



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



ÇOCUKLARDA ÇÖLYAK HASTALIĞININ KLİNİK GÖRÜNÜMÜ: SON 25 YILDA DEĞİŞEN ÖZELLİKLER

Dr. Lamiya AHMADOVA

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Zarife KULOĞLU

ANKARA

2026

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUKLARDA ÇÖLYAK HASTALIĞININ KLİNİK
GÖRÜNÜMÜ: SON 25 YILDA DEĞİŞEN ÖZELLİKLER

Dr. Lamiya AHMADOVA

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Zarife KULOĞLU

ANKARA
2026

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum '**Çocuklarda Çölyak Hastalığının Klinik Görünümü: Son 25 Yılda Değişen Özellikler**' başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler ve yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 15.08.2025 tarihinde, İ07-683-25 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Lamiya AHMADOVA

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen:	Lamiya Ahmadova
Ödev başlığı:	ÇOCUKLARDA ÇÖLYAK HASTALIĞININ KLİNİK GÖRÜNÜMÜ: SO...
Gönderi Başlığı:	ÇOCUKLARDA ÇÖLYAK HASTALIĞININ KLİNİK GÖRÜNÜMÜ: SO...
Dosya adı:	New_Microsoft_Word_Document_2_.docx
Dosya boyutu:	2.37M
Sayfa sayısı:	88
Kelime sayısı:	22,615
Karakter sayısı:	153,339
Gönderim Tarihi:	19-Haz-2026 12:54ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası:	2986004531

ÇOCUKLARDA ÇÖLYAK HASTALIĞININ KLİNİK GÖRÜNÜMÜ: SON 25 YILDA DEĞİŞEN ÖZELLİKLER

ORJİNALLİK RAPORU

% **12**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **10**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **8**

YAYINLAR

% **3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

TIPTA UZMANLIK KURULU
TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

TEZ ADI	Çocuklarda çölyak hastalığının klinik görünümü: Son 25 yılda değişen özellikler
UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ADI SOYADI	LAMIYA AHMADOVA
EĞİTİM KURUMU	Ankara Üniversitesi Hastaneleri
TEZ SAVUNMASI TARİHİ	24.06.2026

1. JÜRİ ÜYESİ DEĞERLENDİRMESİ	☒ BAŞARILI	☐ BAŞARISIZ
2. JÜRİ ÜYESİ DEĞERLENDİRMESİ	☒ BAŞARILI	☐ BAŞARISIZ
3. JÜRİ ÜYESİ DEĞERLENDİRMESİ	☒ BAŞARILI	☐ BAŞARISIZ

TEZ SAVUNMASININ SINAV SONUCU	☒ BAŞARILI	☐ BAŞARISIZ
-------------------------------	--	------------------------------------

* Karar oy çokluğuna göre alınır.

1. JÜRİ ÜYESİ
PROFESÖR ZARİFE KULOĞLU

2. JÜRİ ÜYESİ
DOÇENT ARZU MELTEM DEMİR

3. JÜRİ ÜYESİ
DOKTOR ÖĞRETİM ÜYESİ MİRAÇ YILDIRIM

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge doğrulama kodu: 00472c35-943b-4439-a141-10908977a560



Belge doğrulama adresi: <https://ueys.saglik.gov.tr/belge-dogrulama>

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve akademik birikiminden yararlanma fırsatı bulduğum, tez çalışmamın her aşamasında sabırla yol gösteren, karşılaştığım güçlüklerde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilimsel bakış açımı geliştirmemde büyük katkıları olan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Zarife Kuloğlu'na en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, eğitimime katkı sağlayan ve her zaman desteklerini hissettiğim Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Tayfun Uçar'a teşekkür ederim.

Mesleki gelişimim ve eğitim sürecim boyunca desteklerini her zaman hissettiğim, her konuda yardımcı olmaya çalışan ve katkılarını esirgemeyen değerli hocam Başhekim Prof. Dr. Tanıl Kendirli'ye teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince yalnızca bilgi ve deneyimleriyle değil, aynı zamanda yol göstericiliği, engin akademik birikimi, çalışma disiplini ve her zaman hissettirdiği desteğiyle gelişimime önemli katkılar sağlayan Doç. Dr. Mehmet Gökhan Ramoğlu'na içten teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her döneminde olduğu gibi bu uzun ve zorlu süreçte de bana koşulsuz sevgi, güven ve destek veren; her kararında yanımda olan, başarılarımın en büyük mimarı sevgili aileme sonsuz teşekkür ederim.

Bu süreç boyunca beni sabırla dinleyen, zor zamanlarımda yanımda olan, motivasyonumu kaybettiğim anlarda bana güç veren ve desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen canım dostlarım Ceyran, Mehseti, Ülkü, Özge, Merve İzel, Bilge Thanxx, Hediye grubu (G.Z.B), Zeliha'ya gönülden teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm öğretim üyelerine, uzman hekimlere, asistan arkadaşlarıma ve Pediatri Anabilim Dalı çalışanlarına katkıları ve emekleri için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Önsöz ve Teşekkür	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Tablolar Dizini	x
Şekiller Dizini	xii
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Tanım	7
4.2. Epidemiyoloji	7
4.3. Patofizyoloji.....	9
4.3.1. Glüten Ve Antijenik Özellikleri.....	9
4.3.2. Çevresel Faktörler.....	10
4.3.3. Genetik Faktörler	11
4.3.4. İmmünolojik Faktörler	11
4.4. Klinik Bulgular	13
4.4.1. Klasik Çölyak Hastalığı	14
4.4.2. Klasik Olmayan Çölyak Hastalığı.....	14
4.4.3. Subklinik (Asemptomatik) Çölyak Hastalığı.....	14
4.4.4. Refrakter Çölyak Hastalığı.....	14
4.4.5. Potansiyel Çölyak Hastalığı	15
4.4.6. Semptomatik Çölyak Hastalığı.....	15
4.5. Eşlik Eden Hastalıklar	15
4.6. Tanı	16
4.6.1. Risk Grupları Ve Tarama Endikasyonları	17
4.6.2. Serolojik Testler	17
4.6.3. Doku Grubu (HLA) Testi	18
4.6.4. İnce Bağırsak Biyopsisi	18
4.6.5. Glüten Uyarı Testi.....	20
4.6.6. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Derneğinin Çölyak Hastalığı Tanısı İçin Önerileri .	20
4.7. Tedavi Ve İzlem	20
4.8. Komplikasyonlar	21
4.9. Çölyak Hastalığının Klinik Fenotip Özelliklerinin Zaman İçindeki Değişimi	22
5. GEREÇ VE YÖNTEM	26

6. BULGULAR	29
6.1. Tanısal Özellikler	29
6.1.1. Serolojik Bulgular	29
6.1.2. HLA Doku Grubu	29
6.1.3 Histopatolojik Özelliklerin Dağılımı Ve Dönemlere Göre Değişimi	30
6.2. Demografik Özellikler	30
6.2.1. Yaş Ve Cinsiyet Dağılımı Ve Dönemlere Göre Değişimi.....	30
6.2.2. Perinatal Özellikler ve Anne Sütü Alım Özelliklerinin Dağılımı ve Dönemlere Göre Değişimi	31
6.2.3. Ailesel Özelliklerin Dağılımı Ve Dönemlere Göre Değişimi.....	33
6.3. Tanı Anındaki Klinik Özellikler	34
6.3.1. Çölyak Hastalığı Fenotiplerinin Dağılımı Ve Dönemlere Göre Değişimi.....	34
6.3.2. Başvuru Belirtilerinin Dağılımı Ve Dönemlere Göre Değişimi	36
6.3.3. Başvuru Fizik Muayene Bulgularının Dağılımı Ve Dönemlere Göre Değişimi.....	37
6.3.4. Antropometrik Ölçümler Ve Beslenme Durumunun Dağılımı ve Dönemlere Göre Değişimi.....	38
6.4. Tanı Anındaki Laboratuvar Bulgularının Dağılımı Ve Dönemsel Değişimi	40
6.4.1. Hematolojik Parametreler Ve Demir Profili	40
6.4.2. Karaciğer Enzimleri, Protrombin Zamanı Ve Serum Protein Düzeyleri	42
6.4.3. Mikrobesein Düzeyleri	44
6.4.4. Kemik Mineral Metabolizması.....	44
6.4.5. Dışkı İnceleme Bulguları	47
6.4.6. tiroit Fonksiyon Testleri Ve tiroit Otoantikorları	47
6.4.7. Otoantikor Paneli	49
6.4.8. Kraniyal Görüntüleme Ve Elektroensefalografi Bulguları.....	50
6.5. Tanı Anında Eşlik Eden Hastalıklar	51
7. TARTIŞMA	53
7.1. Tanısal Özelliklerin Değerlendirilmesi	53
7.2. Demografik Özelliklerin Ve Dönemsel Değişimlerin Değerlendirilmesi	54
7.2.1. Yaş Ve Cinsiyet Dağılımı	54
7.2.2. Perinatal Özellikler Ve Anne Sütü Alım Durumu	55
7.2.3. Ailesel Yatkınlık Ve Genetik Risk Faktörleri.....	56
7.3. Tanı Anındaki Klinik Özelliklerin Ve Dönemsel Değişimlerin Değerlendirilmesi	56
7.3.1. Çölyak Hastalığı Fenotipleri	56
7.3.2. Başvuru Belirti Ve Fizik Muayene Bulguları	59
7.3.3. Antropometrik Ölçümler Ve Beslenme Durumu	62

7.4. Tanı Anındaki Laboratuvar Bulgularının Ve Dönemsel Değişimlerin Değerlendirilmesi	64
7.4.1. Hematolojik Parametreler, Demir Profili Ve Mikrobeyinler Eksiklikleri	64
7.4.2. Karaciğer Enzimleri, Protrombin Zamanı Ve Serum Protein Düzeyleri	66
7.4.3. Kemik Metabolizması Ve D Vitamini	68
7.4.4. Otoantikör Paneli	69
7.4.5. Kraniyal Görüntüleme Ve Elektroensefalografi	69
7.5. Eşlik Eden Hastalıkların Ve Dönemsel Değişimlerinin Değerlendirilmesi	70
7.6. Çalışmanın Güçlü Yönleri Ve Kısıtlılıkları	71
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	73
9. KAYNAKLAR	84
10. EKLER	93



SİMGELER VE KISALTMALAR

AGA	: Antigliadin antikoru
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ANA	: Antinükleer antikor
ASMA	: Anti-düz kas antikoru
AST	: Aspartat aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CAA	: Çeyrekler arası aralık
ÇH	: Çölyak hastalığı
DGP	: Deamide gliadin peptid
EMA	: Endomisyum antikoru
ESPGHAN	: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği
GGT	: Gama glutamil transferaz
GİS	: Gastrointestinal sistem
GWAS	: Genomewide association study (Genom çapında ilişkilendirme çalışması)
Hb	: Hemoglobin
HLA	: Human Leukocyte Antigen
İgA	: İmmünoglobulin A
İgG	: İmmünoglobulin G
İEL	: İntraepitelyal lenfosit
İL	: İnterlökin
KMD	: Kemik mineral dansitesi
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
MR	: Manyetik rezonans görüntüleme
PT	: Protrombin zamanı
PTH	: Parathormon
TG2	: Doku transglutaminaz-2
tTG	: Doku transglutaminaz
TSH	: tiroit stimulan hormon
VKİ	: Vücut kütle indeksi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Çölyak hastalığının küresel epidemiyolojisi ve coğrafi bölgelere göre prevalans varyasyonları (16)	8
Tablo 4.2. Çölyak hastalığında görülen gastrointestinal ve extraintestinal belirtiler	15
Tablo 4.3. Çölyak hastalığına eşlik eden hastalıklar	16
Tablo 4.4. Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllükleri	18
Tablo 4.5. Çölyak hastalığında Marsh-Oberhuber sınıflaması ve histolojik özellikler	19
Tablo 6.1. Çölyak hastalarında HLA DQ2 ve HLA DQ8 haplotiplerinin dağılımı	30
Tablo 6.2. Histopatoloji verilerinin yıllara göre dağılımı ve dönemsel değişimi	30
Tablo 6.3. Hastaların tanı yaşı, hastalık başlangıç yaşı ve cinsiyet özelliklerinin genel ve dönemsel analizi	31
Tablo 6.4. Tüm hasta grubunda ve tanı dönemlerine göre yaş dağılımı özellikler	31
Tablo 6.5. Tüm hasta grubunda ve tanı dönemlerine göre gestasyon haftası ve anne sütü alma durumunun dağılımı	33
Tablo 6.6. Tüm hasta grubunda ve tanı dönemlerine göre ailesel özelliklerin dağılımı	34
Tablo 6.7. Tüm hasta grubunda ve tanı dönemlerine göre çölyak hastalığı klinik fenotip dağılımı	35
Tablo 6.8. Tüm hasta grubunda yaş gruplarına göre çölyak hastalığı klinik fenotipinin dağılımı	35
Tablo 6.9. Yaş gruplarına göre çölyak hastalığı fenotiplerinin dönemsel değişimi	35
Tablo 6.10. Tüm hasta grubunda başvuru belirtilerinin dağılımı ve dönemlere göre değişimi	37
Tablo 6.11. Tüm hasta grubunda başvuru fizik muayene bulgularının dağılımı ve dönemlere göre değişimi	38
Tablo 6.12. Tüm hasta grubunda antropometrik ölçümlerin dağılımı ve dönemlere göre değişimi	40
Tablo 6.13. Tüm hasta grubunda beslenme durumunun dağılımı ve dönemlere göre değişimi	40
Tablo 6.14. Tüm hasta grubunda ve tanı dönemlerine göre hemogram parametrelerinin dağılımı	41
Tablo 6.15. Tüm hasta grubunda ve tanı dönemlerine göre demir profilinin dağılımı	42
Tablo 6.16. Tüm hasta grubunda ve tanı dönemlerine göre karaciğer enzimleri, protrombin zamanı ve serum proteinlerinin dağılımı	43
Tablo 6.17. Tüm hasta grubunda ve tanı dönemlerine göre mikrobesein düzeylerinin dağılımı	44

Tablo 6.18. Tüm hasta grubunda ve tanı dönemlerine göre kemik metabolizması parametrelerinin dağılımı	46
Tablo 6.19. Tüm hasta grubunda ve tanı dönemlerine göre dışkı inceleme bulgularının dağılımı	47
Tablo 6.20. Tüm hasta grubunda ve tanı dönemlerine göre tiroit fonksiyon testleri ve otoantikörlerin dağılımı.....	48
Tablo 6.21. Tüm hasta grubunda ve tanı dönemlerine göre otoantikör paneli sonuçlarının dağılımı	49
Tablo 6.22. Tüm hasta grubunda ve tanı dönemlerine göre elektroensefalografi ve kraniyal görüntüleme bulgularının dağılımı	50
Tablo 6.23. Çölyak hastalarında saptanan patolojik kraniyal manyetik rezonans görüntüleme bulguları	51
Tablo 6.24. Tüm hasta grubunda ve tanı dönemlerine göre eşlik eden hastalıkların dağılımı	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Çölyak hastalığının buzdağı modeli	8
Şekil 4.2. Çölyak hastalığında tahılların toksik ve toksik olmayan özelliklerine göre sınıflandırılması ile glütenin antijenik bileşenlerinin şematik gösterimi.....	10
Şekil 4.3. Çölyak hastalığı patogenezinde rol oynayan doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtlarının şematik gösterimi	13
Şekil 6.1. Hastaların tanı dönemlerine göre doğum şekillerinin dağılımı	32



1. ÖZET

Çocuklarda Çölyak Hastalığının Klinik Görünümü: Son 25 Yılda Değişen Özellikler

Amaç: Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalında 1998–2023 yılları arasında çölyak hastalığı (ÇH) tanısı alan çocukların demografik, klinik, antropometrik, laboratuvar ve histopatolojik özelliklerinin değerlendirilmesi ve 2010 yılı öncesi ile sonrası dönemler karşılaştırılarak hastalığın klinik görünümündeki zamansal değişimin ortaya konulması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif kohort tasarımındaki çalışmaya, 1998–2023 yılları arasında ESPGHAN kriterlerine göre biyopsi ile doğrulanmış ÇH tanısı alan 0–18 yaş arası 355 çocuk dahil edildi. Hastalar tanı yılına göre 2010 yılı öncesi (n=131) ve 2010 yılı sonrası (n=224) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Demografik, klinik, antropometrik, laboratuvar ve histopatolojik veriler hasta dosyalarından kaydedildi. Fenotipler Oslo kriterlerine göre klasik, klasik olmayan ve sessiz/subklinik olarak sınıflandırıldı. Antropometrik değerlendirmede Dünya Sağlık Örgütü büyüme eğrileri kullanıldı. Yaşa göre ağırlık (YGA), yaşa göre boy (YGB) ve vücut kütle indeksi (VKİ) z skorları hesaplandı. YGA z skoru yalnızca 10 yaş altındaki hastalar için değerlendirildi. Z skorunun -2 ile +2 arasında olması normal, YGB z skorunun -2'nin altında olması boy kısalığı, YGA z skorunun -2'nin altında olması düşük kiloluk, VKİ z skorunun -2'nin altında olması zayıflık ve +2'nin üzerinde olması obezite olarak tanımlandı. İstatistiksel analizde sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann–Whitney U testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı; $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hastaların %61,4'ü kızdı ve cinsiyet dağılımı dönemler arasında benzerdi. 2010 yılı sonrasında 2 yaş altında ve 12 yaş üzerinde tanı alanların oranı azalırken, 5–12 yaş grubunda tanı alanların oranı arttı ($p=0,018$). Genel fenotip dağılımı klasik %29,3, klasik olmayan %56,3 ve subklinik (sessiz) %14,4 idi. Dönemler arasında fenotip dağılımı anlamlı farklılık gösterdi ($p<0,001$); klasik fenotip %47,3'ten %18,8'e gerilerken, klasik olmayan ve sessiz/subklinik fenotip oranları belirgin artış gösterdi. Histopatolojik olarak hastaların %94,1'inde Marsh 3 lezyonu saptandı ve dönemler arasında fark izlenmedi.

2010 yılı sonrası dönemde antropometrik göstergelerde iyileşme gözlemlendi: YGA, YGB ve VKİ z skorları yükseldi; düşük kiloluluk, boy kısalığı ve zayıflık oranları azaldı (sırasıyla $p=0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$), VKİ z skoru $>+2$ olan olguların oranı ise arttı ($p<0,001$).

Laboratuvar değerlendirmesinde hemoglobin düzeyi artarken anemi sıklığı anlamlı olarak azalmış; mikrobesein eksiklikleri içinde düşük MCV, ferritin eksikliği, folik asit eksikliği ve çinko eksikliği oranlarının da 2010 yılı sonrası dönemde anlamlı olarak azaldığı görölmüşür ($p<0,001$). Protrombin zamanı uzunluğu ve karaciğer enzim yüksekliği oranları da 2010 yılı sonrası dönemde daha düşük bulunmuştur (PT, ALT ve AST için sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p=0,008$). Ayrıca 2010 yılı sonrasında ANA pozitifliği anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,001$). Buna karşın D vitamini eksikliği sıklığı artmış (%47,6'dan %70,8'e; $p=0,029$) ve kemik mineral yoğunluğu ortalanca z skoru daha düşük saptanmıştır ($p=0,044$). tiroit otoantikorları, anti-LKM, anti-LC1 pozitifliği, tiroit fonksiyon bozukluğu ve nörogörüntöleme bulguları açısından dönemler arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuç: Son 25 yılda çocukluk çağı çölyak hastalığının klinik görünümünde belirgin değişim olduğu görölmektedir. 2010 yılı sonrasında klasik malabsorpsiyon bulguları, büyüme geriliği, malnütrisyon, hematolojik ve biyokimyasal bozukluklar daha düşük oranlarda saptanırken; klasik olmayan ve subklinik (sesiz) fenotipler artmıştır. Bu durum, günümüzde ÇH'nin daha hafif veya atipik tablolarla ortaya çıkabildiğini ve klinisyen farkındalığının yüksek olması gerektiğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Çölyak hastalığı, çocuk, fenotip

2. ABSTRACT

Clinical Presentation of Celiac Disease in Children: Changing Features Over the Last 25 Years

Objective: This study aimed to evaluate the demographic, clinical, anthropometric, laboratory, and histopathological characteristics of children diagnosed with celiac disease (CD) at the division of Pediatric Gastroenterology, Ankara University School of Medicine, between 1998 and 2023, and to determine temporal changes in the clinical presentation of the disease by comparing the periods before and after 2010.

Materials and Methods: This retrospective cohort study included 355 children aged 0–18 years who were diagnosed with biopsy-confirmed CD according to the ESPGHAN criteria between 1998 and 2023. Patients were divided into two groups according to the year of diagnosis: before 2010 (n=131) and after 2010 (n=224). Demographic, clinical, anthropometric, laboratory, and histopathological data were obtained from patient records. Clinical phenotypes were classified according to the Oslo criteria as classical, non-classical, and silent/subclinical. Anthropometric assessment was performed using World Health Organization growth curves. Weight-for-age (WFA), height-for-age (HFA), and body mass index (BMI) z scores were calculated. WAZ was evaluated only in children younger than 10 years of age. A z-score between –2 and +2 was considered normal. HAZ below –2 defined as short stature, WFA z score below –2 as underweight, a BMI z score below –2 as thinness, and a BMI z score above +2 as obesity. Continuous variables were compared using the Mann–Whitney U test, while categorical variables were compared using the chi-square test. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

Results: Of the patients, 61.4% were female, and sex distribution was similar between the two periods. After 2010, the proportion of patients diagnosed before the age of 2 years and after the age of 12 years decreased, whereas the proportion between 5 and 12 years of age increased (p=0.018). The overall phenotype distribution was 29.3% classical, 56.3% non-classical, and 14.4% subclinical (silent). Phenotype distribution differed significantly between the two periods (p<0.001); the frequency of classical phenotype decreased from 47.3% to 18.8%, whereas the frequencies of non-classical and subclinical (silent) phenotypes increased markedly. Histopathological examination revealed Marsh 3 lesions in 94.1% of patients, with no difference between the periods.

Anthropometric indicators improved in the post-2010 period. WAZ, HAZ, and BMI z-scores increased, while the prevalences of underweight, short stature, and thinness decreased significantly ($p=0.001$, $p<0.001$, and $p<0.001$, respectively). In contrast, the proportion of patients with a BMI z-score $>+2$ increased significantly ($p<0.001$).

Laboratory evaluation demonstrated higher hemoglobin levels and a significantly lower prevalence of anemia after 2010. Among micronutrient deficiencies, the frequencies of low mean corpuscular volume (MCV), iron deficiency (low ferritin), folate deficiency, and zinc deficiency also decreased significantly in the post-2010 period (all $p<0.001$). Prolonged prothrombin time and elevated liver enzyme levels were less frequent after 2010 (for PT, ALT, and AST: $p<0.001$, $p<0.001$, and $p=0.008$, respectively). In addition, antinuclear antibody (ANA) positivity decreased significantly after 2010 ($p<0.001$). Conversely, the prevalence of vitamin D deficiency increased (from 47.6% to 70.8%; $p=0.029$), and the median bone mineral density z-score was lower ($p=0.044$). No significant differences were observed between the two periods regarding thyroid autoantibodies, anti-LKM positivity, anti-LC1 positivity, thyroid dysfunction, or neuroimaging findings.

Conclusion: A marked change has occurred in the clinical presentation of pediatric CD over the last 25 years. After 2010, classical manifestations of malabsorption, growth failure, malnutrition, and hematological and biochemical abnormalities were observed less frequently, whereas non-classical and silent/subclinical phenotypes became more prevalent. These findings suggest that CD currently presents more often with mild or atypical manifestations and highlight the importance of maintaining a high level of clinical awareness among healthcare professionals.

Keywords: Celiac disease, child, phenotype

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik yatkınlığı olan bireylerde buğday, çavdar ve arpa gibi glüten içeren tahılların tüketimiyle tetiklenen immün aracılı bir enteropatidir. Hastalık büyük oranda HLA DQ2 (%90–95) ve daha az sıklıkla DQ8 (%5–10) ile ilişkilidir. Dünya genelinde en yaygın görünen hastalıklardan biri olup, toplumların tahıl tüketim alışkanlıkları ve genetik özelliklerine bağlı olarak değişmekle birlikte prevalansı yaklaşık %1 civarındadır (3).

Çölyak hastalığının klinik bulguları oldukça geniş bir spektrum göstermektedir. İshal, kabızlık, tekrarlayan karın ağrısı, şişkinlik ve kusma gibi gastrointestinal belirtilerin yanı sıra; anemi, gecikmiş puberte, baş ağrısı, diş minesini kusurları, boy kısalığı ve dermatolojik bulgular gibi ekstraintestinal belirtilerle de ortaya çıkabilir. Ayrıca, aile öyküsü veya eşlik eden hastalıklar nedeniyle risk altında bulunan asemptomatik bireyler tarama programları ile tanı alabilmektedir. Klinik tablo yaşa göre de değişkenlik göstermekte; küçük çocuklarda intestinal belirtiler ön plandayken, daha büyük çocuklarda ekstraintestinal bulgular daha sık görülmektedir (4).

Oslo Sınıflandırmasına göre ÇH fenotip olarak; klasik, klasik olmayan (non-klasik), semptomatik, subklinik, potansiyel ve refrakter form olarak sınıflandırılmaktadır (5). Klasik form, genellikle yaşamın ilk yılında büyüme geriliği, kronik ishal ve karın şişliği ile ortaya çıkarken; klasik olmayan form daha ileri yaşlarda karın ağrısı, kabızlık, boy kısalığı, demir eksikliği ve gecikmiş puberte gibi bulgularla seyretmektedir. Subklinik form ise klinik olarak herhangi bir belirti ve bulgu sergilemeyen, görünüşte sağlıklı bireylerde tanısal incelemeler sonucunda ÇH saptanan durumları ifade etmektedir. Potansiyel ÇH ise çölyak seroloji ve uygun HLA genotipi bulunmasına rağmen ince bağırsak biyopsisinde tipik enteropati gelişmemiş bireyleri tanımlamaktadır. Bu kişiler, ilerleyen yıllarda tipik çölyak enteropatisi geliştirme riski taşımaktadır (5-8).

Çölyak hastalığının tanısı, serolojik testlerin [anti-doku transglutaminaz (anti- tTG), anti-endomisyum antikoru (EMA) ve deamidat gliadin peptid (DGP)] pozitifliği ve karakteristik histopatolojik bulgularının varlığına ve glütensiz diyet tedavisiyle klinik bulguların ve serolojik testlerin normale gelmesine dayanmaktadır. Histopatolojik değerlendirmede Modifiye edilmiş Marsh sınıflaması kullanılmaktadır (9, 10). Hastalığın tek tedavisi ömür boyu glütensiz diyet tedavisidir.

Son yıllarda pediatrik ÇH'nin klinik görünümünde önemli değişiklikler bildirilmiştir. Tanı yaşı giderek yükselmekte, klasik malabsorpsiyon bulguları daha az görülmekte, karın ağrısı ve diğer özgün olmayan yakınmalar ön plana çıkmaktadır. Ayrıca tanı anında aşırı kilolu veya obez çocukların oranının %12-20'ye ulaştığı bildirilmektedir (11-13).

Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalında 1998–2023 yılları arasında ÇH tanısı alan çocukların klinik, laboratuvar ve demografik özelliklerinin değerlendirilmesi; 2010 yılı öncesi ve 2010 sonrası dönemlerin karşılaştırılarak hastalığın ortaya çıkış şekli, tanısal yaklaşım ve laboratuvar bulgularındaki zamansal değişimlerin ortaya konulması amaçlanmıştır.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Tanım

Çölyak hastalığı, genetik yatkınlığı bulunan bireylerde gluten ve ilişkili prolaminlere karşı gelişen kronik, immün aracılı bir hastalıktır. Hastalığın temelinde, diyetle alınan glutene karşı oluşan anormal immünolojik yanıt yer almakta olup, bu süreç ince bağırsak mukozasında enflamasyon, villöz atrofi ve malabsorpsiyon ile sonuçlanmaktadır (14, 15).

Günümüzde ÇH'nin yalnızca gastrointestinal sistemi etkileyen bir enteropati olmadığı, sistemik immün aktivasyon sonucu çeşitli organ ve sistemleri etkileyebilen multifaktöriyel bir hastalık olduğu kabul edilmektedir (15, 16).

4.2. Epidemiyoloji

Çölyak hastalığının sıklığı coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Hastalık, gluten içeren tahılların yaygın tüketildiği Amerika, Avrupa, Avustralya ve Orta Doğu ülkelerinde daha yüksek prevalanslarda bildirilirken; buğday tüketiminin görece daha düşük olduğu Japonya ve Çin gibi Uzak Doğu ülkelerinde daha düşük prevalanslarda bildirilmektedir (17). Genel toplumda prevalansın yaklaşık %1 olduğu kabul edilmektedir (18). Coğrafik bölgelere göre prevalans dağılımı **Tablo 4.1**'de verilmiştir.

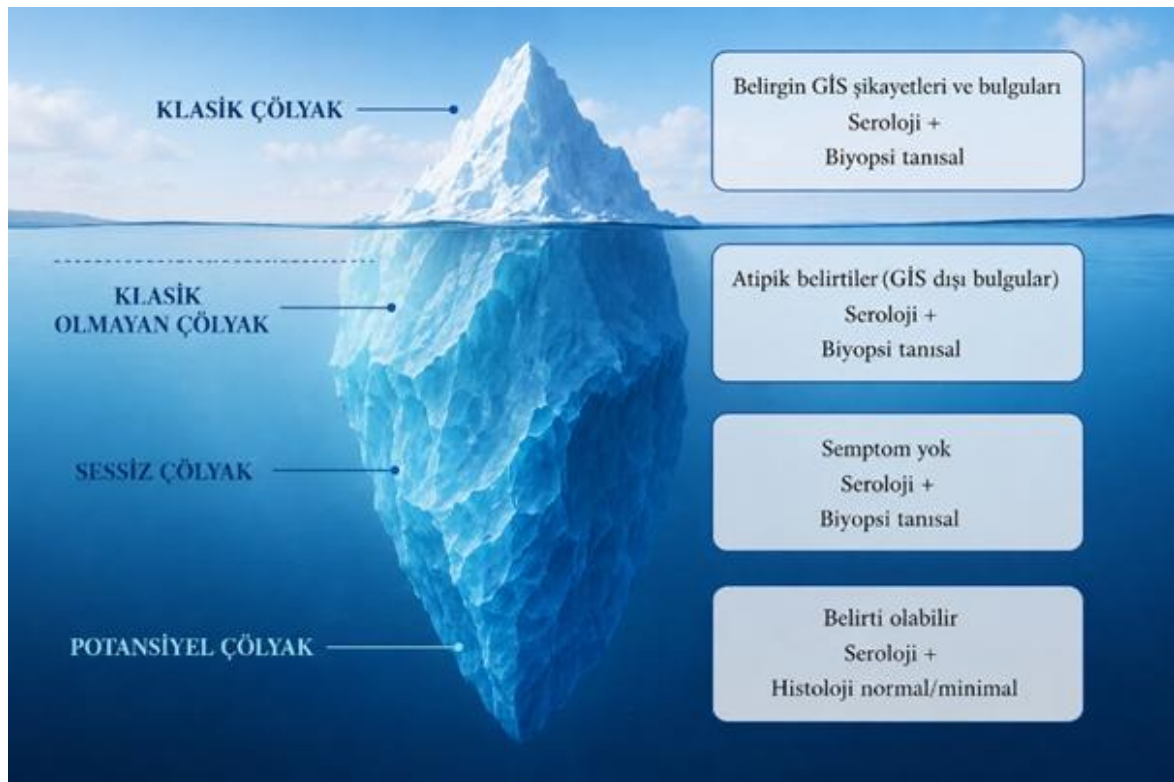
Son meta-analizlerde, dünya genelinde ÇH seroprevalansının %1,4, biyopsi ile doğrulanmış prevalansı ise %0,7 olduğu bildirilmiştir. Bu farklılık, tanı almamış veya sesiz seyreden olguların önemli bir kısmını oluşturduğunu ve hastalığın buzdağı modeli ile açıklanabileceğini göstermektedir (**Şekil 4.1**) (6, 19).

Türkiye'de ÇH prevalansının %0,3 ile %0,9 arasında değiştiği belirtilmektedir (20-22). Ülkemizde bu konuda gerçekleştirilen en geniş kapsamlı çalışma, 2011 yılında Dalgıç ve arkadaşları tarafından yapılmış; 63 ilde 6–17 yaş aralığındaki 20.190 okul çağı çocuğunun tarandığı bu çalışmada prevalans %0,47 olarak saptanmıştır (20).

Epidemiyolojik çalışmalar, ÇH'nin kız çocuklarda erkek çocuklara göre daha sık görüldüğünü göstermektedir (20).

Tablo 4.1. Çölyak hastalığının küresel epidemiyolojisi ve coğrafi bölgelere göre prevalans varyasyonları (18)

	Çölyak Hastalığı Prevalansı
Küresel ortalama	~%1
Avrupa	%0,2–2,9
Kuzey Amerika	%0,3–0,9
Asya	%0,3–1,0
Seçilmiş ülke örnekleri	
Finlandiya	1/99
İtalya	1/210
İsviçre	1/132
Amerika Birleşik Devletleri	1/142
Almanya	1/500
Türkiye	%0,3–0,9



Şekil 4.1. Çölyak hastalığının buzdağı modeli (6)

4.3. Patofizyoloji

Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın bireylerde diyetle alınan gluten proteinlerine karşı gelişen kronik, immün aracılı bir enteropatidir. Günümüzde yalnızca bir gıda intoleransı değil, mukozal bağışıklığın bozulduğu ve sistemik yansımaları olabilen kompleks bir immün hastalık olarak kabul edilmektedir. Hastalığın gelişiminde tetikleyici glutenin maruziyeti, genetik yatkınlık, çevresel faktörler ile doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemlerinin etkileşimi rol oynar. Gluten maruziyeti ve genetik yatkınlık gerekli olmakla birlikte, tek başlarına hastalık gelişimi için yeterli değildir (23).

Çölyak hastalığında temel patolojik süreç, gluten peptitlerine karşı gelişen antijen-spesifik T hücre yanıtıdır. Bununla birlikte doku hasarında yalnızca kazanılmış bağışıklık değil doğal bağışıklık aktivasyonu, epitel stres yanıtları ve mukozal immün regülasyon bozukluğu da önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle ÇH, oral toleransın kaybı ile karakterize bir mukozal immün regülasyon bozukluğu olarak değerlendirilmektedir (24).

