



T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**ÇÖLYAK HASTALARINDA MALNÜTRİSYON VE
SARKOPENİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Deniz MİTİL

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Abdullah Emre YILDIRIM

Ağustos - 2020

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ÇÖLYAK HASTALARINDA MALNÜTRİSYON VE
SARKOPENİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Deniz MİTİL
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Abdullah Emre YILDIRIM

Ağustos - 2020

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tezin adı: Çölyak Hastalarında Malnütrisyon ve Sarkopeni Arasındaki İlişki

Dr. Deniz MİTİL

28.08.2020

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza)

Prof. Dr. Can DEMİREL

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza)

Prof. Dr. Murat Taner GÜLŞEN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak yeterli bulunmuştur.

(İmza)

Tez Danışmanı

Doç.Dr. Abdullah Emre YILDIRIM

TEZ JÜRİSİ:

Prof.Dr. Murat Taner GÜLŞEN

Doç.Dr. Abdullah Emre YILDIRIM

Dr.Öğr.Üyesi Nimet YILMAZ

Prof.Dr. Zeynel Abidin ÖZTÜRK

Doç.Dr. Handan HAYDAROĞLU ŞAHİN

I. ÖNSÖZ

Bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, ilgisini her daim bizlerden esirgemeyen, eğitimime katkı sağlayan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Murat Taner Gülşen'e teşekkürü borç bilirim.

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimimdeki katkılardan ötürü, tez danışman hocam Doç. Dr. Abdullah Emre Yıldırım'a teşekkürlerimi sunarım.

Dört yıllık eğitimim sürecince gerek kendi bölümümde gerek rotasyona gittiğim bölümlerde, bilgi ve deneyimlerinden faydalanma imkanı bulduğum tüm hocalarıma, kıdemlilerime teşekkür ederim.

Dahiliye uzmanlık eğitimim süresince arkamda olan, desteklerini esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkür ederim.

Her koşulda yanımda olan sevgili eşim Sinan Mitil'e, kızım İdil'e ve bu süreçte beni zorlasa da varlığıyla sevinç duyduğum henüz karnımda olan bebeğime teşekkür ederim.

Hayatım boyunca yanımda olan, desteklerini esirgemeyen anneme, babama ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Dr. Deniz Mitil

Gaziantep, 2020

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER.....	II
III. ÖZET	III
IV. ABSTRACT.....	IV
V. KISALTMALAR.....	V
VI. TABLO LİSTESİ	VI
VII. RESİM LİSTESİ	VII
VIII. FORM LİSTESİ	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Çölyak hastalığı	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Patogenez	3
2.1.4. Sınıflama	6
2.1.5. Klinik bulgular.....	8
2.1.5.1. Gastrointestinal belirtiler.....	8
2.1.5.2. Ekstraintestinal belirtiler.....	8
2.1.5.4. Subklinik hastalık	13
2.1.6. Tanı	13
2.1.7. Tedavi	16
2.2. Malnütrisyon	18
2.3. Sarkopeni.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇ.....	38
7. ÖNERİLER	40
8. KAYNAKLAR	41

III. ÖZET

Çölyak Hastalarında Malnütrisyon ve Sarkopeni Arasındaki İlişki

Dr. Deniz MİTİL

Tıpta uzmanlık tezi, İç hastalıkları ana bilim dalı

Danışman: Doç. Dr. Abdullah Emre YILDIRIM

Ağustos 2020, 59 sayfa

GİRİŞ VE AMAÇ: Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak yatkın bireylerde tahıl ve tahıl ürünlerinde bulunan glutene karşı duyarlılık sonucu gelişen, ince barsakta karakteristik lezyonlar ile malabsorbisyona neden olan, glutensiz diyetle klinik düzelme gösteren otoimmün ve ailesel özellikli bir hastalıktır. Tedavi edilmemiş klasik ÇH formunda hastalar yüksek malnütrisyon riski altındadır ancak hastalığın subklinik formu olan hastalarda da beslenme durumunun bozulması sıklıkla bildirilmektedir. Sarkopeni iskelet kas kütlesi ve gücünün genel ve ilerleyici kaybı ile giden, fiziksel yetersizlik, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi olumsuz sonuçlara neden olan sendromdur. Sarkopeninin sekonder nedenlerinden biri de malnütrisyonudur. Çalışmamızda erişkin çölyak hastalarında malnütrisyon ile sarkopeni arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Araştırmaya 01.10.2019-31.12.2019 tarihleri arasında, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğinde takipte olan 18-65 yaş arası 119 çölyak hastası ve gastroenteroloji polikliniğine dispeptik şikayetler ile başvuran, 18-65 yaş arasında, kronik hastalığı ve ÇH olmayan 119 birey dahil edildi. Hastaların rutin bakılan tam kan tetkikleri, biyokimyasal parametreleri ayrıca rutin olarak malnütrisyon değerlendirmesinde kullanılan MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) skorlaması, antropometrik ölçümler, el dinamometresi ile kas gücü, yürüme testi ile yürüme hızı ve bioimpedans analizi değerlendirilmiş hastalar retrospektif olarak tarandı. Analizlerde SPSS 22 windows versiyonu kullanıldı, $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Referans grubunun -2 SD altı cut-off değeri olarak belirlendi.

BULGULAR: Çölyak grubunda hastaların ortalama kas kütlesi ($p=0.004$), iskelet kas kütle indeksi ($p=0.011$) ve cilt kalınlığı ($p=0.001$) kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. ÇH grubu ile karşılaştırıldığında kontrol grubundaki bireylerin hepsinde MUST skoru istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p < 0.001$). Kontrol grubundaki hastalarda sarkopeni saptanmadı. Çölyak grubunda ise hastaların %24.4'ü muhtemel sarkopenik, %14.3'ü sınıf 1 sarkopenik ve %20.2'si sınıf 2 sarkopenik olarak değerlendirildi. Çalışmamızda sarkopeni ve MUST skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). Çölyak hastalığı aktif olanlarda remisyonda olan hastalara nazaran sarkopeni sıklığı istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p=0.009$).

TARTIŞMA. Çölyak hastalığında malnütrisyon ve sarkopeni normal popülasyona göre daha fazla görülmektedir. Özellikle hastalığı aktif olan bireylerde sarkopeni görülme sıklığı daha fazladır. Malnütrisyonla sarkopeni arasında ilişki saptamadık ancak altta yatan nedenin kronik inflamasyon olduğunu düşünmekteyiz. Hastalığın uygun diyetle kontrol altında tutulmasının sarkopeni riskini azaltacağı inancındayız.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, malnütrisyon, sarkopeni, kronik inflamasyon

IV. ABSTRACT

Relationship Between Malnutrition and Sarcopenia in Patients with Celiac Disease

Deniz MİTİL, M.D

Residency Thesis, Department of Internal Medicine

Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Abdullah Emre YILDIRIM

August 2020, 59 pages

INTRODUCTION AND AIM. Celiac disease (CD) is an autoimmune and familial disease that develops in genetically susceptible individuals as a result of sensitivity to gluten in cereal and cereal products, causes characteristic lesions and malabsorption in the small intestine, and shows clinical improvement with gluten-free diet. In classical CD form untreated patients are at high risk of malnutrition, but deterioration of nutritional status is frequently reported in patients with subclinical form of the disease. Sarcopenia is a syndrome that is accompanied by a general and progressive loss of skeletal muscle mass and strength, causing negative consequences such as physical impairment, low quality of life and death. One of the secondary causes of sarcopenia is malnutrition. In our study, we aimed to evaluate the frequency of malnutrition and sarcopenia and the relationship between malnutrition and sarcopenia in adult CD patients.

MATERIAL AND METHOD. The study included 119 celiac patients between the ages of 18-65 and 119 individuals between the ages of 18-65 with dyspeptic complaints, without chronic disease and CD who were admitted to the gastroenterology outpatient clinic of Gaziantep University Medical Faculty Hospital between 01.10.2019-31.12.2019. Routine complete blood tests, biochemical parameters, MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) scoring, anthropometric measurements, hand dynamometer and walking speed and bioimpedance analysis were evaluated retrospectively. SPSS 22 windows version was used for analysis. $P < 0.05$ value was considered statistically significant. The cut-off value of -2 SD below the reference group was determined.

RESULTS. In the celiac group, the mean muscle mass ($p = 0.004$), skeletal muscle mass index ($p = 0.011$) and skin thickness ($p = 0.001$) of the patients were found to be statistically significantly lower than the control group. When compared to the CD group, the MUST score was found to be statistically significantly lower in all individuals in the control group ($p < 0.001$). Sarcopenia was not detected in the control group. In the CD group, 24.4% of the patients were evaluated as possible sarcopenic, 14.3% as class 1 sarcopenic and 20.2% as class 2 sarcopenic. In our study, there was no statistically significant relationship between sarcopenia and MUST score ($p > 0.05$). The frequency of sarcopenia was found to be statistically higher in patients with active celiac disease compared to patients in remission ($p = 0.009$).

CONCLUSION. Malnutrition and sarcopenia are more common in celiac disease than in the normal population. The incidence of sarcopenia is higher, especially in individuals with active disease. We did not find a relationship between malnutrition and sarcopenia, but we think that the underlying cause is chronic inflammation. We believe that keeping the disease under control with proper diet will reduce the risk of sarcopenia.

Keywords: Coeliac disease, malnutrition, sarcopenia, chronic inflammation

V. KISALTMALAR

AGA	: Anti-gliadin antikor
Anti-dTG	: Anti doku transglutaminaz
ARA	: Anti retikülin antikor
BİA	: Bioimedans analiz
ÇH	: Çölyak hastalığı
EMA	: Anti-endomisyal antikor
EWGSOP	: Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu
IEL	: İntraepitelyal Lenfosit
MUST	: Malnütrisyon Universal Tarama Aracı
NRI	: Nutrisyonel Risk İndeksi
NRS-2002	: Beslenme Risk tarama 2002 testi
PEP	: Prolil Endoproteaz
SGA	: Subjektif Global Değerlendirme Aracı
SMM	: İskelet kas kütlesi
SMMİ	: İskelet kas kütle indeksi
QOL	: Yaşam kalitesi
VKİ	: Vücut kitle indeksi

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. ÇH sınıflandırması.....	7
Tablo 2. Çeşitli serolojik testlerin sensitivite ve spesifitesi	14
Tablo 3. MUST testi	19
Tablo 4. Çölyak ve kontrol grubundaki bireylerin cinsiyet, eğitim düzeyi ve sigara kullanımı verileri	28
Tablo 5. Çölyak ve kontrol grubundaki bireylerin ortalama yaş ve VKİ'lerinin karşılaştırılması	28
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun kan parametrelerinin her birinin kıyaslamalı ortalama değerleri.	29
Tablo 7. ÇH ve kontrol grubunun d vitamini düzeylerinin karşılaştırılması	30
Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun antropometrik özellikleri ve değerlendirme testleri	30
Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun MUST skorlarının karşılaştırılması.....	31
Tablo 10. Her iki grupta sarkopeni görülme oranı.....	31
Tablo 11. Sarkopeni ve MUST skoru arasındaki ilişki.....	31
Tablo 12. Çölyak hastalarının özellikleri.....	32
Tablo 13. Hastalık aktivitesinin vitamin D düzeyi ile kıyaslaması	32
Tablo 14. Hastalık aktivitesi ile prealbümin, folik asit, vit b12 ve ferritin düzeyleri arasında ilişki	33
Tablo 15. Hastaların hastalık aktivitesi ile antropometrik özellikler arasındaki ilişki.....	33
Tablo 16. Hastalık aktivitesi ile sarkopeni arasındaki ilişki.....	33
Tablo 17. Hastalık tanı yılı ile sarkopeni arasındaki ilişki	34
Tablo 18. ÇH'nın antropometrik özelliklerinin yaş aralığına göre karşılaştırılması.....	34

VII. RESİM LİSTESİ

Resim 1. Çölyak patogenezi resimlemesi	5
Resim 2. ÇH'da endoskopik ince barsak mukoza görünümü	5
Resim 3. Duodenum 2. kısmının serum fizyolojik immersiyon tekniği ile endoskopik görünümü.	15
Resim 4. ÇH'da Marsh sınıflaması	16
Resim 5. El dinamometresi	21

VIII. FORM LİSTESİ

Form 1. ÇH değerlendirme formu	26
Form 2. Antropometrik ölçümler	27

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak yatkın bireylerde tahıl ve tahıl ürünlerinde bulunan glutene karşı duyarlılık sonucu gelişen, ince barsakta karakteristik lezyonlar ile malabsorbisyona neden olan, glutensiz diyetle klinik düzelme gösteren otoimmün ve ailesel özellikli bir hastalıktır. Sessiz semptomlar hayatın ilk 3 yılında hububatın diyetle girmesiyle ortaya çıkabilir. Sekizinci dekatta başlayan geç başlangıçlar bildirilmesine rağmen, hastalığın semptomatik ikinci piki erişkinlerde üçüncü ve dördüncü dekatta ortaya çıkar. Hastalar asemptomatik olabildiği gibi, karın ağrısı, şişkinlik, kilo kaybı, ishal gibi malabsorbsiyon semptomları ile de prezente olabilir (1). ÇH, dünya popülasyonunun %0.6 ile %1'ini etkilemektedir (2). Klinik polimorfizminden dolayı çölyak hastalığında çok geniş yelpazede gastrointestinal ve ekstraintestinal semptomlar görülür. Çocukluk döneminde; ishal, gelişme geriliği, boy kısalığı ön planda iken, erişkin dönemde ise inatçı ishal, halsizlik, kilo kaybı, anemi, vitamin eksiklikleri, dispepsi hatta konstipasyon bile görülebilir.

Malnütrisyon tüketilen besin öğelerinin (protein, enerji ve diğer nütrientlerin) alımı ile değişen metabolizma ihtiyaçlarının karşılanması arasındaki süregelen dengesizliği ifade eder. Bunun sonucunda vücut kütlesi kaybı, organ-sistem fonksiyon yetersizliği ortaya çıkar. Tedavi edilmemiş klasik ÇH formunda hastalar yüksek malnütrisyon riski altındadır ancak hastalığın subklinik formu olan hastalarda da beslenme durumunun bozulması sıklıkla bildirilmektedir (3). Bardella ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada glutensiz diyetlerine uyumlu ve tam remisyonda olmalarına rağmen, ÇH olan hastalarda kontrol grubuna kıyasla vücut kitle indeksinin, kemik mineral dansitesinin, yağlı ve yağsız vücut kütlelerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (4).

Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP)'nun tanımlamasına göre sarkopeni; iskelet kas kütlesi ve gücünün genel ve ilerleyici kaybı ve buna bağlı fiziksel yetersizlik, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi olumsuz sonuçlara neden olma riskiyle karakterize bir sendromdur. Sarkopeninin sekonder nedenlerinden biri de malnütrisyonudur. Beudart ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada temelde malnütrisyonu olan hastalarda sarkopeni gelişme riskinin 3 kat daha fazla olduğu görülmüştür (5).

Çalışmamızda erişkin çölyak hastalarında malnütrisyon ile sarkopeni ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çölyak hastalığı

2.1.1. Tanım

Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın bireylerde glutene karşı bağışıklık reaksiyonu sonucu ortaya çıkan otoimmün hastalıktır (6). ÇH ilk kez 1888 yılında Samuel Gee tarafından raporlanmış, hastalığın nedeni ise, 1941 yılında Hollandalı çocuk doktoru Willem K Dicke tarafından gösterilmiştir (7,8). ÇH, öncelikli olarak ince bağırsığı etkilese de hem intestinal hem de ekstraintestinal semptomlarla karakterize olan geniş klinik yelpazede kendini gösterir. Ayrıca, tedavi edilmeyen ÇH, ciddi sağlık komplikasyonları, artan morbidite ve mortalite, sağlık bakım sistemine önemli yükler ve azalmış hasta yaşam kalitesi (QOL) ile ilişkili olabilir. Günümüzde tek etkili tedavi yöntemi hayat boyu glutensiz diyet ile ince bağırsak mukozal hasar iyileşmesi ve klinik semptomların düzelmesini sağlamaktır (9).

2.1.2. Epidemiyoloji

1950'li yıllardaki raporlar Avrupalılar arasında ÇH prevalansının 1:4000 ile 1:8000 arasında değiştiğini ortaya koydu. Bununla birlikte, bu tanı klasik malabsorbsiyon semptomları olan bir klinik tabloya dayanıyordu (10).

