



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

ÇÖLYAK HASTALARINDA BİYOPSİ GEREKLİ MİDİR?

**Dr. Erman CANSUNAR
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ümit KARAOĞULLARINDAN**

ADANA-2025



T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ÇÖLYAK HASTALARINDA BİYOPSİ GEREKLİ MİDİR?

Dr. Erman CANSUNAR
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ümit KARAOĞULLARINDAN

ADANA-2025

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının hazırlanması sürecinde bilgi, deneyim ve desteğiyle bana yol gösteren, akademik gelişimime önemli katkılar sağlayan tez danışman hocam sayın Doç. Dr. Ümit KARAOĞULLARINDAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle katkı sunan tüm hocalarıma ve özellikle bir an bile desteklerini esirgemeyen başta Prof. Dr. İsmail Oğuz KARA, Prof. Dr. Bekir Tamer TETİKER, Prof. Dr. Mustafa BALAL ve Doç. Dr. Bülent KAYA hocalarıma,

Uzmanlık eğitiminde geçen bu süre boyunca gece gündüz birlikte çalıştığım ve yanımda olan tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Bu süre zarfında birlikte çalıştığım tüm mesai arkadaşlarıma,

Her koşulda yanımda olan, sabırla, anlayışıyla ve desteğiyle beni güçlendiren sevgili ve biricik eşim Dr. Reyhan Sevil CANSUNAR'a,

Bugünlere gelmemdeki en büyük destekçilerim olup bu uzun ve meşakkatli süreç boyunca her zaman yanımda sevgilerini, desteklerini, emeklerini esirgemeyen babam Metin CANSUNAR ve annem Aysel CANSUNAR'a sonsuz minnetimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Erman CANSUNAR

ADANA, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Çölyak Hastalığı Tanımı.....	2
2.2. Çölyak Hastalığının Tarihçesi.....	2
2.3. Çölyak Hastalığının Epidemiyolojisi	3
2.4. Çölyak Hastalığının Patofizyolojisi.....	4
2.4.1. Genetik Faktörler	5
2.4.2. Çevresel Faktörler	5
2.4.3. Doku Transglutaminaz (dTG) ve Otoantikorlar	6
2.4.4. İmmun Sistem Hücreleri ve Sitokinler	6
2.4.5. Mikrobiyota	7
2.5. Çölyak Hastalığının Belirtileri ve Semptomları.....	8
2.5.1. Gastrointestinal Bulgular	8
2.5.2. Ekstraintestinal Bulgular	8
2.6. Çölyak Hastalığında Klinik Prezantasyona Göre Sınıflama.....	10
2.6.1. Tipik Çölyak Hastalığı.....	10
2.6.2. Atipik Çölyak Hastalığı	11
2.6.3. Sessiz/Asemptomatik Çölyak Hastalığı.....	11
2.6.4. Latent Çölyak Hastalığı	12
2.6.5. Potansiyel Çölyak Hastalığı.....	12
2.6.6. Refrakter Çölyak Hastalığı	12
2.7. Çölyak Hastalığında Eşlik Eden Diğer Hastalıklar ve Semptomlar	13
2.8. Çölyak Hastalığında Tanı	13

2.9. Çölyak Hastalığında Ayırıcı Tanılar	16
2.10. Çölyak Hastalığında Laboratuvar Tetkikleri	17
2.11. Çölyak Hastalığında Tedavi	18
2.12. Çölyak Hastalığında Komplikasyonlar	18
2.13. Çölyak Hastalarında Klinik Takip.....	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM	21
3.1. İstatistiksel Değerlendirme	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	31
5.1. Demografik Bulguların Literatürle Karşılaştırılması	31
5.2. Anti-dTGA IgA Değerleri ve Literatürle Tutarlılık	32
5.3. Ferritin, Demir Eksikliği Değerlendirilmesi	32
5.4. Klinik Semptomların Tartışılması.....	33
5.5. Eşlik Eden Hastalıklar ve Otoimmünite	33
5.6. Histolojik Bulguların Tartışılması ve Marsh Dağılımları.....	34
5.7. Çok Değişkenli Analizinin Literatür Açısından Değerlendirilmesi	34
5.8. Çalışmamızın En Kritik Bulgusu: Anti-dTG IgA Sınır Değeri	34
6. SONUÇ.....	37
7. KAYNAKLAR.....	38

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Çölyak hastalığında histopatolojik Marsh sınıflaması	2
Tablo 2. Çölyak ayırıcı tanısındaki hastalıklar	17
Tablo 3. Çölyak hastalığı komplikasyonları	19
Tablo 4. Çölyak hastalarında takip protokolü	20
Tablo 5. Hastaların demografik ve temel özellikleri.....	24
Tablo 6. Eşlik eden hastalıklar ve aile öyküsü.....	26
Tablo 7. Duodenal histoloji dağılımı.....	26
Tablo 8. Tanısal istatistik testler (Anti-dTG IgA seviyesine göre)	27
Tablo 9. Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli testler ile çölyak hastalığı ortaya çıkmasında etkili olan faktörler.....	29
Tablo 10. Parametreler ile demir eksikliği bulguları arasındaki farklılıklar	30
Tablo 11. Biyopsi olmaksızın çölyak tanısına dair literatürdeki çalışmalar.....	36

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Çölyak hastalığının prevalansı.....	3
Şekil 2. Çölyak patogenezindeki faktörler.....	4
Şekil 3. Çölyak hastalığında tanı algoritması	16
Şekil 4. Çölyak hastalığı ile yaş bulguları arasındaki farklılıklar.....	24
Şekil 5. Çölyak hastalığı ile ferritin bulguları arasındaki farklılıklar	25
Şekil 6. Anti-dTG IgA değerinin çölyak hastalığını öngörmede tanısal test performansının Roc curve testi ile incelenmesi.....	27



KISALTMALAR LİSTESİ

AD	: Atopik Dermatit
AGA	: Anti-gliadin Antikorları
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
CVID	: Yaygın Değişken İmmun Yetmezlik
ÇH	: Çölyak Hastalığı
DGP	: Deamine Gliadin Peptit
DH	: Dermatitis herpetiformis
DM	: Diyabetes Mellitus
dTGA	: Doku Transglutaminaz-A
EMA	: Anti Endomisyum IgA
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
IFN-γ	: İnterferon-gamma
IgA	: İmmunoglobulin A
IgG	: İmmunoglobulin G
IL	: İnterlökin
INR	: International Normalized Ratio
İBH	: İnflamatuar Barsak Hastalığı
İBS	: İrritabl Barsak Sendromu
İEL	: İntraepitelyal lenfosit
MHC	: Majör histokompabilite kompleksi
NSAİİ	: Nonsteroid Anti-inflamatuar İlaçlar
OİH	: Otoimmün Hastalık
PAS	: Periyodik Asit-Schiff boyası
TG	: Transglutaminaz
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
ULN	: Upper Limit of Normal
ÜK	: Ülseratif Kolit

ÖZET

Çölyak Hastalarında Biyopsi Gerekli Midir?

Giriş ve Amaç: Çölyak hastalığı, genetik yatkınlığı olan bireylerde glutenle tetiklenen ve dünya genelinde % 0,5-2 prevalans gösteren otoimmün bir enteropatidir. Tanıda serolojik testler kullanılmakla birlikte duodenal biyopsi altın standarttır; ancak invazivliği ve maliyeti nedeniyle non-invaziv tanısal yaklaşımlara ihtiyaç artmaktadır. Bu çalışmada, biyopsi ile doğrulanmış çölyak olgularında klinik ve laboratuvar verileri değerlendirilerek anti-doku transglutaminaz IgA düzeyi için non-invaziv tanıda kullanılabilecek uygun eşik değerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya, 2018-2024 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'na başvuran, anti-dokutransglutaminaz IgA pozitifliği bulunan ve ≥ 18 yaş olan hastalar dâhil edildi. Demografik veriler, klinik özellikler, serolojik sonuçlar ve duodenal biyopsiler elektronik kayıtlardan incelendi. Duodenum ikinci kısım ve bulbusdan en az dört biyopsi alınan olgular çalışmaya alındı. Biyopsiler Marsh sınıflamasına göre değerlendirildi ve tanı, Avrupa kılavuzlarına uygun şekilde seroloji, histoloji ve diyet yanıtı ile doğrulandı. Seroloji pozitif ancak biyopsi negatif olgularda HLA DQ2/DQ8 testleri incelendi ve gerekli durumlarda seroloji ile biyopsi tekrarlandı.

Bulgular: Bu çalışmada toplam 196 hasta değerlendirilmiş; çölyak hastaları (n=99) ile non-çölyak kontrol grubu (n=97) demografik, klinik, laboratuvar ve histolojik açıdan karşılaştırıldı. Çölyak grubunda ortalama yaş daha düşük bulundu. (p=0,013). Anti-dTG IgA titresi çölyak hastalarında belirgin şekilde yüksek, ferritin düzeyi ise anlamlı ölçüde düşük saptandı. (her ikisi p<0,001). B12 vitamini açısından anlamlı fark izlenmedi. Histolojik incelemede kontrol grubunun % 77,3'ünde Marsh 1 bulgusu görülürken, çölyak hastalarının tamamı Marsh 3 düzeyinde villus atrofi gösterdi. (p<0,001). ROC analizine göre anti-doku transglutaminaz IgA için >62 IU/mL sınır değerinin % 76,8 sensitivite ve % 100 spesifite ile yüksek tanısal doğruluk sağladığı saptandı. Demir eksikliği bulunan hastalarda diyare, kilo kaybı ve daha ileri derecede histolojik hasar daha sık izlendi; ferritin düzeyi anlamlı olarak daha düşük bulundu. (p<0,001). Duodenal histolojide Marsh 1 bulgusunun demir eksikliği olmayanlarda daha yaygın olduğu (p=0,029), Marsh 3C düzeyindeki ileri villus atrofinin ise demir eksikliği olanlarda daha yüksek oranda görüldüğü, ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi.

Sonuç: Çalışmamızda serolojik, histolojik ve klinik bulgularla çölyak hastalığında biyopsi gerekliliği konusundaki güncel tartışmaya önemli katkılar sağlamaktadır. Özellikle Anti-dTG IgA >62 IU/mL için saptanan % 100 spesifite, erişkinlerde biyopsisiz tanı yaklaşımının gelecekte daha çok tartışılacağı ve belki de yeni eşik değerlerin klinik pratiğe gireceğinin habercisidir. Bu konuyla ilgili prospektif, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: anti-doku transglutaminaz IgA, çölyak hastalığı, duodenal biyopsi, Marsh sınıflaması

ABSTRACT

Is Biopsy Necessary for Celiac Patients?

Background and Aim: Celiac disease is an autoimmune enteropathy triggered by gluten in genetically susceptible individuals, with a global prevalence of 0.5-2%. Although serologic tests are widely used in diagnosis, duodenal biopsy remains the gold standard; however, its invasive and costly nature highlights the need for non-invasive diagnostic approaches. This study aimed to evaluate clinical and laboratory parameters in biopsy confirmed celiac cases and to determine an optimal anti-tissue transglutaminase IgA threshold that may support a non-invasive diagnostic strategy.

Material and Method: This retrospective study included patients ≥ 18 years of age who presented to the Gastroenterology Department of Çukurova University between 2018 and 2024 and had positive anti-tissue transglutaminase IgA results. Demographic characteristics, clinical findings, serologic data and duodenal biopsy results were reviewed from electronic records. Patients with at least four biopsies taken from the second part of the duodenum and the bulb were included. Biopsies were evaluated according to the Marsh classification, and celiac disease was confirmed based on European guideline criteria, incorporating serology, histology, and dietary response. In serology-positive but biopsy-negative cases, HLA-DQ2/DQ8 testing was assessed, and serology or biopsy was repeated when necessary.

Results: A total of 196 patients were evaluated in this study, and individuals with celiac disease (n=99) were compared with non-celiac controls (n=97) in terms of demographic, clinical, laboratory, and histological characteristics. The mean age was significantly lower in the celiac group ($p=0.013$). Anti-tissue transglutaminase IgA titers were markedly higher, whereas ferritin levels were significantly lower in patients with celiac disease (both $p<0.001$). No significant difference was observed between the groups regarding vitamin B12 levels. Histologically, 77.3% of the control group exhibited Marsh 1 findings, while all patients with celiac disease demonstrated Marsh 3 villous atrophy ($p<0.001$). According to the ROC analysis, an anti-tissue transglutaminase IgA threshold of >62 IU/mL yielded a sensitivity of 76.8% and a specificity of 100%, indicating high diagnostic accuracy. Among patients with iron deficiency, diarrhea, weight loss, and more advanced histological damage were observed more frequently, and ferritin levels were significantly lower ($p<0,001$). Duodenal histology further showed that Marsh 1 lesions were more common in individuals without iron deficiency ($p=0.029$), whereas advanced villous atrophy (Marsh 3C) was more frequently observed in those with iron deficiency; however, this difference did not reach statistical significance.

Conclusion: Our study provides important contributions to the current debate regarding the necessity of biopsy in the diagnosis of celiac disease by integrating serological, histological, and clinical findings. Notably, the 100% specificity observed for an Anti-dTG IgA level >62 IU/mL suggests that a biopsy-free diagnostic approach in adults will be increasingly discussed in the future and that new threshold values may eventually be incorporated into clinical practice. Nevertheless, prospective, multicenter studies are needed to further clarify this issue.

Keywords: Anti-transglutaminase IgA, celiac disease, duodenal biopsy, Marsh classification

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak yatkınlığı bulunan bireylerde gluten tüketimine bağlı olarak gelişebilen bir otoimmün hastalıktır. Gluten; buğday, arpa ve çavdar gibi çeşitli tahılların içerisinde bulunan bir proteindir.¹ Gluten bir besin ögesi olarak kalmamakla beraber viskoelastik özelliği sayesinde birçok gıda ürününde kıvam arttırıcı olarak da kullanılmaktadır.²

Çölyak hastalığının prevalansı tüm dünya genelinde % 0,5-% 2 arasında olup her yaş grubu hastada görülebilmektedir. Kadın popülasyonda ise erkeklere göre daha sık görülmektedir.³

Çölyak hastalarında semptomlar gastrointestinal ve ekstraintestinal bulgular olarak ikiye ayrılmaktadır.⁴

Çölyak hastalığının tanısının konulması için birtakım serolojik testler yapılmaktadır. Fakat duodenal biyopsi sonucunda yapılan histopatolojik inceleme tanı için altın standart olarak kabul edilmektedir.⁵

Duodenal biyopsi, serolojik tetkiklere kıyasla hem invaziv hem de maliyetlidir. Bu nedenle çölyak hastalığı taramasında; biyopsi ile çölyak hastalığı (ÇH) tanısı doğrulanan olgularda, klinik bulgular ile laboratuvar verileri arasındaki korelasyon incelenerek, invaziv bir yöntem olan duodenal biyopsiye gerek duyulmaksızın tanı koyulabilmesini sağlayacak serum doku transglutaminaz-A (dTGA) düzeyi için uygun eşik değerin belirlenmesi amaçlanmaktadır. Böylece, tanısı klasik olarak invaziv yöntemlerle konulan ÇH'nin, yüksek doğrulukla ve non-invaziv serolojik parametreler aracılığıyla saptanabilirliği ortaya konulacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çölyak Hastalığı Tanımı

ÇH, genetik yatkınlığı olan bireylerde, insan lökosit antijeni DQ2/DQ8, (HLA-DQ2/DQ8) gluten içeren besinlere karşı gelişen bağışıklık yanıtıyla tetiklenen, çoklu sistemleri etkileyen otoimmün bir hastalıktır.¹