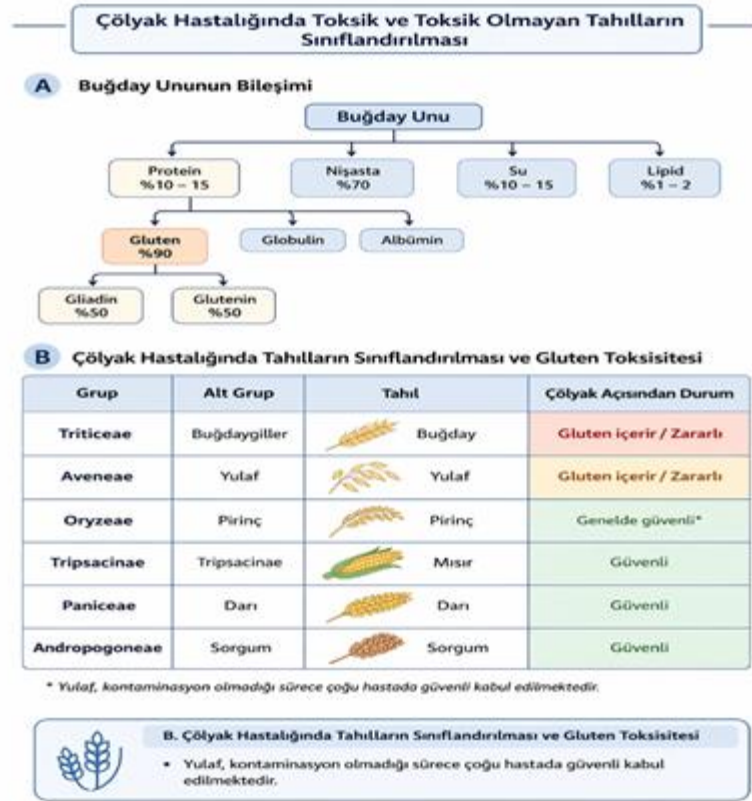
4.3.1. Gluten ve Antijenik Özellikleri

Çölyak hastalığının temel tetikleyici antijeni glütendir. Gluten, buğday, arpa ve çavdarda bulunan depo proteinlerinin oluşturduğu kompleks bir protein ağıdır ve tahılların yapısal bütünlüğünde ve hamurun viskoelastik özelliklerinde belirleyici rol oynar. Buğday gluteni alkolde çözünebilen gliadinler ile alkolde çözünmeyen gluteninlerden oluşur. Gliadin fraksiyonları ÇH patogenezindeki immünojenik etkinin büyük kısmından sorumludur (25). Çölyak hastalığı açısından toksik ve toksik olmayan tahılların sınıflandırılması ile glutenin başlıca antijenik bileşenleri **Şekil 4.2**'de özetlenmiştir (22).

Gluten proteinlerinin yüksek prolin ve glutamin içeriği, gastrointestinal enzimlere karşı dirençli olmalarına ve sindirim sonrasında immünojenik peptitlerin ortaya çıkmasına neden olur. Özellikle α -gliadinden türeyen 33-mer peptit çok sayıda immünodominant epitop içermesi nedeniyle ÇH patogenezinde önemli rol oynar. Ancak immün yanıt yalnızca bu peptitle sınırlı olmayıp farklı gliadin ve glutenin türevlerine karşı da gelişebilmektedir (26).

Gluten peptitlerinin lamina propriaya geçişinde artmış bağırsak geçirgenliği, zonulin aracılı sıkı bağlantı bozukluğu, transsellüler taşınım ve İgA aracılı retrotranssitoz gibi mekanizmalar rol oynar (25). Ayrıca, gluten bağırsak mikrobiyotasını etkileyerek mukozal immün yanıtları modüle edebilir. Yulafın prolamini olan avenin ise daha düşük prolin-glutamin içeriği nedeniyle görece daha az immünojeniktir ve çoğu çölyak hastası tarafından

tolere edilmektedir. Bununla birlikte az sayıda bireyde avenine karşı immün yanıt gelişebileceği de bildirilmiştir (24).



Şekil 4.2. Çölyak hastalığında tahılların toksik ve toksik olmayan özelliklerine göre sınıflandırılması ile glutenin antijenik bileşenlerinin şematik gösterimi (24)

4.3.2. Çevresel Faktörler

Çevresel faktörler ÇH'nin ortaya çıkışını ve klinik seyrini etkileyebilir. Özellikle erken yaşam dönemindeki çevresel maruziyetlerin immün tolerans gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Güncel çalışmalar glutenle tanışma zamanı ve miktarının tek başına hastalık gelişimini belirlemediğini göstermektedir (27, 28).

Rotavirüs ve reovirus gibi viral enfeksiyonlar genetik yatkınlığı olan bireylerde hastalık riskini artırabilmektedir. Enfeksiyonlar sırasında bağırsak geçirgenliğinin artması, gluten peptitlerinin mukozaya ulaşmasını kolaylaştırmaktadır (29-31). Ayrıca bazı gluten peptitleri ve buğdaydaki α -amilaz/tripsin inhibitörleri doğal bağışıklık sistemini aktive ederek mukozal enflamasyona katkıda bulunabilir (29, 30, 32-34).

Mikrobiyota değişiklikleri ve bazı ilaçlar, özellikle interferon- α tedavisi, hastalığın ortaya çıkışında rol oynayabilecek diğer çevresel faktörler arasında yer almaktadır (25).

Anne sütü alma süresi ve glütenle ilk karşılaşma zamanının ise ÇH gelişimi üzerinde bağımsız koruyucu veya risk artırıcı etkisi gösterilememiştir (35-37).

4.3.3. Genetik Faktörler

Çölyak hastalığının gelişimi için genetik yatkınlık gereklidir. Birinci derece akrabalarda hastalık prevalansının yaklaşık %8 olması ve monozigotik ikizlerde konkordans oranının %75'e ulaşması güçlü bir genetik bileşeni desteklemektedir (38-41).

En önemli genetik risk faktörü HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 haplotiplerinin varlığıdır. Hastaların %90'ından fazlası HLA-DQ2, geri kalanların büyük kısmı ise HLA-DQ8 pozitifdir (40-45). Bununla birlikte bu haplotiplerin genel toplumda sık görülmesine rağmen hastalık gelişmemesi, genetik yatkınlığın tek başına yeterli olmadığını göstermektedir. Özellikle HLA-DQ2.5 homozigotluğu daha yüksek risk ile ilişkilidir (42-45).

HLA dışındaki genetik faktörler de hastalığın gelişimine katkıda bulunmaktadır. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, immün regülasyon, sitokin aracılı sinyal yolları ve epitel bariyer işleviyle ilişkili çok sayıda HLA dışı gen bölgesini tanımlamıştır (46, 47).

4.3.4. İmmünolojik Faktörler

Çölyak hastalığında patogenezi, kazanılmış ve doğal bağışıklık sistemlerinin birlikte aktivasyonu sonucu gelişir. Bağırsak lümeninde sindirim enzimlerine dirençli glüten peptitleri bağırsak bariyerini aşarak lamina propriaya ulaşır ve immün yanıtı başlatır (18, 24).

4.3.4.1. Kazanılmış İmmün Yanıt

Lamina propriada bulunan glüten peptitleri, doku transglutaminaz 2 (TG2) tarafından deamide edilir ve HLA-DQ2/DQ8 moleküllerine daha yüksek afiniteyle bağlanır. Antijen sunan hücreler tarafından CD4⁺ T hücrelerine sunulan bu peptitler, interferon (İFN)- γ ve interlekin (İL)-21 gibi proenflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarak mukozal hasara yol açar (48-55).

4.3.4.2. Otoantikör Yanıtı

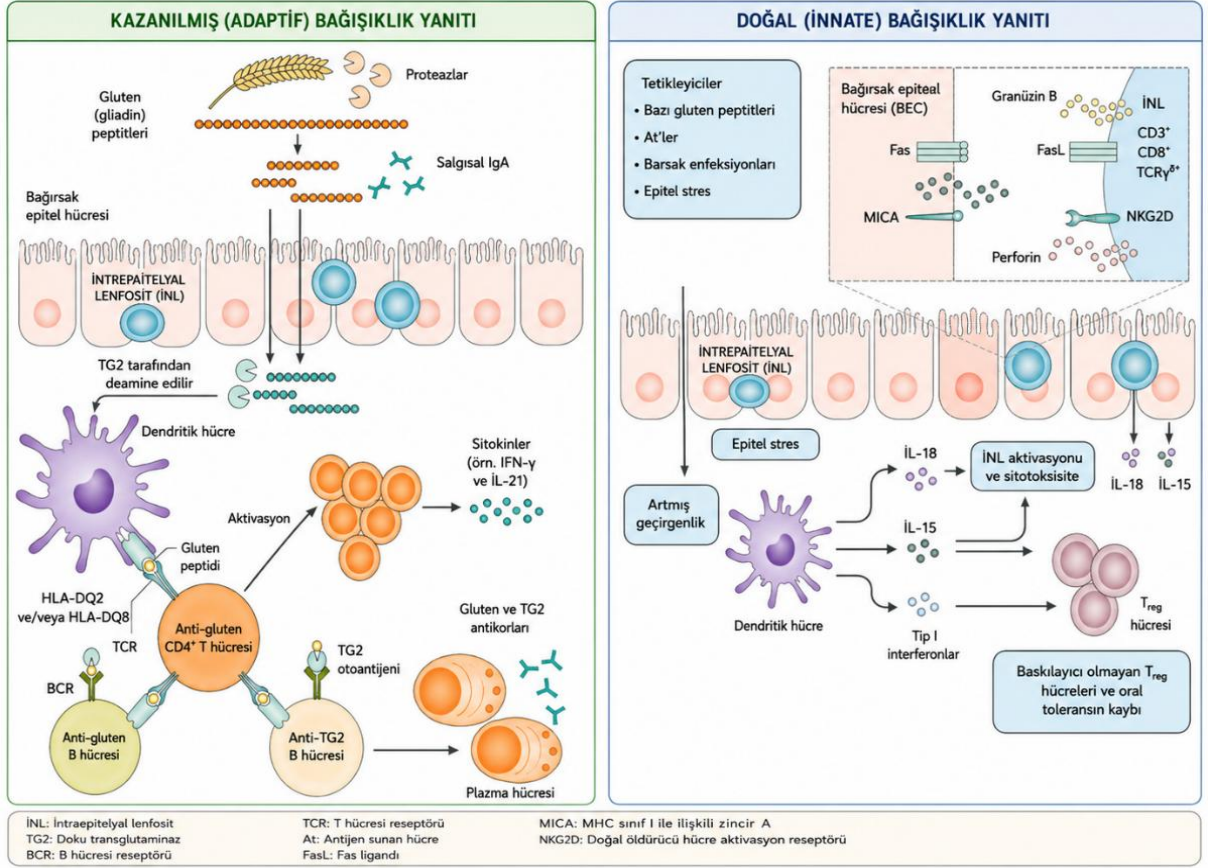
Glüten-spesifik CD4⁺ T hücreleri aynı zamanda ÇH'ye özgü antikör yanıtlarının oluşumunda da rol oynar. Aktive olan CD4⁺ hücreler, hem glüten-spesifik hem de TG2-spesifik B hücrelerine yardım sinyalleri sağlayarak bunların plazma hücrelerine farklılaşmasını ve DGP ile TG2'ye karşı antikör üretmesini teşvik eder (56). Transglütaminaz 2 antikörlerinin bağırsak geçirgenliğini artırarak gliadin peptitlerinin lamina propriaya erişimini kolaylaştırabileceği ileri sürülmektedir (57, 58).

İnterlökin-15, ÇH patogenezinde merkezi rol oynayan sitokinlerden biridir. Epitel hücreleri ve dendritik hücrelerden salgılanan İL-15, düzenleyici T hücrelerinin baskılanmasına, oral toleransın kaybına ve intraepitelyal lenfositlerin (İEL) sitotoksik özellik kazanmasına yol açar (32, 59, 60). Çölyak hastalarında İEL sayısı artmış olup, bu artış mukozal atrofinin şiddetiyle korelasyon göstermektedir (61). İnterlökin-15 etkisiyle artan NKG2D–MICA etkileşimi epitel hücre ölümünü tetikleyerek villöz atrofinin gelişimine katkıda bulunur. Süreğen İEL aktivasyonu ise refrakter ÇH ve enteropati ilişkili T hücreli lenfoma riskiyle ilişkilendirilmektedir (18, 32, 62).

4.3.4.3. İL-21 ve Kazanılmış–Doğal Bağışıklık Yanıt Bağlantısı

İnterlökin-21, ÇH patogenezinde kazanılmış ve doğal bağışıklık sistemleri arasında köprü işlevi görür. Lamina propriadaki CD4⁺ T hücrelerinden salgılanan bu sitokin, lamina propriada İFN- γ üretimini sürdürürken İL-15 ile sinerjik etki göstererek İEL aktivasyonunu ve mukozal enflamasyonu güçlendirir (60-63) (Şekil 4.3).

ÇÖLYAK HASTALIĞINDA KAZANILMIŞ (ADAPTİF) VE DOĞAL (İNNATE) BAĞIŞIKLIK YANITLARI



Şekil 4.3. Çölyak hastalığı patogenezinde rol oynayan doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtının şematik gösterimi (24)

4.4. Klinik Bulgular

Çölyak hastalığının klinik tablosu, yaşa ve bireye göre büyük farklılıklar göstermektedir. Çocuklarda malabsorbsiyona bağlı bulgular ön planda iken, yaş ilerledikçe boy kısalığı, demir eksikliği anemisi veya osteoporoz gibi bağırsak dışı bulgular daha sık karşılaşılan başvuru nedeni haline gelmektedir. Bu geniş klinik yelpaze, hastalığın tanınmasını ve tanı sürecini güçleştirmektedir (18, 24).

Literatürde hastalığın klinik tiplerini tanımlamak amacıyla uzun yıllar boyunca farklı terminolojiler kullanılmış, bu durum sınıflandırmada önemli bir karmaşaya yol açmıştır. Bu terminolojik karışıklığı gidermek amacıyla 2013 yılında Ludvigsson ve arkadaşları tarafından yayımlanan Oslo tanımları ÇH'ye ilişkin kavramlara uluslararası uzman görüş birliği doğrultusunda yeniden tanımlanmıştır. Bu sınıflamaya göre ÇH; klasik, klasik olmayan (non-

klasik), subklinik, potansiyel, refrakter ve semptomatik, formlar olarak değerlendirilmektedir (5).

4.4.1. Klasik Çölyak hastalığı

Klasik ÇH, malabsorpsiyona bağlı bulguların ön planda olduğu klinik formdur. İshal, steatore, kilo kaybı ve büyüme geriliği ile karakterizedir. Bu bulgular özellikle küçük yaş grubundaki çocuklarda daha sık görülmektedir (64, 65). Klasik form, ÇH'nin tarihsel tanımına en yakın klinik tabloyu temsil etmekle birlikte, günümüzde tüm ÇH olgularının yalnızca küçük bir bölümünü oluşturmaktadır (66).

4.4.2 Klasik Olmayan Çölyak hastalığı

Klasik olmayan formda malabsorpsiyon bulguları olmaksızın ekstraintestinal belirtiler ya da karın ağrısı, kabızlık gibi atipik gastrointestinal belirtiler ön plandadır. Oslo sınıflandırmasında, önceki literatürde yaygın olarak kullanılan 'atipik' terimi terk edilmiş ve bu klinik form 'klasik olmayan ÇH' olarak tanımlanmıştır. Günümüzde ÇH olgularının büyük bir kısmını bu grup oluşturmaktadır (10, 67).

Bu formda görülen başlıca ekstraintestinal bulgular arasında demir eksikliği anemisi, artralji, yorgunluk, osteoporoz, kısa boy, puberte gecikmesi, diş mine hipoplazisi, karaciğer enzim yüksekliği, periferik nöropati, anksiyete, depresyon, tekrarlayan düşük ve infertilite yer almaktadır (18, 68). Pediatrik olgularda büyüme geriliği, gecikmiş puberte ya da diş mine defektleri zaman zaman hastalığın tek klinik bulgusu olabilmektedir. Bu nedenle söz konusu bulguların varlığında ÇH ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir (69, 70).

4.4.3 Subklinik (Asemptomatik) Çölyak Hastalığı

Subklinik ya da asemptomatik ÇH genellikle riskli gruplarda yapılan taramalar ya da başka nedenlerle gerçekleştirilen serolojik incelemeler sırasında saptanmaktadır. Bu hastalarda herhangi bir belirti ve bulgu bulunmamakla birlikte, ÇH'ye özgü serolojik pozitiflik ve ince bağırsak mukozasında villöz atrofi mevcuttur (68, 71).

4.4.4. Refrakter Çölyak Hastalığı

Refrakter ÇH, en az 6-12 ay süreyle sıkı glütensiz diyet uygulanmasına rağmen malabsorpsiyon bulgularının ve villöz atrofisinin devam etmesi ya da yeniden ortaya çıkması

olarak tanımlanmaktadır (72). Bu tanı konulmadan önce diyet uyumsuzluğu ve istemsiz gluten maruziyeti olasılıkları ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır (5).

4.4.5 Potansiyel Çölyak Hastalığı

Potansiyel çölyak hastalığı, ÇH'ye özgü serolojik testlerin pozitif olmasına karşın ince bağırsak biyopsisinde normal histolojik bulguların saptandığı, başka bir deyişle HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 pozitifliği bulunmakta olup, ilerleyen dönemlerde biyopsi ile doğrulanmış ÇH'ye dönüşme riski mevcuttur. Klinik tablo oldukça değişken olup bazı hastalar tamamen asemptomatik seyrederken, bazı hastalarda karın ağrısı, yorgunluk veya demir eksikliği gibi özgül olmayan yakınmalar görülebilmektedir. Potansiyel çölyak hastalarında glütensiz diyetle başlanıp başlanmayacağı kararı bireyselleştirilmiş bir yaklaşımla verilmelidir (5).

4.4.6. Semptomatik Çölyak hastalığı

Semptomatik ÇH, klinik açıdan belirgin gastrointestinal ve/veya ekstraintestinal bulguların eşlik ettiği ÇH formunu ifade etmektedir (5). Çölyak hastalığında görülen gastrointestinal ve ekstraintestinal belirtiler **Tablo 4.2** 'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Çölyak hastalığında görülen gastrointestinal ve extraintestinal belirtiler (1, 18)

GASTROİTESTİNAL BELİRTİLER	EKSTRAİTESTİNAL BELİRTİLER
Kronik veya aralıklı ishal	Kilo kaybı / kilo alımında duraklama/ Anoreksi / iştahsızlık
Karın ağrısı	Kısa boy / büyüme geriliği
Karın şişliği / gaz yakınması	Gecikmiş puberte / amenore
Tekrarlayan bulantı ve/veya kusma	Sinirlilik / irritabilite / kronik yorgunluk Anksiyete / depresyon
Kronik kabızlık	Nöropati / nörolojik bulgular/ Epilepsi / nöbet öyküsü/ serebellar ataksi
Gastroözofageal reflü	Artrit / artralji
	Kronik demir eksikliği anemisi
	Azalmış kemik mineralizasyonu / tekrarlayan kırıklar
	Tekrarlayan aftöz stomatit
	Dermatitis herpetiformis benzeri döküntü
	Diş minesini kusurları
	Karaciğer enzim yüksekliği / hepatit

4.5. Eşlik Eden Hastalıklar

Çölyak hastalığı, gastrointestinal sistemin ötesinde pek çok organ ve sistemi etkileyen çeşitli hastalıklarla birliktelik gösterir. Bu birliktelik; ortak immünogenetik zemin, kronik enflamasyon ve malabsorpsiyona bağlı mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıkmaktadır (73). Çölyak hastalığı ile ilişkili hastalıklar **Tablo 4.3** 'de verilmiştir (74-78).

Tablo 4.3. Çölyak hastalığına eşlik eden hastalıklar

	Hastalık / Klinik durum	Sıklık
Deri hastalıkları	Dermatitis herpetiformis	~%13
Otoimmün hastalıklar	Otoimmün hepatit	%12–13
	Sjögren sendromu	%4–12
	Otoimmün tiroidit	%7
	Tip 1 DM	%4,5–7,4
	Addison hastalığı	%5
İmmün yetmezlik	Selektif İgA eksikliği	%2–8
Genetik sendromlar	Down sendromu	%3,2–10,3
	Williams sendromu	%9,5
	Turner sendromu	%6,4
Nörolojik bulgu ve hastalıklar	Migren	%20,7
	Periferik nöropati	%0,7–4,5
	Epilepsi	~%1–2,6
	Glütene bağlı ataksi	Nadir (<%1)
	CEC sendromu	<1/1.000.000; dünya genelinde <200 vaka

Kısaltmalar: CEC sendromu; çölyak hastalığı, epilepsi ve serebral kalsifikasyon, DM; diabetes mellitus, İg; immünglobülin.

4.6. Tanı

Çölyak hastalığının tanısı; klinik bulgular, serolojik testler ve histopatolojik değerlendirme sonuçlarının birlikte yorumlanmasına dayanmaktadır. Hastalık oldukça geniş bir klinik spektruma sahip olup gastrointestinal belirtiler, ekstra-intestinal belirtiler veya tamamen asemptomatik bir seyir ile ortaya çıkabilir. Bu nedenle, açıklanamayan kronik veya aralıklı ishal, büyüme geriliği, kilo kaybı, puberte gecikmesi, kısa boy, amenore, demir eksikliği anemisi, bulantı, kusma, kronik karın ağrısı, karın şişliği, kronik kabızlık, tekrarlayan aftöz stomatit ve anormal karaciğer enzim yüksekliği bu hastalarda ÇH açısından serolojik değerlendirme yapılması önerilmektedir (79).

4.6.1. Risk Grupları ve Tarama Endikasyonları

Çölyak hastalığı yalnızca semptomatik bireylerde görülmemekte, belirli risk gruplarında toplum geneline göre daha yüksek sıklıkta saptanmaktadır. Bu nedenle söz konusu gruplarda belirti varlığından bağımsız olarak tarama yapılması önerilmektedir. Birinci derece akrabalarında çölyak hastalığı bulunan bireyler, Tip 1 diabetes mellitus (T1DM) tanılı hastalar, otoimmün tiroidit hastalığı olanlar ile Down, Turner ve Williams sendromlu bireyler başlıca tarama endikasyonlarını oluşturmaktadır. Ayrıca seçici immünoglobulin A (İgA) eksikliği hem ÇH için bağımsız bir risk faktörü olması hem de serolojik testlerin yorumunu etkileyebilmesi nedeniyle özel önem taşımaktadır. Bunun yanında İgA nefropatisi bulunan hastalarda da çölyak hastalığı birlikteliği bildirilmiştir. Yüksek riskli bireylerde başlangıç serolojik testleri negatif olsa bile belirti gelişmesi veya risk faktörlerinin devam etmesi durumunda periyodik taramanın sürdürülmesi önerilmektedir (18, 68).

4.6.2. Serolojik Testler

Serolojik testler, ÇH'nin taranmasında ve tanı sürecinin başlatılmasında temel basamağı oluşturmaktadır. Doku transglutaminaz antikoru İgA (anti-tTG İgA), yüksek duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle hem çocuklarda hem yetişkinlerde birinci basamak tarama testi olarak önerilmektedir. Test sonuçlarının doğru yorumlanabilmesi için eş zamanlı total İgA düzeyinin ölçülmesi gereklidir. İmmunoglobulin A eksikliği saptanan olgularda ise İg G temelli serolojik testler kullanılmalıdır (68).

Endomisyal antikor (EMA) İgA'nın duyarlılık ve özgüllüğü daha yüksek olmakla birlikte, pahalı ve uygulaması deneyim gerektiren bir testtir. Bu nedenle anti-tTG İgA pozitifliğinin doğrulanmasında ve biyopsisiz tanı algoritmalarında kullanılmaktadır(68). Deamidat gliadin peptid antikoru (DGP), özellikle iki yaşın altındaki çocuklarda tercih edilen bir serolojik testtir (18). Çölyak hastalığı taramasında kullanılan serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllükleri **Tablo 4.4**'te verilmiştir (16).

Tablo 4.4. Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllükleri

Serolojik Test	Duyarlılık %	Özgüllük %	Klinik Kullanım
İgA tTG	73,9–100	77,8–100	Tarama için birinci basamak test
İgG DGP	80,1–96,9	86,0–96,9	İgA eksikliğinde birinci basamak test
İgA EMA	82,6–100	94,7–100	Doğrulamada ikinci basamak test
İgG tTG	12,6–99,3	86,3–100	Düşük duyarlılık nedeniyle rutin önerilmez
İgA DGP	80,7–95,1	86,3–93,1	Rutin kullanım önerilmez

Kısaltmalar: İg, immünoglobulin; tTG, doku transglutaminaz antikor; DGP, deamine gliadin peptidi antikor; EMA, endomisyal antikor.

4.6.3 Doku Grubu (HLA) Testi

Çölyak hastalarının yaklaşık %95 inde HLA DQ2, yaklaşık %5’inde ise HLA-DQ8 pozitifliği bulunmaktadır. Bu alellerin bulunmaması %99’dan yüksek negatif öngörü değerine sahiptir. Bu nedenle HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 negatifliği, ÇH’yi neredeyse kesin biçimde dışlamaktadır. Ancak HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 pozitifliği tanıyı doğrulayıcı nitelikte değildir. Bu nedenle HLA tiplendirmesi rutin tanı yaklaşımında yer almamakta; daha çok tanısal belirsizlik bulunan olgularda kullanılmaktadır (1).

4.6.4 İnce Bağırsak Biyopsisi

İnce bağırsak biyopsisi, ÇH’nin histopatolojik tanısında altın standart yöntem olmaya devam etmektedir. Biyopsi örnekleri Marsh-Oberhuber sınıflamasına göre değerlendirilmektedir (Tablo 4.5). Kript hiperplazisi ile birlikte villöz atrofinin bulunduğu Marsh Tip 2 ve üzerindeki lezyonlar ÇH tanısını destekleyen histopatolojik bulgular olarak kabul edilmektedir (9) . Yanlış negatif sonuçların önlenmesi için yeterli sayıda biyopsi alınması büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla duodenumun ikinci kısmından en az dört, duodenal bulbustan ise en az 2 biyopsi örneği alınması önerilmektedir (68).

Tablo 4.5 Çölyak hastalığında Marsh-Oberhuber sınıflaması ve histolojik özellikler (9)

Histolojik Evre	Morfolojik Özellikler
Marsh 0 <i>Normal mukoza (Preinfiltratif evre)</i>	Villus yapısı ve kript mimarisi normaldir. İntraepitelyal lenfosit artışı izlenmez. (Çölyak hastalığı lehine tipik histolojik bulgu saptanmaz.)
Marsh 1 <i>İnfiltratif evre</i>	Villus yapısı korunmuştur. Kript hiperplazisi yoktur. İntraepitelyal lenfosit sayısında artış vardır. (genellikle ≥ 25 IEL / 100 enterosit olarak kabul edilir) (Tek başına özgül değildir; serolojik ve klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmelidir.)
Marsh 2 <i>Hiperplastik evre</i>	İntraepitelyal lenfosit artışına ek olarak kript hiperplazisi izlenir. Villus yapısı korunmuştur. (Çölyak hastalığı ile uyumlu olabilir; klinik ve serolojik korelasyon gerektirir.)
Marsh 3 <i>Destrüktif evre</i>	İntraepitelyal lenfosit artışı ve kript hiperplazisine ek olarak villöz atrofi mevcuttur. (Çölyak enteropatisinin klasik histolojik görünümüdür.)
Marsh 3a <i>Parsiyel villöz atrofi</i>	Villuslar kısalmıştır ancak tamamen kaybolmamıştır. Kript hiperplazisi ve intraepitelyal lenfosit artışı eşlik eder. (Hafif derecede atrofik mukozal hasarı gösterir.)
Marsh 3b <i>Subtotal villöz atrofi</i>	Villuslar ileri derecede kısalmış olup belirgin atrofi mevcuttur. Kript hiperplazisi ve intraepitelyal lenfosit artışı devam eder. (Orta-ileri derecede mukozal hasarı gösterir.)
Marsh 3c <i>Total villöz atrofi</i>	Villuslar tamamen kaybolmuştur, düzleşmiş mukozal yüzey izlenir. Belirgin kript hiperplazisi ve intraepitelyal lenfosit artışı vardır. (En ağır histolojik hasar paternidir.)
Marsh 4 <i>Hipoplastik villöz atrofi</i>	Villuslar tamamen kaybolmuştur, ileri derecede atrofik mukozal görünüm izlenir. Kript hiperplazisi yerine kript hipoplazisi mevcuttur. İntraepitelyal lenfosit artışı değişken olabilir. (Nadir görülen, daha çok refrakter çölyak hastalığı ile ilişkili histolojik paternidir.)

4.6.5. Glütten Uyarı Testi

Glütten uyarı testi, glütensiz diyet başlanması nedeniyle biyopsi yapılamayan ya da tanın kesin olarak doğrulanamadığı olgularda uygulanmaktadır. Testin mutlaka çocuk gastroenterolojisi uzmanı gözetiminde gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Hastaya 3-6 ay süre ile 10-15 gr/gün glütten yüklenmesi ardından seroloji ve gerektiğinde biyopsi yöntemi ile yanıt değerlendirilmektedir. Bu testin çocukluk döneminde büyümenin hızlandığı dönemlerde uygulanması önerilmemektedir (1).

4.6.6. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Derneğinin Çölyak Hastalığı Tanısı İçin Önerileri

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Derneği (ESPHGAN), yaşa göre serum İgA değeri normal olan bireylerde, yaşa bakılmaksızın başlangıç serolojik testi olarak anti-tTG İgA ölçümünü önermektedir. İki yaş altındaki çocuklarda bu testin duyarlılığının daha düşük olması nedeniyle DGP antikorlarının da değerlendirilmesi yaygın olarak kullanılan bir yaklaşımdır.

Serolojik tarama testi pozitif bulunan hastalarda tanının ince bağırsak biyopsisi ile doğrulanması önerilmektedir. Bununla birlikte, son yıllarda giderek daha fazla kabul gören biyopsisiz tanı yaklaşımında bazı koşulların sağlanması gerekmektedir. Buna göre serum anti-tTG İgA düzeyinin normalin üst sınırı (NÜS) en az 10 katı yüksek olması ve farklı bir zamanda alınan ikinci serum örneğinde EMA İgA pozitifliğinin gösterilmesi gerekmektedir. Bu kriterleri karşılayan olgularda biyopsi yapılmaksızın çölyak hastalığı tanısı konulabilmektedir. Buna karşın, anti-tTG İgA pozitifliği bulunmakla birlikte antikor düzeyi normal üst sınırın 10 katından düşük olan çocuklarda ince bağırsak biyopsisi yapılması önerilmektedir (1, 2). Güncel 2020 ESPGHAN kılavuzu doğrultusunda ÇH tanı algoritması **Şekil 4.4.**'de verilmiştir.

4.7. Tedavi ve İzlem

Çölyak hastalığının günümüzde kabul görmüş tek etkin tedavisi, yaşam boyu sürdürülmesi gereken sıkı glütensiz diyettir. Buğday, arpa ve çavdar içeren tüm besinlerin diyetten çıkarılmasına dayanan bu yaklaşım; intestinal mukozanın iyileşmesini sağlamakta, klinik belirtileri ortadan kaldırmakta ve uzun dönem komplikasyonların gelişme riskini azaltmaktadır (16, 17, 80). Glütensiz diyetle uyum, hastalığın yönetimindeki en önemli bileşendir. Çok düşük miktardaki glütten maruziyeti dahi mukozada hasarın devam etmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle hastaların ve ailelerinin diyet konusunda ayrıntılı eğitilmesi büyük önem taşımaktadır. Ayrıca glütensiz diyetin beslenme açısından yeterliliğinin

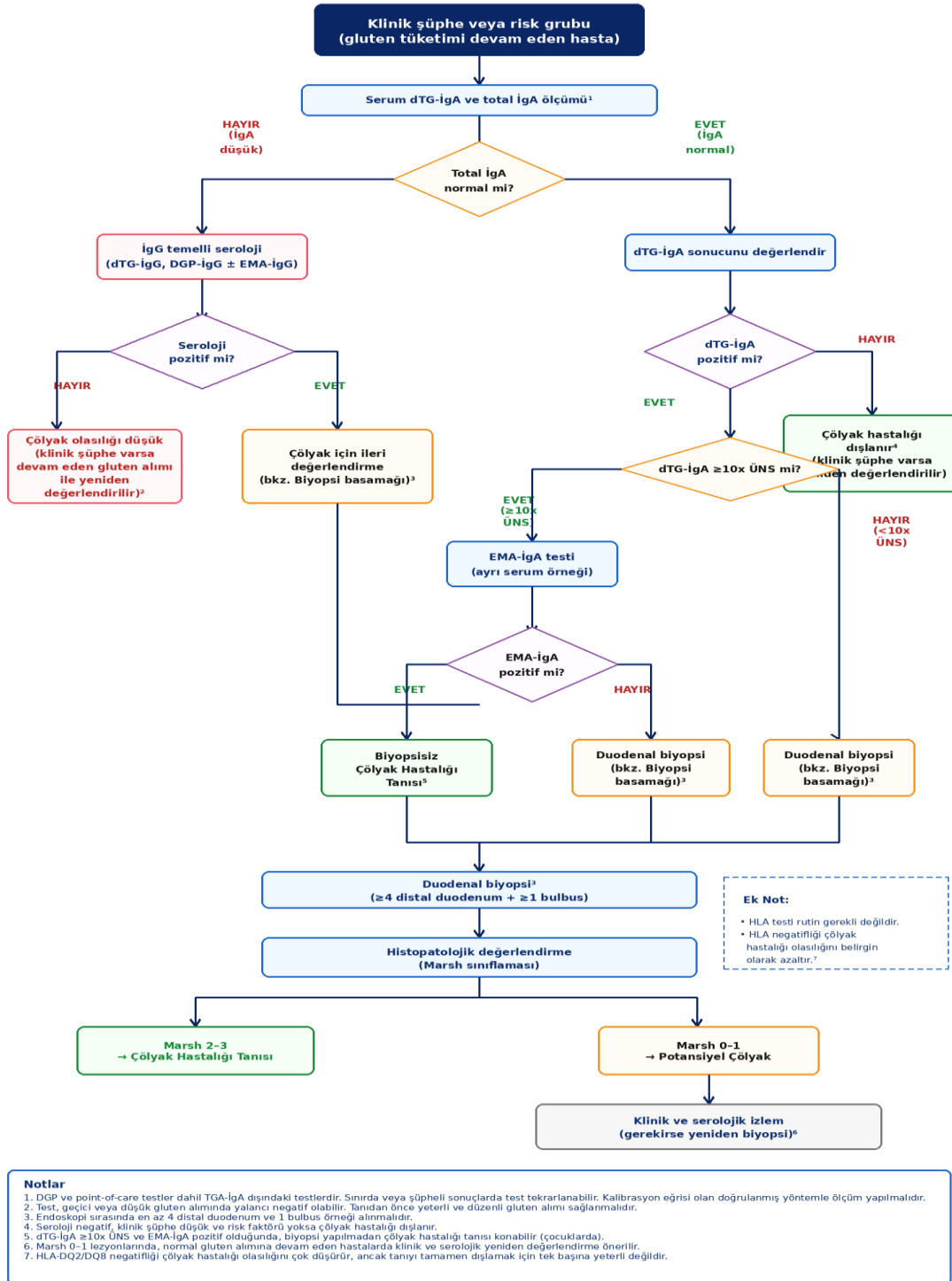
sağlanması ve uyumun değerlendirilmesi amacıyla hastaların deneyimli bir diyetisyen tarafından düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir (14, 18).

