



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇÖLYAK HASTALARINDA SOSYOEKONOMİK DÜZEY İLE
GLUTENSİZ DİYET UYUMU ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. YUNUS BAYDEDE

DANIŞMAN

DR. ÖĞRT. ÜYESİ HÜSEYİN KAÇMAZ

ADYAMAN-2023



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇÖLYAK HASTALARINDA SOSYOEKONOMİK DÜZEY İLE
GLUTENSİZ DİYET UYUMU ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. YUNUS BAYDEDE

DANIŞMAN

DR. ÖĞRT. ÜYESİ HÜSEYİN KAÇMAZ

ADYAMAN-2023

ONAY SAYFASI

Dr. Öğrt. Üyesi Hüseyin Kaçmaz danışmanlığında Dr. Yunus Baydede tarafından yapılan " Çölyak hastalarında sosyoekonomik düzey ile glutensiz diyet uyumu arasındaki ilişki " başlıklı tez çalışması tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç HastalıklarıAnabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
gün.../ay.../yıl.

Prof. Dr.
Adıyaman Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, bana olan anlayış ve desteklerinden dolayı çok değerli hocalarıma, bu çalışmanın her aşamasında gösterdiği emek, sabır ve destek için çok değerli hocam ve tez danışmanım Dr. Öğrt.Üyesi Hüseyin Kaçmaz'a, çalışmamın istatistiksel analizinde desteklerini esirgemeyen Dr. Furkan Bakırhan'a, çalışmama gönüllü olarak katılan tüm çölyak hastalarına ve her ihtiyacım olduğunda yanımda olan canım eşim Tuğba Baydede'ye teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGE VE KISALTMALAR	vi
TABLODİZİNİ	vii
ŞEKİL DİZİNİ	viii
ÖZET.....	ix
SUMMARY	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.TANIM.....	3
2.2.TARİHÇE	3
2.3.EPİDEMİYOLOJİ	4
2.4. PATOFİZYOLOJİ	7
2.4.1.Genetik Faktörler	7
2.4.2.Çevresel Faktörler	8
2.4.3.İmmünolojik Faktörler	9
2.5.KLİNİK BULGULAR	11
2.5.1.Klasik Çölyak.....	13
2.5.2.Atipik Çölyak.....	14
2.5.3.Sessiz Çölyak Hastalığı.....	14
2.5.4.Latent Çölyak Hastalığı	15
2.5.5.Potansiyel Çölyak Hastalığı	15
2.6.TANI	15
2.6.1.Serolojik Testler	16
2.6.2. HLA Testi (HLA-DQ2, HLA-DQ8)	19
2.6.3. İnce Bağırsak Biyopsisi.....	19
2.7. TEDAVİ.....	20
2.7.1.Glutensiz Diyet.....	20
2.7.2. Gluten Girişini Bloke Etme.....	22

2.7.3. Oral Enzim Tedavileri.....	22
2.7.4. Modifiye Edilmiş Tahıllar.....	23
2.7.5. Aşı Tedavisi	23
2.7.6. Rho ve Rho Kinaz inhibitörü	23
2.8. PROGNOZ.....	23
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	24
3.1.İSTATİKSEL ANALİZLER.....	26
4.BULGULAR.....	27
5.TARTIŞMA	38
6.SONUÇLAR	43
7.KAYNAKLAR	45
8.EKLER.....	60
8.1.SOSYOEKONOMİK DÜZEYİ GÖSTERİR ANKET	60
8.2. AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU.....	61
8.3.ETİK KURUL ONAYI.....	62
8.4.İNTİHAL RAPORU	63

SİMGE VE KISALTMALAR

Ad12	: Adenovirüs Tip 12
APC	: Antijen Presenting Cell
ÇH	: Çölyak Hastalığı
EMA	: Endomisial Antikor
ESPGHAN	: European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
HLA	: Human Leukocyte Antigen
IgA	: Immünoglobulin A
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksi
MS	: Milattan Sonra
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TJ	: Tight Junction

TABLODİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Çölyak Hastalığı Tanısında Kullanılan Serolojik Testler (93).....	16
Tablo 2. Çölyak Hastalığı Tanısında Kullanılan Testlerin Duyarlılık ve Özgüllük Değerleri	17
Tablo 3. Çölyak Tanısında ESPGHAN’ın Önerdiği Puanlama Sistemi.....	18
Tablo 4. Çölyak Hastalığında Histolojik Bulguların Marsh Sınıflandırması	19
Tablo 4 devamı. Çölyak Hastalığında Histolojik Bulguların Marsh Sınıflandırması.....	20
Tablo 5. Katılımcıların t-TG IgA Sonucuna Göre Cinsiyet Dağılımı	27
Tablo 6. Katılımcıların t-TG IgA Sonucuna Göre Medeni Durumları Dağılımı .	28
Tablo 7. Katılımcıların t-TG IgA Sonucuna Göre Çalışma Durumları ve Aylık Gelir Durumları Dağılımı	30
Tablo 8. Katılımcıların, Anne ve Babalarının t-TG IgA Sonucuna Göre Eğitim Durumları Dağılımı.....	33
Tablo 9. Katılımcıların t-TG IgA Sonucuna Göre Yaş, Hastalık Tanı Yaşı ve Hastalık Süresi Ortalamaları	34
Tablo 10. Katılımcıların Tüm Antikor Sonuçlarına Göre Yaş, Hastalık Tanı Yaşı ve Hastalık Süresi Ortalamaları	35
Tablo 11. Katılımcıların t-TG IgA Sonucuna Göre Ailedeki Kişi Sayısı Ortalamaları	35
Tablo 12. Katılımcıların t-TG IgA Sonucuna Göre Ailedeki Çölyak Tanılı Hasta Sayısı Ortalamaları.....	36
Tablo 13. Katılımcıların Otoantikor Sonuçları Dağılımı	36
Tablo 14. Katılımcıların t-TG IgA Sonucuna Göre Hemogram, Biyokimya ve Nutrisyonel Parametreleri Ortalamaları	37

ŞEKİL DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Çölyak Hastalarında Buzdağı Modeli.....	13
Şekil 2. Katılımcıların Cinsiyet Dağılımı	27
Şekil 3. Katılımcıların Medeni Durumuna Göre Dağılımı	28
Şekil 4. Katılımcıların Çalışma Durumuna Göre Dağılımı	29
Şekil 5. Katılımcıların Aylık Gelir Durumuna Göre Dağılımı	30
Şekil 6. Katılımcıların Eğitim Durumuna Göre Dağılımı.....	31
Şekil 7. Katılımcıların Baba Eğitim Durumuna Göre Dağılımı	32
Şekil 8. Katılımcıların Anne Eğitim Durumuna Göre Dağılımı	33

ÖZET

Ömür boyu sürecek glutensiz diyet çölyak hastalığının mevcut tedavisini oluşturur. Hastalığın prognozu açısından en önemli belirteç diyetle uyumdur. Düşük sosyoekonomik düzeye sahip bireylerin hem glutensiz diyet uyumu hem de gıda ve bakıma erişim oranları daha düşük olabilir. Bu, değerlendirilmesi gereken önemli bir ilişkidir. Bizde bu çalışmamızda glutensiz diyet uyumuna, sosyoekonomik düzeyin etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğinde takipli olan, poliklinik kontrolüne gelen ve görüşme esnasında en az bir yıllık hastalık tanısı olan çölyak hastalarıyla yüz yüze görüşüldü. Çalışmamızda hastaların diyetle uyum durumunu değerlendirmek amacıyla rutin tetkik edilen nutrisyonel parametreler, çölyak otoantikörleri, AST, ALT, ALP, GGT, Albumin, hemogram parametreleri değerlendirildi. Bu parametrelerin hastaların gelir durumu, eğitim durumu, meslek, ailedeki kişi sayısı vb.. sosyoekonomik düzeyi gösteren anket verileri ile karşılaştırılması amaçlandı. Hastaların sosyoekonomik düzeyinin glutensiz diyet uyumu üzerine olan etkisini araştırma amacıyla sosyoekonomik düzeyi gösteren bir anket düzenleyip en az bir yıllık çölyak tanısı olan hastalara yüz yüze görüşme şeklinde uygulandı. Çölyak hastalarında otoantikörün negatifleşmesi için en az 6 aylık bir süre geçmesi gerekmektedir. Tanı konduktan sonra en az bir yıllık süre geçmiş olan hastaları çalışmamıza dahil ettik.

Çalışmamızda elde edilen yaş, cinsiyet gibi veriler genel literatür bilgisi ile uyumludur. Katılımcıların diyet uyumunu değerlendirmek amacıyla t-TG IgA sonucu pozitif olan hastaların diyetle uymadığı ve t-TG IgA sonucu negatif olan hastaların ise diyetle uyumlu olduğu kabul edildi. Bunun yanında diğer otoantikörler de değerlendirildi. Ayrıca değerlendirilen tüm otoantikörler negatif olan hastalar diyetle uyumlu kabul edilip bakılan antikörlardan herhangi biri pozitif olan hastaların da diyetle uyumsuz olduğu kabul edilen başka bir gruplandırma yapıldı. Çalışmamızda t-TG IgA sonucuna göre diyet uyumu değerlendirildiğinde, tanı alma yaşı ile glutensiz diyet uyumu arasında anlamlı

fark gösterilememiştir (p:0,336). Fakat herhangi bir antikor pozitifliği ve tüm antikorların negatif olma durumuna göre diyet uyumu değerlendirildiğinde anlamlı farklılık görülmüştür (p:0,007). Bakılan tüm antikorları negatif olan katılımcıların tanı alma yaşının daha düşük olduğu görülmüştür. Katılımcıların t-TG IgA sonucuna göre diyet uyumu değerlendirildiğinde tanı aldıktan sonraki geçen süre ile glutensiz diyet uyumu arasında anlamlı fark saptanmıştır (p:0,011). Aynı şekilde herhangi bir antikor pozitifliği ve tüm antikorların negatif olma durumuna göre diyet uyumu değerlendirildiğinde de anlamlı bulunmuştur (p:0,016). Bizim çalışmamızda folik asit eksikliği ile diyet uyumu arasında anlamlı bir ilişki görülmüştür ve diyete uyum gösteren katılımcıların folik asit düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (p:0,003). Bunu yanında Ast (p:0,007), Alt (p:0,039) ve Alp (p:0,020) düzeyleri ile diyet uyumu arasında da anlamlı bir ilişki bulunmuş olup bu parametrelerin diyete uyum gösteren çölyak hastalarında anlamlı olarak daha düşük düzeyde olduğu gösterilmiştir.

Yapmış olduğumuz çalışmada katılımcılar aylık gelir durumuna göre gruplandırıldı. Ancak diyet uyumu üzerine anlamlı bir sonuç bulunamadı (p:0,372). Fakat çalışmamızda gelir durumu ile diyet uyumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamakla beraber gelir düzeyi arttıkça katılımcıların diyete uyumunun oransal olarak daha fazla olduğu görüldü. Bu durum bize sosyoekonomik düzeyin glutensiz diyet uyumu üzerine etkisinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha uzun süre takipli ve daha fazla katılımcının olduğu daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Ayrıca yapmış olduğumuz çalışma; düşük sosyoekonomik düzeye sahip bireylerin hem glutensiz diyet uyumu hem de gıda ve bakıma erişim oranları daha düşük olabileceğini göstermektedir. Bu durum değerlendirilmesi gereken önemli bir ilişkidir. Çünkü düşük sosyoekonomik düzeye sahip hastaların zorluklarına odaklanarak ve kaynaklar gerektiği gibi yönlendirilerek glutensiz diyet uyumunu iyileştirecek yeni stratejiler geliştirilebilir.

Anahtar kelimeler: Çölyak, Glutensiz diyet, Sosyoekonomik Düzey

SUMMARY

A lifelong gluten-free diet forms the current treatment for celiac disease. The most important indicator for the prognosis of the disease is compliance with the diet. Individuals with low socioeconomic status may have lower rates of both gluten-free diet compliance and access to food and care. This is an important relationship that needs to be evaluated. In this study, we aimed to evaluate the effect of socioeconomic level on gluten-free diet compliance.

We interviewed face-to-face with celiac patients who were followed up in Adıyaman University Hospital Gastroenterology Polyclinic, who came to the polyclinic control and who had a diagnosis of disease for at least one year during the interview. In our study, routinely examined nutritional parameters, celiac autoantibodies, AST, ALT, ALP, GGT, Albumin, and hemogram parameters were evaluated in order to evaluate the dietary compliance of the patients. It was aimed to compare these parameters with the survey data showing the socioeconomic level of the patients, such as income status, education level, occupation, number of people in the family, etc. In order to investigate the effect of the socioeconomic level of the patients on gluten-free diet adherence, we prepared a questionnaire showing the socioeconomic level and applied it to patients with a diagnosis of celiac disease for at least one year, as a face-to-face interview. In celiac patients, a period of at least 6 months is required for the autoantibody to become negative. We included patients who were at least one year after diagnosis.

Data such as age and gender obtained in our study are compatible with general literature knowledge. In order to evaluate the dietary compliance of the participants, it was accepted that the patients with positive t-TG IgA results did not comply with the diet and the patients with negative t-TG IgA results were considered to be compatible with the diet. In addition, other autoantibodies were also evaluated. In addition, patients with negative autoantibodies evaluated were considered compliant with the diet, and patients with positive any of the tested antibodies were considered to be incompatible with the diet, and another grouping was made. In our study, when dietary compliance was evaluated according to the

t-TG IgA result, no significant difference could be found between the age at diagnosis and adherence to gluten-free diet ($p:0.336$). However, when dietary compliance was evaluated according to any antibody positivity and all antibodies being negative, a significant difference was observed ($p:0.007$). It was observed that the age of diagnosis was lower in the participants whose all antibodies were negative. When dietary compliance was evaluated according to the t-TG IgA results of the participants, a significant difference was found between the time passed after diagnosis and gluten-free diet compliance ($p:0.011$). Likewise, it was found to be significant when dietary compliance was evaluated according to any antibody positivity and all antibodies being negative ($p:0.016$). In our study, a significant relationship was observed between folic acid deficiency and dietary compliance, and it was shown that the folic acid level of the participants who adhered to the diet was significantly higher ($p:0.003$). In addition, a significant relationship was found between Ast($p:0.007$), Alt($p:0.039$) and Alp ($p:0.020$) levels and diet compliance, and it was shown that these parameters were significantly lower in celiac patients who adhered to the diet.

In our study, the participants were grouped according to their monthly income. However, no significant results were found on dietary compliance ($p:0.372$). However, in our study, although there was no statistically significant result between income status and diet compliance, it was seen that as the income level increased, the dietary compliance of the participants was proportionally higher. This shows us that more studies with longer follow-up and more participants are needed to fully understand the effect of socioeconomic status on gluten-free diet adherence. In addition, the work we have done; shows that individuals with low socioeconomic status may have lower rates of both gluten-free diet compliance and access to food and care. This is an important relationship that needs to be evaluated. Because new strategies can be developed to improve gluten-free diet adherence by focusing on the difficulties of patients with low socioeconomic status and by directing resources as necessary.

Keywords: Celiac, Gluten-free diet, Socioeconomic Level

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı, popülasyonun yaklaşık %1'ini etkileyen yaygın bir otoimmün enteropatidir. Genetik olarak duyarlı kişilerde glüten alımı yoluyla ortaya çıkar. Çölyak hastalığının klinik prezentasyonu oldukça değişkendir. Gastrointestinal semptomlar, osteoporoz, anemi, malignite, nöropati, psikolojik rahatsızlıklar ve yorgunluğu içeren bir dizi bağırsak ve bağırsak dışı belirtilerle ortaya çıkabilir (1,3).

Çölyak hastalığı, hastalıkla ilişkili antikor pozitifliği ve duodenal biyopsi örneklerinin histopatolojik olarak incelenmesi ile teşhis edilir (1). Şu anda çölyak hastalığı için tek etkili tedavi yaşam boyu sıkı glütensiz bir diyetdir. Bununla birlikte glutensiz gıdaların yaygın olarak bulunamaması, yüksek maliyet ve çapraz kontaminasyon gibi birçok engel hastaların bu diyetle uymasını güçleştirir (1).

Glütensiz besinlerin glüten içeren besinlere oranla daha yüksek maliyetlerinin çölyak hastaları tarafından diyet uyumu önünde büyük bir engel olduğu belirtilmektedir(2).

Çölyak hastalığında şiddetli ve çeşitli semptomların bulunması ve tek tedavinin zorlu yaşam tarzı değişikliğine dayanan glütensiz diyetin olması çölyak hastalarının fiziksel ve sosyal işlevini etkilenmesine yol açmaktadır. Hastaların hastalık ile baş etmelerini sağlamada sosyoekonomik faktörler belirleyici olabilir. Ancak sosyoekonomik durumun çölyak diyeti ile yaşayan hastaların diyet uyumu üzerindeki etkisi hakkında çok az veri bulunmaktadır (3).

Sosyoekonomik düzey yalnızca glutensiz besinlere erişimi ve ödeme gücünü etkilemekle kalmaz aynı zamanda tıbbi bakıma (doktorlar, diyetisyenler ve destek grupları dahil) erişimi de etkiler. Eğitim düzeyide sosyoekonomik düzey ile ilgilidir. Glütensiz diyetin anlaşılmasında ve glutensiz gıda içeriğini gösteren bilgilendirme notunun yorumlanmasında önemlidir (3).

Düşük sosyoekonomik düzeye sahip bireylerin hem glutensiz diyet uyumu hem de gıda ve bakıma erişim oranları daha düşük olabilir. Buda daha yüksek hastalık aktivitesine ve semptomlarına yol açabilir. Bu durum değerlendirilmesi gereken

önemli bir ilişkidir. Çünkü düşük sosyoekonomik düzeye sahip hastaların zorluklarına odaklanarak ve kaynaklar gerektiği gibi yönlendirilerek glutensiz diyet uyumunu iyileştirecek yeni stratejiler geliştirilebilir. Sizlere sunmakta olduğumuz bu çalışmamızda çölyak hastalarındaki glutensiz diyet uyumuna sosyoekonomik düzeyin etkisini araştırmayı planladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.TANIM

Çölyak hastalığı, otoimmün bir enteropatidir. Genetik yatkınlığı olan kişilerde görülür ve glutene karşı immün reaksiyon gelişir (4). Buğday, arpa, yulaf ve çavdar gibi tahıllarda gluten bulunmaktadır. Bağırsak mukozasında meydana gelen immün yanıt, bu tahıllarda bulunan gluten türevi peptitlere karşı gelişir ve sonuç olarak villuslarda hasar oluşur (5). Bu besinlerin alımı sonrası gelişen mukoza hasarı; ishal, karın şişliği, kilo kaybı, kabızlık gibi semptomlara neden olmaktadır (6).

Bu hastalarda büyüme ve gelişme geriliği, osteoporoz, infertilite, otoimmün hastalıklar ve bağırsak lenfoması gelişebilir. Bu tarz durumların gelişimini önlemek için erken tanı ve tedavi önemlidir (7). Kısaca; her yaş grubunda ve özellikle çocukluk çağında görülebilen, tüm organ sistemleri etkileyen bir malabsorbsiyon problemidir (8).