2.2. Çölyak Hastalığının Tarihçesi

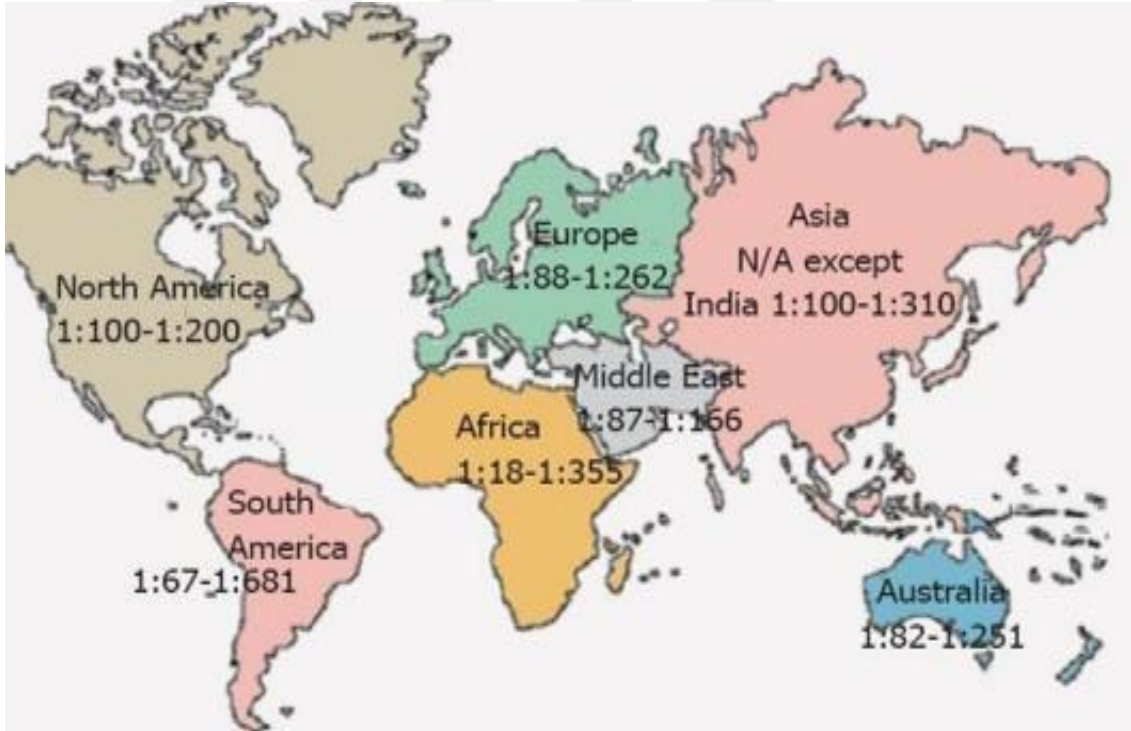
Çölyak kelimesinin kökeni Yunancadan gelmekte olup “koiliakos” kelimesinden türemiştir. Çölyak hastalığını ilk olarak muhtemelen MS 2. Yüzyılda Kapodakyalı Arataeus tarafından tanımlandığı düşünülmektedir. Arateus’un çalışmaları Francis Adams tarafından incelenmiş ve çevirisi yapılarak Sydenham Derneği tarafından 1856 yılında yayınlanmıştır.⁶ 1887 yılının Ekim ayında Dr. Samuel Jones Gee tekrardan çölyak hastalığına dikkat çekmiştir ve net olarak ilk tanımını yapmıştır.⁷ 1950 yılında bir tür protein olan glutenin bu hastalığa neden olduğu gösterilmiştir. İnce bağırsak mukozasında oluşan histopatolojik değişiklikler Pauley ve arkadaşlarının 1954 yılında yaptığı çalışmalar neticesinde kesin bir şekilde ortaya konulmuştur.⁸ 1972 yılında dermatitis herpetiformis (DH) ve çölyak hastalığı arasındaki ilişki İnsan Lökosit Antijeni (HLA) üzerinden açıklamıştır.⁹ Dr. Michael Marsh tarafından mukozal lezyonların sınıflandırılması 1992 yılında yapılmıştır ve 1998 yılında da otoantikorlar Marsh’ın histopatolojik şemasına entegre edilmiştir.¹⁰ Marsh sınıflamasının detayları Tablo 1’de belirtilmiştir.¹¹

Tablo 1. Çölyak hastalığında histopatolojik Marsh sınıflaması

Marsh Sınıflaması	Lezyon Tipi	Morfolojik Özellikler
Marsh Tip-I	İnfiltratif	Villus/kript oranı korunmuştur; mimari bozulma yoktur. İntraepitelyal lenfosit (İEL) artışı (>25/100 epitel hücresi) mevcuttur.
Marsh Tip-II	Hiperplastik	Mimari yapı normaldir ancak kriptlerde hiperplazi (kriptlerde mitotik aktivite artışı) görülür. İEL artışı (>25/100 hücre) devam eder.
Marsh Tip-IIIa	Destruktif (hafif atrofi)	Hafif dereceli villus kısalması ile birlikte kript hiperplazisi vardır. İEL artışı belirgindir.
Marsh Tip-IIIb	Destruktif (orta atrofi)	Orta düzeyde villus kısalması + kript hiperplazisi bulunur. İEL artışı (>25/100 hücre) devam eder. (>25/100 hücre) devam eder.
Marsh Tip-IIIc	Destruktif (ileri atrofi)	Villusların belirgin biçimde kaybolduğu ağır atrofi tablosu görülür. Kript hiperplazisi ve belirgin İEL artışı vardır.

2.3. Çölyak Hastalığının Epidemiyolojisi

Çölyak hastalığının prevalansı tüm dünya genelinde % 1'dir.¹² Dünya genelinde çölyak hastalığının prevalansı bölgeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Avrupa'da prevalansın 1:88-1:262 aralığında olduğu ve en yüksek oranların bu bölgede görüldüğü bildirilmektedir. Kuzey Amerika'da hastalık sıklığı 1:100-1:200, Güney Amerika'da ise 1:67-1:681 arasında değişmektedir. Afrika'da prevalansın 1:18-1:355 gibi daha geniş varyasyon gösterdiği, Orta Doğu'da ise oranların 1:87-1:166 arasında seyrettiği belirtilmektedir. Asya kıtasında veriler sınırlı olmakla birlikte, Hindistan'da çölyak hastalığı sıklığı 1:100-1:310 arasında rapor edilmiştir. Avustralya'da bildirilen prevalans ise 1:82-1:251 aralığındadır. Bu bulgular, çölyak hastalığının küresel olarak heterojen bir dağılım sergilediğini ve genetik yapı, çevresel faktörler ile tanısal yöntemlerdeki farklılıkların prevalansa önemli ölçüde yansıdığını göstermektedir.¹³



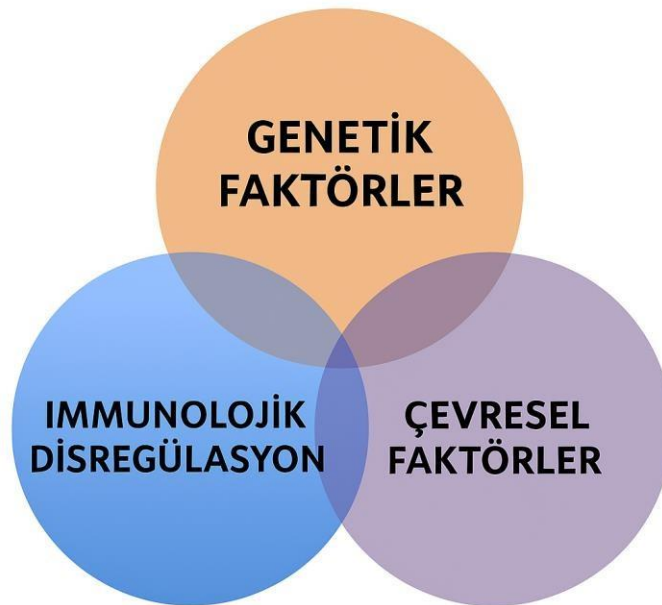
Şekil 1. Çölyak hastalığının prevalansı¹³

Dr. Dalgıç ve arkadaşları tarafından Türkiye genelindeki (62 ilde) yapılan çalışmada okul çağındaki sağlıklı çocuklarda % 0,47 olduğu gösterilmiştir.¹⁴ Dr. Çekin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise demir eksikliği anemisi mevcut olan hastaların % 7,4'ünde çölyak hastalığı yapılan biyopsi neticesinde saptanmıştır.¹⁵

Kadınlarda görülme sıklığı erkek popülasyona göre yaklaşık üç kat daha fazladır.¹⁶ Yapılan bir meta-analizde; çölyak hastasının birinci derece yakın akrabalarında çölyak hastalığı görülme riski yaklaşık % 7,5 olarak sonuçlanmıştır.¹⁷ Tek yumurta ikizlerinde yapılan bir çalışmada ise bu genetik geçiş oranı % 75 olarak sonuçlanmıştır. Bu da etyolojide birtakım çevresel faktörlerin de rol alabileceğini göstermektedir.¹⁸ Diyet, bakteriyel enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlar, paraziter enfeksiyonlar ve ilaçların da çölyak hastalığının gelişmesinde rol alabilmektedir.¹⁹ Özellikle de bazı çalışmalarda intestinal mikrobiyotanın ve çölyak hastalığının arasında bir ilişki olabileceğini gösterilmiş olup Aktinomiçes, Clostridium ve Prevotella'nın artışı ile Lactobacillus'un intestinal florada azalmasının çölyak hastalığı ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir.²⁰ HLA-DQ2/DQ8 dışında; hastalığa genetik yatkınlık oluşturan başka genetik faktörler de mevcuttur olup Kromozom 5q31-33 CELIAC2 geni, kromozom 2q33 CELIAC3, kromozom 19p13'teki CELIAC4 çölyak hastalığı ile ilişkili genlerdir.²¹

2.4. Çölyak Hastalığının Patofizyolojisi

Çölyak hastalığının patogenezi, genetik yatkınlık, çevresel tetikleyiciler ve immunolojik, yanıtlar arasındaki karmaşık etkileşimin bir sonucu olarak ortaya çıkan çok boyutlu bir biyolojik süreçtir.²²



Şekil 2. Çölyak patogenezindeki faktörler

2.4.1. Genetik Faktörler

Çölyak hastalığı, belirgin bir kalıtsal bileşene sahip olup güçlü ailevi kümelenme ve monozygotik ikizlerde % 50-80 arasında bildirilen yüksek konkordans oranı bu genetik yatkınlığı açıkça desteklemektedir. Hastalığa duyarlılık kazandıran genlerin haritalanması sonucunda ortaya çıkan genel tablo, HLA genlerinin patogeneze üzerinde büyük bir etki büyüklüğüne sahip olduğunu, buna karşın HLA dışı genlerin etki büyüklüklerinin oldukça sınırlı kaldığını göstermektedir. Bu durum, birçok otoimmün hastalık ile ortak bir özelliktir. Benzer biçimde, çölyak hastalığının kalıtsal yönü, şu ana kadar tanımlanmış genetik varyantlarla tam olarak açıklanamamaktadır; literatürde “eksik kalıtım” olarak ifade edilen bu durumun, çok küçük etki büyüklüklerine sahip henüz tanımlanmamış genetik faktörlerden mi yoksa T-hücre veya B-hücre reseptör genlerindeki yeni keşfedilecek polimorfizmlerden mi kaynaklandığı henüz kesinlik kazanmamıştır. Çölyak hastalarının neredeyse tamamı, HLA-DQ2.5, HLA-DQ2.2 veya HLA-DQ8 gibi spesifik HLA-DQ allotiplerini taşımaktadır. Bu HLA genleri hastalığın ortaya çıkışı için gerekli olmakla birlikte, tek başına yeterli değildir. Çölyak hastalarının yaklaşık % 90’ında HLA-DQ2.5 bulunurken, geri kalan olgularda HLA-DQ2.2 ile HLA-DQ8 allotipleri yaklaşık eşit oranlarda dağılmaktadır. Ayrıca, 6. kromozomun kısa kolunda yer alan majör histokompabilite kompleksi (MHC) bölgesinde güçlü bir bağlantı dengesinin bulunması, bu allellerin birlikte kalıtılma eğilimini artırarak çölyak hastalığına yönelik genetik yatkınlığı daha da pekiştirmektedir.^{23, 24}

HLA dışı genetik faktörlerin çölyak hastalığına (ÇH) katkısı giderek daha iyi anlaşılmakta olup, güncel çalışmalar ÇH ile ilişkili 40’tan fazla HLA dışı risk lokusunu tanımlamıştır. Bu lokusların büyük bir bölümü, T ve B lenfositlerinin işlevlerinde rol oynayan çeşitli immünomolekülleri kodlayan genlerle ilişkilidir.²⁵

2.4.2. Çevresel Faktörler

Hastalığın ortaya çıkması için diyetle gluten alınması gerekmektedir. Gluten, buğday, çavdar, arpa ve diğer tahıllarda bulunan karmaşık bir kimyasaldır. Gluten, diğer tahıl proteinleriyle karşılaştırıldığında daha yüksek oranda prolin ve glutamin, buna karşılık daha düşük miktarda yüklü amino asit içeren bir yapı göstermektedir. Çölyak hastalığı olan kişiler için zararlı olan gliadin adı verilen bir protein kombinasyonundan oluşmaktadır.²⁶ Gluten peptitleri, gastrointestinal enzimlere karşı belirgin bir direnç

gösterdiğinden, sindirim sırasında tam olarak parçalanamaz ve bu nedenle bağırsak lümeninde uzun peptit formlarında kalmaya devam eder. Glutenin temel bileşenlerini oluşturan prolaminler, buğdayda gliadin ve glutenin, çavdarda hordein, arpada sekalin, özellikle yüksek prolin ve glutamin içerikleri nedeniyle sindirime doğal olarak dirençlidir. Gliadin, bu amino asit kalıntılarının zenginliği nedeniyle sağlıklı bireylerin mide ve ince bağırsaklarında dahi etkin şekilde hidrolize edilemez. Bunun sonucunda gliadin peptitlerinin önemli bir kısmı bağırsak lümeninde bütünlüğünü korur ve bu peptitlerin bir bölümü bağırsak bariyerini geçerek immün sistemle etkileşime girmekte; lamina propriadaki antijen sunan hücrelerle etkileşime girmesi sonucunda da intestinal inflamasyon veya geçirgenliğin artmasına neden olabilmektedir.²⁷

2.4.3. Doku Transglutaminaz (dTG) ve Otoantikorlar

Doku transglutaminaz (dTG), translasyon sonrası protein modifikasyonlarını katalize eden, inflamatuvar süreçler sırasında hücreler tarafından salınan kalsiyum bağımlı bir enzimdir.²⁸

ÇH'de dTG, gliadin peptidindeki glutamin kalıntılarını glutamata çevirerek, peptidin HLA-DQ2/DQ8 moleküllerine daha yüksek afinite ile bağlanmasını sağlar. Bu durum, T hücrelerine daha etkin antijen sunumu ile sonuçlanır ve immün sistemin güçlü şekilde aktive olmasına yol açar.²⁹ Sonuçta gluten alımı dTG bağımlı deamidasyonla, bağışıklık sistemini aktive eden anahtar bir adım haline gelir; bu da çölyakta “gluten toleransı kaybı”nın moleküler temelini oluşturur.²⁸

Çölyak hastalığı olan bireylerde dTG, otoantikorlar tarafından hedeflenen önemli bir otoantijen olarak tanımlanmıştır. Çölyak tanısında, serolojide anti-dTG immunoglobulin A (IgA) antikorlarının saptanması, hem yüksek duyarlılığı hem de özgüllüğü nedeniyle çok değerli bir testtir.³⁰

2.4.4. İmmün Sistem Hücreleri ve Sitokinler

Gluten duyarlılığı olan hastalarda immünolojik süreçler DR+ makrofajlar ve CD4+ aktive lenfositlerin lamina propriada birikimi sonucunda gelişmektedir. Bu birikim sonucunda mast hücreleri, eozinofiller ve nötrofillerin aktivasyonu, sitokinlerin ve diğer inflamatuvar ürünlerin salınımı ile mikrovasküler geçirgenlikte artış ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artması gibi bir dizi inflamatuvar süreci tetikler.³¹ Sitokin

olarak en çok interferon-gama (IFN γ) sentezlenirken bir miktar da olsa IL-4-5-6-10 ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF α) sentezlediği görülmüştür.^{32, 33}

Çölyak hastalarında, diyet ile glutenin alınması neticesinde lamina propriadaki T-lenfositler hızla aktive olmasının sonucunda lenfositlerin epitel dokusuna invaze olmasıyla önce kript hiperplazisi ardından ise villus atrofi gelişir.³⁴ Nitekim ÇH'ye özgü bağırsak lezyonu, hastalığın ayırt edici patolojik özelliklerinden biri olup duodenal biyopsi bu nedenle tanıda merkezi bir öneme sahiptir. Epitelyal bölgede infiltrasyonu ağırlıklı olarak T lenfositleri oluştururken, lamina propria bölgesinde plazma hücreleri (efektör B hücreleri) baskın durumdadır. Normal şartlarda epitel ve lamina propria yerleşimli T hücreleri ile plazma hücreleri, bağırsak dokusunu patojenlere karşı koruyan dokuda yerleşik lenfosit popülasyonlarını oluşturur. Ancak çölyak hastalığında ortaya çıkan immün yanıt, infeksiyöz bir ajana karşı değil, gluten tarafından tetiklenen anormal bir immün reaksiyonun sonucudur.³⁵ Ayrıca yapılan araştırmalarda villöz atrofinin şiddeti ile dokudaki alfa/beta T-hücrelerinin sayısı ile korelasyon saptanmıştır.³⁶

