

Epilepsili Çocuklarda Gizli Çölyak Hastalığı

SILENT CELIAC DISEASE IN EPILEPTIC CHILDREN

Dr. İsmail DURSUN,^a Dr. Buket DALGIÇ,^{a,b} Dr. Çiğdem ELMAS,^c
Dr. Ayşe SERDAROĞLU,^{a,d} Dr. Ayşe DURSUN^e

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, ^bPediyatrik Gastroenteroloji BD, ^cHistoloji ve Embriyoloji AD, ^dPediyatrik Nöroloji BD, ^ePatoloji AD, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Özet

Amaç: Çocukluk yaş grubunda epilepsi olgularında çölyak hastalığı sıklığının araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Yaşları 1-19 yıl arasında (9.76 ± 4.63), 95'i (%55.9) erkek, 75'i (%44.1) kız 170 olgu, kontrol grubu olarak yaşları 1-17 yıl arasında (9.87 ± 3.56), 100'ü (%48.8) erkek, 105'i (%51.2) kız, 205 çocuktan serum örnekleri alındı. Epilepsi ve kontrol grubunun tamamında serum IgA düzeyi ve serum antiendomisyum antikor (EMA) IgA düzeyi ölçüldü. EMA pozitif olgulara ince barsak biyopsisi yapıldı.

Bulgular: Epilepsili 170 çocuğun 8'inde EMA-IgA pozitifliği bulunurken, kontrol grubunda EMA-IgA pozitifliği yoktu. Antikor pozitif olguların 2'sinde ince barsak mukoza bulguları çölyak hastalığı ile uyumlu idi (%1.17).

Sonuç: Çalışma sonuçlarımız ile epilepsili çocuklarda latent ve potansiyel çölyak hastalığı sıklığı kontrol grubuna göre artmış bulunmuş ve çölyak hastalığının tanımlanmasında antiendomizyal antikorların yararlı olduğu düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Çölyak hastalığı, epilepsi, antiendomizyal antikor, çocuk

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2005, 14:126-132

Abstract

Objective: To assess the prevalence of celiac disease in epileptic children.

Material and Methods: Aged between 1-19 years (9.76 ± 4.63) of whom 95 male (55.9%), 75 female (44.1%) and 205 control aged between 1-17 years (9.87 ± 3.56), of whom 100 male (48.8%), 105 female (51.2%) are included in the study. Serum IgA and serum antiendomysium antibodies (IgA-EMA) levels were analyzed in all subjects included in study. Intestinal biopsies were carried out in patients positive for EMA.

Results: EMA-IgA was positive in 8 of epileptic children. Whereas no positively was found in control groups. Intestinal biopsy was performed on all EMA positive patients and histopathological findings related with celiac disease were found in two of them (1.17%).

Conclusion: Our result suggest that the prevalence of latent and potential celiac disease was higher than in controls and antiendomysial antibody screening is helpful for the diagnosis of celiac disease in children with epilepsy.

Key Words: Celiac disease, epilepsy, antiendomysium antibody, children

Çölyak hastalığı genetik yatkınlığı olan bireylerde, gluten içeren gıdaların alınmasıyla tetiklenen, T-hücre aracılı immünolojik olayların rol aldığı, temel olarak proksimal ince barsağın etkilendiği otoimmün enteropatidir.¹⁻³ Hastalığın dağılımı coğrafi farklılıklar göstermektedir.⁴ Çölyak hastalığı sıklığı ABD'de 1/133, Finlandiya'da 1/99 iken ülkemizde 1/100-1/111 arasındadır.⁵⁻⁸ Hastalığın ortaya çıkması; genetik

