TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇÖLYAK HASTALIĞINDA GÖRÜLEN NÖROLOJİK BULGU SPEKTRUMU

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
NÖROLOJİ BİLİM DALI YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Erhan AKSOY

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gülhis DEDA

ANKARA
2012

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Yan Dal Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

"Çölyak Hastalığında Görülen Nörolojik Bulgu Spektrumu"
başlıklı
Uzm. Dr. Erhan Aksoy'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından

Tıpta Yan Dal Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:16/11/2012

Prof. Dr. Semra ATALAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı
Jüri Başkanı

Üye

Prof.Dr. Gülhis DEDA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
Tez Danışmanı

Prof.Dr. Aydan KANSU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı
Üye

TEŞEKKÜR

Tez çalışmasının her aşamasında yakın ilgi ve önerileri ile beni yönlendiren, yandal eğitim süresince tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım, sevgi ve saygı duyduğum, meslek hayatımda her yönüyle kendime örnek aldığım hocam Sayın Prof. Dr. Gülhis Deda'ya, bilgilerini ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Aydan Kansu'ya ve yandal eğitim süresince göstermiş oldukları ilgi, alaka ve samimiyetten ötürü başta anabilimdalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Semra Atalay olmak üzere, mensubu olmaktan gurur duyduğum Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı'nın tüm değerli öğretim üyelerine, yardımlarıyla her zaman yanımda olan güzel insanlar Sayın Selda Kaymak'a, Hediye Zeybek'e, ve yandal eğitimi süresince birlikte çalıştığım diğer hekim, hemşire ve personel arkadaşlarıma, her türlü desteği veren, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan annem, babam ve hep yanımda olduğunu bildiğim, en kötü günümde beni motive eden, varlığından sonsuz mutluluk duyduğum, çok sevdiğim, eşim Ceren Aksoy ve tabiî ki biricik kızım Nehir'e göstermiş oldukları sabır, anlayış ve ilgi için çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ii
İÇİNDEKİLER iii
KISALTMALAR v
TABLOLAR DİZİNİ vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. TANIM 3
2.2. TARİHÇE 3
2.3. EPİDEMİYOLOJİ 4
2.4. PATOGENEZ 5
2.5. KLİNİK BULGULAR 7
2.5.1. Tipik form (Klasik Çölyak Hastalığı / Semptomatik) 8
2.5.2. Sessiz Çölyak Hastalığı (Asemptomatik) 9
2.5.3. Potansiyel Çölyak Hastalığı 9
2.5.4. Gizli Çölyak Hastalığı 9
2.5.5. Atipik Form (Klasik olmayan Çölyak Hastalığı) 9
2.6. TANI 16
2.7. LABORATUVAR BULGULARI 16
2.7.1. Serolojik Testler 16
2.7.2. Serolojik Testlerin Nörolojik Bulgularda Kullanımı 17
2.7.3. Nörofizyolojik Testlerin Nörolojik Bulgularda Kullanımı 20
2.7.3.1. Elektroensefalografi (EEG) 20
2.7.3.2. Uyartılmış Potansiyeller (UP) 21
2.7.3.4. Nöroradyolojik İncelemeler 23
3. MATERYAL VE METOD 26
3.1. OLGULARIN ÖZELLİKLERİ 26
3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ 26
3.3. ÇALIŞMANIN KISITLILIĞI 26
3.4. NÖROFİZYOLOJİK YÖNTEMLER 27
3.4.1. Elektroensefalografi (EEG) 27

3.4.2. Görsel Uyartılmış Potansiyeller (VEP) 29
3.4.3. Beyin Sapı İşitsel Uyartılmış Potansiyeller (BAER) 29
3.4.4. Elektronöromyografi (ENMG) 30
3.4.5. Nöroradyolojik İncelemeler 32
3.5. İSTATİKSEL ANALİZ 33
3.6. DEĞERLENDİRME KURULU ONAMI 33
4. BULGULAR 34
5. TARTIŞMA 53
6. SONUÇLAR 70
ÖZET 71
SUMMARY 73
7. KAYNAKLAR 75

KISALTMALAR

AGA : Antigliadin antikor

BAER : Beyin Sapı İşitsel Uyartılmış Potansiyeller

ÇH : Çölyak Hastalığı

DGP : Antideamide Gliadin Peptid

EEG : Elektroensefalografi

ENMG : Elektronöromyografi

ESPGHAN : Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği

EMA : Antiendomisyum antikor

GDS : Glutensiz diyet süresi

HLA : İnsan lökosit antijen

HS : Hastalık Süresi

MCV : Motor iletim hızı

MR : Mental Retardasyon

MUAP : Motor ünit aksiyon potansiyel

NM : Nörolojik muayene

NP : Nöropati

PSS : Periferik Sinir Sistemi

SCV : Duyu iletim hızı

SN : Sensorinöral

SS : Semptom süresi

SSS : Santral Sinir Sistemi

TG : Transglutaminaz

TTG : Doku transglutaminaz antikor

TLE : Temporal lob epilepsisi

TY : Tanı yaşı

VEP : Görsel Uyartılmış Potansiyeller

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Vitamin eksikliğine Bağlı Gelişen Nörolojik Bulgular 15

Tablo 2. ÇH Tanı ve İzleminde Kullanılan Serolojik Testler 17

Tablo 3. BAER Dalgaları 22

Tablo 4. Nörofizyolojik Testleri İçeren Hasta Listesi 35

Tablo 5. Nörofizyolojik Testleri (VEP, BAER, ENMG Hariç) İçeren Hasta Listesi 37

Tablo 6. Serolojik Testleri, Biyopsi Evreleri, Doku Grupları ve Vitamin Düzeylerini İçeren Hasta Listesi 38

Tablo 7. Vitaminlere Ait Bulgular 39

Tablo 8. Patolojik Nörolojik Bulgu Spektrumu 42

Tablo 9. Patolojik NM Bulgulu Hastaların Dökümü 43

Tablo 10. Nörolojik Muayenesi Patolojik olan Hastaların Sayı ve Cinsiyet Dağılımı 43

Tablo 11. Hastaların Nörolojik Muayene Yönünden Karşılaştırılması 44

Tablo 12. Patolojik EEG'li Hastaların Dökümü 45

Tablo 13. Patolojik EEG'li Hastaların Sayı ve Cinsiyet Dağılımı 45

Tablo 14. Hastaların EEG Bulguları Yönünden Karşılaştırılması 46

Tablo 15. Patolojik VEP Bulgulu Hastaların Dökümü 46

Tablo 16. Patolojik VEP'li Hastaların Sayı ve Cinsiyet Dağılımı 47

Tablo 17. Hastaların VEP Bulguları Yönünden Karşılaştırılması 47

Tablo 18. Patolojik BAER Bulgulu Hastanın Dökümü 48

Tablo 19. Patolojik BAER'li Hastaların Sayı ve Cinsiyet Dağılımı 48

Tablo 20. Patolojik ENMG Bulgulu Hastaların Dökümü 49

Tablo 21. Patolojik ENMG'li Hastaların Sayı ve Cinsiyet Dağılımı 50

Tablo 22. Hastaların ENMG Bulguları Yönünden Karşılaştırılması 50

Tablo 23. Patolojik Görüntüleme Bulgulu Hastaların Dökümü..... 51

Tablo 24. Patolojik Beyin MR ve BBT İncelemeli Hastaların Sayı ve Cinsiyet Dağılımı 51

Tablo 25. Hastaların Görüntüleme Bulguları Yönünden Karşılaştırılması..... 52

ŞEKİLLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. İmmünopatogenez 7

Şekil 2. Buzdağı Modeli 8

Şekil 3. TG Subgruplarının Patogenezdeki Rolü..... 19

Şekil 4. Nörolojik prezentasyonlu ÇH'li olgulara yaklaşım..... 20

Şekil 5 A. 1 Nolu Kız Hasta; (EEG örneği) 28

Şekil 5 B. 54 Nolu Kız Hasta; (EEG örneği) 28

Şekil 6. 10 Nolu Kız Hasta; (VEP Örneği)..... 29

Şekil 7. 10 Nolu Kız Hasta; (BAER Örneği)..... 30

Şekil 8 A. 10 Nolu Hasta; N.Medianus Motor Sinir İleti Hızı (MCV) 31

Şekil 8 B. 10 Nolu Hasta; N.Medianus Duyu Sinir İleti Hızı (SCV)..... 31

Şekil 8 C. 10 Nolu Hasta; (İğne EMG Örneği) 32

Şekil 9. 37 Nolu Kız Hastaya ait Axial T2 Beyin MRG 32

Şekil 10. Yapılan ve Yapılamayan Nörofizyolojik Testlerin Sayısal Dağılımı 39

Şekil 11. Patolojik Nörofizyolojik Test Toplamının Temsil Edildiği Sütunlar İçindeki Hasta Sayıları 40

Şekil 12. Patolojik Nörofizyolojik Testlerin Ortak Kapsamındaki Hasta Sayıları.. 40

Şekil 13. Nörofizyolojik Testleri Normal ve Patolojik Olan Hastaların Karşılaştırılması..... 41

Şekil 14. HS / ortanca (min-mak) yönünden; Normal ve Patolojiklerin Karşılaştırılması..... 44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı (ÇH), buğday, arpa ve çavdar gibi tahıllarda bulunan gluten bileşenine karşı genetik yatkınlığı olan bireylerde, gluten alımını takiben gelişen immünolojik reaksiyonlar sonrasında esas olarak proksimal ince bağırsak mukozasının etkilendiği ve buna bağlı olarak malabsorbsiyonun eşlik ettiği otoimmün bir enteropatidir. Artık günümüzde nadir görülen bir enteropati olmaktan çıkarak çoklu organ tutulumunun geliştiği, HLADQ2 ve DQ8 doku gruplarıyla ilişkili genetik yatkınlığın görüldüğü bir hastalık olarak değerlendirilmektedir (1).

Çölyak hastalığı çocukluk yaş grubunda tipik prezentasyon, atipik prezentasyon ve sessiz hastalık olmak üzere üç farklı şekilde ortaya çıkabilmektedir. Klasik gastrointestinal bulgularla seyreden ve nispeten daha küçük yaşlarda ortaya çıkan formu tipik prezentasyon olarak isimlendirilir. Nörolojik bulgular dahil olmak üzere gastrointestinal sistem dışı bulgularla ortaya çıkan formu atipik prezentasyon olarak isimlendirilir. Hastalığın herhangi bir şikayet ve bulgu olmaksızın sadece çölyak hastalığı bakımından risk grubunda bulunan bireylerin incelenmesi sonucu saptanan olgular sessiz hastalık olarak isimlendirilmektedir (1).

Hastalığın ortaya çıkmasında genetik ve çevresel faktörler birlikte rol oynamaktadır. Günümüzde hastalığın ortaya çıkmasında en önemli genetik faktörün doku uygunluk antijenleri olduğu bilinmektedir. Hastaların neredeyse tamamında insan lökosit antijen (HLA) DQ2 veya DQ8 pozitiftir (1).

İlk olarak 1966 yılında Cooke WT ve arkadaşları tarafından çölyak hastalığında yaklaşık % 6 oranında görülebileceği bildirilen nörolojik bulgu spektrumunun sayısında ve çeşitliliğinde son 20 yılda büyük bir artış olmuştur. Nörolojik bulgular çoğunlukla subklinik seyirli olmasına karşın epilepsi, serebellar ataksi, vestibüler disfonksiyon, yürüme bozukluğu (sebellar ataksi ya da derin duyu ve vestibüler disfonksiyona bağlı), periferik nöropati, myelopati, myopati, bazal ganglion ve ekstrapiramidal semptomlar, tremor, migren, oftalmopleji, multiple skleroz, optik

nörit, nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer, Parkinson, supranükleer palsi ve Huntington hastalığı), myoklonuslar, myoklonik ataksi, stiff-man sendromu, beyin sapı ensefaliti, myastenik sendromlar, myozit ve sensorinöral işitme azlığı şeklinde semptomatik hale gelebilmektedir (2-6). Ayrıca serebral oksipital kalsifikasyonlar, hipokampal skleroz, beyin atrofisi ve beyaz cevher lezyonları görüntüleme yöntemleriyle saptananabilmektedir (7-9).

Çölyak hastalığına bağlı nörolojik bulgu gelişiminde bir çok faktör suçlanmasına karşın şimdiki kanıtlara göre nöropatogenezden ençok otoimmünitenin sorumlu olduğu düşünülmektedir (1,2,4).

Çölyak hastalığında glutensiz diyet tedavisi ömür boyu sürmektedir. Ancak uygulanan glutensiz diyet intestinal semptomları düzeltirken olası nörolojik bulguların gelişimini her zaman önleyememektedir (2-4).

Çölyak hastalığına bağlı gelişebilecek subklinik veya semptomatik düzeydeki nörolojik disfonksiyonların nörofizyolojik testler (NM, EEG, EMG, BAER, VEP) ve görüntüleme (BBT veya Beyin MRI) yöntemleriyle erken teşhisin sağlanması mortalite ve morbidite riskinin azaltılması açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle çölyaklı hastalarda nörolojik yönden geleceğe yönelik izlem protokollerinin oluşturulması ve yeni tedavi stratejilerine ışık tutması amacıyla çalışma planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Çölyak hastalığı (ÇH), buğday, arpa ve çavdar gibi tahıllarda bulunan gluten bileşenine karşı genetik yatkınlığı olan bireylerde, gluten alımını takiben gelişen immünolojik reaksiyonlar sonrasında esas olarak proksimal ince bağırsak mukozasının etkilendiği ve buna bağlı olarak malabsorbsiyonun eşlik ettiği otoimmün bir enteropatidir. Artık günümüzde nadir görülen bir enteropati olmaktan çıkarak çoklu organ tutulumunun geliştiği, HLADQ2 ve DQ8 doku gruplarıyla ilişkili genetik yatkınlığın görüldüğü bir hastalık olarak değerlendirilmektedir (1).

Bu hastalıkta glutene karşı gelişen kalıcı intolerans yaşam boyu devam etmektedir. Çocukluk çağında malabsorbsiyonunun sık görülen nedenleri arasında yer almaktadır. Klasik olarak çocukluk çağı hastalığı olarak düşünülmesine rağmen herhangi bir yaşta da görülebileceği bildirilen çölyak hastalığı bugün itibariyle bir çok yönüyle en iyi bilinen otoimmün hastalıktır (1,2,10).

2.2. TARİHÇE

İlk kez ikinci yüzyılda Kapadokyalı Aretaesus'un buğday ile ilişkisinden bahsettiği çölyak hastalığı'nın klinik bulgularını 1888 yılında pediatrist Samuel Gee günümüzdeki bilinen şekliyle İngiliz çocuk hastalarda tanımlamıştır. Amerikalı doktor Christian Archibald Herter 1908 yılında "intestinal infantilism" ismiyle yazdığı kitapta bu hastaların yağları karbonhidratlara göre daha iyi tolere ettiklerini belirterek hastalıkla ilgili bilgilerin artmasına katkıda bulunmuştur. Pediatrist Sydney V. Haas 1924 yılında bu hastalıkta muz diyetinin faydalı olduğunu vurgulamıştır. Daha sonra Hollanda'lı doktor Dicke 1953 yılında hastalığın görüldüğü çocuklar üzerinde buğday ve çavdar gibi tahılların zararlı etkilerini gözlemleyerek patogenezde buğdayda bulunan gluten isimli proteinin rolününün olabileceğini vurgulamıştır. Shuster, Marks ve Watson tarafından 1963-65 yılları arasında

dermatitis herpetiformisten çölyağa eşlik eden ilk ekstraintestinal bulgu olarak söz edilmiştir (2,3).

Önceden seyrek görülen bir hastalık olduğu bilinirken artık günümüzde ucuz, kolay ulaşılabilir, özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek testlerin geliştirilmesi ile düşünülenin aksine daha sık görüldüğü anlaşılmıştır. Biyopsinin rutin kullanıma girmesiyle hastalığın karekteristik histopatolojik özellikleri tanımlanmıştır. Hastalıkla ilgili bilgilerin çoğalmasına bağlı olarak glutensiz diyetten bir müddet sonra tekrarlanan biyopsiyle mukozal iyileşmenin gösterilmesi patogenezden glutenin sorumlu olduğunu ortaya koymuştur (10).

Çölyak hastalığının sık görülmesinin anlaşılmasından dolayı tanı standardizasyonu amacıyla Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) tarafından tanı kriterleri oluşturulmuştur (1,11).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Ülkeler ve ırklar arasında buğday tüketimi, bireylerin genetik özellikleri ve çevresel faktörlerin farklılığı nedeniyle hastalığın görülme sıklığı her toplumda aynı değildir. Bu nedenle buğday tüketiminin çok olduğu Avrupa, Amerika ve Ortadoğu'da tüketimin az olduğu Uzak Doğu Asya'ya göre hastalık daha sık olarak görülmektedir (2,3). Avrupa'da 1980'li yıllara kadar çölyak hastalığı prevalansı 1/1000 -6500 aralığındayken farklı ülkelerdeki günümüzde yapılan çalışmalarda % 0,33 -1 arasında değiştiği gösterilmiştir (1-3,11,12). Ailesinde çölyak ve/veya başka bir otoimmün hastalık olan bireylerde genetik zemin nedeniyle daha sık görülen çölyak hastalığının monozigotik ikizlerde ve birinci derece akrabalarda normal prevalansın 10 katına kadar ulaşabileceği bildirilmiştir (1). Hastalık riskini artıran genetik faktörlerin ortaya çıkmasını kolaylaştıran akraba evliliğinin sık olması, buğdayın ana besin maddesi olarak kullanıldığı unlu mamüllerin ek gıdaya geçişle birlikte erken verilmeye başlanması gibi çevresel faktörler gözönünde bulundurulduğunda, hastalığın toplumumuzda sık görüleceği aşikardır. Demirçeken ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ülkemizde hastalığın görülme sıklığının batı toplumlarıyla benzer olduğu gösterilerek bu düşünce desteklenmiştir (13). Ayrıca Türkiye Çölyak Çalışma Grubu tarafından 20.000 civarında okul çocuğuyla yapılan

çalışmada biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı sıklığının 1:212 oranında olduğu gösterilmiştir (14). İlk 4-6 ayda yalnızca anne sütünün kullanımı ve sonrasında ek besinlerin anne sütüne ilave olarak başlanması hastalığın görülme riskini oldukça azaltmaktadır**.** Hastalık kızlarda erkeklere oranla daha sık olarak görülmektedir (1-3).

2.4. PATOGENEZ

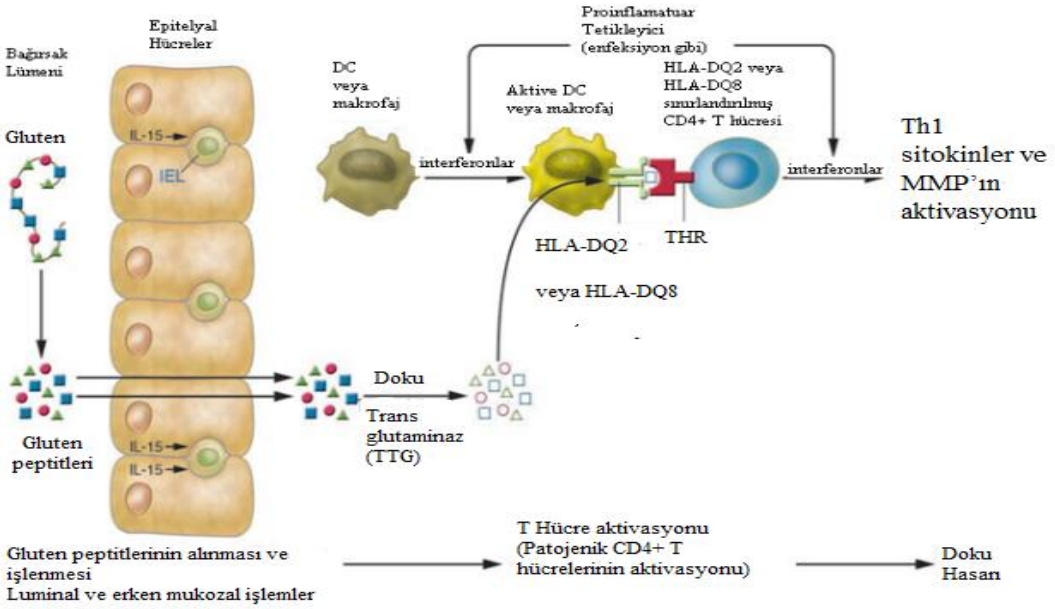
Genetik yatkınlık, çevresel faktorler ve immunolojik etmenler olmak üzere multifaktöryel nedenler patogenezden sorumlu tutulmaktadır (10).

Hücrelerin yüzeyinde bulunan insan lökosit antijenleri (HLA); 6. kromozom üzerinde lokalize, kişiden kişiye farklılık gösteren oldukça polimorfik yapıda bir antijendir. Bu antijenler gerekli amino asit dizisinin genetik bilgisini hücreye aktararak proteinlerin oluşumuna neden olmaktadır. Çölyak hastalığının HLA klas II allelleri ile birlikteliği uzun zamandan beri bilinmektedir. Klas II gen bölgesi HLA DR, DP ve DQ moleküllerini kodlamaktadır. Tanıyarak bağladıkları yabancı antijenleri immün sistemin effektör hücrelerine sunarak immün yanıtın başlamasında yaşamsal rol oynamaktadırlar. Çölyak hastalığında HLA doku grubunun öneminin iyice anlaşılmasından dolayı doku tiplendirilmesi hastalığın tanısında kullanımı giderek yaygınlaşmıştır (1). Ülkemizde Tuysuz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada çölyak hastalığında HLADQ*A105 – DQ*B102 doku tipinin %83,6 oranında bulunabileceği gösterilmiştir (15). Kuloğlu ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada HLA B13, B8, C7, DR7, DR17 ve DQ2 antijenleri ile çölyak hastalığı arasında pozitif uyumluluk saptanarak, HLA DQ2 allelinin hastalık nisbi riskini 14.9, B8 allelinin 13.6, DR17 allelinin 7.1, B13 allelinin ise 3.6 kat artırdığı vurgulanmıştır (16). Çölyak hastalarında gösterilmiş olan birçok doku grubuna rağmen hastaların %90'ının HLA DQ2 ve yaklaşık %10'unun HLA DQ8 alleline sahip olduğu bulunmuştur**.** Bununla birlikte HLA DQ2 ve HLA DQ8'li bireylerin yaklaşık %30-40'ında hastalığın görülmediği belirtilerek doku grubunun tek başına yeterli olmadığı ancak bazı çevresel faktörler varlığında hastalığın görülmesini kolaylaştırdığı vurgulanmıştır (1,2,11,17).

Çevresel faktörler arasında; diyetteki glutene maruz kalma, virusler, gebelik, stres ve sigara içimi sayılmaktadır. Alfa gliadine benzeyen aminoasit dizilimine sahip olan

adenovirus tip 12 ve enterovirus enfeksiyonlarının hastalığın ortaya çıkmasında tetikleyici birer faktör olabileceği belirtilmektedir (10**).**

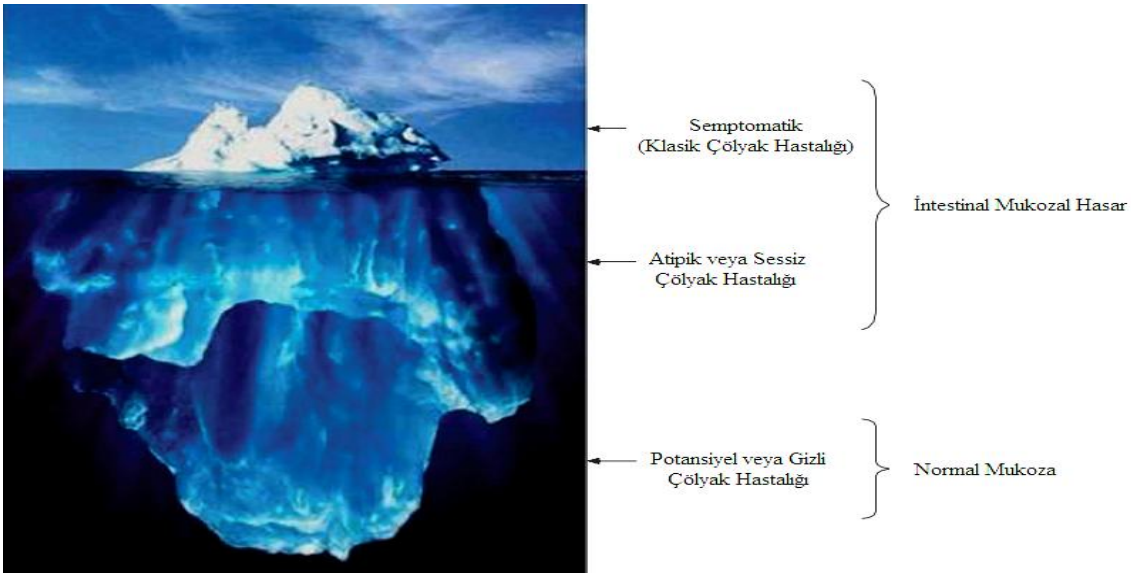
Çölyak hastalığının temelinde yatan immünolojik mekanizmalar ayrıntılı olarak incelendiğinde farklı görüşler ileri sürülmektedir. En yaygın görüşe göre normalde kompleks bir protein olan gluten ve ilişkili prolaminlerin yetersiz sindirilerek aminoasitlerine tamamen ayrılamaması nedeniyle geriye en az 30 aminoasitten oluşan parçalanamamış peptitler kalmaktadır. Sindirilememiş ve proteolize dirençli olan bu uzun gliadin peptitlerinin tetiği çekmesiyle immünolojik süreç başlamaktadır. İnce bağırsakta submukozal yerleşimli doku transglutaminaz (T-TG) enzimince bu uzun peptidlerin deamidasyona uğramasıyla glutamin glutamik aside dönüşmektedir. Daha sonra dendritik hücreler yabancı antijen olarak algıladıkları glutamik asidi yakalayarak bağışıklıktan sorumlu T hücrelerine aktarırlar. Güçlü bir T hücre cevabının gelişmesi epitel hasarına yol açan sitokinleri salgılayarak sitotoksik intraepitelyal lenfositler ve stromal hücre kaynaklı matriks metalloproteinlerin aktive olmasına neden olur. Sonuçta T-TG ve gliadine karşı IgA yapısında otoantikorların meydana gelmesiyle süreç tamamlanmış olur. Diğer bir görüşe göre bağırsak hücresinin lümene bakan yüzeyinde bulunan deamine gluten bazı bakteriler tarafından besin kaynağı olarak kullanılmaktadırlar. Antibiyotik kullanılması, unlu şekerli gıdaların aşırı yenmesi, klasik fermente gıdaların az yenilmesi gibi özel durumlarda bu bakterilerin aşırı çoğalmasıyla dendritik hücreler uyarılmaktadır. Aktive olan dentritik hücreler bakterileri öldürmekle meşgul olduklarından gluten derivesi peptitleri parçalayamamaktadır. HLA DQ2 ve DQ8 molekülleri bu parçalanamamış olan gluten derivesi peptidleri yabancı antijen olarak algılayarak bağlarlar. Daha sonra T hücreleri aktive olarak parçalanamamış gluten derivesi peptitleriyle reaksiyona girerler. Böylece bir dizi immün mekanizmalar sonrasında ince bağırsakta kronik inflamasyon meydana gelmektedir. Bu görüşe göre, bakterilerin üremeleri engellenirse, yani normal bağırsak florası sağlanabilirse gluten intoleransının tümüyle düzelebileceği varsayılmaktadır (1,10) (Şekil 1).



