

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

UZM. DR. İBRAHİM GÜLLÜK

ISBN:

DOI:



Aralık 2023



PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

Uzm. Dr. İbrahim GÜLLÜK

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI



PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI *Uzm. Dr. İbrahim GÜLLÜK*

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek

Kapak ve Sayfa Tasarımı: BAP ACADEMY

Baskı: Aralık 2023

Yayıncı Sertifika No: 49837

ISBN: 978-625-6585-70-6

© Duvar Yayınları

853 Sokak No:13 P.10 Kemeraltı-Konak/İzmir

Tel: 0 232 484 88 68

www.duvar yayinlari.com

duvar kitabevi@gmail.com

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

Önsöz

Eğitim öğretim hayatına başladığım ilkokul günlerinden bugünlere gelmemde arkamdaki gizli gücüm ve daima duasını aldığım sevgili anne babam başta olmak üzere, çok değerli eğitimci öğretmenlerime, hocalarıma, akademik kariyerimde desteğini esirgemeyen sevgili eşim Berrin Seda Ballıtaş Güllük'e değerli dost ve arkadaşlarıma teşekkür ederim...

Dr. İbrahim GÜLLÜK

Ağrı – 2023

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

Uzm. Dr. İbrahim GÜLLÜK

Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bölümü

ORCID ID: 0000-0003-4633-8958

E-mail: ibrahimgulluk@hotmail.com

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

İçindekiler

A. PEDİATRİK MALNUTRİSYONUN NEDENLERİ, DOĞRU TANIM VE TANI	7
1. Giriş.....	8
2. Malnutrisyonun Tanımı	9
3. Antropometrik Ölçümler	12
4. Büyüme ve Gelişme Hızı	15
4.1. Kronikleşme	16
5. Malnütrisyon Etiyolojisi.....	16
6. Besin Dengesizliğine Yol Açan Mekanizmalar Alımı Azaltır	17
5.2. Aşırı Kayıplar	18
5.3. Sodyum Kaybı Bozuklukları	19
5.4. Artan Gereksinim/Hipermetabolizma/Katabolizma.	19
5.5. Değişen Kullanım/Malabsorbsiyon	21
6. Fonksiyonel Değerlendirme	26
6.1. Fiziksel Fonksiyon	26
6.2. Bağışıklık fonksiyonu.....	30
6.3. Bilişsel İşlev	32
6.4. Kronik Hastalar	33
6.5. Kistik Fibrozisli Hastalar.....	35
6.6. Yeme Bozukluğu Olan Hastalar	36
6.7. Yenidoğan ve Prematüre Bebekler	37

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

7. Sonuç.....	38
Kaynaklar	40
B. ÇÖLYAK HASTALIĞI	50
1. Giriş.....	51
2. Epidemiyoloji	53
3. Patofizyoloji	53
4. Genetik Faktörler.....	55
4.1. Lümeden Lamina Propriaya Gluten Akışı.....	56
4.2. İnnat Gelen İmmün Yanıt.....	58
4.3. Adaptif bağışıklık tepkisi	58
4.4. Bağırsak mikrobiyomunun Çölyak Hastalığı patogenezindeki rolü	60
5. Çölyak Hastalığının Klinik Bulguları.....	61
5.1. Refrakter Çölyak Hastalığı.....	64
6. Tanı.....	65
6.1. Hematoloji ve kan biyokimya testleri.....	67
6.2. Seroloji	68
6.3. Duodenal Biyopsi	70
7. Seronegatif Çölyak Hastalığı.....	73
8. Çölyak Hastalığının Komplikasyonları	74
9. Refrakter Çölyak Hastalığı.....	74
10. Çölyak Hastalarının Takibi	76
10.1. Erişkin Hastalar	76
10.2. Çocuk Hastalar	79
11. Diyet ve Tedavi	79
11.1. Çölyak Hastalığının Önlenmesi.....	82
12. Sonuç.....	83
Kaynaklar	86

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

A. PEDİATRİK MALNUTRİSYONUN NEDENLERİ, DOĞRU TANIM VE TANI

İbrahim GÜLLÜK

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

1. Giriş

Malnütrisyon (*yetersiz beslenme*), kronik hastalığı olan ve hastanede yatan pediatrik hastalar arasında süregelen bir sorundur; ancak dünya çapında %24 ila %50 arasında bildirilen yaygınlık oranlarına rağmen hastaların yalnızca yaklaşık %4'ünde teşhis edilebilmektedir. Bebekler ve 5 yaşından küçük çocuklar, artan büyüme hızı ve beyin gelişimi nedeniyle daha büyük risk altındadır. Yetersiz beslenmenin tanımlanması ve tedavisi yalnızca akut açıdan değil, aynı zamanda uzun vadede de önemlidir; çünkü çocuğun optimal nihai boy ve gelişime ulaşması için sürekli olarak anabolik bir durumda olması gerekir (1).

Tarihsel olarak, yetersiz beslenme tanısı, pediatrik yetersiz beslenmeyi tanımlamak için yalnızca antropometriye odaklanmıştır. Çocuklarda yetersiz beslenmenin değerlendirilmesi çok daha karmaşıktır ve yalnızca antropometrik değerlendirmeyi değil, aynı zamanda zayıf büyüme veya durgun büyümenin de değerlendirilmesini içerir. Çocuklar enfeksiyonlar, besin kayıpları, artan enerji harcaması, azalan besin alımı veya değişen besin kullanımını gibi yetersiz beslenmeye katkıda bulunan hastalıkla ilgili birçok faktörle karşılaşabilirler. Bu kafa karıştırıcı değişkenlerin

PEDİATRİK MALNÜTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

pediatrik malnütrisyonun değerlendirilmesinde dikkate alınması gerekir (1).

Klinik ortamda pediatrik malnütrisyon, yakın zamanda Beslenme ve Diyetetik Akademisi ve Amerikan Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği (A.S.P.E.N.) tarafından *“besin gereksinimleri ile alım arasındaki dengesizlik, enerji, protein veya mikro besin öğelerinin kümülatif açıklarına neden olur. Büyümeyi, gelişmeyi ve diğer ilgili sonuçları olumsuz etkileyebilir.”* olarak tanımlanmıştır. Bu revize edilmiş tanım, hastaların 5 alana göre değerlendirilmesini içermektedir: *antropometri, büyüme, kronikleşme, etiyoloji ve fonksiyonel durum üzerindeki etki.* Tanım, malnütrisyonun klinik tanısına yardımcı olsa da literatürde birçok boşluk ve günlük klinik uygulamada bunun uygulanmasında zorluklar bulunmaktadır (2).

2. Malnütrisyonun Tanımı

Beslenme durumunun değerlendirilmesi ve yeterli beslenmenin sağlanması, hastalık sırasında çocukların genel yönetiminde çok önemli bileşenlerdir çünkü yetersiz beslenme yaygındır ve normal büyümeyi, gelişmeyi, diğer klinik sonuçları ve kaynak kullanımını etkiler. Büyük ölçekli uluslararası çalışmalar, tüm çocukluk ölümlerinin çoğunluğunu yetersiz beslenmeye bağlı olduğunu ve ciddi yetersiz beslenmeye bağlı yüksek göreceli mortalite riskini arttırdığını bildirmiştir (3).

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

Gelişmiş coğrafyalarda malnütrisyon, yetersiz beslenme, ağırlıklı olarak hastalıklar, kronik durumlar, travma, yanıklar veya ameliyatla ilişkilidir. Çocuklarda hastalığa bağlı yetersiz beslenme, besin kaybı, artan enerji harcaması, azalan besin alımı veya değişen besin kullanımıyla ilişkilendirilebilir. Bu faktörler sıklıkla travma, yanık, enfeksiyon gibi akut hastalıkların yanı sıra kistik fibrozis, kronik böbrek hastalığı, maligniteler, konjenital kalp hastalığı (KKH), gastrointestinal (Gİ) hastalıklar ve nöromusküler hastalıklar sayılabilir. Akut yetersiz beslenmedeki antropometrik değişikliklere ek olarak, kronik yetersiz beslenme, boy uzamasının durması ya da normalin altında seyretmesi ile karakterize edilebilir (1, 3).

Her ne kadar birçok çalışma hastanede yatan çocuklarda hastalıkla ilişkili malnütrisyon prevalansının %6 – 51 arasında olduğunu bildirmiş olsa da bu durum muhtemelen yeterince tanınmamaktadır. Tek tip tanımların olmayışı, heterojen beslenme tarama uygulamaları ve beslenmenin bir parçası olarak önceliklendirilmemesi. Hasta bakımının önemi, yetersiz beslenme prevalansının ve bunun klinik sonuçlar üzerindeki etkisinin yeterince tanınmamasından sorumlu olan faktörlerden bazılarıdır (4).

Bugüne kadar çocuklarda yetersiz beslenmenin tek tip bir tanımı hala belirsizliğini korumuştur. Protein-enerji malnütrisyonu, marasmus ve kwashiorkor gibi mevcut terminolojiler, malnütrisyonun etkilerini tanımlar ancak

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

çocuklarda beslenme eksikliğiyle ilgili çeşitli etiyolojileri ve dinamik etkileşimleri hesaba katmaz. Aşağıdaki hedeflere ulaşmak için yetersiz beslenmenin daha iyi bir tanımı gereklidir (4):

(a) yetersiz beslenme riski taşıyanların erken belirlenmesi,

(b) çalışmalar ve merkezler arasında yetersiz beslenme yaygınlığının karşılaştırılması,

(c) tek tip tarama araçlarının geliştirilmesi,

(d) müdahale için eşiklerin geliştirilmesi,

(e) anlamlı beslenme verilerinin toplanması ve

(f) yetersiz beslenmenin ve tedavisinin hasta sonuçları üzerindeki etkisinin kanıta dayalı analizi.

Bu konuyu ele almak için disiplinler arası doktorlar, hemşireler, diyetisyenler ve eczacılardan oluşan bir çalışma grubu kurulmuştur: A.S.P.E.N. Mevcut kanıtlara ve multidisipliner görüş birliğine dayalı olarak yetersiz beslenmenin tek tip ve kapsamlı bir tanımı geliştirilmeye çalışılmıştır. Literatürü gözden geçirilmiş ve pediatrik malnütrisyon tanımına dahil edilmesi gereken önemli unsurlar konusunda fikir birliğine varılmıştır. Bu belge, pediatrik malnütrisyonun yeni bir tanımının gerekçesi ve önerisi de dahil olmak üzere, bu multidisipliner çabanın sonucunu açıklamaktadır. Malnütrisyon tanımı hem yetersiz beslenmeyi hem de obeziteyi içerir (2).

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

3. Antropometrik Ölçümler

Antropometrik değerler dünya çapında beslenme durumunu belirlemek için kullanılmaktadır, ancak kullanılan birçok farklı büyüme grafiği nedeniyle uluslararası düzeyde kesme noktaları belirlemek zorlaşmaktadır. Pediatrik literatürde Z-skorlarının kullanılması, genel beslenme değerlendirmesinin ve tutarlılığın iyileştirilmesi konusunda fikir birliğine varılmıştır. 2 yaşından küçük çocuklarda, bir sağlık uzmanıyla her görüşmede ve en azından hastaneye kabul değerlendirmesinin bir parçası olarak ağırlık, boy ve baş çevresi alınmalı ve belgelenmelidir. Ayrıca beslenme riskini belirlemek için bu bilgilerin Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) büyüme standartları kullanılarak grafiği çıkarılmalıdır (5). Hastanede yatan çocuklar için temel antropometrik değerlerin doğru ölçümlerinin elde edilmesi, klinik durum ve çelişen öncelikler nedeniyle zor olabilir. Özel popülasyonları değerlendirirken antropometriyle doğrudan ilişkilendirilebilecek olası sonuçları dikkate almak önemlidir. Bu alanda yapılan bir çalışmada *Prince ve arkadaşları* (6) pediatrik yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul sırasında yaşa göre daha düşük bir ortalama ağırlığı (*referansın altında 1.04 standart sapma*) mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımladılar (6).

Çocuğun boy gelişimi, kronik yetersiz beslenme ve gelişme geriliğinin en iyi belirleyicileridir. Boy kısalığı, yaşa göre uzunluk/boy açısından -2 z-skoru olarak tanımlanır. Boy

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

uzamasının takibi rutin izlemenin yanı sıra doğru beslenme değerlendirmesi açısından kritik öneme sahiptir. Boy/boy, ağırlık/boy ve vücut kitle indeksinin (VKİ) değerlendirilmesinde önemli ölçütler olmayı sürdürse de doğru boy/boy ölçümü zorunludur. Boy/boyun değerlendirilmesi zorsa, diz yüksekliği, kaval kemiği uzunluğu ve üst kol uzunluğu gibi temsili ölçümler, bu zorluğun ortaya çıkabileceği 12 yaşına kadar serebral palsi popülasyonunda özel olarak doğrulanmıştır (7).

Tipik bir beslenme değerlendirmesinde ağırlık ve boy/boy birincil değerlendirme parametreleridir. Bunlar en doğrulanmış yöntemler olmasına rağmen her zaman en iyi yöntemler olmayabilir. Orta-üst kol çevresi (OÜKÇ), birçok popülasyona uygulanabildiği için yetersiz beslenme değerlendirmesi için en yararlı yöntem gibi görünmektedir. OÜKÇ, hastaların altta yatan hastalıklarıyla bağlantılı olarak aşırı sıvı yüklenmesi durumunda yardımcı olabilir. OÜKÇ kullanımı WHO ve Birleşmiş Milletler Uluslararası Çocuklara Acil Durum Fonu (UNICEF) aracılığıyla doğrulanmış veriler önerilir. OÜKÇ yönelik mevcut DSÖ kılavuzları yalnızca 6 – 59 ay yaşlarını kapsamakta olup yaşa ve cinsiyete özeldir (8). WHO kılavuzlarına ek olarak, Frisancho (9) daha geniş bir yaş aralığında (1 – 74 yaş) OÜKÇ'ne yönelik kılavuzları valide etmiştir. Her ne kadar yaş popülasyonu özellikle 5 ila 19 yaş arasındaki çocuklar için genişletilmiş olsa da örneklem büyüklükleri yaş grubu başına 155 – 259 arasında değişen şekilde sınırlı kalmıştır. Ayrıca z-skorları da mevcuttur ancak

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

yorumlanması zor olabilir. UNICEF yönergeleri, gelişmekte olan ülkelerdeki açlık ve yetersiz beslenmeyi temel almaktadır ve kötü sonuçlar ve ölüm oranlarıyla tutarlıdır (10).

Hangi OÜKÇ referans aralığının kullanılacağına belirlenmesinde klinik karar verilmesi tavsiye edilir. Triseps deri kıvrımı ve orta kol kas çevresi, pediatrik hastalarda kas kütlelerini ve yağ depolarını ölçmek için kullanılan diğer araçlardır, ancak fizibilite ve zaman gerektirir. Mevcut önerilerin yüzdelik dilimlerin kullanımından z puanlarına geçiş gerektirdiği göz önüne alındığında, bu değerleri hesaplamak için doğru ve güvenilir bir sisteme sahip olmak önemlidir. Pek çok elektronik tıbbi kayıt, bunu antropometri akış şemalarına ve/veya büyüme çizelgelerine dahil edebilmiştir (11). Bunun mümkün olmadığı durumlarda www.peditools.org z-skorlarını doğru bir şekilde hesaplayan, hazır bulunan bir kaynaktır.

Beslenme riski tarama kriterleri/protokolleri de bu değişikliği yansıtmalıdır. Bu ayarlamalar, birçok çocuk hastanesinde kullanılan mevcut karşılaştırmalı standartlarla karşılaştırıldığında muhtemelen daha fazla hastanede yatan pediatrik hasta popülasyonunu kapsayacaktır. Ayrıca z-skorları, risk durumunda daha fazla çocuğu tanımlayabilir. İlk olarak yetersiz beslenmenin sonuçlarının ortaya çıktığı dönemde ortaya çıkar. Antropometri, pediatrikte yetersiz beslenmenin uygun bir şekilde değerlendirilmesinin temeli olduğundan, uygun personelin (*hemşireler, tıbbi asistanlar, diyetisyenler*) uygun ölçüm teknikleri

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

konusunda eğitilmesi, sürekli eğitim sağlanması ve kullanılan cihazların düzenli aralıklarla kalibre edilmesi zorunludur (12).

4. Büyüme ve Gelişme Hızı

Pediatride beslenme durumunun değerlendirilmesinde büyüme altın standart olarak kabul edilir. Büyüme tablosundaki yüzdelerdeki dilimlerdeki değişimin görsel olarak değerlendirilmesi kolaydır. Ancak yüzdelerdeki dilimler, durgun büyüme ve/veya kilo kaybına ilişkin belirsizliği tam olarak yansıtmaz. Pediatrik/yenidoğan literatürü, yaşa göre ağırlıktaki z-skoru 0.67 azaldığında sonuçların kötüleştiğini göstermiştir (13). Büyüme hızındaki düşüşle birlikte kilo kaybı, yetersiz beslenme kriterlerinin bir bileşeni olarak tanımlanmıştır. Spesifik olarak, *Merritt ve Blackburn* (14) 1 ayda %5'lik kilo kaybının, olumsuz bir klinik sonuç için kritik bir eşik olduğunu bulmuşlardır. Ek olarak, 1 haftalık bir süre içinde %2'lik bir kilo kaybının malnütrisyonla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Her ne kadar yeni pediatrik malnütrisyon değerlendirme kılavuzlarında bu konu ele alınsa da büyüme değişiklikleri için uygun eşik değerlerinin belirlenmesinde ek araştırmalar yararlı olabilir (14).

Klinik uygulama kılavuzları şu anda 2 yıldan daha kısa sürede kilo verme hızını ve 2 yıldan daha uzun sürede kilo kaybını ele almaktadır. Kılavuzların tüm yaş gruplarında benzer olması ve çocukluk boyunca büyüme potansiyeli göz önüne alındığında, 2

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

yaşından sonra ağırlık hızındaki değişimin kullanılmasının dikkate alınması klinik olarak daha uygun olabilir (13).

4.1. Kronikleşme

Malnütrisyon akut ve kronik olmak üzere 2 ana kategoriye ayrılabilir. Pediatrik popülasyonda hem akut hem de kronik yetersiz beslenme meydana gelir ve bazı durumlarda ikisi arasında örtüşme vardır. Bu iki kategoriyi birbirinden ayırmanın klasik yolu sürenin uzunluğuna dayanmaktadır. Kronik hastalık, 3 aydan uzun süren, akut ise 3 aydan uzun süren hastalık olarak tanımlanır. Çoğu durumda, kronik yetersiz beslenme, tıbbi tanı öncesinde bodurluk ve kilo kaybı durumunda ortaya çıkabilir (13, 14).