yatkınlık, özgül çevresel faktörlerle temas ve immünolojik mekanizmaların rol aldığı ince barsak mukoza zedelenmesinin varlığına bağlıdır.^{9,10} Çölyak hastalığı HLA DQ2 (DQA1*05/DQB1*02) veya HLA DQ8(DQA1*0301/DQB1*0302) ile ilişkili çok genli bir hastalıktır ve hastaların %90'ından fazlasında HLA DQ2 mevcuttur.¹¹ Hastalığın tanısında serolojik testlerin kullanılmaya başlaması, bu testlerin duyarlılığı ve özgüllüğündeki artma ile çölyak hastalığı taranabilir bir hastalık haline gelmiş ve farklı klinik bulgularla seyreden hastalar tanı almaya başlamıştır.¹² Gastrointestinal sistem yakınmalarının ön planda olduğu klasik çölyak hastalığı; genellikle glutenin diyetten eklenmesinden haftalar veya aylar sonra

Geliş Tarihi/Received: 26.07.2004 Kabul Tarihi/Accepted: 24.08.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. İsmail DURSUN
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Nefroloji BD, KAYSERİ
drdursun@hotmail.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

veya aylar sonra ishal, karın şişliği, gelişme geriliği gibi yakınmalarla ortaya çıkar ve çoğunlukla 6 ay-2 yaş arası tanı alır. Geç çocukluk döneminde ise tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, boy kısalığı, puberte gecikmesi, osteopeni, transaminaz yüksekliği, nörolojik bozukluklar gibi gastrointestinal sistem dışı bulgular ön plana geçer.^{13,14} Çölyak hastalarında görülebilen nörolojik bozukluklar; serebellar ataksi, polinöropati, şizofreni, migren, myopati, myoklonus, demans, ensefalit ve genellikle oksipital kalsifikasyonun eşlik ettiği epilepsidir.¹⁵⁻¹⁹

Bu çalışmanın amacı epilepsi tanısı ile izlenen çocuk hastalarda antiendomizyal antikor immünglobulin A (EMA IgA) bakılarak, antikor pozitifliği saptanan olgularda ince barsak biyopsisi ile çölyak hastalığı sıklığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda Uluslararası Epilepsi Savaş Derneği (İLAE 89) kriterlerine göre²⁰ epilepsi tanısıyla izlenen yaşları 1-19 yıl arasında (9.76 ± 4.63), 95'i (%55.9) erkek, 75'i (%44.1) kız 170 epilepsi olgusu, kontrol grubu olarak çeşitli nedenlerle hastanemiz çocuk polikliniğine başvuran, büyüme ve gelişme geriliği, kronik gastrointestinal sistem yakınması, nörolojik, otoimmün, endokrin ve karaciğer hastalığı olmayan yaşları 1-17 yıl arasında (9.87 ± 3.56), 100'ü (%48.8) erkek, 105'i (%51.2) kız, 205 çocuk alındı (Tablo 1). Epilepsi grubunda hastaların %55'i generalize, %45'i parsiyel başlangıçlı olup generalize epilepsi olgularının %72'i primer generalize epilepsi tanısı ile izleniyordu. Epilepsili çocuklar seçilirken kullandıkları ilaç miktarları, süresi, halen ilaç kullanıp kullanmaması dikkate alınmadı. Epilepsi tanısı ile izlenen çocuklarda

