip 3 lezyonlar, artmış intraepitelyal lenfosit sayısı, kript hiperplazisi ve villus atrofisi ile karakterizedir. Villüs atrofisi açısından parsiyel (3a), subtotal (3b) ve total (3c) olarak gruplandırılmıştır (125, 126, 129, 134)

**Marsh-Oberhuber Tip 4:** Villüs kaybı vardır, fakat kript yüksekliği ve intraepitelyal lenfosit sayısı (İEL) normaldir. Bunların geri dönüşümsüz olduğu ve malnutrisyon sonucu veya intraepitelyal lenfosit hemostazı sonucu olduğu düşünülmektedir. (125, 126, 127, 129, 135).

## **Ayırıcı Tanı**

Biyopsi materyalindeki lezyonlar yapısal, sitolojik ve ultrastrüktürel özelliklerine göre tariflenebilir. Bu durum kombine histopatolojik görünümleri meydana getirir. Ancak bu özellikler nonspesifiktir ve incebağırsağı etkileyen diğer durumlarda da izlenir (133). ÇH için destekleyici birkaç özellik bulunmaktadır; artmış İEL sayısı, kript hiperplazisi ve villöz kısalma (125, 126, 127, 136, 137, 138).

## **Çölyak Hastalığı Tanısında Doku Grubu Tayini**

Uygun serolojik testleri takiben altıncı kromozom üzerinde bulunan HLA-B8, HLA-DQ2 ve DQ8 gibi HLA allelerine bakılır. Bu haplotiplerin bulunduğu ince bağırsak mukozasında  $\alpha$ -gliadinden türeyen peptitler ile HLA sınıf II moleküllerinin birleşmesi, çölyak hastalığı bulgularını oluşturacak immünolojik mekanizma için tetik çekmektedir. Perez ve ark. negatif prediktif değeri % 99 olacak şekilde, HLA-DQA1\*05-DQB1\*02 heterodimerini ÇH vakalarının % 97' sinde saptamışlardır (83). Ülkemizde Tüysüz ve ark. yaptıkları çalışmada ise HLA-DQA1\*05-DQB1\*02 sıklığı % 83,6 olarak bildirilmiştir (82). Özellikle çölyak hastalarının birinci derece akrabaları ve tarama ile tespit edilmiş olgularda doku grubu çalışılması faydalı olabilir.

## **2.2.6. ÇÖLYAK HASTALIĞINDA TAKİP VE TEDAVİ**

Çölyak hastalarına tedavinin temeli olarak ömür boyu sürecek sıkı glutensiz diyet önerilmektedir (73). Hastalara ve ailelerine, hastanın diyetinde buğday, arpa ve çavdardan kesin bir şekilde kaçınılması konusunda gerekli eğitim ve gluten içeren ve içermeyen gıdaların ayrıntılı listesi verilmelidir. Çölyak hastalarının eğitiminde, tükettikleri besinlerin etiketlerini okuyarak içeriklerini öğrenmeleri ve bunu hayat tarzı haline getirmeleri, glutensiz besin hazırlama teknikleri yer almalıdır.

Çölyak hastalığının, ince bağırsaklarda oluşturduğu hasar bazı vitamin ve minerallerin emilimini olumsuz yönde etkileyerek beslenme bozukluklarına yol açabilir. Özellikle yeni tanı almış ve hızlı büyüme dönemindeki çölyak hastalarına vitamin ve mineral desteğinin gerekli olduğu bilinmektedir. Ayrıca bağırsak mukozasındaki hasarlanma nedeni ile ikincil dissakkaridaz eksikliğine bağlı geçici laktöz intoleransı oluşacağından klinik bulgusu

olanlarda bir süre süt ve süt ürünleri kısıtlanmalı ve tedavinin ilerleyen aşamalarında kontrollü olarak diyete eklenmelidir.

Tedavi takibinde en etkili yöntemin ne olduğu konusunda yeterli kanıt olmamakla beraber, glutensiz diyetin başlangıcından altı ay sonra serum doku transglutaminaz (tTG) antikor seviyelerinin kontrolü önerilmektedir. Buna göre, antikor titrelerinde düşüşün tedaviye uyumun ve iyileşmenin dolaylı göstergesi olarak kabul edilebileceği belirtilmektedir (119).

Nadir olguda gelişen glutensiz diyete yanıtızlıkta öncelikle diyete uyum sorgulanmalıdır. Diyete iyi uyuma rağmen bulgularda kötüleşme, çölyak krizi ve dirençli spru gibi durumlarda kısa süreli kortikosteroid veya immünsüpresif (azatiyopürin veya siklosporin gibi) tedaviler verilebilir. Yanıt alınmadığı durumlarda total parenteral beslenme uygulanır (117, 139, 140).

### **2.2.7. PROGNOZ**

Çölyak hastalığının prognozu teşhis zamanı ve tedaviye uyum ile ilgilidir. Erken tanı konulan, diyete uyumlu çölyak hastalarında daha olumlu sonuçlar beklenir, tanısı geciken hastalarda osteopenik kemik hastalığı ve nöropati gibi geri dönüşümsüz patolojik değişiklikler meydana gelebilmektedir (117).

### **2.2.8. KORUNMA**

Anne sütünde immün sistemi destekleyen birçok biyoaktif faktör bulunmaktadır. Bu faktörler birbirleriyle etkileşerek ve mukoza yüzeylerine adapte olarak özellikle gastrointestinal mukozayı koruyup sağlamlaştırırlar. Anne sütünün glutenli besinlerin alınmadan önce kesilmesinin, yüksek miktarda gluten tüketiminin ve inek sütü veya gluten içeren besinlerin erken verilmesinin ÇH gelişiminde risk faktörleri oldukları öne sürülmüştür (141). Genetik yatkın çocuklarda sadece üç aydan erken gluten alınmasının değil, yedi aydan sonra glutenin ilk kez alınmasının da ÇH riskini artırdığı bildirilmektedir (142, 143). Olasılıkla zamanlamanın kritik özelliği; gluten içeren besinlerin ilk kez anne sütü alma döneminde alınması ile ÇH riskinin azalıyor olmasıdır. Bu nedenle ilk olarak 4-6 ay arasında ve sonrasında da anne sütü alırken glutenin verilmesi önerilmektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Haziran 2009-Kasım 2010 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı ve Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanısı ile takip edilen ve yaş grubu 5-15 yaş arasında değişen 362 çocuk hasta alındı. Kontrol grubu olarak Genel pediatri polikliniğine başvuran akut hastalıklı, nutrisyonel sorunu olmayan benzer yaş grubundan 390 çocuk çalışmaya alındı.

#### 3.1. OLGU ÖZELLİKLERİ

- I. DEHB Grubu:** Çalışmaya alınmadan önce gluten içeren gıdaları tüketmeye başlamış ve DSM-IV tanı kriterlerine göre (14,15) dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanısı almış 362 kişilik grup
- II. Kontrol Grubu:** Akut hastalıklı çocuklardan oluşan 390 kişilik grup.

Çalışmaya alınan DEHB grubunun, cinsiyetleri, yaşları, DEHB ile ilişkili şikayet ve hikayeleri 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. DEHB 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. BGA verileri tablo 3.1.' de sunulan şekilde sınıflandırıldı. Sınıflandırmaya göre malnutrisyonlu çocuklar hafif,



orta ve ağır malnutrisyon şeklinde üç gruba fazla kilolu çocuklar ise fazla kilolu ve şişman şeklinde iki gruba ayırdı (Tablo 3.2).

DEHB ve kontrol grubundaki hastaların boy ve ağırlık SSS'leri  $SSS < -2$ ,  $-2 \leq SSS \leq 2$  ve  $SSS > 2$  olmak üzere 3 gruba ayrılarak incelendi. Deri kıvrım kalınlığı ölçümü için Harpenden marka kaliper kullanıldı. Altı yaşından büyük çocukların deri kıvrım kalınlığı persentil değerleri, Öztürk ve arkadaşlarının oluşturdukları persentil eğrisi referans alınarak hesaplandı (144). Altı yaşından küçük çocuklar için ise ülkemizde benzer bir persentil eğrisi oluşturacak çalışma olmadığından, Tanner ve Whitehouse'ın oluşturdukları persentil eğrisi referans alındı (145). DEHB ve kontrol grubundaki hastaların triseps ve skapula altı deri kıvrım kalınlığı ölçümü bu 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. Çalışmaya alınan DEHB ve kontrol gruplarının ayrıntılı değerlendirme formları ek-1' dir.

**Tablo 3.1.** BGA açısından beslenme durumunun değerlendirilmesi (146).

Boya göre ağırlık (%)	Beslenme durumu
$< 89$	Malnutrisyon
90-110	Normal kilolu çocuk
$\geq 110$	Fazla kilolu ve şişman çocuk

**Tablo 3.2.** Malnutrisyon, fazla kilolu ve şişman çocukların BGA parametresine göre alt sınıflara ayırımı (146)

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

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 TOPLANMASI**

Çalışmaya alınan DEHB ve kontrol grubunun kan örnekleri uygun şekilde alındı ve 15 dakika 3000 devirde santrifüj edilerek serum ayrılma işlemi yapıldı. Ayrılan tüm serumlar etiketlenerek çalışma zamanına kadar  $-20\text{ C}^0$ 'de saklandı.

### **3.3. SEROLOJİK 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 IgA marka ticari kiti ile doku transglutaminaz IgA ve ImmuLisa Anti-human Tissue Transglutaminase Antibody Ig G marka ticari kiti ile doku transglutaminaz IgG çalışıldı. Doku transglutaminaz IgA değeri 15 u/ml üzerinde saptanan olgular pozitif kabul edildi.

### **3.4. ENDOSKOPIK İNCELEME VE PATOLOJİK DEĞERLENDİRME**

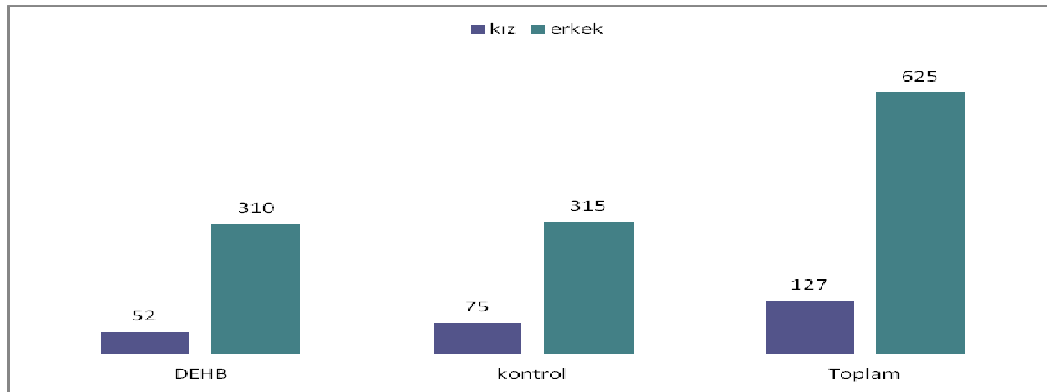
Çalışmamızda tTG IgA pozitif saptanan ve aileleri izin veren olgulara Olympus GIF-XQ240 fleksible endoskop ile üst gastrointestinal endoskopi uygulandı ve birden fazla duodenal biyopsi alındı. Patolojik değerlendirme İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında yapıldı. Değerlendirmede Marsh-Oberhuber sınıflandırması kullanıldı (125,126,127,128,129).

### **3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS for Windows versiyon 16.0 paket istatistik programı kullanıldı. Nicel veriler ortalama±standart sapma ile, nitel veriler sayı ve yüzde ile sunuldu. Sürekli (nicel) değişkenlerin, Shapiro Wilk normallik testi ile normal dağılım gösterdiği saptandı ( $p>0,05$ ). Bu nedenle hasta ve kontrol grupların karşılaştırılmasında bağımsız örneklerde t testi kullanıldı. Kategorik (nitel) değişkenlerde ise grupların karşılaştırılmasında Fisher' in kesin ki-kare testi ve Pearson ki-kare testi kullanıldı.  $p<0,05$  değeri, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

DSM-IV kriterlerine göre DEHB tanısı alan 362 hastanın 52'si kız(%14,4) 310'u (%85,6) erkekti. Kontrol grubunda ise 75 kız(%19,2) 315 erkek (%80,8) olmak üzere toplam 390 çocuk yer aldı. Cinsiyet faktörü her iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,091$ ) (Şekil 4.1) (Tablo 4.1).



Şekil 4.1. Çalışmaya alınan çocukların cinsiyet dağılımı

Çalışmaya alınan DEHB grubundaki hastaların yaş ortalaması  $9,10\pm 2,51$  yıl, kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması ise  $9,30\pm 3,25$  yıl idi. Gruplar arası yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,344$ ) (Tablo 4.1).