5. Malnütrisyon Etiyolojisi

Yetersiz beslenmenin etiyolojisi genellikle basit bir yiyecek eksikliğinden daha fazlasıdır. Diğer birçok faktör katkıda bulunmaktadır. Gelişmiş ülkelerdeki yetersiz beslenmenin çoğu ikincil faktörlerden kaynaklanmaktadır. Besin alımının azalması, dinlenme enerji harcamasının artması, kayıpların artması, malabsorbsiyon, enfeksiyon, inflamasyon ve kronik hastalıklarda bozulma çocuklarda malnütrisyon riskini artırır. Yetersiz beslenme, normal büyüme ve gelişme için gerekli olan besinler ile besin alımı arasında dengesizlik olduğunda ortaya çıkar (13).

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

6. Besin Dengesizliğine Yol Açan Mekanizmalar Alımı

Azaltır

Enerji ve protein ihtiyacının doğru değerlendirilmesi, yeterli beslenmenin sağlanması açısından önemlidir. Yetersiz beslenme ve aşırı beslenme, kronik hastalığı olan çocuk için farklı sorunlar oluşturur. Enerji ihtiyaçlarını tahmin etmek için altın standart yöntem dolaylı kalorimetridir ve mümkün olduğunda bu yöntem kullanılmalıdır. Ancak tutarlı bir şekilde mevcut olmadığından ihtiyaçları tahmin etmek için Schofield, WHO, Diyet Referans Alımı (DRI) ve dinlenme enerji harcaması gibi denklemlerin kullanılması gerekir (15, 16).

Denklemler enerji ihtiyaçlarını olduğundan az veya fazla tahmin etme eğiliminde olduğundan, beslenme ihtiyaçları ve beslenme tedavisine yanıt sıklıkla değerlendirilmelidir. Yeterli beslenmenin sağlanmasının, kritik derecede havalandırılan çocuklarda genel sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir. *Mehta ve arkadaşları* (17) enerji alımının reçete edilen enerjinin %33'ünden %66'sına çıkarılmasının ölüm riskini önemli ölçüde azalttığını bulmuşlardır. Diğer iyileştirilmiş sonuçlar arasında daha düşük enfeksiyon oranı, daha kısa kalış süresi, daha kısa ventilasyon süresi, pozitif veya stabil antropometrik eğilimler ve kronik hastalığa bağlı morbiditelerde azalma yer alır. Uzun bir süre boyunca besin alımının azalması, uygun şekilde izlenmediği ve desteklenmediği takdirde mikro besin eksikliklerine yol açabilir. Literatürde alımın değerlendirilmesi eksiktir, ancak *Sermet-*

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

Gaudelus ve arkadaşları (18) 48 saatlik bir süre boyunca tahmini enerji ihtiyacının %50'sinden daha azının alınmasının kötü sonuçlara yol açtığını bulmuşlardır.

Yetersiz alıma katkıda bulunan çeşitli faktörlerin dikkate alınması önemlidir ve değerlendirme sürecinde dikkate alınmalıdır. Diyet ve sıvı kısıtlamaları, erken doyma, hastalık anoreksisi, gastrointestinal semptomlar, gecikmiş oral motor beceriler ve ilaçlar faktörlerden bazılarıdır. Yetersiz beslenmeye ilişkin diğer risk faktörleriyle birleştiğinde, zayıf beslenme alımı zayıf büyümeye neden olabilir. Hastanede yatan bir hastada diyet alımını değerlendirmenin değişkenliği ve %100 doğruluk fizibilitesi nedeniyle, klinisyenlerin sağlanan beslenmenin yeterliliğini belirlemek için fiziksel bulgular ve klinik durum bağlamında alım verilerine bakması tavsiye edilir (15, 16).

5.2. Aşırı Kayıplar

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre ishal, dünya çapında 5 yaş altı çocuk ölümlerinin yaklaşık %10'unu oluşturmakta ve çocuklarda yetersiz beslenmenin önde gelen nedenidir (19). Yetersiz beslenen hastalarda kusma ve ishal görülme sıklığı daha yüksektir. *Hecht ve arkadaşları* (20) yetersiz beslenen hastaların %26'sının kusma yaşadığını, buna karşılık iyi beslenen hastaların yalnızca %14'ünde ($P<0.001$) kusma bildirmiştir. İshal yetersiz beslenenlerin %22'sinde ve iyi beslenen çocukların %12'sinde meydana geldiğini ($P<0.001$) bildirmiştir. Yetersiz beslenen çocuklarda daha uzun

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

sürekli kusmalar da rapor edilmiştir (2 gün, $P=0.006$). Kusma ve ishal uzun sürerse mikro besin eksikliklerine de katkıda bulunur.

5.3. Sodyum Kaybı Bozuklukları

Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin, yaşamın ilk birkaç haftasında yüksek böbrek ve bağırsak sodyum kaybı olduğu bilinmektedir. Araştırmalar, bu kritik dönemde yeterli sodyum takviyesi sağlanamamasının çocuğun uzun vadeli nöro-gelişimine zarar verebileceğini göstermiştir. Sodyum kaybı bozuklukları, beyin ve böbrek fonksiyon bozuklukları nedeniyle ortaya çıkar. Böbreğin temel işlevlerinden biri sodyum ve sıvı homeostazisini sürdürmektir. Displazi veya obstrüktif üropati hastalarında bu süreç bozulduğunda sodyum ve sıvı kayıpları intravasküler hacim azalmasına ve negatif sodyum dengesine yol açar. Düzeltilmezse, gelişme geriliğine neden olması kaçınılmazdır. *Parekh ve arkadaşları* (21) uygun şekilde sodyum ve sıvı takviyesi alan çocuklarda büyümenin arttığını tanımladılar.

5.4. Artan Gereksinim/Hipermetabolizma/Katabolizma.

Egzersizden kaynaklanmayan fiziksel aktivitedeki artış, enerji ihtiyacının artmasına neden olabilir. Örneğin nöbetler ve disotonomi ihtiyaçları artırabilir. Konjenital kalp hastalığında (KKH), REE'deki artış kalp yetmezliği, enfeksiyonlar, kalbin iş yükünün artması, bazal sıcaklığın artması ve sinir sistemi aktivitesinin artmasıyla ilişkilidir. Benzer şekilde, akciğer

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

fonksiyon bozukluğu olan hastalarda artan solunum işi, daha yüksek metabolik hızlara neden olur (16).

Optimal beslenme, vücut kütesinin korunmasında veya onarılmasında önemlidir. Katabolizma, yağsız vücut kütesinin parçalanmasını içerir ve yeterli protein alımı olmadığında, negatif nitrojen dengesini teşvik ederek sorunu daha da kötüleştirir. Yetersiz beslenme nedeniyle hastaneye başvuran çocukların rezervlerinin az olması, bakım için yeterli beslenmeyi zorunlu kılmaktadır. Yetişkinlere yönelik çalışmalar, kritik hastalarda yetersiz protein alımının genel sonuçları olumsuz etkileyeceğini göstermektedir. Çocukların, sağlıklı olsalar bile yetişkinlere kıyasla protein ihtiyaçları daha yüksektir. Bu, çocukların yetersiz protein alımına karşı ne kadar savunmasız olduklarını göstermektedir (22).

Çocuklarda basınç ülserlerine ilişkin literatür yetişkinlere kıyasla daha az yayınlanmaktadır. Ancak pediatrik hastaların risk altında olduğunu ve düzenli olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Basınç ülseri yetersiz beslenme anlamına gelir. Açık yarası olan çocukların iyileşmeyi hızlandırmak için özellikle protein, çinko, askorbik asit ve A vitamini gibi besin gereksinimleri daha yüksektir. Ciddi yanıklar hipermetabolik bir durumu tetikler; bu nedenle yeterli kalori ve protein olsa bile büyüme geriliği akut ve kronik olarak ortaya çıkar (22).

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

5.5. Değişen Kullanım/Malabsorbsiyon

Metabolik asidoz, bikarbonat eksikliği olduğunda ve asit-baz homeostazisi bozulduğunda veya vücutta aşırı asit üretimi olduğunda ortaya çıkar. Akut asidoz tipik olarak kritik hastalarda ortaya çıkar ve hipotansiyon, bağışıklık sisteminin azalması gibi kardiyovasküler sorunlara ve artan inflamasyona neden olabilir. Kronik asidoz kas kaybına, büyüme geriliğine ve hipotalbüminemiye neden olur. Asidoz, kronik böbrek hastalığında (KBH) kas kaybının ana nedenidir; asidozun düzeltilmesi ise kas kütlesi ve protein dengesinin iyileşmesiyle ilişkilidir (23).

Yağların ve yağda çözünen vitaminlerin malabsorbsiyonu, çoğunlukla karaciğer hastalığı, kistik fibrozis (KF) ve bağırsak yetmezliği olan hastalarda görülür. KF'li hastalar, yetersiz pankreatik bikarbonat sekresyonları nedeniyle duodenumda daha düşük bir pH yaşarlar. Yağın sindirimi ve emilimi için normal bir pH seviyesi gereklidir; dolayısıyla KF'li hastalarda görüldüğü gibi daha düşük bir pH seviyesi, yağ emiliminin bozulmasının bir nedenidir. Dışkıda safra tuzu kayıpları nedeniyle yağın çözündürülmesi için mevcut safra tuzlarının azaltılması da zayıf yağ emilimine katkıda bulunur. Bağırsak yetmezliği olan hastalarda yağda çözünen vitaminler için yüzey alanının daha düşük olması, emilimin azalması ve eksiklik riskini artırır. *Yang ve arkadaşları* (24) bağırsak yetmezliği olan hastalara takviye sağlandığında bile mikro besin eksikliklerinin hala mevcut olduğunu bulmuşlardır. Her ne kadar malabsorbsiyonu olan

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

hastaların REE'si sağlıklı bir çocuğa göre daha yüksek olmasa da kayıpların karşılanması için daha fazla kalori sağlanması gerekebilir. Orta zincirli trigliseritlerin kullanımı ve mikro besin takviyesi, genellikle yağ malabsorbsiyonu mevcut olduğunda gereklidir. Yağ malabsorbsiyonu olan hastalarda kalsiyum, magnezyum, çinko ve D vitamini eksiklikleri rapor edilmiştir. Kayıpları dengelemek için daha yüksek doz takviyesi gerekebilir. Mikro besinlerin biyokimyasal analizi, yalnızca alımın değerlendirilmesi için değil, durumun doğru şekilde değerlendirilmesi için de yapılmalıdır (25).

Karbonhidrat malabsorbsiyonu ishal, şişkinlik ve şişkinlik gibi artan GI semptomlarıyla ilişkilidir. Karbonhidrat malabsorbsiyon bozuklukları arasında fruktoz malabsorbsiyonu, laktoz intoleransı ve ince bağırsak hastalığı bulunur. İnce bağırsak hastalığı ishale neden olabilir ve malabsorbsiyona neden olabilir. Kilo kaybı, steatore ve besin eksiklikleri de gözlenir. Literatürde bildirilen yaygın eksiklikler demir, folik asit, B12 vitamini, yağda çözünen vitaminler, çinko ve bakırdır (26).

Malabsorbsiyonda dikkate alınması gereken diğer bir unsur da ilaca bağlı enteropatidir. Duodenal villöz atrofi mevcut olduğunda, tipik olarak malabsorbsiyon ve ishal meydana gelir. Mikofenolat mofetil, organ nakli hastalarında organ reddini önlemek için yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Ancak yan etkiler arasında ishal, kilo kaybı ve malabsorbsiyon yer alır. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte duodenal villus apoptozunun

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

kronik inflamasyona bağlı büyüme geriliğine neden olduğu düşünülmektedir (27).

Bazı çalışmalar muhtemelen inflamatuvar durumla ilişkili daha yüksek bir REE bildirmektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), KBH ve romatolojik hastalıklar gibi hastalıklar, dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinlere kronik maruziyet nedeniyle yetersiz beslenme ve büyüme geriliği riskini artırır. Bu sitokinler arasında tümör nekroz faktörü a (TNF-alfa), interlökin 6 (IL-6), interlökin 1 β (IL-1 β) ve interlökin 1 (IL-1) bulunur. Bu sitokinler, kondrosit çoğalmasını ve hipertrofisini azaltarak ve apoptozu artırarak uzunlamasına kemik büyümesini baskılamak için büyüme plakası üzerinde hem doğrudan hem de dolaylı olarak etki gösterir. İnflamatuvar hastalığı olan hastaların çoğunda büyüme hormonu seviyeleri normaldir ancak insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) seviyeleri düşüktür (28).

Malnütrisyon ayrıca IGF-1'in karaciğer üretimini azaltarak IGF-1 seviyelerinin azalmasına da katkıda bulunur ve bu da sorunu daha da artırır. İnflamatuvar hastalıkları olan birçok hasta, anti-inflamatuvar tedavi olarak glukokortikoidlerle tedavi edilir, ancak glukokortikoidler aynı zamanda büyüme geriliğine de neden olur. Çoğu kişi, büyümeyi iyileştirmeye yönelik en iyi tedavinin, glukokortikoidlere daha az maruz kalarak inflamasyonu kontrol altına almak olduğunu düşünmektedir (29).

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

İBH hastalarının %10 – 35'inde boy kısalığı vardır. İBH, yetişkin boyunun %15 – 20'sine ulaşıldığı ergenlik döneminden hemen önce ortaya çıkma eğilimindedir, bu da hastaların yetişkin boyunda bir azalma yaşayacağını oldukça kesin hale getirir. Sıçan modellerinde boy kısalığının tahminen %40'ı doğrudan inflamasyonla ilişkilidir. Crohn hastalığında genellikle kilo kaybı meydana gelmeden önce boy hızı azalır. GI semptomları nedeniyle azalan gıda alımı, sitokin aktivitesi, artan dışkı kayıpları, malabsorbsiyon ve protein kaybettiren enteropatinin tümü bu hastalarda malnütrisyona katkıda bulunur. Yeterli besin alımını sürdürmek için besin takviyesi genellikle kaçınılmazdır (30).

KBH/son dönem böbrek hastalığında (SDBH) yüksek inflamatuvar belirteçler rapor edilmiştir ve yetersiz beslenmeye katkıda bulunduğu düşünülmektedir. *Canpolat ve arkadaşları* (31) pediatrik hemodiyaliz hastalarında yağ depolarındaki azalmanın bağımsız bir göstergesi olarak IL-6'da anlamlı bir yükselme olduğunu bildirmiştir. Ancak diğer pediatrik çalışmalar aynı bulgulara sahip olmadığından inflamasyonun böbrek hastalığı olan çocuklarda yetersiz beslenmeye katkıda bulunup bulunmadığını belirsiz bırakıyor. Dikkate alınması gereken bir diğer faktör ise hipotalamusa etki ederek iştahı azalttığı ve tokluğu arttırdığı tespit edilen yüksek sitokin düzeyleridir (32).

Disbiyoz veya değiştirilmiş bağırsak mikrobiyomu, yetersiz beslenmenin etiyolojileri olarak dikkate alınması gereken ek bir faktördür. Bununla birlikte, bunun tersi olan disbiyoza yol açan

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

yetersiz beslenme de ortaya çıkabilir. Bu fenomenle ilgili çalışmalar çoğunlukla gelişmekte olan ülkelerde yapılmıştır. Sağlıklı bir mikrobiyota oluşturmak için diyet yoluyla çeşitli bakterilere maruz kalmak, enfeksiyon, iltihaplanma, emilimin değişmesi ve bağışıklık fonksiyonunun azalması gibi olayların kısır döngüsünü önlemek için önemlidir. Mikrobiyotanın bağışıklık sistemindeki işlevi, epitelyal hücre gelişimini arttırmak ve daha iyi besin emilimini sağlamak için toksinlere karşı bir bariyer sağlamaktır. Bu, gelişmekte olan ülkelerde daha fazla endişe verici olsa da bu bölgelerde yetersiz beslenme riski taşıyan hastalar, kronik enfeksiyonlara ve besin emiliminin azalmasına bağlı olarak disbiyoz yaşayabilir, bu da yetersiz beslenmeye ve dolayısıyla mikrobiyotanın değişmesine neden olabilir (33).

Büyüme üzerindeki inflamasyonun mekanizması hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Ancak çoğu kişi, kronik inflamasyonu olan hastalarda büyüme başarısızlığının azaltılmasında inflamasyonun/hastalığın kontrolünün ve yeterli beslenme desteğinin sağlanmasının önemli olduğu konusunda hemfikirdir. Yukarıda tartışılan faktörler genel yetersiz beslenme değerlendirmesinde dikkate alınmalıdır. Beslenme klinisyeni, klinik duruma ve mevcut bilgilere dayanarak mevcut faktörleri tanımlayabilmelidir. Daha kötü prognoza veya beslenme durumunda daha hızlı bir düşüşe birçok faktör katkıda bulunabilir (33).

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

6. Fonksiyonel Değerlendirme

6.1. Fiziksel Fonksiyon

Yetersiz beslenmenin etkisine ve bunun sonucunda fonksiyonel sonuçlardaki değişikliklere ilişkin kanıtlar iyi belgelenmiştir. Pediatrik bir hastanın ortamındaki fonksiyonel durum değişiklikleri, kas gücündeki değişiklikleri, fiziksel veya bilişsel olarak gelişim kaybı veya gecikmesini, artan enfeksiyonları veya bağışıklık fonksiyon bozukluğunu, hastanede kalış süresinin uzamasını ve iyileşmenin gecikmesini içerebilir. İşlevsel durumu değerlendirmek için çeşitli yöntemler vardır, ancak maliyet, zaman veya kullanım kolaylığı nedeniyle altın standartlar kullanıma hazır değildir. Klinisyen, zaman içinde eğilim gösterebilecek ve kötüleşen beslenme durumunun veya yetersiz beslenmenin göstergesi olarak değerlendirilebilecek fonksiyonel durumun değerlendirilmesine yardımcı olmak için mevcut tüm önlemleri kullanmalıdır (34).

