

ÇÖLYAK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA PUBERTAL ZAMANLAMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

THE ASSESMENT OF PUBERTAL TIMING IN PEDIATRIC PATIENTS DIAGNOSED WITH COELIAC DISEASE

Didem GÜLCÜ TAŞKIN ¹, Aysun ATA ²

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji, Adana Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji, Adana, Türkiye

ÖZET

Amaç: Çölyak Hastalığının (ÇH)'da puberte bozuklukları gözlenmektedir. Çalışmamızda ÇH tanılı çocuk ve adolesanlarda pubertal gelişim evrelerini, pubertal evrelemeye göre laboratuvar parametrelerini ve antropometrik ölçümleri değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal-Metot: Çalışma kesitsel özellikte düzenlenmiş olup, 01.10.2022-31.12.2022 tarihleri arasında Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji 1 Polikliniğinin'e başvuran, 7-16 yaş arası, ÇH tanılı hastalar dahil edilmiştir. Olguların Tanner evreleri ve hormonal parametreleri kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 108 hastadan 39'u erkek (%36,1), 69'u kız cinsiyetindeydi (%63,9). Olguların 52'si (%48,1) Tanner evre 1 iken, 15'i (%13,9) Tanner evre 2, 11'i (%10,2) Tanner evre 3, 7'si (%6,5) Tanner evre 4 ve 23'ü (%21,3) Tanner evre 5'teydi. Olguların ortalama yaşı 10,7±3,5 yıl, ortalama izlem süresi 3,7±2,5 yıl idi. Cinsiyetler göre ayrıldığında erkek çocuklarda boy ortanca 10,5 persentil (p) (0,01-94,1) iken, ağırlık 8,5 p (0,01-98,8), kız çocuklarda boy ortanca 21,7 p iken (0,01-96,2) ağırlık 13,6 p (0,01-99,9) saptandı. Hasta grupları pubertal evrelere göre prepubertal ve pubertal olarak sınıflandırıldığında hastaların %51,9 (n= 56)'u pubertal evrede, %48,1 (n:52)'i ise prepubertal evrede idi. Pubertal olan olguların prepubertal grupta olan olgulara göre vitamin B12, folat, ferritin değerlerinin daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla p=0.034, p<0.001, p=0.039). Yapılan değerlendirmeye göre puberte evreyi tahmin etmede orta kol çevresi (OKÇ) kesim noktası 19,8 cm ve üstünde olmasının duyarlılığı % 86,5, özgüllüğü % 78,6 olarak bulundu (p<0.001). Adet gören hastalarda ortalama menarş yaşı: 12 ±1,09 ile normal aralıktaydı.

Sonuç: ÇH'ler puberte gecikmesi açısından risk altında olsa da çalışmamızda pubertal bulgularda gecikme veya gonadal yetmezlik saptanmamıştır. Malnutrisyon taraması açısından önemi olan OKÇ'nin, pubertenin başlangıcını tahmin etme açısından da önemli olacağı gösterilmiştir. Ayrıca özellikle pubertal dönemde vitamin ihtiyaçlarının artması nedeniyle bu hastalarda kan düzeylerinin yakın monitörizasyonu gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Çölyak Hastalığı, Orta Kol Çevresi (OKÇ), Pediatri, Puberte, Tanner evrelemesi

ABSTRACT

Aim: Puberty disorders are observed in Celiac Disease (CD). In our study, we aimed to evaluate pubertal developmental stages, laboratory parameters according to pubertal staging, and anthropometric measurements in children and adolescents with CD.

Material-Method: The study was designed as cross-sectional and included patients with CD, aged 7-16 years, who applied to Adana City Training and Research Hospital Pediatric Gastroenterology 1 Outpatient clinic between 01.10.2022 and 31.12.2022. Tanner stages and hormonal parameters of the cases were recorded.

