



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÇÖLYAK HASTALARINDA BESLENME DURUMU,
BAĞIRSAK GEÇİRGENLİĞİ VE YAŞAM KALİTESİNİN
ARAŞTIRILMASI**

YEŞİM ÖZTEKİN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

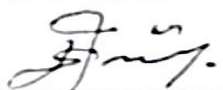
DANIŞMAN
Doç. Dr. FATMA ESRA GÜNEŞ

2020-İSTANBUL

TEZ ONAYI

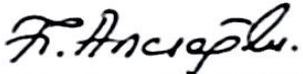
Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program türü : Yüksek Lisans
Anabilim Dalı : Beslenme ve Diyetetik
Tez Sahibi : Yeşim ÖZTEKİN
Sınav Tarihi ve Saati : 05.03.2020- 13.30
Tez Başlığı : Çölyak Hastalarında Beslenme Durumu, Bağırsak Geçirgenliği ve Yaşam Kalitesinin Araştırılması

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza
Danışman	Doç.Dr. Fatma Esra GÜNEŞ (Marmara Üniversitesi)	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Şule AKTAÇ (Marmara Üniversitesi)	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Mustafa YAMAN (İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi)	

ONAY

Bu tez, yukarıda isimleri bulunan jüri üyeleri tarafından "Marmara Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği" nin ilgili maddeleri uyarınca kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun19.03.2020.....tarih ve53.....sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim. Bu tez, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından SAG-C-YLP-121218-0630 numaralı proje ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Tez danışmanlığımı üstlenerek bilgi birikimiyle bana yol gösteren ve destek olan değerli hocam sayın; Doç. Dr. Fatma Esra GÜNEŞ'e

Mesleki bilgilerini paylaşan Gastroenterolog Doç. Dr. Yeşim ÖZEN ALAHDAB'a,

Süreç boyunca yardımlarını esirgemeyen Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endoskopi birimi hemşirelerine,

Başta Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Mine YILMAZ olmak üzere Marmara Üniversitesi Genetik ve Metabolik Hastalıklar Merkezi çalışanlarına,

Zamanını ayıran ve fikirlerini paylaşan Arş. Gör. Emre ŞENOCAK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından SAG-C-YLP-121218-0630 numaralı proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
TABLolar	viii
ŞEKİLLER	ix
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Çölyak Hastalığı Tarihçesi	6
4.2. Çölyak Hastalığı Tanımı.....	6
4.3. Çölyak Hastalığı Epidemiyolojisi.....	7
4.4. Çölyak Hastalığı Etiyolojisi	9
4.4.1. Genetik faktörler	9
4.4.2. Otoimmün mekanizma	10
4.4.3. Çevresel faktörler.....	11
4.4.3.1. Anne sütü ve glutenle tanışma yaşı.....	11
4.4.3.2. Bağırsak mikrobiyotası	12
4.4.3.3. Enfeksiyonlar ve antibiyotik kullanımı.....	13
4.5. Çölyak Hastalığı Tanısı	13
4.5.1. Serolojik kan testleri.....	14
4.5.2. Endoskopik ve histolojik tanı	15
4.6. Çölyak Hastalığının Histopatolojik Sınıflandırılması	15
4.7. Çölyak Hastalığında Semptomlar	16
4.7.1. Gastrointestinal semptomlar	16
4.7.2. Ekstraintestinal semptomlar	17
4.8. Hastalığın Klinik Sınıflandırılması.....	18
4.8.1. Klasik çölyak hastalığı.....	18

4.8.2. Nonklasik/atipik çölyak hastalığı	19
4.8.3. Asemptomatik /sessiz çölyak hastalığı	19
4.8.4. Refrakter çölyak hastalığı	19
4.8.5. Potansiyel çölyak hastalığı	20
4.8.6. Gizli/ latent çölyak hastalığı	20
4.9. İntestinal Epitel Bariyeri ve Geçirgen Bağırsak	20
4.9.1. Bağırsak geçirgenliği, zonulin ve çölyak hastalığı	22
4.10. Çölyak Hastalığı Tedavisi	23
4.11. Potansiyel Alternatif Tedavi Yöntemleri	26
4.11.1. Potansiyel farmakolojik tedaviler	26
4.11.2 Alternatif probiyotik tedavisi	26
4.12. Erişkin Çölyak Hastalarında Beslenme Durumu	27
4.12.1. Antropometrik ölçümler	27
4.12.2. Enerji ve makro besin ögesi alımları	28
4.12.3. Mikro besin ögeleri alımları	29
4.13. Çölyak Hastalarında Sağlık İlişkili Yaşam Kalitesi	31
5. GEREÇ VE YÖNTEM	34
5.1. Araştırmanın Zamanı, Yeri ve Örneklem Seçimi	34
5.2. Verilerin Toplanması	35
5.2.1. Demografik anket formu uygulanması	35
5.2.2. Antropometrik ölçümlerin toplanması	35
5.2.3. Besin tüketim kayıtlarının alınması	37
5.2.4. Kan serumu eldesi ve serum zonulin düzeyleri ölçümü	37
5.2.5. CDQ hastalığa özgü yaşam kalitesi anketinin uygulanması ve yaşam kalitesi puanlarının belirlenmesi	39
5.3. İstatistikî Analizler	39
6. BULGULAR	41
6.1. Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri	41
6.2. Katılımcıların Genel ve Çölyak Hastalığına Dair Klinik Özellikleri	42
6.3. Katılımcıların Enerji ve Besin Ögesi Alım Düzeyleri	44
6.4. Katılımcıların Yaş ve Antropometrik Özellikleri	49
6.5. Katılımcıların Serum Zonulin Düzeyleri	53

6.6. Katılımcıların Çölyak Hastalığına Özgü Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi (CDQ) Anket Sonuçları	58
7. TARTIŞMA VE SONUÇ	60
7.1.Çölyak Hastalarının Genel ve Hastalığa Dair Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi	61
7.2. Çölyak Hastalarının Enerji ve Besin Ögesi Alımlarının Değerlendirilmesi	63
7.3. Çölyak Hastalarının Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi	65
7.4. Çölyak Hastalarında Serum Zonulin Düzeyleri ve Bağırsak Geçirgenliğinin Değerlendirilmesi	66
7.5. Hastaların Beslenme Durumu ile Serum Zonulin Düzeyleri ve Bağırsak Geçirgenliği ilişkisinin Değerlendirilmesi	68
7.6. Çölyak Hastalarında CDQ Anket Puanlarının Değerlendirilmesi.....	70
7.7. Çalışmanın Kısıt Yanları ve Güçlü Yönleri	71
7.8. Sonuç	72
7.9. Öneriler.....	74
8. KAYNAKLAR.....	76
9. EKLER.....	98
9.1. Ek-1 (Etik Kurul Onayı).....	98
9.2. Ek-2 (Gönüllü Olur Formu)	99
9.3. Ek-3 (Demografik Anket Formu)	102
9.4. Ek-4 (Glutensiz Diyetle Uyum Değerlendirme Soruları).....	104
9.5. Ek-5 (Besin Tüketim Kaydı Formu).....	105
9.6. Ek-6 (Çölyak Hastalarında Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi Anketi).....	106
9.7. Ek-7 (Özgeçmiş)	112

SİMGELER VE KISALTMALAR

SİMGELER

cm	Santimetre
cfu	Koloni oluşturan birim
g	Gram
kDa	Kilodalton
kg	Kilogram
kcal	Kilokalori
m	Metre
µg	Mikrogram
mg	Miligram
ml	Mililitre
n	Sayı
ng	Nanogram
p	Pearson korelasyon katsayısı
r	Korelasyon
rpm	Dakikadaki devir sayısı
ss	Standart sapma
%	Yüzde
%TE	Yüzde toplam enerji

KISALTMALAR

ADA	Amerikan Diyetetik Birliği
AGA	Anti Gliadin Antikorları
Anti EMA	Anti Endomisyum
Anti-tTg	Anti Doku transglutaminaz
APC	Antijen Sunan Hücreler
BCA	Bikinkoninik asit

BDNF	Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör
BKİ	Beden Kütle İndeksi
BMD	Kemik Mineral Yoğunluğu
CD	Çölyak Hastalığı
DHA	Dokosaheksaenoik asit
DGPA	Deamine Olmuş Gliadin Peptit Antikorları
DRI	Diyetsel Referans Alım
ELISA	Enzim Bağlantılı İmmunosorbent Assay
EPA	Eikosapentaenoik asit
ESPGHAN	Avrupa Pediaatrik Gastroenteroloji ve Hepatoloji Birliği
FAO	Gıda ve Tarım Örgütü
GFD	Glutensiz Diyet
HLA	İnsan Lökosit Antijenleri
HRQOL	Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi
IgA	İmmünglobülin A
IgE	İmmünglobülin E
IgG	İmmünglobülin G
LCFA	Uzun Zincirli Yağ Asitleri
MCFA	Orta Zincirli Yağ Asitleri
MHC	Majör doku uygunluk kompleksi
MUFA	Tekli Doymamış Yağ Asitleri
MyD88	Miyeloid Farklılaşmış 88
NCGS	Çölyak Olmayan Gluten Duyarlılığı
NK	Doğal öldürücü hücreler
PUFA	Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
SCFA	Kısa Zincirli Yağ Asitleri
TBSA	Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması
TMB	Tetrametilbenzidin
TÜBER	Türkiye Beslenme Rehberi
UEG	Avrupa Gastroenteroloji Birliği
WGA	Dünya Gastroenteroloji Birliği
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR

Tablo 1: Serolojik testlerin hastalığa olan duyarlılık ve özgünlüğü	15
Tablo 2: Modifiye Marsh sınıflaması.....	16
Tablo 3: BKİ değerlerine göre vücut ağırlığı durumu	36
Tablo 4: Cinsiyete göre bel çevresi (cm) ve bel/kalça değerleri.....	37
Tablo 5: Katılımcıların gruplara göre sosyodemografik özellikleri.....	42
Tablo 6: Grupların serolojik otoantikör test düzeyleri verileri	44
Tablo 7: Grupların enerji ve makrobesin öğeleri alımlarının karşılaştırılması...	46
Tablo 8: Grupların bir günlük mikrobesin ögesi alımlarının karşılaştırılması....	48
Tablo 9: Katılımcıların yaş ve antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması	49
Tablo 10: Katılımcıların BKİ değerlerine göre sınıflandırılması.....	50
Tablo 11: Katılımcıların bel çevresi ve bel/kalça orana göre sınıflandırılması ..	51
Tablo 12: Grupların bazı antropometrik değerleri ile enerji ve bazı besin öğeleri ilişkisi	52
Tablo 13: Grupların serum zonulin düzeyleri, total BCA protein miktarı ve serum zonulin düzeylerinin total BCA protein miktarına oranı	53
Tablo 14: Grupların zonulin düzeyleri ve hastalığa dair özelliklerinin ilişkisi...	54
Tablo 15: Grupların serum zonulin düzeyleri ile enerji ve makrobesin ögesi alımları ilişkisi.....	56
Tablo 16: Grupların serum zonulin düzeyleri ve mikrobesin ögesi alım miktarı ilişkisi	57
Tablo 17: Grupların CDQ puanı ortalama değerleri	59
Tablo 18: Grupların CDQ puanları ve serum zonulin düzeyleri ilişkisi	60

ŞEKİLLER

Şekil 1: Türkiye’de tanı konulan çölyak hastalarının bölgelere göre dağılımı	8
Şekil 2: Çölyak hastalığında zonulin, bağırsak geçirgenliği rolü	23
Şekil 3: Çalışmanın akış şeması.....	40
Şekil 4: Gruplara göre serum zonulin düzeyleri	54



ÇÖLYAK HASTALARINDA BESLENME DURUMU, BAĞIRSAK GEÇİRGENLİĞİ VE YAŞAM KALİTESİNİN ARAŞTIRILMASI

Öğrencinin Adı: Yeşim ÖZTEKİN

Danışmanı: Doç. Dr. Fatma Esra GÜNEŞ

Anabilim Dalı: Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı

1. ÖZET

Amaç: Bu çalışmada çölyak hastalarında beslenme durumunu, zonulin düzeyleri ölçümü ile bağırsak geçirgenliğini ve yaşam kalitesini belirlemek amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji birimine başvuran 44 çölyak hastası ile tamamlanmıştır. Glutensiz diyetle uyumunu belirlemek amacıyla 3 günlük ayrıntılı besin tüketim kaydı alınmıştır. Katılımcılar çalışmanın glutensiz diyetle uyan (n=17) ve glutensiz diyetle uymayan (n=27) olmak üzere 2 grubunu oluşturmuştur. Tüm hastaların besin tüketim kayıtları beslenme analiz programında analiz edilerek günlük enerji ve besin ögesi alımları belirlenmiştir. Hastaların antropometrik ölçümleri ve biyoelektrik impedans yöntemi ile vücut analizleri yapılmıştır. Zonulin düzeyleri ölçümü için hastalardan kan örneği alınmıştır. Anti-tTg ve anti-gliadin değerleri değerlendirilmiştir. Bireylerin sağlıklı ilişkili yaşam kalitesini belirlemek için Çölyak Hastalarında Sağlıkla İlişkili Yaşam kalitesi anketi uygulanmıştır.

Bulgular: Grupların enerji ve besin ögesi alımları arasında anlamlı fark bulunmamakta ($p > 0,05$) ancak her iki grupta da günlük beslenmede karbonhidrat ve posa alımı Türkiye Beslenme Rehberi'ne göre referans değerlerin altındayken, yağ alımı referans değerlerin üstündedir. Glutensiz diyetle uymayan grupta serum zonulin düzeyi ve zonulin/total BCA protein oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,001$ $z = -3,47$; $p=0,002$ $z = -3,10$). Glutensiz diyetle uyan grupta anti-tTg antikoru ile zonulin arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($r = 0,515$; $p=0,034$). Gruplar arasında yaşam kalitesi toplam skoru ve alt değerlendirme boyut skorları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Sonuç: Glutensiz diyetle uyum ile zonulin düzeyleri ve bağırsak geçirgenliğinde azalma olduğu belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, gluten, zonulin, beslenme durumu, yaşam kalitesi

THE INVESTIGATION OF NUTRITIONAL STATUS, INTESTINAL PERMEABILITY AND QUALITY OF LIFE IN PEOPLE WITH CELIAC DISEASE

Student Name: Yeşim ÖZTEKİN

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Fatma Esra GÜNEŞ

Department: Department of Nutrition and Dietetics

2. ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to determine nutritional status, intestinal permeability and quality of life in people with celiac disease.

Method: Study was completed with 44 celiac patients admitted to Gastroenterology Unit of Marmara University Training and Research Hospital. In order to determine compliance to gluten-free diet, 3-days food consumption records, anti-tTg and anti-gliadin values were assessed. Individuals with celiac constitute two groups of study as compliant to gluten-free diet (n = 17) and in compliant to gluten-free diet (n = 27). Food records were analyzed in nutrition analysis program. Anthropometric measurements were obtained and body composition analyzed. Blood samples were collected to measure zonulin levels. Health-related quality of life questionnaire was applied.

Results: There is no significant difference between energy and nutrient intakes of groups. According to Dietary Guidelines for Turkey, daily carbohydrate and dietary fiber intakes of participants are lower than reference values in both groups, while daily fat intakes of both groups were higher than reference values. Zonulin and zonulin/BCA ratio were found higher in in compliant to gluten-free diet group ($p=0,001$ $z= -3,47$; $p=0,002$ $z= -3,10$). Anti-tTg antibody and zonulin levels were correlated with compliant to gluten-free diet group ($r= 0,515$; $p=0,034$). There was no significant difference between quality of life scores of both groups ($p>0,05$).

Conclusion: It was determined that zonulin levels and intestinal permeability decreased with compliance to gluten-free diet.

Key words: Celiac disease, gluten, zonulin, nutritional status, quality of life

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı (CD) bazı tahıllarda bulunan gluten proteininin malabsorbsiyonuna bağlı ince bağırsağın otoimmün enflamatuvar hastalığı olarak tanımlanır. Glutene duyarlı enteropati veya çölyak sprue olarak da adlandırılır (Fasano ve Catassi., 2012). Hastalık semptomları; karın ağrısı, kusma, diyare, abdominal distansiyon gibi gastrointestinal semptomlar ağırlıklıdır. Ancak gastroinestinal sistem dışı semptomlarla veya asemptomatik olarak da seyredebilir. Hastalık patogenezinde genetik ve çevresel etmenler rol oynamaktadır. Semptomlar genetik yatkınlıklı bireylerde yaşamın ilk günlerinde gluten içeren ek gıdaların diyetle girmesiyle başlar. Ancak patogeneizde yer alan çevresel etmenlere maruziyetle yetişkin bireylerde de geç başlangıçlı ortaya çıkmaktadır (Gujral ve ark.,2012). 2016 yılında yayınlanan Dünya Gastroenteroloji Birliği (WGO) CD rehberinde tüm dünyada hastalık prevalansının %0,005-%5,6 aralığında değiştiği belirtilmiştir (<https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/celiac-disease-english-2016.pdf> Erişim tarihi: 01.12.2019).

Gluten proteini buğday, arpa, çavdar, yulafta bulunur ve CD patogenezinde yer alan bir faktör olarak bilinir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda CD tanısı alan bireylerde bağırsak epitel hücreleri ve hücrelerarası bağlantı noktalarının hasarına bağlı olarak epitel bariyer bütünlüğünün de bozulduğu belirtilmiştir. Epitel hücreleri üzerindeki mukoz tabakanın azalması, epitel hücrelerinin ve hücrelerarası bağlantı noktalarının hasar görmesi durumu geçirgen bağırsak olarak adlandırılmıştır (Quigley, 2016). Artan bağırsak geçirgenliği sonucunda dolaşıma besin ve besindışı antijenlerin yanı sıra serbest kalan hücrelerarası sıkı bağlantı (TJ) proteinlerinin de geçişi gözlenir. Zonulin, hücrelerarası sıkı bağlantı proteinlerinden biridir. Yapılan çalışmalarda dolaşımda artan zonulin konsantrasyonunun geçirgen bağırsak yapısının bir göstergesi olduğu düşünülür (Fasano, 2001). Geçirgen bağırsak yapısı sonucu immün sistemin aşırı uyarılması patogeneizde yer alan otoimmün cevabın gelişmesine katkıda bulunur (Mishra ve ark., 2016). Ancak yapılan çalışmalarda hastalığın tedavisi ile zonulin düzeylerinin azalabileceği ve geçirgen bağırsak yapısının düzelebileceği belirtilmiştir (Duerksen ve ark., 2010).

Çölyak hastalığının günümüzdeki tek tedavisi gluten eliminasyon diyetidir. Hastalar için günlük 20 mg kadar gluten alınması bile semptomları tetikleyici özelliكتedir. Buna bağılı olarak hastalık oldukça katı bir glutensiz diyet gerektirirken gluten içeren tahıllardan başta buğday ve buğdaydan elde edilen unlu mamüller tüm dünyanın temel karbonhidrat kaynağını oluşturmaktadır. Buğdayın kolay işlenebilir özelliğinin yanı sıra buğday glutenin fiziksel ve duyuşal özellikleri gıda endüstrisinde glutenin önemini artırmış, gluten kaynaklarının hammadde ve yardımcı madde olarak gıda endüstrisinde kullanımı yaygınlaşmıştır. Bu durum çölyaklılar için yalnızca doğası gereğı gluten içeren karbonhidrat kaynaklarının değil, gluten bulaşımının olduğı besinlerin dahi diyetten çıkarılması demektir. Dolayısıyla hastalar gluten içeren besinlerin bulundurduğu diğerk makro ve mikro besin öğelerinden yoksun kalır. Sadece glutensiz olma koşulunun dikkate alındığı ancak malabsorpsiyon durumu ve potansiyel besin öğesi eksikliklerinin göz önünde bulunudurulmadığı bir diyet örüntüsünün özellikle B grubu vitaminler, kalsiyum, demir ve diyet posası bakımından fakir olma ihtimali yüksektir. Çölyak hastalarında beslenme durumunu ele alan bir derlemede hastaların demir, çinko, kalsiyum, D vitamini ve folat düzeylerinin özellikle yeni tanı vakalarda eksikliği vurgulanmıştır (Theethira ve ark., 2014). Bireylerin hastalık tanısından önce hastalığa bağılı olarak beslenme durumu bozulurken, tanı aşamasından sonra glutensiz diyetle uyma ve uyguladıkları glutensiz diyetin içeriğı de hastaların beslenme durumunu etkiler. Aynı zamanda glutensiz diyetle uymayan hastalarda bağırsak geçirgenliğinin de devam edebileceğı belirtilir (Fasano, 2012).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sağığı sadece herhangi bir hastalık ve güçsüzlük halinin olmaması değil, bireyin beden, ruhen ve sosyal bakımdan tam bir iyi oluş halinde olması olarak tanımlar. Sağlık ilişkili yaşam kalitesi kavramının genel iyi oluş halini etkileyen tüm sağlık faktörlerini ele aldığı düşüldüğünde katı bir glutensiz diyet hastaların yaşam kalitesine de etki eder. Hastalığa dair çalışmalar yapılırken hastalığın psikososyal yönü ikinci planda kalmıştır. Hastalığın getirdiğı fizyolojik ve psikolojik sağlık yükünün yanında hastalar günlük hayatta hastalık ilişkili ekonomik ve sosyal sorunlar da yaşamaktadır. Örneğın; çölyak hastalarının tüketimine uygun “Glutensiz” etiketli gıda ve gıda dışı ürün başta Türkiye’de olmak üzere Dünya’da oldukça azdır. Gıda ve gıda dışı üretim yapan firmaların üretim akışlarının glutenden arındırılmış ayrı

alanlarda yapılması gerekmektedir. Bu da glutensiz ürünlerin üretim maliyetini arttırmakta ve ülkemizde üretim kısıtlılığından pekçok ürün ithal edilmektedir. Glutensiz üretim alanları sağlanmadığı sürece çapraz bulaş riski doğmakta ve çölyaklı bireylerin ev dışı yemek tüketimi kısıtlanmaktadır. Çağımızda yemeğin bir sosyalleşme aracı da olduğu düşünüldüğünde hastaların ev dışında yemek yeme imkanları kısıtlandığı için hastalar sosyal izolasyon yaşamaktadırlar. Hastalığı tüm bu yönleriyle ele alan çalışmalarda sağlık ilişkili faktörlerin hastaların yaşam kalitesini düşürdüğü belirtilmiştir (Zarkadas ve ark., 2012). Türkiye’de çölyak hastalarında çalışmalar genellikle pediatrik popülasyona yönelik yapılmaktadır. Bu çalışma hem yetişkin popülasyona yönelik olması hem de beslenme durumunu, bağırsak geçirgenliği ve yaşam kalitesi parametrelerinin üçünü araştıran ilk çalışmadır.

Sonuç olarak, çölyak hastalarında beslenme durumunun saptanması, bağırsak geçirgenliği varlığının belirlenmesi, yaşam kalitesinin araştırılması ve bu faktörler arasında olası ilişkinin sorgulanması bu tezin konusunu oluşturmaktadır. Bu konu kapsamında çölyak hastalarında kan serumundaki zonulin düzeylerini belirleyerek geçirgen bağırsak yapısının varlığını araştırmak, antropometrik ölçümler ve besin tüketim kayıtlarıyla hastaların beslenme durumunu saptamak ve yetişkin çölyaklılarda validasyonu yapılmış yaşam kalitesi anketi ile hastaların yaşam kalitesini belirlemek amaçlanmaktadır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Çölyak Hastalığı Tarihçesi

Çölyak hastalığı tanımı tarihte ilk kez M.Ö. 2. yüzyılda Kapadokyalı Aretheus tarafından yapılmış, ancak 1888 yılında İngiliz hekim Dr. Gee günümüzde bilinen haline en yakın şekilde tanımlamıştır. Aretheus hastalığın yetişkinlerde olduğunu belirtirken, Dr. Gee'ye göre hastalık çocuklarda da görülebilir. 1950 yılında ise William Dicke çocuklarda bağırsak semptomları ile arpa, buğday, çavdar, yulaf arasında ilişki olduğunu ortaya koymuş ve bu tahıllarda gluten molekülünü tanımlamıştır (Losowsky, 2008). İlk kez 1969'da Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) tarafından hastalığın tanı kriterleri belirlenmiştir. ESPGHAN tarafından belirlenmiş kriterler 1990 yılında tekrar gözden geçirilerek revize edilmiştir (Murray ve ark., 2018). Marsh, hastalığın histopatolojisi ve patofizyolojisi arasında yorum yaparak 1992 yılında hastalığın ilk kez kendi içinde sınıflamasını yapmıştır. 1999 yılında ise hastalığın histopatolojik sınıflaması Oberhuber tarafından tekrar yapılmış olup günümüzde klinikte kullanılan halini almıştır (Ludvigsson ve ark., 2013).

4.2. Çölyak Hastalığı Tanımı

Çölyak hastalığı, genetik yatkınlığı olan bireylerde buğday, arpa, çavdar ve yulafta bulunan gluten proteininin malabsorpsiyonu sonucu proksimal ince bağırsak mukozal enflamasyonun eşlik ettiği otoimmün enteropati olarak tanımlanır (Ludvigsson ve ark., 2013; Akbulut, 2017). Gluten bu tahıllarda bulunan prolamin ile glutelin proteinlerinin bir araya gelerek oluşturduğu daha kompleks bir protein matriksidir (Elli ve ark., 2015). Glutenin nasıl oluştuğu henüz tam olarak açıklanamamıştır. Hamurun nişasta granülleri ve diğer suda çözünen molekülleri ayrıldığında geriye yapışkan, viskoelastik protein materyali olarak gluten kalır ve gıda endüstrisinde karbonhidratlı gıdalarda istenen duysal ve fiziksel özelliklerini verir (Wieser, 2007). Ancak bazı gluten peptidlerinin sindirimi zordur ve sindirilemeyen bu peptidler genetik yatkınlıklı

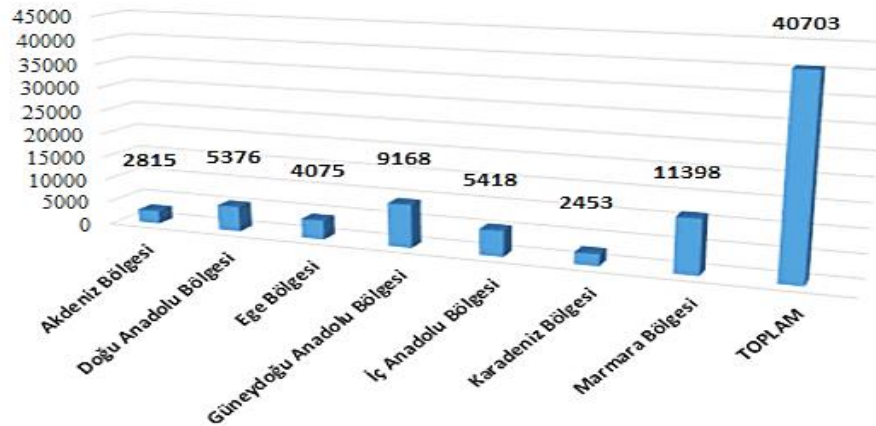
bireylerde bağışıklık sistemi tarafından yabancı bir protein olarak algılanabilir (Kucek ve ark., 2015). Özellikle bu bireylerde gluten malabsorpsiyonuna bağlı olarak immün cevabın başlaması sonucu gluten molekülü alerjik, otoimmün, nörogelişimsel ve idiyopatik intolerans hastalıklarıyla ilişkilendirilmektedir (Lau ve ark., 2013; Elli ve ark., 2015; Lerner ve Matthias, 2015). Çölyak hastalığı gluten ile ilişkilendirilen otoimmün hastalıklardan en yaygın ve en bilinenidir (Fasano, 2012a).

4.3. Çölyak Hastalığı Epidemiyolojisi

Çölyak hastalığının genetik ve pediyatrik bir hastalık olduğunun düşünülmesi epidemiyolojik çalışmaları pediyatrik popülasyona yönlendirmiştir. Pediyatrik popülasyonda yapılan çalışmalarda CD prevalansının %0,1-1 arasında değiştiği gösterilmiştir (ESPGHAN,2019). Hastalığın etiyolojisinin daha iyi anlaşılması ile prevalans çalışmaları da artmıştır. Prevalans çalışmalarında önemli bir nokta hastalığın asemptomatik seyretmesi ya da semptomlarının diğer gastrointestinal hastalık semptomlarıyla ortak olmasıdır. Bu durum bireylerde tanı aşamasının gecikmesine ya da yanlış negatif vakalara neden olabilmektedir. Özellikle yetişkin popülasyonda hastalığı olan ancak tanı alamayan bireylerin oranının yüksek olduğu düşünülür. Bu nedenle CD epidemiyolojisi buzdağı formülasyonu ile ifade edilir. ABD’de yapılan çokmerkezli bir çalışmada henüz CD tanısı almayan sağlıklı bireyler arasında CD prevalansını 1:133 (%0,75) olarak bulunmuştur (Fasano ve ark., 2003). Ülkelere göre tanı alanların tanı almayan vakalara oranına bakarsak; Finlandiya’da 1/2 iken ABD, Arjantin ve Almanya’da 1/10 olarak belirtilmiştir (Maki ve ark., 2003; Green, 2005). Risk altındaki grupların belirlenmesi hastalık prevalansını belirlemeyi kolaylaştırabilir. Akrabalarında CD hastalığı olan bireyler, CD semptomları gösteren çocuk ve yetişkinler ile CD ile komorbid seyreden hastalığı olan bireyler yüksek risk grubu kabul edilir. Özellikle yüksek risk grupları için aktif tarama programlarının geliştirilmesi teşhis alamayan vakalar için çözüm niteliğindedir. Yüksek risk gruplarında yapılan mevcut tarama çalışmalarında CD prevalansı %4,5 gibi orana ulaşabilirken, risk gruplarına dahil olmayan popülasyonlardaki çalışmalarda hastalık prevalansı %0,75 olarak belirtilmiştir (Fasano ve ark., 2003).

Son yıllarda hem tıp çevresinde hem de toplumda çölyak farkındalığı artmış, modern tanı yöntemleri yaygınlaşmış ve hızlanmıştır. Böylece toplumsal prevelansları belirlemek önceki yıllara göre kolaylaşmıştır. Hastalık prevelansı ülkelere hatta bölgelere göre değişmektedir. Batı ülkelerinde hastalık prevelansının %1 olduğu belirtilir. En yüksek CD prevelansı %5,6 ile Batı Sahra populasyonlarında bulunmuştur. En düşük prevelans ise %0,005 ile Japonya'dadır (Lionetti ve Catassi, 2011). Prevelansta serolojik testlerin pozitifliği ile belirlenen seroprevelans ve biyopsi ile CD'nin onaylandığı prevelans çalışmaları göze çarpmaktadır. 2018 yılında yayınlanan sistematik derleme ve metaanaliz sonucunda seroprevelans %1,4; prevelans ise %0,7 olarak bulunmuştur (Singh ve ark., 2018). Hastalık insidansının özellikle Kuzey Amerika ve Avrupa'da arttığı gözlenmiştir (Bai ve ark., 2016).

Türkiye'de ülke genelinde CD prevelansı %0,3-1 arasında olup Güneydoğu Anadolu bölgesi, Marmara bölgesinden sonra en yüksek prevelansa sahiptir. Ayrıca ülke genelinde hastaların sadece %10'unun tanı alabildiği düşünülmektedir (Akbulut ve Serin., 2017). Böylece ülkemizde tanı alamayan vakalar dahil toplamda 250.000 ile 750.000 arasında çölyak hastası olduğu tahmin edilmektedir. Tüm bu bahsedilen çalışmalarda belirtilen ortak nokta ise hastalık prevelansının kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğudur.