1970'lerde ÇH'nın sıklıkla oligosemptomatik formu hakkında artan farkındalık ve gliadin ve endomisyuma karşı IgA antikorları için hassas ve spesifik serolojik testlerin ortaya çıkmasıyla tablo değişti. Amerika Birleşik Devletleri'nde 6 yaşından daha büyük 7798 kişiyle yapılan bir başka kesitsel çalışmada, 1:141 kişiye ÇH tanısı konmuştur (11). Bu testleri biyopsi doğrulaması ile kullanan epidemiyolojik çalışmalar, çoğu ülkede 1:70 ila 1:300 prevalans bildirmektedir (12).

Ülkemizde ÇH görülme sıklığı 1:100 ile 3:1000 arasında değişmekte olup Türkiye'de 250 bin ile 750 bin arasında çölyak hastası olduğu tahmin edilmekte iken ancak %10'una tanı konulduğu dikkate alındığında 25 bin ile 75 bin arasında tanı almış hasta bulunmaktadır. Toplumda tanı almamış hastalar buz dağının görünmeyen kısmıdır. Türk Halk Sağlığı verilerine göre 2019 yılı Mayıs ayı itibari ile ülkemizdeki çölyak hasta sayısı 68123'tür (13). Erişkin yaş grubunda, ÇH dışındaki nedenler ile veya rutin inceleme amacı ile hastaneye başvuran 906

hastanın (20-59 yaş) değerlendirildiği bir çalışmada, endoskopik ve histolojik olarak doğrulanmış hastalar göz önüne alındığında prevalans %1 olarak saptanmıştır (14).

2.1.3. Patogenez

Buğday, arpa, çavdar ve daha az oranda yulafta suda erimeyen yüksek molekül ağırlıklı prolamınler bulunmaktadır. Buğday prolamini olan gliadin immunpatogeneze başlıca sorumludur. Ayrıca arpa, çavdar, yulaf yapısında bulunan prolamınler de toksiktir. Glutene maruz kalma süresi, otoimmün hastalığın başlama ve gelişme süreci ile doğru orantılıdır (15). Anne sütünün uzun süre verilmesi, anne sütü verilirken ek gıdalara başlanması pek çok çalışmada yararlı bulunurken; viral enfeksiyonlar, sigara, gıda katkı maddeleri gibi çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasında olumsuz yönde etkili oldukları düşünülmektedir (16).

Gluten, sindirim sistemine alındıktan sonra ince bağırsak mukozasında bulunan gliadin peptidleri ile “Human leucocyte antigen” (HLA) sınıf II moleküllerinin birleşmesi sonucunda klinik bulguların olduğu immünolojik olaylar zinciri başlar. Bu reaksiyonu en fazla gösteren doku grupları HLA-DQ2 ve HLA-DQ8’dir (17). Çölyak hastalığında glutenin içindeki gliadin veya çeşitli dokulara karşı IgA’nın ön planda olduğu güçlü humoral ve sitotoksik hücresel immün yanıt gelişir. Gliadin molekülü tümüyle toksiktir. Bunun yapısındaki 33-mer peptid olarak adlandırılan molekülün genetik olarak yatkın kişilerde inflamatuvar yanıtı başlatan öncü molekül olduğu gösterilmiştir (18). Serumda Anti-gliadin antikor (AGA), anti-endomisyal antikor (EMA), anti doku transglutaminazı (Anti-dTG), anti retikülin antikor (ARA) ve benzeri antikorlar IgA ve daha zayıf olarak da IgG yapısında oluşurlar.

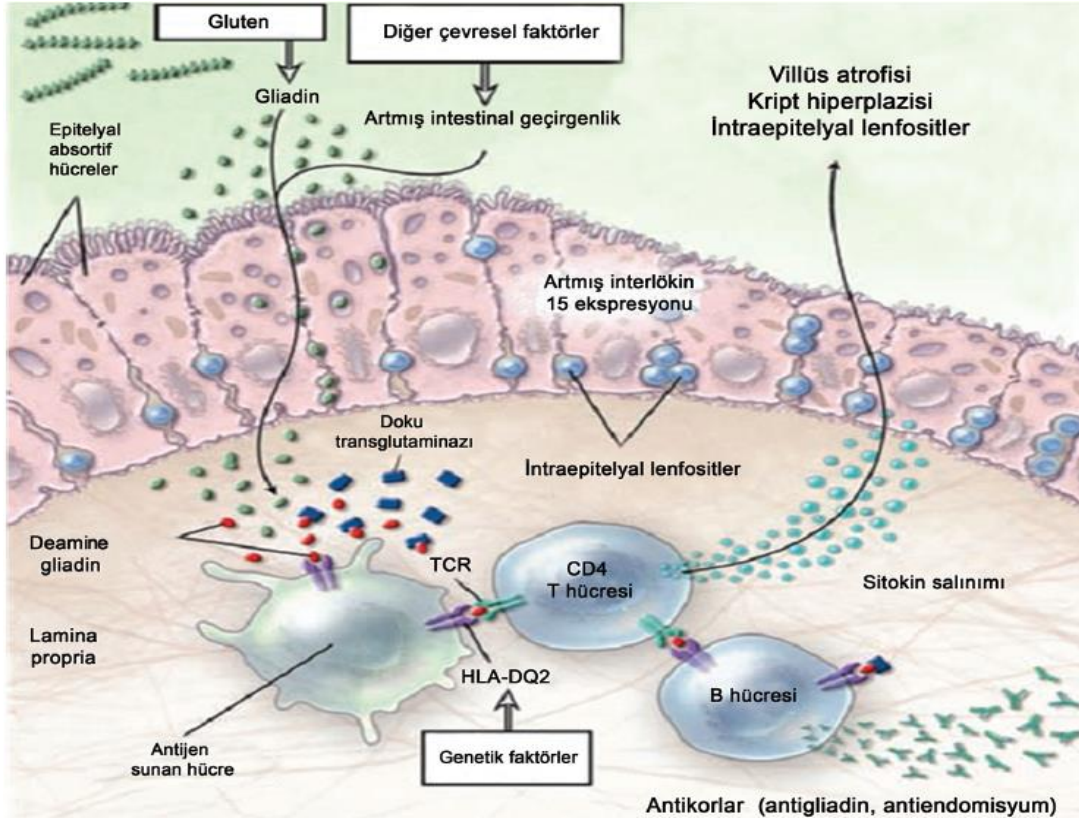
Son yıllarda ince bağırsaklar başta olmak üzere daha birçok organda bulunan doku transglutaminaz enziminin bu otoantikorların en önemli hedefi olduğu gösterilmiştir. Bu protein yapıya karşı gelişen antikor, tanıda da en değerli ve kolay saptanabilen serolojik gösterge olmuştur (19). Transglutaminaza karşı reaksiyon gösteren bu peptid özellikle belli doku grubuna sahip çölyak hastalarında gastrointestinal peptidazlara ve proteolizise dirençli olup tam olarak sindirilemez ve bağırsak kaynaklı insan T-hücrelerinin de güçlü bir tetikleyicisidir. Yaşın ilerlemesiyle gliadin peptidlerine farklı immün yanıtların geliştiği düşünülmektedir ki bu da farklı klinik tabloları açıklar. Doku transglutaminazı hücre içi bir enzim olup mekanik irritasyon

veya inflamasyona cevap olarak inflamatuvar ve endotelial hüceler ile fibroblastlardan salgılanır. Bu süreç tetiklendikten sonra buğdaydaki gluten gibi glutaminden zengin proteinlerle çapraz bağlantı oluşur ve bunun yanı sıra gluten içindeki glutamin artıkları glutamine deamide olurlar. Deamidasyon gluten peptidleri içinde negatif yük oluşturur ki bu da bu moleküllerin HLA-DQ2 ve HLA-DQ-8'e bağlanmalarını arttırarak T hücrelerini uyarıcı kapasitelerini yükseltir. T hücresi aktiflendikten sonra sitokin salınımı başlar. Daha önce yapılan çalışmalarda, deamide olmuş peptidlere karşı gelişen antikorlar da saptanmaya başlamış olup, ÇH'nın erken tanısında dTG antikorlarından daha duyarlı oldukları gösterilmiştir (20).

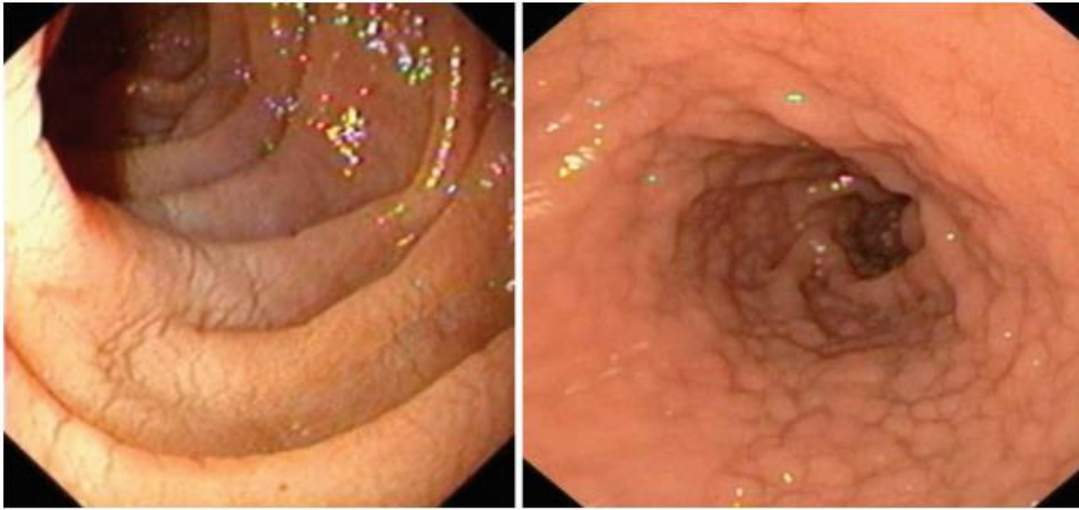
Genetik yatkınlık monozigotik ikizlerde hemen hemen %100'dür. ÇH'nın birlikte olduğu majör doku uygunluk grupları olan sınıf II DQA1*0501 ve DQB1*0201 allelleri 6. kromozom kısa kolunda olup Kuzey Avrupa kökenli çölyak hastalarının %98'sinde, Güney Avrupa'da ise %92 olarak bulunmuştur (21). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise 75 çocuk çölyak hastasında HLA DQ2 doku grubu sıklığı %15 bulunmuştur. Klasik olarak sık görülen doku gruplarının ÇH olan Türk çocuklarında aynı sıklıkta olmadığı, farklı genotip özelliklerinin hastalığın klinik tablosu üzerinde de etkili olduğu düşünülmüştür (22). ÇH, belli HLA grupları taşıyan bireylerde daha sık görülmekle birlikte (B8, DR7, DR3 ve DQw2) HLA bağımlı olmayan başka genetik faktörlerin de hastalığın patogenezinde etkili olabileceği düşünülmektedir. HLA uyumluluğu %100 olan kardeşlerin ancak %30-50'sinde hastalığın ortaya çıkması bunun önemli bir göstergesidir. Toplumlarda HLA-DQ2 pozitifliğinin yüksek olmasına karşın, hastalığın aktif olarak ortaya çıkma sıklığının bire bir örtüşmemesi farklı genetik etkilenimlerin, hatta aynı doku grubuna ait polimorfizmlerin olduğunu destekler. Buna ilişkin başka gen lokuslarının varlığı da (kromozom 15q26, 5q ve olası 11q) ÇH ile birliktelik olarak bildirilmiştir (23). Dolayısıyla ÇH gelişmesi multigenik olarak tanımlansa da asıl sorumlu yapı HLA-DQ2 ve HLA-DQ8'dir (Resim 1).

Virüsler gibi çevresel faktörler de patogeneizde önemli rol oynayabilirler. Özellikle, yüksek derecedeki aminoasit dizilim benzerlikleri gliadin ile adenovirüs tip 12 ve 7, rubella ve insan herpesvirüs-1 hatta hepatit C ve HIV virüsleri arasında bulunmuştur (24). İnce bağırsak mukozasının verdiği immünolojik yanıt Th1/Th0 CD4+ gluten duyarlı T hücrelerinin aktivasyonunu içerir. Bu immün yanıt, villus atrofiksi, kript hiperplazisi ve ince bağırsak yüzey

epitelinin hasarı ile sonuçlanır. Hasarlanma proksimal ince bağırsakta en üst düzeydedir, ancak distalde farklı uzaklıklara da ilerler (Resim 2).



Resim 1. Çölyak patogenezi resimlemesi



Resim 2. ÇH'da endoskopik ince barsak mukoza görünümü

2.1.4. Sınıflama

Uzun yıllar boyunca çölyak hastalığı klasik bulgular ile tanı almıştır. Bununla birlikte, serolojik, genetik ve histolojik verilerin kullanılması, diğer iki ÇH formunun (asemptomatik ve latent) sınıfının tanımlanmasına yol açmıştır (Tablo 1).

1) *Klasik hastalık* - Çölyak hastalığının klasik formunun üç özelliği vardır: villöz atrofi; steatore, kilo kaybı, besin ve vitamin eksikliği belirtileri gibi malabsorbsiyon belirtileri; ve glutensiz diyetle semptomların genellikle birkaç hafta ila aylar içinde düzelmesi (25). Klasik hastalığı olan hastalar ishal, kilo kaybı veya malabsorbsiyon ile başvururlar ve gliadin hatta özellikle doku transglutaminaza karşı antikorlara sahiptirler.

İnce bağırsaktaki histolojik değişikliklerin şiddeti, klinik bulguların şiddeti ile ilişkili olmayabilir (26). Hastalığın şiddeti histolojik olarak intraepitelyal lenfosit artışı (tip 0 lezyon) ile karakterize olan hafif bir değişiklikten total mukozal atrofi, tam villus kaybı, gelişmiş epitelyal apopitoz ve kript hiperplazisi (tip 3 lezyon) arasında değişir (27). Tip 4 lezyonu, tip 3 lezyonda görülen histolojik özelliklere sahiptir ancak ek olarak lamina propriada hipoplazi saptanır.

Dirençli ÇH nadiren enteropati ile ilişkili T-hücresi lenfoma (EATL) veya çok nadiren subepitelyal kollajen birikimleri ile karakterize ancak az anlaşılmış bir bozukluk olan kollajenoz sprue ile ilişkili olabilir. (28)

2) *Atipik ÇH* - Atipik ÇH olan hastalarda hafif gastrointestinal belirtiler görülür. Daha ziyade anemi, osteoporoz, artrit, transaminaz artışı, nörolojik semptomlar veya infertilite görülebilir. Bununla birlikte bu hastaların çoğunda ciddi mukozal hasar saptanır ve çölyak spesifik antikorlar pozitifdir.

3) *Asemptomatik (sessiz) ÇH* - Hastalar genellikle gliadin veya doku transglutaminazına karşı antikor taramaları sonucunda tesadüfen tanı alır. Her ne kadar bu hastalarda çölyak hastalığında görülen karakteristik bulgulara (yani kript hiperplazisi ve villöz atrofi) sahip olsa da klinik semptomlar göstermezler. Genellikle hafif semptomlar (örn. yorgunluk) glutensiz diyet uygulanması sonucu düzelir.

4) *Latent ÇH* - Gluten içeren bir diyetten normal jejunal mukoza bulguları olan ve hafif semptomları olan veya olmayan ancak antikorları pozitif olan bazı hastalar vardır (29). Gizli ÇH olarak adlandırılanın bu formun iki çeşidi tanımlanmıştır:

- Çölyak hastalığı daha önce genellikle çocuklukta ortaya çıkar; hasta, glutensiz bir diyetle tamamen iyileşir ve normal bir diyet tekrar verildiğinde bile "sessiz" kalır. Bu hastaların yaklaşık %20'si yetişkinliğe kadar gizli hastalığa (normal villöz mimarisi ile asemptomatik) devam ederken diğerlerinde değişken derecelerde villöz atrofi yeniden gelişmektedir (30). Gecikme süresi geçici olabilir ve bu nedenle bu tür hastaların düzenli takibi gereklidir.

- Normal bir diyet alırken mukoza bulguları normal olur ancak daha sonra ÇH gelişir.

5) *Potansiyel ÇH* – Bu terim, çölyak spesifik serum antikorları pozitif ancak normal duodenal mukozal biyopsisi olan hastalar için kullanılır. Potansiyel çölyak hastalığı ayrıca pozitif serolojisi ve artmış intraepitelyal lenfositleri (Marsh 1 lezyonu) olan hastalar için de kullanılır. Bu hastalarda malabsorbsiyon belirtileri veya laboratuvar bulguları yoktur. Bununla birlikte, hastalar klasik çölyak hastalığı geliştirme riski altındadır ve bu olasılık nedeni ile hastalar izlenmelidir (31).