Şekil 1. İmmünopatogenez

2.5. KLİNİK BULGULAR

Hastalık asemptomatik klinikten çölyak krizine kadar değişen bir tabloda görülebilmektedir**.** Şimdiye kadar değişik sınıflamaların kullanıldığı çölyak hastalığında sonradan atipik bulguların klasik bulgulardan daha sık görüldüğünün fark edilmesi klinik sınıflandırma ihtiyacını doğurmuştur (1-4). Bu sınıflandırmayla sadece aşikar GIS tutulumlu olguların değil atipik bulgularla seyreden olguların da tanı alması amaçlanmıştır. Ancak hastaların sadece % 10'una kolaylıkla tanı konabilirken, geriye % 90 oranında "atipik ve sessiz" olguları kapsayan tanı güçlüğünün yaşandığı grubun kaldığı tahmin edilmektedir. Bu varsayım günümüzde buzdağı modeliyle ifade edilmektedir (4) (Şekil 2).



Şekil 2. Buzdağı Modeli

2.5.1. Tipik form (Klasik Çölyak Hastalığı / Semptomatik)

Altıncı aydan sonra glutenin diyete girmesiyle birlikte ishal, kusma, iştahsızlık, karın şişliği, büyümede duraklama gibi gastrointestinal bulgularla ve malabsorbsiyonla karakterize olup genellikle süt çocukluğu döneminde görülmektedir. Ancak gluten alımının başlanması ile kliniğin ortaya çıkma zamanı hastadan hastaya değişmektedir. Bu süre bazen on yılları bulabilmekte nadiren altmış yaşından sonraya kadar uzayabilmektedir. Malabsorbsiyona bağlı olarak gelişen kronik ishal çocukluk çağının en sık bulgusu olup başlıca nedenlerinden birisinin çölyak hastalığı olduğu bildirilmiştir. Proksimal ince bağırsak mukozasının primer olarak etkilenmesiyle demir, folik asit, kalsiyum, yağda eriyen vitaminler gibi elementlerin emilemediği durumlarda element eksikliğine ikincil olarak klinik bulgular ortaya çıkabilmektedir. Ancak hastalıkta hasarlanmış proksimal ince bağırsağın yetersizliğini distal bağırsağın hipertrofiye olarak kompanze etmesiyle ishal her zaman ortaya çıkmamaktadır (1-4).

2.5.2. Sessiz Çölyak Hastalığı (Asemptomatik)

Hastalık bulgusu olmaksızın taramalar sonucunda tesadüfen saptanan tanıyla uyumlu seroloji ve ince bağırsak biyopsisiyle birlikte HLA DQ2 veya DQ8 genotipine sahip olgular bu grupta yer almaktadır. Birinci derece akrabalarında çölyak ya da çölyakla birlikteliği bilinen hastalığı bulunan bireyler risk grubu kabul edilerek tarama yapılması önerilmektedir. Sessiz çölyaklı hastaların büyük çoğunluğunda klinik bulguların hafif seyrettiği, biyopside saptanan ince bağırsak mukoza değişikliklerinin glutensiz diyetle normale döndüğü bildirilmiştir (1-4).

2.5.3. Potansiyel Çölyak Hastalığı

Tanıya özgü olarak EMA ve/veya anti T-TG 2 antikorları pozitif olan, ince bağırsak biyopsilerinde histolojik değişikliklerin görülmediği HLA DQ2 veya DQ8 genotipine sahip bireyler bu grupta yer almaktadır. Bu bireylerde takip eden yıllarda tipik çölyak gelişme riski nedeniyle mutlaka izlemleri gerekmektedir (1-4).

2.5.4. Gizli Çölyak Hastalığı

HLA DQ2 veya DQ8 genotipine sahip enteropatisi olmayan ancak hayatının her hangi bir döneminde enteropatinin gelişme riskinin bulunduğu bireyler bu grupta yer almaktadır. Ayrıca bu hastalarda tanıya özgü antikorların her zaman gelişmediği gösterilmiştir (1-4).

2.5.5. Atipik Form (Klasik olmayan Çölyak Hastalığı)

Atipik formla seyreden çölyak olgularına tipik forma oranla son yıllarda daha sık rastlanıldığı belirtilmektedir (1-4). Daha çok ileri yaşlarda görülmekte olan atipik formun özellikle yedi yaşından büyük hastaların yarısından fazlasında başvuru nedenini oluşturduğu bilinmektedir. Hastalığın prezentasyon yaşı büyüdükce atipik klinik bulgularda çeşitlilik artmaktadır. Atipik klinik bulgulardan önce ishal, tekrarlayan karın ağrısı, dispepsi, kabızlık, gastroözofageal reflu gibi gastrointestinal şikayetler görülebilmektedir. Serolojik testlerin 20. yüzyılın sonlarında geliştirilip kullanımının yaygınlaşmasıyla önceden nedeni açıklanamayan tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, folat ve B12 vitamini eksikliği, alopesi, dermatitis

herpetiformis, psoriazis, vaskülit, izole boy kısalığı, jüvenil osteoporoz, obesite, puberte gecikmesi, infertilite, karaciğer bozuklukları, malignensi ve çeşitli nörolojik bulgular gibi birbirinden çok farklı klinik spektrumun etiyolojisinde çölyak hastalığının yer aldığı saptanmıştır (1-5).

2.5.5.1. Atipik Nörolojik Bulgular

Hastalığın başlangıcı ile tanı alma ve tedaviye başlama zamanı arasındaki geçen süre uzadıkça nörolojik bulguların gelişme olasılığı giderek artmaktadır (3-5). Nörolojik bulgularlarla ilgili ilk kapsamlı çalışma Cooke WT ve arkadaşları tarafından 1966 yılında bildirilerek görülme sıklığının yaklaşık %6 oranında olduğu belirtilmiştir (6). Ancak başka çalışmalarda bu oranın %10- %22,5 aralığında değiştiği vurgulanmıştır (4,5,18). Biyopsi bulgularının tanımlanmasıyla birlikte çölyağa bağlı nörolojik bulgu gelişen olgu sayısında son 20 yılda oldukça büyük bir artış olmuştur (3-5,18,19).

Genellikle GİS semptomları olmaksızın atipik nörolojik prezentasyon görülmesi ilk planda çölyağı düşündürmediği için tanıda gecikmelere neden olmaktadır. Bu nedenle etiyolojinin belli olmadığı nörolojik bulgularla seyreden olgular enteropati olsun ya da olmasın çölyak hastalığı düşünülerek serolojik testler yönünden incelenerek pozitif bulunmaları durumunda mutlaka biyopsi yapılmalıdır (3-5).

Çölyağa bağlı nörolojik bulgular geniş bir yelpazede görülmektedir (3-5,18,19).

Epilepsi: Birçok çalışmada çocuklarda çölyak hastalığına bağlı en sık gelişen nörolojik bulgunun epilepsi olduğu gösterilmiştir (3-5,19,20). Başlıca oksipital lob (bazen kalsifikasyonun eşlik ettiği) ve temporal lob (nadiren hipokampal sklerozun eşlik ettiği) olmak üzere çoğunlukla parsiyel tip görülmektedir (3,4,21-24). Çölyaklı hastalarla yapılan birçok çalışmada epilepsi prevalansının %1,2-5,5 aralığında değiştiği vurgulanmıştır (3,20,25,26). Epilepsi glutensiz diyetten en çok fayda gören nörolojik bulgudur (3). Birçok çalışmada epilepside glutensiz diyetin etkinliği gösterilerek bu durum desteklenmiştir (7,21,27,28).
Etiyolojisi belli olmayan ataksi ve nöropati bulgularıyla seyreden hastalarda çölyak hastalığının araştırılması tanıda oldukça önemlidir. Erişkinlerde çocuklara göre bu nörolojik bulguların gelişimi daha sık görülmektedir (3,29).

Gluten Ataksisi: Tüm ataksili olguların % 20'sini glutene bağlı ataksi grubu oluşturmaktadır. Gluten ataksisi çoğunlukla geç yaşlarda bulgu vermektedir. Genellikle sinsi seyir izlenmekle birlikte nadiren paraneoplastik serebellar dejenerasyona benzer şekilde hızlı progresyon görülebilmektedir. Hastaların yaklaşık % 10'unda enteropati semptomları gelişmeden önce çölyakla uyumlu biyopsi bulguları saptanmaktadır. Gluten ataksili hastaların % 60'ında ENMG ile saptanan subklinik nöropati bulguları mevcuttur. Sporadik ataksili hastaların % 25'inde, idiyopatik sporadik ataksili olguların ise % 45'inde pozitif çölyak serolojisi saptanmaktadır. AGA pozitif saptanan ataksili hastaların % 85'inde SSS'de TG 2 ve TG 6'ya karşı IgG yapısında antikorlar gelişmektedir. Ayrıca gluten ataksili hastaların % 60 kadarında beyin MR incelemelerinde serebellar atrofi görülmektedir (3,30). Glutensiz diyetin etkinliği ataksinin süresine bağlı olarak değişmektedir. Serebellum purkinje hücrelerinde uzamış glutene maruziyet nedeniyle geri dönüşümsüz kayıp meydana gelebilmektedir. Bu nedenle glutensiz diyete hemen başlanabilmesi için erken teşhisin önemi oldukça büyüktür (3,31,32). Öte yandan kontrol grubu olmayan küçük bir çalışmada enteropatisi olmayan 4 gluten duyarlı ataksili olgunun IVIG'ten fayda gördüğü bildirilmiştir (33). Bu çalışmalarda çoğunlukla glutensiz diyetten hastaların fayda gördüğü vurgulanmıştır.

Gluten Nöropatisi: Erişkinlerde ataksiden sonra ikinci sıklıkla görülen nörolojik bulgu grubudur. Glutensiz diyet tedavisi uygulanan hastaların % 23'ünde ENMG ile saptanan subklinik nöropati bulguları görülmektedir (34,35). ABD'de yapılan retrospektif bir çalışmada nöropati sıklığının çölyakta % 2,5-8 aralığında bulunduğu bildirilmiştir (36). AGA pozitif hastaların % 34'ünde, anti-TG 2 IgA pozitif hastaların %21'inde nöropati bulguları saptanmaktadır. Hastalarda çoğunlukla simetrik distal tutulumlu motor aksonal nöropati bulguları görülmesine karşın asimetrik nöropati, sensorimotor nöropati, duyusal ganglionopati gibi nöropati formları da izlenebilmektedir (3,37). Öte yandan postmortem sinir biyopsisi örneklerinde nöropatinin patolojisiyle ilgili olarak perivasküler lenfositik infiltrasyonunun geliştiği gösterilmiştir (37). Gluten nöropatisi genellikle yavaş seyirli olup genellikle geç yaşlarda saptanmaktadır. Gluten duyarlılığı ile nöropati arası süre ortalama 9 yıldır. Ayrıca bu hastalarda çoğunlukla enteropati bulguları olmamasına karşın çölyakla uyumlu histopatolojik biyopsi bulguları görülmektedir

(3). Bu nedenle etiyolojisi belli olmayan sporadik nöropatili hastalarda mutlaka gluten serolojisine bakılarak biyopsi yapılması önerilmektedir. Nöropatili hastalar çoğunlukla glutensiz diyetten fayda görmektedir (3,37,38). Glutensiz diyete tamamen uyan nöropatili hastaların 1 yıl sonraki EMG bulguları öncekine göre anlamlı derecede düzelmektedir (3).

Gluten Ensefalopatisi: 2001 yılında gluten ensefalopatisi olarak adlandırılan 10 çölyaklı hastada başağrısı ve beyaz cevher patolojilerinin görüldüğü vurgulanmıştır (39). Başağrısı epizodik ve migren benzeri atak şeklinde olmaktadır. Genellikle hastalığın başlangıcında başağrısı ortaya çıkmaktadır. Normal populasyonda % 0,4 oranında görülen başağrısı sıklığı çölyak hastalığında % 4,4 oranında görülmektedir (3). Glutensiz diyetle birlikte başağrısı karekteristik olarak düzelmektedir. Glutensiz diyete uymayan 11 çölyaklı hastanın PET görüntülerinin yayınlandığı bir çalışmada 7 hastanın (%73) en az bir beyin bölgesinde hipoperfüzyon saptanmıştır (40). Beyaz cevher patolojileri demyelinizasyondan daha ziyade vasküler kaynaklıdır. Bir çalışmada çölyaklı hastaların % 20'sinde beyaz cevher patolojilerinin görüldüğü bildirilmiştir (8). Başka bir çalışmada AGA ve TG 2 antikorları pozitif hastalarda beyaz cevher patolojileri yönünden benzer sıklık bulunmuştur (41). Çölyaklı hastalarda yetersiz kognitif fonksiyonlar, demans, serebral ve serebellar atrofi gelişebilmektedir (9,42). Ancak İtalya' da yapılan bir çalışmada çölyak ile Alzheimer arası ilişkinin olmadığı bildirilmiştir (43). Ensefalopati çoğunlukla izole bulunmakla birlikte bazen ataksi ve nöropati gibi nörolojik bulgular tabloya eşlik edebilmektedir. Glutensiz diyet sonrası başağrısının geçmesi veya kontrol beyin MR incelemelerinde beyaz cevher patolojilerinin progresyonunun durması allta yatan nedenin gluten duyarlılığı olduğuna dair önemli bir kanıtın göstergesidir (39).

Myopati: Oldukça nadir görülen nörolojik bir bulgudur. İsveç'te yapılan bir çalışmada 76 polimyozitli hastanın 17'sinde malabsorbsiyon geliştiği, bunların 5'inin çölyak tanısı aldığı bildirilmiştir (44). İspanya'da yapılan başka bir çalışmada inflamatuar myopatili hastların % 31'inde normal populasyona göre daha yüksek titrede AGA seropozitifliği geliştiği vurgulanmıştır Genellikle geç yaşlarda görülen myopatilerde glutensiz diyete ek olarak immünsüpresif tedaviden hastaların fayda sağladığı gösterilmiştir (45).

Myelopati: Vitamin ve bakır başta olmak üzere çeşitli elementlerin emilim eksikliğine bağlı olarak gelişen çölyak hastalığının nadir bir nörolojik bulgusudur. Aquaporin 4 antikor pozitifliği bulunan gluten duyarlı bazı hastalarda nöromyelitis optika gelişebilmektedir (3).

Multiple skleroz: Gluten duyarlı hastalarda en sık relapsing remitting ve sekonder progresif formları daha çok görülmektedir. Büyük olasılıkla diğer nörolojik bulgularda olduğu gibi immünolojik sürece bağlı olarak gelişmektedir. Nörolojik defisitler hastalarda aşama aşama progresyon göstererek hem beyaz cevherde hem de spinal kordda plaklar izlenmektedir (3).

Myoklonik Ataksi: Nadir görülen bu nörolojik bulgu ilk kez 1986'da tanımlanmıştır. Glutensiz diyete rağmen genellikle hastalarda progresyon izlenmektedir. Diyetten fayda gören bazı hastalarda ataksi düzelirken myoklonus dirençli olarak devam etmektedir (3).

Diğer: Vestibüler disfonksiyon, sensorinöral işitme azlığı, yürüme bozukluğu (sebellar ataksi yada derin duyu ve vestibüler disfonksiyona bağlı), bazal ganglion ve ekstrapiramidal semptomlar, tremor, oftalmopleji, optik nörit, nörodejeneratif hastalıklar (Parkinson, supranükleer palsi ve Huntington hastalığı), beyin sapı ensefaliti, myastenik sendromlar, stiff man sendromu, anksiyete, depresyon, otizm, algı bozuklukları, hiperaktivite, öğrenme güçlükleri, tikler, davranış bozuklukları, psikoz bildirilen diğer nörolojik bulgulardır (4,5,19,42,43,46).

Glutensiz diyetin nörolojik bulguları önlemeye yönelik etkisi oldukça tartışmalıdır (2,4,5). Glutensiz diyet altında bazı çölyaklı hastalarda nörolojik bulguların ortaya çıkması da bu tartışmayı desteklemektedir (3). Çölyağa bağlı sinir sistemine ait bir çok bölgenin etkilenme potansiyelinin gösterilmesi nörolojik bulgu spektrumunun oldukça geniş bir yelpazede ortaya çıkmasının açık bir göstergesidir (1-3,19).

Nöropatogenez: Birbirinden farklı birçok mekanizmalar sonucunda nörolojik bulguların gelişebileceği ileri sürülmektedir (1-4,10). Ancak şuanki kanıtlara göre nöropatogenezde daha çok immün aracılı mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. Gluten proteinleri gluten duyarlılığını immünolojik yolla

oluşturmaktadır (2,10,19). Otoimmün mekanizmalar yönünden birçok çalışma yapılmıştır. Luostarinen ve arkadaşları tarafından immünolojik mekanizmalar sonucunda intestinal mukozal hücrelerine karşı gelişen antikorların kas, merkezi ve periferik sinir sistemi hücrelerine karşı çapraz reaksiyonla gelişebileceği belirtilmiştir (34). Hadjivassiliou ve arkadaşları tarafından immünolojik mekanizmalar sonucunda lenfositlerin BOS dahil olmak üzere merkezi ve periferik sinir sisteminin çeşitli bölgelerine infiltrasyonu ve antigangliozid antikorların gösterilmesiyle bu durum desteklenmiştir (37). Başka bir çalışmada serebellar purkinje hücrelerine karşı gelişen antinöral antikor ya da CD8 (+) T hücrelerinin sinir sistemini infiltre edebileceği vurgulanmıştır (3). Ayrıca gluten ataksili hastaların postmortem incelemelerinde serebellar hücrelerde kayıp olduğu gösterilmiştir (47). Başta T lenfositler olmak üzere inflamatuvar hücrelerinin hem perivasküler alanda hem de serebellum beyaz cevherinde infiltrasyonunun gösterilmesi immün aracılı mekanizmaları desteklemektedir. Ancak PSS'de MSS'e göre daha az oranda inflamatuvar hücrelerinin infiltrasyonu görülmektedir. İç kulaktaki cochlin, ß tectorin, connexin 26 gibi endojen proteinlere karşı antikor üretimi de çölyak hastalığında gösterilmiştir (48). Bildirilen bu invivo çalışmaların dışında nöropatogenezle ilgili birçok invitro çalışma da mevcuttur. Bir çalışmada gluten ataksili hastalarda serumlarına hem insan hem de sıçanların serebellum purkinje hücresi epitoplarının ilavesiyle çapraz reaksiyon geliştiği gösterilmiştir (49). Başka bir çalışmada gluten nöropatili hastaların serumlarına nöral protein olan synapsin I ilavesiyle antikor geliştiği gösterilmiştir (50). Ayrıca gliadinin GM1 gangliozidlere bağlanarak hapten rolü oynayarak oluşan gangliozid antikorları otoimmün periferik nöropatiye neden olmaktadır. İmmünolojik temelli olan bu mekanizmaların mitokondrial apopitozisi uyararak nörotoksik etkilerin artmasına neden olduğu düşünülmektedir (3,10,50).

Enteropatiye bağlı malabsorbsiyon nedeniyle nütrisyonel elementlerin emilim eksikliğine ikincil olarak nörolojik bulgu gelişme olasılığı bulunmaktadır (**19)**. Ancak nörolojik bulgu gelişen hastaların çoğunluğunda malabsorbsiyon görülmediğinden dolayı vitamin eksikliğine bağlı nörolojik bulgu gelişimi daha nadir ortaya çıkmaktadır. Tablo 1'de vitamin eksikliğine bağlı nörolojik bulgular görülmektedir (19).

Tablo 1. Vitamin eksikliğine Bağlı Gelişen Nörolojik Bulgular

B1	Nöropati, oftalmopleji, demans, serebellar ataksi, optik nörit
B6	Nöropati
B12	Nöropati, demans, serebellar ataksi, optik nörit, myelopati
E	Nöropati, oftalmopleji, serebellar ataksi, ekstrapramidal bozukluklar, myelopati
Niacin	Nöropati, demans, serebellar ataksi, ekstrapramidal bozukluklar, myelopati
Riboflavin	Oftalmopleji

Özellikle vitamin B12 eksikliğinde periferik nöropati, myopati, optik nöropati, vizuel bozukluklar, vibrasyon duyusunda azalma, ataksi, duyu bozukluklarına eşlik eden güçsüzlük, hipo- hiperrefleksi,, değişken mental durum, kısa süreli bellek azalması ve ENMG'de aksonal nöropatinin görülebileceği bildirilmiştir (4,19). Ayrıca çölyak hastalığında görülebilen folik asit eksikliğinin vitamin B12 eksikliği kadar nörolojik bozukluklara yol açmadığı vurgulanmaktadır (19).

Son yıllarda hastalığa neden olan gliadinin yapı taşlarını inceleyen çalışmalar mevcuttur. Sıçan beyinlerinde gluten kökenli peptik materyalinin gösterilmesiyle birlikte spekülatif olarak antigliadin antikorların direkt veya indirekt olarak nörotoksik olabileceği bildirilmiştir (10). Ayrıca glutenin opioid aktivitede bulunarak psikiyatrik hastalıkların etiyolojisinde rolü olabileceği vurgulanmıştır (3). Çölyağa bağlı immün sistemde gelişen uyarılma nedeniyle hastalarda özellikle viral enfeksiyonlar başta olmak üzere çeşitli enfeksiyonlara karşı anormal reaksiyon meydana gelmektedir. Böylece uyarılmış immünoloiik hücrelerin mikroorganizmalara benzeyen çeşitli sinir sistemi hücreleriyle çapraz reaksiyona girmesiyle birlikte nörolojik bulgu görülme süreci başlamaktadır (2,3,10). Çölyak hastalığında ince bağırsak mukozasının normale göre daha geçirgen olması nedeniyle nöral dokuya toksik olan maddelerin geçişi kolaylaşarak nörolojik bulgu gelişme riski artmaktadır (10).

Gluten duyarlılığı patogenezinin iyice anlaşılması klinik uygulamalardaki yaklaşıma katkı sağlaması yönünden oldukça önemli olup şüphesiz genetik zemin hakkında fikir verecektir (1,2,10). Bu nedenle gelecekteki çalışmalar hastalığın ekstraintestinal bulgularına yönelik artarak devam etmelidir. Böylece risk altındaki hastalar erken tanı alarak tedavi edilmeleriyle birlikte ekstraintestinal bulgu gelişiminin mümkün olduğunca önlenmesi sağlanacaktır (1-3,19).

2.6. TANI

Glutene bağlı belirtilerin tanınması; HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 varlığı, özgün antikor düzeyleri ve ince bağırsak biyopsisindeki tipik histopatolojik değişikliklere dayanmaktadır. Ömür boyu sürecek olan glutensiz diyetin sağlıklı insanın yaşam kalitesi ve sağlığını olumsuz etkileyeceğinden doğru ve kesin tanının konulması esastır (1-5)**.** Çölyak hastalığı için ilk defa 1970 yılında belirlenen tanı kriterleri Avrupa Pediyatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu (ESPGHAN) tarafından 1990 ve 2012 yıllarında olmak üzere 2 kez revize edilerek güncellenmiştir (1,11,51).

Kliniği belirgin veya şüpheli tüm vakalarda tanının kesinleştirilmesi amacıyla ince bağırsak biyopsisinin yapılması gerekmektedir. Günümüz uzlaşısına göre; invazif bir girişim olan üst GİS endoskopisinin yapılıp duodenum bulbus ve daha distalden alınan biyopsi materyallerinin deneyimli patologlar tarafından değerlendirilmesi tanı için altın standarttır (2,4). Tarihsel süreç içerisinde gözden geçirilip değişikliğe uğramış Marsh ve Oberhuber yeni histopatolojik sınıflandırmasına göre evrelendirme yapılmaktadır (52). Tanının kesinliğini doğrulayan diğer önemli bir gösterge ise glutensiz diyet tedavisi sonrası kliniğin düzelmesi ve serolojik testlerin negatifleşmesidir (1,2).

2.7. LABORATUVAR BULGULARI

2.7.1. Serolojik Testler

Çölyağa özgü dolaşımda bulunan otoantikorları saptamaya yönelik olarak geliştirilmiş özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek olan serolojik testlerin günümüzde

kullanılmasıyla doğru tanı duyarlılığı oldukça artmıştır (2,4). Barsakta bol miktarda bulunan Transglutaminaz (TG) 2'nin immünolojik mekanizmaları tetiklemesi nedeniyle ilk olarak ince barsak ya da diğer dokularda (karaciğer, kas, MSS) eksprese olan TG 2 antijenlerine karşı antikorlar gelişmektedir. Bu nedenle çölyak hastalığı taraması için tercih edilecek ilk serolojik metod serumda anti-TG2 antikorlarına bakılmasıdır. Ayrıca hücre dışındaki TG 2 antijenine karşı gelişen EMA ile yeni serolojik test olarak keşfedilen anti deamide gliadin peptide (DGP) bakılması hastalığın tanısı için oldukça yol göstericidir. Öte yandan risk grubuna sahip olan bireylerin taranması ve glutensiz diyete hastaların uyumunun izlenmesi amacıyla serolojik testler yol gösterici olmaktadır (3). Serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllükleri birbirinden farklılık göstermektedir (1,2,4) (Tablo 2).

Tablo 2. ÇH Tanı ve İzleminde Kullanılan Serolojik Testler

Serolojik Test	**Duyarlılık %**	**Özgüllük %**
Antigliadin IgA (AGA) *	57-78	71-87
Antigliadin IgG (AGA)*	55-100	71-100
Antiendomisyum IgG (EMA)	86-100	98-100
Doku transglutaminaz 2 IgA (antiT-TG 2)	77-100	91-100
Anti T-TG 2 ve EMA IgA	98-100	98-100

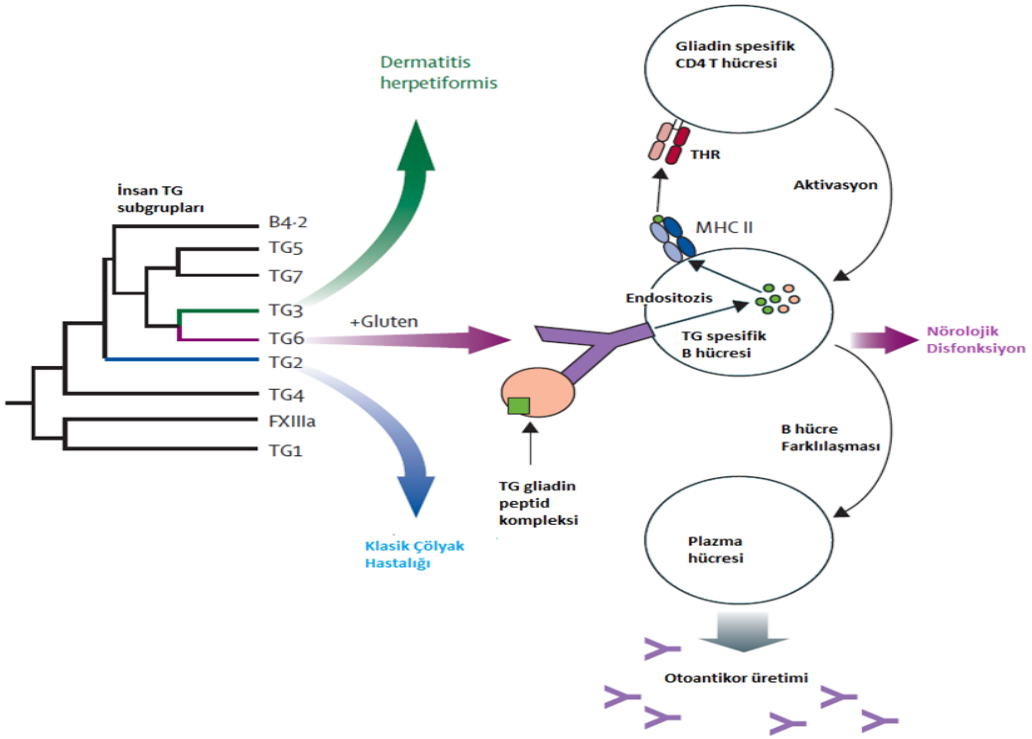
* ÇH tanısında Günümüzde kullanımı oldukça sınırlandırılmıştır (1).

