



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**ÇÖLYAK HASTALARINDA
TANI ÖNCESİ HBA1C DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Songül BATKIN

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2023





T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**ÇÖLYAK HASTALARINDA
TANI ÖNCESİ HBA1C DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Songül BATKIN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Gülseren OKTAY

TOKAT

2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca samimi, insancıl ve mütevazı duruşu ile bana örnek olan, sabırla beni destekleyen, yol gösteren, değerli bilgi ve deneyimlerini, vaktini benden esirgemeyen saygıdeğer tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Gülseren OKTAY'a,

Tez hazırlığım süresince çok büyük emeği olan, bana inanarak ve beni cesaretlendirerek tüm nezaketi ile bana vakit ayırıp destek olan, yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Abdullah Özgür YENİOVA' ya,

Tez hazırlık sürecimde desteğini, bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, özverili bir şekilde bize zaman ayıran saygıdeğer İstatistik hocam Dr. Öğr. Üyesi Osman DEMİR' e

Uzmanlık eğitimim boyunca bana inanan, yanımda olan, bilgi ve tecrübeleriyle bana ışık tutan ve eğitimime katkı sağlayan Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'ndaki değerli hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma, rotasyonlarım sırasında bana emek veren ve eğitimime katkı sağlayan hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Beni büyütüp yetiştiren ve her şeyimi, tüm eğitim hayatımı, mesleğimi üstün çabalarına borçlu olduğum kıymetli anne ve babama,

En zor zamanlarımda yanımda olan, manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, varlıkları benim için çok kıymetli arkadaşlarım Dr. Şüheda SINGİL, Derya TOLAN, Dr. Meltem TOPRAK YILDIZ ve canım ablam Döndü BATKIN ERTÜRK e,

Aile hekimliği uzmanlık eğitimine başlamamın asıl sebebi olan, varlıklarıyla ve sevgileriyle bana her daim, herşeye dayanma gücü veren, savaşmayı, vazgeçmemeyi öğreten, ilham kaynaklarım, canım oğullarım Çağan ve Kerem' e,

En içten duygularıyla teşekkürlerimi sunuyorum.

ÇÖLYAK HASTALARINDA TANI ÖNCESİ HbA1C DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Çalışmamızda, çölyak hastalarında tanı öncesi HbA1c düzeyini değerlendirerek ve kontrol grubuyla karşılaştırarak; hastalıkla ilgili literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır. Çalışma grubumuzun evrenini; hastanemiz kayıt sisteminde çölyak hastalığı tanısı nedeniyle takipte olan erişkin hastalardan tanısal testlerden önce herhangi bir nedenle HbA1c bakılanlar oluşturmuş ve örneklem seçilmemiştir. HbA1c'nin çeşitli tıbbi durumlardan etkilenmesi nedeniyle bazı dışlama kriterleri belirlenmiştir. Kontrol grubunun ise hastanemiz kayıt sisteminde herhangi bir nedenle HbA1c düzeyi bakılan dışlama kriterlerini karşılayan ve bilinen çölyak hastalığı olmayan kişilerden oluşması ve sayıca çalışma grubuyla eşleşmesi planlanmıştır. Ayrıca her iki grupta da HbA1c ile aynı dönemde istenen diğer laboratuvar tetkikleri, yaş-cinsiyet gibi demografik bilgileri ve özgeçmişleri retrospektif olarak taranmıştır. Yapılan inceleme sonucunda çalışma grubumuz çoğunluğu (%78,6) kadınlardan oluşan ve yaşları 21-68 arasında değişen; 28 çölyak hastasından oluşmaktaydı. Kontrol grubumuz ise yaş/ cinsiyet bakımından çalışma grubuna benzeyen; çölyak hastalığı olmayan, HbA1c bakılan ve dışlama kriterlerini sağlayan rastgele örneklem yöntemiyle seçilmiş 28 hastadan oluşmaktaydı. Sonuçta çalışma grubunun HbA1c düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak daha düşük saptandı ($p<0,001$). Ancak çalışmamızın az sayıda çölyak hastası ile yürütülmesi sınırlılıktır. Ayrıca çölyak hastalığında sık görülen ve çalışma kapsamında dışlama kriterleri içerisinde yer almayan demir eksikliği anemisi gibi birçok durumun HbA1c'yi etkilemesi; çalışma sonuçların yorumlanmasını güçleştirmektedir. Bu anlamda konu ile ilgili daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç olmakla beraber; literatürde benzer örneğine rastlayamadığımız çalışmamız bu açıdan önemlidir.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, HbA1c, gluten

EVALUATING THE PRE-DIAGNOSTIC HbA1c LEVEL IN CELIAC

PATIENTS

ABSTRACT

In this study, it was aimed to contribute to the literature related to the disease by evaluating the pre-diagnostic HbA1c level in celiac patients and comparing it with the control group. The population of our study group consisted of adult patients who were being followed up in our hospital's registration system due to the diagnosis of celiac disease and whose HbA1c was checked for any reason before the diagnostic tests and the sample was not selected. Since HbA1c is affected by various medical conditions, some exclusion criteria were determined. The control group was planned to consist of people who met the exclusion criteria and who did not have known celiac disease and whose HbA1c level was checked for any reason in the registration system of our hospital and were planned to match the study group in number. In addition, in both groups, HbA1c level and other laboratory tests requested in the same period, demographic information such as age and gender, and medical history were retrospectively reviewed. As a result of the examination, our study group consisted of 28 celiac patients, the majority (78,6%) of whom were women and aged between 21-68 years. Our control group consisted of 28 patients who were similar to the study group in terms of age/gender, who did not have celiac disease, whose HbA1c was checked and who met the exclusion criteria and were selected by random sampling method. In conclusion, HbA1c levels of the study group were statistically lower than those of the control group ($p < 0.001$). However, the fact that our study was conducted with a small number of celiac patients is a limitation. In addition, the fact that many conditions such as iron deficiency anaemia, which is common in celiac disease and not included in the exclusion criteria within the scope of the study, affect HbA1c makes it difficult to interpret the results of the study. In this sense, although there is a need for studies with larger samples on the subject; our study, which we could not find a similar example in the literature, is important in this respect.

Key words: Celiac disease, HbA1c, gluten

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	vii
TABLolar	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Çölyak Hastalığı.....	4
2.1.1.Tarihçe.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	5
2.1.3. Etiyoloji.....	5
2.1.4. Patofizyoloji	7
2.1.5. Klinik Bulgular	7
2.1.6. Tanı	10
2.1.7. Tedavi.....	11
2.1.8. İzlem.....	12
2.2. HbA1C	13
2.2.1. HbA1c Ölçümü ve Standardizasyonu	13
2.2.2. HbA1c’yi Etkileyen Faktörler.....	14
2.2.3. Klinikte Kullanımı	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.5. İstatistiksel Analiz.....	17
BULGULAR	19
TARTIŞMA	26
SONUÇ VE ÖNERİLER	32
KAYNAKLAR	34
Ek-1: Etik Kurul Kararı	
Ek-2: Araştırma Onay Yazısı	

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ALT: Alanin aminotransferaz

DTG: Doku transglutaminaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

BUN: Kan üre azotu

Ca: Kalsiyum

Cl: Klor

CRP: C-Reaktif Protein

ÇH: Çölyak Hastalığı

DDBK: Doymamış demir bağlama kapasitesi

DEA: Demir eksikliği anemisi

DM: Diabetes mellitus

EMA: Anti-endomisyum antikor

ESPGHAN: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu

Fe: Demir

GIS: Gastrointestinal sistem

Hb: Hemoglobin

HBA1C: Glikozile hemoglobin

HLA: Human leukocyte antigen

IGA: Immunoglobulin A

IGG: Immunoglobulin G

K: Potasyum

LDL: Low Density Lipoprotein

MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini

MCHC: Ortalama hemoglobin konsantrasyonu

MCV: Ortalama eritrosit hacmi

MPV: Ortalama trombosit hacmi

Na: Sodyum

PDW: Platelet dağılım hacmi

P-LCR: Büyük trombosit hücre oranı

RDW: Eritrosit dağılım hacmi

ST4: Serbest tiroksin hormonu

TDBK: Total demir bağlama kapasitesi

TG: Trigliserid

TSH: Tiroit stimulan hormon



TABLÖLAR

Tablo	Sayfa
1. Çalışma ve kontrol gruplarının yaş özellikleri	19
2. Çalışma ve kontrol gruplarının HbA1c düzeyleri'nin karşılaştırılması	20
3. Çalışma ve kontrol gruplarının açlık kan glukozu, total insülin ve C peptid düzeylerinin karşılaştırılması	21
4. Çalışma ve kontrol gruplarının hemogram parametrelerinin karşılaştırılması	23
5. Çalışma ve kontrol Ferritin, demir demir bağlama ve total demir bağlama kapasitesi, vitamin B12, folat düzeylerinin karşılaştırılması	24
6. Çalışma ve kontrol gruplarının Kalsiyum, Sodyum, Potasyum, Klor düzeylerinin karşılaştırılması	25
7. Çalışma ve kontrol gruplarının diğer parametrelerinin karşılaştırılması	25

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı (ÇH); genetik olarak yatkın bireylerde, arpa, buğday ve çavdarda bulunan glutene maruziyet sonucu gelişen immün aracılı ve kronik bir ince bağırsak enteropatisidir. Farklı toplumlarda görülme sıklığı değişmekle birlikte toplumun yaklaşık %1'ini etkilediği belirtilmektedir ancak atipik semptomlar ve asemptomatik hastalar nedeniyle gerçek prevalans bilinmemektedir (1).

Hastalar; asemptomatik olabileceği gibi karın ağrısı, ishal gibi intestinal semptomlarla veya demir eksikliği anemisi (DEA), D vitamini ve kalsiyum eksikliğine bağlı osteopeni ve osteoporoz, infertilite, dermatitis herpetiformis, B12 ve B1 eksikliğine bağlı periferik nöropati ve psikiyatrik hastalıklar, karaciğer enzim yüksekliği veya çölyak hastalığına eşlik eden diabetes mellitus (DM), otoimmün tiroidit, Sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıklarla presente olabilir (2).

Geniş semptom spektrumu nedeniyle hastaların büyük kısmı geç tanı almaktadır. Yetişkinlerde teşhis edilmiş/teşhis edilmemiş oranının 1/7 olduğu tahmin edilmektedir (1). Uzun süre tanı alamayan hastalarda ise; boy kısalığı, malnutrisyon, DEA, folat eksikliği, vitamin B12 eksikliği, laktoz intoleransı, osteopeni /osteoporoz, dermatitis herpetiformis gibi komplikasyonlar görülebilir. Ayrıca geç tanı alan veya glutensiz diyetle uymayan hastalarda ince bağırsak adenokanserleri ve enteropatiye bağlı T hücreli lenfoma riski artmıştır (3).

Hastalığın tanı ve yönetimi ile ilişkili olarak 2023 yılında Amerikan Gastroenteroloji Koleji tarafından bir kılavuz yayınlamıştır. Kılavuzda çölyak şüphesi olan olgularda başlangıçta hastalığa özgü antikorların taranmasının faydalı olduğu ve tanının doğrulanması için çoklu duodenal biyopsinin gerekli olduğu vurgulanmıştır (4). Hastalığın bilinen tek tedavisi yaşam boyu glutensiz diyetdir ve alternatif tıp uygulamalarının (akupunktur gibi) çölyak hastalığının tedavisinde kanıtlanmış bir faydası yoktur (5). Glutensiz diyetle sıkı bir şekilde uyum semptomların tamamen ortadan kalkması, yaşam kalitesinin artması ve komplikasyon riskinin azalması açısından oldukça önemlidir (6).

Çölyak hastalığında erken tanı; komplikasyonların önlenmesini, morbiditenin azalmasını, çocuklarda normal büyüme ve gelişmenin yakalanmasını sağlar. Bu nedenle ÇH' de erken tanı oldukça önemlidir (1). Bu nedenle ÇH' da seroloji, endoskopi ve biyopsi gibi tanısal testlerin önemi büyüktür. Ancak antikorların negatif

olduğu seronegatif çölyak popülasyonunun atlanma olasılığı, IgA eksikliği olan bireylerde yalancı negatiflik görülmesi, 2 yaş altındaki çocuklarda tanıda önemli olan antikorların güvenilirliğinin düşük olması tanıda zorluk ve gecikmelere sebep olabilmektedir (1,4) Aynı zamanda biyopsi de invaziv ve yüksek maliyetli bir tanı yöntemidir. Bu sebeplerden dolayı ÇH için daha hızlı ve kesin sonuç veren, pratik, güvenilir, düşük maliyetli, alternatif tanı testlerine de ihtiyaç vardır (7)

Glikozile hemoglobin (HbA1c); glukoz kalıntısı eklenmiş hemoglobini (Hb) tanımlar. Geçmiş 120 günlük süredeki ortalama gliseminin bir indeksi olup günümüzde DM'nin tanı ve takibinde kullanılmaktadır (8) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) 'nin 2022' de yayınlanan klavuzunda da HbA1c için $\geq 6,5$ (≥ 48 mmol/mol) değeri aşık DM, $5,7-6,4$ (39-47 mmol/mol) arasındaki düzeyleri ise yüksek risk grubu için tanı kriterlerinden biri olarak belirlenmiştir (9). HbA1c düzeylerini etkileyen faktörler; kan glukozu, hemolitik anemiler, varyant hemoglobin oluşu (hemoglobinopatiler, talasemi...), hipersplenizm, gebelik, akut ve kronik kan kaybı, üremi, karaciğer yetmezliği, DEA gibi durumlardır (10).