Results: Of the 108 patients included in the study, 39 (36.1%) were male and 69 (63.9%) were female. While 52 of the cases (48.1%) were Tanner stage 1, 15 (13.9%) were Tanner stage 2, 11 (10.2%) were Tanner stage 3, 7 (6.5%) were Tanner stage 4 and 23 (21.3%) were in Tanner stage 5. The mean age of the cases was 10.7±3.5 years, and the mean follow-up period was 3.7±2.5 years. When the sexes are separated, while the median height is 10.5 percentile (p) (0.01-94.1) for boys, the weight is 8.5 p (0.01-98.8), while the median height is 21.7 p (0.01-96.2) and the weight is 13.6 p (0.01-99.9) for girls. When the patient groups were classified as prepubertal and pubertal according to pubertal stages, 51.9% (n= 56) of the patients were in the pubertal stage and 48.1% (n: 52) were in the prepubertal stage. Vitamin B12, folate, and ferritin levels were found to be lower in pubertal cases than in prepubertal cases (p=0.034, p<0.001, p=0.039, respectively). According to the evaluation, the sensitivity of the middle upper arm circumference (MUAC) cut-off point of 19.8 cm and above in estimating the pubertal stage was found to be 86.5% and the specificity as 78.6% (p<0.001). Mean age at menarche in menstruating patients was within the normal range with 12 ±1.09 years.

Conclusion: Although CD is at risk for delayed puberty, no delay in pubertal findings or gonadal insufficiency was found in our study. It has been shown that MUAC, which is important in terms of malnutrition screening, will also be important in predicting the onset of puberty. In addition, we recommend that close monitoring of blood levels is required in these patients due to the increase in vitamin needs especially in pubertal period.

Keywords: Celiac Disease, Middle Upper Arm Circumference (MUAC), Pediatrics, Puberty, Tanner Staging

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Didem GÜLCÜ TAŞKIN, Çocuk Gastroenteroloji Uzman Doktor, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji, Adana, Türkiye. **E-mail:** dgulcu@gmail.com

Bu makaleye atf yapmak için / Cite this article: Gülcü Taşkın T, & Ata A. (2023). Çölyak Hastalığı Olan Çocuklarda Pubertal Zamanlamanın Değerlendirilmesi. *Gevher Nesibe Journal of Medical & Health Sciences*, 8(1), 238-244. <http://doi.org/10.5281/zenodo.7602847>

GİRİŞ

Çölyak Hastalığı (ÇH), HLA (DQ2 ve DQ8) genetik alt yapısı olan bireylerde glutene karşı gelişen otoimmün mekanizmalar sonucu oluşan mukozal tahribat ve bunun neden olduğu gastrointestinal sistem bulguları ve malabsorbsiyon ile karakterize kronik sistemik otoimmün bir enteropatidir (Lebwohl, Sanders, & Green, 2018). ÇH klinik prezentasyonuna göre klasik, nonklasik, potansiyel ve refraktör olarak sınıflandırılmaktadır (Green vd., 2001). Sıklığı sosyoekonomik, kültürel ve çevresel faktörlere göre ülkeler arası farklılık gösterse de %1 oranında olduğu düşünülmektedir (Dieli-Crimi, Cénit, & Núñez, 2015). Tanısal testlerin artması ve hastalık açısından farkındalığın artması nedeniyle ÇH'nin klinik prezentasyonları değişmektedir. Hastalar osteoporoz veya puberte gecikmesi gibi nonklasik bulgularla başvurmaya başlamışlardır (Pedretti vd., 2021; Roshanzamir vd., 2021). ÇH'lerde gözlenen endokrin patolojiler arasında hipotiroidi, osteoporoz, hipogonadizm, gecikmiş puberte, amonere, gecikmiş menarş, infertilite, tekrarlayan düşükler, erken menapoz sayılabilir. Özellikle gecikmiş puberte yeni tanı ÇH'lerde yaklaşık % 10-31 oranında rapor edilmiştir (Jericho & Guandalini, 2018a). ÇH'ye eşlik eden endokrin sistem bulgularının bir kısmında (örneğin Hashimoto tiroiditi) patogeneze net iken, bazılarında (örneğin erken menapoz) patogeneze net değildir (Bona, Marinello, & Oderda, 2002; Toscano vd., 2000).

Çalışmamızda ÇH tanılı çocuk ve adolesanlarda pubertal gelişim evrelerini (Tanner evrelemesi ile), laboratuvar parametrelerini ve antropometrik ölçümleri değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL VE METHOD