EMA IgA pozitif olanlar dışında gastrointestinal sistem anamnezi ayrıntılı olarak alınmadı. Hasta ve kontrol grubundaki olguların aileleri çalışma protokolü ve olası sonuçları hakkında bilgilendirildi. Çalışma için hastane etik komitesinden izin alındı. Serum örneklerinden IgA ve EMA-IgA tayini yapıldı. Serum IgA düzeyi nefolometrik yöntemle ölçüldü. 5 mg/dl'nin altındaki değerler IgA eksikliği olarak kabul edildi. EMA-IgA tayini için immünfloresan antikor (IFA) yöntemi kullanıldı. Bu yöntemle göre; 0.2 cc hasta serumu 0.3 cc tampon ile seyreltildi ve 1 damla karışım, maymun düz kas substratında hazırlanmış lam üzerindeki oyuklara damlatıldı. Uygun nem ortamında 30 dakika bekletildi. Fosfat tamponlu serum fizyolojik (PBS) ile lamlar 10 dakika yıkandı Daha sonra lamlar tekrar inkübasyon çemberine dizildi ve fazla PBS'leri alındı. Her oyuğa "Goat anti-human polyvalent FITC Conjugate" konuldu ve 30 dakika bekletildi. PBS ile 10 dakika tekrar yıkandı. Daha sonra PBS + 2-3 damla evans-blue 5 dakika tatbik edildi. Fazla PBS slayt kenarından kurutma kağıdı ile alındıktan sonra hemen "Maunting Medium" ile kapatıldı ve reaksiyon florasan fotoışık mikroskobu (Olympos BH12) ile değerlendirildi. EMA IgA pozitif bulunan olgularda, duodenum ikinci kısımdan endoskopik yöntemle en az iki biyopsi örneği alındı. Tüm doku örnekleri aynı patolog tarafından değerlendirildi. Çölyak hastalığı tanısında parsiyelden totale uzanan villus atrofi, kriptlerin uzaması ve epitel içi lenfosit sayısında artış özelliklerinin görülmesi dikkate alındı.

Antiendomizyal antikor pozitif, ancak ince barsak biyopsi bulguları normal olan olgularda gluten duyarlılığı düşünüldü

Çölyak ve epilepsi birlikteliği olan olgularda nöbetin lokalizasyonu ve oksipital kalsifikasyonun eşlik edip etmediği kranial tomografi ile incelendi.

İstatistiksel analiz, SSPS11 δ - UTİLS programında yapıldı. 0.05 den küçük p değerleri anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet yönünden farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları.

	Epilepsi grubu n= 170	Kontrol grubu n= 205	P
Yaş (yıl) (ort \pm std)	9.76 \pm 4.63	9.87 \pm 3.56	>0.05
Cinsiyet (K/E)	75/95	105/100	>0.05

Hasta ve kontrol grubunda selektif Ig A eksikliği saptanmadı. EMA IgA pozitiflik oranı değerlendirildiğinde hasta grubunda 8 olguda (%4.7) antikor pozitifliği saptanırken (3 erkek 5 kız) kontrol grubunda EMA IgA pozitif olgu yoktu.

EMA- IgA pozitif bulunan 8 olguya endoskopik olarak ince barsak biyopsisi yapıldı ve 2 olguda (%1.17) çölyak hastalığı ile uyumlu histopatolojik bulgular saptandı (Resim 1). Olguların biri erkek diğeri kız idi. EMA-IgA pozitif, ancak incebarsak biyopsisi normal olgularda gluten duyarlılığı olduğu düşünüldü ve potansiyel çölyak hastaları olma olasılıkları nedeniyle uzun süreli izleme alındı.

EMA- IgA pozitif saptanan olguların İLAE 89'a göre nöbet tipleri ele alındığında, 6 hasta primer jeneralize epilepsi, 1 hasta lokalizasyonla ilişkili kompleks parsiyel nöbet, 1 hasta lokalizasyonla ilişkili semptomatik epilepsi olarak değerlendirildi. Barsak biyopsi bulguları çölyak hastalığı ile uyumlu olan iki hastanın nöbet tipleri lokalizasyonla ilişkili semptomatik epilepsi ve primer generalize epilepsi olarak tanımlandı.(Tablo 2). Bu iki olgu serebral kalsifikasyon açısından kranial tomografi ile değerlendirildi ve serebral kalsifikasyon saptanmadı.

Tartışma

Çölyak hastalığı genetik yatkınlığı olan bireylerde gluten alımıyla tetiklenen T lenfositlerinin rol



Resim 1. Villuslarda tümüyle düzleşme, kriptlerde belirgin hiperplazi, yüzey epitelinde yoğun lenfositik infiltrasyon ile lamina propria da lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonunda artış izlenmektedir. (Hematoxilen-Eosin, X40)

Tablo 2. EMA IgA pozitif olguların incebarsak biyopsi özellikleri ve epilepsi tipleri.