Malnütrisyonda kas atrofisi veya düşük kas rezervi nedeniyle kas gücünün azalması iyi bir şekilde belgelenmiştir. El kavrama kuvveti, kas kuvvetinin kolay ve güvenilir bir ölçüsü olarak önerilmiştir ve pediatrikte kullanımını destekleyen sınırlı ancak güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Kavrama kuvveti, çocuklarda ve ergenlerde yağsız kütlelerin yanı sıra ağırlık ve boy ile de güçlü bir şekilde ilişkilidir. *Silva ve arkadaşlarının* (35) 6 – 18 yaş arası çocuklar üzerinde yaptığı bir çalışmada, VKİ z-skoru, el kavrama

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

kuvveti ile önemli ölçüde ilişkiliydi. Z-skoru azaldıkça el kavrama gücü de azalmıştır. İlginç bir şekilde, *Alvares-da-Silva ve da Dilveria* (36) ayaktan tedavi gören yetişkin sirozlu hastalarda el kavrama kuvveti ile ölçülen yetersiz beslenme prevalansının daha yüksek olduğunu ve 1 yıllık bir süre boyunca majör komplikasyonları öngörmeye diğer beslenme değerlendirme tekniklerinden daha öngörücü bir değere sahip olduğunu bulmuşlardır. 6 ila 18 yaş arasındaki sağlıklı kişilerde el kavrama kuvveti için yaşa özel normatif değerler mevcuttur ve zaman içindeki gelişimin gözlemlenmesine ve terapötik müdahalelerin değerlendirilmesine olanak sağlar. Kavrama kuvveti büyüme eğrisinin sunumu göz önüne alındığında, bu şu şekilde olabilir: Bir uygulayıcının düşük kas rezervinin veya güç kaybının derecesini ayırt edebileceği ve dolayısıyla yetersiz beslenmenin derecesini tanımlayabileceği teorisine göre. Yine de el kavrama kuvvetine ilişkin daha büyük popülasyona dayalı referans eğrileri oluşturmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (37).

Pediatride benzer kullanım kolaylığına sahip olabilecek fonksiyonel durumun giderek daha fazla araştırılan bir diğer ölçüsü 6 dakikalık yürüme testidir (6DYT). *Bosa ve meslektaşları* (38) 6DYT'nin yetersiz beslenme ve düşük kas rezervleri ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu gösterdi. Bu, yetişkinlerde fonksiyonel egzersiz kapasitesinin maksimum altı seviyesini ölçmek için kullanılmıştır. *Geiger ve arkadaşları* (39) çocuklar için referans değerleri ve denklemler oluşturmak için çalıştı ancak 528'lik

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

örneklem büyüklüğü endişe yaratıyor. Bunu klinik uygulamada daha uygulanabilir kılmak için daha büyük örneklem boyutlarıyla yaşa dayalı referans eğrilerinin geliştirilmesinde daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Kas kuvveti ve fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesinde el kavrama kuvvetinin ve 6DYT'nin kullanılması, uygulayıcının ekipmana (*dinamometre*) veya testi uygulamak için eğitim almış birine erişebilmesine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Beslenme klinisyenlerinin bu testlerin nasıl yapılacağı konusunda eğitilmeleri mümkün olacaktır. Gelecekteki araştırma önerileri, kas gücündeki değişiklikleri daha kolay açıklayabilecek kolay resimli tarama veya basit tarama anketleri önerecektir. Buna bir örnek, kırılgnlık indeksi ile yüksek düzeyde korelasyona sahip olan ve ölüm riskinin değerlendirilmesinde biliş, işlev veya komorbidite ölçümlerinin öngörüsünü sağlayan 9 noktalı tanımlayıcı ve resimli bir araç olan klinik kırılgnlık ölçeği olabilir (40). Her ne kadar kırılgnlık öncelikle yetişkinlerde ve yaşlı bireylerde çalışıldığından, kırılgnlığa ilişkin çalışma ölçümleri yetersiz beslenme teşhislerini taklit eder. Ek olarak, kronik hastalığı olan çocukların, genç yetişkinlik döneminde bile hızlanmış yaşlanma belirtileri gösterme olasılığı daha yüksektir. *Ness ve arkadaşlarının* (41) yaptığı bir araştırma, kanserden kurtulan yetişkin çocukluk çağındaki kişilerin fizyolojik zayıflığını incelemiş ve bu genç yetişkin popülasyondaki zayıflık prevalansının 65 yaş ve üzeri yetişkinlerle benzer

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

olduğunu bulmuştur. Bunun muhtemelen bireyler genç yetişkinliğe ulaşmadan önce meydana geleceği ve pediatriyi etkileyen diğer birçok kronik hastalık türüyle birlikte ortaya çıkabileceği teorik olarak düşünülebilir.

El kavrama kuvveti gibi kas kuvvetinin doğrudan belirteçlerine ek olarak, yaygın olarak incelenen bir diğer fonksiyonel test, akciğer fonksiyonunu ve dolayısıyla fonksiyonel durumu değerlendirmek için spirometridir. Yetersiz beslenmede kas kaybı ya da kas rezervinin azalması meydana geldiğinden, solunum için kullanılan kaslarda da azalma yaşanabilmektedir. En önemlisi, solunum fonksiyon testleri kistik fibroz gibi akciğer hastalıklarında beslenme durumu ile anlamlı bir korelasyon göstermiştir. *Paglialonga ve arkadaşları* (42) hemodiyaliz tedavisi gören çocuklarda vücut ağırlığı ve spirometrik parametreler ile pozitif korelasyonlar bulmuşlar ve *Ziora ve arkadaşları* (43) kilo ile anoreksiya nervozalı ergenlerde spirometrik parametrelerin ve mutlak değerleri arasında güçlü pozitif korelasyonlar bulmuşlardır.

Fonksiyonel değerlendirmeler ve testler de kişiye özel olarak yönlendirilmelidir. Spirometri her durumda veya kronik hastalıklarda uygulanamayabilir ancak özellikle akciğer hastalığı olanlarda olmak üzere hastanın genel tablosunun değerlendirilmesi ve eğiliminin belirlenmesi için başka bir ölçüm sağlayabilir. KKH'li çocuklarda beslenme durumuyla ilişkilendirilen bir ölçü, aşırı miyokardiyal gerilmenin bir ölçüsü olan B tipi natriüretik peptiddir (BNP). *Radman ve arkadaşları* (44) toplam vücut yağ

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

kütlesi ile BNP seviyeleri arasında ters bir korelasyon bulmuşlardır; böylece daha düşük toplam vücut yağ kütlesi ve yetersiz beslenme de daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Şiddetli yeme bozukluklarında sıklıkla görülen bradikardi, hipotansiyon, hipotermi ve postüral ortostatik taşikardi sendromu gibi şiddetli akut yetersiz beslenmenin temel fizyolojik etkileri akılda tutulmalıdır. Bu temel önlemler aynı zamanda fonksiyonel durumun değerlendirilmesine de dahil edilebilir (45).

Ayrıca fiziksel fonksiyonun ne zaman ve hangi sıklıkta ölçüleceği sorusu da önemlidir. Sağlıklı bireylerde, hareketsiz kaldıkları her hafta için kas kütlesi kaybı oranı %4 – 5'tir. *Van Mook ve arkadaşları* (46) çoklu organ yetmezliği olan hastaların %100'ünde ve 7 günden fazla mekanik ventilasyona tabi tutulan hastaların %80'e varan oranlarda kas atrofisi geliştiğini bulmuşlardır. Uzun süre hareketsiz kaldığı belirlenen veya hastanede kalış süresi uzatılan kişiler için fonksiyonel durumun sık sık veya en azından haftalık olarak izlenmesi ihtiyatlı olabilir.

6.2. Bağışıklık fonksiyonu

Mehta ve arkadaşları (17) yetersiz beslenen çocuklarda izlenebilecek başka bir fonksiyonel sonuç olarak bağışıklık yetersizliğini tanımladılar. Yetersiz beslenme bağışıklık fonksiyonunu ve GI bariyerini bozar, dolayısıyla enfeksiyon riskini ve şiddetini artırır. *Raiten ve meslektaşları* (47) tarafından beslenme ve iltihaplanma arasındaki ilişkiye ilişkin derinlemesine

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

inceleme, yetersiz beslenme ile bağışıklık fonksiyonu arasındaki etkileşimin iki yönlü olduğunu tanımladı. Protein-enerji yetersiz beslenmesine ek olarak, temel besinler çeşitli modellerde ve bunların eksikliğinin hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık üzerindeki etkileri sıklıkla incelenmiştir. Bunlardan bazıları A vitamini, çinko, demir ve son zamanlarda D vitamini içerir (48).

A vitamini eksikliği, epitelyal bariyer fonksiyonunun azalması ve bulaşıcı hastalıklardan ölüm riskinin artmasıyla ilişkilidir. Çinko eksikliği ayrıca epitelyal bariyer fonksiyonunun azalmasının yanı sıra büyüme geriliği, zayıf bilişsel gelişim, gecikmiş cinsel olgunlaşma ve cilt lezyonlarıyla da ilişkilidir. Demir eksikliği, özellikle eksikliğin uzun süreli olması durumunda bilişsel ve motor gelişimde eksikliklere yol açabilir. Daha düşük D vitamini düzeyleri, yenidoğanlarda daha yüksek solunum yolu enfeksiyonu riski, çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu ve kritik hastalarda sepsis ve mortalite risk faktöründe artış ile ilişkilendirilmiştir (48).

Azalan bağışıklığın hastadan hastaya belirlenmesi zor olabilir ve şiddeti ve etkisi muhtemelen hastalığa bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Bu mikro besin eksikliklerinin rutin olarak izlenmesi, yetersiz beslenme varlığında bağışıklık yetersizliğinin yerine geçen fonksiyonel belirteçler olarak hareket edebilir. Bağışıklık yetersizliği açısından malnütrisyonun derecesini ölçmek için bazı parametrelerden faydalanmak gerekebilir. İnflamasyonun ve akut faz reaktanlarının varlığının, ferritini artırmak ve

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

transferrin, serum demiri, çinko ve retinolü azaltmak gibi mikro besin durum göstergelerini değiştireceğini belirtmek önemlidir (49). Bu nedenle mikro besin durum göstergelerinin tanımlanmasında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

6.3. Bilişsel İşlev

Mehta ve arkadaşları (17) malnütrisyonun işlevsel bir sonucu olarak gelişimsel değerlendirme ve nörobilişsel izlemeyi önermektedir. Kanıtlar bu öneriyi destekleyecek kadar sağlamdır. *Sudfeld ve arkadaşları* (50) tarafından çocuk gelişimi ve doğrusal büyümeye ilişkin meta-analiz, 2 yaşından küçük çocuklarda yaşa göre z-skorundaki her birim artışın, 5 – 11 yaş aralığında bilişte 0.22'lik bir artışla ilişkili olduğunu buldu. *Dykman ve arkadaşları* (51) tarafından yapılan araştırma, daha önce gelişme başarısızlığı olarak tanımlanan okul çağındaki çocukların daha düşük zekâ katsayılarına ve klinik olarak olumsuz dikkat ve saldırganlık derecelerine sahip olduğu sonucuna varmıştır. *Sudfeld ve arkadaşları* (50), aralarındaki sağlam ilişki nedeniyle sınırlı büyüme ve boy uzaması yavaşlamasının, gelişimsel gecikmenin eksik bir göstergesi olarak kullanılabileceğini bile öne sürmüştür. Nörobilişsel testler, gelişimin ve bilişin izlenmesinde altın standarttır; ancak bu, pratikte uygulanması kolay olmayan ve yalnızca önemli endişeler dile getirildiğinde yapılan bir testtir. Muhtemelen birçok hastaya temel nörobilişsel testler yapılmayacaktır. Değerlendirilecek hazır bilgi bulunmadığında, beslenme klinisyenleri yalnızca gelişimsel dönüm noktalarının ve

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

bilişin kaybını veya önceki görevleri yerine getirememe durumunu izlemekle sınırlı kalabilir. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçümleri, özellikle kronik hastalık ortamında klinisyenlerin başlangıçta ve takip izlemede daha fazla erişime sahip olabileceği ölçülebilir ve objektif ölçümlerdir (51).

Teixeria ve arkadaşları (52) KBH'li çocuk ve ergenlerde uygulanan 6DYT'nin boy, solunum fonksiyon testleri ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Çocukların yetersiz beslenme düzeyinin değerlendirilmesi için çok sayıda fonksiyonel test kullanılabilir. Herhangi bir fonksiyonel testin aynı zamanda farklı beklenen hastalık normlarına sahip olabileceğini unutmamak önemlidir. Ayrıca pediatri alanında daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu açıktır. Gelecekteki araştırmalar için bir öneri hem fiziksel fonksiyon hem de bilişteki değişiklikleri veya ilerleme eksikliğini hızlı ve kolay bir şekilde tespit etmek için doğrulanmış bir tarama aracının dahil edilmesi olabilir.

6.4. Kronik Hastalar

Büyüme başarısızlığı açıkça yetersiz beslenmenin göstergesi olsa da kronik hastalığın veya bunun tedavisinin büyüme başarısızlığına neden olan ajan olduğu bazı durumlar vardır. Bu nedenle, bu çocukları yalnızca boyu kısalığından dolayı yetersiz beslenmiş olarak etiketlemek her zaman doğru değildir. Uygulamada, ek beslenme desteği sağlamak muhtemelen doğrusal büyümeyi iyileştirmeyecek ve onları aşırı yağ birikimi riskine

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

sokabilecektir. Göz önünde bulundurulması gereken bazı faktörler kortikosteroid maruziyeti, radyasyona maruz kalma, kronik inflamasyon ve KBH'dir (53).

Kortikosteroid maruziyetinin katı organ nakli sonrası doğrusal büyüme ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kronik kortikosteroid kullanımı sadece organ nakli alıcılarıyla sınırlı değildir. *Zhang ve meslektaşlarının* (53) inatçı astımı olan çocuklarda inhale kortikosteroidlerle ilgili incelemesi, bu çocukların doğrusal büyümesinde yılda ortalama 0.48 cm'lik bir azalma sergilediğini buldu. *Bakker ve arkadaşları* (54) tüm vücut ışınlanması ve hematopoietik kök hücre naklinin boy SD skorunda kızlarda 1.1, erkeklerde 1.7 oranında azalmaya yol açtığını bildirmiştir. Kronik inflamasyon ve proinflamatuvar sitokinlerin nöroendokrin eksenini değiştirdiği ve inflamatuvar barsak hastalığı olan çocuklarda tanımlandığı gibi beslenme durumuna bakılmaksızın büyüme üzerinde ek bağımsız etkiler oluşturabileceği düşünülmektedir. KBH'li çocuklarda büyüme geriliği oldukça belirgindir ve ayrıca hem kronik inflamatuvar süreçler hem de büyüme hormonu metabolizmasındaki değişiklikler ve büyüme hormonuna karşı hücrel direnç nedeniyle beslenme durumundan bağımsız olabilir (53, 54)

Yetersiz beslenme ve kronik hastalıkla ilişkili bodurluğun değerlendirilmesi durumunda dikkate alınması gereken bir yaklaşım, VKİ/yaş z-puanlarını çocuğun sıfır noktasındaki boy/yaş z-puanına göre ayarlamak olabilir. Bu, aşırı yağ birikimi riski

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

taşıyanların doğru senaryoya yerleştirilmesini engelleyebilir. Bu hiçbir şekilde yeni bir öneri değildir, çünkü bu öneriler Böbrek Diyaliz Sonuçları Kalite Girişimi (KDOQI) KBH'li Çocuklar Çalışma Grubu tarafından verilenlere çok benzemektedir. Burada VKİ'nin boy yaşına göre ifade edilmesinin yetersiz beslenme hatalarını en aza indirebileceği öne sürülmektedir. Bu yöntemin uygunluğunun, çocuğun kemik yaşı ve Tanner evrelemesinin değerlendirilmesiyle birlikte değerlendirilmesi gerekir; zira boy-yaş ile olgunlaşma arasındaki ilişkinin daha az açık olduğu bildirilen ergenlik dönemi dışındaki çocuklarla bu ilişkinin dikkatli yapılması gerekir (55).

6.5. Kistik Fibrozisli Hastalar

KF'li bireylerde beslenme etkilerinin çok faktörlü doğası ve hastalığın kötüleşmesi sırasında kilo kaybının hızlı ilerleyici doğası nedeniyle yetersiz beslenme prevalansı yüksektir. KF'li hastaların bakımıyla ilgilenen klinisyenler olarak, yüksek derecede beslenme riski göz önüne alındığında, bu hastalara en son önerilerin nasıl uygulanabileceği muhtemelen sorgulanacaktır. Kistik Fibrozis Vakfı (CFF), 2 yaşından büyük çocuklar için, CDC büyüme çizelgelerinde en azından yaşa göre 50. yüzdilik dilimin (z-skoru 0) üzerinde bir VKİ hedefine ulaşmaları ve bunu sürdürmeleri için büyüme kılavuzları oluşturmuştur. 2 yaşından küçük çocuklar için, Dünya Sağlık Örgütü'nün büyüme çizelgelerinin kullanılmasıyla, 12 aydan küçük çocuklar için boya göre ağırlık hedefi 50. yüzdilik dilimin üzerinde kalmaya devam etmektedir, ancak 12 ila 24 ay

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

arasında boya göre ağırlık hedefi tavsiye edilmektedir. 75. yüzdelerik dilimin üzerindedir. Ek öneriler arasında, doğum ile 24 ay arasında dalgalanan yaşa göre ağırlık sınırının izlenmesinin yanı sıra risk düzeyine bağlı olarak uygun büyüme hızı hedeflerinin izlenmesi yer alır. Spesifik olarak, VKİ yüzdeliği 50'nin üzerinde olan hastalarda, minimum büyüme hızı hedefi 10'uncu yüzdeliğin üzerinde olmalıdır (*-1 ile -2 z-skoru arasında*) ve VKİ yüzdeliği 50'nin altında olan hastalar için minimum büyüme hızı hedefi olmalıdır. Büyüme hızı 50. yüzdelerik dilimde veya daha büyük olmalıdır (*>0 z-puanı*) (56, 57) .

Becker ve arkadaşları (15) tarafından verilen antropometrik kesim değerlerine daha derinlemesine bakıldığında, KF'li hastalar için daha yüksek VKİ/yaş ve boya göre ağırlık z- skoru kesim değerlerinin yanı sıra daha yüksek büyüme hızı/kilo kaybı değerlerinin de araştırılması gerektiği düşünülebilir. Yağ ve kas kayıplarının hem fonksiyonel hem de fiziksel değerlendirmelerinin kullanılması, solunum fonksiyon testlerinde azalma ve hastalıkta kötüleşme yaşayan KF'li bir hastada malnütrisyonun derecesini tanımlamak için çok önemli olacaktır.

6.6. Yeme Bozukluğu Olan Hastalar

Yeme bozukluğu olan çocuklar ve ergenler, açlığa dayalı yetersiz beslenmenin benzersiz bir popülasyonunu temsil etmektedir. Bununla birlikte, beslenme klinisyenleri yeme bozukluklarını çeşitli nedenlerden dolayı hastalıkla ilişkili bir

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

yetersiz beslenme biçimi olarak değerlendirilebilirler. Yeme düzeni bozuk çocukların görülme sıklığı ergen kızlar arasında yaklaşık %5'tir. Anoreksiya nervoza hastalarının yaklaşık %20'si ve bulimia nervoza hastalarının %10'u uzun vadeli takip kriterlerini karşılamaya devam etmektedir. Ayrıca, bazı gastrointestinal bozukluklar da hastalığın devam etmesine neden olabilir (58).