Çalışma kesitsel özellikte düzenlenmiş olup, 01.10.2022-31.12.2022 tarihleri arasında Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji 1 Polikliniğinin'e başvuran, 7-16 yaş arası, ÇH tanısı olan hastalar dahil edilmiştir. Hasta dosyalarından B12 vitamini, folat, demir (Fe), Ferritin, Luteinizan Hormon (LH), Folikül Stimulan Hormon (FSH), östrojen, testesteron, Anti Müllierian Hormon (AMH) gibi biyokimyasal ve hormonal parametreler kaydedilmiştir. Hastaların kontrole geliş vizitlerinde aynı Çocuk Endokrin uzmanı tarafından puberte başlama zamanı, menarş varlığı ve adet düzensizliği gibi yakınmalar sorgulanmış ve pubertal muayeneleri Tanner evresi kullanılarak yapılmıştır (Tanner & Whitehouse, 1976). Pubertal muayene kız çocuklarında meme gelişimi, aksiller ve pubik kıllanma, erkek çocuklarında ise testis volümleri, aksiller ve pubik kıllanma değerlendirilerek yapılmış ve pubertal evreler kayıt altına alınmıştır. Olguların kilo ölçümleri elektronik tartı ile (hassasiyet 100 gr), boyları aynı Herpender stadiometresi ile ölçüldü. Vücut kitle indeksi, ağırlık ve boy verilerinin Z skorları <https://www.ceddozum.com> programı kullanılarak hesaplandı (Neyzi vd., 2015). Hedef boy hesabı cinsiyete göre [(anne boyu+baba boyu ±13)/2] formülü kullanılarak hesaplandı. Çocuk Gastroenteroloji uzman hekim tarafından üst Orta Kol Çevresi (OKÇ) ölçülerek kaydedildi ve OKÇ Z skorları Amerikan çocuklarında kullanılan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinden (CDC) ve Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES) verilerine göre değerlendirildi (Abdel-Rahman, Bi, & Thaete, 2017). ÇH tanısı Avrupa Çocuk Gastroenteroloji Komitesininin 2012 yılında yayınlamış olduğu kılavuza dayanılarak konulmuş olan hastalar çalışmaya alınmıştır (Trovato, Montuori, Cucchiara, & Oliva, 2020). Ailede puberte tarda, puberte prekoks olan hastalar, pubertal bozukluğa neden olacak ilaç kullanımı olan hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Hastalar ve/veya ailelerinde aydınlatılmış onam formu alındı. Yaşı 6 yaşından küçük olan hastalarda puberte başlangıcı çok nadir olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma için Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulunda 08.09.2022 tarih ve 2124 sayı ile etik kurul onayı alınmıştır.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan (ortanca) ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ifadelerin çözümlenmesine ki-kare testi kullanıldı. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerde bağımsız student t-testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Çalışmada yer alan hastaların puberte evre değişkeni baz alınarak OKÇ değerinin duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı, ayrıca ROC eğrisi altında kalan alan incelenerek, cut off değeri belirlendi. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 108 hastadan 39'u erkek (%36,1), 69'u kız cinsiyetindeydi (%63,9). Olguların 52'si (%48,1) Tanner evre 1 iken, 15'i (%13,9) Tanner evre 2, 11'i (%10,2) Tanner evre 3, 7'si (%6,5) Tanner evre 4 ve 23'ü (%21,3) Tanner evre 5'teydi. Olguların ortalama yaşı $10,7 \pm 3,5$ yıl, ortalama izlem süresi $3,7 \pm 2,5$ yıldır. Cinsiyetlere göre ayrıldığında erkek çocuklarda boy ortanca 10,5 persentil (p) (0,01-94,1) iken, ağırlık 8,5 p (0,01-98,8), kız çocuklarda boy ortanca 21,7 p iken (0,01-96,2) ağırlık 13,6 p (0,01-99,9) saptandı. Erkek çocuklarının hedef boyu $169,9 \pm 5,9$ cm ($17,8 \pm 12,3$ p), kız çocuklarında hedef boyu $160,2 \pm 5,2$ cm ($38,1 \pm 27,3$ p) olarak hesaplandı (Tablo 1).

Tablo 1. Boy-kilo ve diğer parametrelerin ortalama değerleri (n=108)

	Ort±Ss	Median (Min-Maks)
OKÇ	20,4±3,8	19,8 (15-31,7)
YGB persentil	26,9±27,1	18,3 (0-96,3)
YGA persentil	23,6±29,2	10,7 (0-99,9)
VKI persentil	35,7±31,1	27,5 (0-99,9)
HB	12,7±1,1	12,9 (7,7-16,3)
MCV	79,1±6,4	79,9 (54,7-89,4)
B12	254,5±112,2	234 (95-723)
Folat	9,77±4,2	8,8 (2,2-24,1)
Fe	74,3±32,9	71 (15-162)
Ferritin	19,7±12,9	17,7 (2-68)
LH	1,75±2,4	0,68 (0-11,5)
FSH	3,17±2,5	2,19 (0,1-14,4)
AMH	13,6±31,5	4,1 (1-197,3)

Hasta grupları pubertal evrelere göre prepubertal ve pubertal olarak sınıflandırıldığında hastaların %51,9'u (n= 56) pubertal evrede, %48,1'i (n:52) ise prepubertal evrede idi. Pubertal olan olguların prepubertal grupta olan olgulara göre vitamin B12, folat, ferritin değerlerinin daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla p=0,034, p<0,001, p=0,039) (Tablo 2).