2.4.5. Mikrobiyota

İnsan gastrointestinal sistemi, geniş bir komensal bakteri çeşitliliğine ev sahipliği yapan son derece karmaşık ve dinamik bir ekosistemdir. Bu dengeli mikroflora, patojenlerin kolonizasyonuna karşı doğal bir koruyucu bariyer oluşturarak konak savunmasında kritik bir rol üstlenir. Son yıllarda bağırsak mikrobiyotasının immün sistem ile olan yakın etkileşimi daha iyi anlaşılmaya başlanmış ve mikrobiyomun çölyak hastalığının patofizyolojisindeki potansiyel katkıları giderek artan bir araştırma ilgisinin odağı hâline gelmiştir. Oral mikrobiyota, kolonik mikrobiyotadan sonra insan vücudundaki en büyük ikinci mikrobiyal ekosistemi oluşturan, yüksek düzeyde kompleks ve yoğun bir mikroorganizma topluluğudur. Glutenin sindirim sürecinin erken fazlarında oluşan immünojenik peptitlerin, oral mikrobiyota bileşimi tarafından modüle edildiği düşünülmektedir. Gluten içeren bir öğünün endojen oral mikrobiyota tarafından tamamen hidrolize edilemediği bilinmekle birlikte, gerçekleşen kısmi proteoliz, glutenin distal gastrointestinal traktusa immünojenik özelliklerini koruyarak sunulması açısından kritik bir basamak olarak değerlendirilmektedir. Bu veriler, oral mikrobiyotanın çölyak hastalığı patogenezindeki potansiyel düzenleyici rolünü desteklemektedir.³⁷

Dengeli bir intestinal mikrobiyota, bağırsak mukozal immün sisteminin fizyolojik gelişiminde temel bir rol oynar ve immünoglobulinlerin yanı sıra interlökin (IL)-8, 10, 17, 21, 22 ve interferon başta olmak üzere çeşitli sitokinlerin ekspresyonunu uyararak immün yanıtların olgunlaşmasını ve toleransın sürdürülmesini destekler. Son yıllarda yapılan çalışmalar, çölyak hastalarında gözlenen belirli intestinal bakteri türlerinin CD4⁺ T-hücre yanıtlarını aktive ederek gluten toleransının kaybına katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir. Genel olarak mevcut kanıtlar, disbiyotik bir bağırsak mikrobiyotasının çölyak hastalığının klinik belirti ve bulgularıyla ilişkili olduğunu göstermekte; ayrıca glutensiz diyetin hastalarda bağırsak mikrobiyotasını tamamen “normal” bir kompozisyona döndürmediği anlaşılmaktadır.³⁸

2.5. Çölyak Hastalığının Belirtileri ve Semptomları

Çölyak hastalarında belirti ve semptomlar, gastrointestinal ve ekstraintestinal bulgular olarak sınıflandırılmıştır. Glutensiz diyet çölyak hastalığının temel ve etkili tedavi yaklaşımı olmakla birlikte, uygulamada önemli güçlükler içermekte; gündelik yaşamda diyetle uyumu zorlaştıran pratik kısıtlamalar ve farkında olmadan gluten maruziyeti sıkça görülmektedir. Bunun yanı sıra, çölyak hastalığı malabsorpsiyon ile kronik immün aktivasyona bağlı gelişebilen çeşitli komplikasyonlar ve komorbiditelerle ilişkilidir. Nitekim çölyak hastalarında genel popülasyona kıyasla daha yüksek mortalite bildirilmesi, bu yaygın hastalığın klinik açıdan ciddiyetini ortaya koymaktadır.

2.5.1. Gastrointestinal Bulgular

Gastrointestinal bulgular olarak; ishal, karın ağrısı, malabsorbsiyon, şişkinlik, düzensiz bağırsak alışkanlığı, kabızlık, kilo kaybı, bulantı, kusma ve gastroözofagial reflüdür.⁴ Nadiren, çölyak hastalığı yaşamı tehdit eden bir ishal hastalığı veya çoklu elektrolit bozukluklarıyla birlikte görülen “çölyak krizi” olarak ortaya çıkabilir.³⁹

2.5.2. Ekstraintestinal Bulgular

Çölyak hastalarında demir eksikliği anemisi ile B12 vitamini, D vitamini, folat, çinko ve B6 vitamini eksiklikleri sık görülebilmekte; bu mikronutrient yetersizliklerine bağlı çeşitli klinik bulgular ortaya çıkabilmektedir.⁴ Çölyak hastalığı olan hastalar demir,

folat veya B12 vitamini eksikliğinden dolayı anemik olabilir; bu nedenle hastalar, bir veya daha fazla eksikliğin birleşimine bağlı olarak mikrositer, makrositer veya normositer anemi ile başvurabilirler. Demir eksikliği anemisi, çölyak hastalığının en sık görülen bağırsak dışı özelliğidir.⁴⁰ Herhangi bir gastrointestinal semptomu olmayan demir eksikliği anemisi olan bir hastada, çölyak hastalığının görülme sıklığı % 3 ila % 9 arasında değişirken, gastrointestinal semptomları olanlarda gastrointestinal semptomları olanlarda yaygınlık oranları % 10 ila % 15 kadar yüksek olabilir.⁴¹ Çölyak hastalığı, özellikle menstruasyon döneminde olan kadın popülasyonunda sıklıkla göz ardı edilebilmektedir; oysa bu grup, çölyak hastalığı gelişme olasılığı en yüksek demografik kesimlerden biridir. Bu nedenle demir eksikliği anemisi nedeniyle değerlendirilen tüm hastalarda çölyak hastalığı mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Ayrıca üst endoskopi planlanan demir eksikliği anemisi olgularında, çölyak hastalığını dışlamak amacıyla ince bağırsak histolojisinin elde edilmesi klinik açıdan önem taşımaktadır.⁴² Metabolik kemik hastalığı, ÇH'li hastalarda önde gelen bir morbidite nedenidir ve fraktür riski genel popülasyona göre 2 ila 3 kat daha yüksek olabilir. Kronik inflamasyon ve kalsiyum ve/veya D vitamini emilimindeki bozukluk osteopeni, osteoporoz veya osteomalaziye yol açabilir. Bu nedenle, ÇH erken metabolik kemik hastalığı olan herhangi bir hastada düşünülmeli ve bunun tersine, yeni tanı konmuş tüm ÇH hastaları kemik sağlığı açısından değerlendirilmelidir.⁴³ Ayrıca rekürren aftöz stomatit, anormal karaciğer fonksiyon testleri, endokrinolojik bozukluklar, üreme sistemi işlevlerinde düzensizlikler, boy kısalığı, çeşitli dermatolojik hastalıklar ve hiposplenizm de çölyak hastalığına eşlik edebilen diğer önemli klinik durumlardır.⁴ Bunun yanında, çölyak hastalarında kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını gösteren bulgular da mevcuttur.^{44,45}

ÇH ile nörolojik bozukluklar arasında, patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da, ilişki olduğu bilinmektedir. Mevcut veriler, sinir sisteminin çapraz reaksiyon gösteren antikorlar, immün kompleks birikimi, gluten kaynaklı toksik etkiler ve bağırsak-mikrobiyota-beyin eksenindeki değişiklikler gibi çeşitli immünolojik mekanizmalara maruz kaldığını düşündürmektedir.⁴⁶ Güncel literatür, gluten nöropatisi ve gluten ataksisinin en yaygın nörolojik tutulum biçimleri olduğunu doğrulamakla birlikte; baş ağrısı, epilepsi ve bilişsel işlev bozuklukları gibi diğer nörolojik tabloların da ÇH ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.⁴⁷

Karaciğer fonksiyon bozukluğu nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi dismetabolik bir durumdan veya otoimmün hepatit gibi eşlik eden bir otoimmün hastalıktan kaynaklanabilmektedir. Ancak bazı çalışmalarda bilinen bir karaciğer hastalığı nedeni olmayan çölyak hastalarında da aminotransferaz düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Bu durum, son çalışmalarda bildirilen % 4-9'luk bir yaygınlıkla “gluten kaynaklı hepatit” olarak adlandırılmıştır. Genellikle karaciğer hasarı hafiftir ve kolayca geri döndürülebilir, nadir durumlarda karaciğer yetmezliğine yol açar. Hepatotoksisitenin fizyopatolojik mekanizmasının arkasında, bağırsak geçirgenliğindeki değişiklik vardır ve bu da portal dolaşımda hepatotoksinlere maruziyetin artmasına neden olur. Karaciğer biyopsisi yapıldığında, genellikle kalıcı olarak yüksek karaciğer enzim seviyeleri gösteren hastalarda, minimal derecede steatoz veya reaktif nonspesifik hepatit görülebilir.⁴⁸

Çölyak hastalığının dermatolojik yansımaları incelendiğinde, psöriasis, atopik dermatit (AD), ürtiker, alopesi areata, kronik ülseratif stomatit ve glutenle ilişkili immünopatolojik mekanizmanın açık biçimde gösterilebildiği tek dermatolojik hastalık olan dermatitis herpetiformis dâhil olmak üzere çeşitli cilt hastalıklarına yatkınlığın arttığını gösteren kanıtların giderek güçlendiği görülmektedir. Çölyak hastalığında Th2 yanıtının aktivasyonu, tümör nekroz faktörü (TNF)- α ve interferon- γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırmakta; bu immünolojik süreç, özellikle psöriasis başta olmak üzere farklı bağırsak dışı dermatolojik bulguların immünopatogenezinde önemli bir rol oynamaktadır.⁴⁸

2.6. Çölyak Hastalığında Klinik Prezantasyona Göre Sınıflama

ÇH klinik prezantasyonuna göre klasik, atipik, sessiz/asemptomatik, latent, refrakter ve potansiyel form olarak adlandırılmaktadır.⁴⁹

2.6.1. Tipik Çölyak Hastalığı

Tipik çölyak hastalığı (ÇH), malabsorpsiyon ve belirgin histopatolojik bulguların mevcut olduğu alt tipi ifade eder. Bu form, global malabsorpsiyona işaret eden ishal, yetersiz beslenme, kilo kaybı, steatore ve hipoalbüminemiye bağlı gelişen ödem gibi klinik bulgularla ortaya çıkan gluten kaynaklı enteropati ile karakterizedir. Başka bir ifadeyle tipik ÇH, belirgin malabsorpsiyon belirtileri veya malabsorpsiyon sendromu ile

seyreden ve duodenum mukozasında villöz atrofi ve kript hiperplazisi gibi histopatolojik değişikliklerle doğrulanan hastalık tablosunu temsil eder.⁵⁰

2.6.2. Atipik Çölyak Hastalığı

Gastrointestinal bulguların az veya hiç olmadığı ve ekstrainstestinal bulguların eşlik ettiği klinik atipik alt tipi olarak sınıflandırılmaktadır. Atipik çölyak hastalığı terimi, tarihsel olarak yalnızca tipik ÇH'nin varyantlarını tanımlamak amacıyla kullanılmıştır. Bu sınıflandırmada, kilo kaybı bulunmayan ancak gluten kaynaklı enteropatiye sahip olan ve aşağıdaki belirtilerden bir veya daha fazlasını gösteren hastalar atipik ÇH olarak tanımlanmıştır: irritabl bağırsak sendromu veya karaciğer fonksiyon bozukluğunu düşündüren gastrointestinal semptomlar; gelişme geriliği veya tiroid disfonksiyonu (hipo-/hipertiroidi) gibi metabolik veya bağırsak dışı bulgular; depresyon ve gluten ataksisi dâhil olmak üzere nörolojik belirtiler; menarş ve menopozdaki düzensizlikler gibi üreme sistemi bozuklukları; dermatitis herpetiformis başta olmak üzere ağız ve deri hastalıkları ve iskelet sistemine ilişkin çeşitli bulgular. Ayrıca gluten kaynaklı enteropati ile birlikte belirgin beslenme eksikliklerinin (örneğin demir eksikliği) görüldüğü hastalar da atipik ÇH kategorisine dâhil edilmiştir.⁵⁰

2.6.3. Sessiz/Asemptomatik Çölyak Hastalığı

Histopatolojik ve serolojik bulguların olduğu fakat klinik herhangi bir bulgunun ise var olmadığı klinik asemptomatik çölyak hastalığı olarak sınıflandırılmaktadır. Bu hasta grubunda, hastalığa tipik olarak eşlik eden herhangi bir belirti bulunmadığı gibi, gluten eliminasyonuna yanıt veren semptomlar da mevcut değildir. Bu bireyler çoğunlukla tarama programları kapsamında incelenen popülasyonlarda veya ÇH açısından yüksek risk taşıyan eşlikçi hastalıkları bulunan kişilerde vaka bulma stratejileri yoluyla teşhis edilmektedir. Her ne kadar belirgin semptom bildirilmemiş olsa da bu hastaların önemli bir kısmında yaşam kalitesinde belirgin bir azalma görülebilmektedir.⁵⁰

2.6.4. Latent Çölyak Hastalığı

Bu form, önceden asemptomatik seyreden çölyak hastalığı bulunan bireyler için karakteristiktir, ancak hasta gluten içeren bir diyet almaya devam etmektedir. Seroloji pozitifdir; ancak villöz atrofi veya diğer doku anormallikleri saptanmaz.⁴⁹

2.6.5. Potansiyel Çölyak Hastalığı

Daha önce çölyak hastalığı tanısı almamış fakat çölyak hastalığı için uygun genetik mutasyonlara sahip olan ayrıca serolojik ve normal ya da hafif derecede histopatolojik bulguların mevcut olduğu hastalar için kullanılmaktadır.⁴⁹

2.6.6. Refrakter Çölyak Hastalığı

Sıkı bir glutensiz diyetle en az 12 ay boyunca uyum sağlanmasına rağmen, villöz atrofi ile birlikte malabsorpsiyona ilişkin semptom ve bulguların devam etmesi veya tekrarlamasıyla karakterize çölyak hastalığı alt tipidir. Uzman görüşlerine dayanan mevcut tanımlar küçük farklılıklar gösterse de genel kabul gören çerçeve; ishal, karın ağrısı, istemsiz kilo kaybı, düşük hemoglobin düzeyleri ve hipoalbuminemi gibi malabsorbtif semptomların, glutensiz süresinden bağımsız olarak şiddetli ve kalıcı seyretmesiyle ilişkili persistan villöz atrofinin varlığını içerir. Bu tanı, villöz atrofiyi açıklayabilecek diğer nedenler dışlandıktan ve çölyak hastalığının ilk tanısı kesin olarak doğrulandıktan sonra konulmalıdır.

Refrakter çölyak hastalığı iki alt tipe ayrılmaktadır: normal intraepitelyal lenfosit (IEL) fenotipinin bulunduğu tip I ve anormal bir IEL popülasyonunun klonal genişlemesinin bulunduğu tip II. Anormal fenotip, immünohistokimya ile değerlendirildiğinde intraepitelyal lenfositlerin % 50'sinden fazlasında veya akım sitometrisi ile belirlendiğinde % 20'sinden fazlasında intrasitoplazmik CD3 (CD3ε) ekspresyonunun korunmasıyla birlikte normal yüzey belirteçleri CD3, CD4 ve CD8'in kaybı ve polimeraz zincir reaksiyonu ile T hücresi reseptör zincirlerinin (γ veya δ) klonal yeniden düzenlenmesinin tespiti ile desteklenir.⁵⁰

2.7. Çölyak Hastalığında Eşlik Eden Diğer Hastalıklar ve Semptomlar

Çölyak hastalarında; kemik veya eklem ağrısı, kilo kaybı, fibromiyalji veya kas ağrısı, periferik nöropati, irritabl bağırsak sendromu, saç dökülmesi, tiroid hastalıkları, dermatitis herpetiformis, romatoid artrit, egzama, osteopeni, osteoporoz, psöriasis, ülseratif kolit (ÜK), tip-1 diyabetes mellitus (DM) ve crohn hastalığı eşlik edebilmektedir.⁵¹

2.8. Çölyak Hastalığında Tanı

Çölyak hastalığı, klasik malabsorpsiyon bulgularının yanı sıra gastrointestinal olmayan çok çeşitli semptomlarla veya subklinik biçimde ortaya çıkabilen heterojen bir klinik tablodur. Yetişkinlerde çölyak tanısı, yalnızca tipik şikâyetleri olan hastalarda değil, otoimmün hastalıklar, T1DM, otoimmün tiroidit, dermatit herpetiformis ve ilgili gastrointestinal sendromlar gibi yüksek riskli gruplarda da serolojik testlerin değerlendirilmesini gerektirir. Bu gruplarda hastalık prevalansının anlamlı derecede yüksek olması, hedefe yönelik serolojik taramanın tanı oranlarını artırabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, mevcut kanıtlar genel popülasyonda toplu taramayı desteklememektedir.