4.8. Komplikasyonlar

Tanı gecikmesi veya glütensiz diyetle yetersiz uyum durumunda ÇH'ye bağlı çeşitli komplikasyonlar gelişebilmektedir. Çocukluk çağında büyüme geriliği, puberte gecikmesi ve düşük kemik mineral yoğunluğu en sık görülen komplikasyonlar arasında yer almaktadır. Ayrıca çölyak hastalarında çeşitli otoimmün hastalıkların görülme sıklığında artış olduğu bilinmektedir. Uzun dönemde ise refrakter ÇH, enteropati ilişkili T hücreli lenfoma, ince bağırsak adenokarsinomu ve ülseratif jejunoileit gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir (4, 18).



Çölyak Hastalığı Tanı Algoritması (ESPGHAN 2020)



Kısaltmalar: ÇH: Çölyak hastalığı; DGP: Deamide edilmiş gliadin peptidi; EMA: Endomisyal antikor; dTG: Doku transglutaminaz antikor; Ig: İmmünglobulin; ÜNS: Normal üst sınır.

Şekil 4.4 Çölyak hastalığı tanı algoritması (ESGPHAN 2020) (1, 2)

4.9. Çölyak Hastalığının Klinik Fenotip Özelliklerinin Zaman İçindeki Değişimi

Çölyak hastalığının klinik görünümü son yıllarda belirgin bir değişim göstermiştir. Özellikle çocukluk çağında, klasik gastrointestinal belirtilerle seyreden olguların oranında azalma, buna karşılık gastrointestinal olmayan bulgularla veya tamamen asemptomatik olarak tanı alan olguların oranında artış bildirilmektedir. Bu durum, ÇH'nin fenotipik spektrumunun genişlediğini ve hastalığın tanısal profilinin zaman içerisinde önemli ölçüde değiştiğini göstermektedir (81, 82)

Geçmişte pediatrik ÇH çoğunlukla yaşamın ilk yıllarında ortaya çıkan kronik ishal, karın distansiyonu, kusma, belirgin kilo kaybı, büyüme geriliği ve ağır malabsorpsiyon bulguları ile tanımlanmaktaydı. Bu klasik fenotip, özellikle 1970'li ve 1980'li yıllarda tanı alan çocukların büyük bölümünü oluşturmaktaydı. Ancak serolojik testlerin klinik kullanıma girmesi, hastalık farkındalığının artması ve risk gruplarında tarama programlarının yaygınlaşmasıyla birlikte daha hafif ve atipik olguların tanınması mümkün hale gelmiştir. Son 20–30 yılda gerçekleştirilen çok sayıda çalışma, klasik gastrointestinal bulgularla karakterize klasik formun giderek azaldığını göstermiştir. Finlandiya'da 1966–2013 yılları arasında ÇH tanısı alan 596 çocuğun değerlendirildiği 50 yıllık kohort çalışmasında, klasik gastrointestinal formun azaldığı, atipik ve subklinik formların sıklığında artış olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, tanı yaşının ortalama 4,3 yıldan 7,6–9,0 aralığına yükseldiği, bu değişimin özellikle 1980'li ve 1990'lı yıllarda belirginleştiği ve 2000 sonrasında plato eğilimi gösterdiği bildirilmiştir (10). Yunanistan'da 1978–2007 yıllarını kapsayan pediatrik seride de tanı yaşında artış, tanı gecikmesinde uzama ve asemptomatik çocuklarda aile öyküsü veya eşlik eden hastalıklar nedeniyle yapılan serolojik taramalar sonucunda tanı alma oranında yükselme saptanmıştır (83).

Benzer şekilde, İtalya'dan 1990–2020 yılları arasında tanı alan 1081 çocukluk çağı ÇH olgusunun değerlendirildiği çalışmada, ishal gibi klasik ve ağır gastrointestinal bulguların sıklığında azalma olduğu; buna karşılık kabızlık, rekürren karın ağrısı ve tarama programları aracılığıyla saptanan olguların oranında artış olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada anemi sıklığının azaldığı ve tanı yaşında hafif bir yükselme olduğu da gösterilmiştir (84). Daha kısa süreli pediatrik serilerde de klasik dışı fenotipin son yıllarda daha sık görüldüğü, bazı merkezlerde izole kısa boy ile başvuran ve tarama sonucunda tanı alan olguların arttığı, ayrıca eşlik eden hastalıklar nedeniyle yürütülen tarama programlarının tanı oranlarına önemli katkı sağladığı bildirilmiştir (85).

Çocukluk çağı ÇH’de gözlenen fenotipik değişimin nedenleri tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, tanısız yaklaşımlardaki gelişmeler, hastalık farkındalığının artması, çevresel faktörlerdeki değişiklikler ve hastalığın doğal seyrine ilişkin yeni bilgiler bu dönüşümün başlıca açıklayıcıları olarak kabul edilmektedir. Günümüzde klasik malabsorptif tablonun yerini daha hafif, heterojen ve sıklıkla gastrointestinal olmayan klinik bulguların alması, yalnızca hastalığın biyolojik özelliklerindeki değişimle değil, aynı zamanda tanı stratejilerindeki dönüşümle de ilişkilendirilmektedir (86, 87).

Fenotip değişimini açıklayan en önemli faktörlerden biri serolojik testlerin yaygın kullanıma girmesidir. Anti-endomisyal antikor ve özellikle anti-tTG antikorlarının yüksek duyarlılık ve özgüllükle kullanılmaya başlanması, daha önce tanı alamayan hafif semptomlu veya asemptomatik bireylerin saptanmasını mümkün kılmıştır. Serolojik tarama öncesi dönemde tanı alan olgular genellikle ileri derecede malabsorpsiyon, belirgin büyüme geriliği ve kronik ishal gibi ağır klinik bulgular gösterirken, günümüzde hafif gastrointestinal yakınmaları olan veya tamamen asemptomatik bireyler de tanı alabilmektedir. Bu durum, ÇH’nin gerçek klinik spektrumunun daha geniş olduğunun anlaşılmasına katkı sağlamıştır (88).

Fenotip değişiminde etkili olan bir diğer faktör, risk gruplarında yürütülen aktif tarama programlarıdır. Özellikle T1DM, otoimmün tiroit hastalıkları, Down sendromu, Turner sendromu, Williams sendromu ve çölyak hastalarının birinci derece akrabalarında yapılan düzenli taramalar sayesinde klinik bulgu vermeyen çok sayıda olgu saptanmaktadır. Tarama yoluyla tanı alan bu bireyler, klasik semptomlarla başvuran hastalara göre daha hafif klinik özellikler göstermekte ve fenotip dağılımının değişmesine katkıda bulunmaktadır (85, 89).

Hekim farkındalığındaki artış da tanı profilindeki dönüşümün önemli nedenlerinden biridir. Geçmişte ÇH daha çok kronik ishal ve büyüme geriliği ile ilişkilendirilirken, günümüzde açıklanamayan demir eksikliği anemisi, kısa boy, kronik karın ağrısı, kabızlık osteopeni, tekrarlayan aftöz stomatit ve karaciğer enzim yüksekliği gibi bulguların da ÇH ile ilişkili olabileceği bilinmektedir. Bu nedenle daha geniş bir hasta grubunda çölyak serolojisi istenmekte ve klasik olmayan olgular daha sık tanı almaktadır (90-92).

Çevresel faktörlerde meydana gelen değişikliklerin de fenotip dönüşümünde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bebeklik dönemindeki beslenme uygulamaları, glütenle karşılaşma zamanı ve miktarı, enfeksiyon öyküsü, antibiyotik kullanımı, doğum şekli ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler ÇH’nin ortaya çıkışını ve klinik görünümünü

etkileyebilecek faktörler arasında sayılmaktadır. Özellikle bağırsak mikrobiyotasının immün sistem gelişimi üzerindeki etkileri son yıllarda yoğun olarak araştırılmaktadır. Mikrobiyal çeşitlilikteki değişimlerin bağırsak geçirgenliğini, enflamatuvar yanıtı ve glüten toleransını etkileyerek hastalığın klinik şiddetini değiştirebileceği ileri sürülmektedir (27, 93, 94).

Fenotipik değişimin bir diğer olası nedeni, ÇH'nin doğal tarihinin daha iyi anlaşılmasıdır. Günümüzde ÇH'nin yalnızca semptomatik bir enteropati olmadığı, potansiyel, sessiz ve subklinik formlarının da bulunduğu bilinmektedir. Serolojik ve genetik yöntemlerin gelişmesiyle bu formlar daha kolay tanınabilmekte, böylece hastalığın görünür fenotipi genişlemektedir (87). Başka bir ifadeyle, fenotip değişiminin bir bölümü gerçek bir biyolojik değişimden ziyade daha önce fark edilmeyen hastalık formlarının tanınabilir hale gelmesinden kaynaklanıyor olabilir.

Bununla birlikte çevresel maruziyetlerdeki değişimlerin ve modern yaşam koşullarının yalnızca tanı oranlarını değil, hastalığın klinik ifadesini de değiştirmiş olabileceğini ileri sürülmektedir. Hijyen hipotezi, erken yaşam mikrobiyal maruziyetleri, beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler ve bağırsak mikrobiyotasının dönüşümü gibi faktörlerin immün yanıtı modüle ederek daha hafif veya farklı klinik fenotiplerin ortaya çıkmasına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (95). Ancak bu mekanizmaların kesin olarak ortaya konabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, çocukluk çağında ÇH'nin klinik fenotipi son yıllarda önemli ölçüde değişmiştir. Klasik malabsorptif tablo ile başvuran olguların oranı azalırken, hafif semptomlu, atipik veya asemptomatik olguların oranı artmıştır. Bu değişim, ÇH'nin yalnızca gastrointestinal semptomlarla sınırlı bir hastalık olarak değerlendirilmemesi gerektiğini göstermekte ve risk gruplarının uygun şekilde taranmasının erken tanı açısından önemini vurgulamaktadır.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif, tanımlayıcı araştırmanın amacı, ÇH tanısı ile izlenen pediatrik hastaların klinik, demografik ve laboratuvar özelliklerini değerlendirmek ve bu özelliklerde yıllar içerisindeki değişimi ortaya koymaktır.

Araştırmanın örneklemini, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalında, ESPGHAN tanı kriterlerine göre ÇH tanısı almış, 18 yaşın altındaki hastalar oluşturmaktadır. Çölyak hastalığı tanısı, ÇH düşündürülen klinik belirti ve bulguların varlığına bakılmaksızın, çölyak serolojisinin pozitif olması ve ince bağırsak biyopsisinin Modifiye Marsh sınıflamasına göre Marsh 2 ve üzeri olmasına temel alınarak konulmuştur. Serum İgA düzeyi düşük olan hastalarda İgG temelli çölyak serolojik testleri kullanılmıştır. İnce bağırsak biyopsisi yapılmadan tanı konulan hastalar, ince bağırsak biyopsi bulguları Modifiye Marsh sınıflamasına göre Marsh 1 ile uyumlu olan hastalar, temel verileri (başvuru şikayetleri, laboratuvar testleri vb.) eksik olanlar ve tanı anında 18 yaşından büyük olan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastalara ait veriler, hastane arşiv kayıtlarından retrospektif olarak elde edilmiştir. Her hasta için tanı yaşı, cinsiyet, belirti başlangıç yaşı, başvuru şikayetleri, ailede ÇH öyküsü, eşlik eden hastalıklar, fizik muayene bulguları ve antropometrik ölçümler kaydedilmiştir. Ayrıca tanı anına ait laboratuvar verileri ve histopatolojik değerlendirme sonuçları incelenmiştir. Tüm veriler, standart bir veri toplama formu kullanılarak sistematik şekilde kaydedilmiştir.

Hastalar, klinik özelliklerine göre Oslo sınıflandırması temel alınarak klasik, klasik olmayan ve subklinik (sessiz) ÇH olmak üzere üç gruba ayrılmıştır (5). Tanı anında malabsorpsiyon kliniği olan hastalar klasik tip; gastrointestinal dışı belirtiler ve/veya gastrointestinal belirtileri olup, malabsorpsiyon belirtisi olmayanlar klasik olmayan tip; herhangi bir klinik belirtisi bulunmayıp tarama programları sonucunda tanı alan hastalar ise subklinik (sessiz) tip olarak sınıflandırılmıştır.

Tanı anındaki antropometrik değerlendirmede hastaların vücut ağırlığı kilogram (kg), boy uzunlukları santimetre (cm) cinsinden kaydedilmiştir. Vücut kütle indeksi (VKİ), yaşa göre ağırlık (YGA) ve boy (YGB) z skorları, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği tarafından geliştirilen web tabanlı ÇEDD-Çözüm Oksoloji programı kullanılarak ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) büyüme referansları esas alınarak hesaplanmıştır (96). Yaşa göre boy z

skorunun -2 standart sapmanın altında olması boy kısalığı, YGA z skorunun -2 standart sapmanın altında olması ise düşük kiloluluk olarak tanımlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü 10 yaş üstü çocuklarda farklı ergenlik büyüme atakları yaşadıkları için YGA z skoru kullanılmasını önermemektedir. Bu nedenle çalışmamızda YGA 10 yaş altındaki çocuklarda hesaplanmıştır. Vücut kütle indeksi z skorunun yaşa ve cinsiyete göre -2 ile +2 arasında olması normal kabul edildi. Vücut kütle indeksi z skorunun -2'nin altında olması zayıflık, +2'nin üzerinde olması ise şişmanlık (obezite) olarak değerlendirilmiştir.

Hematolojik parametreler ve demir profili değerlendirilirken hemoglobin (Hb) ve ortalama eritrosit hacmi (MCV) düzeyleri yaşa göre analiz edilmiştir. Anemi ve mikrositoz tanımları Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology'de belirtilen yaşa göre alt sınır değerleri esas alınarak yapılmıştır (97). Buna göre hemoglobin alt sınırı; 6 ay–2 yaş için 10,5 g/dL, 2–6 yaş için 11,5 g/dL, 6–12 yaş için 11,5 g/dL, 12–18 yaş arası kız çocukları için 12 g/dL ve erkek çocukları için ise 13 g/dL olarak kabul edilmiştir. Ortalama eritrosit hacmi için alt sınır değerleri ise 6 ay–2 yaş grubunda 70 fL, 2–6 yaş grubunda 75 fL, 6–12 yaş grubunda 77 fL ve 12–18 yaş grubunda 78 fL olarak belirlenmiştir. Trombosit sayısının 150.000–450.000/mm³ arasında olması normal olarak değerlendirilmiştir.

Demir metabolizmasının değerlendirilmesinde ferritin, serum demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve transferrin satürasyon değerleri incelenmiştir. Serum demir düzeyinin erkeklerde 50–150 µg/dL, kızlarda 35–145 µg/dL, TDBK'nın 250–400 µg/dL ve transferrin satürasyonunun %14–50 arasında olması normal olarak kabul edilmiştir. Ferritin düzeyinin 20 ng/mL altında olması düşük demir deposu (ferropeni) olarak değerlendirilmiştir (98). Vitamin B12 düzeyinin 200 pg/mL altında olması vitamin B12 eksikliği, folat düzeyinin 3,5 ng/mL altında olması ise folat eksikliği olarak değerlendirilmiştir. Serum çinko düzeyinin yaşa uygun referans aralığının altında olması çinko eksikliği olarak kabul edilmiştir.

Karaciğer enzimleri ve biyokimyasal parametreler, Nelson Textbook of Pediatrics'te belirtilen yaşa uygun pediatrik referans aralıkları esas alınarak değerlendirilmiştir. Alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinin 45 U/L'nin, aspartat aminotransferaz (AST) düzeyinin ise 35 U/L'nin üzerinde olması yüksek değer olarak kabul edilmiştir. Serum albümin düzeyinin 3,5 g/dL altında olması hipoalbüminemi olarak tanımlanmıştır. 25-hidroksivitamin D (25-OH D) vitamini düzeyinin 20 ng/mL altında olması D vitamini eksikliği olarak kabul edilmiştir. Çölyak serolojisi, merkezimizin laboratuvar referans aralıkları dikkate alınarak değerlendirilmiştir.

Kemik mineral dansitesi (KMD) değerlendirmesinde, tanı anında dual enerji X –ışını absorbsiyometri (DXA) yöntemi ile elde edilen KMD z skoru kaydedilmiştir. Kemik mineral dansitesi sonuçları yaş ve cinsiyete uygun referans değerleri esas alınarak değerlendirilmiştir (91). Boy kısalığının KMD ölçümlerini etkileyebileceği göz önünde bulundurularak, boyu yaşıya göre -2 standart sapmanın altında olan hastalarda KMD z skorları boya göre düzeltme yapılarak değerlendirilmiştir. Pediatrik yaş grubuna yönelik güncel öneriler doğrultusunda, KMD z skorunun -2'nin altında olması “düşük kemik mineral yoğunluğu” olarak kabul edilmiştir.

Zaman içerisindeki değişimin değerlendirilmesi amacıyla hastalar tanı aldıkları yıllara göre 2010 yılı öncesinde tanı alanlar ve 2010 yılı sonrasında tanı alanlar olarak iki ayrı gruba ayrılmıştır. Bu iki grup arasında demografik özellikler, klinik bulgular ve laboratuvar parametreleri karşılaştırılmıştır. Verilerin geriye dönük olarak elde edilmesi nedeniyle bazı parametrelerde eksik veri mevcuttu. Bu nedenle bazı analizler daha sınırlı hasta sayısı ile gerçekleştirildi ve bulgular bu durum göz önünde bulundurularak yorumlanmıştır.

5.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 25 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler ortanca ve çeyrekler arası aralık [ÇAA (%25-75. persentil)] ile ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde [n, (%)] olarak sunulmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için Ki-kare testi veya uygun durumlarda Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi web tabanlı kayıt sistemine ve klasik arşiv verilerine göre 1998-2023 yılları arasında çocuk gastroenteroloji polikliniğine başvuran ÇH tanı koduna sahip 451 hasta saptanmıştır. Bu hastalardan 93'ünün verilerine ulaşılamadığı için, 3 hastanın tanısı potansiyel ÇH ile uyumlu olduğu için çalışmaya dahil edilememiştir. Sonuç olarak; ESPGHAN tanı kriterlerine göre ÇH tanı almış, ince bağırsak biyopsisi ile tanısı doğrulanmış 355 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 131'i (%36,9) 2010 yılı öncesi, 224'ü (%63) 2010 yılı sonrası tanı almıştır.

Çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle tüm hastalarda eksiksiz kayıtlara ulaşılmamış olup, bazı parametrelerde veri eksikliği bulunmaktadır. Bu nedenle değerlendirilen değişkenlerdeki toplam hasta sayıları farklılık göstermektedir. Bu sayısal farklılıklar ilgili tablolarda ayrıca belirtilmiştir.

6.1. Tanısal Özellikler

6.1.1. Serolojik Bulgular

Serum İgA düzeyi çalışmaya dahil edilen 355 hastanın 323'ünde değerlendirilmiş olup, 34 hastada (%10,5) yaşa göre düşük bulunmuştur. Serum İgA düzeyi düşük olan hasta oranı 2010 yılı öncesi tanı alan grupta %12,3, 2010 yılı sonrası tanı alan grupta %9,7 olarak saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır.

Çölyak hastalığına yönelik testlerin titre düzeyleri, 2010 yılı öncesi tanı alan hastalarda kayıt altına alınmadığından, antikor düzeyleri açısından istatistiksel analiz yapılamamıştır. Tanı anında 247 hastada anti-tTG İgA, 121 hastada anti- tTG İgG, 149 hastada EMA İgA , 85 hastada EMA İgG, 65 hastada AGA İgA ve 56 hastada AGA İgG düzeyi değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda tanı anında anti- tTG ya da EMA antikorlarından en az birinde pozitiflik saptanmıştır.

6.1.2. HLA Doku Grubu

HLA doku grubu verilerine 217 (%61,1) hastada ulaşılabilmektedir. Değerlendirilen hastaların %99,1'inde ÇH ile ilişkili HLA DQ2 ve/veya HLA DQ8 haplotipleri saptanmıştır. Hastaların %77,4'ü HLA-DQ2 pozitif, %16,5'i HLA-DQ8 pozitif ve %5,1'i hem HLA-DQ2

hem de DQ8 pozitif olarak değerlendirilmiştir. HLA-DQ2/DQ8 dışı veya net sınıflandırılmayan HLA sonuçları yalnızca %0,9 oranında bulunmuştur (**Tablo 6.1**).

Tablo 6.1. Çölyak hastalarında HLA DQ2 ve HLA DQ8 haplotiplerinin dağılımı

Haplotip	n, (%)
HLA-DQ2	168, (77,4)
HLA-DQ8	36, (16,5)
HLA-DQ2 + HLA-DQ8	11, (5,1)
HLA-DQ2/DQ8 dışı veya sınıflandırılmayan	2, (0,9)

6.1.3 Histopatolojik Özelliklerin Dağılımı ve Dönemlere Göre Değişimi

Çalışmaya dahil edilen 355 hastanın tamamında histopatoloji verileri mevcuttu. Histopatolojik bulguların değerlendirilmesinde, hastaların %94,1'i ciddi villüs atrofisi (Marsh 3) saptanmıştır. Histopatolojik bulgular açısından 2010 yılı öncesinde ve sonrasında tanı alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (**Tablo 6.2**).

Tablo 6.2. Histopatoloji verilerinin yıllara göre dağılımı ve dönemsel değişimi

	Tüm hastalar (n=355)	2010 öncesi (n=131)	2010 sonrası (n=224)	p
Marsh sınıflaması n, (%)				0,055
<i>Marsh 2</i>	28, (5,2)	16, (9,0)	12, (3,3)	
<i>Marsh 3</i>	325, (94,1)	111, (91,0)	214, (95,8)	
<i>Marsh 4</i>	2, (0,6)	0, (0)	2, (0,9)	

6.2. Demografik Özellikler

6.2.1. Yaş ve Cinsiyet Dağılımı ve Dönemlere Göre Değişimi

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 102 ay (CAA: 60–144 ay) olup, %61,4'ü kız hastalardan oluşmaktadır. 2010 yılı öncesi ve sonrası dönemde tanı alan hastalar

karşılaştırıldığında, cinsiyet dağılımı ve tanı yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (**Tablo 6.3**).

Tanı anındaki yaş dağılımı değerlendirildiğinde, hastaların 13'ünün (%3,7) 2 yaş altında, 87'sinin (%24,5) 2–5 yaş arasında, 181'inin (%51,0) 5–12 yaş arasında ve 74'ünün (%20,8) 12 yaş üzerinde olduğu görüldü (**Tablo 6.4**). Hastaların yaklaşık dörtte biri (%28,2) 5 yaşından önce tanı almıştır. Tanı yaşı gruplarının dağılımı açısından 2010 yılı öncesi ve sonrası dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,018$). 2010 yılı sonrasında 12 yaş üzerinde tanı alan hastaların oranının daha düşük olduğu görülmüştür (%17,0'a karşı %27,5) (**Tablo 6.4**).

Tablo 6.3. Hastaların tanı yaşı, hastalık başlangıç yaşı ve cinsiyet özelliklerinin genel ve dönemsel analizi

	Tüm hastalar (n=355)	2010 yılı öncesi (n=131)	2010 yılı sonrası (n=224)	P
Cinsiyet n, (%)				0,744
<i>Kız</i>	218,(61,4)	79, (60,3)	139, (62,1)	
<i>Erkek</i>	137,(38,6)	52, (39,7)	85, (37,9)	
Tanı yaşı (ay)	102, (60-144)	108, (48-156)	96, (60-132)	0,421
Hastalık başlangıç yaşı (ay)*	84, (48-126)	96, (24-120)	84, (48-129)	0,483
Tanı gecikmesi, (ay)*	8,5, (2–28)	6, (2–24)	2, (2–12)	0,102

*Veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık (%25-75. persentil) olarak verilmiştir.

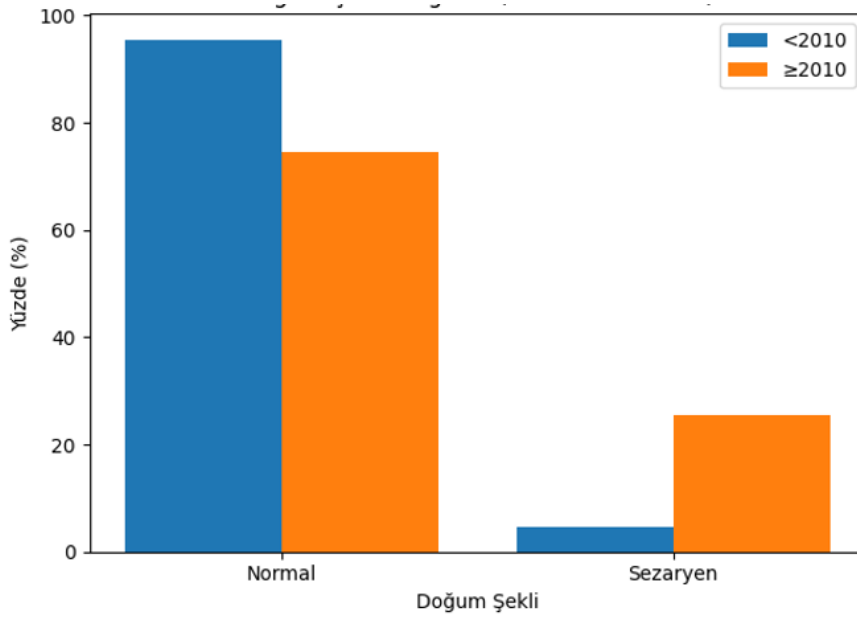
Tablo 6.4. Tüm hasta grubunda ve tanı dönemlerine göre yaş dağılımı özellikler

	Tüm hastalar (n=355)	2010 yılı öncesi (n=131)	2010 yılı sonrası (n=224)	p
Yaş grupları n, (%)				0,018
< 2 yaş	13, (3,7)	8, (6,1)	5, (2,2)	
2-5 yaş	87, (24,5)	2, 8 (21,4)	59, (26,3)	
5-12 yaş	181, (51,0)	59, (45,0)	122, (54,5)	
>12 yaş	74, (20,8)	36, (27,5)	38, (17,0)	

Hastalık başlangıç yaşı ve tanı gecikmesine ait veriler 250 hastada mevcut idi. Çalışmaya alınan ÇH'li çocukların hastalık başlangıç yaşının ortanca 84 ay (ÇAA: 48–126 ay) olduğu saptanmıştır. Bu yaşı, 2010 yılı ve sonrası dönemde, 2010 yılı öncesi döneme kıyasla daha düşük olduğu görülmekle birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (**Tablo 6.3**). Tüm hasta grubunda tanı gecikme süresi ortanca 8,5 ay olup, 2010 yılı öncesi dönemde 6 ay, 2010 ve sonrası dönemde ise 2 aydır. Yeni dönemde tanı gecikme süresi daha kısa saptanmasına rağmen, bu açıdan dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (**Tablo 6.3**).

6.2.2. Perinatal Özellikler ve Anne Sütü Alım Özelliklerinin Dağılımı ve Dönemlere Göre Değişimi

Doğum şekli değerlendirildiğinde, verilerine ulaşılabilen hastalarda normal vajinal doğum oranı %76,5 (n=179), sezaryen doğum oranı ise %23,5 (n=55) olarak bulunmuştur. Dönemler arasında doğum şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,028). 2010 yılı öncesinde tanı alanlarda normal doğum oranı %95,5 (n=21) iken 2010 yılı sonrasında tanı alanlarda bu oran %74,5'e (n=158) gerilemiştir. Buna paralel olarak sezaryen doğum oranının zaman içerisinde arttığı (%4,5'ten %25,5'e) gözlenmiştir (**Şekil 6.1**).



Şekil 6.1. Hastaların tanı dönemlerine göre doğum şekillerinin dağılımı

Gestasyon haftası verilerine ulaşılabilen hastaların büyük çoğunluğunun term doğum olduğu (%97,5; n=232), preterm doğum oranının ise %2,5 (n=6) olduğu saptanmıştır. Anne sütü alma durumuna ilişkin verilerine ulaşılabilen hastaların %96,5'inin (n=85) anne sütü aldığı belirlenmiştir. Anne sütü alma süresi değerlendirildiğinde, tüm hasta grubunda ortalama sürenin 8 ay (CAA: 6–18 ay) olduğu görülmüştür. Gestasyon haftası, anne sütü alma durumu ve anne sütü alma süresi açısından 2010 yılı öncesinde ve sonrasında tanı alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (**Tablo 6.5**).

Tablo 6.5. Tüm hasta grubunda ve tanı dönemlerine göre gestasyon haftası ve anne sütü alma durumunun dağılımı

	Tüm hastalar	2010 yılı öncesi	2010 yılı sonrası	p
	n, (%)	n, (%)	n, (%)	
Gestasyon haftası (n=238)				
Term	232/238, (97,5)	22/22, (100)	210/216, (97,2)	1,000
Preterm	6/238, (2,5)	0/0, (0)	6/216, (2,8)	
Anne sütü alma durumu (n=85)				1,000
Aldı	82/85, (96,5)	5/5, (100)	77/80, (96,3)	
Almadı	3/85, (3,5)	0/5, (0)	3/80, (3,8)	
Anne sütü süresi, ay*	8, (6–18)	5, (2–12)	8, (6–18)	0,187

*Veriler ortalama ve çeyrekler arası aralık (%25-75. persentil) olarak verilmiştir.

6.2.3. Ailesel Özelliklerin Dağılımı ve Dönemlere Göre Değişimi

Ailede akrabalık durumu incelendiğinde, verilerine ulaşılabilen hastaların %22,0'ında (n=44) akrabalık öyküsü bulunurken, %78,0'ında (n=156) bulunmamaktadır. Bu açıdan 2010 yılı öncesi ve sonrası dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Ailede ÇH varlığı değerlendirildiğinde, hastaların %21,4'ünde (n=51) aile öyküsü mevcut iken %78,6'sında (n=187) bulunmamaktadır; dönemler arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,263). Ailesinde ÇH bulunan hastalar detaylandırıldığında ise birinci derece akrabalarında ÇH olanların oranı %64,7 (n=33), diğer derece akrabalarında ÇH olanların oranı ise %35,3 (n=18) olarak saptanmıştır. Bu dağılım açısından da 2010 önce ve sonrası dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (**Tablo 6.6**)

Tablo 6.6. Tüm hasta grubunda ve tanı dönemlerine göre ailesel özelliklerin dağılımı

	Tüm hastalar	2010 yılı öncesi	2010 yılı sonrası	p
	n, (%)	n, (%)	n, (%)	
Ailede akrabalık (n=200)				
Var	44/200, (22,0)	3/16, (18,8)	41/184, (22,3)	1,000
Yok	156/200, (78,0)	13/16, (81,3)	143/184, (77,7)	
Ailede çölyak hastalığı öyküsü (n=238)				
Var	51/238, (21,4)	2/21, (9,5)	49/217, (22,6)	0,263
Yok	187/238, (78,6)	19/21, (90,5)	168/217, (77,4)	
Çölyak hastalığı bulunan akrabaların derecesi				
1.derece	33/51, (64,7)	2/2, (100)	31/49, (63,3)	0,534
Diğer	18/51, (35,3)	0/2, (0)	18/49, (36,7)	

6.3. Tanı Anındaki Klinik Özellikler

6.3.1. Çölyak Hastalığı Fenotiplerinin Dağılımı ve Dönemlere Göre Değişimi

Çölyak hastalığı fenotipleri incelendiğinde, toplam hasta grubunda klasik olmayan fenotipin %56,3 (n=200) ile en sık görülen form olduğu, bunu klasik (%29,3; n=104) ve subklinik(sessiz) (%14,4; n=51) fenotipin izlediği saptanmıştır. Fenotip dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). 2010 yılı öncesinde tanı alan hastalarda klasik fenotipin daha yüksek oranda görüldüğü (%47,3; n=62), 2010 yılı sonrasında ise bu oranın belirgin şekilde azaldığı (%18,8; n=42) dikkat çekmiştir. Buna karşılık, klasik olmayan fenotip oranının 2010 yılı sonrası dönemde arttığı (%46,6'dan %62,1'e), subklinik (sessiz) fenotip oranının da %6,1'den %19,2'ye yükseldiği görülmüştür (**Tablo 6.7**).

Tanı yaş gruplarına göre fenotip dağılımı değerlendirildiğinde de gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,029$). Klasik fenotipin özellikle 2 yaş altı çocuklarda daha sık görüldüğü (%61,5), yaş ilerledikçe bu oranın azaldığı izlenmiştir. Buna karşın, klasik olmayan fenotipin özellikle 12 yaş üzeri grupta daha yüksek oranda olduğu (%68,9; n=51) görülmüştür. Sessiz fenotip oranlarının ise yaş grupları arasında belirgin farklılık göstermediği saptanmıştır (**Tablo 6.8**).

Tanı dönemleri ve fenotiplere göre yaş grubu dağılımı **Tablo 6.9**'de verilmiştir. Klasik ÇH hastalarında 2010 yılı öncesi ve sonrası dönemler arasında yaş grubu dağılımı açısından

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Klasik olmayan fenotip grubunda yer alan hastalarda ise tanı dönemleri arasında yaş grubu dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,003$). 2010 yılı öncesi dönemde klasik olmayan fenotip grubundaki hastaların en sık >12 yaş grubunda ve 5–12 yaş grubunda olduğu görülürken, 2010 yılı sonrası dönemde bu hastaların daha büyük kısmının 5–12 yaş grubunda yoğunlaştığı saptanmıştır. Aynı dönemde >12 yaş grubundaki klasik olmayan ÇH tanılı hasta oranının %18,0'a ($n=25$) gerilediği görülmüştür. Subklinik (sessiz) fenotip grubunda yer alan olgularda 2010 yılı öncesi ve sonrası dönemler arasında yaş grubu dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, 2010 yılı sonrası dönemde sessiz fenotip grubundaki olguların en sık 5–12 yaş aralığında olduğu görülmüştür.