Tablo 2. Hastalar pubertal ve prepubertal olarak gruplandırıldığında antropometrik verileri ve laboratuvar değerleri

	Prepubertal	Pubertal	p ^c
	N (%)	N (%)	
Cinsiyet			
Erkek	17 (32,7)	22 (39,3)	
Kadın	35 (67,3)	34 (60,7)	
	Prepubertal	Pubertal	p
	Ort ± Ss	Ort ± Ss	
Boy (cm)	120,5±10,8	149,5±14,5	<0,001** ^b
Ağırlık (kg)	22,6±6,9	42,3±14,9	<0,001** ^b
OKÇ (cm)	18,2±2,7	22,5±3,4	<0,001** ^b
YGB persentil	26,9±27,5	26,8±26,9	0,781 ^b
YGA persentil	25,9±29,9	21,5±28,6	0,281 ^b
VKI persentil	35,9±31,7	35,9±30,8	0,948 ^b
Hedef boy persentil	31,8±27,8	34,2±27,5	0,539 ^b
HB	12,3±0,9	13,1±1,2	<0,001** ^a
MCV	77,5±6,2	80,5±6,3	<0,001** ^b
B12	275,3±109,1	235,8±112,6	0,034* ^b
Folat	11,5±4,2	8,3±3,7	<0,001** ^b
Fe	80,2±33,2	68,9±32,1	0,084 ^a
Ferritin	21,4±11,7	18,2±13,8	0,039* ^b
LH	0,42±0,7	3,16±2,7	<0,001** ^b
FSH	1,69±0,9	4,74±2,7	<0,001** ^b
Tamdan geçen süre (ay)	34,8±24,9	53,7±39,8	
Şu anki yaşı (yıl)	7,8±1,6	13,4±2,6	

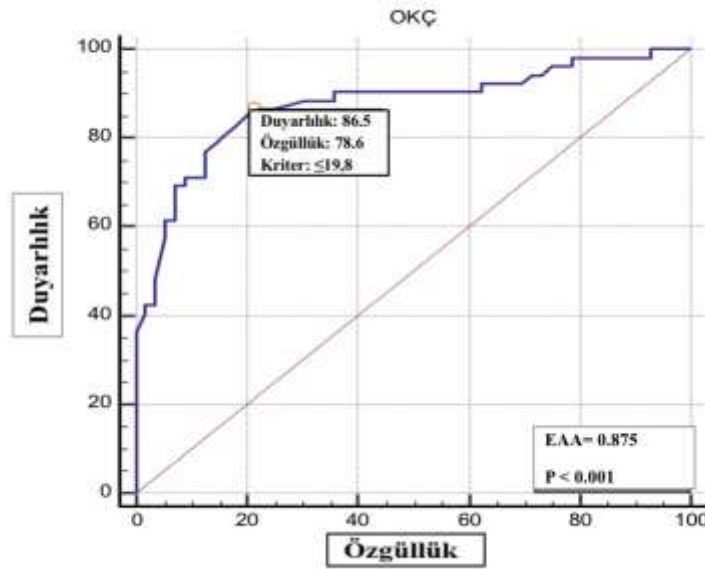
* p<0,05, **p<0,001, a: Bağımsız student t-test, b: Mann Whitney U test, c: Ki-kare test

Olguların pubertal evrelere göre hormonal değerleri Tablo-3'te verilmiştir.