Çölyak hastalığının serolojik değerlendirilmesinde ilk basamak test olarak IgA anti-doku transglutaminaz (TG2) antikoru önerilmektedir ve olası IgA eksikliğini dışlamak için toplam IgA düzeyinin eş zamanlı ölçülmesi gereklidir. Tanı doğruluğunun sağlanabilmesi için testlerin hastanın gluten içeren diyet kullandığı dönemde yapılması önem taşır. IgA anti-TG2 ve IgA anti-EMA antikoru, klasik AGA testlerine kıyasla belirgin şekilde daha yüksek duyarlılık ve özgüllük sunarak çölyak tanısında temel serolojik belirteçler haline gelmiştir. Mevcut kanıtlar, IgA anti-TG2 testinin yüksek negatif ve pozitif prediktif değerleri nedeniyle rutin klinik uygulamada güçlü bir tanısal performans sağladığını göstermektedir. Selektif IgA eksikliğine bağlı yanlış negatif sonuçların önlenmesi için, IgA temelli serolojik testlerle birlikte toplam IgA düzeyinin eş zamanlı ölçülmesi gereklidir. Ayrıca serolojik belirteçler glutensiz diyetle hızla normale döndüğünden, tanısal duyarlılığın korunması amacıyla testlerin hastanın gluten içeren bir diyet tükettiği dönemde yapılması önem taşır. Çölyak hastalığının serolojik değerlendirmesinde yüksek duyarlılık, özgüllük ve tekrarlanabilirlik sunan standartlaştırılmış testlerin kullanılması tanısal doğruluğu artırmak açısından kritiktir. Bu

bağlamda tanısal performansı geniş çapta doğrulanmış olan anti-TG2 antikor testleri temel serolojik araç olarak öne çıkmaktadır. Şüpheli çölyak hastalığında ilk değerlendirme için birden fazla serolojik testin rutin kombinasyonu, tanısal doğruluğa sınırlı katkı sağlaması ve maliyet ile işlem karmaşıklığını artırması nedeniyle önerilmemektedir. Literatürde bazı çalışmalarda anti-TG2/DGP kombinasyonlarının belirli durumlarda pratik avantajlar sunduğu bildirilse de anti-TG2 ile anti-EMA veya diğer testlerin birlikte kullanılmasının duyarlılık ve özgüllükte anlamlı bir iyileşme sağlamadığı gösterilmiştir. Ayrıca, kombine testlerin potansiyel yararları yaş grupları arasında tutarlı değildir ve daha kapsamlı doğrulama gerektirir. Mevcut kanıtlar ışığında, çölyak hastalığının ilk taraması için tek başına IgA anti-TG2 kullanımı en rasyonel ve kanıta dayalı yaklaşımdır. IgA anti-EMA, serolojik belirsizlik bulunan ya da eşlik eden otoimmün hastalıkların olası karışıklık yarattığı seçilmiş vakalarda doğrulayıcı test olarak kullanılabilir.

Total IgA eksikliği olan hastalarda çölyak serolojisi, immunoglobulinG (IgG) anti-DG2 veya IgG anti-DGP gibi IgG temelli testlerle yapılmalıdır. Bu testlerin duyarlılığı sınırlı olduğundan negatif sonuç tanıyı dışlamaz. Malabsorpsiyon bulguları varsa, IgG serolojisinden bağımsız olarak üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve duodenum biyopsisi uygulanmalıdır.

Çölyak hastalığının tanısında, mukozal lezyonların yamalı dağılım gösterebilmesi nedeniyle distal duodenumdan en az dört ve duodenal bulbustan iki biyopsi alınması önerilmektedir. Endoskopik görünüm normal olsa bile biyopsi zorunludur, çünkü histolojik bulgular tanının temel belirleyicisidir. Bu yaklaşım, tanısal doğruluğu artırmada güçlü kanıtlara dayanmaktadır. Çölyak hastalığının histopatolojik değerlendirmesinde, uygun şekilde yönlendirilmiş duodenum biyopsileri kritik öneme sahiptir. Doğru oryantasyon, villöz atrofi, kript hiperplazisi ve intraepitelyal lenfosit (İEL) artışının güvenilir biçimde değerlendirilmesini sağlayarak tanısal duyarlılığı artırır ve hata payını azaltır; bu özellikle hafif veya erken evre olgularda belirleyicidir. Rutin tanı amacıyla hematoxilen-eozin (H&E) boyama genellikle yeterli olurken, zorlayıcı veya sınırda vakalarda immünohistokimyasal boyamalar (örneğin CD3 ve $\gamma\delta$ T hücre belirteçleri) İEL yoğunluğunun daha hassas şekilde saptanmasına olanak tanır. Çölyak hastalığı için duodenal biyopsilerin histolojik yorumlanmasında, özellikle Marsh I-II gibi hafif veya sınırda mukozal değişiklik gösteren vakalarda belirgin bir gözlemciler arası değişkenlik mevcuttur. Tanısal doğruluğu ve tutarlılığı artırmak amacıyla histolojik

değerlendirme, klinik ve serolojik bulgularla birlikte bütüncül olarak yapılmalıdır. Yetişkinlerde çölyak hastalığı tanısı, ÇH'ye özgü serolojinin pozitif olması ve histolojik olarak Marsh II veya Marsh III evresinin gösterilmesiyle doğrulanır.

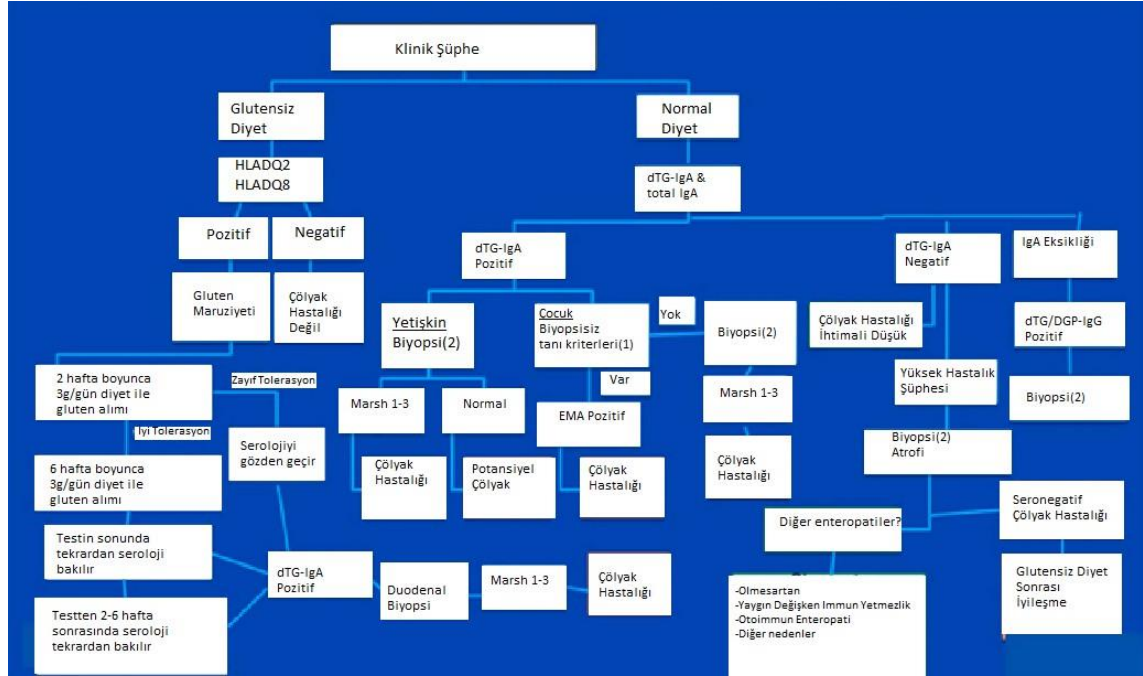
Güncel bilgilere göre yetişkinlerde çölyak hastalığı tanısı, başlangıç IgA anti-TG2 düzeyinin normal üst sınırının 10 katından yüksek olduğu durumlarda, belirli koşullar sağlanmak kaydıyla yalnızca serolojiye dayanarak (biyopsisiz yaklaşım) doğrulanabilir. Bu yaklaşım uygulanmadan önce ilk yüksek anti-TG2 sonucunun, gluten içeren diyet sürdürülerek alınmış ikinci bağımsız bir kan örneğiyle doğrulanması gereklidir. Endoskopi ve duodenum biyopsisinin atlanmasına ilişkin kararlar, ikinci basamak sağlık merkezlerinde verilmelidir ve biyopsiyi atlamanın avantajları ile sınırlılıkları hasta ile ortak karar çerçevesinde değerlendirilmelidir. Hematokezya, disfaji veya obstrüksiyon bulguları gibi alternatif patolojileri düşündüren “kırmızı bayrak” semptomlarının varlığında biyopsisiz yaklaşım uygun değildir. Mevcut kanıtların sınırlı olması nedeniyle, biyopsisiz tanı stratejisinin şu aşamada 45 yaş altı hastalarla sınırlandırılması önerilmektedir.

Duodenum histolojisi normal olan (Marsh 0-I) ancak IgA anti-TG2 serolojisi kalıcı olarak pozitif seyreden yetişkinlerde kesin çölyak hastalığı tanısı konulamaz. Bununla birlikte, bu bireylerin HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 haplotipini taşımaları durumunda, mevcut bulgular potansiyel çölyak hastalığı ile uyumlu kabul edilir; klinik seyirleri zaman içinde stabil kalma, gerileme veya belirgin çölyak hastalığına ilerleme şeklinde değişiklik gösterebilir. Potansiyel çölyak hastaları asemptomatik olabileceği gibi, çölyak hastalığını düşündüren çeşitli semptomlarla da başvurabilir.

Çölyak hastalığı serolojisi negatif olan Marsh-I evresindeki olgularda çölyak hastalığı olasılığı düşüktür ve bu nedenle mukozal değişikliklere yol açabilecek diğer etiyolojilerin araştırılması gerekir. Çölyak hastalığına özgü seroloji negatif olsa da villöz atrofi mevcut olan olgularda, seronegatif villöz atrofının diğer tüm olası nedenleri dışlandıktan sonra tanı, yalnızca HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 haplotipinin varlığında glutensiz diyetle verilen klinik ve histolojik yanıt temel alınarak doğrulanmalıdır.

Tanı konulmadan gluten tüketimini azaltmış ya da tamamen bırakmış yetişkinlerde çölyak hastalığının doğru biçimde değerlendirilebilmesi için, uygun tanısal incelemeler yapılmadan önce hastanın yeniden gluten içeren bir diyetle dönmeye başlamesi gereklidir. Glutensiz diyet altında yapılan serolojik veya histolojik testler tanısal güvenilirliği önemli ölçüde azalttığından, değerlendirme öncesi kontrollü bir gluten yüklemesi zorunludur.⁵²

Çölyak hastalığına ilişkin güncel tanı algoritması Şekil 3'te kapsamlı biçimde özetlenmiştir.⁵³



Şekil 3. Çölyak hastalığında tanı algoritması

(1) Çocuklarda biyopsisiz tanı kriteri sadece ailenin biyopsi yapılmamasını onaylaması doğrultusunda kullanılır. Tanı konulabilmesi için dTG-IgA düzeyi >10xULN ve ikinci bir kan örneğinde EMA pozitif saptanması gerekir. (2) Duodenumun bulbus kısmından 1-2 biyopsi veya distal duodenumdan ise en az 4 biyopsi alınması önerilmektedir. ÇH, çölyak hastalığı; DGP, deamine gliadin peptit; EMA, endomisyum antikor; HLA, insan lökosit antijeni; IgA, immunoglobulin A; IgG, immunoglobulin G; dTG, doku transglutaminaz

2.9. Çölyak Hastalığında Ayırıcı Tanılar

Çölyak hastalığının tanısının koyulmasında histopatolojik bulgular hastalığa spesifik değildir. Bu nedenle klinik uyumsuzluk durumunda mutlaka ayırıcı tanılar akla getirilmelidir. Parazitik enfeksiyonlar, helicobacter pylori enfeksiyonuna sekonder gastrit ya da peptik duodenit, tropikal sprue, bakteriyel intestinal aşırı çoğalma, whipple hastalığı, viral gastroenterit ve post-enfeksiyöz değişiklikler enfektif kaynaklı ayırıcı tanıları oluşturur. NSAİİ, antineoplastik ve immunmodulator ilaçlar ve olmesartan kullanımı da ilaç kullanımı göz önünde tutulduğunda ayırıcı tanılar arasında yer almaktadır. Otoimmün ve otoinflamatuar değişiklikler de benzer histopatolojik değişikliklere neden olabilmektedir. Bunlara örnek olarak yaygın değişken immün yetmezlik (CVID), kollajenöz sprue, otoimmün enteropati, crohn hastalığı, ülseratif kolit ve eozinofilik gastroenterit gösterilebilir.¹¹

Tablo 2.Çölyak ayırıcı tanısındaki hastalıklar

Kategori / Durum	İEL Artışı	Villus Atrofisi	Ayırıcı Tanıda Histopatolojik İpuçları
Paraziter enfestasyon	Nadir (çocuklarda)	Genellikle yok	Parazitlerin görülmesi; lamina propria eozinofil artışı
H. pylori ilişkili gastrit / duodenit	Olası	Hafif-orta	Foveolar metaplazi; plazma hücre artışı; bulbusta belirgin nötrofiller
Tropikal spru	Var	Genellikle düşük dereceli	Geniş barsak segment tutulumları
Bakteriyel aşırı çoğalma	Var	Hafif	Hafif mukozal değişiklikler
Whipple hastalığı	Nadir	Değişken	PAS pozitif makrofajlar
Viral gastroenterit	Var	Değişken	Enfeksiyon sonrası mukozal toparlanma
NSAİİ	Olası	Yama tarzı hafif	Yüzeyel erozyonlar; nötrofil infiltrasyonu
İmmünomodülatör ilaçlar	Nadir	Olası	Kript mimari bozulma; yoğun nötrofiller; kript apoptozu
ARB (olmesartan vb.)	Olası	Sık, değişken	Subepitelyal kollajen birikimi; kript apoptozu
Kollajenöz spru	Var	Değişken	Subepitelyal kollajen kalınlaşması
İmmün yetmezlikler (CVID)	Var	Değişken	Plazma hücre azalması; folliküler hiperplazi; giardia ilişkisi
Otoimmün enteropati	Olası	Var	Kript apoptotik hücreleri; goblet/Paneth hücre azlığı; diffüz intestinal tutulum
Crohn'a bağlı duodenit	Nadir	Değişken	Erozyon, ülser, nötr. inflamasyon; granülomlar; kolonik/ileal tutulum
Eozinofilik gastroenterit / gıda duyarlılığı	Olası	Genellikle yok	Lamina propria eozinofil artışı; diğer bağırsak segmentlerinin tutulumu

PAS: Periyodik asit-Schiff boyası, **ARB:** Anjiyotensin Reseptör Blokerleri, **CVID:** Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik, **NSAİİ:** Nonsteroid Anti-inflamatuvar İlaçlar¹¹

2.10. Çölyak Hastalığında Laboratuvar Tetkikleri

Yeni tanı konmuş ÇH'li bireylerde hangi laboratuvar tetkiklerinin yapılması gerektiğine ilişkin evrensel bir görüş birliği bulunmamakla birlikte, temel bazı testlerin uygulanması klinik olarak rasyoneldir. Bu kapsamda tam kan sayımı (anemi değerlendirmesi), ferritin, B12 vitamini, folat, 25-hidroksivitamin D, alkalen fosfataz ve alanin aminotransferaz düzeyleri (ÇH ile ilişkili kolestatik ya da hepatit benzeri karaciğer hastalıklarını değerlendirmek amacıyla) ile tirotropin ölçümü önerilebilir. Malabsorpsiyon bulgularının varlığında, ek laboratuvar incelemeleri arasında serum albümin, A ve E vitaminleri, INR, bakır ve çinko düzeylerinin değerlendirilmesi yer almalıdır. Diğer laboratuvar testleri için ise hastanın klinik durumuna göre karar verilmelidir. Bazı çölyak hastalarında fonksiyonel hiposplenizm görülebilmekte olup bu durum periferik yaymada Howell-Jolly cisimciklerinin varlığı ile saptanabilmektedir. Fonksiyonel aspleni tespit edilen hastalarda kapsüllü bakterilere karşı aşılama yapılması göz önünde bulundurulmalıdır.⁴³

Çölyak hastalığı olan yetişkinlerde, tanı anında veya tedavinin ilk yılı içinde kemik dansitometrisi yapılması önerilmektedir. Bu yaklaşım, malabsorpsiyonun eşlik ettiği hastalarda osteoporoz prevalansının % 34'e kadar yükselebilmesiyle ilişkilidir. Başlangıç kemik mineral yoğunluğu normal olan hastalarda, menopoz veya kortikosteroid maruziyeti gibi metabolik kemik hastalığına yönelik ek risk faktörleri bulunmadıkça dansitometrinin rutin olarak tekrarlanmasına gerek yoktur. Buna karşılık, başlangıç değerlendirmesinde osteopeni veya osteoporoz saptanan hastalara yaşa uygun kalsiyum ve D vitamini replasmanı konusunda bilgilendirme yapılmalı ve glutensiz diyetin başlatılmasından yaklaşık iki yıl sonra kemik dansitometrisinin yeniden değerlendirilmesi düşünülmelidir.⁵⁴