2.7.2. Serolojik Testlerin Nörolojik Bulgularda Kullanımı

Çölyakta enteropatinin varlığı tanının doğru olarak konulmasını kolaylaştırmaktadır. Ancak nörolojik bulguların ön planda olduğu durumlarda enteropati çoğunlukla görülmemektedir. Glutensiz diyet nörolojik bulguların gelişimini her zaman önleyemediği gibi glutamin ve transglutaminaz (TG) subgruplarına karşı antikor gelişimini de engelleyememektedir. Klasik çölyak hastalığında TG 2 antikoru görülürken enteropatinin olmadığı ekstraintestinal bulguları olan atipik klinikle seyreden hastalarda farklı TG subgruplarına karşı antikorlar gelişmektedir. Örneğin

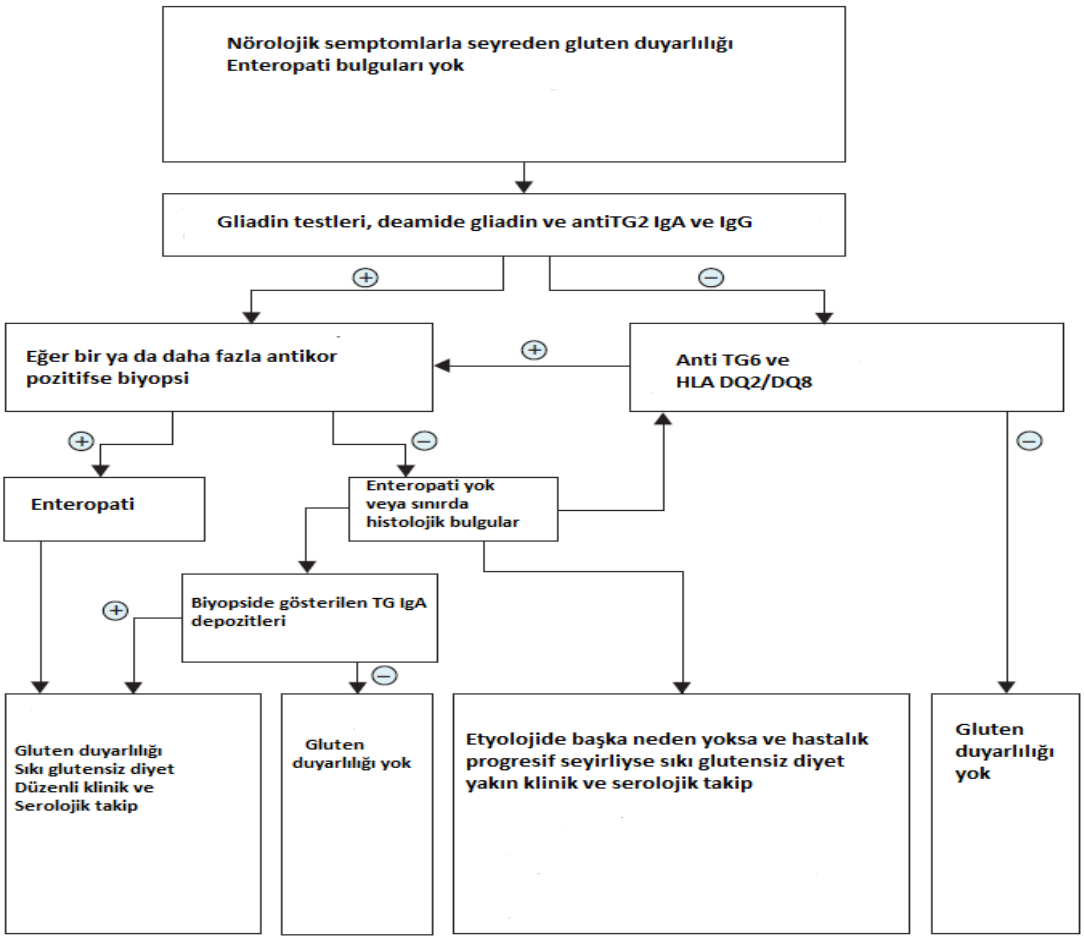
anti-TG 3 dermatitis herpetiformiste, anti-TG 6 nörolojik bulgu gelişen hastalarda gösterilen yeni serolojik testlerdir. Bununla birlikte anti- TG 2 IgA nörolojik prezentasyonlu hastalarda ince bağırsak morfolojisinde değişiklik başlamadan önce serumda pozitifleşerek çölyak tanısı için uyarıcı olabilmektedir. Anti-TG 2'nin ortaya çıkması organ spesifik antikor olarak anılan endomisyal (EMA), retikülin (ARA) ve jejunal (JEA) antikorlarının seropozitifliğini gösterirken bu testlerin pozitifliği her zaman anti-TG 2 IgA'nın pozitifliliği anlamına gelmemektedir. AGA'ya göre daha duyarlı olan deamide gliadin peptitlerine karşı gelişen anti-DGP antikorlar ikinci kuşak antigliadin antikor testi olarak kullanıma giren yeni serolojik testlerden bir diğeridir. Özellikle anti-DGP IgG hastalığın tanısı için % 100 spesifiktir. Öte yandan TG 2 IgA negatif olan hastaların % 26'sında anti-DGP pozitif bulunmuştur. Pratikte Anti-TG2 ile anti-TG6'ya ait IgA ve IgG antikorları nörolojik prezentasyonlu olgularda çölyak tanısı açısından en az DGP antikorları kadar önemli testlerdir. Anti-TG2 enteropati olsun ya da olmasın mutlaka ince bağırsak mukozasında depolanmaktadır. Bununla birlikte ekstraintestinal bir çok organda da anti-TG2'ye ait depozitler görülmektedir. Özellikle gluten ataksili hastalarda beyin damarlarının çevresinde yaygın olarak bu depozitler gösterilmiştir. SSS'de bu depolanma çoğunlukla serebellum, pons ve medullada görülmektedir. Anti-TG2 antikorlarının sinir sistemi dahil bir çok organda oluşturduğu depozitler gluten duyarlılığının patogenezinde önemli rol oynamaktadır (3-5).

Çölyak hastalığında farklı Transglutaminaz (TG) izoenzimlerinin gösterilmesi klinik çeşitliliğe yol açarak spekturumun oldukça geniş olmasına neden olmaktadır. Anti-TG6 beyin dokusunda, periferik sinirde ve kaslarda perivasküler lenfosit infiltrasyonuna yol açarak nöronal dejenerasyona neden olmaktadır (3) (şekil 3)



Şekil 3. TG Subgruplarının Patogenezdeki Rolü

Nörolojik bulguların ön planda olduğu durumlarda veya çölyağa bağlı gelişmesi muhtemel nörolojik bulguların tanısında izlenecek yol oldukça önemlidir (3) (Şekil 4).



Şekil 4. Nörolojik prezentasyonlu ÇH'li olgulara yaklaşım

Ancak anti-TG 6 ve DGP testleri ülkemizde rutin kullanıma henüz girmemiştir.

2.7.3. Nörofizyolojik Testlerin Nörolojik Bulgularda Kullanımı

2.7.3.1. Elektroensefalografi (EEG)

Çölyak Hastalığında epilepsi-oksipital kalsifikasyon birlikteliği olan olgularda çoğunlukla epilepsi çölyaktan önce başlamaktadır. Ortalama 4,5 yaşında başlayan epilepsinin tüm formları görülebilmektedir. 29 çölyaklı hasta grubuyla yapılan bir çalışmada 20 hastada fokal anormallikler, 5 hastada jeneralize anormallikler bulunurken sadece 4 hastanın EEG'si normal olarak yorumlanmıştır (21). Diğer bir çalışmada 20 çölyaklı hastanın 8'inde bilateral temporoparietal, oksipital bölgede asenkron, sekonder jeneralize epileptik deşarjlar olmak üzere EEG bozukluğu gösterilmiştir (26). Başka bir çalışmada EEG'de oksipital bölgede patolojik deşarjlar

saptanarak çölyak hastalığında oksipital lop epilepsilerinin karakteristik olduğu bildirilmiştir (20).

2.7.3.2. Uyartılmış Potansiyeller (UP)

Bir dış uyarana karşı merkezi sinir sistemin (MSS) motor cevap oluşturması sırasında ilgili kısımlarında bir dizi dalga ve piklerden oluşan biyoelektriksel potansiyellerdir. UP'ler çok düşük voltaj değerlerine sahip oldukları için sürekli beyin aktivitesinin daha büyük olarak kaydedildiği elektroensefalografi dalgalarının içinde ya da çok daha kuvvetli biyolojik ve çevresel (elektromanyetik) parazitlerin arasında kaybolmaktadırlar. Bu nedenle uygulanan duyusal uyaranı izleyen belirli bir zaman periyoduna ait sinirsel sinyaller EEG kaydına benzer şekilde kafa üzerine yerleştirilen elektrodlar ve amplikatör sistemiyle kaydedilmektedir. Bu şekilde yapılan çok sayıda kayıtlamanın elektronik olarak ortalamaları (averaj) alınır. Böylece dışarıdan uygulanan sinyale göre zamansal açıdan rastgele nitelik taşıyan EEG dalgaları silinirken uyaranla zamansal ilişki içinde olan UP'ler kayıt trasesi üzerinde belirginleşmektedir. Ancak birbirini izleyen en az 2 averajlama yapılarak elde edilen yanıtların kaydedilmiş gerçek biyoelektriksel potansiyeller olduğundan ve herhangi bir artefakt kaynağından doğmadığından emin olunmaya çalışılmalıdır. Elde edilen potansiyellerin uyarana olan zamansal uzaklığı (latans veya gecikme) ve sözkonusu potansiyellerin genlik değerleri (amplitüd) ölçülebilmektedir (53).

Manyetik rezonans görüntüleme ile sinir sistemini tutan lezyonlar hakkında anatomik bilgiler sağlanırken, UP'ler yardımıyla sinir sistemi iletiminin fizyolojik özellikleri hakkında veriler elde edilmektedir. UP'ler bu yönüyle görüntüleme yöntemlerinin MSS'yi tutan lezyonlar hakkında sunduklarına ek bilgiler verebileceği ya da mevcut yöntemlerle görüntülenemeyen lezyonların açtığı hasarlar hakkında bilgi verebileceği aşikardır (53).

Görsel Uyartılmış Potansiyeller (VEP): Retinadan oksipital kortekse uzanım gösteren görme yollarının fonksiyonunu yansıtmakla birlikte, özellikle ön (prekiazmatik) görme yollarındaki iletim bozukluğunu göstermede duyarlıdır. Flaş VEP (F-VEP); 15-40 dakika süreyle karanlık ortamda yanıp-sönmeli flaş ışık şeklinde görsel uyarının göze verilmesiyle başlayan süreçte retinokortikal iletim ve

görsel kortekste oluşan aktivite durumunun kaydedilme prensibine dayanmaktadır. Retinadan görsel kortekse kadar olan görme yollarındaki herhangi bir sorun VEP yanıtında patolojiye yol açmaktadır (53). Şimdiye kadar çölyak hastalığında VEP' le ilgili bir çalışma olmamasına karşın optik nörit, multiple skleroz, oksital yerleşimli kalsifikasyonlar gibi görme yollarını etkileyebilecek nörolojik bulgular bildirilmiştir (3,7,21-23).

Beyin Sapı İşitsel Uyartılmış Potansiyeller (BAER): İşitsel klik uyaran verilerek işitme siniri ve beyin sapındaki işitme yollarına ait ilk 10 msn'de oluşan erken latanslı potansiyellerin vertekse yerleştirilen elektrod aracılığıyla kaydedilmesidir. BAER son 20 yıldır özellikle nörolojik ve odyolojik problemlerde geniş bir klinik uygulama alanı bulmuştur (53).

BAER'de farklı anatomik bölgelerden kaynaklanan 7 farklı dalga meydana gelmektedir (Tablo 3).

Tablo 3. BAER Dalgaları

Dalga I: Kohlear sinirdeki aksiyon potansiyelleri
Dalga II: Nukleus kohlearis (ve VIII. sinir)
Dalga III: İpsilateral superior olivar nukleus
Dalga IV: Lateral lemniskus nukleus veya aksonları
Dalga V: İnferior kollikulus
Dalga VI-VII: inferior kollikulustan kortekste kadar olan ağ

Dördüncü ve V. dalgalar BAER'in en belirgin komponentleri olarak ortaya çıkmaktadır. Oluşan bu dalgaların latansları değerlendirilerek beyin sapının işlevleri hakkında fikir sahibi olunmaktadır (53). Son yıllarda çölyak hastalığının işitmeyi etkilediğini gösteren birkaç çalışma mevcuttur (46,48).

2.7.3.3. Elektronöromyografi (ENMG)

Mononöropati, polinöropati, pleksopati, tuzak nöropatiler gibi periferik sinir sistemi tutulumu ve myopati gibi kas tutulumu olan hastalıkların tanısına yardımcı önemli bir testtir. Aynı zamanda nöropatik tutulumun aksonal ya da demyelinizan tipte olup olmadığı hakkında fikir vermektedir.

Hastalara sinir iletim çalışmaları (NCV) ve iğne EMG olmak üzere iki kısımda inceleme yapılmaktadır. Aynı zamanda sinir iletim çalışmaları (NCV); motor (MCV) ve duyusal sinirler (SCV) olmak üzere ayrı ayrı çalışılmaktadır.

Motor sinir iletim çalışmalarında (MCV) temel yöntem, motor sinirin elektriksel uyarımından sonra kasta oluşan birleşik kas aksiyon potansiyelini (BKAP) kayıtlama ve oluşan BKAP latans ve elektriksel genliğini (amplitüd) yüzeyel elektrodlar aracılığıyla proksimal ve distal noktadan belirlemektir. Genellikle üst ekstremitede N.medianus, alt ekstremitede N.peroneus comminis kullanılmaktadır.

Duyusal sinir çalışmalarında (SCV) temel yöntem; siniri uyardıktan sonra proksimal ya da distal bir noktadan akson üzerinde oluşan aksiyon potansiyelinin yüzeyel elektrodlar aracılığıyla kaydedilmesi prensibine dayanmaktadır. Genellikle üst ekstremitede median, alt ekstremitede sural sinir kullanılmaktadır.

İğne EMG; iğne elektrodla kas içine girilerek istirahat ve kontraksiyon halinde kasta oluşan elektriksel aktivitesinin kayıt edilmesidir. Bir alfa motor nöronun innerve ettiği kas liflerinden elde edilen elektriksel aktivite toplamı motor ünit aksiyon potansiyel (MUAP) olarak tanımlanmaktadır. Aksonal tip nöropatide sinir ileti hızı normal iken iğne EMG'de uzun süreli yüksek amplitüdlü polifazik MUAP'ların görülmesine karşın demyelinizan nöropatide polifazik MUAP'a ek olarak sinir ileti çalışmalarında sinir ileti hızları düşük olarak bulunmaktadır (54). Çölyak hastalığına bağlı olarak nöropati riskinin arttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur (3,34-37).

2.7.3.4. Nöroradyolojik İncelemeler

BBT: Çölyak hastalığında epilepsiye yol açan serebral kalsifikasyon varlığı BBT ile saptanmaktadır. BBT de kalsifikasyonlar beyin atrofisinin ve kontrast tutulumunun

eşlik etmediği simetrik veya asimetrik hiperdens lezyonlar olarak izlenmektedir. sadece korteks ve subkortikal beyaz cevherde lokalize olan kalsifikasyonların seyrinde özellikle oksipital olmakla birlikte bazen frontal yerleşim de izlenebilmektedir (21).

Beyin MRG: Kalsifikasyonlar beyin MRG'de ise T1'de hiperintens T2'de hipointens lezyonlar olarak izlenmektedir. Bununla birlikte çölyak hastalığında görülebilme olasılığı bulunan serebral ve serebellar atrofi, progresif seyirli lökoensefalopati, mikrokalsifikasyonların etrafındaki gliozis beyin MRG'de saptanabilmektedir (4). Ayrıca bir çalışmada dizatri, myoklonus ve ataksi kliniğiyle seyreden çölyaklı bir hastada beyin MRG'de pontin lezyonları gösterilmiştir (40).

2.8. TEDAVİ

Temel tedaviyi immünolojik tetikleyici olan glutenin diyetten ömür boyu çıkarılması oluşturmaktadır (1-4,19). Glutensiz diyetle birlikte özellikle anti T-TG 2 seviyesi başta olmak üzere serolojik titreler giderek düşerken 2 ya da 3 ayda biyopsi bulguları düzelmektedir. Bu nedenle aralıklı anti T-TG kontrolü yapılarak hastaların diyete olan uyumuna mutlaka bakılmalıdır (1,4). Ayrıca hastalığa ikincil olarak ortaya çıkan nütrisyonel eksiklikler tedaviyle mutlaka yerine konulmalıdır (19). Ancak geleceğe yönelik olarak alternatif tedavilerle ilgili çalışmalar sürdürülmektedir. Alınan toksik gluten peptitlerinin enzimatik yolla parçalanması, glutenin proteinlerine ayrılması ve epitel fonksiyonların tamir edilmesi gibi yöntemler bunlardan bazılarıdır. Diğer alternatif tedavide TG yi veya gluten deamidasyonunu inhibe ederek gluten peptitlerinin HLA DQ2 veya DQ8 antijenlerine bağlanmasının önüne geçilerek gluten spesifik CD4 hücrelerinin immünolojik mekanizmaları başlatmasını önlemektir. Gluten epitoplarıyla aşı ve antisitokin tedavileri üzerinde çalışmalar hala devam etmektedir (3).

2.9. PROGNOZ

Çölyak hastalığının prognozu teşhisin zamanı ve tedaviye olan uyuma bağlıdır. Erken tanı konulan, diyete uyumu iyi olan hastalarda daha olumlu sonuçlar

görülmekte olup tanısı geciken veya glutensiz diyete uyumsuz hastalarda çeşitli bulguların gelişim riski artmaktadır (2-4,19).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. OLGULARIN ÖZELLİKLERİ

AÜTF Pediatrik Gastroenteroloji'de 2000- 2010 yılları arasında çocukluk yaş grubunda tanı için gerekli serolojik testlerin (AGA, EMA, anti T-TG için IgA ve IgG titreleri) ve ince bağırsak biyopsisinin Modifiye Marsh histopatolojik kriterlerine göre sınıflandırılmasıyla (0, 1, 2, 3) Çölyak Hastalığı tanısı konulmuş halen periyodik aralıklarla izlemleri yapılan 65 hastanın klinik semptom vermese de pek çok subklinik nörolojik bulgu görülebilmesi nedeniyle yapılmış olan nörolojik muayene, nörofizyolojik testler (EEG, ENMG, VEP, BAER) ve görüntüleme (BBT veya Beyin MRI) yöntemlerinin retrospektif olarak incelenmesi ve eksik olduğu saptanan testlerin mümkün olduğunca tamamlanmasıyla elde edilen veriler istatistiksel çalışmaların yapılacağı elektronik ortama aktarıldı.

3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ

Kr. karaciğer hastalığı, Kr. böbrek yetmezliği, uzun süreli ilaç kullanımı, kromozomal hastalıklar (Down sendromu, Turner vb) ve otoimmünite (tip 1 DM, tiroidit, sjögren, addison, otoimmün hepatit vb) gibi durumların nörofizyolojik testleri etkilediğinden bunlarla birlikteliği olan çölyaklı olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3. ÇALIŞMANIN KISITLILIĞI

Hasta dosyalarının retrospektif incelenmesiyle saptanan eksik testlerin tamamlanması hedeflenmiştir. Ancak çeşitli nedenlerle hastaların hepsine ulaşılamadığından dolayı nörofizyolojik testler çalışma grubunun yaklaşık üçte birinde tamamlanabildi. Ayrıca çölyak hastalığı ile yapılan aynı nörofizyolojik testler arasında geçen zaman diliminin her hastada aynı olmaması çalışmanın bir diğer zorluğu olarak dikkati çekmektedir.

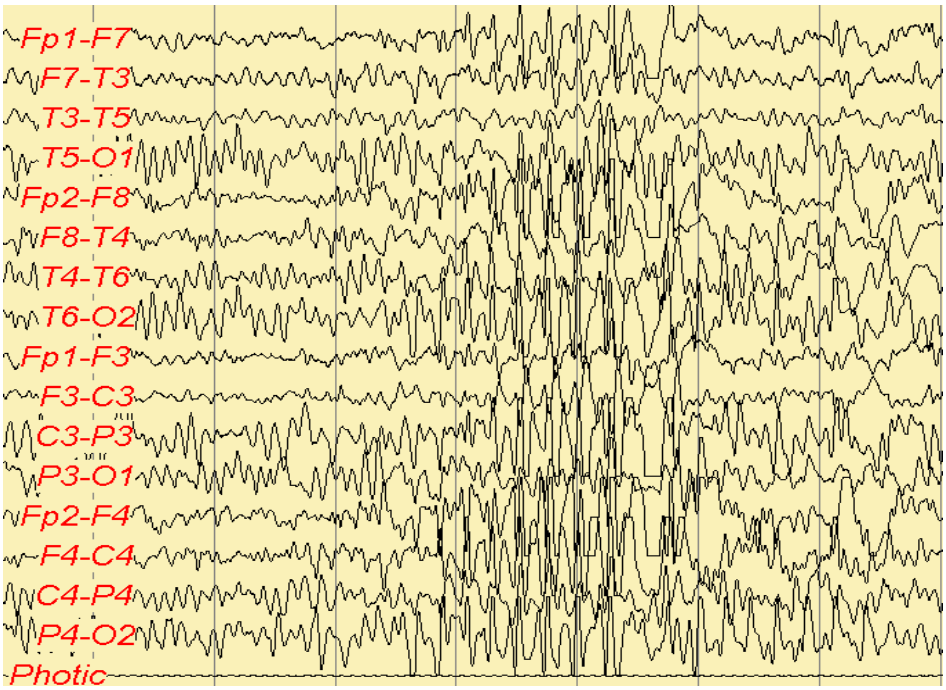
3.4. NÖROFİZYOLOJİK YÖNTEMLER

3.4.1. Elektroensefalografi (EEG)

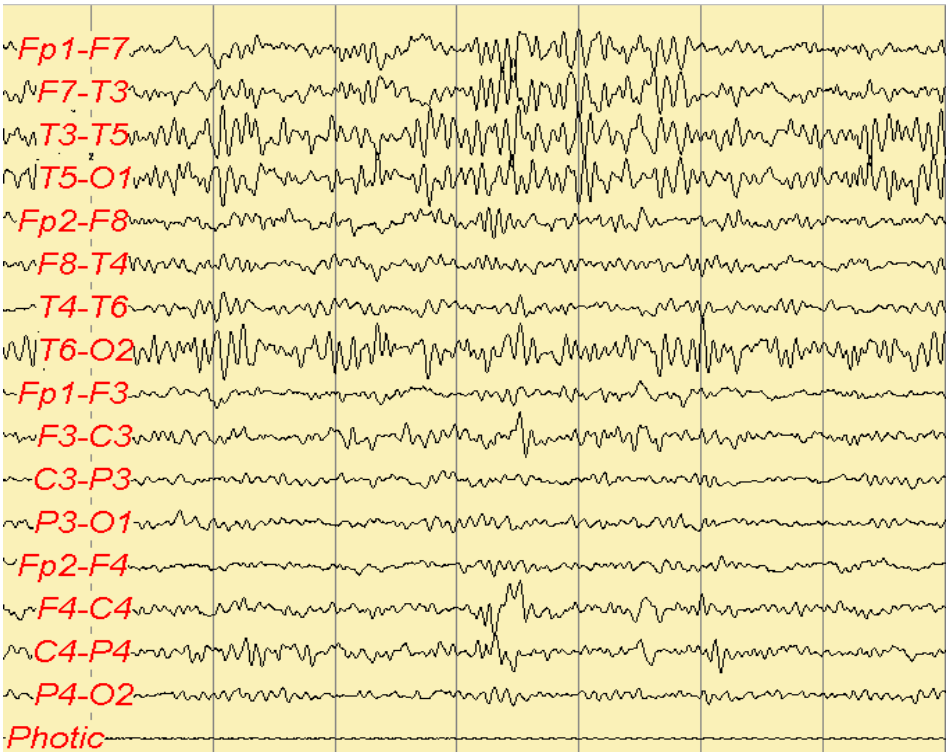
Normal EEG aktivitesi beyin biyoelektrisitesi, ritmisite ile senkron çalışma düzeni gösteren beyin dalgalarından meydana gelmektedir. EEG çekimi sırasında kafatasının üzerine yerleştirilmiş elektrodlar vasıtasıyla beyindeki nöronların ürettiği elektriksel potansiyeller kaydedilmiştir. Kafatası üzerine 10-20 sistemine göre nasion-inion arasına elektrodlar yerleştirilmiş ve kayıt alınmıştır. Çekim sırasında hastaların kooperasyonuna bağlı olarak mümkün olduğunca hiperventilasyon, aralıklı ışık uyaran ve göz açma- kapama (bazen paroksimal deşarjları uyarmaktadır), uykusuzluk provakasyonu gibi EEG'de olası epileptik deşarjların ortaya çıkmasını kolaylaştıran aktivasyon yöntemleri kullanılmıştır.

Çölyaklı hastalara olası EEG bozukluğunu saptayabilmek amacıyla 10 yılı aşkın süredir kliniğimizde EEG çekimi yapılmaktadır. Bu nedenle çalışmada yer alan hastaların tamamının EEG kayıtları mevcuttu. Tüm hastalara AÜTF Pediatrik Nöroloji Laboratuarında teknisyenler (Hediye ZEYBEK, Selda KAYMAK) tarafından EEG kayıtlama işlemi yapıldı. Kayıtlar Medelec ya da Grass Telefactor marka 16 kanallı cihazla istirahat halinde, yatar pozisyonda elde edildi. Küçük ya da uyumsuz hastalara EEG öncesi kısa süreli sedatif bir ilaç uyumaları için verildi. Çıktılar deneyimli Pediatrik Nörolog (Prof Dr Gülhis DEDA) tarafından değerlendirildi.

Şekil 5'de 1 ve 54 nolu hastalarımıza ait EEG kayıtları gösterilmektedir (A ve B).