Tablo 3. Puberte evresine göre kız ve erkek hastaların hormonal değerleri

	Kız				Erkek					
	n(%)	LH (mIU/mL)	FSH (mIU/mL)	Estrojen (pg/mL)	AMH (ng/mL)	n(%)	LH (mIU/mL)	FSH (mIU/mL)	Test (ng/dL)	AMH (ng/mL)
Evre 1	35	0,2 (0-0,8)	1,8 (0,1-10,9)	0 (0-15)	3 (0,4-6,4)	17	0,2 (0-1,4)	1,14 (0,9-1,94)	0 (0-7)	24 (23-97)
Evre 2	7	1,5 (0,8-3,4)	3,2 (1,9-7,6)	21 (16-44)	3,9 (2,6-6,5)	8	2,1 (0-2,3)	3 (2-6,6)	48 (0-220)	21 (17-23)
Evre 3	8	2,3 (1-5,8)	5,3 (2,5-7)	23 (12-59)	5,8 (3,3-8,4)	3	1,5 (0,8-1,9)	2,6 (2-2,9)	60 (18-210)	12
Evre 4	1	7,9	9,2	49	2,4	6	3,8 (3,2-4,5)	3,3 (1,9-4,7)	295 (190-400)	5,8 (3,3-8,4)
Evre 5	18	4,4 (1,4-9,1)	6,1 (2,3-7,3)	45 (30-148)	3,2 (1,5-6,8)	5	3,3 (2,9-4,5)	3,5 (2,1-5,9)	548 (350-740)	6,8 (6,5-7,6)
Toplam	75					49				

Adet gören hastalarda ortalama menarş yaşı $12 \pm 1,09$ yaş idi ve normal aralıktaydı. Çalışmada yer alan hastaların puberte evreleri ile değerlendirilen OKÇ değerinin tanısal test performansı Eğri Altındaki Alan (EAA) ile değerlendirilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Orta kol çevresi ile pubertal başlangıcın değerlendirilmesi

Yapılan değerlendirmeye göre puberte evreyi tahmin etmede OKÇ kesim noktası 19,8 cm ve üstünde olmasının duyarlılığı %86,5, özgüllüğü %78,6 olarak bulundu ($p < 0,001$). Hastaların antropometrik verileri ile OKÇ değerleri karşılaştırılması Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Olguların puberte evresine göre antropometrik verileri

	Yaş		Ağırlık persentil		Boy persentil		VKİ persentil		OKÇ	
	Kız	Erkek	Kız	Erkek	Kız	Erkek	Kız	Erkek	Kız	Erkek
Evre 1	7,3 (6,1-10,9)	8,6 (6,1- 12,6)	16(0,1- 98,7)	8,1(0,01- 98,8)	15,6(0,06- 96,2)	13,6(0,01- 75,8)	26,8(1,6- 98,3)	22,3(0,01- 99,8)	17,6(15- 25,8)	17,8 (15- 25,4)
Evre 2	11 (8,1- 11,5)	11,7 (9- 13,4)	5,8(1,7- 61,7)	5,1(0,06- 97)	21,4(0,2- 80,4)	2,3(0,01- 55,5)	34,9(0,2- 55,8)	31,7(1,2- 99,8)	18,9(17- 22,5)	20,4(17,3- 28,4)
Evre 3	12,2 (11- 15,7)	12,6(12- 12,9)	25,4(0,01- 61,9)	4,6(4,4- 4,8)	18,8(0,06- 84,1)	2,1(1,2-3)	43,1(1,5- 84,6)	35,1(27- 42)	22 (18,9- 24,1)	21,1(21- 21,3)
Evre 4	12,7	15,4(14,7- 16,8)	4,7	7,1(0,8- 77,3)	32,7	9,4(0,6- 94,1)	4,6	28,7(5,8- 72,1)	20,1	24,6(21- 26,6)
Evre 5	14,8 (10,6-18)	16,7(16,1- 18)	12,1(0,01- 99,6)	8,5(0,01- 66,3)	42,1 (0,06- 81,7)	7,6(0,1- 43)	25,8(0,5- 99,6)	26,8(2,1- 84,5)	22,1(19- 3-31,7)	23,4(17,8- 29)

TARTIŞMA

Pubertal gelişimin duraksaması ÇH'lerde bilinen bir komplikasyondur. Bu duraksama kızlarda menarş yaşının gecikmesi ile sonuçlanabilir. Özellikle geç tanı alan hastalar doktora puberte tarda gibi atipik bulgularla gelebilirler (Jericho & Guandalini, 2018b). Pubertal zamanlamayı etkileyen birçok faktör olduğu bilinmektedir; puberte için yeterli çalışan bir hipotalamo-hipofiz-gonadal aks gereklidir. Bu aksta herhangi bir yerde aksaklık puberte gecikmesi ile sonuçlanabilmektedir. ÇH'lerde pubertal zamanı inceleyen araştırmalarda %30 hastada seksüel olgunlaşmanın geciktiği rapor edilmiştir (Mishra vd., 2012). Yine Türkiye'den Bayrak ve ark.'nın ÇH olan adolesanlarda yaptığı çalışmada 228 ÇH ve 135 sağlıklı çocuk karşılaştırılmıştır (Bayrak, Volkan, Haliloglu, Kara, & Cayir, 2020). Kontrol grubunda hem erkek hem kızlarda Tanner evrelerinin daha ileri olduğunu, pubertal hormonların her evrede daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Biz çalışmamızda kontrol grubu olmaması nedeniyle hormon profilini karşılaştırmamız da, ortanca FSH değeri 2,7 mIU/mL (0,1-14,4), ortanca LH değeri 0,7 mIU/mL (0,1-11,5) saptanmıştır ve bu değerler Bayrak.'ın çalışmasındaki ortanca değerlerden düşüktür.