2.11. Çölyak Hastalığında Tedavi

Çölyak hastalığında kanıtlanmış tek etkili tedavi, glutensiz diyetin her zaman uygulanacak olmasıdır. Birçok başka ilaç ve tedavi yaklaşımı denenmiş fakat anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Desensitizasyona yönelik çalışmalar ise halen devam etmektedir.⁵⁵ Çölyak hastalarında değişime uğramış bağırsak mikrobiyomunun terapötik amaçla modülasyonu, gelecekte potansiyel bir tedavi stratejisi olarak değerlendirilmektedir.⁵⁶

Latiglutenaz, glutenaz enzimlerini içermektedir. Bu etken maddenin faz-2 aşamasında yapılan çalışmalarında glutene maruziyet sonrasında hastalarda ortaya çıkan semptomlarda azalma sağlandığı görülmüştür.⁵⁷

Propil endopeptidaz ve gluten spesifik endoproteazlar gluteni parçalamak suretiyle maruziyeti azaltarak etki gösteren ilaçlardır. Fakat etken maddelerin çalışmaları hala devam etmekte olup günümüz tedavisinde henüz yeri yoktur.⁵⁸

2.12. Çölyak Hastalığında Komplikasyonlar

Çölyak hastalığı; malabsorpsiyona bağlı beslenme yetersizlikleri ilişkili komplikasyonlar, nörolojik ve dermatolojik tutulumlar, psikiyatrik bozukluklar,

hiposplenizm ilişkili enfeksiyöz risk artışı ile nadir fakat ciddi malignitelerin gelişimi gibi geniş bir komplikasyon yelpazesıyla ilişkilidir. Çölyak hastalarında özellikle Non-Hodgkin lenfoma ve ince bağırsak kanserlerinin görülme sıklığında artış bildirilmiştir. Ancak malignite riski hastalığın histopatolojik görünümü ile ilişkili bulunmuştur. Biyopsi ile doğrulanmış çölyak hastalığı olan bireylerde lenfoproliferatif malignite riski artmış olsa da latent çölyak hastalığı olan bireylerde bu riskin artmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur.^{59, 60} Çölyak hastalığında görülen komplikasyonlar Tablo 3'te gösterilmiştir.⁶¹

Tablo 3. Çölyak hastalığı komplikasyonları

	Komplikasyonlar
Nörolojik	Nöropati, ataksi, bilişsel bozukluk
Malignite	Non-Hodgkin lenfoma, intestinal adenokarsinom
Kardiyovasküler Sistem	Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, kardiyomiopati
Üreme Sistemi	İnfertilite, geç menarş, düşük riskinde artış, erken menapoz
İskelet Sistemi	Osteopeni, osteoporoz, fraktür riskinde artış
Psikiyatrik	Depresyon, anksiyete, yeme bozuklukları

2.13. Çölyak Hastalarında Klinik Takip

Çölyak hastalarında glutensiz diyetle başladıktan sonra semptomlarda rahatlama genellikle hızlıdır. Semptomların iyileşmesine kadar geçen ortalama süre 4 haftadır ve hastaların üçte ikisi 6. ayda tamamen rahatlama olduğunu bildirmektedir. Çölyak serolojik titreleri de glutensiz diyetle başladıktan sonra düşer ve 6. ayda belirgin bir düşüş olur.⁶² Histolojik iyileşme ise daha yavaştır ve glutensiz diyetle başladıktan sonra iyileşme süresi hastanın yaşıyla birlikte artar.

Çölyak hastalarında, tamamen mukozal iyileşme çok nadir görülmektedir. 16 ay boyunca glutensiz diyet ile takip edilen hastalar incelendiğinde hasta popülasyonunun % 8'inde histopatolojik bulguların tamamen düzeldiği görülürken % 65'inde ise dokuda IEL artışı devam etmekteydi.⁶³ Çölyak hastalarında izlenecek takip protokolü Tablo 4'te gösterilmiştir.⁶⁴

Tablo 4. Çölyak hastalarında takip protokolü

Zaman Noktası	Yapılması Gerekenler
Tanı Anında	Hastanın mevcut klinik bulgularının ayrıntılı değerlendirilmesi Laboratuvar testleri: Çölyak antikorları, hemoglobin, sodyum, potasyum, albümin, glukoz, ferritin, B12 vitamini, folat, iyonize kalsiyum, D vitamini, parathormon, ALT, alkalen fosfataz Kemik mineral yoğunluğu (DEXA) ölçümü Hastanın diyetisyen tarafından değerlendirilmesi ve glutensiz diyet eğitimi
3-6 Ay	Semptomların izlenmesi Kan testlerinin tanı anındaki panelle uyumlu şekilde tekrarlanması; eksiklik varsa tamamlanması Klinik ve serolojik düzelme sağlanana kadar 3-6 ayda bir kontrol Klinik kötüleşme veya antikor yüksekliğinin devamı durumunda diyet uyumunun diyetisyen tarafından yeniden gözden geçirilmesi
12 Ay	Klinik durumun yıllık değerlendirmesi Laboratuvar panelinin tekrar edilmesi Tanı anında kemik mineral yoğunluğu düşük olan hastalarda DEXA'nın yeniden yapılması
12 Aydan Sonra	Yılda bir kez semptomların ve çölyak antikor düzeylerinin kontrolü Tanı anında düşük kemik mineral yoğunluğu olan hastalarda DEXA ölçümünün iki yılda bir tekrarlanması

DEXA: Dual-Energy X-Ray Absorptiometry

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza 2018-2024 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvurmuş, çölyak serolojisi pozitif hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya, normal diyet altında, duodenal biyopsisi yapılan tüm dTG IgA antikorlu pozitif saptanan 18 yaş ve üzerindeki hastalar dahil edildi.

Dışlanma kriterleri;

- Pediatrik hastalar
- Takip vakaları
- Seroloji öncesi biyopsi yapılmış olan hastalar
- Hiç biyopsi yapılmamış hastalar
- Serum IgA düzeyi düşük olanlar
- Dış merkez vakaları

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), tetkik endikasyonları, eşlik eden hastalıkları ve serolojik analizlerini belirlemek için elektronik veri tabanından klinik ve laboratuvar kayıtlar incelendi.

Gastroskopi sırasında alınan biyopsi sayıları kaydedildi. Duodenum ikinci kısım ve bulbustan ikişer adet olmak üzere en az 4 adet biyopsi alınan hastalar dahil edildi. Biyopsi materyalleri MARSH kriterleri kullanılarak değerlendirildi.

Glutensiz diyet ile iyileşme gösteren, serolojisi pozitif ve duodenal biyopside MARSH 2 veya 3 olan hastalar, son Avrupa kılavuzuna göre “Çölyak hastası” olarak sınıflandırıldı.

Seroloji pozitif olup, duodenal biyopsi negatif olan hastalarda, çölyak hastalığı HLA-DQ2/8 genetik test negatifliğine göre belirlendi. Bu hasta grubunda çölyak markerları ve duodenal biyopsiler ikinci kez tekrar edildi, seroloji pozitifliği ve biyopsi negatifliği tekrardan teyit edildi.

Tüm Çölyak hastalığı seroloji testlerini gerçekleştirmek için “Bio-Rad Otoimmün EIA Anti-dTG IgA immünolojik analizi”ni kullanıldı (normal aralık ≤ 10 U/mL; pozitif aralık > 10 U/mL). Triturus cihazında, orgentec ORG 540 anti-tissue transglutaminaz IgA kiti kullanıldı. Bu immünolojik analiz, rekombinant insan doku transglutaminaz ve gliadin spesifik peptitlerden oluşan bir kaplamaya sahiptir ve bu nedenle diğer

otoantijenlere karşı düşük çapraz reaksiyon gösterdiği bildirilmektedir. Duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla % 97 ve % 95'in üzerindedir.

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak tasarlanmıştır.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama, sapma, medyan ve minimum-maksimum olarak özetlendi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelendi. Kategorik ifadelerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. İkili grup analizleri arasındaki farklılığın incelenmesinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Hastaların çölyak tanısı değişkeni baz alınarak Anti-dTG IgA değerinin sensitivite (duyarlılık) ve spesifite (özgüllük) değerleri hesaplandı, ayrıca ROC eğrisi altında kalan alan incelenerek, sınır değeri belirlendi. Çölyak tanısı alımına etki eden faktörlerin incelenmesinde tek değişkenli analizde lojistik regresyon testi, çok değişkenli analizde ise çok değişkenli lojistik regresyon testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 196 hastanın demografik ve temel laboratuvar parametreleri, çölyak hastaları (n=99) ve non-çölyak kontrol grubu (n=97) arasında karşılaştırıldı (Tablo 5).

İki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0,013$); çölyak hastalarının ortalama yaşının ($36,5\pm13,1$ yıl), kontrol grubundan ($42,5\pm16,2$ yıl) daha düşük olduğu belirlendi. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde ise gruplar arasında istatistiksel bir anlamlılık yoktu ($p=0,087$).

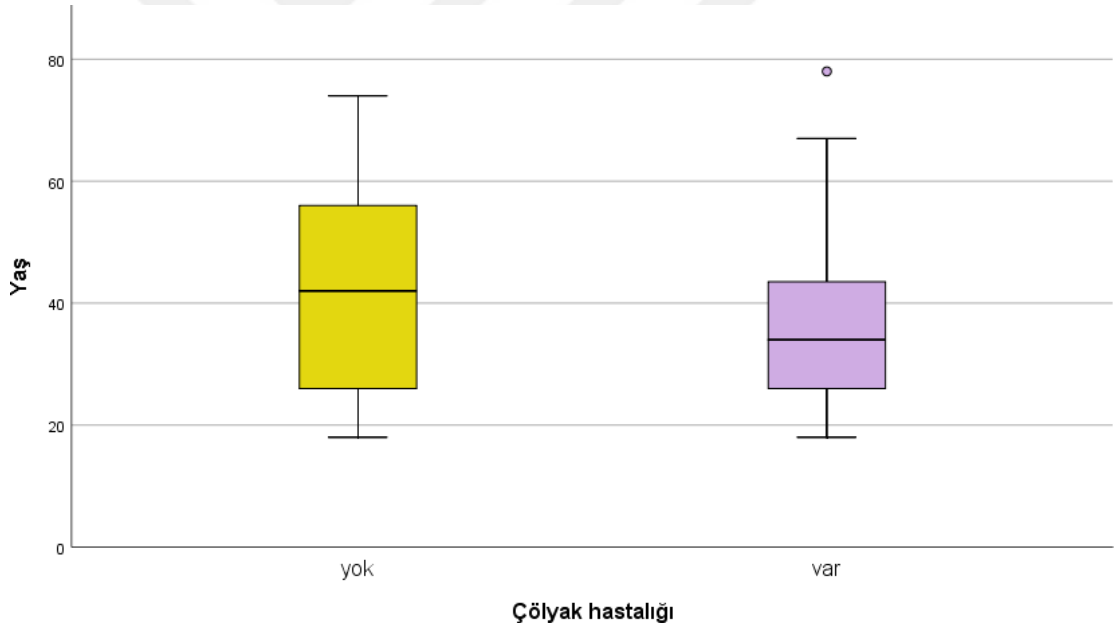
Laboratuvar parametreleri, gruplar arasındaki en belirgin farklılıkları ortaya koymaktadır. Anti-dTG IgA titresi düzeyleri, beklenen şekilde, çölyak hastalarında aşırı derecede yüksek bulundu ($177,9\pm134,5$ U/mL), bu değer non-çölyak grubunun ($2,25\pm2,3$ U/mL) ortalamasından çok daha yüksektir ve aradaki fark istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlıdır ($p<0,001$). Benzer şekilde, ferritin düzeyleri çölyak hastalarında anlamlı ölçüde daha düşüktü ($16,2\pm33,9$; $47,1\pm82,8$, $p<0,001$), bu durum çölyak hastalarındaki demir emilim bozukluğunu işaret etmektedir. Buna karşın, B12 vitamini düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,726$).

Klinik semptomların dağılımı incelendiğinde, semptom varlığı kontrol grubunda (% 56,7) çölyak grubuna (% 36,4) göre anlamlı ölçüde daha yaygındır ($p=0,004$). Ancak demir eksikliği oranı çölyak grubunda daha yüksek bulundu (% 61,6'ya karşılık % 47,4, $p=0,032$). Öte yandan, şişkinlik/gaz semptomu da non-çölyak grubunda daha sık bildirildi (% 48,5'e karşılık % 34,3, $p=0,031$). Diyare ($p=0,097$) ve kilo kaybı ($p=0,355$) semptomlarının görülme sıklığı açısından ise gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 5).

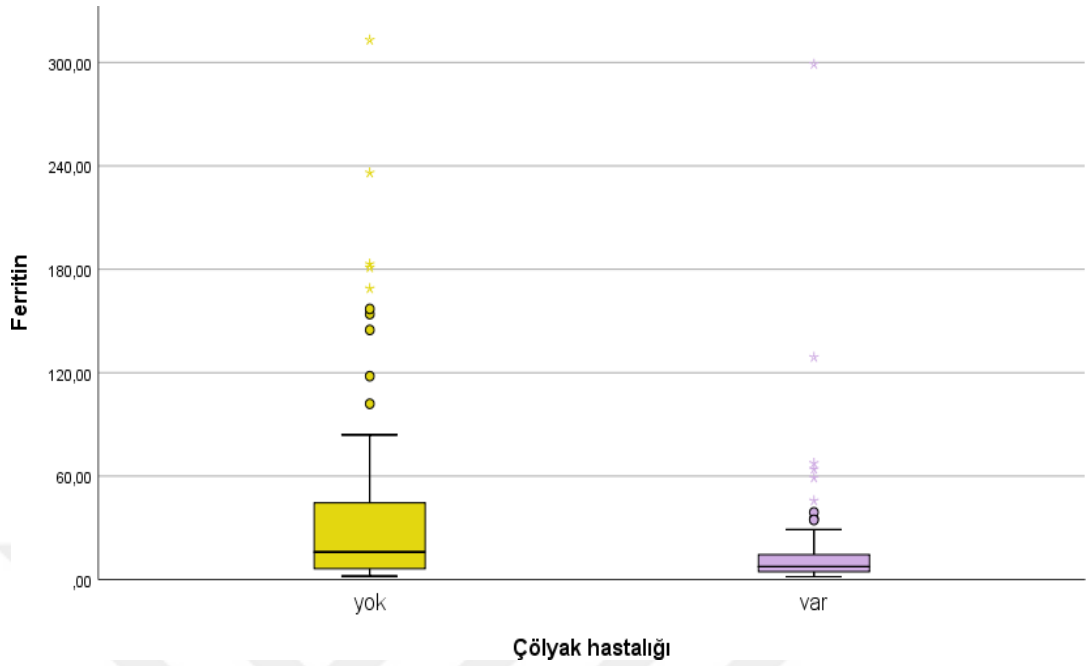
Tablo 5. Hastaların demografik ve temel özellikleri

	Non-çölyak hastaları (n=97)	Çölyak hastaları (n=99)	Total (n=196)	p†
	Ort±Ss (Med)	Ort±Ss (Med)	Ort±Ss (Med)	
Yaş	42,5±16,2 (42)	36,5±13,1 (34)	39,5±14,9 (37)	0,013
Anti-dTGA IgA U/mL	32,7±11,1 (30)	177,9±134,5 (169)	106,1±120,2 (43,6)	<0,001**
B12	242,4±174,6 (195)	220,2±114,6 (187)	231,2±147,4 (193,5)	0,726
Ferritin	47,1±82,8 (16)	16,2±33,9 (7,56)	31,6±64,9 (11)	<0,001**
	n(%)	n(%)	n(%)	p†
Cinsiyet				
Erkek	47 (48,5)	36 (36,4)	83 (42,3)	0,087
Kadın	50 (51,5)	63 (63,6)	113 (57,7)	
Semptom	55 (56,7)	36 (36,4)	91 (46,4)	0,004**
Demir eksikliği	46 (47,4)	61 (61,6)	107 (54,6)	0,032*
Diyare	34 (35,1)	24 (24,2)	58 (29,6)	0,097
Şişkinlik/gaz	47 (48,5)	34 (34,3)	81 (41,3)	0,031*
Kilo kaybı	14 (14,4)	10 (10,1)	24 (12,2)	0,355

*p<0,05, *p<0,01, †: Ki-kare, ‡: Mann Whitney U



Şekil 4. Çölyak hastalığı ile yaş bulguları arasındaki farklılıklar



Şekil 5. Çölyak hastalığı ile ferritin bulguları arasındaki farklılıklar

Hastaların eşlik eden hastalıklar ve aile öyküsü değişkenleri, çölyak ve non-çölyak grupları arasındaki farklılıklar incelendi (Tablo 6).

Tip 1 DM varlığı sadece çölyak hastalarında (% 5,1) gözlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,025$). Benzer şekilde, otoimmün tiroid hastalığı da yalnızca çölyak grubunda (% 4,0) saptanmış olup, bu durum yine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa işaret etmektedir ($p=0,045$).