Şekil 1: Türkiye’de tanı konulan çölyak hastalarının bölgelere göre dağılımı

(<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/metabolizma-ve-colyak/%C3%A7%C3%B6lyak-ve-g%C3%B6r%C3%BClme-s%C4%B1kl%C4%B1%C4%9F%C4%B1.html>)

Erişim tarihi: 12.11.2019)

4.4. Çölyak Hastalığı Etiyolojisi

Çölyak hastalığı etiyolojisi multifaktöriyel olup etiyopatogenezi genetik, otoimmün mekanizmaların yanısıra çevresel faktörlere dayandırılır.

4.4.1. Genetik faktörler

Majör doku uygunluk kompleksi (MHC) genleri hücre yüzey moleküllerinin kodlanmasından sorumlu genlerdir. Bu genler T lenfositlerinin antijenlere karşı immün yanıt gerçekleştirmesi için antijen sunan hücreler (APC) tarafından alınması ve hücre yüzeylerinde bulunan bazı moleküllere bağlanması gerekir. Bu görevi MHC yüzey molekülleri üstlenir. Kısaca MHC molekülleri APC'ler ile T hücreleri arasında rol oynar. İlk olarak insan lökositleri yüzeyinde keşfedildikleri için İnsan Lökosit Antijenleri (HLA) olarak da bilinirler. MHC II gen bölgesinin kodladığı bazı HLA alt grup genlerinin CD etiyolojisinde rol oynadığı belirlenmiştir. Bunlar HLA-DR, DP ve DQ genleridir (Martinez-Ojinaga ve ark., 2018). CD'nin genetik patogenezinin %35'inde özellikle HLA-DQ2 ve DQ8 gen gruplarının varlığı sorumlu tutulmaktadır (Schumann ve ark., 2017). Hastaların %90'ından fazlası HLA-DQ2 genini taşıırken, HLA-DQ8 hastaların %5-10'unda tespit edilmiştir (Sollid ve ark., 2002; Liu E., 2006). Ayrıca HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 genleri APC'ler üzerindeki heterodimerlere kodlanmıştır ve gluten peptidlerini T lenfositlerine antijen olarak sunarak immün mekanizmanın başlatılmasında da rol oynar (Qiao ve ark., 2009). Bu genlerin bulunduğu bireylerde özellikle buğday glutenini oluşturan gliadinin bazı toksik nitelikteki peptidlerini daha sıkı bağlayan yüzey reseptörlerinin olduğu belirtilir (Fernández-Cavada-Pollo ve ark., 2013). Ülkemizde yapılan bir çalışmada çocukluk çağındaki 75 çölyak hastasında HLA-DQ2 sıklığı %15 bulunmuştur (Demirçeken ve ark., 2008). Ancak CD multifaktöriyel bir hastalıktır ve hastalığın ortaya çıkmasında bu genlerin bulunması yeterli değildir. Bu genlere sahip bireylerin sadece %1-3'ünün hastalık geliştirdiği belirtilir ve tek yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalar da bu durumu desteklemektedir (Kuja-Halkola ve ark., 2016).

4.4.2. Otoimmün mekanizma

Doku transglutaminaz enzimi insanda doğal olarak bulunur ve gluten peptidlerinden bazılarını deaminasyona uğratar. Deaminasyona uğramış bu peptidlerin HLA-DQ2, HLA-DQ8 genlerince tanınip immün cevabı başlattığı düşünülür. Buğday glutenini oluşturan gliadin proteininde en az 50 peptit bölgesinin deaminasyonu çölyak hastaları için sitotoksik, immünmodulator etki gösterdiği belirtilmiştir. Gliadinin 31-43. peptid bölgesi çölyaklılarda sitotoksik özellikteyken, 57-89. peptid zinciri arası immünmodulator özelliktedir (Schumann ve ark.,2017). Ayrıca gliadinin 111-130. ve 151-170. arasındaki peptidlerin bağırsak epitel tabakasının bütünlüğünü bozduğu ve intestinal immün elemanları uyardığı tespit edilmiştir (Heyman ve ark., 2012). Gliadinin belirtilen bu peptid zincirleri CD+4 T hücrelerince tanınir ve aktive olmuş CD+4 T lenfositleri IFN- γ gibi proenflamatuar sitokin salınımında rol oynayarak ince bağırsakta doku hasarına neden olur (Yönel& Özdil.,2014). Bunlara ek olarak gliadinin 261-277. bölgesindeki peptid zincirinin doğrudan IL-8 salınımına neden olarak enflamatuar cevabı başlatmada etkili olduğu düşünülür (Molberg ve ark., 2001). Oluşan bu sitokinlere karşı vücuttan anti-tTg antikoru üretilir. Anti-tTg antikoru bugün CD tanısının koyulmasında bakılan serolojik testlerdendir.

Diğer bir immün mekanizma ise Doğal öldürücü(NK) hücreler ve Myeloid farklılaşmış 88 (MyD88) yolağına dayanır. İntestinal mukozada bulunan CXCR3 reseptörleri, lenfositlerin aktivasyonunu uyaran kemokinlerin reseptörüdür. 2008 yılında yayınlanan bir çalışmada, çölyak hastalarının bağırsaklarında bulunan CXCR3 reseptörleri gliadinin hedef reseptörleri olarak gösterilmiştir. Gliadin bu reseptöre bağlandıktan sonra antijenlerin tanınmasında rol oynayan MyD88 proteini açığa çıkar ve MyD88 yolağı ile intestinal alt bağ dokusu tabakası olan lamina propriada lenfositler artar ve sitokin interlökin-8 (IL-8) salınımını başlatır (Lammers ve ark.,2008). Bazı gliadin peptidleri ise CD+8 T lenfositlerince tanınir ve IL-15 salınımına neden olur. İntraepitel CD+8 T lenfositlerinin artışı CD'nin karakteristik özelliğidir (Troncone ve Jabri, 2011). Artan enflamatuar faktörler sonucu T hücrelerinin yüzeyinde NK reseptörleri ekspresyonunu artar ve T hücrelerinin NK

hücreleri gibi davranmasına neden olarak bağırsak dokusunun hasarına yol açar (Soya ve Ün, 2014).

4.4.3. Çevresel faktörler

4.4.3.1. Anne sütü ve glutenle tanışma yaşı

Anne sütü bileşimindeki sekretuar IgA gibi antikorlar, laktoferrin ve spesifik proteinler ile immüniteyi desteklediği, gastrointestinal mukoza ve epitel tabakasının gelişmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir (Ivarsson ve ark., 2002). Yaşamın ilk döneminde alınan anne sütünün ilerleyen yaşlarda doku, organ ve sistemlerin sağlıklı işleyişinde rol oynadığı özellikle son yıllarda geniş çevrelerce kabul görmektedir. Anne sütü bileşimindeki bağışıklığı destekleyici elemanların CD de koruyucu etkisi olup olmadığı araştırılmaktadır. Hiç anne sütü almayan çocuklarla anne sütü alan çocukların karşılaştırıldığı çalışmada anne sütü alanların daha az risk altında olduğu belirtilmiştir (Peters ve ark., 2001). Başka bir çalışmada ise anne sütü alan ve almayan gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Roberts ve ark., 2009). Gluten içeren ek besinlere başlandığı esnada anne sütü alan çocuklarda, sadece ek besin alan çocuklara göre CD riski daha düşük bulunmuştur (Akobeng ve ark., 2006). Yapılan bir sistematik derleme ve meta analiz sonucunda bebeklik döneminde 4. aydan daha önce ya da 7. aydan daha sonra glutenle tanışmanın CD riskini arttırdığı belirtilmiştir. Önerilen ise 4-7. ay aralığında anne sütü verilirken glutenin diyetle eklenmesidir (Akobeng ve ark., 2006). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise anne sütü alma süresi ve CD arasında ilişki bulunmamıştır (Şanlıer ve Bolluk., 2014). Gluten alımıyla ilgili başka bir yaklaşım ise glutenin alım miktarıdır. Bebek 4-7. ay aralığında glutenle tanışsa bile beslenmeye azar azar eklemenin daha güvenilir olduğu belirtilmektedir. İsveç'te 2 yaşın altındaki çocuklarda CD insidansı yıllık % 0,2-0,24 iken, beslenmedeki gluten miktarı azaltıldığında bu oranın %0,05-0,06'ya gerilediği bulunmuştur (Ivarsson ve ark., 2013). 2019 yılında yayınlanan güncel bir çalışmada ise genetik eğilimi olan 2 yaşın üzerindeki çocuklarda iki yılda bir 3 günlük besin tüketim kayıtları ile gluten alım miktarı belirlenmiş ve 5 yaşından önce gluten alım miktarı ile CD serolojik değerleri arasında ilişki bulunmuştur (Aronsson ve ark., 2019).

4.4.3.2. Bağırsak mikrobiyotası

İnsan vücudunda triyonlarca mikroorganizma bulundurmaktadır. Bunların en yoğun olarak yerleştiği bölge bağırsaklardır. Bağırsak mikrobiyotası ya da bağırsak florası, gastrointestinal bölgede yaşayan bu mikroorganizmaların tamamı için kullanılan terimdir. Mikrobiyota kompozisyonu bireyin taşıdığı genotipten, doğum şekline, anne sütü alımından, geçirilen hastalıklara, antibiyotik kullanımından ve günlük diyet örüntüsüne kadar pek çok faktörden etkilenir (De Re ve ark., 2017). Sağlıklı mikrobiyotada kommensal, simbiyotik ve patojen mikroorganizmalar sayıca denge durumundadır. Mikrobiyotada yararlı bakteri sayısının ve türünün azalması patojenlerin baskın hale gelmesi disbiyozis olarak adlandırılan denge durumunun bozulmasına neden olur (Ceyhan ve Alıç, 2012). Yaşamın ilk aylarında anne sütü ile beslenen bebekler Bifidobakterilerden zengin bir mikrobiyotaya sahip olurken, formula ile beslenen bebeklerde E.coli, C.difficile ve Lactobasilluslar ağırlıklı olarak bulunmaktadır ve bu mikrobiyota farklılıkları genetik yatkınlık durumunda bebekte ya da ilerleyen yaşta bireyde CD riskini arttırdığı belirtilmiştir (Pozo-Rubio ve ark.,2012). HLA-DQ2 genotipini taşıyan çölyaklılarda ilk mikrobiyal bileşimden bu genotip etkilidir. Risk grubu bireylerde yapılan çalışmalarda Bifidobakteri türleri az sayıda iken Clostridia, Enterobacteria, Corynebacteria türleri daha yüksek sayıda bulunmuştur (Olivares ve ark., 2015). Bugüne kadar yapılan klinik çalışmalarda çölyak hastaları ve sağlıklı bireylerin fekal mikrobiyota analizi karşılaştırılmış ve çölyak hastaları glutensiz diyetle uysalar bile sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede daha düşük sayıda Bifidobacterium suşlarına sahip olduğu bulunmuştur (Cenit ve ark., 2015). Ayrıca randomize, placebo kontrollü bir çalışmada 20 çölyak hastasına 2×10^9 cfu Bifidobacterium breve BR03(DSM 16604) ve Bifidobacterium breve BR632(DSM 24706) karışımı 3 ay süresince verilmiştir. Çalışma sonucunda probiyotik alan çölyak hastalarının fekal mikrobiyota analizlerinin sağlıklı bireylerinkine benzer mikroorganizma bileşiminde olduğu görülmüştür (Golfetto ve ark., 2014). Çölyak hastalarında diyetle uyulmayan aktif dönemlerde mikrobiyotalarında Bifidobakteri sayısının azaldığı, gram negatif bakteri sayısının arttığı görülmüştür (Collado ve ark., 2008). Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda intestinal mikrobiyota

bileşimindeki değişiklikler patogeneizde rol oynayan bir faktör olmanın yanında CD tedavisi kapsamında uygulanan GFD'nin de bir sonucu olduğu düşünülmektedir (Nylund ve ark., 2016). Bu çalışmalar çölyak hastalarının bağırsak mikrobiyotasında probiyotik nitelikteki yararlı suşların az sayıda olduğunu, disbiyozis durumuna eğilimi arttırarak hastalık patogeneizinde rol oynayabileceğini göstermektedir.

4.4.3.3. Enfeksiyonlar ve antibiyotik kullanımı

Bazı viral ve bakteriyel enfeksiyonların CD'nin otoimmün mekanizmasını tetiklediği bildirilmiştir. Erken yaştaki enfeksiyonlar ve antibiyotik kullanımı disbiyozis sebebi olup lenfosit aktivasyonu ile doğrudan ilişkilidir. Bu da hastalığın patogeneizinde rol oynayan diğer mekanizmaları dolaylı olarak aktif hale getirmektedir. Örneğin çocukluk çağındaki rotavirüs enfeksiyonları CD'nin ortaya çıkma riskini artırabilmektedir (Stene ve ark.,2006). Özellikle gliadin ile adenovirus tip 7 ve 12 alt türü, rubella, insan herpesvirüs 1 arasında da aminoasit dizilim benzerlikleri olduğu bulunmuştur (Farrell ve Kelly.,2002; Lerner ve ark.,2017). Epstein Barr virüsü(EBV) 2016 yılında yayınlanan güncel bir çalışma da refrakter çölyak hastalarının EBV pozitifliği bulunmuştur (Perfetti ve ark.,2016).

Viral enfeksiyonların yanısıra geçirilen bakteriyel enfeksiyonlar da tek başına CD gelişimi için potansiyel bir risk faktörüdür. Bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotikler bağırsakta yararlı mikroorganizmaların kaybına neden olarak disbiyoz durumu ve bağırsak epitel bariyer bütünlüğünün bozulmasında rol oynamaktadır (Cukrowska ve ark., 2014). İnsan mikrobiyom projesinden sonra ileri sürülen “Hijyen Hipotezine” göre antibiyotik kullanımının alerjik ve otoimmün hastalıkların riskini arttığı belirlenmiştir (Okada ve ark.,2010).

4.5. Çölyak Hastalığı Tanısı

Tanı hastalığa özgü serolojik otoantikor kan testi pozitifliği ve ince bağırsak biyopsisi ile konulabilmektedir. Tanıda ince bağırsak biyopsisi altın standart kabul edilmektedir (Gujral ve ark., 2012; Bai ve ark.,2016).

4.5.1. Serolojik kan testleri

Serolojik antikor testleri, otoantijenleri hedef alan ve gliadini hedef alan antikorlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Bu antikorlar Immünglobin A (IgA) ve immünglobin G (IgG) formundadır ve seçici IgA eksikliği görülen vakalar hariç IgA yapısındaki antikorların hastalığa olan özgünlüğü daha yüksektir (Holmes ve Ciacchi.,2018). Anti Endomisyum IgA (EMA), anti doku transglutaminaz IgA (Anti tTg), anti deamine gliadin peptidleri (anti-DGP) IgA ve anti-DGP IgG antikorları da hastalık tanısında kullanılır. Testlerin hastalığa olan duyarlılığı ve özgünlüğü Tablo 1’de verilmiştir. En duyarlı ve spesifik testler anti-tTg IgA ve anti endomisyum IgA (EMA)’dır (Rashid ve Lee.,2016). Selektif IgA eksikliği olan vakalarda IgG-EMA, IgG tTg ve Anti-DPG IgG antikorları tanıda kullanılır. CD tanısında spesifik ve en duyarlı test kanda anti tTg-IgA değeridir. Klinik pratikte de yaygın olarak kullanılır ve sandviç enzim bağlantılı immunosorbent analiz (ELISA) yöntemi ile çalışılır. Seçici IgA eksikliği olan vakalarda yanlış negatif sonuçlar verebilir. Duyarlılık ve özgünlük değerleri yaklaşık olarak her ikisinde de %98’dir (Singh ve ark., 2019). IgA EMA antikorları ince bağırsak endomisyum tabakasına bağlanmış haldedir. İmmunofloresan boyama ile görülebilir. Anti-tTg pozitif vakalarda CD tanısını onaylamak için iyi bir yoldur. IgA EMA için duyarlılık ve özgünlük yaklaşık değerleri sırasıyla %95 ve %99’dur. Antigliadin IgA ve antigliadin IgG değerleri’nin hastalığa duyarlılık ve özgünlüğü düşük olduğundan şuan tanı aşamasında kullanımı önerilmez. Deamine olmuş gliadin peptidlerinden IgG-anti DGP’nin hastalığa özgünlüğü IgA-anti DPG’ye göre daha yüksek ancak duyarlılığı daha düşüktür (Singh ve ark.,2019). Serolojik testlerin dışında kan örneğinde çalışılan genetik testler hastalık tanısını koymada yetersizdir ancak genetik alt yapıdan sorumlu tutulan HLADQ2 ve HLADQ8 genleri varlığının sorgulanması potansiyel hastaları belirleyici niteliktedir (Brown ve ark.,2019).

Tablo 1: Serolojik testlerin hastalığa olan duyarlılık ve özgünlüğü (Rashid ve Lee, 2016'dan değiştirilerek kullanılmıştır)

Test	Antikor türü	Duyarlılık % (aralık)	Özgünlük % (aralık)
Anti Gliadin	IgA	85 (57-100)	90 (47-94)
	IgG	80 (42-100)	80 (50-94)
Anti Endomisyum	IgA	95 (86-100)	99 (97-100)
	IgG	80 (70-90)	97 (95-100)
Anti Doku transglutaminaz	IgA	98 (78-100)	98 (90-100)
	IgG	70 (45-95)	95 (94-100)
Deamine gliadin peptidleri	IgA	88 (74-100)	90 (80-95)
	IgG	80 (70-95)	98 (95-100)

4.5.2. Endoskopik ve histolojik tanı

Tanı koymada ince bağırsağın endoskopik görüntülenmesi ve biyopsi altın standarttır. Biyopsi örnekleri en az 1 örnek duodenal bulbustan olmak üzere duodenum 2. ve 3. kıttadan alınmalıdır. Endoskopik tanıda; duodenum 2.segmentten alınan 2 biyopsi %90, 3 biyopsi %95, 4 biyopsi ise %100 tanı koydurur. Amerikan Gastroenteroloji Birliği (AGA) tanı için ideal biyopsi sayısının en az 4 olmak üzere 6 biyopsi örneği alınmasını önerir (Al-Toma ve ark.,2019). CD'nin endoskopik görüntülenmesi ve biyopsi sonucunda görülen anormal histolojik özellikler villüs atrofisi ve düzleşme, azalmış enterosit boyu, kript hiperplazisi, intraepitel lenfosit sayısında artış, lamina propriada hiperemi ve ödem ile intersellüler infiltrasyondur. Bu değişikliklerin şiddetine göre hastalığın histopatolojik sınıflaması yapılmıştır (Gibiino ve ark.,2019).

4.6. Çölyak Hastalığının Histopatolojik Sınıflandırılması

Hastalığın bireylerde yarattığı intestinal histolojik hasar farklılıkları ve patolojisine göre sınıflamasına dair çalışmalar Marsh tarafından yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda hastalık evreleri 0-5 aralığında derecelendirilmiştir. Evre 0'da pre-infiltrative mukoza ve intraepitel lenfositlerde artış yoktur ya da hafif bir artış gözlenir.

Evre 1’de villüsler ve kriptler normal görünümündedir, intraepitel lenfosit artışı gözlenir. Evre 2’de villüsler normalken, kript hiperplazisi ve intraepitel lenfosit sayısındaki artış belirgindir. Hastalık Evre 3 düzeyinde ise enflamasyon, kript hiperplazisi ve villüs atrofişi görülür. Evre 4 total villöz atrofiyi, evre 5 ise atrofik lezyonları ve ince bağırsakta geri dönülmez değişiklikleri işaret eder. Marsh sınıflaması genel olarak kabul görürken hastalarda bu intestinal patolojik değişikliklerin büyüklüğü de farklı olabileceğinden Marsh’tan sonra Oberhuber Evre 3’ü kendi içinde 3a,3b,3c olarak ayırmıştır. Günümüzde Marsh ve Oberhuber’in birlikte düzenlediği Modifiye Marsh Sınıflaması bu haliyle kabul görmekte ve kullanılmaktadır. Modifiye Marsh sınıflaması Tablo 2’de verilmiştir (Ludvigsson ve ark., 2013).

Tablo 2: Modifiye Marsh sınıflaması (Ludvigsson ve ark.,2013’den değiştirilerek kullanılmıştır.)

Evre 0	Preinfiltratif mukoza, normal ince bağırsak anatomisi
Evre 1	IEC artışı, $IEC/EC \geq 25/100$, normal kript/ villüs oranı
Evre 2	IEC artışı, $IEC/EC \geq 40/100$, Kript hiperplazisi ve derinliğinde artış, normal villüs boyu
Evre 3	Villüs atrofişi, Kript hiperplazisi
Evre 3a	Villüslerde hafif düzleşme, kısmi atrofi Kript hiperplazisi
Evre 3b	Villüslerde orta düzeyde düzleşme, atrofik ancak henüz ayırt edilebilen villüsler, Kript hiperplazisi
Evre 3c	Total villüs atrofişi, Kript hiperplazisi, İnfiltratif lezyonlar, ciddi enflamasyonlu mukoza
Evre 4	Hipoplazi

4.7. Çölyak Hastalığında Semptomlar

4.7.1. Gastrointestinal semptomlar

Gastrointestinal semptomlar pediyatrik hastalarda ek besinlere başlama ve gluten kaynaklarıyla tanışma ile başlar. Bebek ve çocuklarda kusma, iştahsızlık, besin öğelerinin malabsorpsiyonuna bağlı diyare, steatore, abdominal distansiyon, ödem ve genel huzursuzluk hali ile karakterizedir (Mantegazza ve ark.,2015). CD tanısı

geciktiği zaman pediatrik vakalar için kilo kaybı, boy kısalığı, büyüme-gelişmede gerilik ve düşük persentil değerleri belirginleşir. Yetişkinlerde ise abdominal distansiyon, ağrı ve kramplar, bulantı, kusma, kronik diyare ve ağırlık kaybı semptomlar arasındadır (Albrady ve ark., 2018).

4.7.2. Ekstraintestinal semptomlar

İntestinal sistem dışı semptomlar dermatolojik, endokrinolojik, kas ve iskelet sistemini ve bağışıklık sistemini etkileyen semptomların yanısıra anemi olabilmektedir. D vitamini ve demir düzeylerinde malabsorpsiyona bağlı kronik düşüklük, saç dökülmesi, cilt kuruluğu ve deri döküntüleri, özellikle kadınlarda cinsiyet hormonu bozuklukları, amenore, karaciğer enzim yükseklikleri görülebilmektedir. Yetişkin başlangıçlı çölyak hastalığında ekstraintestinal bulgular daha sık gözlenir özellikle hastalığın asemptomatik seyreden alt grubunda bu bulgular ağırlıklıdır (Leffler ve ark., 2015). Yapılan çalışmalarda 18 yaş altındaki hastalarda anemi nadir görülürken yetişkin çölyak hastalarında özellikle demir ve B₁₂ eksikliğine bağlı anemi yaygındır (Baydoun ve ark., 2011). Eksikliğin tek sebebi malabsorpsiyon değildir, kronik enflamatuvar süreç de bu duruma katkıda bulunur. Asemptomatik seyreden vakalarda da tedavi edilmediğinde kronik anemi en çok beraber seyreden semptomdur. 2004 yılında ABD’de demir eksikliğine bağlı anemisi olanların endoskopik incelemesi sonucunda bireylerin %8.7’sinde CD teşhis edilmiştir (Mahadev ve ark.,2018). Kalsiyum ve D vitamini malabsorpsiyonunu sonucu hiperparatiroidizm, artan sitokinler ve otoimmün faktörler kemik mineral yoğunluğunun azalmasına neden olmaktadır. Hastaların özellikle kalsiyum ve D vitamini emilim mekanizması bozulduğundan yeni tanı almış yetişkin hastaların yarısından fazlasında düşük kemik mineral yoğunluğu (BMD) bulunmuştur (Volta ve ark., 2014). Hastaların D vitamini düzeyleri normal olsa bile kronik enflamasyona eşlik eden hiperparatiroidizm D vitamini ve kalsiyum metabolizmasında anormalliklere neden olmaktadır. Ayrıca glutensiz diyetle uysun uymasın kronik enflamasyon mineral metabolizmasını etkiler. 2017 yılında yayınlanan bir çalışmada glutensiz diyet uygulayan 64 yetişkin çölyak hastasında BMD ve mukozal duodenal durum ilişkisi incelenmiş ve hastaların %47’sinde mukozal iyileşme görülürken, %62’sinde düşük BMD tespit edilmiştir. Bu

durum glutensiz diyetle uyulmasına rağmen düşük BMD'nin önüne geçilemediğini ifade etmektedir (Larussa ve ark., 2012). Azalmış kemik mineral yoğunluğuna bağlı olarak da osteopeni ve osteoporoz hastalarda yaygındır. Özellikle menapoz sonrası çölyak hastaları artmış kırık riski ile karşı karşıyadır (Gonzalez ve ark.,2002). Dermatolojik yakınmalar ise deri döküntüleri, kızarıklık, egzema şeklinde seyreder. Dermatitis Herpetiformis, IgA antikorlarının deride dirsek, diz gibi özellikle eklem bölgelerinde kaşıntılı, sulu veziküller halinde birikmesidir ve CD'nin immün aracılı ekstra intestinal semptomu olarak sıklıkla görülür (Zone, 2005).

4.8. Hastalığın Klinik Sınıflandırılması

Çölyak hastalığı için klinik tablo hastanın yaşı, hastalığın var olma süresi ve seyrine göre değişmektedir. Genelde çocukluk çağında ek besinlere başlama ile semptomların ortaya çıktığı pediatrik bir hastalık olarak düşünülse de özellikle son yıllarda yetişkin popülasyonda çölyak tanısı alan bireyler artmaktadır. Semptom ve klinik seyrine göre çeşitli alt türleri tanımlanmıştır. Bu yüzden hala terimsel farklılıklar da bulunmaktadır. 2013 yılında Ludvigsson ve arkadaşları tarafından CD ilişkili terimler ele alınmış, Oslo tanımlaması ve sınıflandırılması yapılmıştır (Ludvigsson, 2013).

4.8.1 Klasik çölyak hastalığı

Bu gruptaki çölyaklı bireyler tipik gastrointestinal semptomlar sergiler ve tam anlamıyla bir enteropati durumu gösterirler. Serolojik kan testleri ve duodenum biyopsisi poziftir (Parzanese ve ark., 2017). Bebek ve çocuklarda iştahsızlık, kilo kaybı, gelişme gerilikleri, kusma, kronik diyare, ödem, demir ve D vitamini eksikliği, kas kaybı, abdominal distansiyon ve şişkinlik hissi, huzursuzluk ve mutsuzluk hali görülebilir (Bai ve ark., 2016). Yetişkin çölyak hastalarında da bazı semptomlar çocuklardakiyle ortaktır. Yetişkinlerde de kilo kaybı, kronik diyare, kusma, ödem demir ve D vitamini eksikliği görülebilirken farklı olarak osteoporoz ve kronik yorgunluk da söz konusudur.

4.8.2. Nonklasik/atipik çölyak hastalığı

Klasik çölyak grubunun aksine, malabsorpsiyon belirtisi olmayabilir ve daha çok ekstraintestinal semptomlar görülür. Bunlardan bazıları; açıklanamayan gelişme geriliği, idiyopatik demir eksikliği anemisi, amenore ve dermatolojik semptomlardır (Admou ve ark., 2012). Genellikle genç yetişkin çölyak hastaları bu gruba dahil edilir (Kuloğlu, 2014). Beraberinde hashimoto tiroidi, tip 1 diyabet gibi diğer otoimmün hastalıklar görülebilir. Batı toplumlarında daha yaygındır (Volta ve ark.,2014) Serolojik testler ve biyopsi pozitifdir. Semptomların şiddeti klasik gruptakilere göre daha düşüktür. Abdominal ağrı ve distansiyon, sulu ve kaşıntılı deri döküntüleri, sedef hastalığı, kronik yorgunluk, migren, düşük kemik mineral yoğunluğu, B₁₂, folat eksikliği,gecikmiş puberte, erken menapoz, dispepsi, anoreksi, depresyon ve anksiyete gibi semptomlardan biri veya birkaçı birlikte görülebilir (Ludvigsson ve ark.,2013) .

4.8.3. Asemptomatik /sessiz çölyak hastalığı

Bu gruptaki bireylerde hastalık asemptomatik seyrettiğinden hastaların çoğu hastalıklarının farkında değildir, tarama programına katılmadığı sürece tanı alması zordur (Aggarwal ve ark., 2012). Birinci derece akrabalarında çölyak tanısı bulunabilir. Serolojik testler pozitif olsa bile hastalığın ilk zamanlarında biyopsi sonucunda histopatolojik değişiklikler görülmeyebilir. Asemptomatik olmasına rağmen tanı sonrası glutensiz diyeti uygulayan bireylerin yaşam kalitesinin arttığı belirtilmiştir (Nachman ve ark.,2009) .

4.8.4. Refrakter çölyak hastalığı

Refrakter çölyak hastalığı 12 aydan uzun süre sıkı bir GFD uygulanmasına rağmen diyare, steatore, istenmeyen kilo kaybı gibi malabsorptif semptomların ve villüs atrofinin devam ettiği GFD'ye yanıt alınamayan hasta grubudur (Malamut ve Cellier., 2019). Bu gruptaki bazı bireylerde GFD'ye geçişle önce semptomlarda

iyileşme görülebilir ancak daha sonra semptomlar tekrarlar ve villüs atrofisi devam edebilir. Serolojik testlerde EMA ve anti-tTg antikorları negatif olabilir ancak daha çok intestinal histolojide patolojik durum söz konusudur. Bu nedenle refrakter çölyak hastalığı da de kendi içinde iki alt gruba ayrılır. Tip 1 refrakter çölyakta intraepitel lenfosit sayısı normal iken, tip 2 refrakter çölyak grubunda intraepitel lenfosit sayısı artmıştır (Malamut ve ark., 2009).

4.8.5. Potansiyel çölyak hastalığı

Bu gruptaki bireyler henüz teşhis almamıştır ancak soygeçmişinde HLADQ2, HLADQ8 gen pozitifliği taşır, serolojik testler pozitifdir ancak intestinal histoloji normal görünümündedir. Oslo tanımlamasına göre potansiyel çölyak serolojik testlerin pozitif olduğu ancak ince bağırsak mukozasının normal izlendiği risk grubundaki bireyleri ifade eder. Histopatolojik incelemede tanının atlanmaması için biyopsi burda önemli noktadır ve en az 4 farklı bölgeden biyopsi alınmasını önerir (Ludvigsson ve ark.,2013)

4.8.6. Gizli/ latent çölyak hastalığı

Bu grup sıklıkla potansiyel çölyak hasta grubu ile karıştırılır. Oslo sınıflamasında bu tanımlamanın kullanımı desteklenmez ancak pek çok kaynakta yer alır. Bu gruptaki hastalarda hayatın belli dönemlerinde villüs atrofisi görülebilir, ancak GFD ile hızlı düzelme sağlanır. Serolojik testler pozitif de negatif de olabilir, ayrıntılı anamnez gerektiren gruptur (Sapone ve ark., 2012).