Menarş yaşı ile ilgili çalışmalarda, Slovenya'da ÇH olan kadınlarda menarş yaşı 12,7 yaş ile normal saptanırken (Mičetić-Turk, Vlaisavljević, Turk, & Pogačar, 2019), İtalya'da yapılan başka bir çalışmada ÇH olan kadınlarda menarş yaşı 12,0 ile hem toplum hem de ebeveyn menarş yaşıyla benzer saptanmıştır (Sferlazzas vd., 2008). Bayrak ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise ÇH olanlarda menarş yaşı 13.13 ± 1.0 yıl ile kontrol grubundan (12.15 ± 0.97 , $p < 0.001$) ileri saptanmıştır (Bayrak vd., 2020). Biz menarş yaşında değişiklik saptamadık, $12 \pm 1,09$ yıl ile normal aralıktaydı.

Çölyak hastalarında olan puberte bozukluklarının nedeni araştırılacak olursa gastrointestinal sistem kayıplarına bağlı gelişen malnutrisyon suçlanmıştır. Menarş yaşı gecikmesinin ciddi yada ılımlı malnutrisyon olan ÇH'de daha belirgin iken, hafif malnutrisyonu olan hastalarda sadece çok az bir gecikme şeklinde olduğu gösterilmiştir (Kotze, 2004). Puberte gecikmesi olan sağlıklı çocuklarda yapılan bir çalışmada (Sedlmeyer & Palmert, 2002) pubertal gecikmenin sıklıkla konstitüsyonel olduğu ve diğer nedenler arasında fonksiyonel hipogonadotropik hipogonadizm yer aldığı bu grubun retrospektif olarak incelendiğinde de %7 hastanın ÇH tanısı aldığı görülmüştür. Yağ dokusundan salgılanan bir hormon olan leptin, organizmanın enerji ve metabolik durumunu hipotalamusa iletim görevi görmekte, bu da üremeye hazırlanan organizmada puberte başlangıcını sağlamaktadır (Elias & Purohit, 2013). Çalışmamızda OKÇ ölçümü ile puberte başlangıcı arasında saptadığımız ilişki yine yağ dokusu ile açıklanabilir. Yine de tek başına malnutrisyon ile pubertal gecikme açıklanamaz. Bizim hastalarımızın 21'inde (%19,4) Vücut Kitle indeksi (VKİ) 5p altında saptanmış olsa da hiçbirisinde pubertal bozukluk saptanmamıştır.

ÇH olan bireylerde diyetle uyum olmadığında puberte gecikmesi ve sekonder amenore tariflenmemiştir (Sferlazzas vd., 2008). Çalışmamızda da bu literatürü destekler nitelikte hastaların diyetle uyumları değerlendirildiğinde puberte evresi ile ilişkilendirilememiştir ($p > 0,05$). Literatürde otoimmün hastalıkların infertilite üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiş ve hatta otoimmün aktivasyon ile ovarian rezerv arasında ters bir bağlantı gösterilmiştir. ÇH'de gonadal işlevlerin etkilendiğinin gösterilmesi için birçok erişkin ÇH'lerde çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan birinde erişkin yaş grubunda nedeni açıklanamamış infertilitesi olan kadınlar retrospektif olarak değerlendirilmiş ve % 4-8 oranında ÇH tanısı konulmuştur (Gasbarrini vd., 2000). ÇH'lerde menapozun erkene kaydığı ve

ovariyan yetmezlik geliştiği de gösterilmiştir (Khater, 2018). AMH düzeyinin over fonksiyonunu ve fertilitate potansiyelini göstermede optimal biyokimyasal belirteç olduğu bilindiği için, otoimmün hastalığı olan bireylerde bakılan AMH düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (Cakmak, Karakus, Demirpençe, & Demet Coskun, 2018; Gruijters, Visser, Durlinger, & Themmen, 2003). Daha çok erişkin grupta infertilite ve ovarian rezerv ile ilişkilendirilen AMH, hastalarımızda normal aralıkta saptanmıştır, bu da infertilitenin uzun süreli izlemde otoimmün mekanizmalar ile zamanla oluşabileceğini düşündürmektedir.