Genel olarak değerlendirildiğinde, klasik olmayan fenotip grubunda yer alan olgularda yaş dağılımının 2010 yılı sonrası dönemde anlamlı olarak değiştiği; bu fenotipin 2010 yılı öncesinde daha çok >12 yaş grubunda izlenirken, 2010 yılı sonrasında 5–12 yaş grubunda daha yüksek oranda saptandığı görülmektedir (**Tablo 6.9**).

Tablo 6.7. Tüm hasta grubunda ve tanı dönemlerine göre çölyak hastalığı klinik fenotip dağılımı

	Tüm hastalar n=355	2010 yılı öncesi n=131	2010 yılı sonrası n=224	p
Klinik fenotip	n, (%)	n, (%)	n, (%)	<0,001
<i>Klasik</i>	104, (29,3)	62, (47,3)	42, (18,8)	
<i>Klasik olmayan</i>	200, (56,3)	61, (46,6)	139, (62,1)	
<i>Subklinik (Sessiz)</i>	51, (14,4)	8, (6,1)	43, (19,2)	

Tablo 6.8. Tüm hasta grubunda yaş gruplarına göre çölyak hastalığı klinik fenotipinin dağılımı

	Yaş grupları				p
	<2 yaş	2–5 yaş	5–12 yaş	>12 yaş	
Klinik fenotip n, (%)					0,029
<i>Klasik</i>	8, (61,5)	31 (35,6)	51, (28,2)	14, (18,9)	
<i>Klasik olmayan</i>	4, (30,8)	42, (48,3)	103, (56,9)	51, (68,9)	
<i>Subklinik (Sessiz)</i>	1, (7,7)	14, (16,1)	27, (14,9)	9, (12,2)	

Tablo 6.9. Yaş gruplarına göre çölyak hastalığı fenotiplerinin dönemsel değişimi

Klinik fenotip	2010 yılı öncesi n, (%)	2010 yılı sonrası n, (%)	p
Klasik			0,798
<2 yaş	6/62, (9,7)	2/42, (4,8)	
2–5 yaş	17/62, (27,4)	14/42, (33,3)	
5–12 yaş	31/62, (50,0)	20/42, (47,6)	
>12 yaş	8/62, (12,9)	6/42, (14,3)	
Klasik olmayan			0,003
<2 yaş	1/61, (1,6)	3/139, (2,2)	
2–5 yaş	9 /61, (14,8)	33/139, (23,7)	
5–12 yaş	25/61, (41,0)	78/139, (56,1)	
>12 yaş	26/61, (42,6)	25/139, (18,0)	
Subklinik (Sessiz)			0,196
<2 yaş	1/8, (12,5)	0/43, (0)	
2–5 yaş	2/8, (25,0)	12/43, (27,9)	
5–12 yaş	3/8, (37,5)	24/43, (55,8)	
>12 yaş	2/8, (25,0)	7/43 (16,3)	

6.3.2. Başvuru Belirtilerinin Dağılımı ve Dönemlere Göre Değişimi

Başvuru anındaki klinik belirtiler değerlendirildiğinde, en sık rastlanan yakınmaların sırasıyla karın ağrısı (%36,1), kilo alamama (%33,2), boy kısalığı (%29,6), ishal (%29,3), karın şişliği (%17,2), iştahsızlık (%17,2), halsizlik (%14,9), kilo kaybı (%12,7), kusma (%11,0), kabızlık (%9,7), solukluk (%9,3), retrosternal yanma/ağıza acı su gelmesi (%6,1), bulantı (%5,4), kaşıntı (%3,4), oral ülserler (%3,2), artralji (%2,8) ve puberte gecikmesi (%2,0) olduğu saptanmıştır.

Dönemsel analizde, 2010 yılı öncesine kıyasla 2010 yılı sonrasındaki dönemde sıklığı anlamlı derecede azalan belirtilerin ishal ($p<0,001$), karın ağrısı ($p=0,045$), karın şişliği ($p=0,006$), retrosternal yanma/ağıza acı su gelmesi ($p=0,007$), halsizlik ($p=0,001$), solukluk ($p<0,001$), kilo kaybı ($p=0,001$), oral ülserler ($p=0,029$), boy kısalığı ($p=0,001$) ve puberte gecikmesi ($p=0,011$) olduğu görülmüştür. Buna karşın, değerlendirilen klinik belirtiler arasında 2010 yılı sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı artış gösteren herhangi bir parametre saptanmamıştır (**Tablo 6.10**).

Tablo 6.10. Tüm hasta grubunda başvuru belirtilerinin dağılımı ve dönemlere göre değişimi

Belirtiler	Tüm hastalar (n=355)	2010 yılı öncesi (n=131)	2010 yılı sonrası (n=244)	p
	n, (%)	n, (%)	n, (%)	
Karın ağrısı	128, (36,1)	56, (42,7)	72, (32,1)	0,045
Kilo alamama	118, (33,2)	46, (35,1)	72, (32,1)	0,566
Boy kısalığı	105, (29,6)	52, (39,7)	53, (23,7)	0,001
İshal	104, (29,3)	62, (47,3)	42, (18,8)	<0,001
Karın şişliği	61, (17,2)	32, (24,4)	29, (12,9)	0,006
İştahsızlık	61, (17,2)	25, (19,1)	36, (16,1)	0,468
Halsizlik	53, (14,9)	30, (22,9)	23, (10,3)	0,001
Kilo kaybı	45, (12,7)	27, (20,6)	18, (8,0)	0,001
Kusma	39, (11,0)	18, (13,7)	21, (9,4)	0,204
Solukluk	33, (9,3)	27, (20,6)	6, (2,7)	<0,001
Kabızlık	24, (9,7)	2, (8,7)	22, (9,8)	1,000
Bulantı	19, (5,4)	7, (5,3)	12, (5,4)	0,996
Retrosternal yanma/ağıza acı su gelmesi	15, (6,1)	5, (21,7)	10, (4,5)	0,007
Kaşıntı	12, (3,4)	1, (0,8)	11, (4,9)	0,063
Oral ülserler	8, (3,2)	3, (13,0)	5, (2,2)	0,029
Artralji	7, (2,8)	2, (8,7)	5, (2,2)	0,131
Puberte gecikmesi	7, (2,0)	6, (4,6)	1, (0,4)	0,011
Sinirlilik	3, (0,8)	3, (2,3)	0, (0)	0,050*
Artrit	2, (0,8)	0, (0)	2, (0,9)	1,000*
Pika	2, (0,8)	0, (0)	2, (0,9)	1,000*
Saç dökülmesi	1, (0,4)	0, (0)	1, (0,4)	1,000*
Alopesi areata	0, (0)	0, (0)	0, (0)	—

6.3.3. Başvuru Fizik Muayene Bulgularının Dağılımı ve Dönemlere Göre Değişimi

Tanı anında fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde, en sık karın şişliği (%9,3), kaşeksi (%5,6), solukluk (%4,8), hepatomegali (%2,5) ve splenomegali (%1,7) saptanmıştır. Dönemsel karşılaştırmada karın şişliği sıklığının %16,0'dan %5,4'e, kaşeksinin %12,2'den %1,8'e, hepatomegalinin %6,1'den %0,4'e ve splenomegalinin %4,6'dan %0,0'a gerilediği ve bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (sırasıyla p=0,001, p<0,001, p=0,002 ve p=0,002). Buna karşın, solukluk görülme sıklığı açısından dönemler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (**Tablo 6.11**).

Tablo 6.11. Tüm hasta grubunda başvuru fizik muayene bulgularının dağılımı ve dönemlere göre değişimi

Fizik muayene bulguları	Tüm hastalar (n=355)	2010 yılı öncesi (n=131)	2010 yılı sonrası (n=244)	p
	n, (%)	n, (%)	n, (%)	
Karın şişliği				
Var	33, (9,3)	21, (16,0)	12, (5,4)	0,001
Yok	322, (90,7)	110, (84,0)	212, (94,6)	
Kaşeksi				
Var	20, (5,6)	16, (12,2)	4, (1,8)	<0,001
Yok	335, (94,4)	115, (87,8)	220, (98,2)	
Solukluk				
Var	17, (4,8)	2, (0,56)	15, (6,69)	0,664
Yok	338, (95,2)	129, (99,4)	229, (93,8)	
Hepatomegali				
Var	9, (2,5)	8, (6,1)	1, (0,4)	0,002
Yok	346, (97,5)	123, (93,9)	223, (99,6)	
Dental hipoplazi				
Var	5, (1,4)	0, (0)	5, (2,0)	1,000
Yok	350, (98,6)	131, (100)	239, (93,7)	
Splenomegali				
Var	6, (1,7)	6, (4,6)	0, (0)	0,002
Yok	349, (98,3)	125, (95,4)	224, (100)	
Ödem				
Var	1, (0,4)	0, (0)	1, (0,4)	1,000
Yok	354, (99,6)	131, (100)	243, (99,6)	

6.3.4. Antropometrik Ölçümler ve Beslenme Durumunun Dağılımı ve Dönemlere Göre Değişimi

Çalışmaya dahil edilen hastalardan biri hariç tüm hastaların antropometrik verilerine ulaşılmıştır. Değerlendirilen hastaların 279'u (%78,8) 10 yaş altında olup; bu olguların 124'ü 2010 yılı öncesinde, 155'i ise 2010 yılı sonrasında tanı almıştır. Yaşa göre ağırlık z skorları yalnızca 10 yaş altındaki hastalarda hesaplanmıştır.

Tüm hasta grubunda YGA ortanca z skoru -0,88 (CAA: -1,80 – 0,11) saptanmış olup ve düşük kilolu hasta oranı %19,4 (n=54) olarak bulunmuştur. Tanı dönemlerine göre YGA z

skorları karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,001$). Ortanca YGA z skoru 2010 yılı öncesi tanı alan hastalarda daha düşük iken [ortanca: -1,31 (ÇAA: -2,14 – -0,48)], 2010 yılı sonrası dönemde anlamlı derecede yükseldiği [ortanca: -0,48 (ÇAA: -1,35 – 0,49)] gözlenmiştir (Tablo 6.11). Ayrıca, 2010 yılı öncesi tanı alan hastalarda %28,2 (n=35) olan düşük kilolu hasta oranının, 2010 yılı sonrasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalarak %12,3'e (n=19) gerilediği belirlenmiştir ($p=0,001$) (Tablo 6.12).

Tüm çalışma grubunda YGB ortalama z skoru -0,76 (ÇAA: -1,85 – 0,45) olup, boy kısalığı sıklığı %22,9 (n=81) olarak saptanmıştır. Yaşa göre boy z skoru açısından dönemler kıyaslandığında; ortalama z skorun 2010 yılı öncesi dönemde daha düşük olduğu [ortanca: -1,68 (ÇAA: -2,60 – -0,71)], 2010 yılı sonrasında ise daha yüksek seyrettiği [ortanca: -0,25 (ÇAA: -1,17 – 0,68)] saptanmıştır ($p<0,001$) (**Tablo 6.12**). Benzer şekilde, boy kısalığı oranı 2010 yılı öncesinde %42,3 (n=55) iken, 2010 yılı sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalarak %11,6'ya (n=26) gerilemiştir ($p<0,001$) (**Tablo 6.12**).

Tüm hasta grubunda VKİ ortalama z skoru -0,70 (ÇAA: -1,54 – 0,49) olarak bulunmuş ve VKİ ortalama z skorları açısından dönemler arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,010$). Vücut kütle indeksi z skorunun 2010 yılı öncesi tanı alan hastalarda daha düşük [ortanca: -0,90 (ÇAA: -1,95 – 0,48)], 2010 yılı sonrası dönemde ise daha yüksek olduğu [ortanca: -0,53 (%25–75 persentil: -1,38 – 0,56)] gözlenmiştir (**Tablo 6.13**). Vücut kütle indeksi z skoru kategorileri değerlendirildiğinde, z skoru <-2 olan zayıf olguların oranı tüm seride %15,9 (n=56) olup, bu oran 2010 yılı öncesinde %24,6 (n=32), 2010 yılı sonrasında ise %10,8 (n=24) olarak saptanmıştır ve aradaki azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Vücut kütle indeksi z skoru $>+2$ (obez) olan olguların oranı tüm seride %3,7 (n=13) saptanmış ve 2010 yılı sonrasında sıklığın, 2010 yılı öncesine kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür [%5,4 (n=12) ve %0,8 (n=1)]. Ayrıca VKİ z skoru -2 ile +2 (normal) arasında bulunan olguların oranının zaman içerisinde arttığı izlenmiştir (%74,6'ya karşı %83,8). Bu bulgular, çölyak hastalarının son yıllarda tanı anında daha iyi beslenme durumu ile başvurduklarını, malnütrisyon bulgularının azalırken obezite eğiliminin arttığını göstermektedir.

Tablo 6.12. Tüm hasta grubunda antropometrik ölçümlerin dağılımı ve dönemlere göre değişimi

	Tüm hastalar (n=354)	2010 yılı öncesi (n=131)	2010 yılı sonrası (n=224)	p
Ağırlık z skoru*	-0,88, (-1,80 – 0,11)	-1,31, (-2,14 – -0,48)	-0,48, (-1,35 – 0,49)	<0,001
Boy z skoru*	-0,76, (-1,85 – 0,45)	-1,68, (-2,60 – -0,71)	-0,25, (-1,17 – 0,68)	<0,001
VKİ z skoru*	-0,70, (-1,54 – 0,49)	-0,90, (-1,95 – 0,48)	-0,53, (-1,38 – 0,56)	0,010

*Veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık (%25-75. persentil) olarak verilmiştir.

Tablo 6.13. Tüm hasta grubunda beslenme durumunun dağılımı ve dönemlere göre değişimi

	Tüm hastalar (n=354)	2010 yılı öncesi (n=130)	2010 yılı sonrası (n=224)	p
	n, (%)	n, (%)	n, (%)	
Ağırlık z skoru				
≤-2	54/279, (19,4)	35/124, (28,2)	19/155, (12,3)	0,001
-2 – +2	225/279, (80,6)	89/124, (71,8)	136/155, (87,7)	
Boy z skoru				
≤-2	81/354, (22,9)	55/130, (42,3)	26/224, (11,6)	<0,001
-2 – +2	273/354, (77,1)	75/130, (57,7)	198/224, (88,4)	
VKİ z skoru				
≤-2	56/354, (15,9)	32/130, (24,6)	24/224, (10,8)	<0,001
-2 – +2	285/354, (80,5)	97/130, (74,6)	188/224, (83,8)	
≥+2	13/354, (3,7)	1/130, (0,8)	12/224, (5,4)	

6.4. Tanı Anındaki Laboratuvar Bulgularının Dağılımı ve Dönemsel Değişimi

6.4.1. Hematolojik Parametreler ve Demir Profili

Tanı anında tam kan sayımı parametreleri **Tablo 6.14**'de verilmiştir. Tanı anında 352 hastada tam kan sayımı değerlerine ulaşılabilmektedir. Ortanca hemoglobin düzeyi ($p<0,001$), MCV değeri ($p<0,001$) ve trombosit sayısının ($p<0,0017$) 2010 yılı sonrası tanı alan hastalarda 2010 yılı öncesi tanı alan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Buna paralel olarak, hemoglobin ve MCV düşüklüğü ile

trombositoz sıklığının 2010 yılı sonrası tanı alan hastalarda anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlendi ($p < 0,001$).

Demir profiline ait veriler **Tablo 6.15**'de verilmiştir. Tanı anında; 312 hastada serum demir, 306 hastada TDBK, 300 hastada transferrin satürasyonu ve 339 hastada ise ferritin düzeylerine ulaşılabilmektedir. Demir profili değerlendirildiğinde ortanca serum demir düzeyi, transferrin satürasyonu ($p < 0,001$) ve ferritin düzeylerinin 2010 yılı sonrası tanı alan hastalarda 2010 yılı öncesi tanı alan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür. Transferin satürasyonu ve ferritin düzeyi düşük olan hasta oranında 2010 yılı sonrası dönemde anlamlı azalma gözlenirken, serum demir düzeyi düşüklüğü açısından dönemler arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Demir profiline ilişkin ek değerlendirmede, 2010 yılı öncesi tanı alan hastalarda anormal TDBK düzeylerinin daha sık görüldüğü saptanmıştır ($p < 0,001$). Yüksek TDBK oranı 2010 yılı öncesi tanı alan grupta %29,7 ($n=33$) iken, 2010 yılı sonrası tanı alan grupta %5,1 ($n=10$) olarak bulunmuştur. Buna karşılık, normal TDBK düzeyine sahip hasta oranının 2010 yılı sonrası tanı alan grupta belirgin olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (%91,8'e karşı %62,2 $p < 0,001$). Ayrıca düşük TDBK düzeyi oranının da 2010 yılı sonrası dönemde azaldığı izlenmiştir ($p < 0,001$) (**Tablo 6.15**).

Tablo 6.14. Tüm hasta grubunda ve tanı dönemlerine göre hemogram parametrelerinin dağılımı

	Tüm hastalar (n=352)	2010 yılı öncesi (n=129)	2010 yılı sonrası (n=223)	p
Hb düzeyi (g/dL)*	12,5, (11,0-13,4)	11,2, (9,8-12,6)	12,9, (12,1-13,6)	<0,001
<i>Düşük n, (%)</i>	95, (27,0)	57, (44,2)	38, (17,0)	<0,001
<i>Normal n, (%)</i>	253, (71,9)	72, (55,8)	181, (81,2)	
<i>Yüksek n, (%)</i>	4 (1,1)	0 (0)	4, (1,8)	
MCV düzeyi (fL)*	78,6 (72,7-83,0)	74,0 (67,5-81,1)	80,1 (76,4-83,6)	<0,001
<i>Düşük n, (%)</i>	114, (32,4)	69,(53,5)	45, (20,2)	<0,001
<i>Normal n, (%)</i>	234, (66,5)	60, (46,5)	174, (78,0)	
<i>Yüksek n, (%)</i>	4, (1,1)	0, (0)	4, (1,8)	
Trombosit sayısı x1000 (mm3)*	326, (272-383)	320, (250-404)	330 (280-378)	0,017
<i>Düşük n, (%)</i>	15, (4,3)	13, (9,4)	3, (1,3)	<0,001
<i>Normal n, (%)</i>	295, (84,0)	96, (75,0)	199, (89,2)	
<i>Yüksek n, (%)</i>	41, (11,7)	20, (15,6)	21, (9,4)	

*Veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık (%25-75. persentil) olarak verilmiştir.

Tablo 6.15. Tüm hasta grubunda ve tanı dönemlerine göre demir profilinin dağılımı

	Tüm hastalar	2010 yılı öncesi	2010 yılı sonrası	p
Serum demir (µg/dL) (n=312) *				
<i>Ortanca (%25-75)</i>	52, (30-85)	44, (28-60)	62, (35-91)	<0,001
<i>Düşük n, (%)</i>	120/312, (38,5)	44/117, (37,6)	76/195, (39,0)	0,713
<i>Normal n, (%)</i>	190/312, (60,9)	73/117, (62,4)	117/195, (60,0)	
<i>Yüksek n, (%)</i>	2/312, (0,6)	0/117, (0)	2/195, (1,0)	
TDBK (µg/dL) (n=306) *				0,011
<i>Ortanca (%25-75)</i>	404, (353-460)	421, (346-518)	393, (355-438)	
<i>Düşük n, (%)</i>	15/306, (4,9)	9/111, (8,1) ^a	6/195, (3,1) ^b	<0,001
<i>Normal n, (%)</i>	248/306, (81,0)	69/111, (62,2) ^a	179/195, (91,8) ^b	
<i>Yüksek n, (%)</i>	43/306, (14,1)	33/111, (29,7) ^a	10/195, (5,1) ^b	
Transferrin satürasyonu (n=300) *				
<i>Ortanca (%25-75)</i>	14, (7,88-24)	10,7, (6,8-18,53)	16, (9-24)	0,002
<i>Düşük n, (%)</i>	138/300, (46,0)	63/105, (60,0)	75/195, (38,5)	0,001
<i>Normal n, (%)</i>	159/300, (53,0)	42/105, (40,0)	117/195, (60,0)	
<i>Yüksek n, (%)</i>	3/300, (1,0)	0 (0)	3/195, (1,5)	
Ferritin (ng/mL) (n=339) *				
<i>Ortanca (%25-75)</i>	10, (1,5-39,7)	6,15, (3,4-15,7)	13, (7-20,9)	<0,001
<i>Düşük n, (%)</i>	194/339, (57,2)	84/118, (71,2)	110/221, (49,8)	<0,001
<i>Normal n, (%)</i>	145/339, (42,8)	34/118, (28,8)	111/221, (50,2)	

*Veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık (%25-75. persentil) olarak verilmiştir.

6.4.2. Karaciğer Enzimleri, Protrombin Zamanı ve Serum Protein Düzeyleri

Karaciğer enzimleri, protrombin zamanı ve serum protein düzeyleri **Tablo 6.16'**da verilmiştir. Tanı anında 348 hastada AST ve ALT, 335 hastada GGT, 319 hastada ALP, 229 hastada PT, 343 hastada total protein, 344 hastada ise albümin değerlerine ulaşılabilmektedir. Bu parametreler arasında ALT yüksekliği %12,1, AST yüksekliği %39, albümin düşüklüğü ise %8,7 olarak belirlenmiştir. Tanı anındaki ortanca AST, ALT, GGT, ALP ve PT değerleri 2010 yılı öncesi ve 2010 yılı sonrası tanı alan hastalar arasında karşılaştırıldığında, 2010 yılı sonrası tanı alan hastalarda söz konusu parametrelerin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde ALT (p<0,001), AST (p=0,008), GGT (p<0,001), ALP (p<0,001) ve PT (p<0,001) yüksekliği olan hasta oranlarının da 2010 yılı sonrası dönemde anlamlı olarak azaldığı belirlenmiştir (**Tablo 6.16**).

Serum total protein düzeyi açısından 2010 yılı öncesi ve 2010 yılı sonrası tanı alan hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmazken, ortanca serum albümin düzeyinin 2010 yılı sonrası tanı alan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,038). Buna karşın, albümin düşüklüğü oranları açısından dönemler arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (**Tablo 6.16**).

Tablo 6.16. Tüm hasta grubunda ve tanı dönemlerine göre karaciğer enzimleri, protrombin zamanı ve serum proteinlerinin dağılımı

Parametre	Tüm hastalar	2010 yılı öncesi	2010 yılı sonrası	p
ALT (U/L) (n=348)				
Ortanca (%25-%75)	20, (15–29)	24, (16–36)	19, (14–26)	<0,001
Normal n, (%)	306/335, (87,9)	102/128, (79,7)	204/220, (92,7)	<0,001
Yüksek n, (%)	42/335, (12,1)	26/128, (20,3)	16/220, (7,3)	
AST (U/L) (n=348)				
Ortanca (%25-%75)	31, (25–41)	32, (26–44)	30, (25–39)	0,008
Normal n, (%)	212/348, (60,9)	68/128, (53,1)	144/220, (65,5)	0,023
Yüksek n, (%)	136/348, (39,1)	60/128, (46,9)	76/220, (34,5)	
GGT (U/L) (n=335)				
Ortanca (%25-%75)	11, (10–16)	16, (11–25)	11, (9–13)	<0,001
Normal n, (%)	315/335, (94,0)	102/116, (87,9)	213/219, (97,3)	0,001
Yüksek n, (%)	20/335, (6,0)	14/116, (12,1)	6/219, (2,7)	
ALP (U/L) (n=319)				
Ortanca (%25-%75)	188, (144–265)	211, (147–316)	181, (142–248)	<0,001
Düşük n, (%)	77/348, (22,1)	23/128, (18,0)	54/220, (24,5)	<0,001
Normal n, (%)	242/348, (69,5)	81/128, (63,3)	161/220, (73,2)	
Yüksek n, (%)	29/348, (8,3)	24/128, (18,8)	5/220, (2,3)	
PT (sn) (n=229)				
Ortanca (%25-%75)	11,9, (11,3–12,9)	13,5, (11,8–15,6)	11,8, (11,3–12,6)	<0,001
Normal n, (%)	181/229, (79,0)	24/50, (48,0)	157/179, (87,7)	<0,001
Yüksek n, (%)	48/229, (21,0)	26/50, (52,0)	22/179, (12,3)	
Total protein (g/dL) (n=343)				
Ortanca (%25-75)	7,1, (6,6–7,5)	6,8, (6,5–7,5)	7,1, (6,7–7,5)	0,279
Düşük n, (%)	54/343, (15,7)	23/125, (18,4)	31/218, (14,2)	0,306
Normal n, (%)	289/343, (84,3)	102/125, (81,6)	187/218, (85,8)	
Albümin (g/dL) (n=344)				
Ortanca (%25-75)	4,4, (4,1–4,7)	4,3, (4,0–4,7)	4,5, (4,2–4,7)	0,038
Düşük n, (%)	30/334, (8,7)	15/126, (11,9)	15/218, (6,9)	0,112
Normal n, (%)	314/334, (91,3)	111/126, (88,1)	203/218, (93,1)	

*Veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık (%25-75. persentil) olarak verilmiştir.

6.4.3. Mikrobesein Düzeyleri

Tanı anında 326 hastada (%91,8) serum vitamin B12, 324 hastada (%91,3) serum folik asit düzeyi ve 276 hastada (%77,7) ise serum çinko değerlerine ulaşılabilmiştir. Vitamin B12, folik asit ve çinko eksikliği sırasıyla hastaların %9,5'inde, %17,6'sında ve %39,6'sında gözlenmiştir. Tanı dönemlerine göre karşılaştırıldığında, ortanca serum folik asit ($p<0,001$) ve çinko ($p<0,001$) düzeylerinin 2010 yılı sonrası tanı alan hastalarda 2010 yılı öncesi tanı alan hastalara kıyasla daha yüksek olduğu, vitamin B12 düzeyi açısından ise dönemler arasında fark olmadığı saptanmıştır. Buna paralel olarak folik asit ($p<0,001$) ve çinko eksikliği ($p<0,001$) olan hasta oranlarının 2010 yılı sonrası dönemde anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir (Tablo 6.17).

Tablo 6.17. Tüm hasta grubunda ve tanı dönemlerine göre mikrobesein düzeylerinin dağılımı

Parametre	Tüm hastalar	2010 yılı öncesi	2010 sonrası	p
Vitamin B12 (pg/mL) (n=326)				
<i>Ortanca (%25-%75)</i>	337, (243–464)	339, (252–496)	334, (237–442)	0,352
<i>Düşük n, (%)</i>	31/326, (9,5)	10/105, (9,5)	21/221, (9,5)	0,995
<i>Normal n, (%)</i>	295/326, (90,5)	95/105, (90,5)	200/221, (90,5)	
Folik asit (ng/mL) (n=294)				
<i>Ortanca (%25-%75)</i>	8,8, (4,8–12,8)	6,7, (3,1–11,0)	9,4, (6,0–13,2)	<0,001
<i>Düşük n, (%)</i>	57/294, (19,4)	34/105, (32,4)	23/219, (10,5)	
<i>Normal n, (%)</i>	267/294, (91,0)	71/105, (67,6)	196/219, (89,5)	
Çinko (µg/dL) (n=276)				
<i>Ortanca (%25-%75)</i>	80,0, (63,0–107,0)	64,0, (52,0–80,0)	88,5, (72,2–119,5)	<0,001
<i>Düşük n, (%)</i>	108/276, (39,1)	62/97, (63,9)	46/176, (26,1)	<0,001
<i>Normal n, (%)</i>	168/276, (60,9)	35/97, (36,1)	130/176, (73,9)	

*Veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık (%25-75. persentil) olarak verilmiştir.

6.4.4. Kemik Mineral Metabolizması

Kemik metabolizmasına ait veriler **Tablo 6.18'**de sunulmuştur. Tanı anında 350 hastada (%98,6) serum kalsiyum, 347 hastada (%97,7) serum fosfor düzeyleri

değerlendirilmiştir. Hastaların %6,0'ında hipokalsemi, %7,5'inde hiperfosfatemi, %0,9'unda hipofosfatemi, %68,7'sinde 25(OH)D vitamini eksikliği, %4,4'ünde hipoparatiroidizm, %13,8'inde hiperparatiroidizm ve %80,4'ünde kemik mineral yoğunluğunda azalma saptanmıştır (**Tablo 6.18**).

Tanı dönemlerine göre karşılaştırıldığında, ortalama serum kalsiyum düzeyinin 2010 yılı sonrası tanı alan hastalarda 2010 yılı öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Buna karşılık ortalama serum fosfat düzeyi açısından dönemler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Serum kalsiyum düşüklüğü veya yüksekliği açısından dönemler arasında anlamlı fark bulunmazken, 2010 yılı sonrası tanı alan hastalarda serum fosfat yüksekliğinin anlamlı olarak daha sık görüldüğü saptanmıştır ($p=0,001$).

Ortalama 25-OH D vitamin düzeyi 2010 yılı sonrası tanı alan hastalarda 2010 yılı öncesine kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,002$). Parathormon düzeyleri açısından ise dönemler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. D vitamin düşüklüğü olan hasta oranı 2010 yılı sonrası dönemde anlamlı olarak artmış ($p=0,029$), PTH düzeyinin yüksek ya da düşük olma durumu açısından ise dönemler arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.4.4).

Çalışmaya dahil edilen 355 hastanın 256'sında (%72,1) KMD sonuçlarına ulaşılmıştır. Tüm hasta grubunda ortalama KMD z skoru -0,95 (ÇAA: -1,70–0,06) olarak saptanmış ve düşük kemik mineral yoğunluğu sıklığı %16,8 ($n=43$) olarak bulunmuştur. Tanı dönemlerine göre kıyaslandığında; ortalama KMD z skoru açısından 2010 yılı öncesi ve sonrası dönemde tanı alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,763$). Benzer şekilde, düşük kemik mineral yoğunluğu olan hasta oranları açısından da dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,520$) (**Tablo 6.18**).

Tablo 6.18 Tüm hasta grubunda ve tanı dönemlerine göre kemik metabolizması parametrelerinin dağılımı

	Tüm hastalar	2010 yılı öncesi	2010 yılı sonrası	p
Kalsiyum (mg/dL) (n=350)				
<i>Ortanca (%25-%75)</i>	9,6, (9,3–10,0)	9,4, (9,0–9,7)	9,8, (9,5–10,0)	<0,001
<i>Düşük n, (%)</i>	21/350, (6,0)	11/129, (8,5)	10/221, (4,5)	0,128
<i>Normal n, (%)</i>	329/350, (94,0)	118/129, (91,5)	211/221 (95,5)	
Fosfor (mg/dL) (n=347)				
<i>Ortanca (%25-%75)</i>	4,8, (4,3–5,3)	5,0, (4,1–5,4)	4,8, (4,4–5,3)	0,911
<i>Düşük n, (%)</i>	3/347, (0,9)	1/126, (0,8)	2/221, (0,9)	0,001*
<i>Normal n, (%)</i>	318/347, (91,6)	123/126, (97,6)	195/221, (88,2)	
<i>Yüksek n, (%)</i>	26/347, (7,5)	2/126, (1,6)	24/221, (10,9)	
25-OH D vitamini (ng/mL) (n=233)				
<i>Ortanca (%25-%75)</i>	15,1, (10,6–23,0)	25,9, (15,1–31,1)	14,9, (10,3–21,7)	0,002
<i>Düşük n, (%)</i>	160/233, (68,7)	10/21, (47,6)	150/212, (70,8)	0,029
<i>Normal n, (%)</i>	73/233, (31,3)	11/21, (52,4)	62/212, (29,2)	
Parathormon (pg/mL) (n=275)				
<i>Ortanca (%25-%75)</i>	37,4, (26,0–52,2)	32,8, (22,6–54,8)	38,3, (28,7–52)	0,081
<i>Düşük n, (%)</i>	12/275, (4,4)	7/78, (9,0)	5/197, (2,5)	0,055
<i>Normal n, (%)</i>	225/275, (81,8)	62/78, (79,5)	163/197, (82,7)	
<i>Yüksek n, (%)</i>	38/275, (13,8)	9/78, (11,5)	29/197, (14,7)	
Kemik mineral dansitometri z skoru (n=256)				
<i>Ortanca (%25-%75)</i>	-0,95, (-1,70-0,06)	-1,01, (-1,70-0,10)	-0,95, (-1,70-0,06)	0,763
<i>Düşük n, (%)</i>	43/256, (16,8)	14/73, (19,2)	29/183, (15,8)	0,520
<i>Normal n, (%)</i>	213/256, (83,2)	59/73, (80,8)	154/183, (84,2)	

*Veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık (%25-75. persentil) olarak verilmiştir.

6.4.5. Dışkı İnceleme Bulguları

Çalışmaya dahil edilen 63 hastada (%18,0) dışkı mikroskopisinin incelendiği belirlenmiştir. Bu hastaların 48'inde (%75,0) dışkı mikroskopisi normal olarak saptanmıştır. Dışkıda yağ incelemesi toplam 63 hastada yapılmış olup, 10 hastada (%15,9) dışkıda yağ pozitifliği saptanmıştır. Bu hastaların tamamının 2010 yılı sonrası tanı alan hastalardan oluştuğu görülmüştür. Dışkıda redükten madde 26 hastada değerlendirilmiş olup, bu hastaların yalnızca 1'inde (%3,8) pozitiflik bulunmuştur (**Tablo 6.19**).

Dışkı pH değeri toplam 46 hastada incelenmiş olup, tüm olgularda dışkı pH değerinin ≥ 5 olduğu görülmüştür. Ortanca dışkı pH değeri tüm grupta 5,5 (5–6) olarak saptanırken, değerlendirilen hastaların 20'sinde dışkı pH değeri 5 olarak ölçülmüştür.