4.9. İntestinal Epitel Bariyeri ve Geçirgen Bağırsak

Bağırsaklar luminal alanı en geniş organlardır. Lümene bakan en üst yüzeyde mukoz tabaka yer alır. Mukoz tabakanın oluşumunda müsin adı verilen protein molekülü rol

oyunar ve müsin bazı yararlı mikroorganizmalarca sentezlenmenin yanısıra bazı yararlı mikroorganizmaların da bağırsakta kolonizasyonunu sağlar. Böylece bağırsağın patojen, kommensal ve simbiyotik nitelikteki mikroorganizmalarının oluşturduğu kendine özgü mikrobiyal topluluğunun oluşmasına da katkıda bulunur (Vancamelbeke ve Vermeire, 2018). İnce bağırsakta tek katlı mukus tabakası bulunurken kalın bağırsak çift katlı mukoz tabakaya sahiptir. Mukoz tabakanın altında farklılaşmış epitel hücreleri olarak bilinen enterositlerin biraraya gelerek oluşturduğu epitel membran bulunur (Choi ve ark., 2017). Epitel membranın altında ise lamina propria olarak adlandırılan intestinal bağ dokusu bulunur. Lamina propriada bağırsak ilişkili lenf düğümleri, dentrik hücreler, makrofajlar, T ve B hücreleri ile sinir hücreleri bulunur (Muniz ve ark., 2012). Bu nedenle epitel bağırsak membranı besin ve antijenlerin bulunduğu bağırsak lümeni ile lamina propria arasında bariyer görevi görür. Bu görevi ile bağırsak bariyeri olarak da adlandırılmaktadır. Bağırsak bariyerinin kesintisiz tek bir hat halinde bütünlüğünü sağlayan en önemli yapılar lateral iki enterosit arasında yer alan hücrelerarası protein iskeletleridir. Bu iskeletler yapısal proteinlerin oluşturduğu intersellüler bağlantı yerleridir ve üç ana bağlantı türü vardır. Bunlar; sıkı bağlatılar (TJs), tutucu bağlantılar ve desmozomlardır (Groschwitz ve Hogan, 2009). Tutucu bağlantılar, desmozomlarla beraber sıkı bir adezyon bağları oluşturur. Ayrıca aktin ve miyozine de bağlıdırlar. TJ'ler ise okludin, klaudin, zonulin proteinlerinden oluşan daha kompleks bir protein iskeletidir. TJ'lerin membran proteinlerinin serbest kalarak apikalden bazolateral bölüme hareketini önlemek ve lümende yer alan suda çözünen besin ve besindışı antijenlerin hücreler arasından geçişini önlemek olmak üzere iki görevi vardır. TJ'ler stabil, değişmez bir yapı değildir aksine hem lümendeki ekzojen faktörlere hem de vücuttaki endojen faktörlere duyarlı oldukça dinamik bir yapıdır (Steed ve ark, 2010). Böylece genetik yatkınlık, çevresel etmenler, antijenlere maruz kalmak ve bağırsak mikroorganizma dengesinin bozulması önce mukoz tabaka hasarına daha sonrada epitel hücrelerarası TJ'leri açarak intestinal bariyer bütünlüğünü bozulmasına neden olur. Bunun sonucunda bağırsak lümeninden alt bağ tabakasına doğru hücreler arası geçitler meydana gelir (Lerner ve Matthias, 2015). Bu şekilde bağırsak bariyer bütünlüğünü bozulması "Geçirgen Bağırsak" olarak adlandırılmıştır (Camilleri, 2019). Geçirgen bağırsak durumunda besin ve besin dışı antijenlerinin yanısıra TJ proteinlerinden biri olan zonulin de

serbest kalarak önce intestinal alt tabakalara sonrasında ise kan dolaşımına infiltrasyonu gerçekleşir (Fasano, 2008). Dolaşımda artan zonulin konsantrasyonu sıkı bağlardaki bozulmanın ve geçirgen bağırsak yapısının bir göstergesi olarak düşünülür (Fasano,2012b). Antijenik özellikteki lumen içeriği immün elemanlarca tanınarak düşük düzeyde sistemik ancak kronik enflamasyon sürecini başlatır. Güncel çalışmalarda CD başta olmak üzere pekçok otoimmün hastalığın patogenezinde geçirgen bağırsak yapısının varlığı sorumlu tutulmaktadır. Zonulin, geçirgen bağırsak ve çölyak hastalığı ilişkisi günümüze kadar yapılan çalışmalarla da kabul görmektedir (Suzuki, 2013; Cukrowska ve ark., 2017).

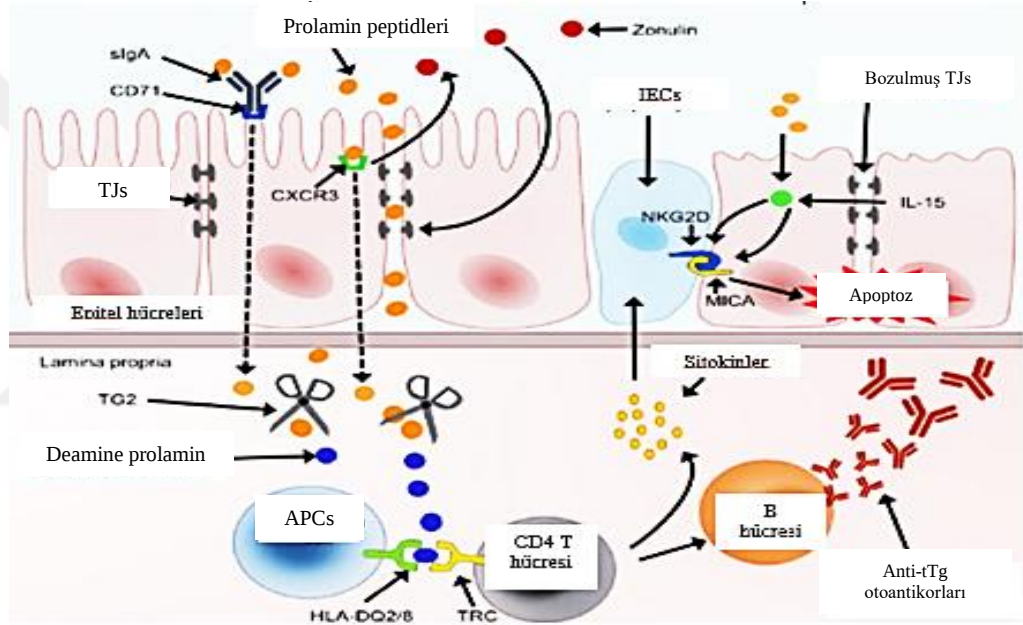
4.9.1. Bağırsak geçirgenliği, zonulin ve çölyak hastalığı

Vibrio cholerae bakterisine karşı aşı geliştirme çalışmaları Zonula okludin toksininin(Zot) keşfine neden olmuştur. Zot bir enterotoksin olup özellikle jejunum ve distal ileumda TJ'lerin reversibl olarak açılmasına neden olmaktadır. Zot, TJ'lerdeki bu etkisini TJ'yi düzenleyen bir proteini taklit ederek yaptığı düşünülmüş ve bu proteine Zonulin adı verilmiştir (Fasano, 2012b). Zonulin anti-Zot antikorunun insan analogu olup prehaptoglobin formunda ve 47kDa ağırlığındadır.

Zonulin açığa çıkmasındaki iki önemli unsur bakteriler ve gliadin molekülü olarak belirtilmiştir (Clemente ve ark., 2003). Gliadin buğdayda bulunan ve gluten protein matriksini oluşturan prolamın proteiniydi ve sindirilmeyen bazı gliadin peptidlerinin enterositlerin apikal yüzeyinde bulunan CXCR3 reseptörüne bağlandığı ve MyD88 yolağı ile zonulin oluşturtuğu belirtilir. CD hastalarında yapılan çalışmada sindirilemeyen gliadin peptidlerinin CXCR3 reseptörüne daha çok bağlandığı, CXCR3'ün daha fazla eksprese olduğu ve böylece zonulin açığa çıkarak intestinal permeabilite de artışa neden olduğu gösterilmiştir (Lammers ve ark.,2008). Gliadin aynı zamanda makrofajlardan sitokin salınımını da uyarmaktadır (Serena ve ark., 2019). Dolayısıyla hem MyD88 aracılı hem de sitokin aracılı olarak CD patogenezindeki immün mekanizmayı tetiklediği belirtilir.

Ayrıca CD tedavisinde çeşitli farmakolojik ajan faz çalışmaları yapılmaktadır (Schuppan ve ark., 2009). Bu çalışmalardan biri olan larazotid asetat (AT-1001) etken

maddesi geliştirilmesi faz 2b aşamasında olup epitel hücreler arası sıkı bağ proteinlerinin birlikteliğini güçlendirerek bu bağların ve epitel bariyerin düzenleyicisi görevini görür. Böylece hücrelerarası boşlukların ve geçirgen bağırsak yapısının önlenmesinde endike olduğu düşünülmektedir. Zonulinin de sıkı bağlantı proteinlerinden biri olduğu düşünüldüğünde tedaviye yönelik sıkı bağların bozulmasını hedef alan bu gelişmeler CD ve bağırsak geçirgenliği ilişkisini kuvvetlendirmektedir. Zonulin inhibitörü (AT-1001) kullanılan çalışmalarda intestinal bütünlüğün korunduğu gözlenmiştir (Leffer ve ark.,2013; 2015).



Şekil 2: Çölyak hastalığında zonulin ve bağırsak geçirgenliği rolü (Eggenreich ve ark.,2018'den değiştirilerek kullanılmıştır.)

4.10. Çölyak Hastalığı Tedavisi

Yaşam boyu glutensiz tıbbi beslenme tedavisi CD'nin günümüzdeki tek tedavi şekli olup bireyin beslenmesinden katı bir şekilde gluten eliminasyonu gerektirir (Bai ve ark., 2016). Gluten buğday, arpa ve çavdar tahıllarında bulunan glutelin ve prolamin

proteinlerinin bir araya gelerek oluşturduğu daha kompleks bir protein matriksidir. İlk olarak İtalyan kimyager Beccari tarafından 1728’de keşfedilmiştir. Tahıllarda gluteni oluşturan prolamin proteinleri ise buğdayda gliadin, çavdarda sekalin, arpada hordeindir (Lamacchia., 2014).

Yulafta ise prolamin proteini olarak avenin bulunur. Çölyak hastalarının glutensiz diyetlerinde yulafın kullanımı henüz tam olarak aydınlatılmış değildir. Gluten oluşumu için prolamin ve glutelin proteinlerinin birbirine hemen hemen eşit oranı gerekir. Yulafta ise bu oran birbirine uzak olduğundan gluten oranı oldukça düşüktür. Yulafın bazı botanik alt türlerinin gluten içermediği ve çölyaklıların tüketimine uygun olduğu belirtilirken günümüzde glutensiz diyetlerde yulaf kullanımının uygun olup olmadığı tartışmalıdır. 2017 yılında yayınlanan bir sistematik derleme ve meta-analiz sonucunda yulafın çölyaklılarda kullanılabilirliğine dair kesin bir sonuca varılamamıştır (Pinto-Sanchez ve ark., 2017). 2019 yılında yayınlanan rehberde yulafın gluten içeren tahıllarla kontamine olmadığı sürece glutensiz olduğu veya özellikle belirli botanik alt türlerinin glutensiz tahıllar arasında yer aldığı belirtilir (Al-Toma ve ark., 2019). Farklı sonuçlar veren çalışmalar olsa da özellikle Türkiye’de glutensiz etiketli olmadığı sürece yulafın gluten ile kontamine olması nedeniyle çölyaklıların tüketimine uygun değildir. Dünya’da en çok tüketilen tahıl buğdaydır (fao.org/worldfoodsituation/csdb/en/ Erişim tarihi: 06.12.2019). Kolay işlenebilir özelliğinde de olması nedeniyle buğday unu ekmek başta olmak üzere pek çok hamurışı yapımında kullanılır. En çok tüketilen tahıl olmasından dolayı buğdayda gluteni oluşturan gliadin ile CD ilişkilendirilir. Gliadine karşı üretilen anti-gliadin IgA antikorunun CD tanısında kullanılması da bu durumu destekler (Leffler ve Schuppan., 2010). Çölyaklı bireylerin gluten içeren tahılların işlenmesiyle elde edilen tarhana, şehriye, ırmık, bulgur, kuskus, kamut buğdayı, makarna, erişte, yufka tüketimi yasaktır. Bunlara ek olarak gıda endüstrisinde kullanılan çeşitli kıvam ve aroma vericiler, koruyucu maddelerin de gluten içerebileceğinden diyetten çıkarılmalıdır (Garcia-Manzanares ve Lucendo, 2011).

Hastaların gluten içeren gıdaların yerine tüketebileceği glutensiz karbonhidrat kaynakları ise mısır, pirinç, kinoa, karabuğday, amarant, teff, ararot, tapyoka, soya, sorgum, darı, kestane, patates, yer elması ve kurubaklagillerdir. İşlenmemiş doğal

yapıdayken gluten içermeyen diğer besin grupları süt ve süt ürünleri, yumurta ve et grubu, deniz ürünleri, meyve ve sebzeler, yağlı tohumlar, kurubaklagiller ile bitkisel yağlardır. Glutensiz gıda başlıkları geniştir ancak sorun bu gıdaların glutenle çapraz kontaminasyonudur.

GFD’de çapraz kontaminasyon unutulmuş en yaygın kavramdır. Çapraz kontaminasyon doğal halinde gluten içermeyen bir besinin işleme veya hazırlama aşamasında gluten kullanılması veya glutenle temas edilmesi nedeniyle glutenli hale gelmesidir (See ve ark.,2015). Gıdanın hazırlanma ve pişirilme aşamasında kullanılan tahta kaşık, teflon tavanın glutenin yapışkan özelliğinden dolayı hapsedebilir. Bu nedenle glutensiz gıdalar için ayrı teflon ve tahta araç-gereçlerin kullanılması gluten kontaminasyonu önler (Bai ve ark., 2016).

Endüstriyel gıdaların ambalajlarında “Eser miktarda gluten içerebilir.” ibaresi o gıdanın gluten ile kontamine olduğunu gösterir. Türkiye’de ambalajlı bir ürünün glutensiz olarak nitelendirilmesi ve glutensiz etiketini alabilmesi için ürünün üretim aşaması dahil tüm prosedürlerde sahip olması gereken özellikler Türk Gıda Kodeksi Gluten İntoleransı Olan Bireylere Uygun Gıdalar Tebliği’nde belirtilmiştir. Bu tebliğe göre bir gıdanın çölyaklı bireylerin tüketimine uygun olduğunu belirten glutensiz etiketini taşıyabilmesi için gluten içeriğinin 20mg/kg’yi geçmemesi gerektiği ifade edilmiştir (<https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2012/01/20120104-8.htm> Erişim tarihi: 09.12.2019). 2019 yılında Avrupa Gastroenteroloji Birliği (UEG) tarafından çölyak hastalığına yönelik yayınlanan rehberde hastaların günlük 30 mg gluten alması antikor düzeylerinde artışa ve semptomlarda şiddetlenmeye neden olabileceği belirtilmiştir (Al-Toma ve ark., 2019). Tanı aldıktan sonra hastanın yaşı ve hastalık seyri göz önünde bulundurularak bebek/çocuk grubundaysa bakımından sorumlu kişi başta olmak üzere hastalık ve GFD hakkında bilgi hekim ve/veya diyetisyen tarafından verilir. Yetişkin grubunda ise doğrudan bireye glutensiz beslenme bilinci kazandırmak ve yaşam şekli haline getirmek amaçlanır. Semptomatik bireylerde GFD’yi takiben ortalama 4 hafta içinde semptomlarda azalma görülür. Ancak bu süre hastanın Modifiye Marsh sınıflaması ve klinik tablosunda yer aldığı gruba göre de değişebilmektedir (Shannahan ve Leffler, 2017).

4.11. Potansiyel Alternatif Tedavi Yöntemleri

4.11.1. Potansiyel farmakolojik tedaviler

Çölyak tedavisine yönelik ilaç geliştirme çalışmalarından biri çölyak ve bağırsak geçirgenliği ve zonulin ilişkisi başlığında belirtildiği gibi Larazotid Asetat (AT-1001) etken maddesidir. AT-1001, 8 aminoasit peptidi içermekte olup zonulin antagonisti görevi görmektedir. Böylece zonulin açığa çıkmasını ve bağırsak geçirgenliğini önleyerek otoimmün cevabı engelleyeceği düşünülmektedir.

Gluten yapısındaki bazı peptidlerin özellikle buğdaydaki gliadinin tamamen sindirimi proteolitik enzimlerce mümkün olmamaktadır. Sindirilemeyen peptid bölgeleri immunojenik özelliktedir. İlaç geliştirme çalışmalarından biri de bu polipeptidleri sindirimini yapabilecek enzim geliştirilmesine dayanmaktadır. 2015 yılında buğday sistein proteaz tritician α - glutenaz ve kollojenaz aktivitesi göstererek immunojenik peptidleri sindirebilir özellik göstermiştir. ALV003 farmakolojik enzimi glutenaz olarak nitelendirilip GFD beraberinde 2g/gün gluten alımına semptom yaratmaksızın izin vermiştir. Klinik çalışmaları faz 2 aşamasındadır (Savvateva ve ark.,2015).

4.11.2 Alternatif probiyotik tedavisi

Probiyotikler geçirgen bağırsak yapısına zemin hazırlayan disbiyozis durumunun ortadan kaldırılmasına ve mikrobiyotanın yeniden dengeye gelmesine yardımcı olurlar (Hemert ve ark., 2013). Bu yararlı etkilerini patojenleri öldürücü materyaller olarak bilinen bakteriyosin salgılayarak, patojenler yerine onların kolonizasyon bölgelerine tutunarak, besin öğelerini kullanıp patojenleri substratlarından yoksun bırakarak, potansiyel toksik materyallerin reseptörlerini bozarak ve fermentasyon ile kısa zincirli yağ asitleri üreterek epitel bariyer bütünlüğüne katkı sağlayarak yaparlar (Amirreza ve ark., 2016). CD'nin tedavisinde GFD'ye alternatif olarak düşünülen probiyotik kullanımı artmış bağırsak geçirgenliğini onarmayı ve epitel bariyer bütünlüğünü yeniden sağlamayı hedef almaktadır (De Sousa ve ark., 2014). Sekiz suş içeren VSL#3 probiyotik takviyesinin CD'lerde toksik olabilen gliadin polipeptidlerini hidrolize edebildiği ve insanlarda gliadin peptidazlarının aktivasyonunu arttırdığı ortaya

koyulmuştur (De Angelis ve ark., 2006). 2014 yılında yeni tanı almış çölyak hastalarında yapılan bir başka çalışmada, Bifidobacterium longum CECT7347 takviyesi uygulanmış ve placebo grubuna göre müdahale grubunun çölyaklılarda bağırsak enflamasyon göstergeleri ve persentil değerlerinde anlamlı düzelme görülmüştür (Olivares ve ark., 2014).

4.12. Erişkin Çölyak Hastalarında Beslenme Durumu

4.12.1 Antropometrik ölçümler

Çölyak hastalığı bir malabsorpsiyon durumudur. Özellikle tanı almamış veya tanı almış ancak GFD'ye uymayan hastalarda diyare ve kilo kaybı sıklıkla görülmektedir. Bunun temel sebebi olarak hastalar günlük ihtiyacı kadar enerji ve makrobesin öğelerini alamamaları, alsa dahi sindirim ve emilimin sağlıklı tamamlanmamasına dayandırılır (Shepherd ve Gibson, 2013). Klasik tip CD hastalarında özellikle tanı anında yağ emilimi bozulması ve diyareye bağlı olarak düşük vücut ağırlığı ve beden kütle indeksi (BKİ) değerlerinin gözlenebileceği belirtilmiştir (Siddh ve ark.,2016). Başka bir çalışmada ise klasik alt grupta yer alan hastaların asemptomatik hastalara göre erken tanı alabilmesi nedeniyle normal vücut ağırlığı ortalaması değerlerinde olduğu görülmüştür (Kurppa ve ark., 2014). Çalışmalarda öne çıkan nokta ise özellikle GFD'ye uyumun yüksek olduğu yeni tanı vakalarda bağırsak yapısında hızlı bir düzelmenin olduğu ve ağırlık kazanımın görüldüğüdür (Cheng ve ark., 2010). Buna ek olarak hastaların nişasta, şeker ve yağ içeriği yüksek; posa içeriği düşük glutensiz gıdaları tüketmesi de ağırlık artışında rol oynamaktadır (Tortora ve ark., 2015).

Bebeklik veya çocukluk çağında tanı alan ancak diyetle uymayan hastalarda veya büyüme-gelişme çağında geç tanı almış bireylerde boy kısalığı görülmüştür (Maezza ve ark., 2014). BKİ değerlerinin incelendiği prospektif bir çalışmada hastaların %17.3'ü zayıf, %23'ü ise fazla kilolu veya obez sınıftadır (Dickey ve Kearney., 2006). GFD uygulamayan bireylerde GFD sonrası BKİ değerlerinin zayıftan normale, normal BKİ değerine sahip ise fazla kilolu sınıfa geçiş gözlenebilir (Cheng ve ark., 2010). 2016 yılında yayınlanan güncel bir makalede yeni tanı aşamasındaki çölyaklı

bireylerin sadece %10'unda malnutrisyon görülmüştür (Barone ve ark., 2016). Diğer antropometrik göstergelerden bel çevresi bireyin glutensiz diyetle uyumunun yanısıra glutensiz diyetin içeriğine de bağlıdır. Glutensiz ancak yüksek enerji, yağ ve karbonhidrat içeren diyetler bireyde abdominal yağlanmayı ve bel çevresi ölçüm değerlerini arttırmaktadır (Tucker ve ark.,2012). Bel çevresindeki artışa bağlı olarak bel/kalça çevresi oranı da özellikle erkeklerde yüksektir (Lucendo ve ark., 2011). Vücut kompozisyonu bileşenlerinden yağ ve yağsız vücut kütlesi sağlıklı bireyler, glutensiz diyetle uyan ve glutensiz diyetle uymayan olmak üzere 3 grupta karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre CD hastası bireyler daha düşük değerlere sahiptir ancak hasta grupları arasında farklılık bulunmamaktadır. Hastaların antropometrik ölçümleri hastalık tanı yaşından, GFD'nin uygulanması ve uygulanma şekline göre değişmektedir. Bu nedenle belirli periyotlarda takip edilmesi çalışmalarca belirtilmiştir (Costa ve Brito, 2019)

4.12.2 Enerji ve makro besin ögesi alımları

Glutensiz karbonhidrat kaynaklarının başında mısır, pirinç ve patates gelmektedir. Ekmek, makarna, irmik başta olmak üzere pek çok glutensiz karbonhidrat kaynağı gıdanın hammaddesi mısırdır. Mısır ve pirincin posa içeriğinin diğer tahıllara göre düşük olduğu bilinmektedir. GFD'nin incelendiği çalışmaların çoğunda ortak sonuç düşük diyet posası alımıdır. Ayrıca glutensiz endüstriyel gıda ürünleri aynı özellikteki standart ürünlere göre daha fazla basit karbonhidrat ve yağ içermektedir. Dolayısıyla GFD'ye uyan bireylerde anlamlı derecede daha düşük diyet posası ancak daha yüksek karbonhidrat ve yağ aldığı belirlenmiştir (Shepherd ve Gibson., 2013). Günlük enerji, karbonhidrat ve protein alımı ise cinsiyet, hastanın hangi klinik sınıfta yer aldığı ve GFD'nin uygulanma şekline bağlı olarak değişmekle beraber katı glutensiz diyet uygulayan bireylerde enerji ve karbonhidrat alımı düşük, protein alımının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Martin ve ark., 2013). Glutensiz diyetle uyan ve uymayan çölyak hastaları arasında ise enerji ve makrobesinögesi alımları benzer de bulunabilir. Farklı popülasyonlarla yapılan çalışma sonuçlarındaki bu farklılık gluten içeren ve içermeyen

diyetlerin uygulandığı ülkenin beslenme alışkanlıkları ve geleneksel diyet örüntüsünden kaynaklanmaktadır. Normal diyet alışkanlıklarında karbonhidrat kaynaklarının fazlaca tüketildiği ülkelerde glutensiz diyetle uyan ve uymayan çölyak hastalarının enerji ve makro besin öğeleri alımlarının benzer olabilmektedir. Aynı şekilde akdeniz diyeti beslenme şeklinin olduğu ülkelerde ise artan sebze, meyve tüketimine bağlı olarak daha yüksek posa alımı gözlenmektedir (Barone ve ark., 2016).

4.12.3. Mikro besin öğeleri alımları

Hastaların gluten içeren ve bulaşının olduğu tüm gıdaları beslenmeden çıkarması nedeniyle hastalar gluten içeren gıdalardan alabileceği diğer besin öğelerini de alamaz. Ayrıca bağırsak fizyolojisi bozulduğundan alınan besin öğelerinin de sağlıklı emilimi gerçekleşemez ve ilerleyen süreçte bazı beslenme yetersizlikleri görülür. Özellikle tanı öncesinde bireylerde duodenumdan emilimi yapılan demir, jejunumdan emilimi yapılan folat, ileumdan emilimi yapılan B₁₂'nin yanısıra eksikliği multifaktöriyel olan D vitamini ve kalsiyum gibi mikrobesein öğesi eksiklikleri görülür (Bardella ve ark., 2000). GFD mevcut mikrobesein öğelerinden bazılarını yerine koymada yetersizdir. Hastalar özellikle tiamin, niasin, riboflavin, B₆ gibi gluten içeren tahıllarda bulunan bazı mikrobesein öğelerinin alımını glutensiz gıdalarla karşılayamamakta eksiklik durumu glutensiz diyetle uyan ve uymayan gruplarda devam edebilmektedir.

Demirin emilimi çoğunlukla duodenum ve jejunumdan sağlanır. Demirin besinsel kaynakları doğal yapıda glutensiz besin gruplarından olan bazı yeşil yapraklı sebzeler ile et ve yumurtadır. Ancak CD vakalarında proksimal ince bağırsak hasar gördüğünden diyetle alınan demir önerilen düzeylerde olsa bile yeterli emilim sağlanamaz ve kronik eksiklik gözlenir. Ayrıca enterositler ferritin depo bölgesi kabul edilir ve enterositlerin anatomik hasarı ya da kaybı muhtemel demir eksikliğinin sebebi olabilir (Freeman, 2015). 2018 yılında yayınlanan bir sistematik derleme ve meta analiz çalışmasında tanı almadan önce veya yeni tanı almış vakalarda serum demir ve ferritin düzeyleri düşük bulunmuştur (Mahadev ve ark., 2018). Oral alım ile eksikliği giderilemeyen veya demir suplemanlarının gastrointestinal sistem üzerindeki advers etkilerine karşı tolerasyonu düşük vakalarda hızlı sonuç almak için intravenöz demir alımı önerilebilmektedir (Rondanelli ve ark., 2019; Bai ve ark., 2016).

Kalsiyumun diyetel kaynakları süt ve süt ürünleri, bazı yeşil yapraklı sebzeler ile glutensiz tahıllardan kinoa, chia tohumu ile yumurta ve yağlı tohumlardır (Krupa-Kozak ve Drabinska, 2016). CD'li bireylerde hastalığa bağlı sekonder laktoz intoleransı da gelişebileceğinden özellikle yeni tanı vakalarda kısa sürede iyileşme sağlamak adına 3-6 ay gibi bir süre glutensiz diyetle ek olarak laktoz eliminasyon diyeti de uygulanabilmektedir (Aaron ve ark., 2018). Laktoz kaynağı olan süt ve süt ürünleri aynı zamanda kalsiyum kaynağı da olduğundan diyetle kalsiyum alımı da azalır. Buna ek olarak kalsiyum emiliminin büyük çoğunluğu CD'de de en çok etkilenen bölge olan duodenumdan sağlandığından malabsorpsiyon söz konusudur. Yetişkin CD'lilerde yapılan bazı çalışmalarda hastaların %75'inde osteopeni veya osteoporoz yaygın olarak görülmüştür (Corazza ve ark., 2005; Dawson-Hughes ve ark.,2005).

Çinko, bakır, selenyum, fosfor emilimi proksimal duodenumdan gerçekleşir. Glutensiz diyet tedavisine uymayan çölyak hastalarında bu eser element eksiklikleri yaygındır. Türkiye'de çölyaklı çocuklarda yapılan çalışmada %54'ünde boy kısalığı ve çinko eksikliği gözlenmiştir (Altuntaş ve ark.,2000). Çölyakla beraber diğer otoimmün hastalıkların görülme riski de arttığından özellikle hashimoto tiroidi olarak bilinen otoimmün tirodit hastalığında selenyum eksikliği daha ciddi sorunlara yol açabilir. Selenyum tiroid hormonlarının yapısına da katıldığından hormonal dengenin yeniden sağlanmasında etkin rol oynar. Dolayısıyla GFD'ye uyum ve başlama süresi hastaların mikrobelerin öğeleri alımı ve emilimini etkiler. GFD sonrasında mukozal iyileşmeye bağlı düzeltilmeler gözlenirse de kan parametrelerinde düzenli takip önerilmektedir (Pozo-Rubio ve ark.,2012).

Gluten içeren tahıllar ve kurubaklagiller B grubu vitaminlerden tiamin, riboflavin ve niasinin de besinsel kaynaklarıdır. Diyetten buğday, arpa, çavdar ve yulafın çıkarılmasıyla bu B grubu vitaminlerin alımı da azalırken, mısır, kinoa, karabuğday gibi glutensiz tahıllar ve kurubaklagillerin eklenmesiyle günlük alım karşılanır.

Diyetle alınan folat emilimi büyük ölçüde jejunumdan sağlanır. Başlıca diyetel kaynakları kırmızı et,ceviz, fındık gibi yağlı tohumlar, koyu yeşil yapraklı sebzeler ve folik asit zenginleştirilmesi yapılan ürünlerdir (Fischer ve ark.,2017). Diyetle folik asit kaynaklarına yer verilmesi günlük alımı sağlar. Kuzey Amerika'da glutensiz ürünlerin

de folik asit bakımından zenginleştirilmesi zorunlu hale getirilmiş böylece yeni tanı vakalarında bile eksiklik nadiren görülmektedir (Stephanie ve ark., 2019). Ancak besinsel alım ve emilim tam olarak sağlanamadığında biyobelirteçlerde eksiklik görülebilmektedir.

B₁₂ vitamini kırmızı et, yumurta, kuru meyve ve yağlı tohumlarda bulunmaktadır. Üretim basamakları ve pişirme aşamalarında gluten bulaşı olmadığı sürece ana kaynaklarının tüketimi GFD’de serbesttir. Emilim bölgesi ise çoğunlukla ileumdur. Eksikliğin sebebi demirde olduğu gibi çoğunlukla emilim bozukluğundan kaynaklanmaktadır. Yeni teşhis alan vakalarda B₁₂ eksikliği ülkelere göre değişmekle beraber %8-41 arasında değiştiği rapor edilmiştir (Dahele ve Ghosh., 2001). Ayrıca CD ile beraber ortaya çıkabilen ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma (SIBO) B₁₂ eksikliğinin bir sebebi olabilir (Adike ve DiBaise, 2017).

A, D, E, K vitaminleri yağda eriyen vitaminlerdir. D vitamininin ana kaynağı Güneş ışınları olup zenginleştirme yapılmadığı sürece besinsel kaynakları yok denecek kadar azdır. Eksikliğin sebebi multifaktöriyeldir ve sağlıklı bireylerde dahi D vitamini eksikliği görülebilmektedir. Güneş ışığı alan bölgelerde yapılan çalışmalarda sağlıklı bireylere göre çölyaklılarda daha sık eksiklik söz konusudur. Buna ek olarak D vitamini ve kalsiyum metabolizması beraber etkinlik göstermektedir. Sekonder laktoz intoleransına bağlı olarak laktoz eliminasyon diyeti uygulayan CD hastalarında kalsiyumun yetersiz alımına bağlı olarak D vitamini eksikliği daha ciddi düzeyde görülmektedir (Grace-Farfaglia, 2015). Çölyaklılarda K vitamini alımı veya K vitamini biyobelirteçlerine bakan çalışma sayısı kısıtlıdır. Tanı almış ancak glutensiz diyet henüz başlamayan çölyaklı çocukların %25’inden fazlasında K vitamini eksikliği bulunmuş, GFD’ye başladıktan 1 yıl sonra ise değerler normale dönmüştür. A ve E vitaminleri alım miktarları ise sağlıklı bireylerinkine benzerdir (Mager ve ark., 2012).