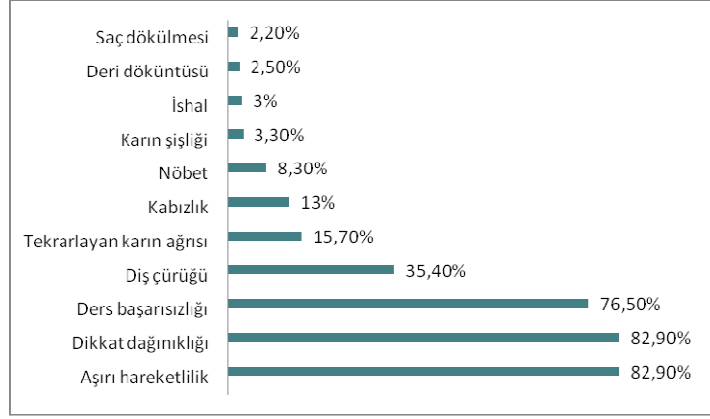
**Tablo 4.1.** DEHB ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı

	n	Yaş (yıl)	p	Cinsiyet		p
		ortalama±SS (min-maks)		Kız	Erkek	
DEHB grubu	362	9,10±2,51 (2-16)	0,344	52	310	0,091
Kontrol grubu	390	9,30±3,25 (2-17)		75	315	

Vaka grubunu oluşturan 362 çocuktan DEHB bulguları açısından öyküde en sık şikâyetler; 300'ünde aşırı hareketlilik (%82,9), 300'ünde dikkat dağınıklığı (%82,9), 227'sinde ders başarısızlığı (%76,5), 30'unda nöbet (%8,3) şeklindeydi. Olgular ÇH ile ilişkili bulgular açısından değerlendirildiğinde ise; 128'inde diş çürüğü (%35,4), 57'sinde tekrarlayan karın ağrısı (%15,7), 47'sinde kabızlık (%13), 12'sinde karın şişliği (%3,3), 11'inde ishal (%3), 9'unda deri döküntüsü (%2,5) ve 8'inde saç dökülmesi (%2,2) öyküsü saptandı (Şekil 4.2).

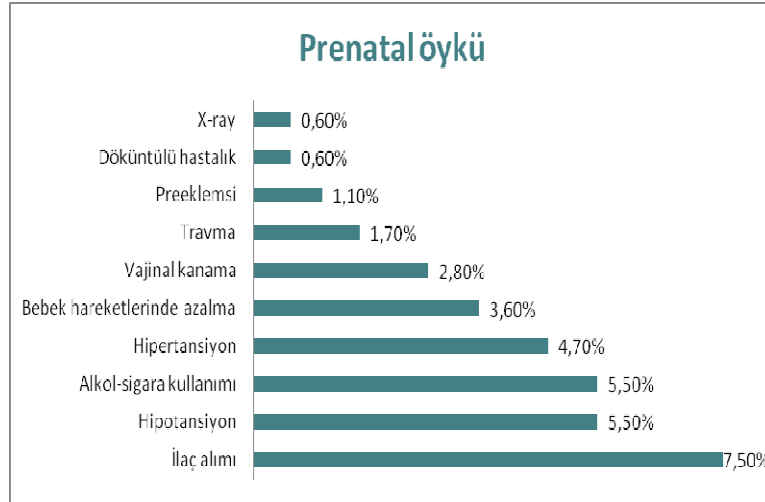
Diş çürüğü DEHB grubunda 352 hastada mevcutken (%97) kontrol grubunda ise 288 hastada (%73) mevcuttu. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (**p=0,0001**).

Aşırı hareketlilik DEHB grubunda 52 kız hastada mevcutken (%14), 310 erkek hastada mevcuttu (%85) İstatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,001). Ders başarısızlığı, dikkat dağınıklığı ve nöbet gibi şikayetler cinsiyet faktörü göz önüne alınarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,670, p=0,220, p=0,360).



**Şekil 4.2.** Vaka grubundaki hastaların DEHB veya ÇH açısından şikayet, hikaye ve özgeçmiş bilgileri

DEHB grubundaki hastaların prenatal öyküleri değerlendirildiğinde, hastalardan 27'sinde ilaç alım öyküsü (%7,5), 20'sinde hipotansiyon (%5,5), 20'sinde alkol-sigara kullanımı (%5,5), 17'sinde hipertansiyon (%4,7), 13'ünde bebek hareketlerinde azalma (%3,6), 10'unda vajinal kanama (%2,8), 6'sında travma (%1,7), 2'sinde döküntülü hastalık (%0,6) ve 2'sinde X-ray öyküsü (%0,6) mevcuttu (Şekil 4.3). Olgularının 277'si (%76,5) normal vajinal yolla doğmuştu, 28'inde (%7,7) doğum asfiksisi öyküsü vardı (Şekil 4.3).



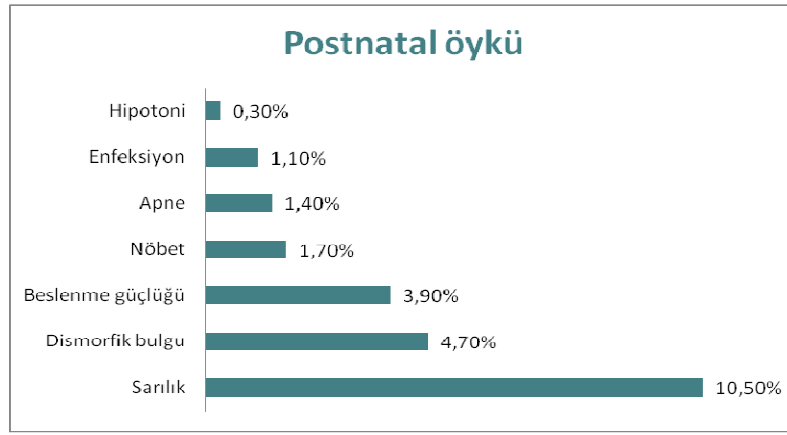
**Şekil 4.3.** DEHB grubundaki hastaların prenatal öyküleri açısından değerlendirilmesi

Olguların postnatal öyküsü değerlendirildiğinde, gestasyon haftası 27-42 hafta arasında (ortalama 39 hafta), doğum kilosu ortalama 3318 ±594 g (1000–5000 g arası) idi. Postnatal dönemde 38'inde yenidoğan sarılığı (% 10,5), 17'sinde dismorfik bulgu (% 4,7),

14'ünde beslenme güçlüğü (% 3,9), 6'sında nöbet (% 1,7), 5'inde apne (% 1,4), 4'ünde enfeksiyon (% 1,1) ve birinde hipotoni (% 0,3) görüldü (Şekil 4.4).

Olguların beslenme öyküsüne bakıldığında,  $5,28 \pm 2,34$  ay (0-12 ay) yalnız anne sütü almışlardı ve unlu gıdaya ortalama  $6,05 \pm 1,91$  ayda (1 -15 ay) başlamışlardı.

DEHB olgularının 79'unda (% 21,8) akrabalık öyküsü vardı. Olguların aile öykülerinde 43'ünde (% 11, 9) benzer hastalık öyküsü, 34'ünde (% 9,4) epilepsi, 28'inde nörolojik hastalık (% 7,7), 23'ünde abortus/bebek ölüm öyküsü (% 6,4), 13'ünde (% 3,6) mental gerilik, 10'unda (% 2,8) doğumsal anomali, 8'inde (% 2,2) kabızlık, 6'sında (% 1,7) karın ağrısı, 3'ünde (% 0,8) sistemik hastalık, 3'ünde (% 0,8) ishal ve 2'sinde (% 0,6) ailede karın şişliği mevcuttu.



Şekil 4.4. DEHB grubundaki hastaların postnatal öyküleri açısından değerlendirilmesi

Hastaların 58'i (%16) DEHB nedeniyle tedavi almaktayken, 304'ü (%84) ilaç tedavisi almıyordu.

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

DEHB grubundaki olguların 102'si (%28,1) kontrol grubundaki olguların 72'si (%18,4) malnutrisyonlu olarak değerlendirildi. Malnutrisyonlu olguların %3,31'ini ağır (11/362), % 7,7'sini orta (28/362) ve % 17,4'ünü hafif (63/362) düzeyde beslenme bozukluğu oluşturuyordu. Kontrol grubunda ise malnutrisyonlu olguların %0,25'ini ağır (1/390), % 2,8'ini orta (11/390) ve % 15,4'ü hafif (60/390) beslenme bozukluğu oluşturuyordu.

Malnutrisyon derecesi gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark

saptandı(**p=0,0001, p=0,0001, p=0,046**) (Tablo 4.2). DEHB grubunda 170 (%47), kontrol grubunda ise 244 (%62,6) olgu normal kilolu çocuk olarak değerlendirildi. DEHB grubundaki olguların 90'ı (%24,8), kontrol grubundaki olguların ise 74'ü (%18,9) kilolu çocuk olarak değerlendirildi. Kilolu çocukların DEHB grubunda 53'ü (%14,6) fazla kilolu, 37'si (%10,2) şişman, kontrol grubunda ise 54'ü (%13,9) fazla kilolu, 20'si (%5,2) şişman çocuk olarak değerlendirildi. Kilolu çocukların gruplara göre dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(**p=0,015, p=0,001**) (Tablo 4.2). Bu bulgularla birlikte beslenme durumu boya göre ağırlık parametresi ortalaması kullanılarak değerlendirildiğinde DEHB ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,061) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.2.** Beslenme durumunun gruplara göre dağılımı

Beslenme durumu	DEHB grubu		Kontrol grubu		p
	n	%	n	%	
Malnutrisyon derecesi					
Ağır	11	3,3	1	0,2	<b>0,0001</b>
Orta	28	7,7	11	2,8	<b>0,0001</b>
Hafif	63	17,4	60	15,4	<b>0,046</b>
Normal kilolu	170	47	244	62,5	
Fazla kilolu	53	14,6	54	13,9	<b>0,015</b>
Şişman	37	10,2	20	5,2	<b>0,001</b>

**Tablo 4.3.** DEHB ve kontrol grubunun ortalama BGA değerleri

	n	BGA (%)	p
		ortalama±SS (min-maks)	
DEHB grubu	362	98,29±16,33 (58-160)	0,061
Kontrol grubu	390	100±11,59 (61-154)	

DEHB grubunda BGA ortalaması fazla kilolu ve şişman hastalarda 120±11 (110-160) iken kontrol grubunda 117±10 (111-154) idi. DEHB grubunda malnutre hastaların BGA

ortalaması  $80 \pm 6,80$  (58-89) iken kontrol grubunda  $82 \pm 5,96$  (61-89) idi. Bu gruplar beslenme bozukluğu derecesine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p=0,0001$ ,  $p=0,037$ ) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Malnutrisyonlu ve şişman çocukların gruplar arasındaki dağılımı

%	DEHB grubu			Kontrol grubu			p
	n	%	ortalama $\pm$ SS (min-maks)	n	%	ortalama $\pm$ SS (min-maks)	
BGA $\leq$ 89	102	28,1	80,29 $\pm$ 6,80 (58-89)	72	18,4	82,96 $\pm$ 5,96 (61-89)	<b>0,0001</b>
BGA $\geq$ 110	90	24,8	120,72 $\pm$ 11,00 (110-160)	74	18,9	117,80 $\pm$ 10,40 (111-154)	<b>0,037</b>

DEHB ve kontrol grubundaki hastaların boy ve ağırlık SSS'leri  $SSS < -2$ ,  $-2 \leq SSS \leq 2$  ve  $SSS > 2$  olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Ağırlık  $SSS < -2$  olanlar sırasıyla sekizi (%2,2) DEHB grubundan, üçü (%0,8) kontrol grubundan olarak saptandı. Ağırlık  $SSS > 2$  18'i (%5) DEHB grubundan, üçü (%0,8) kontrol grubundan olarak saptandı. Beslenme durumu ağırlık SSS parametresi yukarıda belirtildiği gibi üç kategoriye ayrılıp kendi içlerinde değerlendirildiğinde DEHB ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p=0,001$ ). Boy  $SSS < -2$  olanların 19'u (%5,2) DEHB grubundan, 14'ü (%3,6) kontrol grubundan olarak saptandı. Boyu  $SSS > 2$  olanların 24'ü (%6,6) DEHB grubundan, ikisi (%0,5) kontrol grubundan saptandı. Beslenme durumu boy SSS parametresi yukarıda belirtildiği gibi üç kategoriye ayrılıp kendi içlerinde değerlendirildiğinde DEHB ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p=0,001$ ) (Tablo 4.5)