HbA1c ile toplumda sık görülen DEA arasındaki ilişkiyi araştıran çeşitli çalışmalar da literatürde mevcuttur. Oğuz ve arkadaşları (2014) tarafından yürütölen çalışmada DEA'nin HbA1c' ye etkisi incelenmiştir. Bu amaçla da bilinen diyabeti tanısı olmayan, açlık kan şekeri 70-110 mg/dl arasında olan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine sahip 80 DEA' lı olan hasta grubu ve 70 sağlıklı kontrol grubunun sonuçları incelenmiştir. Sonuçta da gruplar arasında HbA1c düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (8). Benzer şekilde DM olmayan bireylerde DEA'sinin HbA1c üzerine etkisinin değerlendirildiği farklı bir çalışma ise; yaş ve cinsiyet bakımından birbirine benzeyen DEA olan 131 kişi ve DEA olmayan 132 kişi üzerinde yapılmıştır. Çalışmada DEA olan hastalarda HbA1c düzeyi tedavi öncesinde kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük tespit edilmiştir. Ancak tedavi sonrası HbA1c düzeyinde tedavi öncesine göre hafif bir artış saptanmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildir (11). DEA çölyak hastalığında sık görölen bir nutrisyonel komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. DEA ve HbA1c düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların aksine çölyak hastalığı ile HbA1c düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara yapılan literatür taramasında rastlanamamıştır. Geniş klinik bir spektruma sahip çölyak hastalarında yürüttüğümüz bu çalışmada hastaların tanı öncesi HbA1c

düzeyini değerlendirerek ve kontrol grubuyla karşılaştırarak; hastalıkla ilgili ilişkili literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı; genetik olarak yatkın bireylerde, arpa, buğday ve çavdardaki gluten adlı proteine maruziyet sonucu gelişen, familial, otoimmün ve kronik bir ince bağırsak enteropatisidir. Çölyak sprue, non tropikal sprue, gluten sensitif enteropati olarak da adlandırılmaktadır. Her yaş ve ırkta, her iki cinsiyette de görülebilmektedir. ÇH' da glutene kronik maruziyet sonucu gelişen ince bağırsak hasarı malabsorbsiyona ve bunun sonucunda çok çeşitli semptomlara neden olabilmektedir (1).

2.1.1.Tarihçe

Çölyak hastalığı; ilk kez milattan önce 2. yüzyılda Kapadokyalı Aretheus tarafından tanımlanmış olup, klinik bulguları ilk kez pediatrist Dr. Samuel Jones GEE tarafından 1888 yılında Kuzey Avrupa'da ortaya konmuştur (12). Dr. Samuel Jones aynı zamanda diyetin önemini de ortaya koymuştur (13). 1924'te Sidney V. HAAS tarafından, tahıl içermeyen muz diyeti ile hastaların iyileştiği gösterilmiştir (14). Dr. Willem Karel DICKE tarafından 1950 yılında yapılan vaka sunumunda bir çocuk hastanın arpa, buğday, çavdar ve yulaf içermeyen diyet uygulaması ile iyileşme gösterdiği belirtilmiştir (14). ÇH semptomlarına sahip bazı çocukların, II. Dünya Savaşı sırasında besin kıtlığı nedeniyle iyileşme göstermesi ve kıtlık bitince semptomların tekrar ortaya çıkması ile Dr. Dicke tarafından hastalığa "Gluten" adlı proteinin neden olduğu gösterilmiştir (14). 1954'de Paulley tarafından ince bağırsakta villöz atrofi ve kript hiperplazisi varlığının ÇH için patognomonik bulgular olduğu ortaya konmuştur (15). 1960' da Rubin ve arkadaşları ÇH' nin çocukların yanı sıra erişkinlerde de görülebildiğini ortaya koymuşlardır (16). 1969 yılında hastalığın tanı kriterleri belirlenmiştir (17). 1965'te Mac DONALD tarafından ÇH' nin genetik geçişli bir hastalık olduğu ortaya konmuştur (18). 1992 yılında Marsh, hastalığın histopatolojisine dayanarak Marsh Sınıflama Sistemini geliştirmiştir (19). 1997'de Dietrich tarafından ÇH' da doku transglutaminaz otoantijeninin rol oynadığı belirlenmiştir (20).

2.1.2. Epidemiyoloji

Çölyak hastalığının farklı toplumlarda prevalansı değişmekle birlikte toplumun yaklaşık % 1'ini etkilediği düşünülmektedir ancak tanı konulamayan asemptomatik veya atipik semptomlara sahip hastalar nedeniyle gerçek prevalans bilinmemektedir (1). Bunun yanı sıra ÇH' nin farklı toplumlardaki prevalansı, familyal geçişli olması ve bölgesel beslenme alışkanlıklarındaki farklılıklar nedeniyle değişkenlik göstermektedir. Örneğin Çin ve Japonya gibi tahıl tüketiminin yok denecek kadar az olduğu ülkelerde pek görülmezken, Türkiye, Suriye, Avusturalya gibi yaygın bir şekilde tahıl tüketen ülkelerde daha sık görülmektedir (21). ÇH' nin İsviçre' deki prevalansı 12-18 yaş arası sağlıklı adolesanlarda 1/132 iken İtalya' da 6-15 yaş arası öğrencilerde 1/210, Finlandiya' da Maki ve ark. tarafından yapılan çalışmada 7-16 yaş arası çocuklarda prevalansı 1/99, İngiltere' de West ve ark. tarafından 2003' de yapılan çalışmada 45-75 yaş arasında 1/83, Kuzey İrlanda' da, Johnston ve ark. tarafından 1996 yılında yetişkinler arasında seropozitiflik baz alınarak yapılan çalışmada 1/152 olarak gösterilmiştir (22-25). Amerika Birleşik Devletleri' nde (A.B.D.) Fasano ve ark. tarafından 2003' de risk taşıyan ve taşımayan gruplarda yapılan çok merkezli çalışmanın sonucunda 1. derece akrabalar arasında 1/22 iken 2. derece akrabalar arasında 1/3, semptomatik hastalarda 1/56 olup, risk taşımayan grubun prevalansı 1/133 olarak saptanmıştır (26).

Türkiye'de Dalgıç ve ark. tarafından 2011' de sağlıklı okul çağı çocukları arasında yapılan çalışmada ÇH prevalansı 1/212 (% 0,47) olarak gösterilmiştir (27) Kayseri'de, 2005 yılında, Gürsoy ve ark. tarafından hastaneye başvurmuş 20-59 yaş bireyler arasında yapılan çalışmada prevalans % 1 olarak gösterilmiştir. Ancak bu çalışma hastane başvurusu olmayan sağlıklı bireyleri, dolayısıyla da asemptomatik hastaları kapsamadığından gerçek prevalansı yansıtmadığı düşünülmektedir (28).

2.1.3. Etiyoloji

Çölyak Hastalığının ortaya çıkmasında genetik faktörlerin yanı sıra, çevresel faktörler ve gluten alımının immunojik reaksiyonları tetiklemesi rol oynamaktadır.

Genetik Faktörler

Çölyak hastalığı otozomal geçiş göstermeyen; multigenetik bir hastalıktır (1). Birinci derece akrabalarda ÇH görülme oranı %10-20 iken, kardeşlerde %30, monozygot ikizlerde %70 olarak gösterilmiştir (29).

Çölyak hastalığı ile en kuvvetli ilişkisi olan genlerin HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 olduğu gösterilmiştir (1). HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 HLA' in alt tipleri olup gliadin moleküllerinin T hücrelerine sunulmasında rol oynamaktadırlar (30). Çölyak hastalarının % 90-95' inde HLA-DQ2 mutasyonu saptanmış olmakla birlikte HLA-DQ2 subtipinin homozigot olduğu hastalarda heterozigot olanlara göre ÇH gelişme riski 5 kat artmıştır (31). Hastaların % 5-10 ' unda ise HLA-DQ8 mutasyonu saptanmış olmakla birlikte % 1' inde ise her iki gen mutasyonu da negatif olarak bulunmuştur (32). Toplum genelinde yaklaşık dört ya da üç kişiden biri bu genotiplerden birini taşımaktadır; ayrıca testlerin maliyeti de yüksektir (30). Bu açıdan tanı amacıyla tüm hastalarda gen analizi önerilmemekle beraber klinik şüphenin yüksek olduğu ancak seroloji ya da histopatolojik bulguların negatif olduğu hastalarda hastalığın dışlanması ya da yeniden incelenmesi açısından fikir verebilmektedir. Aynı zamanda çocuklarda biyopsi yapılmadan sadece seroloji ile diyetle başlanmışsa kesin tanıya varmak amacıyla gen analizi yapılabilmektedir (30). Negatif olması durumunda ÇH dışlanabilmekle beraber nadir de olsa HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 negatif çölyak hastalarının bulunduğu unutulmamalıdır (32).

Çevresel Faktörler

Çölyak hastalığının ortaya çıkmasında ince bağırsak florasını bozan veya erken bebeklik döneminde geçirilmiş enfeksiyonlar, D vitamini eksikliği, glutene fazla maruziyet, emzirme döneminde glutenle karşılaşma zamanı rol oynayan çevresel faktörlerden bazıları olduğu düşünülmektedir (1).

Gastroenteritler intestinal mukozada permeabiliteyi artırarak gluten peptidlerinin emilimini artırır. Aynı zamanda doku transglutaminaz salınımı artarak T helper 1 ile immün yanıt tetiklenir ve bu durum ÇH gelişiminde rol oynayabilir (33). Yapılan çalışmalara göre glutenle ilk karşılaşmanın anne sütüne başlamadan önce veya kesildikten sonra olması, 4.aydan önce veya 7.aydan sonra olması, anne sütü almama, 12 aydan daha uzun süreli emzirme ÇH riskini artırmaktadır (34). ÇH riskini azaltmak

veya ortaya çıkışını geciktirmek amacıyla bebekleri 4-7. Aylarda glutenle kademeli bir şekilde karşılaştırma önerilmektedir (1).

Gluten faktörü

Çölyak hastalığının gelişiminde en etkili faktör olan gluten; glutenin ve gliadinin komponentlerinden oluşmaktadır. Gliadin ise asıl toksik etkiden sorumlu komponenttir. Enterosit hasarına neden olabilen minimum gluten miktarı 10-50 mg/gün' dür. Gluten arpa, buğday ve çavdarda bulunmakla birlikte yulafın protein içeriğinin % 10-15'i bir gluten fraksiyonu olan prolaminden oluşmaktadır. Ancak bu miktarın enterosit hasarına yol açmadığı ve çocuklarda 20-25 g/gün, erişkinlerde 50-70 g/gün yulaf tüketiminin güvenilir olduğu düşünülmektedir (36). Bununla birlikte yulafın üretimi sırasında çapraz kontaminasyon riski oldukça yüksek olup yapılan bir çalışmada 1,5-400 ppm kadar kontaminasyon tespit edilmiştir (37). Bu nedenle yulafın çölyak hastaları tarafından tüketilip tüketilemeyeceği konusunda tam bir fikir birliği henüz sağlanamamıştır.

2.1.4. Patofizyoloji

Gluten içeren besin alındığında, gluten ince bağırsak lümeninde kısmen sindirilerek peptidlere dönüştürülür. Daha sonra bu peptidler epitel hücreleri tarafından emilerek submukozaya kadar ulaşır. Emilen gliadinler submukozada bulunan doku transglutaminaz enzimi tarafından deamidasyona uğrar. Bu şekilde immunojenitesi daha da artan peptidler kolaylıkla HLA-DQ2 ve HLA-DQ8' e bağlanarak CD4 T hücrelerine sunulurlar. CD4 T hücrelerinden salınan sitokinler de enterosit hasarına neden olurlar (38). Bu sürecin kronikleşmesi de ince bağırsakta kript hiperplazisi ve villus atrofi gelişmesi ile sonuçlanır ki bu da bir dizi malabsorbsiyon semptomlarına yol açar (39).

2.1.5. Klinik Bulgular

Çölyak hastalığı; oldukça geniş bir klinik spektruma sahip olan, her yaş grubunda ve her bireyde farklı semptomlarla prezente olabilen bir hastalıktır. Örneğin; 2 yaş altında genelde semptom vermezken, erken çocukluk ve okul çağı çocukluk dönemlerinde ise çoğunlukla karın ağrısı, ishal ve malabsorbsiyon ile karakterize Tipik (Klasik) Çölyak Hastalığı ile kendini gösterebilir. Bunun aksine genç erişkin veya

erişkin hastalar atipik semptomlarla başvurabileceği gibi asemptomatik olup tesadüfen de tanı alabilmektedirler. Hastalık aşağıda gösterilen 5 farklı klinik tabloyla kendini gösterebilir (1).

Tipik (Klasik) Çölyak Hastalığı

Genellikle 5 yaş altı çocuklarda görülen, tipik olarak tekrarlayan karın ağrısı, kronik yağlı ishal, kilo alamama şikayetleri ile karakterize klinik tablodur. Kusma, iştahsızlık, yoğun gaz ve karın şişkinliği, malabsorbsiyon semptomları, vitamin eksiklikleri, tanı koymada gecikildiğinde boy kısalığı, büyüme ve gelişme geriliği görülebilir ve semptomlar sıkı bir glutensiz diyet ile geriler (3). Nadiren de Çölyak krizi ile prezente olabilir. Çölyak krizi; sulu dışkılama ile beraber dehidratasyon, elektrolit dengesizliği, letarji ve hipotansiyon ile karakterize bir tablodur (1). Tipik ÇH’ da serolojik testler pozitif olup biyopside villöz atrofi ve kript hiperplazisi mevcuttur (3).