4.13. Çölyak Hastalarında Sağlık İlişkili Yaşam Kalitesi

Dünya Sağlık Örgütü yaşam kalitesini ‘Bireyin, hem içinde yaşadığı kültürel yapı ve değerler sistemi bağlamında, hem de kendi amaçları, beklentileri, standartları ve endişeleri açısından, yaşamdaki durumu ile ilgili kişisel algısı’ olarak tanımlamaktadır

(<https://www.who.int/healthinfo/survey/whoqol-qualityoflife/en/> Erişim tarihi: 20.11.2019). Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin (HRQoL) ise tüm otoritelerce kabul gören tek bir tanımı bulunmamaktadır. Tanımlamalardan birine göre HRQoL bireyin sağlığının parçası olan faktörleri içerirken daha yaygın kabul gören tanıma göre bireylerin yaşam kalitesini etkileyen sağlık durumları olarak tanımlanır. HRQoL genel iyi oluş halini etkileyen sağlık faktörleri olarak da tanımlanır. Kısacası HRQoL, yaşam kalitesi kavramına göre sağlık veya hastalık durumlarını daha çok göz önünde bulunduran kavramdır (Karimi ve Brazier, 2016). Beslenme yaşam kalitesini doğrudan etkilerken, enerji veya çeşitli besin öğeleri bakımından kısıtlanmış diyet sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerinde doğrudan rol oynar. Glutensiz tıbbi beslenme tedavisi tüm besin ve besin dışı ürünlerin hammadde olarak hiçbir şekilde gluten içermemesini ve ürünlere başka ürünlerden gluten kontaminasyonun da olmamasını gerektirmektedir. Bu durum çölyak hastalarının günlük yaşamını kısıtlamakta ev dışında cafe, restoran ya da yemekhanelerde yemek tüketimini riskli hale getirmektedir. Yemeğin sosyal faaliyetlere, insan ilişkilerine de aracılık ettiği düşünüldüğünde çölyaklı bireylerde zamanla ev dışında toplum içinde yemek yemekten kaçınma, sosyal izolasyon gibi durumlar ortaya çıkarmıştır. Hastalık bu yönüyle bireylerin sosyal hayatını etkileyerek sağlık ilişkili yaşam kalitesini düşürür (Deepak ve ark., 2018). Hastalığın yaşam kalitesine etki ettiği diğer bir nokta ekonomik yönüdür. Özellikle ülkemizde çölyaklılar için glutensiz ibareli ürün üretimi oldukça azdır. Çölyaklıların tüketimine uygun güvenilir bir glutensiz gıda üretimi için gıdanın hazırlama, bekletme, paketlenme ve depolama alanları glutenden arındırılmış olmalıdır. Böylece çapraz bulaş yolu ile gluten riski ortadan kaldırılabilecektir. Bu gereklilikler ülkemizde glutensiz ürün maliyetini arttırmakta ve üretim kısıtlılığından pekçok ürün ithal edilmektedir. Böylece çölyaklı bireyler maddi yönden de zorlanmaktadır (Atasoy ve ark.,2019). Çölyak hastalarında yaşam kalitesini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada bireylerin %86'sı ev dışı yemek yeme ve % 82'si ise seyahat esnasında glutensiz diyete uygun besin bulmada zorluk çektiklerini bildirmişlerdir. Bu durum bireyleri sıklıkla yemek üzerine düşünmeye, kaygılanmaya, yemek yapmak için daha fazla zaman harcamaya zorlamakta ve sağlık ilişkili yaşam kalitesini de etkilemektedir (Lee ve ark., 2003). Aynı araştırma hastalığın bireylerde mesleki ve özel hayatı da olumsuz etkilediğini vurgulamıştır. Fizyolojik, psikolojik ve

sosyal etkileri olan CD'nin bireylerde sağlık ilişkili yaşam kalitesini belirlemek önem kazanmıştır. Bu amaçla “Çölyak Hastalarında Sağlık İlişkili Yaşam Kalitesi Anketi(CDQ)” geliştirilmiştir (Häuser, 2007). Anketin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması ise 2015 yılında yayınlanmıştır (Aksan, 2015).



5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Araştırmanın Zamanı, Yeri ve Örneklem Seçimi

Bu araştırma çölyak hastaları ile yapılan kesitsel klinik bir çalışmadır. Çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı (Protokol No: 09.2018.359) tarafından onaylanmıştır (Ek-1).

Mayıs 2019 - Ekim 2019 tarihleri arasında İstanbul ilinde bulunan Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve CD tanısı almış yetişkin hastalar araştırmanın evreni olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 19-65 yaş arasında olmak, okuma-yazma bilmek, CD'ye özgü serolojik kan testleri ve ince bağırsak biyopsi raporu sonucunda CD tanısı almış olmak ve Marmara Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurulunca onaylanmış olan aydınlatılmış onam formunu imzalayarak gönüllülüğü kabul etmektir. Çalışmanın dışlanma kriterleri ise CD dışında tip 1 diyabet, sedef hastalığı, hashimoto tiroidi, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus gibi başka bir otoimmün hastalığa sahip olmak, son 2 aylık süreçte takviye formda probiyotik/prebiyotik almış olmak, son 1 haftada antibiyotik ve non-steroid antienflamatuar ilaç tedavisi almış olmak ve gebelik veya emzirme sürecinde olmaktır. Çalışmanın klinik ana bulgusu serum zonulin düzeyidir. Bu sebeple çalışmanın gücü ve örneklem büyüklüğü hesaplanırken önceki benzer çalışmalarda grupların serum zonulin düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerleri göz önünde bulundurulmuştur. Değerler G*power 3.1 yazılımına girilmiş ve fark tespit edilebilmesi için grup başına en az 6 bireyin katılımının gerekliliğini göstermiştir (Vojdani ve ark., 2017). % 95 güven düzeyinde ve %5 hata payında bu çalışmanın gücü %95,70 olarak hesaplanırken etki büyüklüğü 1.10 olarak bulunmuştur.

Tüm bu dahil edilme ve dışlanma kriterlerini sağlayan ve gönüllü olarak katılmayı kabul eden 44 kişi ile çalışma tamamlanmıştır. Hastaların kan biyobelirteçlerinden son 1 yılda yapılmış olan CD'ye özgü serolojik tanı testlerinden anti-tTg IgA ve AGA otoantikor düzeyleri incelenmiştir. Ayrıca hastaların 30-45 dk aralığında süren ayrıntılı beslenme öyküsü alınmıştır. Önceki çalışmalarda diyet uyumun

belirlenmesinde ayrıntılı beslenme öyküsü ve besin tüketim kayıtları öne çıkmaktadır (Paganizza ve ark.,2019; Hall ve ark., 2009). Ayrıca serolojik testler ve besin tüketim kayıtlarının diyetle uyumun değerlendirilmesinde güvenilirliğini araştıran bir çalışmada diyetisyen eşliğinde alınan besin tüketim kayıtları ve beslenme öyküsünün en iyi belirleyici olduğu vurgulanmıştır (Leffler ve ark., 2007). Bu nedenle çalışmanın iki grubunun oluşturulmasında hastalardan alınan beslenme öyküsü ve besin tüketim kayıtları ağırlıklı olarak göz önünde bulundurulmuştur. Beslenme öyküsünde hastaların çölyak ve glutensiz beslenme hakkında bilgileri ve bilgileri kimden ve nasıl elde ettikleri, ev dışında yemek yeme sıklıkları, çapraz kontaminasyon hakkında bilgileri ve çapraz kontaminasyon riskine karşı önlem alıp almamaları, besin etiketi okuyup okumamaları ve besin etiketinde hangi ifadelerle dikkat ettikleri ile en son ne zaman glutenli bir yiyecek tükettikleri sorulmuştur. Beslenme öyküsünde sorulan bu açık uçlu sorular Ek-4’te verilmiştir. Böylece hastaların serolojik test sonuçları, besin tüketim kayıtları ve glutensiz beslenmeye uyumu sorgulamayı temel alan ayrıntılı beslenme anamnezi göz önünde bulundurularak çalışmanın glutensiz diyetle uyan ve glutensiz diyetle uymayan olmak üzere iki grubu oluşturulmuştur.

5.2. Verilerin Toplanması

5.2.1. Demografik anket formu uygulanması

Katılımcılara sosyodemografik özelliklerini, beslenme durumları ve hastalıklarıyla ilişkili bilgilerini saptamak amacıyla araştırmacı tarafından yüz yüze görüşme yöntemi kullanılarak demografik anket formu uygulanmıştır (Ek 2).

5.2.2. Antropometrik ölçümlerin alınması

Beslenme durumunun saptanması için bireylerden antropometrik ölçümler alınmıştır. Boy ölçümü birey çıplak ayakta dik pozisyonda, çene ve bakışlar yere paralel iken 0,1 cm’lik ölçüm hassasiyetindeki duvara sabitlenmiş stadiometre ile alınmıştır. Vücut

ağırlığı (kg) ve vücut yağ, kas kompozisyonu bileşenleri biyoelektrik empedans analizi (BIA) temelli vücut analiz cihazı (Inbody 120, Güney Kore) ile ölçülmüştür. Kişilerin boy uzunluğu (m) ve vücut ağırlığı (kg) kullanılarak BKİ değerleri hesaplanmıştır. BKİ hesaplaması: $BKİ (kg/m^2) = Vücut\ ağırlığı\ (kg) / Boy\ uzunluğu^2\ (m^2)$ formülü ile yapılmıştır. Bireylerin BKİ değerlerine göre sınıflandırılmasında Tablo 3'deki WHO verileri kullanılmıştır. (<http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>, Erişim tarihi: 16 Kasım 2019). Diğer antropometrik ölçümlerden bel çevresi ve kalça çevresi ölçümleri mezura ile alınmıştır.

Tablo 3: BKİ değerlerine göre vücut ağırlığı durumu

BKİ değerleri (kg/m ²)	Sınıflama
<16,0	Ağır düzeyde zayıf
16,0 - 16,99	Orta düzeyde zayıflık
17,0 - 18,49	Hafif düzeyde zayıflık
18,5 - 24,99	Normal
25,0 - 29,99	Fazla Kilolu
30,0 - 34,99	1.derece obez
35,0 - 39,99	2.derece obez
≥ 40,0	3.derece obez

Bel çevresi ölçümü; en alt kaburga kemiği ile iliyakrest arasında orta noktadan mezura ile ölçülmüştür. Kalça çevresi ise, bireyin sağ tarafında durulup en geniş noktadan çevre ölçümü alınmıştır. Ayrıca bel ve kalça çevresi ölçümleri kullanılarak bel çevresinin kalça çevresine oranı da hesaplanmıştır. Bel / Kalça çevresi oranı hesaplamasında:

Bel / Kalça Oranı= Bel çevresi (cm) / Kalça çevresi (cm) formülü kullanılmıştır.

Bireylerin bel çevresi ölçümü ve bel / kalça oranına göre sınıflaması Tablo 4 'deki WHO verilerine göre yapılmıştır

(https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_report_waistcircumference_and_waisthip_ratio/en/ Erişim tarihi: 16 Kasım 2019).

Tablo 4: Cinsiyete göre bel çevresi (cm) ve bel/kalça değerleri

Ölçüm	Alt-üst limitler	Sınıflama
Bel çevresi	> 94 cm (E) , > 80 cm (K)	Artmış Metabolik Hastalık Riski
Bel çevresi	> 102 cm (E) , > 88 cm (K)	Belirgin Artmış Risk
Bel / Kalça oranı	≥0,90 (E) , ≥ 0,85 (K)	Belirgin Artmış Risk

5.2.3. Besin tüketim kayıtlarının alınması

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların genel beslenme durumları, enerji ve besin ögesi alımları ile glutensiz diyetle uyumunu belirlemek amacıyla ayrıntılı beslenme öyküsü ve üç günlük geriye dönük hatırlatma yöntemiyle besin tüketim kaydı alınmıştır. Üç günlük besin tüketim kaydında 2'si hafta içi ve 1'i ise haftasonu olmak üzere 24 saatlik dilimlerde tükettikleri tüm yiyecek ve içecekler ile içerikleri karşılıklı görüşme yolu ile kayıt altına alınmıştır. Her bireye ait 3 günlük besin tüketim kayıtları “Bilgisayar Destekli Beslenme Programı, Beslenme Bilgi Sistemleri (BEBİS)” paket programı veri tabanına girilmiştir. Yiyecekteki besin maddelerinin miktarları hasta tarafından belirtilemediğinde veya tarifenin BEBİS programında bulunmaması durumunda “Standart Yemek Tarifleri” kitabı kullanılmıştır (Merdol, 2003). Her bireyin günlük ortalama enerji, makro ve mikro besin ögesi alım düzeyleri hesaplanmıştır. Bu değerler 2015 yılında yayınlanan ve Türk toplumu için önerilen günlük enerji ve besin ögesi alım düzeylerinin bulunduğu Türkiye Beslenme Rehberi'ndeki (TÜBER) değerler ile karşılaştırılmıştır (<https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/10915,tuber-turkiye-beslenme-rehberipdf.pdf> Erişim tarihi: 28.11.2019).

5.2.4. Kan serumu eldesi ve serum zonulin düzeyleri ölçümü

Çalışmaya katılan çölyak hastalarından zonulin testinde kullanılmak üzere 8-12 saatlik 1 gece açlığında 5 ml periferik venöz kan örnekleri alınmıştır. Numuneler kan alımını

takiben 1 saat içinde santrifüj edilmiştir. Herbir kan örneği aynı koşullarda 15dk süresince, 1500 rpm hızda ve +4°C'de (Beckman Coulter, Allegra X-I5R) santrifüj edilerek 1 ml serum örneği ayrılmıştır ve serum örnekleri 1,5 ml'lik eppendorf tüpler içinde zonulin analizine dek -80°C 'de saklanmıştır.

Kan serumunda zonulin konsantrasyonu ölçümü için Marmara Üniversitesi Genetik ve Metabolik Hastalıklar Araştırma Merkezi'nden (GEMHAM) laboratuvar hizmet alımı yapılmıştır. Analizler sandviç ELISA yöntemine dayanmaktadır ve bu amaçla serum zonulin ELISA kitleri(Cusabio, Çin) satın alınmış ve kullanılmıştır. Zonulin ölçümü kit protokolüne uygun olarak yapılmıştır. Uygulanan aşamalar kısaca özetlenirse; kit prosedüründe çalışma standart solüsyonu 40 ng/ml olarak belirtilmiştir. Daha sonraki dilüsyonlar bir öncekinin yarısı olacak şekilde 20, 10, 5, 2,5, 1,25, 0,625 ve 0 ng/ml olarak yapılmıştır. +4°C'de saklanan zonulin-spesifik anti-Zot antikoru bağlanmış kitin her bir kuyucuğuna herbir kan örneğinden 100µl ilave edildikten sonra kit 37°'de 2 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrası yıkama olmaksızın kuyucuklardaki sıvı uzaklaştırıldı. Ardından 100µl Biotin bağlı antikor her bir kuyucuğa eklenmiş ve 37°'de 1 saat inkübe edilmiştir. 1 saat sonunda kuyulardaki sıvı uzaklaştırılarak herbir kuyu üçer kez distile su ile yıkanmıştır. Ardından 100µl HRP-Avidin enzimi eklenmiş ve tekrar 37°'de 1 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası sıvı uzaklaştırılıp ve 5 kez yıkama yapılmıştır. 90 µl Tetrametilbenzidin (TMB) substrat eklenmiş ve 37°'de 25 dk inkübe edildikten sonra her kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırılmıştır. Absorbans değerleri 5 dk içinde 450 nm altında spektrofotometrede okunmuştur. Her bir örnekten iki tekrar yapılmış olup zonulin miktarı toplam proteinin mililitresinde nanogram cinsinden (ng/ml) hesaplanmıştır. Ayrıca serum örneklerinin toplam protein miktarı bikinkoninik asit (BCA) kiti (Pierce BCA, Thermo Scientific) kullanılarak mililitrede miligram (mg/ml) cinsinden ölçülmüştür. Böylece zonulin miktarının serumdaki toplam protein miktarına oranı da ng/mg cinsinden hesaplanmıştır.

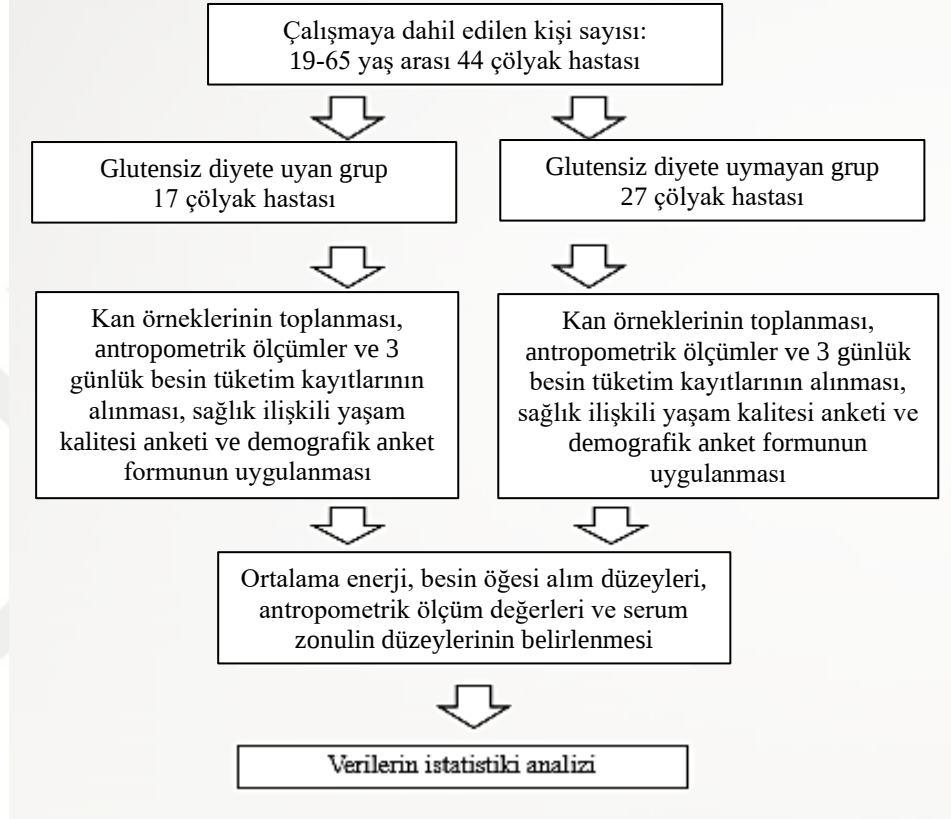
5.2.5. CDQ hastalığa özgü yaşam kalitesi anketinin uygulanması ve yaşam kalitesi puanlarının belirlenmesi

Çölyak hastalarının yaşam kalitesini belirlemek amacıyla hastalığa özgü geliştirilen ve Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Aksan (2015) tarafından yapılan CDQ anketinin bu çalışmada kullanımına dair izin alınmıştır. Anket katılımcılara yüz yüze görüşme yöntemiyle uygulanmıştır. CDQ, 28 sorudan oluşmakta ve soruların katılımcı tarafından değerlendirilmesi 7'li likert ölçeği ile yapılmaktadır. Anket soruları hastaların duygusal, sosyal, gastrointestinal ve endişe durumlarına dair dört alt değerlendirme boyutuna sahiptir (Aksan, 2015). Yanıtlar için hastaların son 2 haftalık süreci düşünmeleri ve kendisi için uygun olan seçeneklerden birini seçmeleri gerekmektedir. Katılımcı her bir alt boyuttan en az 0 en çok 49 puan alabilmektedir. Anketin sonucunda toplam puan ise 0-196 arasındadır. Toplam veya her bir alt boyuttan elde edilen düşük puan, sağlık ilişkili düşük yaşam kalitesini; yüksek puan bireyin sağlık ilişkili yüksek yaşam kalitesini göstermektedir. Dört alt boyutun her birine ait olan cevapların puanları toplanmış ve kaydedilmiştir.

5.3. İstatistiki Analizler

Verilerin analizinde sosyal bilimler için istatistiki analiz programı (SPSS 24.0) kullanılmıştır. Hastaların sosyodemografik ve çölyak hastalığına dair verileri, ortalama enerji-besin ögesi alımları, antropometrik ölçümleri, serum zonulin düzeyleri ve CDQ puanları analizleri için SPSS veri tabanı dosyası oluşturulmuştur. Tanımlayıcı istatistikler için sayı, yüzde, ortalama, medyan, standart sapma değerleri verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluk analizleri için normallik testlerinden biri olan Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda Ki kare testi (Chi-Square Test), bağımsız gruplarda iki örnek T- testi (Two Independent T-Test) yapılmıştır. Normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda ise Ki kare Fisher testi ve Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. İki değişken arasındaki olası ilişkiyi belirlemek için Sperman korelasyon analizi

uygulanmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir. Genel basamaklarıyla çalışma planı Şekil 3’te verilmiştir.



Şekil 3: Çalışmanın akış şeması

6. BULGULAR

6.1.Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri

Çalışma toplam 44 çölyak hastası ile tamamlanmıştır. Hastalar glutensiz diyet tedavisine uyanlar ve glutensiz diyet tedavisine uymayanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Glutensiz diyet tedavine uymayan grup 27 kişi, glutensiz diyet uyan grup ise 17 kişiden oluşmaktadır. Glutensiz diyet uyma gösteren bireylerin %70,6'si kadın, %29,4'ü erkektir. Glutensiz diyet uymayan grubun ise %48,1'i erkek, %51,9'u kadındır. Gruplar arasında cinsiyet bakımından fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). Glutensiz diyet uyma gösteren grubun %52,9'u evli, %47,1'i ise bekdir. Bu oranlar glutensiz diyet uymayan grupta sırasıyla %55,6 ile 44,4'tür ve gruplar arasında medeni durum açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Glutensiz diyet uyan gruptaki bireylerin % 5,9'u ilkokul mezunu, %11,8'i ortaokul mezunu, %29,4'ü lise mezunu, %41,2'si üniversite mezunu iken %11,8'i lisansüstü eğitim mezunudur. Bu gruptaki bireylerin %41,1'i herhangi bir işte çalışırken, 58,9'u çalışmamaktadır. Glutensiz diyet uymayan gruptaki bireylerin ise %18,5'i ilkokul mezunu, %18,5'i ortaokul mezunu, %29,6'sı lise mezunu, %25,9'u üniversite mezunu iken %7,4'ü lisansüstü eğitim mezunudur. Glutensiz diyet uymayan grubun %51,9'u çalışırken, %48,1'i çalışmamaktadır. Gruplar arasında kategorik değişkenlerden eğitim düzeyi, herhangi bir işte çalışma durumu ve medeni durum açısından fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 5: Katılımcıların gruplara göre sosyodemografik özellikleri

	Glutensiz Diyete Uyan Grup		Glutensiz Diyete Uymayan Grup		χ^2	p
	n	%	n	%		
Cinsiyet					1,515	0,218
Kadın	5	29,4	13	48,1		
Erkek	12	70,6	14	51,9		
Medeni Durum					0,029	0,865
Evli	9	52,9	15	55,6		
Bekar	8	47,1	12	44,4		
Eğitim Durumu					2,501	0,692
İlkokul	1	5,9	5	18,5		
Ortaokul	2	11,8	5	18,5		
Lise	5	29,4	8	29,6		
Üniversite	7	41,2	7	25,9		
Lisansüstü	2	11,8	2	7,4		
Çalışma Durumu					1,978	0,579
Çalışıyor	10	58,9	14	51,9		
Çalışmıyor	7	41,1	13	48,1		
Sigara Kullanımı					0,137	0,090
Evet	2	11,8	10	37		
Hayır	15	88,2	17	63		
Glutensiz Diyete Uyuyor musunuz?					0,022	0,006
Evet	17	100	20	74,1		
Hayır	0	0	7	25,9		
Uyum Derecesi					10,67	0,008
Hiç Uymuyorum	0	0	3	11,1		
Hemen Hiç Uymam	0	0	0	0		
Bazen Uyarım	2	11,8	6	22,2		
Genellikle Uyarım	15	88,2	7	25,9		
Daima Uyarım	0	0	11	40,7		
Başka Hastalık Varlığı					0,986	0,688
Evet	4	23,5	5	18,5		
Hayır	13	76,5	22	81,5		
İlaç Kullanımı					0,067	0,137
Evet	1	5,9	6	22,2		
Hayır	16	94,1	21	77,8		

$p < 0,05$

6.2. Katılımcıların Genel ve Çölyak Hastalığına Dair Klinik Özellikleri

Glutensiz diyetle uyan gruptaki hastaların %94,1'i 1 yıldan uzun süredir çölyak hastalığı tanısı almışken %5.9'u son 6 ayda tanı almış olup bu gruptaki hastaların tanı aldığı süre ortalaması $118,3 \pm 118,7$ aydır. Glutensiz diyetle uymayan gruptaki

hastaların %77,8'i 1 yıldan uzun, %3,7'si son 1 yılda, % 7,4'ü son 6 ayda, %7,4'ü son üç ayda ve %3,7'si son 1 ayda tanı almıştır. Glutensiz diyetle uymayan hastaların tanı aldıkları süre ortalaması ise $98,6 \pm 110,3$ aydır. Hastaların tanı aldığı günden itibaren geçen süre gruplar arasında farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Sigara kullanan kişiler glutensiz diyetle uyan grubun %11,8'ini oluşturup günde ortalama $8,66 \pm 5,50$ adet sigara içmektedir. Glutensiz diyetle uymayan grupta ise sigara kullananlar grubun %37'si olup günde ortalama $5,3 \pm 5,73$ adet sigara içmektedir. Gruplar arasında sigara kullanım durumu bakımından fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Glutensiz diyetle uyan bireylerin %23,5'inde çölyak ve dışlanma kriterleri arasında yer alan hastalıklardan başka bir hastalık tanısı varken, glutensiz diyetle uymayan grupta başka bir hastalık tanısı olan kişiler grubun %18,5'ini oluşturmaktadır ($p>0,05$).

Tüm hastalara “Glutensiz diyetle uyuyor musunuz?” olarak kendi beyanları sorulduğunda hastaların %38,63'ü evet, %61,36'sı hayır yanıtını vermiştir. Antikor değerleri ve besin tüketim kayıtları doğrultusunda hastalar çalışma gruplarına ayrıldığında ise glutensiz diyetle uyan grubun tamamı evet cevabını vermişken, glutensiz diyetle uymayan gruba dahil edilen hastaların %74,1'i evet , %25,9'u hayır yanıtını vermiştir. Hastalar glutensiz diyetle uyumunuzu derecelendiriniz sorusuna glutensiz diyetle uyan gruptaki bireylerin %11,8'i genellikle uyarım, %88,2'si daima uyarım yanıtını vermiştir. Aynı soruya glutensiz diyetle uymayan gruptaki hastaların %11,1'i hiç uymuyorum, %22,2'si bazen uyarım, %25,9'u genellikle uyarım, %40,7'si ise daima uyarım yanıtını vermiştir. Hastaların anti t-Tg otoantikor düzeyleri ortalaması glutensiz diyetle uyan grupta $8,75 \pm 6,86$ RU/ml iken medyan ve mod değeri 6,4 RU/ml'dir. Glutensiz diyetle uymayan grupta ise bu değerlerin ortalaması $82,32 \pm 64,8$ RU/ml medyan değeri 72,7 RU/ml ile istatistiki anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,000$). Anti gliadin otoantikor testleri ortalaması glutensiz diyetle uyan hasta grubunda $5,75 \pm 6,95$ RU/ml medyan değeri ise 3,7 RU/ml'dir. Diyetle uymayan grupta bu değer ortalaması $40,34 \pm 39,75$ RU/ml medyan değeri ise 34,35 RU/ml ile anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Katılımcıların hastalığa dair antikor değerleri verileri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Grupların serolojik otoantikor test düzeyleri verileri

Antikor Düzeyleri (Ru/ ml)	Glutensiz Diyetle Uyan Grup		Glutensiz Diyetle Uymayan Grup		x ²	p
	n	%	n	%		
Anti tTg IgA Aralığı					44,00	0,000*
0-20	17	100				
20-200			10	37		
>200			17	63		
Anti Gliadin IgA Aralığı					29,54	0,001*
0-24	17	100	3	11,1		
24-200			9	33,3		
>200			15	55,6		

* p<0,05

6.3. Katılımcıların Enerji ve Besin Ögesi Alım Düzeyleri

Katılımcılardan alınan 3 günlük besin tüketim kayıtları BEBİS programında analiz edilmiş ve her bir bireyin 1 günde aldığı ortalama enerji, makro ve mikrobesein öğeleri miktarı hesaplanmıştır. Buna göre glutensiz diyetle uyan grupta ortalama enerji alımı 1408,63 ± 342,77 kkal'dır. Bu gruptaki katılımcıların aldığı karbonhidrat miktarı günlük toplam enerjinin %43,76'sı iken protein ve yağ miktarı günlük enerjinin sırasıyla %16,64 ± 4,79 ve %39,52 ± 6,84'ünü oluşturmaktadır. Alınan karbonhidrat miktarının gram cinsinden ortalaması 151,01 ± 53,05 g, protein miktarı ortalaması 56,13 ± 17,76 g, yağ miktarı ortalaması ise 62,83 ± 18,45 g'dır. Glutensiz diyetle uymayan grupta ise günlük ortalama enerji alımı 1378,86 ± 423,56 kkal'dır. Glutensiz diyetle uymayan grupta diyetle alınan karbonhidrat miktarı günlük toplam enerjinin %44,11 ± 8,85 iken protein ve yağ miktarı sırasıyla %16,22 ± 3,16 ve %38,81 ± 6,28'i kadardır. Alınan karbonhidrat miktarının gram cinsinden ortalaması 148,35 ± 55,34 g iken, ortalama protein miktarı 54,3 ± 18,72 g, yağ miktarı ise 60,17 ± 21,53 g'dır. Gruplar arasında enerji alım miktarı bakımından anlamlı fark bulunmamaktadır. Aynı şekilde makro besin öğelerinin gram ve yüzde cinsinden alım miktarı arasında da anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). Her iki grupta da enerji ve karbonhidrat alımı önerilen TÜBER rehberindeki referans değerlerin altındayken, hastaların protein ve yağ alımları referans değerlerin üstündedir. Diyet posası alım miktarı ise glutensiz

diyete uyan grupta $14,51 \pm 5,58$ g iken glutensiz diyete uymayan grupta $13,44 \pm 6,60$ g'dır. Katılımcıların diyet posası alımları önerilen referans değerlerden düşük olup alım miktarlarında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Her iki grupta da posa türlerinden çözünmez posa alım miktarı çözünür posaya göre daha yüksektir. Glutensiz diyete uyan grupta ortalama çözünmez posa alım miktarı $9,70 \pm 3,46$ g olarak bulunmuş iken glutensiz diyete uymayan grupta ise $11,16 \pm 11,89$ g'dır. Çözünür posa alım miktarları ise sırasıyla $4,47 \pm 1,96$ ve $4,32 \pm 2,51$ g'dır. Gruplar arasında çözünmez ve çözünür posa alım miktarları anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Doymuş yağ alımı glutensiz diyete uyan grupta $23,44 \pm 9,37$ g iken glutensiz diyete uymayan grupta $21,62 \pm 10,84$ g'dır ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). Kolesterol alım düzeyleri her iki grupta benzer olup glutensiz diyete uyan gruptaki hastalarda ortalama $289,76 \pm 130,40$ mg iken, glutensiz diyete uymayan gruptaki hastalarda $311,43 \pm 170,57$ mg'dır ($p>0,05$). Grupların çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) alımları arasında anlamlı fark olmayıp glutensiz diyete uyan gruptaki hastalarda PUFA alım miktarı ortalaması $11,37 \pm 5,09$ g olup glutensiz diyete uymayan grupta $10,43 \pm 5,06$ g'dır ($p>0,05$). Grupların kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) alımları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). Glutensiz diyete uyan grupta SCFA alımı ortalaması $0,69 \pm 0,45$ mg iken glutensiz diyete uymayan grupta $0,59 \pm 0,85$ mg'dır. Katılımcıların 1 günlük enerji, makro besin ögesi alım düzeyleri ve makrobesin ögesi bileşenlerinin karşılaştırması Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: Grupların bir günlük enerji ve makrobesin öğeleri alımlarının karşılaştırılması