DEHB 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 DEHB grubunda 53 (%14,6) hasta grup I, 30 (%8,3) hasta da grup III olarak kaydedildi. Kontrol grubunda ise 11 (%2,8) hasta grup I, sekiz (%2,1) hasta da grup III olarak kaydedildi ( $p=0,0001$ ). Skapula altı deri kıvrım kalınlığı ölçümü açısından DEHB grubunda 57 (%15,7) hasta grup I, yedi (%1,9)



hasta da grup III olarak kaydedildi. Kontrol grubunda ise dokuz (%2,3) hasta grup I, bir (%0,3) hasta da grup III olarak kaydedildi (**p=0,001**) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** DEHB grubu ile kontrol grubunun ağırlık ve boy SSS dağılımı, triseps deri kıvrım kalınlığı, skapula altı deri kıvrım kalınlığı ve VKİ

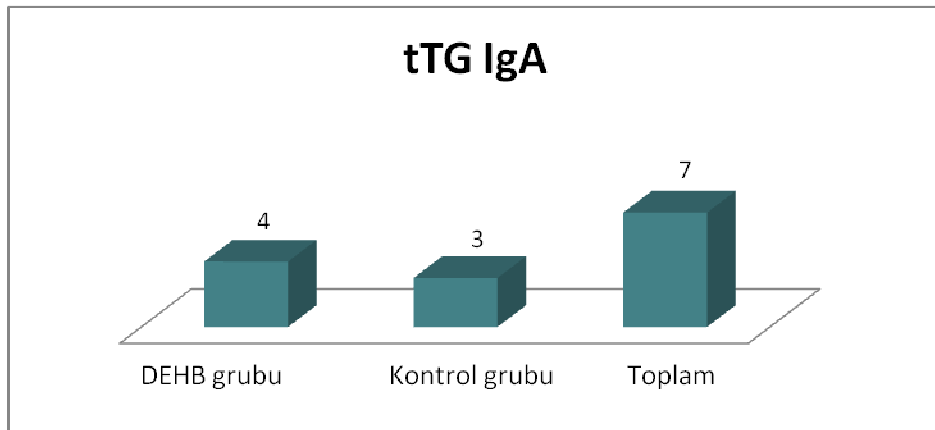
	DEHB grubu n=362	Kontrol grubu n=390	p
Ağırlık SSS			
SSS<-2	8 (%2,2)	3 (%0,8)	<b>0,001</b>
-2≤SSS≤2	336 (%92,8)	384 (%98,5)	
SSS>2	18 (%5)	3 (%0,8)	
Boy SSS			
SSS<-2	19 (%5,2)	14 (%3,6)	<b>0,001</b>
-2≤SSS≤2	319 (%88)	374 (%95,9)	
SSS>2	24 (%6,6)	2 (%0,5)	
Triseps deri kıvrım kalınlığı			
Grup 1	53 (%14,6)	11 (%2,8)	<b>0,001</b>
Grup 2	279 (%77,1)	371 (%95,1)	
Grup 3	30 (%8,3)	8 (%2,1)	
Skapula altı deri kıvrım kalınlığı			
Grup 1	57 (%15,7)	9 (%2,3)	<b>0,001</b>
Grup 2	298 (%82,3)	380 (%97,4)	
Grup 3	7 (%1,9)	1 (%0,3)	
VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) ortalama±SS (min-maks)	16,69±3,5 (10-39)	17,49±3,16 (11,8-35)	<b>0,001</b>

DEHB grubunda ortalama vücut-kitle indeksi  $16,69\pm 3,5$  kg/m<sup>2</sup> (10-39 kg/m<sup>2</sup>) iken kontrol grubunda  $17,49\pm 3,16$  kg/m<sup>2</sup> (11,8-35 kg/m<sup>2</sup>) idi. Beslenme durumu vücut-kitle indeksi parametresi kullanılarak değerlendirildiğinde DEHB ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (**p=0,001**) (Tablo 4.5).

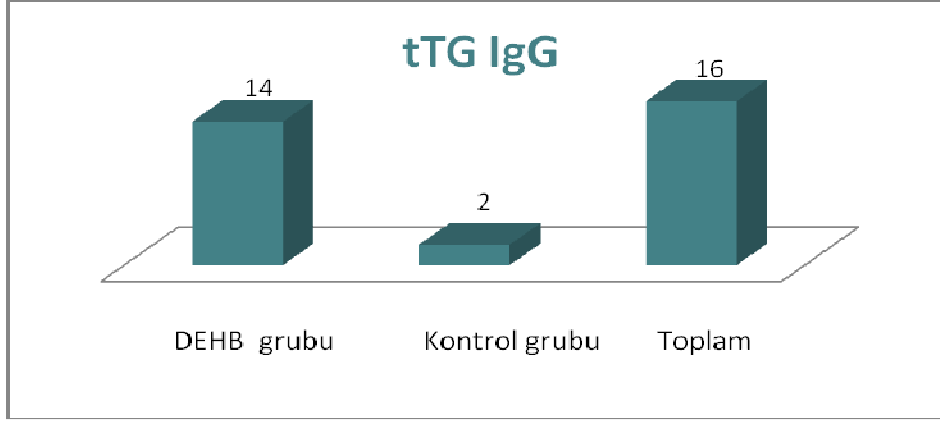
DEHB grubunda ilaç alım paternine göre malnutrisyonlu vakalar (BGA<90) normal BGA değerlerindeki olgular ile ( $90\leq BGA<110$ ) karşılaştırıldığında ilaç alımının BGA düşüklüğüne istatistiksel olarak anlamlı etki etmediği görülmüştür ( $p=0,14$ ). Aynı şekilde DEHB grubunda ilaç alım paternine göre şişman ve fazla kilolu vakalar ( $BGA\geq 110$ ) normal BGA değerlerindeki olgular ile ( $90\leq BGA<110$ ) karşılaştırıldığında ilaç alımının BGA yüksekliğine istatistiksel olarak anlamlı etki etmediği görülmüştür ( $p=0,77$ ). Çalışmamızda DEHB grubunda malnutrisyon ve kilolu olarak sınıflandırılan alt gruplarda ilaç tedavisi alanların istatistiksel olarak anlamlı farklı olmadığını gözlemledik.

DEHB grubunda BGA parametresine göre fazla kilolu olan grup normal kilolu olan DEHB grubu ile karşılaştırıldığında aşırı hareketlilik şikayeti istatistiksel olarak farklı saptanmamıştır ( $p=0,485$ ). Aynı şekilde BGA parametresine göre malnutrisyonlu grup normal kilolu olan DEHB grubu ile karşılaştırıldığında aşırı hareketlilik şikayeti istatistiksel olarak farklı saptanmamıştır ( $p=0,183$ ).

Çalışmaya alınan DEHB grubundaki hastaların dördünün ( $1/90$ -%1,1) tTG IgA değeri pozitif tespit edildi. Kontrol grubundaki hastaların ise üçünün ( $1/130$ -%0,8) tTG IgA değeri pozitif tespit edildi (Şekil 4.5). tTG IgA değeri açısından pozitif saptanan tüm olguların % 57,1'i DEHB grubundan, % 42,9'i ise kontrol grubundandı. Gruplar arasında tTG IgA pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,716$ ) (Tablo 4.6). DEHB grubundaki hastaların 14'ünün ( $1/25$ -%3,9) tTG IgG değeri pozitif tespit edildi. Kontrol grubundaki hastaların ikisinde ( $1/195$ -%0,5) tTG IgG değeri pozitif tespit edildi (şekil 4.6). tTG IgG değeri açısından pozitif saptanan tüm olguların % 87,5'i DEHB grubundan, % 12,5'i ise kontrol grubundandı. Gruplar arasında tTG IgG pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p=0,001$ ) (Tablo 4.6). tTG IgG pozitifliği mevcut çocuklardan bir tanesinde (DEHB grubuna mensup) aynı zamanda tTG IgA pozitifliği de mevcuttu. Geri kalan 15 çocukta olası IgA eksikliğini saptamak amacıyla serum IgA düzeyleri çalışıldı, tümünde serum IgA değerlerinin normal sınırlar içerisinde olduğu saptandı. Olası tTG IgG yalancı pozitifliğini ekarte etmek için tTG IgA ve tTG IgG tetkikleri tekrarlandı ve kontrol tTG IgA ve tTG IgG değerleri negatif olarak saptandı.



Şekil 4.5. DEHB ve kontrol grubunda tTG-IgA pozitiflik dağılımı



Şekil 4.6. DEHB ve kontrol grubunda tTG-IgG pozitiflik dağılımı

Tablo 4.6. DEHB ve kontrol grubunda tTG-IgA ve tTG-IgG pozitiflik dağılımı

	DEHB grubu	Kontrol grubu	p
tTG IgA pozitifliği	4 (%1,1)	3 (%0,8)	0,716
tTG IgG pozitifliği	14 (%3,9)	2 (%0,5)	<b>0,001</b>

tTG IgA pozitifliği saptanan yedi olgu BGA parametresi kullanılarak değerlendirildiğinde malnutrisyonlu ve fazla kilolu hastalarda tTG IgA pozitifliği oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif saptanmadı ( $p=0,641$ ).

tTG IgA pozitifliği BGA parametresi kullanılarak değerlendirildiğinde malnutrisyonlu ve normal kilolu DEHB grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p=0,124$ ). Aynı şekilde fazla kilolu grup ile normal kilolu DEHB grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p=0,158$ ). DEHB ve kontrol grubundaki seropozitif olgulara endoskopik duodenal biyopsi önerildi ve DEHB grubundaki dört olgu işlemi kabul etti. Endoskopik duodenal biyopsi alınan olguların birinde Marsh-Oberhuber evre 1 ile uyumlu ince bağırsak mukozası, diğer üçünde ise normal ince bağırsak mukozası saptandı. DEHB grubunda biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı bir (1/362-%0,27) çocukta tespit edildi. Tüm grupta biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı sıklığı ise 1/752-%0,1 olarak tespit edildi. DEHB grubundaki iki hasta duodenal biyopsileri normal olmasına rağmen HLA DQB1 pozitifliği saptandığından potansiyel çölyak hastalığı kabul edildi. ( 1/181-%0,5)

Çalışmamızda seropozitif bulunan yedi olguya ait bazı özellikler tablo 4.7 'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.7.** Serolojik olarak pozitif hastaların bazı özellikleri.

	1. Hasta	2. Hasta	3.Hasta	4. Hasta	5.Hasta	6.Hasta	7.Hasta
Yaş	13 yaş	8 yaş	12 yaş	11 yaş	10 yaş	5 yaş	5 yaş
Cinsiyet	erkek	erkek	erkek	erkek	erkek	erkek	kız
HLA	DQA1(+) DQB1 (-)	DQA1 (-) DQB1 (-)	DQA1(-) DQB1(+)	DQA1(-) DQB1 (+)	DQA1 (-) DQB1(-)	DQA1(-) DQB1 (-)	DQA1 (+) DQB1(-)
Biyopsi (Marsh- Oberhuber)	Evre 1	Normal	Normal	Normal	Yapılmadı	Normal	Yapılmadı

DEHB grubundaki hastaların cinsiyetleri tTG IgA serolojisine göre karşılaştırıldı istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (p=0,536) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** DEHB grubundaki hasta cinsiyetlerinin tTG IgA serolojisi sonuçlarına göre karşılaştırılması

DEHB grubu		tTG IgA pozitif		tTG IgA negatif		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	erkek	4	100	306	85,5	0,536
	kız	0	0	52	14,5	

DEHB grubundaki tTG IgA pozitif hastaların ortalama yaşları  $7,21 \pm 2,51$  olarak tespit edilirken, tTG IgA negatif hastaların ortalama yaşları ise  $9,22 \pm 2,92$  olarak tespit edildi. Her iki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,069).

DEHB grubundaki hastaların öyküdeki bulgularının tTG IgA serolojisi sonucuna göre karşılaştırılması sonucunda nöbet (p=0,032) ve karın şişliği (p=0,006) açısından tTG IgA pozitif olan grupta negatif olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken diğer bulguların tTG IgA serolojisi sonucuna göre karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.9).

DEHB grubundaki hastaların doğum öyküsü bilgilerinin tTG IgA serolojisi sonucuna göre karşılaştırılması sonucunda postnatal nöbet ( $p=0,001$ ) öyküsü açısından tTG IgA pozitif olan grupta negatif olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 4.10).