Şekil 5 A. 1 Nolu Kız Hasta; (EEG örneği)



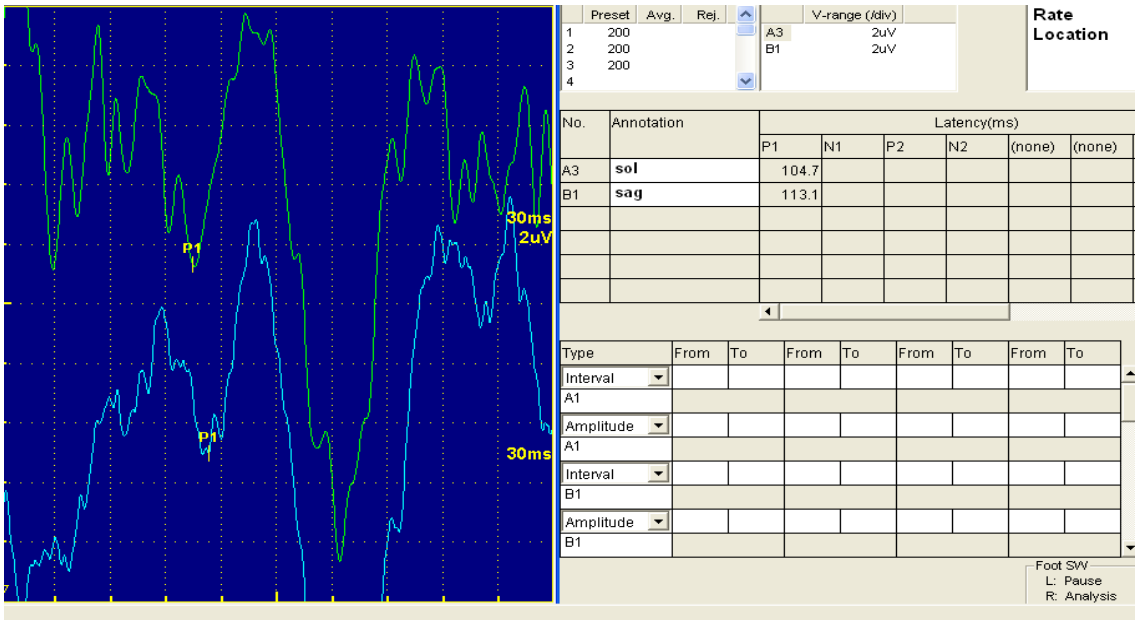
Şekil 5 B. 54 Nolu Kız Hasta; (EEG örneği)

3.4.2. Görsel Uyartılmış Potansiyeller (VEP)

Nöral sinyalleri toplayan aktif elektrodların oksipital (Oz, O1 ve O2) bölgeye nonnöral sinyalleri toplayan referans elektrodların her iki kulağa, toprak elektrodun ön kola yerleştirilmesiyle kaydedilen P100 dalgasının (oksipital bölgeden kaydedilen ilk pozitif dalga piki) latansı ölçülmüştür.

AÜTF Pediatrik Nöroloji Laboratuvarında teknisyenler (Hediye ZEYBEK, Selda Kaymak) tarafından Nihon Kohden marka cihaz ile ulaşılabilen hastalarda kaydedilen P100 dalga latansları deneyimli Pediatrik Nörolog (Prof Dr Gülhis Deda) tarafından yaşlara göre normal değer tablosundan faydalanılarak yorumlandı.

Şekil 6'da 10 nolu hastamıza ait VEP kayıt örneği görülmektedir.



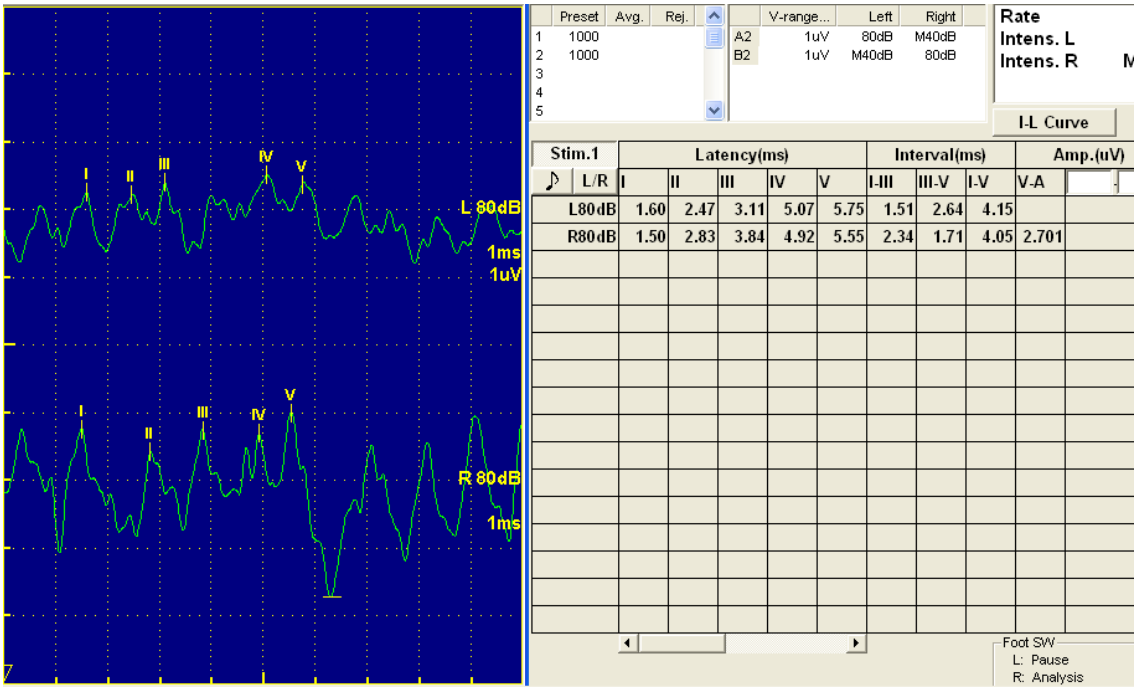
Şekil 6. 10 Nolu Kız Hasta; (VEP Örneği)

3.4.3. Beyin Sapı İşitsel Uyartılmış Potansiyeller (BAER)

Aktif elektrodların her iki kulak arkası mastoid bölgeye (A1 ve A2), referans elektrodun vertekse (Cz), toprak elektrodun ön kola yerleştirilmesiyle kaydedilen BAER dalgalarının latansı ölçülmüştür. Her kulak için ayrı ayrı yapılan işlem sırasında test yapılan kulağa eşik değer olan 60 dB üstü şiddetinde ses verilirken öteki kulak 40 dB şiddetinde gürültü verilerek maskelenmiştir.

AÜTF Pediatrik Nöroloji Laboratuvarında teknisyenler (Hediye ZEYBEK, Selda KAYMAK) tarafından Nihon Kohden marka cihaz ile ulaşılabilen hastalarda kaydedilen BAER dalgalarının latansları deneyimli Pediatrik Nörolog (Prof.Dr. Gülhis DEDA) tarafından yaşlara göre normal değer tablosundan faydalanılarak yorumlandı.

Şekil 7'de 10 nolu hastamıza ait BAER kayıt örneği görülmektedir.

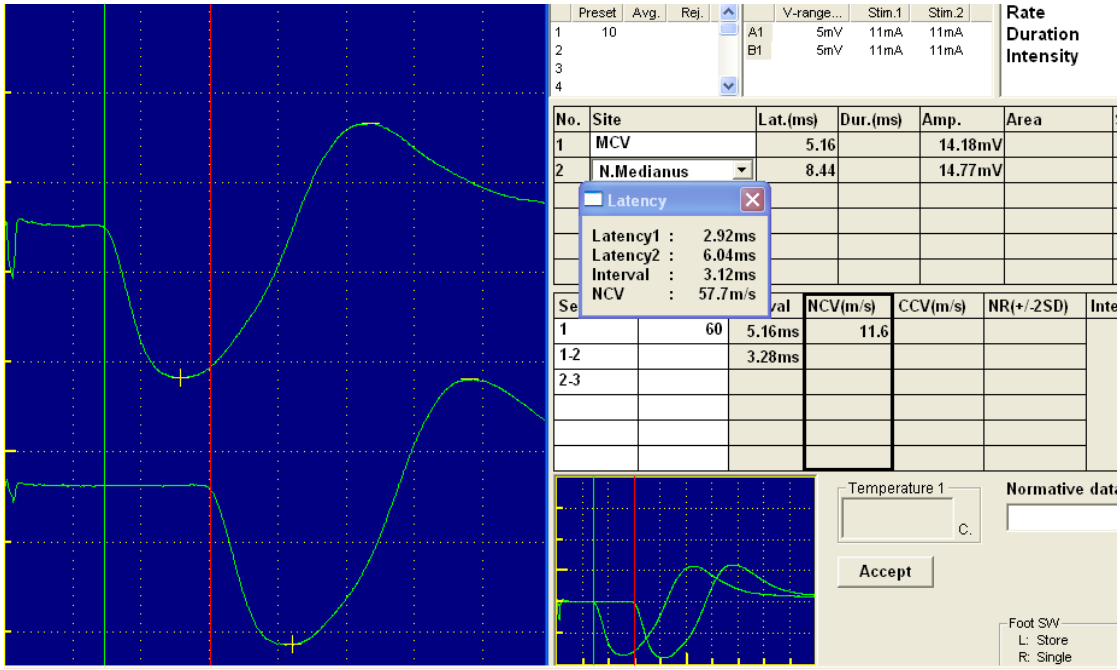


Şekil 7. 10 Nolu Kız Hasta; (BAER Örneği)

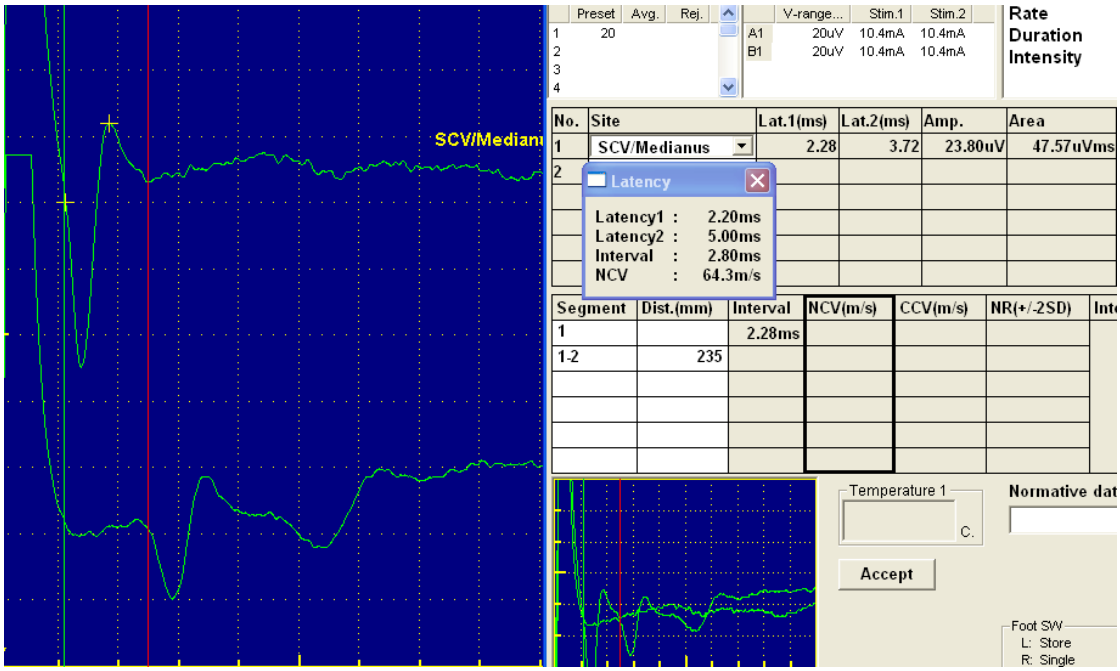
3.4.4. Elektronöromyografi (ENMG)

AÜTF Pediatrik Nöroloji Laboratuvarında deneyimli pediatrik Nörolog (Prof Dr Gülhis DEDA) tarafından Nihon Kohden marka cihaz ile ulaşılabilen hastalara ENMG yapıldı. Sinir ileti hızı olarak; üst ekstremitede N.Medianus (motor ve duyu), alt ekstremitede N.Peroneus Comminis seçilirken iğne EMG olarak; üst ekstremitede (Biceps Brachii, Ekstensor Digitorum Comminis) ve alt ekstremitede (Tibialis Anterior) kaslarına yönelik inceleme yapıldı. Hastaların sinir ileti hızları uluslararası kabul görmüş klinikte kullandığımız yaşlara göre normal değer tablosundan faydalanılarak yorumlandı.

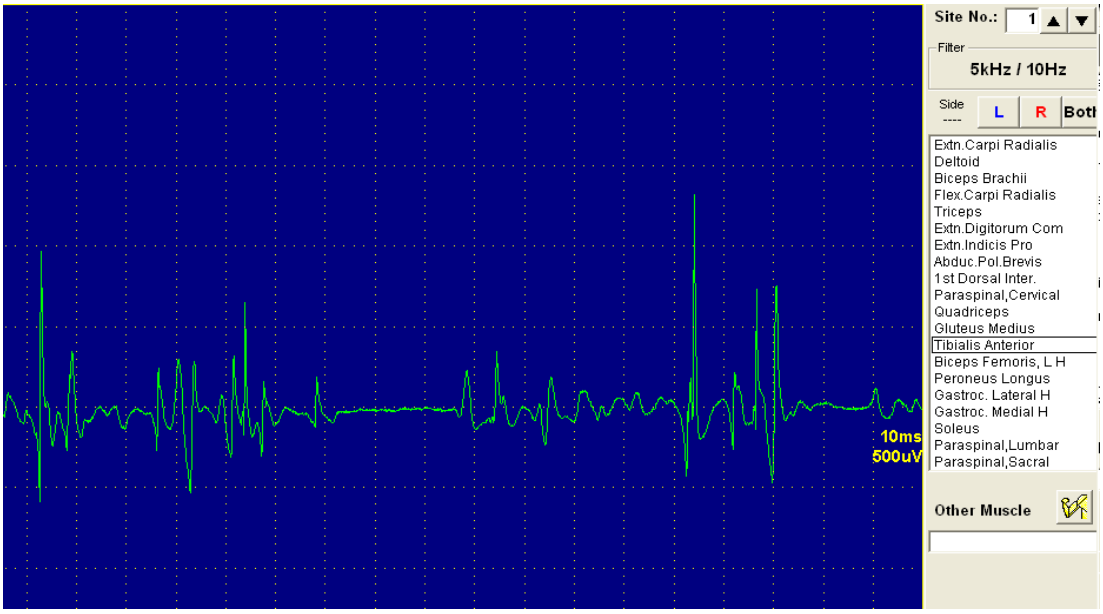
Şekil 8'de 10 nolu hastamıza ait sinir ileti hızları ve iğne EMG kayıt örneği görülmektedir (A,B,C).



Şekil 8 A. 10 Nolu Hasta; N.Medianus Motor Sinir İleti Hızı (MCV)



Şekil 8 B. 10 Nolu Hasta; N.Medianus Duyu Sinir İleti Hızı (SCV)

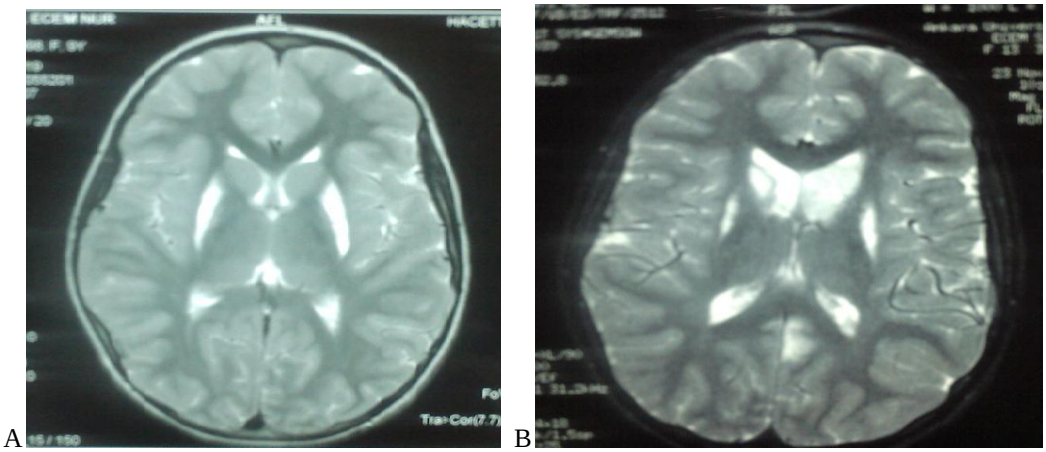


Şekil 8 C. 10 Nolu Hasta; (İğne EMG Örneği)

3.4.5. Nöroradyolojik İncelemeler

Çalışmamızda yer alan olguların BBT veya MRG'leri AÜTF Radyoloji bölümünde 1 hasta haricinde çekildi.

Şekil 9'da 37 nolu hastamıza ait glutensiz diyet öncesi ve sonrası beyin MR örnekleri görülmektedir (A,B).



Şekil 9. 37 Nolu Kız Hastaya ait Axial T2 Beyin MRG

A. Glutensiz Diyet Öncesi; Bilateral Putamen ve Kaudat nükleuslarda hiperintens ve şiş görünüm.

B. Glutensiz Diyet Sonrası; Bilateral putaminal tutulum benzer, solda belirgin olmak üzere bilateral kaudat nükleuslarda intensite artışı. sağ parasagittal beyaz cevherde gelişen hiperintens yeni lezyon gelişimi

3.5. İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmaya alınan çölyaklı hastalara yönelik olarak nonnörolojik parametreler; cinsiyet, yaş, serolojik markerler, biyopsi evreleri ve doku grupları, hastalığın tanı yaşı (TY), tanı öncesi semptom süresi (SS), hastalık süresi (HS; glutensiz diyete başlama ile her bir nörolojik parametre tarihine kadar geçen süreler ayrı ayrı dikkate alınarak hesaplandı), vitamin B12, folik asit, 25OHD, Ca (eksikliklerinde nörolojik bulgu gelişimi) oluşturuldu. Bu parametrelerin çölyak tanısı anındaki ilk değerleri istatiksel çalışma için dikkate alındı. Nöroloji ilişkili parametreler ise nörolojik muayene (NM), EEG, ENMG, VEP, BAER ve görüntülemeden (BBT veya Beyin MR) oluşturuldu. Parametrelerin yüzde (%) hesapları ve birbirleriyle yüzde yönünden karşılaştırılması için X^2 testi, ortalama karşılaştırmaları için T ve Mann-Whitney Testi kullanıldı. Yapılan istatiksel analiz sonrası $p<0,05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

3.6. DEĞERLENDİRME KURULU ONAMI

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Değerlendirme kurulundan çalışmanın etik kurallara uygunluğu onamı alındı (11.07.2011/Karar No:33-726).

4. BULGULAR

Çölyak hastalığı tanısıyla izlenen 65 hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların 39'u kız (%60), 26'sı (%40) erkek idi. Hastaların yaşı; 4-18 yıl arasında, yaş ortalaması; 12,85± 4,23, tanı yaşı; 2-16 yıl arasında, tanı yaşı ortalaması; 8,39± 4,17 olarak saptandı. Semptomların başlaması ile tanı alma zamanı arasındaki süre (SS: Semptom Süresi); ortanca 24 ay (minimum-maksimum:0- 144 ay), tanı ile nörofizyolojik parametre arası süre (HS: Hastalık Süresi); nörolojik muayene için ortanca 8 ay (minimum-maksimum:1-84) olarak saptandı (diğer nörolojik parametreler için hastalık süreleri ayrı ayrı olarak ilgili tablolarda verilmiştir). Çölyak Hastalığı tanısı için gerekli olan serolojik testlerin ortanca değerleri EMA IgA 58,0 (4,2-771,2), EMA IgG 8,30 (2,1- 93,1), T-TG IgA 69,0 (0,7- 440), T-TG IgG 6,95 (1,9- 212), AGAIgA 19,40 (1,3- 246), AGAIgG 29,0 (0,5-235) olarak saptanırken 25'inde HLA DQ2 5'inde HLA DQ8 olmak üzere toplam 30 hastada (%46,2) doku grubu, 15'inde tip I, 1'inde tip II, 49'unda tip III olmak üzere tüm hastalarda biyopsi bulguları mevcuttu.

Tablo 4' de Nörofizyolojik testler (NM, EEG, ENMG, VEP, BAER) ve görüntüleme bulguları tamamlanmış olan hastalar, Tablo 5' te çeşitli nedenlerle VEP, BAER ve ENMG yapılamayan hastalar, Tablo 6' da serolojik testler, biyopsi evreleri, doku grupları ve vitamin düzeylerinden oluşan sonuçlar verilmiştir.

Tablo 4. Nörofizyolojik Testleri İçeren Hasta Listesi

HASTA NO	C	Y	TY	NM	EEG	G	VEP/ P100 Latans (ms)		ENMG						BAER					
							L	R	Sinir İletim Hızları			MUAP (incelenen kaslar)			80 dB	Dalgalar /Latans (ms)				
									MCV (m/sn)		SCV(m/sn)									
									N.Med	N. Per	N.Med	Biceps. Brachii	Ext.Dig.C	Tib.Ant		I	II	III	IV	V
1	K	16	9	N	P	N	108	132	64,5	50,8	65,8	N	np	np	L	2,00	2,63	3,43	5,08	5,85
															R	1,53	2,96	3,82	4,49	5,29
2	K	5	5	N	P	N	129	129	48,4	41,5		np	np	np	L	1,37	2,42	3,52	4,78	5,60
															R	1,28	2,37	3,49	4,68	5,60
3	K	4	2	N	N	N	113	105	41	40	56	N	N	N	L	1,28	2,32	3,29	4,33	5,43
															R	1,27	2,37	3,27	4,22	5,30
4	K	14	14	N	N	N	112	117	56,2	45,1	65,1	N	N	N	L	1,56	2,44	3,72	5,00	5,67
															R	1,52	2,47	3,24	4,33	5,26
5	K	14	11	N	N	N	138	145	59,9	47,4	64,4	N	np	np	L	1,99	2,95	3,80	4,69	5,57
															R	1,77	2,63	3,67	4,60	5,36
7	E	13	9	N	N	P	106	107	60	59	66	N	np	np	L	1,80	2,83	3,78	4,80	5,90
															R	1,68	2,67	3,26	4,57	5,90
10	K	11	4	N	N	N	104	113	57,7	49,8	64,3	N	np	np	L	1,60	2,47	3,11	5,07	5,75
															R	1,50	2,83	3,84	4,92	5,55
11	K	12	5	N	N	N	109	112	55	50,8	69,8	N	N	np	L	1,54	2,59	3,79	4,96	5,91
															R	1,26	2,13	3,73	4,62	5,65
13	E	10	3	N	N	P	121	123	54	52,9	61,3	N	N	np	L	1,42	2,41	3,41	4,91	5,61
															R	1,69	2,51	3,56	4,39	5,44
24	K	11	8	N	N	N	150	150	54,3	50,5	64,5	np	np	np	L	1,64	2,68	3,69	4,70	5,67
															R	1,49	2,65	3,64	4,48	5,52
25	E	14	11	P	N	N	139	149	60,7	50,0	71,1	N	N	np	L	1,90	2,34	3,42	4,85	5,30
															R	1,47	2,69	3,48	4,54	5,14
26	K	5	1,5	N	N	N	100	103	55,8	47,7	69	N	N	N	L	1,61	2,79	3,64	4,71	5,83
															R	1,62	2,68	3,69	4,98	5,92

27	K	12	8	N	N	N	Eksik		Eksik						L	1,72	2,36	3,75	4,84	5,96
															R	1,65	2,58	3,76	4,90	5,99
29	K	13	11	N	N	N	100	109	59,6	46,3	61,2	N	np	np	L	1,57	2,62	3,70	4,53	5,26
															R	2,01	3,00	3,88	4,95	5,82
33	K	11	9	N	N	N	131	140	65,1	43,4	64,5	N	np	np	L	1,70	2,74	3,79	4,90	5,93
															R	1,18	2,46	3,52	4,40	5,41
34	K	10	9	N	N	N	116	104	59,6	45,5	64,6	N	N	np	L	1,93	2,86	3,65	4,60	5,47
															R	1,38	2,24	3,60	4,28	5,63
36	K	8	8	N	N	P	104	105	55,2	65,1	59,2	N	N	N	L	1,88	2,74	3,53	4,98	5,74
															R	1,94	3,04	3,83	4,65	5,56
37	K	12	9	P	N	P	Eksik		60,8	39,8	63,4	N	N	np	L	1,82	3,10	3,90	4,96	6,20
															R	1,86	2,82	3,84	4,55	5,58
38	K	9	9	N	N	N	114	110	53	45,7	61	N	np	np	L	1,52	2,38	3,52	4,84	5,83
															R	1,74	2,54	3,60	4,46	5,16
39	E	7	7	N	N	N	113	107	54,8	47,4	61,3	N	N	N	L	1,45	2,32	3,72	4,69	5,43
															R	1,68	2,58	3,89	4,61	5,61
40	K	17	15	N	N	N	103	101	58,4	46,6	68,7	N	N	N	L	1,84	2,55	3,40	4,39	5,44
															R	1,54	2,84	3,75	4,81	5,89
41	K	11	6	N	N	N	109	101	55,6	43,8	59,8	N	N	N	L	1,69	2,99	3,61	4,72	5,32
															R	1,50	2,58	3,43	4,56	5,66
42	K	8	3	N	N	N	112	111	58,7	45	68	N	N	N	L	1,61	2,43	3,35	4,81	5,38
															R	1,76	2,65	3,84	4,29	5,98
43	K	6	6	N	N	N	117	114	55,6	46,9	65	N	N	N	L	1,68	2,70	3,65	4,39	5,30
															R	1,29	2,82	3,75	4,63	5,59
61	K	18	14	P	N	N	105	102	Eksik						L	1,86	2,58	3,44	4,58	5,60
															R	1,58	2,88	3,81	4,85	5,92

C: Cinsiyet, Y: Yaş, TY: Tanı Yaşı, NM: Nörolojik Muayene; G:Görüntüleme, L:sol, R:Sağ, dB: Desibel, N:Normal, P: Patolojik, np: nöropati

*Nörofizyolojik parametrelerdeki bulguların yorumları ilgili tablolarda ayrıntılı olarak vurgulanmıştır.