2.2.TARİHÇE

Çölyak hastalığı, buğdayın besin ürünü olarak kullanılmasından buyana görülen eski bir patolojidir ve ilk klinik semptomların MS 250'ye kadar uzandığı bilinmektedir. Günümüzde çölyak hastalığı çok yönlü incelenilmektedir. Çölyak hastalığının semptomları belli olmayan çölyak tiplerinden, malabsorpsiyonu ve bağırsak hastalığı gösteren klinik özelliklere kadar çeşitleri bulunmaktadır (9).

Çölyak hastalığından latince koiliakos (bağırsakların zarara uğraması) olarak söz edilen metinler, milattan önce ikinci yüzyılda yaşamış olan Kapadokyalı Aretaeus tarafından yazılmıştır (10). Aretaeus ve 1888'de Samuel Gee'nin açıklaması tek tedavinin besin öğelerinden fakir bir diyet olduğunu belirtmektedir ve bu hastalığın ayrıntılı belirtilerini tarif etmektedir (9). Dr. Samuel Jones Gee tüm yaş gruplarında ve cinsiyetlerde bu hastalığın görülebileceğini ilk kez ifade etmiştir. Ancak Aretaeus hastalığın yalnızca yetişkin bireylerde ve özellikle de ileri yaşta kadınlarda gözlemlendiğini düşünüyordu (11,12). Dr. Samuel Jones Gee bir olgu tanımlayarak glutensiz diyetin önemini vurgulamıştır (11).

Hastalığın buğday unundan olabileceği 1950'de Willem – Karel Dicke tarafından tespit edilmiştir. Bu tespit, savaş sonrası nüfusun beslenme durumunu iyileştirmek için yapılan bir araştırmada ortaya çıkmıştır. Hastaneye yatmış zayıf çocuklarda bağırsak hastalıkları ve nişastanın kullanımını araştırırken ortaya çıkarılmıştır (9).

Hastalığın patognomonik bulgusu Paulley tarafından tanımlanmıştır. 1954'te ameliyatla elde edilen ince bağırsak biyopsi örneklerinde villöz atrofinin ve kript hiperplazisinin olduğunu gösterilmiştir (13).

HLA ve çölyak hastalığı arasındaki ilişki 1972'de spesifik antikorların (anti-endomisial antikorlar, EMA) varlığı 1983'te tespit edilmiştir (9).

1992 yılında ilk sınıflama sistemi Marsh tarafından hastalığın histopatolojisi ve patofizyolojisini yorumlayarak geliştirilmiştir (14).

2.3.EPİDEMİYOLOJİ

Çölyak hastalığının sıklığı toplumlar ve bölgeler arasında belirgin farklılıklar gösterir. Bunun nedeni hastalığın gelişmesinin bireylerin genetik özellikleri ve çevresel faktörler ile ilişkili olmasıdır (15,16).

Çölyak hastalığı bulguları diyetle gluten bulunduğu takdirde ortaya çıkar. Bu nedenle çölyak hastalığı İsrail, Yeni Zelanda, Suriye, Avusturalya, İran ve Türkiye gibi tahıl ülkelerinde sık görülürken Çin ve Japonya gibi ülkelerde nadir görülür(16).

Pek çok çalışmada prevalansının arttığından bahsedilen çölyak hastalığının görülme sıklığı, bölgesel değişiklik göstermektedir. Hastalığın prevalansının artmasının nedeni hastalığın tanı teknik çeşitlerinin artması ve hastaların çölyak hastalığı konusunda daha bilinçli hale gelmesidir (17).

Çölyak hastalarının bir kısmı hastalığa özgü olmayan semptomlarla bir kısmı da tamamen semptomsuz seyrettiği için hastalığın gerçek prevalansını tespit etmek zordur (18).

Yeni Zelanda, Avustralya, Türkiye, Hindistan, İran, İsrail, Suudi Arabistan, Kuveyt, Umman, Çin ve Japonya gibi ülkelerde çölyak hastalığı için yüksek riskli

olarak tanımlanmaktadır. Bu 11 Asya – Pasifik ülkesinde yapılan çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde, çölyak hastalığı sıklığının sağlıklı çocuklarda %0.32 ile %1.41 arasında yetişkinlerde ise %0.05 ile %1.22 arasında değiştiği gösterilmiştir (19).

Çölyak hastalığının Kuzey Avrupa ve Amerika bölgelerinde ki görülme sıklığı artış gösterirken aynı zamanda Asya ülkelerinde de önemli ölçüde artmıştır (17).

Çölyak hastalığının prevalansının artmasının sebebi beslenme alışkanlıklarının değişmesi olabilir (17).

Çölyak hastalarının Avrupa ve İngiltere'deki prevalansı toplumun %1'ini oluşturmaktadır (20).

Almanya'da çölyak hastalığı görülme sıklığı %0,2 iken Finlandiya ve İsveç'te bu oran %2 ile %3 arasında değişmektedir (21).

Kuzey Afrika ve Orta Doğu ülkelerinde de çölyak hastalığı sıklıkla görülmektedir. Fakat çok fazla görülmesine rağmen teşhisi azdır. Hastalığın teşhisinin az olması ve teşhis edilecek ekipmanın bulunmaması tanı almış hasta sayısını azaltmaktadır (21).

Nedeni tam olarak bilinmesede Kuzey Sahra bölgesinde yaşayan Arap popülasyonunda çölyak hastalığı prevalansı %5,6'dır (21).

İsrail'de çölyak prevalansının %0,12 (0,1 erkek, 0,14 kadın) olduğu belirtilmiştir. Fakat daha sonra İsrail'de yapılan bir araştırmada alınan kan örneklerinin %1,1'inde pozitif çölyak serolojisi saptanmıştır. Son yapılan çalışmalara göre İsrail'de çölyak hastalığı görülme sıklığı artmıştır (22).

Asya Pasifik bölgesindeki çölyak hastalığı prevalans bilgileri Hindistan ile sınırlıdır ve Hindistan'ın kuzey kısımlarında çölyak hastalığı prevalansı artmaktadır (21).

Hindistan'da çölyak prevalansı %0,56 olarak saptanmıştır. Bu orana bakarak Hindistan'da 5-8 milyon insanın çölyak hastası olduğu söylenebilir (23).

Japonya, Endonezya, Kore, Filipinler ve Pasifik adalarının bir bölümünde çölyak hastalığı görülme sıklığı azdır. Çünkü bu bölgelerde düşük buğday tüketimi mevcuttur (21).

Tüm dünyada Çölyak hastalığının görülme sıklığı artmaktadır. Prevelansın kesin olarak belirlenebilmesi için daha fazla çalışmaya ve geçerliliği ve güvenilirliği yüksek tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır (21).

Çölyak hastalığı sıklığı ile ilgili Türkiye’de yapılan bir çalışmada çölyak hastalığı prevelansı en az %0,47 olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma 6-17 yaşları arasında 190 sağlıklı okul çağı çocuğunu kapsamaktadır (24).

Yine sağlıklı okul çocuklarından 1489’unun rastgele seçildiği Erzurum’da yapılan bir çalışmada anti transglutaminaz IgA değerleri tetkik edilmiştir. Tetkik sonucu pozitif çıkan katılımcılara ince bağırsak biyopsisi önerilmiştir. Anti transglutaminaz IgA değerleri pozitif olup çölyak hastalığı olduğu düşünülenlerin prevelansı 1/115 olarak tespit edilmiştir. Biyopsi ile çölyak hastalığı kanıtlanan hasta sayısı ise 1/158 olarak saptanmıştır (25).

Kayseri’de, Gürsoy ve ekip arkadaşları tarafından başka sebeplerden hastaneye başvuran 20-59 yaş grubu 906 kişi ile yapılan çalışmada çölyak hastalığının sıklığı %1 olarak belirlenmiştir. Fakat bu çalışma hastaneye başvuran ve/veya kronik hastalığı bulunan bireylerin üzerinden yürütüldüğünden bu bölgede yaşayan sağlıklı bireylerde daha düşük olacağı düşünülmektedir (26).

Ankara’da yapılan bir araştırmada ise Çölyak hastalığı prevalansı 1/144 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmaya 5054 kan donörünün katılımıyla gerçekleştirilmiştir. Fakat çalışmanın doğru hasta sıklığını yansıtmadığı düşünülmektedir. Çünkü katılımcıların %91 i erkektir. Aynı zamanda demir eksikliği anemisi olanlar kan donörü olamamaktadır ve demir eksikliği anemisi önemli çölyak bulgularından biridir (27).

1968-2002 yıllarını kapsayan ve Gastroenteroloji Bölümüne başvuran hastalara retrospektif ve prospektif olarak yapılan bir çalışmada Türkiye’de çölyak hastalığı sıklığı %1,3 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada hastalığın kadınlarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (28).

2.4. PATOFİZYOLOJİ

Çölyak hastalığının otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmeyle beraber patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerden etkilendiği düşünülmektedir (29,30).

Çölyak hastalığı bir barsak enteropatisidir. Genetik olarak yatkın bireylerin gliadin peptidlerini alımıyla tetiklenir (22,23). Gliadin peptitler gastrointestinal enzimlere karşı dirençlidir. Buda barsak geçirgenliğini bozarak zararlı etki göstermelerine neden olur. Ayrıca bu peptidler HLA-DQ2 için spesifik olan aminoasitlerdir (31).

2.4.1. Genetik Faktörler

Çölyak hastalığının patogeneğinde anahtar rolü genetik faktörler oynamaktadır. Çölyak hastalığındaki ailesel yatkınlık diğer kronik inflamatuvar hastalıklara göre anlamlı olarak daha yüksektir. Ayrıca çölyak hastalığı monozygotik ikizlerde %75 gibi çok yüksek bir oranda birlikte görülmektedir (32). Major histokompatibilite kompleks antijenleri bu genetik durumun oluşturan temel faktördür (33).

Çölyak hastalığı ile ilgili bir araştırmada, kız kardeşlerden biri çölyak hastası ise diğer kız kardeşte çölyak hastalığı olma ihtimali %17,6 iken aynı durumda olan erkek kardeşler için görülme sıklığı %10,8 saptanmıştır. Annesi veya babası çölyak hastası olan bir çocuk için bu oran %3,4 saptanmıştır (34).

Doku uygunluk antijenleri Major Histokompatibilite Kompleksi olarak adlandırılmaktadır. Bu kompleks ilk kez lökositlerde tanımlandığı için “İnsan Lökosit Antijenleri” (HLA) olarak da bilinmektedir. Yabancı olan antijenleri tanıyıp bağlayabilmeleri için hücrelerin yüzeyinde bulunan İnsan lökosit antijenleri bağlamış oldukları antijenleri immün sistemin hücrelerine sunarlar ve immün sistem yanıtını başlatmış olurlar. Farklı alanlarda değişik formlarda bulunabilirler. HLA antijenleri polimorfik moleküllerdir. Mendelyan kalıtımla aktarılan ve insanda altıncı kromozomda bulunan bu antijenlerin yapımı genetik olarak kontrol altındadır (33).

HLA-DQ 2 ve HLA-DQ8 gibi MHC sınıf II proteinlerini kodlayan genlerin varlığı çölyak hastalığı için en karakterize genetik risk faktörüdür ve toplam genetik

riskini %35'ini oluşturur (35,36). Hastaların %90'ından fazlası HLA-DQ2 pozitifliği gösterirken %10 HLA-DQ8 pozitifliği gösterir (37).

Çölyak hastalarının bazılarında bu iki HLA tipinde bulunmayabilir (38). Bunun yanında bu HLA allellerinin tespit edilme oranı da düşüktür ve %40 düzeyindedir. Bu bilgiler ışığında çölyak hastalığı patogenezinde genetik yatkınlık önemlidir fakat tek başına çölyak hastalığının gelişmesi için yeterli değildir (39).

Otoimmün tiroitit, Selektif IgA eksikliği, Tip1 Diyabetes Mellitus, Dermatitis Herpetiformis ve Down Sendromu gibi hastalıkların çölyak hastalığı ile birlikte görülme oranı yüksektir (40).

2.4.2.Çevresel Faktörler

Glüten tüketimi, çölyak hastalığının gelişmesinden sorumlu asıl çevresel faktördür. Glutamin ve prolinden zengin olan glutenin ekmek yapımında kullanılması nedeni esnekliğidir (41).

Kötü beslenme alışkanlıkları (özellikle yaşamın ilk yılında olan) ve viral enfeksiyonlar (özellikle rota virüs) çölyak hastalığı riskini artırabilir. Bunun yanında anne sütünün hastalık riskini azalttığı belirlenmiştir (42).

Buğday, arpa ve çavdar gluten kompleksi oluşturabilen ürünlerdir. Bu ürünler otoimmün yanıt oluşturur ve buda barsak mukozasında enflamasyon ve hasara neden olur (43,44,45). Bu ürünlerdeki prolamin içeriği mukozal enflamasyon ve hasar ile ilişkilidir (46). Bitkisel besinlerde bulunan glutelin ve prolamin miktarlarının eşit olması gluten kompleksi oluşmasına neden olur. Hasardan bu kompleks sorumludur. Mısır ve pirinçte bulunan glutelin ve prolamin miktarı eşit olmadığından birleşip gluten kompleksi oluşturamaz. Bu nedenle mısır ve pirinç tüketimi mukozal hasara yol açmaz. Gliadin bir prolamin türüdür ve temel olarak buğday tanesinde bulunur. Buğday, arpa, çavdar ve yulafta glutelin ve prolamin eşit miktarlarda olduğundan suyla birleştiğinde gluten kompleksini oluşturur. Buda mukozal hasara neden olur (47).

Mikroorganizmaların da çölyak hastalığının ortaya çıkmasında rolü olduğu belirlenmiştir. α -gliadin çölyak hastalığını aktive eder ve insan Adenovirüs Tip 12'nin EB1 proteininin benzer sekanslara sahiptir. Amerika Birleşik Devletleri'nde

tedavi edilemeyen çölyak hastalarında yapılan bir çalışmada katılımcıların % 89'unun daha önce Adenovirüs Tip 12 enfeksiyonu geçirdiği tespit edilmiştir. Ad12 viral protein ile α - 10 gliadinin arasındaki çapraz reaksiyon nedeniyle çölyak hastalığının gelişiminde Adenovirüs enfeksiyonunun rol oynayabileceği belirtilmiştir (48).

Bir çalışmada; çölyak hastalarında ince bağırsak mukozasındaki belirgin değişiklikleri neden olabilecek minimum gluten tüketiminin günde 50 mg olduğu ileri sürülmüştür (49).

Bunun yanında çölyak hastalarının bağırsak mukozasında yüksek miktarda gram negatif bakteriler saptanmıştır. Besinlerde bulunan bakterilerin ve ağır metallerin de çölyak hastalığının patogeneğinde olabileceği düşünülmektedir (50,51).

Anne sütünün çölyak hastalığına karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir. Bununla ilgili yapılan bir çalışmada anne sütü alma süresi ile çölyak hastalığına karşı koruyuculuk arasında kuvvetli ilişki gösterilmiştir (52).

Aile öyküsü ve uyumlu HLA haplotipleri olan ve çölyak hastalığı için yüksek risk taşıyan hastalarda yapılan gözlemsel ve ileriye dönük büyük çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalara göre gluten içeren besinlerin başlama zamanlamasının çölyak hastalığı gelişme riski üzerinde önemli bir etkisi olmadığı saptanmıştır (53). Avrupa Çocuk Gastroenterolojisi, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ASPGHAN) glutene başlama zamanının çocuğun 4. ayı ile 12. ayı arasında olmasını ve gluten başlanmış ise ilk haftalarda çok miktarda gluten tüketiminden kaçınılmasını önermektedir (54).

Sezaryen doğum çölyak hastalığı gelişimi için risk faktörü olduğu düşünülmekte fakat elektif sezaryen çalışmalarında çelişkili sonuçlar mevcuttur (55,56).

2.4.3.İmmünolojik Faktörler

Makrofaj, CD4+ helper, plazma hücreler, CD8+ sitotoksik T lenfositler ve Natural killer hücreleri çölyak hastalığında önemli rol oynamaktadır (43).

Çölyak hastalığı sistemik immün yanıt bozukluğudur (57,58,59). Glutenden türetilen peptidlere karşı uygun olmayan adaptif bir bağışıklık yanıtı vardır. Prolaminlerin CD4 + T-lenfosit cevabı indükleyen kritik epitoplara içerdiği saptanmıştır. Bu epitoplara ya HLA-DQ2 ya da HLA-DQ8 tarafından sunulmaktadır. Gliadin gibi makromoleküller için fizyolojik olarak geçirgen olmayan bağırsak epitel bariyerinin çölyak hastalığının patogeneğinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Enterositler arasında sıkı bağlantılar (tight junction, TJ) mevcuttur. Gliadin, genetik duyarlılığı olan kişilerde barsak hücreleri ile etkileşerek sıkı bağlantıları söker ve çölyak hastalığı gelişir. Buda barsak geçirgenliğinden sorumlu bir peptit olan zonulinin up-regülasyonuna neden olur. Epitelyum bariyerinden geçen gliadin peptitleri lamina propria da bulunan T-lenfositler ile etkileşime girer. Aktive edilmiş CD4 + T-lenfositleri tarafından T-yardımcı 2 lenfosit üretilir. Oluşan T- yardımcı 2 modeli IFN- γ 'nin domine ettiği bir T yardımcı 1 paternini indükler. T-yardımcı 1 hücreleri yüksek pro-inflamatuar sitokin seviyelerini uyarır ve daha sonra plazmada farklılaşan B lenfositlerin klonal genişlemesine neden olur (60).

Gluten sindirim enzimleri tarafından aminoasitlerine kadar parçalanamaz. Sindirilen gliadin 30 aminoasitten daha uzun peptidler şeklinde kalır (61,62). Bu şekilde oluşan peptitler antijeniktir ve sindirim enzimlerine dirençlidir. Doku transglutaminaz enzimi İntestinal membrandan içeri alınan bu parçaları deamidasyon ve transamidasyona uğratar. Deamidasyon ve transamidasyon sonrası glutamik asit parçacıkları oluşur ve bu parçacıklar negatif yüklüdür. HLA molekülü üzerinde pozitif yüklü antijen bağlama bölgeleri mevcuttur. Oluşan glutamik asit parçacıkları bu bölgelere yerleşir ve gliadin peptit bağları oluşturulur. Bu reaksiyonlarda özellikle HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 kompleksleri kullanılır. Sonuç olarak glutamik asit parçacıkları CD4+ T hücrelerine antijenik olarak sunulur (63,64). Böylece immün reaksiyon başlatılır ve interferon- α , interlökin-4 ve tümör nekrozis faktör gibi sitokinler salınmayabşlar (65).

Bazı gliadin peptitleri T-lenfositler tarafından tanınmaz. Bu peptitler hem intestinal epitelyal hücreleri hem de APC'leri uyarır. Özellikle interlökin (IL) -15 ile uyarılan CD8 + T-lenfositleri uyarır. Çölyak hastalığının ayırt edici özelliği olarak intraepitelyal CD8 + hücrelerin artan yoğunluğu gösterilir (57).

Çölyak hastalığında barsak mukozasının kronik inflamasyonu mevcuttur. Bu süreç sitokinlerin uyarılması ile başlar ve şiddetli bir immün reaksiyon tetiklenmiş olur. Böylece intestinal hücre hasarı başlar. Bu hasar villus atrofiyle sonlanır (61,62,64).

Gliadin-spesifik olan T hücre yanıtının doku transglutaminaz fonksiyonuyla şiddetlendiği bildirilmiştir. Transglutaminaz doku, subepitelyal bölgenin hücre dışına uzamasıyla oluşan ve epitelyal fırça sınırında bulunan bir dokudur (66).