Tablo 1. ÇH sınıflandırması

Tip	Seroloji (dTg ve/veya EMA)	Başlangıç yaşı	Semptomlar	Patoloji
Klasik	Pozitif	Çocuk, genç	Karında şişkinlik İshal Kusma Anoreksi Kabızlık	Marsh 2-3
Atipik	Pozitif	Geç çocukluk, erişkin	Daha çok ekstra-intestinal	Marsh 1-3
Asemptomatik	Pozitif	Erişkin	Yok	Marsh 1-3
Latent	Pozitif/negatif	Erişkin	Yok	Marsh 0-1
Potansiyel	Pozitif	Her yaş	Gastrointestinal Ekstra-intestinal Yok	Marsh 0-1
			Gastrointestinal Ekstra-intestinal	

*tüm vakalar genetik olarak HLA-DQ2 ve/veya DQ8 pozitif (31).

2.1.5. Klinik bulgular

Çölyak hastalığı genellikle 10 ila 40 yaşları arasında ortaya çıkar. Bebeklik döneminde hastalık görülmez bu daha sonra diyetle glutenin girmesi ile alakalıdır.

Klinik polimorfizimden dolayı çölyak hastalığında çok geniş yelpazede gastrointestinal ve ekstraintestinal semptomlar görülür. Çocukluk döneminde; ishal, gelişme geriliği, boy kısalığı ön plandadır. İştahasızlık, kas erimesi, apati, karında şişkinlik, huzursuzluk, kusma ile de hasta başvurabilir. Erişkin dönemde ise inatçı ishal, halsizlik, kilo kaybı, anemi, vitamin eksiklikleri, dispepsi, konstipasyon görülebilir.

2.1.5.1. Gastrointestinal belirtiler

Hastalar kötü kokulu ishal, steatore ve şişkinlik gibi klasik belirtilerle başvurabilirler. Çocuklarda büyüme geriliği, kilo kaybı, şiddetli anemi, B vitamin eksikliklerine bağlı nörolojik bozukluklar ve D vitamini ve kalsiyum eksikliğinden kaynaklanan osteopeni gibi bulgular görülür. Ancak, klasik çölyak hastalığı olan hastalarda daha sonra atipik veya asemptomatik forma geçiş görülebilir (32). Çölyak hastalığı olan 3383 kişiyi içeren bir meta-analizde, irritabl bağırsak sendromu semptomlarının geliştirme prevalansı %38 olarak saptanmıştır (33).

Tanısı konmamış ÇH olan erişkin hastalar nadiren şiddetli ishal ve ciddi metabolik bozukluklar (çölyak krizi) ile başvururlar (34).

2.1.5.2. Ekstraintestinal belirtiler

Anemi

Anemi, tedavi edilmeyen çölyak hastalığının tüm yaş gruplarında görülen en sık ekstra-intestinal belirtisidir. Anemi de gelişme geriliği gibi ÇH'nın daha şiddetli prezentasyonu ile ilişkili olabilir. Demir eksikliği, ÇH olan hastalarda en sık bilinen anemi nedenidir. Bunu da tanı anında yaygın olan folat ve B12 vitamini eksiklikleri takip eder. Çölyak hastalığında aneminin esas nedeni emilim bozukluğudur, bağırsaktaki kronik inflamasyon da bu sürece katkıda bulunur (35). Aynı zamanda ÇH olan hastaların tahminen %25'inde kronik hastalık anemisi görülür (36).

Demir eksikliği anemisinin (DEA) değerlendirilmesi için başvuran 93 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların %12'sinde ÇH ile uyumlu ince bağırsak biyopsisi bulguları bulunmuştur (37). Elsürer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ÇH olan hastaların %33.3'de anemi vardı (38).

İngiltere ve ABD'deki gastroenterologlar için yayınlanan kılavuzlarda, demir eksikliği anemisi olan tüm hastaların çölyak hastalığı için test edilmesi gerektiği önerilmektedir (39). DEA olan hastalarda düşük total kolesterol veya HDL kolesterol seviyeleri mevcutsa ÇH araştırılabilir. Düşük kolesterol seviyeleri muhtemelen malabsorbsiyondan kaynaklanmaktadır (35).

Metabolik kemik hastalığı

Kemik mineral yoğunluğunun azalması, glutensiz diyetle uymayan çölyak hastalarında yaygın görülür. Bu bulgu gastrointestinal semptomları olan hastalarda daha şiddetlidir (35). ABD'de yapılan bir çalışmada, çölyak hastalığı olan hastalarda kırık riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (40). Başka bir çalışmada, çölyak hastalığı olan 77 hasta ve 157 kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Çölyak hastalığı olan hastalarda, kontrollere kıyasla lomber vertebra ve femur boynu kemik mineral dansitesi istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur (41).

Çölyak hastalığında düşük kemik yoğunluğunun mekanizması multifaktöryeldir. Kalsiyum ve D vitamini malabsorbsiyonuna bağlı sekonder hiperparatiroidizm, sitokin üretiminde artış, kemik remodelling faktörlerinin bozulmuş üretimi ve otoimmün faktörler çölyak hastalığı ile ilişkili azalmış kemik yoğunluğuna katkıda bulunabilir (35).

Çölyak hastalığına bağlı osteopeni/osteoporoz için ilaç tedavilerine ilişkin veriler sınırlıdır, ancak bir çalışmada zoledronik asidin glutensiz diyetle ek olarak verilmesinin etkili olmadığı gösterilmiştir (39).

Artrit

Çölyak hastalığında daha yüksek bir osteoartrit prevalansı tanımlanmıştır ancak nedensel bir ilişki olup olmadığı belirsizdir (42). Bu çalışmada 200 çölyak hastası kontrol grubuyla

karşılaştırılmış. Artrit prevalansı ÇH olan grupta %26, kontrol grubunda ise %7 olarak saptanmıştır. ÇH'nın artrit ile ilişkisini değerlendirmek için daha fazla popülasyon temelli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Dermatitis herpetiformis

Dermatitis herpetiformis, çölyak hastalığının iyi bilinen ekstraintestinal bulgularından biridir. Klinik olarak dermatit herpetiformis, öncelikle dirsek, diz, kalça veya bel gibi ekstansör yüzeylerde yoğun olarak kaşıntılı papüller ve veziküller olarak görülür. Lezyonlar küçük alanlarla sınırlı olabilir veya tüm vücuda yayılabilir ya da sadece klinik muayene sırasında karakteristik bölgelerdeki ekskoryasyonlar olarak fark edilebilir. Bu nedenle klinisyenler, çölyak hastalığı olan bireylerde kronik kaşıntıyı sorgulamalı ve bu hastalara dermatolojik değerlendirme önerilmelidir (35).

Çölyak hastalığında TG enzim ailesinin barsak izoformu olan TG2'ye karşı antikorlar üretilir. Aynı zamanda TG enzim ailesinin TG3 izoformu ciltte bulunur, dolaşan antikorlar TG3'e de bağlanarak immün reaksiyona ve sonuç olarak, inflamatuvar dermatite neden olur. Aktif çölyak hastalığı olan hemen hemen tüm bireylerde TG2'ye karşı antikor üretilmesine rağmen, hastaların sadece az bir kısmında dermatit herpetiformisin gelişmesinin nedeni hala belirsizdir. Bununla birlikte, hastalar glutensiz bir diyetle tedavi edildikten sonra dermatit herpetiformis düzelir ve dermatolojik yanıt genellikle IgA-TG2 titrelerinde bir azalma ile ilişkilidir (35).

Nöropsikiyatrik belirtiler

Birçok vaka raporunda çölyak hastalığı ile baş ağrısı, periferik nöropati, ataksi, depresyon, distimi, anksiyete ve epilepsi gibi nörolojik veya psikiyatrik belirtiler arasındaki ilişki gösterilmiştir (43). Bir retrospektif çalışma aynı zamanda nöroloji konsültasyonu için yönlendirilmiş çölyak hastalığı olan hastaların kontrollere kıyasla beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) önemli yapısal ve fonksiyonel beyin defisitlerine sahip olduğu gösterilmiştir (44).

El ve ayaklarda yanma, karıncalanma ve uyuşma ile karakterize periferik nöropatiler, çölyak hastalığı olan hastaların % 50'sine kadar tanımlanmıştır ve tanıdan önce gelebilir (45).

İsveç'ten 14.000 çölyak hastası ve 70.000 kontrol içeren büyük bir popülasyon temelli çalışmada, ÇH polinöropati riskinin artmasıyla ilişkiliydi ancak diğer nörolojik sonuçlarla ilişkili değildi (46).

Çölyak hastalığı olan hastalarda nöropatiler, lenfoma ve B1 (tiamin), B2 (riboflavin), B3 (niasin), B6 (piridoksin), B12 (kobalamin) ve E vitaminlerinin eksikliği ile de ilişkili olabilir. Bununla birlikte ciddi ve geniş ince bağırsak tutulumu olmadığında vitamin eksikliği sendromları nadirdir. Glutensiz bir diyetin baş ağrısı ve distimi üzerinde olumlu bir etkisi olduğu gösterilmiştir, ancak periferik nöropatileri iyileştirdiği kanıtlanmamıştır (47).

Karaciğer tutulumu

Aktif çölyak hastalığında karaciğer fonksiyon testi (KCFT) yüksekliği görülebilir ancak klinik uygulamada genellikle idiyopatik veya yağlı karaciğer hastalığı gibi diğer nedenlerle ilişkilendirilir. Bazı çalışmalarda, alanin aminotransferaz veya aspartat aminotransferaz düzeylerinde açıklanamayan veya kriptojenik yükselmeleri olan hastaların %10'unda çölyak hastalığı saptanmıştır (48). Çölyak hastalığı olan hastaların yaklaşık yarısında tanıda karaciğer fonksiyon enzimlerinde artış görülebilir (49). Bu anormallikler genellikle subklinik olmasına rağmen, çölyakla ilişkisiz karaciğer hasarı siroza ve karaciğer yetmezliğine ilerleyebilir. Bu nedenle, kılavuzlar ÇH takibinin bir parçası olarak rutin karaciğer fonksiyon testleri için bir tarama yapılmasını ve nedeni bilinmeyen KCFT yüksekliğinde çölyak taraması yapılmasını önermektedir (35).

Çölyak hastalığına bağlı karaciğer hasarının patogenezi belirsizdir. ÇH olan hastalarda, otoimmün hepatit ve primer biliyer siroz gibi hastalıklar daha sık görülmektedir (50). Bununla birlikte çölyak hastalığında karaciğer enzimleri yükselmiş hastaların yaklaşık %75'inin ayrı bir bozukluğu yoktur ve bu bireyler glutensiz diyetle iyi yanıt verir. Bu vakalarda hepatitin çapraz reaksiyona giren otoantikorlardan (dermatit herpetiformis'te olduğu gibi) kaynaklandığı veya sitokinlerin ve diğer enflamatuar mediatörlerin ince bağırsaktan portal ven yoluyla karaciğere transferine bağlı geliştikleri düşünülmektedir (51).

Dalak tutulumu

Çölyak hastalığı ile hiposplenizm arasındaki ilişki 1970'den beri bilinmektedir (52). ÇH olan hastaların %30'a kadarı tanıda fonksiyonel olarak hiposplenik veya aspleniktir. Bozulmuş dalak fonksiyonunun, özellikle tedavi edilmemiş veya yeni teşhis edilen ÇH olan hastalarda sıklıkla bulunan kapsüllü mikroorganizmaları da içeren enfeksiyöz komplikasyon riskinde artışla sonuçlandığı varsayılmaktadır. Şu anda hiçbir klinik kılavuz çölyak hastalığı olan hastalarda dalak fonksiyonunun değerlendirilmesini önermemektedir. Bununla birlikte influenza ve pnömونيye karşı aşılama genellikle tavsiye edilir. (35)

Akciğer tutulumu

Çölyak hastalığında akciğerler nadiren tutulur, ancak pulmoner bulgular hayatı tehdit edici olabilir. Çölyak hastalığı ve idiyopatik pulmoner hemosiderozun bir arada bulunması Lane-Hamilton sendromu olarak da bilinir, nefes darlığı ve hemoptizi ile prezente olur. Çölyak hastalığının pulmoner bulgularının etiyolojisi bilinmemektedir ancak bağırsak ve akciğerlerdeki anti-TG2 antikoru arasındaki çapraz reaktivite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Glutensiz diyetin başlanması ile birçok hastada pulmoner semptomların düzelmesi görülmüştür. (35)

Böbrek tutulumu

Glomerüler IgA birikimi yaygındır ve hastaların üçte birinde görülür. Etkilenen hastaların büyük çoğunluğunda, belki de kompleman ilişkili bir aktivasyonu olmadığı için, böbrek hastalığının klinik belirtileri yoktur. Şu anda, ne yetişkin ne de pediatrik klinik kılavuzlar çölyak hastalığı olan bireylerde rutin böbrek fonksiyonlarının değerlendirmesini önermemektedir (53).

Pankreas tutulumu

ÇH, akut pankreatit, kronik pankreatit ve pankreasın ekzokrin yetmezliği de dahil olmak üzere birçok pankreas hastalığı formuyla ilişkilendirilmiştir. Birden fazla vaka raporunda ve küçük vaka çalışmalarında, çölyak hastalığı tekrarlayan akut pankreatitin bir nedeni olarak tanımlanmıştır ve sıklıkla glutensiz bir diyetle yanıt verir. Bu kişilerde tekrarlayan akut pankreatitin etiyolojisi duodenumun inflamasyonu ile ilişkili gibi görünmektedir. Akut

pankreatitin ötesinde, çölyak hastalığı olanlarda kronik pankreatit ve daha yaygındır ancak etiyolojisi bilinmemektedir. (54,55)

2.1.5.4. Subklinik hastalık

Serolojik taramanın gelişmesi ve yaygın olarak kullanılabilirliği, ÇH'nın çok hafif bir formda var olabileceğini ve spesifik olmayan belirtileri, nedeni bilinmeyen demir eksikliği anemisi, serum transaminazlarda açıklanamayan yükselmesi olan hastalarda da görülebileceği saptanmıştır (41). Herhangi bir şikayeti olmayan hastalarda tarama programları sırasında veya başka nedenlerle yapılan endoskopi sırasında teşhis edilebilir. Bir çalışmada, hastalığın şiddetinin, doku transglutaminaz antikor düzeylerinin konsantrasyonu ile korele olduğunu, ancak bu korelasyonun zayıf olduğunu öne sürülmüştür (56).

Subklinik çölyak hastalığı tanısı konulması dört nedenden ötürü potansiyel öneme sahiptir: malignite tehlikesi, şüphelenilmemiş beslenme eksikliklerinin varlığı, etkilenen annelerde düşük doğum ağırlıklı bebek riskinin ve otoimmün bozuklukların ortaya çıkması (57).

2.1.6. Tanı

ÇH tanısı serolojik testler ve ince bağırsak biyopsisi ile konur. Tanıda ilk basamak serolojik testlerdir. Biyopsi materyalinde karakteristik histopatolojik bulguların gösterilmesi ise tanıda altın standarttır.

Serolojik testler

En duyarlı ve spesifik testler doku transglutaminaz (dTG) IgA ve antiendomisyum IgA (EMA)'dır (58,59). Anti-gliadin antikorların, düşük sensitivite ve spesifite nedeni ile tanıda kullanılması önerilmemektedir. Ancak ikinci kuşak antigliadin antikorlarının tanı değeri %94 duyarlılık ve %97 özgüllük ile ilk kuşak testlerden daha yüksektir (60). Çölyak hastalarının yaklaşık %2-3'ünde IgA eksikliğine bağlı olarak IgA temelli serolojik testler negatif bulunur (61). Dolayısı ile tarama programlarında serolojik testlerin yanı sıra IgA da istenmeli ve düşük bulunan olgularda IgG temelli testler istenmelidir. Serolojik testler yapılırken hasta en az 4 haftadır gluten içeren diyet alıyor olmalıdır. Avrupa Çölyak Hastalığı Araştırmaları Derneği (ESsCD) kılavuzuna göre Anti-dTG testi ÇH için en hassas test iken IgA-EMA en spesifik testtir. Bu nedenle CH için ilk adım olarak anti-dTG bakılmalıdır. IgA-EMA, özellikle anti-dTG

düşük titre (normalin üst sınırının (NÜS) <2 katı) olduğunda, doğrulayıcı bir test olarak kullanılabilir (62) (Tablo 2).