Tablo 5. Nörofizyolojik Testleri (VEP, BAER, ENMG Hariç) İçeren Hasta Listesi

Hasta No	C	Y	TY	NM	EEG	Görüntüleme
6	K	7	3	N	N	N
8	E	14	8	P	N	N
9	E	18	14	N	N	N
12	E	10	3	N	N	N
14	K	18	11	P	N	N
15	E	17	5	N	N	N
16	E	13	8	N	N	N
17	E	10	7	N	N	N
18	K	18	7	N	P	N
19	K	17	12	N	N	N
20	K	10	4	N	N	N
21	E	15	11	N	N	N
22	K	15	4	N	N	N
23	E	17	14	N	N	P
28	E	15	12	N	N	N
30	E	17	15	N	N	N
31	E	7	6	N	N	N
32	E	6	2	N	N	N
35	E	4	3	N	N	N
44	K	18	13	N	N	N
45	K	18	9	N	N	N
46	K	11	9	N	N	N
47	K	18	2	N	N	N
48	K	12	4	N	N	N
49	E	11	6	N	N	N
50	K	18	13	N	N	N
51	K	18	13	N	N	N
52	E	17	15	N	N	N
53	E	15	7	N	N	N
54	K	14	12,5	N	P	N
55	K	6	4	N	N	N
56	E	18	17	N	N	P
57	K	12	9	N	N	N
58	E	18	9	P	P	N
59	E	11	1,5	N	N	N
60	K	14	10	P	N	N
62	E	18	14	N	N	N
63	E	16	12	N	N	N
64	K	18	16	N	N	N
65	E	16	6	N	N	N

C: Cinsiyet, Y: Yaş, TY: Tanı Yaşı, NM: Nörolojik Muayene, N:Normal, P: Patolojik,

*Nörofizyolojik parametrelerdeki patolojik bulguların yorumları ilgili tablolarda ayrıntılı olarak vurgulanmıştır.

Tablo 6. Serolojik Testleri, Biyopsi Evreleri, Doku Grupları ve Vitamin Düzeylerini İçeren Hasta Listesi

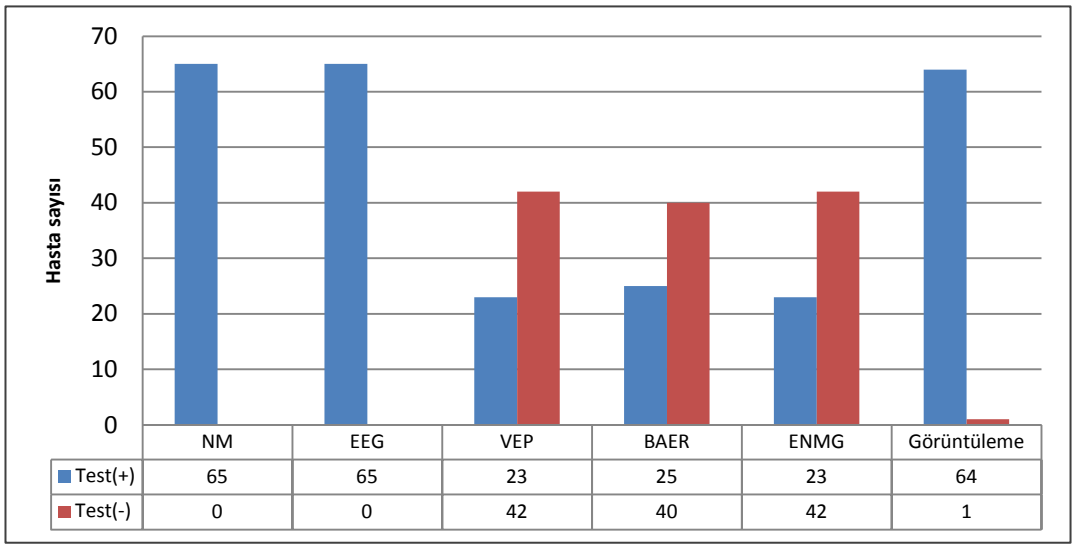
Hasta No	EMA		T-TG		AGA		Biyopsi Evresi	HLADoku	VitB12	Folat	25OHD	Ca
	IgA	IgG	IgA	IgG	IgA	IgG						
1	30	28	168,9	3,4	6,6	47,9	3	DQ2	250,9	4,37	61,6	8,48
2	+	-	440	27			1		230	4	28	9,3
3	4,7		3,5		19,4	166,9	3		520	6,72	25,9	9,74
4			200				3		450	4,54	10,2	9,5
5	++++		134,2	4	2	2,6	3		436	7,1	30,9	9,6
6	++++	2,1	3,4	3	3,3	5,1	3	DQ8	458	8,4	21,2	
7	+++	8	5,2		44,6	33,7	3	DQ2	289	1,5	15,6	9,12
8	283,2	8,1	183,5		143,6	117,2	1	DQ8	172		11,2	9,82
9	6	2,1	84,5	3,1	3,2	32,5	1	DQ2	109	4,06	29,1	9,47
10	-	-	3,6		-	-	3	DQ2	427	13,5	23,8	8,88
11	6	4,3	3,9	6,7	4	7	3	DQ2	324	3,61	39,4	9,7
12	182,5	5,5	+	-	78	179,2	2	DQ2	129,35	10,3	16,7	7,6
13	13	7	1,5	0	56,4	43,2	3	DQ2	838	13,8	35,1	9,71
14	+++		++	-	6,2	12	1	DQ2	382	1,2	25	9,64
15	+		-	-	-	-	1	DQ8	402	14,3	49,6	9,99
16	771,2	+	210	-	200	69,6	3	DQ2	207,9	7,21	49,3	9,69
17	8,3	6	19,9	1			3		715	7,76	16,2	
18	++++		0,8		198	200	3	DQ2	294	20	39,9	9,63
19	++++	12,1	225	8,7	3,1	185	1	DQ2	197	5,4	46,9	9,29
20	315,8	12,3	38	3,9	26,3	76,1	3	DQ2	164	11,4	30,7	9,49
21	300	28	3,2	2,8	1,8	0,8	3	DQ2	150	5,6	43,1	9,44
22	+++				44,7	155	3	DQ2	97	3,5	9,8	9,99
23			117	2,6	6,3	4,3	3		300	2,24	54,4	9,35
24	+++		-		-		3		243	17,8	9,1	9,55
25	++++		116,6	11,6	1,6	24,4	3		117	5,34	24,2	9,19
26	++++		11	200	210	213	3				28,2	9,5
27	+	8,3	4	7	2	4,6	3	DQ2			4,7	9,45
28	78,6		116,9	33,6	-	-	3	DQ2	354,3	15,3	30,5	10,19
29	4,7	38,8	3,3	4,5	1	0,5	3	DQ2	467,4	1	12,92	9,35
30	++++		8,9	2			3		174	2,42	27	9,13
31	8		233	6	218	210	3		199	3,98	18	9,23
32	++++	7,5	5	3,9	6,2	125	3		397	9,03	16	9,4
33	246	2,3	142	14,4		41,2	3	DQ2	498	10,09	11,8	9,6
34			251	1	235	173	3		211	2,51	8,2	8,82
35	458	2,8	75,7	2,8	246	235	1		156	8,5	11,6	9,71
36			277				3		739	5,15	19,7	9,4
37			258	1	136	71,6	3		306	6,14	14,8	10,1
38			81,8				3		152	5,8	28,6	10,1
39			509,5				3		188	4,34	16,7	9,3
40	208,5	9,3	175,3	212	38	122	3	DQ2	186	6,3	10,5	9,06
41	21		255,7	10	37	43	3	DQ2	338	11,3	31,1	9,61
42	253	93,1	36		13,8	29	3	DQ2	292	1,62	9,8	10,47
43			170				3		220	23	13,2	9,9
44	58		75,4	22,8	34,3	16,2	3		255	18	33	9,82
45					66	55	3		302	1,3	32	9,9
46	++	-	8,3	12,1	5,3	2,7	3		318,3	2,99	15,1	9,1
47					62	36	3		145	9,1	32	9,5
48	-	+			78	23	3	DQ2	305	1,1	32	9,56
49	++	-	15,3	4	3,8	90,9	3	DQ8	311	18,8	8,5	9,49
50	++				++	+	1		156	14,4	32	9,1
51	+		61,1	4,6	-	-	3	DQ2	188	32	38	9,73
52	+	-	172,4	3,6	9,8	81,4	3		197	2,95	50,3	9,05
53	88		8,8	6,9	3,6	2,1	1		199	12,1	17,6	10,04
54	+++		26,1	8,6	+	-	1		224	6,26	19,8	9,72
55	35	42,1	191,3	9,9	27,6	16,5	1		305	12,3	28	9,81
56	4,2	3,9	19,9	1			3		715	7,76	31,2	9,6
57	13,1	8,8			3,3	4,8	1		300	18	25	10,5
58	51	9,4			28	6,7	3	DQ2	315	16,5	26	10,8
59	12,2		8,8	4,5	46	3,1	3		199	15,6	45	10,1
60	++	-	0,7	1,9	1,3	4,2	1		376	4,2	8	9,7
61	++				+	++	1		306	12,1		9,6
62	46	9,9			51		3		185	1		9
63	++	+	69	26	-	+	1		225	14	38	9,6
64	++	-	153,4	13,3	-	++	3	DQ2	263	12,3	7	9,13
65	41	8,1	280	11,1	17,7	89,1	3	DQ8	227	6,99	28,9	9,23

Tablo 7'de çölyak hastalığına bağlı vitamin eksikliğine ikincil olarak nörolojik bulgu gelişme olasılığı nedeniyle çalışmaya alınan 65 hastaya ait tanı anındaki düzeyleri dikkate alınarak elde edilen vitamin ilişkili bulgular gösterilmektedir.

Tablo 7. Vitaminlere Ait Bulgular

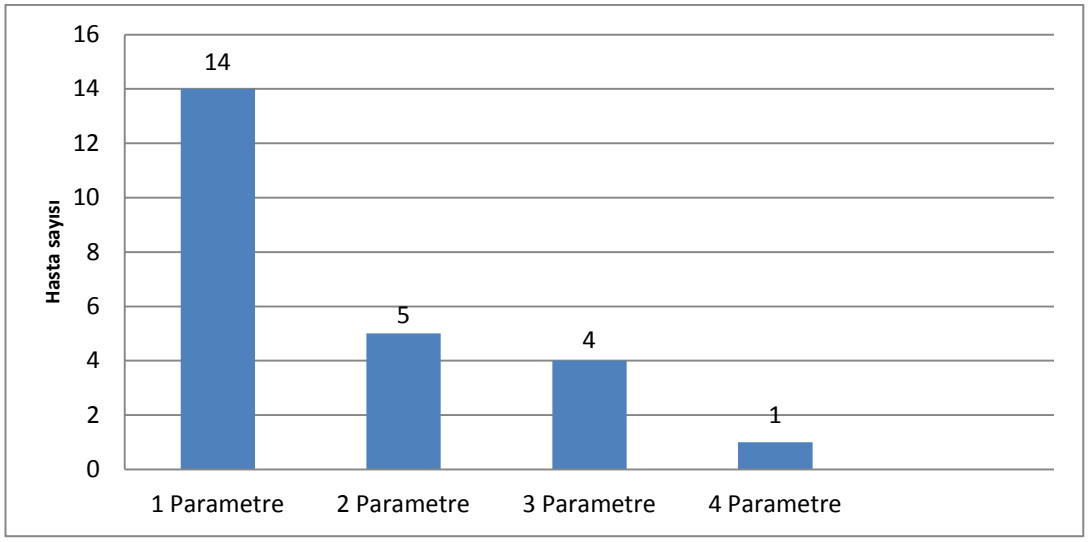
Vitamin	**Ortanca (Min-Mak)**
Vit B12	263,0 (97- 838)
Folik Asit	7,10 (1- 32)
25OD D	25,90 (4,7- 61,6)
Ca	9,56 (7,6- 10,8)

Retrospektif olan çalışmamızda medikal kayıtların incelenmesiyle saptanan eksik nöroloji ilişkili testlerin tamamlanmasının hedeflenmesine karşın çeşitli nedenlerle hastaların hepsinde tamamlanamamıştır (Şekil 10).



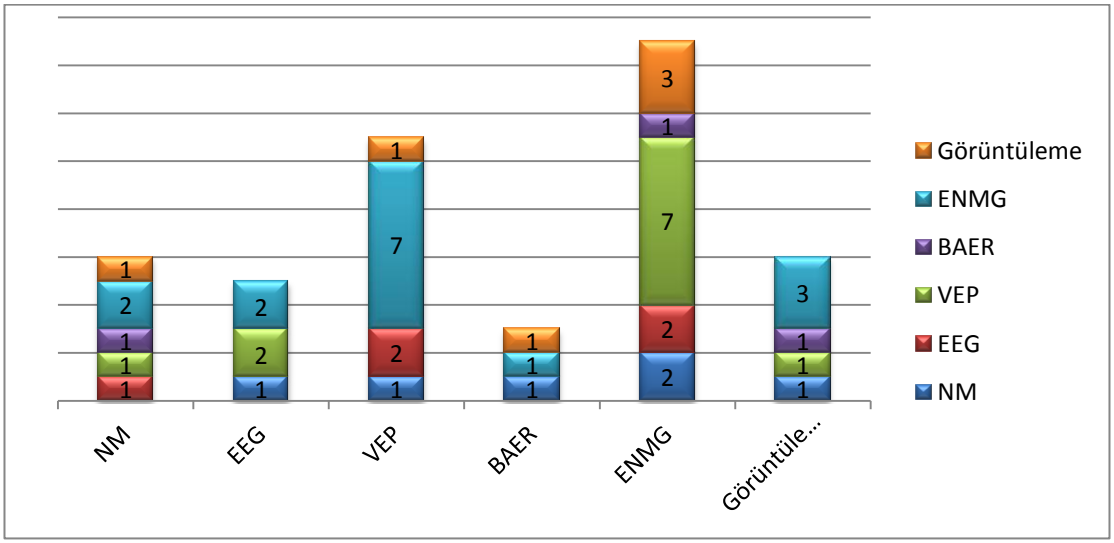
Şekil 10. Yapılan ve Yapılamayan Nörofizyolojik Testlerin Sayısal Dağılımı

Nöroloji ilişkili testler yönünden 65 hasta incelendiğinde; 41hastada (%63,08) hiçbir testte anormallik görülmezken 24 hastada (% 36,92) en az bir testte olmak üzere patoloji saptandı (Şekil 11).



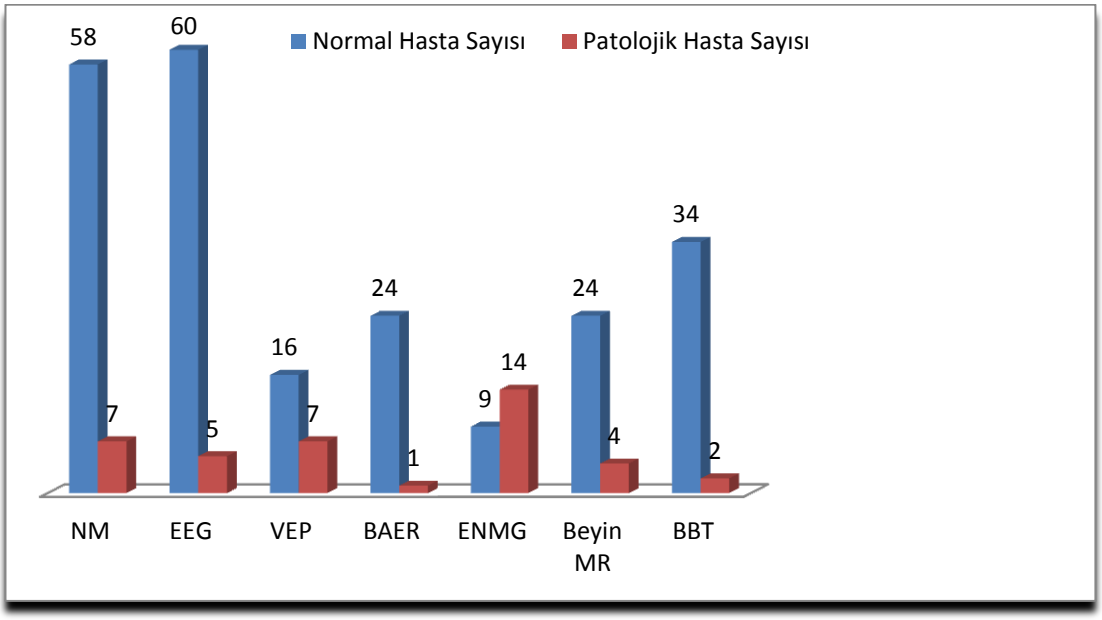
Şekil 11. Patolojik Nörofizyolojik Test Toplamının Temsil Edildiği Sütunlar İçindeki Hasta Sayıları

Bir nörofizyolojik testte patoloji saptanan 14 hastanın dışında kalan 10 hastada 1'den fazla testte patolojinin var olduğu görüldü (Şekil 12).



Şekil 12. Patolojik Nörofizyolojik Testlerin Ortak Kapsamındaki Hasta Sayıları

Her bir nörofizyolojik parametredeki normal ve patolojik bulunan hasta sayılarının birbirleriyle karşılaştırılması şekil 13'de gösterilmektedir.



Şekil 13. Nörofizyolojik Testleri Normal ve Patolojik Olan Hastaların Karşılaştırılması

Hastalara ait patolojik nörolojik bulgular Tablo 8'de gösterilmektedir.

Tablo 8. Patolojik Nörolojik Bulgu Spektrumu

Hasta No	**NM**	**VEP**	**BAER**	**ENMG**	**EEG**	**Görüntüleme (Beyin MR / BBT)**
1	N	Unilat. uzama	N	Dist.H.orta aks.np	Primer jeneralize	N
2	N	Bil. min uzama	N	aks.np (prok+distal)	Fokal	N
5	N	Bil. uzama	N	Dist.H.orta aks.np	N	N
7	N	N	N	Dist.H.orta aks.np	N	Araknoid kist*
8	İnce tremor	E	E	E	N	N
10	N	N	N	Dist.H.orta aks.np	N	N
11	N	N	N	Distal Haf. aks.np	N	N
13	N	Bil. min uzama	N	Distal Haf. aks.np	N	Mega sisterna magna
14	İnce tremor	E	E	E	N	N
18	N	E	E	E	Fokal	N
23	N	E	E	E	N	Mega sisterna magna
24	N	Bil. Uzama	N	aks np (prok+distal)	N	N
25	MR	Bil. Hafif Uzama	N	Distal Haf. aks.np	N	N
29	N	N	N	Dist.H.orta aks.np	N	N
33	N	Bil. Hafif Uzama	N	Distal Haf. aks.np	N	N
34	N	N	N	Distal Haf. aks.np	N	N
36	N	N	N	N	N	Araknoid kist*
37	Oftalmoplej ve Hareket bozukluğu	E	Sn işitme kaybı	Demyelinizan np	N	Bazal ganglion ve Beyaz cevher tutulumu*
38	N	N	N	Distal Haf. aks.np	N	N
54	N	E	E	E	Fokal	N
56	N	E	E	E	N	Serebellar atrofi*
58	İnce tremor	E	E	E	Fokal	N
60	MR	E	E	E	N	N
61	MR	N	N	E	N	N

*Beyin MR, N: Normal, E: Eksik, MR: Mental Retardasyon, np:nöropati, sn:sensorinöral

Çalışma grubu içerisindeki tüm hastalara nörolojik muayene yapılarak 7'sinde patoloji saptandı (Tablo 9,10).

Tablo 9. Patolojik NM Bulgulu Hastaların Dökümü

Hasta No	C	Y	TY	HS(ay)	Yorum
8	E	14	8	1	İnce Tremor
14	K	18	11	36	İnce Tremor
25	E	14	11	24	Mental Retardasyon
37	K	12	9	0	Oftalmopleji ve Hareket Bozukluğu
58	E	18	9	2	İnce Tremor
60	K	14	10	72	Mental Retardasyon
61	K	18	14	48	Mental Retardasyon

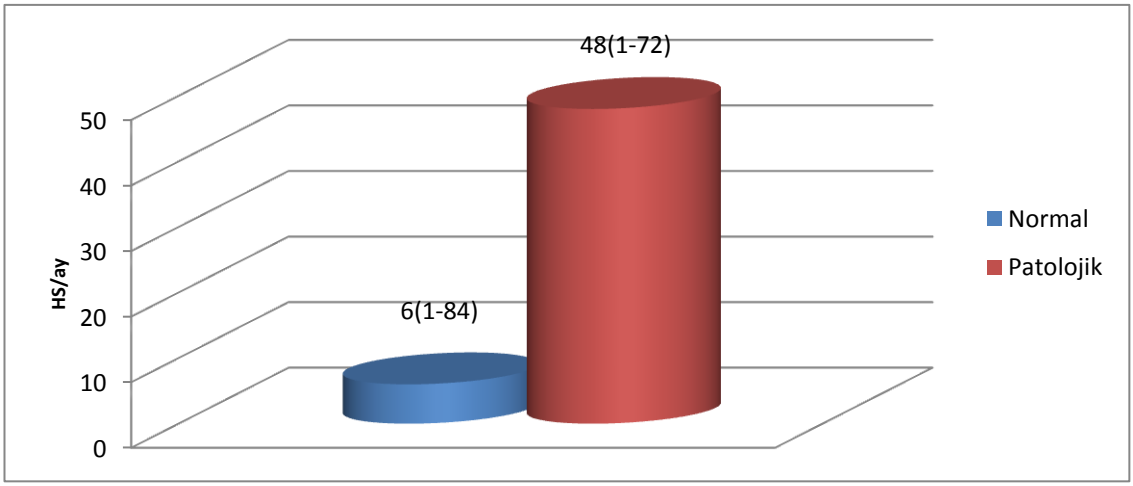
C: Cinsiyet, Y: Yaş, TY: Tanı Yaşı, HS: Hastalık süresi (Tanı ile NM arası süre)

Tablo 10. Nörolojik Muayenesi Patolojik olan Hastaların Sayı ve Cinsiyet Dağılımı

Patolojik NM	Hasta sayısı		Cinsiyet	
	n	%	K	E
İnce tremor	3	4,61	1	2
MR	3	4,61	2	1
Oftalmopleji ve Hareket bozukluğu	1	1,53	1	0
Toplam	7	10,75	4	3

MR: Mental Retardasyon

Nörolojik muayenesi patolojik ile normal olanlar arasında hastalık süresi (HS) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanarak bu süre uzadıkça NM'de patoloji riskinde artış olduğu görüldü (Şekil 14, Tablo 11).



Şekil 14. HS / ortanca (min-mak) yönünden; Normal ve Patolojiklerin Karşılaştırılması, P:0,020

istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte hastaların tanı yaşı büyüklüğü, semptom süresinin uzunluğu nörolojik muayenede patoloji riskinde artışa yol açarken T-TG IgA değer ortancası nörolojik muayenesi patolojik olanlarda normallere göre belirgin yüksek bulundu (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların Nörolojik Muayene Yönünden Karşılaştırılması

NM	**Normal**	**Patolojik**	**Toplam**	**P**
Hasta sayısı	n:58 % 89,25	n:7 % 10,75	65	
Yaş/ ortanca (min-mak) yıl	13,0 (4-18)	15,4 (12-18)		0,17
TY (ortalama±SS) yıl	8,25± 4,30	9,37± 3,15		0,48
SS/ortanca (min-mak) ay	18 (0-144)	36 (6-60)		0,72
HS/ortanca (min-mak) ay	**6 (1-84)**	**48 (1-72)**		**0,020***
T-TG IgA/ ortanca (min-mak)	61,1 (0,8-440,0)	107,3 (0,7-258,0)		0,99

TY: Tanı Yaşı, SS: Semptom Süresi (Semptomların başlaması ile tanı arası süre), HS: Hastalık Süresi (Tanı ile NM arası süre)

EEG hastaların tümüne yapılarak 5 hastada patoloji saptandı (Tablo 12,13).

Tablo 12. Patolojik EEG'li Hastaların Dökümü

Hasta No	C	Y	TY	HS (ay)	İlk EEG	Kontrol EEG	AEİ	Süresi
1	K	16	9	24	Fotik uyarıyla ortaya çıkan jeneralize 5 Hz'lik diken dalga aktivitesi	Düzelme Yok (2,5 yıl sonra)	Alıyor	2,5 yıldır
2	K	5	5	1	Sol hemisferde aktif epileptik anomali	Yok	Alıyor	Yeni başlandı
18	K	18	7	2	Bilateral posterior bölgelerde paroksismal anomali	N (6 ay sonra)	Hiç Başlanmadı	
54	K	14	12,5	2	Bilateralsentrotemporal bölgelerde epileptik aktivite	N (2 yıl sonra)	Kesildi	2 yıl aldı
58	E	18	9	2	Sağ temporalde epileptiform anomali	N (6 ay sonra)	Hiç Başlanmadı	

C: Cinsiyet, Y: Yaş, TY: Tanı Yaşı, , N: Normal, HS: Hastalık Süresi (Tanı ile EEG Arası Süre)

Tablo 13. Patolojik EEG'li Hastaların Sayı ve Cinsiyet Dağılımı

Patolojik EEG	Hasta sayısı		Cinsiyet	
	n	%	K	E
Fokal	4	6,16	3	1
Primer jeneralize	1	1,54	1	0
Toplam	5	7,7	4	1

EEG bozukluğu olanların normallere göre yaş ortalamaları istatistiksel anlamlılığa yakın olarak yüksek bulundu (P: 0,087). Ayrıca istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte hastaların tanı yaşı büyüklüğü, semptom süresinin uzunluğu EEG bozukluğu

riskinde artışa yol açarken EEG bozukluğu olanlarda normallere göre T-TGIgA ve IgG düzeyleri daha yüksek, vitamin B12 düzeyleri daha düşük olarak bulundu (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların EEG Bulguları Yönünden Karşılaştırılması

EEG	**Normal**	**Patolojik**	**Toplam**	**P**
Hasta sayısı (n %)	n:60 % 92,3	n:5 % 7,7	65	
Yaş (ortalama±SS)yıl	12,51± 4,14	15,25±4,36		0,087
TY/ ortanca (min-mak) yıl	8,0 (1,5-17,0)	10,50 (5-12,5)		0,11
SS/ ortanca (min-mak) ay	18,0 (0-144)	30,0 (12-60)		0,62
HS/ortanca (min-mak) ay	2,0 (0-84)	1,50 (1-24)		0,57
T-TGIgA/ortanca (min-mak)	49,580 (0,7- 280,0)	84,500 (0,8- 440,0)		0,561
T-TGIgG/ ortanca (min-mak)	6,800 (1,9-212,0)	10,950 (3,1-27,0)		0,445
Vitamin B12/ ortanca (min-mak)	292,000 (97-838)	240,450 (109-315,00)		0,483

TY: Tanı Yaşı, SS: Semptom Süresi (Semptomların başlaması ile tanı arası süre),, HS: Hastalık Süresi (Tanı ile EEG Arası Süre)

VEP hastaların 23'üne (%35,4) yapılarak 7'sinde VEP'te patoloji saptandı (Tablo 15,16).

Tablo 15. Patolojik VEP Bulgulu Hastaların Dökümü

Hasta No	**C**	**Y**	**TY**	**HS(ay)**	**VEP/ P100 Latans (ms)**		**Yorum**
					Sol	**Sağ**	
1	K	16	9	48	108	132	Uni. uzama
2	K	5	5	1	129	129	Bil.Min.Uzama
5	K	14	11	49	138	145	Bil.Uzama
13	E	10	3	68	121	123	Bil.Min.Uzama
24	K	11	8	42	150	150	Bil.Uzama
25	E	14	11	30	139	149	Bil.Haf.Uzama
33	K	11	9	24	131	140	Bil.Haf.Uzama

C: Cinsiyet, Y: Yaş, TY: Tanı Yaşı, HS: Hastalık süresi (Tanı ile VEP arası süre)

Tablo 16. Patolojik VEP'li Hastaların Sayı ve Cinsiyet Dağılımı

Patolojik VEP	Hasta sayısı		Cinsiyet	
	n	%*/**	K	E
Unilateral Uzama	1	1,53/4,34	1	0
Bil Minimal Uzama	2	3,07/8,69	1	1
Bilateral Hafif Uzama	2	3,07/8,69	1	1
Bilateral Uzama	2	3,07/8,69	2	0
Toplam	7	10,74/30,41	5	2

*65 hasta içindeki % değerleri, ** VEP yapılan 23 hasta içindeki % değerleri

İstatistiksel anlamlı olmamakla birlikte hastaların hastalık süresi (HS) uzadıkça VEP'te patoloji riskinde artışa yol açarken EMA IgA ve T-TG IgA düzeyleri VEP incelemesi patolojik olanlarda normallere göre belirgin olarak yüksek bulundu (Tablo 17).