Atipik Hastalık

Geç çocukluk, ergenlik dönemi ve erişkinlerde rastlanan, tipik gastrointestinal semptomların görülmediği, bunun aksine ekstraintestinal semptom ve bulgularla seyreden hastalıktır. Bu ekstraintestinal semptom ve bulgulardan bazıları; anemi (demir, B12 veya folat eksikliğine bağlı), vitamin eksikliklerine bağlı semptomlar, tekrarlayan oral aftlar, boy kısalığı, gecikmiş puberte, infertilite, osteopeni veya osteoporoz (d vitamini eksikliğine bağlı olarak görülür), sekonder hiperparatiroidi (d vitamin eksikliğine bağlı olarak görülür), izole ALT, AST yüksekliğidir. Ayrıca bu hastalarda depresyon, anksiyete bozukluğu gibi psikiyatrik semptomların yanı sıra periferik nöropati (B1 ve B12 eksikliğine bağlı) gibi nörolojik semptomlar da görülebilir. Bunların yanı sıra tip 1 DM ve otoimmün tiroidit daha sık olmak üzere, pankreatit, otoimmün hepatit, dermatitis herpetiformis gibi otoimmün hastalıklar ÇH’ na eşlik edebilir (1). Burada da tipik hastalıkta olduğu gibi serolojik testler pozitif ve patoloji çölyak hastalığı ile uyumludur (3).

Sessiz Hastalık

Bu hasta grubu tamamen asemptomatik olup serolojik olarak pozitif ve patolojik bulguları ÇH ile uyumlu hastalardır. Bu hastalar genellikle 1. derecede akrabalarında ÇH olan ya da ÇH' na sıklıkla eşlik eden Tip 1 DM, Down Sendromu, Hashimoto tiroiditi gibi risk gruplarının taraması sırasında tanı alırlar (3).

Latent Hastalık

Bireylerin tamamen asemptomatik olup serolojik testlerin pozitif veya negatif olduğu, ÇH' nın patolojik biyopsi bulgularının bulunmadığı tablodur (3). İlerleyen dönemlerde ÇH gelişebilir, bu yüzden belli aralıklarla takip edilmelidir (1).

Potansiyel Hastalık

Asemptomatik bireylerde serolojik testlerin pozitif, biyopsi bulgularının negatif olduğu tablodur. Bu bireylerde zamanla villöz atrofi gelişebilir (3).

Çölyak hastalığı yukarıda bahsedilen 5 farklı klinik tabloyla kendini gösterebilir (1). Geniş klinik spektrum nedeniyle de hastaların yalnızca bir kısmı tanı alabilmekte ve teşhis edilmiş/teşhis edilmemiş ÇH oranının 1/7 olduğu düşünülmektedir. Bu durum "buz dağı" modeline benzetilmektedir (1). Tipik gastrointestinal semptomlar nedeniyle tanı alabilen klasik ÇH' a sahip bireylerin bir kısmı buz dağının görünen yüzü, kalan kısmı ile diğer formlar (Atipik, sessiz, latent, potansiyel) ise suyun altında kalan ve görünmeyen kısmı ile temsil edilmektedir (1,4).

Sağlık Bakanlığı 2019 yılında yayınlandığı rehberde tanı konulamayan, tekrarlayan ve düzelmeyen sağlık problemlerinde ÇH'nın ayırıcı tanıda düşünülmesini önermektedir (1). 2023 yılında Amerikan Gastroenteroloji Koleji tarafından yayınlanan ÇH tanı ve yönetimi bir kılavuzunda da 1. Derece akrabalarında ÇH olan bireylerden de asemptomatik olsa dahi serolojik testlerin istenmesi önerilmektedir (4). Aynı zamanda otoimmün tiroidit, otoimmün hepatit, tip 1 DM, Down sendromu, Williams sendromu, Turner sendromu, selektif (IgA) eksikliği' nde ÇH' na sık eşlik etmeleri nedeniyle serolojik testlerin istenmesi önerilmektedir (39).

2.1.6. Tanı

Çölyak hastalığı geniş klinik spektruma sahip multisistemik bir hastalıktır. Hastalığın tanı ve yönetimi ile ilişkili olarak 2023 yılında Amerikan Gastroenteroloji Koleji tarafından bir kılavuz yayınlamıştır. Kılavuzda çölyak şüphesi olan olgularda başlangıçta hastalığa özgü antikorların taranmasının faydalı olduğu ve tanının doğrulanması için çoklu duodenal biyopsinin gerekli olduğu vurgulanmıştır. Ancak tartışmalı olan bir konu olan çocuklarda non-biyopsi kriterlerinden de bahsedilmektedir (4).

Klinik şüphe durumunda kılavuzdaki tanı algoritması şöyledir:

- Serolojik testler gluten tüketirken yapılmalıdır. Hastaların dTG-IgA düzeyleri ve total IgA düzeyleri (daha önce bakılmadıysa) ölçülmesi önerilmektedir.
- DTG-IgA pozitif olan yetişkin hastalarda biyopsi planlanmalıdır. Histopatolojik olarak Marsh 1-3 arası olan olgular ÇH olarak kabul edilmelidir. Biyopsi normalse potansiyel ÇH düşünülmelidir. Çocuk hastalarda ise nonbiyopsi kriterleri (normalin $>10\times$ üst sınırı dTG IgA pozitifliği) olması halinde EMA bakılmalıdır. EMA pozitifliği durumunda hasta ÇH olarak kabul edilmelidir. Nonbiyopsi kriterleri yoksa biyopsi planlanarak tanı doğrulanmalıdır.
- DTG-IgA negatifse ÇH değildir. Ancak klinik şüphenin yüksek olması durumunda biyopsi planlanmalıdır. Biyopside villöz atrofi saptanması halinde diğer enteropatiler dışlanmalı ve daha sonra seronegatif ÇH olarak düşünülmelidir.
- IgA defisiti olan hastalarda dTG IgG veya deamine gliadin peptid-IgG bakılmalı ve pozitifliği durumunda biyopsi planlanmalıdır.
- Glutensiz diyetle başlayanlarda ise genetik testler önem kazanır. HLA-DQ2/DQ8 pozitif hastalarda gluten yüklemesi sonrasında serolojinin tekrarlanması önerilmektedir. HLA-DQ2/DQ8 negatif ise ÇH dışlanmalıdır (4).

ESPGHAN' ın önerilerine göre, ÇH' nın yama tarzı tutulum yapması nedeniyle, endoskopik biyopsi duodenumun ampulla bölgesinden 1 veya 2, distal duodenumdan 4 tane olmak üzere çoklu bir şekilde alınmalıdır (40).

İntraepitelyal lenfositoz; 100 epitel hücre başına 25' den fazla intraepitelyal lenfosit artışını ifade etmektedir. Villöz atrofi olmadan tek başına ÇH için spesifik değildir. Enfeksiyonlar, ilaçlar, bakteriyel aşırı çoğalma, inek sütü allerjisi, otoimmün hastalıklar da İEL' ye neden olabilir. Ancak İEL durumunda ÇH da ekarte edilmelidir (4).

2.1.7. Tedavi

Glutensiz Diyet

Hastalığın bilinen tek tedavisi yaşam boyu glutensiz diyetdir ve alternatif tıp uygulamalarının (akupunktur gibi) çölyak hastalığının tedavisinde kanıtlanmış bir faydası yoktur (5).

Glutensiz diyetle sıkı bir şekilde uyum semptomların tamamen ortadan kalkması, yaşam kalitesinin artması ve komplikasyon riskinin azalması açısından oldukça önemlidir (6). Ancak ESPGHAN' ın yayınladığı klavuzda ÇH tanısı kesinleşmeden ve diğer nedenler dışlanmadan glutensiz diyetle başlamanın fayda yerine zarar vereceği vurgulanmıştır (40).

Gluten arpa, buğday ve çavdarda bulunmakla birlikte yulafın protein içeriğinin % 10-15'i bir gluten fraksiyonu olan prolaminden oluşmaktadır. Bu nedenle yulaf da çok düşük oranda prolamen içermekle birlikte yüksek kontaminasyon riski nedeniyle ya diyetten çıkarılmalı ya da tamamen glutensiz olanlar dikkatli bir şekilde hem hasta hem doktor tarafından takip edilerek tüketilmelidir. Çölyak hastalarının tüketebileceği glutensiz tahıl ve bakliyalardan bazıları; pirinç, mısır, mercimek, kuru fasulye, nohut, karabuğday ve kinoa'dır (1). 3 ay süreyle 50mg/gün gluten tüketiminin ince bağırsak hasarına neden olabilecek minimum miktar olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle ESPGHAN tarafından belirlenen glutensiz gıda tanımı 1 kg gıdadaki <20 mg veya <20 kısım/milyon = 20 ppm glütene ifade etmektedir (40).

Glutenin yaygın olarak kullanılması her türlü paketli gıda ve kozmetik üründe bulunabilmesine sebep olmaktadır. Ayrıca glutenli gıdaların yaygın üretimi nedeniyle glutensiz gıdalara üretim ve paketlenme aşamasında gluten karışabilmektedir. Bu nedenle hastalar etiket okuma, "glutensiz" veya "gluten free" ibareli ürünleri tüketme konusunda bilinçlendirilmelidir (41). Yemek hazırlamada kullanılacak tezgah ve mutfak ekipmanları iyice temizlenerek glutenden arındırılmalıdır. Tahta kaşık, teflon

tava ve tencereler, bulaşık süngeri gibi ekipmanların tam temizliği gözenekleri nedeniyle mümkün olmadığından ve gluteni hapsedebileceğinden ayrılmalı ve sadece glutensiz yiyecek hazırlığında kullanılmalıdır. Aynı zamanda çapraz bulaşın önlenmesi için önce glutensiz olanlar hazırlanmalıdır. Kızartma yağları glutenli gıdalara kullanıldıysa kullanılmamalıdır (1).

Farmakolojiktedavi

Son yıllarda çölyak hastalığında glutensiz diyetle alternatif farmakolojik tedavi arayışlarına gidilmiştir ve bununla ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. İnce bağırsak lümeninde glutenin bağlanmasını sağlayan ilaç çalışmaları, nötralizan gluten antikorları, IL-15 antagonistleri, kemik iliği nakli ve mezenkimal kök hücre tedavisi (42,43) barsak geçirgenliğini düzenleyen ilaç çalışmaları (44,45), transglutaminaz inhibitörleri (46, 47), HLA-DQ2 inhibitörleri bunlardan bazılarıdır (48).

2.1.8. İzlem

Çölyak hastaları glutensiz diyetle uyum ve semptomlar açısından düzenli takip edilmelidir (49). Hastalar yeterince bilinçlendirilmeli, diyetisyen desteği almalı, çölyak hastaları için sosyal destek, dayanışma ve farkındalık sağlayan derneklerle iletişimi önerilmelidir (29). Glutensiz diyetle başladıktan sonra klinik remisyon genellikle iki hafta içinde olurken, haftalar sonra seroloji ve ortalama 2-3 yıl içinde de genellikle histopatolojik bulgular düzelir (50). Mukozal iyileşmenin sağlanması önemlidir çünkü azalmış ölüm riski ve azalmış lenfoma riski ile ilişkilidir. Serolojinin negatifleşmesi mukozal iyileşmenin güçlü bir göstergesi değildir, bu nedenle hasta için mukozal iyileşmenin değerlendirilmesi gerekiyorsa 2 yıl sonra takip biyopsisi yapılabilir. Semptomatik olmayan çocuklarda ise takip biyopsisi yapmaya gerek yoktur (50). Diyetle yanıtı olmayan hastalarda ilk olarak glutensiz diyetle uyumsuzluk düşünülmelidir (1). Malabsorbsiyon; atrofik villuslar iyileşene kadar devam edebileceğinden diyetle başlansa bile ilk üç ay B12 vitamini ve folat, demir, çinko, kalsiyum, magnezyum, yağda eriyen vitaminler (A, D, E, K)' in eksiklikleri görülebilir ve takviye edilip takip edilmesi gerekir (1). Tanı alan hastalar ilk 6 ay 1-2 ayda bir diyetle uyum, semptom ve laboratuvar bulguları açısından takip edilmelidir. Daha sonra hastanın diyetle uyumuna göre yılda 2-3 kez kontrol yeterlidir. Ayrıca 6-12. aylardan sonra seroloji bakılmalıdır (29).

Özellikle çocuk hastalarda besin ögesi ve enerji yetersizliği büyüme gelişme geriliğine, puberte gecikmesine neden olabilir (29). Bu nedenle ÇH tanısı alan hastaların antropometrik ölçümleri yapılarak kilo kaybı, büyüme geriliği, beslenme yetersizliği mevcudiyeti mutlaka değerlendirilmelidir. Glutensiz diyetin yanısıra hastaya özgü beslenme planı için diyetisyene yönlendirilmesi gerekir (1).

Komplike ÇH ve otoimmün bozuklukla birlikte giden ÇH’ da hiposplenizm prevalansının arttığı gösterilmiş olup bu hastalarda pnömokok enfeksiyonlarına yatkınlık vardır (51). Bu nedenle bu hastalara pnömokok aşıları önerilmelidir (4).