Patogenezin anlaşılmasında deaminasyon reaksiyonları önemlidir. Deaminasyon reaksiyonları sonucunda aktif glutamik asit parçacıkları oluşur. Bu parçacıklar ekstraselüler alana geçerek lizin içeren başka proteinlere bağlanırlar. Anti-endomisyum antikorları bu şekilde oluşur çünkü ekstraselüler matristeki bağlanma alanlarından bir tanesi de endomisyumdur ve glutamik asit parçacıklarının endomizyuma bağlanması ile oluşan antikorlardır (65).

2.5.KLİNİK BULGULAR

Çölyak hastalığı asemptomatik olabileceği gibi yoğun bakım şartlarını gerektirecek tablolarda görülebilir. Acil müdahaleyi gerektirecek bu tabloya ‘Çölyak Krizi’ denir ve şiddetli ishal, dehidratasyon, karın şişliği, letarji, hipotansiyon, elektrolit imbalansı değişiklikleriyle karakterizedir (38). Hastalık uzun süreli ishal, karın şişliği, iştahsızlık, kilo kaybı, karın ağrısı, hipoproteinemi, ödem, davranış değişiklikleri, hipopotasemi gibi semptomlar ile kendini gösterir. Çocuklarda ise büyüme, gelişme geriliği ile karakterizedir. Ancak bu klinik görünüm son yıllarda değişmiştir. Hastaların yarısı gastrointestinal dışı şikayetler ile polkliniğe başvurmaktadır (67). Hastalığın belli bir yaş aralığı yoktur.

Çölyak hastalığı; hastalığın süresine, hastanın yaşına, barsak dışı bulgularına ve hastalığın derecesine göre heterojenite gösterir (68).

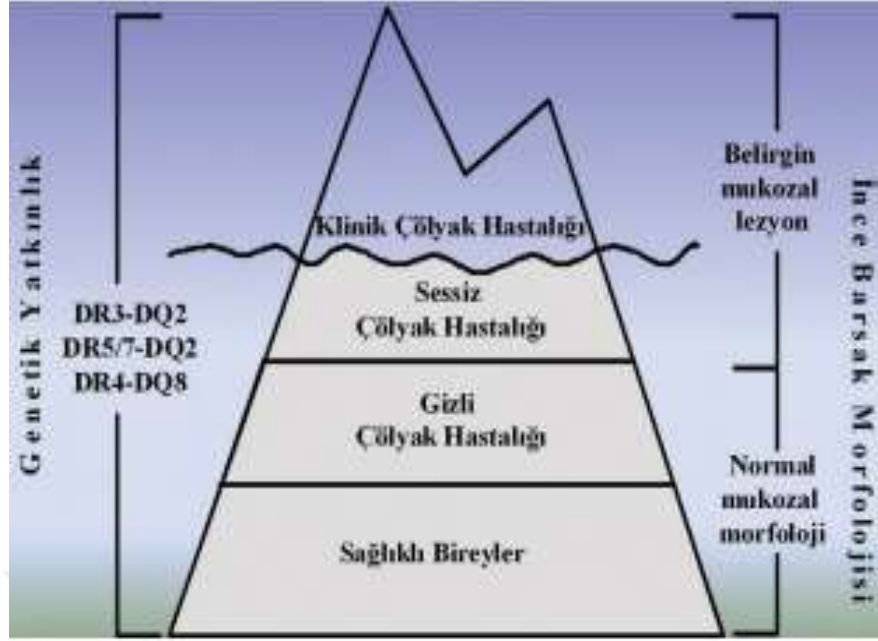
Çölyak hastalığının en sık saptanan bulguları donuk renkli, yağlı, sık ve bol miktarda dışkılamadır. Bu bulgular ince barsaklarda gelişen emilim bozukluğuyla ilgilidir (69).

Bunların yanında troid hastalıkları, tip 1 diyabet, Sjogren's hastalığı gibi otoimmün hastalıklar da çölyak hastalığı ile birliktelik gösterebilir. Ayrıca çölyak hastalığı otoimmün olmayan hastalıklarla da birlikte görülebilir. Bunlar; Down sendromu, Seçici IgA eksikliği, Turner sendromu, William's sendromu gibi hastalıklardır. Otoimmün veya otoimmün olmayan hastalıklarla çölyak hastalığının birlikte görülmesi ile ilgili ilişki net olarak belirlenememiştir. Ancak çölyak hastalığı tanısı konulursa birlikte görülen diğer hastalıkların da görülebileceği unutulmamalıdır (70).

Çölyak barsağın tamamını tutabilmektedir ancak proksimal ince barsağı tutan bir hastalık olarak bilinmektedir. Barsak tutulumu şiddet ve yaygınlık olarak hastadan hastaya farklılık gösterdiğinden farklı klinik tablolar ortaya çıkar. Demir, folik asit, kalsiyum ve yağda eriyen vitaminler, proksimal İnce bağırsaktan emilir. Çölyak hastalığında bu emilim bozulacaktır. Sonuç olarak; demir eksikliği anemisi, folat eksikliği ve azalmış kemik mineral dansitesi görülmektedir (71). Çölyak hastalığında barsak ileal kısmı nadiren tutulur. Bundan dolayı B12 vitamin eksikliği az görülür. En yaygın görülen demir eksikliğidir ve oral demir tedavisinden fayda görmez (72,73,74).

Çölyak hastalarından asemptomatik bireylerin sayısı, semptomları ve bulguları olan bireylerin 7 katıdır. Asemptomatik vakalarda herhangi bir bulgu yoktur fakat ince barsak biyopsisi çölyak için karakteristiktir (75). Bu durumda çölyak hastalığında buzdağı modelinin geliştirilmesine neden olmuştur (76,67).

Çölyak hastalığında erken tanı koymak için dikkatli yaklaşılmalıdır çünkü bir çok hastalıkta da görülebilen semptom ve bulgularla kendini gösterebilir. Tanı koymak için öncelikle serolojik testler istenir sonrasında gerekli ise biyopsi yapılır. Tanı koymak için biyopsi gereklidir ama serolojik testler özellikle tTG tespiti ucuz ve güvenilir olduğundan hekimler tarafından öncelikle tercih edilir (77,70).



Şekil 1. Çölyak Hastalarında Buzdağı Modeli

2.5.1.Klasik Çölyak

Villus atrofi ve intestinal malabsorbsiyonun neden olduğu barsak patolojisinin ön planda olduğu formdur. Çocuklarda ek gıdaya geçildikten sonra yani diyetle gluten eklenmesiyle gastrointestinal semptomlar başlar. Küçük çocuklarda daha çok barsak emilim kusuru ile karakterizedir. İshal, karın ağrısı, karın şişliği, kusma, büyüme geriliği, kas zayıflığı, hipotoni, iştahsızlık ve abdominal distansiyon gibi semptomlar görülür (38,67,78).

Glutenin diyetle eklenmesinden sonra boy ve kilo persentillerinde düşme görülür. Malabsorbsiyonun bir sonucu olarak subkutan yağ dokusunda ve kas kütlelerinde azalma gözlenir. İnfantlarda 'çölyak krizi' görülebilmektedir (79,70).

Klasik çölyak hastalığında, demir eksikliği anemisi, hipoalbuminemi, hipokalsemi ve vitamin eksiklikleri ile karakterize laboratuvar bulguları görülmektedir (79).

2.5.2. Atipik Çölyak

Bu çölyak tipi kendini genellikle gastrointestinal sistem dışı belirtilerle gösterir. Özellikle büyük çocuklarda ve yetişkinlerde görülür. Çocuklarda ise puberte gecikmesi, dental enamel defektleri ve büyüme geriliği şeklinde kendini gösterir. Büyük çocuk ve yetişkinlerde görülen atipik çölyak bulguları demir eksikliği anemisi, kabızlık, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, rekürren karın ağrısı, bulantı, kusma, şişkinlik şeklindedir (67,78).

Çölyak hastalığının klinik belirtileri ve bulgularında geçmiş yıllara göre anlamlı değişiklikler olmuştur (80). Finlandiya, İngiltere, Canada ve İskoçya'da yeni tanı alan hastaların yarısında herhangi bir gastrointestinal semptom yada bulgu görülmemiştir (79).

Atipik çölyak hastaları demir eksikliği anemisi, ekzokrin pankreas yetersizliği, folat eksikliği, alopesi, vitamin B12 eksikliği anemisi, rekürren aftöz stomatit, kısa boy, dermatitis herpetiformis, osteomalazi, beyin atrofi, osteoporoz, demans, amenore, myasteni gravis, hipogonadizm, nedeni açıklanamayan miyopatiler, idiyopatik infertilite, manyetik rezonansda görünen yaygın beyaz cevher lezyonları, rekürren abortus, oksipital kalsifikasyon, periferik nöropati ve serebellar atrofi ile karşımıza gelebilir (81). Atipik çölyak hastalığında gastrointestinal semptomlar ya hiç yoktur ya da çok azdır (79).

2.5.3. Sessiz Çölyak Hastalığı

Eğer ince barsak biyopsi bulguları, çölyak antikor pozitifliği ve HLA pozitifliği olduğu halde çölyak hastalığına ait semptom yoksa sessiz çölyak hastalığı diyoruz (82). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda gözden kaçan hastalık bulgularının olduğu görülmüştür. Glutensiz diyet uygulaması ile sessiz çölyak hastalarının çoğunda fiziksel ve psikolojik açıdan iyileşmeler gösterilmiştir (83).

Bu tip daha çok tip 1 diyabet, Down, Turner, Williams sendromu gibi otoimmün veya genetik hastalığı olan bireylerde ve ailesinde çölyak hastalığı olan bireylerde saptanmaktadır (84).

Gözden kaçan ve sıkça rastlanan bulgular; demir eksikliği veya demir eksikliği anemisi, kemik mineral yoğunluğunun azalması, psikolojik ve fiziksel olarak kendini kötü hissetme, egzersiz yaparken çabuk yorulma, çocuklarda okul performansında düşme ve sürekli yorgun hissetme şeklindedir (79,70).

Sessiz tip çölyak hastalığına tanı konulmazsa daha sonraki dönemlerde tipik çölyak hastalığı semptomları görülecektir (79).

2.5.4.Latent Çölyak Hastalığı

Hayatlarının bir döneminde gluten duyarlı enteropatisi gelişen kişilerdir. Bu hastalar uyumlu HLA grubuna sahiptir (85). Seroloji pozitifdir ama villus atrofisi yoktur. Tanı konulmadığı takdirde atrofi gelişebilir (86).

2.5.5.Potansiyel Çölyak Hastalığı

Potansiyel çölyak hastaları hayatlarının hiçbir döneminde çölyak tanısı almamış ancak pozitif serolojiye sahiptir. Uygun genetik arka plan vardır ve histolojik olarak normal yada hafif bulgular mevcuttur (84). Potansiyel Çölyak Hastalığına sahip çocuklarda yapılan çalışmalar anlamlı villus atrofisi gelişmediğini göstermiştir. Buda bize potansiyel çölyak hastalığından klasik tip çölyak hastalığı gelişmediğini göstermektedir. Yani öncü kabul edilmemektedir (87).

Glutensiz diyet önerilmesi konusunda net bir bilgi yoktur ve çelişkiler mevcuttur (86,88).

2.6.TANI

Çölyak hastalığı başka hastalıklar ile karışabilir çünkü hastalığın spesifik bir bulgusu yoktur. Hastalığın bulgu ve belirtileri çeşitlilik gösterir. Bu durum tanı konmasını geciktirir. Benzer bulgularla gelen hastalarda çölyak unutulmamalı ve akılda tutulmalıdır çünkü tanının atlanması ilerleyen dönemlerde komplikasyonlara neden olur hatta lenfoma gibi ciddi sonuçlar doğurabilir (89).

Vaka tanımlama, tarama testleri ve belirleyici testler çölyak hastalık tanısı için temel parametrelerdir. Son 50 yılda bu parametreler önemli ölçüde değişmiştir (79).

Hastalığın tanısında ve dışlanması ilk adım olarak kullanılan hastalığa duyarlı ve spesifik serolojik testler 1980 yılında geliştirilmiştir. Tipik semptom ve bulguları olmayan hastaların da taranması çölyak hastalığı görülme prevalansının giderek artmasına neden olmaktadır (89). İnce bağırsak biyopsisi kesin tanı yöntemidir. Tanı için altın standart yöntem; biyopsi materyalinin histolojik olarak Marsh sınıflanmasına göre değerlendirilmesidir (90). HLA DQ2/DQ8 allellerinin bulunmayan hastalarda çölyak hastalığı dışlanır. Fakat çölyak hastası olmayanlarda bu genetik belirteçler pozitif olabilir (91). Bu nedenle genetik test sadece aile öyküsü olan bireylerde tarama amacıyla kullanılabilir (92).

2.6.1.Serolojik Testler

Serolojik testler çölyak tanısında ilk kullanılacak yöntemdir. Anti-gliadin antikor (AGA) IgA ve IgG, anti-retikülin antikor (ARA) IgA, doku transglutaminaz antikor (dTG) IgA ve IgG, anti-endomisyum antikor (EMA) IgA ve deamide gliadin peptid antikor (DGP) IgA ve IgG bu testler arasında yer alır (93).

Doku transglutaminaz antikorları taramada ve şüpheli vakaların saptanmasında önerilen ilk testtir. Çünkü ucuz, kolay, hızlı ve güvenilirliği yüksek bir yöntemdir (94). Çölyak hastalığında kullanılan serolojik testler Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1.Çölyak Hastalığı Tanısında Kullanılan Serolojik Testler (93)

Serolojik Testler		Yöntem
Antigliadin Antikor (AGA)	IgA/IgG	ELİSA
Anti Endomisyum Antikor (EMA)	IgA/IgG	IFA, ELİSA
Antiretikülin Antikor (ARA)	IgA/IgG	IFA
Doku Transglutaminaz Antikor(dTG)	IgA/IgG	ELİSA, IKY
Deamine Gliadin Peptid Antikör (DGP)	IgA/IgG	ELİSA

ELİSA: Enzyme Linked Sorbent Assay, IFA: Immuno Fluorescence Assay, IKY: Immuno Kromotografik Yöntem

Antigliadin (AGA) antikorları (IgG ve IgA) günümüzde artık önerilmemektedir. Çünkü küçük çocuklar dışında düşük duyarlılık, özgüllükleri ve düşük doğruluklara sahiptir (95).

EMA testi ise yüksek riskli popülasyonda tanı doğrulamak amacıyla kullanılabilir. Tanıda en duyarlı olan testtir (Tablo 2). Tanıda en duyarlı test olduğu halde bu şekilde kullanılmasının nedeni uygulamada zorluk, yüksek maliyet ve özel eğitilmiş laboratuvar elemanı gereksinimidir (96). Tanısal doğruluğu artırmak için son yıllarda klinisyenler seri testler yapma eğilimindedir (84). 2 yaşından küçük hasta grubunda anti-dTG ve EMA antikorlarının tanısal değeri anti-deamide gliadin peptid (DGP)'ya göre daha düşüktür. Bu nedenle 2 yaşından küçük çocuklarda anti-DGP bakılması daha uygundur (96). Antigliadin antikorları düşük duyarlılıklara sahiptir. Bu nedenle günümüzde tercih edilmemektedir (97,98). Antikorların duyarlılık ve özgüllükleri Tablo 2'de verilmiştir (99,100).

Tablo 2. Çölyak Hastalığı Tanısında Kullanılan Testlerin Duyarlılık ve Özgüllük Değerleri

Testler	Duyarlılık (%) Sensivite	Özgüllük (%) Spesifite
Anti dTG-IgA	90-100	95-100
EMA- IgA	93-100	98-100
AGA-IgA	52-100	72-100
AGA-IgG	83-100	47-94
Anti-DGP IgA	80	98

Taniğin “European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)” tarafından bir puanlama sistemi geliştirmiştir (Tablo 3). 4 puan yeterli kabul edilmektedir (83). 2019 yılı ESPGHAN kılavuzunda Serum IgA düzeyi ve dTG-IgA düzeyinin birlikte bakılması önerilmiştir. IgG grubu antikorların ise yalnızca serum IgA düzeyinde yaşa göre düşüklük saptanması halinde test edilmesi önerilmiştir (101).

Tablo 3. Çölyak Tanısında ESPGHAN'ın Önerdiği Puanlama Sistemi

Belirtiler	Puanlar
Malabsorpsiyon sendromu	2
ÇH ile ilgili diğer belirtiler ya da Tip 1 DM ya da 1. derece yakınlarında ÇH varlığı	1
Belirtisiz	0
Serum Antikorları	
EMA pozitifliği ve/veya anti-dTG antikorların normalin üst sınırından 10 kat yüksek olması	2
Anti- dTG antikorların düşük pozitifliği veya izole anti-DGP pozitifliği	1
Serolojik testler yapılmamış	0
Serolojik testler yapılmış ancak tüm ÇH'ye özgü antikorlar negatif	-1
HLA	
Tam HLA-DQ2 (cis ya da trans) veya HLA DQ8 heterodimerlerinin pozitifliği	2
HLA yapılmamış ya da %50 HLA DQ2 pozitifliği (sadece HLA-DQR1-0202)	1
HLA DQ2 ve HLA DQ8 negatifliği	0
Histoloji	
Marsh 3b ya da 3c (subtotal villus atrofi, düz mukoza)	2
Marsh 2 ya da 3a (villus boyu/ kript derinliği oranında orta derecede azalma) ya da Marsh 0-1 ve bağırsak dokusunda dTG antikorların pozitifliği	1
Marsh 0-1 ya da biyopsi yapılmamış	0

Anti-dTG: Anti-doku transglutaminaz, Anti-GDP: Anti-deamide giladin peptid.

2.6.2. HLA Testi (HLA-DQ2, HLA-DQ8)

Ailesel kalıttan şüpheleniliyorsa HLA testi yapılmalıdır. HLA testinin negatif olması çölyak hastalığını dışlarken pozitif olması sadece olası hastalık riskini göstermektedir. Bunun yanında serolojide HLA negatifliği olan fakat villus atrofi gösteren hastalarda villus atrofinin diğer sebeplerine dikkat edilmelidir (102). Laktoz intoleransı, Whipple hastalığı, bakteriyel aşırı çoğalma, enfeksiyöz hastalıklar (Giardia lamblia, Cryptosporidium, Microsporidium, Sitomegalovirus, Herpes virüsü) gibi pek çok bozuklukta çölyak hastalığı ile benzer histolojik bulgular gösteren ve malabsorbsiyon ile karakterize hastalıklardır (84).

HLA test endikasyonu teşhisin tartışmalı olduğu durumlarda vardır. Bu testin rutin de yapılması uygun değildir. Bazı çok merkezli yapılan çalışmalar, hem DQ2 hem de DQ8'lerinin negatif olduğunu göstermiştir fakat bu oran çölyak hastalarının sadece %0,4'ünün kapsamaktadır (103). Bu test çölyak tanılı hastaların aile bireylerinin çölyak hastalığına yatkınlığını belirlemek amacıyla yapılabilir (104).

2.6.3. İnce Bağırsak Biyopsisi

Serolojik testler yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir fakat ince barsak biyopsisi çölyak hastalığının tanısı için altın standart yöntemdir. İntraepitelyal lenfositoz, kript hiperplazisi ve villöz atrofi çölyak hastalarında ince bağırsak biyopsisinde görülen histopatolojik bulgulardır. Bu bulgulara dayanan histopatolojik sınıflama 1992 yılında Marsh tarafından geliştirilmiştir (Tablo 4). 1999 yılında, Oberhuber bu sınıflamayı modifiye etmiştir (105).