Öte yandan, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) görülme sıklığı, non-çölyak kontrol grubunda (% 19,6) çölyak grubuna göre (% 2,0) istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı idi ($p<0,001$).

Ayrıca, ailede çölyak hastalığı öyküsü de sadece çölyak grubunda (% 10,1) rapor edilmiş ve gruplar arasındaki bu fark yüksek derecede anlamlı çıkmıştır ($p=0,001$). Bu bulgu, çölyak hastalığının etiyolojisinde genetik yatkınlığın kritik rolünü ve aile taramasının önemini bilimsel olarak desteklemektedir.

Tabloda otoimmün hastalık (OİH) genel başlığı altında ise herhangi bir vakanın rapor edilmediği gözlenmiştir.

Tablo 6. Eşlik eden hastalıklar ve aile öyküsü

	Non-çölyak hastaları (n=97)	Çölyak hastaları (n=99)	Total (n=196)	p†
	n(%)	n(%)	n(%)	
Tip 1 DM	-	5 (5,1)	5 (2,6)	0,025*
İBH	19 (19,6)	2 (2,0)	21 (10,7)	<0,001**
OİH	-	-	-	-
Oİ Tiroid hastalığı	-	4 (4)	4 (2)	0,045*
Ailede Çölyak Hastalığı öyküsü	-	10 (10,1)	10 (5,1)	0,001**

*p<0,05, *p<0,01, †: Ki-kare

Çalışmanın temel tanısal değişkeni olan duodenal histoloji (Marsh Sınıflaması) bulguları gruplar arasındaki farklılıklar incelendi (Tablo 7).

Non-çölyak hastaları grubunun büyük çoğunluğu, Marsh 1 histoloji bulgusuna sahiptir (% 77,3, n=75). Buna karşın, çölyak hastaları grubunun tamamında (% 100) belirgin villus atrofisine işaret eden ileri düzey Marsh skorları tespit edildi. Bu gruptaki hastalar Marsh 3 alt sınıflarına göre dağılmıştır:

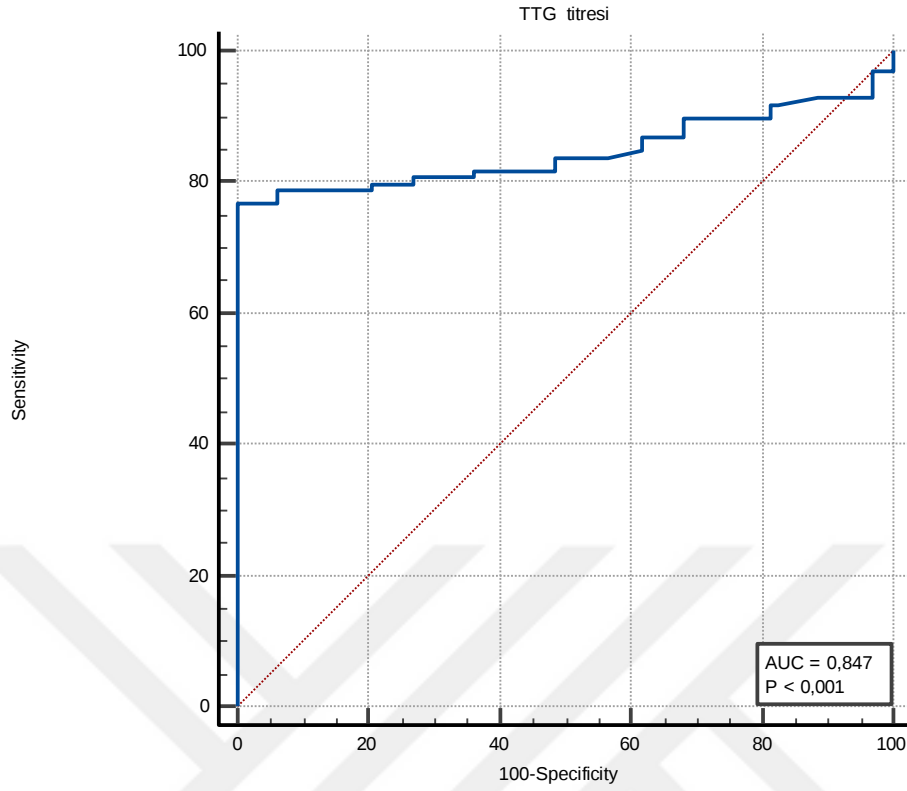
- Marsh 3A (Kısmi Villus Atrofisi): % 22,2 (n=22)
- Marsh 3B (Belirgin Villus Atrofisi): % 39,4 (n=39)
- Marsh 3C (Total Villus Atrofisi): % 38,4 (n=38)

Bu dağılım, çölyak tanısı almış bireylerde ciddi bağırsak hasarı spektrumunun temsil edildiğini göstermektedir. İki grup arasındaki histolojik dağılım farkı, beklenen şekilde, istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlıdır (p<0,001).

Tablo 7. Duodenal histoloji dağılımı

	Non-çölyak hastaları (n=97)	Çölyak hastaları (n=99)	Total (n=196)	p†
	n(%)	n(%)	n(%)	
Normal	-	-	-	-
Marsh 1	75 (77,3)	-	75 (38,3)	<0,001**
Marsh 2	-	-	-	-
Marsh 3				
3A	-	22 (22,2)		
3B	-	39 (39,4)		
3C	-	38 (38,4)		

*p<0,05, *p<0,01, †: Ki-kare



Şekil 6. Anti-dTG IgA değerinin çölyak hastalığını öngörmeye tanılal test performansının Roc curve testi ile incelenmesi

dTG titresi için ROC analizi sonucunda sınır değeri >62 IU/mL alındığında % 76,8 sensitivite ve % 100 spesifite olup, AUC değeri de 0.847 ($p < 0,001$) olarak bulunmuştur. Elde edilen analiz sonucunda dTG titresinin çölyak hastalığını öngörme gücünün çok iyi olduğu saptandı. Bu sonuçlar dTG titrelerinin çölyak hastalığının tanısında yüksek doğruluk ile kullanılabileceğini desteklemektedir (Tablo 8).

Tablo 8. Tanılal istatistik testler (Anti-dTG IgA seviyesine göre)

	Anti-dTG IgA seviyesi
İstatistik	<0,001**
Sınır değeri	>62
Youden's index	0,768
AUC (% 95 Güven Aralığı)	0,847 (0,789-0,894)
Sensitivite (% 95 Güven Aralığı)	% 76,8 (% 67,2-% 84,7)
Spesifite (% 95 Güven Aralığı)	% 100 (% 96,3-% 100)
Negatif prediktif değer (% 95 Güven Aralığı)	% 100
Pozitif prediktif değer (% 95 Güven Aralığı)	% 100 (74,7-85,8)

Çölyak hastalığı tanısı ile ilişkili olabilecek demografik, klinik ve laboratuvar değişkenlerin etkileri, tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile incelendi (Tablo 5).

Tek değişkenli analizde, yaş (OR: 0.973, $p=0,006$), semptom varlığı (OR: 0,436; $p=0,005$), demir eksikliği varlığı (OR: 1,780; $p=0,047$), şişkinlik/gaz varlığı (OR: 0,556; $p=0,046$), ferritin düzeyi (OR: 0,985; $p=0,005$) ve İBH varlığı (OR: 0,085; $p=0,001$) gibi birçok değişkenin ÇH ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu tespit edildi. Yaşın artması, semptom varlığı, şişkinlik/gaz varlığı ve ferritin düzeyinin artması, çölyak hastalığı olasılığını azaltan faktörler olarak saptanırken ($OR < 1$); demir eksikliği varlığının, çölyak hastalığı olasılığını 1,78 kat arttırdığı tespit edildi ($OR > 1$).

Çok değişkenli analiz, tüm faktörlerin birbirine etkisini kontrol ederek çölyak hastalığının bağımsız prediktörlerini ortaya koymaktadır:

Yaş, çok değişkenli modelde çölyak hastalığı için bağımsız ve anlamlı bir koruyucu faktör olarak kalmıştır (OR: 0,957, % 95 GA: 0,934-0,980, $p<0,001$). Buna göre, yaşın her bir yıl artması, bireyin ÇH tanısı alma olasılığını yaklaşık % 4,3 oranında azaltmaktadır.

Demir eksikliği varlığı, çok değişkenli modelde istatistiksel olarak anlamlı tek risk faktörü olarak belirlendi (OR: 2,423, % 95 GA: 1,215-4,830). Demir eksikliği olan bireylerin, olmayanlara göre 2,42 kat daha yüksek ÇH tanısı alma olasılığına sahip olduğu saptandı ($p=0,012$).

İBH varlığı da modelde bağımsız ve anlamlı bir faktör olarak kaldı (OR: 0,066, % 95 GA: 0,013-0,344, $p=0,001$). OR değerinin 1'in çok altında olması, İBH tanısının, aktif çölyak hastalığı tanısı ile birlikte bulunma olasılığının oldukça düşük olduğunu göstermektedir.

Tek değişkenli analizde anlamlı olan semptom varlığı ve şişkinlik/gaz varlığı gibi klinik semptomlar, diğer değişkenler modele dahil edildiğinde anlamlılıklarını yitirdikleri gözlemlendi ($p>0,05$).

Ferritin düzeyi ise çok değişkenli analizde anlamlılık sınırında kaldı ($p=0,060$), bu da ferritinin düşük olmasının ÇH için güçlü bir prediktör olduğunu ancak demir eksikliğinden sonra ikinci planda kaldığını düşündürmektedir (Tablo 9).

Tablo 9. Tek değişkenli ve çok değişkenli testler ile çölyak hastalığı ortaya çıkmasında etkili olan faktörler

	Tek Değişkenli				Çok Değişkenli			
	OR	% 95 Güven Aralığı		p	OR	% 95 Güven Aralığı		p
		En Düşük	En Yüksek			En Düşük	En Yüksek	
Yaş	0,973	0,954	0,992	0,006**	0,957	0,934	0,980	<0,001**
Cinsiyet								
Erkek	1,000							
Kadın	0,608	0,343	1,076	0,088				
Semptom								
Yok	1,000							
Var	0,436	0,246	0,774	0,005**	0,460	0,079	2,665	0,386
Demir eksikliği								
Yok	1,000							
Var	1,780	1,008	3,142	0,047*	2,423	1,215	4,830	0,012*
Diyaire								
Yok	1,000							
Var	0,593	0,319	1,103	0,099				
Şişkinlik/gaz								
Yok	1,000							
Var	0,556	0,313	0,989	0,046*	1,469	0,253	8,527	0,668
Kilo kaybı								
Yok	1,000							
Var	0,666	0,281	1,582	0,357				
Ferritin	0,985	0,975	0,996	0,005**	0,990	0,980	1,000	0,060
Tip 1 DM								
Yok	-							
Var								
İBH								
Yok	1,000							
Var	0,085	0,019	0,375	0,001**	0,066	0,013	0,344	0,001*
Otoimmün Tiroid hastalığı								
Yok	-							
Var								
Ailede Çölyak Hastalığı öyküsü								
Yok	-							
Var								
Sabit					2,350			0,146

*p<0,05, **p<0,01

Tablo 10, Tablo 9’da elde edilen lojistik regresyon analizi sonuçlarını destekleyen demir eksikliği olan ve olmayan hastaların parametreler açısından farklılıklar incelendi. Çalışma grubundaki hastalar, demir eksikliği varlığına göre iki alt gruba ayrılarak (n=107 demir eksikliği var, n=89 demir eksikliği yok) klinik ve laboratuvar parametreler açısından karşılaştırılmıştır.

Ferritin düzeyi, demir eksikliği olan grupta (medyan: 6,6) olmayan gruba göre (Medyan: 16,9) istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı ölçüde düşük bulundu (p<0,001). Ayrıca, cinsiyet dağılımı da iki grup arasında anlamlı bir fark göstermiş; demir eksikliği olan grupta kadın hastaların oranı anlamlı ölçüde daha yüksektir (% 64,5’e karşılık % 49,4, p=0,034).

Klinik semptomlar açısından, demir eksikliği olan grupta diyare (% 35,5’e karşılık % 22,5, p=0,046) ve kilo kaybı (% 17,8’e karşılık % 5,6, p=0,010) semptomları

istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yaygındır. Öte yandan, yaş, anti-dTG IgA ve B12 düzeyleri ile semptom ve şişkinlik/gaz varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Eşlik eden hastalıklar incelendiğinde, Tip 1 DM vakalarının tamamı demir eksikliği olan grupta yer almış ve bu fark anlamlı idi ($p=0,039$).

Son olarak, duodenal histoloji bulguları, demir eksikliği olmayan grupta Marsh 1 oranının (% 46,1), demir eksikliği olan gruba göre (% 31,8) anlamlı ölçüde yüksek olduğunu göstermektedir ($p=0,029$). Marsh 3 alt sınıfları içerisinde, en ciddi hasar formu olan Marsh 3C oranı, demir eksikliği olan grupta (% 44,3) olmayan gruba göre daha yüksektir (% 28,9), ancak bu alt sınıf dağılımında istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı.

Tablo 10. Parametreler ile demir eksikliği bulguları arasındaki farklılıklar

	Demir Eksikliği Yok (n=89)	Demir Eksikliği Var (n=107)	p†
	Ort±Ss (Med)	Ort±Ss (Med)	
Yaş	37,5±14,1 (34)	41,1±15,5 (41)	0,123
Anti-dTG IgA U/mL	94,9±117,3 (42)	115,3±122,4 (46)	0,531
B12	230,8±119,9 (194)	231,5±167,4 (189)	0,338
Ferritin	36,5±55,2 (16,9)	27,6±71,8 (6,6)	<0,001**
	n(%)	n(%)	p†
Cinsiyet			
Erkek	45 (50,6)	38 (35,5)	0,034*
Kadın	44 (49,4)	69 (64,5)	
Semptom	40 (44,9)	51 (47,7)	0,704
Diyare	20 (22,5)	38 (35,5)	0,046*
Şişkinlik/gaz	35 (39,3)	46 (43)	0,604
Kilo kaybı	5 (5,6)	19 (17,8)	0,010*
Tip 1 DM	-	5 (4,7)	0,039*
İBH	7 (7,9)	14 (13,1)	0,240
OİH	-	-	-
Oİ Tiroid hastalığı	2 (2,2)	2 (1,9)	0,852
Ailede Çölyak Hastalığı öyküsü	5 (5,6)	5 (4,7)	0,765
Normal	-	-	-
Marsh 1	41 (46,1)	34 (31,8)	0,029*
Marsh 2	-	-	-
Marsh 3 (n=99)			
3A	11 (28,9)	11 (18)	0,246
3B	16 (42,2)	23 (37,7)	
3C	11 (28,9)	27 (44,3)	

$p<0,05$, * $p<0,01$, †: Ki-kare, ‡: Mann Whitney U

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, çölyak hastalığı (ÇH) tanısında anti-doku transglutaminaz (anti-dTG IgA) düzeylerinin, klinik ve laboratuvar belirteçlerinin ve duodenal biyopsinin karşılaştırmalı tanısal performansını ortaya koymak amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Elde edilen bulgular hem çölyak hastalarının klinik fenotipini hem de çölyak dışı kontrol grubu ile karşılaştırmalı görünümünü güncel literatür eşliğinde değerlendirmek bakımından önemli sonuçlar sunmaktadır. Özellikle anti-dTG IgA için saptanan >62 IU/mL sınır değerinin % 100 spesifite ile çölyak tanısını öngörmesi, tartışmanın odak noktalarından biridir.

5.1. Demografik Bulguların Literatürle Karşılaştırılması

Çalışmada çölyak hastalarının yaş ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşüktü ($36,5 \pm 13,1$ yıl vs. $42,5 \pm 16,2$ yıl). Bu bulgu, dünya çapında 96 çalışmanın ele alındığı, 275818 seroloji pozitif olan hastaların değerlendirildiği büyük bir meta-analizde; çölyak hastalığının erişkin yaşlarda da sıkça tanı aldığını gösteren literatürle uyumludur.⁶⁵ Başka bir dünya çapında 36 çalışmanın analiz edildiği, içerisindeki 19 çalışmanın ise erişkinlere yönelik olan geniş bir meta-analizde, erişkin hastalarda çölyak hastalığı tanısının giderek arttığı bildirilmiştir.⁶⁶ Yakın dönemde yapılan geniş kohort çalışmalarında (33 çalışmanın 24'ünde yani % 73'ünde) çölyak tanısının giderek artan oranda 30-50 yaş aralığında konduğu bildirilmektedir.⁶⁷ Özellikle asemptomatik taramaların artması, endoskopi erişiminin kolaylaşması ve serolojik testlerin yaygınlaşması bu yaş dağılımını etkilemektedir.