Tablo 2. Çeşitli serolojik testlerin sensitivite ve spesifitesi

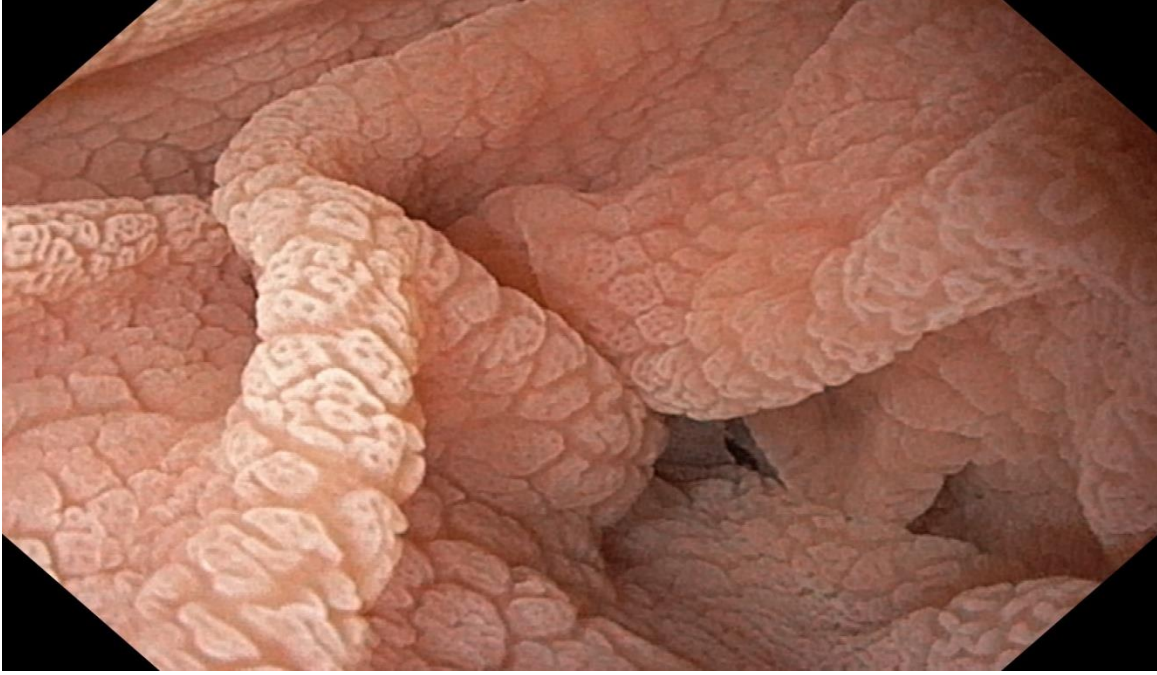
Antijen	Antikor tipi	Sensitivite (aralık yüzdesi)	Spesifite (aralık yüzdesi)
Gliadin	IgA	85 (57-100)	90 (47-94)
	IgG	80 (42-100)	80 (50-94)
Endomisyum	IgA	95 (86-100)	99 (97-100)
	IgG	80 (70-90)	97 (95-100)
Doku transglutaminaz	IgA	98 (78-100)	98 (90-100)
	IgG	70 (45-95)	95 (94-100)
Deamide gliadin peptidi	IgA	88 (74-100)	90 (80-95)
	IgG	80 (70-95)	98 (95-100)

Endoskopik bulgular

Çölyak hastalığının klinik özelliklerini gösteren ve/veya serolojik testleri pozitif olanlara tanının kesinleştirilmesi için endoskopik biyopsi yapılmalıdır. Endoskopide duodenumda sirküler foldların sayıca azaldığı, mukozada mozaik ve nodüler kadifemsi görünüm dikkati çeker. Bu endoskopik görünüm ÇH'na spesifik değildir. Tropikal sprue veya lenfoma gibi diğer hastalıklarda da görülebilir (63). Ayrıca duodenum serum fizyolojik gibi bir sıvı verilerek bu sıvı ile sağlanan immersiyon yöntemi ile de tipik bir görüntü alınabilir (Resim 3). İmmersiyon yöntemi, üst endoskopi sırasında duodenal villöz paternin güçlendirilmesi için kolay, hızlı ve güvenilir bir prosedürdür. Bu yöntem yamalı villöz atrofi dağılımı olan çölyak hastalarında duodenal biyopsileri yönlendirmek için yararlı olabilir ve duodenal mukozanın kör örneklemesini önleyerek tanısal verimi artırabilir (64-66). İmmersiyon yöntemi çölyak hastalarının tanısı için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji bilim dalında kullanılmaktadır.

Endoskopik tanıda; duodenum 2.segmentten alınan 2 biyopsi %90, 3 biyopsi %95, 4 biyopsi ise %100 tanı koydurur. Amerikan Gastroenteroloji Derneği Enstitüsü (AGA) tanı için ideal biyopsi sayısının 6 olduğunu belirtmiştir (67). Bu yaklaşımın nedeni hastalık yamasal tutulum yaptığından yeterince biyopsi alındığında tanı duyarlılığının artmasıdır. ÇH'da major histopatolojik bulgular villüslarda atrofi, kript hiperplazisi, villüs kript oranının azalması ve

intraepitelyal lenfosit (IEL) sayısının artmasıdır (>40 lenfosit her 100 eritrosit) (Resim 5). ÇH'da histolojik bulgular Marsh tarafından sınıflandırılmış ve Oberhuber tarafından ise modifiye edilmiş ve 5 evreye ayrılmıştır (68).

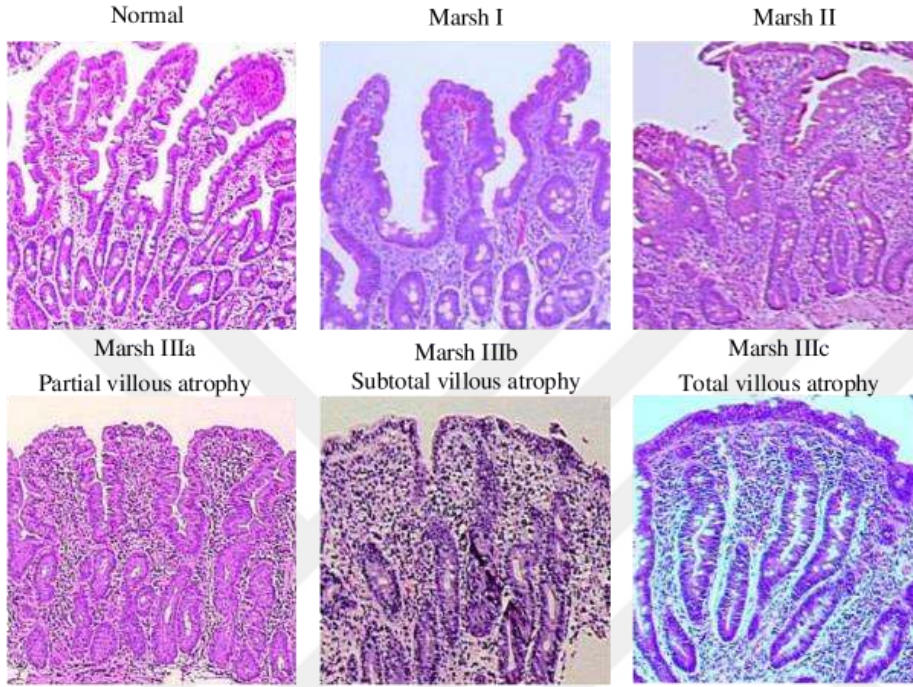


Resim 3: Duodenum 2. kısmının serum fizyolojik immersiyon tekniği ile endoskopik görünümü.

Genetik bulgular

HLA-DQ2 veya DQ8 haplotipleri, hemen hemen çölyak hastalığı olan tüm hastalarda bulunur. Testin %99'dan fazla negatif prediktif değeri vardır ancak pozitif prediktif değer sadece %12 civarındadır çünkü bu haplotipler genel popülasyonda yaygındır (69). Bu nedenle, HLA testi sadece çölyak hastalığının dışlanması yararlıdır ve çölyak spesifik serolojisi ve histolojisi uyuşmayan hastalar, üst endoskopiye reddeden hastalar, bazal serolojileri negatif olan ancak glutensiz diyet uygulanan hastalarda hastalığın dışlanması gerekliliğinde ve refrakter çölyak hastalığı şüphesi olan hastalarda çölyak hastalığı tanısından da şüpheleniliyorsa çölyak hastalığı değerlendirilmesinde bu tetkik görülmelidir. HLA tiplemesi bazen çölyak hastalığı riski yüksek olan hastalarda (örneğin, ailede çölyak hastalığı öyküsü) yapılır. Negatif bir sonuç çölyak

hastalığı riskini ekarte eder. Bu yaklaşım en çok risk altındaki çocuklarda periyodik seroloji testine duyulan ihtiyacı ortadan kaldırmak için kullanılır (70).



Resim 4. Çölyak hastalığı Marsh sınıflması

2.1.7. Tedavi

Tedavi, ömür boyu sürecektir. Tedaviye sıkı bir şekilde uyulması hastalığın prognozu açısından önemlidir. Henüz alternatif tedavi yoktur. Sadece en az toksik prolamini içeren yulafın kararlı giden hastalarda diyetle sokulması konusunda çalışmalar olmakla birlikte henüz kesin bir fikir birliği yoktur (71). Yine daha az immünojenik olan Etiyopya tahılı “tef”, “sorghum” (süpürge darısı), “millet” (akdarı), “Buck wheat” (kara buğday) gibi bölgesel tahılların üretilmesi ve diyetle sokulması çabaları da devam etmektedir. Gluten veya diğer toksik prolamini içermeyen başlıca tahıllar mısır ve pirinçtir. Diyetteki ana tahıl grubunu bunlar oluşturur. Ancak son yıllarda glutenden arındırılmış buğday unu ve bu undan yapılan ürünler de çölyak hastalarının diyetinde yer almaktadır. Glutensiz diyet hazırlanması, yiyeceklerin hazırlanması sırasında ya da kullanılan her türlü kişisel bakım ürününün gluten ile

kontaminasyon olasılıklarının tüm ayrıntıları ile bilinmesi ve hastalar ile onlara bakmakla yükümlü yakınlarının bu konuda eğitimi de tedavi sürecinin çok önemli bir bölümüdür.

Glutensiz diyetle bir diğer alternatif de glutenin toksik olmayan fragmanlara parçalanmasını sağlamak amacıyla bakteriyel oligopeptidazlar kullanılmasıdır. Ancak bu enzimlerin pepsine duyarlı olması ve düşük pH'da etkin olmamaları nedeniyle beklenen başarı sağlanamamıştır. Düşük pH'da aktivite gösterebilecek maya kaynaklı prolil endoproteazın (PEP) duodenumda T hücre aktivasyonunu önlediği bildirilmişse de bu etki yüksek dozlarda geçerli olup düşük dozlarda enzim aktivitesi immünstimulan peptidlerin epitelden geçişini engelleyememektedir. Bu sonuçlara rağmen PEP yine de glutensiz diyetle yardımcı, umut verici bir tedavi olarak gündemdedir (72).

Tedavide dTG'nı baskılayarak glutenin immünstimulan etkisini azaltmak da düşünülmüş, ancak dTG'nın doku hasarı onarımında ve başka sistemlerde de etkin olması nedeniyle bu tedavi şekli kabul görmemiştir (73).

Hastalığın patogenezinde rol oynayan proinflamatuvar sitokinlerden IL-15'in bloke edilmesi veya inhibitör bir sitokin olan IL-10 ile tedaviler de deneysel olarak geliştirilmeye çalışılmaktadır. Ancak yan etkiler nedeniyle glutensiz diyetle alternatif olamamışlardır (74). İki ilaç, larazotid asetat ve latiglutenaz, faz II klinik çalışmalarında test edilmiş ve larazotid asetatın, gluten ile tetiklenen semptomları azaltmada etkili olduğunu gösterilmiştir (75) ve latiglutenaz, gluten ilişkili hasarı azaltmıştır (76). İlaçlara ek olarak, immün toleransı indüklemek için gluten-spesifik T-reg hücrelerinin epitoplardan oluşan bir aşısı (Nexvax2) geliştirilmektedir (77).

Eksikliği olan vitamin ve diğer besin öğeleri destekleyici tedavi olarak akut dönemde glutensiz diyet yanında hastaya başlanır. Başlıca demir, B12 vitamini, folik asit, çinko, kalsiyum ve D vitamini desteği ile diğer vitamin, eser element destekleri gerekebilir. Bağırsak epitelinin hasarına bağlı gelişen sekonder disakaridaz eksiklikleri için de bağırsak epitelini rejenere olup emilim düzelinceye kadar, ilk haftalarda süt, süt ürünleri, meyve ve meyve sularından kaçınılır.

Villus dejenerasyonuna bağlı olarak enteropankreatik refleks bozularak pankreas ekzokrin yetmezliği ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, bağırsak rejenerasyonu sağlanana kadar pankreas enzim replasman tedavisi verilmesi malnütrisyonu önlemek açısından önerilmektedir.

2.2. Malnütrisyon

Malnütrisyon bir ya da daha fazla besin maddesinin vücut dengesini bozacak şekilde yetersiz veya fazla alınmasıdır. Ancak malnütrisyon ile genelde alım azlığı kastedilmektedir. Metabolik ihtiyaçları karşılayacak kadar enerji ve/veya proteinin olmaması malnütrisyonun temel özelliğidir. Malnütrisyon kötü protein ve kalori alımı, hastalık ve travmaya bağlı artmış metabolik ihtiyaç veya artmış besin maddesi kaybı nedeniyle gelişebilir. Bazen de obezite gibi kalori fazlalığı veya vitamin toksisitesi de kastediliyor olabilir (78).

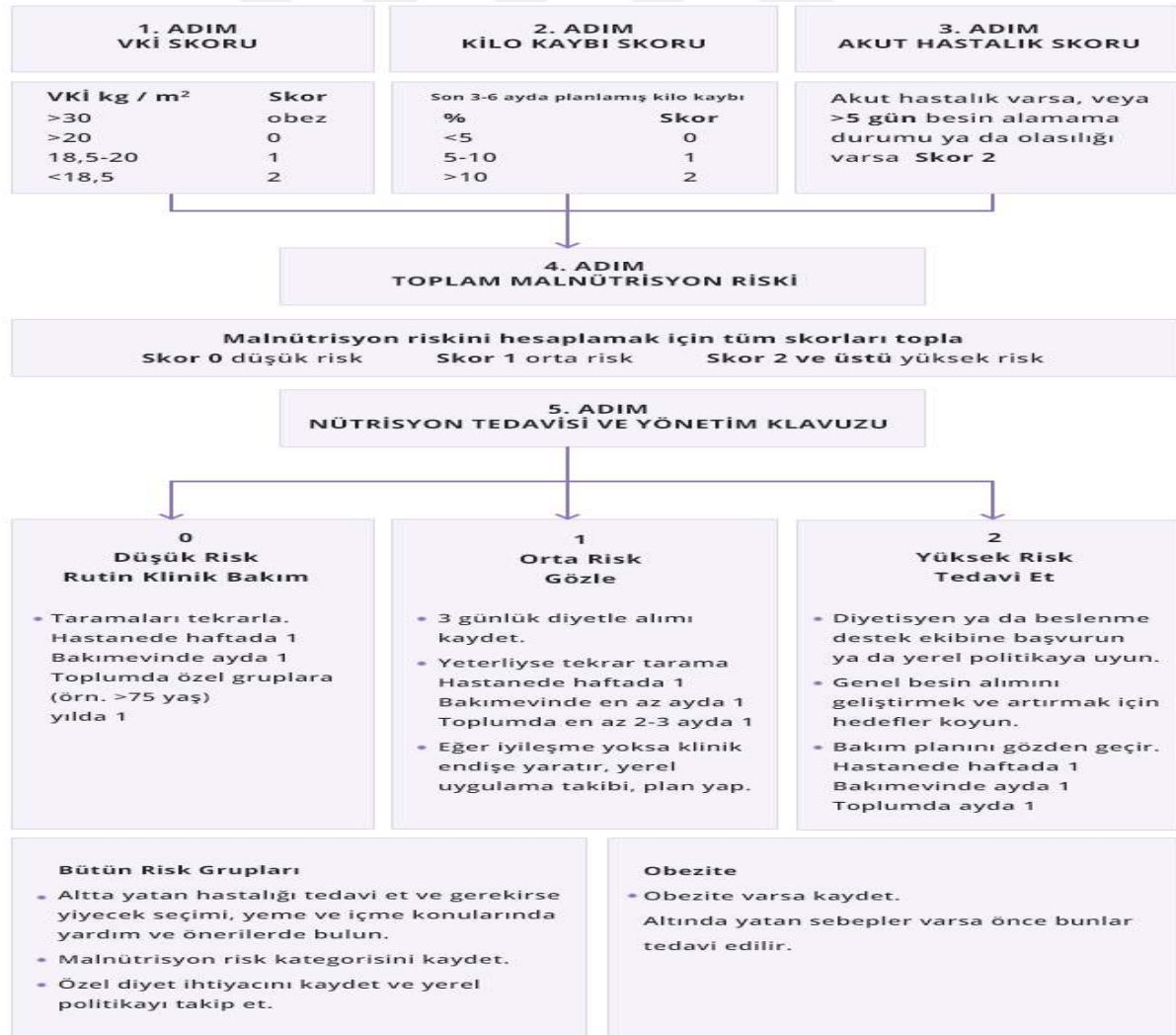
Malnütrisyon birçok sistemi etkiler ve bu yüzden klinik belirtiler sistemlerin etkilenme derecesine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Malnütrisyonu olan hastada bağışıklık sistemi etkileneceğinden kişi enfeksiyonlara açık hale gelir ve enfeksiyon bulguları gelişebilir, enfeksiyonlar daha uzun sürebilir. Birçok malnütrisyonlu hastada kas gücü ve kitlesi azalır, bu da çabuk yorulma gibi sorunlara yol açabilir (4).