Enerji ve besin öğeleri	Glutensiz Diyetle Uyan Grup		Glutensiz Diyetle Uymayan Grup		TÜBER Referans Değerleri	z	p
	Ort ± SS	Medyan	Ort ± SS	Medyan			
Enerji (kkal)	1408,63 ± 342,77	1378,6	1378,86 ± 423,56	1339,54	1800-2200	-0,446	0,656
Makro besin öğeleri							
Karbonhidrat (g)	151,01 ± 53,05	146,33	148,35 ± 55,34	137,29		-0,108	0,914
Karbonhidrat (TE %)	43,76 ± 9,3	41	44,11 ± 8,85	45	50-60	-0,603	0,546
Protein (g)	56,13 ± 17,76	53,9	54,3 ± 18,72	52,98	55,2 – 65,1	-0,301	0,763
Protein (TE %)	16,64 ± 4,79	15	16,22 ± 3,16	18,72	15-20	-0,061	0,952
Yağ (g)	62,83 ± 18,45	66,68	60,17 ± 21,53	51,13		-0,591	0,555
Yağ (TE %)	39,52 ± 6,84	38,81	38,81 ± 6,28	41	20-35	-0,338	0,735
Doymuş Yağ A. (g)	23,44 ± 9,37	23,35	21,62 ± 10,84	19,73	Mümkün olduğunca az	-0,422	0,673
Kolesterol (mg)	289,76 ± 130,40	299,43	311,43 ± 170,57	248,99		-0,012	0,990
MUFA (g)	22,52 ± 6	22,56	21,74 ± 8,82	18,27	15	-0,735	0,462
PUFA (g)	11,37 ± 5,09	11,5	10,43 ± 5,06	9,52	10	-0,783	0,433
Omega 3 (mg)	1,10 ± 0,52	1,07	1,05 ± 0,64	0,95	1.1-1.6	-0,301	0,763
Omega 6 (mg)	9,84 ± 4,72	9,91	8,37 ± 5,03	7,90	12-17	-1,109	0,268
SCFA	0,69 ± 0,45	0,56	0,59 ± 0,85	0,65		-0,374	0,709
MCFA	0,67 ± 0,48	0,53	5,61 ± 25,69	0,55		-0,277	0,782
LCFA	49,71 ± 16,45	16,45	44,74 ± 21,28	21,28		-1,024	0,306
Posa (g)	14,51 ± 5,58	13,5	13,44 ± 6,60	11,76	>25	-0,807	0,419
Çözünür Posa (g)	4,47 ± 1,96	3,76	4,32 ± 2,51	3,93		-0,579	0,563
Çözünmez Posa (g)	9,70 ± 3,46	8,93	11,16 ± 11,89	7,96		-0,868	0,386
Fruktoz (g)	8,80 ± 5,93	9,28	13,27 ± 23,37	6,06	<50	-0,036	0,971
Laktoz (g)	6,83 ± 4,79	7,06	5,49 ± 4,75	4,42		-1,049	0,294

$p < 0,05$

Grupların mikro besin ögesi alım miktarları ve günlük önerilen referans alım değerleri Tablo 8’de verilmiştir. Gruplar arasında tiamin, riboflavin, niasin, biotin, B₆, folat, B₁₂, A, E, C vitaminleri alımları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Tiamin, riboflavin, biotin, folat ve B₆ vitamini alımları her iki grupta da günlük önerilen referans değerden düşük bulunmuştur. Ortalama B₁₂ vitamini alımı glutensiz diyeteye uyan grupta $3,68 \pm 21,16$ mg iken diyeteye uymayan grupta $6,15 \pm 8,92$ mg’dir. Gruplar B₁₂ alımları arasında anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$), glutensiz diyeteye uyan gruptaki katılımcıların ortalama B₁₂ alımları günlük referans değerinin altında kalmıştır. Glutensiz diyeteye uyan grubun D vitamini alımı günlük $2,71 \pm 3,56$ µg iken glutensiz diyeteye uymayan grupta $3,53 \pm 5,62$ µg’dir. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında mikrobesein öğelerinden demir, kalsiyum, potasyum, sodyum, fosfor, çinko, magnezyum ve iyot mineralleri alımları anlamlı bir fark göstermemiştir ($p>0,05$). Ancak demir, kalsiyum, iyot ve magnezyum alımları her iki grupta da referans değerlerden düşük çıkmıştır. Ortalama sodyum ve fosfor alımı ise iki grupta da referans değerlerinin üzerindedir. Glutensiz diyeteye uyan grupta demir alımı $8,79 \pm 2,41$ mg iken diyeteye uymayan grupta $8,25 \pm 3,3$ g’dir. Kalsiyum alım ortalaması glutensiz diyeteye uyan hasta grubunda $584,64 \pm 215,17$ mg iken diyeteye uymayan hasta grubunda $541,37 \pm 218,19$ mg’dir.

Tablo 8: Grupların bir günlük mikrobesein ögesi alımlarının karşılaştırılması

Enerji ve besin öğeleri	Glutensiz Diyetle Uyan Grup	Medyan	Glutensiz Diyetle Uymayan Grup	Medyan	TÜBER Referans Değerleri	z	p
	Ort ± SS		Ort ± SS				
Vitaminler							
A vitamini (µg)	1027 ± 608,41	895,57	1839,2 ± 2826,04	753,33	650-750	-0,181	0,857
E vitamini (mg)	11,63 ± 4,65	10,9	10,52 ± 4,83	10,2	11-13	-0,711	0,477
Tiamin (mg)	0,64 ± 0,23	0,61	0,60 ± 0,28	0,55	1,1-1,2	-0,711	0,477
Riboflavin (mg)	0,96 ± 0,26	1,01	1,1 ± 0,63	0,92	1.1-1,3	-0,253	0,800
Niasin (mg)	23,15 ± 9,13	22,47	21,15 ± 8,02	20,72	6,7	-0,687	0,492
Biotin (µg)	36,9 ± 14,07	34,69	35,83 ± 22,39	29,41	40	-1,024	0,306
Folat (mg)	217,06 ± 79,58	207,12	231,3 ± 105,7	215,57	330	-0,157	0,876
B ₆ vitamini (mg)	1,02 ± 0,4	1,1	1,11 ± 0,63	0,95	1,3-1,7	0,515	0,987
B ₁₂ vitamini (µg)	3,68 ± 21,16	3,22	6,15 ± 8,92	3,04	4	-0,096	0,923
C vitamini (mg)	69,7 ± 37,6	63,85	65,1 ± 35	64,68	70-95	-0,374	0,709
Mineraller							
Çinko (mg)	8,2 ± 2,5	7,96	7,91 ± 3,36	7,37	7,5-16,3	-0,783	0,433
Fosfor (mg)	893,66 ± 237,61	880,31	1744,17 ± 17	805,63	550	-0,856	0,392
Demir (mg)	8,79 ± 2,41	8,03	8,25 ± 3,3	8,05	11-16	-0,651	0,515
Potasyum (µg)	2066,37 ± 739,85	2038,54	1744,17 ± 667,01	1678,5	4,700	-1,699	0,089
Kalsiyum (mg)	584,64 ± 215,17	215,16	541,37 ± 218,19	208,19	950-1000	-0,711	0,477
Sodyum (mg)	2456,89 ± 916,62	2403,77	2503,3 ± 1062,89	2585,97	2300	-0,060	0,952
İyot (µg)	92,45 ± 38,75	93,88	87,36 ± 33,6	86,17	150	-0,542	0,588
Magnezyum (mg)	219,31 ± 81,07	210,43	183,47 ± 77,83	165,10	300-350	-1,555	0,120

6.4. Katılımcıların Yaş ve Antropometrik Özellikleri

Tablo 9’da katılımcıların yaş ve antropometrik özellikleri verilmiştir. Glutensiz diyet uyan grubun yaş ortalaması $36,23 \pm 14,07$ yıl ve glutensiz diyet uymayan gruptaki bireylerin ise $36,37 \pm 11,33$ yıldır. Katılımcıların yaş değerleri gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir ($p>0,05$). Glutensiz diyet uyan grubun ortalama vücut ağırlığı $65,74 \pm 16,4$ kg, boy uzunluğu $167,82 \pm 9,83$ cm, BKİ değeri $23,07 \pm 3,28$ kg/m²’dir. Glutensiz diyet uymayan grubun ortalama vücut ağırlığı $69,49 \pm 15,16$ kg, boy uzunluğu $168,33 \pm 8,16$ cm, BKİ değeri ise $24,42 \pm 4,60$ kg/m²’dir. Gruplar arasında vücut ağırlığı, boy ve BKİ değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). Grupların kendi içinde BKİ değerlerine göre sınıflaması Tablo 10’da verilmiştir. Glutensiz diyet uyan gruptaki hastaların %82,4’ü normal BKİ aralığında, %11,8’i fazla kilolu, %5,9’u ise 1.derece obez sınıfında yer almaktadır. Glutensiz diyet uymayan grubun ise %14,8’i zayıf, %40,7’si normal , %29,6’sı fazla kilolu ve % 14,8’i 1. derece obez sınıfındadır.

Tablo 9: Katılımcıların gruplara göre yaş ve antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

Antropometrik ölçümler	Glutensiz Diyet uyan grup Ort $\pm$ SS	Glutensiz Diyet uymayan grup Ort $\pm$ SS	z	p
Yaş	36,23 $\pm$ 14,07	36,37 $\pm$ 11,33	-0,265	0,791
Vücut ağırlığı (kg)	65,74 $\pm$ 16,4	69,49 $\pm$ 15,16	-1,193	0,233
Boy uzunluğu (cm)	167,82 $\pm$ 9,83	168,33 $\pm$ 8,16	-0,266	0,791
BKİ (kg/m ²)	23,07 $\pm$ 3,28	24,42 $\pm$ 4,60	-0,952	0,341
Bel çevresi (cm)	84,05 $\pm$ 13,04	89 $\pm$ 12,65	-1,484	0,138
Kalça çevresi (cm)	97,23 $\pm$ 6,54	100,11 $\pm$ 9,41	-0,929	0,353
Bel/kalça oranı	0,86 $\pm$ 0,09	0,88 $\pm$ 0,07	-1,279	0,201
Yağ (%)	25,64 $\pm$ 7,32	24,87 $\pm$ 10,79	-0,289	0,772
Kas (kg)	27,54 $\pm$ 7,88	29,18 $\pm$ 6,57	-1,314	0,189

$p<0,05$

Tablo 10: Katılımcıların BKİ değerlerine göre sınıflandırılması

	Glutensiz Diyete Uyan Grup		Glutensiz Diyete Uymayan Grup		x ²	p
	n	%	n	%		
Zayıf	0	0	4	14,8		
Normal	14	82,4	11	40,7	7,895	0,043*
Fazla Kilolu	2	11,8	8	29,6		
1. Derece Obez	1	5,9	4	14,8		

* $p < 0,05$

Hastaların bel çevresi ve bel/ kalça oranı sınıflaması Tablo 11’de verilmiştir. Glutensiz diyeteye uyan hastaların bel çevresi ortalaması $84,05 \pm 13,04$ cm’dir. Glutensiz diyeteye uymayan hastaların bel çevresi ortalaması ise $89 \pm 12,65$ cm’dir. Herbir grup içinde hastaların cinsiyete göre bel çevresi ölçümleri değerlendirilmiştir. Buna göre glutensiz diyeteye uyan grupta “80 cm üstünde” bel çevresine sahip kadınlar tüm grubun %29,4’ünü oluşturup obezite ve diğer metabolik hastalıklar bakımından artmış risk taşımaktadır. 88 cm üstünde bel çevresine sahip olan kadınlar ise tüm grubun %11,8’idir böylece obezite ve diğer metabolik hastalıklar bakımından yüksek risk taşımaktadır. Glutensiz diyeteye uyan grupta “94 cm üstünde” bel çevresine sahip erkekler tüm grubun %11,8’ini oluşturup obezite ve diğer metabolik hastalıklar bakımından artmış risk taşımaktadır. 102 cm üstünde bel çevresine sahip olan erkekler ise tüm grubun %5,9’dur böylece obezite ve diğer metabolik hastalıklar bakımından yüksek risk taşımaktadır. Glutensiz diyeteye uymayan gruptaki hastaların cinsiyete göre bel çevresi ölçümlerine bakıldığında “80 cm üstünde” bel çevresine sahip kadınlar tüm grubun %7,4’ünü oluşturup obezite ve diğer metabolik hastalıklar bakımından artmış risk taşımaktadır. 88 cm üstünde bel çevresine sahip olan kadınlar ise tüm grubun %29,6’sıdır böylece obezite ve diğer metabolik hastalıklar bakımından yüksek risk taşımaktadır. Glutensiz diyeteye uymayan grupta “94 cm üstünde” bel çevresine sahip erkekler tüm grubun %11,1’ini oluşturup obezite ve diğer metabolik hastalıklar bakımından artmış risk taşımaktadır. 102 cm üstünde bel çevresine sahip olan erkekler ise tüm grubun %5,9’udur böylece obezite ve diğer metabolik hastalıklar bakımından yüksek risk taşımaktadır. Glutensiz diyeteye uyan grubun kalça çevresi ortalaması $97,23 \pm 6,54$ cm olarak belirlenmiştir. Glutensiz diyeteye uymayan grubun kalça çevresi

ortalaması ise $100,11 \pm 9,41$ cm'dir. Glutensiz diyeteye uyan hastaların bel/ kalça oranı ortalaması $0,86 \pm 0,09$ olarak bulunmuştur.

Tablo 11: Katılımcıların bel çevresi ve bel/kalça orana göre sınıflandırılması

	Glutensiz Diyeteye Uyan Grup		Glutensiz Diyeteye Uymayan Grup		χ^2	p
	n	%	n	%		
Bel çevresi artmış risk	7	41,2	5	18,5	7,192	0,216
Bel çevresi yüksek risk	3	17,7	11	40,7	7,067	0,225
Bel/kalça oranı belirgin risk	8	47	16	59,2	1,257	0,756

$p < 0,05$

Bel/kalça oranına göre grupta obezite ve metabolik hastalıklar bakımından belirgin artmış riske sahip kadınlar grubun %29,4'ü iken erkekler %17,6'sıdır. Diyeteye uymayan hastaların bel/kalça oranı ortalaması ise $0,88 \pm 0,07$ olup grup içinde kadın ve erkeklerin bel/kalça oranı değerlendirildiğinde obezite ve metabolik hastalık riski taşıyanların oranı her iki cinsiyet için de %29,6'dır. Glutensiz diyeteye uyan grupta vücut kompozisyonu değerlerinde ise grubun vücut yağ yüzdesi ortalaması $25,64 \pm 7,32$ iken kas kütlesi ortalaması $27,54 \pm 7,88$ kg'dir. Glutensiz diyeteye uymayan grupta ortalama yağ yüzdesi $24,87 \pm 10,79$ kas kütlesi ağırlığı $29,18 \pm 6,57$ kg'dir. Tüm bu antropometrik değerler için gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$). Tablo 12'de grupların bazı antropometrik ölçümleri ile besin ögesi alımlarının ilişkisi verilmiştir.

Tablo 12: Grupların bazı antropometrik değerleri ile enerji ve bazı besin öğeleri ilişkisi

	Glutensiz Diyetle Uyan Grup						Glutensiz Diyetle Uymayan Grup					
Enerji ve bazı besin öğeleri	BKİ		Bel/kalça Oranı		Yağ yüzdesi		BKİ		Bel/kalça Oranı		Yağ yüzdesi	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Enerji	-0,091	0,729	0,138	0,599	-0,484	0,049*	0,043	0,832	0,089	0,660	-0,182	0,365
Diyet posası	0,083	0,751	0,014	0,959	-0,250	0,327	0,175	0,383	0,390	0,045*	0,087	0,667
Kolesterol	-0,461	0,063	-0,561	0,019*	0,318	0,214	0,106	0,599	-0,035	0,863	0,240	0,906
Doymuş yağ	-0,338	0,184	-0,242	0,350	-0,252	0,330	-0,006	0,976	-0,095	0,637	-0,168	0,403
Demir	-0,275	0,286	0,080	0,761	-0,377	0,136	0,005	0,982	0,110	0,587	-0,072	0,720

* $p < 0,05$

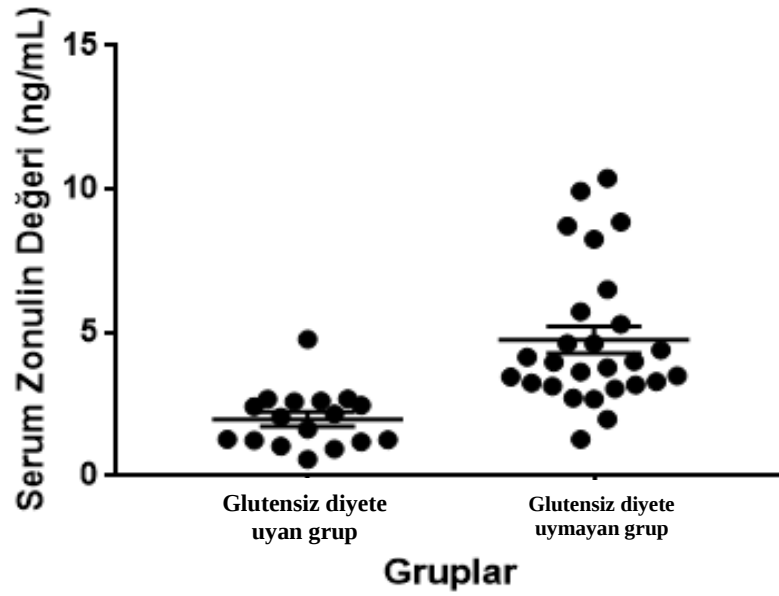
6.5. Katılımcıların Serum Zonulin Düzeyleri

Tablo 13'te bağırsak geçirgenliği parametrelerinden serum zonulin düzeyleri, total BCA protein miktarı ve serum zonulin düzeylerinin total BCA protein miktarına oranı verilmiştir. Glutensiz diyetle uyan grubun ortalama serum zonulin değeri $2,31 \pm 1,16$ ng/ml iken glutensiz diyetle uymayan grubun serum zonulin değeri $4,55 \pm 2,61$ ng/ml'dir. Gruplar arasında değerler karşılaştırıldığında glutensiz diyetle uymayan grupta serum zonulin düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Total BCA protein miktarı ortalaması glutensiz diyetle uyan ve uymayan grupta benzer olup sırasıyla $4,56 \pm 0,049$ mg/ml ve $4,59 \pm 0,036$ mg/ml'dir. Glutensiz diyetle uyan grupta zonulin /total BCA protein oranı ise $0,50 \pm 0,25$ ng/mg olup glutensiz diyetle uymayan grupta $0,97 \pm 0,59$ ng/mg olarak bulunmuştur. Glutensiz diyetle uymayan grupta zonulin/total BCA protein oranı diyetle uyan gruba göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p < 0,05$). Şekil 4'te de zonulin düzeylerinin gruplara göre dağılımı grafiksel olarak verilmiştir.

Tablo 13: Grupların serum zonulin düzeyleri, total BCA protein miktarı ve serum zonulin düzeylerinin total BCA protein miktarına oranı

	Glutensiz Diyete Uyan Grup		Glutensiz Diyete Uymayan Grup		z	p
	Ort $\pm$ SS	medyan	Ort $\pm$ SS	medyan		
Serum Zonulin Düzeyleri (ng/ml)	$2,31 \pm 1,16$	2,42	$4,55 \pm 2,61$	3,77	-3,47	0,001*
Total BCA Protein (mg/ml)	$4,56 \pm 0,049$	4,60	$4,59 \pm 0,036$	4,60	-0,72	0,470
Zonulin / BCA Protein (ng/mg)	$0,50 \pm 0,25$	0,53	$0,97 \pm 0,59$	0,82	-3,10	0,002*

* $p < 0,05$



Şekil 4: Gruplara göre serum zonulin düzeyleri

Cinsiyete göre zonulin düzeylerine bakıldığında tüm katılımcılarda erkeklerin zonulin düzeyi $4,33 \pm 2,87$ ng/ml iken kadınlarda $3,22 \pm 1,98$ ng/ml olup cinsiyetler arasında zonulin düzeyleri anlamlı bir fark göstermemiştir ($p > 0,05$).

Tüm katılımcılarda serum zonulin düzeyi, hastaların ne kadar süredir tanı aldığı, anti-tTg otoantikoru ve anti gliadin otoantikorudaki ilişki Tablo 14’te verilmiştir. Glutensiz diyetle uyan grupta serum zonulin düzeyleri ile anti-tTg IgA değerleri arasında anlamlı pozitif bir ilişki bulunmuşken ($p < 0,05$), anti-gliadin otoantikorları arasında istatistiki anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$). Glutensiz diyetle uymayan hastalarda ise serum zonulin değerleri ile anti gliadin IgA değerleri değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0,05$).

Tablo 14: Grupların zonulin düzeyleri ve hastalığa dair özelliklerinin ilişkisi

Hastalığa Dair veriler	Serum Zonulin Düzeyi Ortalaması (ng/ml)			
	Glutensiz Diyetle Uyan Grup		Glutensiz Diyetle Uymayan Grup	
	r	p	r	p
Tanı aldığı süre (ay)	0,215	0,408	-0,108	0,591
Anti-tTg Antikor	0,515	0,034*	0,400	0,223
Anti gliadin antikor	0,071	0,450	0,713	0,009*

* $p < 0,05$

Zonulin düzeyleri ve zonulin/total BCA protein miktarı oranı ile enerji-besin öğeleri alımı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış olup veriler Tablo 15 ve 16’da gösterilmiştir ($p>0,05$). Zonulin düzeyleri ve zonulin/total BCA protein oranı ile antropometrik parametreler arasında her iki grupta da istatistiki anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).



Tablo 15: Grupların serum zonulin düzeyleri ile enerji ve makrobesin ögesi alımları ilişkisi

Enerji ve besin ögeleri	Ortalama Serum Zonulin Değeri (ng/ml)			
	Glutensiz Diyet	Uyan Grup	Glutensiz Diyet	Uymayan Grup
	r	p	r	p
Enerji (kkal)	0,955	0,015*	0,079	0,694
Makro besin ögeleri				
Karbonhidrat (g)	-0,105	0,687	-0,065	0,748
Karbonhidrat (TE %)	-0,049	0,851	-0,002	0,992
Protein (g)	0,059	0,823	0,029	0,887
Protein (TE %)	0,075	0,773	-0,116	0,564
Yağ (g)	0,179	0,492	-0,016	0,935
Yağ (TE %)	0,047	0,859	0,025	0,902
Doymuş Yağ A. (g)	-0,037	0,889	0,049	-0,809
MUFA (g)	0,152	0,560	-0,070	0,730
PUFA (g)	0,223	0,390	-0,050	0,804
Omega 3 (mg)	-0,029	0,911	0,210	0,292
Omega 6 (mg)	0,213	0,411	-0,162	0,420
SCFA	-0,085	0,747	0,056	0,780
MCFA	-0,152	0,560	0,107	0,595
LCFA	0,120	0,646	-0,054	0,790
Posa (g)	0,064	0,808	0,250	0,208
Çözünür Posa (g)	0,001	0,996	0,306	0,121
Çözünmez Posa (g)	0,088	0,736	0,261	0,189
Laktoz (g)	0,051	0,844	-0,089	0,658
Fruktoz (g)	-0,007	0,978	0,281	0,156
Kafein (g)	0,072	0,785	-0,097	0,629

* $p < 0,05$

Tablo 16: Grupların serum zonulin düzeyleri ve mikrobesein ögesi alım miktarı ilişkisi

Enerji ve besin öğeleri	Serum Zonulin Düzeyi Ortalaması (ng/ml)			
	Glutensiz Diyetle Uyan Grup		Glutensiz Diyetle Uymayan Grup	
	r	p	r	p
Vitaminler				
A vitamini (µg)	0,007	0,978	0,105	0,319
E vitamini (mg)	-0,032	0,903	-0,059	0,772
D vitamini (µg)	0,365	0,149	0,203	0,311
C vitamini (µg)	-0,184	0,480	0,112	0,579
Tiamin (mg)	-0,029	0,911	0,049	0,810
Riboflavin (mg)	-0,037	0,889	0,191	0,339
Niasin (mg)	-0,042	0,874	-0,098	0,628
Biotin (µg)	0,064	0,808	0,234	0,240
Folat (mg)	-0,181	0,486	0,234	0,240
B ₆ vitamini (mg)	-0,080	0,760	-0,116	0,564
B ₁₂ vitamini (µg)	-0,058	0,826	0,149	0,458
Mineraller				
Çinko (mg)	-0,186	0,474	0,661	0,089
Fosfor (mg)	0,157	0,548	0,085	0,674
Demir (mg)	-0,216	0,406	0,102	0,613
Potasyum (mg)	-0,228	0,379	0,065	0,748
Kalsiyum (mg)	-0,350	0,168	0,173	0,389
Sodyum (mg)	-0,012	0,963	0,271	0,171
İyot (µg)	-0,338	0,184	0,321	0,102
Magnezyum (mg)	-0,093	0,722	0,026	0,899

$p < 0,05$

6.6. Katılımcıların Çölyak Hastalığına Özgü Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi (CDQ) Anket Sonuçları

Grupların toplam CDQ puanı ve CDQ alt boyut puanlarının ortalamalarına dair veriler Tablo 17’te gösterilmiştir. Çalışmaya katılan tüm hastaların toplam CDQ puanları ortalaması $131,18 \pm 23,39$ ’dur. Tüm katılımcıların duygusal alt boyut puanları ortalaması $30,34 \pm 7,86$, sosyal alt boyut puanları ortalaması $34,75 \pm 7,18$, gastrointestinal sistem alt boyut puanları ortalaması $36,75 \pm 7,13$ ve endişeler alt boyut puanları ortalaması $30,52 \pm 8,48$ ’dir. Tüm katılımcılar gruplara ayrılıp CDQ total puanları ve dört alt boyut puanlarına bakıldığında glutensiz diyeteye uyan gruptaki bireylerin total CDQ skoru ortalaması $132,18 \pm 21,78$ ’dir. Glutensiz diyeteye uymayan grupta total CDQ skoru ortalaması $130,56 \pm 24,74$ ’tür. Glutensiz diyeteye uyan grubun duygusal alt boyut puanı ortalaması $31,53 \pm 6,36$, sosyal alt boyut puan ortalaması $34,18 \pm 6,74$, endişeler alt boyut puanı ortalaması $29,89 \pm 7,73$ ve gastrointestinal sistem semptomları alt boyut puanı ortalaması ise $38,35 \pm 6,40$ ’tır. Glutensiz diyeteye uymayan grupta duygusal alt boyut puanı ortalaması $29,59 \pm 8,71$, sosyal alt boyut puanı ortalaması $35,11 \pm 7,55$ endişeler ve gastrointestinal sistem semptomları alt boyut puanları ise sırasıyla $30,92 \pm 9,03$ ve $35,74 \pm 7,49$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasında toplam skor ve tüm alt boyut skorları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Grupların serum zonulin düzeyleri ve yaşam kalitesi puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Korelasyon değerleri Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 17: Grupların CDQ puanı ortalama değerleri

	Glutensiz Diyete Uyan Grup X+SS	medyan	Glutensiz Diyete Uymayan Grup X+SS	medyan	z	p
Total Puan	132,18 ± 21,78	133	130,56 ± 24,74	139	-0,048	0,962
Duygusal Puan	31,53 ± 6,36	33	29,59 ± 8,71	32	-0,797	0,425
Sosyal Puan	34,18 ± 6,74	32	35,11 ± 7,55	35	-0,471	0,638
Endişeler Puanı	29,89 ± 7,73	33	30,92 ± 9,03	31	-0,290	0,772
Gastrointestinal Sistem Semptom Puanı	38,35 ± 6,40	39	35,74 ± 7,49	35	-0,340	0,954

p<0,05

Tablo 18: Grupların CDQ puanları ve serum zonulin düzeyleri ilişkisi

CDQ sonuçları	Ortalama Serum Zonulin Değeri (ng/ml)			
	Glutensiz Diyete Uyan Grup		Glutensiz Diyete Uymayan Grup	
	r	p	r	p
Total puan	-0,249	0,335	-0,064	0,751
Duygusal puan	-0,301	0,240	0,126	0,530
Sosyal puan	-0,275	0,023*	-0,139	0,489
Endişeler puanı	0,011	0,103	-0,353	0,071
Gastrointestinal semptom puanı	-0,114	0,662	0,197	0,326

* $p < 0,05$

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çölyak hastalarının beslenme durumu, glutensiz diyetle uyum, diyetin enerji, besin öğeleri bakımından ihtiyaçları karşılama ve eksiklikleri giderebilme niteliği ile ilişkilidir (Abenovoli ve ark.,2015). CD'nin patogenezi henüz tam anlamıyla açıklanabilmiş değildir ancak son 30 yılda CD'de antijenik özellikte olan glutenin geçirgen bağırsak yapısına neden olduğu üzerinde durulmaktadır (Fasano, 2001). Hastalığın katı bir glutensiz diyeti gerektirmesi hastaların yaşam kalitesi üzerinde de rol oynar. Çalışma tek tedavisi glutensiz diyet olan çölyak hastalarında beslenme durumu, yaşam kalitesi ve son yıllarda sağlık bilimlerinde çalışmaların arttığı alan olan geçirgen bağırsak yapısı parametrelerinden zonulin düzeyleri hakkında veriler sunmayı amaçlamıştır.

7.1. Çölyak Hastalarının Genel ve Hastalığa Dair Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Mevcut çalışmaya katılan çölyak hastalarının yaş aralığı 19-64 arasında değişmektedir. Hastaların çölyak tanısı aldığı esnada yaş aralığı ise 3 ile 55 arasında değişmektedir. CD ilk çocuklarda keşfedilmiş olup çocukluk çağı hastalığı olarak düşünülmekteydi. Ancak hastalık bebeklik çağında ek besinlere başlama ile semptom gösterebileceği gibi bu çalışmayla benzer şekilde yaşamın ilerleyen yıllarında herhangi bir dönemde de tanı alınabileceği ortaya koyulmuştur (Rodrigo-Saez ve ark., 2011). Klinik özelliklere göre klasik alt gruba dahil olan hastalar için tanı almak kolay olabilirken özellikle nonklasik ve asemptomatik hastalarda hastalık subklinik ilerleyip buzdağı modelinde olduğu gibi geç tanı alma söz konusu olabilmektedir (Paez ve ark.,2017). 2017 yılında yayınlanan bir metaanalizde çocukluk çağında tanı almak veya hastalık histolojik hasarının başındayken erken tanı almış olmak mukozal iyileşmenin önemli belirleyicisi olduğu belirtilmiştir (Szakacs ve ark., 2017). 2018 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada da özellikle çocukluk çağında gelişen

çölyakta erken tanı almanın hastaların beslenme durumu ve antropometrik ölçümlerini olumlu etkilediği belirtilmiştir (Comba ve ark., 2018).

Bu çalışmada cinsiyetin gruplara göre dağılımına baktığımızda gruplar arasında anlamlı fark olmamakla beraber her iki grupta kadınların sayısı daha fazladır. Bu durum genel çölyak populasyonunun cinsiyete göre dağılımı ile tutarlıdır. 2016 yılında Asya kıtasında CD prevelansını araştıran bir sistematik derleme ve metaanaliz sonucunda kadınlarda CD prevelansı anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır (Singh ve ark., 2016). Bahsedilen aynı araştırmacı grubu CD'nin global prevelansını araştırmış ve 2018 yılında yayınlanan sistematik derleme ve meta analiz sonucunda hastalık görülme prevelansı ve insidansının kadınlarda daha fazla olduğu belirtilmiştir (Singh ve ark.,2018).