Bulimia nervozalı çocuklar, yetersiz beslenmeye ilişkin antropometrik z-skoru kriterlerini karşılamayabilir, ancak araştırmaların gösterdiği gibi, bu kişiler genellikle fazla kiloludur veya ideal vücut ağırlıklarının %10'u altındadır ve yaşamı tehdit eden metabolik sonuçlara sahip olabilirler. Ek olarak, aşırı yeme/çıkarma davranışları sergileyen bir hastanın olduğu bir durumda alımın değerlendirilmesi de çok zor olabilir. Yeme davranışı bozuk bir çocukta malnütrisyona tanımı büyük ölçüde kas ve yağ kaybının fiziksel değerlendirmesine ve aynı zamanda güç kaybını kapsayan fonksiyonel değerlendirmelere ve ayrıca bradikardi, hipotansiyon, hipotermi ve postüral ortostatik taşikardi sendromu gibi fizyolojik instabilite belirtilerine dayanmalıdır (59).

6.7. Yenidoğan ve Prematüre Bebekler

Yenidoğanlar ve prematüre bebekler, yetersiz beslenmenin teşhisinde birleştirici bir yöntemde başka bir olası boşluğu temsil etmektedir. Bebeklerin kilo kaybı yaşayacağı ve doğum ağırlığını geri kazanmasının yaklaşık 2 hafta sürebileceği bilindiği için asıl endişe doğumdan hemen sonra kilo hızının doğal seyridir.

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

Prematüre bebekler söz konusu olduğunda, yetersiz beslenmeyi antropometrik olarak tanımlayacak boy/ağırlık z-skoru tabloları yoktur. Ayrıca gebelik yaşına göre küçük (SGA) ve intrauterin büyüme geriliği gibi terimler, yenidoğanlarda ve prematüre bebeklerde fetal yetersiz beslenmeye ilişkin endişeleri artırmaktadır.

7. Sonuç

Özetle, pediatrik malnütrisyon, besin gereksinimi ile alımı arasındaki dengesizlik olarak tanımlanır; bu dengesizlik, büyümeyi, gelişmeyi ve diğer ilgili sonuçları olumsuz etkileyebilecek kümülatif enerji, protein veya mikro besin eksiklikleriyle sonuçlanır. Etiyolojisine bağlı olarak yetersiz beslenme ya (1) *hastalıkla ilişkilidir (1 veya daha fazla hastalık/yaralanma doğrudan besin dengesizliğine neden olur) ya da (2) besin alımının/dağıtımının azalmasıyla ilişkili çevresel/davranışsal faktörlerden kaynaklanır (ya da her ikisi).* Malnütrisyon ile sonuçlanan veya bunun iyileştirilmesini olumsuz yönde etkileyen çevresel faktörler genellikle yetersiz gıda bulunabilirliği veya anoreksi ve gıdadan hoşlanmama gibi karmaşık davranış bozukluklarıyla ilişkili sosyoekonomik koşulları içerir. Yetersiz beslenme akut (3 aydan kısa süreli) veya kronik (3 ay veya daha uzun süreli) olarak sınıflandırılır. Kronik malnütrisyon büyüme eksiklikleri, özellikle de yetersiz beslenme sırasında 3 aydan daha önce gözlemlenebilen bu durumun ayırt edici özelliği olan boy uzama hızının azalması ile ortaya çıkabilir.

PEDİATRİK MALNÜTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

Hastane kaynaklı malnütrisyon, hastanede yatış sırasında edinilen besin dengesizliği anlamına gelir ve önceden var olan bir malnütrisyon veya hastaneye yatmadan önce mevcut olan bir malnütrisyon olsun veya olmasın ortaya çıkabilir.

Hastalıkla ilişkili yetersiz beslenmede besin dengesizliğinin mekanizmaları arasında besin alımının azalması, kullanımın değişmesi, besin kaybının artması veya alımla eşleşmeyen besin gereksinimlerinin artması yer alır. Bu temel mekanizmalar birbiriyle ilişkili olabilir ve çoğunlukla birden fazla mekanizma söz konusudur. Ayrıca, akut ve kronik hastalıklarda normal metabolik yolların hastalığa özgü bozulmaları hakkında öğrenilecek daha çok şey vardır. Yetersiz beslenme tanımının, bu duruma yol açan ve tedavisini zorlaştıran çeşitli süreçlerin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte gelişmeye devam etmesi beklenmektedir. Örneğin inflamasyonun varlığının ve şiddetinin hastalıkla ilişkili yetersiz beslenmeyi etkilediğine ve bunun tanımına dahil edilmesi gerektiğine yaygın olarak inanılmaktadır. Bununla birlikte, pediatrik malnütrisyonun gelişiminde ve tedavisinde inflamatuvar süreçlerin kesin rolü, hastalığa özgü patofizyolojide daha fazla araştırma yapılmasının yanı sıra spesifik ve uygun maliyetli ölçüm araçlarının geliştirilmesini beklemektedir.

Son olarak, malnütrisyon anlamlı bir tanımı ve doğru tanısı, belirli besin dengesizliklerinden etkilenen sonuçların ölçülebilir bir sürekliliğini içermelidir. Antropometrik parametrelere (*boy, kilo, baş çevresi*) ek olarak, yetersiz beslenmeden etkilenen önerilen

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

sonuçlar arasında yaşa uygun gelişimsel dönüm noktalarına ulaşılması, yağsız vücut kitle ölçümleri, kas gücü, bağışıklık fonksiyonu veya işlev bozukluğu, edinilmiş enfeksiyonların sıklığı, yara iyileşmesi, hastanede kalış süresi ve hastalığa özgü kaynak kullanımını veya şiddeti yer almaktadır. Pediatrik malnütrisyonun tanımı üzerinde fikir birliğine varılması, gelecekteki araştırmaların malnütrisyonun pediatrik fonksiyonel sonuçlar üzerindeki etkisine odaklanmasına izin verecek ve kanıta dayalı beslenme uygulamalarının bilimsel temellerinin sağlamaştırılmasına yardımcı olacaktır.

Kaynaklar

1. Prasadajudio M, Devaera Y, Noormanto N, et al. Disease-Related Malnutrition in Pediatric Patients with Chronic Disease: A Developing Country Perspective. *Curr Dev Nutr.* 2022;7(4):100021. Published 2022 Dec 23. doi:10.1016/j.cdnut.2022.100021
2. da Silva JSV, Seres DS, Sabino K, et al. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome [published correction appears in *Nutr Clin Pract.* 2020 Jun;35(3):584-585]. *Nutr Clin Pract.* 2020;35(2):178-195. doi:10.1002/ncp.10474
3. Jiménez Ortega AI, Martínez Zazo AB, Salas-González MD, Martínez García RM, González-Rodríguez LG. Evaluando la desnutrición en pediatría, un reto vigente [Evaluating malnutrition in pediatrics, a current challenge].

PEDIATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

Nutr Hosp. 2021;38(Spec No2):64-67.
doi:10.20960/nh.03801

4. Burford A, Alexander R, Lilly C. Malnutrition and Medical Neglect. *J Child Adolesc Trauma*. 2019;13(3):305-316. Published 2019 Aug 17. doi:10.1007/s40653-019-00282-0
5. Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, et al. Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology-related definitions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(4):460-481. doi:10.1177/0148607113479972
6. Prince NJ, Brown KL, Mebrahtu TF, Parslow RC, Peters MJ. Weight-for-age distribution and case-mix adjusted outcomes of 14,307 paediatric intensive care admissions. *Intensive Care Med*. 2014;40(8):1132-1139.
7. Klanjšek P, Pajnkihar M, Marčun Varda N, Močnik M, Golob Jančič S, Povalej Bržan P. Development and Validation of a New Screening Tool with Non-Invasive Indicators for Assessment of Malnutrition Risk in Hospitalised Children. *Children (Basel)*. 2022;9(5):731. Published 2022 May 17. doi:10.3390/children9050731
8. Becker PJ, Brunet-Wood MK. Pediatric malnutrition screening and assessment tools: Analyzing the gaps. *Nutr Clin Pract*. 2022;37(5):1088-1104. doi:10.1002/ncp.10793
9. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 2021;34(11):2540-2545. doi:10.1093/ajcn/34.11.2540

PEDIATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

10. UNICEF. Integrated Management of Acute Malnutrition Guidelines. New York, NY: UNICEF; 2010.
11. Martín-Martín V, Romo-González C, González-Zamora JF. Frequency of malnutrition in children and adolescents with child maltreatment. Frecuencias de mala nutrición en niños y adolescentes con maltrato infantil. *Nutr Hosp.* 2022;39(2):282-289. doi:10.20960/nh.03820
12. Hulst JM, Huysentruyt K, Joosten KF. Pediatric screening tools for malnutrition: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2020;23(3):203-209. doi:10.1097/MCO.0000000000000644
13. Tuokkola J, Heikkilä A, Junttila K, Orell H. Prevalence of malnutrition risk and acute malnutrition in pediatric population in a tertiary hospital and their burden on healthcare. *Nutr Clin Pract.* 2021;36(6):1270-1275. doi:10.1002/ncp.10656
14. Merritt RJ, Blackburn GL. Nutritional assessment and metabolic response to illness of the hospitalized child. In: Suskind RM, ed. *Textbook of Pediatric Nutrition*. New York, NY: Raven; 2021:285-307.
15. Becker P, Carney LN, Corkins MR, et al. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: indicators recommended for the identification and documentation of pediatric malnutrition

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

- (undernutrition). *Nutr Clin Pract.* 2015;30(1):147-161.
doi:10.1177/0884533614557642
16. Martins DS, Piper HG. Nutrition considerations in pediatric surgical patients. *Nutr Clin Pract.* 2022;37(3):510-520.
doi:10.1002/ncp.10855
 17. Mehta NM, Bechard LJ, Cahill N. Nutritional practices and their relationship to clinical outcomes in critically ill children—an international multicenter cohort study. *Crit Care Med.* 2012;40(7):2204-2211.
 18. Sermet-Gaudelus I, Poisson-Salmon A, Colomb V, et al. Simple pediatric nutritional risk score to identify children at risk of malnutrition. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:64-70
 19. World Health Organization (WHO). Diarrhoeal Disease. Fact sheet no. 330. Geneva, Switzerland: WHO; 2013.
 20. Hecht C, Weber M, Grotw V, et al. Disease associated malnutrition correlates with length of hospital stay. *Clin Nutr.* 2015;34:53-59.
 21. Parekh RS, Flynn JT, Smoyer WE, et al. Improved growth in young children with severe chronic renal insufficiency who use specified nutritional therapy. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:2418-2426.
 22. Chandra J, Dewan P, Kumar P, et al. Diagnosis, Treatment and Prevention of Nutritional Anemia in Children: Recommendations of the Joint Committee of Pediatric Hematology-Oncology Chapter and Pediatric and

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

- Adolescent Nutrition Society of the Indian Academy of Pediatrics. *Indian Pediatr.* 2022;59(10):782-801.
23. Diamanti A, Cereda E, Capriati T, et al. Prevalence and outcome of malnutrition in pediatric patients with chronic diseases: Focus on the settings of care. *Clin Nutr.* 2019;38(4):1877-1882. doi:10.1016/j.clnu.2018.07.008
 24. Yang CF, Duro D, Zurakowski D, Lee M, Jaksic T, Duggan C. High prevalence of multiple micronutrient deficiencies in children with intestinal failure: a longitudinal study. *J Pediatr.* 2011;159(1):39-44.
 25. Feranchak AP, Sokol RJ. Medical and nutritional management of cholestasis in infants and children. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, eds. *Liver Disease in Children.* 4th ed. New York, NY: Cambridge; 2014:123-139.
 26. Engl M, Binns P, Trehan I, et al. Children living with disabilities are neglected in severe malnutrition protocols: a guideline review. *Arch Dis Child.* 2022;107(7):637-643. doi:10.1136/archdischild-2021-323303
 27. Sederquist B, Fernandez-Vojvodich P, Zaman F, Säwendahl L. Recent research on the growth plate: impact of inflammatory cytokines on longitudinal bone growth. *J Mol Endocrinol.* 2014;53(1):T35-T44.
 28. Abate HK, Kidane SZ, Feyessa YM, Gebrehawariat EG. Mortality in children with severe acute malnutrition. *Clin*

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

Nutr ESPEN. 2019;33:98-104.

doi:10.1016/j.clnesp.2019.07.001

29. Ahmed SF, Farquharson C, McGrogan P, Russell RK. Pathophysiology and management of abnormal growth in children with chronic inflammatory bowel disease. *World Rev Nutr Diet.* 2013;106:142-148.
30. Critch J, Day AS, Otley A, King-Moore C, Teitelbaum JE, Shashidhar H; NASPGHAN IBD Committee. Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(4):573.
31. Canpolat N, Caliskan S, Sever L, et al. Malnutrition and its association with inflammation and vascular disease in children on maintenance dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(11):2149-2156.
32. Mastrangelo A, Paglialonga F, Edifonti A. Assessment of nutritional status in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(8):1349-1358.
33. Kane AV, Dinh DM, Ward HD. Childhood malnutrition and the intestinal microbiome. *Pediatr Res.* 2015;77(1-2):256-262.
34. Suryawan A, Jalaludin MY, Poh BK, et al. Malnutrition in early life and its neurodevelopmental and cognitive consequences: a scoping review. *Nutr Res Rev.* 2022;35(1):136-149. doi:10.1017/S0954422421000159

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

35. Silva C, Amaral TF, Silva D, Oliveira BMPM, Guerra A. Handgrip strength and nutrition status in hospitalized pediatric patients. *Nutr Clin Pract*. 2014;29:380-385.
36. Alvares-da-Silva RS, da Dilveria TR. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition*. 2005;20:113-117.
37. de Souza MA, de Jesus Alves de Baptista CR, Baranauskas Benedicto MMB, Pizzato TM, Mattiello-Sverzut AC. Normative data for hand grip strength in healthy children measured with a bulb dynamometer: a crosssectional study. *Physiotherapy*. 2014;100(4):313-318.
38. Bosa VL, de Mello EZ, Mocelin HT, Benedetti FJ, Fischer GB. Assessment of nutritional status in children and adolescents with postinfectious bronchiolitis obliterans. *J Pediatr*. 2008;84(4):323-330.
39. Geiger R, Strasak A, Treml B, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr*. 2007;150:395-399.
40. Rockwood K, Song X, MacKnight C, A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173(5):489-495.
41. Ness KK, Krull KR, Jones KE, et al. Physiologic frailty as a sign of accelerated aging among adult survivors of childhood cancer: a report from the St. Jude lifetime cohort study. *J Clin Oncol*. 2013;31:4496-4503.

PEDIATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

42. Paglialonga F, Lopopolo A, Scarfia RV, Correlates of exercise capacity in pediatric patients on chronic hemodialysis. *J Ren Nutr.* 2013;23:380-386.
43. Ziora K, Zior D, Oswiecimska J, et al. Spirometric parameters in malnourished girls with anorexia nervosa. *J Physiol Pharmacol.* 2008;59:801-807.
44. Radman M, Mack R, Barnoya J, et al. The effect of pre-operative nutritional status on post-operative outcomes in children undergoing surgery for congenital heart defects in San Francisco (UCSF) and Guatemala City (UNICAR). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(1):442-450.
45. Werner D, Zimmer KP, Eckert GP, Laffolie J. Malnutrition in Paediatrics: Stationary Screening & Follow-up. *Malnutrition in der Pädiatrie: Stationäres Screening & Follow-up. Klin Padiatr.* 2020;232(1):20-28. doi:10.1055/a-1003-6933
46. Van Mook WN, Hulsewe-Evers RP. Critical illness polyneuropathy. *Curr Opin Crit Care.* 2002;8(4):302-310.
47. Raiten DJ, Sakr Ashour FA, Ross AC, et al. Inflammation and nutrition science for programs/policies and interpretation of research evidence (INSPIRE). *J Nutr.* 2015;145(5):1039S-1108S.
48. Tuluçe ME, Barutcu A, Yavuz S, Agin M, Cetiner S, Tungor G. Evaluation of pancreatic functions in cases of primary and secondary malnutrition. *Minerva PEDIATR*

PEDIATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

(Torino). 2022;74(3):308-312. doi:10.23736/S2724-5276.20.06028-4

49. Bresnahan KA, Tanumihardjo SA. Undernutrition, the acute phase response to infection and its effects on micronutrient status indicators. *Adv Nutr.* 2014;5:702-711.
50. Sudfeld CR, McCoy DC, Danaei G, et al. Linear growth and child development in low- and middle-income countries: a meta-analysis [published online April 6, 2015]. *Pediatrics*
51. Dykman RA, Casey PH, Ackerman PT, McPherson WB. Behavioral and cognitive status in school-aged children with a history of failure to thrive during early childhood. *Clin Pediatr.* 2001;40(2):63-70.
52. Teixeira CG, Duarte Mdo C, Prado CM, de Albuquerque EC, Andrade LB. Impact of chronic kidney disease on quality of life, lung function, and functional capacity. *J Pediatr (Rio J).* 2014;90(6):580-586.
53. Zhang L, Prietsch SOM, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth (review). *Evid Based Child Health.* 2014;9:829-930.
54. Bakker B, Oostdijk W, Geskus RB, Stokvis-Brantsma WH, Vossen JM, Wit JM. Patterns of growth and body proportions after total-body irradiation and hematopoietic stem cell transplantation during childhood. *Pediatr Res.* 2006;59:259-264.

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

55. KDOQI Work Group. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(3)(suppl 2):S11-S104.
56. McDonald CM. Validation of a nutrition risk screening tool for children and adolescents with cystic fibrosis ages 2-20 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46:438-446.
57. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Nutr Diet.* 2008;108:832-839.
58. Miller CA, Golden NH. An introduction to eating disorders: clinical presentation, epidemiology, and prognosis. *Nutr Clin Pract.* 2010;25:110-115.
59. Reiter CS, Graves L. Nutrition therapy for eating disorders. *Nutr Clin Pract.* 2010;25:122-136.

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

B. ÇÖLYAK HASTALIĞI

İbrahim GÜLLÜK

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

1. Giriş

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak yatkın bireylerde gluten alımıyla tetiklenen spesifik bir serolojik ve histolojik profil ile karakterize edilen otoimmün bir durumdur. Gluten, buğday, çavdar, arpa, kılçıksız buğday ve kamut dahil olmak üzere çeşitli tahıllarda bulunan, alkolde çözünebilir proteinlerin genel terimidir. Son yıllarda, bu durumun tanısında, patogeneğinde ve doğal seyrinde önemli değişiklikler olmuştur. ÇH, geriatric hastalarda bile tanımlanan tanılarının sayısındaki istikrarlı artışa bağlı olarak gerçek bir 'metamorfoz' geçirmektedir. Bu, temel olarak ÇH için risk gruplarının tanımlanmasına ve dünya çapında tanılarda önemli bir artışa yol açan hassas ve spesifik tarama testlerinin daha fazla kullanılabilirliğine atfedilmiştir (1).