Kohortumuzda, cinsiyet dağılımında çalışma grupları arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Literatürde ise; geniş çaplı yapılan derlemede kadınlarda daha yaygın çölyak hastalığı izlenmiş. Bunun sebepleri olarak da; otoimmün hastalıkların kadınlarda daha yaygın olması, östrojen bağışıklık sisteminin aktivitesini artırabildiği gösterilmiş, kadınlar sindirim sistemi sorunları ve demir eksikliği gibi belirtilerle doktora başvurma eğiliminde oldukları, HLA-DQ2/DQ8 gibi risk alellerinin dağılımında cinsiyet farkı olmasa da, otoimmün yanıt eşiği kadınlarda daha düşük olabileceği belirtilmiştir.⁶⁸ Kendi kohortumuzda cinsiyet farkının olmaması; çalışma popülasyonunuzun tek merkezde biyopsi yapılan tüm hastaları içermesi ve seçim yanlılığının düşük olması olabilir.

5.2. Anti-dTGA IgA Değerleri ve Literatürle Tutarlılık

Çalışmamızda, çölyak grubunda anti-dTG IgA titresinin belirgin şekilde yüksek bulundu ($177,9 \pm 134,5$ U/mL). Literatürde çölyak hastalığıyla en güçlü ilişkili serolojik belirteç olarak kabul edilen dTG-IgA'nın tanısıl gücünü hem sensitivite hem de spesifite olarak % 98 civarında olduğu belirtilmiştir. Kıyaslamalı çalışmalarda ve duodenal biyopsi ile seroloji kıyaslama çalışmalarında da çok yüksek spesifite ve sensitivite izlenmiş olup, dTG-IgA'nın tanısıl gücünü bir kez daha doğrulamaktadır.^{69,70,71}

5.3. Ferritin, Demir Eksikliği Değerlendirilmesi

Çalışmada ferritin düzeyinin çölyak hastalarında belirgin düşük bulunması ($p < 0,001$) ve demir eksikliğinin çölyak grubunda daha yüksek olması (% 61,6), literatürde çölyak hastalığının en karakteristik ekstraintestinal bulgularından biri olan demir eksikliğini doğrular niteliktedir.

Literatürde 1990-2011 yılları arasında 727 çölyak hastalarının % 23'ünde anemi olup, bu hastaların % 92'sinde demir eksikliği mevcut olduğu bildirilmiştir.⁷² Çölyak hastalarında demirden zengin diyetin çölyak hastalığı üzerine etkilerini araştıran klinik çalışmada, demir eksikliğinin (anemi mevcut olsun ya da olmasın) çölyak hastalığının en sık belirtisi olduğunu belirtmişlerdir.⁷³

Çölyak ve demir eksikliğini inceleyen bir derlemede; demir eksikliği hem çok sık izlendiği hem de çoğu zaman gastrointestinal semptomlardan bile önce ortaya çıkabilir ve bu nedenle “sessiz çölyak” tanısında kritik bir ipucu olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilmiştir.⁷⁴

Çölyak hastalığında demir eksikliği sıklığını, patofizyolojisini ve glutensiz diyetin, demir eksikliği üzerine etkilerinin incelendiği bir derlemede; çölyak hastalarının önemli bir kısmının tanı sırasında demir eksikliği veya demir eksikliği anemisi ile başvurduğu vurgulanmıştır. Bazı serilerde % 30-40'a varan oranlarda görüldüğü belirtilmiştir.⁷⁵

Çalışmamızda çok değişkenli analizde demir eksikliğinin çölyak tanısı için bağımsız bir risk faktörü olarak 2,4 kat artmış oranla bulunması, literatürle son derece uyumludur.

B12 düzeylerinde iki grup arasında fark olmaması ise çölyak hastalığının esas olarak proksimal ince bağırsak tutulumu nedeniyle genellikle B12 eksikliğine yol açmamasını açıklayan çalışmalarla paraleldir.

5.4. Klinik Semptomların Tartışılması

Çalışmamızda semptom varlığının kontrol grubunda daha sık olması ilginç bir bulgudur. Bunun olası nedenleri şunlar olabilir:

1. Kontrol grubunda irritabl barsak sendromu (İBS) ve fonksiyonel dispepsi gibi fonksiyonel hastalıkları olan bireylerin oranının yüksek olması.

2. Çölyak hastalarının bir kısmının asemptomatik veya hafif semptomlu olması.

Çölyak ile ekstraintestinal bulguları inceleyen kapsamlı bir derlemede; erişkin çölyak olgularının % 20-50'sinin non-spesifik semptomlar ile başvurduğunu veya tamamen asemptomatik olduğunu göstermektedir.⁷⁶ Bu nedenle semptomların tek başına tanısal değerinin sınırlı olması beklenen bir bulgudur.

15 yıllık 770 hastanın değerlendirildiği İtalyan kohortunda, özellikle yetişkinlerde, klasik intestinal semptomların nadir olduğu (diyare, kilo kaybı) hatta tersine kabızlık ve şişkinlik daha fazla olduğu belirtilmiştir.⁷⁷ 40 yıllık başka bir İtalyan kohortunda, 1547 hasta değerlendirilmiştir. Yıllar içerisinde klasik çölyaktan, non-klasik ya da diğer subtiplere değişim izlendiği belirtilmiştir.⁷⁸

Çalışmamızda, diyare ve kilo kaybında anlamlı fark bulunmaması, güncel literatürde “klasik çölyak” fenotipinin yerini giderek daha heterojen klinik profillere bıraktığını gösteren çalışmalar ile uyumludur.^{77, 78}

5.5. Eşlik Eden Hastalıklar ve Otoimmünite

Çölyak hastalarında Tip 1 DM ve otoimmün tiroid hastalığı görülmesi beklenen bir durumdur ve çalışmamızda yalnızca çölyak grubunda görülmeleri, hastalığın otoimmün temelli yapısını desteklemektedir. Literatürde, tip 1 DM hastalarında çölyak hastalığı sıklığı ile ilgili, en güncel dünya çapında 65102 hastanın olduğu meta-analizde prevalans % 6 olarak izlenmiştir.⁷⁹ Çoğu çalışmaya göre, tip 1 DM tanısı almış bireylerde Çölyak hastalığı görülme riski, genel popülasyona kıyasla özellikle 5-10 kat daha yüksektir. Çalışmalarda biyopsi-kanıtlı ÇH prevalansı genellikle % 4 - % 6 civarında belirtilmiştir.⁸⁰ Çalışmamızdaki oran (% 5,1) bu aralığa oldukça uygundur. Buna karşılık non-çölyak grupta İBH prevalansının belirgin daha yüksek bulunması (% 19,6), literatürde bilinen “İBH ve çölyak birlikteliği nadirdir” bilgisini güçlü bir şekilde desteklemektedir. Fakat literatürde sonuçlar çok çelişkilidir. Eski yayınlar bu hipotezi desteklerken yeni yayınlarda, özellikle 27 çalışmadan oluşan 41482 İBH hastasından oluşan meta-analizde;

çölyak hastalığının İBH için bir risk faktörü olduğu ve daha az oranda İBH'li hastalarda çölyak hastalığı riskinin arttığı fikrini desteklemektedir.⁸¹

5.6. Histolojik Bulguların Tartışılması ve Marsh Dağılımları

Çalışmanızda çölyak hastalarının tamamının Marsh 3 düzeyinde bulunması, seçilen hasta grubunun klinik ve serolojik olarak yüksek şüpheli olmasıyla açıklanabilir. Literatürde çölyak hastalarında Marsh 3 oranları çalışmanın merkezine ve popülasyona göre % 50-80 arasında değişmektedir.^{39, 82}

Non-çölyak grubun % 77'sinde Marsh 1 görülmesi, bu grubun büyük bir kısmının fonksiyonel hastalıklar, İBS veya hafif inflamasyon ile başvuran hastalardan oluştuğunu düşündürmektedir. Marsh 1 lezyonlarının çölyak hastalığına özgü olmaması ve birçok non-çölyak patolojide görülebilmesi literatürde geniş çaplı olarak rapor edilmiştir.⁸³

5.7. Çok Değişkenli Analizinin Literatür Açısından Değerlendirilmesi

Çok değişkenli analizde yalnızca demir eksikliğinin anlamlı risk faktörü olarak kalması, klinik ve laboratuvar bulguları içinde demir eksikliğinin çölyak tanısında en güçlü prediktör olduğunu göstermektedir. Bu bulgu iki geniş kapsamlı derlemede ele alınan çölyak hastalığı şüphesiyle başvuran erişkinlerde demir eksikliğinin tanı oranını ciddi şekilde artırdığını ortaya koyan literatürle uyumludur.^{74, 84}

İBH varlığının çölyak tanısını güçlü şekilde dışlaması (OR: 0,066) klinik olarak oldukça değerli ve farklı bir bulgudur ve literatürü taradığımızda benzer destekleyen bir bulgu göremedik. Mevcut meta-analizlerin amacı ÇH ve İBH'nin beraberliği üzerine olduğundan, "ÇH olanlarda, İBH yok" gibi bir alt grup analizi yapılmamış; bu alt grup çalışmalarda genellikle ayrı olarak tanımlanmamıştır. Klinik serilerdeyse genellikle İBH hastaları üzerinde ÇH prevalansı araştırılmış; yani "İBH'den arınmış, yalnızca ÇH olan" bir grup oluşturulmamıştır.

5.8. Çalışmamızın En Kritik Bulgusu: Anti-dTG IgA Sınır Değeri

Bu çalışmanın en çarpıcı yönü, Anti-dTG IgA >62 IU/mL değerinin % 100 spesifite ve % 76,8 sensitivite ile çölyak tanısını öngörmesi ve AUC değerinin 0,847 bulunmasıdır.

Anti-dTG IgA >62 IU/mL eşik değerinin çölyak tanısını koymada iyi düzeyde ayırt edici güce sahip olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda dTG için ROC analizi sonucunda bulunan >62 IU/mL sınır değerin % 100 spesifite ile çölyak tanısını öngörmesi, erişkinlerde biyopsisiz tanı olanakları üzerine yapılan tartışmalara çok önemli katkı sağlamaktadır. Bu kadar yüksek spesifite değeri, antikor titresinin belirli bir seviyenin üzerinde olmasının histolojik hasarla neredeyse kesin olarak ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Son 2-3 yılda yapılan güncel meta-analizler ve çalışmalarda; 10× ULN üzeri değerlerde biyopsi yapılmadan çölyak tanısı konabileceğini gösteren erişkin çalışmalar giderek artmaktadır. 6× ULN üzerindeki değerlerde biyopsi-uyum oranı % 95'e yakın olduğu izlenmiştir. Aynı zamanda sadece IgA düzeyi değil, dTG IgA titreside testin tanısallık performansını etkilediği belirtilmiştir.⁸⁵⁻⁹⁰

Çalışmamızda spesifitenin % 100 olması, literatürde nadiren bu kadar yüksek rapor edilir ve bu sonuç iki önemli olasılığa işaret eder:

1. Merkezinizde kullanılan dTG kitinin yüksek tanısallık performansı,
2. Biyopsi yapılan popülasyonun klinik olarak iyi seçilmiş olması.

Bu sonuç şu klinik açıdan son derece önemli mesajı taşımaktadır:

“Anti-dTG IgA düzeyi 62 IU/mL üzerinde olan bir yetişkinde çölyak biyopsisi negatif çıkıyorsa, biyopsinin kendisi sorgulanmalıdır.”

“Bu sınır değeri, erişkin çölyak hastalığında biyopsi-gerekliliği tartışmalarında güçlü bir eşik değer olarak kullanılabilir.”

Mevcut literatürde % 100 spesifite ile çölyak tanısını öngören değerler çok sınırlıdır; bu nedenle çalışma bulgumuz özgün ve dikkat çekicidir.

Tablo 11. Biyopsi olmaksızın çölyak tanısına dair literatürdeki çalışmalar⁸⁵⁻⁹⁰

Başlık	Hasta Sayısı	dTG IgA seviyesi	Spesifite	Sensivite	Ana Fikir
Ciacci C. et al. (Bi.A.CeD) Lancet Gastro Hepatol 2023	436	>1x ULN ve daha yüksek katları	% 75 (yerel değerlendirme) % 81,5 (merkezi yeniden değerlendirme)	% 98	Çok merkezli prospektif çalışmadır. Yüksek dTG düzeyleri seçilmiş erişkin gruplarında villöz atrofi varlığını ön görebilmektedir.
Shiha M.G. et al. Gastroenterology 2024 (Systematic review & meta-analysis)	18 çalışma; toplam 12103 katılımcı (havuzlanmış)	≥10× ULN	% 100	% 51	≥10× ULN eşiği erişkinlerde neredeyse yalancı pozitiflik görülmemiştir. Çok yüksek oranda spesifite vermektedir. Fakat sensitivite düşüktür. Yüksek titrelili olan olguları kapsamaktadır. Seçilmiş erişkin hastalarda biyopsi atlanabilir.
Pachisia A.V. et al. J Gastroenterol Hepatol 2024(Asian multicenter retrospective)	937	≥10× ULN ≥11× ULN	≥10× ULN % 98 ≥11× ULN % 100	-	Asya erişkin kohortunda ≥10× ULN eşiği çok yüksek pozitif prediktif değer vermiştir. Erişkin hastaların neredeyse yarısında biyopsiden kaçınılabildi. Yerel validasyonun önemi vurgulanmıştır.
Pjetraj D. et al. Nutrients 2024 (CLIA vs ELISA vs FEIA meta-analysis)	Hasta sayısı: meta-analiz kapsamında 11 makale (7 meta-analiz) Çalışmaların toplamı meta-analiz içinde değişiyor.	10× ULN	Spesifite açısından FEIA yöntemi, CLIA'ya göre daha üstün performans göstermektedir.	CLIA ile ölçülen dTG IgA'nın sensitivitesi hafifçe daha yüksek olsa da ELISA ve FEIA ile ölçülen değerlere kıyasla istatistiksel olarak üstün değildir.	Test yöntemi önem arz etmektedir. Farklı ticari kitler farklı performans ve sonuçları verebilir Sınır değer uygularken ölçüm yönteminin standardizasyonu şarttır. Hangi kit ile çalışıldığına göre sonuçlar değişebilmektedir.
Raiteri A. et al. Nutrients 2024 (Total IgA impact)	Retrospektif veri kümeleri; çalışma alt gruplarda analizler yapıyor	≥6× ULN ≥10× ULN	% 73,9 % 82,6	% 49,3 % 69,0	Sadece IgA eksikliği değil, total IgA düzeyi de dTG-IgA eşiklerinin performansını etkileyebilmektedir. Eşiği belirlemeden önce total IgA düzeyleri dikkate alınmalıdır. Bu durum, erişkinlerde 10×ULN sınır değerinin yetersiz olabileceğini göstermektedir.
Multiple real-world cohorts & reviews (Wieser 2024 narrative review)	Birçok çalışma özetleniyor.	≥10× ULN	Yüksek değerlerde yüksek spesifite görülmektedir.	Birçok çalışma özetlendiği için sensitivite verileri değişken	Yüksek dTG-IgA (çoğunlukla ≥10× ULN) erişkinlerde yüksek spesifite vermektedir. Fakat testlerdeki farklılıklar, toplam IgA düzeyi ve popülasyon etkileri nedeniyle erişkinlerde rutin olarak biyopsinin tamamen kaldırılması konusunda temkinli olmak gerekmektedir.

CLIA: Chemiluminescence Immunoassay **FEIA:** Fluorescence Enzyme Immunoassay **ELISA:** Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

6. SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamızda serolojik, histolojik ve klinik bulgularla çölyak hastalığında biyopsi gerekliliği konusundaki güncel tartışmaya önemli katkılar sağlamaktadır. Özellikle Anti-dTG IgA >62 IU/mL için saptanan % 100 spesifite, erişkinlerde biyopsisiz tanı yaklaşımının gelecekte daha çok tartışılacağı ve belki de yeni eşik değerlerin klinik pratiğe gireceğinin habercisidir. Bu konuyla ilgili prospektif, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. **Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al.** Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* **2019**; 17(1):142.
2. **Jorgensen R, Devarahalli SS, Shah Y, Gao H, Arul Arasan TS, Ng PKW, et al.** Advances in Gluten Hypersensitivity: Novel Dietary-Based Therapeutics in Research and Development. *Int J Mol Sci.* **2024**; 25(8).
3. **Tamai T, Ihara K.** Celiac Disease Genetics, Pathogenesis, and Standard Therapy for Japanese Patients. *Int J Mol Sci.* **2023**; 24(3).
4. **Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA.** Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology.* **2015**; 148(6):1175-86.
5. **Armstrong D, Don-Waichope AC, Verdu EF.** Testing for gluten-related disorders in clinical practice: the role of serology in managing the spectrum of gluten sensitivity. *Can J Gastroenterol.* **2011**; 25(4):193-7.
6. **Paveley WF.** From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease. *BMJ.* **1988**;297(6664):1646-9.
7. **Dowd B, Walker-Smith J.** Samuel Gee, Aretaeus, and the coeliac affection. *Br Med J.* **1974**; 2(5909):45-7.
8. **Losowsky MS.** A history of coeliac disease. *Dig Dis.* **2008**; 26(2):112-20.
9. **Katz SI, Falchuk ZM, Dahl MV, Rogentine GN, Strober W.** HL-A8: a genetic link between dermatitis herpetiformis and gluten-sensitive enteropathy. *J Clin Invest.* **1972**; 51(11):2977-80.
10. **Rostami K, Villanacci V.** Microscopic enteritis: novel prospect in coeliac disease clinical and immuno-histogenesis. Evolution in diagnostic and treatment strategies. *Dig Liver Dis.* **2009**; 41(4):245-52.
11. **Villanacci V, Vanoli A, Leoncini G, Arpa G, Salviato T, Bonetti LR, et al.** Celiac disease: histology-differential diagnosis-complications. A practical approach. *Pathologica.* **2020**;112(3):186-96.
12. **Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E.** Coeliac disease. *Lancet.* **2022**; 399(10344):2413-26.