Hastaların glutensiz diyetle uyum durumu çalışmanın gruplarını oluşturmuştur. Önceki çalışmalarda glutensiz diyetle uyumun belirlenmesinde intestinal histolojik inceleme, diyetisyen değerlendirmesi, hastalığa özgü serolojik antikor testleri ve besin tüketim kayıtları ön plana çıkmaktadır ancak hala hastaların diyetle uyumunu net bir şekilde gösteren duyarlılığı yüksek bir biyokimyasal parametre veya ölçek bulunmamaktadır. Hastaların diyetle uyumu çeşitli çalışmalarda bu çalışmada olduğu gibi diyetisyen eşliğinde alınan besin tüketim kayıtları ve serolojik test sonuçları ile yorumlanmıştır (Casellas ve ark., 2006; Moreno ve ark., 2017). 2007 yılında yapılan bir çalışmada serolojik testlerin özgünlüğü ve duyarlılığı hastalık tanısını belirlemede başarılı olsa da diyetle uyumu değerlendirmede besin tüketim kayıtları ve deneyimli diyetisyen değerlendirmesinin en güvenilir sonucu verdiği belirtilmiştir (Leffler ve ark.,2007). Bu çalışmada diyetle uyan grupta kadınların oranı %88,2 iken erkekler grubun sadece %21,8'ini oluşturmaktadır. Önceki çalışmalarda da kadınların glutensiz diyetle uyumunun daha yüksek olduğu görülmüştür (Freeman, 2017). Hastalık tanısı üzerinden geçen süre glutensiz diyetle uyumu etkilemektedir. Son 3 ayda tanı alan bireylerde hastanın glutensiz diyetle olan uyumuna dair kendi beyanı ile serolojik testlerin daha tutarlı sonuç verdiği ancak 6 aydan uzun süredir tanı alan bireylerde bireylerin beyanı ile serolojik test sonuçları arasındaki tutarlılığın azaldığı belirtilmiştir (Leffler ve ark.,2007). Bu çalışmada da 3 aydan uzun süredir tanı alanların tüm populasyonun %93,2'sini oluşturması kişilerin kendi beyanı ile serolojik

test sonuçları arasındaki tutarsızlığın sebebi olabilir. Ülkemizde yapılan güncel bir çalışmada 2 yıldan daha kısa süredir çölyak tanısı bulunan bireylerde diyetle uyum oranı %80 iken 2-5 yıl arası tanı süresine sahip hastalarda bu oran %38.9 olarak belirlenmiştir. 5 yıldan daha uzun süredir çölyak tanısı olanların diyetle uyumu ise %83.3'tür (Aydın ve ark., 2019). Bu çalışmada diyetle uymayan gruba dahil edilen hastaların %40,7'si kendi beyanlarında diyetle daima uyduğunu belirtmiştir. Ancak yapılan görüşmede alınan besin tüketim kayıtları ve pozitif serolojik test sonuçları doğrultusunda hastaların diyetle uymadığı belirlenmiştir. Diyetle uymayan grupta bu sonucun sebebi olarak glutensiz diyet tedavisi hakkında hastaların eksik ve/veya yanlış bilgi sahibi olması düşünülebilir. Paganizza ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hastaların glutensiz gıdalar ve glutensiz diyet hakkında bilgi düzeylerinin düşük olması glutensiz diyetle uyumu da zorlaştırdığı belirtilmiştir. Ancak aynı çalışmada bu çalışmayla benzer şekilde hastaların eğitim düzeyi ve çalışma durumu ile glutensiz diyetle uyum arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (Paganizza ve ark., 2019).

7.2. Çölyak Hastalarının Enerji ve Besin Ögesi Alımlarının Değerlendirilmesi

Glutensiz diyetle uyan ve uymayan gruplar arasında enerji ve besin ögesi alım düzeyleri Tablo 7 ve Tablo 8'de gösterilmiş olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak çalışmaya katılan tüm bireylerin enerji alımları aynı yaş aralığı ve cinsiyet göz önüne alınarak TÜBER verilerine göre değerlendirildiğinde sağlıklı populasyon için önerilen değerlerin altına kalmaktadır. Ülkemizde yetişkin çölyaklılarla yapılan önceki çalışmalara bakacak olursak 2013 yılında yapılan çalışmada erkeklerin %91,2'sinde kadınlarda ise %78,6'sında yetersiz enerji alımı görülmüştür (Özsan, 2013) . Daha güncel olarak 2018 yılında çölyaklılar ile yapılan başka bir çalışmada da hastaların günlük enerji alım düzeyleri populasyon için önerilen referans düzeylerin altında bulunmuştur (Serin ve Akbulut, 2018).

Mevcut çalışmada her iki grupta da diyetle alınan karbonhidrat yüzdesi ve posa miktarı önerilen değerlerin altında kalmıştır. Genel olarak çölyak hastalarında diyetsel posa alımının düşük olduğu çeşitli araştırmalarda belirtilir (Martin ve ark.,2013; Vici ve

ark., 2016; Özkaya ve Özkaya, 2018). Bu çalışmayla benzer şekilde başka bir çalışmada da çölyak hastalarının diyetel posa alımının düşük olduğu ortaya koyulmuştur (Barone ve ark., 2016). Glutensiz ürünlerin işlenmiş ürünler olması, patates, mısır ve pirinç nişastası ağırlıklı olması düşük posa alımının bir sebebi olabilirken diğerk bir sebep de düşük enerji ve karbonhidrat alımına bağılı olarak bireylerin yeterli sebze ve meyve tüketmemesi olabilir (Taetzsch ve ark., 2018).

Çölyak hastalarının tükettiğı paketli bazı ürünlerin besin ögesi içeriğı muadil ürünlere göre düşük olabilmektedir. Glutensiz paketli ürünler ve standart gluten içeren ürünlerin içerik olarak karşılaştırıldığı bir çalışmada glutensiz ürünler tiamin, niasin vitaminleri; magnezyum ve folat ile diyet posası bakımından daha düşük bulunmuştur. Ancak ürünün içeriğinin glutensiz tam tane diğerk tahıl ve psödotahıllar ile iyileştirilirse standart ürünlerle benzer içeriğe sahip olabileceğı belirtilir (Miranda ve ark., 2014). Allen ve Orfila tarafından yapılan çalışmada ise glutensiz ekmek ve makarnanın protein içerikleri daha düşük bulunmuş olup ekmek ve makarnanın kalsiyum, demir ve tiamin bakımından zenginleştirilmesini önerilmektedir (Allen ve Orfila, 2018). Dolayısıyla bu ürünleri tüketen çölyaklılarda sağlıklı bireylere göre bazı vitamin ve/veya minerallerin diyetel alımında düşüklük görülebilmektedir. Türkiye’de 2016 yılında çölyak hastalarında beslenme durumunu araştıran çalışmada hastaların diyetle tiamin, riboflavin, folat, demir, çinko alımı sağlıklı bireylere göre düşük bulunmuştur (Serin, 2016).

2019 yılında Rondanelli ve arkadaşları tarafından yapılan güncel bir sistematik derleme ve meta analiz çalışmasında hastaların beslenme durumu teşhis aldığı esnada hastalığın aktif olarak geliştiğı süreye, enflamasyonun şiddetine, malabsorpsiyon derecesine ve diyetel alıma göre değişmektedir. Aynı derleme sonucunda hem tanı öncesi glutensiz diyet uygulamazken hem de glutensiz diyet uygulama sürecinde demir, kalsiyum, çinko mineralleri; folat, B₁₂ vitaminlerinin yetersiz alımı ile diyetle aşırı yağ tüketiminin ortak olduğı belirtilmiştir (Rondanelli ve ark., 2019). Bu çalışmada da her iki gruptaki hastalarda referans değerlerine göre günlük gereksinimden fazla yağ alımı varken; demir, kalsiyum, çinko, folat ve B₁₂ alımları referans değerlerin altında olduğı gösterilmiştir.

7.3. Çölyak Hastalarının Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi

Grupların antropometrik ölçüm sonuçlarının karşılaştırıldığı Tablo 9’da istatistikî anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak glutensiz diyetle uyan grupta $18,5 \text{ kg/m}^2$ ’nin altında düşük BKİ sınıflamasında birey bulunmazken, glutensiz diyetle uymayan grubun %14,8’i düşük BKİ sınıfında yer almaktadır. Diyetle uymayan vakalarda besin öğelerinin malabsorpsiyonuna bağlı kilo alamama veya kilo kaybı görülmesi bu sonucu destekler niteliktedir. Glutensiz diyet tedavisini uygulamayan yetişkin hastalarda düşük BKİ görülebilmektedir (Ukkola ve ark.,2012). Diyetle uymayan pediatrik vakalarda ise boy kısalığı, yaşına göre düşük BKİ ve persentil değerleri görülebileceği ortaya koyulmuştur (Öhlund ve ark., 2010). Mevcut çalışma popülasyonunun 18 yaş üzeri yetişkin bireyler olması, bireylerin tanı aldıkları yaş ortalamalarının glutensiz diyetle uyan grupta 26,4 ve uymayan grupta 28,6 olması bu antropometrik ölçümlerin normal çıkmasında rol oynamış olabilir.

Klasik çölyak sınıfında yer almayan, atipik veya ekstraintestinal semptomlarla seyreden çölyak hastaları BKİ değerlerine göre fazla kilolu veya obez sınıfında yer alabilmektedir. Finlandiya’da yapılan bir çalışmada hastaların %40’ı fazla kilolu veya obez sınıfında yer almıştır (Ukkola ve ark., 2012). Bu çalışmaya katılan tüm hastaların % 22,7’si BKİ değerlendirmesine göre fazla kilolu sınıfta yer alırken, %11,3’ü 1.derece obez sınıfında yer almaktadır. Glutensiz diyetle uyum gösteren çölyak hastalarının glutensiz diyet öncesi ve sonrası BKİ değerleri karşılaştırıldığında %15,8’inin düşük veya normal BKİ sınıfından fazla kilolu sınıfa kaydığı görülmüştür (Kabbani ve ark., 2012). Bu durumun sebebi hem glutensiz diyetle uyum ile malabsorpsiyonun azalması hem de glutensiz ancak hiperkalorik paketli ürünlerin fazla tüketimi olabilmektedir.

Çalışmamızla benzer şekilde glutensiz diyetle uyan ve uymayan çölyak hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada diyetle uymayan hastaların yağ kütlesi daha düşük çıkmıştır (Capristo ve ark., 2009). Mevcut çalışmamızda glutensiz diyetle uymayan gruptaki hastaların ortalama vücut yağ yüzdesi daha düşüktür ancak gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. CD’de yağ emilim bozukluğunun olması ve alınan

diyetsel yağın yeterince kullanılamamasına bağlı olarak vücut yağ yüzdesinde düşüklük sebebi olabilir.

Mevcut çalışma sonucunda gruplar arasında kas kütlesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Benzer şekilde glutensiz diyetle sıkı bir şekilde uyum gösteren ve kısmen uyum gösteren hastaların karşılaştırıldığı başka bir çalışmada hastaların kas kütlesi arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Smecuol ve ark.,1997). Bu çalışmanın gruplarına dahil edilen hastaların benzer antropometrik ölçüm sonuçlarına sahip olması çalışmada bakılan zonulin düzeyleri sonuçlarında karıştırıcı faktörlerin önüne geçilmesine katkı sağlamıştır.

7.4. Çölyak Hastalarında Serum Zonulin Düzeyleri ve Bağırsak Geçirgenliğinin Değerlendirilmesi

Yapılan bir çalışmada bağırsak geçirgenliği göstergesi kabul edilen zonulinin çölyak hastalarında arttığı ortaya koyulmuştur (Fasano ve ark.,2000). Daha güncel olarak Mishra ve arkadaşları tarafından serolojik değerleri negatif biyopsisi pozitif olan çölyak hastalarının biyopsi örneklerinde de bağırsak geçirgenliğinin arttığı rapor edilmiştir (Mishra ve ark.,2016). 2017 yılında 30 sağlıklı birey ve 30 çölyak hastasının dahil edilerek serum zonulin düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada çölyak hastalarında zonulin düzeyleri yüksek bulunmuştur (Vojdani ve ark.,2017).

Mevcut çalışmamızda glutensiz tıbbi beslenme tedavisine uyan çölyak hastalarında zonulin değerleri glutensiz diyetle uymayanlara göre anlamlı derecede daha düşüktür ($p<0,05$). Benzer şekilde glutensiz diyet sonrası, üç gün gluten içeren diyetle beslenen çölyak hastalarında bağırsak geçirgenliğinin arttığı ortaya koyulmuştur (Paterson ve ark., 2007). Duerksen ve arkadaşları tarafından çölyak hastaları ile yapılan çalışmada hastalar bu çalışmayla benzer şekilde glutensiz diyetle uyan, eser miktarda gluten içeren ve glutensiz diyetle uymayanlar olmak üzere üç gruba ayrılmış ve en yüksek zonulin düzeyleri diyetle uymayan grupta görülmüştür. Çalışmada belirtilen önemli bir nokta diyetle uyum ile zonulin düzeylerinin düşmesi ve bağırsak geçirgenliğinin normale dönmesidir (Duerksen ve ark.,2009).

Ajamian ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 4 haftadan kısa süredir tanı alan ve henüz glutensiz diyetle tam uyum sağlayamayan aktif çölyak hastalarında veya tanı almış ancak glutensiz diyet uygulamayan hastalarda daha yüksek zonulin seviyeleri tespit edilmiştir. Aynı çalışmada sağlıklı bireylerin yanısıra mevcut çalışmamızda dışlanma kriterleri arasında yer alan çölyak olmayan gluten duyarlılığı (NCGS), ülseratif kolit hastaları da dahil edilmiş ve zonulin düzeyleri yine aktif veya glutensiz diyetle tam uyum gösteremeyen çölyak hastalarında daha yüksek olduğu görülmüştür (Ajamian ve ark., 2019).

Bu çalışmaların yanısıra zonulin, bağırsak geçirgenliği ve çölyak hastalığı ilişkisini kuvvetlendiren önemli gelişme çölyak tedavisinde zonulin ve bağırsak geçirgenliğini hedef alan farmakolojik çalışmalardır. Tedavisine yönelik geliştirilmekte olan farmakolojik tedavilerden faz 2 aşamasında olan larazotid asetat (AT-1001) etken maddesinin zonulin inhibitörü özelliğinde olması geçirgen bağırsak ve çölyak hastalığı arasındaki ilişkiyi kuvvetlendirmektedir (Leffler ve ark., 2013; 2015).

Çalışmada glutensiz diyetle uymayan gruptaki erkeklerin sayısı, diyetle uyan gruptaki erkek sayısından yüksektir. Cinsiyete göre zonulin ve zonulin/BCA protein düzeyleri düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmasa da erkeklerin zonulin düzeyleri ve zonulin/BCA protein oranı kadınlarınkinden yüksek bulunmuştur. Bu durum erkeklerin sayısının glutensiz diyetle uymayan grupta fazla olmasıyla da paralellik göstermektedir.

Benzer şekilde enflamatuvar bağırsak hastalıkları başta olmak üzere otoimmün hastalıklarda bağırsak geçirgenliği de araştırılmaktadır. Çalışmanın çölyak hastalığına özgü veriler sunması açısından sadece çölyak hastaları dahil edilmiştir. Ancak çölyak ile beraber seyreden hastalıklardan prevelansı en yüksek olan İBS-diyare ve İBS-konstipasyon alt grubu hastalardır. Sadece İBS-diyare veya sadece İBS-konstipasyon hastaları ile sadece çölyak hastalarının zonulin düzeylerini inceleyen bir çalışmada çölyak hastalarının anlamlı olarak en yüksek zonulin seviyesine sahip olduğu ortaya koyulmuştur (Singh ve ark., 2019).

7.5. Hastaların Beslenme Durumu ile Serum Zonulin Düzeyleri ve Bağırsak Geçirgenliği ilişkisinin Değerlendirilmesi

Beslenmede bazı besin öğelerinin bağırsak geçirgenliğini önleme ve onarmada katkısı olduğu belirtilmiştir. Çölyaklılarda glutensiz diyetle uyum ve bağırsak geçirgenliği ilişkisine dair yapılan çalışmalar farklı sonuçlar vermektedir (Khaleghi ve ark.,2016; Duerksen ve ark.,2019). Günlük diyetle ihtiyaçtan fazla enerji ve karbonhidrat alımının bağırsak geçirgenliğini arttırmada rol oynadığı ve zonulin düzeylerini arttırdığı gösteren çalışmalar vardır (De santis ve ark.,2015). Bu çalışma sonucunda ise enerji ve karbonhidrat alım düzeyleri ile zonulin miktarı ve zonulin/BCA protein oranı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Zonulin ile enerji ve karbonhidrat alımı arasında bir ilişki bulunmamasının nedeni hastaların enerji ve karbonhidrat alımlarının günlük önerilen referans alımların altında kalması olabilir.

Zonulin açığa çıkmasında ve CD patogeneğinde yer alan faktörlerden biri intestinal mikrobiyota kompozisyonu olarak belirtilmiştir. Disbiyozis durumunu önlemede ve mukozaya tutunur halde bulunan yararlı bakterilerin sayısını arttırmada beslenme önemli rol oynar ancak geçirgen bağırsak durumunda intestinal mukoza kalınlığı azalmış ve mukoza hasar görmüştür. Dolayısıyla mukozal tabakanın oluşumuna katkıda bulunan probiyotik nitelikteki yararlı bakteriler ve onların gelişimi için uygun prebiyotik nitelikteki besinlerin günlük beslenmede bulunması bağırsak geçirgenliğini önleyebilir (Smecuol ve ark., 2013). Bir in vitro intestinal hücre kültür çalışmasında çölyak hastalarında toksik özellikteki gliadin ve Lactobasillus GG (10^8 cfu/gün) probiyotik bakterisi uygulanmış ve sonuç olarak geçirgen bağırsak yapısını onarma ve zonulin oluşumunu azaltmada anlamlı etki göstermiştir (Orlando ve ark., 2014). Karczewski ve arkadaşlarının çalışmasında Lactobasillus plantarum suşunun in vivo uygulanmasının sıkı bağlantı proteinlerini düzenlemede ve intestinal bariyeri korumada etkileri gösterilmiştir (Karczewski ve ark., 2010). Bu çalışmalar CD tedavisinde probiyotikler ve prebiyotikler ile zenginleştirilmiş gıdaların geçirgen bağırsak yapısı ve zonulin düzeylerine potansiyel olumlu etkilerini de göstermektedir. Mevcut çalışmamızda glutensiz diyetle uyumun geçirgen bağırsak yapısı üzerine

etkinliğini araştırmak adına takviye formda probiyotik kullanan ölyak hastaları dışlanmıştır.

Prebiyotiklerin en önemli kaynağı diyetle alınan posadır ve yayınlanan bir sistematik derlemede glutensiz beslenme ile posa alımının düşük olduğu belirtilmiştir (Vici ve ark.,2016). Bu çalışmada da her iki grupta literatürle uyumlu olarak hastaların günlük posa alımının önerilen değerlerin altında olduğu görölmüştür. Diyetle SCFA alımının yanında posanın fermentasyonu sonucunda da bağırsaklarda bütirat, propiyonat, asetat gibi SCFA'lar ortaya çıkmaktadır. SCFA'lar mukozal tabakanın kalınlaşmasına ve yararlı nitelikteki probiyotik mikroorganizma topluluğunun gelişmesine yardımcı olur. SCFA'lar dışında bazı bakteriler metabolit olarak müsin üretir, müsin de intestinal mukoz tabakanın oluşumuna katkıda bulunur (Johansson ve ark.,2016). Dolayısıyla ölyaklılarda glutensiz beslenmenin içerik olarak posadan zenginleştirilmesi ve yararlı bakteri içeren fermente ürünlere yer verilmesi geçirgen bağırsak yapısını düzeltmeye ve dolayısıyla zonulin düzeylerini azaltmada rol oynayabilir. Bu çalışmada gruplar arasında diyetle SCFA alım düzeyleri bakımından istatistiki anlamlı fark bulunmamaktadır.

Omega 3 oklu doymamış yağ asidinin antienflamatuar özelliği bilinmektedir. Bu çalışmada bireylerin diyetle omega 3 alımının referans değerlerin alt sınırında olduğu belirlenmiştir. Omega 3 takviyesi kullanmayan 71 ölyaklı ve 31 sağlıklı bireyin diyetsetel toplam yağ, doymamış yağ, dokosaheksaenoik asit (DHA) ve eikosapentaenoik asit (EPA) alım düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Van Hees ve ark., 2014). Bu alışma esnasında bireylerin hiçbiri omega 3 takviyesi kullanmamakta olup glutensiz diyetle uyan ve uymayan ölyak hastalarının diyetsetel toplam yağ, doymamış yağ, DHA ve EPA alımları arasında anlamlı fark bulunmamaktadır. Ancak 2009 yılında yapılan bir çalışmada glutensiz diyetin omega 3 ile zenginleştirilmesi, enflamatuar sitokinler ve oksidatif stresi azaltarak epitel bariyer bütönlüğünün sağlanması da rol oynayabileceği belirtilmiştir (Solakivi ve ark., 2009).

Farelerde yapılan çalışmalarda kafein alımının zonulin düzeylerini arttırmada rol oynadığını gösteren çalışmalar vardır. Ancak bu çalışmada hastaların ortalama kafein tüketimleri gruplar arasında anlamlı fark göstermemektedir (Mazzone ve ark., 2016).

7.6. Çölyak Hastalarında CDQ Anket Puanlarının Değerlendirilmesi

Gruplar arasında hastaların yaşam kalitesi skorları anlamlı fark göstermemekle beraber glutensiz diyetle uyum grubunda CDQ total puanı, gastrointestinal semptom ve duygusal alt boyut puanı daha yüksek çıkmıştır.

Ülkemizde 2015 yılında yapılan çalışmada diyetle her zaman uyum gösteren hastalar bazen uyduğunu ifade edenlere göre daha yüksek yaşam kalitesi skoruna sahip olduğu bulunmuştur (Aksan, 2015). Deepak ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada da benzer şekilde glutensiz diyet uygulamayan çölyak hastalarının yaşam kalitesi skorları glutensiz diyetle başladıktan 6 ay sonra da incelendiğinde skorlar arasında anlamlı olmasa da yükseldiği belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada bu çalışmayla benzer şekilde gastrointestinal semptom skorları glutensiz diyet sonrası yükselmiştir. Araştırma sonucunda glutensiz diyetin ilk etkisi olarak gastrointestinal semptomlar ortadan kalksa da hastaların hastalık ile ilgili endişe ve duygu durumlarının değişmesinin daha uzun sürebileceği belirtilir (Deepak ve ark., 2018). Bu çalışmanın sonucunda da literatürle aynı doğrultuda hastaların endişeler ve duygusal yaşam kalitesi alt boyut ortalaması diğer alt boyutlara göre her iki grupta da daha düşük bulunmuştur.

2017 yılında yayınlanan bir sistematik derleme ve metaanaliz çalışmasında glutensiz diyetle uyum ile yaşam kalitesi skorları arasındaki ilişki incelenmiş ve sonuç olarak glutensiz diyetle uyumun hastalarda sağlık ilişkili yaşam kalitesinin arttırdığı ancak beklenen düzeylere ulaşmadığı belirtilmiştir. Ayrıca katı bir şekilde glutensiz diyetle uyum ve asemptomatik seyreden hastalarda yaşam kalitesi skorlarında daha düşük bir artış gözlenmiştir (Burger ve ark., 2017).

Başka bir çalışmada düşük yaşam kalitesine ve yüksek semptom skorlamasına sahip hastaların çölyak ile ilgili olarak daha fazla sağlık bakım merkezlerine başvurduğu ancak diyetle uymayan bireylerin düzenli uzman takiplerini yapmadığı belirtilmiştir (Hughey ve ark.,2017). Çalışmamızın örneklemini bir eğitim araştırma hastanesine başvuran hastalardır bu durum glutensiz diyetine uyum ve uymayan hastaların yaşam kalitesi skorlarında ortaya çıkabilecek muhtemel farklılığın görülmemesinin bir sebebi olabilir.

Çölyak hastalarında mukozal iyileşme ve bağırsak geçirgenliğini onarmaya yönelik yapılan çalışmalarda hastaların gastrointestinal semptomlarının azaldığı ve gastrointestinal semptom skora boyutu puanında iyileşme göstererek yaşam kalitesini arttırdığı belirtilmiştir (Leffler ve ark.,2012). 2016 yılında yayınlanan çalışmada çölyak hastalarının glutensiz diyetlerinde SCFA'lara veya SCFA oluşturacak gıda bileşenlerine yer verilmesi gastrointestinal sistemde yeniden biyozis durumunun sağlanmasına ve semptomların azaltılmasında olumlu etkileri görülmüştür (Lerner ve ark., 2016). Bu çalışmada da glutensiz diyetle uyum grubunda SCFA ile gastrointestinal sistem semptomları alt boyut puanı arasında istatistiki anlamlı ilişki bulunmuştur ($p= 0,024$; $r= 0,544$).

Yeni tanı almış ve 12 aydan uzun süredir glutensiz diyetle uyum gösteren çölyak hastalarının serum DHA düzeyleri ve yaşam kalitesi ilişkisinin bakıldığı bir çalışmada 12 aydan uzun süredir glutensiz diyetle uyum gösteren hastaların serum DHA düzeylerinin ve gastrointestinal yaşam kalitesi skorlarının anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca çölyak hastalarında gastrointestinal sistemde eksprese edilen ve sinir sisteminde koruyucu etkileri olan beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerinin daha düşük olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada DHA içeren omega 3 takviyesinin BDNF düzeylerini artırarak hastalığın duygusal alt boyut puanlarını arttırabileceği ve dolayısıyla yaşam kalitesine olumlu etkisi olabileceği belirtilmiştir (Russo ve ark.,2017).

7.7. Çalışmanın Kısıt Yanları ve Güçlü Yönleri

Bu araştırma kapsamında hastaların çölyak hastalığına özgü otoantikör değerleri çalışılmamış olması çalışmanın kısıt yanı olarak düşünülebilir. Hastaların daha önce yaptırmış olduğu son 1 yıldaki mevcut en güncel serolojik test değerleri göz önüne alınmıştır. Otoimmün hastalıkların patogenezi benzer olup çoğu zaman bir otoimmün hastalığa başka bir otoimmün hastalık da eşlik etmektedir. Çalışmamız sadece çölyak hastalarına yönelik olup çölyak dışı otoimmün hastalığı olan bireylerin dışlanması çalışmanın ulaşabileceği örneklem büyüklüğü sayısını azaltmış ancak sadece çölyak

hastalarının dahil edilmesi çalışmanın hastalığa özgü sonuçlarının güvenilirliğini arttırmıştır. Aynı dahil edilme ve dışlanma kriterlerine sahip daha fazla çölyak hastası birey dahil edilerek çalışmanın gücü artırılabilir.

7.8. Sonuç

Glutensiz diyet tedavisine uyan ve uymayan 44 yetişkin çölyak hastasında beslenme durumu, bağırsak geçirgenliği göstergesi olan zonulin değeri ve hastalığa özgü geliştirilen yaşam kalitesi anketi uygulanmasıyla elde edilen verilerin sonuçları şu şekildedir:

- Gruplara göre cinsiyet dağılımına bakıldığında glutensiz diyete uyan çölyak hastalarının %29,4'ünü erkekler, %70,6'sını kadınlar oluşturmaktadır. Glutensiz diyete uymayan grupta erkeklerin oranı %48,1 iken kadınların oranı %51,9'dur. Gruplar arasında cinsiyet bakımından farklılık bulunmamaktadır.
- Glutensiz diyete uyan hasta grubunda yaş ortalaması $36,23 \pm 14,07$ iken glutensiz diyete uymayan hasta grubunun yaş ortalaması $36,37 \pm 11,33$ 'tür. Grupların yaş ortalamaları istatistiki farklılık göstermemektedir. Glutensiz diyete uyan hastaların tanı aldıkları esnada yaş ortalaması $26,4 \pm 13,37$ olup tanı aldıkları zamandan çalışmanın yapıldığı zamana dek geçen ortalama süre $98,6 \pm 110,3$ aydır. Glutensiz diyete uymayan grupta bu veriler sırasıyla $24,6 \pm 12,6$ yaş ve $118,3 \pm 118,7$ aydır. Gruplar arasında tanı aldıkları yaş ve ne kadar süredir tanı aldıkları farklılık göstermemektedir.
- Antropometrik ölçümlerde glutensiz diyete uyan grubun ortalama vücut ağırlığı $65,74 \pm 16,4$ kg, BKİ $23,07 \pm 3,28$ kg/m² 'dir. Bu gruptaki hastaların %47'si bel/kalça oranına göre obezite ve metabolik hastalıklar bakımından belirgin artmış risk taşımaktadır. Glutensiz diyete uymayan grubun vücut ağırlığı ortalaması $69,49 \pm 15,16$ kg, BKİ değeri $24,42 \pm 4,60$ kg/m² olup bel/kalça oranı bakımından hastaların %59,2'si obezite ve metabolik hastalıklar için belirgin artmış risk taşımaktadır. Gruplar arasında antropometrik ölçümlerin ortalama değerleri bakımından farklılık bulunmamıştır.

- Gruplar arasında enerji, makrobesin öğeleri, vitamin ve mineral alımları farklılık göstermemektedir. Her iki grupta karbonhidrat yüzdesi, omega 3, posa, çözünür ve çözünmez posa referans değerlerinin altında olduğu belirlenmiştir. Protein ve yağ alım yüzdeleri ise her iki grupta da referans değerinin üstünde bulunmuştur.
- Vitamin ve mineral alımları ortalamaları karşılaştırıldığında her iki grubun da tiamin, biotin, folat, B₆ ve alımları günlük önerilen referans değerlerden düşüktür. A vitamini alımları her iki grupta da referans değerlerinin üzerindedir. Minerallerden ise demir, kalsiyum, magnezyum ve iyot alımı her iki grupta da referans değerlerinin altındadır. Fosfor ve sodyum alımları ise her iki grupta referans değerlerinin üstündedir.
- Ortalama serum zonulin düzeyleri ve zonulin/Total BCA protein oranı değerleri glutensiz diyetle uyan hasta grubunda sırasıyla $2,31 \pm 1,16$ ng/ml ve $0,50 \pm 0,25$ mg/ml'dir. Glutensiz diyetle uymayan grupta ise bu değerler sırasıyla $4,55 \pm 2,61$ ng/ml ve $0,97 \pm 0,59$ mg/ml'dir. Hem zonulin hem de zonulin/Total BCA protein oranı glutensiz diyetle uyan hasta grubunda diyetle uymayan hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Glutensiz diyetle uymayan grupta hastaların ortalama günlük enerji alımı ile zonulin düzeyleri arasında anlamlı pozitif yönde ilişki bulunmuşken diyetle uymayan grupta anlamlı ilişki bulunmamıştır. Zonulin düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasında her iki grupta da anlamlı ilişki bulunmamıştır.
- Glutensiz diyetle uyan grupta toplam CDQ puanı ortalaması $132,18 \pm 21,78$, duygusal alt boyut puanı ortalaması $31,53 \pm 6,36$, sosyal alt boyut puanı ortalaması $34,18 \pm 6,74$, endişeler alt boyut puanı ortalaması $29,89 \pm 7,73$ ve gastrointestinal semptom puanı ortalaması ise $38,35 \pm 6,40$ 'tır. Glutensiz diyetle uymayan grupta ise toplam CDQ puanı ortalaması $130,56 \pm 24,74$, duygusal alt boyut puanı ortalaması $29,59 \pm 8,71$, sosyal alt boyut puanı ortalaması $35,11 \pm 7,55$, endişeler ve gastrointestinal alt boyut puanı ortalaması sırasıyla $30,92 \pm 9,03$ ve $35,74 \pm 7,49$ 'tür. Gruplar arasında tüm alt boyut skorları bakımından farklılık bulunmamaktadır. Ancak glutensiz diyetle uyan grupta

toplam, duygusal ve gastrointestinal alt boyut puanları daha yüksektir. Hastaların beslenme durumu ve CDQ puanları incelendiğinde glutensiz diyetle uyan grupta SCFA tüketimi ile gastrointestinal semptom puanları arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur.