2.2. HbA1C

Sağlıklı erişkinlerdeki hemoglobinin yaklaşık %97’sini HbA oluştururken, %2,5’ünü HbA2, %0,5’ ini HbF oluşturur (52). HbA1c ise; HbA1 ve glikozile hemoglobin olarak da ifade edilmekte olup, glikozun nonenzimatik ve irreversible bir şekilde hemoglobine bağlanmasıyla meydana gelmektedir (10).

Plazmada bulunan glukoz, kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla eritrosit içine girerek hemoglobine bağlanır. Bu özelliği nedeniyle HbA1c, eritrositlerin yaşam süresi olan 3 aylık süreçteki ortalama glukoz düzeyini yansıtır. HbA1c klinikte Diyabetes Mellitus’un tanısı ve takibinde önemli hale gelmiştir (52).

2.2.1. HbA1c Ölçümü ve Standardizasyonu

HbA1c ölçümü açlık süresi veya hazırlık gerektirmeden günün her saatinde yapılabilir. HbA1c ölçümü için birden çok metod geliştirilmiş olup bunlar; glikozile hemoglobin ile non glikozile hemoglobin arasındaki yük farkına dayanarak ölçüm yapanlar, kimyasal farkı baz alarak ölçüm yapanlar (elektrosprey kütle spektrometrisi) veya yapısal farklar baz alınarak ölçüm yapan (immunoassay ve boronat affinite kromatografisi) metodlardır (53). Ölçüm metodlarına göre HbA1c düzeyleri arasında minimal farklılıklar olsa da bu yöntemlerin sonuçları çok iyi korelasyon gösterir ve bir yöntemin diğerlerine klinik olarak anlam teşkil edecek üstünlüğü yoktur (53). Ancak HbA1c sonuçlarının tüm dünyada karşılaştırılabilmesi ve ortak değerlendirilebilmesi için standardizasyon gerekli olmuştur. " Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı’’ (NGSP); HbA1c ölçüm yöntemleri için “Diabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması” (DCCT)’ na göre standardizasyon çalışmalarının yapıldığı bir programdır (54). DCCT ise; yüksek performanslı sıvı

kromatografisi (HPLC) ile HbA1c' nin kalibrasyonunu destekler. Bununla birlikte NGSP, HbA1c için varyasyon katsayısı %3-4 olan ölçüm yöntemlerinin kullanılmasını önermektedir. Amerikan Diabet Cemiyeti (ADA) da NGSP sertifikası olan yöntemlerin kullanılmasını önermektedir (54).

HbA1c için referans aralığı genel olarak % 4-6 olarak belirlenmiş olmakla birlikte DCTT, laboratuvarların standardizasyon yönergelerine göre kendi referans aralıklarını hesaplamalarını önermektedir (54).

2.2.2. HbA1c'yi Etkileyen Faktörler

HbA1c düzeyleri birçok faktörden etkilenebilmektedir. HbA1c düzeylerini etkileyen faktörler; açlık kan glukozunun yanı sıra eritrosit ömrünü etkileyen varyant hemoglobin varlığı, hemolitik anemiler, yeni yapılmış kan transfüzyonu, eritropoezi etkileyen ilaçlar (rekombinant insan eritropoetini, Nonsteroidal Antiinflatuar ilaçlar, Amil nitrit, Omeprazol, Fenazopiridin, Pentaklorofenol, Mefenesin), kronik böbrek yetmezliği, gebelik ve akut ve kronik kan kaybı, demir eksikliği anemisi gibi durumlardır (10). Diyabet olmayan gebelerde HbA1c düzeylerinin anlamlı bir şekilde düştüğü gösterilmiştir (55). Eritropoezi stimüle eden ve ESA olarak adlandırılan rekombinant insan eritropoetini (rHuEPO) hemoglobini yükselterek HbA1c düzeyini artırmaktadır (56). Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar demir eksikliği anemisine neden olabilirken Amil nitrit, Omeprazol, Fenazopiridin, Pentaklorofenol, Mefenesin, Metilen Mavisi hemolitik anemiye neden olabilmekte ve bu yolla HbA1c düzeyini düşürme yönünde etkileyebilmektedir (57). Diyabetes Mellitus' lu hastalarda HbA1c düzeyinin yaştan etkilendiği gösterilmiştir. İkinci dekad HbA1c nin en düşük seyrettiği, beşinci dekad ise en yüksek seyrettiği yaş grubudur ve HbA1c yaşla birlikte yükselme eğilimi göstermektedir (58). Kronik böbrek yetmezliğinde üremik toksinler eritropoezi inhibe ederek HbA1c düzeyini azaltmaktadır (59). Vitamin E ve C, hemoglobinin glikozillenmesini engelleyerek klinik önemi olmayan yanlış düşük sonuçlara neden olabilmektedir (60). Hiperbilirubinemi, hipertrigliseridemi, kronik alkolizm, opiat kullanımı, yüksek doz aspirin kullanımı ise tam tersine yanlış yüksek sonuçlara neden olabilmektedir (61).

Demir eksikliği anemisinin de HbA1c' ye etkisini araştıran çeşitli çalışmalar literatürde mevcuttur. Oğuz ve arkadaşları (2014) tarafından yürütülen çalışmada

DEA'nin HbA1c' ye etkisi incelenmiştir. Bu amaçla da bilinen diyabeti tanısı olmayan, açlık kan şekeri 70-110 mg/dl arasında olan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine sahip 80 DEA' lı olan hasta grubu ve 70 sağlıklı kontrol grubunun sonuçları incelenmiştir. Sonuçta da gruplar arasında HbA1c düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (8). Benzer şekilde DM olmayan bireylerde DEA'sinin HbA1c üzerine etkisinin değerlendirildiği farklı bir çalışma ise; yaş ve cinsiyet bakımından birbirine benzeyen DEA olan 131 kişi DEA olmayan 132 kişi üzerinde yapılmış. Çalışmada DEA olan hastalarda HbA1c düzeyi tedavi öncesinde kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük tespit edilmiştir. Ancak tedavi sonrası HbA1c düzeyinde tedavi öncesine göre hafif bir artış saptanmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildir (11).

2.2.3. Klinikte Kullanımı

HbA1c glikozun nonenzimatik ve irreversible bir şekilde hemoglobine bağlanmasıyla meydana gelmektedir (10).

Plazmada bulunan glukoz, kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla eritrosit içine girerek hemoglobine bağlanır. Bu özelliği nedeniyle HbA1c, eritrositlerin yaşam süresi olan 3 aylık süreçteki ortalama glukoz düzeyini yansıtır. HbA1c klinikte Diyabetes Mellitus'un tanısı ve takibinde önemli hale gelmiştir (55).

Diyabetik olmayan bireylerde hemoglobinin glikolizasyon hızı eritrositlerin yaşam süresine bağlıdır ve HbA1c eritrositlerin yaşam süresi hakkında da fikir verebilir. Sonuç olarak HbA1c düzeyi; 3 aylık ortalama kan glukoz düzeyi ve eritrosit yaşam süresini yansıtmaktadır. Ortalama kan glukoz düzeyi HbA1c düzeyi ile doğrudan ilişkili olup, HbA1c düzeyindeki her %1'lik artış, ortalama plazma glukozunda 35 mg/ dl'lik (1,95 mmol/l) bir artışa denk gelmektedir (62). Ancak ortalama plazma glukozu ile HbA1c arası ilişkinin diyabetik olmayan bireylerde minimal farklılıklar gösterebileceği belirtilmiştir (63).

Kan glukozundaki akut dalgalanmaların HbA1c'ye etkisi az olup son 4-6 haftalık ortalama kan glukoz düzeyinin etkisi daha fazladır (64). HbA1c düzeyinin %50'sini son 1 aylık glukoz düzeyi belirlerken, %25'ini 30-60, diğer %25'ini ise 60-120. günlerdeki glukoz düzeyi belirlemektedir (65).

Klinik olarak HbA1c; günümüzde yalnızca Diyabetes Mellitusun tanı ve takibi ile birlikte diyabet gelişme riski yüksek hastaları tanımlamak için kullanılmaktadır.

2011 yılında Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından $\geq\%$ 6,5 HbA1c düzeyleri DM için tanı kriterlerinden biri olarak kabul görmüştür. Ayrıca DSÖ, HbA1c ölçüm yöntemlerinden güvenilir olanların standardizasyon şartı ile kullanılmasını önermektedir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) ‘nin 2022’ de yayınlanan klavuzunda da HbA1c için $\geq\%$ 6,5 (≥ 48 mmol/mol) değeri aşık DM, $\%5,7-6,4$ (39-47 mmol/mol) arasındaki düzeyler yüksek risk grubu için tanı kriterlerinden biri olarak belirlenmiştir. HbA1c aynı zamanda DM’ nin kontrolü ve takibinde de kullanılan bir testtir. DM’ nin kontrolü için hedef HbA1c değeri $\leq\%$ 7 (53 mmol/mol) olmakla birlikte bu hedefler komorbiditeye, yaşam beklentisine, diyabetin süresine, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların durumuna göre belirlenmektedir (9).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çölyak hastalarında tanı öncesi HbA1c düzeyini değerlendirmeyi ve kontrol grubuyla karşılaştırmayı amaçladığımız çalışmamız Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 16.03.2023 tarihli, 23-KAEK-081 nolu kararı ile onaylanmıştır (Ek1). Ayrıca başhekimliğimizden çalışma için gerekli izinler alınmıştır (Ek 2).

Çalışma grubumuzun evrenini; hastanemiz kayıt sisteminde 01.01.2000-31.07.2023 tarihleri arasında çölyak hastalığı tanısı nedeniyle takip edilen erişkin hastalardan tanısal testlerden önce herhangi bir nedenle HbA1c bakılanlar oluşturmuş ve örneklem seçilmemiştir.

HbA1c çeşitli tıbbi durumlardan etkilenmektedir. Bu yüzden bilinen diyabeti olanlar, talasemisi olanlar, hemoglobinopatisi olanlar, hipersplenizm, kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlar, gebe ve çocuk hastalar dışlanmıştır.

Kontrol grubunun ise hastanemiz kayıt sisteminde herhangi bir nedenle HbA1c düzeyi bakılan dışlama kriterlerini karşılayan ve bilinen çölyak hastalığı olmayan kişilerden oluşması ve sayıca çalışma grubuyla eşleşmesi planlanmıştır. Ayrıca her iki grupta da HbA1c ile aynı dönemde istenen diğer laboratuvar tetkikleri (hemogram, ferritin, demir, açlık kan glukozu gibi), yaş-cinsiyet gibi demografik bilgileri ve özgeçmişleri retrospektif olarak taranmıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normalliği Shapiro-Wilk's testi, histogram ve q-q plot grafikleri ile incelendi. Parametrik test uygulayabilmek için varsayımlardan biri olan varyansların homojenliği de Levene testi ile incelendi. Normal dağılım sağlayan sürekli değişkenler yönünden iki grup arasında farklılık arandığında, "İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi" kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için "Mann Whitney U" testi kullanıldı. Nitel değişkenler arasındaki ilişki olup olmadığı "Ki-Kare testi" ile incelendi. Nicel değişkenler arasındaki ilişki için "pearson korelasyon analizi" kullanıldı. Nicel değişkenler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma ya da ortanca ve çeyrek değerleri ve nitel değişkenler sayı ve yüzde biçiminde gösterildi. P değerleri, 0.05'den küçük olarak hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapıldı (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).

Hastanemizin laboratuvarında HbA1c ölçümü, Roche Cobas c 501 cihazında, hemolize tam kanda türbidimetrik inhibisyon immonolojik testine dayanarak yapılmaktadır. Bu yöntem IFCC 'ye göre standardize edilmiştir ve DCTT/NGSP' ye göre hesaplama yapılarak dönüştürülebilir. HbA1c' nin hastanemizdeki referans aralığı % 4,8- 5,9' dur.



BULGULAR

Çalışma kapsamında hastanemiz kayıt sisteminde; çölyak hastalığı tanısı nedeniyle takipte olan erişkin hastalardan tanısal testlerden önce herhangi bir nedenle HbA1c bakılanlar araştırılmıştır. Bu kapsamda ÇH tanısı nedeniyle takipte olan hasta sayısının 365 olduğu, 131' inde HbA1c'nin bakıldığı saptanmıştır. Retrospektif olarak hasta dosyaları incelendiğinde 42 hastada HbA1c tanıdan sonra çalışılmış olduğundan ve 61 hasta da dışlama kriterleri mevcut olması nedeniyle çalışma dışı bırakılmışlardır. Sonuçta çalışma grubumuzun evrenini 28 hasta oluşturmuş ve örneklem seçilmemiştir.

Çalışma grubumuz 22' si (%78,6) kadın, 6' sı (%21,4) erkek olmak üzere toplam 28 çölyak hastasından oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması $42,46 \pm 12,39$, medyan değeri 44[31,5-50,5] ve yaşları 21-68 arasında değişmekteydi.

Kontrol grubumuz ise hastanemiz kayıt sisteminde herhangi bir nedenle HbA1c düzeyi bakılan dışlama kriterlerini karşılayan ve bilinen çölyak hastalığı olmayan kişilerden oluşması planlanmıştır. Bu amaçla hastanemiz kayıt sistemi incelendiğinde çölyak hastalığı olmayan 38.968 kişide HbA1c istenmişti. Kontrol grubumuzun ayrıca sayıca, yaş ve cinsiyet bakımından hasta grubuna benzer olması hedeflenmişti. Bu amaçla kontrol grubunun belirlenmesinde; rastgele örneklem yöntemi kullanılmış ve dışlama kriterleri dikkate alınmıştır. Sonuçta kontrol grubumuzu oluşturan 28 hastanın 22' si kadın, 6' sı erkekti. Kontrol grubunun yaş ortalaması $47,04 \pm 12,69$ ve medyan değeri 48[39,5-56,5] olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 1).