Tablo 17. Hastaların VEP Bulguları Yönünden Karşılaştırılması

VEP	Normal	Patolojik	Toplam	P
Hasta Sayısı	n:16 % 69,6	n:7 % 30,4	23	
Yaş (ortalama±SS)yıl	10,38±4,04	11,57±3,59		0,50
TY (ortalama±SS)yıl	7,71± 4,23	7,28± 3,54		0,81
SS/ ortanca (min-mak) ay	21,0 (1-144)	12,0 (0-60)		0,53
HS/ortanca (min-mak) ay	33,0 (1-82)	42,0 (1-68)		0,63
EMA IgA/ ortanca (min-mak)	36,000 (4,7- 253)	193,500 (13,0- 246,0),		>0,05
T-TG IgA/ ortanca (min-mak)	58,900 (3,3- 277,0)	134,200 (1,5-440,0)		>0,05

TY: Tanı Yaşı, SS: Semptom Süresi (Semptomların başlaması ile tanı arası süre), HS: Hastalık Süresi (Tanı ile VEP arası süre)

BAER yapılan 25 hastanın (%38,46) sadece birinde patolojik olarak sensorinöral tipte işitme kaybı saptandı (Tablo18,19).

Tablo 18. Patolojik BAER Bulgulu Hastanın Dökümü

37 Nolu Hasta		**Dalgalar/ Latans(ms)**				
dB		**I**	**II**	**III**	**IV**	**V**
80	L	1,82	3,10	3,90	4,96	6,20
	R	1,86	2,82	3,84	4,55	5,58
60	L	2,78	3,70	4,62	5,44	6,70
	R	2,31	2,88	3,50	4,90	6,20
50	L	2,42	3,80	5,24	6,26	7,76
	R	3,20	3,80	4,94	5,96	7,60
50↓		Bilateral cevap yok				
yorum		Bilateral Orta Derecede SN işitme Kaybı				

dB: Desibel, SN: Sensorinöral

Tablo 19. Patolojik BAER'li Hastaların Sayı ve Cinsiyet Dağılımı

Patolojik BAER	**Hasta sayısı**		**Cinsiyet**	
	n	%*/**	K	E
SN tipte işitme kaybı	1	1,53/4	1	0

*65 hasta içindeki % değeri, **BAER yapılan 25 hasta içindeki % değeri

ENMG yapılan 23 hastanın (%35,4) 14'ünde patoloji saptandı (Tablo 20,21).

Tablo 20. Patolojik ENMG Bulgulu Hastaların Dökümü

Hasta No	C	Y	TY	HS (ay)	Sinir İletim Hızları (m/sn)			MUAP (İncelenen Kaslar)									Yorum
					MCV		SCV	M.Biceps Brachii			M. Ext. Dig.com			M.Tib.Ant			
					N. Med	N. Per	N. Med	Y. A.P	YYY.A.P	H.P	Y. A.P	YYY.A.P	H.P	Y. A.P	YYY.A.P	H.P	
1	K	16	9	48	64,5	50,8	65,8				+			+			D.H.Orta Aks .np
2	K	5	5	1	48,4	41,5		+			+			+			Aks .np (P+D)
5	K	14	11	49	59,9	47,4	64,4				+			+			D.H.Orta Aks .np
7	E	13	9	45	60	59	66				+			+			D.H.Orta Aks .np
10	K	11	4	82	57,7	49,8	64,3				+			+			D.H.Orta Aks .np
11	K	12	5	78	55	50,8	69,8								+		D.H. Aks .np
13	E	10	3	68	54	52,9	61,3							+			D.H. Aks .np
24	K	11	8	42	54,3	50,5	64,5	+			+			+			Aks np (P+D)
25	E	14	11	30	60,7	50,0	71,1							+			D.H. Aks .np
29	K	13	11	33	59,6	46,3	61,2				+			+			D.H.Orta Aks .np
33	K	11	9	24	65,1	43,4	64,5						+			+	D.H. Aks .np
34	K	10	9	22	59,6	45,5	64,6								+		D.H. Aks .np
37	K	12	9	0	60,8	39,8	63,4							+			Demyelinizan
38	K	9	9	1	53	45,7	61					+			+		D.H. Aks .np
Etkilenmiş Kas Toplamı								2			7	1	1	10	3	1	
								2			9			14			

C: Cinsiyet, Y: Yaş, TY: Tanı Yaşı, HS: Hastalık Süresi (Tanı ile ENMG arası süre)
MUAP: Motor Ünit Aksiyon Potansiyel, Y. A.P: Yüksek Amplitüdlü Polifazik , YYY.A.P: Yer Yer Yüksek Amplitüdlü Polifazik, H.P: Hafif Polifazik,
D. Aks .np : Distal Aksonal nöropati, Aks .np (P+D): Aksonal nöropati (Proksimal+Distal) D.H. Aks .np : Distal Hafif Aksonal nöropati

Tablo 21. Patolojik ENMG'li Hastaların Sayı ve Cinsiyet Dağılımı

Patolojik ENMG	**Hasta sayısı**		**Cinsiyet**	
	n	%*/**	K	E
Üst ve alt Ekstremite distallerinde hafif-orta aksonal Nöropati	5	7,69/21,74	6	1
Üst ve alt Ekstremite proksimal ve distallerinde aksonal Nöropati	2	3,07/8,7	2	0
Distal hafif aksonal Nöropati	6	9,24/26,08	2	2
Demyelinizan Nöropati	1	1,53/4,34	1	0
Toplam	14	21,53/60,86	11	3

*65 hasta içindeki % değerleri, ** ENMG yapılan 23 hasta içindeki % değerleri

Hastaların tanı yaşının büyüklüğü, hastalık süresinin (HS) uzunluğu ENMG'de patoloji riskinde artışa yol açarken ENMG'si patolojik olanların normallere göre yaş ortalamaları istatistiksel anlamlılığa yakın olarak daha yüksek olduğu görüldü (P:0,08; Tablo 22).

Tablo 22. Hastaların ENMG Bulguları Yönünden Karşılaştırılması

ENMG	**Normal**	**Patolojik**	**Toplam**	**P**
Hasta sayısı	n:9 % 39,2	n:14 % 60,8	23	
Yaş (ortalama±SS)yıl	8,89±4,31	11,50±2,65		0,08
T Y ortanca (min-mak) yıl	6,0 (1,5-15,0)	9,0 (3-11)		0,40
SS/ ortanca (min-mak) ay	18,0 (2-60)	18,0 (0-144)		0,83
HS/ortanca (min-mak) ay	24,0 (1-62)	37,5 (0-82)		0,47

TY: Tanı Yaşı, SS: Semptom Süresi (Semptomların başlaması ile tanı arası süre), HS: Hastalık Süresi (Tanı ile ENMG arası süre)

28 hastaya beyin MR (%43) 36 hastaya BBT (%55,4) olmak üzere toplam 64 hastaya görüntüleme yapıldı ve 6 hastada patoloji saptandı (Tablo 23,24,25).

Tablo 23. Patolojik Görüntüleme Bulgulu Hastaların Dökümü

Hasta No	**C**	**Y**	**TY**	**HS(ay)**	**Yorum**
7	E	13	9	45	Araknoid kist*
13	E	10	3	12	Mega sisterna magna
23	E	17	14	1	Mega sisterna magna
36	K	8	8	3	Araknoid kist*
37	K	12	9	0	Bazal ganglion ve Beyaz cevher tutulumu*
56	E	18	17	2	Serebellar atrofi*

C: Cinsiyet, Y: Yaş, TY: Tanı Yaşı, HS: Hastalık süresi (Tanı ile Görüntüleme arası süre)
*Beyin MR

Tablo 24. Patolojik Beyin MR ve BBT İncelemeli Hastaların Sayı ve Cinsiyet Dağılımı

Patolojik Görüntüleme	**Hasta sayısı**		**Cinsiyet**	
	n	%*/**	K	E
Araknoid kist	2	3,07/3,12	1	1
Serebellar Atrofi	1	1,53/1,56	0	1
Bazal Ganglion Tutulumu	1	1,53/1,56	1	0
Mega sisterna Magna	2	3,07/3,12	0	2
Toplam	6	9,2/9,36	2	4

*65 hasta içindeki % değerleri, ** Görüntüleme yapılan 64 hasta içindeki % değerleri

İstatistiksel anlamı olmamakla birlikte hastaların tanı yaşı büyüklüğü, semptom süresi uzunluğu, hastalık süresinin (HS) uzunluğu görüntülemede patoloji riskine yol açarken görüntülemesi patolojik olanlarda normallere göre AGA IgA ve IgG düzeylerinin belirgin olarak yüksek olduğu görüldü (Tablo 25).

Tablo 25. Hastaların Görüntüleme Bulguları Yönünden Karşılaştırılması

Görüntüleme	**Normal**	**Patolojik**	**Toplam**	**P**
Hasta sayısı	n:58 % 90,6	n:6 % 9,4	64	
Yaş (ortalama±SS)yıl	12,83±4,30	13,00±3,89		0,92
T Y (ortalama±SS)yıl	8,22±4,10	10,00±4,89		0,32
SS/ ortanca (min-mak) ay	21,00 (0-144)	24,00 (6-84)		0,93
HS/ortanca (min-mak) ay	3,0 (1-84)	6,50 (1-12)		0,94
AGA IgA/ortanca (min-mak)	18,80 (1,3-246)	50,50 (6,3-136)		0,33
AGA IgG/ ortanca (min-mak)	24,40 (0,5-235,0)	38,45 (4,3-71,6)		0,93

TY: Tanı Yaşı, SS: Semptom Süresi (Semptomların başlaması ile tanı arası süre), HS: Hastalık Süresi (Tanı ile Görüntüleme arası süre)

Ayrıca yaş, tanı yaşı, semptom süresi, folik asit, vitamin B12, kalsiyum**,** 25OHD, doku grupları, biyopsi evreleri ve serolojik testler ile nörolojik parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (p> 0,05).

5. TARTIŞMA

Çölyak hastalığı genetik yatkınlığı olan bireylerde gluten içeren tahılların alınmasıyla tetiklenen, immun mekanizmaların rol oynadığı, kalp, deri, eklemler, karaciğer, sinir sistemi gibi gastrointestinal sistem dışı birçok organları da etkileyen bir enteropatidir (1,2,4).

Çölyak hastalığı klasik olarak çocukluk çağı hastalığı olarak bilinmesine karşın atipik veya asemptomatik klinik seyir olması durumunda tanı geç çocukluk veya erişkin dönemine kayarak gecikmektedir. Antikor pozitifliği ve tipik histopatolojik biyopsi bulguları olan hastaların büyük çoğunluğunda enteropati olmaksızın atipik klinik veya asemptomatik seyir izlenmektedir. Bu nedenle nörolojik bulgularla prezente olan hastalarda tabloya genellikle enteropati eşlik etmemektedir (2-5,19). Serolojik testlerin ve biyopsi tekniklerinin geliştirilmesiyle birlikte çölyak hastalığı ile nörolojik bulgular arasındaki ilişki son yıllarda daha iyi tanımlanmıştır (2,4). Ancak mevcut serolojik testler ekstraintestinal bulguların ön planda olduğu atipik nörolojik prezentasyonlu olguların yakalanma şansını arttırmasına karşın yeterli seviyede değildir. Ayrıca çölyağa bağlı nörolojik bulguların tanısına yardımcı testler yönünden henüz tam bir fikir birliği bulunmamaktadır (3).

Klasik bulgular dışındaki prezentasyonlarda teşhisin zorluğu nedeniyle çölyak hastalığına bağlı bildirilen nörolojik bulguların sayısı çocuklarda çok azdır (2-6). Bununla ilgili olarak çölyak hastalıklı çocuklarda nörofizyolojik testlerle yapılan bir çalışmada %18.8 oranında subklinik nörolojik bulguların geliştiği bildirilmiştir (55). Subklinik veya semptomatik nörolojik prezentasyonla seyreden olguların özellikle çocukluk döneminde erken tanınması ve glutensiz diyete rağmen nörolojik bulguların ilerleyip ilerlemediğinin gösterilmesi ilerideki tedavi stratejileri bakımından büyük önem taşımaktadır.

İlk yayın olarak Cooke ve Smith 1966 yılında histolojik tanılı çölyak hastalarında nörolojik bulgu gelişimini yaklaşık % 6 oranında bildirerek nörolojik bulguların malabsorbsiyona sekonder vitamin eksikliklerine bağlı olabileceğini

vurgulamışlardır. Bu çalışmada yapılan postmortem incelemelerde, özellikle serebellumda belirgin olmak üzere santral ve periferik sinir sisteminin bazı bölgelerinde inflamasyon olduğu gösterilmiştir (6). Başka çalışmalarda nörolojik disfonksiyon görülme oranının %10-22.5 aralığında değiştiği bildirilmiştir (3,18). Luostarinen ve arkadaşları tarafından nörolojik bulgularla prezente olan olguların % 7'sinde altta yatan nedenin çölyak hastalığı olduğu bildirilerek nörolojik bulguların hastalığın başlangıç kliniğini oluşturabileceği vurgulanmıştır (34).

Son 20 yılda bu konuyla ilgili yayınların sayısında oldukça büyük artış olmuştur. Çölyak hastalığı olan erişkinlerde ataksi, periferik nöropati, epilepsi, depresyon ve anksiyete gibi nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar daha sık görülürken çocuklarda daha çok subklinik nörolojik bulgular izlenmektedir. Ancak çocukluk çağında epilepsi, başağrısı, periferik nöropati, beyaz cevher anormallikleri, multiple skleroz, optik nörit, serebellar-serebral atrofi, ataksi, vestibüler disfonksiyon, sensorinöral işitme azlığı, ekstrapiramidal semptomlar, oftalmopleji, tremor, myastenik sendromlar, mental retardasyon, hipotoni, öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği sendromu gibi nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar aşikar hale gelebilmektedir (2-5,19,30).

İlk yayından 30 yıl sonra 1996 yılında erişkin çölyak hastalarıyla yapılan en kapsamlı çalışmada etiyolojisi bilinmeyen nörolojik bulguları olan olgularda çölyak görülme oranının kontrol grubuna göre yaklaşık 16 kat daha yüksek olduğu bildirilerek en sık görülen nörolojik bulgunun bazen nöropatinin eşlik ettiği ataksi olduğu vurgulanmıştır (29). Erişkinlerin aksine çocukluk çağında çölyak hastalığına bağlı gelişen en sık nörolojik bulgunun epilepsi olduğu bildirilmiştir (2,4,19).

Semptomların başlaması ile çölyak hastalığı tanısının konulup diyete başlanması arasındaki geçen zaman (semptom süresi) uzadıkça nörolojik bulguların gelişme olasılığı o oranda artmaktadır (3-5). Çalışmamızda istatistiksel anlamı olmamakla birlikte semptom süresi uzadıkça nörolojik muayene, EEG ve görüntüleme bulgularında patoloji riskinde artış olduğu görüldü ($p>0,05$).

Çölyak hastalığı ve nörolojik tutulum arasındaki mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (1,4,10,19). Ancak son zamanlarda gluten toksisitesi,

nöroprotektif elementlerin malabsorbsiyonu, enfeksiyonlar, toksinler gibi bir çok farklı patogenetik mekanizmaların ileri sürülmesine karşın periferik ve santral sinir sistemine lenfosit infiltrasyonunun gösterilmesi, beyin omurilik sıvısında inflamatuar hücrelerin görülmesi, dolaşımda otoantikorların saptanması, glutensiz diyet ile immünomodülatör tedaviye cevap alınması gibi durumların olması nedeniyle otoimmünite en yaygın görüş olarak benimsenmektedir. Vasküler endotel bütünlük ve hücresel apopitozisten sorumlu olduğu düşünülen aynı zamanda majör otoantijen olan doku tansglutaminaza (T-TG) karşı gelişen antikorların genetik yatkınlık zemininde otoimmün mekanizmaları tetiklediği düşünülmektedir (2,10,50). Ayrıca yapılan diğer bazı çalışmalarda dolaşımdaki antigliadin antikorların nöral dokudaki otoantijenlerle çapraz reaksiyona girerek bağlanmalarının patogenezden sorumlu olduğunun gösterilmesi çölyak hastalığına bağlı nörolojik bulguların gelişiminde otoimmün mekanizmaların rolünü desteklemektedir (34,35). Nörolojik bulguları olan 13 ve nörolojik problemi olmayan 20 çölyaklı hastayla kontrol grubundan oluşan 20 sağlıklı çocukta antinöronal antikorların araştırıldığı bir çalışmada antinöronal antikor sıklığı nörolojik bulgusu olanlarda %61, nörolojik problemi olmayanlarda %5 oranında bulunurken sağlıklı grupta saptanmadığı bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada glutensiz diyetle antinöronal antikorların hastaların yarısında kaybolduğu vurgulanmıştır (56).

Epilepsi, üzerinde en fazla çalışma yapılan nörolojik bulgu olmasına karşın oluşma nedeni tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Gluten intoleransının immün aracılı durumlara eğilim yaratmasının bir yansıması olarak epilepsi riskinin arttığı düşünülmektedir. Gliadine karşı gelişen antikorlar çapraz reaksiyonla beyin dokusuyla etkileşime girerek nörotoksisiteye yol açmaktadır (3-5,20). Yapılan bir çalışmada beyin damarlarına karşı gelişen antikorlar immünfloresan yöntemiyle gösterilerek bu durum desteklenmiştir (57).

Holmes ve arkadaşları tarafından 388 erişkin çölyaklı hastayla yapılan çalışmada epilepsi sıklığının %3,6 olarak bulunduğu bildirilmiştir (58). Fois ve arkadaşları tarafından italya'da yapılan çalışmada ise epileptik çocuklarda çölyak hastalığı sıklığı %1,14 olarak bildirilmiştir (59). Ancak başka bir çalışmada çölyak hastalığında epilepsi sıklığının % 5,5 oranında görüldüğü vurgulanmıştır (26).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada epilepsi sıklığı % 9,1 olarak bildirilmiştir (60). Bizim çalışmamızda EEG çekilen 65 hastadan 5'inde (% 7,68) ilk EEG'lerinde bozukluk olduğu görüldü.

Cronin ve arkadaşları tarafından irlanda'da yapılan bir çalışmada 177 erişkin epileptik olgu incelenerek 4'ünde (%2,25) EMA ve villöz atrofi biyopsi bulguları saptandığı bildirilmiştir (25). Luostarinen ve arkadaşları tarafından retrospektif olarak incelenen 900 epilepsili hastanın 199'unda (%22) çölyakla uyumlu seroloji ve villöz atrofi biyopsi bulgularının saptandığı vurgulanmıştır (61). Mavroudi ve arkadaşları tarafından Yunanistan'da pediatrik nöroloji departmanınca izlenen idiopatik epilepsili 255 çocuktan 35'inde AGA IgG yüksekliği, 5'inde AGAIgA yüksekliği, 2'sinde T-TG yüksekliği ve biyopsisi olan 5 hastanın 2'sinde villöz atrofi bulguları saptandığı bildirilmiştir (62). Dalgıç ve arkadaşları tarafından 70 epilepsili türk çocukla yapılan çalışmada 2 çocukta (%2,85) T-TG ve villöz atrofi bulguları geliştiği gösterilmiştir (63). Pratesi ve arkadaşları tarafından 119 çocukla 136 erişkin olmak üzere toplam 255 epileptik hastada kontrol grubuna göre 2,3 katı daha fazla oranda çölyak hastalığı ile uyumlu seroloji ve biyopsi pozitifliği görüldüğü bildirilerek çölyak hastalığında epilepsi sıklığının arttığını vurgulanmıştır (64). Salur ve arkadaşları tarafından 69 epileptik hastanın sadece 1'inde villöz atrofi geliştiği bildirmiştir (65). Çalışmamızda EEG bozukluğu saptadığımız 5 hastanın 2'sinde belirgin T-TGIgA yüksekliği 3'ünde belirgin EMAIgA yüksekliği bulunurken 3'ünün villöz atrofi biyopsi bulgularına sahip olduğu görüldü.

Bu çalışmaların aksine çölyak hastalığıyla epilepsi arasında ilişkinin olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur. Dayangku ve arkadaşları tarafından 801 çölyaklı çocukta kontrol grubuna göre epilepsi sıklığı yönünden anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (66). Ranua ve arkadaşları tarafından 968 epilepsili Finli çocukla yapılan çalışmada çölyak hastalığında epilepsi sıklığının genel popülasyona göre artmadığı bildirilmiştir (67). Çok merkezli başka bir çalışmada 2627 çölyak hastalıklı olgu epilepsi yönünden değerlendirilerek sıklığın genel çocuk populasyonundan farklı olmadığı vurgulanmıstır (59).

Epileptik hastalarda görülen nöbet tipleri ile çölyak hastalığı arasında ilişkiyi gösteren birçok çalışma vardır. Chapman ve arkadaşları tarafından 185 erişkin çölyak hastasının araştırıldığı çalışmada epilepsi saptanan 9 olgunun 7'sinde (%77) EEG'sinde temporal bölgede epileptik aktivite görüldüğü bildirilerek kompleks parsiyel nöbet geliştiği vurgulanmıştır. Diğer 2 hastada jeneralize tonik klonik nöbet geliştiştiği belirtilmiştir (26). Paltola ve arkadaşları tarafından çölyaklı hastalar içinde EEG bozukluğu saptanan hastaların % 66 sında TLE görüldüğü bunların da yarısında hipokampal skleroz varlığı bildirilmiştir (24). Molteni ve arkadaşları tarafından çölyaklı epileptik hastaların çoğunluğunda EEG'de temporal yada oksipital lobta elektriksel aktivitenin görüldüğü bildirilmiştir (68). Labate ve arkadaşları ise oksipital paroksizm gösteren parsiyel epilepsili olguların çölyak hastalığı açısından incelenmesi gerektiğini vurgulamışlardır (69). Öte yandan Crosato ve arkadaşları tarafından çölyaklı epileptik hastalarda jeneralize EEG bozukluğu görülebileceği bildirilmiştir (70).

Çalışmamızda yer alan 2 olguda (54 nolu-bilateral, 58 nolu-unilateral) temporal bölgede, 1 olguda (18 nolu) paryeto oksipital bölgede, 1 olguda (2 nolu) sol hemisferin tamamında olmak üzere toplam 4 hastada fokal EEG bozukluğu saptandı. İlk EEG'lerinde epileptiform anomali gözlendiği için AEİ verilmeksizin takip edilen 18 ve 58 nolu hastaların 6 ay sonra yapılan kontrol EEG'lerinin düzeldiği görüldü. İlk EEG'sinde görülen epileptik aktivite nedeniyle AEİ tedavisi başlanıp 2 yıl sonra yapılan kontrol EEG'sinde düzelme olduğu için ilacı kesilen 54 nolu hasta 2,5 yıldır ilaçsız olarak takip edilmektedir Fokal epileptik aktivite bulgularına sahip çölyak hastalığı tanısını yeni alan 2 nolu hastamız glutensiz diyete ek olarak AEİ tedavisine başlanıp takibe alınmıştır. Bir diğer hastamızın (1 nolu) ilk EEG'sinde fotik uyarıyla ortaya çıkan jeneralize 5 Hz'lik diken dalga aktivitesi görüldüğü için AEİ tedavisi başlandıktan 2,5 yıl sonra çekilen kontrol EEG'sinde düzelme olmadığı için ilacı kesilmeyerek tedavisine halen devam edilmektedir.

İlk olarak 1970 yılında çölyak hastalığı olan bir olguda bilateral oksipital kalsifikasyona bağlı epilepsi tanımlanmıştır. Ardından 1988 yılında fasiyal port-wine nevüsü olmayan ancak bulguları sturge weber sendromuna benzeyen, bioksipital kortikosubkortikal kalsifikasyonu ve progresif epilepsisi olan çölyaklı bir olgu

tanımlanmıştır. Gobbi ve arkadaşları tarafından yaşları 6-31 arasında değişen toplam 43 hastanın 2 gruba ayrılmasıyla yapılan çalışmada birinci grupta 31 epilepsi ve serebral kalsifikasyon olgusu, ikinci grupta ise 12 çölyak ve epilepsi olgusu yer almıştır. Birinci gruptaki tüm hastalara biyopsisi yapılarak çölyak hastalığı araştırılırken, ikinci grupta yer alan hastalarda BBT ile serebral kalsifikasyon varlığı araştırılmıştır. Birinci gruptaki 31 hastanın 24'ünde çölyak hastalığı saptanırken, ikinci gruptaki 12 hastanın 5'inde serebral kalsifikasyon (7 hastada kalsifikasyon bulunmamış) görüldüğü bildirilmiştir. Böylece toplam 29 olguda (birinci gruptan 24, ikinci gruptan 5 hasta) epilepsi-serebral kalsifikasyon-çölyak hastalığı birlikteliğinden sözedilmiştir. Ayrıca bu 29 olgunun 5'inde jeneralize, 19'unda oksipital lob, geriye kalanlarda diğer fokal EEG anormallikleri görüldüğü belirtilerek epilepsi tipleri irdelenmiştir. Bu olguların takiplerinde antiepileptiklere dirençli nöbetlerinin olduğu ve glutensiz diyetle nöbetlerin azaldığı veya tamamen kaybolduğu vurgulanmıştır (21). Başka bir çalışmada epilepsi, oksipital kalsifikasyon ve çölyak hastalığı olan 32 hasta incelenerek 31 hastada parsiyel nöbet (13'ünde oksipitalde diken dalga ya da yavaş dalga aktivitesi) görülürken sadece 1 hastada jeneralize tonik klonik nöbet görüldüğü bildirilmiştir (71). Gobbi ve arkadaşlarının İtalyanlar, İspanyollar ve Arjantinliler tarafından yayınlanan serilerdeki EEG verilerinin incelenip derlenmesiyle oluşturdukları çalışmada hastaların büyük çoğunluğunda EEG'de özellikle tek taraflı yada bilateral fokal anormalliğin görüldüğü glutensiz diyete rağmen kontrol EEG'lerde tamamıyle düzelme olmadığı ve çoğunlukla oksipital bölge başta olmak üzere fokal bulguların ya da jeneralize paroksismal aktivitenin devam ettiği vurgulanmıştır. Ayrıca bu çalışmada CEC (çölyak-epilepsi-kalsifikasyon) sendromundan bahsedilerek tartışmaya yeni bir boyut kazandırılmıştır (7). Ancak bu sendromun genetik ilişkili olabileceği yönünde spekülasyonlar hala devam etmektedir (4,19). Çalışmamızda yer alan çölyak hastalığı ve EEG bozukluğu olan 5 hastanın hiçbirisinde kalsifikasyon (görüntülemeleri normal) saptanmadı. Bu yönüyle Gobbi ve arkadaşlarının çalışmasında yer alan kalsifikasyon saptanmayan ikinci gruptaki hastalarla benzerlik göstermektedir. Birçok araştırmacı çölyak hastalığı, epilepsi ve serebral kalsifikasyon birlikteliğinin yaşamın ileri dönemlerinde oluştuğunu, erken tanı ile başlanacak olan glutensiz diyet tedavisinin epilepsi ve serebral kalsifikasyon görülme oranını azaltabileceğini

bildirmişlerdir (7,63,72). Buna parelel olarak EEG bozukluğu saptadığımız hastalarımızda kalsifikasyon gelişmemesinin nedeni olarak yaşlarının küçüklüğü olabilir. Ayrıca bu hastaların glutensiz diyete uymaları halinde hayatlarının ileri dönemlerinde kalsifikasyon gelişmeyebileceği muhtemeldir.