7.9. Öneriler

- Çölyak hastalığı tedavisine yönelik farmakolojik çalışmalar devam etse de günümüzde yaşam boyu glutensiz diyetle uyumu gerektirir. Belirgin semptomlara bağlı ağır malnutrisyon durumundan, asemptomatik seyreden hasta profili çeşitliliği bulunmaktadır. Bu nedenle hastaların gluten alması semptomları tetiklemese bile metabolik süreçleri uzun vadede olumsuz etkileyebilmektedir. Bağırsak geçirgenliği gluten alımın yarattığı intestinal anatomik bozukluklardan biri olup serum zonulin düzeylerinin artışı bir gösterge olarak kabul edilmekte ancak henüz klinik bir biyokimyasal parametre niteliği taşımamaktadır. Tanıda altın standart ince bağırsak biyopsisidir ve serolojik testleri pozitif olsa dahi bireyler biyopsi yapılmaksızın glutensiz diyetle başlamamalıdır. Tanı sonrası kişiler CD'nin hangi histolojik veya klinik sınıfında yer alırsa alsın glutensiz diyetle başlamalıdır.
- Günümüzde yemek yemek sadece bir yaşamsal ihtiyacı giderme değildir. Ülkemiz zaman zaman buğday ülkesi olarak anılıp gluten kaynaklı mutfak kültürü zengindir. Bu durum hastaların sosyal ortamlarda diyetle uyumunu zorlaştırmakta ya da tüketime uygun glutensiz yiyecek bulunamamasından dolayı hastaların sosyal ortamlardan izolasyonuna neden olabilmektedir. Böylece hastaların sağlık ilişkili yaşam kalitesine de etki etmektedir. Öte yandan hastaların diyetle uyum durumu ile bağırsak geçirgenliğinin anlamlı düzeyde azaldığı ve gastrointestinal yaşam kalitesi puanında artış görülmüştür.
- Glutensiz karbonhidrat kaynağı gıdaların içeriği muadil karbonhidrat gıdalara ve endüstriyel ürünlere göre daha fazla basit karbonhidrat ve yağ içermektedir. Buna bağlı olarak diyetle başlayan hastaların basit karbonhidrat, yağ alımları

ve dolaylı olarak enerji alımı daha yüksek, diyet posası alımı daha düşüktür. Ayrıca bazı B grubu vitaminleri ve mineral içerikleri düşüktür. Ancak sağlıklı içeriğe sahip glutensiz beslenme oluşturulması mümkündür. Bu doğrultuda tanı sonrası hastalığa bağlı beslenme durumunu düzeltmede, bağırsak yapısını onarmada, semptomları azaltmada ve yaşam kalitesini arttırmada diyetisyen takibinin önemi büyüktür. Böylece hastalar için sağlıklı içerikte glutensiz beslenme programı oluşturulabilir, glutensiz beslenme eğitimi verilip bireyin yaşam şekli haline dönüştürülebilir. Çalışmanın tüm bu verileri göz önünde bulundurulduğunda gelecekteki çalışmaların daha büyük örneklem sayısı ile yürütülmesi hastaların beslenme durumu, bağırsak geçirgenliği ve yaşam kalitesi ilişkisine dair daha net veriler ortaya koyabileceği düşünülebilir.

8. KAYNAKLAR

Aaron, L., Patricia, W., Ajay, R., & Torsten, M. Celiac Disease and Lactose Intolerance. *International Journal of Celiac Disease*. 2018; 6(3), 68–70.

Abenavoli I., Delibasic, M., Peta, V., Turkulov, V., De Lorenzo, A., Medić-Stojanoska, M. Nutritional Profile. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2015;19, 4285–4292.

Adike, A., & DiBaise, J. K. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Nutritional Implications, Diagnosis, and Management. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2018; 47(1), 193–208.

Admou, B., Essaadouni, L., Krati, K., Zaher, K., Sbihi, M., Chabaa, L., ... Alaoui-Yazidi, A. Atypical celiac disease: From recognizing to managing. *Gastroenterology Research and Practice*. 2012.

Aggarwal, S., Lebwohl, B., & Green, P. H. Screening for celiac disease in average-risk and high-risk populations. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2012; 5(1), 37-47.

Ajamian, M., Steer, D., Rosella, G., & Gibson, P. R. Serum zonulin as a marker of intestinal mucosal barrier function: May not be what it seems. *PLOS ONE*. 2019; 14(1), 1–14.

Akbulut G. Gastrointestinal sistem hastalıklarında tıbbi beslenme tedavisi. 2017; s:277-284. Nobel Yayınları.,Ankara

Akbulut G.,& Serin Y., Çölyak Hastalığı ve tıbbi beslenme tedavisi.Gamze Akbulut(Ed.). 2017; (s:13-15).Nobel Yayınları.Ankara

Akobeng, A. K., Ramanan, A. V., Buchan, I., & Heller, R. F. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Archives of disease in childhood*. 2006; 91(1), 39-43.

Aksan, A., Mercanlıgil, S. M., Häuser, W., & Karaismailoğlu, E. Validation of the Turkish version of the Celiac Disease Questionnaire (CDQ). Health and quality of life outcomes. 2015; 13(1), 82.

Albrady, A., Alharbi, F., Almutairi, A., Alhujaylan, M., & Almutiri, N. Clinical Profile of Celiac Disease : Patient Epidemiological Prospective. 2018; 78–82.

Allen, B., & Orfila, C. The availability and nutritional adequacy of gluten-free bread and pasta. Nutrients. 2018; 10(10).

Altuntaş, B., Filik, B., Ensari, A., Zorlu, P., & Teziç, T. Can zinc deficiency be used as a marker for the diagnosis of celiac disease in Turkish children with short stature?. Pediatrics International. 2000; 42(6), 682-684.

Amirreza K., Reza B., and Shabnam K., “Probiotics: A Comprehensive Review aaof Their Classification, Mode of Action and Role in Human Nutrition, Probiotics and Prebiotics in Human Nutrition and Health”, Dr. Venketeshwer Rao (Ed.), InTech. 2016.

Aronsson, C. A., Lee, H. S., af Segerstad, E. M. H., Uusitalo, U., Yang, J., Koletzko, S., ... & Ziegler, A. G. Association of gluten intake during the first 5 years of life with incidence of celiac disease autoimmunity and celiac disease among children at increased risk. JAMA. 2019;322(6), 514-523.

Atasoy, G., Kurt Gokhisar, O., & Turhan, M. Gluten contamination in manufactured gluten-free foods in Turkey. Food Additives & Contaminants: Part A. 2019; 1-11.

Aydın, Ö., Kahramanoğlu-Aksoy, E., Akpınar, M. Y., & Göktaş, Z. Yetişkin Çölyak Hastalarının Glutensiz Diyetle Uyumu. Journal of Nutrition and Dietetics. 2019; 47(1), 51–58.

Bai, J. C., Fried, M., Corazza, G. R., Schuppan, D., Farthing, M., Catassi, C., ... & Fasano, A. (2016). World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. Journal of clinical gastroenterology, 47(2), 121-126.

Bardella, M. T., Fredella, C., Prampolini, L., Molteni, N., Giunta, A. M., & Bianchi, P. A. Body composition and dietary intakes in adult celiac disease patients consuming a strict gluten-free diet. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000; 72(4), 937-939.

Barone, M., Della Valle, N., Rosania, R., Facciorusso, A., Trotta, A., Cantatore, F. P., ... Francavilla, R. A comparison of the nutritional status between adult celiac patients on a long-term, strictly gluten-free diet and healthy subjects. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2016; 70(1), 23-27.

Baumgart, D. C., & Dignass, A. U. Intestinal barrier function. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2002; 5(6), 685–694.

Baydoun, A., Maakaron, J. E., Halawi, H., Abou Rahal, J., & Taher, A. T. Hematological manifestations of celiac disease. *Scandinavian Journal Of Gastroenterology*. 2012; 47(12), 1401-1411.

Bischoff, S. C., Barbara, G., Buurman, W., Ockhuizen, T., Schulzke, J. D., Serino, M., ... Wells, J. M. Intestinal permeability - a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterology*, 2014; 14(1), 1–25.

Brown, N. K., Guandalini, S., Semrad, C., & Kupfer, S. S. A Clinician's Guide to Celiac Disease HLA Genetics. *American Journal of Gastroenterology*. 2019; 114(10), 1587-1592.

Burger, J. P. W., de Brouwer, B., IntHout, J., Wahab, P. J., Tummers, M., & Drenth, J. P. H. Systematic review with meta-analysis: Dietary adherence influences normalization of health-related quality of life in coeliac disease. *Clinical Nutrition*. 2017; 36(2), 399–406.

Camilleri, M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut*. 2019; 68(8), 1516-1526.

Capristo, E., Malandrino, N., Farnetti, S., Mingrone, G., Leggio, L., Addolorato, G., & Gasbarrini, G. Increased serum high-density lipoprotein-cholesterol concentration in celiac disease after gluten-free diet treatment correlates with body fat stores. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2009; 43(10), 946-949

Casellas, F., Lopez Vivancos, J., Malagelada, J.R. Current epidemiology and accessibility to diet compliance in adult celiac disease. *Revista Espanola Enfermedades Digestivas*. 2006; 98 (6), 408-419.

Cenit, M., Olivares, M., Codoñer-Franch, P., & Sanz, Y. Intestinal microbiota and celiac disease: cause, consequence or co-evolution? *Nutrients*. 2015; 7(8), 6900-6923.

Ceyhan, N., & Alıç, H. Bağırsak mikrobiyotası ve probiyotikler. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*. 2012; 5(1): 107-113.

Cheng, J., Brar, P. S., Lee, A. R., & Green, P. H. R. Body mass index in celiac disease: Beneficial effect of a gluten-free diet. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2010; 44(4), 267-271.

Choi, W., Yeruva, S., & Turner, J. R. Contributions of intestinal epithelial barriers to health and disease. *Experimental Cell Research*. 2017; 358(1), 71-77.

Cichewicz, A. B., Mearns, E. S., Taylor, A., Boulanger, T., Gerber, M., Leffler, D. A., ... Lebowitz, B. Diagnosis and Treatment Patterns in Celiac Disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 2019; 64(8), 2095–2106.

Clemente, M. G., De Virgiliis, S., Kang, J. S., Macatagney, R., Musu, M. P., Di Pierro, M. R., ... & Fasano, A. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. *Gut*. 2003; 52(2), 218-223.

Comba, A., Çaltepe, G., Yüce, Ö., Eren, E., & Kalayci, A. G. Effects of age of diagnosis and dietary compliance on growth parameters of patients with celiac disease. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 2018; 116(4), 248–255.

Collado, M. C., Donat, E., Ribes-Koninckx, C., Calabuig, M., & Sanz, Y. Imbalances in faecal and duodenal Bifidobacterium species composition in active and non-active coeliac disease. *BMC Microbiology*. 2008; 8(1), 232.

Corazza, G. R., Di Stefano, M., Mauriño, E., & Bai, J. C. Bones in coeliac disease: diagnosis and treatment. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2005; 19(3), 453-465.

Costa, A., & Brito, G. A. P. Anthropometric Parameters in Celiac Disease: A Review on the Different Evaluation Methods and Disease Effects. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2019.

Cukrowska, B., Sowińska, A., Bierła, J. B., Czarnowska, E., Rybak, A., & Grzybowska-Chlebowczyk, U. Intestinal epithelium, intraepithelial lymphocytes and the gut microbiota-Key players in the pathogenesis of celiac disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2017; 23(42), 7505.

Dahele, A., & Ghosh, S. Vitamin B₁₂ deficiency in untreated celiac disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2001; 96(3), 745–750.

Dawson-Hughes, B., Heaney, R. P., Holick, M. F., Lips, P., Meunier, P. J., & Vieth, R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis International*, 2005; 16(7), 713–716.

De Angelis, M., Rizzello, C. G., Fasano, A., Clemente, M. G., De Simone, C., Silano, M., ... & Gobbetti, M. VSL# 3 probiotic preparation has the capacity to hydrolyze gliadin polypeptides responsible for celiac sprue probiotics and gluten intolerance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2006; 1762(1), 80-93.

Deepak, C., Berry, N., Vaiphei, K., Dhaka, N., Sinha, S. K., & Kochhar, R. Quality of life in celiac disease and the effect of gluten-free diet. *JGH Open: An Open Access Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018; 2(4), 124.

Demirçeken FG, Kansu A, Kuloğlu Z, Girgin N, Güriz H, Ensari A. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2008; 19: 14-21

De Re, V., Magris, R., & Cannizzaro, R. New insights into the pathogenesis of celiac disease. *Frontiers in medicine*. 2017; 4, 137.

De Santis, S., Cavalcanti, E., Mastronardi, M., Jirillo, E., & Chieppa, M. Nutritional keys for intestinal barrier modulation. *Frontiers in Immunology*. 2015; 6.

De Sousa Moraes, L. F., Grzeskowiak, L. M., de Sales Teixeira, T. F., & Peluzio, M. D. C. G. "Intestinal microbiota and probiotics in celiac disease". *Clinical Microbiology Reviews*. 2014; 27(3), 482-489.

Dickey, W., & Kearney, N. Overweight in celiac disease: Prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *American Journal of Gastroenterology*. 2006; 101(10), 2356-2359

Drahansky, M., Paridah, M. ., Moradbak, A., Mohamed, A. ., Owolabi, F. Abdulwahab taiwo, Asniza, M., & Abdul Khalid, S. H. We are IntechOpen ,the world ' s leading publisher of Open Access books Built by scientists for scientists TOP 1 %. Intech, i(tourism). 2016;13.

Duerksen, D. R., Wilhelm-Boyles, C., & Parry, D. M. Intestinal permeability in long-term follow-up of patients with celiac disease on a gluten-free diet. *Digestive Diseases and Sciences*. 2005; 50(4), 785–790.

Duerksen, D. R., Wilhelm-Boyles, C., Veitch, R., Kryszak, D., & Parry, D. M. A comparison of antibody testing, permeability testing, and zonulin levels with small-bowel biopsy in celiac disease patients on a gluten-free diet. *Digestive Diseases and Sciences*. 2010; 55(4), 1026–1031.

Eggenreich, B., Scholz, E., Wurm, D. J., Forster, F., & Spadiut, O. The production of a recombinant tandem single chain fragment variable capable of binding prolamins triggering celiac disease. *BMC Biotechnology*. 2018; 18(1), 30.

Farrell, R. J., & Kelly, C. P. Celiac sprue. *New England Journal of Medicine*. 2002; 346(3), 180-188.

Fasano, A. Intestinal zonulin: Open sesame! *Gut*. 2001; 49(2), 159–162.

Fasano A, Catassi C., Celiac disease. *New England Journal of Medicine*. 2012; 367:2419–26.

Fasano, A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012; 10(10), 1096-1100

Fasano, A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiological Reviews*. 2011; 91(1), 151-175.

Fasano, A., Not, T., Wang, W., Uzzau, S., Berti, I., Tommasini, A., & Goldblum, S. E. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *The Lancet*. 2000; 355(9214), 1518-1519

Fasano, A. Physiological, pathological, and therapeutic implications of zonulin-mediated intestinal barrier modulation: Living life on the edge of the wall. *American Journal of Pathology*. 2008; 173(5); 1243–1252.

Fernández-Cavada-Pollo, M. J., Alcalá-Peña, M. I., Vargas-Pérez, M. L., Vergara-Prieto, E., Vallcorba-Gómez-Del Valle, I., Melero-Ruiz, J., ... & González-Roiz, C. (2013). Celiac disease and HLA-DQ genotype: diagnosis of different genetic risk profiles related to the age in Badajoz, southwestern Spain. *Rev Esp Enferm Dig*, 105(8), 469-76.

Fischer, M., Stronati, M., & Lanari, M. Mediterranean diet, folic acid, and neural tube defects. *Italian journal of pediatrics*. 2017; 43(1), 74.

Freeman, H. J. Iron deficiency anemia in celiac disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2015; 21(31), 9233–9238.

Freeman, H. J. Dietary compliance in celiac disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2017; 23(15), 2635–2639.

García-Manzanares, Á., & Lucendo, A. J. Nutritional and dietary aspects of celiac disease. *Nutrition in Clinical Practice*. 2011; 26(2), 163-173.

Gibiino, G., Lopetuso, L., Ricci, R., Gasbarrini, A., & Cammarota, G. Coeliac disease under a microscope: Histological diagnostic features and confounding factors. *Computers in Biology and Medicine*. 2019;104, 335–338.

González, D., Sugai, E., Gomez, J. C., Oliveri, M. B., Gomez Acotto, C., Vega, E., ... Mautalen, C. Is it necessary to screen for celiac disease in postmenopausal osteoporotic women? *Calcified Tissue International*. 2002; 71(2), 141–144.

Golfetto, L., Senna, F. D. D., Hermes, J., Beserra, B. T. S., França, F. D. S., & Martinello, F. “Lower bifidobacteria counts in adult patients with celiac disease on a gluten-free diet”, *Arquivos de Gastroenterologia*. 2014; 51(2), 139-143

González, T., Larretxi, I., Vitoria, J. C., Castaño, L., Simón, E., Churrua, I., ... Lasa, A. Celiac Male's Gluten-Free Diet Profile: Comparison to that of the Control Population and Celiac Women. *Nutrients*. 2018; 10(11), 1–13.

Grace-farfaglia, P. Bones of Contention: Bone Mineral Density Recovery in Celiac Disease—A Systematic Review. 2015; 3347–3369.

Groschwitz, K. R., & Hogan, S. P. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009; 124(1), 3-20.

Gujral, N., Freeman, H. J., & Thomson, A. B. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World Journal of Gastroenterology*. 2012; 18(42), 6036.

Hall, N. J., Rubin, G., & Charnock, A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009. 30(4), 315-330.

Häuser, W., Gold, J., Stallmach, A., Caspary, W.F., Stein, J. Development and Validation of the Celiac Disease Questionnaire (CDQ), A Disease-specific Health-related Quality of Life Measure for Adult Patients With Celiac Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2007; 41 (2), 157-166.

Hemert, S. van, Verwer, J., & Schütz, B. Clinical Studies Evaluating Effects of Probiotics on Parameters of Intestinal Barrier Function. *Advances in Microbiology*. 2013; 3(2), 212–221.

Heyman, M., Abed, J., Lebreton, C., & Cerf-Bensussan, N. Intestinal permeability in coeliac disease: insight into mechanisms and relevance to pathogenesis. *Gut*. 2012; 61(9), 1355-1364.

Hughey, J. J., Ray, B. K., Lee, A. R., Voorhees, K. N., Kelly, C. P., & Schuppan, D. Self-reported dietary adherence, disease-specific symptoms, and quality of life are associated with healthcare provider follow-up in celiac disease. *BMC Gastroenterology*. 2017; 17(1), 1–8.

Ivarsson, A., Persson, L. Å., Nyström, L., Ascher, H., Cavell, B., Danielsson, L., ... & Hernell, O. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta paediatrica*. 2000; 89(2), 165-171.

Ivarsson, A., Hernell, O., Stenlund, H., & Persson, L. Å. Breast-feeding protects against celiac disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2002; 75(5), 914-921.

Ivarsson A, Myléus A, Norström F, et al. Prevalence of childhood celiac disease and changes in infant feeding. *Pediatrics*. 2013; 131: 687–94.

Jericho, H., Sansotta, N., & Guandalini, S. Extraintestinal manifestations of celiac disease: effectiveness of the gluten-free diet. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017; 65(1), 75-79.

Johansson, M. E. V., & Hansson, G. C.. Immunological aspects of intestinal mucus and mucins. *Nature Reviews Immunology*, 2016; 16(10), 639–649.

Kabbani, T. A., Goldberg, A., Kelly, C. P., Pallav, K., Tariq, S., Peer, A., ... & Leffler, D. A. Body mass index and the risk of obesity in coeliac disease treated with the gluten-free diet. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012; 35(6), 723-729.

Karczewski, J., Troost, F. J., Konings, I., Dekker, J., Kleerebezem, M., Brummer, R. J. M., & Wells, J. M. “Regulation of human epithelial tight junction proteins by *Lactobacillus plantarum* in vivo and protective effects on the epithelial barrier”. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2010; 298(6), 851-859.

Karimi, M., & Brazier, J. Health, health-related quality of life, and quality of life: what is the difference?. *Pharmacoeconomics*. 2016; 34(7), 645-649.

Khaleghi, S., Ju, J. M., Lamba, A., & Murray, J. A. The potential utility of tight junction regulation in celiac disease: Focus on larazotide acetate. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2016; 9(1), 37–49.

Kim, S. M., Mayassi, T., & Jabri, B. Innate immunity: actuating the gears of celiac disease pathogenesis. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2015; 29(3), 425-435.

Krupa-Kozak, U., & Drabińska, N. Calcium in Gluten-Free Life: Health-Related and Nutritional Implications. *Foods*. 2016; 5(4), 51.

Kucek, L. K., Veenstra, L. D., Amnuaycheewa, P., & Sorrells, M. E. “ A Grounded Guide to Gluten: How Modern Genotypes and Processing Impact Wheat Sensitivity”. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2015;14(3), 285-302.

Kuja-Halkola, R., Lebwohl, B., Halfvarson, J., Wijmenga, C., Magnusson, P. K., & Ludvigsson, J. F. Heritability of non-HLA genetics in coeliac disease: a population-based study in 107 000 twins. *Gut*. 2016; 65(11), 1793-1798.

Kuloğlu, Z. Çölyak hastalığı. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2014; 8(2), 105-111.

Kurppa, K., Paavola, A., Collin, P., Sievänen, H., Laurila, K., Huhtala, H., ... Kaukinen, K. Benefits of a gluten-free diet for asymptomatic patients with serologic markers of celiac disease. *Gastroenterology*. 2014; 147(3), 610-617.e1.

Lamacchia, C., Camarca, A., Picascia, S., Di Luccia, A., & Gianfrani, C. Cereal-based gluten-free food: How to reconcile nutritional and technological properties of wheat proteins with safety for celiac disease patients. *Nutrients*. 2014; 6(2), 575-590.

Lammers, K. M., Lu, R., Brownley, J., Lu, B., Gerard, C., Thomas, K., ... & Netzel-Arnett, S. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology*. 2008; 135(1), 194-204.

Larussa, T., Suraci, E., Nazionale, I., Abenavoli, L., Imeneo, M., & Luzzza, F. Bone mineralization in celiac disease. *Gastroenterology Research and Practice*. 2012.

Lee, A., Newman, J.M. Celiac diet: Its impact on quality of life. *Journal of the American Dietetic Association*. 2003;103, 1533-1535.

Leffler, D.A., Edwards-George, J., Dennis, M., Schuppan, D., Cook, F., Franko, D.L. ve diğerleri. Factors that influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease. *Digestive Disease Science*. 2008; 53 (6), 1573-1581.

Leffler, D. A., Kelly, C. P., Abdallah, H. Z., Colatrella, A. M., Harris, L. A., Leon, F., ... & Murray, J. A. A randomized, double-blind study of larazotide acetate to prevent the activation of celiac disease during gluten challenge. *The American journal of gastroenterology*. 2012; 107(10), 1554.

Leffler, D. A., Kelly, C. P., Green, P. H., Fedorak, R. N., DiMarino, A., Perrow, W., .. & Murray, J. A. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet:a randomized controlled trial. *Gastroenterology*.2015;148(7), 1311-1319.

Leffler, D. A., Edwards George, J. B., Dennis, M., Cook, E. F., Schuppan, D., & Kelly, C. P. A prospective comparative study of five measures of gluten-free diet adherence in adults with coeliac disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007; 26(9), 1227-1235.

Leffler, D. A., & Schuppan, D. Update on serologic testing in celiac disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2010; 105(12), 2520–2524.

Lerner, A., & Matthias, T. Changes in intestinal tight junction permeability associated with industrial food additives explain the rising incidence of autoimmune disease. *Autoimmunity reviews*. 2015; 14(6), 479-489.

Lerner, A., Patricia, J., & Matthias, T. Nutrients, bugs and us: the short-chain fatty acids story in celiac disease. *Int. J. Celiac Dis*. 2016; 4, 92-94.

Lerner, A., Arleevskaya, M., Schmiedl, A., & Matthias, T. Microbes and viruses are bugging the gut in celiac disease. Are they friends or foes?. *Frontiers in microbiology*. 2017; 8, 1392.

Liu E. Genetic testing for celiac disease. *MLO Med Lab Obs*. 2006; 38: 10-13.

Losowsky MS.A history of coeliac disease. *Digestive Diseases*. 2008; 26(2), 112–120.

Lucendo, A., García-Manzanares, Á., García, M. C., González-Castillo, S., Mures, J. P., Gómez-García, I., & Atanasio, Á. Nutritional status and determining factors in adult-onset celiac disease: 27/73. Gut: An open door to Nutrition. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2011; 58.

Ludvigsson, J. F., Leffler, D. A., Bai, J. C., Biagi, F., Fasano, A., Green, P. H., ... & Lundin, K. E. A. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013; 62(1), 43-52.

Ludvigsson, J. F., Bai, J. C., Biagi, F., Card, T. R., Ciacci, C., Ciclitira, P. J., ... & Kaukinen, K. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014.

Mager, D.R.; Qiao, J.; Turner, J. Vitamin D and K Status Influences Bone Mineral Density and Bone Accrual in Children and Adolescents with Celiac Disease. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2012; 66, 488–495.

Mahadev, S., Laszkowska, M., Sundström, J., Björkholm, M., Lebwohl, B., Green, P. H. R., & Ludvigsson, J. F. Prevalence of Celiac Disease in Patients With Iron Deficiency Anemia—A Systematic Review With Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018; 155(2), 374-382.

Malamut, G., Afchain, P., Verkarre, V., Lecomte, T., Amiot, A., Damotte, D., ... Cellier, C. Presentation and Long-Term Follow-up of Refractory Celiac Disease: Comparison of Type I With Type II. *Gastroenterology*. 2009; 136(1), 81–90.

Malamut, G., & Cellier, C. Refractory Celiac Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2019; 48(1), 137–144.

Malandrino, N., Capristo, E., Farnetti, S., Leggio, L., Abenavoli, L., Addolorato, G., & Gasbarrini, G. Metabolic and nutritional features in adult celiac patients. *Digestive Diseases*. 2008; 26(2), 128–133.

Mantegazza, C., Zuccotti, G., Dilillo, D., & Koglmeyer, J. Celiac Disease in Children: A Review. *International Journal of Digestive Diseases*. 2015; 1(1), 1–7.

Martin, J., Geisel, T., Maresch, C., Krieger, K., & Stein, J. Inadequate nutrient intake in patients with celiac disease: Results from a German dietary survey. *Digestion*. 2013; 87(4), 240–246.

Martínez-Ojinaga, E., Molina, M., Polanco, I., Urcelay, E., & Núñez, C. HLA-DQ distribution and risk assessment of celiac disease in a Spanish center. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 2018,110(7), 421-426.

Mazzone, G., Lembo, V., D'Argenio, G., Vitaglione, P., Rossi, A., Piscosquito, I., ... Caporaso, N. Coffee and Intestinal Permeability in a Mice Model of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Hepatology*. 2016; 64(2), 688–689.

Meazza, C., Pagani, S., Laarej, K., Cantoni, F., Civallero, P., Boncimino, A., & Bozzola, M. Short stature in children with coeliac disease. *Pediatric Endocrinology Reviews*. 2009; 6(4), 457-463.

Meazza, C., Pagani, S., Gertosio, C., Bozzola, E., & Bozzola, M. Celiac disease and short stature in children. *Expert Review of Endocrinology and Metabolism*. 2014; 9(5), 535–542.

Merdol Kutluay T. Toplu Beslenme Yapılan Kurumlar için Standart Yemek Tarifleri. 4. Baskı. Hatipoğlu Yayınevi. 2013. Ankara.

Miranda, J., Lasa, A., Bustamante, M. A., Churrua, I., & Simon, E. Nutritional Differences Between a Gluten-free Diet and a Diet Containing Equivalent Products with Gluten. *Plant Foods for Human Nutrition*. 2014; 69(2), 182–187.

Mishra, A., Prakash, S., Sreenivas, V., Das, T. K., Ahuja, V., Gupta, S. D., & Makharia, G. K. Structural and Functional Changes in the Tight Junctions of Asymptomatic and Serology-negative First-degree Relatives of Patients with Celiac Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2016; 50(7),551-560.

Molberg O, McAdam S, Lundin KE, et al. T cells from celiac disease lesions recognize gliadin epitopes deamidated in situ by endogenous tissue transglutaminase. *Eur J Immunology*. 2001; 31: 1317-23.

Moreno, M. de L., Rodríguez-Herrera, A., Sousa, C., & Comino, I. Biomarkers to monitor gluten-free diet compliance in celiac patients. *Nutrients*.2017; 9(1), 1–14.

Muniz, L. R., Knosp, C., & Yeretssian, G. Intestinal antimicrobial peptides during homeostasis, infection, and disease. *Frontiers in immunology*. 2012; 3, 310.

Murray, J. A., Frey, M. R., & Oliva-Hemker, M. Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2018; 154(8), 2005–2008.

Nachman, F., Mauriño, E., Vázquez, H., Sfoggia, C., Gonzalez, A., Gonzalez, V., ... Bai, J. C. Quality of life in celiac disease patients. Prospective analysis on the importance of clinical severity at diagnosis and the impact of treatment. *Digestive and Liver Disease*. 2009; 41(1), 15–25.

Nylund, L., Kaukinen, K., & Lindfors, K. The microbiota as a component of the celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Clinical Nutrition Experimental*. 2016; 6, 17-24.

Okada, H., Kuhn, C., Feillet, H., & Bach, J. F. The ‘hygiene hypothesis’ for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clinical & Experimental Immunology*. 2010; 160(1), 1-9.

Olivares, M., Castillejo, G., Varea, V., & Sanz, Y. “Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of *Bifidobacterium longum* CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease “, *British Journal of Nutrition*. 2014; 112(1), 30-40.

Olivares M, Neef A, Castillejo G, Palma GD, Varea V, Capilla A, et al. The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. *Gut*. 2015; (64) 406–17.

Orlando, A., Linsalata, M., Notarnicola, M., Tutino, V., & Russo, F. “*Lactobacillus* GG restoration of the gliadin induced epithelial barrier disruption: the role of cellular polyamines”. *BMC microbiology*. 2014; 14(1), 19.

Özkaya, Ş. Ö., & Özkaya, V. Çölyak Hastalığına Diyetetik Yaklaşım. *Selcuk Tıp Dergisi*. 2018; 4(34), 186–193.

Öhlund, K., Olsson, C., Hernell, O., & Öhlund, I. Dietary shortcomings in children on a gluten-free diet. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2010; 23(3), 294-300

Paez, M. A., Gramelspacher, A. M., Sinacore, J., Winterfield, L., & Venu, M. Delay in Diagnosis of Celiac Disease in Patients Without Gastrointestinal Complaints. *American Journal of Medicine*. 2017; 130(11), 1318–1323.