Tablo 4. Çölyak Hastalığında Histolojik Bulguların Marsh Sınıflandırması

Marsh 0	Önemli intraepitelyal lenfositik infiltrasyon olmaksızın normal mukozal mimari.
Marsh I	Lenfositik enterit: Lenfositler tarafından belirgin bir villöz epitelyum infiltrasyonu olan normal mukozal mimari; rasgele olarak 100 enterosit başına 30'dan fazla lenfosit olarak işaretlenir.

Tablo 4 devamı. Çölyak Hastalığında Histolojik Bulguların Marsh Sınıflandırması

Marsh II	Kript hiperplazisi olan lenfositik enterit: intraepitelyal lenfositoz ve epitel hücrelerinin proliferasyonunun arttığı kriptlerin uzaması ve dallanması.
Marsh III	İntraepitelyal lenfositoz, kript hiperplazisi ve villöz atrofi. 3 farklı villöz atrofi evresi vardır.
Marsh IIIA	Parsiyel villöz atrofi, villus künt ve kısaltılmıştır. Eğer villus-kript oranı 1: 1'den daha az ise, örnekler rasgele villöz atrofi olarak sınıflandırılır.
Marsh IIIB	Subtotal villöz atrofi, villiler açıkça atrofiktir, ancak yine de tanınabilmektedir.
Marsh IIIC	Total villöz atrofi, villiler ilkel ya da yoktur ve mukoza, kolonik mukozaya benzemektedir.

2.7. TEDAVİ

2.7.1. Glutensiz Diyet

Ömür boyu sürecek glutensiz diyet çölyak hastalığının mevcut tedavisini oluşturur. Hastalığın prognozu açısından en önemli belirteç diyetle uyumdur. Arpa, buğday ve çavdar diyetten çıkarılmalıdır. Yulafla ilgili ise net fikir birliği oluşmamakla beraber hem in vivo çalışmalar hem de in vitro immünolojik bazı çalışmalar yulafla güvenli bir şekilde tüketilebileceğini ileri sürmektedir. Ancak yulaf için çapraz kontaminasyon endişe kaynağıdır (106,107).

Hastaların ve ailelerinin glutensiz diyetle ilgili sürekli eğitilmesi gerekmektedir. Ancak glutensiz diyetle izin verilen gluten miktarı en önemli tartışma konusudur. Dünya çapındaki bilim adamları ve çölyak hastaları destek grupları arasında gluten tüketim eşiği ile ilgili çelişkiler mevcuttur. Bu durum sağlam bilimsel kanıtların eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Barsak hasarının gelişmesinden sorumlu çevresel faktörler; Buğday gluteni ve diğer tahıllardaki benzer proteinlerin (prolaminler) gliadin fraksiyonudur. Yaygın olarak kullanılan birçok tahılda prolaminler dediğimiz gliadin fraksiyonu bulunmaktadır. Bundan dolayı “buğdaysız”

ve “glutensiz” aynı şeyi ifade etmemektedir. Etiketlere dikkat etmek gereklidir. Yani buğday dışındaki tahıllar da glutenli olabilirler (107).

Catassi ve ekip arkadaşları tarafından az miktarda gliadinin uzun süreli tüketiminin etkilerini görmek için çölyak hastası 20 çocuk üzerinde bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada 4 haftalık bir uyarı testi uygulanmıştır ve 100 mg ve 500 mg gliadin kullanılmıştır. Günlük 100 mg gliadin intraepitelyal lenfosit sayısında önemli artışa neden olurken, 500 mg gliadin belirgin histolojik değişikliklere neden olmuştur (108).

Diyet tedavisine özel olarak üretilmiş ürünler mevcuttur. Ancak bu ürünlerde bile çok az da olsa gluten proteinini içerebilir (109). Mevcut etiketleme kurallarının ülkeler arasında farklılıklar göstermesi glutensiz ürünlerin gluten içerdiğini desteklemektedir.

Çölyak hastalarının küçük bir kısmında glutensiz diyet etkisizdir. Bu refrakter çölyak hastalığı olarak adlandırılır. Refakter çölyak hastalığı yüksek mortaliteye sahiptir. Bu mortalite oranı tip 1 diyabet hastalığından daha yüksektir ve daha ağır malnütrisyona neden olur. Lenfoma gelişme riski bu hastalarda artmıştır. Henüz bu hastalık formu ile ilgili etkili bir tedavi yöntemi geliştirilememiştir (110).

Türk Gıda Kodeksi Gluten İntoleransı Olan Bireylere Uygun Gıdalar Tebliği’nde glutensiz ürünlerin etiketlenmesi, reklamı ve tanıtımında glutensiz ibaresinin kullanılabilmesi için gluten seviyesinin 20 mg/kg’ı aşmaması gerektiği belirtilmiştir. Son tüketiciye sunulacak gıdada gluten miktarı 100 mg/kg’ı aşamayacağı ve çok düşük glutenli ibaresi kullanılabileceği belirtilmiştir (111). 29 Temmuz 2020 tarihinde 31200 sayılı Resmi Gazete’de yayınlanan tebliğ ile bu tebliğ yürürlükten kaldırılmıştır (112).

Glutensiz diyetle tam olarak uyum sağlanması birkaç hafta içinde klinik iyileşme ile sonuçlanır. Mukozal hasar ise 1-2 yılda düzelir (109). Çölyak hastalarına multivitamin desteği verilmesi ve tedavinin ilk aşamasında süt ve süt ürünlerinden kaçınılması önerilmektedir çünkü ikincil olarak laktoz intoleransı eşlik edebilir ve vitamini eksiklikleri sıklıkla görülmektedir (113). Büyüme gelişme geriliği, osteoporoz gibi bazı komplikasyonlar çölyak hastalarında görülebilir. Hastalığın erken teşhisi ve tedavisi bu komplikasyonların gelişmemesi için önemlidir (114).

Pirinç ve mısır glutensiz diyetteki ana tahıl grubu oluşturur. Fakat unların rafine edilmesi ve düşük lif içerikli nişasta kullanılması yetersiz lif alımına bağlı kabızlıkla sonuçlanır. Kabızlığa engel olmak için lif içeriği buğdaya benzeyen kinoa, amarant ve karabuğday gibi psödotahıllar kullanılabilir. Yine glutensiz diyet bazı vitamin ve besin öğeleri eksikliğine neden olur. Bunlar destekleyici tedavi olarak diyete eklenmelidir. Bu nedenle sıkı takip şarttır (115).

Glutensiz diyetin başlangıcından itibaren 2 yıl içinde mukozal düzelme görülürken çölyak antikor negatifleşmesi için 6 ay gerekmektedir. Klinik düzelme ise yaklaşık 2 hafta içinde sağlanmaktadır (116). Çölyak hastalarının beklenen yaşam süresi diğer popülasyona göre daha kısadır fakat sıkı glutensiz diyet 3-5 yıl içinde beklenen yaşam süresini diğer popülasyon ile aynı düzeye getirmektedir (117).

Glutensiz diyet, çölyak hastaları için iyi bir tedavi seçeneği olmasına rağmen diğer ilaç bazlı tedavilerde araştırılmaktadır (118,119).

2.7.2. Gluten Girişini Bloke Etme

AT-1001 tedavi amacıyla üzerinde en çok çalışılan ajandır (120). AT-1001 ve plasebo kontrolleri karşılaştırıldığında; plaseboya göre AT-1001 ile tedavi edilen hastaların semptomlarının azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca otoantikor yanıtı ve pro-inflamatuar üretiminin daha az olduğu görülmüştür (121).

2.7.3. Oral Enzim Tedavileri

Prolil endopeptidazlar, gliadin peptitlerde fazla miktarda bulunan prolin rezidülerini ayırarak etki gösterir. Bu şekilde bu gliadin peptidlerinin lamina propriadan geçişine engel olabilir (122). Bu enzim çeşitli mikroorganizmalarda eksprese edilir. Ve bu enzimlerin gluten sindirimini hızlandırarak T hücre epitoplarını yok etmesi düşünülmektedir (123). Fakat tüketilen günlük gluten miktarı 13 gramın üstüne çıktığı durumda enzim tedavisi yetersiz olacaktır. Bu durum tedaviyi sınırlandırmakta ve enzim tedavisinin sadece refrakter tip 1 veya yüksek gluten duyarlılığı olan çölyak hastalarında kısmi bir fayda sağlayabilecektir (124).

2.7.4. Modifiye Edilmiş Tahıllar

Bu şekilde genetik olarak modifiye edilen tahıllar ile immünstimülatuvar kapasitenin azaltılması amaçlanmıştır. Kromozom 1'de bulunan düşük molekül ağırlıklı glüten, ω -gliadin ve γ -gliadinin delesyonu bu amaçla kullanılmıştır (125).

2.7.5. Aşı Tedavisi

Aşı ile ilgili klinik araştırmalar prototip bir aşı ile başlamış ve faz 1 çalışmaları tamamlanmıştır. Bu aşı HLA-DQ2 tarafından tanınan bir dizi gluten peptidine karşı geliştirilmiştir (120). Özellikle, pek çok hastanın uyumunun sağlanması için tek dozlu bir uygulama olması üzerinde çalışılmaktadır (126). Fakat immün sistem aktivasyonu riski mevcuttur ve bu yan etki için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (84).

2.7.6. Rho ve Rho Kinaz inhibitörü

Rho Kinaz etkinliği ile bağırsak geçirgenliğinde artış olduğu düşünülmektedir. Glutene bağlı artan barsak geçirgenliğinin engelenebilme durumu için bu ilaç geliştirilmiştir (120).

2.8. PROGNOZ

Hastaların glutensiz diyet uyumu ile prognoz arasında belirgin korelasyon mevcuttur. Ve diyet uyumu aynı zamanda yaşam kalitesini arttırmaktadır (127). Ayrıca tanının erken konması ve tedaviye erken başlanması diyet uyumu için çok önemlidir (128).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız poliklinik kontrolüne gelen çölyak hastalarıyla yüzyüze görüşme şeklinde prospektif olarak yapıldı. Bu çalışma 1 Ocak 2022 ve 1 Mayıs 2023 tarihleri arasında Gastroenteroloji polikliniğine başvurusu olan ve tanı konulması üzerinden en az bir yıllık süre geçmiş olan, en az 1 yıllık patolojik tanısı bulunan, 18 yaş üstü hastalarla yüzyüze görüşüldü. Gebe olan, 18 yaşından küçük olan ve son 1 yıl içerisinde tanı alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bu tez çalışması için Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.10.2022 karar tarihli, 2022/7-18 karar sayılı toplantısında onay alındı.

Görüşmede kendi hazırlamış olduğumuz 11 sorudan oluşan sosyoekonomik düzeyi gösteren bir anket uygulandı. Anket öncesinde yazılı onam alındı.

Örneklem gurubunun belirlenmesinde gerekli literatür taraması yapılmış çölyak hastalığı görülme sıklığı yüzde 1 olarak görülmüştür (3). %95 güven aralığı, % 2 sapma ile örnekleme alınacak kişi sayısı 95 kişi olarak hesaplanmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 1) Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Poliklinik takipli olan hastalar
- 2)Görüşme esnasında en az 1 yıllık çölyak tanısı olan hastalar
- 3)18 yaşından büyük olan hastalar
- 4) Tanı konduktan en az bir yıl sonra çölyak otoantikörleri çalışılmış olan hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- 1) 18 yaşından küçük olan hastalar
- 2) Gebe hastalar
- 3) Çölyak tanısı üzerinden 1 yıl geçmeyen hastalar

Poliklinik takipli olan, poliklinik kontrolüne gelen ve görüşme esnasında en az bir yıllık hastalık tanısı olan çölyak hastalarıyla yüz yüze görüşülerek glutensiz diyet uyumuna sosyoekonomik düzeyin etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Poliklinik takipli olan çölyak tanılı hastalardan rutin tetkik olarak nutrisyonel parametreler, çölyak otoantikörleri, AST, ALT, ALP, GGT, Albumin, hemogram parametreleri tetkik edilmektedir. Çalışmamızda hastaların diyetle uyum durumunu değerlendirmek amacıyla rutin tetkik edilen yukarıda belirtmiş olduğumuz laboratuvar sonuçlarına bakıldı. Nutrisyonel parametreler, çölyak otoantikörleri, AST, ALT, ALP, GGT, Albumin, hemogram parametreleri değerlendirilip hastaların gelir durumu, eğitim durumu, meslek, ailedeki kişi sayısı vb.. sosyoekonomik düzeyi gösteren anket verileri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Hastaların sosyoekonomik düzeyinin glutensiz diyet uyumu üzerine olan etkisini araştırmayı planladık. Bu nedenle sosyoekonomik düzeyi gösteren bir anket düzenleyip en az bir yıllık çölyak tanısı olan hastalara yüz yüze görüşme şeklinde uyguladık. Çölyak hastalarında otoantikörün negatifleşmesi için en az 6 aylık bir süre geçmesi gerekmektedir. Tanı konduktan sonra en az bir yıllık süre geçmiş olan hastaları çalışmamıza dahil ettik.

Çalışmamızda hastaların diyetle uyum durumunu değerlendirmek amacıyla poliklinik kontrolüne gelen çölyak hastalarında rutin tetkik edilen çölyak antikörlerine bakıldı.

Anket çalışmamızda öncelikle yaş ve cinsiyetler soruldu. Aynı zamanda hastalık tanı yaşı sorulup çölyak hastalık süresi kaydedildi.

Katılımcıların çalışma durumları çalışıyor ve çalışmıyor olarak belirlenip. Çalışanlar ise memur ve diğer olacak şekilde gruplandırıldı.

Katılımcıların aylık gelirleri asgari ücret ve ortalama memur maaşları göz önünde bulundurularak 5 bin TL altı, 5-10 bin TL arası ve 10 bin TL üstü olacak şekilde 3 grupta incelendi. Bunun yanında ailedeki toplam kişi sayısı sorgulanıp kaydedildi.

Katılımcılar ve anne ve babalarının eğitim durumları okur-yazar değil, ilköğretim, ortaöğretim, lise, önlisans, lisans ve lisans üstü şeklinde kaydedildi. Katılımcıların eğitim seviyesi ortaöğretim ve altı, lise ve lisans ve üstü olacak şekilde

3 gruba ayrılıp değerlendirildi. Anne eğitim durumu okur yazar değil ve ilköğretim ve üzeri olacak şekilde 2 gruba ayrılıp değerlendirildi. Baba eğitim durumu ise ilkokul ve altı, ortaokul ve üzeri olacak şekilde 2 gruba ayrılıp değerlendirildi.

Son olarak ailedeki çölyak hastası sayısı kaydedildi.

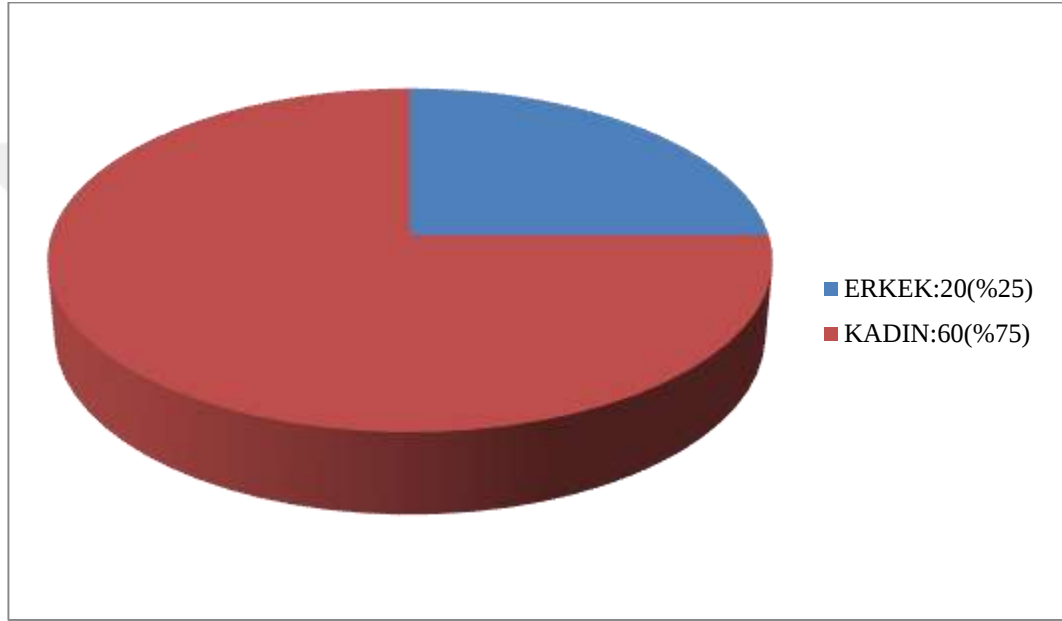
Aynı zamanda katılımcıların rutin tetkik edilen çölyak otoantiklorları (Doku transglutaminaz igA, Doku transglutaminaz igG, Antiendomizyum antikor, Anti gliadin igA, Anti gliadin igG), hemogram parametreleri (Wbc, Hb, Plt, Mpv), biyokimya parametreleri (Ast, Alt, Alp, Ggt, Alb) ve nutrisyonel parametreler (Ferritin, B12 vitamini, Folik asit) veri tabanından bakılıp kaydedildi.

3.1. İSTATİKSEL ANALİZLER

Çalışmamız gözlemsel tipte kesitsel bir araştırmadır. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve en küçük-en büyük olarak, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirlendi. Verilerin analizi için SPSS 22,0 programı kullanıldı. Çalışmaya katılan katılımcıların demografik verileri, sosyoekonomik durumu belirlemek için oluşturduğumuz anket soruları ve çalışmada kullanılan laboratuvar değerleri ile ilgili tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student t Testi, niteliksel olarak belirtilen verilerin analizinde ise Ki-kare testi kullanıldı. p değeri 0.05 in altında ise fark anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya en az bir yıldır çölyak hastalığı tanısı olan 80 hasta dahil edildi. Cinsiyet durumlarına bakıldığında 20(%25) tanesi erkek, 60(%75) tanesi kadın idi (Şekil 2). t-TG IgA otoantikoru diyet uyumunu belirlemede ana belirteç olarak belirlendi. Katılımcılardan 40 tanesinde t-TG IgA pozitif iken, 40 tanesinde negatif sonuç elde edilmiştir. Pozitif sonuç elde edilen hastalar diyetle uyumadığı kabul edilirken negatif sonuçların ise diyetle uyum gösterdiği kabul edilmiştir.