13. **Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB.** Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol.* **2012**; 18(42):6036-59.
14. **Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A, et al.** Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol.* **2011**; 106(8):1512-7.
15. **Cekin AH, Cekin Y, Sezer C.** Celiac disease prevalence in patients with iron deficiency anemia. *Turk J Gastroenterol.* **2012**; 23(5):490-5.
16. **Ciacchi C, Cirillo M, Sollazzo R, Savino G, Sabbatini F, Mazzacca G.** Gender and clinical presentation in adult celiac disease. *Scand J Gastroenterol.* **1995**; 30(11):1077-81.
17. **Singh P, Arora S, Lal S, Strand TA, Makharia GK.** Risk of Celiac Disease in the First- and Second-Degree Relatives of Patients With Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* **2015**; 110(11):1539-48.
18. **Kuja-Halkola R, Lebowitz B, Halfvarson J, Wijmenga C, Magnusson PK, Ludvigsson JF.** Heritability of non-HLA genetics in coeliac disease: a population-based study in 107 000 twins. *Gut.* **2016**; 65(11):1793-8.
19. **Pes GM, Bibbo S, Dore MP.** Coeliac disease: beyond genetic susceptibility and gluten. A narrative review. *Ann Med.* **2019**; 51(1):1-16.
20. **Ahmadzadeh A, Rezaei-Tavirani M.** Pathogenesis and genetics of celiac disease; a systematic review. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics.* **2005**; 26:85.
21. **Van Belzen MJ, Meijer JW, Sandkuijl LA, Bardool AF, Mulder CJ, Pearson PL, et al.** A major non-HLA locus in celiac disease maps to chromosome 19. *Gastroenterology.* **2003**; 125(4):1032-41.
22. **Kupfer SS, Jabri B.** Pathophysiology of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* **2012**; 22(4):639-60.
23. **Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E.** Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med.* **1989**; 169(1):345-50.
24. **Dubois PC, Trynka G, Franke L, Hunt KA, Romanos J, Curtotti A, et al.** Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nat Genet.* **2010**; 42(4):295-302.

25. **Withoff S, Li Y, Jonkers I, Wijmenga C.** Understanding Celiac Disease by Genomics. *Trends Genet.* **2016**; 32(5):295-308.
26. **Valitutti F, Fasano A.** Breaking Down Barriers: How Understanding Celiac Disease Pathogenesis Informed the Development of Novel Treatments. *Dig Dis Sci.* **2019**; 64(7):1748-58.
27. **Aboulaghra S, Piancatelli D, Oumhani K, Balahbib A, Bouyahya A, Taghzouti K.** Pathophysiology and immunogenetics of celiac disease. *Clin Chim Acta.* **2022**; 528:74-83.
28. **Di Sabatino A, Vanoli A, Giuffrida P, Luinetti O, Solcia E, Corazza GR.** The function of tissue transglutaminase in celiac disease. *Autoimmun Rev.* **2012**; 11(10):746-53.
29. **Harris LA, Park JY, Voltaggio L, Lam-Himlin D.** Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. *Gastrointest Endosc.* **2012**; 76(3):625-40.
30. **Zintzaras E, Germanis AE.** Performance of antibodies against tissue transglutaminase for the diagnosis of celiac disease: meta-analysis. *Clin Vaccine Immunol.* **2006**; 13(2):187-92.
31. **Marsh MN, Crowe PT.** Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillieres Clin Gastroenterol.* **1995**; 9(2):273-93.
32. **Nilsen EM, Lundin KE, Krajci P, Scott H, Sollid LM, Brandtzaeg P.** Gluten specific, HLA-DQ restricted T cells from coeliac mucosa produce cytokines with Th1 or Th0 profile dominated by interferon gamma. *Gut.* **1995**; 37(6):766-76.
33. **Przemioslo RT, Kontakou M, Nobili V, Ciclitira PJ.** Raised pro-inflammatory cytokines interleukin 6 and tumour necrosis factor alpha in coeliac disease mucosa detected by immunohistochemistry. *Gut.* **1994**; 35(10):1398-403.
34. **Di Sabatino A, Corazza GR.** Coeliac disease. *Lancet.* **2009**; 373(9673):1480-93.
35. **Iversen R, Sollid LM.** The Immunobiology and Pathogenesis of Celiac Disease. *Annu Rev Pathol.* **2023**; 18:47-70.
36. **Kutlu T, Brousse N, Rambaud C, Le Deist F, Schmitz J, Cerf-Bensussan N.** Numbers of T cell receptor (TCR) alpha beta+ but not of TcR gamma delta+ intraepithelial lymphocytes correlate with the grade of villous atrophy in coeliac patients on a long term normal diet. *Gut.* **1993**; 34(2):208-14.

37. **Caminero A, Galipeau HJ, McCarville JL, Johnston CW, Bernier SP, Russell AK, et al.** Duodenal Bacteria From Patients With Celiac Disease and Healthy Subjects Distinctly Affect Gluten Breakdown and Immunogenicity. *Gastroenterology*. **2016**; 151(4):670-83.
38. **De Re V, Magris R, Cannizzaro R.** New Insights into the Pathogenesis of Celiac Disease. *Front Med (Lausanne)*. **2017**; 4:137.
39. **Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, American College of G.** ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. **2013**; 108(5):656-76.
40. **Mahadev S, Laszkowska M, Sundstrom J, Bjorkholm M, Lebwohl B, Green PHR, et al.** Prevalence of Celiac Disease in Patients With Iron Deficiency Anemia-A Systematic Review With Meta-analysis. *Gastroenterology*. **2018**; 155(2):374-82.
41. **Grisolano SW, Oxentenko AS, Murray JA, Burgart LJ, Dierkhising RA, Alexander JA.** The usefulness of routine small bowel biopsies in evaluation of iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol*. **2004**; 38(9):756-60.
42. **Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB, British Society of G.** Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. **2011**; 60(10):1309-16.
43. **Oxentenko AS, Rubio-Tapia A.** Celiac Disease. *Mayo Clin Proc*. **2019**; 94(12):2556-71.
44. **Korkmaz H, Sozen M, Kebapcilar L.** Increased arterial stiffness and its relationship with inflammation, insulin, and insulin resistance in celiac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. **2015**; 27(10):1193-9.
45. **De Marchi S, Chiarioni G, Prior M, Arosio E.** Young adults with coeliac disease may be at increased risk of early atherosclerosis. *Aliment Pharmacol Ther*. **2013**; 38(2):162-9.
46. **Ford RP.** The gluten syndrome: a neurological disease. *Med Hypotheses*. **2009**; 73(3):438-40.
47. **Pennisi M, Bramanti A, Cantone M, Pennisi G, Bella R, Lanza G.** Neurophysiology of the “Celiac Brain”: Disentangling Gut-Brain Connections. *Front Neurosci*. **2017**; 11:498.
48. **Durazzo M, Ferro A, Brascugli I, Mattivi S, Fagoonee S, Pellicano R.** Extra-Intestinal Manifestations of Celiac Disease: What Should We Know in 2022? *J Clin Med*. **2022**; 11(1).

49. **Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, Aralica M, Chiriva-Internati M, Stifter S, et al.** Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol.* **2017**; 8(2):27-38.
50. **Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al.** The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* **2013**; 62(1):43-52.
51. **Dochat C, Afari N, Satherley RM, Coburn S, McBeth JF.** Celiac disease symptom profiles and their relationship to gluten-free diet adherence, mental health, and quality of life. *BMC Gastroenterol.* **2024**; 24(1):9.
52. **Al-Toma A, Zingone F, Branchi F, Schieppatti A, Malamut G, Canova C, et al.** European Society for the Study of Coeliac Disease 2025 Updated Guidelines on the Diagnosis and Management of Coeliac Disease in Adults. Part 1: Diagnostic Approach. *United European Gastroenterol J.* **2025**.
53. **Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, Kelly CP, Greer KB, Limketkai BN, et al.** American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* **2023**; 118(1):59-76.
54. **Duerksen D, Pinto-Sanchez MI, Anca A, Schnetzler J, Case S, Zelin J, et al.** Management of bone health in patients with celiac disease: Practical guide for clinicians. *Can Fam Physician.* **2018**; 64(6):433-8.
55. **Machado MV.** New Developments in Celiac Disease Treatment. *Int J Mol Sci.* **2023**; 24(2).
56. **Doyle JB, Silvester J, Ludvigsson JF, Lebwohl B.** Advances in the pathophysiology, diagnosis, and management of celiac disease. *BMJ.* **2025**; 391:81353.
57. **Syage JA, Murray JA, Green PHR, Khosla C.** Latiglutenase Improves Symptoms in Seropositive Celiac Disease Patients While on a Gluten-Free Diet. *Dig Dis Sci.* **2017**; 62(9):2428-32.
58. **Tack GJ, van de Water JM, Bruins MJ, Kooy-Winkelaar EM, van Bergen J, Bonnet P, et al.** Consumption of gluten with gluten-degrading enzyme by celiac patients: a pilot-study. *World J Gastroenterol.* **2013**; 19(35):5837-47.
59. **Elfstrom P, Granath F, Ekstrom Smedby K, Montgomery SM, Askling J, Ekbom A, et al.** Risk of lymphoproliferative malignancy in relation to small intestinal histopathology among patients with celiac disease. *J Natl Cancer Inst.* **2011**; 103(5):436-44.

60. **Emilsson L, Semrad C, Lebowitz B, Green PHR, Ludvigsson JF.** Risk of Small Bowel Adenocarcinoma, Adenomas, and Carcinoids in a Nationwide Cohort of Individuals With Celiac Disease. *Gastroenterology*. **2020**; 159(5):1686-94.
61. **Laurikka P, Kivela L, Kurppa K, Kaukinen K.** Review article: Systemic consequences of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. **2022**; 56(1):64-72.
62. **Sugai E, Nachman F, Vaquez H, Gonzalez A, Andrenacci P, Czech A, et al.** Dynamics of celiac disease-specific serology after initiation of a gluten-free diet and use in the assessment of compliance with treatment. *Dig Liver Dis*. **2010**; 42(5):352-8.
63. **Lanzini A, Lanzarotto F, Villanacci V, Mora A, Bertolazzi S, Turini D, et al.** Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult coeliac patients despite adherence to gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. **2009**; 29(12):1299-308.
64. **Hvas CL, Jensen MD, Reimer MC, Riis LB, Rumessen JJ, Skovbjerg H, et al.** Celiac disease: diagnosis and treatment. *Dan Med J*. **2015**; 62(4):5051.
65. **Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al.** Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. **2018**; 16(6):823-36.
66. **King JA, Jeong J, Underwood FE, Quan J, Panaccione N, Windsor JW, et al.** Incidence of Celiac Disease Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. **2020**; 115(4):507-25.
67. **Lebowitz B, Rubio-Tapia A.** Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology*. **2021**; 160(1):63-75.
68. **Fasano A, Catassi C.** Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med*. **2012**; 367(25):2419-26.
69. **Losurdo G, Di Leo M, Santamato E, Arena M, Rendina M, Luigiano C, et al.** Serologic diagnosis of celiac disease: May it be suitable for adults? *World J Gastroenterol*. **2021**; 27(42):7233-9.
70. **Naiyer AJ, Hernandez L, Ciaccio EJ, Papadakis K, Manavalan JS, Bhagat G, et al.** Comparison of commercially available serologic kits for the detection of celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. **2009**; 43(3):225-32.
71. **Rostami K, Marsh MN, Johnson MW, Mohaghegh H, Heal C, Holmes G, et al.** ROC-kings onwards: intraepithelial lymphocyte counts, distribution & role in coeliac disease mucosal interpretation. *Gut*. **2017**; 66(12):2080-6.

72. **Abu Daya H, Lebwohl B, Lewis SK, Green PH.** Celiac disease patients presenting with anemia have more severe disease than those presenting with diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol.* **2013;** 11(11):1472-7.
73. **Scricciolo A, Elli L, Doneda L, Bascunan KA, Branchi F, Ferretti F, et al.** Efficacy of a High-Iron Dietary Intervention in Women with Celiac Disease and Iron Deficiency without Anemia: A Clinical Trial. *Nutrients.* **2020;** 12(7).
74. **Freeman HJ.** Iron deficiency anemia in celiac disease. *World J Gastroenterol.* **2015;** 21(31):9233-8.
75. **Talarico V, Giancotti L, Mazza GA, Miniero R, Bertini M.** Iron Deficiency Anemia in Celiac Disease. *Nutrients.* **2021;** 13(5):1695.
76. **Leffler DA, Green PH, Fasano A.** Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* **2015;** 12(10):561-71.
77. **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 Gastroenterol.* **2014;** 14:194.
78. **Lungaro L, Costanzini A, Manza F, Caputo F, Remelli F, Volpato S, et al.** Celiac Disease: A Forty-Year Analysis in an Italian Referral Center. *Nutrients.* **2024;** 16(14).
79. **Karimzadghagh S, Abbaspour E, Shahriarimin M, Shamsi P, Poursadrolah S, Khorasani M, et al.** Meta-Analysis: Global Prevalence of Coeliac Disease in Type 1 Diabetes. *Aliment Pharmacol Ther.* **2025;** 61(1):8-31.
80. **Albatineh A, Dehvan F, Shariari H, Moradi Y, Moradveisi B, Gheshlagh R.** Prevalence of celiac disease in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Diabetology.* **2021;** 10(6):447-61.
81. **Shah A, Walker M, Burger D, Martin N, von Wulffen M, Koloski N, et al.** Link Between Celiac Disease and Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol.* **2019;** 53(7):514-22.
82. **Rostami-Nejad M, Villanacci V, Hogg-Kollars S, Volta U, Manenti S, Reza-Zali M, et al.** Endoscopic and histological pitfalls in the diagnosis of celiac disease: A multicentre study assessing the current practice. *Rev Esp Enferm Dig.* **2013;** 105(6):326-33.
83. **Zingone F, Maimaris S, Auricchio R, Caio GPI, Carroccio A, Elli L, et al.** Guidelines of the Italian societies of gastroenterology on the diagnosis and management of coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Dig Liver Dis.* **2022;** 54(10):1304-19.

84. **Talarico V, Giancotti L, Mazza GA, Miniero R, Bertini M.** Iron Deficiency Anemia in Celiac Disease. *Nutrients*. **2021**; 13(5).
85. **Ciacchi C, Bai JC, Holmes G, Al-Toma A, Biagi F, Carroccio A, et al.** Serum anti-tissue transglutaminase IgA and prediction of duodenal villous atrophy in adults with suspected coeliac disease without IgA deficiency (Bi.A.CeD): a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. **2023**; 8(11):1005-14.
86. **Shiha MG, Nandi N, Raju SA, Wild G, Cross SS, Singh P, et al.** Accuracy of the No-Biopsy Approach for the Diagnosis of Celiac Disease in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. **2024**; 166(4):620-30.
87. **Pachisia AV, Kumari A, Mehta S, Ahmed A, Chauhan A, Agarwal A, et al.** Validation of no-biopsy pathway for the diagnosis of celiac disease in Asian adults: a multicenter retrospective study. *J Gastroenterol Hepatol*. **2024**; 39(3):489-95.
88. **Pjetraj D, Pulvirenti A, Moretti M, Gatti S, Catassi GN, Catassi C, et al.** Diagnostic Accuracy of IgA Anti-Transglutaminase Assessed by Chemiluminescence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. **2024**; 16(15).
89. **Raiteri A, Granito A, Pallotta DP, Giamperoli A, Pratelli A, Monaco G, et al.** Exploring Total Immunoglobulin A's Impact on Non-Biopsy Diagnosis of Celiac Disease: Implications for Diagnostic Accuracy. *Nutrients*. **2024**; 16(18).
90. **Wieser H, Soldaini C, Ciacchi C.** Non-biopsy Strategy for the Diagnosis of Celiac Disease in Adults: A Narrative Review. *Turk J Gastroenterol*. **2024**; 35(8):589-98.