Yaş (Yıl)	Cins.	İ.B. Histolojisi	Epilepsi Tipi
3	Erkek	Normal	Lokalizasyonla ilişkili kompleks parsiyel nöbet
8	Erkek	Çölyak ile uyumlu	Lokalizasyonla ilişkili semptomatik epilepsi
9	Kız	Normal	Primer generalize epilepsi
13	Kız	Çölyak ile uyumlu	Primer generalize epilepsi
17	Kız	Normal	Primer generalize epilepsi
7	Kız	Normal	Primer generalize epilepsi
2	Kız	Normal	Primer generalize epilepsi
8	Erkek	Normal	Primer generalize epilepsi

İB: İnce barsak biyopsisi

oynadığı ince barsak mukozası hasarı ile karakterizedir.²¹ Glutenin diyetle girdiği süt çocuğu döneminde ishal, büyüme-gelişme geriliği, iştahsızlık gibi klasik belirtiler daha belirgin iken geç çocukluk döneminde nörolojik bulguların yer aldığı gastrointestinal sistem dışı belirtiler ön plana geçer. Çölyak hastalarında görülebilen nörolojik bozukluklar; ataksi, polinöropati, şizofreni, multifokal lökoensefalopati, migren, myopati, myoklonus, demans, ensefalit ve epilepsidir.^{14,22}

Erişkin olgular göz önüne alındığında çölyak hastalarının yaklaşık olarak %10'unu etkileyen en sık nörolojik bulgu ataksi ve periferik nöropatidir.²³ İdiopatik serebellar ataksili olgularda çölyak hastalığı sıklığının araştırıldığı çalışmalarda hastaların artmış gluten duyarlılığına sahip olduğu bildirilmiştir.^{18,24-26} Gluten duyarlılığı; çölyak hastalığının belirtileri veya histopatolojik kanıtları olmasa da serumda anti-doku transglutaminaz antikor (tTG) ve antigliadin antikorlarının (AGA) varlığı olarak tanımlanır. Son zamanlarda gastrointestinal sistem yakınması olmayan AGA pozitif ataksi olguları "gluten ataksisi" olarak tanımlanmıştır.^{25,26} Gluten ataksisi olan olgularda HLA DQ2 pozitifli-

ği anlamlı derecede yüksektir. Hadjivassiliou ve arkadaşlarınınca^{25,26} yapılan iki farklı çalışmada gluten ataksisi olan olguların %72-82'sinde HLA DQ2 pozitifliği gösterilmiştir. Zubillega ve arkadaşlarının²⁷ yaptığı başka bir çalışmada çölyak hastalığı tanısı alan olgularda HLADQ2 pozitifliği yaklaşık %90 bulunmuştur. Bu sonuçlar gluten ataksisi ve çölyak hastalığı arasında pozitif ilişkinin olabileceğini düşündürmektedir.