Malnütrisyon nütrisyonel bir sorun olarak, nütrisyonel değerlendirme yöntemleriyle objektif hale getirilir. Bilinen nütrisyonel değerlendirme yöntemlerinden en sık kullanılanları antropometrik (vücut ağırlığı, beden kitle indeksi, üst kol çevresi, badır çevresi, triseps deri kalınlığı gibi), laboratuvar (serum albumin, transferin, prealbumin, retinol bağlayıcı protein, lenfosit sayısı, azot bilançosu) ve Subjektif Global Değerlendirme Testi (SGA), Nütrisyonel risk indeksi (NRI), Mini Nütrisyonel değerlendirme aracı (MNA), Malnütrisyon Ünlversal Tarama Aracı (MUST) ve Beslenme Risk Tarama 2002 testi (NRS-2002) gibi kombine değerlendirme yöntemleridir. Bunlar yönünden ideal vücut ağırlığının %80'ine sahip veya son 6 ay içinde vücut ağırlığının %10'unu kaybeden, serum albümini 3 g/dl'nin altında olan, serum transferin 150 mg/dl'nin altında olan, derinin antijenik uyarılara cevabı azalmış olan, lenfosit sayısı 1200'den az olan hastalar nütrisyonel destek yönünden aday kabul edilirler (79).

Malnütrisyon Ünlversal Tarama Aracı (MUST) – MUST testi, ESPEN derneğinin yanı sıra, İngiltere Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği (BAPEN -British Association for Parenteral and Enteral Nutrition) tarafından da tavsiye edilen, özellikle yetişkinlerdeki obezite ve malnütrisyon riskini saptamaya yönelik olarak kullanılan bir tarama aracıdır (Tablo 3). MUST testi kullanımı yönünden pratik ve hızlı sonuçlar verdiğinden dolayı, her ne kadar toplumdaki yaşlı bireylerin malnütrisyon riskini belirlemeye yönelik olarak geliştirilmiş olsa da, günümüzde

hastane ve bakımevlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu testte ilk adım olarak bireylere vücut kitle indeksi (VKİ) değerlerine göre skorlar verilir. VKİ > 30 ise obez kabul edilir, VKİ > 20 ise 0 skoru, 18,5 < VKİ ≤ 20 ise 1 skoru, VKİ < 18,5 ise 2 skoru). İkinci adımda son 3-6 ayda yaşanan kilo kaybına göre skorlar verilir (kilo kaybı < %5 ise 0 skoru, 5 ≤ kilo kaybı < %10 ise 1 skoru, kilo kaybı ≥ %10 ise 2 skoru). Üçüncü adımda ise bireyde akut hastalık varsa ya da 5 günden daha uzun süreli besin alamama veya olasılığı varsa 2 skoru, bunlar yoksa da 0 skoru verilir. Sonrasında ise bireylere ilk 3 adımda verilen skorlar toplanarak, toplam malnütrisyon riski hesaplanır. Toplam skor 0 ise bireyin malnütrisyon riski düşük, 1 ise malnütrisyon riski orta, 2 ve üstü ise malnütrisyon riski yüksek olarak tanımlanır ve bu risklere göre nütrisyon tedavisi ve yönetimi önerilir (80).

Tablo 3. MUST testi



2.3. Sarkopeni

Sarkopeni, latince sarx (kas), peni (azlık, eksiklik) kelimelerinin birleşiminden meydana gelmiştir. “Yaşlanma ile ilişkili oluşan kas kaybı” anlamına gelir. Kas kaybı tanımı hem kas kütlesinde hem de kas fonksiyonunda azalmayı kapsamaktadır.

Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP)’nun tanımlamasına göre sarkopeni; iskelet kas kitlesi ve gücünün genel ve ilerleyici kaybı ve buna bağlı fiziksel yetersizlik, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi olumsuz sonuçlara neden olma riskiyle karakterize bir sendromdur.

EWGSOP tanımlamasına göre, 50 yaş ve üzerinde sarkopeni prevalansı, toplumda yaşayanlarda % 1-29, uzun süreli bakım alanlarda % 14-33 ve akut hastalık nedeniyle hastaneye yatanlarda % 10 olarak bildirilmiştir (81).

EWGSOP sarkopeni tanısı için kas kitlesinin değerlendirilmesinin yanında kas fonksiyonelliğinin kas gücü veya kas performansından en az biri ile değerlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir (82). Sarkopeni iki kategoride sınıflanır:

1. Primer sarkopeni; yaşla ilerleyen ve fizyolojik olan, yaş dışında etken yok.
2. Sekonder sarkopeni; genetik, inflamatuvar hastalıklar, malnütrisyon, immobilité gibi nedenlerle daha erken dönemde oluşan sarkopenidir.

Ancak Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubunun 2018 Revize Kılavuzları’na (EWGSOP2) göre ise sarkopeni tanısında kas gücü kaybı kas kitle kaybına kıyasla istenmeyen sonuçları öngörmede daha iyi olduğu için öne çıkmıştır. Revize edilmiş kılavuza göre sarkopeni tanımlaması;

Muhtemel sarkopeni, düşük kas gücü ile anlaşılır. Düşük kas gücüne, düşük kas kitlesi eklenmesi ile sarkopeni tanısı kesinleşir. Düşük kas gücü, düşük kas kitlesi ve fiziksel performans düşüklüğü bir arada ise şiddetli sarkopeniyi gösterir.

Uluslar Arası Klinik Uygulama Kılavuzlarında (ICFSR) sarkopeni tanısı için yürüme hızının ve el kavrama gücü kas kuvvetinin ve fiziksel performansın değerlendirilmesi kuvvetle tavsiye edilmiştir. Sonuçta, sarkopeni tanısı azalmış kas kuvveti ve kas kitlesi ile performansının kombinasyonu ile konur. Kas kitlesi kaybı için bioimpedans analizi, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans ve dual-enerji X-ışını absorptiometri görüntüleme teknikleri kullanılır. Kas

kuvvetinin değerlendirilmesi için ise en pratik metod non-dominant el sıkma testi olup fiziksel performansı değerlendirmede yürüme hızı ve merdiven çıkma testleri gibi testler de uygulanır. EWGSOP'un önerisi genç erişkinlerde cut-off değerlerinin sağlıklı bireylerin referans değerlerine göre -2 standart sapması (SD) olarak değerlendirilir (83).

El kavrama gücü ölçüm testi – kas gücünün değerlendirilmesi için validasyonu yapılmış az sayıda teknik vardır. El kavrama gücü testi daha sık olarak kullanılmaktadır. El kavrama gücünün mobilitenin bozulması ve istenmeyen klinik sonuçlarla daha iyi korele olduğu gösterilmiştir (84). Kas gücü eşik değerlerinin de farklı toplumlarda ve cinsiyetlerde farklı olması beklenir. El kavrama gücü el dinamometresi ile ölçülür. (Resim 5).

Kas kütlesi değerlendirilmesi – kas kütlesini değerlendirmek için genellikle bioimpedans analizden yararlanılır. BİA için Türkiyede referans eşik değerleri diğer toplumlara göre biraz daha yüksek olup, boya göre kas kütle indeksi erkeklerde 9.2 kg/m^2 , kadınlarda ise 7.4 kg/m^2 olarak bulunmuştur (85).

Yürüme hızı – Yürümenin değerlendirilmesi için 4 metre yürüme testi kullanılır. Bu testte kişiden, önceden ölçülmüş 4 metrelik alanda kendi normal hızıyla yürümesi istenir. Süre, kişinin ayağı başlangıç çizgisindeyken başlatılır ve bitiş çizgisini geçince sonlandırılır. İki ölçüm yapıp, en iyi değer metre/saniye (m/san) cinsinden kaydedilir.



Resim 5. El dinamometresi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 01.10.2019-31.12.2019 tarihleri arasında, Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğinde takipli 18-65 yaş arası çölyak hastası ve gastroenteroloji polikliniğine dispeptik şikayetler ile başvuran, 18-65 yaş arasında, kronik hastalığı ve ÇH olmayan bireyler üzerinde yapıldı.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

- Hastaların 18-65 yaş aralığında olması
- Hasta grubunun serolojik ve endoskopik biyopsi ile ÇH tanısı konulmuş olması
- Kontrol grubunun polikliniğe dispeptik yakınma ile gelen ve hiçbir kronik hastalığı olmayan hastalar olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Karaciğer yetmezliği, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği ve solunum yetmezliği gibi organ yetmezlikleri
- Diabetes mellitus, hipertansiyon, osteoartrit gibi kronik hastalıkların olması
- Malign hastalıkları olan hastalar
- Malabsorbsiyona neden olan hastalıkları olanlar
- Steroid, diüretik gibi ilaç kullanımı olanlar
- Hipo veya hipertiroidi olması
- Romatolojik hastalık olması
- Miyokard infarktüsü, anjina vb kardiyovasküler hastalık öyküsü
- Nöromusküler hastalıkları olan hastalar

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran klinik, laboratuvar (dTGA ve Anti endomasyon IgG ve IgA ve serum IgA), endoskopik görünüm ve histolojik olarak çölyak tanısı alan hastalar ve dispeptik şikayet ile başvuran, serolojik ve endoskopik olarak ÇH ekarte edilen, malabsorbsiyon ve maldijasyonu olmayan, kronik hastalığı olmayan kontrol grubunun alınması planlandı. Çalışmaya 119 hasta ve 119 sağlıklı birey dahil edildi. Hasta veya hasta yakınının çalışma hakkında gönüllü onamları alındı.

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi), çölyak tanı süreleri, tanı almadan önceki şikayetleri, ek hastalıkları, çölyak hastalığının sebep olabileceği ek komplikasyonlar (nöropsikiyatrik hastalık, reynoud fenomeni, dermatitis herpetiformis, amenore, infertilite, impotans) olup olmadığı değerlendirildi (Form 1). Çölyak hastaları hastalık aktivitesine göre aktif ve remisyonda olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Son 6 aydır diyetine uyan ve Anti-dTG negatif olan hastalar remisyonda, diyetine uyumsuz ve Anti-dTG pozitif olan hastalar aktif hastalık kabul edildi. Çölyak hastalığının sınıflandırılması hastaların antikorlarına, biyopsi sonuçlarına, gastrointestinal ve ekstraintestinal semptomlara bakılarak yapıldı.

Çalışmaya alınan hastalar ve sağlıklı bireylere rutin bakılan tam kan ve biyokimya parametreleri (hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, CRP, HDL, LDL, trigliserid), çölyak tanı ve takibinde kullanılan parametreler (Anti-dTG) bakıldı. Malnütrisyonun değerlendirilmesi açısından biyokimyasal parametreler (prealbumin, albümin, folat, ferritin, B12 vitamini, D vitamini) bakıldı. Ayrıca malnütrisyon tarama testi olarak MUST skorlaması kullanıldı. MUST testi, yetişkinlerdeki obezite ve malnütrisyon riskini saptamaya yönelik olarak kullanılan bir tarama aracıdır. MUST testi kullanımı yönünden pratik ve hızlı sonuçlar verdiğinden dolayı, günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Malnütrisyon ve sarkopeninin ortak değerlendirilmesinde antropometrik ölçümlerden kol çevresi, baldır çevresi, cilt kıvrım kalınlığı değerlendirildi. Sarkopeniyi değerlendirmek amacıyla el dinamometresi ile kas gücü, bioempedans analizi ile iskelet kas kütlesi (kg), yürüme hızı ile fiziksel performans değerlendirildi. Ayrıca vücut kütle indeksi (kg/boy(m)^2), iskelet kas kütle indeksi ağırlığa, boya ve vücut kitle indeksine göre hesaplandı (Form 2).

Tüm katılımcıların mevcut ağırlık ve boy ölçümü, 0,1 kg doğrulukla dijital bir skala ve 0,1 cm doğrulukla standartize SECA 123 marka stadiometre kullanılarak ölçüldü. Katılımcılar ölçüm yapılmadan önce çorap, ayakkabı ve ağır kıyafetleri çıkardılar. VKİ hesaplamak için kilogram cinsinden vücut ağırlığı, metre cinsinden yükseklik karesine bölündü. İki taraflı üst orta kol çevresi (ÜOKÇ) ve baldır çevresi (BÇ) , esnemeyen mezura ile ölçüldü. Triceps cilt kıvrım kalınlığı ölçülürken ölçüm sırasında hasta ve gönüllü bireyler, ayakta kollarını kasmadan yanlara serbestçe sarkıtmış vaziyetteyken ölçüyü alan kişi ölçüm yapılanın arkasında ölçüm yaptı. Ölçü, üst kolun arkasındaki triceps kasların üzerinden ve üst kolun tam ortasından alındı (Acromion ile

olecranon noktaları arasının ortası). Bu iki nokta arası kaliper (Holtain Skinfold Caliper) ile ölçülerek bulundu. Tüm ölçümler eğitimli bir personel tarafından yapıldı.

Vücut kompozisyonu parametrelerini değerlendirmek için biyoelektrik empedans analizörü (BİA) (Tanita SA165 A-0950U-3) kullanıldı. BİA açılıktan sonra en az 2 saat ve boş bir mesaneyle yapıldı. İskelet kas kütlesi (SMM) ve iskelet kas kütle indeksi (SSMI), şu formüle göre hesaplandı:

$$\text{SMM (kg)} = 0,566 \times \text{FFM (kg)}$$

İskelet kas kütle indeksi (SSMI), boya, kiloya ve vücut kütle indeksine göre ayrı ayrı hesaplandı.

$$\text{Boya göre SSMI (kg/m}^2\text{)} = \text{SMM (kg)}/\text{boy(m)}^2$$

$$\text{Ağırlığa göre SSMI (\%)} = \text{SMM (kg)} \times 100 / \text{ağırlık(kg)}$$

$$\text{VKİ'ne göre SSMI} = \text{SMM (kg)}/\text{VKİ(kg/m}^2\text{)}$$

Çalışmamızda sarkopeni EWSGOP 2018 kriterlerine göre belirlendi. Bu kriterlere göre Düşük kas gücü olanlar, muhtemel sarkopeni olarak kabul edildi. Düşük kas gücüne düşük kas miktarı eklenmesi sarkopeni tanımını kesinleştirdi. Buna ilave olarak düşük yürüme hızının eşlik ettiği hastalar şiddetli sarkopenik olarak kabul edildi.

EWGSOP'un önerisi genç erişkinlerde cut-off değerlerinin sağlıklı bireylerin referans değerlerine göre (-2) standart sapması (SD) olarak değerlendirilir. Çalışmamızda kesme değerleri bu öneri doğrultusunda belirledik.

El kavrama gücü çalışmamızda kontrol grubunun (-2SD) altı kesme değer olarak belirlenmiş olup erkeklerde <47 kg, kadınlarda <25 kg olarak belirlendi. El kavrama gücü değerlendirmesi Erkemed marka dijital el dinamometresi ile oturma pozisyonunda, dirsek 90° fleksiyonda ve bilek nötr pozisyonunda ölçüldü, el dinamometresi ile her iki elden birer dakika ara ile 3 kez yapıldı ve ölçülen en yüksek değer alındı.

Kas kütlesini değerlendirmek için bioimpedans analizden yararlanıldı. BİA için Türkiye'de referans eşik değerleri diğer toplumlara göre biraz daha yüksek olup, boya göre kas kütle indeksi erkeklerde 9.2 kg/m², kadınlarda ise 7.4 kg/m² olarak bulunmuştur (85). Çalışmamız genç

populasyonda yapılmış olup iskelet kas kütlesi ve vücut kitle indeksine göre iskelet kas kütle indeksi, kesme değerleri hesaplanmıştır. Ayrıca sarkopeni class 1 ve class 2 olarak ayrı ayrı sınıflandırılmıştır. Class 1 sarkopeni, el gücü düşüklüğüne ilave olarak iskelet kas kütlesi ve/veya iskelet kas kütle indeksi (-1SD) altında olanlar kabul edildi. Class 2 sarkopeni, el gücü düşüklüğüne ilave olarak iskelet kas kütlesi ve/veya iskelet kas kütle indeksi (-2SD) altında olanlar kabul edildi (86). Çalışmamızda iskelet kas kütlesi cut-off değeri kadınlarda ≤ 19.5 kg, erkeklerde ≤ 31.6 kg olarak belirlendi. İskelet kas kütle indeksi cut-off değeri VKİ'ne göre belirlenmiş olup kadınlarda ≤ 0.92 , erkeklerde ≤ 1.37 olarak belirlenmiştir.