Çeşitli teoriler, çok yüksek miktarlarda gluten tüketimi (günde 20 g'a kadar) dahil olmak üzere, Akdeniz diyetinin 'yanlış' veya 'aşırı' versiyonlarının küreselleşmesi ve her yerde yaygınlaşmasının, gluten hastalığının yaygınlığının ve görülme sıklığının artmasına yol açtığını öne sürmektedir. Ayrıca glutenin kalitesi de katkıda bulunan bir rol oynayabilir. Aslında, beslenme nedenlerinden ziyade teknolojik nedenlerden dolayı yeni tahıl çeşitlerinin üretilmesi, son yıllarda ÇH tanısı sayısında gözlenen artışı etkilemiş olabilir. Ancak bu hipotezler doğrulanmamıştır ve ÇH tanılarındaki riskin gerçek nedeni bilinmemektedir. Ayrıca, Batı yarımkürede diğer otoimmün hastalıklar için benzer 'salgınların' rapor edildiğine dair epidemiyolojik gözlem, gluten

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

dışındaki çevresel faktörlerin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir (2).

Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın bireylerde diyet glutenine maruz kalma ile başlatılan ve doku transglutaminaz 2 (anti-tTG2), endomisyum ve deamide gliadin peptidine karşı spesifik otoantikorlarla karakterize, kronik, ince bağırsakta immün aracılı bir enteropatidir. Nüfusun %40'a yakını çölyak hastalığının gelişimi için gerekli olan HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 genotipini taşısa da HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 taşıyıcılarının yalnızca %2 ila %3'ü daha sonra çölyak hastalığı geliştirir. Bir zamanlar neredeyse yalnızca küçük beyaz çocukları etkileyen nispeten nadir bir gastrointestinal rahatsızlık olarak kabul edilen Çölyak hastalığı, her yaşta gelişebilir ve hemen hemen her ırkı etkileyebilir (3).

Hastalığın epidemiyolojisi, klinik görünümü, patofizyolojisi ve tedavisi ilk tanımlanmasından bu yana değişmiştir. Çölyak hastalığının, genetik olarak yatkın bireylerde buğday, arpa ve çavdarda bulunan glutenin tüketilmesiyle tetiklenen bir otoimmün hastalık olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır. Çölyak hastalığının genel popülasyondaki prevalansı bölgesel farklılıklarla birlikte %1'dir. Çölyak hastalığı herhangi bir insan organını veya dokusunu etkileyebilir. Çölyak dışı gluten duyarlılığı, gluten içeren tahılların tüketilmesiyle ilişkili bağırsak belirtileri veya semptomları, ekstra intestinal belirti veya semptomları veya her ikisini birden gösteren ve bunlar hastanın diyetinden çıkarıldığında iyileşme gösteren bireyleri tanımlamak

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

için kullanılan bir terimdir. Doğrulanmış biyo-belirteçlerin bulunmaması nedeniyle çölyak dışı gluten duyarlılığının sıklığı bilinmemektedir, ancak çölyak hastalığından daha yaygın olduğu düşünülmektedir (4). Üçüncü glutenle ilişkili bozukluk olan buğday alerjisi, buğday proteinlerine karşı tip 2 yardımcı T hücresi immünolojik reaksiyonu olarak tanımlanır ve olarak buğday alımından hemen sonra ağızda, boğazda şişme veya kaşıntı gibi anafilaksi belirtileriyle ortaya çıkar. Buğday alerjisi çocuklarda daha yaygındır; çocuklarda %2 ile %9 arasında, yetişkinlerde ise %0.5 ile %3 arasında rapor edilen yaygınlık bildirilmektedir (5).

2. Epidemiyoloji

ÇH en yaygın otoimmün hastalıklardan biridir ve ÇH'ye yatkınlık oluşturan genlerin düşük sıklığı ile düşük gluten tüketimi (Sahra Afrika ve Japonya) arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir (6). Çalışmalar, çoğu ÇH vakasının, heterojen semptomlar ve/veya zayıf hastalık farkındalığı nedeniyle serolojik taramanın yokluğunda tespit edilemediğini göstermiştir. ÇH prevalansı birinci derece ÇH akrabalarında (%10 – 15) ve diğer risk altındaki gruplarda, özellikle Down sendromlu, tip 1 diyabetli veya IgA eksikliği olan hastalarda daha yüksektir (7).

3. Patofizyoloji

ÇH, temel genetik elemanlarının (insan lökosit antijeni (HLA)-DQ2 ve HLA-DQ8), ilgili oto-antijenin (doku transglutaminaz (tTG)) ve çevresel tetikleyicinin (gluten) iyi

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

durumda olduğu benzersiz bir otoimmün hastalıktır. ÇH araştırmalarındaki en büyük dezavantaj, glütenle ilişkili bir hastalık geliştirebilen İrlanda setter köpeği hariç, güvenilir ve tekrarlanabilir bir hayvan modelinin bulunmamasıdır. Bununla birlikte, insan bağırsağı biyolojisi ve immünolojisiyle ilgili yeni teknolojiler, büyük araştırma atılımları için benzeri görülmemiş fırsatlar yaratmıştır. Buna bağlı olarak diğer birçok otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, genetik olarak risk altındaki kişilerde hastalığın başlangıcını belirleyen tek temel unsurun gluten olduğu yönündeki önceki paradigmayı sorgulayan bir ÇH salgınına tanık olunmuştur. Geliřtirilmiř hijyen ve çeşitli mikroorganizmalara maruz kalmama, son 40 yılda sanayileşmiş ölkelerde otoimmün bozuklukların hızla artmasıyla ilişkilendirilmiştir (7). Hijyen hipotezi, birçok otoimmün hastalığın görölme sıklığının artmasının, kısmen patojenlere maruz kalmamızı azaltan yaşam tarzı ve çevresel değişikliklerin sonucu olabileceğini öne sürüyor. Bağırsak mikrobiyolojik ekosisteminin tolerans ve otoimmüniteye yol ačan bağışıklık tepkisi arasındaki dengeyi belirlemedeki rolündeki atılımlarla birlikte, bu hipotez inceleme altındadır. Otoimmün hastalıkların mikroorganizmalara çok fazla veya çok az maruz kalmaktan kaynaklanıp kaynaklanmadığına bakılmaksızın, edinsel bağışıklık ve T yardımcı 1 ve 2 hücre yanıtları arasındaki dengesizliğin, otoimmün sürecin patogenezinde anahtar unsurlar olduğu genel olarak kabul edilir (8).

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

Genetik yatkınlık ve glütene maruz kalmanın yanı sıra, bağırsak bariyer fonksiyonunun kaybı, glüten tarafından tetiklenen proinflamatuvar doğuştan gelen bağışıklık tepkisi, uygunsuz adaptif bağışıklık tepkisi ve dengesiz bağırsak mikrobiyomunun tümü, ÇH otoimmünite tarifinin anahtar 'bileşenleri' gibi görünmektedir (9).

4. Genetik Faktörler

Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi ÇH'nin de ailesel tekrarlama oranının yüksek olması (~%10-15) ve hastalığın monozigotik ikizler arasındaki yüksek uyumu (%75-80) ile kanıtlandığı gibi güçlü bir kalıtsal bileşeni vardır (9). Diğer otoimmün hastalıklarda da ortak olan, ilgili HLA sınıf II heterodimerlerinin, özellikle DQ2 ve DQ8'in CD'nin kalıtımındaki rolü. HLA-DQ2 homozigotu, birinci derece aile üyelerinden birinin hastalıktan etkilendiği bebeklerde erken başlangıçlı ÇH gelişmesi açısından çok daha yüksek bir risk (%25-30) sağlar (10). HLADQ2'den bu yana/HLA-DQ8 genel popülasyonda sık görülür (%25-35) ve bu HLA uyumlu bireylerin yalnızca %3'ünde ÇH gelişecektir (11), genom çapında ilişkilendirme çalışmalarının daha fazlasını tespit etmesi şaşırtıcı değildir. ÇH ile ilişkili 100'den fazla HLA ile ilişkili olmayan gen. Bu ek genlerin ÇH için genetik risk vermedeki önemi oldukça sınırlıdır, ancak bunlar hastalık patogenezinde potansiyel olarak yer alan anahtar yolların keşfedilmesine yol açabilir (10, 11).

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

ÇH'nin çevresel tetikleyicisi olarak glüten 10.000 yıl önce göçebe yaşam tarzından tarımsal yerleşimlere geçiş sırasında tanıtılan glüten içeren tahıllar, insan beslenmesine son zamanlarda eklenen bir öğedir. Ayrıca gluten, kronik olarak önemli miktarlarda tüketilen, sindirime dirençli az sayıdaki proteinden biridir ve birçok sindirilmeyen immünojenik peptitten oluşur. Bu iki özellik, enterik bir enfeksiyon sırasında olabileceği gibi, bağışıklık sistemi etkinleştirildiğinde bu gıda antijenine karşı toleransın kırılmasına yardımcı olabilir. Glutenin temel bileşenleri olan gliadinler, prolinler ve glutaminler açısından olağandışı derecede zengin olan karmaşık proteinlerdir ve bağırsak enzimleri tarafından tamamen sindirilemezler. Bu kısmi sindirimin son ürünü, potansiyel olarak zararlı mikroorganizmalara maruz kalmanın tetiklediği tepkilere çok benzeyen konak tepkilerini (artan bağırsak geçirgenliği ve doğuştan ve adaptif bağışıklık tepkisi) tetikleyebilen bir peptid karışımıdır (12).

4.1. Lümenden Lamina Propriaya Gluten Akışı

Yapılan çalışmalar, gliadinin bağırsak epitel hücrelerinin hücreler arası sıkı bağlantı geçirgenliğinde ani ve geçici bir artışa neden olabileceğini göstermiştir (13). Bu etki, sıkı bağlantıların ayrılmasına neden olarak paraselüler geçirgenliği artıran bir molekül ailesi olan zonulin salınımıyla ilişkilendirilmiştir. Gliadin, hastalık durumuna bakılmaksızın zonulin bağımlı artan bağırsak paraselüler geçirgenliğini artırır. Benzer şekilde, C57BL/6 farelerinin duodenal dokularında test edildiğinde gliadin, miyeloid

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

farklılaşma birincil tepkisine bağımlı bağırsak mukozası geçirgenliğinde artışa neden olmuştur. Ayrıca, kemokin reseptörü 3'e bağlanarak bağırsak bariyer fonksiyonunu modüle edebilen ve ardından epitelyal sıkı bağlantı kompleksinin parçalanmasına neden olan zonulin salınımıyla modüle edebilen iki alfa-gliadin motifi de tanımladık (14).

Lamina propriada glüten trafiğine yönelik paraselüler yolun katılımı, bazı sıkı bağlantı genlerinin ÇH ile ilişkisini tanımlayan genetik çalışmalarla da desteklenmiştir (13). Gluten toleransı kırıldığında glutenin transselüler yol yoluyla bağırsak bariyerini geçebileceğine dair sağlam kanıtlar vardır (15). Normalde enterositlerin bazolateral tarafında eksprese edilen transferrin reseptörü CD71, hastalığın akut fazı sırasında CD hastalarında bağırsak epitelinin luminal tarafında aşırı eksprese edilir ve bu da salgılayıcı proteinlerle kompleks oluşturan gliadin peptidlerinin apikalden bazale retrotranssitozuna yol açar. IgA salgılayıcı IgA-gliadin komplekslerinin bu retrotranssitozu, gliadin parçalarını lizozomal degradasyondan korur ve zararlı gliadin peptitlerinin bağırsak lamina propriasına girişini teşvik eder, böylece bu peptitlerin paraselüler geçişiyle başlatılan bağırsak inflamasyonunu sürdürür. Dirençleri nedeniyle gluten immünojenik peptitler (GIP) kusurlu epitelyal astarı geçebilir, kan akışına ulaşabilir (böylece inflamatuvar süreci uzatabilir) ve sonunda idrarla atılabilir (16).

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

4.2. İnnat Gelen İmmün Yanıt

Doğuştan bağışıklık, ÇH'nin başlatılmasında kritik bir rol oynar ve interlökin (IL)-15 ve interferon- α gibi sitokinler, dendritik hücreleri ve intraepitelyal lenfosit fonksiyonunu polarize ederek doğuştan gelen bağışıklık tepkisini başlatabilir. Son sonuçlar, spesifik gliadin peptidlerinin, epitelyal büyüme faktörünü ve enterositlerin IL-15'e bağımlı çoğalmasını, yapısal modifikasyonları, veziküler trafik değişikliklerini, sinyalleşmeyi ve çoğalmayı ve stres/doğuştan gelen bağışıklık aktivasyonunu indükleyebileceğini göstermektedir (17). Alfa-amilaz/tripsin inhibitörleri (buğdayda haşere direnci sağlayan moleküller) aynı zamanda Toll benzeri reseptör 4-MD2-CD14 kompleksini devreye sokarak olgunlaşma belirteçlerinin yukarı regülasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin salınması ile ÇH'nin doğuştan gelen bağışıklık tepkisinde önemli bir rol oynar. Bu mukozal olaylar, gliadin aracılı zonulin salınımına ikincil olarak epitel bariyer fonksiyonunun fonksiyonel ihlaliyle birlikte, lamina propriadaki toksik peptitlerin müteakip erişimi ve gliadin ile indüklenen nötrofilaktive edici ve kemoatraktan kemokin IL-'nin yüksek seviyelerinin üretimi ile birlikte gelir ve sitokin fırtınasının ÇH enteropatisini başlatmasına neden olur (18).

4.3. Adaptif bağışıklık tepkisi

Seçilmiş gluten peptidleri ile majör doku uyumluluk kompleksi sınıf II HLA-DQ2/8-antijenle sınırlı T hücreleri

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

arasındaki oldukça spesifik etkileşimin hatalı adaptif immün tepkisi sonucu, ÇH patogenezinde çok önemli bir rol oynar. Gluten peptitlerinin transglutaminaz 2 (TG2) tarafından translasyon sonrası deamidasyonuna bağlı olarak, bu etkileşim, CD4+ T hücresi adaptif immün tepkisini destekleyen IL-15 yukarı regülasyonu yoluyla doğuştan gelen immün sistemin ilk damgalanmasından etkilenir (19). Dendritik hücrelerin yanı sıra makrofajlar, B hücreleri ve hatta HLA sınıf II eksprese eden enterositler tarafından gerçekleştirilen CD4+ T hücrelerine glutenin sunulması, bunların lamina propriada yeniden dolaşımına neden olabilir. Lamina propriadaki CD4+ T hücrelerinin glütenle teması, stromal hücreler tarafından proinflamatuvar sitokinler, metaloproteazlar ve keratinosit büyüme faktörünün üretilmesiyle aktivasyonlarını ve proliferasyonunu indükler; bu da intraepitelyal kaynaklı bağırsak epitel hücre ölümüne sekonder kriptal hiperplazi ve villöz küntleşmeyi indükler (20).

Ek olarak, aktif ÇH'deki enterositler üzerinde membrana bağlı IL-15'in aşırı ekspresyonu vardır ve CD3+ IEL'ler tarafından doğal öldürücü (NK) reseptörler CD94 ve NKG2D'nin aşırı ekspresyonuna neden olur. CD kript hiperplazisinin, yukarıda açıklanan mukozal otoimmün hakaret nedeniyle sürekli doku hasarı ile kök hücrelerin bunu telafi edememesi arasındaki dengesizliğin sonucu olduğu varsayılmıştır. Aktif CD'deki hiperplastik kriptlerin kanıta dayalı açıklaması, çölyak hiperplastik kriptinin, olgunlaşmamış progenitör hücre bölmesinin genişlemesi

PEDIATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

ve Hedgehog sinyalleme kaskadının aşağı regülasyonu ile karakterize edildiğini göstermektedir (20).

4.4. Bağırsak mikrobiyomunun Çölyak Hastalığı patogenezindeki rolü

Batı ülkelerinde ÇH'nin genel yaygınlığında bir artış iyi bir şekilde belgelenmiştir, ancak bu 'salgının' nedenleri hala belirsizliğini korumaktadır. Epidemiyolojik, klinik ve hayvan çalışmalarının birleşimi, yaşamın erken dönemlerinde çok sayıda ortak, patojenik olmayan mikroorganizmaya geniş çapta maruz kalmanın ÇH'ye karşı koruma ile ilişkili olduğunu ve doğum öncesi, peri- ve doğum sonrası çevresel faktörlerin güçlü bir şekilde etkileyebileceğini göstermektedir. Bu nedenle, hijyen hipotezi kavramı yanıltıcı olabilirken, 'çevreye bağlı disbiyoz hipotezi' sağlık ve hastalık arasındaki dengeyi belirleyen konakçı ve çevresel baskı arasındaki etkileşimi daha yakından yansıtacaktır. Çeşitli çalışmalar ÇH ile mikrobiyom bileşimindeki değişiklik arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, bu ilişkiyel çalışmalar mutlaka mikrobiyota bileşimi ile ÇH patogenezi arasında bir nedensellik olduğunu ima etmemektedir (21).

Bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu etkilediği bilinen birçok çevresel faktörün de ÇH gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda kontrol grubu bebekleriyle karşılaştırıldığında, ailesinde ÇH riski taşıyan yenidoğanlarda

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

Bacteroidetes temsilinin azaldığı ve Firmicutes bolluğunun daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışma aynı zamanda otoimmünite geliştiren bebeklerin dışkılarında laktat sinyallerinde azalma olduğunu ve pozitif antikorların ilk tespitinden önce mikrobiyomlarında Lactobacillus türlerinin temsilinin azalmasıyla çakiştığını gösterdi (22).

5. Çölyak Hastalığının Klinik Bulguları

Kadın-erkek oranı 2:1 ile 3:1 arasındadır. Ancak serolojik taramaya dayanarak gerçek kadın-erkek oranı 1.5:1'dir. Hastalık, erken çocukluktan yaşlılığa kadar her yaşta ortaya çıkabilir ve iki başlangıç noktası vardır; biri yaşamın ilk 2 yılında glutenle beslenmenin kesilmesinden kısa bir süre sonra, diğeri ise yaşamın ikinci veya üçüncü on yılında. Semptomlar hastadan hastaya önemli ölçüde değişebildiğinden ÇH tanısı zorlayıcı olabilir (2).