Tablo 6.19. Tüm hasta grubunda ve tanı dönemlerine göre dışkı inceleme bulgularının dağılımı

	Tüm hastalar	2010 yılı öncesi	2010 yılı sonrası	p
Dışkıda yağ (n=63)				
Yok (n, %)	53 (84,1)	2 (100)	51 (83,6)	1,000
Var (n, %)	10 (15,9)	0 (0)	10 (16,4)	
Dışkıda redükten madde				
Yok (n, %)	25 (96,2)	1 (100)	24 (96,0)	1,000
Var (n, %)	1 (3,8)	0 (0)	1 (4,0)	
Dışkı pH	5,5 (5–6)	5,5 (5–6)	5,5 (5–6)	

**2010 yılı öncesinde dışkı pH verilerine ulaşılamadığı için istatistiksel analiz yapılamamıştır.*

6.4.6. Tiroit Fonksiyon Testleri ve Tiroit Otoantikorları

tiroit fonksiyon test sonuçlarına çalışmaya dahil edilen 355 hastanın 298'inde (%83,9) ulaşılabilmektedir. tiroit fonksiyon test sonuçları ve otoantikor düzeyleri Tablo 4.4.6'da verilmiştir. Ortanca serum serbest T4 düzeyi açısından 2010 yılı öncesi ve sonrası tanı alan hastalar karşılaştırıldığında 2010 yılı sonrası tanı alan hasta grubunda ortanca serum serbest T4 düzeyinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,002$). Serum serbest T4 düzeyinin olguların %97'sinde ($n=289$) normal, %1'inde ($n=3$) düşük, %2'sinde ($n=6$) ise yüksek olduğu belirlenmiştir. 2010 yılı öncesi ve sonrası tanı alan hastalar arasında serum serbest T4 bozukluğu açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Ortanca serum TSH düzeyi açısından 2010 yılı öncesi ve sonrası tanı alan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Serum TSH düzeyi olguların %94,4'ünde (n=286) normal, %5,3'ünde (n=16) yüksek, %0,3'ünde (n=1) ise düşük saptanmıştır. TSH bozukluğu açısından da dönemler arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Tiroit antikorları açısından değerlendirildiğinde, Anti-tG çalışmaya dahil edilen hastaların 282'sinde (%79,4) incelenmiş olup, bu hastaların 18'inde (%6,4) pozitiflik bulunmuştur. Anti-tG pozitifliği saptanan hastaların 3'ü 2010 yılı öncesi, 15'i (%7,4) ise 2010 yılı sonrası tanı alan hastalardan oluşmaktadır. Anti-tG pozitifliği 2010 yılı sonrası dönemde artış göstermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Anti TPO çalışmaya dahil edilen hastaların 284'ünde (%80) değerlendirilmiş olup, 20 hastada (%7) pozitiflik saptanmıştır. Anti TPO pozitifliği saptanan hastaların 3'ü (%3,8) 2010 yılı öncesi, 17'si (%8,3) ise 2010 yılı sonrası tanı alan hastalardır. Anti tG sonuçlarıyla uyumlu olarak Anti-TPO pozitifliğinin de 2010 yılı sonrası dönemde arttığı görülmüş, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (**Tablo 6.20**).

Tablo 6.20. Tüm hasta grubunda ve tanı dönemlerine göre tiroit fonksiyon testleri ve otoantikorların dağılımı

	Tüm hastalar	2010 yılı öncesi	2010 yılı sonrası	p
ST4 (ng/dL) (n=298)*				
Ortanca (%25-75)	13,6 (11,5–16,7)	16,0 (12,1–18,1)	13,1 (11,4–15,9)	0,002
Düşük n, (%)	3/298, (1,0)	0/82, (0)	3/216, (1,4)	0,592
Normal n, (%)	289/298, (97,0)	80/82, (97,6)	209/216, (96,8)	
Yüksek n, (%)	6/298, (2,0)	2/82, (2,4)	4/216, (1,9)	
TSH (µIU/mL) (n=303)*				
Ortanca(%25-75)	2,3 (1,6–3,2)	2,4 (1,4–3,4)	2,3 (1,6–3,1)	0,929
Düşük n, (%)	1/303, (0,3)	0/87 (0)	1/216, (0,5)	0,845
Normal n, (%)	286/303, (94,4)	82/87 (94,3)	204/216, (94,4)	
Yüksek n, (%)	16/303, (5,3)	5/87 (5,7)	11/216, (5,1)	
Anti-TG (IU/mL) (n=282)				
Normal n, (%)	264/282, (93,6)	75/78, (96,2)	189/204, (92,6)	0,415
Yüksek n, (%)	18/282, (6,4)	3/78, (3,8)	15/204, (7,4)	
Anti-TPO (IU/mL) (n=284)				
Normal n, (%)	264/284, (93,0)	75/78, (96,2)	189/206, (91,3)	0,195
Yüksek n, (%)	20/284, (7,0)	3/78, (3,8)	17/206, (8,3)	

*Veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık (%25-75. persentil) olarak verilmiştir.

6.4.7. Otoantikör Paneli

Otoantikör paneline ait veriler **Tablo 6.21**'de sunulmuştur. Anti-nükleer antikör verilerine, çalışmaya dahil edilen 355 hastanın 268'inde (%75,7) ulaşılabilmektedir. Verisi mevcut olan olguların %72'sinde (n=193) ANA pozitifliği saptanmıştır. Antinükleer antikör pozitifliğinin 2010 yılı öncesine kıyasla (%89,9), 2010 yılı sonrasında (%64,6) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı gözlenmiştir ($p<0,001$).

Anti-düz kas hücre antikoru verilerine, çalışmaya dahil edilen 355 hastanın 251'inde (%70,7) ulaşılabilmektedir. Verisi mevcut olan olguların %5,2'sinde (n=12) ASMA pozitifliği bulunmuştur. Anti-düz kas hücre antikoru pozitifliğinin 2010 yılı öncesine kıyasla (%11,8), 2010 yılı sonrasında (%2,7) azaldığı gözlenmekle birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Anti-liver kidney mikrozomal antikör verilerine, 355 hastanın 228'inde (%64,2) ulaşılabilmektedir. Bu olguların %1,3'ünde (n=3) Anti-LKM1 pozitifliği saptanmış olup, pozitif olguların hepsinin 2010 yılı sonrası tanı alan hastalardan oluştuğu belirlenmiştir.

Anti-liver sitozol 1 antikör verilerine, 355 hastanın 51'inde (%14,3) ulaşılabilmektedir. Bu olguların %3,9'unda (n=2) pozitiflik saptanmış olup, pozitif olan hastaların tamamının 2010 yılı sonrası tanı alan hastalar olduğu gözlenmiştir.

Tablo 6.21. Tüm hasta grubunda ve tanı dönemlerine göre otoantikör paneli sonuçlarının dağılımı

	Tüm hastalar	2010 yılı öncesi	2010 yılı sonrası	p
ANA (n=268)				<0,001
<i>Pozitif n, (%)</i>	193/268, (72,0)	71/79, (89,9)	122/189, (64,6)	
<i>Negatif n, (%)</i>	75/268, (28,0)	8/79, (10,1)	67/189, (35,4)	
ASMA (n=251)				0,008
<i>Pozitif n, (%)</i>	13/251, (5,2)	8/68, (11,8)	5/183, (2,7)	
<i>Negatif n, (%)</i>	238/251, (94,8)	60/68, (88,2)	178/183, (97,3)	
LKM (n= 228)				1,000
<i>Normal n, (%)</i>	225/228, (98,7)	56/56, (100)	169/172, (98,3)	
<i>Yüksek n, (%)</i>	3/228, (1,3)	0/56, (0)	3/172, (1,7)	
ANTI-LC1 (n=51)				1,000
<i>Negatif n, (%)</i>	49/51, (96,1)	1/1 (100)	48/50, (96,0)	
<i>Pozitif n, (%)</i>	2/51, (3,9)	0/1, (0)	2/50, (4,0)	

6.4.8. Kranial Görüntüleme ve Elektroensefalografi Bulguları

EEG verilerine, çalışmaya dahil edilen 355 hastanın 169'unda (%47,6) erişilebilmiştir. Verisi mevcut olan olguların %7,7'inde (n=7) EEG bulgularının patolojik olduğu belirlenmiştir. EEG bozukluğu sıklığı açısından 2010 yılı öncesi ve sonrası tanı alan hastalar arasında fark izlenmemiştir (**Tablo 6.22**).

Çalışmaya dahil edilen hastaların 18'inde (%5,0) kranial BT, 47'inde (13,2) ise kranial MRG yapıldığı belirlenmiştir. Bu görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilen hastaların hiçbirinde ÇH ile uyumlu özgül bir bulgu saptanmamıştır. Kranial BT incelemesinde 4 (%22,2) hastada, kranial MRG incelemesinde ise 17 (%36,17) hastada özgül olmayan çeşitli bulgular gözlenmiştir (**Tablo 6.22**). Bu bulguların dağılımı **Tablo 6.23**'de sunulmuştur.

Tablo 6.22. Tüm hasta grubunda ve tanı dönemlerine göre elektroensefalografi ve kranial görüntüleme bulgularının dağılımı

Parametre	Tüm hastalar	2010 öncesi	2010 sonrası	p
EEG				
Normal (n, %)	155, (91,7)	40, (90,9)	115, (92,0)	0,821
Patolojik (n, %)	14, (8,3)	4, (9,1)	10, (8,0)	
Beyin BT				1,000
Patolojik (n, %)	4, (22,7)	1 (12,5)	2, (20,0)	
Normal (n, %)	14, (77,7)	7 (87,5)	8, (80,0)	
Beyin MR				0,460
Patolojik (n, %)	17, (%36,17)	5, (55,6)	12, (31,5)	
Normal (n, %)	30, (63,83)	4, (44,4)	26, (68,4)	

Tablo 6.23. Çölyak hastalarında saptanan özgül olmayan kranial manyetik rezonans görüntüleme bulguları

	n=17	
Patolojik kranial MRG bulguları	n	%*
Ventriküler asimetri / ventriküler dilatasyon-genişleme	7	41,2
Serebral veya fokal atrofi	4	23,5
Gliotik değişiklikler	3	17,6
Araknoid kist	2	11,8
Koroid fissür kisti	2	11,8
Korpus kallozum inceliği	1	5,9
Gelişimsel venöz anomali	1	5,9
Geçirilmiş travmaya sekonder değişiklikler	1	5,9
Serebral palsi ile ilişkili yapısal değişiklikler	1	5,9

*Yüzdelere patolojik kranial MRG bulgusu saptanan hastalar üzerinden hesaplanmıştır .

6.5. Tanı Anında Eşlik Eden Hastalıklar

Eşlik eden hastalıklar Tablo 6,24'de verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 101'inde (%28,4) eşlik eden en az bir hastalık bulunduğu saptanmıştır. En sık birlikte görülen hastalıklar; İg A eksikliği [n=34 (%10,5)] ve T1DM [n=28 (%7,9)] idi. Tip 1 DM sıklığının, 2010 yılı öncesinde tanı alan hastalarda %3,1 (n=4) iken, 2010 yılı ve sonrasında tanı alan hastalarda %10,7'ye (n=24) yükseldiği ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (p=0,013). Diğer eşlik eden hastalıklar açısından ise dönemler arasında istatistiksel olarak bir farklılık saptanmamıştır (**Tablo 6.24**).

Tablo 6.24. Tüm hasta grubunda ve tanı dönemlerine göre eşlik eden hastalıkların dağılımı

Eşlik eden hastalık	Tüm hastalar (n=355)	2010 yılı öncesi (n=131)	2010 yılı sonrası (n=224)	p
	n, (%)	n, (%)	n, (%)	
İgA eksikliği	34, (10,5)	13, (10,0)	21, (9,37)	0,244
Tip 1 DM	28, (7,9)	4, (3,1)	24, (10,7)	0,013
Hipotiroiti	16, (4,5)	7, (5,3)	9, (4,0)	0,601
Hashimoto tiroititi	5, (1,4)	1, (0,8)	4, (1,8)	0,655
Otoimmün hepatit	1, (0,3)	1, (0,8)	0, (0)	
Down sendromu	4, (1,1)	0, (0)	4, (1,8)	
Ailevi Akdeniz ateşi	2, (0,56)			
Hidronefroz	2, (0,56)			
Tekrarlayan piyelonefrit	2, (0,56)			
Turner sendromu	1, (0,28)			
Dermatolojik hastalık				
<i>Atopik dermatit</i>	1, (0,28)			
<i>Egzema</i>	1, (0,28)			
<i>Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (PLEVA)</i>	1, (0,28)			
<i>Vitiligo</i>	1, (0,28)			
<i>Kronik ürtiker</i>	1, (0,28)			
<i>Skleroderma/morfea</i>	1, (0,28)			

7. TARTIŞMA

Çölyak hastalığı genetik yatkınlığı olan bireylerde glütene karşı gelişen kronik otoimmün enteropatidir. Son yıllarda tanı kriterlerinin güncellenmesi ve serolojik taramada değişiklikler olduğu gözlemlenmektedir. Bu çalışmada, 1998–2023 yılları arasında ESPGHAN kriterlerine göre ÇH tanısı almış 355 hasta değerlendirilmiştir. Hastalara tanı yılına göre 2010 öncesinde ve 2010 sonrasında tanı alanlar olmak üzere iki döneme ayrılarak; klinik belirti ve bulgular, antropometrik ölçümler, laboratuvar bulguları ve eşlik eden hastalıklar açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmanın temel amacı, pediatrik ÇH'nin klinik ve laboratuvar özelliklerinde zaman içerisinde meydana gelen değişimleri tek merkez deneyimi çerçevesinde ortaya koymaktır.

7.1. Tanısal Özelliklerin Değerlendirilmesi

Çölyak hastalığı ile HLA sınıf II alelleri arasındaki ilişki iyi tanımlanmış olup, hastaların büyük çoğunluğunda HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 pozitifliği saptanmaktadır. Bu aleller hastalığa yatkınlık için güçlü ancak özgül olmayan genetik belirteçlerdir. Büyük serilerde çölyak hastalarının yaklaşık %90'ında HLA-DQ2, %5–10'unda ise HLA-DQ8 bulunduğu; bu alellerden hiçbirini taşımayan olguların ise oldukça düşük oranda görüldüğü bildirilmiştir (63, 99-101). Bu nedenle HLA tiplendirmesi tanı koydurucu olmaktan çok dışlayıcı değere sahip olup, özellikle risk gruplarının değerlendirilmesinde ve şüpheli olgularda tanıyı dışlamak amacıyla kullanılmaktadır. Çalışmamızda HLA tiplendirmesi yapılan hastaların %99,1'inde ÇH ile ilişkili HLA DQ2 ve/veya HLA DQ8 haploitleri saptanmıştır. Hastaların %77,4'ü HLA-DQ2 pozitif, %16,5'i HLA-DQ8 pozitif ve %5,1'i hem HLA-DQ2 hem de DQ8 pozitif olarak değerlendirilmiştir. HLA-DQ2/DQ8 dışı veya net sınıflandırılmayan HLA sonuçları yalnızca %0,9 oranında bulunmuştur. Elde edilen bulgular literatür verileriyle uyumlu bulunmuştur. HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 negatif olguların düşük oranda saptanması da bu alellerin hastalığın genetik temelindeki önemini desteklemektedir (41, 63, 99).

Çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğunda ileri derece villöz atrofi saptanmış olup, histopatolojik bulguların Marsh 3 lezyonuyla uyumlu olduğu görülmüştür. Marsh 3 tüm Hastalarımızın %94,1'nde Marsh 3, %5,2'inde Marsh 2 ve %0,6'sında Marsh 4 lezyonu tespit edilmiştir. Bu bulgu, pediatrik ÇH'de tanı anında en sık bildirilen histopatolojik bulgunun villöz atrofi ile karakterize Marsh 3 lezyonu olduğunu gösteren ulusal literatür ile uyumludur (102).

Çalışmamızda 2010 yılı sonrası dönemde klasik ÇH fenotip görülme sıklığında belirgin azalma izlenmesine rağmen, histopatolojik bulgular açısından dönemler arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Benzer şekilde, literatürde hastalığın ortaya çıkış şekli ve tanı yaşının yıllar içerisinde değişmesine karşın, klinik fenotip farklılıklarının histopatolojik evre ile her zaman paralellik göstermediği gösterilmiştir (103, 104). Ayrıca yalnızca biyopsi ile doğrulanmış çölyak hastalarının dahil edilmesi ve potansiyel çölyak hastalarının dışlanmış olması, Marsh 3 lezyonlarının yüksek oranda saptanmasını açıklayabilecek faktörlerden biridir. Bu durum, çalışma grubunun büyük ölçüde ileri histopatolojik değişiklikler gösteren olgulardan oluşmasına katkıda bulunmuş olabilir.

7.2. Demografik Özelliklerin ve Dönemsel Değişimlerin Değerlendirilmesi

7.2.1. Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

Çalışmamızda tanı anındaki yaş ortancası 102 ay (yaklaşık 8,5 yıl) olup, hastaların yarısından fazlası (%51,0) 5–12 yaş aralığında tanı almıştır. Olguların yalnızca %3,7'si 2 yaş altında, yaklaşık dörtte biri (%28,2) ise 5 yaş altında olduğu saptanmıştır. Bu dağılım, pediatrik ÇH'nin giderek daha ileri yaşlarda ve okul çağı çocuklarında tanı aldığını gösteren güncel literatürle uyumludur. Farklı ülkelerden bildirilen uzun dönem kohort çalışmalarında da ortalama tanı yaşının 6–7 yaş civarında olduğu, klasik malabsorptif formun baskın olduğu erken çocukluk dönemine kıyasla son yıllarda özellikle okul çağı ve adolesan dönemde atipik ya da ekstraintestinal bulgularla tanı alan olgu oranlarının arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda 2010 yılı sonrası dönemde 12 yaş üzeri tanı alan hasta oranının anlamlı olarak azalması, son yıllarda ÇH'ye yönelik farkındalığın artması ve serolojik taramaların daha sık kullanılmasıyla birlikte, ileri adolesan döneme kadar gecikmiş tanıların bir kısmının daha erken yaşlarda saptanabilir hale geldiğini düşündürmektedir. Buna karşın 5 yaş altı ve 5–12 yaş aralığındaki oranların dönemler arasında değişmemesi, küçük çocukluk çağında uygulanan tanı yaklaşımlarının görece sabit kaldığını, esas değişimin ise daha ileri yaş grubunda ortaya çıktığını göstermektedir (84, 105, 106).

Çalışmamızda kız hastaların oranı %61,4 (erkekler %38,6) olup, erkeklere göre belirgin bir fazlalık göstermekteydi. Bu bulgu, Türkiye'de okul çağı çocuklarında yapılan çok merkezli tarama çalışmasında çölyak grubunun %64,2'sinin kız öğrencilerden oluştuğunun bildirilmesiyle uyumludur. Benzer şekilde, İtalya ve diğer Avrupa ülkelerinden bildirilen geniş pediatrik serilerde de kız cinsiyet baskınlığı dikkat çekmekte; kadın/erkek oranları genellikle 1,5–2:1 arasında rapor edilmektedir. Çalışmamızda 2010 yılı öncesi ve sonrası dönemler

arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark izlenmemesi, bu kadın cinsiyet baskınlığının hem ülkemizde hem de uluslararası literatürde tanımlanan örüntüyle uyumlu, zaman içinde de değişmeyen bir özellik olduğunu düşündürmektedir (4, 84).

7.2.2. Perinatal Özellikler ve Anne Sütü Alım Durumu

Çalışmamızın demografik açıdan dikkat çekici bulgularından biri, sezaryen doğum oranında zaman içerisinde gözlenen belirgin artıştır. 2010 yılı öncesinde %4,5 olan sezaryen oranı, 2010 yılı sonrasında %25,5'e yükselmiş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,028$). Bu artış, Türkiye'deki genel doğum eğilimleri ile paralellik göstermektedir. Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre ülkemizde sezaryen oranı 1993 yılında %14,3 iken 2013 yılında %51,9'a ulaşmış, 2023 yılı itibarıyla %61,5 ile OECD ülkeleri arasında en yüksek seviyeye çıkmıştır (107). Bu nedenle çalışmamızdaki artışın, çölyak hastalarına özgü bir değişimden ziyade genel toplumdaki eğilimi yansıttığı düşünülmektedir.

Sezaryen doğumun bağırsak mikrobiyotasını olumsuz etkileyebileceği ve bu yolla ÇH riskini artırabileceği hipotezi giderek artan ilgi görmektedir. Vajinal doğumda bebeğin anne mikrobiyotasına maruziyeti bağırsak kolonizasyonu açısından kritik öneme sahipken, sezaryen doğumda bu süreç sekteye uğramakta ve *Bacteroides* ile *Bifidobacterium* türlerinin erken kolonizasyonu gecikmektedir. Inchingolo ve ark. (108), sezaryen ile bağırsak mikrobiyotası ilişkisini inceleyen kapsamlı sistematik derlemelerinde sezaryen doğan bebeklerin vajinal doğanlara kıyasla belirgin mikrobiyota farklılıkları sergilediğini; bu durumun uzun vadeli immün düzensizliğe zemin hazırlayabileceğini ortaya koymuştur. De Groen ve ark. (109), tarafında 2026'da yayımlanan güncel derlemede erken yaşam mikrobiyotasının immün sistem gelişimindeki kritik rolü vurgulamış; sezaryen, antibiyotik maruziyeti ve formüle beslenmesinin *Bifidobacterium* ve *Bacteroides* gibi faydalı ilk kolonizatörleri azaltarak ÇH de dahil olmak üzere çeşitli pediatrik otoimmün hastalıkların riskini artırabileceği bildirilmiştir.

Büyük ölçekli klinik kanıtlar açısından, İtalyan SIGENP (Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği) grubu tarafından yürütülen çok merkezli retrospektif CD-deliver-IT çalışmada (110), 12 çölyak referans merkezinden 3.234 hasta değerlendirilmiş; çölyak hastalarında sezaryen oranının %40 olduğu, bu oranın son 40 yılda İtalya'da genel popülasyonda gözlenen sezaryen oranlarının üzerinde olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, acil sezaryenle doğan ÇH'nin tanı yaşının vajinal doğum ya da elektif sezaryenle doğan çocuklara

kıyasla anlamlı biçimde daha erken olduğu (medyan 4 vs. 6–7 yıl; log rank $p<0,0001$) bildirilmiştir. Bu bulgu doğum şeklinin, ÇH'nin başlangıç yaşını etkileyebileceğini düşündürmektedir. Öte yandan bazı çok merkezli prospektif çalışmalarda HLA risk aleli taşıyan çocuklarda sezaryen doğumun ile ÇH arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı da bildirilmiş olup, konu halen tartışmalıdır (111). Dolayısıyla çalışmamızdaki sezaryen doğum oranındaki artışın ÇH ile nedensel bir ilişkiyi doğrudan desteklemediği; ancak ülkemizdeki yüksek sezaryen doğum prevalansı göz önüne alındığında, mikrobiyota–immünite ekseninde daha büyük ölçekli prospektif araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Anne sütü alımının ÇH'ye karşı koruyucu etkisi halen tartışmalıdır. Bazı çalışmalar emzirmenin hastalık riskini azalttığını ya da hastalığın başlangıcını geciktirdiğini öne sürerken, geniş çaplı prospektif çalışmalar bu koruyucu etkiyi doğrulamamıştır (3, 112). Çalışmaya dahil edilen hastalarımızda anne sütü alma süresi ortanca 8 ay (6-18ay) olup, 2010 yılı öncesi dönemde ortanca 5 ay olan emzirme süresi, 2010 yılı sonrası dönemde ortanca 8 aya yükselmiş olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

7.2.3. Ailesel yatkınlık ve Genetik Risk Faktörleri

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %22'sinde (44/200) ailede akrabalık öyküsü olduğu belirlenmiştir. Uluslararası pediatrik çalışmalarda ÇH'nin birinci derece akrabalarla görülme sıklığının genellikle %5–10 arasında olduğu, bazı serilerde ise %15'e kadar çıkabildiği bildirilmektedir (113, 114). Türkiye'de yapılan çalışmalar ve ulusal rehberlerde de çölyak hastalarının birinci derece akrabalarında hastalık sıklığının genel topluma göre belirgin artmış olduğu, oranların genellikle %4–11 arasında değiştiği, bazı serilerde ise daha yüksek değerlerin bildirildiği vurgulanmaktadır (115, 116). Çalışmamızda ÇH görülme oranı aile bireylerinde %21,4 (51/238), birinci derece akrabalarla ise %9,2 olarak saptanmış olup, bu bulgular hem uluslararası hem de ulusal verilerle uyumlu şekilde belirgin ailesel kümelenmeyi desteklemektedir. Ayrıca iki dönem arasında akrabalık öyküsü ve ailede ÇH varlığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

7.3. Tanı Anındaki Klinik Özelliklerin ve Dönemsel Değişimlerin Değerlendirilmesi

7.3.1. Çölyak Hastalığı Fenotipleri

Tanı yöntemlerinin gelişmesi ve serolojik testlerin yaygınlaşmasıyla birlikte ÇH'de farklı klinik tablolar daha belirgin şekilde tanımlanmaya başlanmıştır. Son yıllarda farklı coğrafyalardan bildirilen geniş hasta serileri klasik ÇH fenotipinin giderek azaldığını; buna

karşılık klasik olmayan ve subklinik fenotiplerin sıklığında artış olduğunu göstermektedir. Finlandiya'dan Kivelä ve ark. tarafından 1966–2013 yılları arasında tanı alan 596 çocuğun değerlendirildiği çalışmada zaman içinde klasik fenotip sıklığının belirgin biçimde azaldığı, klasik olmayan ve subklinik formların ise arttığı gösterilmiş; bu değişimin özellikle 1990'lı yıllarda belirginleştiği ve sonraki yıllarda plato eğilimi gösterdiği bildirilmiştir (117). Benzer şekilde Yunanistan'dan Roma ve ark (105), 1978–2007 yılları arasında tanı alan 284 hastayı içeren çalışmalarında serolojik taramanın yaygınlaşmasıyla klasik fenotip sıklığının azaldığını ve tanıda gecikme süresinin uzadığını göstermişlerdir. Hindistan'dan Bhasin Lal ve ark. (118), 891 ÇH tanılı çocuğu değerlendirdikleri araştırmalarında 2010 yılı sonrasında klasik olmayan fenotip sıklığında anlamlı artış olduğunu bildirmiştir. İtalya'dan DiBiase ve ark. (119) ise 2004–2014 yılları arasında tanı alan 403 hastadan oluşan serilerinde klasik olmayan fenotipte belirgin artış olduğuna dikkat çekmişlerdir. İsveç'ten Tapsas ve ark. (11), 40 yıllık takip verilerini içeren çalışmalarında ağır semptomlarla başvuran hasta oranının %92,8'den %78'e gerilediğini, buna karşılık tanı yaşının 2,2 yıldan 8,2 yıla yükseldiğini göstermişlerdir. Bu değişimin temel nedenleri arasında serolojik tarama testlerinin yaygınlaşması ve testlerin duyarlılık ve özgüllüğündeki artış ile risk gruplara yönelik tarama programlarının rutin klinik uygulamaya girmesi yer almaktadır. Özellikle Anti- tTG -İgA testinin yaygın kullanımı sayesinde daha önce tanı alamayan hafif semptomlu veya asemptomatik bireyler de saptanabilir hale gelmiştir. Nitekim Polonya'da yakın zamanda yapılan bir çalışmada çölyak hastalarının %19'unun asemptomatik olduğu ve hastaların %98'nin serolojik tarama sonucunda tanı aldığı bildirilmiştir (120).

Çalışmamızın bulguları da bu eğilimle uyumludur. 2010 yılı öncesinde tanı alan hastalarda klasik fenotip oranı %47,3 (n=62) iken, 2010 yılı sonrasında bu oran anlamlı düzeyde azalarak %18,8'e (n=42) gerilemiştir ($p<0,001$). Buna karşılık klasik olmayan fenotip oranı %46,6'dan (n=61) %62,1'e (n=139), subklinik (sesiz) fenotip oranı ise %6,1'den (n=8) %19,2'ye (n=43) yükselmiştir. Bu sonuçlar klasik gastrointestinal belirtilerle başvuran olguların göreceli azaldığını; buna karşın klasik olmayan ve özellikle sessiz fenotiplerle tanı alan hasta sayısının belirgin biçimde arttığını ortaya koymaktadır.

Merkezimizden daha önce gerçekleştirilen ve 1998–2006 yılları arasında tanı alan hastaları içeren bir çalışmada klasik ÇH oranı %60,6, klasik olmayan ÇH oranı %37,6 ve subklinik ÇH oranının ise %1,8 olarak bildirmiştir (121). Bu oranlar çalışmamızın 2010 yılı öncesi dönem verileriyle büyük ölçüde uyumludur. Ancak güncel çalışmamızda özellikle klasik olmayan ve subklinik fenotip sıklığındaki artış dikkat çekmektedir. Bu durum, aynı

merkezde yaklaşık çeyrek yüzyıllık süreçte çölyak hastalığının klinik sunumunda meydana gelen değişimi ortaya koymakta ve çalışmamızın tarihsel karşılaştırma açısından önemini artırmaktadır.

Tanı yaş gruplarına göre fenotip dağılımı değerlendirildiğinde de literatürle uyumlu bir yaşa bağlı fenotip değişimi görülmüştür. İki yaşın altındaki çocuklarda klasik fenotip baskın olup, olguların yaklaşık üçte ikisini oluştururken [%61,5 (n=8)], bu oran yaş ilerledikçe azalarak 2–5 yaş grubunda %35,6’ya (n=31), 5–12 yaş grubunda %28,2’ye (n=51) ve 12 yaş üzerindeki çocuklarda %18,9’a (n=14) gerilemiştir. Buna karşılık klasik olmayan fenotip sıklığı yaşla birlikte artış göstermiş; 2 yaş altında %30,8 (n=4)] olan oran, 2–5 yaş grubunda %48,3’e (n=42), 5–12 yaş grubunda %56,9’a (n=103) ve 12 yaş üzerinde %68,9’a (n=51) ulaşmıştır. Sessiz fenotip oranlarının ise yaş grupları arasında görece daha dengeli bir dağılım göstermesi (sırasıyla %7,7, %16,1, %14,9 ve %12,2) belirtisiz olguların tüm yaş dönemlerinde benzer sıklıkta tanınabildiğini düşündürmektedir. Bu bulgular, küçük çocuklarda klasik malabsorptif belirtilerin daha sık görüldüğünü; okul çağı ve adolesan dönemde ise klasik olmayan ve ekstraintestinal bulguların ön plana çıktığını göstermektedir. Kuzey Amerika’dan bildirilen serilerde de klasik fenotipin özellikle küçük çocuklarda baskın olduğu, buna karşılık okul çağı ve adolesan dönemde karın ağrısı, kabızlık, demir eksikliği anemisi ve büyüme geriliği gibi atipik ya da ekstraintestinal daha sık görüldüğü belirtilmektedir (12, 122). Güncel derlemeler de klasik belirtilerin artık çocukluk çağı çölyak hastalarının azınlığında görüldüğünü, özellikle ileri yaş gruplarında çoğunlukla hafif veya özgül olmayan yakınmalarla tanı aldığını vurgulamaktadır (16, 24, 118, 120). Dolayısıyla, çalışmamızda gözlenen yaşa bağlı fenotip kayması büyük çocuk ve adolesanlarda klasik ishal veya malabsorpsiyon bulgularının bulunmamasının ÇH tanısını dışlamayacağını göstermektedir.

Yukarıda gösterildiği gibi, literatürde birçok çalışmada zaman içinde tanı alma yaşının arttığı ve tanıda gecikme süresinin uzadığı bildirilmiştir. Çalışmamıza hastaların ortanca tanı yaşı 8,5 yaş olup, 2010 yılı öncesine kıyasla 2010 yılı sonrası ortanca tanı yaşının 9 yaştan 8 yaşa gerilediği; ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Benzer şekilde ortanca tanıda gecikme süresi 8,5 ay olarak saptanmış; bu süre 2010 yılı öncesinde 6 ay iken 2010 yılı sonrasında 2 aya düşmüş, ancak fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte hem tanı yaşında hem de tanıda gecikme süresinde gözlenen azalma, çölyak hastalığına ilişkin farkındalığın ve tanısal yaklaşımın gelişmesiyle ilişkili olabilir.

Çalışmamızda klasik olmayan fenotip grubunda yaş dağılımının dönemler arasında anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır ($p=0,003$). Bu fenotip 2010 yılı öncesinde en sık >12 yaş (%42,6; $n=26$) ve 5–12 yaş (%41,0; $n=25$) gruplarında görülürken, 2010 yılı sonrasında en yüksek oran 5–12 yaş grubunda (%56,1; $n=78$) saptanmıştır. Aynı dönemde >12 yaş grubundaki olgu oran %18,0'a ($n=25$) gerilemiştir. Bu bulgu, klasik olmayan fenotiple başvuran olguların günümüzde daha erken yaşlarda tanı alabildiğini düşündürmektedir. McGowan ve ark (12). serolojik testlerin kullanıma girmesinden sonra medyan tanı yaşının arttığını göstermiş, Roma ve ark. (105) ise ÇH'nin zamanla daha sık ileri yaşlarda ve daha çok atipik belirtilerle tanı aldığını bildirmiştir. Lal ve ark. da klasik olmayan fenotipin özellikle 10 yaş üzerindeki çocuklarda daha sık görüldüğünü, küçük çocukların ise çoğunlukla klasik malabsorptif belirtilerle başvurduğunu göstermiştir (118). Çalışmamızda klasik olmayan fenotipin son dönemde daha küçük yaş gruplarında saptanması, bu olguların geçmişe kıyasla daha erken tanınabildiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte Kivelä ve ark.'nın 50 yıllık dönemi içeren değerlendirmesinde son yıllarda klinik ve histolojik sunumdaki değişimin belirgin şekilde devam etmediği bildirilmiştir (117). Bu durum fenotip dağılımındaki değişimlerin ülkeler, sağlık sistemleri ve tarama stratejileri gibi faktörlerden etkilenebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, günümüzde çocukluk çağı çölyak hastalığının klinik spektrumu belirgin biçimde genişlemiştir. Bu nedenle klinisyenlerin yalnızca klasik malabsorpsiyon bulguları ile başvuran hastalarda değil; anemi, büyüme geriliği ve karın ağrısı gibi klasik olmayan belirti ve bulgular gösteren çocuklarda da ÇH'yi ayırıcı tanıda değerlendirmeleri gerekmektedir. Ayrıca T1DM ve otoimmün tiroidit gibi eşlik eden hastalıkları bulunan asemptomatik risk gruplarında düzenli taramanın sürdürülmesi erken tanı açısından önem taşımaktadır.

7.3.2. Başvuru Belirti ve Fizik Muayene Bulguları

7.3.2.1. Belirtiler

Çölyak hastalığının ortaya çıkış şekli son yıllarda belirgin bir dönüşüm geçirmiştir. Geçmişte hastalık daha çok kronik ishal, karın şişliği ve malabsorpsiyon bulguları ile tanımlanırken; günümüzde klinik farkındalığın artması, serolojik testlerin yaygınlaşması ve risk gruplarının taranması sayesinde olgular belirgin belirtiler gelişmeden, daha erken evrede tanınabilmektedir (11, 117, 118, 123, 124).