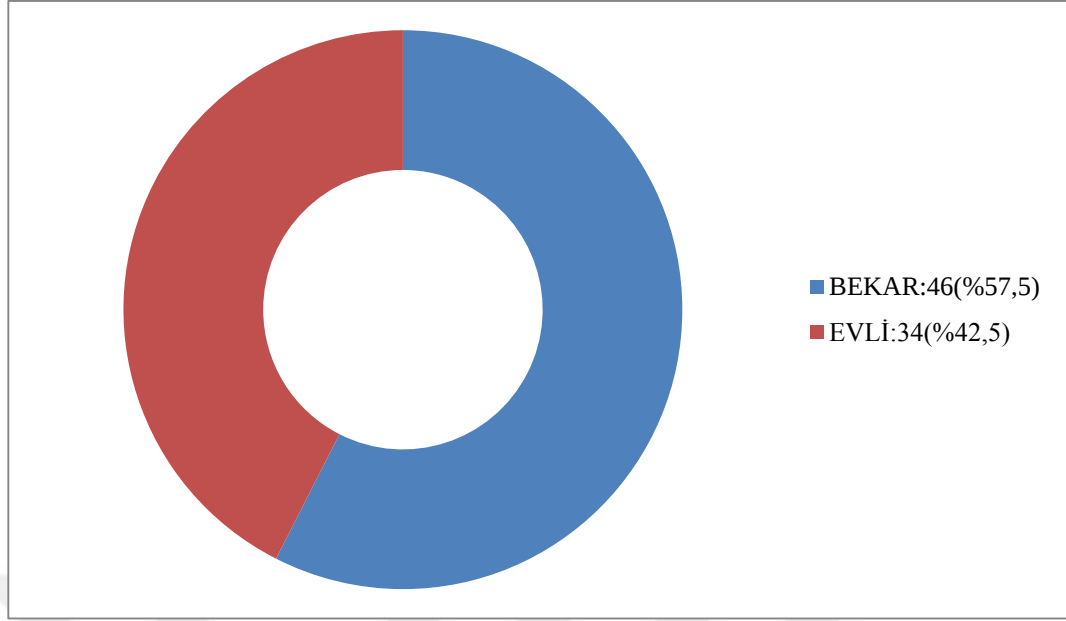
Şekil 2. Katılımcıların Cinsiyet Dağılımı

Erkek hastalarımızdan 9 kişide t-TG IgA negatif iken, 11 kişide pozitif tespit edildi. Kadın hastalarda ise 31 katılımcıda t-TG IgA negatif, 29 katılımcıda pozitif idi (p:0,606)(tablo 5).

Tablo 5. Katılımcıların t-TG IgA Sonucuna Göre Cinsiyet Dağılımı

	t-TG IgA N (N=40)	t-TG IgA N (N=40)	P	İstatistik
	N(%)	N(%)		
Cinsiyet				
Erkek	9 (45,0)	11 (55,0)		X ² :0,267
Kadın	31 (51,7)	29 (48,3)		p:0,606

Katılımcıların medeni durumuna bakıldığında 46 (%57,5) tanesi bekar, 34 (%42,5) tanesi evli idi (şekil 3).



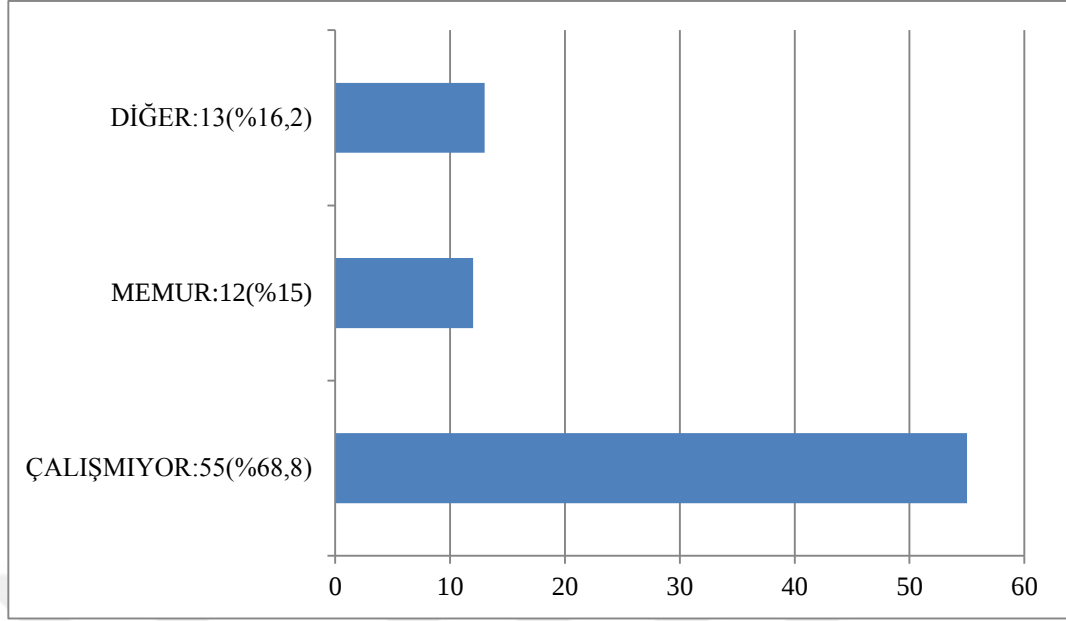
Şekil 3. Katılımcıların Medeni Durumuna Göre Dağılımı

t-TG IgA negatif olan grupta bekar sayısı 21 (%45,7) iken evli sayısı 19 (%55,9) tespit edildi. t-TG IgA pozitif grupta bekar sayısı 25 (%54,3), evli sayısı 15 (%44,1) idi (p:0,366)(tablo 6).

Tablo 6. Katılımcıların t-TG IgA Sonucuna Göre Medeni Durumları Dağılımı

	t-TG IgA N (N=40)	t-TG IgA N (N=40)	P	İstatistik
	N(%)	N(%)		
Medeni durum				
Bekar	21 (45,7)	25 (54,3)		X ² :0,818 p:0,366
Evli	19 (55,9)	15 (44,1)		

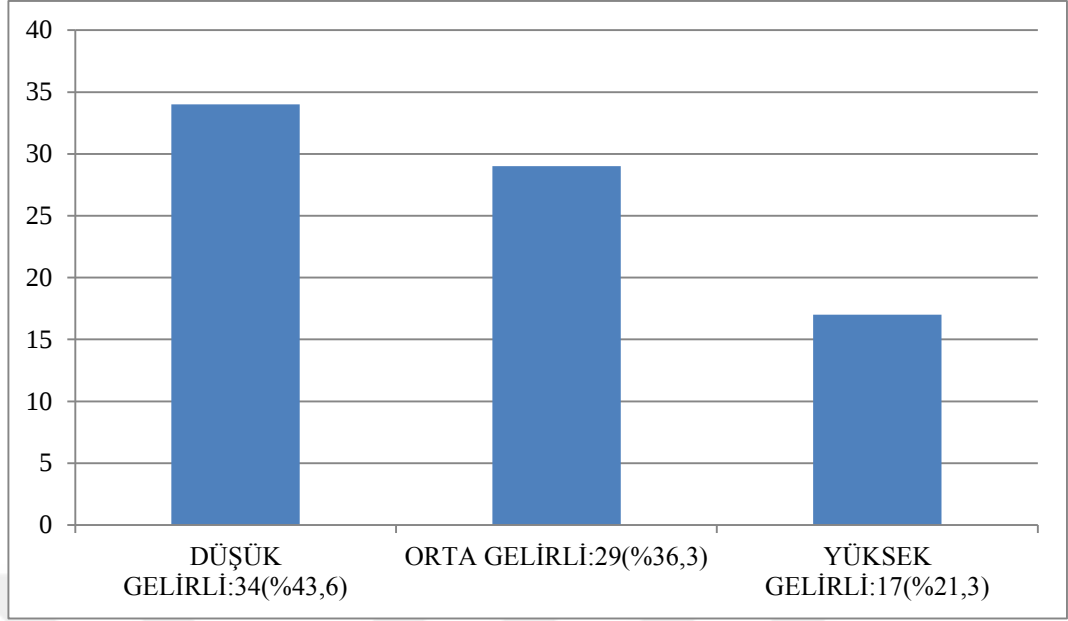
Hastalardan meslekleri soruldu ve kaydedildi. Çalışmayanların sayısı 55 (%68,8) kişi idi. Çalışanlar ise memur ve diğer olacak şekilde gruplandırıldı. Memur sayısı 12 (%15), diğer meslek grupları ise 13 (%16,2) kişi idi (şekil 4).



Şekil 4. Katılımcıların Çalışma Durumuna Göre Dağılımı

Çalışmayan çölyak hastalarının 27 (%49,1) tanesinde t-TG IgA negatif iken, 28 (%50,9) tanesinde t-TG IgA pozitif tespit edildi. Çalışan hastalarda ise 13 (%52,0) tanesi negatif, 12 (%48,0) tanesi pozitif idi (p:0,809).

Katılımcıların aylık gelirleri değerlendirilirken asgari ücret ve ortalama memur maaşları göz önünde bulundurulmuştur. Aylık gelirlere göre 5 bin TL altı, 5-10 bin TL arası, 10 bin TL üstü olacak şekilde 3 gruba ayrıldı ve sırasıyla düşük, orta ve yüksek gelirli olacak şekilde değerlendirildi. Düşük gelirli katılımcı sayısı 34 (%43,6), orta gelirli katılımcı sayısı 29 (%36,3), yüksek gelirli katılımcı sayısı 17 (%21,3) kişi idi (şekil 5).



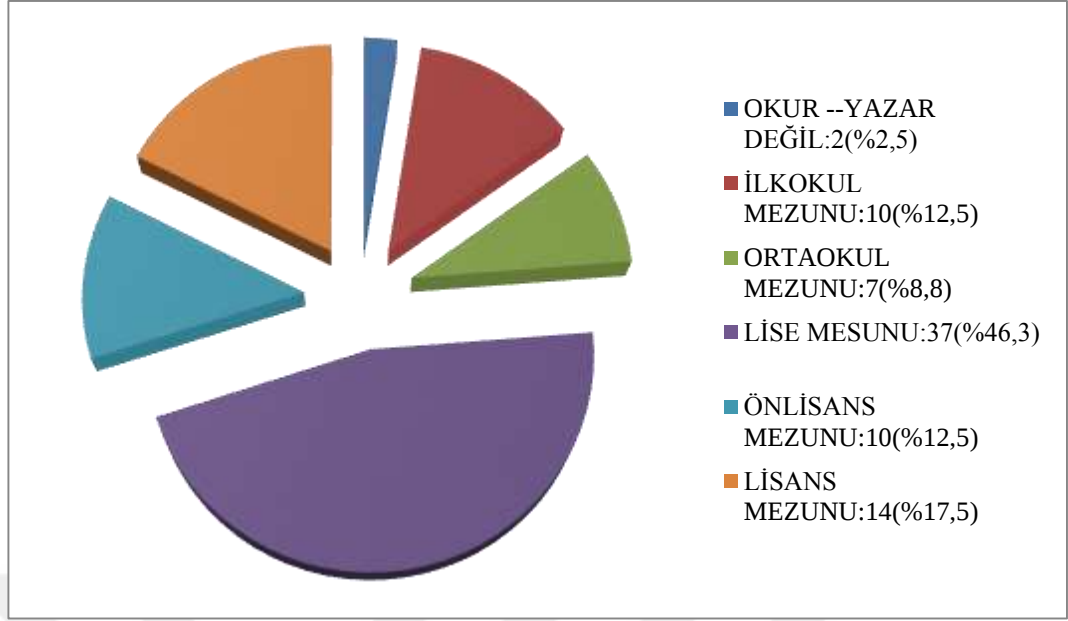
Şekil 5. Katılımcıların Aylık Gelir Durumuna Göre Dağılımı

Aylık geliri 5 bin TL altında olan çölyak hastalarının 15 (%44,1) tanesinde t-TG IgA negatif iken, 19 (%55,9) tanesinde t-TG IgA pozitif tespit edildi. Aylık geliri 5-10 bin TL arasında olan çölyak hastalarının 14 (%48,3) tanesi negatifken 15 (%51,7) tanesi pozitif tespit edildi. Aylık geliri 10 bin TL üzerinde olan hastalarda ise 11 (%64,7) tanesi negatif, 6 (%35,3) tanesi pozitif idi (p:0,372)(tablo7).

Tablo 7. Katılımcıların t-TG IgA Sonucuna Göre Çalışma Durumları ve Aylık Gelir Durumları Dağılımı

	t-TG IgA N (N=40)	t-TG IgA (N=40)	P	İstatistik
	N(%)	N(%)		
Çalışma durumu				
Çalışmıyor	27 (49,1)	28 (50,9)		X ² :0,058 p:0,809
Çalışıyor	13 (52,0)	12 (48,0)		
Aylık Gelir				
5 bin altı	15 (44,1)	19 (55,9)		X ² :1,976 p:0,372
5-10 bin arası	14 (48,3)	15 (51,7)		
10 bin üzeri	11 (64,7)	6 (35,3)		

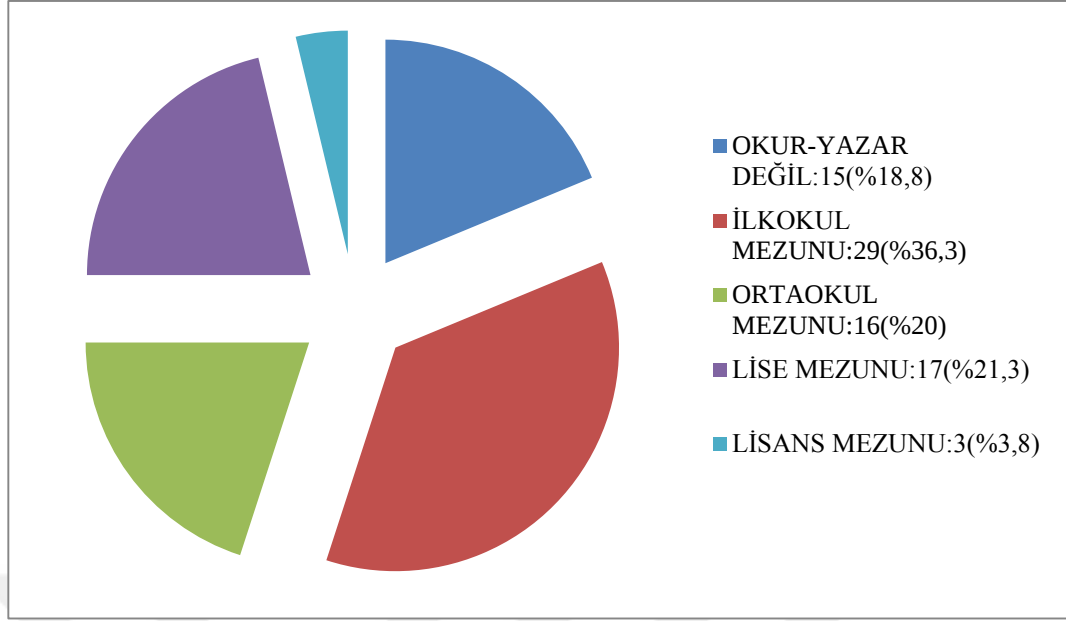
Çölyak hastaları eğitim durumlarına göre analiz edildi. 2 (%2,5) kişni herhangi bir eğitim almadığı, 10 (%12,5) kişinin ilkokul mezunu, 7 (%8,8) kişinin ortaokul mezunu, 37 (%46,3) kişinin lise mezunu, 10 (%12,5) kişinin önlisans mezunu, 14 (%17,5) kişinin lisans mezunu olduğu görüldü (şekil 6).



Şekil 6. Katılımcıların Eğitim Durumuna Göre Dağılımı

Katılımcılar ortaöğretim ve altı, lise ve lisans ve üstü olacak şekilde 3 gruba ayrılıp kaydedildi. Eğitim seviyesi ortaokul ve altı olan çölyak hastalarının 11 (%57,9) tanesinde t-TG IgA negatif iken, 8 (%42,1) tanesinde t-TG IgA pozitif tespit edildi. Eğitim seviyesi lise mezunu olan çölyak hastalarının 16 (%43,2) tanesi negatif iken 21 (%56,8) tanesi pozitif tespit edildi. Eğitim seviyesi lisans mezunu olan hastalarda ise 13 (%54,2) tanesi negatif, 11 (%45,8) tanesi pozitif idi (p:0,518)(tablo 8).

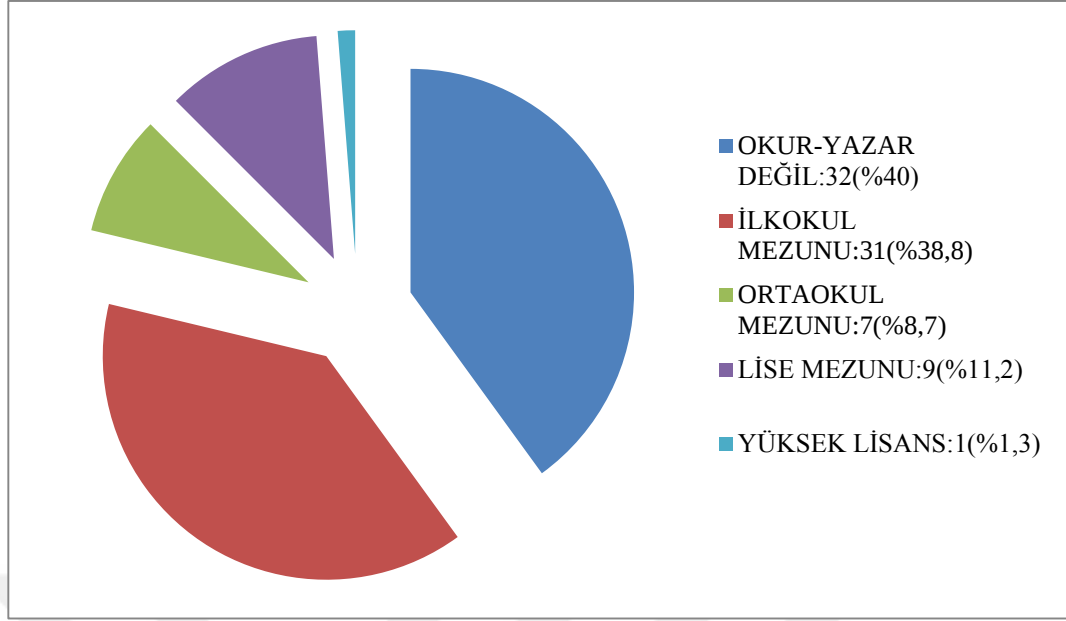
Baba eğitim durumu aynı şekilde analiz edildi. 15 (%18,8) kişi okur yazar değil, 29 (%36,3) kişi ilkököl mezunu, 16 (%20) kişi ortaokul mezunu, 17 (%21,3) kişi lise mezunu, ön lisans mezunu yok. Lisans mezunu ise 3 (%3,8) kişi idi (şekil7).



Şekil 7. Katılımcıların Baba Eğitim Durumuna Göre Dağılımı

Baba eğitim durumları ortaöğretim ve altı, lise ve lisans ve üstü olacak şekilde 3 gruba ayrılıp kaydedildi. Baba eğitim seviyesi ilkokul ve altı olan katılımcıların 23 (%52,3) tanesinde t-TG IgA negatif iken 21 (%47,7) tanesi pozitif tespit edildi. Baba eğitim seviyesi ortaokul ve üzeri olan hastalarda ise 17 (%47,2) tanesi negatif, 19 (%52,8) tanesi pozitif idi (p:0,653)(tablo 8).

Anne eğitim durumuna bakıldığında ise 32 (%40) kişinin okur yazar olmadığı görüldü. 31 (%38,8) kişi ilkokul mezunu, 7 (%8,7) kişi ortaokul mezunu, 9 (%11,2) kişi lise mezunu ve 1 (%1,3) kişinin ise yüksek lisans mezunu olduğu görüldü (şekil8).