2011 yılında ÇH'nin Oslo sınıflandırması şu klinik tabloları tanımlamıştır: klasik, klasik olmayan, subklinik, potansiyel ve dirençli (23). Bu iki terim, ayrı ayrı (bağırsak ve ekstraintestinal) veya kombinasyon halinde ortaya çıkabilen ÇH'nin ana klinik fenotiplerini daha iyi temsil eder. ÇH'nin bağırsak formu, pediatrik popülasyonda ve 3 yaşından küçük çocuklarda daha yaygın olarak tespit edilir ve ishal, iştah kaybı, karın şişliği ve gelişme geriliği ile karakterizedir. Daha büyük çocuklar ve yetişkinler ishal, şişkinlik, kabızlık, karın ağrısı veya kilo kaybından şikâyet edebilirler. Bununla birlikte yetişkinlerde kronik ishal, kilo kaybı ve belirgin

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

halsizlikle birlikte malabsorbsiyon sendromu oldukça nadirdir. Nadir tespit edilmesine rağmen bu fenotip, kaşeksi, sarkopeni, önemli hipoalbüminemi ve elektrolit anormallikleri nedeniyle hastaneye kaldırılmaya neden olabilir. Tersine, kabızlık veya dönüşümlü bağırsak ve/veya bulantı ve bazen kusma gibi dispepsi benzeri semptomlarla birlikte irritabl bağırsak sendromu (IBS) benzeri bir sunum daha sık görülür (2).

Ekstraintestinal semptomlar hem çocuklarda hem de yetişkinlerde yaygındır. Bunlar arasında vakaların %40'ına kadar tespit edilebilen demir eksikliği mikrositik anemisi (demir malabsorbsiyonu veya kronik inflamasyon nedeniyle) veya daha nadir olarak folik asit ve/veya B12 vitamini eksikliğine bağlı makrositik anemi (Avrupa'da daha sık) yer alır. ABD'dekinden daha). Osteopeni veya osteoporoz (tanı sırasında hastaların yaklaşık %70'ini etkileyen) dahil olmak üzere kemik mineral yoğunluğundaki değişiklikler, kalsiyum ve D3 vitamini emiliminin değişmesiyle ilişkilidir (24). Çocuklarda büyüme geriliği ve kısa boy, altta yatan bir ÇH şüphesini arttırabilir. Diğer belirtiler arasında diş minesini kusurları, aftöz stomatit (tanı konmamış ÇH hastalarının yaklaşık %20'sinde tanımlanmış) ve hipertransaminazemi (tedavi edilmeyen hastaların %40-50'si) yer alır; bunlar gıda ve bakteriyel antijenin karaciğere ulaşmasıyla ilişkilendirilebilir ve bağırsak geçirgenliğinin artmasına neden olur (25). ÇH hastalarında baş ağrısı, parestezi, nöroinflamasyon, anksiyete ve depresyon gibi çok çeşitli nörolojik semptomlar tespit

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

edilebilir. Klinik tablo ayrıca geç menarş, amenore, tekrarlayan düşüklükler, erken doğum, erken menopoz ve spermatozoa sayısı ve hareketliliğindeki değişikliklerle karakterize edilen üreme fonksiyonundaki değişiklikleri de içerebilir (23).

Özellikle, hastalar sıkı bir glutensiz diyetle (GFD) başladığında bu belirtiler tersine çevrilebilir, ancak ÇH hastalarının bir alt grubunda yorgunluk ve bazı nörolojik belirtilerin yanı sıra fonksiyonel gastrointestinal (GI) semptomlar uzun bir süre devam edebilir (2, 24). Subklinik form, klinik tanımlama eşliğinin altında semptomları/belirtileri olan hastaları içerir ve sıklıkla ancak glutensiz diyetin neden olduğu faydalı etkilerin değerlendirilmesinden sonra tanımlanabilir. Subklinik vakaların tipik bir örneği, CD hastalarının akrabaları olması nedeniyle antikor taramasına tabi tutulan hastalar veya genel popülasyonda bir tarama stratejisinin sonucu olarak tanımlanan vakalardır (2). ÇH, dermatitis herpetiformis (tek bir belirti olarak ÇH için test yapılmasını gerektirmelidir), tip 1 diyabet, Hashimoto tiroiditi, seçici IgA eksikliği, alopesi Areata, Addison hastalığı, bağ dokusu hastalıkları dahil olmak üzere farklı otoimmün ve idiyopatik hastalıklarla ilişkili olabilir (25). Bu eşlik eden hastalıklarla ilişkili ÇH tanısının önemi iki yönlüdür çünkü glutensiz diyet semptomları çözebilir, komplikasyonları önleyebilir ve ÇH ile ilişkili hastalıkların bazılarını iyileştirebilir (2, 24).

ÇH'nin potansiyel formu, normal bağırsak mukozası ve IEL'lerde artış gibi minimal inflamasyon belirtileri ile birlikte

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

pozitif serolojik ve genetik belirteçler ile karakterize edilir. Potansiyel forma sahip hastalar, klasik ve klasik olmayan semptomlarla ortaya çıkabilir veya tamamen asemptomatik olabilir. Bilimsel topluluk, potansiyel ÇH hastalarına glutensiz diyetin reçete edilip edilmeyeceği konusunda evrensel olarak fikir birliğine varmamıştır.

5.1. Refrakter Çölyak Hastalığı

En az 12 ay sıkı bir glutensiz diyetten sonra inatçı semptomlar ve bağırsak villuslarının atrofisi ile karakterizedir. Refrakter Çölyak Hastalığı, ülseratif jejunointestinal, kollajenöz spru ve bağırsak lenfoması gibi komplikasyonlara yol açabilir. Son yıllarda, klinik uygulamada diğer ÇH formları (Oslo Sınıflandırmasına dahil edilmeyen), yani seronegatif ve GFD'ye yanıt vermeyen ÇH tanımlanmıştır. Seronegatif form, şiddetli malabsorbsiyon ve bağırsak mukozasının atrofisinin klinik belirtileri ile karakterizedir. Bu form, bağırsak villusunun atrofisine neden olan diğer hastalıklarla ayırıcı tanıya dahil edilmelidir. Yanıt vermeyen ÇH terimi, 12 aydan uzun süren bir glutensiz diyetle rağmen devam eden GI semptomlarını belirtir; ancak aktif ÇH ile semptomların kalıcılığında sorumlu olabilecek ilişkili durumlar arasında ayırım yapmaz ve alternatif terminoloji aşağıda tartışılmıştır (26).

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

6. Tanı

ÇH tanısı için altın standart, duodenal biyopsi ile tespit edilen mukozal değişikliklerin kombinasyonu ve serolojik testlerin pozitifliği (anti-tTG antikorları, anti-endomisyum antikorları (EmA) ve deamide gliadin peptidi (DGP) antikorları) ile temsil edilir. Serolojide kaydedilen ilerlemeye rağmen, şu anda mevcut olan hiçbir antikor testi %100'lük bir duyarlılık ve özgüllük sağlamamaktadır, bu nedenle doğru tanının konulması için bağırsak biyopsisinin anahtar bir yardımcı olarak kullanılmasını gerektirmektedir (27).

Anti-tTG antikor titreleri yüksek (kesinti noktasının 10 katından fazla), saptanabilir EmA, HLA-DQ2/HLA-DQ8 pozitifliği ve ÇH'yi düşündüren belirti/semptomları olan pediatrik hastalar, Avrupa Derneği'nin son kılavuzlarında önerildiği gibi duodenal biyopsiyi atlayabilir. Çok merkezli büyük bir Avrupa çalışması, çocuklarda ÇH'nin tanımlanmasında Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme (ESPGHAN) kriterlerinin tanısal doğruluğunu göstermesine rağmen (28), bu kriterlerin dünya çapında takip edilmediğine dikkat edilmelidir. Aslında ABD gibi bazı ülkelerde anti-tTG testlerinin tekrarlanabilirliğinin zayıf olması nedeniyle ESPGHAN kriterleri önerilmemektedir (29). Çölyak hastalığından şüphelenilen çocuklarda biyopsinin hem avantajları hem de dezavantajları mevcuttur; ancak çoğu pediatrik vakada, özellikle düşük ila orta anti-tTG2 titreleri olanlarda, çölyak hastalığı tanısını doğrulamak

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

için histopatolojik değerlendirme gerekir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Fuchs ve arkadaşları (30), anti-tTG (eşik değerinin 10 katından fazla), EmA ve HLA-DQ2/HLA-DQ8 pozitifliği (üçlü kriter) kombinasyonunun, tespit etmede ön test olasılıkları aralığında iyi bir doğruluğa sahip olduğunu gösterdi. CD'li yetişkin hastalar. Bununla birlikte duodenal biyopsi, ÇH şüphesi olan erişkin hastaların tanısında halen temel bir dayanağı temsil etmektedir (28 – 30).

Mevcut bakım standardı “beşte dördü kuralına” dayanmaktadır. Bu, aşağıdaki beş kriterden dördünün ÇH tanısı koymak için yeterli olduğunu göstermektedir (31):

- (1) *Tipik belirti ve semptomlar (ishal ve malabsorbsiyon);*
- (2) *Antikor pozitifliği;*
- (3) *HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 pozitifliği;*
- (4) *Bağırsak hasarı (yani villöz atrofi ve küçük lezyonlar);*
- (5) *Glütensiz Diyete klinik yanıt.*

Ek olarak, bu kural doktorların ÇH'nin çeşitli alt tiplerini, yani seronegatif ÇH (nokta 2'nin yokluğu), potansiyel ÇH (nokta 4'ün yokluğu), klasik olmayan ÇH (nokta 1'in yokluğu) ve yanıt vermeyen ÇH'yi tanımlamasına yardımcı olur (5. maddenin yokluğu) (31).

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

6.1. Hematoloji ve kan biyokimya testleri

Rutin kan testleri ÇH şüphesine yol açabilir. Düşük serum hemoglobin, albümin, kalsiyum, potasyum, magnezyum ve fosfor seviyeleri, klasik olmayan fenotipten ziyade klasik fenotipli ÇH'de daha sık tespit edilir. Çoğu hastada düşük ferritin değerlerine sahip demir eksikliği mikrositer anemisi gelişir. Normositik, makrositik veya dimorfik anemi, özellikle otoimmün atrofik gastrit ile ilişkili vakalarda, folat ve/veya vitamin B12'nin eş zamanlı malabsorbsiyonuna bağlı olarak kırmızı kan hücrelerinin boyutunda artan değişkenlik ile birlikte CD hastalarında daha az yaygındır. ÇH ve osteopeni/osteoporoz hastalarında yüksek kemiğe özgü alkale fosfataz seviyeleri ve önemli bir D3 vitamini eksikliği bulunabilir. Transaminazların kriptojenik bir artışı, diğer ilgili semptomların yokluğunda bile ÇH'nin ortaya çıkışının habercisi olabilir. Özellikle, transaminazlar glütensiz diyetten sonraki 6-12 ay içinde normale döner. Yetişkin ÇH hastalarının makul bir yüzdesinde, kan yayması kırmızı kan hücrelerinin zarındaki ve sitoplazmasındaki değişiklikleri (Howell-Jolly cisimcikleri) tespit edebilirken çukurlu kırmızı hücreler Nomarski faz kontrast mikroskobu ile tanımlanabilir; bu kırmızı kan hücresi anormalliklerinin her ikisi de altta yatan bir hiposplenizmi düşündürmektedir (32).

Hiposplenizmin başka bir belirtisi, ultrasonla ortaya çıkan küçük (en ağır vakalarda tespit edilemeyen) bir dalakla birlikte belirgin bir trombositozun saptanmasıdır. Makroskobik olarak

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

belirgin veya hatta fonksiyonel (görüntülemeye önemli bir değişiklik yok) hiposplenizm, kapsüllenmiş bakterilere (Pnömonokok, Meningokok) bağlı bulaşıcı hastalıkların gelişimi için predispozan bir faktördür ve otoimmün hastalıklar ve dirençli CD, ülseratif jejunoleit ve lenfoma gibi komplikasyonlarla ilişkilidir (33).

6.2. Seroloji

Son 20 yılda serolojik testlerin rutin kullanımı ÇH tanılarında önemli bir artışa yol açmıştır. ÇH ile ilişkili antikorlar, ÇH şüphesi olan kişileri tanımlayabilir ve bu histolojik değerlendirme ile de doğrulanır. 1980'lerin başında anti-gliadin antikorları ÇH riski taşıyan hastaları taramak için kullanılan ilk serolojik belirteçti. Bununla birlikte, düşük özgüllükleri nedeniyle bu serolojik test, çölyak dışı gluten/buğday duyarlılığına sahip bir vaka alt kümesinin tanımlanmasını mümkün kılmaktadır. Şu anda ÇH'nin serolojik tanısı, EmA, antitTG ve DGP dahil olmak üzere oldukça öngörücü ve yaygın olarak doğrulanmış testlere dayanmaktadır. ÇH ile ilişkili antikorlar IgA ve IgG sınıflarına aittir, ancak yalnızca IgA sınıfındakiler ÇH için oldukça duyarlı ve spesifik olarak kabul edilebilir. IgG belirteçlerinin kullanımı (DGP hariç), yanlış pozitiflik yüzdesinin yüksek olması nedeniyle sıklıkla yanıltıcıdır ve bunların kullanımı IgA eksikliği olan hastalarla sınırlı olmalıdır (34). EmA, üçüncü düzey laboratuvarlarda uzman operatörler tarafından test edildiğinde mutlak bir özgüllük sunduğundan, en yüksek teşhis doğruluğuna

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

sahip antikor testidir. Anti-tTG IgA'nın duyarlılığı EmA IgA'nınkinden daha yüksektir (%97'ye karşı %94), tTG IgA'nın özgüllüğü ise kesinlikle EmA'nınkinden düşüktür (sırasıyla %91 ve %99) AntitTG için yanlış pozitifler normalde düşük bir antikor titresi gösterir (kesme değerinin iki katından az). Tip 1 diyabetli hastalarda başlangıçta duodenal mukozal hasarla ilişkili olmayan geçici bir anti-tTG IgA pozitifliği ve ardından antikorların tanımlanmasından sonraki 6 ay içinde antikorların ortadan kaybolduğu rapor edilmiştir (35).

Doğal peptitlerle karşılaştırıldığında gliadinin tTG ile deamidasyonu, modifiye gliadin peptitlerini daha immünojenik hale getirir. İlk çalışmalar ÇH için duyarlılığın ve özgüllüğün arttığını bildirmiştir, ancak diğer veriler tanısız doğrulukta bir azalma olduğunu göstermiştir (34). IgG DGP özellikle erken çocukluk döneminde (yaş < 2 yaş) ÇH'nin tanımlanmasında faydalıdır. IgA DGP'nin ÇH tanısı koymada çok az yararlı olduğu gösterilmiştir ve bu nedenle tanı için önerilmemektedir. Yetişkin CD'sinde seroloji, total IgA ile birlikte anti-tTG IgA'nın test edilmesini içermelidir. Anti-tTG IgA'nın yüksek titrede pozitif olması ve normal total IgA düzeyine sahip olması durumunda, EmA değerlendirilmeden duodenal biyopsi yapılabilir. Düşük titreli anti-tTG IgA durumunda EmA IgA testi gereklidir ve pozitifse ÇH tanısını doğrulamak için duodenal biyopsi önerilmelidir (36).

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

Çoğu ÇH hastasında glütensiz diyetle sıkı uyum, bağırsak villusunun yeniden büyümesiyle birlikte antikorların 12 ay içinde (antikor titresi çok yüksekse 18-24 ay) kaybolmasına veya önemli ölçüde azalmasına yol açar. IgA anti-tTG antikorları, ÇH hastalarını takip sırasında izlemek için en yaygın kullanılan testtir, ancak bunların kaybolması bağırsak villusunun yeniden büyümesini yansıtmaz. Choung ve arkadaşlarının son verileri (37), tTG-DGP kompleksinin epitoplarına karşı serum bağışıklık tepkisini tanımlamaya yönelik yeni bir tahlilin çok yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğunu ortaya koydular. Tanıya ek olarak, bu tür belirteçler takip amacıyla da faydalı olabilir, ancak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bir tTG-DGP kompleksi analizinin doğrulanmasını beklerken, mevcut seroloji, glütensiz diyetle verilen yanıt ve villusun yeniden büyümesini değerlendirmek için yeterli değildir (36, 37).

6.3. Duodenal Biyopsi

Duodenal biyopsinin morfolojik değerlendirmesi ÇH tanısını doğrulamak için hala kritik öneme sahiptir. Histoloji ÇH tanısı için 'altın standart' olmaya devam etmektedir. Ancak son yıllarda, çölyak hastalığının histolojik kriterleri, hafif villus atrofisinin ve minimal lezyonların (IEL'lerde izole bir artışla karakterize edilen) glutenle ilişkili bağırsak hasarının olası ifadesi olarak dahil edilmesiyle kökten değişmiştir. Güncel öneriler ikinci duodenal kısımdan dört biyopsi ve duodenum duodenumundan iki biyopsi alınması yönündedir. Doğru değerlendirme için temel

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

prensip, biyopsi örneklerinin selüloz asetat Millipore filtreleri kullanılarak yönlendirilmesidir. Bağırsak mukozasının ÇH ile ilişkili lezyonlarının farklı tipleri, şu anda ÇH tanısı için tüm referans merkezlerinde kullanılan, Oberhüber tarafından modifiye edilen Marsh sınıflandırmasına göre beş aşamaya ayrılabilir. Tip 1 ve tip 2 lezyonlar, IEL'lerde artış (kript hiperplazisi olan veya olmayan) ve normal villuslarla karakterize olup ÇH ile uyumlu ancak spesifik değildir. Pozitif anti-tTG ve EmA ile birlikte minimal bağırsak lezyonları potansiyel CD'yi gösterir. Çoğu durumda minimal lezyonlar, gıda alerjileri (örn. inek sütü proteinleri) gibi diğer nedenlere bağlanabilir (38, 39).

Crohn hastalığı, lenfositik kolit, Giardia gibi bakteriyel ve paraziter bağırsak enfeksiyonları, yaygın değişken immün yetmezlik, ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ve Helicobacter pylori enfeksiyonu. Son yıllarda, genetik ve serolojik belirteçler olmaksızın minimal lezyonlara dayanan hatalı ÇH tanısı sayısında endişe verici bir artış olmuştur. IEL sitometri modeli, lenfositik enteritte ÇH'yi tanımlamak için subepitelyal anti-TG2 IgA birikimlerinden daha doğrudur. Normal IEL sınırının 100 epitel hücresi üzerinde ≥ 25 lenfosit olduğu tespit edilmiştir. Çölyak hastalarının her zaman IEL sayımlarını ≥ 25 gösterdiği iyi bir şekilde belirlenmiş olsa bile, yakın zamanda yayınlanan bir makale, tedavi edilmemiş ÇH'de ortalama IEL sayısının $54 \pm 18/100$ enterosit olduğunu vurgulayarak ÇH tanısı için yüksek IEL

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

sayısının önemini vurguladı. CD olmayan hastalarda değer 13 ± 8 idi [130]. ÇH'nin tipik lezyonu, villus-kript oranında değişiklik (< 3:1 ila 1:1) ve IEL'de artışla birlikte villöz atrofi gösterir (40).