Uluslararası literatür bu değişimi güçlü biçimde desteklemektedir. Trovato ve ark. (116), İtalya’da 2011–2023 yılları arasında tanı alan 3396 pediatrik ÇH olgusunu inceledikleri geniş seride, klasik olmayan fenotipin zamanla anlamlı derecede arttığını, ağır çölyak krizi sıklığının ise %3,6’dan %0,8’e gerilediğini bildirmiştir. Aynı çalışmada karın şişliği sıklığının arttığı, klasik ishal tablosunun ise azaldığı rapor edilmiştir. Benzer şekilde Riznik ve ark., beş Orta Avrupa ülkesinden 653 çocuğu kapsayan çalışmalarında karın ağrısını en sık başvuru semptomu (%33,3) olarak bildirirken, hastaların %20’sinin asemptomatik olduğunu saptamıştır. Amerika Birleşik Devletleri’nden (ABD) bildirilen bir kohortta da karın ağrısı (%52,7), kabızlık (%38,9) ve ishal (%31,1) en sık görülen belirtiler arasında yer almış ve klasik tablodan klasik olmayan fenotipe kayış vurgulanmıştır (117).

Çalışmamızda başvuru anında en sık saptanan belirtiler sırasıyla karın ağrısı (%36,1), kilo alamama (%33,2), boy kısalığı (%29,6) ve ishal (%29,3) olmuştur. Karın ağrısı ve ishal sıklıklarımız Riznik ve ark. ile ABD’den bildirilen güncel pediatrik verilerle büyük ölçüde uyumludur (124). Özellikle karın ağrısının en sık görülen başvuru yakınması olması, ÇH’nin günümüzde klasik malabsorptif tablodan daha heterojen ve özgül olmayan klinik tablolara doğru evrildiğini göstermektedir. Bununla birlikte, boy kısalığı ve kilo alamama gibi büyüme parametrelerinin halen yüksek oranlarda görülmesi, hastalığın çocukluk çağındaki sistemik etkilerinin önemini koruduğunu düşündürmektedir.

Dönemsel analizimizde; 2010 yılı öncesine kıyasla 2010 yılı sonrasında boy kısalığı, ishal, karın ağrısı, halsizlik, kilo kaybı, solukluk, karın şişliği, retrosternal yanma/ağıza acı su gelmesi, puberte gecikmesi ve oral ülser sıklığının anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. Bu bulgular, günümüzde hastaların daha hafif klinik etkilenme ile daha erken evrede tanı alabildiğini düşündürmektedir. Literatürde Tapsas ve ark. (9) İsveç serilerinde, Pedretti ve ark. ise 30 yıllık deneyimlerinde gastrointestinal semptom ve özellikle ishal sıklığında anlamlı azalma saptarken, tekrarlayan karın ağrısının ön plana çıktığını göstermiştir. Khatib ve ark. ile Lal ve ark. da tanı yaşındaki değişime paralel olarak büyüme geriliği, ciddi anemi ve diğer ağır klinik bulguların azaldığını bildirmiştir (79, 117). Çalışmamızda ishal sıklığının 2010 öncesinde %47,3 iken 2010 sonrasında %18,8’e gerilemiş olması, klasik malabsorpsiyon bulgularının zaman içerisindeki belirgin azalışını somut şekilde ortaya koymaktadır. Benzer şekilde karın şişliği ve karın ağrısı sıklıklarında da anlamlı düşüş saptanmıştır. Buna rağmen karın ağrısının halen en sık görülen belirti olması, güncel pediatrik literatürle tam bir uyum göstermektedir.

Uzun süreli tanı gecikmesi ve kronik malabsorpsiyon; anemi, büyüme geriliği, puberte gecikmesi gibi birçok sistemik ve ekstraintestinal komplikasyona yol açabilmektedir . Güncel çalışmalar bu bulguların sıklık ve şiddetinde belirgin azalma olduğunu göstermektedir (9, 104, 109, 116). Boy kısalığı, pediatrik ÇH'nin en kritik klinik göstergelerinden biridir. Kronik villöz atrofiye bağlı malabsorpsiyon, büyüme hormonu-IGF eksenini olumsuz etkileyerek çocukların genetik büyüme potansiyeline ulaşmasını engelleyebilmektedir (118). Çalışmamızda boy kısalığı sıklığının %39,7'den %23,7'ye gerilemesi, son yıllarda hastaların ağır büyüme etkilenmesi gelişmeden tanı aldığını desteklemektedir (117, 119).

Solukluk, ÇH'de demir, folat ve B12 eksikliğine bağlı kronik aneminin en sık görülen yansımasıdır. Çalışmamızda solukluğun 2010 öncesinde anlamlı derecede daha yüksek olması (%20,6'ya karşı %2,7; $p<0,001$), geçmiş dönemdeki hastaların daha ileri düzeyde hematolojik etkilenmeye maruz kaldığını göstermektedir. Benzer şekilde halsizlik (%22,9'a karşı %10,3; $p=0,001$) ve kilo kaybı (%20,6'ya karşı %8,0; $p=0,001$) oranlarında gözlenen dönemsel düşüş de bu hipotezi güçlendirmektedir.

Kronik malnütrisyon ve endokrin eksen bozuklukları sonucu gelişen puberte gecikmesinin 2010 öncesi dönemde belirgin şekilde daha sık izlenmesi (%4,6'ya karşı %0,4; $p=0,011$), erken tanının bu geç dönem komplikasyonunu önlemedeki kritik rolünü ortaya koymaktadır (67, 75). Üst gastrointestinal sistem etkilenmesini yansıtan retrosternal yanma ve ağza acı su gelmesi yakınmasının da zamanla azalması (%21,7'ye karşı %4,5; $p=0,007$), mukozal etkilenmenin günümüzde daha hafif seyrettiğine işaret etmektedir.

Mikrobesin eksiklikleriyle (demir, çinko, folat vb.) ilişkili olan tekrarlayan aftöz stomatit (oral ülser) sıklığının zamanla azalması da (%13,0'a karşı %2,2; $p=0,029$) daha hafif malabsorpsiyon düzeyiyle açıklanabilir. Buna karşın kaşıntı, artralji, artrit, sinirlilik ve pika gibi diğer bulguların sıklığı düşük saptanmış ve dönemler arasında fark bulunmamıştır. Bu durum, ÇH'nin geniş klinik spektrumunu koruduğunu ancak yaygın sistemik hasarın azaldığını doğrulamaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda 2010 yılı sonrası dönemde hem klasik malabsorpsiyon bulgularında hem de büyüme ve beslenme durumunu yansıtan belirtilerde belirgin bir azalma olduğu ortaya koymuştur. Geçmişte belirgin klinik belirtilerle teşhis edilen ÇH, günümüzde daha hafif belirtiler, laboratuvar anomalileri veya tarama programları sayesinde yakalanmaktadır. Bu bulgular, ÇH'nin küresel klinik spektrumundaki değişimi ve erken

tanının hasta prognozu üzerindeki olumlu katkılarını net bir şekilde desteklemektedir (116, 117).

7.3.2.2. Fizik Muayene Bulguları

Çocukluk çağı çölyak hastalığında fizik muayene bulguları, hastalığın şiddeti ve malabsorpsiyonun derecesi hakkında önemli ipuçları sağlamaktadır. Klasik ÇH tablosunda karın distansiyonu, kaşeksi, büyüme geriliği, hepatomegali ve nadiren splenomegali gibi bulgular ön plandadır. Ancak son yıllarda serolojik taramaların yaygınlaşması ve klinik farkındalığın artmasıyla birlikte, belirgin fizik muayene anomalileri ile başvuran hasta oranının azaldığı bildirilmektedir (9, 109, 116).

Bizim çalışmamızda; başvuru anında en sık saptanan fizik muayene bulguları sırasıyla karın şişliği (%9,3), solukluk (%6,9), kaşeksi (%5,6), hepatomegali (%2,5) ve splenomegali (%1,7) olmuştur. Dönemsel analizde ise kaşeksi ($p<0,001$), karın şişliği ($p=0,001$), hepatomegali ($p=0,002$) ve splenomegali ($p=0,002$) sıklığının, 2010 yılı öncesinde tanı alan grupta anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Antropometrik ve laboratuvar verilerimizle paralellik gösteren bu sonuçlar, geçmiş yıllarda hastaların daha ileri evrede ve daha ağır malabsorpsiyon tablosu ile tanı aldığını kanıtlamaktadır.

Özellikle kaşeksi ve karın şişliği oranlarında gözlenen dönemsel düşüş, klasik ÇH fenotipinin zaman içerisinde gerilediğini somut şekilde ortaya koymaktadır. Benzer şekilde hepatomegali ve splenomegali sıklığındaki azalma da hastalığa bağlı sistemik etkilenmenin günümüzde daha hafif seyrettiğine işaret etmektedir. Elde ettiğimiz bu veriler, literatürde ağır klinik bulguların zamanla azaldığını ve hastaların giderek daha hafif tablolarla tanı aldığını bildiren güncel serilerle tam bir uyum içerisinde (9, 109, 116).

7.3.3. Antropometrik Ölçümler ve Beslenme Durumu

Pediyatrik ÇH'nin yıllar içerisindeki klinik dönüşümü yalnızca semptom profili üzerinden değil, aynı zamanda antropometrik göstergelerdeki değişimler üzerinden de izlenebilmektedir. Erken dönem hasta serilerinde çocukluk çağı çölyak hastalığının ağırlıklı olarak kilo kaybı, büyüme geriliği ve malnütrisyon ile seyreden klasik formda ortaya çıktığı bildirilirken, son yıllarda artan farkındalık ve yaygınlaşan tarama uygulamalarına paralel olarak klasik formun görülme sıklığının azaldığı ve buna eşlik eden antropometrik bozuklukların da belirgin ölçüde gerilediği gösterilmiştir (105, 121, 122, 125). Finlandiya'da gerçekleştirilen ve 50 yıllık verileri kapsayan bir çalışmada malabsorpsiyon bulgularının

zaman içerisinde anlamlı düzeyde azaldığı, buna paralel olarak ağır büyüme geriliği ve ileri derecede kilo kaybı oranlarının belirgin şekilde düştüğü bildirilmiştir (121). Benzer şekilde, İsveç'te 1030 çocuğun dahil edildiği 40 yıllık bir analizde de ağır malnütrisyon ve belirgin antropometrik bozuklukların giderek azaldığı, buna karşılık daha hafif klinik tabloların daha sık görülmeye başladığı gösterilmiştir (11).

Bizim serimizde elde edilen antropometrik veriler, uluslararası literatürdeki bu değişim eğilimiyle paralellik göstermektedir. Çalışma grubunda boy kısalığı oranı %22,9 (81/354) iken, 10 yaş altındaki çocuklarda düşük kiloluluk sıklığı %19,4 (54/279) olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, bu bozuklukların 2010 yılı öncesine kıyasla 2010 yılı sonrasında anlamlı düzeyde azaldığı görülmüştür. Yaşa göre ağırlık z skorunun 2010 yılı öncesi grupta daha düşük olması (ortanca -1,31) ve düşük kilolu hasta oranının daha yüksek bulunması (%28,2'ye karşı %12,3; $p=0,001$), özellikle küçük yaş grubundaki çocukların önceki dönemde daha ileri düzeyde nütrisyonel etkilenme ile tanı aldığını düşündürmektedir. Benzer şekilde, YGB z skorunun 2010 yılı öncesi grupta anlamlı derecede daha düşük olması (ortanca -1,68'e karşı -0,25; $p<0,001$) ve boy kısalığı sıklığının daha yüksek bulunması (%42,3'e karşı %11,6; $p<0,001$), kronik büyüme etkilenmesinin önceki dönemde daha belirgin olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, tanı gecikmesinin azalmasına bağlı olarak büyüme parametrelerinde gözlenen iyileşmeyi bildiren literatür verilerini desteklemektedir.

Ediger ve Hill'in pediatrik ÇH'yi ele alan derlemelerinde vurguladıkları üzere, tanı anında yalnızca zayıflık değil, fazla kilolu ve obez fenotiplerin de görülebilmesi, ÇH'nin antropometrik açıdan oldukça geniş bir spektruma sahip olduğunu göstermektedir. Son yıllarda gerçekleştirilen çok merkezli çalışmalar, çölyak tanısı alan çocukların önemli bir bölümünün normal veya yüksek VKİ ile başvurduğunu; farklı serilerde fazla kilolu ya da obez olguların oranının %7–20 arasında değiştiğini bildirmektedir (13, 119, 120, 126). Ayrıca bir derlemede hem erişkin hem de pediatrik çölyak hastalarında tanı anında fazla kilolu veya obez olmanın artık nadir bir durum olmadığı ve beklenebilir bir klinik sunum şekli hâline geldiği özellikle vurgulanmıştır (126).

Çalışmamızda tüm seride VKİ z skoru $>+2$ olan olguların oranı %3,7 (13/354) olarak bulunmuş ve bu olguların büyük çoğunluğunun 2010 yılı sonrası dönemde tanı aldığı görülmüştür. Bu bulgu, fazla kilolu ve obez fenotiplerin çocukluk çağı çölyak hastalarında da giderek daha sık karşılaşılan bir klinik özellik hâline geldiğini desteklemektedir. Öte yandan, genel grupta ortanca VKİ z skorunun hafif negatif bölgede seyretmeye devam etmesi ve VKİ z skoru <-2 (zayıf) olan hastaların oranının özellikle 2010 yılı öncesi dönemde belirgin

yüksek saptanması (%24,6'ya karşı %10,8; $p<0,001$), zayıflık/malnütrisyon tablosunun tamamen ortadan kalkmadığını, ancak görülme sıklığının zamanla önemli ölçüde azaldığını göstermektedir. Elde ettiğimiz bu veriler; günümüzde çölyak hastalarının önemli bir kısmının normal VKİ ile, bir bölümünün ise fazla kilolu veya obez olarak tanı aldığı yönündeki güncel literatür verileriyle uyum içersindedir (13, 126).

Sonuç olarak, normal veya yüksek VKİ varlığı ÇH'yi dışlamak için kullanılmamalıdır. Çölyak hastalığında bazı çocuklar belirgin malabsorpsiyona bağlı olarak ciddi kilo kaybı ve büyüme geriliği ile başvururken, bazıları daha sınırlı mukozal hasar, toplumdaki artan obezite prevalansı ve çeşitli genetik ya da çevresel faktörlerin etkisiyle normal veya yüksek VKİ ile tanı alabilmektedir. Bu nedenle özellikle risk gruplarında yer alan çocuklarda ve açıklanamayan büyüme geriliği, demir eksikliği anemisi, kronik karın ağrısı ya da diğer ekstraintestinal bulguların varlığında, antropometrik görünümünden bağımsız olarak ÇH'nin ayırıcı tanıda mutlaka değerlendirilmesi gerekmektedir.

7.4. Tanı Anındaki Laboratuvar Bulgularının ve Dönemsel Değişimlerin Değerlendirilmesi

7.4.1. Hematolojik Parametreler, Demir Profili ve Mikrobeyinler Eksiklikleri

Son yıllarda yayımlanan derleme ve meta-analizler, çölyak hastalarında demir, ferritin çinko ve folat düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğunu; buna karşın vitamin B12 düzeylerinin daha değişken oranlarda etkilendiğini ortaya koymuştur (97,98). Yeni tanı alan çölyak hastalarında farklı serilerde demir eksikliği oranının %6–82, demir eksikliği anemisi sıklığının ise çoğunlukla %30–50 bandında değiştiği bildirilmektedir. Özellikle nedeni açıklanamayan demir eksikliği anemisi olan bireylerde yapılan çalışmalarda, ÇH prevalansının yaklaşık %5–20 arasında değiştiği gösterilmiş; bu nedenle açıklanamayan demir eksikliği varlığında çölyak taramasının güçlü biçimde önerilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bu bulgular, demir metabolizmasındaki bozuklukların yalnızca eşlik eden bir laboratuvar anormalliği olmadığını, bazı hastalarda çölyak hastalığının ilk ve hatta tek klinik bulgusu olabileceğini ortaya koymaktadır (127).

Çölyak hastalarında tanı anında demir eksikliği ve demir eksikliği anemisinin sık görüldüğü ve bazı olgularda tek bulgu olabildiği uzun süredir bilinmektedir. Proksimal ince bağırsakta gelişen villöz atrofiye bağlı demir emilim bozukluğu; düşük serum demir ve ferritin düzeyleri ile birlikte mikro- veya makrositik anemiye yol açabilmekte, bazı olgularda

ise gastrointestinal belirtiler olmaksızın yalnızca hematolojik bulgularla tanı konulabilmektedir (66, 73, 80). Benzer şekilde, nedeni açıklanamayan demir ve folat eksikliği bulunan hastalarda çölyak taramasının anlamlı oranda pozitif sonuç verdiği ve bu durumun erken tanı açısından önemli bir fırsat sunduğu bildirilmiştir (122, 128).

Bunun yanı sıra, çölyak hastalarında tanı anında yağda eriyen vitamin eksiklikleri ve buna bağlı koagülasyon bozukluklarının da sık görüldüğü bildirilmiştir (80). Mikrobesein eksikliklerinin sadece tanı anında değil glütensiz diyetle geçildikten sonraki izlem döneminde de devam edebildiği gösterilmiştir (129, 130). Bu nedenle mikrobesein düzeyleri, hem hastalığın şiddetini yansıtan biyolojik göstergeler hem de tedavi yanıtı ve kalıcı beslenme eksikliklerinin değerlendirilmesinde önemli parametreler olarak kabul edilmektedir (129-131).

Çalışmamızda, hemogloblin düşüklüğü hastaların %27'sinde, serum demir düşüklüğü %52'sinde ve ferritin düşüklüğü %57,2'sinde saptanmıştır. Dönemsel değerlendirmede, 2010 yılı öncesine kıyasla 2010 yılı sonrasında hemogloblin düşüklüğü olan hasta oranının azaldığı; buna paralel olarak ortanca serum demir, transferrin satürasyonu ve ferritin düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı, total demir bağlama kapasitesinin ise azaldığı görülmüştür. Demir metabolizmasındaki bu iyileşme, çalışmamızda ortaya koyduğumuz fenotip değişimi ile de uyumludur. Nitekim 2010 yılı sonrasında hastaların daha büyük bir kısmı klasik malabsorptif tablo yerine klasik olmayan belirtiler veya risk grubu taramaları sonucunda tanı almıştır. Pediatrik çalışmalarda da yeni tanı alan çölyak hastalarında demir eksikliği ve demir eksikliği anemisinin sık görüldüğü bildirilmiştir. Sanseviero ve arkadaşları yeni tanı alan çocuklarda anemi sıklığını %30,1, demir eksikliği anemisi sıklığını ise %21,6 olarak bildirmiştir (132). Repo ve arkadaşlarının çalışmasında ise villöz atrofi derecesi arttıkça anemi, düşük ferritin ve düşük transferrin satürasyonu sıklığının arttığı gösterilmiştir (133). Bu bulgular, ÇH'de demir metabolizması bozukluğunun mukozal hasar derecesi ve malabsorpsiyonla yakından ilişkili olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızın retrospektif doğası nedeniyle hastaların hepsinde mikrobesein verilerine ulaşılamamıştır. Serum folat düzeyi 324 hastada, çinko düzeyi 273 hastada ve vitamin B12 düzeyi 226 hastada değerlendirilebilmiştir. İncelenen hastalar arasında folat eksikliği %57, çinko eksikliği %39,6 ve vitamin B12 eksikliği %9,2 oranında saptanmıştır. Dönemsel karşılaştırmada folat ve çinko eksikliği sıklığının zaman içerisinde anlamlı şekilde azaldığı, buna karşın vitamin B12 eksikliği açısından anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür.

K vitamini durumu ise dolaylı olarak protrombin zamanı üzerinden değerlendirilmiştir. Protrombin zamanı verisi 229 hastada mevcut olup, bu hastaların %48'inde PT uzaması saptanmıştır. Dönemsel analizde PT uzaması sıklığının yıllar içerisinde belirgin şekilde azaldığı görülmüştür. Literatürde de yeni tanı alan pediatrik çölyak hastalarında mikrobesein eksikliklerinin sık görüldüğü; özellikle demir/ferritin, D vitamini ve çinko eksikliklerinin ön planda olduğu bildirilmektedir. Topal ve arkadaşları çocukluk çağı çölyak hastalarında tanı anında çinko eksikliğini %67,3, demir eksikliğini %34,6 ve D vitamini eksikliğini %51,9 oranında bildirmiştir. Folat ve vitamin B12 eksiklikleri de çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiş olmakla birlikte, bu eksikliklerin sıklığının çalışmalar arasında daha değişken olduğu görülmektedir (130, 131, 134). Çalışmamızda folat ve çinko eksikliklerinin yanı sıra, PT uzaması ile dolaylı olarak değerlendirilen K vitamini ilişkili bozuklukların zaman içerisinde azalması; hastaların son yıllarda daha erken dönemde ve daha hafif klinik bulgularla tanı almasıyla ilişkili olabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda mikrobesein eksikliklerinin sıklığında zaman içerisinde gözlenen azalma, ÇH'nin klinik fenotipindeki değişimle paralellik göstermektedir. Bu iyileşmenin, serolojik tarama yöntemlerinin yaygınlaşması ve hastaların daha erken evrede tanı almasına bağlı olduğu düşünülmektedir (135, 136).

7.4.2. Karaciğer Enzimleri ve Serum Protein Düzeyleri

Karaciğer tutulumu, ÇH'nin sık görülen ekstraintestinal bulgularından biri olup çoğunlukla hafif-orta düzeyde transaminaz yüksekliği ile kendini göstermektedir. Açıklanamayan karaciğer enzim yüksekliği olan vakalarda ÇH görülme riskinin genel topluma göre yaklaşık 4 kat arttığı bildirilmiştir (137). Ayrıca Yao ve ark.'nın İsveç ulusal kohortunda gerçekleştirdikleri çalışmada, çölyak hastalarında kronik karaciğer hastalığı riskinin genel topluma göre yaklaşık iki kat arttığı; özellikle otoimmün karaciğer hastalığı riskinin belirgin şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir (83). Çeşitli pediatrik serilerde tanı anında karaciğer enzim yüksekliği sıklığının yaklaşık %13-60 arasında değiştiği ve olguların büyük çoğunluğunda glütensiz diyet sonrasında 9-12 ay içerisinde normale döndüğü bildirilmiştir (128, 138). Prevalans oranlarındaki bu geniş değişkenliğin, serum transaminaz düzeyleri için kullanılan normal referans sınırlarındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Çölyak hastalığında gözlenen karaciğer anormallikleri hafif karaciğer enzim yüksekliğinden şiddetli karaciğer hastalığına kadar geniş bir spektrumda ortaya çıkabilmektedir. Patogenezi tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, artmış bağırsak geçirgenliği, bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, kronik bağırsak enflamasyonu ve

genetik yatkınlığın bu patogeneizde oynadığı düşünülmektedir. Çalışmamızda ALT yüksekliği olguların %12,1'inde AST yüksekliği %39,1'inde GGT yüksekliği ise %6'sında gözlenmiş olup, bu bulgulara literatür bilgileri ile uyumludur.

Dönemsel değerlendirmede ise karaciğer enzim yüksekliği sıklığının zaman içerisinde belirgin biçimde azaldığı görülmüştür. Bu gözlem, uluslararası literatürde bildirilen ve çölyak hastalığındaki karaciğer tutulumunun değişen hastalık epidemiyolojisine paralel olarak giderek daha seyrek raporlandığını gösteren verilerle uyumludur (139). Bu değişimin temelinde, serolojik tarama yöntemlerinin yaygınlaşması sayesinde daha hafif klinik tabloya sahip hastaların erken dönemde tanı alması ve buna bağlı olarak uzun süreli malabsorpsiyon ile artmış bağırsak geçirgenliğinin neden olduğu karaciğer hasarının daha az gelişmesi yer alıyor olabilir. Nitekim güncel bir sistematik derleme ve meta-analizde, tanı anında karaciğer enzim yüksekliğinin çölyak hastalarının yaklaşık %18,7'sinde görüldüğü ve glütensiz diyet sonrasında hastaların %83'ünde normalleştiği bildirilmiştir (140). Bu veriler, çalışmamızda özellikle 2010 yılı öncesi dönemde daha sık gözlenen karaciğer enzim yüksekliğinin zaman içerisindeki azalmasının, hastaların daha erken ve daha hafif evrede tanı almasıyla ilişkili olabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda total protein ve albümin düzeyleri de değerlendirilmiştir. Her ne kadar 2010 yılı öncesi dönemde daha ağır malabsorpsiyonla uyumlu hafif bir düşüklük eğilimi gözlenmiş olsa da total protein düzeyleri açısından dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Buna karşılık, 2010 yılı sonrasında tanı alan hasta grubunda ortalama albümin düzeyi anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur [4,3 (CAA: 4,0–4,7) g/dL'ye karşı 4,5 (CAA: 4,2–4,7) g/dL; $p=0,038$]. Bu bulgu, ağır protein kaybı ve belirgin hipoalbumineminin zaman içerisinde azaldığını düşündürmektedir.

Literatürde hipoproteinemi ve hipoalbumineminin genellikle ileri derecede villöz atrofi, belirgin malnütrisyon veya protein kaybettiren enteropati ile seyreden ağır çölyak olgularında görüldüğü bildirilmektedir. Hatta bazı hastalarda yaygın ödem ve protein kaybettiren enteropati tablosunun ilk başvuru bulgusu olabildiği belirtilmiştir (83, 135). Çalışmalar, hipoalbumineminin ağırlıklı olarak geç tanı alan ve ciddi mukozal hasarı bulunan hastalarda görüldüğünü; buna karşılık erken evrede tanı alan veya beslenme durumu korunmuş hastalarda albümin düzeylerinin çoğunlukla normal sınırlarda seyrettiğini göstermektedir (141). Ayrıca kötü kontrol edilen veya geç tanı alan çölyak hastalarında albümin düzeylerinin belirgin şekilde düşebildiği (2,7–3,0 g/dL) ve bu durumun kronik villöz atrofi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu bağlamda, kohortumuzda tanı anında total protein ve

albümin düzeylerinin büyük ölçüde normal sınırlarda bulunması ve 2010 yılı sonrasında albümin düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek saptanması, ağır malabsorpsiyon ve protein kaybı ile seyreden olguların zaman içinde azaldığını düşündürmektedir. Bu bulgu, hastaların daha erken dönemde ve daha iyi beslenme durumu ile tanı aldığını desteklemektedir. Ayrıca, albümin ve total protein düzeylerindeki dönemsel değişimi inceleyen çalışmaların sınırlı olması nedeniyle, elde ettiğimiz verilerin literatüre katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

7.4.3. Kemik Metabolizması ve D Vitamini

Çalışmamızda çölyak hastalarının %6'sında hipokalsemi, %0,9'unda hipofosfatemi ve %68,7'sinde D vitamini eksikliği saptanmış olup, bulgularımız literatürle uyumludur. Dönemsel analizde ortanca serum kalsiyum düzeyinin 2010 yılı sonrasında anlamlı olarak arttığı, serum fosfor ve PTH düzeylerinde ise dönemler arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gözlenmiştir. Buna karşın, serum D vitamini düzeyinin 2010 yılı sonrasında anlamlı olarak daha düşük olduğu ve buna paralel olarak D vitamini eksikliği sıklığının arttığı belirlenmiştir. Hastalığın yıllar içinde değişen fenotipine ve klasik çölyak hastalığı olgularının azalmasına rağmen, tanı anında D vitamini eksikliğin daha sık görülmesi; çocukların açık havada daha az zaman geçirmesi, ekran süresinin artması, güneşten korunma davranışlarının yaygınlaşması ve kapalı ortamlarda geçirilen sürenin artması ile ilişkili olabilir. Son yıllarda ülkemizde ve farklı ülkelerde yapılan tarama çalışmaları da çocuklarda D vitamini eksikliği prevalansının yaklaşık %70 düzeyinde olduğunu göstermektedir (142-148).

Pediyatrik serilerde ÇH tanısı anında D vitamini eksikliği ve kemik mineral metabolizmasında bozulma sık bildirilen bulgular arasında yer almaktadır. Çeşitli çalışmalarda; çocuk hastalarda KMD z skorlarının sıklıkla -1 ile -2 arasında değişebildiği, hastaların önemli bir bölümünde düşük kemik kütlesi (osteopeni) ve daha küçük bir kısmında ise osteoporoz saptanabildiği; glütensiz diyet tedavisiyle kemik yoğunluğunda belirgin iyileşme sağlanabildiği bildirilmektedir (145, 146, 148, 149). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda, KMD değerlendirmesi yapılan hastaların %16,8'inde düşük kemik kütlesi saptanmıştır.

Dönemsel analizde; 2010 yılı öncesi ve sonrası grupların ortanca KMD z skorlarının benzer olduğu görülmüştür [-0,95'e karşılık -1,01; p=0,763]. Benzer şekilde, düşük kemik kütlesi sıklığı 2010 yılı öncesindeki dönemde %19,2 iken 2010 yılı sonrasında %15,8 olarak bulunmuş; ancak aradaki bu azalış istatistiksel olarak anlamlılık sınırına ulaşmamıştır. Bu durum, çalışma grubumuzda 2010 yılı sonrası dönemde D vitamini eksikliği sıklığında artış

gözenmiş olmasına rağmen, bu tablonun kemik mineral yoğunluğu üzerinde dönemsel düzeyde anlamlı bir olumsuz etki yaratmadığını göstermektedir.

Bununla birlikte, ÇH'de kemik kaybının yalnızca kalsiyum ve D vitamini malabsorpsiyonuna bağlı olmadığı; sekonder hiperparatiroidizm, kronik enflamasyon, bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler ve proenflamatuvar sitokinlerin salınımı gibi çoklu mekanizmaların da patofizyolojik sürece katkıda bulunabileceği bilinmektedir (16, 25, 150).

7.4.4. Otoantikör Paneli

tiroit otoimmünitesi açısından anti-TPO ve anti-TG pozitifliği; sistemik immün aktivasyon açısından ise ANA ve ASMA gibi özgül olmayan otoantikör pozitiflikleri çölyak hastalarında farklı oranlarda bildirilmektedir (16, 18, 112). Antinükleer antikör ve ASMA gibi özgül olmayan otoantikörlerin, özellikle aktif hastalık ve yaygın villöz atrofi ile seyreden hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (25, 73). Bu durum, aktif ÇH'nin yalnızca intestinal değil, sistemik immün aktivasyonla da ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda otoimmün belirteçler değerlendirildiğinde, ANA 268 hastada , ASMA 251 hastada , LKM1 221 hastada , Anti-LC1 51 hastada , tiroit antikörleri ise 282 hastada çalışılmıştır. Bu hastaların %72'sinde ANA pozitifliği, %5,2'sinde ASMA pozitifliği, %3,9'unda anti-LC1 pozitifliği ve %1,3'ünde LKM-1 pozitifliği saptanmıştır. tiroit otoantikörleri açısından ise anti-TPO pozitifliği %7, anti-tG pozitifliği %6,4 oranında bulunmuştur. Dönemsel karşılaştırmada ANA ve ASMA pozitiflik oranlarının 2010 yılı sonrasında, 2010 yılı öncesine kıyasla anlamlı olarak azaldığı belirlenmiştir. Bu durumun, hastalığın zaman içinde değişen fenotipi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Geçmiş yıllarda daha belirgin klinik ve histopatolojik tutulumla tanı alan hastalarda sistemik immün aktivasyonun daha baskın olabileceği değerlendirilmektedir (121).

7.4.5. Kranial Görüntüleme ve Elektroensefalografi

Çölyak hastalığında nörolojik tutulum; epilepsi, baş ağrısı, ataksi, periferik nöropati, gelişimsel gecikme ve nadiren kranial görüntüleme anormallikleri gibi geniş bir klinik yelpazede ortaya çıkabilmektedir. Bununla birlikte, çocukluk çağındaki nörolojik bulgular erişkinlere kıyasla daha seyrek görülmekte ve daha heterojen bir dağılım göstermektedir. Pediatrik çölyak hastalarında klinik nöbet öyküsü olmaksızın EEG anormalliklerinin saptanabileceği bildirilmiş olmakla birlikte, bu bulguların sıklığı çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Parisi ve arkadaşları, çölyak hastalarında EEG değişikliklerinin

yorumlanmasında dikkatli olunması gerektiğini ve bu bulguların değerlendirme sürecinde karıştırıcı bir faktör oluşturabileceğini vurgulamıştır (151). Türkiye’den Aksoy ve arkadaşlarının 65 çocuk çölyak hastasını içeren çalışmasında ise EEG patolojisi oranı %7,7 olarak bildirilmiş ve hastaların hiçbirinde konvülsiyon öyküsü bulunmadığı belirtilmiştir (152).

Çalışmamızda EEG verilerine ulaşılabilen hastaların %8,3’ünde patolojik EEG bulgusu saptanmış olup, bu oran literatürde bildirilen pediatrik verilerle uyumludur. Buna karşın, kranial BT ve manyetik MRG incelemelerinde ÇH’ye özgü kabul edilebilecek bir radyolojik bulgu izlenmemiştir. Manyetik rezonans görüntülemelerde saptanan ventriküler asimetri veya genişleme, araknoid kist, koroid fissür kisti, gelişimsel venöz anomali, gliotik odak ve serebral atrofi gibi bulguların büyük çoğunluğu, pediatrik popülasyonda rastlantısal veya özgül olmayan görüntüleme bulguları olarak değerlendirilmektedir.

Bu nedenle çalışmamızdaki kranial görüntüleme bulgularının çölyak hastalığına özgü nörolojik tutulumdan ziyade, eşlik eden nörolojik durumlar veya rastlantısal görüntüleme bulguları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bulgularımız, ÇH’de nörolojik değerlendirmenin özellikle nörolojik belirtileri bulunan, epilepsi öyküsü olan veya eşlik eden nörogelişimsel bozuklukları bulunan seçilmiş olgularda daha yüksek klinik değer taşıdığını göstermektedir. Buna karşılık, nörolojik yakınması olmayan hastalarda rutin kranial görüntüleme incelemelerinin tanısal katkısının sınırlı kalabileceği anlaşılmaktadır (151, 152).

7.5. Eşlik Eden Hastalıkların ve Dönemsel Değişimlerinin Değerlendirilmesi

Çölyak hastalığı, başta T1DM, otoimmün tiroit hastalıkları ve otoimmün hepatit olmak üzere çeşitli otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilen sistemik özellikli bir immün aracılı enteropatidir. Ortak genetik yatkınlık ve benzer immünolojik mekanizmalar nedeniyle bu hastalıkların birlikteliği genel topluma göre daha yüksek oranlarda bildirilmektedir. Pediatrik çalışmalarda, T1DM tanılı çocuklarda ÇH prevalansının belirgin olarak arttığı; otoimmün tiroit hastalığı bulunan çocuk ve adolesanlarda ise çölyak serolojisi pozitifliğinin daha sık görüldüğü gösterilmiştir (73, 112, 153).