Puberte de ÇH olan adolesanlarda folik asit, çinko, selenyum gibi eser element ve vitamin eksikliklerinin olduğu gösterilmiştir (Özgör & Selimoğlu, 2010), bunların da LH, FSH, testosteron gibi gonadal ve hipofizer hormonların sentez, sekresyon ve fonksiyonunda rol oynadıkları bilinmektedir. Bu çalışmayı destekler şekilde çalışmamızda pubertal olan olguların prepubertal grupta olan olgulara göre vitamin B12, folat, ferritin değerlerinin daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,034$, $p<0,001$, $p=0,039$). Bu da pubertal dönemin hızlı gelişim basamaklarından olduğu için ihtiyacın artmış olduğunu ve ÇH olanlarda ergenlik döneminde destek sağlanmasının gerekli olduğunu göstermektedir.

SONUÇ

Birçok endokrinolojik hastalık açısından risk altında olan ÇH'lerde öncelikli endokrinolojik bulguların araştırılması ve özellikle üreme sağlığı açısından yakın takip edilmesi gerekmektedir. Yine aynı şekilde endokrin uzmanları, otoimmün zeminde gelişmiş her hastalıkta ayırıcı tanıda, gastrointestinal sistem bulgusu olmasa bile mutlaka ayırıcı tanıda ÇH'yi akılda tutmalıdırlar. Bu hastalar puberte gecikmesi açısından risk altında olsalar da çalışmamızda pubertal bulgularda gecikme veya gonadal yetmezlik saptanmamıştır. Malnutrisyon taraması açısından önemi olan OKÇ'nin, pubertenin başlangıcını tahmin etme açısından da önemli olacağını, 19,8 cm ve üstünde pubertenin başlayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca özellikle pubertal dönemde vitamin b12, folat ve demir gibi vitamin ihtiyaçlarının artması nedeniyle bu hastalarda kan düzeylerinin yakın monitörizasyonu gerektiğini düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması Beyanı

Bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederiz.

Finansal Destek

Bu çalışma finansal olarak desteklenmemiştir.

Yazar Katkıları

Plan, tasarım: DGT, AA Materyal, metot ve veri toplama: DGT, AA Analiz ve yorum: DGT, AA Yazım ve eleştirel değerlendirme: DGT, AA

KAYNAKLAR

- Abdel-Rahman, S. M., Bi, C., & Thaete, K. (2017). Construction of Lambda, Mu, Sigma Values for Determining Mid-Upper Arm Circumference z Scores in U.S. Children Aged 2 Months Through 18 Years. *Nutrition in Clinical Practice*, 32(1), 68-76. <https://doi.org/10.1177/0884533616676597>
- Bayrak, N. A., Volkan, B., Haliloglu, B., Kara, S. S., & Cayir, A. (2020). The effect of celiac disease and gluten-free diet on pubertal development: A two-center study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 33(3), 409-415. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0378>
- Bona, G., Marinello, D., & Oderda, G. (2002). Mechanisms of Abnormal Puberty in Coeliac Disease. *Hormone Research in Paediatrics*, 57(2), 63-65. <https://doi.org/10.1159/000058103>
- Cakmak, E., Karakus, S., Demirpençe, O., & Demet Coskun, B. (2018). Ovarian Reserve Assessment in Celiac Patients of Reproductive Age. *Medical Science Monitor*, 24, 1152-1157. <https://doi.org/10.12659/MSM.909033>
- Dieli-Crimi, R., Cénit, M. C., & Núñez, C. (2015). The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications. *Journal of Autoimmunity*, 64, 26-41. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.003>
- Elias, C. F., & Purohit, D. (2013). Leptin signaling and circuits in puberty and fertility. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 70(5), 841-862. <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1095-1>
- Gasbarrini, A., Torre, E. S., Trivellini, C., De Carolis, S., Caruso, A., & Gasbarrini, G. (2000). Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptoms of coeliac disease. *The Lancet*, 356(9227), 399-400. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02535-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02535-6)