Marsh-Oberhüber sınıflamasında tip 3 olarak tanımlanan bu lezyon, atrofinin ciddiyetine bağlı olarak hafif (3a), kısmi (3b) ve subtotal atrofi (3c) olmak üzere üç aşamaya ayrılır (40). Son zamanlarda Marsh ve arkadaşları (41), Oberhüber'in lezyon III alt bölümüne karşı çıkararak, bağırsak atrofinin üç aşamaya bölünmesinin klinik olarak alakasız ve bazen yanıltıcı olabileceğini iddia etti. Bu teoriye uygun olarak hafif, kısmi ve subtotal villöz atrofide IEL sayısında anlamlı bir fark gözlenmedi. Histopatolojik derecelendirmeyi ve dolayısıyla patoloğlar ile klinisyenler arasındaki ilişkiyi basitleştirmek amacıyla Corazza ve Villanacci, beş ila üç aşamalı bir sınıflandırma önerdiler (42). Özellikle, ÇH'yi karakterize eden lezyonlar iki kategoriye ayrılmıştır - atrofik olmayan (derece A) ve atrofik (derece B) - ikincisi ayrıca villi-kript oranının 3'ten az olduğu B1 olarak alt kategorilere ayrılmıştır: 1 (tanımlanabilir villuslarla) ve villusların tamamen atrofik olduğu B2. IEL sayısındaki patolojik artışla karakterize edilen ve CD3 için immünohistokimyasal boyama ile daha iyi tanımlanan Grade A lezyonlar, Marsh-Oberhüber sınıflandırmasına göre tip 1 ve 2 lezyonları içerir; B1 derecesi lezyonlar 3a ve 3b lezyonlarını içerirken, B2 derecesi 3c'ye karşılık gelir. Daha distal hastalığı olan veya biyopsiye kontrendikasyonu olan bazı hastalarda videokapsül endoskopi önerilebilir (41).

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

7. Seronegatif Çölyak Hastalığı

Her ne kadar hastaların büyük çoğunluğunda ÇH için spesifik antikorlar tespit edilebilse de, az sayıda ÇH hastasının (%2-3 civarında) serolojik belirteçler açısından testi negatiftir. Bu vakalarda tanı, duodenal histolojide villöz atrofinin saptanması ile yakından bağlantılıdır. Negatif sonuç hastalığı kesin olarak dışladığından ve doktorları villöz atrofinin diğer nedenlerini aramaya sevk ettiğinden ÇH için genetik test yapılması temel bir adım olmaya devam etmektedir. Seronegatif bir ÇH, glutensiz diyetin başlangıcından 1 yıl sonra doğrulanabilir. Bu hem semptomlarda hem de histolojide iyileşmeyi göstermek için uygun bir zamandır (42).

ÇH'nin bu özel varyantının tanısız karmaşıklığı, paraziter enfeksiyonlar (*Giardia lamblia*), otoimmün enteropati, ince bağırsağın bakteriyel kontaminasyonu, ortak değişken immün yetmezlik, eozinofilik gastroenterit, ilaç kullanımı gibi villöz atrofiyi içeren diğer durumlarla ayırıcı tanıya bağlıdır. İndüklenen enteropati (anjiyotensin II reseptör antagonistleri, yani olmesartan ve diğer sartanlar, steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ve mikofenolat), bağırsak lenfoması, Crohn hastalığı, tropikal sprue, HIV enteropatisi ve Whipple hastalığı ÇH antikorları bulunmayan tüm villöz atrofilerin %28-45'i altta yatan seronegatif ÇH'den kaynaklanmaktadır. Seronegatif ÇH hastaları, ishal ve malabsorbsiyon ile karakterize edilen klasik bir klinik fenotip sergiler, açık bir kadın cinsiyet prevalansı gösterir ve antikor

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

pozitif ÇH hastalarıyla karşılaştırıldığında daha yüksek morbidite ve mortalite riskine sahiptir. Ayrıca klasik CD ile karşılaştırıldığında seronegatif hastaların otoimmün hastalıklarla daha fazla ilişkisi vardır ve dirençli hastalık geliştirme riski daha yüksektir. Bu artan morbidite, kısmen ortalama 50 yaş civarında olan bu durumun geç tanısına bağlı olabilir (43).

8. Çölyak Hastalığının Komplikasyonları

ÇH'nin geç teşhisinin (50 yaşından sonra) ve/veya katı bir glutensiz diyetin takip edilmemesinin, genel popülasyonla karşılaştırıldığında daha yüksek bir ölüm oranına yol açabileceği yaygın olarak gösterilmiştir. Nadir olmasına rağmen (ÇH tanısı alan hastaların yaklaşık %1'i), ÇH'nin komplikasyonları arasında hiposplenizm, RCD, bağırsak lenfoması, ince bağırsak adenokarsinomu ve ülseratif jejunoleit yer alır. Glutensiz diyete uymasına rağmen semptomların açıklanamayan bir şekilde devam etmesinden veya yeniden alevlenmesinden (örn. ishal, bağırsak tıkanıklığı, karın ağrısı, kilo kaybı, ateş ve şiddetli asteni) şikâyet eden tüm hastalarda komplikasyonlardan şüphelenilmelidir. Bu komplikasyonlar, yaşlı hastalarda ve/veya DQ2 için homozigot olan ve sıkı bir glutensiz diyet gözlemleyen kişilerde ÇH tanısı konulduğunda daha sık ortaya çıkar (44).

9. Refrakter Çölyak Hastalığı

RCD, tüm OAKD vakalarının yaklaşık %10'unu ve toplam ÇH vakalarının yaklaşık %1-1.5'ini temsil eder . Bu durum, negatif

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

ÇH serolojisi ile doğrulanan sıkı bir glütensiz diyetten en az 1 yıl sonra kalıcı villöz atrofi ile ilişkili malabsorbsiyon, kilo kaybı ve ishal semptomları ile karakterizedir. RCD'yi düşünmeden önce, doktorlar daha önce bildirildiği gibi ÇH'nin devam eden belirti ve semptomlarının daha sık görülen diğer nedenlerini ekarte etmelidirler. Refrakter ÇH, hastaların glütensiz diyetin başlangıcından bu yana semptomatik bir yanıt verip vermediğine veya az ya da çok uzun bir iyileşme döneminden sonra semptomların tekrar ortaya çıkıp çıkmadığına bağlı olarak birincil ve ikincil olmak üzere iki kategoriye ayrılır. RCD'nin iki alt türü vardır - IEL popülasyonunun normal bir CD3+CD8+ fenotipine sahip olduğu tip 1 ve T'nin gama zincirinin monoklonal yeniden düzenlenmesi ile birlikte yüzey CD3-/intrasitoplazmik CD3+ IEL'lerin klonal sunumuyla tip 2. hücre reseptörü. İki alt tipe yapılan bu ayırım, terapötik yönetim ve prognoz için temeldir; aslında tip 2'de 5 yıllık ölüm oranı %55 iken tip 1'de %7'dir. Tip 2 RCD'li hastaların mortalitesi temel olarak bağırsak lenfomasının gelişmesinden kaynaklanmaktadır; erkek hastalarda daha sık ortaya çıktığı görülmektedir, ancak ÇH kadın hastalarda daha yaygın olarak tespit edilebilmektedir (kadın-erkek oranı 3:1) 1 yıllık sıkı bir glutensiz diyet olmasına rağmen kalıcı villöz atrofi, negatif seroloji (bazı vakalarda düşük titreli ÇH ile ilişkili antikörlerin kalıcılığını gösterebilir), kalıcı villöz atrofinin diğer nedenlerinin dışlanması, ve bağırsak lenfositik popülasyonunun fenotiplemesi, T hücresi reseptörünün monoklonal yeniden düzenlenmesinin varlığını (tip 2) veya yokluğunu (tip 1)

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

doğrulamayla amaçladı. Tüm tip 2 RCD vakalarında tanı anında bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya manyetik rezonans (MR) enterografisi, ardından pozitron emisyon tomografisi (PET), kapsül endoskopisi ve enteroskopi yapılması esastır (45, 46).

Terapötik açıdan bakıldığında, tip 1 RCD'nin tedavisi steroidler, azatioprin, 6-merkaptopurin ve metotreksat içeren immünosupresif tedaviye dayanırken, tip 2 tedavisi siklosporin ve anti-inflamatuvar ilaçlarla ilişkili kladribin ve fludarabin gibi kemoterapiyi içeren ek ilaçlara dayanır. -CD52 monoklonal antikorlar (alemtuzumab). Yakın zamanda hastaların anti-IL-15 antikorları (AMG-714) ile tedavi edilmesiyle ümit verici sonuçlar rapor edilmiştir. Bazı durumlarda otolog kök hücre nakli denenerek umut verici sonuçlar elde edilmiştir (46).

10. Çölyak Hastalarının Takibi

10.1. Erişkin Hastalar

ÇH tanısı konulduktan sonra hekimler ve hastalar tarafından iyi tanımlanmış bir takip stratejisi üzerinde anlaşmaya varılmalıdır. Genellikle, ilk takip ziyareti tanıdan sonraki 6 ay içinde planlanır ve daha sonra her 12-24 ayda bir (komplikasyonlar ortaya çıkarsa her 3-6 ayda bir) glutensiz diyetle uyumu doğrulamak, otoimmün hastalıkların ve metabolik hastalıkların başlangıcını dışlamak için yeterlidir. Hastalar diyetisyene danışılmalı ve tam kan sayımı, anti-tTG IgA (veya IgA eksikliği durumunda IgG), tiroid stimüle edici hormon, antitiroidperoksidaz,

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

anti-tiroglobulin, ferritin, folat, D3 vitamini gibi kan testleri yapılmalıdır. transaminazlar ve metabolik profil (47).

İlk takip, ÇH ile ilişkili otoimmün hastalıkları öngören belirteçlerin varlığını dışlamak için antinükleer antikorların ve organa özgü olmayan otoantikorların taranmasını içermelidir. Antinükleer antikor testi, ekstrakte edilebilir nükleer antijen antikor pozitifliği ile birlikte yüksek bir titre ortaya çıkarırsa, bu bilgi, örneğin primer biliyer kolanjit ve Sjogren sendromu gibi diğer otoimmün ÇH ile ilişkili bozuklukların araştırılmasında yararlı olabilir (2). Yetişkinlerde, glutensiz diyetten 12-18 ay sonra kemik yoğunluğu taraması yapılmalı ve yalnızca anormal durumlarda veya başka endikasyonların olması durumunda düzenli olarak tekrarlanmalıdır. Osteopenisi olan kişiler kalsiyum ve D vitamini içeren takviyelerle tedavi edilmeli, osteoporoz vakalarında ise bifosfonatlarla olası tedavi düşünülmelidir. Vücut ağırlığında artış, glütensiz diyetle yaygın olarak bulunan bitkisel yağlar (kolza, palm ve hindistancevizi yağı) yüksek diyet ürünlerinin aşırı tüketiminin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Bu nedenle takip sırasında karaciğer yağlanması dahil metabolik komplikasyonları önlemek için beslenme danışmanlığı yapılması önerilebilir. Öte yandan, glütensiz diyetle başlayan hastalar dalak anormalliğini (yani hiposplenizmi) dışlamak için karın ultrasonu ile test edilmelidir (48).

Sıkı bir glütensiz diyetle rağmen ÇH hastalarında vakaların %30-50'sinde IBS'ye atfedilebilen karın semptomları görülebilir;

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

bu semptomlar diyet önerilerine (örneğin, çözünmeyen lif alımının veya fermente olabilen oligosakkaritler, disakkaritler, monosakkaritler ve poliollerin azaltılması) ve ayrıca semptomatik ilaç tedavisine yanıt verebilir. Bir beslenme uzmanının desteği olmadan, kendi kendine uyarlanan bir glütensiz diyet, vitamin ve eser metal eksikliğine neden olabilir; özellikle hastalar asteni başlangıcını bildirdiğinde, gerektiğinde bunların desteklenmesi gerekir. Ek olarak, glütensiz diyetle ilişkilendirilebilen kabızlık, tahriş edici olmayan (ozmotik) laksatiflere dayanan uygun bir yönetim gerektirir (49).

ÇH ile ilişkili bir komplikasyon meydana gelirse, takip ziyaretleri daha sık yapılmalıdır (her 3-6 ayda bir). Bu durumlarda standart testlere (daha önce listelendiği gibi) ek olarak protein elektroforezi, laktat dehidrojenaz ve beta-2 mikroglobulin testi de dahil edilmelidir. Üst endoskopi (yeni duodenal biyopsilerle birlikte) abdominal ultrasonun yanı sıra CT/MR-enterografi, PET, kapsül endoskopisi ve enteroskopi yapılmalıdır (46). Doktorlar, glütensiz diyet alan hastalarda villusların yeniden büyümesini kontrol etmek amacıyla yetişkinlerde duodenal biyopsi takibi yapmayı düşünebilir (mevcut kılavuzlarda tavsiye edilmese bile), villusun restitutio ad integrum'una kadar geçen ortalama sürenin 3 yıla kadar sürebilir. Glütensiz diyetten sonra ikinci bir duodenal biyopsi, yalnızca semptomları devam eden ve mikrobelerin laboratuvar ortamında kanıtlanabilir eksiklikleri olan hastalarda önerilmelidir. Tartışmalı bir test olan GIP değerlendirmesi dışkı

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

örnekleri üzerinde daha fazla doğrulama yapılabilir ve bir glütensiz diyetle bağlılığın izlenmesinde yararlı olabilir (48).

10.2. Çocuk Hastalar

Şu anda çocuklarda ÇH'nin takibinde standardize edilmiş, kanıta dayalı öneriler eksiktir. ÇH'li çocuklar, tanıdan itibaren 6 ay sonra ve daha sonra her yıl, semptomatik iyileşmeyi, glutensiz diyetle uyumunu, yaşam kalitesini ve ÇH ile ilişkili antikorların ilerleyici normalleşmesini kontrol etmek amacıyla takip edilmelidir. Bu hastalarda laboratuvar testleri ve biyokimyasal değerlendirme çok önemlidir ve duruma göre uyarlanmalıdır. Yetişkinlerde olduğu gibi otoimmün tiroidit de mutlaka taranmalıdır. Glütensiz diyet başlatıldıktan sonra duodenal biyopsi takibi gereksizdir. Bununla birlikte, hastanın glüten yoksunluğuna hiç klinik yanıt yoksa veya kısmi klinik yanıt varsa, yanlışlıkla glüten alımını veya glütensiz diyetle zayıf uyumu dışlamak için dikkatli bir değerlendirme önerilmelidir. Ayrıca, zayıf yanıt veren bu hasta alt grubunda duodenal histopatoloji tavsiye edilir. Yetişkinlerden farklı olarak çocuklarda neredeyse hiç komplikasyon gelişmez, gerçekten de sadece birkaç dirençli ÇH vaka raporu rapor edilmiştir (50).

11. Diyet ve Tedavi

Şu anda ÇH için mevcut olan tek etkili tedavi, bağırsak ve bağırsak dışı semptomların çözülmesine, otoantikörlerin negatifliğine ve bağırsak villusunun yeniden büyümesine yol açtığı

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

için ömür boyu katı bir glutensiz diyetdir. Ayrıca diyet çeşitli komplikasyonlara karşı kısmi koruyucu etki sunmaktadır. Bununla birlikte, bu önemli avantajlara, yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etki, psikolojik sorunlar, istemsiz/kasıtsız gluten kontaminasyonu korkusu (çok merkezli GIP çalışmalarında gösterildiği gibi), olası vitamin ve mineral eksiklikleri, metabolik sorunlar gibi bazı dezavantajlar da eşlik etmektedir. ÇH ile ilgili bu dezavantajların çoğu, hastaya kontrolsüz glutensiz rejimin riskleri konusunda bilgi verilerek ve ÇH deneyimi olan bir diyetisyenin beslenme önerileri sunarak aşılabilir. Psikolojik açıdan bakıldığında, bir psikoloğun desteği hastalığın kabul edilmesinde oldukça yararlı olabilir (51).

Gluten yoksunluğunun neden olduğu ve bunun sonucunda yaşam kalitesinin kötüleştiği ilgili yük nedeniyle, ÇH hastalarının yaklaşık %40'ı beslenme rejimlerinden memnun değildir ve alternatif tedavileri keşfetmeye isteklidirler. Son yıllarda araştırmacılar, diyetten farklı tedaviler arayan ÇH hastalarının isteklerini karşılamaya çalışmışlardır. Klinik araştırmalar şu anda devam etmektedir, ancak yalnızca birkaçı daha sonraki klinik deneme aşamalarına ulaşmıştır, yani larazotid asetat ve bakteriyel bir karışımdan (ALV003) glutene spesifik proteazlar içeren çalışmalar (52-55). Larazotid asetat, sıkı bağlantıların ayrılmasını bloke eden bir zonulin antagonistidir, böylece glutenin geçirgen bir bağırsak mukozal bariyerini geçmesini sınırlandırır (52). Larazotidin, tam epitelyal bariyer bütünlüğünü yeniden sağlamak

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

ve glutenin mukozal astarı geçmesini önlemek yerine glutenle ilişkili semptom kontrolünde etkinlik gösterdiği gösterilmiştir (54).

Birlikte ele alındığında, şu ana kadar yayınlanan veriler, larazotidin, hastaların yanlılıkla yutulmasından kaynaklanan minimum miktardaki gluteni tolere etmelerine veya muhtemelen "glutensiz tatiller" için (hastalara izin verilen kısa bir süre için) izin verilmesinde faydalı olabileceğini göstermektedir. minimum miktarda gluten tüketmek. ALV003 gluteni hedef alır ve duodenuma geçmeden önce onu midede küçük parçalara ayırır (53). Bu stratejinin aynı zamanda sadece küçük miktarlarda gluteni 'sindirebildiği' ve dolayısıyla kontaminasyona karşı etkili olabileceği ancak hastaları büyük miktarlarda glutenin neden olduğu etkilerden korumadığı da gösterilmiştir. Ancak Murray ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan bir faz 2b çalışması (54) ALV003'ün (veya latiglutenazın) orta ila şiddetli semptomları olan 494 CD hastasında plaseboya kıyasla histolojik ve semptom skorlarını iyileştirmediğini gösterdi. IL-15 monoklonal antikoru (AMG 714), hem gluten yüklemesi hem de RCD tip II hastalarında faz 2 çalışmalarında araştırılmaktadır, ancak lisansın alınması ve rekabeti için ek güvenlik çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Son olarak aşılama (Nexvax2), ÇH'li hastaların gliadin peptidlerine karşı duyarsızlaştırılmasını amaçlayan başka bir olası terapötik stratejidir. Her ne kadar karın ağrısı ve kusma önemli yan etkiler olsa da çalışmalar ilk aşamayı geçti. Veriler gerçek etkinliği gösterirse, aşılar ÇH için kesin bir tedaviyi temsil edebilir (56).