Çölyak hastalığının çocukluk çağında görülen en sık nörolojik komplikasyonu nöbetlerdir.^{28,29} Çölyak hastalarında epilepsi ve nörolojik fonksiyon bozukluğunun tanımlanması otuz yıl öncesine dayanmaktadır 1966'da Cooke ve Smith³⁰ 5 çölyak olgusunda nedeni bilinmeyen bilinç kaybı ataklarını tanımlamışlardır. Daha sonraki tarihlerde çölyak hastalığı ve epilepsi arasındaki ilişki ile ilgili çalışmalar yapılmış, ancak bunların sayısı bu birlikteliği açıklayacak sonuçlara ulaşmaya yetmemiştir. Yapılan çalışmaların bazıları çölyak hastalarında epilepsi sıklığının arttığını iddia ederken, diğerleri farklılık olmadığını iddia etmişlerdir.^{19,24,29,31} Epileptik olgular arasında da çölyak hastalığı sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda anlamlı fark bulunamazken, özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda iki hastalık arasında nedeni tam olarak anlaşılamayan ancak anlamlı birlikteliğin olduğu vurgulanmıştır.³²⁻³⁵ Cronin³³ tarafından yürütülen 488 gebe kontrol olgusu ve erişkin yaşta 177 epileptik olgunun incelendiği bir çalışmada kontrol grubunda 2 olguda (%0.4) ve hasta grubunda 4 olguda (%2.25) EMA IgA pozitifliği bulunmuş hasta grubunda 4 olguda çölyak hastalığının tipik histopatolojik özellikleri görülürken kontrol grubunda çölyak olgusuna rastlanmamıştır. Ancak kontrol olgularının yaş ve cinsiyet dağılımları hasta grubuyla farklı olduğu için genel popülasyonla karşılaştırılmıştır. Salur ve arkadaşlarınınca³⁵ Estonya'da yapılan çeşitli nörolojik bozukluğu olan yaşları 3-21 arasında değişen 206 olgunun incelendiği çalışmada 69 epilepsi olgusunda çölyak hastalığı

sıklığı %1.4 olarak bulunmuş ve genel toplumda çölyak hastalığı sıklığının 1000'de 0.37 olması gözönüne alınarak epilepsi ve çölyak hastalığı birlikteliğinin anlamlı derecede yüksek olduğu düşünülmüştür. Fois ve arkadaşları²¹ İtalya'da epilepsi tanısı ile takip edilen çocuk olgularda çölyak hastalığı sıklığını 1/87 olarak bulmuşlardır. Pratesi ve arkadaşları³⁶ 119 çocuk, 136 erişkin epilepsili hasta, 2034 çocuk ve 2371 erişkin kontrol grubunun ele alındığı geniş serili bir araştırmada EMA IgA taraması ve incebarsak biyopsisi ile çölyak hastalığı sıklığını epileptik olgularda 1/127, kontrol grubunda 1/293 olarak bildirmiştir. Bu iki grup arasında istatistiksel farklılık bulunamamışsa da epileptik olgulardaki çölyak hastalığı sıklığı kontrole göre 2.3 kat fazla olduğu için sonuçlar yaygınlığın arttığı şeklinde yorumlanmıştır. Bizim çalışmamızda epilepsi grubunda EMA IgA seropozitifliği %4.7 iken çölyak hastalığı sıklığı %1.17'dir. Ülkemizde Demirçeken ve arkadaşlarının⁸ yaptığı 67 nörolojik bozukluğu olan olgunun dahil edildiği (52 epilepsi, 15 diğer nörolojik bozukluklar) 1000 vakalık bir çalışmada, çölyak hastalığı sıklığı 1/125 (%0.8) olarak bulunmuş, fakat nörolojik bozukluğu olan olguların hiç birinde seropozitiflik ve çölyak hastalığı saptanmamıştır. Çalışma grubumuzda, epilepsili çocuklarda sağlıklı kontrol grubuna göre gluten duyarlılığı ve çölyak hastalığı sıklığı artmış bulunmuştur. Epilepsili grupta çölyak hastalığı sıklığı oranımız çeşitli çalışmaların sonuçları ile benzer bulunmuştur.³⁴⁻³⁶