Tablo 1: Çalışma ve kontrol gruplarının yaş özellikleri

	Grup						t/z	p
	Kontrol			Çalışma				
	n	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]	n	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]		
Yaş	28	47,04±12,69	48[39,5-56,5]	28	42,46±12,39	44[31,5-50,5]	1,364	0,178

*: Mann Whitney U test kullanıldı. Diğerleri için İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi kullanıldı.

Çölyak hastalığında hastaların tanı öncesi HbA1c düzeyini değerlendirmeyi ve kontrol grubuyla karşılaştırmayı amaçladığımız çalışmamızda; çalışma grubunun tanı öncesi HbA1c ortalamaları $4,99 \pm 0,41$ ve ortancası $5[4,8-5,35]$ ’ dir. Kontrol grubunun ise HbA1c ortalaması $5,41 \pm 0,4$ ortancası $5,45[5,2-5,7]$ dir. Kontrol ve çalışma gruplarının HbA1c düzeyleri karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$) (Tablo 2).

Tablo 2: Çalışma ve kontrol gruplarının HbA1c düzeyleri’nin karşılaştırılması

	Grup						t/z	p
	Kontrol			Hasta				
	n	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]	n	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]		
HbA1C	28	5,41±0,4	5,45[5,2-5,7]	28	4,99±0,41	5[4,8-5,35]	3,890	<0,001

*: Mann Whitney U test kullanıldı. Diğerleri için İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi kullanıldı.

Çalışma kapsamında her iki grupta da HbA1c ile aynı dönemde istenen diğer laboratuvar tetkiklerinin (hemogram, ferritin, demir, açlık kan glukozu gibi) retrospektif olarak taranması da planlanmıştı. Laboratuvar tetkiklerini incelediğimizde ise gruplar arasında aynı ya da farklı istenen birçok tetkikin olduğu saptandı. İstatistiksel değerlendirme yapabilmek açısından; gerek çalışma grubunda gerekse kontrol grubunda 10 kişiden fazla istenen tetkik sonuçları gruplar arasında karşılaştırıldı. Bu kapsamda karşılaştırılma yapılan laboratuvar parametrelerine bakıldığında;

Açlık kan glukozu, total insülin ve C peptid düzeyleri: çalışma grubunda açlık glukozu ortalama düzeyi $87,77 \pm 15,81$ olup; C peptid ortalama düzeyi de $2,67 \pm 2,08$ olarak saptandı. Çalışma ve kontrol grupları arasında açlık kan glukozu, total insülin ve C peptid düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 3)

Tablo 3: Çalışma ve kontrol gruplarının açlık kan glukozu, total insülin ve C peptid düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup						t/z	p
	Kontrol			Çalışma				
	n	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]	n	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]		
Total İnsülin	7	13,05±9,35	14,07[4,25-16,55]	7	13,04±14,19	8,9[5,54-11,55]	0,002	0,998
C Peptit	8	3,58±1,85	3,48[1,99-4,51]	7	2,67±2,08	1,83[1,36-2,93]	0,901	0,384
Açlık Glukozu	28	93,55±10,35	93,5[84,7-99,7]	24	87,77±15,81	89,7[75,5-93]	1,582	0,120

*: Mann Whitney U test kullanıldı. Diğerleri için İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi kullanıldı.

Hemogram parametreleri: Çalışma ve kontrol gruplarının hemogram parametreleri karşılaştırıldığında neutrofil yüzdesi, bazofil yüzdesi, euzonofil ve bazofil sayısı, eritrosit dağılım hacmi (RDW), ortalama trombosit hacmi (MPV) ve immunoglobulin (IG) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Ancak, çalışma ve kontrol grupları arasında diğer parametreler (lökosit (p: 0,321), lenfosit (p: 0,708), monosit (p: 0,278), eozonofil (p:0,830) yüzdeleri, nötrofil (p: 0,641), lenfosit (p: 0,510), monosit (p: 0,793), eritrosit (p: 0,836) sayıları, Hb (p: 0,073), hematokrit (HCT) (p: 0,618), ortalama eritrosit hacmi (MCV) (p:0,079), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) (p:0,468), ortalama hemoglobin konsantrasyonu (MCHC)(p: 0,821), platelet (PLT) (p: 0,161), platelet dağılım hacmi (PDW) (p: 0,54), büyük trombosit hücre oranı (P- LCR) (p: 0,721), standart sapmalı eritrosit dağılım genişliği (RDW-SD) (p:0,312) düzeyleri) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (Tablo 4).

Çalışma grubunun nötrofil yüzdesi ortalaması 47,35±24,15 ve ortancası 56,6[43,94-64,7]’ dir. Kontrol grubunda ise nötrofil yüzdesi ortalaması 59,34±9,46, ortancası 57,6[54,8-64,8] ‘dir. Çalışma ve kontrol gruplarının nötrofil yüzdesi ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,026). Çalışma grubunun bazofil yüzdesi ortalaması 0,81±0,38 ve ortancası 0,7[0,5-1,1]’ dir. Kontrol grubunun ise bazofil yüzdesi ortalaması 0,58±0,24 ortancası 0,6[0,4-

0,7]' dir. Çalışma ve kontrol gruplarının bazofil yüzdesi ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p:0,017$) (Tablo 4).

Çalışma grubunun euzonofil sayısı ortalaması $0,36\pm0,22$ ve ortancası $0,3[0,16-0,6]$ ' dir. Kontrol grubunda ise euzonofil sayısı ortalaması $0,16\pm0,08$, ortancası $0,14[0,1-0,2]$ ' dir. Çalışma ve kontrol gruplarının euzonofil sayısı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. ($p<0,001$) (Tablo 4).

Çalışma grubunun bazofil sayısı ortalaması $0,47\pm0,22$ ve ortancası $0,5[0,3-0,7]$ ' dir. Kontrol grubunda ise bazofil sayısı ortalaması $0,05\pm0,03$ ortancası $0,04[0,03-0,05]$ ' dir. Çalışma ve kontrol gruplarının bazofil sayısı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,001$) (Tablo 4).

Çalışma grubunun RDW ortalaması $16,17\pm3,97$ ve ortancası $14,4[13,3-19]$ ' dir. Kontrol grubunun ise RDW için ortalaması $13,4\pm1,36$ ortancası $13[12,8-14,3]$ ' dir. Çalışma ve kontrol gruplarının RDW ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,002$) (Tablo 4).

Çalışma grubunun MPV ortalaması $6,54\pm3,57$ ve ortancası $8,3[1,7-9]$ ' dir. Kontrol grubunda ise MPV ortalaması $9,85\pm1,2$ ortancası $6,54\pm3,57$ ' dir. Çalışma ve kontrol gruplarının MPV ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,001$) (Tablo 4).

Çalışma grubunun immunoglobulin (IG) ortalaması $0,23\pm0,12$ ve ortancası $0,2[0,1-0,3]$ ' dir Kontrol grubunun ise IG ortalaması $0,03\pm0,03$ ortancası $0,02[0,01-0,03]$ ' dir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,001$) (Tablo 4).

Tablo 4: Çalışma ve kontrol gruplarının hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup						t/z	p
	Kontrol			Çalışma				
	n	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]	n	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]		
WBC	25	7,4±2,18	6,67[6,12-8,47]	23	6,72±2,53	6,53[5,17-7,89]	1,003	0,321
NE%	25	59,34±9,46	57,6[54,8-64,8]	23	47,35±24,15	56,6[43,94-64,7]	2,301	0,026
LY%	23	31,58±7,3	31,8[25,3-36,1]	23	30,72±8,26	28,7[23,82-35,44]	0,377	0,708
MO%	25	7,28±1,97	7,3[5,8-8,1]	23	6,52±2,79	6,8[4,4-8,82]	1,097	0,278
EO%	25	2,33±1,28	2,2[1,4-2,9]	23	2,24±1,62	1,95[0,9-3,6]	0,215	0,830
BA%	25	0,58±0,24	0,6[0,4-0,7]	23	0,81±0,38	0,7[0,5-1,1]	2,475	0,017
NE#	25	4,5±1,74	4,11[3,45-5,3]	23	4,25±1,97	3,96[2,59-4,66]	0,470	0,641
LY#	25	2,19±0,6	2,21[1,74-2,5]	23	2,08±0,49	2,14[1,8-2,43]	0,663	0,510
MO#	25	0,52±0,16	0,49[0,4-0,55]	23	0,53±0,18	0,51[0,4-0,67]	0,264	0,793
EO#	25	0,16±0,08	0,14[0,1-0,2]	23	0,36±0,22	0,3[0,16-0,6]	4,140	<0,001
BA#	23	0,05±0,03	0,04[0,03-0,05]	22	0,47±0,22	0,5[0,3-0,7]	9,002	<0,001
RBC	24	4,73±0,42	4,76[4,38-5,06]	23	4,75±0,44	4,56[4,49-5,16]	0,208	0,836
HGB	25	13,78±0,96	13,7[13,1-14,4]	23	12,3±3,92	13,2[11,9-14,5]	1,834	0,073
HCT	25	41,24±3,15	41,1[39,4-43,6]	23	40,56±5,91	39,3[35,94-44,8]	0,502	0,618
MCV	25	87,82±5,25	87,3[85,8-89,5]	23	84,28±8,23	86,1[75,7-91,6]	1,794	0,079
MCH	25	29,38±1,96	29,3[28,5-29,8]	23	28,69±4,28	28,5[24,6-32]	0,732	0,468
MCHC	25	33,46±0,87	33,3[33-34]	23	33,38±1,59	33,4[32,8-34,2]	0,227	0,821
RDW	25	13,4±1,36	13[12,8-14,3]	23	16,17±3,97	14,4[13,3-19]	3,292	0,002
PLT	25	268,39±83,19	271[214-322]	23	300,17±70,16	298[247-343,5]	1,424	0,161
MPV	25	9,85±1,2	9,9[9,3-10,4]	23	6,54±3,57	8,3[1,7-9]	4,374	<0,001
PCT	25	0,26±0,07	0,26[0,22-0,31]	23	0,27±0,08	0,26[0,2-0,33]	0,443	0,660
PDW	25	13,35±3,35	11,6[10,8-16,3]	23	13,94±3,34	13[11,8-17,4]	0,616	0,541
IG#	18	0,03±0,03	0,02[0,01-0,03]	12	0,23±0,12	0,2[0,1-0,3]	6,444	<0,001
P-LCR	21	28,63±9	24,8[23,2-33,5]	17	29,8±10,96	28[24,8-38]	0,361	0,721
RDW-SD	21	42,3±9,59	41,3[40,5-44,3]	18	45,53±10,02	45,45[41,2-49,7]	1,025	0,312

*: Mann Whitney U test kullanıldı. Diğerleri için İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi kullanıldı.

Demir, doymamış demir bağlama kapasitesi, Ferritin, folat ve Vitamin B12 düzeyleri: Çalışma grubumuzun ferritin düzey ortalaması 31,73±30,1 ve vitamin B12 düzey ortalaması ise 292,47±265,14 olarak saptandı. Çalışma ve kontrol grupları arasında demir (p: 0,166), doymamış demir bağlama kapasitesi (DDBK)(p:0,968), total demir bağlama kapasitesi (TDBK) (p:0,409), ferritin

(p:0,276)), folat (p:0,256), vitamin B12(p:0,282) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışma ve kontrol gruplarının ferritin, demir demir bağlama ve total demir bağlama kapasitesi, vitamin B12, folat düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup						t/z	p
	Kontrol			Çalışma				
	n	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]	n	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]		
DDBK	14	274,38±57,93	268[231,3-315,7]	18	275,48±86,07	274,35[220-336,5]	0,041	0,968
TDBK	14	362,7±56,98	363[313,4-395,89]	17	380,89±62,58	387,3[344,17-430]	0,838	0,409
Ferritin	18	44,1±33,26	33,24[16,8-63,57]	15	31,73±30,1	22,12[7,6-54,47]	1,110	0,276
Vit. B12	21	364,94±135,1	328,9[297,1-419,8]	17	292,47±265,14	253,3[153,2-312,7]	1,092	0,282
Folat	12	8,66±4,29	7,97[5,73-9,99]	9	11,74±17,12	4,88[1,91-12,75]	1,137	0,256*

*: Mann Whitney U test kullanıldı. Diğerleri için İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi kullanıldı.

Kalsiyum, Klor, sodyum, potasyum düzeyleri: Çalışma grubunun Ca düzeyi ortalaması $8,08 \pm 2,69$ ve ortancası $9,16[8,15-9,44]$ ' dir. Kontrol grubunun ise Ca düzeyi için ortalaması $9,58 \pm 0,31$ ortancası $9,6[9,38-9,8]$ olup, iki grup arasında Ca düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0,012$). Çalışma grubunun Cl düzeyi ortalaması $99,77 \pm 3,03$ ve ortancası $100[98-100]$ ' dir. Kontrol grubunda Cl düzeyi ortalaması $103,81 \pm 2,29$ ve ortancası $103,85[102,7-104,8]$ olup iki grup arasında Cl düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0,001$). Çalışma ve kontrol grubu arasında Na ve Potasyum düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (sırasıyla $p < 0,435$ ve $p < 0,167$) (Tablo 6).