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

11.1. Çölyak Hastalığının Önlenmesi

Birçok retrospektif çalışma, ÇH riski taşıyan bebeklerin beslenmesinde emzirmenin, doğum şeklinin ve glutenin verilme zamanının hastalığın görülme sıklığını etkileyebileceğini ileri sürmüştür. Ancak bu faktörlerin ÇH gelişme riskindeki rolünü destekleyen veriler retrospektif tasarımları nedeniyle sınırlıdır ve alternatif yorumlarla eleştirilmiştir. Doğumdan itibaren birinci derece aile üyesinde ÇH olan bebekleri prospektif olarak tarayan iki yeni dönüm noktası niteliğindeki çalışma, ÇH'nin bu risk grubunda yaşamda oldukça erken geliştiğini bulmuş ve erken çevresel faktörlerin gelişimde çok önemli olabileceğini ortaya koymuştur. CD'den. Ancak bu çalışmalar ÇH'yi önlemeye yönelik olası hedefleri belirlemede başarısız oldu ve bu da bağırsak mikrobiyotasının olası yenilikçi önleyici stratejilerin incelenmesi gereken temel unsur olmasına yol açtı. Bu doğrultuda viral (rotavirüs) GI enfeksiyonları daha sonra ÇH gelişimini güçlendirebilir. Bu nedenle, rotavirüs aşılmasının özellikle erken dönemde (6 aydan önce) glutene maruz kalan çocuklarda ÇH riskini önemli ölçüde azalttığı görülmektedir [185]. Devam eden Çölyak Hastalığı Genomik, Çevre, Mikrobiyom ve Metabolomik çalışması, gluten toleransının kaybından sorumlu mikrobiyom, metabolomik ve/veya çevresel faktörleri belirleyerek potansiyel birincil önleme hedeflerini belirlemek ve böylece genetik yatkınlığı klinik sonuca dönüştürmek üzere tasarlanmıştır (57).

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

12. Sonuç

Çölyak hastalığı, patofizyolojisi, tanısı, tedavisi ve olası tedavi seçenekleriyle ilgili bilgilerin sürekli artması nedeniyle zorlu bir durum olmaya devam etmektedir. Çölyak hastalığının tarihinde önemli bir dönüm noktası, doku transglutaminazının otoantijen olarak tanımlanması ve böylece bu bozukluğun otoimmün yapısının doğrulanması olmuştur. Genetik altyapı (HLA-DQ2/DQ8 pozitifliği ve HLA dışı genler), çevresel faktörlerin (viral enfeksiyonlar ve bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozis) katkısıyla ortaya çıkan hastalığın gelişiminde zorunlu bir belirleyicidir.

Genel popülasyondaki prevalansı yaklaşık %1 olup, kadınlarda çoğunluktadır. Hastalık her yaşta, çeşitli semptom/belirtilerle ortaya çıkabilir. Bu çok yönlü klinik sunum çeşitli fenotiplere yol açar; gastrointestinal, ekstraintestinal, subklinik, potansiyel, seronegatif, yanıt vermeyen ve dirençli. İnce bağırsak biyopsisi tanısal 'altın standart' olmaya devam etse de doku transglutaminaz, endomisiyal ve deamide gliadin peptid antikörleri gibi oldukça hassas ve spesifik serolojik testler, çölyak hastalığının tanısal çalışmalarında giderek daha önemli hale gelmiştir. Şu anda çölyak hastalığının tek tedavisi, yaşam kalitesinin iyileştirilmesine, semptomların iyileştirilmesine ve dirençli çölyak hastalığı, ülseratif jejunoleit ve ince bağırsak adenokarsinomu ve lenfomanın ortaya çıkmasının önlenmesine yol açan, yaşam boyu süren sıkı bir glutensiz diyetdir.

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

Glutenle ilişkili bozuklukların prevalansı artmaktadır ve giderek artan sayıda kişi, çeşitli belirti ve semptomlar için ampirik olarak glutensiz beslenmeyi deneme eğilimindedir. Çölyak hastalığı gluten kaynaklı immün aracılı bir enteropatidir. Spesifik bir genetik genotip (HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 genleri) ve otoantikorlar (antidoku transglutaminaz ve antiendomisiyal) ile karakterize edilir. Her ne kadar inflamatuvar süreç özellikle bağırsak mukozasını hedef alsada, hastalar gastrointestinal belirti veya semptomlarla, ekstraintestinal belirti veya semptomlarla veya her ikisiyle birden ortaya çıkabilir; bu da çölyak hastalığının sistemik bir hastalık olduğunu düşündürür. Çölyak hastalığı veya buğday alerjisi olmayan ancak gluten içeren tahılların tüketilmesiyle ilişkili bağırsak semptomları, ekstraintestinal semptomlar veya her ikisi de görülen ve bunların kesilmesiyle semptomatik iyileşme görülen bireylerde çölyak dışı gluten duyarlılığı tanısı konur. Klinik değişkenlik ve çölyak dışı gluten duyarlılığı için doğrulanmış biyo-belirteçlerin bulunmaması, bu durumun yaygınlığını belirlemeyi, tanıya ulaşmayı ve daha fazla çalışmayı zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte, mevcut araştırmalara ve algoritmalara dayanarak glutenle ilişkili spesifik bozuklukları diğer durumlardan ayırmak mümkündür. Klinisyenler çölyak hastalığı ile çölyak dışı gluten duyarlılığını semptomlara göre ayırt edemezler çünkü ikisi de benzerdir. Bu nedenle, glutensiz diyet uygulanmadan önce çölyak hastalığı taraması yapılmalıdır, çünkü hasta glutensiz diyete başladığında çölyak hastalığı testi artık doğru değildir.

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

Çölyak hastalığı ve çölyak dışı gluten duyarlılığı yaygındır. Her iki durum da glutensiz diyetle tedavi edilse de çölyak hastalığı ile çölyak dışı gluten duyarlılığı arasında ayırım yapmak uzun süreli tedavi için önemlidir. Çölyak hastalığı olan hastalar diyete uyum, beslenme yetersizlikleri ve olası yandaş hastalıkların gelişimi açısından yakından takip edilmelidir.

Son 30 yılda ÇH tanılarının sayısında önemli bir artış olmasına rağmen, birçok hastaya tanı konulamamıştır. Yetişkinlerde ÇH'nin tanımlanması her zaman hem serolojiiyi hem de bağırsak biyopsisini içermelidir; oysa genetik yalnızca seçilmiş vakalarda yapılmalıdır. Teşhis kriterleri, doktorlara yanlış teşhisten ve ÇH vakalarının gözden kaçırılmasından (yani, klasik semptomları olan ve biyopsi yapılmayan seronegatif hastalar) kaçınmada yardımcı olmalı ve insanları haksız bir glutensiz diyetten korumalıdır. ÇH'nin tedavisi hâlâ temel olarak glutensiz diyetdir ve önemli düzeyde hasta eğitimi, motivasyonu ve takibini gerektirir. Özellikle yetişkinlikte tanı konulan kişilerde yavaş yanıt sıklıkla görülür. Kalıcı veya tekrarlayan semptomlar hastanın orijinal tanısının gözden geçirilmesine yol açmalı, alternatif tanıları dışlamalı, glutensiz diyet kalitesinin değerlendirilmesi ve histolojik testlerin yanı sıra serolojik testlere de yol açmalıdır. Ek olarak, dirençli ÇH veya lenfoma gibi ÇH'nin kalıcı semptomlarına ve komplikasyonlarına neden olabilecek bozuklukların değerlendirilmesi de takip edilmelidir.

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

Kaynaklar

1. Posner EB, Haseeb M. Celiac Disease. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 8, 2023.
2. Machado MV. New Developments in Celiac Disease Treatment. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):945. Published 2023 Jan 4. doi:10.3390/ijms24020945
3. Iversen R, Sollid LM. The Immunobiology and Pathogenesis of Celiac Disease. *Annu Rev Pathol.* 2023;18:47-70. doi:10.1146/annurev-pathmechdis-031521-032634
4. Vauquelin B, Rivière P. Maladie cœliaque [Celiac disease]. *Rev Med Interne.* 2023;44(10):539-545. doi:10.1016/j.revmed.2023.07.006
5. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, et al. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2023;118(1):59-76. doi:10.14309/ajg.0000000000002075
6. Tamai T, Ihara K. Celiac Disease Genetics, Pathogenesis, and Standard Therapy for Japanese Patients. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2075. Published 2023 Jan 20. doi:10.3390/ijms24032075
7. Fiori Nastro F, Serra MR, Cenni S, et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in children with celiac disease on different types of gluten-free diets. *World J*

PEDIATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

- Gastroenterol. 2022;28(46):6589-6598.
doi:10.3748/wjg.v28.i46.6589
8. Mandell BF. Celiac disease in the 'nonclassic' patient. *Cleve Clin J Med.* 2023;90(6):327-328. Published 2023 Jun 1. doi:10.3949/ccjm.90b.06023
 9. Abdi F, Zuberi S, Blom JJ, Armstrong D, Pinto-Sanchez MI. Nutritional Considerations in Celiac Disease and Non-Celiac Gluten/Wheat Sensitivity. *Nutrients.* 2023;15(6):1475. Published 2023 Mar 19. doi:10.3390/nu15061475
 10. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1295-1303. doi:10.1056/NEJMoa1400697
 11. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1304-1315. doi:10.1056/NEJMoa1404172
 12. Lammers KM, Khandelwal S, Chaudhry F, et al. Identification of a novel immunomodulatory gliadin peptide that causes interleukin-8 release in a chemokine receptor CXCR3-dependent manner only in patients with coeliac disease. *Immunology.* 2011;132(3):432-440. doi:10.1111/j.1365-2567.2010.03378.x
 13. Dieli-Crimi R, Cénit MC, Núñez C. The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications. *J*

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

- Autoimmun. 2015;64:26-41.
doi:10.1016/j.jaut.2015.07.003
14. Hollon J, Puppia EL, Greenwald B, Goldberg E, Guerrerio A, Fasano A. Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity. *Nutrients*. 2015;7(3):1565-1576. Published 2015 Feb 27. doi:10.3390/nu7031565
15. Loeff T, Araya M, Pérez-Bravo F. Frequency of MYO9B polymorphisms in celiac patients and controls. *Rev Esp Enferm Dig*. 2012;104(11):566-571. doi:10.4321/s1130-01082012001100003
16. Moreno ML, Cebolla Á, Muñoz-Suano A, et al. Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut*. 2017;66(2):250-257. doi:10.1136/gutjnl-2015-310148
17. Kim SM, Mayassi T, Jabri B. Innate immunity: actuating the gears of celiac disease pathogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(3):425-435. doi:10.1016/j.bpg.2015.05.001
18. Lammers KM, Chieppa M, Liu L, et al. Gliadin Induces Neutrophil Migration via Engagement of the Formyl Peptide Receptor, FPR1. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138338. Published 2015 Sep 17. doi:10.1371/journal.pone.0138338

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

19. Stammaes J, Sollid LM. Celiac disease: Autoimmunity in response to food antigen. *Semin Immunol.* 2015;27(5):343-352. doi:10.1016/j.smim.2015.11.001
20. Pagliari D, Urgesi R, Frosali S, et al. The Interaction among Microbiota, Immunity, and Genetic and Dietary Factors Is the Condicio Sine Qua Non Celiac Disease Can Develop. *J Immunol Res.* 2015;2015:123653. doi:10.1155/2015/123653
21. Olivares M, Benítez-Páez A, de Palma G, et al. Increased prevalence of pathogenic bacteria in the gut microbiota of infants at risk of developing celiac disease: The PROFICEL study. *Gut Microbes.* 2018;9(6):551-558. doi:10.1080/19490976.2018.1451276
22. Sellitto M, Bai G, Serena G, et al. Proof of concept of microbiome-metabolome analysis and delayed gluten exposure on celiac disease autoimmunity in genetically at-risk infants. *PLoS One.* 2012;7(3):e33387. doi:10.1371/journal.pone.0033387
23. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013;62(1):43-52. doi:10.1136/gutjnl-2011-301346
24. Kamycheva E, Goto T, Camargo CA Jr. Celiac disease is associated with reduced bone mineral density and increased FRAX scores in the US National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporos Int.* 2017;28(3):781-790. doi:10.1007/s00198-016-3791-4

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

25. Besser HA, Khosla C. Celiac disease: mechanisms and emerging therapeutics. *Trends Pharmacol Sci.* 2023;44(12):949-962. doi:10.1016/j.tips.2023.09.006
26. Caio G, Volta U. Coeliac disease: changing diagnostic criteria?. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2012;5(3):119-122.
27. Jansson-Knodell CL, Adams D, Rubio-Tapia A. Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2023;118(3):383-385. doi:10.14309/ajg.0000000000002140
28. Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, Accuracy in diagnosis of celiac disease without biopsies in clinical practice. *Gastroenterology.* 2017; 153:924–35.
29. Egnér W, Shrimpton A, Sargur R, et al. ESPGHAN guidance on coeliac disease 2012: multiples of ULN for decision making do not harmonise assay performance across centres. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55:733–5.
30. Fuchs V, Kurppa K, Huhtala H, et al. Serology-based criteria for adult coeliac disease have excellent accuracy across the range of pre-test probabilities. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49:277–84.
31. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med.* 2010;123:691–3.

PEDIATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

32. Hansen S, Schwarz P, Rumessen J, Linneberg A, Kårhus LL. Osteoporosis and bone fractures in patients with celiac disease: A nationwide cohort study. *Bone*. 2023;177:116913. doi:10.1016/j.bone.2023.116913
33. Di Sabatino A, Rosado MM, Cazzola P, et al. Splenic hypofunction and the spectrum of autoimmune and malignant complications in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(2):179-186. doi:10.1016/s1542-3565(05)00982-1
34. Zucchini L, Giusti D, Gatouillat G, et al. Interpretation of serological tests in the diagnosis of celiac disease: anti-deamidated gliadin peptide antibodies revisited. *Autoimmunity*. 2016;49:414–20.
35. Amarri S, Alvisi P, De Giorgio R, et al. Antibodies to deamidated gliadin peptides: an accurate predictor of coeliac disease in infancy. *J Clin Immunol*. 2013;33:1027–30.
36. Dipper CR, Maitra S, Thomas R, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies in the follow-up of adult coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:236–44.
37. Choung RS, Khaleghi Rostamkolaei S, Ju JM, et al. Synthetic neoepitopes of the transglutaminase-deamidated gliadin complex as biomarkers for diagnosing and monitoring celiac disease. *Gastroenterology*. 2019;156:582–91.

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

38. N Marsh M, W Johnson M, Rostami K. Mucosal histopathology in celiac disease: a rebuttal of Oberhuber's sub-division of Marsh III. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2015;8(2):99-109.
39. Gruver AM, Lu H, Zhao X, et al. Pathologist-trained machine learning classifiers developed to quantitate celiac disease features differentiate endoscopic biopsies according to modified marsh score and dietary intervention response. *Diagn Pathol.* 2023;18(1):122. Published 2023 Nov 11. doi:10.1186/s13000-023-01412-x
40. Leonard MM, Weir DC, DeGroot M, Value of IgA tTG in predicting mucosal recovery in children with celiac disease on a gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:286–91.
41. Marsh MN, Johnson WM, Rostami K. Mucosal histopathology in celiac disease: a rebuttal of Oberhuber's sub-division of Marsh III. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2015;8:99–109.
42. Zanini B, Caselani F, Magni A, et al. Celiac disease with mild enteropathy is not mild disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:253–8.
43. Aziz I, Peerally MF, Barnes JH, et al. The clinical and phenotypical assessment of seronegative villous atrophy; a prospective UK centre experience evaluating 200 adult cases over a 15-year period (2000-2015). *Gut.* 2017;66:1563–72.

PEDIATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

44. Dewar DH, Donnelly SC, McLaughlin SD, et al. Celiac disease: management of persistent symptoms in patients on a gluten-free diet. *World J Gastroenterol.* 2012;18:1348–56.
45. Biagi F, Gobbi P, Marchese A, et al. Low incidence but poor prognosis of complicated coeliac disease: a retrospective multicentre study. *Dig Liver Dis.* 2014;46:227–30.
46. Nasr I, Nasr I, Campling H, Ciclitira PJ. Approach to patients with refractory coeliac disease. *F1000Res.* 2016;5. <https://doi.org/10.12688/f1000research.9051.1>.
47. Laurikka P, Kivelä L, Kurppa K, Kaukinen K. Review article: Systemic consequences of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;56 Suppl 1(Suppl 1):S64-S72. doi:10.1111/apt.16912
48. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(5):583-613. doi:10.1177/2050640619844125
49. Laurikka P, Salmi T, Collin P. Gastrointestinal symptoms in celiac disease patients on a long-term gluten-free diet. *Nutrients.* 2016;14:8.
50. Mubarak A, Oudshoorn JH, Kneepkens CM. A child with refractory coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53:216–8.

PEDIATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

51. Roos S, Kärner A, Hallert C. Psychological well-being of adult coeliac patients treated for 10 years. *Dig Liver Dis.* 2006;38:177–80.
52. Leffler DA, Kelly CP, Green PH. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2015;148:1311–9.
53. Lähdeaho ML, Kaukinen K, Laurila K. Glutenase ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease. *Gastroenterology.* 2014;146:1649–58.
54. Gottlieb K, Dawson J, Hussain F, Murray JA. Development of drugs for celiac disease: review of endpoints for phase 2 and 3 trials. *Gastroenterol Rep.* 2015;3:91–102.
55. Murray JA, Kelly CP, Green PHR, et al. No difference between latiglutenase and placebo in reducing villous atrophy or improving symptoms in patients with symptomatic celiac disease. *Gastroenterology.* 2017;152:787–98.
56. Anderson RP, Jabri B. Vaccine against autoimmune disease: antigen-specific immunotherapy. *Curr Opin Immunol.* 2013;25:410–7.
57. Leonard MM, Camhi S, Huedo-Medina TD, Fasano A. Celiac disease genomic, environmental, microbiome, and Metabolomic (CDGEMM) study design: approach to the future of personalized prevention of celiac disease. *Nutrients.* 2015;7:9325–36.

PEDİATRİK MALNUTRİSYON VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

BAP ACADEMY

www.bapacademy.com
iletisim@bapacademy.com