Çalışmamızda çölyak hastalarının %7,9’unda T1DM, %1,4’ünde Hashimoto tiroititi ve %0,3’ünde otoimmün hepatit eşlik etmekteydi. Bu bulgular, ÇH’nin diğer otoimmün hastalıklarla olan güçlü ilişkisini desteklemektedir. Dönemsel analizde en dikkat çekici değişiklik, T1DM sıklığının 2010 yılı sonrasında anlamlı düzeyde artmış olmasıdır. Bu artışın,

son yıllarda çocukluk çağında T1DM insidansında gözlenen yükselişin yanı sıra, T1DM'li çocuklarda ÇH'ye yönelik tarama programlarının daha yaygın ve sistematik şekilde uygulanmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (154, 155). T1DM tanılı hastalarda ÇH'nin daha sık saptanmasına katkıda bulunmuş olabilir. Bu bulgular, ÇH ve T1DM arasındaki yakın ilişkinin günümüzde daha görünür hale geldiğini ve yüksek riskli gruplarda düzenli çölyak taramasının önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

7.6. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın en önemli güçlü yönlerinden biri, 1998–2023 yıllarını kapsayan 25 yıllık uzun izlem süresidir. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneğinin (ESPGHAN) tanı kriterlerine göre tanı almış ve biyopsi ile doğrulanmış, 355 pediatrik çölyak hastasının aynı üçüncü basamak merkezde değerlendirilmiş olması da önemli bir diğer güçlü yönüdür. Uzun çalışma süresi, ÇH'nin klinik ve laboratuvar özelliklerindeki değişimlerin aynı merkez deneyimi içinde incelenmesine olanak sağlamıştır. Bu durum, farklı merkezlerden kaynaklanabilecek uygulama farklılıklarını azaltarak sonuçların güvenilirliğini artırmaktadır. Ayrıca hastaların 2010 yılı öncesi ve sonrası olarak karşılaştırılması, ÇH'nin zaman içinde daha hafif ve atipik klinik özelliklere kayışını göstermesi açısından önemlidir.

Çalışmanın bir diğer güçlü yönü, hastaların klinik, antropometrik, hematolojik, biyokimyasal, serolojik, doku grubu, mikrobesein, kemik mineral metabolizması ve nörolojik parametrelerinin aynı kohort içinde değerlendirilmiş olmasıdır. Bu sayede yalnızca hastalığın klinik görünümü değil, birçok farklı yönü de zaman içinde karşılaştırılabilmiştir. Aynı merkezden elde edilmiş olması, verilerin karşılaştırılabilirliğini artırmıştır.

Çalışmanın başlıca kısıtlılığı retrospektif tasarımıdır. Özellikle 2010 yılı öncesinde bazı klinik ve laboratuvar verilerin eksik olması, tüm değişkenlerin her hastada değerlendirilmemesine yol açmıştır. HLA tiplendirmesi, D vitamini düzeyi, KMD ölçümü, otoantikorlar ve mikronütrient parametreleri gibi bazı testlerin her dönemde aynı sıklıkta ve sistematik biçimde yapılmamış olması da veri eksikliğine neden olmuştur. Bu durum bazı analizlerde yanlışlık riskini artırmaktadır.

Çalışma süresi uzun olduğu için tanı ve tarama yaklaşımlarında zaman içinde değişiklikler olması da bir diğer kısıtlılıktır. Serolojik testlerin daha yaygın kullanılması ve tanı kriterlerindeki güncellenmeleri, bazı farklılıkların hastalığın doğal klinik seyrinden ziyade tanı pratiklerindeki değişimlerden kaynaklanmış olabileceğini düşündürmektedir.

Fenotip sınıflaması da retrospektif dosya kayıtlarına dayandığı için bazı hastalarda klinik bilgilerin eksik veya standart dışı kaydedilmiş olması, sınıflamada hataya neden olmuş olabilir. Ancak tüm hastaların aynı merkezde izlenmiş olması bu durumu kısmen azaltmaktadır.

Çalışmanın tek merkezli ve üçüncü basamak bir pediatrik referans hastanesinde yürütülmüş olması sonuçların farklı merkezlere genellemesini sınırlayabilirler. Özellikle ülkemizde çocuk gastroenteroloji merkezlerinin daha az sayıda olduğu 1998–2010 döneminde daha ağır olguların merkeze yönlendirilmiş olması hasta profilini etkilemiş olabilir.

.Retrospektif tasarım nedeniyle sosyoekonomik durum, beslenme alışkanlıkları, güneş maruziyeti gibi çevresel faktörler gibi bazı önemli değişkenler değerlendirilememiştir. Ayrıca hastaların tedavi yanıtı bu çalışmanın kapsamı dışında kalmıştır.

Tüm bu kısıtlılıklara rağmen, büyük örneklem büyüklüğü, uzun çalışma süresi ve çok yönlü değerlendirme yapılmış olması çalışmanın güçlü yönleridir. Bu özellikleriyle çalışmamız, ülkemizde pediatrik ÇH'nin zaman içindeki değişimini gösteren önemli bir veri seti sunmaktadır ve gelecekte yapılacak çok merkezli prospektif çalışmalara temel oluşturabilir.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalında 1998–2023 yılları arasında izlenen ve ESPGHAN tanı kriterlerine göre ÇH tanısı almış, tanısı ince bağırsak biyopsisi ile doğrulanmış toplam 355 pediatrik hasta değerlendirilmiştir. Hastaların 131'i (%36,9) 2010 yılı öncesinde, 224'ü (%63,1) ise 2010 yılı sonrasında tanı almıştır. Çalışmada hastaların demografik özellikleri, perinatal ve çevresel faktörleri, tanı anındaki klinik bulguları, antropometrik ölçümleri, laboratuvar ve serolojik parametreleri, HLA doku tipleri, histopatolojik özellikleri, eşlik eden otoimmün hastalıkları ve diğer sistem bulguları retrospektif olarak incelenmiştir. Elde edilen veriler 2010 yılı öncesi ve sonrası dönemler arasında karşılaştırılarak, pediatrik çölyak hastalığının son 25 yıldaki klinik, laboratuvar ve epidemiyolojik özelliklerindeki değişim değerlendirilmiştir:

1. Tanısal özellikler değerlendirildiğinde, serum İgA düzeyi 323 hastada değerlendirilmiş olup, 34 hastada (%10,5) yaşa göre düşük bulunmuştur. Serum İgA düzeyi düşük olan hasta oranı 2010 yılı öncesi tanı alan grupta %12,3, 2010 yılı sonrası tanı alan grupta ise %9,7 olarak saptanmış olup, dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

2. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda tanı anında anti- tTG ya da EMA antikorlarından en az birinde pozitiflik saptanmıştır.

3. Çalışmamızda HLA tiplendirmesi yapılan hastaların %99,1'inde ÇH ile ilişkili HLA DQ2 ve/veya HLA DQ8 haplotipleri saptanmıştır. Hastaların %77,4'ü HLA-DQ2 pozitif, %16,5'i HLA-DQ8 pozitif ve %5,1'i hem HLA-DQ2 hem de DQ8 pozitif olarak değerlendirilmiştir. HLA-DQ2/DQ8 dışı veya net sınıflandırılmayan HLA sonuçları yalnızca %0,9 oranında bulunmuştur.

4. Histopatolojik verilerine ulaşılan 355 hastanın %94,1'inde Marsh 3 düzeyinde villöz atrofi saptanmıştır. Marsh 3 lezyonlarının oranı 2010 yılı öncesi dönemde %91,0, 2010 yılı sonrası dönemde ise %95,8 olarak bulunmuş; ancak histopatolojik dağılım açısından dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.

5. Çalışmaya dahil edilen hastaların %61,4'ü (n=218) kız, %38,6'sı (n=137) erkekti. Cinsiyet dağılımı açısından 2010 yılı öncesi ve sonrası dönemde tanı alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

6. Hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 102 ay (CAA: 60–144 ay) olarak bulunmuştur. Tanı yaşı açısından 2010 yılı öncesi ve sonrası dönemler arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.

7. Hastalık başlangıç yaşı ortalama 84 ay (CAA: 48–126 ay), tanı yaşı ortalama 102 ay (CAA: 60–144 ay) ve tanı gecikmesi ortalama 8,5 ay (CAA: 2–28 ay) olarak bulunmuştur. Hastalık başlangıç yaşı, tanı yaşı ve tanı gecikmesi açısından 2010 yılı öncesi ve sonrası dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

8. Tanı anında hastaların %3,7'si (n=13) 2 yaş altında, %24,5'i (n=87) 2–5 yaş arasında, %51,0'i (n=181) 5–12 yaş arasında ve %20,8'i (n=74) 12 yaş üzerinde idi.

9. Tanı yaşı gruplarına göre yapılan değerlendirmede, 2010 yılı sonrasında tanı alan hastalar arasında 12 yaş üzeri tanı alan olguların oranının, 2010 yılı öncesine göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır (%17,0'a karşı %27,5; p=0,018).

10. Doğum şekli değerlendirildiğinde, tüm hasta grubunda normal vajinal doğum oranı %76,5 (n=179), sezaryen doğum oranı ise %23,5 (n=55) olarak bulunmuştur. Sezaryen ile doğan hasta oranının 2010 yılı sonrasında, 2010 yılı öncesine kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (%25,5'e karşı %4,5; p=0,028).

11. Gestasyon yaşı verilerine ulaşılabilen hastaların büyük çoğunluğunun term doğum olduğu (%97,5; n=232), preterm doğum oranının ise %2,5 (n=6) olduğu saptanmıştır. Gestasyon yaşı açısından 2010 yılı öncesi ve sonrası dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

12. Anne sütü alma durumu değerlendirilebilen hastaların %96,5'inin (n=82/85) anne sütü aldığı görülmüştür. Anne sütü alma durumu ve anne sütü alma süresi bakımından 2010 yılı öncesi ve sonrası dönemler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

13. Ailede akraba evliliği öyküsü değerlendirilebilen hastaların %22,0'sinde (n=44) akrabalık bulunduğu belirlenmiştir. Akraba evliliği varlığı açısından 2010 yılı öncesi ve sonrası dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=1,000).

14. Ailede ÇH öyküsü hastaların %21,4'ünde (n=51) mevcuttu. Ailede ÇH öyküsü bulunma sıklığı açısından 2010 yılı öncesi ve sonrası dönemler arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir.

15. Ailede ÇH öyküsü bulunan olguların %64,7'sinde (n=33) hastalık birinci derece akrabalarda, %35,3'ünde (n=18) ise diğer akrabalarda saptandı. Akrabalık derecelerine göre dağılım açısından dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

16. Çölyak hastalığı fenotipleri değerlendirildiğinde, tüm hasta grubunda en sık klasik olmayan fenotipin görüldüğü saptanmıştır (%56,3; n=200). Klasik fenotip hastaların %29,3'ünde (n=104), subklinik (sessiz) fenotip ise %14,4'ünde (n=51) görülmüştür.

17. Fenotip dağılımı açısından 2010 yılı öncesi ve sonrası dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Klasik fenotip oranı 2010 yılı öncesinde %47,3 ($n=62$) iken, 2010 yılı sonrasında %18,8'e ($n=42$) gerilemiştir. Buna karşılık klasik olmayan fenotip oranı %46,6'dan %62,1'e, subklinik (sessiz) fenotip oranı ise %6,1'den %19,2'ye yükselmiştir.

18. Tanı yaşı gruplarına göre fenotip dağılımı değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,029$). Klasik fenotipin özellikle 2 yaş altındaki çocuklarda daha sık görüldüğü, buna karşın klasik olmayan fenotip sıklığının yaşla birlikte arttığı ve en yüksek oranda 12 yaş üzerindeki hastalarda saptandığı belirlenmiştir.

19. Tanı anındaki başvuru yakınmaları değerlendirildiğinde en sık karın ağrısı (%36,1; $n=128/355$), kilo alamama (%33,2; $n=118/355$), boy kısalığı (%29,6; $n=105/355$), ishal (%29,3; $n=104/355$), karın şişliği (%17,2; $n=61/355$), iştahsızlık (%17,2; $n=61/355$), halsizlik (%14,9; $n=53/355$) ve kilo kaybı (%12,7; $n=45/355$) görülmüştür.

20. Daha az sıklıkta görülen yakınmalar sırasıyla kusma (%11,0; $n=39/355$), kabızlık (%9,7; $n=24/247$), solukluk (%9,3; $n=33/355$), retrosternal yanma/ağıza acı su gelmesi (%6,1; $n=15/247$), bulantı (%5,4; $n=19/355$), kaşıntı (%3,4; $n=12/355$), oral ülserler (%3,2; $n=8/247$), artralji (%2,8; $n=7/247$) ve puberte gecikmesi (%2,0; $n=7/355$) idi.

21. İshal ($p<0,001$), karın ağrısı ($p=0,045$), boy kısalığı ($p=0,001$), karın şişliği ($p=0,006$), halsizlik ($p=0,001$), retrosternal yanma/ağıza acı su gelmesi ($p=0,007$), solukluk ($p<0,001$), kilo kaybı ($p=0,001$), oral ülserler ($p=0,029$) ve puberte gecikmesi ($p=0,011$) belirtilerinin 2010 yılı öncesinde tanı alan hastalarda 2010 yılı sonrasında tanı alan hastalara kıyasla anlamlı düzeyde daha sık görüldüğü saptanmıştır.

22. Kilo alamama, iştahsızlık, kusma, kabızlık, bulantı, kaşıntı, artralji, sinirlilik, artrit, pika ve saç dökülmesi görülme sıklıkları bakımında 2010 yılı öncesi ve sonrası dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

23. Tanı anında fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde, en sık karın şişliği (%9,3), kaşeksi (%5,6), solukluk (%4,8), hepatomegali (%2,5) ve splenomegali (%1,7) saptanmıştır. Dönemsel karşılaştırmada karın şişliği sıklığının %16,0'dan %5,4'e, kaşeksinin %12,2'den %1,8'e, hepatomegalinin %6,1'den %0,4'e ve splenomegalinin %4,6'dan %0,0'a gerilediği ve bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (sırasıyla $p=0,001$, $p<0,001$, $p=0,002$ ve $p=0,002$). Buna karşın, solukluk görülme sıklığı açısından dönemler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

24. Çalışmaya dahil edilen hastalardan biri hariç tüm hastaların antropometrik verilerine ulaşıldı. Değerlendirilen hastaların 279'u (%78,8) 10 yaş altında olup; bu olguların

124'ü 2010 yılı öncesinde, 155'i ise 2010 yılı sonrasında tanı almıştır. Yaşa göre ağırlık z skorları yalnızca 10 yaş altındaki hastalarda hesaplanmıştır.

25. Tüm hasta grubunda YGA ortalama z skoru -0,88 (ÇAA: -1,80 – 0,11) saptanmış olup, düşük kilolu hasta oranı %19,4 (n=54) olarak bulunmuştur.

26. Ortalama YGA z skoru 2010 yılı öncesi tanı alan hastalarda daha düşük iken [ortalama: -1,31 (ÇAA: -2,14 – -0,48)], 2010 yılı sonrası dönemde anlamlı derecede yükseldiği [ortalama: -0,48 (ÇAA: -1,35 – 0,49)] gözlenmiştir.

27. 2010 yılı öncesi tanı alan hastalarda %28,2 (n=35) olan düşük kilolu hasta oranının, 2010 yılı sonrasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalarak %12,3'e (n=19) gerilediği belirlenmiştir (p=0,001)

28. Tüm çalışma grubunda YGB ortalama z skoru -0,76 (ÇAA: -1,85 – 0,45) olup, boy kısalığı sıklığı %22,9 (n=81) olarak saptanmıştır.

29. Yaşa göre boy z skoru açısından dönemler kıyaslandığında; ortalama z skorun 2010 yılı öncesi dönemde daha düşük olduğu [ortalama: -1,68 (ÇAA: -2,60 – -0,71)], 2010 yılı sonrasında ise daha yüksek seyrettiği [ortalama: -0,25 (ÇAA: -1,17 – 0,68)] saptanmıştır (p<0,001).

30. Boy kısalığı oranı 2010 yılı öncesinde %42,3 (n=55) iken, 2010 yılı sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalarak %11,6'ya (n=26) gerilemiştir (p<0,001).

31. Tüm hasta grubunda VKİ ortalama z skoru -0,70 (ÇAA: -1,54 – 0,49) olarak bulunmuş ve VKİ ortalama z skorları açısından dönemler arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0,010). Vücut kütle indeksi z skorunun 2010 yılı öncesi tanı alan hastalarda daha düşük [ortalama: -0,90 (ÇAA: -1,95 – 0,48)], 2010 yılı sonrası dönemde ise daha yüksek olduğu [ortalama: -0,53 (%25–75 persentil: -1,38 – 0,56)] gözlenmiştir .

32. Vücut kütle indeksi z skoru kategorileri değerlendirildiğinde, z skoru <-2 olan zayıf olguların oranı tüm seride %15,9 (n=56) olup, bu oran 2010 yılı öncesinde %24,6 (n=32), 2010 yılı sonrasında ise %10,8 (n=24) olarak saptanmıştır ve aradaki azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001).

33. Vücut kütle indeksi z skoru >+2 (obez) olan olguların oranı tüm seride %3,7 (n=13) saptanmış ve 2010 yılı sonrasında sıklığın, 2010 yılı öncesine kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür [%5,4 (n=12) ve %0,8 (n=1)].

34. Vücut kütle indeksi z skoru -2 ile +2 (normal) arasında bulunan olguların oranının zaman içerisinde belirgin arttığı izlenmiştir (%74,6'ya karşı %83,8) (p<0,001).

35. Hemoglobin verilerine 352 hastada ulaşılmıştır. Tüm hasta grubunda ortalama hemoglobin düzeyi 12,5 g/dL olarak saptanmış, hastaların %27,0'ında hemoglobin düzeyinin

düşük olduğu belirlenmiştir. Dönemsel değerlendirmede, 2010 yılı sonrası dönemde ortalama hemoglobin düzeyinin 2010 yılı öncesi döneme göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (12,9 g/dL'ye karşı 11,2 g/dL; $p<0,001$). Benzer şekilde, düşük hemoglobin düzeyine sahip hasta oranının da 2010 yılı sonrasında anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (%17,0'a karşı %44,2; $p<0,001$).

36. MCV verilerine 352 hastada ulaşılmıştır. Tüm hasta grubunda ortalama MCV değeri 78,6 fL olarak saptanmış, hastaların %32,4'ünde MCV düzeyinin düşük olduğu belirlenmiştir. Dönemsel değerlendirmede, 2010 yılı sonrası dönemde ortalama MCV değerinin 2010 yılı öncesi döneme göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (80,1 fL'ye karşı 74,0 fL; $p<0,001$). Benzer şekilde, düşük MCV düzeyine sahip hasta oranının da 2010 yılı sonrasında anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (%20,2'ye karşı %53,5; $p<0,001$).

37. Trombosit sayısı verilerine 351 hastada ulaşılmıştır. Tüm hasta grubunda ortalama trombosit sayısı 326.000/mm³ olarak saptanmış, hastaların %11,7'sinde trombositoz belirlenmiştir. Dönemsel değerlendirmede, 2010 yılı sonrası dönemde ortalama trombosit sayısının 2010 yılı öncesi döneme göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (330.000/mm³'e karşı 320.000/mm³; $p=0,017$). Buna karşın, trombositoz saptanan hasta oranının 2010 yılı sonrasında anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlenmiştir (%9,4'e karşı %15,6; $p<0,001$).

38. Serum demir düzeyine ilişkin verilere 312 hastada ulaşılmıştır. Tüm hasta grubunda ortalama serum demir düzeyi 52 µg/dL olarak saptanmış, hastaların %38,5'inde serum demir düşüklüğü belirlenmiştir. Dönemsel değerlendirmede, 2010 yılı sonrası dönemde ortalama serum demir düzeyinin 2010 yılı öncesi döneme göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (62 µg/dL'ye karşı 44 µg/dL; $p<0,001$). Buna karşın, serum demir düşüklüğü oranı açısından dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,713$).

39. Total demir bağlama kapasitesine ilişkin verilere 306 hastada ulaşılmıştır. Tüm hasta grubunda ortalama TDBK düzeyi 404 µg/dL olarak saptanmış, hastaların %14,1'inde TDBK yüksekliği belirlenmiştir. Dönemsel değerlendirmede, 2010 yılı sonrası dönemde ortalama TDBK düzeyinin 2010 yılı öncesi döneme göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gösterilmiştir (393 µg/dL'ye karşı 421 µg/dL; $p=0,011$). Benzer şekilde, TDBK yüksekliği saptanan hasta oranının da 2010 yılı sonrasında anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlenmiştir (%5,1'e karşı %29,7; $p<0,001$).

40. Transferrin satürasyonu düzeyine ilişkin verilere 300 hastada ulaşılmıştır. Tüm hasta grubunda ortalama transferrin satürasyonu düzeyi %14 olarak saptanmış, hastaların

%46,0'ında transferrin satürasyonu düşüklüğü belirlenmiştir. Dönemsel değerlendirmede, 2010 yılı sonrası dönemde ortanca transferrin satürasyonu düzeyinin 2010 yılı öncesi döneme göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (%16'ya karşı %10,7; $p=0,002$). Bununla uyumlu olarak, transferrin satürasyonu düşüklüğü saptanan hasta oranının 2010 yılı sonrasında anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlenmiştir (%38,5'e karşı %60,0; $p=0,001$).

41. Ferritin düzeyine ilişkin verilere 339 hastada ulaşılmıştır. Tüm hasta grubunda ortanca ferritin düzeyi 10 ng/mL olarak saptanmış, ferritin eksikliğinin hastaların %57,2'sinde bulunduğu belirlenmiştir. Dönemsel değerlendirmede, 2010 yılı sonrası dönemde ortanca ferritin düzeyinin 2010 yılı öncesi döneme göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (13 ng/mL'ye karşı 6,11 ng/mL; $p<0,001$). Bununla uyumlu olarak, ferritin eksikliği saptanan hasta oranının da 2010 yılı sonrasında anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlenmiştir (%48,2'ye karşı %71,2; $p<0,001$).

42. Vitamin B12 düzeyine ilişkin verilere 326 hastada ulaşılmıştır. Bu hasta grubunda ortanca vitamin B12 düzeyi 337 pg/mL olarak saptanmış, hastaların %9,5'inde vitamin B12 eksikliği belirlenmiştir. Dönemsel değerlendirmede, ortanca vitamin B12 düzeyi ve vitamin B12 eksikliği sıklığı açısından 2010 yılı öncesi ve sonrası dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

43. Folik asit düzeyine ilişkin verilere 324 hastada ulaşılmıştır. Bu hasta grubunda ortanca folik asit düzeyi 8,8 ng/mL olarak saptanmış, hastaların %17,6'sında folik asit eksikliği belirlenmiştir. Dönemsel değerlendirmede, ortanca folik asit düzeyinin 2010 yılı sonrası dönemde 2010 yılı öncesi döneme göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (9,4 ng/mL'ye karşı 6,7 ng/mL; $p<0,001$). Bununla uyumlu olarak, folik asit eksikliği saptanan hasta oranının da 2010 yılı sonrasında anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlenmiştir (%10,5'e karşı %32,4; $p<0,001$).

44. Çinko düzeyine ilişkin verilere 276 hastada ulaşılmıştır. Bu hasta grubunda ortanca çinko düzeyi 80,0 µg/dL olarak saptanmış, hastaların %39,6'sında çinko eksikliği belirlenmiştir. Dönemsel değerlendirmede, ortanca çinko düzeyinin 2010 yılı sonrası dönemde 2010 yılı öncesi döneme göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (88,5 µg/dL'ye karşı 64,0 µg/dL; $p<0,001$). Bununla uyumlu olarak, çinko eksikliği saptanan hasta oranının da 2010 yılı sonrasında anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlenmiştir (%26,1'e karşı %63,9; $p<0,001$).

45. Vitamin B12 düzeyine ilişkin verilere 326 hastada ulaşılmıştır. Bu hasta grubunda ortanca vitamin B12 düzeyi 337 pg/mL olarak saptanmış, hastaların %9,5'inde vitamin B12 eksikliği belirlenmiştir. Dönemsel değerlendirmede, ortanca vitamin B12 düzeyi ve vitamin

B12 eksikliği sıklığı açısından 2010 yılı öncesi ve sonrası dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

46. Folik asit düzeyine ilişkin verilere 324 hastada ulaşılmıştır. Bu hasta grubunda ortanca folik asit düzeyi 8,8 ng/mL olarak saptanmış, hastaların %17,6'sında folik asit eksikliği belirlenmiştir. Dönemsel değerlendirmede, ortanca folik asit düzeyinin 2010 yılı sonrası dönemde 2010 yılı öncesi döneme göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (9,4 ng/mL'ye karşı 6,7 ng/mL; $p<0,001$). Bununla uyumlu olarak, folik asit eksikliği saptanan hasta oranının da 2010 yılı sonrasında anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlenmiştir (%10,5'e karşı %32,4; $p<0,001$).

47. Çinko düzeyine ilişkin verilere 276 hastada ulaşılmıştır. Bu hasta grubunda ortanca çinko düzeyi 80,0 µg/dL olarak saptanmış, hastaların %39,6'sında çinko eksikliği belirlenmiştir. Dönemsel değerlendirmede, ortanca çinko düzeyinin 2010 yılı sonrası dönemde 2010 yılı öncesi döneme göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (88,5 µg/dL'ye karşı 64,0 µg/dL; $p<0,001$). Bununla uyumlu olarak, çinko eksikliği saptanan hasta oranının da 2010 yılı sonrasında anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlenmiştir (%26,1'e karşı %63,9; $p<0,001$).

48. Serum ALT düzeyine ilişkin verilere 348 hastada ulaşılmıştır. Tüm hasta grubunda ortanca serum ALT düzeyi 20 U/L olarak saptanmış, hastaların %12,1'inde ALT yüksekliği belirlenmiştir. Dönemsel değerlendirmede, 2010 yılı sonrası dönemde ortanca ALT düzeyinin 2010 yılı öncesi döneme göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gösterilmiştir (19 U/L'ye karşı 24 U/L; $p<0,001$). Buna paralel olarak, ALT yüksekliği saptanan hasta oranının da 2010 yılı sonrasında anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlenmiştir (%7,3'e karşı %20,3; $p<0,001$).

49. Serum AST düzeyine ilişkin verilere 348 hastada ulaşılmıştır. Tüm hasta grubunda ortanca serum AST düzeyi 31 U/L olarak saptanmış, hastaların %39,1'inde AST yüksekliği belirlenmiştir. Dönemsel değerlendirmede, 2010 yılı sonrası dönemde ortanca AST düzeyinin 2010 yılı öncesi döneme göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gösterilmiştir (30 U/L'ye karşı 32 U/L; $p=0,008$). Benzer şekilde, AST yüksekliği saptanan hasta oranının da 2010 yılı sonrasında anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlenmiştir (%34,5'e karşı %46,9; $p=0,023$).

50. Serum GGT düzeyine ilişkin verilere 335 hastada ulaşılmıştır. Tüm hasta grubunda ortanca serum GGT düzeyi 11 U/L olarak saptanmış, hastaların %6,0'ında GGT yüksekliği belirlenmiştir. Dönemsel değerlendirmede, 2010 yılı sonrası dönemde ortanca GGT düzeyinin 2010 yılı öncesi döneme göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gösterilmiştir (11 U/L'ye karşı 16 U/L; $p<0,001$). Buna paralel olarak, GGT yüksekliği

saptanan hasta oranının da 2010 yılı sonrasında anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlenmiştir (%2,7'ye karşı %12,1; $p<0,001$).

51. Serum ALP düzeyine ilişkin verilere 348 hastada ulaşılmıştır. Tüm hasta grubunda ortanca serum ALP düzeyi 188 U/L olarak saptanmış, hastaların %8,3'ünde ALP yüksekliği belirlenmiştir. Dönemsel değerlendirmede, 2010 yılı sonrası dönemde ortanca ALP düzeyinin 2010 yılı öncesi döneme göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gösterilmiştir (181 U/L'ye karşı 211 U/L; $p<0,001$). Benzer şekilde, ALP yüksekliği saptanan hasta oranının da 2010 yılı sonrasında anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlenmiştir (%2,3'e karşı %18,8; $p<0,001$).

52. Protrombin zamanı verilerine 229 hastada ulaşılmıştır. Tüm hasta grubunda ortanca PT değeri 11,9 saniye olarak saptanmış, hastaların %21,0'ında PT yüksekliği belirlenmiştir. Dönemsel değerlendirmede, 2010 yılı sonrası dönemde ortanca PT değerinin 2010 yılı öncesi döneme göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gösterilmiştir (11,8 saniyeye karşı 13,5 saniye; $p<0,001$). Buna paralel olarak, PT yüksekliği saptanan hasta oranının da 2010 yılı sonrasında anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlenmiştir (%12,3'e karşı %52,0; $p<0,001$).

53. Serum total protein düzeyine ilişkin verilere 343 hastada ulaşılmıştır. Tüm hasta grubunda ortanca serum total protein düzeyi 7,1 g/dL olarak saptanmış, hastaların %15,7'sinde hipoproteinemi belirlenmiştir. Dönemsel değerlendirmede, ortanca serum total protein düzeyi ve hipoproteinemi sıklığı açısından 2010 yılı öncesi ve sonrası dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

54. Serum albümin düzeyine ilişkin verilere 344 hastada ulaşılmıştır. Tüm hasta grubunda ortanca serum albümin düzeyi 4,4 g/dL olarak saptanmış, hastaların %8,7'sinde hipoalbüminemi belirlenmiştir. Dönemsel değerlendirmede, 2010 yılı sonrası dönemde ortanca serum albümin düzeyinin 2010 yılı öncesi döneme göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (4,5 g/dL'ye karşı 4,3 g/dL; $p=0,038$). Buna karşın, hipoalbüminemi sıklığı açısından dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

55. Serum kalsiyum düzeyine ilişkin verilere 350 hastada ulaşılmıştır. Tüm hasta grubunda ortanca serum kalsiyum düzeyi 9,6 mg/dL olarak saptanmış, hastaların %6,0'ında hipokalsemi belirlenmiştir. Dönemsel değerlendirmede, 2010 yılı sonrası dönemde ortanca serum kalsiyum düzeyinin 2010 yılı öncesi döneme göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (9,8 mg/dL'ye karşı 9,4 mg/dL; $p<0,001$). Buna karşın, hipokalsemi sıklığı açısından dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

56. Serum fosfor düzeyine ilişkin verilere 347 hastada ulaşılmıştır. Tüm hasta grubunda ortanca serum fosfor düzeyi 4,8 mg/dL olarak saptanmış, hastaların %0,9'unda hipofosfatemi ve %7,5'inde hiperfosfatemi belirlenmiştir. Dönemsel değerlendirmede, ortanca

serum fosfor düzeyi açısından 2010 yılı öncesi ve sonrası dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte, hiperfosfatemi sıklığının 2010 yılı sonrasında 2010 yılı öncesine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (%10,9'a karşı %1,6; $p=0,001$).

57. Serum 25-OH D vitamini düzeyine ilişkin verilere 233 hastada ulaşılmıştır. Bu hasta grubunda ortalama serum 25-OH D vitamini düzeyi 15,1 ng/mL olarak saptanmış, hastaların %68,7'sinde D vitamini eksikliği veya yetersizliği belirlenmiştir. Dönemsel değerlendirmede, ortalama serum 25-OH D vitamini düzeyinin 2010 yılı sonrası dönemde 2010 yılı öncesi döneme göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gösterilmiştir (14,9 ng/mL'ye karşı 25,9 ng/mL; $p=0,002$). Bununla uyumlu olarak, D vitamini düşüklüğü saptanan hasta oranının da 2010 yılı sonrasında anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (%70,8'e karşı %47,6; $p=0,029$).

58. Parathormon düzeyine ilişkin verilere 275 hastada ulaşılmıştır. Bu hasta grubunda ortalama PTH düzeyi 37,4 pg/mL olarak saptanmış, hastaların %13,8'inde PTH yüksekliği ve %4,4'ünde PTH düşüklüğü belirlenmiştir. Dönemsel değerlendirmede hem ortalama PTH düzeyi hem de PTH'nin kategorik dağılımı açısından 2010 yılı öncesi ve sonrası dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

59. Çalışmaya dahil edilen 355 hastanın 256'sında (%72,1) KMD sonuçlarına ulaşılmıştır. Tüm hasta grubunda ortalama KMD z skoru -0,95 (ÇAA: -1,70–0,06) olarak saptanmış ve düşük kemik mineral yoğunluğu sıklığı %16,8 ($n=43$) olarak bulunmuştur. Tanı dönemlerine göre kıyaslandığında, ortalama KMD z skoru açısından 2010 yılı öncesi ve sonrası dönemde tanı alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,763$). Benzer şekilde, düşük kemik mineral yoğunluğu olan hasta oranları açısından da dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,520$).

60. Dışkıda yağ incelemesine ilişkin verilere 63 hastada ulaşılmıştır. Bu hasta grubunda dışkıda yağ pozitifliği %15,9 olarak belirlenmiştir. Dönemsel değerlendirmede, dışkıda yağ pozitifliği sıklığı açısından 2010 yılı öncesi ve sonrası dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

61. Dışkıda redüktan madde incelemesine ilişkin verilere 26 hastada ulaşılmıştır. Bu hasta grubunda dışkıda redüktan madde pozitifliği %3,8 olarak belirlenmiştir. Dönemsel değerlendirmede, dışkıda redüktan madde pozitifliği sıklığı açısından 2010 yılı öncesi ve sonrası dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

62. Dışkı pH değerine ilişkin verilere 46 hastada ulaşılmıştır. Bu hastaların tamamı 2010 yılı sonrası dönemde tanı almış hastalardan oluşmaktadır. Bu hasta grubunda ortalama

dışkı pH değeri 5,5 olarak saptanmış olup, pH değeri 5'in altında olan herhangi bir hastaya rastlanmamıştır.