Epilepsili olgularla çölyak hastalığı birlikteliğinin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Özellikle otoimmün mekanizmalar, vaskülit ve vitamin eksiklikleri üzerinde durulmaktadır. Bir görüşe göre gliadine karşı oluşan antikorlar çapraz reaksiyonla beyin dokusuna karşı da benzer antikor üretimine neden olmakta bu nedenle nörotoksisiteye yol açmaktadır. Ancak şimdiye kadar yapılan çalışmalarda beyin dokusuna karşı oluşan antikor gösterilememiş olup Pratesi ve arkadaşları³⁷ tarafından sadece beyin kan damarlarına karşı oluşan antikor-

lar immunfloresan yöntemiyle gösterilmiştir. Hadjivassiliou ve arkadaşları³⁸ çölyak hastalığı olmadan da gliadinin nörotoksik etkisi nedeniyle nörolojik belirtilerin olabileceğini savunmuşlardır. Abele ve arkadaşlarının³⁹ öne sürdüğü gibi çölyak hastalığının subklinik formunda nörolojik bozuklukların patogenezi ve gluten kısıtlı diyetin etkinliğinin tanımlanması için daha geniş çalışmaların yapılması gereklidir.

Epileptik hastaların nöbet tipleri ile çölyak hastalığı arasındaki ilişki hakkında bir çok çalışma vardır. Epilepsi-serebral kalsifikasyon-çölyak hastalığı birlikteliği özel bir sendrom olarak tanımlanmış ve 1992 yılına kadar çeşitli olgu sunumları şeklinde literatürde yer almıştır.^{29,40} Gobbi ve arkadaşları,⁴¹ 6-31 yaş arası serebral kalsifikasyonlu 31 epileptik hastanın 24'ünde çölyak hastalığı saptamış ve bu olgularda belirgin nöbet tipinin oksipital bölge belirtisi gösteren parsiyel epilepsi olduğunu bildirmiştir. Çalışma sonuçları oksipital bölge kaynaklı parsiyel epilepsilerin daha çok serebral kalsifikasyon bulunan olgularda görüldüğünü, serebral kalsifikasyon olmayan olgularda özellikle parsiyel nöbet tipi ile çölyak hastalığı arasında pozitif ilişkinin olmadığını göstermiştir. Çalışmamızda çölyak hastalığı saptanan 1 hastada lokalizasyonla ilişkili semptomatik epilepsi, 1 hastada da primer generalize epilepsi saptanmıştır ve olgularımızın hiç birinde serebral kalsifikasyon tespit edilmemiştir. EMA-IgA pozitif olan, ancak biyopsi bulguları normal olgular göz önüne alındığında sekiz hastanın altısında (%75) primer generalize epilepsi mevcuttu. Ancak çalışmaya alınan epilepsi olgularının %55'i generalize, %45'i parsiyel epilepsi olup, generalize epilepsi grubunun %72'sini primer generalize epilepsi olguları oluşturmaktaydı. Bu nedenle gluten duyarlılığı ile primer generalize epilepsi arasında ilişki kurulamamıştır.

Nörolojik belirtilerle birlikte olan çölyak hastalarında genellikle gastrointestinal sistem yakınmaları çok azdır veya yoktur.^{33,36} EMA-IgA pozitif olan olgularımızda kronik gastrointestinal sistem

yakınma öyküsü yoktu. Biyopsi bulguları çölyak hastalığı ile uyumlu olan 1 hastada yorgunluk dışında ise öğrenme güçlüğü olduğu belirlendi. Bu nedenle gastrointestinal sistem dışı bulguların ön planda olduğu hastaların tanı almasında serolojik tarama yöntemlerinin kullanılması önemlidir. Tarama amaçlı olarak en sık kullanılan antikorlardan birisi de EMA-IgA'dır. Çölyak hastalığı taramalarında duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif öngörü değerleri %100'e varmaktadır.²⁴ Bizim çalışmamızda 8 olguda EMA IgA pozitifliği saptandı ve yaptığımız ince barsak biyopsisinde 2 olgu çölyak hastalığı tanısı aldı. Ancak EMA IgA pozitif iken barsak biyopsisi normal olan olgular gluten duyarlılığı olarak kabul edildi. Biyopsi bulguları çölyak hastalığı ile uyumlu olmayan altı olguda kontrol grubunun aksine EMA IgA pozitif olduğu için bu olgularda gluten duyarlılığının arttığı düşünüldü ve bu olgular potansiyel çölyak hastalığı açısından izleme alındı.