DEHB grubundaki tTG IgA serolojisi pozitif olan hastaların doğum ağırlığı ortalama  $3525\pm 411$  g(3000-4000g) idi. tTG IgA serolojisi negatif olan hastaların ise  $3253\pm 595$ g (1000-5000g) idi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,365$ ). DEHB grubundaki tTG IgA serolojisi pozitif olan hastaların doğum haftası ortalama  $39,5\pm 1,0$  (38-40) idi. tTG IgA serolojisi negatif olan hastaların ise  $39,01\pm 1,99$  (27-42) idi. Gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı.( $p=0,625$ )

**Tablo 4.9.** DEHB grubundaki hastaların öyküdeki bulguları ile tTG IgA serolojisi pozitifliğine göre karşılaştırılması

Şikayet	tTG IgA pozitif		tTG IgA negatif		p
	n	%	n	%	
Aşırı hareketlilik	4	100	296	82,7	0,471
Nöbet	2	50	28	7,8	<b>0,032</b>
Ders başarısızlığı	3	75	274	76,5	0,654
Dikkat dağınıklığı	2	50	298	83,2	0,138
Karın şişliği	2	50	10	2,8	<b>0,006</b>
Tekrarlayan karın ağrısı	0	0	57	15,9	0,502
İshal	0	0	11	3,1	0,881
Kabızlık	0	0	47	13,1	0,573
Saç dökülmesi	0	0	8	2,2	0,911
Deri döküntüsü	0	0	9	2,5	0,902
Diş çürüğü	1	25	127	35,5	0,556

DEHB grubundaki hastaların aile öyküsü bilgilerinin tTG IgA serolojisi sonucuna göre karşılaştırılması sonucunda tTG IgA pozitif olan grupta negatif olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan bir aile öyküsü bulunmadı(Tablo 4.11).

DEHB grubunda tTG IgA pozitif hastaların tek başına anne sütü ile beslendiği süre ortalama  $6,00\pm 0,57$  ay (5-7 ay) olarak tespit edilirken tTG IgA negatif hastaların tek başına anne sütü ile beslendiği süre ortalama  $5,04\pm 2,34$  ay (1-15 ay) olarak tespit edildi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,282$ ). DEHB grubunda tTG IgA

pozitif hastaların unlu gıdaya başlama yaşı ortalama  $5,7 \pm 0,75$  ay (4-6 ay) olarak tespit edilirken tTG IgA negatif hastaların unlu gıdaya başlama yaşı ortalama  $5,68 \pm 1,47$  ay (2-12 ay) olarak tespit edildi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,965$ ) (Tablo 4.12).

**Tablo 4.10.** DEHB grubundaki hastaların doğum öyküsü bilgilerinin tTG IgA serolojisi sonucuna göre karşılaştırılması

Doğum öyküsü	tTG-IgA pozitif		tTG-IgA negatif		p
	n	%	n	%	
NSVY	4	100	273	76,3	0,345
Hastanede doğum	4	100	346	96,6	0,873
Asfiksi	1	25	27	7,5	0,278
Apne	0	0	5	1,4	0,949
Enfeksiyon	0	0	4	1,1	0,953
Yenidoğan sarılığı	1	25	37	10,3	0,361
Postnatal nöbet	2	50	4	1,1	<b>0,001</b>
Hipotoni	0	0	1	0,3	0,987
Beslenme güçlüğü	0	0	14	3,9	0,854
Dismorfik bulgu	0	0	17	4,7	0,823

**Tablo 4.11.** DEHB grubundaki hastaların aile öyküsü bilgilerinin tTG IgA serolojisi sonucuna göre karşılaştırılması

Aile öyküsü	tTG IgA pozitif		tTG IgA negatif		p
	n	%	n	%	
Akrabalık	4	100	79	22,1	0,375
DEHB	1	25	42	11,7	0,397
Mental gerilik	0	0	13	3,6	0,473
Epilepsi	0	0	34	9,5	0,676
Doğumsal anomali	0	0	10	2,8	0,891
Abortus-bebek ölümü	0	0	23	6,4	0,769
Nörolojik hastalık	0	0	28	7,8	0,723
Çölyak hastalığı	0	0	3	0,8	0,962
Karın şişliği	0	0	2	0,6	0,971
Karın ağrısı	0	0	6	1,7	0,933
İshal	0	0	3	0,8	0,964
Kabızlık	0	0	47	13,1	0,572

**Tablo 4.12.** DEHB grubundaki hastaların anne sütü alma süresi ve unlu gıdaya başlama yaşı olarak tTG IgA serolojisi sonucuna göre karşılaştırılması

		tTG IgA pozitif	tTG IgA negatif	p
		n=4	n=358	
Tek başına anne sütü alınan süre (ay)	ortalama±SS (min-maks)	6,00±0,57 (5-7)	5,04±2,34 (1-15)	0,282
Unlu gıdaya başlanılan süre (ay)		5,7±0,75 (4-6)	5,68±1,47 (2-12)	0,741

DEHB grubundaki hastaların antropometrik ölçümlerinin tTG IgA serolojisi açısından karşılaştırılması yapıldığında BGA, boy SSS, kilo SSS ve VKİ için tTG IgA pozitif olan grup ile tTG IgA negatif olan grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** DEHB grubundaki hastaların antropometrik ölçümlerinin tTG IgA serolojisi açısından karşılaştırılması

		tTG IgA pozitif	tTG IgA negatif	p
		n=4	n=358	
BGA (%)	ortalama±SS (min-maks)	97,75±2,06 (96-100)	98,30±16,42 (59-143)	0,946
Boy SSS		-0,23±0,56 (-0,73-0,57)	0,13±1,11 (-2,92-3,07)	0,510
Kilo SSS		-0,30±0,46 (-0,59-0,47)	0,01±0,92 (-2,17-3,88)	0,917
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )		15,75±0,95 (15-17)	16,70±3,5 (10-39)	0,592



## 5. TARTIŞMA

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), çocukluk çağının gelişimsel bir bozukluğudur. DSM-IV' te "dikkat eksikliği ve yıkıcı davranış bozuklukları" başlığı altında yer alır (1). Çocuk ve ergenlerde en sık görülen psikiyatrik sorunlardandır (2). Tüm dünyada çocuk ve ergenlerin %5,29'unu etkileyen bir hastalık olduğu bildirilmiştir (3). En sık okul çağı çocuklarında görülür ve daha ileri yaşlarda görülme sıklığı düşer (24, 25). DSM-IV tanı ölçütleri kullanılmaya başladığından beri üç alt tipin yaygınlığında % 3-5'den %12'ye artış olmuştur (14). Tüm dünyada DEHB sıklığının benzer bir dağılım gösterdiği ortaya konulmuştur (26). Ülkemizde yapılan araştırmalarda çocuk psikiyatrisi polikliniğine başvuru sıralamasında DEHB yedinci ile on beşinci sıralarda yer almıştır. Türkiye'de DEHB' nun yaygınlığını belirleyen geniş ölçekli alan çalışmaları bulunmamaktadır. Kentsel kesimde ilkökul çocuklarına yönelik bir çalışmada DEHB' nun % 6,5 oranında bulunduğu bildirilmiştir (27).

DEHB etiolojisinde net bir nedensellikten söz edilememekte biyo-psiko-sosyal nedenlerin birlikte rol aldığı düşünülmektedir (4). Literatürde DEHB' nun erkeklerde daha sık görüldüğü, erkek/kız oranının duruma bağlı olarak (genel toplum ya da klinik gibi) 4:1 ile 9:1 arasında değişebildiği bildirilmektedir (14). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak DEHB grubunda erkek/kız cinsiyet oranı 5,9:1 olarak saptanmıştır. Kızlarda eşlik eden davranış bozuklukları daha az görüldüğünden ve daha fazla oranda dikkat eksikliği alt tipi görüldüğünden erkeklerin kliniğe başvuru oranlarının kızlardan dokuz kat fazla olduğu düşünülmektedir (3). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak erkek cinsiyet olan hastalarda aşırı hareketlilik şikayetinin daha yüksek oranda saptandığı görülmüştür. Ders başarısızlığı, dikkat dağınıklığı gibi diğer şikâyetler ise cinsiyet faktörü açısından farklılık

oluşturmamıştır. Literatürde DEHB' nun her iki cinsiyet için de 6-12 yaş arasında sık görüldüğü belirtilmektedir (24, 25). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde yaş ortalaması  $9,10 \pm 2,51$  yıl olarak tespit edilmiştir.

Aşırı hareketlilik, dikkat dağınıklığı ve ders başarısızlığı DEHB tanı kriterlerinde yer almaktadır. Çalışmamızda DEHB grubunda öyküde en sık şikâyetler; aşırı hareketlilik (%82,9), dikkat dağınıklığı (%82,9), ders başarısızlığı (%76,5) şeklinde saptanmıştır. Literatürde DEHB seyrinde silik nörolojik belirtiler, öğrenme bozukluklarının olması, özgün olmayan EEG bozuklukları ve epilepsi gelişme olasılığının %12-17 arasında normal popülasyondan fazla olduğu bildirilmiştir (48,49). Bizim çalışmamızda %8,3 olguda (30/362) nöbet öyküsü saptanmıştır.

Aile çalışmalarında kontrol olgularıyla karşılaştırıldığında, bu bozukluğun hastaların ailelerinde görülme sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (28). Olguların % 55' inde aile öyküsü bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda ise DEHB olgularının aile öykülerinde % 11,9 oranında DEHB hastalığı öyküsü saptanmıştır. Literatür verilerine göre düşük saptanan bu oran henüz tanı almamış veya tanısı gözden kaçırılan vakalarla ilişkilendirilebilir.

Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın bireylerde, gluten içeren gıdaların alınması ile ortaya çıkan, proksimal ince bağırsağı tutan ve glutene karşı kalıcı intolerans ile karakterize bir enteropatidir (67). Bağırsak mukozasındaki hasardan dolayı hastalarda malabsorpsiyon ve buna bağlı olarak büyüme gelişme geriliği, ishal, karın şişliği, yağlı dışkılama gibi klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda klasik olmayan veya gastrointestinal sistem dışı bulgularla giden ÇH' na klasik tablolardan daha sık rastlandığı belirtilmektedir (6).

Günümüzde Avrupa ülkelerinde ve Amerika Birleşik Devletleri' nde ÇH prevalansının 1/100- 150 arasında olduğu saptanmıştır (73). Avrupa'da 1980'li yıllara kadar çölyak hastalığı prevalansı 1/1000-6500 arasında değişen nadir bir hastalık olarak değerlendirilmekteyken (72), 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 (147,148,149,150). Ülkemizde sağlıklı çocuklarda çölyak hastalığını araştıran tek çalışma Erzurum merkezinde 6-17 yaş grubu okul çağı çocuklarında yapılan çalışmadır (74). Bu çalışmada 687'si erkek (%54,4), 576 'sı kız(%45,6) toplamda 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. Bu çalışma sonucunda biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı prevalansı 1/158'dir ve bu değerin Avrupa'dan bildirilen diğer çalışmalarla benzer olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Bizim çalışmamızda DEHB olan çocuklardaki ve kontrol grubundaki çölyak hastalığı tTG IgA seropozitifliği oranı literatürdeki çalışmalarla benzerdir. DEHB grubundaki biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı sıklığı literatürdeki normal popülasyonda rapor edilen oranlardan daha düşük saptanmıştır.

Çölyak hastalarının %6-10'unda nörolojik sisteme ait komplikasyonlar görülmektedir (108). Çölyak hastalığı seyrinde serebellar ataksi, periferik nöropati ve epilepsi başta olmak üzere baş ağrısı, miyelopati, miyopati, demans, algı bozuklukları, dikkat eksikliği ve psikiyatrik bozukluklar bildirilmiştir (7, 109, 151). ÇH seyrinde ayrı bir sendrom olarak epilepsi ve serebral kalsifikasyon görülebildiği de pediyatrik ve erişkin vakalarda bildirilmiştir (151). Yurt dışı çalışmalarının aksine ülkemizde ÇH seyrindeki nörolojik bulgulara dair çalışma mevcut değildir.

Çölyak hastalığı seyrinde gelişen nörolojik bozuklukların patofizyolojisi açık değildir (151). Bu bozuklukların nedeni olarak vitamin B<sub>12</sub>, E, D, folat ve pridoksin eksikliği ve hümmoral bağışıklık mekanizmaları suçlanmıştır (108, 110). Ataksi bulunan ÇH bireylerinde purkinje hücreleri ile çapraz reaksiyon veren gliadine karşı oluşmuş antikorlara ilişkin değişken sonuçlar içeren çalışmalar yapılmıştır (152, 153, 154). Nöropati ve diğer nörolojik bulguları mevcut olan erişkin ÇH vakalarında gangliozidlere reaksiyon veren IgG antikorlar saptanmıştır (155, 156, 157). Nörolojik bozuklukları olan çölyak hastalarında antinöronal ve anti-gangliozid antikorların gösterilmesi, glutensiz diyetin erken başlanması ile bazı olgularda antikor kaybı ile birlikte klinik iyileşmenin tanımlanması otoimmünitenin rolünü desteklemektedir (7).