Tablo 6: Çalışma ve kontrol gruplarının Kalsiyum, Sodyum, Potasyum, Klor düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup						t/z	p
	Kontrol			Çalışma				
	n	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]	n	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]		
Kalsiyum	23	9,58±0,31	9,6[9,38-9,8]	16	8,08±2,69	9,16[8,15-9,44]	2,653	0,012
Sodyum	26	140,54±2,25	141[139-142]	19	140±2,29	140[138-142]	0,788	0,435
Potasyum	26	4,55±0,39	4,5[4,34-4,82]	19	4,41±0,26	4,46[4,2-4,6]	1,405	0,167
Klor	26	103,81±2,29	103,85[102,7-104,8]	19	99,77±3,03	100[98-100]	5,105	<0,001

*: Mann Whitney U test kullanıldı. Diğerleri için İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi kullanıldı.

Diğer karşılaştırılan parametreler: Çalışma grubunda vitamin D3 düzeyi ortalaması 13,75±5,82 idi ve TSH düzeyi ortalaması da 2,22±1,38 olarak saptandı. Çalışma ve kontrol grupları arasında BUN (p:0,273), kreatinin (p: 0,703), ALT (p: 0,949), AST (p: 0,290), TSH (p: 0,685), sT4(p: 0,333), vitamin D (25-OH) (p: 0,063), TG (p: 0,844), LDL kolesterol (p: 0,743) ve CRP (p:0,107) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 7).

Tablo 7: Çalışma ve kontrol gruplarının diğer parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup						t/z	p
	Kontrol			Çalışma				
	n	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]	n	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]		
Bun(Üre)	21	13,22±3,93	12,8[9,6-15,26]	15	11,58±4,92	11,83[9,1-13,3]	1,113	0,273
Kreatinin	27	0,75±0,16	0,72[0,66-0,77]	19	0,73±0,27	0,67[0,61-0,73]	0,384	0,703
ALT	26	25,7±14,68	18,55[14,5-38]	22	25,98±16,18	17,75[14-32,8]	0,064	0,949
AST	24	21,05±10,91	17[13,7-25,15]	21	25,22±15,1	19[15-28]	1,072	0,290
TSH	25	2,4±1,54	1,64[1,16-3,51]	19	2,22±1,38	1,94[1,63-2,64]	0,409	0,685
ST4	21	1,24±0,17	1,22[1,14-1,31]	18	1,3±0,23	1,21[1,16-1,34]	0,981	0,333
Vit. D3 (25-OH)	14	20,01±7,8	18,59[13,04-24,46]	8	13,75±5,82	11,76[9,16-19,44]	1,972	0,063
Trigliserid	21	122,87±65,47	103,2[90-147]	15	118,86±50,66	116[81-170]	0,198	0,844
LDL Kolesterol	22	123,8±40,45	120,5[92,7-156,6]	14	119,03±45,18	136,05[78,6-156,1]	0,330	0,743
CRP	15	4,22±3,97	3,46[1,21-6,2]	13	1,89±1,81	1,34[0,6-3,19]	1,613	0,107*

*: Mann Whitney U test kullanıldı. Diğerleri için İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi kullanıldı.

TARTIŞMA

Çölyak hastalığının geniş bir semptom spektrumunun olması ve asemptomatik de seyredebilmesi hastaların büyük bir kısmının geç tanı almasına neden olmaktadır. Öyle ki yetişkinlerde teşhis edilmiş/teşhis edilmemiş oranının 1/7 olduğu tahmin edilmektedir. Uzun süre tanı alamayan hastalarda ise; boy kısalığı, malnutrisyon, demir eksikliği anemisi, folat eksikliği, vitamin B12 eksikliği, laktoz intoleransı, osteopeni /osteoporoz, dermatitis herpetiformis gibi komplikasyonlar görülebilir. Ayrıca geç tanı alan veya glutensiz diyetle uymayan hastalarda ince bağırsak adenokanserleri ve enteropatiye bağlı T hücreli lenfoma riski artmıştır (2). Bu nedenle komplikasyonların ve morbiditenin önlenmesi açısından ÇH’ da erken tanının önemi oldukça büyüktür. Hastalığın tanı ve yönetimi ile ilişkili olarak 2023 yılında Amerikan Gastroenteroloji Koleji tarafından bir kılavuz yayınlamıştır. Kılavuzda çölyak şüphesi olan olgularda başlangıçta hastalığa özgü antikorların taranmasının faydalı olduğu ve tanının doğrulanması için çoklu duodenal biyopsinin gerekli olduğu vurgulanmıştır (4). Tarama ise yalnızca yüksek risk grupları için önerilmektedir (4). Ancak antikorların negatif olduğu seronegatif çölyak popülasyonunun atlanma olasılığı, IgA eksikliği olan bireylerde serolojide yalancı negatiflik görülmesi, 2 yaş altındaki çocuklarda tanıda önemli olan antikorların güvenilirliğinin düşük olması tanıda zorluk ve gecikmelere sebep olabilmektedir (1,4). Aynı zamanda biyopsi de invaziv ve yüksek maliyetli bir tanı yöntemidir. Ayrıca Amerikan Gastroenteroloji Koleji (AJG) Kılavuz Güncellemesi’ nde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’ nün tarama kriterlerini karşılamaması nedeniyle toplum tabanlı tarama önerilmemektedir (4). Geniş klinik bir spektruma sahip çölyak hastalarında yürüttüğümüz bu çalışmada da hastaların tanı öncesi HbA1c düzeyini değerlendirerek ve kontrol grubuyla karşılaştırarak; hastalıkla ile ilişkili literatüre katkı sağlanması amaçlandı. Sonuçta da çalışma grubumuzun tanı almadan önceki HbA1c düzey ortalamasının ($4,99 \pm 0,41$), kontrol grubuna göre ($5,41 \pm 0,4$) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğu saptandı.

HbA1c; glukoz kalıntısı eklenmiş hemoglobini (Hb) tanımlamakta ve geçmiş 120 günlük süredeki ortalama gliseminin bir indeksi olup günümüzde DM’nin tanı ve takibinde kullanılmaktadır (8). HbA1c düzeyleri birçok faktörden etkilenebilmektedir.

Louis ve ark'ın olgu sunumunda HbA1c düzeylerindeki anormal derecede düşüklük ile hemoglobinopatiler arasında ilişki olduğu ve bunun hemoglobinopatilerin habercisi olabileceği belirtilmiştir (66). Sutasır ve ark.'ın olgu sunumunda ise 21 yaşında Hemolitik anemisi olup HbA1c düzeyi ve kan şekeri uyumsuzluğu olan hastaya dikkat çekilmiş ve anormal derecede düşük HbA1c düzeylerinin hemoliz belirtisi olabileceği belirtilmiştir (67). Khan ve ark. (2018)'ın olgu sunumunda; düşük HbA1c düzeyi (13 mmol/mol)'ne sahip 51 yaşında erkek hastaya dikkat çekilmiştir. Hastanın çölyak hastalığı olduğu ve dermatitis herpetiformis nedeniyle Dapson kullandığı, Dapsonun kesilmesiyle HbA1c'nin yükseldiği belirtilmiştir. Sonuçta, HbA1c düşüklüğü Dapsona bağlanmış ve Dapson kullanan hastalarda hemolize bağlı olarak HbA1c düzeylerinin düşük olabileceğini vurgulamışlardır (68). Andrea ve ark.'ın 18 yaş altı DM olmayan hastalarda yaptığı çalışmada düşük HbA1c düzeyleri ($< \% 4,0$) ile yüksek ALT ve AST arasında güçlü korelasyon saptanmıştır (69). Kobayashi ve ark.'ın yaptığı diğer bir çalışmaya göre düşük ($< \% 5,0$) HbA1c düzeylerinin herpes zoster riskinde artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (70). Inoue ve ark.'ın çalışmasında düşük ($\% 4-5$) HbA1c düzeyi olan bireylerde orta düzeyde olanlara göre mortalite riskinde artış olduğu gösterilmiş ve bu düzeylerin dikkatli bir şekilde değerlendirilip takip edilmesinin önemi vurgulanmıştır. (71). Kobayashi ve ark.'ın diyabetik olmayan bireylerdeki çalışmasına göre ise düşük ($< \% 5$) HbA1c düzeylerinin malignite riskinde artışla ilişkisi gösterilmiştir. Ayrıca kadın genital organ maligniteleri ve meme kanseri insidansında artış ile de ilişkili olduğu vurgulanmıştır. (72) Kim ve ark'ın diyabetik olmayan yaşlı bireylerde yaptığı çalışmada ise düşük ($< \% 5,5$) HbA1c düzeyleri, sakatlık riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur. (73).

Toplumda sık görülen demir eksikliği anemisinin de HbA1c düzeyi üzerine etkisini araştıran çalışmalara literatürde rastlamak mümkündür. Oğuz ve ark. (2014) tarafından yürütülen çalışmada DEA'nin HbA1c'ye etkisi incelenmiştir. Bu amaçla da bilinen diyabeti tanısı olmayan, açlık kan şekeri 70-110 mg/dl arasında olan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine sahip 80 DEA'lı olan hasta grubu ve 70 sağlıklı kontrol grubunun sonuçları incelenmiştir. Sonuçta da gruplar arasında HbA1c düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (8). Benzer şekilde DM olmayan bireylerde DEA'sinin HbA1c üzerine etkisinin değerlendirildiği farklı bir çalışma ise; yaş ve cinsiyet bakımından birbirine benzeyen DEA olan 131 kişi ve DEA olmayan

132 kişi üzerinde yapılmıştır. Çalışmada DEA olan hastalarda HbA1c düzeyi tedavi öncesinde kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük tespit edilmiştir. Ancak tedavi sonrası HbA1c düzeyinde tedavi öncesine göre hafif bir artış saptanmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildir (11). HbA1c diyabet tanı ve takibinde önemlidir. Bu yüzden diyabeti olan bireylerde DEA'nın HbA1c üzerine etkisi daha önemli hale gelmektedir. Trkzen ve ark. (2020) yaptıkları prospektif çalışma tip 2 DM hastaları üzerinde yapılmış; anemi şüphesi olanlar değerlendirilmiş ve sonuçlara göre DEA olan (33) ve olmayanlar (61) şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Hastaların ilk karşılaşmadaki ve 3. Ayda DEA tedavisi sonrası anemi parametreleri ile HbA1c' si kaydedilmiştir. DEA' sı olan grupta DEA tedavisi sonrası HbA1c düzeylerinde düşüş olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (61). Aydın ve ark. (2022) 'nın DEA'nın HbA1c üzerindeki etkisini incelemek amacıyla yaptığı çalışmada ise, DM ve DEA' sı olan 146 hasta prospektif olarak incelenmiştir. Hastaların DM tedavisine müdahale edilmeden DEA tedavisi öncesi ve sonrası HbA1C düzeyleri ve diğer kan parametrelerini karşılaştırmışlardır. Sonuçta tedavi sonrası HbA1c düzeyleri tedavi öncesine göre anlamlı seviyede düşük saptanmış ve DEA' nın HbA1c düzeyindeki artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (74).Toplumda sık grlen DEA ile HbA1c arasındaki net ortaya konulamayan bu ilişki; özellikle DM tanı ve takibinde zorluklara neden olabileceğini düşündürtmektedir.

Demir eksikliği anemisi lyak hastalığında sık grlen bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. DEA ve HbA1c düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların aksine lyak hastalığı ile HbA1c düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara yapılan literatür taramasında rastlanamamıştır. Geniş klinik bir spektruma sahip lyak hastalarında tanı ncesi HbA1c düzeyini değerlendirerek ve kontrol grubuyla karşılaştırarak literatüre katkı sağlamayı amaçladığımız bu çalışmada; çalışma grubumuzun tanı almadan nceki HbA1c düzey ortalaması ($4,99 \pm 0,41$), kontrol grubuna göre ($5,41 \pm 0,4$) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüktü.