Yürümenin değerlendirilmesi için 4 metre yürüme testi kullanıldı. Çalışmamızda yürüme hızı cut-off değerleri sağlıklı grubun (-2) standart sapmasına göre alındı ve kadınlarda ≤ 0.92 m/sn , erkeklerde ≤ 0.96 m/sn olarak belirlendi.

İstatistiksel analiz

Çalışmadan elde edilen değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri kategorik değişkenler için frekans ve yüzde dağılımı olarak, sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Sürekli değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi (iki grup için) ve tek yönlü ANOVA (3 ve daha fazla grup için) kullanılmıştır. Ayrıca kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin arasındaki ilişki ise Pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir. Analizler SPSS 22. Programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. $p < 0,05$ anlamlılık seviyesi belirlenmiştir.

Çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 18/03/2020 tarihli 2020/54 nolu kararına göre çalışılmaya uygun görülmüştür.

Tarih:		Tel no:	
Adı-soyadı	Yaş:	Boy:	
Cinsiyet:	Eğitim düzeyi:	Kilo:	
Medeni hali: ☐ evli ☐ dul ☐ bekar			
Özgeçmiş:			
Ailede ÇH öyküsü:			
Tanı tarihi:		Tanı süresi:	
Tanı almadan önceki şikayeti: ishal-kabızlık-karın ağrısı-vitamin eksikliği-anemi-kilo alamama-vs. belirtiniz			
Amenore:			
Menopoz:			
İnfertilite:			
İmpotans:			
Depresyon:			
Dermatitis herpetiformis:			
Nöropsikiyatrik tutulum:			
Raynoud fenomeni:			
Hastalık aktivitesi: ☐ aktif ☐ remisyon			
Alışkanlıklar: ☐ sigara ☐ alkol ☐ diyet			
Egzersiz: ☐ Hiç ☐ Haftada 1-2 kez ☐ Hemen hemen hergün			

Form 1. ÇH değerlendirme formu

Baldır çevresi (cm):

VKİ (kg/m^2):

Bel çevresi (cm):

Kalça çevresi (cm):

Üst-orta kol çevresi (cm):

Yürüme hızı (m/san):

Kas kütlesi (kg):

El gücü (kg):

Cilt kıvrım kalınlığı (cm):

Vücut yağ yüzdesi ve yağ miktarı (FM kg-%):

Yağsız vücut kitlesi ve yüzdesi (FFM ve LBM kg-%):

Vücut su miktarı ve yüzdesi (total, intrasellüler ve ekstrasellüler):

Form 2. Antropometrik ölçemler

4. BULGULAR

Çalışmaya 119 çölyak hastası ve 119 kontrol hastası dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 28 yıl olup %68.07'si kadındır. Hastaların %2.52'si ilk öğretim eğitimi almamış, %21.85'i ilköğretim, %42.02'si lise, %33.61'i üniversite mezunudur. Kontrol grubunun %2.52'si eğitimsiz, %21.01'i ilköğretim, %42.86'sı lise, %33.61'i üniversite mezunudur. Çölyak grubunda sigara kullanımı kontrol grubuna göre daha düşüktür (%8.4 vs %43). Kontrol grubunun yaş ortalaması 29 yıl, %61.34'ü kadın, %38.66'sı erkektir. Hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) $22.47 \pm 4.19 \text{ kg/m}^2$, kontrol grubunun ise $22.32 \pm 1.67 \text{ kg/m}^2$ olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.262$). Çalışmaya dahil edilen bireylerin demografik verileri tablo 4 ve tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Çölyak ve kontrol grubundaki bireylerin cinsiyet, eğitim düzeyi ve sigara kullanımı verileri

		Çölyak grubu (n=119) sayı (%)	Kontrol grubu (n=119) sayı (%)
Cinsiyet	Kadın	81 (68.07)	73 (61.34)
	Erkek	38 (31.93)	46 (38.66)
Eğitim düzeyi	İlköğretim eğitimi almamış	3 (2.52)	3 (2.52)
	İlköğretim	26 (21.85)	25 (21.01)
	Lise	50 (42.02)	51 (42.86)
	Üniversite	40 (33.61)	40 (33.61)
Sigara kullanımı	Var	10 (8.4)	43 (36.1)
	Yok	109 (91.6)	76 (63.9)

Tablo 5. Çölyak ve kontrol grubundaki bireylerin ortalama yaş ve VKİ'lerinin karşılaştırılması

	Çölyak grubu	Kontrol grubu	P değeri
Yaş (yıl)	28.82 ± 10.18	29.32 ± 10.51	0.623
VKİ (kg/m²)	22.47 ± 4.19	22.32 ± 1.62	0.262

Hemogram tetkiklerine baktığımızda çölyak grubunun ortalama beyaz küre hücre sayısı (WBC) ve lenfosit sayısı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek iken (sırasıyla, 7270 vs 6810, $p=0.023$; 2280 vs 2070, $p=0.006$), ortalama eritrosit hacmi (MCV) istatistiksel anlamlı olarak düşüktür (84.97 vs 88.10, $p=0.001$). Biyokimya tetkiklerinde çölyak grubunun serum ALT ve ALP değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla, $p=0.035$; $p=0.036$). Her iki grubun lipid profili karşılaştırılmasında çölyak grubunda HDL düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük (41.16 vs 48.45, $p=0.011$), LDL ve TG düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek (sırasıyla, 100.45 vs 93.97, $p=0.029$; 104.65 vs 86.07, $p=0.004$) bulunmuştur. Çölyak grubunun serum prealbumin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanırken, serum CRP düzeyi istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.001$). Her iki grubun nötrofil, hemoglobin, platelet, AST, GGT, kreatinin, ferritin, B12, albümin değerlerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun kan parametrelerinin her birinin kıyaslamalı ortalama değerleri.

	Çölyak grubu (n=119) Ortalama±standart sapma	Kontrol grubu (n=119) Ortalama±standart sapma	P değeri
WBC ($\times 10^3/\text{dl}$)	7.27±1.83	6.81±1.21	0.023
Nötrofil ($\times 10^3/\text{dl}$)	4.22±1.56	3.93±1.01	0.089
Lenfosit ($\times 10^3/\text{dl}$)	2.28±0.66	2.07±0.50	0.006
Hb (g/dl)	13.86±1.85	13.57±0.91	0.134
MCV (fl)	84.97±6.51	88.10±3.35	0.001
RDW (%)	13.62±1.91	13.07±0.88	0.005
PLT ($\times 10^9/\text{dl}$)	288.03±77.05	275.84±57.99	0.169
AST (IU/L)	26.48±11.81	24.13±6.64	0.060
ALT (IU/L)	25.86±20.00	21.66±8.05	0.035
GGT (IU/L)	20.03±20.06	16.80±7.81	0.104
ALP (IU/L)	94.67±78.34	78.90±21.06	0.036
Kreatinin (mg/dl)	0.62±0.15	0.64±0.13	0.337
Folat (ng/ml)	7.13±2.87	8.27±2.32	0.001
Ferritin (mg/L)	39.82±41.76	46.19±40.71	0.235
B12 (pg/ml)	236.74±96.46	259.21±79.66	0.051
Prealbumin (mg/dl)	23.98±5.48	28.30±5.15	0.001
Albumin (g/L)	42.79±4.46	43.73±3.06	0.061
CRP (mg/L)	2.38±4.74	0.90±0.86	0.001
HDL (mg/dl)	41.16±11.39	48.45±29.00	0.011
LDL (mg/dl)	100.45±26.60	93.97±18.22	0.029
Trigliserid (mg/dl)	104.65±64.25	86.07±27.80	0.004

P<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

D vitamini düzeyleri ÇH grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p=0.001$). ÇH grubunda hastaların %63.8'de D vitamini eksikliği varken, kontrol grubunda bu oran %18.4 olarak sapanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7. ÇH ve kontrol grubunun d vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

		Çölyak grubu (n=119) Sayı (%)	Kontrol grubu (n=119) Sayı (%)	P değeri
Vitamin D düzeyi	<20	76 (63.8)	22 (18.4)	0.001
	20-30	30 (25.2)	68 (57.2)	
	>30	13 (11)	29 (24.4)	

Hasta ve kontrol grubunun antropometrik özellikleri, malnütrisyon ve sarkopeni açısından değerlendirme testleri karşılaştırmalı olarak tablo 8'de gösterilmiştir. Çölyak grubunda hastaların ortalama kas kütlesi, iskelet kas kütle indeksi ve cilt kalınlığı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Çölyak grubunda el gücü istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmaması şöyle izah edilebilir; çölyak hastalarının kimisinin el gücü çok yüksek olup kimisinin ise çok düşük saptanmıştır. Ortalama her ne kadar kontrol grubuna göre yüksek saptansa da standart sapmadaki belirgin yükseklik bu durumu açıklamaktadır. Aynı zamanda çölyak hastalarında VKİ, kol çevresi ve baldır çevresi kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptansa da istatistiksel açıdan anlamlı değil.

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun antropometrik özellikleri ve değerlendirme testleri

	Çölyak grubu (n=119) Ortalama±standart sapma	Kontrol grubu (n=119) Ortalama±standart sapma	P değeri
VKİ (kg/m^2)	22.47±4.19	22.32±1.67	0.262
Yürüme hızı (m/s)	1.14±0.15	1.27±0.16	0.001
SMM (kg)	26.26±4.76	30.52±7.91	0.001
El gücü (kg)	34.76±19.80	30.78±13.86	0.383
SMMI (VKİ'e göre)	1.19±0.23	1.25±0.24	0.037
Kol çevresi (cm)	25.30±3.90	25.54±3.35	0.619
Cilt kalınlığı (mm)	11.87±4.20	13.39±2.67	0.001
Baldır çevresi (cm)	33.39±4.18	34.14±3.68	0.160

ÇH grubu ile karşılaştırıldığında kontrol grubundaki bireylerin hepsinde MUST skoru istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p<0.001$). ÇH grubunda hastaların %78'i düşük riskli, %20.2'si orta riskli, %17'si yüksek riskli olarak saptanmıştır (tablo 9).

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun MUST skorlarının karşılaştırılması

MUST skoru	Çölyak grubu (n=119) sayı (%)	Kontrol grubu (n=119) sayı (%)	P değeri
Düşük risk	78 (65.5)	119 (100)	0.001
Orta risk	24 (20.2)	0 (0)	
Yüksek risk	17 (14.3)	0 (0)	

Kontrol grubundaki hastalarda sarkopeni saptanmamıştır. Çölyak grubunda ise hastaların %24.4'ü muhtemel sarkopenik, %14.3'ü sınıf 1 sarkopenik ve %20.2'si sınıf 2 sarkopeniktir. Hastaların %41.2'sinde sarkopeni görülmemiştir (Tablo 10).

Tablo 10. Her iki grupta sarkopeni görülme oranı

	Çölyak grubu (n=119) sayı (%)	Kontrol grubu (n=119) sayı (%)
Muhtemel sarkopeni	29 (24.4)	0 (0)
Sınıf 1 sarkopeni	17 (14.3)	0 (0)
Sınıf 2 sarkopeni	24 (20.2)	0 (0)
Normal	49 (41.1)	119 (100)

Sarkopeni ile MUST skoru arasındaki ilişki tablo 11'de gösterilmiştir. Bu verilere göre sarkopeni ile MUST skoru arasındaki istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo 11. Sarkopeni ve MUST skoru arasındaki ilişki

		Sarkopeni, sayı (%)			P değeri
		Muhtemel (n=29)	Sınıf 1 (n=17)	Sınıf 2 (n=24)	
MUST skoru	Düşük risk	19 (65.5)	10 (58.8)	17 (70.9)	0.513
	Orta risk	3 (10.3)	5 (29.4)	5 (20.8)	
	Yüksek risk	7 (24.2)	2 (11.8)	2 (8.3)	

Çölyak hastalarının ortalama tanı süresi 5-6 yıl olup hastaların %54.6'sı klasik tip, %37.8'si atipik tip, %7.6'sı sessiz tipdedir. Hastaların %76.5'de hastalık aktif, %23.5'de hastalık remisyondadır. Hastaların %9.2'sinde nöropsikiatrik tutulum, %2.5'de raynoud fenomeni, %6.7'sinde dermatitis herpetiformis, %5.9'da amenore vardır. Hastaların hiçbirinde infertilite saptanmamıştır (Tablo 12). Hastaların sadece %24.4'de (n=29) aile öyküsü vardır.

Tablo 12. Çölyak hastalarının özellikleri

		Sayı (%)
Hastalık tipi (n=119)	Klasik tip	65 (54.6)
	Atipik tip	45 (37.8)
	Sessiz tip	9 (7.6)
Aktivite durumu (n=119)	Aktif	91 (76.5)
	Remisyonda	28 (23.5)
Ekstraintestinal tutulum (n=29)	Nöropsikiatrik tutulum	11 (9.2)
	Raynoud fenomeni	3 (2.5)
	Dermatitis herpetiformis	8 (6.7)
	Amenore	7 (5.9)

Çölyak hastalığı aktif olanlarda remisyonda olan hastalara kıyasla vitamin D ve serum ferritin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Hastalık aktivitesi ile prealbümin, folik asit ve vitamin B12 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (tablo 13,14).

Tablo 13. Hastalık aktivitesinin vitamin D düzeyi ile kıyaslaması

		Aktif ÇH (n=91) Sayı (%)	Remisyonda ÇH (n=28) Sayı (%)	P değeri
Vitamin D düzeyi	<20	63 (69.2)	13 (46.4)	0.044
	20-30	18 (19.8)	12 (42.9)	
	>30	10 (11)	3 (10.7)	

Tablo 14. Hastalık aktivitesi ile prealbümin, folik asit, vit b12 ve ferritin düzeyleri arasında ilişki

	Aktif ÇH (n=91) Ortalama±standart sapma	Remisyonda ÇH (n=28) Ortalama±standart sapma	P değeri
Prealbümin (mg/dl)	24.08±5.47	23.64±5.59	0.711
Vitamin B12 (pg/ml)	241.64±99.10	220.82±87.08	0.320
Folat (ng/ml)	6.90±2.70	7.88±3.30	0.112
Ferritin (mg/L)	35.26±39.37	54.65±46.45	0.031

Hastaların hastalık aktivitesi ile antropometrik özellikler ve fiziksel performans durumunu karşılaştırılmasında her iki grupta istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların hastalık aktivitesi ile antropometrik özellikler arasındaki ilişki

	Aktif ÇH (n=91) Ortalama±standart sapma	Remisyonda ÇH (n=28) Ortalama±standart sapma	P değeri
VKİ (kg/m²)	22.24±4.03	23.94±5.69	0.150
SMİ	23.87±2.20	23.91±2.88	0.943
SSMI (ağırlık)	43.61±5.37	40.39±7.14	0.138
SSMI (VKİ)	1.10±0.16	1.03±0.18	0.147
SSMI (boy)	9.51±0.81	9.33±1.07	0.433
El gücü (kg)	28.40±14.28	25.34±12.02	0.400
Yürüme hızı (m/s)	1.10±0.13	1.12±0.17	0.593
Kol çevresi (cm)	25.42±3.88	24.93±4.02	0.564
Cilt kalınlığı (mm)	12.01±4.24	11.39±4.09	0.498
Baldır çevresi (cm)	33.27±4.25	33.79±4.00	0.574

Çölyak hastalığı aktif olanlarda remisyonda olan hastalara nazaran sarkopeni sıklığı istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0.009) (tablo 16). Hastalık tanı yılı ve sarkopeni arasındaki ilişki tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 16. Hastalık aktivitesi ile sarkopeni arasındaki ilişki

Sarkopeni	Aktif ÇH (n=91) sayı (%)	Remisyonda ÇH (n=28) sayı (%)	P değeri
Muhtemel	26 (28.6)	3 (10.7)	0.009
Sınıf 1	10 (10.9)	7 (25.0)	
Sınıf 2	14 (15.4)	10 (35.7)	

Tablo 17. Hastalık tanı yılı ile sarkopeni arasındaki ilişki

	Ortalama tanı yılı	P değeri
Muhtemel sarkopeni (n=29)	4.93±4.64	0.435
Sınıf 1 sarkopeni (n=17)	6.12±4.73	
Sınıf 2 sarkopeni (n=24)	7.25±8.83	

Hastaların yaşının sarkopeniye etkisini değerlendirmek amacıyla çölyak hastalarının antropometrik özellikleri yaş aralığına göre karşılaştırıldı. Özellikle, SMMİ (ağırlık) ve SMMİ (VKİ) değerleri ileri yaşlı hastalarda genç hastalara nazaran istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptandı (p=0.001) (Tablo 18).