ÇH başlangıcı ile tanı alma ve tedavi başlama aralığı uzun ise nörolojik bozuklukların gelişme olasılığının arttığı bildirilmektedir (7). Ancak Zelnik ve ark. yaptıkları çalışmada nörolojik bozuklukların dağılımında erken dönemde tanı konulan ÇH vakaları ile (ortalama tanı yaşı: 1,8±0,9 yıl) geç başlangıçlı ÇH vakaları (ortalama tanı yaşı: 14,8±8,9 yıl) arasında nörolojik bozuklukların gelişme olasılığında farklılık saptamamıştır (9). Çölyak hastalığı seyrinde gelişen nörolojik bozuklukların glutensiz diyetle cevabı tartışmalıdır (110). Havale kontrolünün, epilepsi tanısından hemen sonra ÇH diyeti başlanması ile başarılabildiği bildirilmektedir (151).

Çölyak hastalarının psikolojik ve/veya psikiyatrik sorunları hakkında yeterince çalışma mevcut değildir. Tedavi olmamış çölyak hastalarında psikiyatrik hastalık oranının % 21 gibi yüksek oranda olduğu bildirilmiştir (111). Çölyak hastalığında en sık görülen psikiyatrik bozukluklar depresyon, anksiyete nörozu, kişilik bozuklukları, şizofreni ve otizmdir. Niederhofer ve Pittschieler, yaptıkları çalışma sonucunda DEHB semptomları bulunan hastalara ÇH açısından serum tarama tetkiklerinin yapılmasını önermişlerdir (10). Ancak DEHB olgularında ÇH'nın sıklığıyla ilgili net bir veri bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda bu oranı ortaya koymaya çalıştık.

Erişkin ÇH vakalarında tanı anındaki yaş ve tedaviden bağımsız olarak depresif semptomların sık görüldüğü bildirilmiştir (158). Corvaglia ve ark. glutensiz diyet ile yeni ÇH tanısı almış üç erişkin olguda depresif semptomların düzeldiğini bildirmişlerdir (159). De Santis ve ark. şizofreni tanısı almış bir erişkinde ÇH tanısı konulması ve diyet başlanması ile psikiyatrik bulgu kalmadığını bildirmişlerdir (160). Yapılan çalışmalarda ÇH ile anoreksiya nervoza arasında da ilişki saptanmış, gastrointestinal malabsorpsiyonun yeme bozukluğuna yol açabileceği öne sürülmüştür (161). Addolorato ve ark. erişkin ÇH vakalarında anksiyetenin anlamlı yüksek saptandığını bildirmişlerdir (162). Bir çalışmada ise tedavi edilmemiş 15 ÇH mevcut çocuğun dokuzunda davranış bozuklukları, irritabilite ve apati saptanmış, glutensiz diyet ile duygu durum ve davranış bozukluklarında iyileşme görülmüştür (112). Zelnik ve ark. yaptıkları çalışmada çölyak hastalığı seyrinde görülen bozukluklar arasında kronik baş ağrısı, gelişimsel gerilik, hipotoni, öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) bulunduğunu bildirmişlerdir (9).

Çölyak hastalığında öğrenme ve dikkatin etkilendiği sürecin nutrisyonel, immünolojik ve enflamatuvar etmenlerin kümülatif bileşiminin sonucu mu indirekt etmenlerin ve kronik hastalığın bir nonspesifik sonucu mu olduğu sorusu cevap bulamamıştır (9). Çölyak hastalığındaki mental ve davranışsal bozuklukların oluşum mekanizmasına yönelik azalmış triptofan alımı ve santral serotonerjik fonksiyonlarda bozulma suçlanmıştır (111, 112). Hallert ve Sedvall yaptıkları çalışmada, beyin omurilik sıvısında (BOS) majör monoamin metabolitlerinin düzeyinin erişkin çölyak hastalarında bir yıllık glutensiz diyet ile anlamlı arttığını, BOS triptofan seviyesinde ise anlamlı olmayan % 10 artış görüldüğünü bildirmişlerdir (113). Ayrıca çölyak hastalığında majör depresif bozukluk ve panik bozukluk gelişiminde subklinik tiroit hastalığının önemli rolü olduğu bildirilmiştir (114).

Çölyak hastalığı-anne sütü ilişkisi yaklaşık altmış yıldır birçok çalışmaya konu olmuştur. Anne sütünün glutenli besinlerin alımından önce kesilmesi, yüksek miktarda gluten

tüketimi ve inek sütü veya gluten içeren besinlerin erken verilmesi çevresel risk faktörleri arasında değerlendirilmektedir (141). Yapılan bir çalışmada genetik yatkınlığı olan çocuklarda diyetle sadece üç aydan erken gluten alınmasının değil, yedi aydan sonra da glutenin ilk kez verilmesinin de çölyak hastalığı riskini arttırdığı belirtilmektedir (142, 143). Burada kritik nokta gluten 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 glutenin verilmesi bu konuda yapılmış çalışmaların metaanaliz sonuçlarıyla da desteklenerek önerilmektedir (163). Çalışmamızda, tTG IgA pozitifliği saptanan vaka ve kontrol olguları, tTG IgA negatifliği saptanan grup ile, tek başına anne sütü alınan süre ve gluten içerikli gıdaya başlanılan zaman açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

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 sırasıyla karın şişliği, kronik ishal, karın ağrısı, büyüme geriliği, kilo kaybı ve iştah azlığı varlığı gösterilmiştir (164, 165). Kabızlık ise çölyak hastalığının klasik bulgularından biri değildir (73). Yapılan çalışmalarda, kabızlık şikayetinin ÇH olgularında yaklaşık %20-30 oranında görüldüğü belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda, ÇH'nın yukarıda belirtilen klasik belirti ve bulgularının ve kabızlık, nöbet gibi atipik belirti ve bulguların görülme oranı, nöbet ve karın şişliği dışında tTG IgA seropozitifliği yönüyle değerlendirildiğinde anlamlı farklılık göstermemektedir. Karın şişliği şikâyeti ve nöbet hikâyesi yönü ile değerlendirildiğinde, DEHB olgularında tTG IgA pozitifliği bulunan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı. Biyopsi ile kanıtlanmış ÇH olgusunda da karın şişliği şikayeti ve nöbet öyküsü mevcuttu.

Çölyak hastalığının atipik bulgularına günümüzde çok daha fazla rastlanmaktadır. Bu bulgularından olan ağız ve diş lezyonları ile ilgili literatürde birçok çalışma vardır. Özellikle dişin mine tabakasındaki defektler ve çölyak hastalığı ilişkisi en sık araştırılan konular arasında olmuştur. Çok az sayıdaki araştırmacı (166) hariç hemen hemen tüm araştırmacılar (167, 168, 169) çölyak hastalığı mevcut bireylerin normal bireylere göre daha fazla mine defektine sahip oldukları noktasında hemfikirdir. Ülkemizde ilköğretim öğrencilerini kapsayan bir çalışmada benzer yaş grubundaki çocuklarda diş çürüğü oranı %19 olarak saptanmıştır (170). Bizim çalışmamızda DEHB olan vakalarda diş çürüğü %35,4 olguda saptandı. tTG IgA seropozitif hastalarda ve biyopsi ile kanıtlanmış ÇH olan bir hastada da diş çürüğü mevcuttu. Diş çürüğü bu yaş grubunda yüksek oranda görüldüğünden bizim çalışmamızda DEHB

grubunda ÇH lehine yorumlanabilecek bir bulgu olarak gösterilemedi. Ancak diş çürüğü DEHB olan grupta kontrol grubuna nazaran belirgin olarak daha yüksekti. Bu durumun DEHB olgularındaki davranış problemlerine, ağız bakımının düzenli ve yeterli yapılamaması gibi sebeplere bağlı olabileceği düşünüldü. DEHB olan hastaların takipleri esnasında diş bakımı ve çürük kontrolünün sağlanması bakımından diş hekimi konsültasyonu yapılması önerilebilir.

Beslenme durumu, boya göre ağırlık parametresi kullanılarak değerlendirildiğinde DEHB ve kontrol grubu arasında BGA ortalama değeri benzer saptanmıştır. BGA değerlerine göre olgular, malnutrisyonlu çocuk ve fazla kilolu veya şişman çocuk olarak daha alt gruplara ayrılarak incelendiğinde; DEHB grubunda malnutrisyonlu olguların ve fazla kilolu/şişman olguların kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görüldü. DEHB' nun tanı kriterleri içerisinde yer alan aşırı hareketliliğin arttırdığı metabolik gereksinim nedeniyle malnutrisyona yol açabileceği düşünülerek DEHB grubunda malnutrisyonlu olgular, normal kilolu DEHB olguları ile karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Bu veriler, DEHB grubunda görülen bu beslenme bozukluğunun davranışsal problemlerden ötürü düzensiz beslenme alışkanlıklarına bağlı olabileceğini düşündürmüştür. Ancak bu ilişkide, kontrol grubu oluşturulurken ÇH yönü ile risk oluşturabilecek malnutrisyonlu vakaların çalışma dışı bırakılmış olmasının da etkisinin olabileceği akılda tutulmalıdır. DEHB bulunan çocuklarda kilo artışı veya obezite artışının saptanmadığını bildiren çalışmalar mevcutken (171, 172), yapılmış çeşitli çalışmalarda DEHB ile obezite gelişimi arasında ilişki olduğu da bildirilmiştir (173, 174). Yapılmış olan derlemelerde, DEHB' nun fiziksel aktiviteyi, metabolizmayı ve yeme alışkanlıklarını etkilediği öne sürülmüştür (175). DEHB bulunan çocuklarda dürtüsellik ve düşük davranışsal düzenlemenin obeziteye yol açacak beslenme modeli gelişimine yol açabileceği bildirilmiştir (176). Diğer yandan, DEHB ve kilo fazlalığının ortak bir biyolojik mekanizmanın (dopaminerjik ödül sisteminin) sonucu olduğu da savunulmaktadır. Kilo fazlalığının ve obezitenin nöral ve diğer mekanizmalar ile DEHB gelişimini provoke edebileceğini belirten çalışmalar da mevcuttur (175).

İlaç tedavisi almayan DEHB vakalarının kilo fazlalığı gelişimi için risk taşıdığı çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir (174, 176, 177, 178). Waring ve Lapane ise ilaç tedavisi alan DEHB vakalarında kilo azlığı gelişimi riskinin arttığını bildirmişlerdir (174). Biz malnutrisyonlu ve fazla kilolu/şişman olgularımızda ilaç kullanımının BGA değerlerine etkisine baktığımızda ilaç kullanmayanlar arasında anlamlı bir farklılık saptamadık. Aynı şekilde DEHB grubunda ilaç alım paternine göre şişman ve aşırı kilolu vakalar normal BGA

değerlerindeki DEHB olguları ile karşılaştırıldığında ilaç alımının BGA yüksekliğine istatistiksel olarak anlamlı etki etmediği görülmüştür.

BGA karşılaştırma sonuçlarına paralel olarak, DEHB ve kontrol grubundaki hastaların ağırlık SSS ve boy SSS, triseps ve skapula altı deri kıvrım kalınlığı ortalamaları benzerdi. Ancak persentil değerleri karşılaştırıldığında ise; DEHB grubu değerlerinin, kontrol grubuna nazaran malnutrisyon bulunan olgularda daha düşük, kilo fazlalığı ve şişman olan olgularda daha yüksek saptandığı görüldü.

Ortalama vücut-kitle indeksi parametresi açısından DEHB ve kontrol grubu arasında, DEHB grubunda daha düşük VKİ olacak şekilde farklılık saptandı. Çeşitli çalışmalarda DEHB' nun VKİ artışı yönüyle risk oluşturduğuna dair veriler bildirilmiştir (173, 174). 2010 yılında yapılmış bir çalışmada ise kontrol grubuna nazaran DEHB vakalarının VKİ yönü ile anlamlı fark taşımadıkları bildirilmiştir (175). Çalışmamızda ise VKİ, DEHB vakalarında kontrol grubuna nazaran anlamlı derecede düşüktür. Bu da diğer bulgularımız ile paraleldi.

Çölyak hastalığı belirteçleri olan antikorların büyük kısmı IgA yapısındadır. Selektif IgA eksikliği en sık görülen immün yetmezlik hastalığıdır ve sıklığı 1/300-1/800 arasındadır (179, 180). ÇH ve selektif (s) IgA eksikliği arasında önemli bir ilişki saptanmıştır. Çölyaklı bireylerin %2-10' unda sIgA eksikliği, sIgA eksikliği olanların %1,7-7,7'sinde ÇH bulunmaktadır. Selektif IgA eksikliği olan kişiler genellikle asemptomatiktir (181). ÇH ve selektif (s) IgA eksikliği arasındaki bu yüksek birliktelik nedeni ile ÇH taramaları sırasında yanlış negatif sonuçların tespiti için serum IgA düzeyleri kontrol edilmelidir (91, 92). Çalışmamızda tTG IgA pozitifliğini tararken sIgA eksikliğine bağlı olası yalancı negatifliği ekarte etmek amacı ile tTG IgG pozitif olgularda serum IgA düzeyi değerlendirilmiştir. DEHB grubunda ve kontrol grubunda serum IgA düzeyi düşüklüğü tespit edilmemiş, olası selektif IgA eksikliği ekarte edilmiştir.