Çalışmamızla benzer bir çalışmaya literatür taramasında rastlanılmamasına rağmen lyak hastalığı ile sık birlikte olan tip1 DM hastaları üzerinde James ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; hastalar H olan ve olmayan şeklinde gruplandırılmış ve HbA1c düzeyleri karşılaştırılmıştır. Çalışma verileri Haziran 1997'den Mart 2021' e kadar ki Avustralya Diyabet Veri Ağından elde edilmiş. 16-25

yaş arası Tip 1 DM'li (ÇH olan ve olmayan), en az 1 HbA1c ölçümü yapılan ve son ölçümde en az 1 yıllık DM olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. 6.480 kişi dahil edilme kriterlerini karşılamış ve 362 (% 5,6) kişide ÇH tespit edilmiş. ÇH ve tip 1 DM birlikteliğinin diğer gruba göre daha düşük HbA1c düzeyleri ile ilişkili olduğu ancak iki grubunda HbA1c düzeyinin hedef değer üzerinde olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada daha düşük HbA1c düzeyleri, daha kısa süreli diyabet, erkek cinsiyet, insülin pompası kullanımı, T1DM ve ÇH birlikteliği, kan basıncı ve vücut kitle indeksi ile ilişkilendirilmiştir (75). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise tip 1 DM ile hashimoto tiroiditi ve çölyak hastalığı arasındaki ilişki yaklaşık on bir yıllık çocuk endokrin polikliniği başvuruları taranarak araştırılmıştır. Dahil edilme kriterlerini karşılayan toplamda 175 tip 1 DM hastasından; 58'inde hashimoto tiroiditi ve 16'sında ÇH saptanmıştır. Araştırmada ilk başvuruda bakılan TSH, ST4, antiTPO düzeyi ÇH' de farklılık göstermemiş, HbA1c düzeyi anlamlı farklılık göstermiştir. Çölyak hastalığı ile ilk başvuruda ölçülen HbA1c arasında pozitif yönlü düşük düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Bu sonuç, ilk başvuruda bakılan HbA1c düzeyi yüksek olan bireylerde çölyak hastalığı tanısı alma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca çölyak tanısı alındığı sırada ölçülen HbA1c ile çölyak tanısı arasında pozitif yönlü orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. Bu da çölyak hastalığının tanı sürecindeki HbA1c düzeyinin artışıyla birlikte çölyak hastalığı tanısı alma olasılığının da arttığını göstermektedir. Ancak çölyak tanısı ile yaş ve son başvuruda ölçülen HbA1c düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Son olarak ÇH olan olgulardaki ilk başvuruda bakılan HbA1c değeri istatistiksel olarak ÇH olmayan olgulara oranla anlamlı yüksek bulunmuştur (76). Bu nedenle Çölyak hastalığı ile HbA1c arasındaki ilişkiyi değerlendirebilmek için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

HbA1c yüksekliğinin DM' un tanı ve takibindeki önemi gösterilmiş olmasına rağmen düşük HbA1c düzeyleri ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Sthaneshwar ve ark.' nın yaptığı çalışmada HbA1c düzeyleri <%4,0 olan 53 hasta retrospektif olarak incelenmiş, ve bu hastalarda önemli bir kısmına hemoglobinopati, diğerlerinde HbA1c düşüklüğüne neden olan gebelik, kronik hastalık anemisi, kronik böbrek veya karaciğer hastalığı, hemolitik anemi gibi durumlar olduğu belirtilmiş ve çok az bir

kısımında da bu durumlar olmadan HbA1c düzeylerinin $<4,0$ olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada da ÇH ve HbA1c ilişkisinden bahsedilmemektedir (77). Ulaş ve ark.'nın 418 üniversite öğrencisinde HbA1c taraması yaparak gerçekleştirdiği bir çalışmada üniversite öğrencilerinde HbA1c düzeyi ortalaması erkeklerde $5,26 \pm 0,55$ ve kadınlarda $5,20 \pm 0,47$ 'dir ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır (78). Bizim çalışmamızdaki kontrol grubunun HbA1c düzey ortalaması $5,41 \pm 0,4$ olarak saptanmıştır. Ancak çalışmamızda gruplar yaş ve cinsiyet bakımından birbirine benzemektedir. Bu amaçla yaş ve cinsiyetin HbA1c etkisini değerlendirmek için daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çölyak hastalığında demir eksikliği anemisi sık görülen nutrisyonel komplikasyon olarak karşımıza çıktığını belirtmiştik. Ancak anemi dışında farklı hematolojik bozukluklarda görülebilmektedir. Çalışmamızda HbA1c dışında hastaların aynı dönemde bakılan laboratuvar sonuçlarından bazıları da karşılaştırıldı. Hemogram sonuçları da bunlardan biriydi. Nötrofil yüzdesi (NE%) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunduğu saptadı. Bu parametreler çalışma grubunda kontrol grubundan daha düşüktü. Ayrıca çalışmamızda bazofil yüzdesi, euzonofil sayısı, bazofil sayısı, immunoglobulin ve RDW düzeyleri ortalaması çalışma grubunda kontrol grubundan daha yüksek olarak saptandı. Çölyak hastalığı ve DEA sık birlikteliği nedeniyle; DEA olan çocuklarda hematolojik parametrelerin çölyak hastalığını öngörmeye bir tarama testi olabileceği konusu Özdemir ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır. Retrospektif dosya taraması şeklinde olan çalışmaya Eskişehir Osmangazi üniversitesinde Mart 2010 ile Nisan 2018 tarihleri arasında; 46 ÇH ve DEA olan çocuk, 46 nutrisyonel DEA olan çocuk ve 46 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu dahil edilmiştir. Hastaların demir tedavisinden önceki hemogram parametreleri ve lökosit formülleri incelenmiştir. Sonuç olarak hematolojik parametrelerin ve lökosit formüllerinin çölyak hastalığını öngörmeye faydalı olmadığı belirtilmiştir (79).

Sonuçta ÇH'de tanı öncesi HbA1c düzeylerinin hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark olup olmadığını incelediğimiz çalışmamızda; çalışma grubunun HbA1c düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak daha düşük saptandı. Ayrıca aynı dönemde istenen laboratuvar parametrelerini de değerlendirdik. Bazı hematolojik

parametrelerde, kalsiyum ve klor düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğu görüldü. Ancak çalışmamızın az sayıda çölyak hastası ile yürütülmesi sınırlılıktır. Ayrıca HbA1c'nin birçok klinik durumdan etkilenmesi zorlaştıracı bir faktördür. HbA1c'yi etkileyen faktörlerden biri de ÇH sık görülen DEA'dır. Çalışmamızda DEA dışlama kriteri olarak yer almadı. Bu durum da sonuçların yorumlanmasını güçleştirmektedir. Bu anlamda konu ile ilgili daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca DEA olan ve olmayan grupların karşılaştırılması gibi daha ayrıntılı incelemeler ile de ÇH ve HbA1c arasındaki ilişki daha net ortaya konulabilir. Bunun yanında literatürde benzer örneğine rastlayamadığımız çalışmamız literatüre örnek teşkil etmesi açısından ayrıca önemlidir.



SONUÇ VE ÖNERİLER

Çölyak hastalığı geniş klinik spektrumu olan ve asemptomatik de seyredebilen bir hastalıktır. Bu çalışma ile çölyak hastalarında tanı öncesi HbA1c düzeyini değerlendirerek; hastalıkla ilişkili literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır. Evrenimizi oluşturan 28 çölyak hastasının 22'si (%78,6) kadın, 6'sı (%21,4) erkekti ve yaş ortalamaları $42,46 \pm 12,39$ idi. Kontrol grubumuz ise yaş (ortalaması $47,04 \pm 12,69$) ve cinsiyet (%78,6'ı kadın) bakımından çalışma grubuna benzeyen; çölyak hastalığı olmayan, HbA1c bakılan ve dışlama kriterlerini sağlayan rastgele örneklem yöntemiyle seçilmiş 28 hastadan oluşmaktaydı. Çalışma grubunun HbA1c ortalaması $4,99 \pm 0,41$ ve ortancası $5[4,8-5,35]$ olup, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşüktü ($p < 0,001$). Ayrıca HbA1c ile aynı dönemde istenen laboratuvar parametrelerinden her iki grupta da on kişiden fazla istenen tetkik sonuçları karşılaştırıldı. Çalışma grubunun; nötrofil yüzdesi ($p < 0,026$), MPV ($p < 0,001$), Ca düzeyi ($p < 0,012$) ve Cl düzeyi ($p < 0,001$) ortalamaları kontrol grubuna göre daha düşüktü. Bunun yanında bazofil yüzdesi ortalaması ($p: 0,017$), bazofil sayısı ($p < 0,001$), euzonofil sayısı ($p < 0,001$), RDW ($p: 0,002$), IG düzeyi ($p < 0,001$) ortalamaları kontrol grubuna göre daha yüksekti. Karşılaştırılan diğer hemogram parametreleri ile anemi parametreleri (demir, doymamış demir bağlama kapasitesi, ferritin, folat ve Vitamin B12 düzeyleri), ve biyokimyasal parametrelerden açlık kan glukozu, total insülin, c peptid, Na, K, BUN, kreatinin, ALT, AST, TSH, sT4, vitamin D (25-OH), Trigliserid, LDL kolesterol ve CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Sonuçta ÇH'de tanı öncesi HbA1c düzeylerinin çalışma ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark olup olmadığını incelediğimiz çalışmamızda; çalışma grubunun HbA1c düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak daha düşük saptandı. Ayrıca HbA1c ile aynı dönemde istenen laboratuvar parametrelerinden her iki grupta da on kişiden fazla istenen tetkik sonuçları karşılaştırılması sonucunda da bazı hematolojik parametrelerde, kalsiyum ve klor düzeyinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğu saptandı. Ancak çalışmamızın az sayıda çölyak hastası ile yürütülmesi sınırlılıktır. Ayrıca çölyak hastalığında sık görülen ve çalışma

kapsamında dışlama kriterleri içerisinde yer almayan demir eksikliği anemisi gibi birçok durumun HbA1c'yi etkilemesi; çalışma sonuçların yorumlanmasını güçleştirmektedir. Bu anlamda konu ile ilgili daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca DEA olan ve olmayan grupların karşılaştırılması gibi daha ayrıntılı incelemeler ile de ÇH ve HbA1c arasındaki ilişki daha net ortaya konulabilir. Bunun yanında literatürde benzer örneğine rastlayamadığımız çalışmamız literatüre örnek teşkil etmesi açısından ayrıca önemlidir.



KAYNAKLAR

1. Akpınar H, Yüce A, Yardımcı H ve ark. Çölyak Hastalığında Aile Hekimleri için Tanı, Tedavi ve İzlem Rehberi. Kara F (Ed.). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Artı6 Medya Tanıtım Reklam Matbaa Ltd. Şti. 1111, Ankara, 2019.
2. Kayar Y, Sürmeli N, Dertli R ve ark. Çölyak Hastalarında Demografik, Histopatolojik ve Klinik Özellikler. Van Tıp Dergisi 2019; 26(3): 363-369. doi: 10.5505/vtd.2019.17363
3. Yönel O, Özdi S. Çölyak hastalığı. Güncel Gastroenteroloji 2014; 18(1): 93-100. <https://guncel.tgv.org.tr/journal/48/pdf/100167.pdf> 28.08.2023
4. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C ve ark. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol 2023; 118(1): 59-76. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002075>
5. See JA, Kaukinen K, Makharia GK ve ark. Practical insights into gluten-free diets. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015; 12(10): 580-591. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.156>
6. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: the evidence base for long-term management of coeliac disease. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2008; 28(9): 1042-1066. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03820.x>
7. Demirçeken FG. Gluten enteropatisi (çölyak hastalığı): Klasik bir öykü ve güncel gelişmeler. Güncel Gastroenteroloji 2011; 15(1): 58-72.
8. Oğuz E, Ercan M, Yılmaz FM. Normoglisemik bireylerde demir eksikliği anemisinin Hemoglobin A1c düzeylerine etkisi. Ankara Med J 2014; 14(1): 15-18.
9. Yalçın MM, Yetkin İ. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2022, TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, Editör, Bilimsel Araştırma Yayınları, Ankara, 2022: 219-233.

10. Alıcı S, Dülger HH. Hemoglobinlerin nonenzimatik glikozilasyonu. Van Tıp Dergisi 2001; 8(3): 105-109.
11. Çetinkaya Altuntaş S, Evran M, Gürkan E ve ark. HbA1c level decreases in iron deficiency anemia. Wien Klin Wochenschr 2021; 133: 102–106. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01661-6>
12. Adams F. The extant works of Aretaeus the Capadocian. London Sydenham Society, 1856; 350; Paveley, W.F. From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease. British Medical Journal, 1998; (297): 1646–1649.
13. Paveley, a.g.e., 1646–1649.
14. Losowsky MS. A History of coeliac Disease. Dig Dis., 2008; 26(2): 112-120. <https://doi.org/10.1159/000116768>
15. Paulley JW. Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhea; jejunal and lymph-node biopsies. Br Med J, 1954; 2(4900): 1318-1321. [doi:10.1136/bmj.2.4900.1318](https://doi.org/10.1136/bmj.2.4900.1318)
16. Rubin CE, Brandborg LL, Phelps PC ve ark. Studies of Celiac Disease: I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. Gastroenterology, 1960; 38(1): 28-49. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(60\)80115-1](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(60)80115-1)
17. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. Gastroenterology, 2001; 120(3): 636- 651. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.22123>
18. MacDonald WC, Dobbins III WO, Rubin CE Studies of the familial nature of celiac sprue using biopsy of the small intestine. N Engl J Med, 1965; 272: 448-456. [doi:10.1056/NEJM196503042720903](https://doi.org/10.1056/NEJM196503042720903)
19. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). Gastroenterology, 1992; 102(1), 330-354. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)91819-P](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)91819-P)
20. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M ve ark. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. Nat Med, 1997; 3: 797–801. <https://doi.org/10.1038/nm0797-797>