Tablo 18. ÇH'nın antropometrik özelliklerinin yaş aralığına göre karşılaştırılması

	18-24 yaş (n=53)	25-34 yaş (n=33)	35-44 yaş (n=21)	45-54 yaş (n=10)	55-64 yaş (n=2)	P
Yürüme hızı	1.17±0.15	1.14±0.15	1.12±0.17	1.06±0.11	1.00±0.01	0.173
El gücü	39.38±19.34	28.29±12.72	33.67±20.36	28.28±7.47	12.90±0.14	0.014
SMM	27.47±5.41	24.24±2.92	27.31±5.16	24.30±2.91	26.46±1.24	0.015
SMMİ (ağırlık)	47.07±5.87	43.57±5.16	42.49±4.72	39.74±6.91	35.51±1.49	0.001
SMMİ (VKİ)	1.31±0.25	1.12±0.16	1.15±0.19	1.00±0.20	0.83±0.01	0.001
SMMİ (boy)	9.88±1.08	9.40±0.83	10.12±1.34	9.66±0.99	11.30±0.10	0.030

5. TARTIŞMA

İncelediğimiz türkçe ve ingilizce dillerindeki literatürlerde çölyak hastalarında malnütrisyon ve sarkopeni arasındaki ilişkinin saptanması amacıyla yapılan çalışmaya denk gelmedik. Bu çalışmanın bu alanda yapılan ilk çalışma olduğu kanısındayız. Çalışmada ek olarak çölyak hastalarında nutrisyonel parametreler, antropometrik özellikler, hastalık aktivitesi ile nutrisyonel parametreler ve antropometrik özellikler arasındaki ilişki, hastalık aktivitesi ile malnütrisyon ve sarkopeni arasındaki ilişki, çölyak hastalarında malnütrisyon ve sarkopeni sıklığı da araştırılmıştır. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubu birbiriyle demografik özellikler açısından uygunluk göstermektedir. Bireylerin genel laboratuvar özelliklerinde çölyak hastalarında istatistiksel anlamlı olarak lökosit ve lenfosit yüksekliği, MCV düşüklüğü, ALT ve ALP yüksekliği, CRP yüksekliği saptanmıştır. Lökositoz ve CRP yüksekliği kronik inflamatuvar durumla açıklanabilir. De Marchi ve Tetzlaffın yaptığı 2 ayrı çalışmada çölyak hastalarında artmış CRP ve yüksek sensitiviteli CRP düzeyleri saptanmıştır (87,88). İnce bağırsakta oluşan doku hasarı ve bu doku hasarına immün sistemin verdiği yanıt, çölyak hastalığındaki inflamatuvar parametrelerinin neden yüksek olduğunu açıklayabilir (89).

Çölyak hastalarında hipokolesterolemi görülür ki, bu da kardiyovasküler riski azaltmaktadır. Brar ve arkadaşlarının çölyak hastalarında yaptığı bir çalışmada glutensiz diyet sonrası lipid profilinin düzeldiği; HDL'nin arttığı, LDL'nin ve LDL/HDL oranının azaldığı görülmüştür (90). Bizim çalışmamızda ise çölyak hastalarının lipid profiline baktığımızda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak HDL düşüklüğü, LDL ve TG yüksekliği saptanmıştır. Bu muhtemelen çalışmaya alınan hastaların büyük çoğunluğunun hastalığının aktif olması, dolayısıyla glutensiz diyetle uymaması ile ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda 119 hastanın sadece 28'i remisyondaydı.

Nutrisyonel parametrelere baktığımızda literatürde bir çok çalışmada bahsedildiği gibi çölyak hastalarında kontrol grubuna nazaran prealbumin, folik asit ve vitamin D düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır (3). Hastalığı aktif olanlarda anlamlı olarak vitamin D düzeyleri daha düşüktü. Bunun yanısıra bizim çalışmamızda çölyak hastalarında ferritin ve vitamin B12 eksikliği de saptadık ancak istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Bunun nedeni muhtemelen hastaların takiplerinde ferritin ve vitamin B12 replasmanlarının yapılması idi.

Malnütrisyon ve vitamin eksiklikleri çölyak hastalarında sık görülmektedir (3). Bardella ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada glutensiz diyetine uyumlu, klinik, laboratuvar ve histolojik olarak remisyonda olan hastalarda bile malnütrisyon görülebilmektedir (4). Kontrol grubundaki bireylerde malnütrisyon görülmemesine karşın 119 çölyak hastasının 24'ünde MUST skoru orta risk, 17'sinde ise yüksek risk olarak değerlendirilmiştir. Avrupa Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği (ESPEN) tarafından malnütrisyon tarama aracı olarak kullanılan MUST testinde orta risk saptanan hastalar için yakın gözlem, yüksek risk saptanan hastalar için ise tedavi önerilmektedir (91).

Bizim çalışmamızda sarkopeni EWSGOP kılavuzlarına göre tanımlandı. Çalışmaya alınan bireyler genç erişkinler olduğu için, el gücü, kas kütlesi ve yürüme hızı için kesme değerleri genç sağlıklı popülasyona göre belirlendi. Kas kütlesi ve vücut kompozisyonunu değerlendirmek için kullanılan yöntem önemlidir (92). Çalışmamızda vücut kompozisyonu, kas kütlesi, iskelet kası kütlesini (SMM) tahmin etmenin basit, doğru ve güvenilir bir yöntemi olan BİA ile değerlendirildi. Bahat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi ağırlığa göre ayarlanan iskelet kası kütlesi kesme noktaları sağlıklı genç erişkinlerden şu şekilde değerlendirildi: sınıf 1 sarkopeni ortalama (-1 SD), sınıf 2 sarkopeni ortalama (-2SD) olarak tanımlandı (85). İskelet kası kütlesi kesme noktaları, en iyi şekilde düşük kas gücünü öngören ROC analizi ile hesaplandı (83). Kontrol grubundaki bireylerde sarkopeni görülmedi. 119 çölyak hastasının 29'unda muhtemel sarkopeni veya presarkopeni, 17'sinde sınıf 1 sarkopeni, 24'ünde sınıf 2 sarkopeni saptandı. Kırk dokuz hastada sarkopeni görülmedi.

Malnütrisyon sarkopeninin en sık görülen sekonder nedenlerindendir (5). Sarkopeninin ortaya çıkmasında malnütrisyonun rolü yetersiz beslenme, kas kütlesi, kas gücü ve fiziksel performansın korunmasında önemli bir rol oynayan protein, vitamin D gibi beslenme faktörlerinin eksikliği ile kısmen açıklanabilir. Ancak bizim çalışmamızda çölyak hastalarında malnütrisyon ve sarkopeni arasında anlamlı bir ilişki görülmedi.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz en önemli bulgu çölyak hastalığı aktivitesi ile sarkopeni arasındaki ilişkidir. Hastalığı aktif olan bireylerde sarkopeni sıklığı yüksek bulunmuştur ($p=0.009$). Bu, çölyak hastalığında kronik inflamatuvar sürecin olması ve kronik inflamasyonun sarkopeninin sekonder nedenlerinden biri olması ile açıklanabilir. Çölyak hastalığının

gelişiminin moleküler mekanizmalarında reaktif oksijen türevlerinin artması ve antioksidan savunmanın azalmasına bağlı iltihaplanma ve oksidatif stres söz konusudur. Bu da redoks duyarlı, pro-inflamatuar transkripsiyon faktörü olan Nükleer Faktör Kabba B'nin (NF- κ B) kontrolsüz aktivasyonuna, radikal oksijen türevleri (ROS) ve radikal azot türevlerinin (RNS) üretiminin devam etmesine ve kronik inflamasyona yol açar (93). Ayrıca inflamatuvar sitokinlerin kas proteolizi ve miyosit apoptozuna neden olarak kas yıkımına yol açtığı, sonuçta protein katabolizmasını uyardığı ve kas sentezini baskıladığı gösterilmiştir. Bano ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde sarkopeni vakalarında inflamatuvar belirteçlerin yüksek olduğu gösterilmiştir (94). Özellikle, CRP yüksekliği ile sarkopeni arasında ilişki saptanmıştır. İnterlökin-6 ve Anti-tümör nekroz faktör düzeyi ile sarkopeni arasında ise anlamlı ilişki görülmemiştir. Visser ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da inflamatuvar parametreleri yüksek olan hastalarda el kavrama gücünün düşük olduğu görülmüştür (95). Bizim çalışmamızda hastalık aktivitesi ile sarkopeni arasındaki ilişki, kronik inflamasyon ile açıklanabilir, lökositöz ve CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin de yüksek olması hipotezimizi destekler niteliktedir. Hastalık tanı süresi ile ise sarkopeni arasında ilişki görülmemiştir.

İleri yaş grubu çölyak hastalarında el gücü, iskelet kas kütle indeksi değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı. Ancak bu sonuçların aktif çölyak hastalığının etkisine veya yaşa bağlı sarkopeniye bağlı olup olmadığı bilinmemektedir. Çalışmamızda ileri yaş grubu çölyak hastaları az sayıdadır. Her yaş grubundan daha fazla hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, aktif hastalarda remisyon sonrası yapılacak değerlendirme de bu konuda katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızın diğer kısıtlılıkları genç popülasyonda sarkopeni tanısı için belirlenmiş ve uluslararası onay görmüş belli kriterlerin olmaması, hastalık aktivitesini belirlerken sadece serolojik testlerin (anti-dTG) kullanılmasıdır.

Sonuç olarak, çölyak hastalığında malnütrisyon ve sarkopeni normal popülasyona göre daha fazla görülmektedir. Özellikle hastalığı aktif olan bireylerde sarkopeni görülme sıklığı daha fazladır. Malnütrisyonla sarkopeni arasında ilişki saptamadık ancak altta yatan nedenin kronik inflamasyon olduğunu düşünmekteyiz. Bunun dışında tedaviye uyumsuz çölyak hastalarında lipid metabolizması bozukluğu görülebilir ve ileride kardiyovasküler hastalıklar açısından

olumsuz risk teşkil edebilir. Hastalığın uygun diyetle kontrol altında tutulmasının sarkopeni riskini azaltacağı inancındayız.

6. SONUÇ

- Çalışmaya 119 çölyak hastası ve 119 kontrol hastası dahil edilmiştir.
- Hastaların yaş ortalaması 28 yıl olup %68.07'si kadındır. Kontrol grubunun yaş ortalaması 29 yıl, %61.34'ü kadın, %38.66'sı erkektir.
- Çölyak grubunda sigara kullanımı kontrol grubuna göre daha düşüktür (%8.4 vs %43).
- Hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) $22.47 \pm 4.19 \text{ kg/m}^2$, kontrol grubunun ise $22.32 \pm 1.67 \text{ kg/m}^2$ olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.262$).
- Çölyak grubunun ortalama WBC ve lenfosit sayısı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken (sırasıyla, $p=0.023$ ve $p=0.006$), ortalama MCV istatistiksel olarak anlamlı düşüktür ($p=0.001$).
- Çölyak grubunun serum ALT ve ALP değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla, $p=0.035$; $p=0.036$).
- Çölyak grubunda HDL düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak düşük ($p=0.011$), LDL ve TG düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek (sırasıyla, $p=0.029$; $p=0.004$) bulunmuştur.
- Çölyak grubunun serum prealbumin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanırken, serum CRP düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.001$).
- D vitamini düzeyleri ÇH grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p=0.001$).
- Çölyak grubunda hastaların ortalama kas kütlesi ($p=0.004$), iskelet kas kütle indeksi ($p=0.011$) ve cilt kalınlığı ($p=0.001$) kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır.

- ÇH grubu ile karşılaştırıldığında kontrol grubundaki bireylerin hepsinde MUST skoru istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p<0.001$).
- Kontrol grubundaki hastalarda sarkopeni saptanmamıştır. Çölyak grubunda ise hastaların %24.4'ü muhtemel sarkopenik, %14.3'ü sınıf 1 sarkopenik ve %20.2'si sınıf 2 sarkopeniktir.
 - Sarkopeni ile MUST skoru istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).
 - Çölyak hastalığı aktif olanlarda remisyonda olan hastalara kıyasla vitamin D ve serum ferritin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0.044$).
 - Hastalık aktivitesi ile prealbümin, folik asit ve vitamin B12 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).
 - Hastaların hastalık aktivitesi ile antropometrik özellikler ve fiziksel performans durumunu karşılaştırılmasında her iki grupta istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0.05$).
 - Çölyak hastalığı aktif olanlarda remisyonda olan hastalara nazaran sarkopeni sıklığı istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.009$).
 - Hastalık tanı yılı ve sarkopeni arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).
- Hastaların yaşının sarkopeniye etkisini değerlendirmek amacıyla çölyak hastalarının antropometrik özellikleri yaş aralığına göre karşılaştırıldı. Özellikle, SMMİ (ağırlık) ve SMMİ (VKİ) değerleri ileri yaşlı hastalarda genç hastalara nazaran istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptandı ($p=0.001$).

7. ÖNERİLER

Diyetine uymayan, çölyak hastalığı aktif olan bireylerin en az 6 ay süreyle diyetlerine uyduktan sonra bu hastaların malnütrisyon ve sarkopeni açısından yeniden değerlendirileceği ve hastaların aktif ve remisyonda iken değerlerinin karşılaştırılacağı bir çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızda çölyak hastalığında malnütrisyon ve sarkopeni normal popülasyona göre daha fazla görülmektedir. Özellikle hastalığı aktif olan bireylerde sarkopeni görülme sıklığı daha fazladır. Malnütrisyonla sarkopeni arasında ilişki saptamadık ancak altta yatan nedenin kronik inflamasyon olduğunu düşünmekteyiz. Ancak çalışmamızın hasta ve kontrol grubu genişletilerek, çok merkezli olacak şekilde tekrarlanması, çölyak hastalarında malnütrisyon ve sarkopeni arasında ilişki olup olmadığına dair daha net veriler verecektir.

8. KAYNAKLAR

1. Harris LA, Park JY, Voltaggio L, Lam-Himlin D. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. *Gastrointest Endosc* 2012;76:625-40.
2. Biagi F, Klersy C, Balduzzi D, Corazza GR. Are we not over-estimating the prevalence of coeliac disease in the general population? *Ann Med* 2010;42:557-61.
3. Malandrino N, Capristo E, Farnetti S, Leggio L, Abenavoli L, Addolorato G, Gasbarrini G. Metabolic and nutritional features in adult celiac patients. *Dig Dis*. 2008;26(2):128-33.
4. Bardella MT, Fredella C, Prampolini L, Molteni N, Giunta AM, Bianchi PA. Body composition and dietary intakes in adult celiac disease patients consuming a strict gluten-free diet. *Am J Clin Nutr*. 2000 Oct;72(4):937-9.
5. Charlotte Beaudart, Dolores Sanchez-Rodriguez, Méd  a Locquet, Jean-Yves Reginster, Laetitia Leng  l  , and Olivier Bruy  re. Malnutrition as a Strong Predictor of the Onset of Sarcopenia. *Nutrients*. 2019 Dec; 11(12): 2883.
6. Benjamin Lebwohl, David S Sanders, Peter HR Green. Coeliac Disease. *Lancet*. 2018 Jan 6;391(10115):70-81
7. Booth CC. History of celiac disease. *BMJ* 1989; 298:527.
8. Dicke WK. Simple dietary treatment for the syndrome of GheeHerter. *Ned Tijdschr Geneesk* 1941; 85:1715.
9. Katri Lindfors, Carolina Ciacci, Kalle Kurppa, Knut E A Lundin, Govind K Makharia, M Luisa Mearin, Joseph A Murray, Elena F Verdu, Katri Kaukinen. Coeliac Disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Jan 10;5(1):3.
10. Binder HJ. Disorder of absorption. In: Fauci AS, Eugene B, Hauser SL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2008. pp. 2460–76.
11. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, et al. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1538.
12. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2012; 18:6036.