- Green, P. H. R., Stavropoulos, S. N., Panagi, S. G., Goldstein, S. L., McMahon, D. J., Absan, H., & Neugut, A. I. (2001). Characteristics of adult celiac disease in the USA: Results of a national survey. *The American Journal of Gastroenterology*, 96(1), 126-131. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03462.x>
- Grujters, M. J. G., Visser, J. A., Durlinger, A. L. L., & Themmen, A. P. N. (2003). Anti-Müllerian hormone and its role in ovarian function. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 211(1-2), 85-90. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2003.09.024>
- Jericho, H., & Guandalini, S. (2018a). Extra-Intestinal Manifestation of Celiac Disease in Children. *Nutrients*, 10(6), 755. <https://doi.org/10.3390/nu10060755>
- Jericho, H., & Guandalini, S. (2018b). Extra-Intestinal Manifestation of Celiac Disease in Children. *Nutrients*, 10(6), 755. <https://doi.org/10.3390/nu10060755>
- Khater, D. (2018). Endocrinopathies in celiac disease: When the endocrinologist sees what is invisible to the gastroenterologist. *Acta Bio Medica Atenei Parmensis*, 89(1), 117-121. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i1.7119>
- Kotze, L. M. S. (2004). Gynecologic and Obstetric Findings Related to Nutritional Status and Adherence to a Gluten-Free Diet in Brazilian Patients with Celiac Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 38(7), 567-574. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000131720.90598.6a>
- Lebwohl, B., Sanders, D. S., & Green, P. H. R. (2018). Coeliac disease. *The Lancet*, 391(10115), 70-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31796-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31796-8)
- Mičetič-Turk, D., Vlaisavljević, V., Turk, E., & Pogačar, M. Š. (2019). Onset of menarche is not delayed in Slovenian patients with celiac disease. *Journal of International Medical Research*, 47(2), 815-822. <https://doi.org/10.1177/0300060518812623>
- Mishra, K., Kumar, P., Kumar, R., Kaur, S., Basu, S., & Dutta, A. K. (2012). Assessment of sexual maturity in a cohort of adolescents with celiac disease on gluten-free diet. *Indian Journal of Gastroenterology*, 31(3), 130-132. <https://doi.org/10.1007/s12664-012-0202-4>
- Neyzi, O., Bundak, R., Gökçay, G., Günöz, H., Furman, A., Darendeliler, F., & Baş, F. (2015). Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 7(4), 280-293. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2183>
- Özgör, B., & Selimoğlu, M. A. (2010). Coeliac disease and reproductive disorders. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 45(4), 395-402. <https://doi.org/10.3109/00365520903508902>
- Pedretti, M., Sbravati, F., Allegri, D., Labriola, F., Lombardo, V., Spisni, E., ... Alvisi, P. (2021). Is the clinical pattern of pediatric celiac disease changing? A thirty-years real-life experience of an Italian center. *Italian Journal of Pediatrics*, 47(1), 235. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01183-5>
- Roshanzamir, N., Zakeri, Z., Rostami-Nejad, M., Sadeghi, A., Pourhoseingholi, M.-A., Shahbakhsh, Y., ... Rezaei-Tavirani, M. (2021). Prevalence of celiac disease in patients with atypical presentations. *Arab Journal of Gastroenterology*, 22(3), 220-223. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2021.05.015>
- Sedlmeyer, I. L., & Palmert, M. R. (2002). Delayed Puberty: Analysis of a Large Case Series from an Academic Center. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(4), 1613-1620. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.4.8395>
- Sferlazzas, C., Arrigo, T., Salzano, G., Pellegrino, S., La Fauci, G., Rulli, I., ... De Luca, F. (2008). Menarcheal age in celiac disease may not be delayed and may be irrespective of age at diagnosis and dietary management. *Journal of Endocrinological Investigation*, 31(5), 432-435. <https://doi.org/10.1007/BF03346387>
- Tanner, J. M., & Whitehouse, R. H. (1976). Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Archives of Disease in Childhood*, 51(3), 170-179. <https://doi.org/10.1136/adc.51.3.170>
- Toscano, V., Conti, F. G., Anastasi, E., Mariani, P., Tiberti, C., Poggi, M., ... Bonamico, M. (2000). Importance of Gluten in The Induction of Endocrine Autoantibodies and Organ Dysfunction in Adolescent Celiac Patients. *American Journal of Gastroenterology*, 95(7), 1742-1748. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02187.x>
- Trovato, C. M., Montuori, M., Cucchiara, S., & Oliva, S. (2020). ESPGHAN 'biopsy-sparing' guidelines for celiac disease in children with low antitransglutaminase during COVID-19. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 32(12), 1523-1526. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001924>