Şekil 8. Katılımcıların Anne Eğitim Durumuna Göre Dağılımı

Anne eğitim seviyesi ise okur yazar değil, ilköğretim ve üzeri olacak şekilde 2 gruba ayrılıp kaydedildi. Anne eğitim seviyesi okur-yazar olmayan çölyak hastalarının 19 (%59,4) tanesinde t-TG IgA negatif iken 13 (%40,6) tanesi pozitif tespit edildi. Anne eğitim seviyesi İlkokul ve üzeri olan hastalarda ise 21 (%43,8) tanesi negatif, 27 (%56,3) tanesi pozitif idi (p:0,171)(tablo 8).

Tablo 8. Katılımcıların, Anne ve Babalarının t-TG IgA Sonucuna Göre Eğitim Durumları Dağılımı

	t-TG IgA N (N=40)	t-TG IgA (N=40)	P	İstatistik
	N(%)	N(%)		
Eğitim seviyesi				
Ortaokul ve altı	11 (57,9)	8 (42,1)		X ² :1,316 p:0,518
Lise	16 (43,2)	21 (56,8)		
Lisans	13 (54,2)	11 (45,8)		
Anne eğitim				
Okuryazar değil	19 (59,4)	13 (40,6)		X ² :1,875 p:0,171
İlkokul ve üzeri	21 (43,8)	27 (56,3)		
Baba eğitim				
İlkokul ve altı	23 (52,3)	21 (47,7)		X ² :0,202 p:0,653
Ortaokul ve üzeri	17 (47,2)	19 (52,8)		

Katılımcıların yaş ortalaması 30.2, medyan değeri 26 en küçük yaş 18, en büyük yaş 77 yaş idi. t-TG IgA negatif olan hastaların yaş ortalaması 31,32±11,97

iken, t-TG IgA pozitif olanların yaş ortalaması $29,20 \pm 10,45$ olarak tespit edildi (p:0,400)(tablo 9).

Katılımcıların hastalık tanı yaşı ortalaması 22,2, medyan yaş 22, en küçük tanı yaşı 1 ve en büyük tanı yaşı 55 yaş idi. t-TG IgA negatif olan hastaların hastalık tanı yaşı ortalaması $21,02 \pm 11,48$, t-TG IgA pozitif olanların hastalık tanı yaşı ortalaması $23,45 \pm 10,93$ olarak tespit edildi (p:0,336)(tablo 9).

Yaş ve tanı yaşı sorgulanan hastaların hastalık süresi ortalaması 8 yıl, hastalık süreleri medyan değeri 5, en az süre 1 yıl, en çok süre 43 yıl şeklindeydi. t-TG IgA negatif olan hastaların hastalık süresi ortalaması $21,02 \pm 11,48$, t-TG IgA pozitif olanların hastalık tanı süresi ortalaması $23,45 \pm 10,93$ olarak tespit edildi (p:0,011)(tablo 9).

Tablo 9. Katılımcıların t-TG IgA Sonucuna Göre Yaş, Hastalık Tanı Yaşı ve Hastalık Süresi Ortalamaları

	t-TG IgA N (N=40)	t-TG IgA P (N=40)	İstatistik
Yaş	$31,32 \pm 11,97$	$29,20 \pm 10,45$	T:0,846 p:0,400
Hastalık tanı yaşı	$21,02 \pm 11,48$	$23,45 \pm 10,93$	T:-0,967 p:0,336
Hastalık süresi	$10,27 \pm 9,14$	$5,75 \pm 6,01$	T:2,615 p:0,011

Analiz edilen otoantikordlardan herhangi birinde pozitif sonuç elde edilen hastaların diyetle uymadığı kabul edilip, analiz edilen otoantikorların tamamının negatif sonuçlanması durumunda ise diyetle uyum gösterdiği kabul edildiği başka bir değerlendirme yapıldı. Herhangi bir antikorda pozitiflik görülen hastalar ile tüm antikorlar negatif olan hastalar gruplandırıldıklarında, bütün antikorları negatif olan hastaların yaş ortalaması $29,59 \pm 11,33$ iken, herhangi bir antikoru pozitif olanların yaş ortalaması $31,25 \pm 11,51$ olarak tespit edildi (p:0,549)(tablo 10).

Bütün antikorları negatif olan hastaların hastalık tanı yaşı ortalaması $17,96 \pm 10,58$, herhangi bir antikoru pozitif olanların hastalık tanı yaşı ortalaması $25,19 \pm 11,04$ olarak tespit edildi (**p:0,007**)(tablo 10).

Bütün antikorları negatif olan hastaların hastalık süresi ortalaması $11,59 \pm 10,45$, herhangi bir antikoru pozitif olanların hastalık süresi ortalaması $6,06 \pm 5,84$ olarak tespit edildi (**p:0,016**)(tablo 10).

Tablo 10. Katılımcıların Tüm Antikor Sonuçlarına Göre Yaş, Hastalık Tanı Yaşı ve Hastalık Süresi Ortalamaları

	TÜM ANTİKOR N (N=27)	HERHANGİ BİR ANTİKOR N=47 P	İstatistik
Yaş	29,59±11,33	31,25±11,51	T:-0,601 p:0,549
Hastalık tanı yaşı	17,96±10,58	25,19±11,04	T:-2,752 p:0,007
Hastalık süresi	11,59±10,45	6,06±5,84	T:2,529 p:0,016

Çölyak hastası ile aynı evde kalan kişi sayısı değerlendirildiğinde; Ortalama 4.8 iken, en az 2 kişi ve en fazla 11 kişi kaldıkları görüldü. Medyan değeri ise 5 idi. t-TG IgA negatif olan katılımcıların birlikte yaşamış olduğu kişi sayısı ortalaması $4,72 \pm 1,32$ iken, t-TG IgA pozitif olan katılımcıların birlikte yaşamış oldukları kişi sayısı ortalaması $5,00 \pm 1,83$ idi (p:0,445)(tablo 11).

Tablo 11. Katılımcıların t-TG IgA Sonucuna Göre Ailedeki Kişi Sayısı Ortalamaları

	t-TG IgA N (N=40)	t-TG IgA N=40 P	İstatistik
Ailedeki kişi sayısı	4,72±1,32	5,00±1,83	T:-0,768 p:0,445

Ailede ve 1. Derecedeki akrabalarda çölyak tanısı olan kişi sayısına bakıldı. Ortalama 1,5 olarak bulundu. En fazla 5 çölyak hastası mevcuttu. t-TG IgA negatif olan katılımcıların birinci derece akrabalarından çölyak tanısı olan kişi sayısı ortalaması $1,35 \pm 0,57$ ken, t-TG IgA pozitif olan birinci derece akrabalarından çölyak tanısı olan kişi sayısı ortalaması $1,70 \pm 1,01$ idi (p:0,062)(tablo 12).

Tablo 12. Katılımcıların t-TG IgA Sonucuna Göre Ailedeki Çölyak Tanılı Hasta Sayısı Ortalamaları

	t-TG IgA N (N=40)	t-TG IgA P (N=40)	İstatistik
Ailedeki çölyaklı sayısı	1,35±0,57	1,70±1,01	T:-1,890 p:0,062

Tüm hastalarda değerlendirilen çölyak antikorlarını, pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrıldığı takdirde; EMA(Anti-Endomizyum antikor) 79 hastada değerlendirilmişti. Bunların 42 (%53,2) si negatif, 37 (%46,8) si pozitif idi. Doku transglutaminaz igA 80 hastanın tamamında bakılmış. Negatif olanların sayısı 40 (%50), pozitif olanların sayısı 40 (%50) idi. Doku transglutaminaz igG yine 80 hastada değerlendirilmiş. 69 (%86,3) hastada negatif sadece 11 (%13,7) hastada pozitif sonuç vermişti. Anti-gliadin igA 76 hastada değerlendirilmiş ve 59 (%77,6) hasta negatif, 17 (%22,4) hasta pozitif olarak sonuç verdi. Hastaların 75 tanesinde Anti-gliadin igG antikorı bakılmıştı. Bunlardan 48 (%64) tanesi negatif, 27 (%36) tanesi pozitif olarak sonuç verdi (tablo 13).

Tablo 13. Katılımcıların Otoantikor Sonuçları Dağılımı

	N	%	X±SD
EMA			
NEGATİF	42	53.2	
POZİTİF	37	46.8	107,54±67,61
TG IGA			
NEGATİF	40	50.0	
POZİTİF	40	50.0	126,90±70,77
TG IGG			
NEGATİF	69	86.3	
POZİTİF	11	13.7	45,31±18,39
ANTİ G IGA			
NEGATİF	59	77.6	
POZİTİF	17	22.4	103,20±100,92
ANTİ G IGG D			
NEGATİF	48	64.0	
POZİTİF	27	36.0	66,44±79,46

t-TG IgA negatif olan ve t-TG IgA pozitif olan katılımcıların nutrisyonel parametreleri, hemogram parametreleri ve biyokimya parametreleri ortalamaları alındı ve karşılaştırıldı (tablo 14).

Tablo 14. Katılımcıların t-TG IgA Sonucuna Göre Hemogram, Biyokimya ve Nutrisyonel Parametreleri Ortalamaları

	t-TG IgA N(N=40)	t-TG IgA P(N=40)	İstatistik
Ferritin	37,48±54,75	33,57±52,33	T:0,327 p:0,744
B12	211,23±87,61	253,02±130,63	T:-1,680 p:0,097
Folik asit	9,41±5,01	6,35±3,82	T:3,062 p:0,003
AST	17,07±5,17	20,25±5,01	T:-2,786 p:0,007
ALT	15,52±12,93	21,10±10,72	T:-2,098 p:0,039
ALP	63,22±22,45	76,90±28,50	T:-2,384 p:0,020
GGT	15,62±11,22	13,02±5,83	T:1,300 p:0,199
ALB	4,43±0,36	4,41±0,33	T:0,256 p:0,799
WBC	6,52±1,43	6,36±1,55	T:0,476 p:0,636
HB	13,31±1,88	13,18±2,02	T:0,291 p:0,772
PLT	257,78±58,27	262,17±77,83	T:-0,286 p:0,776
MPV	9,52±1,74	9,41±1,88	T:0,271 p:0,787

5.TARTIŞMA

Bulaşıcı olmayan inflamatuvar bağırsak hastalıkları içinde en sık görülen çölyak hastalığıdır. Hastalık kalıtsal ve çevresel etmenler sebebi ile ortaya çıkar. Tetikleyici faktör glüten içeren besinlerdir. Çölyak hastalığının semptomları çeşitlilik gösterir. Bu nedenle tanı koymak oldukça zordur. Hastalar tipik olarak ishal ve kilo kaybı ile hastaneye başvururlar. Bunun yanında bağırsak semptomu olmayan subklinik veya gizli hastalık tespit edilmiştir. Tanı, histopatolojik biyopsi değişikliklerinin saptanmasıyla ve ardından glutensiz diyet cevabına bağlıdır (129).

Hastalığın sıkı bir glutensiz beslenme dışında etkili bir tedavi seçeneği yoktur. Diyet dışında tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Fakat henüz kesin bir tedavi yöntemi bulunamamıştır.

Çölyak hastalarının sosyoekonomik düzeyinin diyet uyumu üzerindeki etkisinin belirlenmesine yönelik yürütülen bu çalışmada katılımcıların demografik özellikleri incelendiğinde 80 katılımcının 60'ının (%75) kadınlardan, 20'sinin (%25) erkeklerden oluştuğu görülmektedir.

Paarlathi ve arkadaşlarının çölyak hastalarıyla yapmış olduğu çalışmada katılımcıların %24'ü erkeklerden,%76'sı kadınlardan oluşmaktadır (130).

Er'in 2018'de yapmış olduğu çalışmada hastaların yaş ortalaması 37 bulunmuştur, %76,8'i kadınlardan oluşmaktadır. Yaptığımız çalışmada da yakın sonuçlar görülmüştür ve %75 gibi bir oranla kadınlar çoğunluktadır ve katılımcıların yaş ortalaması 30'dur (131).

Kadınların çoğunlukta olması iki şekilde açıklanabilir. İlk olarak kadınlarda daha sık çölyak hastalığı görülmektedir. İkinci olarak kadınlar erkeklere göre daha sık tıbbi bakım yaptırdıkları için daha fazla teşhis almaktadır.

2013'te Çakmak'ın yaptığı çalışmada katılımcıların yaş ortalaması 32,7'dir. Yaptığımız çalışmada bireylerin yaş ortalaması 30 bulunmuştur. Sonuçların yaş ortalaması açısından yakın olduğu görülmektedir (132).

Çalışmamızda elde edilen yaş, cinsiyet gibi veriler genel literatür bilgisi ile uyumludur.

Çalışmamızda hastaların diyetle uyum durumunu değerlendirmek amacıyla poliklinik kontrolüne gelen çölyak hastalarında rutin tetkik edilen çölyak antikorlarına bakıldı. Özellikle doku transglutaminaz IgA ana belirteç olarak kullanıldı. Scoglio ve ark, yapmış oldukları çalışma sonucunda yüksek tTG-IgA ile kliniği uyumlu hastalarda biyopsi yapılmadan ÇH tanısı konulabileceğini ileri sürmüşlerdir (133). Mubarak ve ark. tTG-IgA düzeyi >100 U/A olan hastalarda biyopsi yapılmasının gerekli olmadığını savunmuşlardır. Bir başka çalışmada da dTG-IgA düzeyleri >100 U/A olan 49 hastadan 48'inde Marsh 2 ve üstünde lezyonlar olduğu bulunmuştur (134).

Çölyak hastalığı herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen bir hastalık olmasına rağmen temel olarak ortaya çıktığı iki yaş grubu vardır. Bunlardan ilki yaşamın ilk yıllarında glutenle tanışmadan sonrası, ikinci en sık ortaya çıktığı yaşlar ise yaşamın ikinci ve üçüncü on yıllarıdır (135).Yapmış olduğumuz çalışmada, ÇH tanısı alan olguların tanı alma yaşları 1 ila 55 arasında değişmekte olup, ortalama 22,2 yıl olarak ortaya çıkmıştır. Bizim çalışmamızda t-TG IgA sonucuna göre diyet uyumu değerlendirildiğinde, tanı alma yaşı ile glutensiz diyet uyumu arasında anlamlı fark gösterilememiştir (p:0,336).

Yapmış olduğumuz çalışmamızda diyet uyumunu değerlendirmek amacıyla t-TG IgA yanında diğer otoantikorlar da değerlendirildi ve değerlendirilen tüm otoantikorlar negatif olan hastalar diyetle uyumlu kabul edilip, bakılan antikorlardan herhangi biri pozitif olan hastaların da diyetle uyumsuz olduğu kabul edildi. Herhangi bir antikor pozitifliği ve tüm antikorların negatif olma durumuna göre diyet uyumu değerlendirildiğinde, tanı alma yaşı ile glutensiz diyet uyumu arasında anlamlı fark görülmüştür (p:0,007). Bakılan tüm antikorları negatif olan katılımcıların tanı alma yaşı daha düşük olduğu görülmüştür. Buda hastaların tanı alma yaşı düştükçe diyetle uyum göstermede daha iyi olduğunu göstermekte. Yaş ilerledikçe alışmış olduğu diyetin değişmesinin daha zor olduğunun göstermekte ve diyet uyumsuzluğunun nedenini bu alışılmış olan diyetin değiştirilmesindeki zorluklar olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda, katılımcıların tanı aldıktan sonraki geçen süre kaydedildi. Katılımcıların t-TG IgA sonucuna göre diyet uyumu değerlendirildiğinde, tanı

aldıktan sonraki geçen süre ile glutensiz diyet uyumu arasında anlamlı fark saptanmıştır (p:0,011). Aynı şekilde herhangi bir antikör pozitifliği ve tüm antikörlerin negatif olma durumuna göre diyet uyumu değerlendirildiğinde de anlamlı bulunmuştur (p:0,016). Çölyak tanısı alan bir hasta, tanı sonrası her geçen gün diyet uyumu daha iyi etkilemektedir. Yani bir hasta ne kadar uzun süredir glutensiz diyet ile besleniyorsa diyet daha uyumlu olmaktadır. Buda hastaların zamanla yeni durumu kabullendiğini göstermektedir.

Düşük gelir düzeyine sahip bireylerin hem glutensiz diyet uyumu hem de gıda ve bakıma erişim oranları daha düşük olabilir. Bu da daha yüksek hastalık aktivitesine ve semptomlarına yol açabilir. Bu değerlendirilmesi gereken önemli bir ilişkidir. Çünkü düşük sosyoekonomik düzeye sahip hastaların zorluklarına odaklanarak ve kaynaklar gerektiği gibi yönlendirilerek glutensiz diyet uyumunu iyileştirecek yeni stratejiler geliştirilebilir.

2017’de İran’da yapılan bir çalışmada, çölyak hastalarının büyük bir kısmının karşılanamayan önemli masraflarla karşı karşıya olduğu görülmektedir. Glüten içermeyen besinler, çölyak hastalar için yaşam maliyetini oldukça arttırmaktadır. Bu durum geliri düşük olan insanlar için oldukça zordur. Yeni teşhis edilen hastalar için glutensiz diyet daha güvenli bir geçiş sağlamak ve diyet ihmalinden kaynaklanabilecek olası uzun vadeli komplikasyonları önlemek için hükümetin glutensiz ürünlere ulaşım desteği gerekmektedir (136).

Ülkemizde de glutensiz ürünlerin üretim maliyetleri ve ithalat maliyetleri yüksektir. Buda kişi başına düşen harcamaları artırmaktadır çünkü çölyak hastalığının mevcut tek tedavisi glutensiz diyettir.

Yapmış olduğumuz çalışmada katılımcılar aylık gelir durumuna göre gruplandırıldı. Ancak diyet uyumu üzerine anlamlı bir sonuç bulunamadı. Yapmış olduğumuz anket çalışmasında katılımcıların aylık gelirleri sorulmuş. Fakat verilen cevapların bir kısmının eksik ya da yanlış olduğu düşünülmektedir. Bunun nedeninin çölyak hastalarına yapılan sosyal nakdi desteğin, vermiş olduğu anket cevabına göre kesilebileceği yönünde olan yanlış inanışın olduğu düşünülmektedir. Ayrıca gelir düzeyi arttıkça katılımcıların diyet uyumunun sayısal olarak daha fazla olduğu görüldü. Aylık geliri 5 bin TL altında olan çölyak hastalarının %44,1’inde t-TG IgA

negatif, aylık geliri 5-10 bin TL arasında olan çölyak hastalarının %48,3 negatif, aylık geliri 10 bin TL üzerinde olan hastalarda ise %64,7'i negatif idi (p:0,372). Bu durum bize sosyoekonomik düzeyin glutensiz diyet uyumu üzerine etkisinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha uzun süre takipli daha çok çalışma yapılması gerektiğini göstermektedir.

Çölyak hastalarıyla aynı evde kalan kişi sayısı ile glutensiz diyet uyumu arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla katılımcılara evdeki toplam kişi sayısı sorulup kaydedildi. Ancak elde edilen veriler değerlendirildiğinde anlamlı bir sonuç bulunamadı (p:0,445). Yapmış olduğumuz çalışmada aynı evde bulunan kişi sayısının artması, diyet uyumu üzerinde negatif bir etki oluşturmamaktadır.