21. Cummins AG, Roberts-Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the Asia–Pacific region. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2009; 24(8): 1347-1351. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.05932.x>
22. Rutz R, Ritzler E, Fierz W ve ark. Prevalence of asymptomatic celiac disease in adolescents of eastern Switzerland. *Swiss Med Wkly*, 2002; 132: 43-47.
23. Mäki M., Mustalahti K., Kokkonen J ve ark. Finlandiya'da Çocuklarda Çölyak Hastalığının Yaygınlığı. *N. İngilizce J. Med.*, 2003; 348: 2517–2524. doi: 10.1056/NEJMoa021687. - DOI - PubMed
24. West J, Logan RFA, Hill PG ve ark. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut*, 2003; 52 (7): 960-965. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.52.7.960>
25. Johnston SD, Watson RGP, McMillan SA ve ark. Preliminary results from follow-up of a large-scale population survey of antibodies to gliadin, reticulin and endomysium. *Acta Pædiatrica*, 1996; 85: 61-64. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1996.tb14255.x>
26. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T ve ark. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: A large multicenter study. *Arch Intern Med*. 2003; 163(3): 286-292. doi:10.1001/archinte.163.3.286
27. Dalgic B, Sari S, Ozcan B ve ark. The evaluation of factors and symptoms related to celiac disease in Turkish children. *Türk Pediatri Arsivi* 2011; 46(4): 323-330. doi:10.4274/tpa.672
28. Gursoy, S., Guven, K., Simsek, T ve ark. The prevalence of unrecognized adult celiac disease in Central Anatolia. *J Clin Gastroenterol*, 2005; 39(6): 508-511.
29. Kuloğlu Z. Çölyak hastalığı. *Türkiye Çocuk Hast Derg*, 2014; 2: 105-111.
30. Ertem D. Çölyak hastalığı. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*, 2017; 9(1): 1-10. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ktpd/issue/47776/595786>
31. Mearin ML, Biemond I, Pena AS ve ark. HLA-DR phenotypes in Spanish coeliac children: their contribution to the understanding of the genetics of the disease. *Gut*, 1983; 24: 532–537. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.24.6.532>
32. Book L, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalance of celiac disease among relatives of sib pairs with celiac disease in U.S. families. *Am J Gastroenterol*, 2003; 98(2): 377-381. [https://doi.org/10.1016/S0002-9270\(02\)05906-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9270(02)05906-3)

33. Tack GJ, Verbeek WHM, Schreurs MW ve ark. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010; 7: 204-13. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.23>
34. Öngün H, Yıldırım H. Çölyak hastalığı ile tamamlayıcı beslenme, anne sütü ve emzirme ilişkisi. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 2021; 4(3): 85-98. <https://doi.org/10.51536/tusbad.804950>
35. Selimoğlu M.A. Bebek Beslenmesi Rehberi. *Türk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği*, 2020.
36. Rashid M, Butzner D, Burrows V ve ark. Consumption of pure oats by individuals with celiac disease: A position statement by the Canadian Celiac Association. *Can J Gastroenterol*, 2007; 21(10): 649-651. <https://doi.org/10.1155/2007/340591>
37. Yıldırım D. Çölyak Hastalığı Olan Çocuklarda Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diyetetik Programı, 2019.
38. Matysiak-Budnik T, Moura IC, Arcos-Fajardo M ve ark. Secretory IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease. *J Exp Med*, 2008; 205(1): 143-154. <https://doi.org/10.1084/jem.20071204>
39. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1731-1743. doi: 10.1056/NEJMra071600
40. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR. ve ark. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012; 54(1): 136-160. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0
41. Murch S, Jenkins H, Auth M. ve ark. Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Arch Dis Child*, 2013; 98(10): 806-811. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2013-303996>
42. Salman H. İnek sütü ile beslenme ve diyabetes mellitus gelişimi. İçinde: Haspolat YK, Çeltik C, Çarman KB, Akbulut UE, Taş T. (Ed) *Çocuk Kronik Hastalıklarında Beslenme Cilt 5*, Ankara: Orient Yayınları, 2021: 137.

43. Mention JJ, Ben Ahmed M, Begue B ve ark. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology*, 2003; 125(3) :730–745. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(03\)01047-3](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(03)01047-3)
44. Al-toma A, Visser OJ, van Roessel HM ve ark. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory celiac disease with aberrant T cells. *Blood*, 2007; 109(5): 2243- 2249. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-08-042820>
45. Paterson BM, Lammers KM, Arrieta MC ve ark. The safety, tolerance, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of single doses of AT-1001 in coeliac disease subjects: a proof of concept study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007; 26(5): 757-766. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03413.x>
46. Drago S, El Asmar R, Di Pierro M ve ark. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol*, 2006; 41: 408-419. <https://doi.org/10.1080/00365520500235334>
47. Scanlon SA, Murray JA. Update on celiac disease—etiology, differential diagnosis, drug targets, and management advances. *Clin Exp Gastroenterol*, 2011; 4: 297–311. doi:10.2147/CEG.S8315
48. Selimoğlu MA, Karabiber H. Celiac Disease prevention and treatment. *J Clin Gastroenterol*, 2010; 44(1): 4-8 doi:10.1097/MCG.0b013e3181b7ead2
49. Xia J, Siegel M, Bergseng E ve ark. Inhibition of HLA-DQ2-mediated antigen presentation by analogues of a high affinity 33-residue peptide from alpha2-gliadin. *J Am Chem Soc*, 2006; 128(6): 1859-1867. <https://doi.org/10.1021/ja056423o>
50. Kefeli, A. Çölyak hastalığı. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, 2023; 25(1): 37-47.
51. Di Sabatino A, Rosado MM, Cazzola P ve ark. Splenic hypofunction and the spectrum of autoimmune and malignant complications in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006; 4(2): 179-86. [https://doi.org/10.1016/S1542-3565\(05\)00982-1](https://doi.org/10.1016/S1542-3565(05)00982-1)
52. Karakaş, Z. TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ
53. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA ve ark. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*, 2004; 27(7): 1761–1773.

54. Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB. National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) Steering Committee. Status of hemoglobin A1c measurement and goals for improvement: from chaos to order for improving diabetes care. *Clin Chem*, 2011; 57(2): 205-214. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.148841>
55. Saudek CD, Kalyani RR, Derr RL. Assessment of glycemia in diabetes mellitus: hemoglobin A1c. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 2005; 53: 299-305.
56. Eschbach JW, Kelly MR, Haley NR ve ark. Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Eng J Med*, 1989; 321: 158-163. doi: 10.1056/NEJM198907203210305
57. Başlar z.XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi III. Hematoloji İlk Basamak Kursu
58. Polat Ö, Mert M, Okuturlar Y ve ark. Diyabetik hastalarda yaşa göre A1c değişimi-Kılavuzların güncel uygulamalara etkisi. *Türk Diyab Obez*, 2018; 2(3): 107-112. <https://dergipark.org.tr/en/pub/tudod/issue/41850/482041>
59. Keskiner ÖÖ. Kronik Böbrek Yetmezliği Olan veya Renal Transplantlı Hastalarda Serum Sklerostin Düzeyi ile Karotis İntima-Media Plak ve Kalınlığı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *Tıpta Uzmanlık Tezi*, Konya: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2017.
60. Camargo JL, Stifft J, Gross JL. The effect of aspirin and vitamins C and E on HbA1c assays. *Clinica Chimica Acta*, 2006; 372(1-2), 206-209. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.03.031>
61. Türközen A, Aşık Z. Demir eksikliği anemisi tedavisi alan tip 2 diabetes mellituslu hastalarda HbA1c takibi. *TJFMPC*, 2020; 14(3): 429-435. doi:10.21763/tjfmpe.726528
62. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR. ve ark. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: Analysis of glucose profiles and HbA1c in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*, 2002; 25(2): 275-278. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.2.275>
63. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little R. ve ark. Biological variation of glycohemoglobin. *Clin Chem*, 2002; 48(7): 1116–1118.
64. Jovonovic L, Peterson CM. The clinical utility of glycosylated Hb. *Am J Med*, 1981; 70(2): 331-338. doi: 10.1016/0002-9343(81)90770-1.

65. Beach KW. A theoretical model to predict the behavior of glycosylated hemoglobin levels. *J Theor Biol*, 1979; 81(3): 547-561. [https://doi.org/10.1016/0022-5193\(79\)90052-3](https://doi.org/10.1016/0022-5193(79)90052-3)
66. Louis JS, Valdini A. Abnormally low hemoglobin A1c as harbinger of hemoglobinopathy. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 2019; 32(6): 923-924. doi: <https://doi.org/10.3122/jabfm.2019.06.190124>
67. Sutasir YT, Kazezoglu C, Komurcu SZM ve ark. Contribution of laboratory clinical consultation for excessively low Hba1c results to the diagnosis. *Int J Med Biochem*, 2020; 3(3): 189-191. doi: 10.14744/ijmb.2020.88700
68. Khan H, Nawaz M. Low hba1c; Is It Dapsone? *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2018; 30(2): 301-303. <http://www.jamc.ayubmed.edu.pk>.
69. Christman AL, Lazo M, Clark JM ve ark. Low glycated hemoglobin and liver disease in the U.S. population. *Diabetes Care*, 2011; 34(12): 2548-2550. doi: 10.2337/dc11-0944. Epub 2011 Sep 27. PMID: 21953797; PMCID: PMC3220829.
70. Kobayashi D, Shimbo T, Noto H ve ark. Low level of hemoglobin A1c and the increased incidence of herpes zoster: longitudinal study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019; 38(8): 1539-1545. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03584-1>
71. Inoue K, Nianogo R, Telesca D ve ark. Low HbA1c levels and all-cause or cardiovascular mortality among people without diabetes: the US National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2015. *International Journal of Epidemiology*, 2021; 50(4): 1373–1383. <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa263>
72. Kobayashi D, Kuriyama N, Noto H ve ark. Development of malignancies and changes in time-dependent hemoglobin A1c among a nondiabetic population: longitudinal analysis. *Acta Diabetol*, 2020; 57: 189–196. <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01396-5>
73. Kim KI, Kim S, Kim KW ve ark. Low hemoglobin A1c increases the risk of disability in community-dwelling older non-diabetics adults. *J Nutr Health Aging* 2016; 20(3):341-346. <https://doi.org/10.1007/s12603-015-0583-z>
74. Aydın B, Özçelik S, Paşalı Kilit T ve ark. Relationship between glycosylated hemoglobin and iron deficiency anemia: A common but overlooked problem, *Primary Care Diabetes*, 2022; 16(2): 312-317. DOI: 10.1016/j.pcd.2022.01.002

75. James S, Perry L, Lowe J ve ark. Coexisting type 1 diabetes and celiac disease is associated with lower HbA1c when compared to type 1 diabetes alone: data from the Australasian Diabetes Data Network (ADDN) registry. *Acta Diabetol*, 2023. <https://doi.org/10.1007/s00592-023-02113-z>
76. Acar, G. Tip1 diyabetes mellitus tanılı çocuklarda otoimmün tiroidit ve/veya çölyak hastalığı birlikteliğinin değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi, Ankara, 2023.
77. Sthaneshwar P, Vethakkan SR, Wong CW. Causes of low HbA1c in Malaysian University Hospital. *Med J Malaysia*, 2014; 69(4): 175-177.
78. Ulaş B. Üniversite öğrencilerinde hemoglobin A1c taraması ve olası yeme bozukluğu sıklığı. Doktora Tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Halk Sağlığı Anabilim Dalı, 2013.
79. Özdemir, ZC, Kar, YD, Bektaş, PC ve ark. Demir Eksikliği Anemisi Olan Çocuklarda Çölyak Hastalığını Öngörmede Hematolojik Parametreler ve Lökosit Formülleri. *Journal of Academic Research in Medicine*, 2021; 11(2).

Ek-1: Etik Kurul Kararı

	T.C. TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	
Sayı : 83116987-242 Konu : Etik Kurul Kararı Toplantı Tarihi : 16.03.2023 Toplantı No : 2023/05 Proje No : 23-KAEK-081	10.04.2023	
Sayın, Dr. Öğretim Üyesi Gülseren OKTAY		
Etik Kurulumuzun 16.03.2023 tarihli toplantısında görüşülen 23-KAEK-081 kayıt numaralı "Çölyak Hastalarında Tanı Öncesi HbA1c Düzeyinin Değerlendirilmesi" başlıklı çalışmamız gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin 14-4. maddesi ve yönergemizin 18-3. maddesine göre çalışmamız tamamlandıktan sonra sonuç raporunun tarafınıza en geç 90 gün içerisinde bildirilmesi gerekmektedir. Bilgilerinizi rica ederim.		
Doç.Dr. Muzaffer KATAR Başkan		
Created With Tiny Scanner Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Telsizi: 0356212 52 98-212 95 007415		

Ek-2: Araştırma Onay Yazısı

Evrak Tarih ve Sayısı: 08.06.2023-303372



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Müdürlüğü
Yazı İşleri ve Evrak Kayıt Birimi



Sayı : E-21979232-600-303372
Konu : Araştırma ve Planlama İşleri(Genel)

08.06.2023

DAĞITIM YERLERİNE

İlgi : 07.06.2023 Tarihli, 301878 sayılı yazı.

Dr. Öğr. Üyesi Gülseren OKTAY danışmanlığında Arş.Göv.Dr.Songül YILMAZ tarafından yapılacak olan "Çölyak hastalarında tam öncesi HbA1C düzeyinin değerlendirilmesi" başlıklı tez çalışmasının yapılması uygun görülmüştür.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Erkan GÖKÇE
Merkez Müdürü

Dağıtım:
Dr. Öğr. Üyesi Gülseren OKTAY
Hastane Otomasyon Birimine
Arşiv-İstatistik Birimine

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSL6KMAD01 Pin Kodu :20262

Belge Takip Adresi :
<https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5695&aD=BSL6KMAD01&aS=303372>

Adres: Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Ali Şevki Erak Yerleşkesi Merkez Tokat
Telefon: 2129500 Faks: 2122142
e-Posta: hastane@gop.edu.tr Web: <http://hastane.gop.edu.tr>
Kop Adresi: gaziosmanpasani.hastane@hsr03.kop.tr

Bilgi için: Elif Mazman
Unvanı: Sağlık Teknikeri



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