Paganizza, S., Zanotti, R., D’Odorico, A., Scapolo, P., & Canova, C. Is adherence to a gluten-free diet by adult patients with celiac disease influenced by their knowledge of the gluten content of foods? *Gastroenterology Nursing*. 2019; 42(1), 55–64.

Palma GD, Capilla A, Nova E, Castillejo G, Varea V, Pozo T, et al. Influence of milk-feeding type and genetic risk of developing coeliac disease on intestinal microbiota of infants: the PROFICEL study. *PLoS One*. 2012; 7:e30791.

Parzanese, I., Qehajaj, D., Patrinoicola, F., Aralica, M., Chiriva-Internati, M., Stifter, S., ... & Grizzi, F. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*. 2017; 8(2), 27.

Paterson, B. M., Lammers, K. M., Arrieta, M. C., Fasano, A., & Meddings, J. B. The safety, tolerance, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of single doses of AT-1001 in coeliac disease subjects: a proof of concept study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007; 26(5), 757-766.

Pekcan, G. Beslenme Durumunun Saptanması. Ankara: Sağlık Bakanlığı. 2008; 726.

Perfetti, V., Baldanti, F., Lenti, M. V., Vanoli, A., Biagi, F., Gatti, M., ... & Corazza, G. R. Detection of active Epstein–Barr virus infection in duodenal mucosa of patients with refractory celiac disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016; 14(8), 1216-1220.

Peters, U., Schneeweiss, S., Trautwein, E. A., & Erbersdobler, H. F. A case-control study of the effect of infant feeding on celiac disease. *Annals of nutrition and metabolism*. 2001; 45(4), 135-142.

Pinto-Sánchez, M. I., Causada-Calo, N., Bercik, P., Ford, A. C., Murray, J. A., Armstrong, D., ... Green, P. Safety of Adding Oats to a Gluten-Free Diet for Patients With Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Observational Studies. *Gastroenterology*. 2017; 153(2), 395-409.

Pozo-Rubio, T., Olivares, M., Nova, E., De Palma, G., Mujico, J. R., Ferrer, M. D., ... & Sanz, Y. Immune development and intestinal microbiota in celiac disease. *Clinical and Developmental Immunology*. 2012.

Raehsler, S. L., Marietta, E. V., & Murray, J. A. Accumulation of heavy metals in people on a gluten-free diet. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018; 16(2), 244-251.

Rashid, M., & Lee, J. Serologic testing in celiac disease: Practical guide for clinicians. *Canadian Family Physician*. 2016; 62(1), 38-43.

Roberts, S. E., Williams, J. G., Meddings, D., Davidson, R., & Goldacre, M. J. Perinatal risk factors and coeliac disease in children and young adults: a record linkage study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009; 29(2), 222-231.

Rodrigo-Sáez, L., Fuentes-Álvarez, D., Pérez-Martínez, I., Álvarez-Mieres, N., Niño-García, P., de-Francisco-García, R., ... López-Vázquez, A. Differences between pediatric and adult celiac disease. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*. 2011; 103(5), 238–244.

Rondanelli, M., Faliva, M. A., Gasparri, C., Peroni, G., Naso, M., Picciotto, G., ... Perna, S. Micronutrients dietary supplementation advices for celiac patients on long-term gluten-free diet with good compliance: A review. *Medicina (Lithuania)*. 2019; 55(7), 1–17.

Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S38-46.

Russo, F., Chimienti, G., Clemente, C., Ferreri, C., Orlando, A., & Riezzo, G. A possible role for ghrelin, leptin, brain-derived neurotrophic factor and docosahexaenoic acid in reducing the quality of life of coeliac disease patients following a gluten-free diet. *European Journal of Nutrition*. 2017; 56(2), 807–818.

Samasca, G., Sur, G., Lupan, I., & Deleanu, D. Gluten-free diet and quality of life in celiac disease. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*. 2014; 7(3), 139–143.

Sapone, A., Bai, J. C., Ciacci, C., Dolinsek, J., Green, P. H. R., Hadjivassiliou, M., ... Fasano, A. Spectrum of gluten-related disorders: Consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine*. 2012; 10(1), 13.

Savvateeva, L. V., Gorokhovets, N. V., Makarov, V. A., Serebryakova, M. V., Solovyev, A. G., Morozov, S. Y.,... Aliev, G. Glutenase and collagenase activities of wheat cysteine protease Triticain- α : Feasibility for enzymatic therapy assays. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2015; 62, 115-124

Schumann, M., Siegmund, B., Schulzke, J. D., & Fromm, M. Celiac disease: role of the epithelial barrier. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2017; 3(2), 150-162.

See, J. A., Kaukinen, K., Makharia, G. K., Gibson, P. R., & Murray, J. A. Practical insights into gluten-free diets. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2015; 12(10), 580.

Serena, G., Huynh, D., Lima, R., Vise, L. M., Freire, R. H., Ingano, L., ... & Fasano, A. Intestinal epithelium modulates macrophage response to gliadin in celiac disease. *Frontiers in Nutrition*. 2019; 6, 167.

Serin, Y., & Akbulut, G. Nutritional Status and Health-Related Quality of Life in Adult Patients With Celiac Disease. *CBU International Conference Proceedings*. 2018; 6, 952–959.

Serin Y. Yetişkin çölyak hastalarında beslenme durumunun sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2016, Ankara (Danışman: Prof. Dr. Gamze Akbulut).

Shannahan, S., & Leffler, D. A. Diagnosis and Updates in Celiac Disease. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2017; 27(1), 79–92.

Shepherd S, Gibson P. Nutritional inadequacies of the gluten-free diet in both recently-diagnosed and long-term patients with coeliac disease. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2013; 26(4):349e58.

Siddh, L., Sengar, G., Nagraj, N., Shyam, R., & Garg, P. Body mass index in celiac disease and effect of a gluten-free diet on body mass index. *International Journal of Advances in Medicine*. 2016; 3(4), 813–815.

Singh, P., Arora, S., Singh, A., Strand, T. A., & Makharia, G. K. Prevalence of celiac disease in Asia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2016; 31(6), 1095–1101.

Singh, P., Arora, A., Strand, T. A., Leffler, D. A., Catassi, C., Green, P. H., ... & Makharia, G. K. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018; 16(6), 823-836.

Singh, P., Silvester, J., Chen, X., Xu, H., Sawhney, V., Rangan, V., ... & Lembo, A. Serum zonulin is elevated in IBS and correlates with stool frequency in IBS-D. *United European Gastroenterology Journal*. 2019; 7(5), 709-715.

Singh, P., Arora, A., Strand, T. A., Leffler, D. A., Mäki, M., Kelly, C. P., ... Makharia, G. K. Diagnostic Accuracy of Point of Care Tests for Diagnosing Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2019; 53(7), 535–542.

Smecuol, E., Gonzalez, D., Mautalen, C., Siccardi, A., Cataldi, M., Niveloni, S., ... & Boerr, L. A. Longitudinal study on the effect of treatment on body composition and anthropometry of celiac disease patients. *American Journal of Gastroenterology*. 1997; 92(4).

Smecuol, E., Hwang, H. J., Sugai, E., Corso, L., Cherñavsky, A. C., Bellavite, F. P., ... Bai, J. C. Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of bifidobacterium infantis natren life start strain super strain in active celiac disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2013; 47(2), 139-147

Solakivi, T., Kaukinen, K., Kunnas, T., Lehtimäki, T., Mäki, M., & Nikkari, S. T. Serum fatty acid profile in celiac disease patients before and after a gluten-free diet. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2009; 44(7), 826-830.

Sollid, L. M. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nature Reviews Immunology*. 2002; 2(9), 647.

Soya S., Ün C. Molecular and genetic advances in celiac disease. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2014; 57(4):274-282.

Steed, E., Balda, M. S., & Matter, K. Dynamics and functions of tight junctions. *Trends in Cell Biology*. 2010; 20(3), 142–149.

Stene, L. C., Honeyman, M. C., Hoffenberg, E. J., Haas, J. E., Sokol, R. J., Emery, L., ... & Rewers, M. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *The American Journal of Gastroenterology*. 2006; 101(10), 2333.

Stephanie Mitchell, Allison Gomes, Rena Zelig, Anna Parker, Not All Grains Are Created Equal: Gluten-Free Products Not Included in Mandatory Folate Fortification, *Current Developments in Nutrition*, Volume 3, Issue 5, May 2019.

Suzuki, T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2013; 70(4), 631-659.

Szakács, Z., Mátrai, P., Hegyi, P., Szabó, I., Vincze, Á., Balaskó, M., ... Bajor, J. Younger age at diagnosis predisposes to mucosal recovery in celiac disease on a gluten-free diet: A meta-analysis. *PLOS ONE*. 2017; 12(11), 1–24.

Şanlıer, N., & Bolluk, S. Çölyak Hastalığının Önlenmesinde Bebek Beslenmesinin Önemi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2014; 5(1),15-19.

Taetzsch, A., Das, S. K., Brown, C., Krauss, A., Silver, R. E., & Roberts, S. B. Are gluten-free diets more nutritious? An evaluation of self-selected and recommended gluten-free and gluten-containing dietary patterns. *Nutrients*. 2018; 10(12).

Theethira, T. G., Dennis, M., & Leffler, D. A. Nutritional consequences of celiac disease and the gluten-free diet. *Expert review of gastroenterology & hepatology*.2014; 8(2), 123-129.

Tokgöz, Y., Terlemez, S., & Karul, A. Fat soluble vitamin levels in children with newly diagnosed celiac disease, a case control study. *BMC Pediatrics*. 2018; 18(1), 1-5.

Tortora, R., Capone, P., De Stefano, G., Imperatore, N., Gerbino, N., Donetto, S.,... Rispo, A. Metabolic syndrome in patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2015; 41(4), 352–359.

Troncone, R., & Jabri, B. Coeliac disease and gluten sensitivity. *Journal of Internal Medicine*. 2011; 269(6), 582-590.

Tucker, E., Rostami, K., Prabhakaran, S., & Dulaimi, D. Al. Patients with coeliac disease are increasingly overweight or obese on presentation. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*.2012; 21(1), 11–15.

Ukkola, A., Mäki, M., Kurppa, K., Collin, P., Huhtala, H., Kekkonen, L., & Kaukinen, K. Changes in body mass index on a gluten-free diet in coeliac disease: A nationwide study. *European Journal of Internal Medicine*. 2012; 23(4), 384–388.

Van Hees, N. J. M., Giltay, E. J., Geleijnse, J. M., Janssen, N., & Van Der Does, W. DHA serum levels were significantly higher in celiac disease patients compared to healthy controls and were unrelated to depression. 2014; *PLOS ONE*, 9(5),1–8.

Vancamelbeke, M., & Vermeire, S. Europe PMC Funders Group The intestinal barrier : a fundamental role in health and disease. *Europe PMC Funders Author Manuscripts*. 2018;11(9), 821–834.

Vici, G., Belli, L., Biondi, M., & Polzonetti, V. Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clinical Nutrition*. 2016; 35(6), 1236–1241.

Vojdani, A., Vojdani, E., & Kharrazian, D. Fluctuation of zonulin levels in blood vs stability of antibodies. *World Journal of Gastroenterology*. 2017; 23(31), 5669–5679.

Volta, U., Caio, G., Stanghellini, V., & De Giorgio, R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterology*. 2014; 14(1), 194.

Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *Journal of Cell Science*. 2000; 11324:4435–40.

Wieser, H. Chemistry of gluten proteins. *Food microbiology*. 2007; 24(2), 115-119.

World Health Organization expert consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *The Lancet*. 2004; 157-163.

World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva. 8-11 December 2008.

Yoosuf, S., & Makharia, G. K. Evolving therapy for celiac disease. *Frontiers in Pediatrics*, 7(May). 2019; 1–18.

Yönel, O., & Özdil, S. Çölyak hastalığı. *Güncel Gastroentoloji*. 2014; 18(1), 93-100.

Żak-Gołąb A, Kocełak P, Aptekorz M, Zientara M, Juszczak Ł, Martirosian G, Chudek J, Olszanecka-Glinianowicz M. Gut microbiota, microinflammation, metabolic profile and zonulin concentration in obese and normal weight subjects. *International Journal of Endocrinology*. 2013; 674106.

Zarkadas, M., Cranney, A., Case, S., Molloy, M., Switzer, C., Graham, I. D., ... & Burrows, V. The impact of a gluten-free diet on adults with coeliac disease: results of a national survey. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2006.; 9(1), 41-49.

Zone, J. J. Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology*, 128(4 SUPPL. 1). 2005; 87–91.

9. EKLER

9.1. Ek-1 (Etik Kurul Onayı)



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2018.359
	PROJE ADI	Çölyak hastalarında beslenme durumu, bağırsak geçirgenliği ve yaşam kalitesinin araştırılması
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÖNVAHI/ADI	Doç. Dr. Fatma Esra GÜNEŞ

KARAR BİLGİLERİ	Tarih: 04.05.2018
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırmaya başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereği, amacı, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kararımızca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılmalar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerini Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlgisi	Toplantıya Katılan	İmza
Prof.Dr. İlaner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi/ Başkan	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır
Prof.Dr. Talis ERGUN	Dermatoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü. Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü. Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır
Prof.Dr. Atilla KARAAALP	Farmakoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü. Eczacılık Fak./Üye	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır
Prof. Dr. Beste Melik ATASOY	Radasyon Onkolojisi	M.Ü. Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır
Doç. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü. Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır
Doç. Dr. Gürkan KEBET	Histoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır
Doç.Dr. Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Arıhaden Üniv. Tıp Fak.	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır
Doç.Dr. Pinar Mega TİBER	Biyoetik	M.Ü. Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır
Gülde Aynur MİRZA	Sağlık Mensuru olmayan kişi	Serbest	Var	Yok	☐ Evet ☒ Hayır

9.2. Ek-2 (Gönüllü Olur Formu)

“Çölyak hastalarında beslenme durumu, bağırsak geçirgenliği ve yaşam kalitesinin araştırılması” isimli yüksek lisans tez projesi klinik ve tanımlayıcı tipte bir çalışmadır. Araştırmanın amacı ;çölyak hastalarında beslenme durumu ,kan serumundaki zonulin düzeyleri ve idrarda laktuloz:mannitol oranı testi aracılığıyla olası geçirgen bağırsak yapısı ve uygulanacak anket ile çölyak hastalarının yaşam kalitesini tespit etmektir. Araştırma kapsamında hastalardan kan ve idrar örneği alınıp hastalara bir anket formu uygulanacak, çalışma başında geriye dönük 3 günde yiyip içtiği besinler hatırlatma yöntemiyle kaydedilecektir. Araştırmanın katılımcılar açısından herhangi bir riski ve yan etkisi yoktur. Bu çalışmanın sonucunda elde edilen bilgiler sayesinde çölyak hastalığı olan 19-65 yaş arası yetişkin bireylerde beslenme durumu, geçirgen bağırsak yapısının olası varlığı ve hastaların sağlık ilişkili yaşam kalitesi tespit edilecektir. Araştırmanın toplam süresi 12ay'dır. Araştırmaya katılacak toplam gönüllü sayısı 40 yetişkin çölyak hastası olarak planlanmaktadır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

Sayın Doç.Dr. Fatma Esra Güneş tarafından Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Anabilimdalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme

yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, , F. Esra GÜNEŞ’e Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Başbüyük Sağlık Kampüsü, Başbüyük/Maltepe/ İSTANBUL’ adresinden veya 0216 399 93 71-84 numarasından arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllü onay formu (Ek-2 devam)

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi

9.3. Ek-3 (Demografik Anket Formu)

HASTA TAKİP NO:

1-ADI SOYADI:

2-CİNSİYET:

3-YAŞ(AY/YIL):

4-TANI

5-TANI/HASTALIK YAŞI:

6-İLETİŞİM İÇİN TELEFON NO:

7-MEDENİ DURMUNUZ

1)EVLİ

2)BEKAR

8-.MESLEĞİNİZ.....

9-EĞİTİM DURUMUNUZ NEDİR ?

1) İLKOKUL MEZUNU

2)ORTAOKUL MEZUNU

3)LİSE MEZUNU

4)ÜNİVERSİTE MEZUNU

5) YÜKSEK LİSANS / DOKTORA

10-NE KADAR SÜREDİR ÇÖLYAK HASTALIĞI TANISI ALDINIZ?

1) Son 1ayda 2) Son 3 ayda 3)Son 6 ayda 4) Son 1 yıldır 5) 1 yıldan fazla

11- TANI İÇİN KAN TAHLİLİ (IGA DOKU TRANSGLUTAMİNAZ) TAHLİLİ
VE BİYOPSİ YAPILDI MI?

1) EVET

2) HAYIR

12-GLUTENSİZ DİYETİNİZE UYUYOR MUSUNUZ?

1- EVET

2- HAYIR

13-GLUTENSİZ DİYETE UYUM DERECEİNİZİ 1'DEN 5'E KADAR
DERECELENDİRİR MİSİNİZ?

Hiç Uyamıyorum 1 Hemen Hiç Uyamam 2 Bazen Uyarım 3 Genellikle Uyarım 4 Daima Uyarım 5

14-ÇÖLYAK HASTALIĞI DIŞINDA TANISI KOYULMUŞ HERHANGİ BİR
RAHATSIZLIĞINIZ VAR MI ?

- 1) EVET (BELİRTİNİZ.)
2) HAYIR

15- SİĞARA KULLANIYOR MUSUNUZ?

- 1)EVET.....(GÜNLÜK/ ADET)
2)HAYIR

16-SON 2 AY İÇERİSNDE ANTİBİYOTİK KULLANIMINIZ OLDU MU ?

- 1)EVET.....(BELİRTİNİZ)
2)HAYIR

17-HERHANGİ BİR NEDENDEN DOLAYI İLAÇ KULLANIYOR MUSUNUZ ?

- 1) EVET.....(BELİRTİNİZ)
2)HAYIR

18-SON 2 AY İÇERİSİNDE PROBİYOTİK, PREBİYOTİK VEYA LAKSATİF
ÜRÜN(PROBİYOTİK TAKVİYELİ YOĞURT VS.) KULLANDINIZ MI ?

- 1)EVET.....(BELİRTİNİZ)
2)HAYIR

19-ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

KİLO:

BOY:

BKİ:

BEL ÇEVRESİ:

KALÇA ÇEVRESİ:

BEL/KALÇA ÇEVRESİ:

(W/H):

VÜCUT YAĞ,KAS,SU YÜZDESİ (SIRASIYLA):

9.4. Ek-4 (Glutensiz Diyetle Uyuma Dair Sorular)

GLUTENSİZ DİYETE UYUM

Katılımcı Ad Soyad:

1-Çölyak ve gluten nedir? Gluten hangi besinlerde bulunur?

2-Tanıdan sonra glutensiz diyeti kimden ve/veya nasıl öğrendiniz?

3-Ev dışında yemek yeme sıklığınız nedir?

4- Son 4 hafta içinde tükettiğiniz gluten içeren yiyecek var mı? Varsa nedir?

5- Çapraz kontaminasyon(bulaş) nedir? Çapraz kontaminasyona karşı aldığınız önlemler nelerdir?

6- Paketli gıda veya gıda dışı ürün alırken ambalajda/etikette hangi ifade veya amlemlere dikkat edersiniz?

7- “Eser(iz) miktar gluten içerebilir” ifadesi nedir?

9.5. Ek 5 (Besin Tüketim Kaydı Formu)

Öğünler	Besinler/ Yemekler	Besinler veya hazırlanırken içine koyulan malzemeler	Miktar		İçecekler	Miktar	
			Ölçü	Ağırlık(g)		Ölçü	Ağırlık(g)
Sabah							
Kuşluk							
Öğle							
İkinci							
Akşam							
Gece							

9.6. Ek-6 (Çölyak Hastalarında Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi Anketi)

ÇÖLYAK HASTALARINDA SAĞLIKLA İLİŞKİLİ YAŞAM KALİTESİ (CDQ)

Bu anket son iki haftalık zaman dilimi içerisinde nasıl hissettiğinizi değerlendirmek için geliştirilmiştir. Bu amaçla size çölyak hastalığınız ile ilgili semptomlar, genel iyilik haliniz, kendinizi nasıl hissettiğiniz, ruhsal durumunuz ile ilgili 28 adet soruya cevap vermeniz beklenmektedir. Her bir soru için 1 ve 7 arasında puanlarla değerlendirilecek 7 olası cevap bulunmaktadır. Lütfen son iki haftalık süreçte sizi en iyi tanımlayan cevabı dikkatlice seçerek işaretleyiniz. Eğer cevaplamak istemediğiniz soru, ya da size uygun olmayan bir ifade olursa (örneğin cinsel yaşam ile ilgili bir soru) olursa lütfen boş bırakınız.

1. Geçtiğimiz iki hafta boyunca kaç kez barsak hareketleriniz sebebiyle ani tuvalete girme ihtiyacı hissettiğiniz için günlük yaşamınız kötü etkilendi?

1	2	3	4	5	6	7
Her zaman	Çoğu zaman	Sıklıkla	Arasıra	Nadiren	Neredeyse hiç	Hiçbir zaman

2. Geçtiğimiz iki hafta boyunca ne sıklıkla kendinizi fiziksel olarak yorgun veya bitkin hissettiniz?

1	2	3	4	5	6	7
Her zaman	Çoğu zaman	Sıklıkla	Arasıra	Nadiren	Neredeyse hiç	Hiçbir zaman

3. Geçtiğimiz iki hafta boyunca ne sıklıkla kendinizi bıkkın, tahammülsüz veya huzursuz hissettiniz?

1	2	3	4	5	6	7
Her zaman	Çoğu zaman	Sıklıkla	Arasıra	Nadiren	Neredeyse hiç	Hiçbir zaman

4. Geçtiğimiz iki hafta boyunca kaç defa çölyak hastalığınız nedeniyle bir yakınınız ya da arkadaşınız tarafından yapılan yemek davetini reddettiniz veya davete katılmaktan kaçındınız?

1	2	3	4	5	6	7
Her zaman	Çoğu zaman	Sıklıkla	Arasıra	Nadiren	Neredeyse hiç	Hiçbir zaman

5. Geçtiğimiz iki hafta boyunca ne sıklıkla ishal oldunuz?

1	2	3	4	5	6	7
Her zaman	çoğu zaman	Sıklıkla	Arasıra	Nadiren	Neredeyse hiç	Hiçbir zaman

6. Geçtiğimiz iki hafta boyunca zihinsel olarak ne kadar enerjiktiniz?

1	2	3	4	5	6	7
Hiç enerjim yoktu	çok az enerjim	Az enerjim vardı	Biraz enerjim vardı	Ortalama enerjim vardı	çok enerjim vardı	Enerji doluydum

7. Geçtiğimiz iki hafta boyunca ne sıklıkla çocuklarınızın ölyak hastalığını genetik olarak sizden almış olduğu ya da olabileceği endişesine kapıldınız?

1	2	3	4	5	6	7
Her zaman	çoğu zaman	Sıklıkla	Arasıra	Nadiren	Neredeyse hiç	Hiçbir zaman

8. Geçtiğimiz iki hafta boyunca ne sıklıkla karnınıza kramp girmesi nedeniyle sorun yaşadınız?

1	2	3	4	5	6	7
Her zaman	çoğu zaman	Sıklıkla	Arasıra	Nadiren	Neredeyse hiç	Hiçbir zaman

9. Geçtiğimiz iki hafta boyunca ölyak hastalığınız yüzünden günlük aktivitelerinizde veya sportif faaliyetleinizde zorluk yaşadınız mı?

Çok fazla zorlandım, herhangi bir aktivitede bulunmam imkansızdı

Oldukça fazla zorlandım

Fazlaca zorlandım

Biraz zorlandım

Az zorlandım

Neredeyse hiç zorlanmadım

Hiç zorlanmadım, ölyak hastalığı günlük aktivitelerimi sportif faaliyetlerimi etkilemedi

10. Geçtiğimiz iki hafta boyunca ne sıklıkla kendinizi depresif ve bezgin hissettiniz?

1	2	3	4	5	6	7
Her zaman	Çoğu zaman	Sıklıkla	Arasıra	Nadiren	Neredeyse hiç	Hiçbir zaman

11. Geçtiğimiz iki hafta boyunca ne sıklıkla şişkinlik veya gaz şikayetiniz oldu?

1	2	3	4	5	6	7
Her zaman	Çoğu zaman	Sıklıkla	Arasıra	Nadiren	Neredeyse hiç	Hiçbir zaman

12. Çölyak hastası olan insanlar genellikle hastalıkları ile ilgili korku ve endişe duyarlar. Geçtiğimiz iki hafta boyunca ne kadar sıklıkla çölyak hastalığınız sonucunda kanser olabileceğiniz endişesine kapıldınız veya bundan korktunuz?

1	2	3	4	5	6	7
Her zaman	Çoğu zaman	Sıklıkla	Arasıra	Nadiren	Neredeyse hiç	Hiçbir zaman

13. Geçtiğimiz iki hafta boyunca ne sıklıkla büyük tuvaletinizi tam yapamadığınız hissine kapıldınız?

1	2	3	4	5	6	7
Her zaman	Çoğu zaman	Sıklıkla	Arasıra	Nadiren	Neredeyse hiç	Hiçbir zaman

14. Geçtiğimiz iki hafta boyunca ne sıklıkla kendinizi rahatlamış ve sakin hissettiniz?

7	6	5	4	3	2	1
Her zaman	Çoğu zaman	Sıklıkla	Arasıra	Nadiren	Neredeyse hiç	Hiçbir zaman

15. Geçtiğimiz iki hafta boyunca ne sıklıkla çölyak hastalığınız nedeniyle çevrenizden soyutlandığınızı veya insanlar tarafından dışlandığınızı hissettiniz?

1	2	3	4	5	6	7
Her zaman	Çoğu zaman	Sıklıkla	Arasıra	Nadiren	Neredeyse hiç	Hiçbir zaman

16. Geçtiğimiz iki hafta boyunca ne sıklıkla ağlamaklı ve üzgün hissettiniz?

1	2	3	4	5	6	7
Her zaman	Çoğu zaman	Sıklıkla	Arasıra	Nadiren	Neredeyse hiç	Hiçbir zaman

17. Geçtiğimiz iki hafta boyunca ne sıklıkla tekrarlayan geğirmeye katlanmak zorunda kaldınız?

1	2	3	4	5	6	7
Her zaman	Çoğu zaman	Sıklıkla	Arasıra	Nadiren	Neredeyse hiç	Hiçbir zaman

18. Geçtiğimiz iki hafta boyunca çölyak hastalığı cinsel aktivitenizi ne derecede kısıtladı?

1	Cinsellik yaşamadım
2	Oldukça fazla kısıtlandım
3	Fazlaca kısıtlandım
4	Biraz kısıtlandım
5	Az kısıtlandım
6	Neredeyse hiç kısıtlanmadı
7	Kısıtlanmadım

19. Geçtiğimiz iki hafta boyunca ne sıklıkla öğürme ya da mide bulantısına katlanmak zorunda kaldınız?

1	2	3	4	5	6	7
Her zaman	Çoğu zaman	Sıklıkla	Arasıra	Nadiren	Neredeyse hiç	Hiçbir zaman

20. Geçtiğimiz iki hafta boyunca ne sıklıkla aile üyeleriniz ya da arkadaşlarınız gibi sizin için önemli olan insanların çölyak hastalığınıza karşı yeterince anlayışlı davranmadıklarını hissettiniz?

1	2	3	4	5	6	7
Her zaman	Çoğu zaman	Sıklıkla	Arasıra	Nadiren	Neredeyse hiç	Hiçbir zaman

21. Geçtiğimiz iki hafta boyunca hayatınızdan ne kadar hoşnut, mutlu veya memnundunuz?

1		Oldukça memnuniyetsizdim, çoğu zaman mutsuzdum
2		Memnuniyetsizdim, mutsuzdum
3		Genellikle memnuniyetsizdim, mutsuzdum
4		Genellikle memnundum, hoşnuttum
5		Çoğunlukla memnundum, mutluydum
6		Çoğunlukla çok memnundum, mutluydum
7		Çok memnundum, daha mutlu veya hoşnut olamazdım

22. Geçtiğimiz iki hafta boyunca ne sıklıkla iş arkadaşlarınızın ya da müdürlerinizin çölyak hastalığınıza karşı yeterince anlayışla davranmadığını hissettiniz?

1	2	3	4	5	6	7
Her zaman	Çoğu zaman	Sıklıkla	Arasıra	Nadiren	Neredeyse hiç	Hiçbir zaman

23. Geçtiğimiz iki hafta boyunca ne sıklıkla çölyak hastalığınızdan dolayı profesyonel yaşamınızda/kariyerinizde kısıtlandığınızı hissettiniz?

1	2	3	4	5	6	7
Her zaman	Çoğu zaman	Sıklıkla	Arasıra	Nadiren	Neredeyse hiç	Hiçbir zaman

24. Geçtiğimiz iki hafta boyunca ne sıklıkla glutensiz ürünlere ulaşma zorluğu size kendinizi sıkıntılı hissettirdi?

1	2	3	4	5	6	7
Her zaman	Çoğu zaman	Sıklıkla	Arasıra	Nadiren	Neredeyse hiç	Hiçbir zaman

25. Geçtiğimiz iki hafta boyunca ne sıklıkla glutensiz ürünlerin masrafı (fiyat, reçete, geri ödeme vb...) ve diğer çölyak hastalığı tedavileri size kendinizi maddi açıdan sıkıntılı hissettirdi?

1	2	3	4	5	6	7
Her zaman	Çoğu zaman	Sıklıkla	Arasıra	Nadiren	Neredeyse hiç	Hiçbir zaman

26. Geçtiğimiz iki hafta boyunca ne sıklıkla çölyak hastalığınız hakkında doktorlarınızdan yeterli yönlendirme alamadığınızı düşündünüz?

1	2	3	4	5	6	7
Her zaman	Çoğu zaman	Sıklıkla	Arasıra	Nadiren	Neredeyse hiç	Hiçbir zaman

27. Geçtiğimiz iki hafta boyunca ne sıklıkla çölyak hastalığınıza çok geç tanı konulduğunu konusunda endişe duydunuz?

1	2	3	4	5	6	7
Her zaman	Çoğu zaman	Sıklıkla	Arasıra	Nadiren	Neredeyse hiç	Hiçbir zaman

28. Geçtiğimiz iki hafta boyunca ne sıklıkla çölyak hastalığınızla ilgili kan alınması ya da endoskopi gibi tıbbi tetkik yaptırma korkusu yaşadınız?

1	2	3	4	5	6	7
Her zaman	Çoğu zaman	Sıklıkla	Arasıra	Nadiren	Neredeyse hiç	Hiçbir zaman

9.7. Ek-7 (Özgeçmiş)

Adı	Yeşim	Soyadı	Öztekin
Doğum Yeri	Diyarbakır	Doğum Tarihi	13.07.1993
Uyruğu	T.C.	Tel	05074791930
E-mail	ysmoztkn@hotmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Başarı Puanı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Marmara Üniversitesi- Beslenme ve Diyetetik	Devam	2017- Halen
Yüksek Lisans	Acıbadem Üniversitesi- Beslenme ve Diyetetik	3,89/4,00	2016-2017
Lisans (çift anadal)	Yeditepe Üniversitesi-Psikoloji Bölümü (%100 Başarı Burslu)	3,56/4,00	2016
Lisans	Yeditepe Üniversitesi-Beslenme ve Diyetetik (%100 YÖK Burslu)	3,64/4,00	2016

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre
Araştırma Görevlisi /Diyetisyen	Marmara Üniversitesi	2017-halen
Araştırma Görevlisi /Diyetisyen	Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi	2016-2017

Sınav Bilgisi

ALES-Sayısal	YDS	YÖKDİL
75,83	75.00	92,50

Yabancı Diller	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Çok iyi	İyi	Çok iyi
Almanca	Orta	Zayıf	Orta

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS office	Çok iyi
SPSS	Orta

Yeşim Öztekin

İmza