Sosyo-ekonomik durum, eğitim düzeyinide içerir. Eğitim seviyesinin glutensiz diyeti anlama, diyeti uygulama, glutensiz ürün etiketini okuma ve tıbbi yardım alma düzeyini etkileyebileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda eğitim düzeyinin düşük olması istemsiz gluten tüketimine neden olabileceği ve bu durumun da hastalık yükünü arttırabileceği düşünülmektedir (137). Bizim çalışmamızda hem katılımcıların hem de anne ve babalarının eğitim durumları değerlendirildi. Eğitim seviyeleri diyet uyumları ile karşılaştırıldı. Katılımcıların (p:0,518), annelerinin (p:0,171) ve babalarının (p:0,653) eğitim seviyeleri ve glutensiz diyet uyumu arasında anlamlı bir sonuca ulaşamadı. Bunun nedeni katılımcıların eğitim seviyeleri ile maddi imkanlarının arasındaki uyumsuzluk olduğu düşünülmektedir. Eğitim seviyesinin daha iyi olması glutensiz diyeti anlama ve uygulama açısından önemli olabilir fakat maddi imkanların kısıtlı olması glutensiz besinlere ulaşılmasında sorunlar oluşturmaktadır.

Çölyak genetik bir hastalıktır. Bundan dolayı hastaların yakınları çölyak hastalığı gelişmesi açısından risk altındadır. Birinci derece akrabalarda çölyak hastalığı prevalansı %5-38 arasındadır (138-139). Birinci derece yakınarda çölyak bulunma olasılığı yakınlık derecelerine göre değişebilmektedir (140). Yapmış olduğumuz anket çalışmasında hastalara ailede kaç tane çölyaklı hasta olduğu sorusu yönlendirildi. Sonuçlar istatistiksel olarak analiz edilip. Ailede çölyak hastası sayısı ile diyet uyumu arasındaki ilişki değerlendirildi. Fakat anlamlı bir fark elde edilmedi

(p:0,062). 1. Derece akrabalarda çölyak hastalığının bulunmasının diyet uyumu üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

Aynı zamanda yapmış olduğumuz çalışmada katılımcıların hemogram parametreleri (Wbc, Hb, Plt, Mpv), biyokimya parametreleri (Ast, Alt, Alp, Ggt, Alb) ve nutrisyonel parametreleri (Ferritin, B12 vitamini, Folik asit) veri tabanından bakılıp kaydedildi.

Tam kan sayımı, bireylerin serum folat, B12 vitamini, demir düzeyleri gibi hematolojik belirteçlerine bakılması da mikro besin ögesi emilimlerini gösterdiğinden dolayı olarak glutensiz diyet uyumunun bir göstergesi olabilmektedir (141).

Kuloğlu ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada 109 katılımcı değerlendirilmiş, demir eksikliği anemisi % 81.6, çinko eksikliğini % 64.1, folik asit eksikliğini % 18.3, hipoalbuminemi % 9.5 ve hipokalsemi sıklığını % 0.9 olarak saptamıştır (142).

Bizim çalışmamızda folik asit eksikliği ile diyet uyumu arasında anlamlı bir ilişki görülmüştür (p:0,003). Hastaların diyet uyumu arttıkça folik asit düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir. Bunu yanında Ast (p:0,007), Alt (p:0,039) ve Alp (p:0,020) düzeyleri ile diyet uyumu arasında da anlamlı bir ilişki bulundu. Hastaların diyet uyumu arttıkça bu parametrelerin daha düşük olduğu görülmüştür. Diğer laboratuvar tetkikleri ile diyet uyumu arasında anlamlı bir fark yoktu.

6.SONUÇLAR

Bu çalışma, çölyak hastalarının sosyoekonomik düzeyinin glutensiz diyet uyumu üzerine olan etkisini araştırmak amacıyla planlanmış olup. Aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Çalışmamız, poliklinik kontrolüne gelen çölyak hastalarıyla yüzyüze görüşme şeklinde prospektif olarak yapıldı. Hastaların diyet uyum durumunu değerlendirmek amacıyla poliklinik kontrolüne gelen çölyak hastalarında rutin tetkik edilen çölyak antikorlarına bakıldı.
2. Çalışmaya en az bir yıldır çölyak hastalığı tanısı olan 80 hasta dahil edildi. 80 katılımcının 60'ı (%75) kadınlardan, 20'si (%25) erkeklerden oluşmaktadır
3. Çalışmamızda elde edilen yaş, cinsiyet gibi veriler genel literatür bilgisi ile uyumludur.
4. Çalışmamızda t-TG IgA sonucuna göre diyet uyumu değerlendirildiğinde, tanı alma yaşı ile glutensiz diyet uyumu arasında anlamlı fark gösterilememiştir (p:0,336). Fakat katılımcılardan tetkik edilen diğer antikorlarda diyet uyumu açısından değerlendirilmeye alınıp, herhangi bir antikor pozitifliği olan katılımcıların diyet uymadığı ve tüm antikorların negatif olan katılımcıların diyet uyumu açısından değerlendirilmeye alınıp, herhangi bir antikor pozitifliği olan katılımcıların diyet uymadığı ve tüm antikorların negatif olan katılımcıların diyet uyumu tam olarak uyduğu kabul edilip, diyet uyumu tüm antikor parametrelerine göre değerlendirildiğinde anlamlı farklılık görülmüştür (p:0,007). Bakılan tüm antikorları negatif olan yani glutensiz diyet uyan katılımcıların tanı alma yaşının daha düşük olduğu görülmüştür. Yani daha genç yaşta çölyak tanısı alan katılımcılar diyet uyumu daha iyi olduğu sonucuna ulaşılmıştır.
5. Katılımcıların tanı aldıktan sonraki geçen süre ile glutensiz diyet uyumu arasında anlamlı fark saptanmıştır. Bu durum bize hastalar çölyak tanısı aldıktan sonra ne kadar süre geçerse uyumun o kadar iyi olacağını göstermektedir. Yani çalışmamıza göre hastaların glutensiz diyet uyumu açısından her geçen gün diyet uyumuna olumlu etki oluşturmakta ve hastaların yeni durumu kabullendiğini göstermektedir.

6. Çalışmamızda folik asit eksikliği ile diyet uyumu arasında anlamlı bir ilişki görülmüştür ve diyete uyum gösteren katılımcıların folik asit düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (p:0,003). Bunu yanında Ast (p:0,007), Alt (p:0,039) ve Alp (p:0,020) düzeyleri ile diyet uyumu arasında da anlamlı bir ilişki bulunmuş olup, bu parametrelerin diyete uyum gösteren çölyak hastalarında anlamlı olarak daha düşük düzeyde olduğu gösterilmiştir.
7. Katılımcıların gelir durumu ile diyet uyumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamakla beraber gelir düzeyi arttıkça katılımcıların diyete uyumunun oransal olarak daha fazla olduğu görüldü. Bu sonuç; yapmış olduğumuz çalışmanın düşük gelir düzeyine sahip bireylerin, hem glutensiz diyet uyumu hem de gıda ve bakıma erişim oranlarının daha düşük olabileceğini göstermektedir.

7.KAYNAKLAR

1. Makharia GK, Singh P, Catassi C, Sanders DS, Leffler D, Ali RAR, Bai JC. The global burden of coeliac disease: opportunities and challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022 May;19(5):313-327. doi: 10.1038/s41575-021-00552-z. Epub 2022 Jan 3. PMID: 34980921.
2. Capacci S, Leucci AC, Mazzocchi M. There is no such thing as a (gluten-)free lunch: Higher food prices and the cost for coeliac consumers. *Econ Hum Biol*. 2018 Sep;30:84-91. doi: 10.1016/j.ehb.2018.06.001. Epub 2018 Jun 30. PMID: 30015293
3. Oza SS, Akbari M, Kelly CP, Hansen J, Theethira T, Tariq S, Dennis M, Leffler DA. Socioeconomic Risk Factors for Celiac Disease Burden and Symptoms. *J Clin Gastroenterol*. 2016 Apr;50(4):307-12. doi: 10.1097/MCG.0000000000000366. PMID: 26084006.
4. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43-52.
5. Marco Silano, Carlo Agostoni and Stefano Guandalini. Effect of the timing of Glutenintroduction on the development of celiac disease. *World J Gastroenterol*.2010; 16(16):1939–1942.
6. Freeman HJ. Risk factors in familial forms of celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2010;16(15):1828-1831.
7. Shannahan S, Leffler DA. Diagnosis and updates in celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2017;27(1):79-92.
8. Catassi, C., Kryszak, D., Bhatti, B., Sturgeon, C., Helzlsouer, K., Clipp, S. L., veark. (2010). Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med*, **42**: 530-538. Erişim: 08.08.2018, <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/07853890.2010.514285>.
9. Gasbarrini, G. B., Mangiola, F., Gerardi, V., Ianiro, G., Corazza, G. R., ve Gasbarrini, A. (2014). Coeliac disease: an old or a new disease? History of a pathology. *Intern Emerg*, **9**: 249-256. Erişim 31.07.2018, <https://link.springer.com/article/10.1007/s11739-013-1044-5>.

10. Adams, F. (1856) The extant works of Aretaeus the Capadocian. London Sydenham Society, 350.
11. Paveley, W.F. (1988) From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease. *British Medical Journal* (297), 1646–1649.
12. Dowd, B., Walker-Smith, J. (1974) Samuel Gee, Aretaeus, and The Coeliac Affection. *British Medical Journal* (2), 45-47.
13. Paulley, J.W. (1954) Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymph-node biopsies. *British Medical Journal* (2), 1318-1321.
14. Marsh, M.N. (1992) Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* (102), 330-354.
15. Farrell, R.J., Kelly, C.P. (2002) Celiac Sprue. *New England Journal of Medicine* (346), 180- 188.
16. Cummins, A.G., Roberts-Thomson, I.C. (2009) Prevalence of celiac disease in the Asia– Pacific region. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* (2), 1347- 1351.
17. Gujral, N., Freeman, H. J., ve Thomson, A. B. (2012). Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *WJG*, 18: 6036. Erişim 31.07.2018, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3496881/>.
18. Paulley, J.W. (1954) Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymph-node biopsies. *British Medical Journal* (2), 1318-1321.
19. Ashtari S, Pourhoseingholi MA, Rostami K, et al. Prevalence of gluten-related disorders in Asia-pacific region: A systematic review. *J Gastrointest Liver Dis*. 2019;28(1):95-105.
20. Mustalahti, K., Catassi, C., Reunanen, A., Fabiani, E., Heier, M., McMillan, S., ve ark. (2010). The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med*, 42: 587-595. Erişim: 31.07.2018, <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/07853890.2010.505931>.
21. Catassi, C., Gatti, S., ve Fasano, A. (2014). The new epidemiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol and Nutr*, 59: S7-S9. Erişim 31.07.2018,

https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2014/07001/The_New_Epidemiology_of_Celiac_Disease.5.aspx.

22. Israeli, E., Hershcovici, T., Grotto, I., Rouach, Z., Branski, D., ve Goldin, E. (2010). Prevalence of celiac disease in an adult Jewish population in Israel. IMAJ, 12: 266. Erişim:07.08.2018, <https://www.ima.org.il/MedicineIMAJ/viewarticle.aspx?aid=252>.
23. Kochhar, R., Sachdev, S., Kochhar, R., Aggarwal, A., Sharma, V., Prasad, K. K., ve ark. (2012). Prevalence of coeliac disease in healthy blood donors: a study from north India. Dig Liver Dis, 44: 530-532. Erişim 31.07.2018, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1590865812000229>.
24. Dalgic B, Sari S, Basturk B, et al. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. Am J Gastroenterol. 2011;106(8):1512-1517
25. Ertekin, V., Selimoglu, M. A., Kardas, F., ve Aktas, E. (2005). Prevalence of celiac disease in Turkish children. J Clin Gastroenterol, 39: 689-691. Erişim: 08.08.2018, https://journals.lww.com/jcge/Abstract/2005/09000/Prevalence_of_Celiac_Disease_in_Turkish_Children.8.aspx.
26. Gursoy, S., Guven, K., Simsek, T., Yurci, A., Torun, E., Koc, N. ve diğerleri. (2005) The Prevalence of Unrecognized Adult Celiac Disease in Central Anatolia. Journal of Clinical Gastroenterology, 39 (6), 508-511.
27. Karaarslan H., Bektaş M., Bozkaya H., Soykan İ., Bahar K., Özden A. (2003). Gönüllü kan dörnorlerinde gluten enteropatisi seroprevelansı. 20. Ulusal Gastroenteroloji Haftası, Kuşadası, Antalya.
28. Elsurer, R., Tatar, G., Simsek, H., Balaban, Y. H., Aydinli, M., ve Sokmensuer, C. (2005). Celiac disease in the Turkish population. Dig, 50: 136-142. Erişim: 08.08.2018, <https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-005-1291-z>.
29. Owens, S.R., Greenson, J.K. (2007) The pathology of malabsorption: current concepts. Histopathology, 50 (1), 64-82.
30. Green, P.H.R., Cellier, C. (2007) Celiac Disease. New England Journal of Medicine, 357 (17), 1731-1743.
31. Arentz-Hansen, H., Körner, R., Molberg, Ø., Quarsten, H., Vader, W., Kooy, Y. M., ve ark. (2000). The intestinal T cell response to α -gliadin in adult celiac

- disease is focused on a single deamidated glutamine targeted by tissue transglutaminase. *J. Exp. Med*, 191: 603-612. Erişim 31.07.2018, <http://jem.rupress.org/content/191/4/603>.
32. Greco, L., Romino, R., Coto, I., Di Cosmo, N., Percopo, S., Maglio, M. ve diğerleri. (2002) The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut*, 50 (5), 624-628.
 33. Kalayci, A.G., Kanber, Y., Birinci, A., Yildiz, L., Albayrak, D. (2005) The prevalence of coeliac disease as detected by screening in children with iron deficiency anaemia. *Acta Pædiatrica*, 94 (6), 678-681.
 34. Trynka, G., Wijmenga, C., ve van Heel, D. A. (2010). A genetic perspective on coeliac disease. *Trends Mol Med*, 16: 537-550. Erişim: 31.07.2018, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471491410001310>.
 35. Dieli-Crimi, R., Cénit, M. C., ve Núñez, C. (2015). The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications. *J. Autoimmun*, 64, 26-41. Erişim: 31.07.2018, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841115300044>.
 36. Sollid, L. M., Markussen, G., Ek, J., Gjerde, H., Vartdal, F., ve Thorsby, E. (1989). Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med*, 169: 345-350. Erişim: 31.07.2018, <http://jem.rupress.org/content/169/1/345>.
 37. Al-Toma, A., Goerres, M. S., Meijer, J. W., Peña, A. S., Crusius, J. B. A., ve Mulder, C. J. (2006). Human leukocyte antigen–DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *CGH*, 4: 315-319. Erişim 31.07.2018, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356505011821>.
 38. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for 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.

39. Abadie V, Sollid L, Barreiro LB, et al. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 493–525.
40. Abdulrazzaq Y, El-Azzabi TI, Al Hamad SM, Attia S, Deeb A, Aburawi EH. Occurrence of Hypothyroidism, Diabetes Mellitus, and Celiac Disease in Emirati Children with Down's Syndrome. *Oman med J*. 2018; 33(5): 387-392
41. Shan L, Molberg Ø, Parrot I, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* (80-). 2002;297(5590):2275-2279.
42. Pinier, M., Fuhrmann, G., Verdu, E., ve Leroux, J. C. (2010). Prevention measures and exploratory pharmacological treatments of celiac disease. *AJCN*, 105: 2551. Erişim: 31.07.2018, <https://www.nature.com/articles/ajg2010372>.
43. Dickson, B.C., Streutker, C.J., Chetty, R. (2006) Coeliac disease: an update for pathologists. *Journal of Clinical Pathology*, 59 (10), 1008-1016.
44. Bardella, M.T., Velio, P., Cesana, B.M., Prampolini, L., Casella, G., Di Bella, C. Ve diğerleri. (2007) Coeliac disease: a histological follow-up study. *Histopathology*, 50 (4), 465-471.
45. Serra, S., Jan i, P.A. (2006) An approach to duodenal biopsies. *Journal of Clinical Pathology*, 59 (11), 1133-1150
46. Di Sabatino, A., Corazza, G.R. (2009) Coeliac disease. *The Lancet*, 373 (9673), 1480-1493.
47. Kksal, G., Gkmen, H. (2000). ocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi. Ankara: Hatipoğlu Yayınları.
48. Plot L, Amital H. Infectious associations of Celiac disease. *Autoimmun Rev*. 2009; 8(4): 316-9.
49. Elli, L., Rossi, V., Conte, D., Ronchi, A., Tomba, C., Passoni, M., ve ark. (2015). Increased mercury levels in patients with celiac disease following a gluten-free regimen. *Gastroent Res Pract*, 2015. Erişim 31.07.2018, <https://www.hindawi.com/journals/grp/2015/953042/abs/.elli>
50. Lerner, A., ve Matthias, T. (2015). Possible association between celiac disease and bacterial transglutaminase in food processing: a hypothesis. *Nutr Rev*, 73: 544-552. Erişim 31.07.2018, <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/73/8/544/1809884>.

51. Troncone, R., ve Jabri, B. (2011). Coeliac disease and gluten sensitivity. *J. Intern. Med.*, 269: 582-590. Erişim: 31.07.2018, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2796.2011.02385.x>.
52. Doğdu G, Duru NS, Elevli M, ivilibal M. Tip 1 Diyabetes Mellituslu ocuklarda Tiroid Otoimmunitesi ve Gluten Duyarlı Enteropati. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2012; 50: 39-42.
53. Aronsson CA, Lee HS, Liu E, et al. Age at gluten introduction and risk of celiac disease. *Pediatrics*. 2015;135(2):239-245. doi:10.1542/peds.2014-1787
54. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, et al. Gluten introduction and the risk of coeliac disease: A position paper by the european society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(3):507-513. doi:10.1097/MPG.0000000000001105
55. Lebwohl B, Green PHR, Murray JA, Ludvigsson JF. Season of birth in a nationwide cohort of coeliac disease patients. *Arch Dis Child*. 2013;98(1):48-51. doi:10.1136/archdischild2012-302360
56. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Catassi C. Mode of delivery and risk of celiac disease: Risk of celiac disease and age at gluten introduction cohort study. *J Pediatr*. 2017;184:81-86.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2017.01.023
57. du Pr , M. F., ve Sollid, L. M. (2015). T-cell and B-cell immunity in celiac disease. *Best Pract Res Clin GA*, 29: 413-423. Erişim 31.07.2018, https://scholar.google.com.tr/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=du+Pr +MF%2C+Sollid+LM.+Tcell+and+Bcell+immunity+in+celiac+disease.+Best+Pract+Res+Clin+Gastroenteol+2015%3B+29%3A+413423+%5BPMID%3A+26060106+DOI%3A+10.1016%2Fj.bpg.2015.04.001%5D%E2%80%A8+&btnG.
58. Mazzearella, G. (2015). Effector and suppressor T cells in celiac disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 21: 7349. Erişim: 31.07.2018, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4481430/>.
59. Bj rck, S., Lindehammer, S. R., Fex, M., ve Agardh, D. (2015). Serum cytokine pattern in young children with screening detected coeliac disease.