Çalışmamızda DEHB olan çocuklarda çölyak hastalığı seropozitifliği %1,1 olarak bulunmuştur. DEHB grubunda biyopsi ile pozitifliği kanıtlanan çölyak hastalığı %0,27 olarak tespit edilmiştir. Bu araştırma ülkemizde DEHB bulunan çocuklarda çölyak hastalığı prevalansını araştıran ilk çalışmadır. DEHB hastalarında çölyak hastalığı seropozitifliği ve biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı normal popülasyona göre anlamlı bir farklılık göstermemektedir. Seropozitif olguların çoğunda mukozal hasarın olmaması ve mukoza değişiklikleri olan çocuklarda ise hasarın düşük dereceli olması DEHB olan tüm çocuklarda çölyak taraması önerisini desteklememektedir. Seropozitif fakat biyopsi negatif olan hastalarımızın şu an için potansiyel çölyak hastalığına sahip olduklarını ama ileride

semptomatik hale gelebileceklerini ifade edebiliriz. Ya da bu çocuklarda sadece antikor yükseklğine neden olan bir mekanizmanın işlediği fikri düşünülebilir. Bu hastalarda kesin öneriler için seropozitif olguların uzun izlemi ve daha geniş serilerde ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1- DEHB olan çocuklardaki çölyak hastalığı seropozitifliği kontrol grubundaki hastalara göre benzer bulunmuştur (DEHB grubu: 1/90-%1,1 ,kontrol grubu: 1/130-%0,8). Gruplar arasında tTG IgA pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p=0,716$ ).

2- DEHB grubundaki biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı sıklığı, literatürdeki normal popülasyonda rapor edilen oranlardan daha düşük saptanmıştır (1/362-%0,27). Kontrol grubundaki bir hastaya endoskopik biyopsi uygulanmış, bu biyopsi sonucu ise normal olarak yorumlanmıştır.

3- Diş çürüğü DEHB olan grupta kontrol grubuna nazaran belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır. DEHB bulunan çocukların takipleri esnasında diş bakımı ve çürük kontrolünün sağlanması önerilmelidir.

4- Çalışmamızda DEHB' nun hem yetersiz beslenme hem de aşırı beslenme yönünde beslenme bozukluğu gelişimi için risk faktörü oluşturduğu saptanmıştır. DEHB tanısı alan çocukların beslenmelerinin sorgulanması ve beslenme önerileri ile takiplerinin yapılması gerekmektedir.

5- Beslenme durumu ağırlık SSS ve boy SSS parametresi persentil değeri incelendiğinde DEHB ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ). Triseps ve skapula altı deri kıvrım kalınlığı persentil değerleri karşılaştırıldığında

DEHB ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (**p=0,001**),(**p=0,001**). Vücut-kitle indeksi ortalaması parametresi açısından DEHB ve kontrol grubu arasında, DEHB grubunda daha düşük VKİ bildiren istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (**p=0,001**).

Bu araştırma bildiğimiz kadarıyla ülkemizde DEHB olan çocuklarda çölyak hastalığı prevalansını araştıran ilk çalışmadır. DEHB ve kontrol grubunda çölyak hastalığı seropozitivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,716$ ). Ancak biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı normal popülasyondan yüksek görülmemektedir (1/362-%0,27). Seropozitif olguların çoğunda mukozal hasarın olmaması ve mukoza değişiklikleri olan çocuklarda ise hasarın düşük dereceli olması DEHB 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

### **DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA ÇÖLYAK HASTALIĞI SIKLIĞI**

**Giriş ve amaç:** Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), çocukluk çağının gelişimsel bir bozukluğudur. Biyo-psiko-sosyal nedenlerin birlikte rol aldığı düşünülmekle birlikte net bir nedensellikten söz etmek güçtür. Çölyak hastalığı (ÇH) genetik olarak duyarlı bireylerde, glutene karşı oluşan enteropatidir. ÇH' na klasik bulgularının yanı sıra diğer sistemik bulgular eşlik edebilir. Çölyak hastalığı ile nörolojik hastalıklar arasındaki ilişki iyi bilinmesine karşın çölyak hastalarının psikolojik ve/veya psikiyatrik sorunları hakkında yeterince çalışma mevcut değildir. Ülkemizde sık görülen DEHB ve çölyak hastalıkları arasında saptanacak olası pozitif ilişki ile DEHB hastalarının takip ve tedavisi konusunda yeni bir pencere açılabileceğini düşünerek çalışmamızı planladık.

**Gereç ve yöntem:** Haziran 2009-Kasım 2010 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı ve Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde DEHB tanısı ile takip edilen ve yaş grubu 5-15 yaş arasında değişen 362 çocuk hasta alındı. Kontrol grubu olarak genel pediatri polikliniğine başvuran akut hastalıklı, nutrisyonel sorunu olmayan benzer yaş grubundan 390 çocuk çalışmaya alındı. Her iki gruptaki çocukların serumlarında tTG, IgA ve tTG IgG çalışılarak, seropozitif olgulara endoskopik duodenal biyopsi uygulandı.

**Bulgular:** DEHB grubundaki hastaların dördünde (1/90-%1,1) tTG IgA pozitifliği tespit edilirken, kontrol grubundaki hastaların ise üçünde (1/130-%0,8) tTG IgA pozitifliği saptandı.

Gruplar arasında tTG IgA pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,716$ ). DEHB grubunda yer alan seropozitif dört hastaya endoskopik duodenal biyopsi uygulandı ve Marsh-Oberhuber patolojik değerlendirmesine göre bir olguda (1/362-%0,27) ÇH tanısız bulgusu saptandı. Kontrol grubunda seropozitiflik saptanan bir hastaya endoskopik duodenal biyopsi uygulandı ve patolojik değerlendirmesi normal saptandı.

DEHB grubunda ortalama vücut-kitle indeksi  $16,69 \pm 3,5$   $\text{kg/m}^2$  iken kontrol grubunda  $17,49 \pm 3,16$   $\text{kg/m}^2$  idi. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p=0,001$ ). BGA sınıflamasına göre gruplar karşılaştırıldığında DEHB grubunda BGA ortalaması fazla tartılı ve şişman hastalarda  $120 \pm 11$  iken kontrol grubunda  $117 \pm 10$  idi. DEHB grubunda malnutre hastaların BGA ortalaması  $80 \pm 6,80$  iken kontrol grubunda  $82 \pm 5,96$  idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p=0,0001$ ,  $p=0,037$ )

**Sonuç:** DEHB olan çocuklardaki ÇH seropozitifliği kontrol grubundaki hastalara göre yüksek bulunmamıştır (1/90-%1,1). DEHB grubundaki biyopsi ile kanıtlanmış ÇH sıklığı literatürdeki normal popülasyonda rapor edilen oranlardan düşük saptanmıştır (1/362-%0,27). DEHB olan hastalarda ÇH taraması önerisi için yeterli kanıt sağlanmamıştır ancak daha sağlıklı bir sonuç için seropozitif hastalarımızın ileri izlemi ve daha geniş serilerde çalışmalara ihtiyaç vardır. DEHB eksik beslenme ve aşırı beslenme şeklinde beslenme bozukluklarına yol açmaktadır, bu yönüyle DEHB tanısı alan hastaların beslenmelerinin sorgulanması ve beslenme önerileri ile takiplerinin yapılması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Çölyak hastalığı, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, prevalans

## 8. SUMMARY

### THE PREVALENCE OF CELIAC DISEASE IN CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

**Introduction and aim:** Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a developmental disorder of childhood. Bio-psycho-social factors may contribute to ADHD but clear etiologic associations are missing. Celiac disease (CD) is an enteropathy that occurs against dietary glutene in genetically predisposed people. Besides classical findings, systemic findings may accompany CD. The neurological manifestations associated with CD are well identified but studies regarding the psychological and psychiatric problems with CD are insufficient. The definition of a possible association between the two common disorders of our country, ADHD and CD may offer new notions about the treatment and follow-up for ADHD.

**Material and Methods:** The ADHD group consisted of 362 children, aging between 5-15 years, followed as ADHD at İnönü University, Pediatric Neurology and Child Psychiatry departments between June 2009 and November 2010. The control group consisted of 390 children within same age group, having acute illnesses and referred to the İnönü University Pediatrics polyclinic without nutritional problems. Both group members' serum tTG IgA and tTG IgG were studied and seropositive cases were undergone endoscopic duodenal biopsy.

**Results:** Four of the ADHD group members had tTG IgA positivity (1/90-%1,1) and three of the control group members had tTG IgA positivity (1/130-%0,8). Comparison of the groups based on tTG IgA seropositivity revealed no significant difference. ( $p=0,716$ ). Four of the seropositive cases of the ADHD group were undergone endoscopic duodenal biopsy and one case was found positive for celiac disease based on the Marsh-Oberhuber (1/362-%0,27)

pathological classification. One of the seropositive cases of the control group was undergone endoscopic duodenal biopsy and pathological examination was negative for celiac disease.

The mean body-mass index values of the ADHD and control group were  $16,69 \pm 3,5$   $\text{kg/m}^2$  and  $17,49 \pm 3,16$   $\text{kg/m}^2$  respectively and the difference was statistically significant ( $p=0,001$ ). When compared based on the weight for height classification, ADHD group mean weight for height value of the overweight and obese patients was  $120 \pm 11$  and control group mean weight for height value of the overweight and obese patients was  $117 \pm 10$ . ADHD group mean weight for height value of the cases with malnutrition was  $80 \pm 6,80$  and the control group value was  $82 \pm 5,96$ . Significant differences between the groups were observed ( $p=0,0001$ ,  $p=0,037$  respectively)

**Conclusion:** CD seropositivity of the ADHD cases were not higher than the control group ( $1/90$ -%1,1). Biopsy proven CD prevalence of the ADHD group was lower than the normal population values of the literature ( $1/362$ -%0,27). Evidence favoring the screening of the ADHD patients for CD is not obtained but more healthy conclusions may be possible with further follow-up of the seropositive cases and studies held with broader series. ADHD may cause nutritional problems such as undernutrition and overnutrition. ADHD cases should be examined for nutritional problems and followed up with dietary recommendations.

**Keywords:** Celiac disease, attention deficit hyperactivity disorder, prevalence

## 9. KAYNAKLAR:

1. Amerikan Psikiyatri Birliği: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü baskı (DSM-IV). Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 1994'ten çeviren Köroğlu E. Ankara: Hekimler Yayın Birliği. 1998.
2. Canat S. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. In: Güleç C, Köroğlu E, editors. Psikiyatri Temel Kitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği 1998: 1119-31.
3. Ercan ES, Avcı A, Mukaddes NM, Semerci B, Şenol S, Yazgan Y. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Klinik Uygulama Kılavuzu. Türkiye: Janssen-Cilag a Division of Johnson and Johnson. 2008.
4. Neuman RJ, Todd RD, Heath AC ve ark. Evaluation of ADHD typology in three contrasting samples: a latent class approach. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999;38(1):25-33.
5. Toros F, Tataroğlu C. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu: Sosyodemografik Özellikler, Anksiyete ve Depresyon Düzeyleri. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi 2002;9(1):23-32.
6. Doğancı T. Çocuklarda Çölyak Hastalığının Klinik Bulguları. In: Selimoğlu MA, ed. Çölyak Hastalığı. İstanbul: Logos yayıncılık 2008:43-9.
7. Dalgıç B. Çölyak Hastalığında Nörolojik Bozukluklar. In: Selimoğlu MA, ed. Çölyak Hastalığı. İstanbul: Logos yayıncılık 2008:50-5.
8. Cross AH, Golumbek PT. Neurologic manifestations of celiac disease: proven, or just a gut feeling? Neurology 2003;60(10):1566-8.
9. Zelnik N, Pacht A, Obeid R, Lerner A. Range of neurologic disorders in patients with celiac disease. Pediatrics 2004;113(6):1672-6.
10. Niederhofer H, Pittschieler K. A preliminary investigation of ADHD symptoms in persons with celiac disease. J Atten Disord 2006;10(2):200-4.