Sonuç olarak çocukluk çağında epilepsi, atipik çölyak hastalığının bir bulgusu olabilir.¹⁴ Çoğu epileptik hastada çölyak hastalığı belirtisiz ve hafif seyredir. Ülkemiz koşullarında dirençli nöbetlerde çölyak hastalığı eşlik eden patoloji olarak düşünülmelidir. Bu olgularda tanı için antikor tarama yöntemlerinin kullanılması; hastalığın zamanında tanı alması ve tedavi edilmesi, iyi bir nöbet kontrolünün yanı sıra çölyak hastalığına ilişkin uzun dönem komplikasyonların önlenmesine yardımcı olacaktır. Epilepsi-çölyak hastalığı birlikteliğinin olası nedenleri ve sıklığının tam olarak gösterilebilmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkür

Epilepsili çocuklarda gizli çölyak hastalığı konulu araştırmamızın biyoistatistiklerini yapan Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalından Öğr. Gör. Dr. Seçil Özkan'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Arslan N. Çölyak hastalığı (Gluten sensitif enteropati) olan hastalarımızın Marsh sınıflamasına göre değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Gastroenteroloji Yan Dal Uzmanlık Tezi, İzmir, 2002.

2. Hoffenberg EJ, Makkenzie T, Barriga KJ, Eisenbarth GS, Bao F. A prospective study of the incidence of childhood celiac disease. *J Pediatr* 2003;143:308-14.
3. Hill İD. Disorders of digestion and absorption. In: Rudolph CD, Rudolph AM, eds. *Rudolph's Pediatrics*. 21st ed. San Francisco: Mc Graw-Hill 2002. p.1418-20.
4. Liu J, Juo SH, Holopainen P, et al. Genomewide linkage analysis of celiac disease in Finnish families. *Am Human Genet* 2002;70:51-9.
5. Fasano A, Berti I, Geraduzzi T, Not T, Colletti R, Drago S. Prevalence of celiac disease in at-risk groups in the United States. *Arch Intern Med* 2003;13:1123-8.
6. Lo W, Sano K, Lebwohl B, Diamond B, Gren PHR. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis and Scien* 2003;48:395-8.
7. Gürsoy Ş, Şimşek T, Güven K. Kayseri bölgesinde çölyak hastalığı prevalansı. *Turk J Gastroenterol* 2002; 13:156.
8. Demirçeken FG. Çocuk ve ergen yaş grubunda çölyak hastalığının erken tanısında insan doku transglutaminazına karşı antikor taraması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Gastroenteroloji Yan Dal Uzmanlık Tezi*, Ankara, 2004.
9. Altuntaş B, Kansu A, Girgin N. Celiac disease in Turkish short-statured children and the value of anti gliadin antibody in diagnosis. *Acta Pediatr Jpn* 1998;40:457-60.
10. Raanan S. Advances in celiac disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2003;32:931-47.
11. Peter Green HR, Jabri B. Celiac disease. *Lancet* 2003;362:383-91.
12. Farrell RJ, Kelly CP. Diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3227-40.
13. Trier JS. Diagnosis of celiac sprue. *Gastroenterology* 1998;115:211-16.
14. Yüce A. Atipik çölyak hastalığı. *Pediyatrik gastroenteroloji sempozyumu Ankara* 2003.
15. Gabrielli M, Cremonini F, Fiore G, et al. Association between migraine and celiac disease: Results from a preliminary case-control and therapeutic study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:625-9.
16. Lahat E, Broide E, Lehsem M, Evans S, Scapa E. Prevalence of celiac antibodies in children with neurologic disorders. *Pediatr Neurol* 2000;22:393-6.
17. Pellicchia MT, Scala R, Perretti A. Cerebellar ataxia associated with subclinical celiac disease responding to gluten-free diet. *Neurology* 1999;53:1606-8.
18. Sander HW, Magda P. Cerebellar ataxia and celiac disease. *Lancet* 2003;362:1548.