- Clin Exp. Immunol, 179: 230- 235. Erişim 31.07.2018, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cei.12454>.
60. Matthias, T., Neidhöfer, S., Pfeiffer, S., Prager, K., Reuter, S., ve Gershwin, M. E. (2011). Novel trends in celiac disease. *Cell Mol Immunol*, 8:121. Erişim: 31.07.2018, <https://www.nature.com/articles/cmi201068>.
 61. Shan, L., Molberg, Ø., Parrot, I., Hausch, F., Filiz, F., Gray, G.M. ve diğerleri. (2002) Structural Basis for Gluten Intolerance in Celiac Sprue. *Science*, 297 (5590), 2275-2279.
 62. Qiao, S.W., Sollid, L.M., Blumberg, R.S. (2009) Antigen presentation in celiac disease. *Current Opinion Immunology*, 21 (1), 111-117.
 63. Schuppan, D., Hahn, E.G. (2002) Gluten and the Gut--Lessons for Immune Regulation. *Science*, 297 (5590), 2218-2220.
 64. Piper, J.L., Gray, G.M., Khosla, C. (2001) High Selectivity of Human Tissue Transglutaminase for Immunoactive Gliadin Peptides: Implications for Celiac Sprue. *Biochemistry*, 41 (1), 386-393.
 65. Halttunen, T., Mäki, M. (1999) Serum immunoglobulin a from patients with celiac disease inhibits human T84 intestinal crypt epithelial cell differentiation. *Gastroenterology*, 116 (3), 566-572
 66. Lionetti, E., ve Catassi, C. (2011). New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol*, 30: 219-231. Erişim 31.07.2018, <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/08830185.2011.602443>.
 67. Hill, I.D. (2003) Celiac disease – a never-ending story? *The Journal of Pediatrics*, 143 (3), 289-291.
 68. Catassi, C., Fabiani, E., Räscher, I. M., Coppa, G. V., Giorgi, P. L., Pierdomenico, R., ve ark. (1996). The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr*, 85: 29-35. Erişim 31.07.2018, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1651-2227.1996.tb14244.x>.
 69. Ciarán P. Kelly, MD, Julio C. Bai, MD, Edwin Liu, MD, and Daniel A. Leffler. *Advances in Diagnosis and Management of Celiac Disease. Gastroenterology*. 2015; 148(6): 1175- 1186

70. Hill, I. D. (2003). Celiac disease- a never-ending story? *J Pediatr*, 143: 289-291.
71. Green, P.H.R., Jabri, B. (2003) Coeliac disease. *The Lancet*, 362 (9381), 383-391.
72. Bodé, S., Gudmand-høyer, E. (1996) Symptoms and Haematologic Features in Consecutive Adult Coeliac Patients. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 31 (1), 54-60.
73. Dahele, A., Ghosh, S. (2001) Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 96 (3), 745-750.
74. Corazza, G.R., Valentini, R.A., Andreani, M.L., D'anchino, M., Leva, M.T., Ginaldi, L. ve diğerleri. (1995) Subclinical Coeliac Disease is a Frequent Cause of Iron- Deficiency Anaemia. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 30 (2), 153-156.
75. Hughey, J. J., Ray, B. K., Lee, A. R., Voorhees, K. N., Kelly, C. P., ve Schuppan, D. (2017). Self-reported dietary adherence, disease-specific symptoms, and quality of life are associated with healthcare provider follow-up in celiac disease. *BMC gastroenterol*, 17: 156. Erişim: 08.08.2018, <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-017-0713-7>
76. Fasano, A. (2005) Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology*, 128 (4, Supplement 1), 68-73.
77. Tully, M. A. (2008). Pediatric celiac disease. *GastroenteroL Nurs*, 31: 132-40. Erişim: 31.07.2018, <https://europepmc.org/abstract/med/18391801>.
78. Fasano, A., ve Catassi, C. (2001) Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* (120), 636-651
79. Freeman, H. J. (1995). Clinical spectrum of biopsy-defined celiac disease in the elderly. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 9: 42-46. Erişim 31.07.2018, <https://www.hindawi.com/journals/cjgh/1995/290893/abs/>.
80. Troncone, R., Greco, L., Mayer, M., Paparo, F., Caputo, N., Micillo, M., ve ark. (1996). Latent and potential coeliac disease. *Acta Paediatr*, 85: 10-14.

Erişim: 31.07.2018,

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.16512227.1996.tb14240.x>.

81. Shamir, R. (2003) Advances in celiac disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, 32 (3), 931-947.
82. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 2005; 128: 68-73.
83. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136-160.
84. Parzanese, I., Qehajaj, D., Patrinicola, F., Aralica, M., Chiriva-Internati, M., Stifter, S., ve ark. (2017). Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *WJGP*, 8: 27. Erişim: 31.07.2018, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5437500/>.
85. Freeman HJ. Celiac disease: a disorder emerging from antiquity, its evolving classification and risk, and potential new treatment paradigms. *Gut Liver.* 2015; 9(1): 28-37.
86. Di Sabatino, A., ve Corazza, G. R. (2009). Coeliac disease. *The Lancet*, 373:1480-1493. Erişim 31.07.2018, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673609602543>.
87. Jocelyn A. Silvester. The Potential for Treatment of Potential Celiac Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2016;14(5): 694–695.
88. Lodhi, M. U., Stammann, T., Kuzel, A. R., Syed, I. A., Ishtiaq, R., ve Rahim, M. (2018). Celiac Disease and Concomitant Conditions: A Case-based Review. *Cureus*, 10: e2143. Erişim: 31.07.2018, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5880586/>.
89. Ciarán P. Kelly, Julio C. Bai, Edwin Liu and Daniel A. Leffler. Advances in Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2015; 148(6): 1175–1186.
90. Alberto Rubio-Tapia, Ivor D Hill, Ciarán P Kelly, Audrey H Calderwood and Joseph A Murray. American College of Gastroenterology Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *J Gastroenterol.* 2013; 108(5): 656–677.

91. Sonia S. Kupfer and Bana Jabri. Celiac Disease Pathophysiology. *Gastrointest Endosc Clin N*. 2012; 2(4): 639-60.
92. Cecilio LA, Bonatto MW. The prevalence of HLA DQ2 and DQ8 in patients with celiac disease, in family and in general population. *Arq Bras Cir Dig*. 2015; 28(3): 183-5.
93. Ludvigsson J.F., Bai J.C., Biagi F., et al, for the BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group, British Society of Gastroenterology. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014; 63: pp. 1210–28
94. Lebowitz B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet*. 2018;391(10115):70-81.
95. Villanacci, V., Ceppa, P., Tavani, E., Vindigni, C., ve Volta, U. (2011). Coeliac disease: the histology report. *Dig Liver Dis*, 43: 385-395. Erişim: 31.07.2018, [https://www.dldjournalonline.com/article/S1590-8658\(11\)60594-X/abstract](https://www.dldjournalonline.com/article/S1590-8658(11)60594-X/abstract).
96. Schuppan D, Zimmer K-P. *M E D I C I N E The Diagnosis and Treatment of Celiac Disease*.
97. Fasano A, Catassi C. Celiac Disease [Internet]. C. 367, *New England Journal of Medicine*. 2012
98. Leffler DA, Schuppan D. Update on Serologic Testing in Celiac Disease. 2010;105.
99. Demirçeken FG, Kansu A, Kuloğlu Z, Girgin N, Güriz H, Ensari A. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. C. 19, *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2008.
100. Molberg, O., McAdam, S.N., Korner, R., Quarsten, H., Kristiansen, C., Madsen, L. ve diğerleri. (1998) Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nature Medicine* (4), 713-717.,
101. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Kurppa K, Mearin L. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2019. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;8(5):55.

102. Gidrewicz D., Potter K., Trevenen C.L., Lyon M., Butzner J.D. (2015) Evaluation of the ESPGHAN Celiac Guidelines in a North American Pediatric Population. *The American Journal of Gastroenterology*. 2015;110: pp. 760–767.
103. Khalesi, M., Jafari, S. A., Kiani, M., Picarelli, A., Borghini, R., Sadeghi, R., ve ark. (2016). In vitro gluten challenge test for celiac disease diagnosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 62: 276-283. Erişim 31.07.2018, https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2016/02000/In_Vitro_Gluten_Challenge_Test_for_Celiac_Disease.17.aspx.
104. Mills, J. R., ve Murray, J. A. (2016). Contemporary celiac disease diagnosis: is a biopsy avoidable? *Curr opin gastroenterol*, 32: 80-85. Erişim: 08.08.2018, https://journals.lww.com/cogastroenterology/Abstract/2016/03000/Contemporary_celiac_disease_diagnosis_is_a.5.aspx.
105. Oberhuber G, Granditsch G VH. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(10):1185-1194
106. Ciclitira PJ, Ellis HJ, Fagg NLK. Evaluation of a gluten free product containing wheat gliadin in patients with coeliac disease. *Br Med J*. 1984;289(6437):83.
107. Logan, R. F., Rifkind, E. A., Turner, I. D., ve Ferguson, A. (1989). Mortality in celiac disease. *Gastroenterology*, 97: 265-271. Erişim: 08.08.2018, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0016508589900607>.
108. Catassi C, Rossini M, Räscher IM, et al. Dose dependent effects of protracted ingestion of small amounts of gliadin in coeliac disease children: A clinical and jejunal morphometric study. *Gut*. 1993;34(11):1515-1519
109. Catassi, C., Fabiani, E., Räscher, I. M., Coppa, G. V., Giorgi, P. L., Pierdomenico, R., ve ark. (1996). The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Pediatr*, 85: 29-35. Erişim 31.07.2018, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1651-2227.1996.tb14244.x>.

110. Dray, X., Joly, F., Laverigne-Slove, A., Treton, X., Bouhnik, Y., ve Messing, B. (2006). A severe but reversible refractory sprue. *Gut*, 55: 1210-1211. Erişim 31.07.2018, <https://gut.bmj.com/content/55/8/1210>.
111. Türk Gıda Kodeksi. (2012) Türk Gıda Kodeksi Gluten İntoleransı Olan Bireylere Uygun Gıdalar Tebliği. Türk Gıda Kodeksi, Rapor No:2012/4.04.01.2012-28163
112. Resmi Gazete, 2020(internet). <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2020/07/20200729-3.html>
113. Rubio-Tapia, A., Hill, I. D., Kelly, C. P., Calderwood, A. H., ve Murray, J. A. (2013). ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *The Am J gastroenterol*, 108: 656. Erişim: 31.07.2018, <https://www.nature.com/articles/ajg201379>.
114. Rodrigo-Sáez, L., Fuentes-Álvarez, D., Pérez-Martínez, I., Álvarez-Mieres, N., Niño-García, P., de-Francisco-García, R., ve ark. (2011). Differences between pediatric and adult celiac disease. *Revista espanola de enfermedades digestivas*, 103: 238. Erişim: 31.07.2018,
115. Theethira TG, Dennis M, Leffler DA. Nutritional consequences of celiac disease and the gluten-free diet. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;8(2):123–9.
116. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol*. 2011;30(4):219-231.
117. Ciclitira PJ, Ellis HJ, Fagg NLK. Evaluation of a gluten free product containing wheat gliadin in patients with coeliac disease. *Br Med J*. 1984;289(6437):83.
118. Tomal, J., Mckiernan, D., Guandalini, S., Semrad, C. E., ve Kupfer, S. (2016). Celiac patients' attitudes regarding novel therapies. *Minerva gastroenterologica e dietologica*, 62:275-280. Erişim: 31.07.2018, <https://europepmc.org/abstract/med/27405659>.
119. Siegel, M., Garber, M. E., Spencer, A. G., Botwick, W., Kumar, P., Williams, R. N., ve ark. (2012). Safety, tolerability, and activity of ALV003: results from two phase 1 single, escalating-dose clinical trials. *Digest dis sci*, 57: 440-450.

- Erişim: 31.07.2018, <https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-011-1906-5>.
120. Schuppan, D., Junker, Y., ve Barisani, D. (2009). Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology*, 137: 1912-1933. Erişim: 31.07.2018, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001650850901600X>.
121. Utech, M., Ivanov, A. I., Samarin, S. N., Bruewer, M., Turner, J. R., Mrsny, R. J., ... & Nusrat, A. (2005). Mechanism of IFN- γ -induced endocytosis of tight junction proteins: myosin II-dependent vacuolarization of the apical plasma membrane. *Mol biol cell*, 16:5040- 5052. Erişim: 09.08.2018, <https://www.molbiolcell.org/doi/abs/10.1091/mbc.E05-03-0193>.
122. Gass J., Bethune M.T., Siegel M. Combination Enzyme Therapy For Gastric Digestion Of Dietary Gluten In Patients With Celiac Sprue. *Gastroenterology*. 2007; 133: pp. 472-80.
123. Sollid, L. M., ve Khosla, C. (2011). Novel therapies for coeliac disease. *J intern med*, 269: 604-613. Erişim: 31.07.2018, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2796.2011.02376.x>.
124. Cengiz C. Çölyak Hastalığında Yeni Terapötik Yaklaşımlar. *Güncel Gastroenteroloji*. 2010; 14(4): pp. 198-201.
125. Van den Broeck H.C., van Herpen T.W., Schuit C., et al. Removing Celiac Disease-Related Gluten Proteins from Bread Wheat While Retaining Technological Properties: A Study With Chinese Spring Deletion Lines. *BMC Plant Biol*. 2009; 9: pp. 41.
126. WHO Sağlık, Erişim, 24.04.2018, <http://www.who.int/about/mission/en/>, erişim:24.04.2018.
127. Gray AM, Papanicolas IN. Impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of coeliac disease: results from a UK population survey. *BMC Health Serv Res* 2010; 10: 105.
128. Majorana A, Bardellini E, Ravelli A, Plebani A, Polimeni A, Campus G. Delay to celiac disease diagnosis and its implications for health-related quality of life Fredrik Norström, Lars Lindholm, Olof Sandström, Katrina Nordykeand AnneliIvarsson. *Int J Paediatr Dent*. 2010;20(2):119-24.

129. Yıldırım, E. (2020). Çölyak Hastalığı ve Glutensiz Besleme. Genel Sağlık Bilimleri Dergisi, 2(3), 175-187.
130. Paarlahti, P., Kurppa, K., Ukkola, A., Collin, P., Huhtala, H., Mäki, M., & Kaukinen, K. (2013). Predictors of persistent symptoms and reduced quality of life in treated coeliac disease patients: a large cross-sectional study. BMC gastroenterology, 13(1).
131. Er, M. M. (2018). Konya ilindeki erişkin çölyak hastalarının epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bulgularının retrospektif olarak değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi. konya.
132. Çakmak, A. (2013). Ankara'da Yaşayan 19-65 Yaş Arası Çölyak Hastalarının Beslenme Durumlarının Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi Yüksek Lisans Tezi. Ankara.
133. Scoglio R, Di Pasquale G, Pagano G, Lucanto MC, Magazzù G, Sferlazzas C. Is intestinal biopsy always needed for diagnosis of celiac disease? The American journal of gastroenterology. 2003;98:1325-1331.
134. Barker CC, Mitton C, Jevon G, Mock T. Can tissue transglutaminase antibody titers replace small-bowel biopsy to diagnose celiac disease in select pediatric populations? Pediatrics. 2005;115:1341-1346.
135. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. BMC Med. 2019;17.
136. Pourhoseingholi, M. A., & vd. (2017). Economic burden made celiac disease an expensive and challenging condition for Iranian patients. Gastroenterology and hepatology from bed to bench, 10(4), 258.
137. Oza SS, Akbari M, Kelly CP, Hansen J, Theethira T, Tariq S, et al. Socioeconomic Risk Factors for Celiac Disease Burden and Symptoms. J Clin Gastroenterol. 2016;50(4).
138. Bonamico M, Ferri M, Mariani P, Nenna R, Thanasi E, Luparia RP, et al. 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. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000189337.08139.83>

139. Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Lahr BD, Zinsmeister AR, El-Youssef M, Moore SB, et al. Predictors of family risk for celiac disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:983-7.
140. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54:572.
141. Muhammad H, Reeves S, Jeanes YM. Identifying and improving adherence to the gluten-free diet in people with coeliac disease. *Proc Nutr Soc*. 2019;1-8.
142. Kuloglu Z, Klrşacloğlu CT, Kansu A, Ensari A, Girgin N. Celiac disease: presentation of 109 children. *Yonsei medical journal*. 2009;50:617-623.

8.EKLER

8.1.SOSYOEKONOMİK DÜZEYİ GÖSTERİR ANKET

TC KİMLİK NO	
AD-SOYAD	
YAŞ	
ÇÖLYAK HASTALIĞI TANI KONMA YAŞI	
CİNSİYET	
MESLEK	
AİLENİN TOPLAM AYLIK GELİRİ	3 bin tl-5 bin tl arası 5 bin tl-10 bin tl arası 10 bin tl-15 bin tl arası 15 bin tl üzeri
AİLEDEKİ KİŞİ SAYISI	
MEDENİ DURUMU	
HASTANIN EĞİTİM DURUMU	
BABA EĞİTİM DURUMU	
ANNE EĞİTİM DURUMU	
AİLEDEKİ ÇÖLYAKLI SAYISI	
TLF NO 1:	

8.2. AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Sevgili Katılımcı..

“Çölyak hastalarında sosyoekonomik düzey ile glutensiz diyet uyumu arasındaki ilişki” başlıklı bu araştırma, Adıyaman Üniversitesi İç hastalıkları AD tarafından yapılmaktadır. Araştırma : **Çölyak hastalarında sosyoekonomik düzey ile glutensiz diyet arasındaki ilişkiyi araştırmak** amacıyla planlanmıştır. Sizin yanıtlarınızdan elde edilecek sonuçlarla sosyoekonomik düzey belirlenip, glutensiz diyet üzerine olan etkisi hakkındaki araştırma planlanabilecektir. Bu nedenle soruların tümüne ve içtenlikle cevap vermeniz büyük önem taşımaktadır.

Araştırmaya katılmanız gönüllülük esasına dayalıdır. Bu form aracılığı ile elde edilecek bilgiler gizli kalacaktır ve sadece araştırma amacıyla (veya “bilimsel amaçlar için”) kullanılacaktır. Çalışmaya katılmamayı tercih edebilirsiniz veya anketi doldururken istemezseniz son verebilirsiniz.

Anket formuna adınızı ve soyadınızı yazmayınız.

Anketimiz tek bölümden oluşmaktadır. Toplam 11 sorudan oluşan, 5 dk zamanınızı alacak bu çalışmada yanıtlarınızı, soruların altında yer alan seçenekler arasından uygun olanı daire içine alarak ya da açık uçlu sorularda sorunun altında bırakılan boşluğa yazarak belirtiniz. Birden fazla seçenek işaretleyebileceğiniz sorularda, size uygun gelen bütün seçenekleri işaretleyiniz. Eğer sorunun yanıtları arasında “diğer” seçeneği mevcutsa ve yanıtınız var olan seçenekler arasında yer almıyorsa, bu durumda yanıtınızı diğer seçeneğindeki boşluğa yazınız.

Anketi yanıtladığınız için teşekkür ederiz.

Çalışma ile ilgili herhangi bir sorunuz olduğunda aşağıdaki kişi(ler) ile iletişim kurabilirsiniz:

Sorumlu Dr. Öğrt. Üyesi Hüseyin KAÇMAZ
Dr.Yunus BAYDEDE
Adıyaman Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Ekibi

Araştırma

Dr.Yunus BAYDEDE

Çalışmaya katılmayı kabul ediyorsanız aşağıdaki kutucuğu X ile işaretleyiniz ve devam ediniz.

☐

Kabul ediyorum.

8.3.ETİK KURUL ONAYI



8.4.İNTİHAL RAPORU