- 13.T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü websitesi (İnternet anasayfası). <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/metabolizma-ve-colyak/çölyak-ve-görülme-sıklığı.html> adresinden elde edildi.
- 14.Hale Akpınar vd. , Çölyak hastalığında aile hekimleri için tani, tedavi ve izlem rehberi. Ankara-2019, s14
- 15.Cataldo F, Marino V. Increased prevalence of autoimmune diseases in first-degree relatives of patients with celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 36: 470-3.
- 16.Farrell RJ, Kelly CP. Celiac Sprue. N Engl J Med 2002; 346: 180-8.
- 17.Kaukinen K, Partanen J, Mäki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. Am J Gastroenterol 2002; 97: 695-9
- 18.Molberg O, McAdam S, Lundin KE, Kristiansen C, Arentz - Hansen H, Kett K, Sollid LM. T cells from celiac disease lesions recognize gliadin epitopes deamidated in situ by endogenous tissue transglutaminase. Eur J Immunol 2001; 31: 1317-23.
- 19.Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppanet D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. Nat Med 1997; 3: 797-801.
- 20.Kurppa K, Lindfors K, Collin P, Saavalainen P, Partanen J, Haimila K, Huhtala H, Laurila K, Mäki M, Kaukinen K. Antibodies against deamidated gliadin peptides in early-stage celiac disease. J Clin Gastroenterol 2010 Nov 8.
- 21.Maki M, Kakkonen K, Lahdeaho ML, Visakorpi JK. Changing pattern of childhood celiac disease in Finland. Acta Paediatr Scand 1988; 77: 408-12
- 22.Kuloğlu Z, Doğanç T, Kansu A, Demirçeken F, Duman M, Tutkak H, Ensari A, Girgin N. HLA types in Turkish children with celiac disease. Turk J Pediatr 2008; 50: 515-20.
- 23.Bonamico M, Ferri M, Mariani P, Nenna R, Thanasi E, Luparia RPL, Picarelli A, Magliocca FM, Mora B, Bardella MT, Verrienti A, Fiore B, Uccini S, Megiorni F, Maria Mazzilli C, Tibertiet C. Serologic and genetic markers of celiac disease: a sequential study in the screening of first degree relatives. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 42: 150-4.
- 24.Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. Gastroenterology 2001; 120: 636-51

25. Rubin CE, Brandborg LL, Phelps PC, Taylor HC Jr. Studies of celiac disease. I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. *Gastroenterology* 1960; 38:28
26. Zanini B, Caselani F, Magni A, Turini D, Ferraresi A, Lanzarotto F, Villanacci V, Carabellese N, Ricci C, Lanzini A. Celiac disease with mild enteropathy is not mild disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:253.
27. Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9:273.
28. Gopal P, McKenna BJ. The collagenous gastroenteritides: similarities and differences. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134:1485.
29. Troncone R, Greco L, Mayer M, Paparo F, Caputo N, Micillo M, Mugione P, Auricchiot S. Latent and potential coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412:10.
30. Matysiak-Budnik T, Malamut G, de Serre NP, Grosdidier E, Seguiet S, Brousse N, Caillat - Zucman S, Cerf - Bensussan N, Schmitz J, Cellier C. Long-term follow-up of 61 coeliac patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet. *Gut* 2007; 56:1379.
31. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Jan. 54(1):136-60.
32. Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Green PH. Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med* 2006; 119:355.e9.
33. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Prevalence of Irritable Bowel Syndrome-type Symptoms in Patients With Celiac Disease: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:359.
34. Jamma S, Rubio-Tapia A, Kelly CP, Murray J, Najarian R, Sheth S, Schuppan D, Dennis M, Leffleret DA. Celiac crisis is a rare but serious complication of celiac disease in adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:587.

35. Daniel A. Leffler, Peter H. R. Green & Alessio Fasano. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* volume 12, pages 561–571 (2015)

36. Bergamaschi, Konstantinos Markopoulos K, Albertini R, Di Sabatino A, Biagi F, Ciccocioppo R, Arbustini E, Corazza GR. Anemia of chronic disease and defective erythropoietin production in patients with celiac disease. *Haematologica* 93, 1785–1791 (2008).

37. Ackerman Z, Eliakim R, Stalnikowicz R, Rachmilewitz D. Role of small bowel biopsy in the endoscopic evaluation of adults with iron deficiency anemia. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:2099.

38. Rengin Elsurur, Gonca Tatar, Halis Simsek, Yasemin H Balaban, Musa Aydinli, Cenk Sokmensuer. Celiac Disease in the Turkish Population. *Dig Dis Sci.* 2005 Jan; 50(1):136–42.

39. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am. J. Gastroenterol.* 108, 656–676 (2013).

40. Jafri MR, Nordstrom CW, Murray JA, Van Dyke CT, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton LJ. Long-term fracture risk in patients with celiac disease: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Dig. Dis. Sci.* 53, 964–971 (2008).

41. Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, Spina M, Corazza GR. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:691.

42. Lubrano E, Ciacci C, Ames PR, Mazzacca G, Oriente P, Scarpa R. The arthritis of coeliac disease: prevalence and pattern in 200 adult patients. *Br J Rheumatol* 1996; 35:1314.

43. Banerji NK, Hurwitz LJ. Neurological manifestations in adult steatorrhea (probable Gluten enteropathy). *J Neurol Sci* 1971; 14:125.

44. Currie S, Hadjivassiliou M, Clark MJ. Should we be 'nervous' about coeliac disease? Brain abnormalities in patients with coeliac disease referred for neurological opinion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83:1216.

45. Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, Green PHR, Hays AP, Alaedini A, Latovet N. Celiac neuropathy. *Neurology* 2003; 60:1581.
46. Ludvigsson JF, Olsson T, Ekbom A, Montgomery SM. A population-based study of coeliac disease, neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:1317.
47. Luostarinen L, Himanen SL, Luostarinen M, Collin P, Pirttiläet T. Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well treated coeliac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:490.
48. Bardella MT, Vecchi M, Dario Conte D, Del Ninno E, Fraquelli M, Pacchetti S, Minola E, Landoni M, Cesana BM, De Franchis R. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 29, 654–657 (1999).
49. Sainsbury, A., Sanders, D. S. & Ford, A. C. Meta-analysis: coeliac disease and hypertransaminasaemia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 34, 33–40 (2011).
50. Garud S, Leffler D, Dennis M, Edwards-George J, Saryan D, Sheth S, Schuppan D, Jamma S, Kelly CP. Interaction between psychiatric and autoimmune disorders in coeliac disease patients in the Northeastern United States. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 29, 898–905 (2009).
51. Rubio-Tapia, A. & Murray, J. A. The liver in celiac disease. *Hepatology* 46, 1650–1658 (2007).
52. McKinley M, Leibowitz S, Bronzo R. Appropriate response to pneumococcal vaccine in celiac sprue. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20:113.
53. Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, Greco L, Cohen H, Ciacci C, Eliakim R, Fasano A, González A, Krabshuis JH, LeMair A. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 47, 121–126 (2013).
54. Patel, R. S., Johlin, F. C., Jr & Murray, J. A. Celiac disease and recurrent pancreatitis. *Gastrointest. Endosc.* 50, 823–827 (1999).
55. Sadr-Azodi, O., Sanders, D. S., Murray, J. A. & Ludvigsson, J. F. Patients with celiac disease have an increased risk for pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 10, 1136–1142 (2012).

56. West J, Logan RF, Hill PG, Khaw KT. The iceberg of celiac disease: what is below the waterline? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:59.

57. Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyriläinen O, Pasternack A. Coeliac disease--associated disorders and survival. *Gut* 1994; 35:1215.

58. Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nusslé D, Reymond-Berthet C. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child* 1991;66:941-7.

59. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, Kolho KL, Korponay-Szabó IR, Sarnesto A, Savilahti E, Collin P, Mäkitie M. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:1322-8.

60. Sugai E, Vázquez H, Nachman F, Moreno ML, Mazure R, Smecuol E, Niveloni S, Cabanne A, Kogan Z, Gómez JC, Mauriño E, Baiet JC. Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1112-7.

61. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg EJ, Horvath K, Murray JA, Pivor M, Seidman EG. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:1-19.).

62. Abdulbaqi Al-Toma, Umberto Volta, Renata Auricchio, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, Mulder CJ, Knut EA. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) Guideline for Coeliac Disease and Other Gluten-Related Disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019 Jun;7(5):583-613.

63. Shah VH, Rotterdam H, Kotler DP, Fasano A, Greenet PH. All that scallops is not celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2000;51:717-20.

64. Cammarota G, Cesaro P, La Mura R, Martino A, Cazzato A, Miele L, Lupascu A, Vecchio FM, Larocca LM, Grieco A, Gasbarrini G. Role of the "immersion technique" in diagnosing celiac disease with villous atrophy limited to the duodenal bulb. *J Clin Gastroenterol*. 2007 Jul;41(6):571-5.

65.Valitutti F, Oliva S, Iorfida D. Narrow band imaging combined with water immersion technique in the diagnosis of celiac disease. *Dig Liver Dis.* 2014;46(12):1099-1102.

66.Ianiro G, Gasbarrini A, Cammarota G. Endoscopic tools for the diagnosis and evaluation of celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2013 Dec 14;19(46):8562-70.

67.AGA Institute. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2006;131:1977-80.

68.Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother* 2000;54:368-72.

69.Kaukinen K, Partanen J, Mäki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:695.

70.Nicholas K Brown, Stefano Guandalini, Carol Semrad, Sonia S Kupfer. A Clinician's Guide to Celiac Disease HLA Genetics. *Am J Gastroenterol.* 2019 Oct;114(10):1587-1592.

71.Maki M, Lohi O. Celiac Disease. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease.* 4th ed. Ontario: B.C. Decker, 2004: 932-43.

72.Pyle GG, Paaso B, Anderson BE, Allen DD, Marti T, Qing Li, Siegel M, Khosla C, Grayet GM. Effect of pretreatment of food gluten with prolyl endopeptidase on gluten-induced malabsorption in celiac sprue. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 687-94.

73.Esposito C, Caputo I, Troncone R. New therapeutic strategies for coeliac disease: tissue transglutaminase as a target. *Curr Med Chem* 2007; 14: 2572-80.

74.Rodrigo L. Investigational therapies for celiac disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18: 1865-73.

75.Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PHR, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Rostami K, Sanders DS, Schumann M, Ullrich R, Villalta D, Volta U, Catassi C & Fasano A. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 10, 13 (2012).

76.Lähdeaho ML, Kaukinen K, Laurila K, Vuotikka P, Koivurova OP, Kärjä-Lahdensuu T, Marcantonio A, Adelman DC, Mäki M. Glutenase ALV003 attenuates

gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 146, 1649–1658 (2014).

77.Goel G, King T, Daveson AJ, Jane M Andrews JM, Krishnarajah J. Epitope-specific immunotherapy targeting CD4-positive T cells in coeliac disease: two randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 studies. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2, 479–493 (2017).

78.Lubos Sobotka Basics in clinical nutrition Third Edition L. Sobotka Nutritional support in different clinical situations, Prague 2004, s. 293-6.

79.Lochs H, Allison SP, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneidere St, van den Berghef G, Pichard C. Introductory to the ESPEN Guidelines on enteral nutrition: terminology, definitions and general topics. *Clin Nutr* 2006;25:180-6

80.Gündüz, S., Doğan, D. ve Bayraktar, E. (2019). Nutrisyonel risk değerlendirme ölçeklerinin istatistiksel testlerle karşılaştırılması. *OPUS–Uluslararası Toplum Araştırmaları Dergisi* , 10(17),815-834. DOI: 10.26466/opus.523493

81.Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS).*Age Ageing.* 2014 Nov;43(6):748-59.

82.Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39(4):412-23.

83.Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Benzeval M, Deary IJ. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. *PLoS One* 2014; 9: e113637.

84.Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Simonsick EM, Harris TB. Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the Health, Aging And Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* 2009 Feb;57(2):251-9.

85.Bahat G, Tufan A, Tufan F, Kilic C, Akpınar TS, Kose M, Erten N, Karan MA, Cruz-Jentoft AJ. Cut-off points to identify sarcopenia according to European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition.*Clin Nutr.* 2016 Dec;35(6):1557-1563

86. Bahat G, Tufan A, Kilic C, Ozturk S, Öztürk S, Akpınar TS, Kose M, Erten N, Karan MA, Cruz-Jentoft AJ. Cut-off points for weight and body mass index adjusted bioimpedance analysis measurements of muscle mass. *Aging Clin Exp Res*. 2019 Jul;31(7):935-942.

87. 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 Jul;38(2):162-9.

88. Walter F Tetzlaff, Tomás Meroño, Martín Menafrá, Maximiliano Martín, Eliana Botta, María D Matoso, Patricia Sorroche, Juan A De Paula, Laura E Boero, and Fernando Brites. Markers of inflammation and cardiovascular disease in recently diagnosed celiac disease patients. *World J Cardiol*. 2017 May 26; 9(5): 448–456.

89. Kushner I, Samols D, Magrey M. A unifying biologic explanation for "high-sensitivity" C-reactive protein and "low-grade" inflammation. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62:442.

90. Brar P, Kwon GY, Holleran S, Bai D, Tall AR, Ramakrishnan R, Green PH. Change in lipid profile in celiac disease: beneficial effect of gluten-free diet. *Am J Med*. 2006 Sep;119(9):786-90.

91. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr*. 2003;22:415–21.

92. Bettany GEA, Powell-Tuck J. Malnutrition: incidence, diagnosis, causes, effects and indications for nutritional support. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:494–500.

93. Ferretti G, Bacchetti T, Masciangelo S, Saturni L. Celiac disease, inflammation and oxidative damage: a nutrigenetic approach. *Nutrients*. 2012 Apr;4(4):243-57.

94. Bano G, Trevisan C, Carraro S, Solmi M, Luchini C, Stubbs B, Manzato E, Sergi G, Veronese N. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2017 Feb;96:10-15.

95. M. Visser, M. Pahor, D.R. Taaffe, B.H. Goodpaster, E.M. Simonsick, A.B. Newman, M. Nevitt, T.B. Harris, Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study, *J. Gerontol. Med. Sci.* 57A (5) (2002) M326–M332.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çölyak hastalarında malnutrisyon ve sarkopeni arasındaki ilişki
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	54

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Gaziantep Üniversitesi Hayvan Deneyleri Araştırma Merkezi Binası (GAÜNDAM) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 27310 Şehitkamil/Gaziantep
	TELEFON	0342 360 12 00-Dahili 4800
	FAKS	-
	E-POSTA	etikkurul@gantep.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Abdullah Emre YILDIRIM
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları Anabilim Dalı / Gastroenteroloji Bilim Dalı
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	
	DESTEKLEYİCİ	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐
		FAZ 2 ☐
		FAZ 3 ☐
		FAZ 4 ☐
		Gözlemsel ilaç çalışması ☐
		Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐
		İlaç dışı klinik araştırma ☒
		Diger ise belirtiniz :
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	09.03.2020	2	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☐				

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aysun BARANSEL ISIR

Not: Etik kurul başkanı, imzasının ver almadığı her savfaya imza atmalıdır.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çölyak hastalarında malnutrisyon ve sarkopeni arasındaki ilişki
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	54

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2020/54	Tarih: 18.03.2020
	Sorumlu Araştırmacısı Doç.Dr.Abdullah Emre YILDIRIM olan “Çölyak hastalarında malnutrisyon ve sarkopeni arasındaki ilişki” başlıklı proje öneri dosyası ile ilgili belgeler incelenmiş olup, etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’ndan şahsen başvuru yoluyla izin alınması gerekmektedir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr.Aysun BARANSEL ISIR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr.Aysun BARANSEL ISIR	ADLİ TIP	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr. Yasemin ZER	MİKROBİYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Özlem ALTINDAĞ	FİZİK TEDAVİ ve REHABİLİTASYON	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Birgül ÖZÇİRPİCİ	HALK SAĞLIĞI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Muradiye NACAK	TIBBİ FARMAKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. İlker SEÇKİNER	ÜROLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet KESKİN	ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA HASTALIKLARI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Sinan AKBAYRAM	ÇOCUK HEMATOLOJİ ve ONKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Ramazan BAL	FİZYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Umur ELBOĞA	NÜKLEER TIP	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Serkan GÜRGÜL	BİYOFİZİK	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Eda Didem YALÇIN	AĞIZ DIŞ ve ÇENE RADYOLOJİSİ	Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uzm. Dr. Gönül KARATAŞ DURUSOY	GÖZ HASTALIKLARI	Gaziantep Dr. Ersin Arslan Eg. Arş. Hast.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Emine Aybügen YILDIRIM	AVUKAT (Hukukçu)	Gaziantep Barosu	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Hasan KİCKİOĞLU	OKUL ÖNCESİ ÖĞRETMENİ	Gaziantep Anaokulu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aysun BARANSEL ISIR

Not: Etik kurul başkanı, imzasının vermediği her sayfaya imza atmaktadır.