Glutensiz diyetin epilepside etkinliği açık değildir. Ancak yapılan çalışmalar başlanılan AEİ doz ihtiyacının bir süre sonra azaldığını göstermektedir. Bu nedenle epilepsi tanısından hemen sonra hastaların AEİ'lere ek olarak mutlaka diyete uymaları gerekmektedir (2-5,19). Bir çalışmada AEİ tedavisine rağmen dirençli nöbetleri olan çocuk bir hastanın sonradan çölyak teşhisi konulup glutensiz diyete başlanmasından 8 ay sonra nöbetlerinin kontrol altına alındığı ve buna bağlı olarak AEİ dozlarının azaltıldığı bildirilmiştir (64). Benzer durum başka çalışmalarda da gösterilerek glutensiz diyetin dirençli nöbetlere olan faydası desteklenmiştir (3,59). Arroyo ve arkadaşları tarafından ortalama 7,4 yıl süreyle izlenen çölyaklı epileptik hastaların 5'inde AEİ tedavisi sırasında EEG bozukluğunun düzeldiği, 12'sinde ise oksipitalde bölge başta olmak üzere diken dalga ya da yavas dalga aktivitesinin devam ettiği bildirilerek glutensiz diyetin epilepsi ve EEG bozukluğuyla mücadeleyi daha kolaylaştıracağı vurgulanmıstır (71). Çalışmamızda glutensiz diyet tedavisi sırasında 2 hastada ilk EEG'lerinde görülen yavaş dalga paroksisminin AEİ başlanmadan 6 ay sonraki kontrol EEG'lerinde kaybolduğu görülürken, ilk EEG'sinde görülen epileptik bozukluk nedeniyle AEİ tedavisi başlanan 1 hastanın 2 yıl sonraki kontrol EEG'si normale döndüğü için ilacı kesilerek sadece glutensiz diyetle hayatına devam etmektedir. Ayrıca ilk EEG'sinde epileptik bozukluk nedeniyle AEİ başlanan 1 hastanın 2,5 yıl sonraki kontrol EEG bozukluğu devam ettiği için glutensiz diyete ek olarak ilaç tedavisi kesilmeyerek tedavisine devam edilmektedir. Yeni tanı alan 1 hastamızın EEG'sinde aktif epileptik aktivite bozukluğu saptandığı için glutensiz diyete ek olarak AEİ tedavisi başlanarak takibe alındı.

Periferik nöropati çölyak hastalarında görülen diğer bir nörolojik bozukluktur. Glutensiz diyetle düzelen periferik nöropati olgusu ilk kez 1964 yılında John Richard Collins ve arkadaşı tarafından bildirilmiştir (73). Ardından 1988 yılında parestezi, uyuşma, karıncalanma, yanma gibi yakınmaları olan 11 erişkin çölyaklı olguda

periferik nöropatinin geliştiğinin bildirildiği çalışmada bulguların % 83 oranında distal aksonal nöropatiye bağlı olarak geliştiği vurgulanmıştır. Genellikle semptomların başlamasından birkaç yıl sonra nöropati gelişmektedir. İyi tedavi edilmiş çölyaklı olgularda bile artmış nöropati riskinin bulunmasına karşın çoğunlukla hastalıkta asemptomatik klinik seyir izlenmektedir (2,3,19,55,72). Chin ve arkadaşları tarafından enteropati semptomları olmayan ancak biyopsi ispatlı 6 aksonal nöropatili hastanın 5'inde nöropatik semptomların çölyak tanısından yaklaşık 4 yıl önce geliştiği geriye kalan diğer hastada 37 yaşında nöropatik semptomlarının başladığı ve bu semptomlardan uzun yıllar sonra 79 yaşında çölyak tanısı aldığı bildirilmiştir (74). Brannagan ve arkadaşları tarafından duyusal nöropatili 8 erişkin hastanın 5'inde ileri yaşlarda nöropati semptomlarının görülmesinden sonra çölyak tanısı aldığı, diğer 3 hastada süt çocukluğu döneminde klasik çölyak tanısı aldıktan sonra nöropati geliştiği ve hatta birinde yaklaşık 6. dekata kadar nöropati bulgularının görülmediği bildirilmiştir (75). Nöropati çoğunlukla subklinik düzeyde olup ENMG'yle saptanan simetrik distal tutulum şeklinde görülmesine karşın mononöritis multipleks, Guillain Barre sendromu benzeri nöropati ve otonomik nöropati gibi bulgularla da seyredebilmektedir (2,4). Hadjivassiliou ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada çölyak ile nöromusküler hastalığa sahip 6 hasta tanımlanarak çoğunlukla ENMG'de distal tutulumlu nöropatik değişikliklerin (uzun süreli polifazik motor ünit potansiyeller, seyrelmiş interferans) olduğu sadece 1 hastada denervasyon (fibrilasyon) ve myotonik deşarjların görüldüğü vurgulanmıştır (76) . Ludvigsson ve arkadaşları tarafından erişkin çölyaklı hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada sonradan ortaya çıkan periferik nöropati birlikteliği gösterilerek, hastaların % 23'ünde ENMG ile distallerde kronik aksonal motor nöropati saptandığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada nöropati saptanan 6 hastanın 4 ünde karıncalanma, yanma, refleks kaybı gibi nöropati semptomlarının olmaması nedeniyle subklinik nöropatiden söz edilmiştir (35). Başka bir çalışmada subklinik nöropati riskinin % 0,5, myopati riskinin % 1,3 olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada myopatinin vitamin D malabsorbsiyonu ve osteomalaziye bağlı olarak ikincil olarak geliştiği belirtilerek glutensiz diyete ek olarak vitamin D verilmesiyle myopatinin düzeldiği vurgulanmıştır (58). Bu konuyla ilgili ülkemizde yapılan bir çalışmada nöropatik semptomları olmayan 27 çölyaklı

hastanın 2'sinde (% 7.4) ENMG ile subklinik nöropati saptandığı bildirilmiştir (55). Ancak yurtdışında yapılan bir çalışmada çölyağa bağlı nöropati gelişme olasılığının % 50'lilere ulaşabileceği bildirilmiştir (77). Çalışmamızda ENMG sonradan planlandığı için ancak 23 hastaya yapılabildi. Bunların 14'ünde (%60,8) nöropati bulguları saptandı. Nöropatiyle ilgili bildirilen çalışmalarda olguların hemen hemen tamamında nöropatinin ileri yaşlarda ortaya çıktığı vurgulanmaktadır. Çocukluk döneminde çölyağa bağlı nöropatinin genellikle subklinik düzeyde olması veya semptomatik nöropatik prezentasyonun ön planda olduğu durumlarda etiyolojide çölyak hastalığının akla gelmemesinden dolayı çocuklarda nöropati gelişimiyle ilgili çok az çalışma bulunmaktadır (55,72). Bu da çalışmamızda saptadığımız nöropati oranını karşılaştırmamızı güçleştirmektedir. Saptadığımız nöropati oranının erişkin oranlarının hafif üzerinde olduğu görülmektedir. Bu durum çölyak tanısının çocukluk döneminde konularak glutensiz diyete hemen başlanmasıyla glutene bağlı maruziyet süresinin azalmasına yol açarak nöropati bulgularının ileri yaşlara ulaşıldığında gerilediği fikrini akla getirmektedir. Ayrıca ENMG'si patolojik olan 14 hastamızın 11'inde bulunan ekstremite distallerinde hafif motor aksonal nöropati bulgularının erişkinlerle yapılan bir çok çalışmanın bulgularıyla örtüştüğü görülmektedir (2,4,19,35,55,76). Yaygın nörolojik bulgularla seyreden 1 hastamız (37 nolu Hasta) hariç diğerlerinde ekstremitelerde yanma, karıncalanma, uyuşma gibi nöropati semptomları yoktu. Bu da literatürle uyumlu olarak hastalarda çoğunlukla görülen subklinik nöropatiyi desteklemektedir (2,3,4,5,19,35,55,72). Ayrıca hastalarımızın duyu iletim hızları (SCV) yaşlarına göre normal aralıkta saptandığı için hiçbirisinde sensorial nöropati bulgularına rastlanılmadı.

Çölyak hastalığına bağlı periferik nöropati gelişimiyle ilgili birçok çalışmaya rağmen patogenezi henüz açıklığa kavuşmamakla birlikte bu konuyla ilgili veriler oldukça tartışmalıdır (2,4,5,55,72). Ancak immünolojik mekanizmalar, gluten, vitamin veya mineral eksikliğinin suçlandığı etiyopatogenez tartışmaların odağını oluşturmaktadır (2,19). Bazı çalışmalarda folik asit ve vitamin B12 desteğinden sonra düzelen periferik nöropatili olguların varlığından sözedilmiştir (2,3). Çalışmamızda istatistiksel anlamı olmamakla birlikte ENMG'de hafif düzeyde nöropati saptanan 2 hastada buna yol açabilecek folik asit düzeyleri alt sınırda bulunurken vitamin B12 düzeylerinin tüm hastalarda normal olduğu görüldü.

Bu çalışmaların aksine çölyak hastalığıyla nöropati arasında ilişkinin olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur. Rosenberg ve arkadaşları tarafından 53 nöropatili hasta incelenerek nöropati ile çölyak arası ilişkinin olmadığı bildirilmiştir (78).

Glutensiz diyet tedavisiyle nöropatinin her hastada gerileme ihtimalinin mümkün olmadığı hatta uzun süreli sıkı glutensiz diyete rağmen bile özellikle aksonal nöropatinin kronikleşerek devam ettiğinin vurgulandığı bir çalışmada hastaların izlemlerinde nöropatik gerilemenin sadece % 23 oranında olduğu bildirilerek nöropati gelişiminde glutenden farklı olarak immünolojik ve genetik faktörler gibi alternatif mekanimaların da akla gelmesi gerektiği vurgulanmıştır (34) . Tursi ve arkadaşları tarafından bu durum desteklenerek nöropatili hastaların glutensiz diyetten fayda görmediği bildirilmiştir (79). Ancak bunun tersine Hadjivassiliou ile Rigamonti tarafından yapılan iki farklı çalışmada nöropatinin glutensiz diyetten belirgin olarak fayda gördüğü vurgulanmıştır (80,81). Çölyağa bağlı semptomatik veya subklinik nöropatinin glutensiz diyete bağlı olarak büyük oranda gerilediğinin vurgulandığı başka çalışmalarda bu durum desteklenmiştir (19,72). Diğer bir çalışmada nöropati saptanan 5 hastadan 4'ünün glutensiz diyetten belirgin fayda gördüğü belirtilmiştir (75). Ayrıca glutensiz diyete ek olarak nöropatiye yönelik IVIG'in denendiği 5 hastadan sadece birinde fayda sağladığı belirtilmiştir (36). ENMG'de nöropati saptadığımız 14 hastanın glutensiz diyet ile tedavi süresinin (çölyak tanısı ile ENMG arası süre) ortalama 37,5 ay olduğu görüldü. Biri (37 nolu) hariç diğer 13 hastanın sinir iletim hızları (MCV ve SCV) normal değer tablosuna göre yaşıtlarıyla karşılaştırıldığında aynı aralıkta olduğu görüldü. Bunlardan 11 ve 34 nolu hastalarda yer yer yüksek amplitüdlü polifazik MUAP, 33 nolu hastada hafif polifazik MUAP izlenirken diğerlerinde (1,5,7,10,13,24,25 ve 29 nolu hastalar) yüksek amplitüdlü polifazik MUAP görüldü. Nörolojik semptomları çölyak tanısından 6 yıl önce gelişip progresyon gösteren 1 hastamızda (37 nolu) glutensiz diyet başlanmasından 10 ay önce mevcut kliniği nedeniyle yapılan ENMG'de N. Peroneus comminise ait motor iletim hızının (MCV: 39,8 m/sn) yaşıtlarına göre daha düşük hızda olduğu için demyelinizan nöropati bulgularına sahip olduğu görüldü. Aynı hastanın iğne EMG'sinde sadece tibialis anterior kasında yüksek amplitüdlü

polifazik MUAP saptandı. Glutensiz diyet tedavi süresinin birinci ayında ENMG yapılan çölyak hastalığı tanısı yeni konulan 2 hastamızın sinir iletim hızlarının (MCV ve SCV) normal olmasıyla birlikte 2 nolu hastada yüksek amplitüdlü MUAP izlenirken 38 nolu hastada yer yer yüksek amplitüdlü polifazik MUAP görüldü. İncelenen kaslar yönünden bakıldığında 11, 13, 25, 34 ve 37 nolu hastaların sadece tibialis anterior kaslarında (alt ekstremite distali) etkilenme olduğu gözlenirken 1, 5, 7, 10, 29, 33 ve 38 nolu hastaların extensor digitorum comminis ve tibialis anterior kaslarında (üst ve alt ekstremite distali) etkilenme olduğu görüldü. Bununla birlikte 2 ve 24 nolu hastaların biceps brachii, extensor digitorum comminis ve tibialis anterior kaslarında (üst ve alt ekstremite proksimal ve distali) etkilenme olduğu görüldü. Nöropatinin ağırlığı yönünden bakıldığında 2, 24 ve 37 nolu hastaların haricindeki 11 hastanın hafif nöropati bulgularına sahip oldukları görüldü. Ayrıca takip eden yıllarda yeni tanılı (2 ve 38 nolu) 2 hastamıza kontrol ENMG yapılarak glutensiz diyetten fayda görüp görmeyecekleri planlanmıştır.

Collin ve arkadaşları tarafından çölyak hastalığı, beyin atrofisi ve demans birlikteliği olan 5 hasta tanımlanmıştır. Dört hastada serebral atrofi görülürken bir hastada serebellar atrofi geliştiği belirtilmiştir. Bu hastalardan 2'sinde vitamin B12 eksikliği görülürken diğer 3 hastada folik asit eksikliğinin geliştiği vurgulanmıştır (9). Çakır ve arkadaşları tarafından 27 çölyaklı hastadan birinde MRG'yle serebral atrofi saptandığı bildirilmiştir (55). Başka bir çalışmada 48 epilepsili çocuğun 7'sinde gluten sensitivitesi görüldüğü bildirilerek bu hastaların 6'sında MRG'yle hafif veya orta serebellar atrofi (5'inde aynı zamanda hafif yada orta serebral atrofi) saptanırken hiçbirisinde ataksinin görülmediği vurgulanmıştır (24). Ghezzi ve arkadaşları tarafından 38 yaşında relaps ve progresyonlarla seyreden, muayenesinde sağ 6. ve 7. kranial sinir paralizisi, ataksik yürüyüş, intansiyonel tremor saptanan bir hastanın beyin MR'sinde geniş tutulumlu serebellar lezyonun görüldüğü bildirilmiştir. Bu hastanın kontrol MR'sinde serebellar atrofi geliştiği, BOS incelemesinde oligoklonal bant görüldüğü belirtilerek daha sonra çölyak tanısı aldığı vurgulanmıştır (82). Hadjivassiliou ve arkadaşları tarafından ataksiyle çölyak arasında ilişkiye vurgu yapılan bir çalışmada yürüme ve ekstremite ataksisi olan 28 erişkin hastada kontrol grubuna göre AGA IgA titrelerinde belirgin yükseklik saptanarak hastaların 9'unda villöz atrofi biyopsi bulguları, 6'sında MRG'yle gösterilen serebellar atrofi ve 2'sinin

otopsisinde serebellumda lenfositik infiltrasyonun görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada AGA ilişkili gluten ataksisinin enteropati veya diğer serolojik markerler oluşmadan da ortaya çıkabileceği vurgulanmıştır (47). Shill ve arkadaşları tarafından serebellar dejenerasyonun gösterildiği 9 hastanın 7'sinde hem gluten duyarlılığının bulunduğu hemde antigangliozid antikorların geliştiği vurgulanmıştır (83). Çalışmamızda yer alan hastaların hiçbirisinde serebral atrofiye rastlanmazken sadece 1 hastada MRG'yle saptanan serebellar atrofi olduğu görüldü. Ayrıca 2 hastanın BBT'sinde serebellar atrofi yönünden uyarıcı olabilecek mega sisterna magna saptandı. Ancak bu hastaların hiçbirinin kliniğinde intansiyonel tremor gelişmedi. Collin tarafından yapılan çalışmanın aksine bu 3 hastanın vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin normal aralıkta olduğu görüldü. Ayrıca bu 3 hastamızda mevcut olan villöz atrofi biyopsi bulgularına neden olan immünolojik mekanizmaların serebellar atrofi gelişimine yol açtığı düşünüldü (47,83).

Çölyak hastalığı ile birlikte oldukça sık olarak bildirilen diğer bir nörolojik bozukluk gluten ataksisidir. Ataksili 268 olguyla 1200 kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada idiopatik ataksili olguların % 41'inde, herediter ataksili olguların % 14'ünde AGA düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (84). Burk ve arkadaşları tarafından 104 ataksili hastanın 12'sinde AGA yüksekliği saptandığı ve bunların 2'sinde aynı zamanda villöz atrofi biyopsi bulgularının bulunduğu bildirilmiştir (33). Bushara ve arkadaşları tarafından sporadik ataksili olguların % 27'sinde, OD ataksili olguların % 37'sinde AGA yüksekliği saptandığı vurgulanmıştır (85). Pellecchia ve arkadaşları tarafından 24 ataksili hastanın 3'ünün çölyak tanısı aldığı bildirilmiştir (31). Yayınlanan bu çalışmaların ortak sonucu ise nedeni bilinmeyen ataksili olgularda AGA düzeylerine bakılmasının kuşkusuz faydalı olacağıdır. Öte yandan bu çalışmaların aksine çölyak veya AGA ile ataksi arasında ilişkinin olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Abele ve arkadaşları tarafından sporadik, resesif ve dominant grubu kapsayan ataksili hastalarla yapılan çalışmada kontrol grubuna göre antikor titrelerinde farklılılık olmadığı bildirilmiştir (86). Combarras ve arkadaşları 32 ataksili hastayı inceleyerek hastaların hiçbirisinde çölyağa ait antikorların saptanmadığını vurgulamışlardır (87). Wong ile Lock tarafından yapılan iki farklı çalışmada ataksili olgularla antikor yüksekliği arasında ilişkinin olmadığı belirtilerek bu durum desteklenmiştir (88,89). Serebellar atrofi

saptadığımız 3 olgunun hiçbirisinde şimdiye kadar ataksi gelişmedi. Ayrıca bu hastalarımızda bu çalışmalarda belirtildiği gibi belirgin AGA yüksekliği bulunmadı. HLA-DQ2 doku grubunun sporadik ataksi yönünden yüksek risk oluşturduğunu bildiren çalışmalara parelel olarak serebellar atrofili 1 hastamızın bu doku grubuna sahip olduğu görüldü (3,30). Erişkin dönemi kapsayan birçok çalışmanın aksine ataksi gelişen çölyaklı çocuk olguya literatürde şimdiye kadar nadir rastlanılması nedeniyle hastalarımızın çocukluk döneminde olmasına bağlı olarak ataksinin gelişmediği düşünüldü. Bununla birlikte olgularımızda ilerleyen yıllarda ataksi gelişip gelişmeyeceği takip edilecektir.

Bir çok çalışmada çölyak hastalığına bağlı olarak tremor gelişebileceği bildirilmiştir (5,19,72). Başka bir çalışmada % 3 oranında intansiyonel tremor geliştiği vurgulanmıştır (4). Çalışmamızda muayenede ince tremor saptadığımız 3 hastanın görüntülemeleri ve TFT'leri normal olduğu için etiyolojilerinden çölyak hastalığının sorumlu olabileceği düşünüldü.

Çölyak hastalığının mental bozukluklara yol açabileceği bildirilerek patogenezde azalmış triptofan alımı ve santral serotonerjik fonksiyonlardaki bozulma suçlanmıştır. Erişkin çölyak hastalarında bir yıllık glutensiz diyet sonrasında BOS triptofan seviyesinde yaklaşık % 10 oranında artış görüldüğü bildirilmiştir (2,19,72). Ayrıca birçok çalışmada çölyağa bağlı olarak öğrenme güçlüğü gelişebileceği vurgulanmıştır (1-5,72). Başka bir çalışmada çölyak hastalığına bağlı yetersiz kognitif fonksiyonlar gelişebileceği belirtilerek glutensiz diyetin bazı hastalarda yetersiz kognitif fonksiyonları stabilize etmesine karşın tam olarak düzeltemediği vurgulanmıştır (42). Çalışmamızda yer alan hastaların 3'ünde mental retardasyon saptandı. Görüntülemeleri normal olan bu hastaların sadece birinde öğrenme güçlüğü ve ileride demans yönünden uyarıcı olabilecek vitamin B12 düzeyinin alt sınırda olduğu görüldü (9,19,42).

Bürk ve arkadaşları tarafından 72 çölyaklı çocukla yapılan bir çalışmada %29 yürüme bozukluğu, %25 postür bozukluğu, % 21 oftalmopleji, % 4 ekstrapramidal semptomlar ve distoni, % 13 dişli çark belirtisi, % 4 spastisite, % 6 dizartrinin geliştiği bildirilmiştir (5). Başka bir çalışmada da çölyak hastalığına bağlı olarak

ekstrapramidal semptomlar ve total oftalmoplejinin gelişebileceği vurgulanmıştır (19). Öncesinde distoni gelişimi nedeniyle yapılan incelemesinde beyin MR'de bilateral putamen ve kaudat nükleus baş kesimlerinde olmak üzere bazal ganglionlarda hiperintensite ve MR spektroskobisinde laktat piki saptanan bir hastamızda (37 nolu hasta) sonradan yürüme güçlüğü nedeniyle tekerlekli sandalyeye bağlanma, pitozis, oftalmopleji, dizartri, bulantı, kusma gelişti. Üst ekstremitelerde rijiditeye bağlı dişli çark belirtisi, alt ekstremitelerde derin tendon reflekslerinin hipoaktif olduğu bu hastanın yapılan ENMG'sinin alt ekstremitelerde demyelinizan nöropati bulgularıyla uyumlu olduğu görüldü Bu hastamızda yaygın nörolojik bulguları görüldüğünden gelişmesi muhtemel subklinik düzeydeki nörolojik anormallikleri saptayabilmek amacıyla ayrıca yapılan BAER'de bilateral orta derecede sensorinöral tipte işitme kaybı bulundu. Daha sonra bulantı ve kusmanın progresyon göstermesi nedeniyle yapılan endoskobik biyopsisinde villöz atrofiyle uyumlu histolojik değişiklikler saptanarak hasta çölyak tanısı aldı. Etiyolojinin aydınlatılamadığı nörolojik bulgularda % 57 oranında görülebileceği bildirilen AGA düzeyi bu hastamızda normal değerin 4 katı yüksekliğinde olduğu saptanırken T-TG düzeyinin normalin 8 katı yüksekliğinde olduğu görüldü (3-5).

Aynı hastamızda (37 nolu hasta) MRG'le saptanan bazal ganglion tutulumunun çölyakla ilişkili olarak görülebileceğini bildiren birçok çalışma mevcuttur. Gobbi ve arkadaşları tarafından 29 çölyaklı olguyla yapılan bir çalışmada 2 hastada lentiküler nükleus tutulumu görülürken başka bir çalışmada bilateral simetrik bazal ganglion tutulumunun izlendiği çölyaklı bir olgu bildirilmiştir (21,90).

Son yıllarda progresif lökoensefalopatinin çölyak hastalığına bağlı olarak gelişebileceği bildirilmektedir. Kieslich ve arkadaşları tarafından glutensiz diyet tedavisi uygulanan 75 çölyaklı hastanın % 20'sinde beyaz cevher anormalliğinin geliştiği bildirilmiştir. Bu çalışmada beyin MRG'siyle gösterilen tek taraflı veya iki taraflı T2 hiperintens beyaz cevher lezyonları ile glutensiz diyete olan uyumluluk, nörolojik veya elektroensefalografik anormallikler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı, gelişen beyaz cevher lezyonlarının immünolojik süreçle ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (8). AGA ve TG 2 antikorlarının pozitif saptandığı hastalarla yapılan başka bir çalışmada beyaz cevher patolojileri yönünden benzer

sıklık bulunmuştur (41). Ayrıca bildirilen erişkin bir olguda enteropati belirtilerinden yaklaşık 4 yıl sonra nörolojik bulguların başladığı, çekilen beyin MR'sinde yaygın beyaz cevher anormalliklerinin görüldüğü belirtilmiştir. Aynı olguda glutensiz diyete ek olarak steroid, İVİG verilmesine karşın nörolojik ve görüntüleme bulgularının progresyon gösterdiği vurgulanarak lökoensefalopati durumlarında mutlaka çölyağın araştırılması gerekliliğinden sözedilmiştir (91). Başka gastrointestinal hastalıklarda immun mekanizmalara bağlı olarak görülebilen fokal beyaz cevher anormalliklerinin aynı yolla çölyak hastalığında da gelişebileceğinin vurgulandığı bir çalışmada beyaz cevher anormalliklerinin glutensiz diyetle her zaman gerilemediği bildirilmiştir (3). MRG'yle saptadığımız beyaz cevher lezyonlarına sahip hastamızda (37 nolu hasta) glutensiz diyetten 1 yıl sonra kliniğinde kısmi yanıt alınmasına karşın kontrol beyin MRG'sinde bazal ganglion tutulumu sebat ederken beyaz cevher lezyonlarında artış olduğu görüldü (Şekil 9A,B).

Birçok farklı otoimmün hastalıklarla ilişkili olarak subklinik sensorinöral işitme kaybının görülebilmesi nedeniyle patogenezinde otoimmünitenin rolünün olduğu çölyak hastalığında da sensorinöral işitme kaybının gelişebileceği açıktır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, otoantikor üretimi, otoreaktif T hücreleri varlığı, immun kompleks birikimi ve vaskülit gibi immun mekanizmalara bağlı olarak çocuklarda farklı odyovestibüler patolojilerin gelişebileceği gösterilerek otoimmün işitme kayıplarının çölyakla birlikteliği vurgulanmıştır (48). Literatürde Leggio ve arkadaşları tarafından çölyak hastalarında sensorinöral işitme kaybınının değerlendirildiği ilk çalışmada 24 erişkin çölyak hastasının 10'unda (% 47.1), kontrol grubunun 2'sinde (% 9.1) sensorinöral işitme kaybı olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada sensorinöral işitme kaybının çölyak hastalığının gastrointestinal sistem dışı bir bulgusu olabileceği öne sürülmüştür (46). Bu çalışmanın aksine Volta ve arkadaşları tarafından serolojik ve biyopsi tanıları olan 59 erişkin çölyaklı hastayla 59 kontrol grubunun işitme fonksiyonlarını değerlendirilerek, hasta grubunda 5 (% 8.5), kontrol grubunda ise 2 (% 3.4) olguda sensorinöral işitme kaybı olduğunu ve farkın anlamlı olmadığı vurgulanmıştır (92). Hızlı ve arkadaşları tarafından 32 serolojik ve biyopsi tanılı çölyaklı çocukla 32 sağlıklı çocukla yapılan bir çalışmada çölyak hastalarının 13'ünde (% 40.6) ve kontrol grubu olgularının 1'inde (% 3.1) sensorinoral işitme kaybı olduğu

bildirilmiştir (93). Çalışmamızda BAER'de sadece bir hastamızda (37 nolu hasta) orta derecede sensorinöral işitme azlığı (% 4) saptandı.