63. Serbest T4 düzeyine ilişkin verilere 298 hastada ulaşılmıştır. Bu hasta grubunda ortalama serbest T4 düzeyi 13,6 pmol/L olarak saptanmış, hastaların %1,0'ında serbest T4 düşüklüğü, %2,0'sinde ise serbest T4 yüksekliği belirlenmiştir. Dönemsel değerlendirmede, ortalama serbest T4 düzeyinin 2010 yılı sonrası dönemde 2010 yılı öncesi döneme göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gösterilmiştir (13,1'e karşı 16,0 pmol/L; $p=0,002$). Bununla birlikte, serbest T4 düşüklüğü ve yüksekliği sıklığı açısından dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

64. TSH düzeyine ilişkin verilere 303 hastada ulaşılmıştır. Bu hasta grubunda ortalama TSH düzeyi 2,3 mIU/L olarak saptanmış, hastaların %5,3'ünde TSH yüksekliği, %0,3'ünde ise TSH düşüklüğü belirlenmiştir. Dönemsel değerlendirmede, ortalama TSH düzeyi ve TSH'nin kategorik dağılımı açısından 2010 yılı öncesi ve sonrası dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

65. Anti-tG düzeyine ilişkin verilere 282 hastada, Anti-TPO düzeyine ilişkin verilere ise 284 hastada ulaşılmıştır. Anti-tG pozitifliği hastaların %6,4'ünde, Anti-TPO pozitifliği ise %7,0'ında belirlenmiştir. Dönemsel değerlendirmede, Anti-TG ve Anti-TPO pozitifliğinin 2010 yılı sonrası dönemde daha yüksek oranda izlendiği görülmekle birlikte, her iki antikor pozitifliği açısından 2010 yılı öncesi ve sonrası dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

66. Otoimmünite belirteçleri değerlendirildiğinde, ANA verisine 268 hastada, ASMA verisine 251 hastada, Anti-LKM verisine 228 hastada ve Anti-LC1 verisine 51 hastada ulaşılmıştır. Bu hasta gruplarında ANA pozitifliği %72,0, ASMA pozitifliği %5,2, Anti-LKM pozitifliği %1,3 ve Anti-LC1 pozitifliği %3,9 oranında saptanmıştır. Dönemsel değerlendirmede, ANA pozitifliği sıklığının 2010 yılı sonrası dönemde 2010 yılı öncesi döneme göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir (%64,6'ya karşı %89,9; $p<0,001$). Benzer şekilde, ASMA pozitifliği sıklığının da 2010 yılı sonrası dönemde anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir (%2,7'ye karşı %11,8; $p=0,008$). Anti-LKM ve Anti-LC1 pozitifliği açısından dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

67. Elektroensefalografi incelemesi 169 hastada yapılmıştır. Bu hasta grubunda EEG bulguları olguların %91,7'sinde normal, %8,3'ünde ise patolojik olarak değerlendirilmiştir. Dönemsel değerlendirmede, EEG patolojisi açısından 2010 yılı öncesi ve sonrası dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

68. Kraniyal bilgisayarlı tomografi incelemesi 18 hastada yapılmıştır. Bu hasta grubunda kraniyal BT bulguları olguların %77,7'sinde normal, %22,3'ünde patolojik olarak değerlendirilmiştir. Dönemsel değerlendirmede, kraniyal BT bulguları açısından 2010 yılı öncesi ve sonrası dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. BT'de saptanan patolojik bulguların ÇH'ye özgü olmadığı, eşlik eden nörolojik durumlarla ilişkili olduğu düşünülmüştür.

69. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme incelemesi 47 hastada yapılmıştır. Bu hasta grubunda kraniyal MRG bulguları olguların %63,8'inde normal, %36,2'sinde patolojik olarak değerlendirilmiştir. Dönemsel değerlendirmede, kraniyal MRG patolojisi açısından 2010 yılı öncesi ve sonrası dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. MRG'de saptanan patolojik bulguların ÇH'ye özgü olmadığı, eşlik eden nörolojik durumlarla ilişkili olduğu düşünülmüştür.

70. Çalışmaya dahil edilen hastaların 54'ünde (%15,2) eşlik eden en az bir hastalık bulunduğu saptanmıştır. En sık birlikte görülen hastalıklar; İg A eksikliği [n=34 (%10,5)] ve T1DM [n=28 (%7,9)] idi. Tip 1 DM sıklığının, 2010 yılı öncesinde tanı alan hastalarda %3,1 (n=4) iken, 2010 yılı ve sonrasında tanı alan hastalarda %10,7'ye (n=24) yükseldiği ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (p=0,013). Diğer eşlik eden hastalıklar açısından ise dönemler arasında istatistiksel olarak bir farklılık saptanmamıştır.

9. KAYNAKLAR

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(1):141-56.
2. New Guidelines for the Diagnosis of Paediatric Coeliac Disease. 2020.
3. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology.* 2005;128(4 Suppl 1):S68-73.
4. Sahin Y. Celiac disease in children: A review of the literature. *World J Clin Pediatr.* 2021;10(4):53-71.
5. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013;62(1):43-52.
6. Hill I, Fasano A, Schwartz R, Counts D, Glock M, Horvath K. The prevalence of celiac disease in at-risk groups of children in the United States. *J Pediatr.* 2000;136(1):86-90.
7. Hoffenberg EJ, MacKenzie T, Barriga KJ, Eisenbarth GS, Bao F, Haas JE, et al. A prospective study of the incidence of childhood celiac disease. *J Pediatr.* 2003;143(3):308-14.
8. Catassi C, Fabiani E, Räscher IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl.* 1996;412:29-35.
9. Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1995;9(2):273-93.
10. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med.* 2003;348(25):2517-24.
11. Tapsas D, Hollén E, Stenhammar L, Fälth-Magnusson K. The clinical presentation of coeliac disease in 1030 Swedish children: Changing features over the past four decades. *Dig Liver Dis.* 2016;48(1):16-22.
12. McGowan KE, Castiglione DA, Butzner JD. The changing face of childhood celiac disease in north america: impact of serological testing. *Pediatrics.* 2009;124(6):1572-8.
13. Diamanti A, Capriati T, Basso MS, Panetta F, Di Ciommo Laurora VM, Bellucci F, et al. Celiac disease and overweight in children: an update. *Nutrients.* 2014;6(1):207-20.
14. Mearin ML, Agardh D, Antunes H, Al-Toma A, Auricchio R, Castillejo G, et al. ESPGHAN Position Paper on Management and Follow-up of Children and Adolescents With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;75(3):369-86.
15. Krueger A, Fahey L, Sun Q, Regis S, Khavari N, Jericho H, et al. Clinical presentation and factors associated with gluten exposure in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;79(4):895-904.
16. Lebowitz B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet.* 2018;391(10115):70-81.
17. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2419-26.
18. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity: A Review. *Jama.* 2017;318(7):647-56.
19. Zawahir S, Safta A, Fasano A. Pediatric celiac disease. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21(5):655-60.
20. Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A, et al. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(8):1512-7.
21. Lionetti E, Catassi C. The Role of Environmental Factors in the Development of Celiac Disease: What Is New? *Diseases.* 2015;3(4):282-93.

22. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136-60.
23. Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:493-525.
24. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):3.
25. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet.* 2009;373(9673):1480-93.
26. Heap GA, van Heel DA. Genetics and pathogenesis of coeliac disease. *Semin Immunol.* 2009;21(6):346-54.
27. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1304-15.
28. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1295-303.
29. Kempainen KM, Lynch KF, Liu E, Lönnrot M, Simell V, Briesse T, et al. Factors That Increase Risk of Celiac Disease Autoimmunity After a Gastrointestinal Infection in Early Life. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(5):694-702.e5.
30. Bouziat R, Hinterleitner R, Brown JJ, Stencel-Baerenwald JE, Ikizler M, Mayassi T, et al. Reovirus infection triggers inflammatory responses to dietary antigens and development of celiac disease. *Science.* 2017;356(6333):44-50.
31. Verdu EF, Caminero A. How infection can incite sensitivity to food. *Science.* 2017;356(6333):29-30.
32. Hüb S, Mention JJ, Monteiro RC, Zhang S, Cellier C, Schmitz J, et al. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity.* 2004;21(3):367-77.
33. Luciani A, Vilella VR, Vasaturo A, Giardino I, Pettoello-Mantovani M, Guido S, et al. Lysosomal accumulation of gliadin p31-43 peptide induces oxidative stress and tissue transglutaminase-mediated PPARgamma downregulation in intestinal epithelial cells and coeliac mucosa. *Gut.* 2010;59(3):311-9.
34. Zevallos VF, Raker V, Tenzer S, Jimenez-Calvente C, Ashfaq-Khan M, Rüssel N, et al. Nutritional Wheat Amylase-Trypsin Inhibitors Promote Intestinal Inflammation via Activation of Myeloid Cells. *Gastroenterology.* 2017;152(5):1100-13.e12.
35. Szajewska H, Shamir R, Chmielewska A, Pieścik-Lech M, Auricchio R, Ivarsson A, et al. Systematic review with meta-analysis: early infant feeding and coeliac disease--update 2015. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(11):1038-54.
36. Silano M, Agostoni C, Sanz Y, Guandalini S. Infant feeding and risk of developing celiac disease: a systematic review. *BMJ Open.* 2016;6(1):e009163.
37. Aronsson CA, Lee HS, Liu E, Uusitalo U, Hummel S, Yang J, et al. Age at gluten introduction and risk of celiac disease. *Pediatrics.* 2015;135(2):239-45.
38. Singh P, Arora S, Lal S, Strand TA, Makharia GK. Risk of Celiac Disease in the First- and Second-Degree Relatives of Patients With Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(11):1539-48.
39. Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut.* 2002;50(5):624-8.
40. Nisticò L, Fagnani C, Coto I, Percopo S, Cotichini R, Limongelli MG, et al. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut.* 2006;55(6):803-8.

41. Bourgey M, Calcagno G, Tinto N, Gennarelli D, Margaritte-Jeannin P, Greco L, et al. HLA related genetic risk for coeliac disease. *Gut*. 2007;56(8):1054-9.
42. Vader W, Stepniak D, Kooy Y, Mearin L, Thompson A, van Rood JJ, et al. The HLA-DQ2 gene dose effect in celiac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten-specific T cell responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(21):12390-5.
43. van Belzen MJ, Koeleman BP, Crusius JB, Meijer JW, Bardoeel AF, Pearson PL, et al. Defining the contribution of the HLA region to cis DQ2-positive coeliac disease patients. *Genes Immun*. 2004;5(3):215-20.
44. van de Wal Y, Kooy YM, Drijfhout JW, Amons R, Papadopoulos GK, Koning F. Unique peptide binding characteristics of the disease-associated DQ(alpha 1*0501, beta 1*0201) vs the non-disease-associated DQ(alpha 1*0201, beta 1*0202) molecule. *Immunogenetics*. 1997;46(6):484-92.
45. Qiao SW, Bergseng E, Molberg O, Jung G, Fleckenstein B, Sollid LM. Refining the rules of gliadin T cell epitope binding to the disease-associated DQ2 molecule in celiac disease: importance of proline spacing and glutamine deamidation. *J Immunol*. 2005;175(1):254-61.
46. Hunt KA, Zhernakova A, Turner G, Heap GA, Franke L, Bruinenberg M, et al. Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. *Nat Genet*. 2008;40(4):395-402.
47. Dubois PC, Trynka G, Franke L, Hunt KA, Romanos J, Curtotti A, et al. Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nat Genet*. 2010;42(4):295-302.
48. Lundin KE, Scott H, Hansen T, Paulsen G, Halstensen TS, Fausa O, et al. Gliadin-specific, HLA-DQ(alpha 1*0501,beta 1*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. *J Exp Med*. 1993;178(1):187-96.
49. van de Wal Y, Kooy YM, van Veelen PA, Peña SA, Mearin LM, Molberg O, et al. Small intestinal T cells of celiac disease patients recognize a natural pepsin fragment of gliadin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(17):10050-4.
50. Molberg O, McAdam SN, Körner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med*. 1998;4(6):713-7.
51. Tollefsen S, Arentz-Hansen H, Fleckenstein B, Molberg O, Ráki M, Kwok WW, et al. HLA-DQ2 and -DQ8 signatures of gluten T cell epitopes in celiac disease. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2226-36.
52. van de Wal Y, Kooy Y, van Veelen P, Peña S, Mearin L, Papadopoulos G, et al. Selective deamidation by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T cell reactivity. *J Immunol*. 1998;161(4):1585-8.
53. Rossjohn J, Koning F. A biased view toward celiac disease. *Mucosal Immunol*. 2016;9(3):583-6.
54. Bodd M, Ráki M, Tollefsen S, Fallang LE, Bergseng E, Lundin KE, et al. HLA-DQ2-restricted gluten-reactive T cells produce IL-21 but not IL-17 or IL-22. *Mucosal Immunol*. 2010;3(6):594-601.
55. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, Kolho KL, Korponay-Szabó IR, Sarnesto A, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology*. 1998;115(6):1322-8.
56. Stamnaes J, Sollid LM. Celiac disease: Autoimmunity in response to food antigen. *Semin Immunol*. 2015;27(5):343-52.
57. Rauhavirta T, Hietikko M, Salmi T, Lindfors K. Transglutaminase 2 and Transglutaminase 2 Autoantibodies in Celiac Disease: a Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(1):23-38.

58. Griffin M, Casadio R, Bergamini CM. Transglutaminases: nature's biological glues. *Biochem J.* 2002;368(Pt 2):377-96.
59. Malamut G, El Machhour R, Montcuquet N, Martin-Lannerée S, Dusanter-Fourt I, Verkarre V, et al. IL-15 triggers an antiapoptotic pathway in human intraepithelial lymphocytes that is a potential new target in celiac disease-associated inflammation and lymphomagenesis. *J Clin Invest.* 2010;120(6):2131-43.
60. Salvati VM, MacDonald TT, Bajaj-Elliott M, Borrelli M, Staiano A, Auricchio S, et al. Interleukin 18 and associated markers of T helper cell type 1 activity in coeliac disease. *Gut.* 2002;50(2):186-90.
61. Kutlu T, Brousse N, Rambaud C, Le Deist F, Schmitz J, Cerf-Bensussan N. Numbers of T cell receptor (TCR) alpha beta+ but not of TcR gamma delta+ intraepithelial lymphocytes correlate with the grade of villous atrophy in coeliac patients on a long term normal diet. *Gut.* 1993;34(2):208-14.
62. Ebert EC. IL-15 converts human intestinal intraepithelial lymphocytes to CD94 producers of IFN-gamma and IL-10, the latter promoting Fas ligand-mediated cytotoxicity. *Immunology.* 2005;115(1):118-26.
63. van Heel DA, Franke L, Hunt KA, Gwilliam R, Zhernakova A, Inouye M, et al. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. *Nat Genet.* 2007;39(7):827-9.
64. Andersen DH. Celiac syndrome; the relationship of celiac disease, starch intolerance, and steatorrhea. *J Pediatr.* 1947;30(5):564-82.
65. Vivas S, Ruiz de Morales JM, Fernandez M, Hernando M, Herrero B, Casqueiro J, et al. Age-related clinical, serological, and histopathological features of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(9):2360-5; quiz 6.
66. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2007;357(17):1731-43.
67. Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, Sturgeon C, Helzlsouer K, Clipp SL, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med.* 2010;42(7):530-8.
68. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2020;70(1):141-56.
69. Rashid M, Zarkadas M, Anca A, Limeback H. Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists. *J Can Dent Assoc.* 2011;77:b39.
70. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med.* 2003;163(3):286-92.
71. Nenna R, Tiberti C, Petrarca L, Lucantoni F, Mennini M, Luparia RP, et al. The celiac iceberg: characterization of the disease in primary schoolchildren. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(4):416-21.
72. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut.* 2010;59(4):547-57.
73. Briani C, Samaroo D, Alaedini A. Celiac disease: from gluten to autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2008;7(8):644-50.
74. Verdelli A, Corrà A, Mariotti EB, Aimo C, Quintarelli L, Ruffo di Calabria V, et al. Skin gluten-related disorders: new and old cutaneous manifestations to be considered. *Frontiers in Medicine.* 2023;Volume 10 - 2023.
75. Coronel-Rodríguez C, Rodríguez-Martínez A. Neurological Manifestations of the Celiac Disease in Children. *OBM Neurobiology.* 2020;04(03):066.

76. Du Y, Shan LF, Cao ZZ, Feng JC, Cheng Y. Prevalence of celiac disease in patients with Down syndrome: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2018;9(4):5387-96.
77. Al-Bluwi GSM, AlNababteh AH, Östlundh L, Al-Shamsi S, Al-Rifai RH. Prevalence of Celiac Disease in Patients With Turner Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:674896.
78. Lougaris V, Sorlini A, Monfredini C, Ingrassiotta G, Caravaggio A, Lorenzini T, et al. Clinical and Laboratory Features of 184 Italian Pediatric Patients Affected with Selective IgA Deficiency (SIgAD): a Longitudinal Single-Center Study. *J Clin Immunol*. 2019;39(5):470-5.
79. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med*. 2002;346(3):180-8.
80. García-Manzanares A, Lucendo AJ. Nutritional and dietary aspects of celiac disease. *Nutr Clin Pract*. 2011;26(2):163-73.
81. Garampazzi A, Rapa A, Mura S, Capelli A, Valori A, Boldorini R, et al. Clinical pattern of celiac disease is still changing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(5):611-4.
82. Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PH. Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med*. 2006;119(4):355.e9-14.
83. Yao J, Sun J, Ebrahimi F, Bergman D, Green PHR, Hagström H, et al. Long-term risk of chronic liver disease in patients with celiac disease: a nationwide population-based, sibling-controlled cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2025;50:101201.
84. Pedretti M, Sbravati F, Allegri D, Labriola F, Lombardo V, Spisni E, et al. Is the clinical pattern of pediatric celiac disease changing? A thirty-years real-life experience of an Italian center. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):235.
85. Gokce S, Arslantas E. Changing face and clinical features of celiac disease in children. *Pediatr Int*. 2015;57(1):107-12.
86. Ludvigsson JF, Rubio-Tapia A, van Dyke CT, Melton LJ, 3rd, Zinsmeister AR, Lahr BD, et al. Increasing incidence of celiac disease in a North American population. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):818-24.
87. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(9):1217-25.
88. Steens RF, Csizmadia CG, George EK, Ninaber MK, Hira Sing RA, Mearin ML. A national prospective study on childhood celiac disease in the Netherlands 1993-2000: an increasing recognition and a changing clinical picture. *J Pediatr*. 2005;147(2):239-43.
89. Ventura A, Neri E, Ughi C, Leopaldi A, Città A, Not T. Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. *J Pediatr*. 2000;137(2):263-5.
90. Burger JP, Roovers EA, Drenth JP, Meijer JW, Wahab PJ. Rising incidence of celiac disease in the Netherlands; an analysis of temporal trends from 1995 to 2010. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(8):933-41.
91. Botero-López JE, Araya M, Parada A, Méndez MA, Pizarro F, Espinosa N, et al. Micronutrient deficiencies in patients with typical and atypical celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(3):265-70.
92. Aziz I, Karajeh MA, Zilkha J, Tubman E, Fowles C, Sanders DS. Change in awareness of gluten-related disorders among chefs and the general public in the UK: a 10-year follow-up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(11):1228-33.
93. Laurin P, Stenhammar L, Fälth-Magnusson K. Increasing prevalence of coeliac disease in Swedish children: influence of feeding recommendations, serological screening and small intestinal biopsy activity. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39(10):946-52.
94. Namatovu F, Sandström O, Olsson C, Lindkvist M, Ivarsson A. Celiac disease risk varies between birth cohorts, generating hypotheses about causality: evidence from 36 years of population-based follow-up. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:59.

95. Kondrashova A, Mustalahti K, Kaukinen K, Viskari H, Volodicheva V, Haapala AM, et al. Lower economic status and inferior hygienic environment may protect against celiac disease. *Ann Med*. 2008;40(3):223-31.
96. Derneği ÇEvD. ÇEDD Çözüm n.d [Available from: <https://www.ceddcozum.com/tr>.
97. Lanzkowsky PL, Jeffrey M.; Fish, Jonathan D. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Division of Pediatric Hematology-Oncology and Stem Cell Transplantation
Cohen Children's Medical Center of New York, Northwell Health, New Hyde Park, New Yor: Academic Press / Elsevier; 2022.
98. Melbourne TRCsH. Clinical Practice Guidelines: Iron deficiency 8 June 2026 [Available from: https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/iron_deficiency/?utm_source=chatGpt.com.
99. Trynka G, Hunt KA, Bockett NA, Romanos J, Mistry V, Szperl A, et al. Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. *Nat Genet*. 2011;43(12):1193-201.
100. Gutierrez-Achury J, Zhernakova A, Pulit SL, Trynka G, Hunt KA, Romanos J, et al. Fine mapping in the MHC region accounts for 18% additional genetic risk for celiac disease. *Nat Genet*. 2015;47(6):577-8.
101. Karel K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol*. 2003;64(4):469-77.
102. Doğan G AS, Yılmaz B, Çağan Appak Y, Erbay Dünder P, Ecemiş T, Ünal F, Kasırga E. Çölyak Hastası Çocuklarda Duodenal Histopatoloji ve Güçlü Pozitif Doku Transglutaminaz Antikorları Arasındaki İlişki. *Güncel Pediatri*. 2015;13 3 171–176.
103. Boskovic A, Kitic I, Prokic D, Stankovic I. Pediatric Typical Vs. Atypical Celiac Disease: Correlation of Duodenal Histology With Tissue Transglutaminase Levels2012.
104. Szakács Z, Farkas N, Nagy E, Bencs R, Vereczkei Z, Bajor J. Clinical Presentation Is Dependent on Age and Calendar Year of Diagnosis in Celiac Disease: A Hungarian Cross-Sectional Study. *J Pers Med*. 2023;13(3).
105. Roma E, Panayiotou J, Karantana H, Constantinidou C, Siakavellas SI, Krini M, et al. Changing pattern in the clinical presentation of pediatric celiac disease: a 30-year study. *Digestion*. 2009;80(3):185-91.
106. Villanueva M, Oyarzún A, Leyton B, González M, Navarro E, Canales P, et al. Changes in Age at Diagnosis and Nutritional Course of Celiac Disease in the Last Two Decades. *Nutrients*. 2020;12(1).
107. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). Doğum İstatistikleri AT, verileri) Tso.
108. Inchingolo F, Inchingolo AD, Palumbo I, Trilli I, Guglielmo M, Mancini A, et al. The Impact of Cesarean Section Delivery on Intestinal Microbiota: Mechanisms, Consequences, and Perspectives-A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2).
109. de Groen P, Gouw SC, Hanssen NMJ, Nieuwdorp M, Rampanelli E. Early-Life Gut Microbiota: Education of the Immune System and Links to Autoimmune Diseases. *Microorganisms*. 2026;14(1).
110. Iorfida D, Valitutti F, Vestri A, D'Adamo G, Passaro T, Crocco M, et al. Prevalence of delivery mode in an Italian nationwide cohort with celiac disease: a SIGENP multicenter retrospective study (the CD-deliver-IT). *Ital J Pediatr*. 2024;50(1):129.
111. Riznik P, De Leo L, Dolinsek J, Gyimesi J, Klemenak M, Koletzko B, et al. Clinical Presentation in Children With Coeliac Disease in Central Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72(4):546-51.

112. Ediger TR, Hill ID. Celiac disease. *Pediatr Rev.* 2014;35(10):409-15; quiz 16.
113. Oliveira A, Trindade E, Tavares M, Lima R, Terra M, Dias JA. Celiac disease in first degree relatives of celiac children. *Arq Gastroenterol.* 2012;49(3):204-7.
114. Shahraki T, Hill I. Prevalence of celiac disease in first-degree relative of children in Sistan and Baluchestan province (Iran). *Journal of Digestive Diseases.* 2016;17(10):685-91.
115. E Y. Çölyak Hastalığı ve Glutensiz Besleme. *Genel Sağlık Bilimleri Dergisi* December 1, 2020.
116. APPAK YÇ. Çölyak hastalığında kardeş birlikteliği ve doku tiplerinin değerlendirilmesi. 2018.
117. Kivelä L, Kaukinen K, Lähdeaho ML, Huhtala H, Ashorn M, Ruuska T, et al. Presentation of Celiac Disease in Finnish Children Is No Longer Changing: A 50-Year Perspective. *J Pediatr.* 2015;167(5):1109-15.e1.
118. Lal SB, Venkatesh V, Aneja A, Seetharaman K, Kumar Y, Prasad KK, et al. Clinical spectrum & changing presentation of celiac disease in Indian children. *Indian J Med Res.* 2023;158(1):75-84.
119. Di Biase AR, Marasco G, Ravaioli F, Colecchia L, Dajti E, Lecis M, et al. Clinical Presentation of Celiac Disease and Diagnosis Accuracy in a Single-Center European Pediatric Cohort over 10 Years. *Nutrients.* 2021;13(11).
120. Bierła JB, Szaflarska-Popławska A, Grzybowska-Chlebowczyk U, Oralewska B, Cyba M, Oracz G, et al. Diagnosis, Clinical Presentation and Management of Celiac Disease in Children and Adolescents in Poland. *J Clin Med.* 2024;13(3).
121. Kuloğlu Z, Kirsacıoğlu CT, Kansu A, Ensari A, Girgin N. Celiac disease: presentation of 109 children. *Yonsei Med J.* 2009;50(5):617-23.
122. Khatib M, Baker RD, Ly EK, Kozielski R, Baker SS. Presenting Pattern of Pediatric Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(1):60-3.
123. Andari D, Hanna-Wakim R, Khafaja S, Yazbeck N. Clinical presentations and outcomes of celiac disease in children and adolescents at a tertiary care center in Lebanon. *Front Pediatr.* 2025;13:1527114.
124. Rižnik P, Kamhi Trop T, Klemenak M, Krenčnik T, Milanič-Koron T, Miler Mojškerc E, et al. Insights into coeliac disease diagnosis: a 2021-2023 overview of diagnostic approach and delays in children in Slovenia. *Wien Med Wochenschr.* 2024;174(11-12):257-61.
125. Trovato CM, Ferretti F, Delli Bovi AP, Elefante G, Ancinelli M, Bolasco G, et al. Clinical Presentations of Celiac Disease: Experience of a Single Italian Center. *Nutrients.* 2024;17(1).
126. Capriati T, Francavilla R, Ferretti F, Castellaneta S, Ancinelli M, Diamanti A. The overweight: a rare presentation of celiac disease. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(2):282-4.
127. Mahadev S, Laszkowska M, Sundström J, Björkholm M, Lebwohl B, Green PHR, et al. Prevalence of Celiac Disease in Patients With Iron Deficiency Anemia-A Systematic Review With Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2018;155(2):374-82.e1.
128. Anania C, De Luca E, De Castro G, Chiesa C, Pacifico L. Liver involvement in pediatric celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2015;21(19):5813-22.
129. Lamjadli S, Oujamaa I, Souli I, Eddehbi FE, Lakhouaja N, M'Raouni B, et al. Micronutrient deficiencies in patients with celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2025;39:3946320241313426.
130. Kreutz JM, Heynen L, Vreugdenhil ACE. Nutrient deficiencies in children with celiac disease during long term follow-up. *Clin Nutr.* 2023;42(7):1175-80.
131. Al-Hussaini A, Troncone R, Alobaid S, Bashir MS. Status of vitamins and minerals in children with screening-identified celiac disease: A case-control study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;78(3):677-84.

132. Sanseviero MT, Mazza GA, Pullano MN, Oliveira AC, Altomare F, Pedrelli L, et al. Iron deficiency anemia in newly diagnosed celiac disease in children. *Minerva Pediatr.* 2016;68(1):1-4.
133. Repo M, Lindfors K, Mäki M, Huhtala H, Laurila K, Lähdeaho ML, et al. Anemia and Iron Deficiency in Children With Potential Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):56-62.
134. Erdem T, Ferat Ç, Nurdan YA, Halime E, Muhammed Selçuk S, Hamza K, et al. Vitamin and mineral deficiency in children newly diagnosed with celiac disease. *Turk J Med Sci.* 2015;45(4):833-6.
135. Marino M, Galeazzi T, Gesuita R, Ricci S, Catassi C, Cherubini V, et al. Differences in Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels at Diagnosis of Celiac Disease and Type 1 Diabetes. *Nutrients.* 2024;16(5).
136. Tokgöz Y, Terlemez S, Karul A. Fat soluble vitamin levels in children with newly diagnosed celiac disease, a case control study. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):130.
137. Villavicencio Kim J, Wu GY. Celiac Disease and Elevated Liver Enzymes: A Review. *Journal of Clinical and Translational Hepatology.* 2021;9(1):116-24.
138. Regev A, Ben-Tov A, Yerushalmy-Feler A, Weintraub Y, Moran-Lev H, Cohen S, et al. Elevated liver enzymes of newly diagnosed pediatric celiac patients-a prospective-observational study. *Eur J Pediatr.* 2022;181(2):753-62.
139. Benelli E, Naviglio S, De Leo L, Stera G, Giangreco M, Ronfani L, et al. Changing Epidemiology of Liver Involvement in Children With Celiac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2019;68:547–51.
140. Aggarwal M, Garg R, Kumar P, Lindenmeyer CC, Wakim-Fleming J, Jansson-Knodell C, et al. Bi-directional Relationship Between Celiac Disease and Liver Chemistries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2023;68(4):1369-80.
141. Siddiqui K, Uqaili AA, Memon S, Shah T, Shaikh SN, Memon AR. Association of Serum Albumin, Globulin, and Transferrin Levels in Children of Poorly Managed Celiac Disease. *BioMed Research International.* 2023;2023(1):5081303.
142. Konuksever D. Vitamin D Deficiency in Children Admitted to a Tertiary Care Hospital Abstract. 2022;32.
143. Erol M, Yiğit Ö, Küçük SH, Bostan Gayret Ö. Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents in Bağcılar, İstanbul. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015;7(2):134-9.
144. Çölbay M DM, et al. Vitamin D deficiency in children in Aegean Region in Turkey. *Cumhuriyet Med J.* 2015. Vitamin D deficiency in children in Aegean Region in Turkey. 2015;2015.
145. Van de Walle L, Vandenplas Y, Toelen J, Raaijmakers A. Vitamin D Status in Belgian Children: A Regional Study. *Nutrients.* 2024;16(5).
146. Bouillon R, Antonio L, Narinx N. Vitamin D status in children. *J Pediatr (Rio J).* 2024;100(4):335-9.
147. Andıran N, Çelik N, Akça H, Doğan G. Vitamin D deficiency in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012;4(1):25-9.
148. Corsello A, Spolidoro GCI, Milani GP, Agostoni C. Vitamin D in pediatric age: Current evidence, recommendations, and misunderstandings. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1107855.
149. Kavak US, Yüce A, Koçak N, Demir H, Saltık IN, Gürakan F, et al. Bone mineral density in children with untreated and treated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37(4):434-6.
150. Lungaro L, Manza F, Costanzini A, Barbalinardo M, Gentili D, Caputo F, et al. Osteoporosis and Celiac Disease: Updates and Hidden Pitfalls. *Nutrients.* 2023;15(5).

151. Parisi P, Principessa L, Ferretti A, D'Onofrio D, Del Giudice E, Pacchiarotti C, et al. "EEG abnormalities" may represent a confounding factor in celiac disease: A 4-year follow-up family report. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2014;2:40-2.
152. Kartal EAST-TAKGDA. Neurological findings spectrum in Celiac disease. *Turk J Pediatr.* 2016;58(3): 233-240.
153. Grasso EA, Chiarelli F. Type 1 Diabetes and Other Autoimmune Disorders in Children. *Pediatr Diabetes.* 2024;2024:5082064.
154. Gregory JW, Cameron FJ, Joshi K, Eiswirth M, Garrett C, Garvey K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes in adolescence. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(7):857-71.
155. Özalkak Ş, Yıldırım R, Tunç S, Ünal E, Taş FF, Demirbilek H, et al. Revisiting the Annual Incidence of Type 1 Diabetes Mellitus in Children from the Southeastern Anatolian Region of Turkey: A Regional Report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2022;14(2):172-8.



10. EKLER

EK 1:

HASTA TAKİP FORMU VE VERİ TOPLAMA FORMU:

Türkiye'de çocuklarda çölyak hastalığının klinik görünümü: Son 25 yılda değişen özellikler

İSİM/SOYİSİM

DOSYA NO

Yaş

- İlk semptom başlama yaşı
- Tanı anındaki yaş

Cinsiyet ☐ Kız ☐ Erkek

Anne sütü ☐ aldı ... süre (ay) ☐ almadı

Doğum Şekli: ☐ NVY ☐ CS

Gestasyon zamanı: ☐ Term ☐ Prematüre

Eşlik eden hastalıklar:

Ailede akrabalık ☐ Var ☐ Yok

Ailede çölyak hastalığı ☐ Yok ☐ Var: 1.derece akrabalarda ☐ Diğerlerinde

Aile hikayesi bilinmiyor

Çölyak hastalığı fenotipi ☐ Klasik ÇH ☐ Klasik olmayan ÇH ☐ Sessiz ÇH

Belirtiler

İştahsızlık

Halsizlik

Sinirlilik

Solukluk

Kilo kaybı

Kilo alamama

Boy kısalığı

Bulantı

Kusma

Karın ağrısı

Karın şişliği

İshal

Kabızlık

Kaşıntı

Puberte gecikmesi

Retrosternal yanma/ağıza acı su gelmesi

Saç dökülmesi

Artrit

Artralji

Oral ülserler

Alopesia areata

PİCA

Diğer

GIS belirtileri ☐ Var ☐ Yok

Fizik muayene bulguları

VA kg z skor
Boy cm z skor
VKI persentil z skor
Solukluk
Kaşeksi
Karın şişliği
Hepatomegali
Splenomegali
Ödem
Raşitizm bulgusu
Dental hipoplazi
Diğer

Laboratuvar bulguları

Hb MCV Beyaz küre sayısı Trombosit sayısı
AST ALT GGT ALP
T prot Albümin
Ca P

Dışkı mikroskopisi ☐ bakılmadı ☐ bakıldı: ☐ Dışkı ph ☐ yağ ☐ RM

PT

Serum Demir TDBK Transferin satürasyonu Ferritin
Vit B12 Folik Asit Çinko
25 OH D vit PTH
KMD z skor

Ig A Ig G Ig M
Doku transglutaminaz Ig A Ig G
Anti endomisyum antikor Ig A Ig G
Deamide gliadin peptid antikor Ig A Ig G
Antigliadin antikor Ig A Ig G
ST4 TSH Tiroglobulin anti TPO
ANA ASMA LKM-1 anti LC1

HLA Doku grubu ☐ HLA DQ2 ☐ HLA DQ8
EEG Kranial BT Kranial MR
Endoksopi bulguları
Histopatoloji (MARSH sınıflandırması)



İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARARI



Tarih: 07.09.2025

Sayın
Prof.Dr.Zarife KULOĞLU
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Sorumluluğunuzda yürütülmesi planlanan “Başvuru No: 2025000645-2(2025/645)
Çocuklarda Çölyak hastalığının klinik görünümü: Son 25 yılda değişen özellikler” başlıklı
araştırmanız incelenerek, etik açıdan uygun bulunmuştur.

Karar no: İ07-683-25