11. Lahat E, Broide E, Leshem M, Evans S, Scapa E. Prevalence of celiac antibodies in children with neurologic disorders. *Pediatr Neurol* 2000;22(5):393-6.
12. Gottlieb MI. The Hyperactive Child. In: MI Gottlieb, Je Williams, editors. *Textbook of Developmental Pediatrics*. New York: Plenum Medical Book Company. 1987.
13. Motavallı N. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. In: Polvan Ö, ed. *Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2000.
14. Weis M, Weis G. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Lewis M, ed. *Child and Adolescent Psychiatry*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 2002:645-70.
15. Graham P. *Child Psychiatry*. 2nd Ed. New York: Oxford University Press 1991:148-57.
16. American Psychiatric Association: *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III-R)*. Washington DC: American Psychiatric Association, 1987.
17. World Health Organization: *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*. Geneva: World Health Organization. 1992.
18. Cyr M, Brown CS. Current drug therapy recommendations for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. In: Palmer KJ, ed. *Topics in Pediatric Psychiatry*. Hong Kong: Adis Boks 2000:69-79.
19. Waslick B, Greenhill L. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Wiener J, Dulcan M, editors. *Text Book of Child and Adolescent Psychiatry*. Washington DC: American Psychiatric Press 2004:485-509.
20. Barkley RA. *ADHD and The Nature of Self Control*. New York: The Guilford Press 1997:29-65.
21. Şenol S, Şener Ş, Köroğlu E. Genellikle ilk kez bebeklik, çocukluk ya da ergenlik döneminde tanısı konan bozukluklar. In: Köroğlu E, ed. *DSM-IV Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği 1994:43-149.
22. Özelce B. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu olan hastalarda metilfenidat kullanımına bağlı kardiyovasküler değişiklikler. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık tezi*, 2008.
23. Cohen P, Cohen J, Kasen S, ve ark. An epidemiological study of disorders in late childhood and adolescence. *J Child Psychol Psychiatry* 1993;34:851-67.
24. Burd L, Klug MG, Coumbe MJ, Kerbeshian J. Children and adolescents with attention deficit-hyperactivity disorder: 1. Prevalence and cost of care. *J Child Neurol* 2003;18(8): 555-61.
25. Vasconcelos MM, Werner JJr, Malheiros AF, ve ark. Attention-deficit/hyperactivity disorder prevalence in an inner city elementary school. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61(1):67-73.



26. Faraone SV, Biederman J, Spencer TJ, Aleardi M. Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *Med Gen Med* 2006;8(4):4.
27. Pliszka SR. Non-stimulant treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Spectr* 2003;8(4):253-8.
28. Biederman J, Faraone SV, Keenan K, et al. Family genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:526–33.
29. Arnold LE, Jensen PS. Attention-deficit disorders. In: HI Kaplan, BJ Sadock, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Baltimore: Williams and Wilkins 1995: 2295.
30. Cantwell DP. Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35(8):978-87.
31. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *J Pediatr Psychol* 2007;32(6):631-642.
32. Weiss G. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Lewis M (ed). *Child and Adolescent Psychiatry, A Comprehensive Textbook*. Baltimore: Williams and Wilkins 1996:544–563.
33. Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 1998;44(10):951-8.
34. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AH, et al. Molecular Genetics of Attention Deficits/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57:1313-23.
35. Popper CW, Steingard RJ. Disruptive behavior and attention deficit disorders. *American Psychiatric Press Textbook of Psychiatry*. 2nd ed. Washington DC: American Psychiatric Press Inc. 1994.
36. Hectman L, Greenhill L. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*; Lippincott Williams & Wilkins 2007: 3560.
37. Konrad K, Gauggel S, Schurek K. Catecholamine functioning in children with traumatic brain injuries and children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Res Cogn* 2003; 16(3):425-33.
38. Arnsten Amy FT. Neurobiology of Attention Regulation and its Disorder. In: Martin A, Scahill L, Charney D, Leckman JF, editors. *Pediatric Psychopharmacology*. New York: Oxford University Press. 2003.
39. McCracken JT. A two part model of stimulant action on attention deficit disorder with hyperactivity in children. *J Neuropsychiatry* 1991;3:201-9.

40. Castellanos FX, Giedd JN, Berquin PC, ve ark. Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:289-95.
41. Durston S, Casy BJ. What have we learned about cognitive development from neuroimaging? *Neuropsychologia* 2006;44(11):2149-57.
42. Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, ve ark. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med* 1990;323(20):1361-6.
43. Richer LP, Shevell MI, Rosenblatt BR. Epileptiform abnormalities in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol* 2001;25:125-8.
44. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:617-28.
45. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF. 2005, Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry*. 2005-1;57(11):1336-46.
46. Pliszka S; AACAP Work Group on Quality Issues. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescent with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(7):894-921.
47. O'Malley KD, Nanson J. Clinical implication of a link between fetal alcohol spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder. *Can J Psychiatry* 2002;47(4):349-54.
48. Türkbay T, Söhmen T. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. *Psikiyatri Dünyası* 2000; 4(2):57-63.
49. El-Sayed E, Larsson JO, Persson HE, Rydelius PA. Altered cortical activity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder during attentional load task. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(7):811-9.
50. Hare WA, Inverso MJ, Yolton RL. Neuropathology of the hyperkinetic child. *J Am Optom Assoc* 1980; 51(1):27-30.
51. Wait JW, Stanton L, Schoeman JF. Tuberculosis meningitis and attention deficit hyperactivity disorder in children. *J Trop Pediatr* 2002;48(5):294-9.
52. Schnool R, Burshteyn D, Cea-Aravena J. Nutrition in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder: a neglected but important aspect. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2003;28(1):63-75.
53. Şenol, S, Şener Ş. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. In: Yüksel N, ed. *Ruhsal Hastalıklar*. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi 2001; 747-59.
54. Ercan ES, Aydın C. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Özellikleri-Tedavisi Çocuklarda ve Erişkinlerdeki Belirtileri. İstanbul: Gendaş AŞ. 2005:25-63.

55. Keown LJ, Woodward LJ. Early parent-child relations and family functioning of preschool boys with pervasive hyperactivity. *J Abnorm Child Psychol* 2002;30(6):541-53.
56. Sayal K, Taylor E, Beecham J, Byrne P. Pathways to care in children at risk of attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 2002;181:43-8
57. Stein MA, Weiss RE. Thyroid function tests and neurocognitive functioning in children referred for attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28(3):304-16.
58. Elia J, Gulatta C, Rose SR, Mavin B, Rapaport JL. Thyroid function and attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33(2):169-172.
59. O'Brein LM, Ivenenko A, Crabtree VM, ve ark. Sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Res* 2003; 54(2)237-43.
60. Ercan ES, Aydın C. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. In: Ekşi A, ed. *Ben Hasta Değilim Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarının Psikososyal Yönü*. İstanbul: Nobel Tıp Kitap Evleri, 1999: 270-84.
61. McGee R, Prior M, Williams S, Smart D, Snsen A. The long-term significance of teacher-rated hyperactivity and reading ability in childhood: findings from two longitudinal studies. *J Child Psychol Psychiatry* 2002;43(8):1004-17.
62. Reich W, Huang H, Tood RD. ADHD Medication Use in a Population-Based Sample of Twins. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:801-7.
63. Jensen PS, Arnold LE, Richters JE, ve ark. A 14 month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1073-86.
64. Şener Ş, Şenol S, Karacan E. Çocukluk ve ergenlik çağı psikofarmakolojisi. In: Yüksel N, ed. *Psikofarmakoloji*. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi 2003:427-61.
65. Ford RE, Greenhill L. Stimulants. In: Martin A, Scahill L, Charney D, Leckman JF, editors. *Pediatric Psychopharmacology*. New York: Oxford University Press. 2003.
66. Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, ve ark. The Texas Children Medication algorithm Project: Revision of the algorithm for Pharmacotherapy of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(6):642-57.
67. Ertekin V. Dünyada ve Türkiye' de Çölyak Hastalığı Prevalansı. In: Selimoğlu MA, ed. *Çölyak Hastalığı*. İstanbul: Logos Tıp Yay 2008:11-20.
68. Dicke WK, Weijers HA, Kamer JH: Coeliac disease: II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1953;42: 34-42.

69. Roy CC, Silverman A, Alagille D. *Pediatric Clinical Gastroenterology*. 4th ed. Missouri: Mosby-Year Book Inc. 1995.
70. Cardenas A, Kelly CP. Celiac Sprue. *Semin Gastrointest Dis* 2002;13:232-44.
71. Murray JA. The widening spectrum of celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1999;69:354-65.
72. Swinson CM, Levi AJ. Is coeliac disease underdiagnosed? *Br Med J* 1980;281:1250-60.
73. Gasbarrini G, Malandrino N, Giorgio V, ve ark. Celiac disease: what's new about it? *Dig Dis* 2008;26(2):121-7.
74. Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardaş F, Aktaş E. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:689- 91.
75. Erkan T. Çölyak Hastalığının Patogenezi, Doku tiplerinin Önemi. In: Selimoğlu MA, ed: *Çölyak Hastalığı*. İstanbul: Logos Tıp Yay 2008:21-7.
76. Marsh MN. Gluten, Major Histocompatibility Complex, and the small intestine. *Gastroenterology* 1992;102:330-54.
77. Lahdeaho ML, Parkkonen P. Antibodies to E1b protein-derived peptides of enteric adenovirus type 40 are associated with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Clin Immunol Immunopathol* 1993;69:300-5.
78. Mac Donald WC, Dobbins WO III, Rubin CE. Studies of familial nature of celiac sprue using biopsy of the small intestine. *N Engl J Med* 1965;272:448-56.
79. Stenhammer L, Brandt A, Wagermark J. A family study of coeliac disease. *ActaPediatr Scand* 1982;71:625-8.
80. Neuhausen SL, Weizman Z, Camp NJ, ve ark. HLA DQA1-DQB1 genotypes in Bedouin families with celiac disease. *Hum Immunol* 2002;63:502-7.
81. De Marchi M, Carbonara A, Ansaldi N, ve ark. HLA-DR3 and DR-7 in celiac disease: immunogenetic and clinical aspects. *Gut* 1983;24:706-12.
82. Tüysüz B, Dursun A, Kutlu T, ve ark. HLA-DQ alleles in patients with celiac disease in Turkey. *Tissue Antigens* 2001;57(6):540-2.
83. Vargas Perez ML, Melero Ruiz J, Fernandez de Mera J, ve ark. Serological and genetic markers in the diagnosis and follow-up of celiac disease. *An Pediatr* 2005;62(5):412-9.
84. Margaritte-Jeanin P, Babron MC, Bourgey M, ve ark. HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease. *Tissue Antigens* 2004;63(6):562-7.

85. Lopez-Vazquez A, Fuentes D, Rodrigo L, ve ark. MHC class I region plays a role in the development of diverse clinical forms of coeliac disease in a Sahawari population. *Am J Gastroenterol* 2004;99(4):662-7.
86. Shan L, Qiao SW, Arentz-Hansen H, ve ark. Identification and analysis of multivalent proteolytically resistant peptides from gluten: implications for celiac sprue. *J Proteome Res* 2005;4:1732-41.
87. Walker-Smith, JA. Celiac disease. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, ve ark, editors. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Ontario: B.C. Decker. 2000:727- 46.
88. 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.
89. Lionetti H. The enteropathy of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:18-21.
90. McManus R, Kelleher D. Celiac disease- the villain unmasked? *Engl J Med* 2003;348:2573- 4.
91. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 2005;128:68-73.
92. Hill D. Celiac disease. A never ending story? *J Pediatr* 2003;143:289-91.
93. Holmes GK. Celiac disease and tip I diabetes mellitus: The case for screening. *Diabet Med* 2001;18:169-77.
94. Moltini N, Bardella MT, Bianchi PA. Obstetric and gynaecological problems in women with untreated celiac sprue. *J Clin Gastroentrol* 1990;12:37-9.
95. Rostami K, Steegers EA, Wong WY, ve ark. Coeliac disease and reproductive disorders: a neglected association. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96:146- 9.
96. Moreno ML, Vasquez H, Mazure R. Stratification of bone fracture risk in patients with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:127-34.
97. Meyer D, Stavropolous S, Diamond B. Osteoporosis in a north American adult poplation with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:112- 9.
98. Abdo A, Meddings J, Swain M.. Liver abnormalities in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:107-12.
99. Wulta D, Franceschi L, Lary F, ve ark.. Celiac disease hidden by criptogenic hypertransaminaemia. *Lancet* 1998;352:26-9.
100. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007;109(2):412-21.