Çölyak hastalığının patogenezinde otoimmünitenin rolünün olması ve otoimmüniteye bağlı olarak bir çok sistemde olduğu gibi görme yollarının da etkilenebileceği açıktır. Ayrıca VEP testinde latans uzamasına neden olabilecek optik nörit ve MS gibi aşikar görme kaybına yol açabilecek hastalıklar çölyak hastalığıyla birlikteliği gösterilmiştir (3,5,19). Aynı zamanda oksipital kalsifikasyon da hastalarda bildirilmiştir (7,21-23). Görme yollarında ve görme merkezinde hem aşikar hem de subklinik düzeydeki etkilenmenin olup olmadığını göstermek amacıyla hastalarımıza VEP testi yapıldı. Literatürde bu konuyla ilgili yapılan incelemede şimdiye kadar benzer çalışmaların bulunmadığı görüldü. VEP yapılan 23 hastamızın 7'sinde (%30,41) patoloji saptandı. VEP görme yollarının fizyoloji hakkında fikir verirken görüntüleme yöntemleri anatomisi hakkında fikir vermektedir. VEP'te latanslarda bilateral minimal uzama saptadığımız 1 hastanın BBT'sinde mega sisterna magnanın olduğu görüldü.

Birkaç çalışmada glutensiz diyetle sıklığı ve şiddeti azalan migrenli olguların bildirilmesine karşın hastalarımızın hiçbirisinde migren atağı veya başağrısı gözlenmedi (2,5,19,72).

Erişkin yaşlarda daha semptomatik hale gelen atipik nörolojik bulguların temeli genellikle subklinik seyir izlenen çocukluk dönemine dayanmaktadır. Ayrıca çölyak hastalığına bağlı nörolojik bulgu spektrumunun çok çeşitli olması ve genellikle klasik çölyak semptomları ortaya çıkmadan görülebilmesi nedeniyle olası nörolojik bulguların erken teşhis ve tedavisi morbidite ve mortalite riski açısından oldukça önemlidir. Aksi takdirde teşhisin gecikmesi glutene maruziyet süresini uzatarak nörolojik disfonksiyon şiddetinin artmasına yol açacaktır. Bu nedenle çölyak tanısından hemen sonra hastalar nörolojik açıdan periyodik olarak incelenmeli aynı zamanda nedeni bilinmeyen tedaviye dirençli nörolojik bulgularda altta yatan nedenin çölyak olabileceği düşünülerek mutlaka araştırılması gerekmektedir (2-5,72). Bu amaçla hastaların nörofizyolojik testler (EEG, ENMG, VEP,BAER) ve görüntüleme yöntemleri (beyin MR veya BBT) yardımıyla incelenmesi kuşkusuz yeni tedavi stratejilerine ışık tutulacaktır. Ayrıca sıkı glutensiz diyete rağmen

hastalarda nörolojik bulguların gelişebileceği ya da gerilemeyebileceği akıldan çıkarılmamalıdır (2,4,5,72). Çalışmamızda glutensiz diyet tedavisine rağmen hastalık süresi uzadıkça hastaların nörolojik muayenesinde patoloji bulunma riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu görüldü (P:0,020).

6. SONUÇLAR

1. Hasta grubunu oluşturan 65 hastanın yaş ortalamaları 12,85± 4,23 yıl, tanı yaşı ortalamaları 8,39± 4,17 yıl idi. Olguların 39'u kız (% 60), 26'sı erkek (% 40) idi.

2. Nörolojik muayene ve EEG çalışmada yer alan hastaların tümüne, VEP ve ENMG 23 hastaya (%35,4), BAER 25 hastaya (%38,46), Görüntüleme 28 hastaya beyin MR ve 36 hastaya BBT olmak üzere toplam 64 hastaya (%98,4) yapıldı.

3. Üç hastada ince tremor, 3 hastada MR, 1 hastada oftalmopleji ve hareket bozukluğu olmak üzere toplam 7 (%10,75) hastanın (4 kız,3 erkek) nörolojik muayenesinde patoloji saptandı.

4. Nörolojik muayenesi patolojik olanlarda normallere göre hastalık süresi (HS) yönünden istatiksel olarak anlamlı fark saptandı (P:0,020;Şekil 14, Tablo 11).

5. Dört fokal, 1 jeneralize olmak üzere toplam 5 (%7,7) hastada EEG bozukluğu saptandı.

6. VEP yapılan 23 hastanın 7'sinde (%30,41) patoloji saptandı.

7. BAER yapılan 25 hastanın sadece birinde (%4) sensorinöral tipte işitme kaybı olmak üzere patoloji saptandı.

8. ENMG yapılan 23 hastanın 14'ünde (%60,86) patoloji saptandı.

9. Görüntüleme yapılan 64 hastanın 6'sında (% 9,37; Beyin MR 4, BBT 2 hasta) patoloji saptandı.

10. Yaş, tanı yaşı, semptom süresi, folik asit, vitamin B12, kalsiyum**,** 25OHD, doku grupları, biyopsi evreleri ve serolojik testler ile nörolojik parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (p> 0,05).

ÖZET

Giriş ve Amaç: Çölyak hastalığı genetik yatkınlığı olan bireylerde buğday, arpa, çavdar gibi tahıllarda bulunan glutenin alınmasıyla ortaya çıkan otoimmün enteropatidir. Hastalık nörolojik bulguları da içeren barsak dışı bulgularla seyredebilmektedir.

Çölyak hastalığına bağlı gelişebilecek subklinik veya semptomatik düzeydeki nörolojik disfonksiyonların saptanmasıyla erken teşhisin sağlanması, mortalite ve morbidite riskinin azaltılması, yeni tedavi stratejilerine ışık tutulması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda çölyak hastalığı tanısı konulan 65 (39 kız; 26 erkek) hastadan çalışma grubu oluşturuldu. Nörolojik yönden olgular nörolojik muayene, nörofizyolojik testler (EEG, ENMG, BAER, VEP) ve görüntüleme (BBT veya Beyin MRI) yöntemleriyle değerlendirildi.

Bulgular: Nörolojik muayene ve EEG çalışmada yer alan hastaların tümüne, VEP ve ENMG 23 hastaya (%35,4), BAER 25 hastaya (%38,46), Görüntüleme 28 hastaya beyin MR ve 36 hastaya BBT olmak üzere toplam 64 hastaya (%98,4) yapıldı. Üç hastada ince tremor, 3 hastada MR, 1 hastada oftalmopleji ve hareket bozukluğu olmak üzere toplam 7 (%10,75) hastanın (4 kız,3 erkek) nörolojik muayenesinde patoloji, 4 fokal, 1 jeneralize olmak üzere toplam 5 hastada EEG bozukluğu, 7 hastada VEP'te patoloji, 1 hastada BAER'de patoloji, 14 hastada ENMG'de patoloji, 6 hastada görüntülemede patoloji saptandı.

Nörolojik muayenesi patolojik olanlarda normallere göre hastalık süresi (HS) yönünden (P:0,020) istatiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Yaş, tanı yaşı, semptom süresi, folik asit, vitamin B12, kalsiyum, 25OHD, doku grupları, biyopsi evreleri ve serolojik testler ile nörolojik parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (p> 0,05).

Sonuç: Erişkin yaşlarda daha aşikar hale gelen atipik nörolojik bulguların temeli genellikle subklinik seyir izlenen çocukluk dönemine dayanmaktadır. Ayrıca çölyağa bağlı nörolojik bulgu spektrumunun çok çeşitli olması ve genellikle klasik çölyak semptomları ortaya çıkmadan görülebilmesi nedeniyle olası nörolojik bulguların erken teşhis ve tedavisi morbidite ve mortalite riski açısından oldukça önemlidir. Aksi takdirde teşhisin gecikmesi glutene maruziyet süresini uzatarak nörolojik disfonksiyon şiddetinin artmasına yol açacaktır. Bu nedenle çölyak tanısından hemen sonra hastalar nörolojik açıdan periyodik olarak incelenmeli aynı zamanda nedeni bilinmeyen tedaviye dirençli nörolojik bulgularda altta yatan nedenin çölyak olabileceği düşünülerek mutlaka araştırılması gerekmektedir Ayrıca sıkı glutensiz diyete rağmen hastalarda nörolojik problemlerin gelişebileceği ya da gerilemeyebileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

SUMMARY

Introduction And Aim: Coeliac Disease is an autoimmune disease that occurs after ingestion of gluten which is found in cereals such as wheat, barley and rye in the genetically susceptible individuals.

By establishing subclinical and symptomatic neurological dysfunction in coeliac disease we aimed to decrease the risk of mortality and morbidity, and to enlighten new therapeutic strategies.

Material And Method: 65 patients (39 female and 26 male) diagnosed as coeliac disease were evaluated by neurologic examination, neurophysiological tests (EEG, ENMG, VEP, BAER) and cranial imaging (CT or Brain MRI).

Findings: Neurological examination and EEG were applied to all of the patients, VEP and ENMG to 23 (35,4%), BAER to 25 (38,46%), brain MR to 28 and CT to 36 patients. The neurological examination was abnormal in 7 (%10,75) patients (4 female, 3 male); 3 patients had fine tremor, 3 patients had mental retardation, 1 patient had ophthalmoplegia and motion abnormality. EEG was abnormal in 5 patients; 4 had focal and 1 had generalized abnormality. VEP was abnormal in 7, and BAER was abnormal in 1 patient. ENMG was abnormal in 14, and cranial imaging was abnormal in 6 patients.

The duration of the disease was statistically longer in the patients who had clinical neurological abnormality.

A statistically meaningful difference was not established between neuorological parameters, and age, age of diagnosis, symptom duration, folic acid, vitamin B12, calcium, 25OHD levels tissue groups, biopsy stages and serological tests ($p>0,05$).

Conclusion: Atypical neurologic findings which are more prevalent in adult ages are generally based on childhood period which followed a subclinical course. Additionally, due to wide variation of neurological abnormality spectrum and its observation generally prior to the emergence of classic coeliac symptoms, early

diagnosis and treatment of probable neurological complications is quite important from the perspective of morbidity and mortality risks. For this reason, patients should be periodically examined neurologically, on the other hand neurological findings which are resistant to treatment should be investigated for the possibility of coeliac disease as the underlying cause. Furthermore, it should be kept in mind that neurological problems might develop or possibly will not drawback despite of strict gluten free diet.

7. KAYNAKLAR

1. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease S. Husby, S. Koletzko, I.R. Korponay-Szabo, M.L. Mearin, A. Phillips, R. Shamir, R. Troncone, K. Giersiepen, D. Branski, C. Catassi, M. Lelgeman, M. Maki, C. Ribes-Koninckx, A. Ventura, and K.P. Zimmer, for the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee. JPGN 2012;54: 136–160

2. Richard Steele and for the CRF, Diagnosis and management of coeliac disease in children Review., Postgrad Med J 2011;87:19-25. doi: 10.1136 / pgmj. 2008.075838

3. Marios Hadjivassiliou, David S Sanders, Richard A Grünewald, Nicola Woodroofe, Sabrina Boscolo, Daniel Aeschlimann Gluten sensitivity: from gut to brain. Lancet Neurol 2010; 9:318–30

4. Gerald Grossman. Neurological complications of coeliac disease: what is the evidence? revıew. Pract Neurol 2008; 8: 77–89.

5. Katrin Bürk, Marie-Louise Farecki, Georg Lamprecht, Guenter Roth, Patrice Decker, Michael Weller, Hans-Georg Rammensee, Wolfang Oertel. Neurological Symptoms in Patients with Biopsy Proven Celiac Disease.Movement Disorders Vol., No. 16, 2009; 24: 2358–2362.

6. Cooke WT, Smith WT. Neurological disorders associated with adult celiac disease. Brain 1966; 89 (4):683-722

7. Gobbi G. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. Brain Dev. 2005; 27: 189–200.

8. Kieslich M, Errazuriz G, Rosselt HG, Moeller-Hartmann W, Zanell BH. Brain white matter lesions in celiac disease: a prospective study in diet treated patients. *Paediatrics* 2001;108: E21.

9. Collin P, Pirttila T, Nurmikko T, Somer H, Erila T, Keyrainen O. Celiac disease, brain atrophy and dementia. *Neurology* 1991; 41: 372–75.

10. Heap GA, van Heel DA. Genetics and pathogenesis of coeliac disease. Semin Immunol 2009; 21 (6): 346–54

11. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Arch Dis Child 1990; 65: 909-911.

12. Van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. Gut 2006; 55 (7): 1037–46.

13. Demirceken FG, Kansu A, Kuloglu Z, et al. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. Turk J Gastroenterol 2008;19:14-21.

14. Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A, Baris Z, and the Turkish Celiac Study Group. Prevalence of Celiac Disease in Healthy Turkish School Children. Am J Gastroenterol advance online publication, 21 June 2011; doi: 10.1038/ajg.2011.183

15. Tuysuz B, Dursun A, Kutlu T, ve ark. HLA-DQ alleles in patients with celiac disease in Turkey. Tissue Antigens 2001;57 (6):540-2.

16. Kuloğlu Z, Doğancı T, Kansu A, et al. HLA types in Turkish children with celiac disease. Turk J Pediatr. 2008;50:515-20.

17. Balamtekin N, Uslu N, Baysoy G, et al. The presentation of celiac disease in 220 Turkish children. Turk J Pediatr. 2010;52:239-44.

18. Briani C, Zara G, Alaedini A, et al. Neurological complications of coeliac disease and autoimmune mechanisms: a prospective study.J Neuroimmunol 2008; 195: 171–75.

19. Hugh J Freeman. Neurological disorders in adult celiac disease. Revıew. Can J Gastroenterol 2008;22 (11):909-911.

20. Fois A, Vascotto M, Di Bartolo RM, Di Marco V. Celiac disease and epilepsy in pediatric patients. *Childs Nerv Syst* 1994; 10: 450–54.

21. Gobbi G, Bouquet F, Greco L, et al. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifi cations. *Lancet* 1992; 340: 439–43.

22. Magaudda A, Dalla Bernardina B, De Marco P, et al. Bilateral occipital calcifi cation, epilepsy and celiac disease: clinical and neuroimaging features of a new syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; 56: 885–89.

23. Toti P, Balestri P, Cano M, et al. Celiac disease with cerebral calcium and silica deposits: X-ray spectroscopic fi ndings, an autopsy study. Neurology 1996; 46: 1088–92.

24. Paltola M, Kaukinen K, Dastidar P, et al. Hippocampal sclerosis in refractory temporal lobe epilepsy is associated with gluten sensitivity. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80: 626–30.

25. Cronin CC, Jackson LM, Feighery C, et al. Coeliac disease and epilepsy. Q JM 1998; 91: 303–08.

26. Chapman RWG, Laidlow JM, Colin-Jones D, Eade OE, Smith CL. Increased prevalence of epilepsy in coeliac disease. *BMJ* 1978; 2: 250–51

27. Mavroudi A, Karatza E, Papastavrou T, Panteliadis C, Spiroglou K. Succesful treatment of epilepsy and celiac disease with a gluten-free diet. Pediatr Neurol 2005; 33: 292–95.

28. Harper E, Moses H, Lagrange A. Occult celiac disease presenting as epilepsy and MRI changes that responded to gluten-free diet. Neurology 2007; 68: 533.

29. Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GAB, Lobo A, Stephenson TJ, Milford-Ward A. Is cryptic gluten sensitivity an important cause of neurological illness? Lancet 1996; 347: 369–71.

30. Wilkinson ID, Hadjivassiliou M, Dickson JM, et al. Cerebellar abnormalities on proton MR spectroscopy in gluten ataxia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 1011–13.

31. Pellecchia MT, Scala R, Perretti A, et al. Cerebellar ataxia associated with subclinical celiac disease responding to gluten-free diet. Neurology 1999; 53: 1606–07.

32. Sander HW, Magda P, Chin RL, et al. Cerebellar ataxia and celiac disease. Lancet 2003; 362: 1548.

33. Bürk K, Melms A, Schulz JB, Dichgans J. Eff ectiveness of intravenous immunoglobulin therapy in cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity. Ann Neurol 2001; 50: 827–28.

34. Luostarinen L, Himanen SL, Luostarinen M, Collin P, Pirttila T. Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well treated celiac disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 490–94.

35. Ludvigsson JF, Olsson T, Ekbom A, Montgomery SM. A population based study of celiac disease, neurodegenerative and neuroinfl ammatory diseases. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 1317–27.

36. Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, et al. Celiac neuropathy. Neurology 2003; 60: 1581–85.

37. Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Kandler RH, et al. Neuropathy associated with gluten sensitivity. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77: 1262–66.

38. Kaplan JG, Pack D, Horoupian D, DeSouza T, Brin M, Scaumburg H. Distal axonopathy associated with chronic gluten enteropathy: a treatable disorder. *Neurology* 1988; 38: 642–45.

39. Hadjivassiliou M, Grünewald RAG, Lawden M, Davies-Jones GAB, Powell T, Smith CML. Headache and CNS white matter abnormalities associated with gluten sensitivity. Neurology 2001; 56: 385–88.

40. Addolorato G, Di Giuda D, De Rossi G, et al. Regional cerebral hypoperfusion in patients with celiac disease. Am J Med 2004;116: 312–17.

41. Paul F, Pfueller CF, Wuerfel JT, et al. Celiac antibodies in the diagnostic workup of white matter lesions. *Neurology* 2008; 71: 223–25

42. Hu WT, Murray JA, Greenway MC, Parisi JE, Josephs KA. Cognitive impairment and celiac disease. Arch Neurol 2006; 63: 1440–46.

43. Frisoni GB, Carabellese N, Longhi M, et al. Is celiac disease associated with Alzheimer's disease. Acta Neurol Scand 1997; 95: 147–51.

44. Henriksson KG, Hallert C, Norrby K, Walan A. Polymyositis and adult celiac disease. Acta Neurol Scand 1982; 65: 301–19.

45. Selva-O'Callaghan A, Casellas F, De Torres I, Palou E, Grau-Junyent JM, Villardell-Tarres M. Celiac disease and antibodies associated with celiac disease in patients with infl ammatory myopathy. Muscle Nerve 2007; 35: 49–54.

46. Leggio L, Cadoni G, D'Angelo C, Mirijello A, Scipione S, Ferrulli A, et al. Coeliac disease and hearing loss: preliminary data on a new possible association. Scand J Gastroenterol 2007; 42 (10): 1209-13

47. Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Chattopadhyay AK, et al. Clinical, radiological neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. Lancet 1998;352:1582–1585.

48. Agrup C. Immune-mediated audiovestibular disorders in the paediatric population: A review. Int J Audiol 2008; 47 (9): 560-65

49. Hadjivassiliou M, Boscolo S, Davies-Jones GAB, et al. The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia. Neurology 2002;58: 1221–26.

50. Korponay-Szabó IR, Vecsei Z, Király R, et al. Deamidated gliadin Alaedini A, Okamoto H, Briani C, et al. Immune cross-reactivity in coeliac disease: antigliadin antibodies bind to neuronal symapsin I. J Immunol 2007; 178: 6590–95.

51. Meuwisse GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. Acta Paediatr Scand 1970;59:461

52. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for standardized report schema for pathologists. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11: 1185-1194

53. Spehlman R, Evoked Potential Primer,1985

54. Lowerylee T, The Electromyographer's Handbook,1981

55. D. Cakir, A. Tosun, M. Polat, N. Celebisoy, S. Gokben, S. Aydogdu, R.V. Yagci, and H. Tekgul.Subclinical Neurological Abnormalities in Children With Celiac Disease Receiving a Gluten free Diet. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2007; 45:366–369

56. Volta U, De Giorgio R, Petrolini N, et al. Clinical findings and anti-neuronal antibodies in coeliac disease with neurological disorders. Scand J Gastroenterol. 2002; 37: 1276–81.

57. Pratesi R, Gandolfi R, Friedman H, Farage L, De Castro CAM, Catassi C. Serum IgA antibodies from patients with coeliac disease react strongly with human brain blood –vessel structures. Scand J Gastroenterol 1988; 33: 817–822.

58. Holmes GK. Non-malignant complications of coeliac disease. Acta Pediatr 1996; 412: 68–75.

59. Fois A, Vaskotto M,. Frequency of epilepsy in coeliac disease and vise sera: A collaborative study in: Epilepsy and Other Neurological Disorders in Coeliac Disease Gobbi G, Andermann, Naccarato S, Banchini G. London 1997, pp: 105–110.

60. Ertekin V, Selimoğlu MA, Tan H, Konak M. Prevalence of celiac disease in a sample of Turkish children with epilepsy. Pediatr Neurol 2010; 42 (5): 380-1

61. Luostarinen L, Dastidar P, Collin P, et al. Association between coeliac disease, epilepsy and brain atrophy. Eur Neurol 2001;46:187–91.

62. Mavroudi A, Ioannis X, Papastavrou T, et al. Increased prevalence of silent celiac disease among Greek epileptic children. Pediatr Neurol 2007;36:165–9.

63. Dalgic B, Dursun I, Serdaroglu A, et al. Latent and potential celiac disease in epileptic Turkish children. J Child Neurol 2006;21:6–7.

64. Pratesi R, Gandolfi L, Martins R, et al. Is the prevalence of celiac disease increased among epileptic patients. Arq Neuropsyqhiatr 2003;61:330–4.

65. Salur L, Uibo O, Talvik I, Justus I, Metsküla K, Talvik T,et al. The high frequency of coeliac disease among children with neurological disorders. Eur J Neurol 2000;7 (6):707-11

66. Dayangku S, Tengah P, Holmes G, et al. Theprevalence of epilepsy in patients with celiacdisease. Epilepsia 2004;45:1291–3.

67. Ranua J, Luoma K, Auvinen A, et al. Celiac diseaserelatedantibodies in an epilepsy cohort andmatched reference population. Epilepsy Behav 2005;6:388–92.

68. Molteni N, Bardella MT, Baldassarri AR, Bianchi PA. Celiac disease associated with Epilepsy and intracranial calcifications: Report of two patients. Am J Gastroenterol 1988;83:992-4.

69. Labate A, Gambardella A, Messina D, Tammaro S, Le Piane E, Pirritano D,et al. Silent celiac disease in patients with childhood localization-related epilepsies. Epilepsia 2001; 42 (9): 1153-5

70. Crosato F, Senter S. Cerebral occipital calcifications in celiac disease. Neuropediatric 1992;23:214-7.

71. Arroyo HA, De Rosa S, Ruggieri V, Fejerman N. Epilepsy, occipital calcifitaions and oligosymptomatic celical disease in childhood. J Child Neurol 2002; 17: 800–806.

72. Lionetti E, Francavilla R, Pavone P, Pavone L, Francavilla T, Pulvirenti A, et al. The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis. Dev Med Child Neurol 2010; 52 (8): 700-7.

73. John Richard Collins, Kurt J. Isselbacher. Treatment of adult celiac disease (nontropical sprue). N Engl J Med 1964;271:1153-1156.

74. Chin R, Tseng V, Green P, et al. Multifocal axonal polyneuropathy in celiac disease. Neurology 2006;66:1923–5.

75. Brannagan T, Hays A, Chin S, et al. Small-fiber neuropathy/neuronopathy associated with celiac disease: skin biopsy findings. Arch Neurol 2005;62:1574–8.

76. Hadjivassiliou M, Chattopadhyay AK, Davies-Jones GA, et al.Neuromuscular disorder as a presenting feature of coeliac disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;63:770–5.

77. Cicarelli G, Della Rocca G, Amboni M, et al. Clinical and neurological abnormalities in adult celiac disease. Neurol Sci 2003;24:311-7.

78. Rosenberg N, Vermeulen M. Should coeliac disease be considered in the work up of patients with chronic peripheral neuropathy? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:1415–19.

79. Tursi A, Giorgetti G, Iani C, et al. Peripheral neurological disturbances, autonomic dysfunction,and antineuronal antibodies in adult celiac disease before and after a gluten-free diet. Dig Dis Sci 2006;51:1869–74.

80. Hadjivassilou M, Kandler R, Chattopadhyay A, et al. Dietary treatment of gluten neuropathy. Muscle Nerve 2006;34:762–6.

81. Rigamonti A, Magi S, Venturini E, et al. Celiac disease presenting with motor neuropathy: effect of gluten-free diet. Muscle Nerve 2007;35:675–7.,

82. Ghezzi A,Filippi M, Falini A, Zaffaroni M. Cerebral İnvolvement in Celiac Disease: A Serial MRI Study in a Patient with Brainstem and Cerebellar Symptoms. Neurology 1997;49:1447-1450

83. Shill H, Alaedini A, Latov N, et al. Anti-ganglioside antibodies in idiopathic and hereditary cerebellar degeneration. Neurology 2003;60:1672–3.

84. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Sharrack B, et al. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain* 2003; 126: 685–91.

85. Bushara K, Goebel S, Shill H, et al. Gluten sensitivity in sporadic and hereditary cerebellar ataxia. Ann Neurol 2001;49:540–3.

86. Abele M, Schols L, Schwartz S, et al. Prevalence of antigliadin antibodies in ataxia patients. Neurology 2003;60:1674–5.

87. Combarras O, Infante J, Lopez-Hoyos M. Coeliac disease and idiopathic cerebellar ataxia. Neurology 2000;54:2346.

88. Wong D, Dwinnel M, Schulzer M. Ataxia and the role of antigliadin antibodies. Can J Neurol Sci 2007;34:193–6.

89. Lock R, Pengiran Tengah DSNA, Unsworth D, et al. Ataxia, peripheral neuropathy, and antigliadin antibody. Guilt by association? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:1601–3.

90. Yıldırım S.V, Tiker F, Barutcu O, Cengiz N. Bilateral calcifications in the basal ganglia, and frontal and parietal lobes of a patient with coeliac disease. Pediatr Radiol (2005) 35: 710–712

91. Beyenburg S, Scheid B, Schluter M.D, Lagrezee H.L. Chronic Progressive Leucoencephalopathy in Adult Celiac Disease. Neurology 1998;50:820-22

92. Volta U, Ferri GG, De Giorgia R, Fabbri A, Parisi C, Sciajno L, et al. Sensorinoral hearing loss and celiac disease. Coincidental finding. Can J Gastroenterol 2009; 23 (8): 531-5

93. Hızlı Ş, Karabulut H, Özdemir O, Acar B, Abacı A, Dağlı M, Karaşen RM. Sensorineural hearing loss in pediatric celiac patients. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2011; 75 (1):65-8.