19. Vaskotto M, Fois A. Frequency of epilepsy in celiac disease and vice versa: a collaborative study. In *Epilepsy and Other Neurological Disorders in Celiac Disease* Eds Gobbi G, Andermann, Naccarato S, Banchini G. London: John Libbey 1997. p.105-10.
20. Commission on classification and terminology of ILAE : Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
21. Walker-Smith JA. Celiac disease. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, et al, eds. *Pediatric gastrointestinal disease*. 3rd ed. Hamilton (Ontario, Canada): B.C. Decker; 2000. p.727-46.
22. Wills AJ. The neurology and neuropathology of celiac disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2000;26:493-6.
23. Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, et al. Celiac neuropathy. *Neurology* 2003;60:1581-85.
24. Holmes GKT. Non malignant complications of celiac disease. *Acta Pediatr* 1996;412:68-75.
25. Hadjivassiliou M, Grünevald R, Chattopadhyay AK, et al. Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet* 1998;352:1582.
26. Hadjivassiliou M, Grünevald R, Sharrack B, et al. Gluten ataxia in perspective: Epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain* 2003;126:685-91.
27. Y- Zubillaga P, Vidales MC, Zubillaga I, Ormaechea V, Urkia NG, Vitoria JC. HLA DQA1 and HLA DQB1 genetic markers and clinical presentation in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:548-6.
28. Pratesi R, Modelli IC, Martins RC, Almeida PL, Gandolfi L. Celiac disease and epilepsy: favorable outcome in a child with difficult to control seizures. *Acta Neurol Scand* 2003;108:290-3.
29. Kieslich M, Errazuriz G, Posselt HG, Hartmann WM, Zanella F, Boehles H. Brain white matter lesions in celiac disease: A prospective study of 75 diet-treated patients. *Pediatrics* 2001;108:1-4.
30. Cooke W, Smith WT. Neurological disorders associated with adult coeliac disease. *Brain* 1966;89:683-722.
31. Chapman RWG, Laidlow JM, Colin-Jones D, Eade OE, Smitj CL. Increased prevalence of epilepsy in celiac disease. *Br Med J* 1978;22:250-1.
32. Hanly JG, Stassen W, Whelton M, Callaghan N. Epilepsy and celiac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:729-30.
33. Cronin CC, Jackson LM, Feighery C, et al. Celiac disease and epilepsy. *Q J Med* 1998;91:303-8.
34. Fois A, Vaskotto M, Di Bartolo RM, Di Marco V. Celiac disease and epilepsy in pediatric patients. *Childs Nerv Syst* 1994;10:450-4.
35. Salur L, Uibo O, Talvik I, et al. The high frequency of celiac disease among children with neurological disorders. *Eur J Neurol* 2000;7:707-11.

36. Pratesi R, Gandolfi R, Martins RC, Tauil PL, Nobrega YK, Teixeira WA. Is the prevalence of celiac disease increased among epileptic patients?. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:330-4.
37. Pratesi R, Gandolfi R, Friedman H, Farage L, De Castro CAM, Catassi C. Serum IgA antibodies from patients with celiac disease react strongly with human brain blood - vessel structures. *Scand J Gastroenterol* 1988;33:817-22.
38. Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GAB, Lobo A, Stephenson TJ, Millford Ward A. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *Lancet* 1996;347:369-71.
39. Abele M, Schöls L, Schwartz S, Klockgether T. Prevalence of antigliadin antibodies in ataxia patients. *Neurology* 2003;60:1674-5.
40. Della Cella G, Beluchi C, Cipollina P. Intracranial calcifications–epilepsy-celiac disease: description of a case. *Med Surg Pediatr* 1991;13:427-30.
41. Gobbi G, Bouquet F, Grego L, et al. Celiac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. *Lancet* 1992;340:439-43.