101. Karnam US, Felder LR, Raskin JB. Prevalence of occult celiac disease in patients with iron-deficiency anemia: a prospective study. *South Med J* 2004;97:30-4.
102. Wray D, Fergusson MM, Hutchinson AW, ve ark. Nutritional deficiencies in recurrent aphthae. *J Oral Pathol* 1978;7:418-23.
103. Mazzetti di Pietralata M, Giorgetti GM, Gregori M, ve ark. Subclinical coeliac disease. *Ital J Gastroenterol* 1992;24:352-4.
104. Zone JJ. Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128:88- 91.
105. Holmes GK, Prior P, Lane MR. Malignancy in celiac disease effect of gluten free diet. *Gut* 1989;30:333- 8.
106. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, ve ark. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 2001;358:356-61.
107. Verkarre V, Romana SP, Cerf-Bensussan N. Gluten-free diet, chromosomal abnormalities, and cancer risk in coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:140-2.
108. Chin RL, Sander HV, Brannagan TH, ve ark. Celiac neuropathy. *Neurology* 2003;60: 1581- 5.
109. Hadjvassiliou M, Gibson A, Davies- Jones GA, ve ark. Does criptic gluten sensivity play a part in neurological illness? *Lancet* 1996;347:369- 71.
110. Briani C, Zara G, Alaedini A, ve ark. Neurological complications of celiac disease and autoimmune mechanisms: A prospective study. *Journal of Neuroimmunology* 2008;195:171- 5.
111. Hallert C, Aström J, Sedvall G. Psychic disturbances in adult coeliac disease. III. Reduced central monoamine metabolism and signs of depression. *Scand J Gastroenterol* 1982;17:25-8.
112. Hernanz A, Polanco I. Plasma precursor amino acids of central nervous system monoamines in children with coeliac disease. *Gut* 1991;32:1478-81.
113. Hallert C, Sedvall G. Improvement in central monoamine metabolism in adult coeliac patient starting a gluten-free diet. *Psychol Med* 1983;13:267-71.
114. Carta MG, Hardoy MC, Boi MF, Mariotti S, Carpiello B, Usai P. Association between panic disorder, major depressive disorder and celiac disease: a possible role of thyroid autoimmunity. *J Psychosom Res* 2002;53:789-93.
115. Troncone R, Greco L, Mayer M, ve ark. Latent and poteintial coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:10-4.

116. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmits J, ve ark. Revised criteria for diagnosis of celiac disease: report of working group of European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Arch Dis Child 1990;65:909-11.
117. Chand N, Mihas AA. Celiac Disease. Current Concepts in Diagnosis and Treatment. J Clin Gastroenterol 2006;40:3-14
118. Özgenç F. Tanıda Organ Spesifik Antikorların Yeri. In: Selimoğlu MA, ed. Çölyak Hastalığı. İstanbul: Logos Tıp Yay 2008:132-7.
119. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, ve ark. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;40:1-19.
120. Burgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, ve ark. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. Arch Dis Child 1991;66:941-7.
121. Schuppan D, Hahn EG. IgA anti-tissue transglutaminase: setting the stage for coeliac disease screening. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:635-7.
122. Catassi C, Fabiani E, Ratsch I, ve ark. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. Acta Paediatr Suppl 1996;412:29-35.
123. Canan O, Özçay F. Çölyak Hastalığı Tanısında Endoskopik Bulgular. In: Selimoğlu MA, ed: Çölyak Hastalığı. İstanbul: Logos Tıp Yay 2008:138-45.
124. Rostami K, Allen C, Danciu M. Histogenesis and Histo-morphological Aspects of Coeliac Disease. In: Selimoğlu MA, ed. Çölyak Hastalığı. İstanbul: Logos Tıp Yay 2008:28-35.
125. Dickson BC, Streutker CJ, Chetty R. Coeliac Disease: an update for pathologists. Journal of Clinical Pathology 2006;59:1008-1016.
126. Corazza GR, Villanacci V, Zambelli C, ve ark. Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:838-843.
127. Lo A, Guerlud M, Essinfeld AW, Bonis P. Classification of villous atrophy with enhanced magnification endoscopy in patients with celiac disease and tropical sprue. Gastrointest Endosc 2007;66: 377- 82.
128. Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease. J Clin Pathol 2005;58:573-4.
129. Kakar S, Nehra V, Murray JA, ve ark. Significance of intraepithelial lymphocytosis in small bowel biopsy samples with normal mucosal architecture. Am J Gastroenterol 2003;98: 2027-33.

130. Branski D, Faber J, Freler S, ve ark. Histologic evaluation of endoscopic versus suction biopsies of small intestinal mucosae in children without celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:6-11.
131. Marsh MN, Loft DE. Coeliac sprue: a centennial overview 1888- 1988. *Dig Dis* 1988;6:216-28.
132. Oberhuber G, Granditsch G, Volgelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1185-94.
133. Gürsan N. Çölyak Hastalığının Patolojik özellikleri. In: Selimoğlu MA, ed. Çölyak Hastalığı. İstanbul: Logos Tıp Yay 2008:146-59.
134. Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995;9:273-93.
135. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother* 2000;54:368- 72.
136. Bardella MT, Velio P, Cesana BM, ve ark. Coeliac disease: a histological follow-up study. *Histopathology* 2007;50:465-71.
137. Serra S, Jani PA. An approach to duodenal biopsies. *J Clin Pathol* 2006;59:1133-50.
138. Freeman HJ. Adult Celiac Disease and the Severe “Flat” Small Bowel Biopsy Lesion. *Dig Dis Sci* 2004;49:535-45.
139. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac Sprue. *N Engl J Med* 2002;346:180-8.
140. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterol* 2001;120:636-51.
141. Ascher H, Krantz I, Rydberg L, ve ark. Influence of infant feeding and gluten intake on celiac disease. *Arch Dis Child* 1997;76:113-7.
142. Farrell RJ. Infant Gluten and Celiac Disease Too Early, Too Late, Too Much, Too Many Questions. *JAMA* 2005;293:2410-2.
143. Guandalini S. The influence of gluten: Weaning recommendations for healthy children and children at risk for celiac disease. *Nestle Nutr Workshop Ser Program* 2007;60:139-55.
144. Öztürk A, Budak N, Çiçek B, ve ark. 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;60(4):267-81.
145. Tanner JM, Whitehouse RH. Revised standards for triceps and subscapular skinfolds in British children. *Arch Dis Child* 1975;50(2):142-5.



146. Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *BMJ* 1972;3:566.
147. 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;35:508-12.
148. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, ve ark. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl. J Med* 2003;348:2517-24.
149. Rutz R, Ritzler E, Fierz W, Herzog D. Prevalence of asymptomatic celiac disease in adolescents of eastern Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2002;132:43-7.
150. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, ve ark. Prevalence of celiac disease in at-risk and non-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163:286-92.
151. Green PH, Alaedini A, Sander HW, ve ark. Mechanisms underlying celiac disease and its neurologic manifestations. *Cell Mol Life Sci* 2005;62(7-8):791-9.
152. Hadjivassiliou M, Boscolo S, Davies-Jones GA, ve ark. The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia. *Neurology* 2002-23;58(8):1221-6.
153. Wiendl H, Mehling M, Dichgans J, Melms A, Bürk K. The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia. *Neurology* 2003-22;60(8):1397.
154. Wurster U. The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia. *Neurology* 2003-22;60(8):1397
155. Chin RL, Latov N. Peripheral Neuropathy and Celiac Disease. *Curr Treat Options Neurol* 2005;7(1):43-48.
156. Alaedini A, Green PH, Sander HW, ve ark. Ganglioside reactive antibodies in the neuropathy associated with celiac disease. *J Neuroimmunol* 2002;127(1-2):145-8.
157. Volta U, De Giorgio R, Granito A, ve ark. Anti-ganglioside antibodies in coeliac disease with neurological disorders. *Dig Liver Dis* 2006;38(3):183-7.
158. Ciacci C, Lavarone A, Mazzacca G, De Rosa A. Depressive symptoms in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33(3):247-50.
159. Corvaglia L, Catamo R, Pepe G, Lazzari R, Corvaglia E. Depression in adult untreated celiac subjects: diagnosis by the pediatrician. *Am J Gastroenterol* 1999;94(3):839-43.
160. De Santis A, Addolorato G, Romito A ve ark. Schizophrenic symptoms and SPECT abnormalities in a coeliac patient: regression after a gluten-free diet. *J Intern Med* 1997;242(5):421-3.
161. Ricca V, Mannucci E, Calabrò A, ve ark. Anorexia nervosa and celiac disease: two case reports. *Int J Eat Disord* 2000;27(1):119-22.

162. Addolorato G, Stefanini GF, Capristo E, ve ark. Anxiety and depression in adult untreated celiac subjects and in patients affected by inflammatory bowel disease: a personality "trait" or a reactive illness? *Hepatogastroenterology* 1996;43(12):1513-7.
163. Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. 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.
164. George EK, Mearin ML, Franken HC, ve ark. Twenty years of childhood coeliac disease in The Netherlands: a rapidly increasing incidence? *Gut* 1997;40:61-6.
165. Murray JA, Watson T, Clearman B, Mitros F. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2004;79:669-73.
166. Rasmusson CG, Eriksson MA. Celiac disease and mineralisation disturbances of permanent teeth. *Int J Paediatr Dent* 2001;11:179-83.
167. Aine L, Maki M, Collin P, Keyrilainen O. Dental enamel defects in celiac disease. *J Oral Pathol Med* 1990;19:241-5.
168. 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;5:102-6.
169. Aguirre JM, Rodriguez R, Oribe D, Vitoria JC. Dental enamel defects in celiac patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:646-50.
170. Başbüyük GÖ, Hubbezoğlu İ. Sivas il merkezinde bulunan ilköğretim çağındaki çocukların ağız diş sağlığı durumu ve alışkanlıklarının belirlenmesi. *Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi* 2007;1:60-73.
171. Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC, ve ark. Growth deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder revisited: impact of gender, development, and treatment. *Pediatrics* 2003;111:1010-6.
172. Curtin C, Bandini LG, Perrin EC, Tybor DJ, Must A. Prevalence of overweight in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorders: a chart review. *BMC Pediatr* 2005-21;5:48.
173. Altfas JR. Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder among adults in obesity treatment. *BMC Psychiatry* 2002;2:9.
174. Waring ME, Lapane KL. Overweight in Children and Adolescents in Relation to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results From a National Sample. *Pediatrics* 2008;122:e1-e6.
175. Dubnov-Raz G, Perry A, Berger I. Body Mass Index of Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Neurol* 2010 Oct 6. [Epub ahead of print]

176. Agranat-Meged AN, Deitcher C, Goldzweig G, ve ark. Childhood obesity and attention deficit/hyperactivity disorder: a newly described comorbidity in obese hospitalized children. *Int J Eat Disord* 2005;37(4):357–59.
177. Holtkamp K, Konrad K, Müller B, ve ark. Overweight and obesity in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(5):685-9.
178. Lam LT, Yang L. Overweight/obesity and attention deficit and hyperactivity disorder tendency among adolescents in China. *Int J Obes* 2007;31(4):584-90.
179. Amman AJ. Selective IgA deficiency. In: Sites DP, Terr AL, editors. *Basic and clinical immunology*. East Norwalk: Lange 1991;329-32.
180. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2001;21:303-9.
181. De Laat PCJ, Weemaes CMR, Gonera R ve ark. Clinical manifestation in selective IgA deficiency in childhood: a follow up report. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:798-804.

Vaka no:

EK-1

## DEHB-ÇÖLYAK ÇALIŞMASI FORMU

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

### BAŞVURU ŞİKAYETİ:

#### HİKAYE:

Ders başarısında ↓	Aşırı hareketlilik	Nöbet
Dikkat dağınıklığı	Karın şişliği	İshal
Kabızlık	Tekrarlayan karın ağrısı	Deri döküntüsü:
Saç dökülmesi	Diş çürüğü	Diğer

#### PRENATAL

Vajinal kanama	Preeklampsi	İlaç alımı
Travma	Hipertansiyon	Alkol/Sigara alımı
İlaç alımı	Hipotansiyon	Döküntülü hastalık
X-Ray	Bebek hareketlerinde ↓	Diğer

#### NATAL

C/S Doğum	Doğum ağırlığı	Hastanede doğum
C/S Doğum end.	Doğum boyu	Evde doğum
Gestasyon Yaşı	Doğum Baş Çevresi	Doğum asfiksisi

#### POSTNATAL

Apne	Enfeksiyon	Sarılık
Nöbet	Nöbet tipi	Hipotoni
Beslenme güçlüğü	Dismorfik bulgular:	

#### BESLENME ÖYKÜSÜ

Sadece AS aldığı ay	Unlu gıda başlama yaşı
---------------------	------------------------

#### AİLE ÖYKÜSÜ:

Anne yaşı	Baba yaşı	Akraba evliliği
Kardeş Sayısı	Benzer hastalık	Mental gerilik
Epilepsi	Doğumsal Anomali	Abortus veya bebek ölümü
Nörolojik hastalık	Sistemik. Hastalık (Çölyak ?)	Karın şişliği
Tek. karın ağrısı	İshal	Kabızlık

**FİZİK MUAYENE:**

KİLO		RA		Triseps deri kalınlığı	
BOY		VKİ		Subscapular deri kalınlığı	
BÇ		Kilo SSS		Boy SSS	

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

Nörolojik muayenede pozitif bulgular: