



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**ÇÖLYAK HASTALIĞI TANISI İLE TAKİP ETTİĞİMİZ
HASTALARIN COVID-19 PANDEMİ DÖNEMİ ÖNCESİ, COVID-
19 PANDEMİ DÖNEMİ VE KAHRAMANMARAŞ MERKEZLİ 6
ŞUBAT DEPREM SÜRECİ SONRASI DİYET UYUMLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ZAHİDE ÇABUKER

DANIŞMAN

DR. ÖĞRT. ÜYESİ ALİ RIZA ÇALIŞKAN

ADYAMAN-2024



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**ÇÖLYAK HASTALIĞI TANISI İLE TAKİP ETTİĞİMİZ
HASTALARIN COVID-19 PANDEMİ DÖNEMİ ÖNCESİ, COVID-
19 PANDEMİ DÖNEMİ VE KAHRAMANMARAŞ MERKEZLİ 6
ŞUBAT DEPREM SÜRECİ SONRASI DİYET UYUMLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ZAHİDE ÇABUKER

DANIŞMAN

DR. ÖĞRT. ÜYESİ ALİ RIZA ÇALIŞKAN

ADYAMAN-2024

ONAY SAYFASI

Dr. Öğretim Üyesi Ali Rıza Çalışkan danışmanlığında Dr. Zahide Çabuker tarafından yapılan " Çölyak Hastalığı Tanısı ile Takip Ettiğimiz Hastaların Covid-19 Pandemi Dönemi Öncesi, Covid-19 Pandemi Dönemi ve Kahramanmaraş Merkezli 6 Şubat Deprem Süreci Sonrası Diyet Uyumlarının Değerlendirilmesi " başlıklı tez çalışmasıtarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Ana Bilim 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 eğitim süresi boyunca bilgi, beceri ve tecrübelerini biz asistan hekimlerden esirgemeyen her zaman ve her konuda bize destek olan saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Ali Rıza Çalışkan'a, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde aldığım uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde emekleri bulunan başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ramazan Ulu olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma, birlikte aynı yolu yürüdüğümüz , yeri geldiğinde birbirimizin yükünü hafiflettiğimiz, birlikte çalışmaktan keyif duyduğum değerli asistan hekim arkadaşlarıma, sevgisini, ilgisini ve şefkatini her daim yanımda hissettiğim canım annem, babam ve kardeşime, destekleriyle hep yanımda olan eşimin sevgili ailesine, birbirimize verdiğimiz sözden bu yana beni maddi manevi her konuda destekleyen sevgili hayat ortağım, değerli eşim Engin Çabuker'e ve hayatıma anlam katan biricik oğlum Kuzey Çabuker'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGE VE KISALTMALAR	vii
TABLO DİZİNİ	viii
ŞEKİL DİZİNİ	x
ÖZET	xi
SUMMARY	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.4.1.Genetik Faktörler	9
2.4.2.Çevresel Faktörler	11
2.4.3.İmmünolojik Faktörler	14
2.5.1.Klasik (Tipik) Çölyak	18
2.5.2.Atipik Çölyak.....	18
2.5.3.Sessiz Çölyak Hastalığı.....	19
2.5.4.Latent Çölyak Hastalığı.....	19
2.5.5.Potansiyel Çölyak Hastalığı.....	19
2.6.1. Serolojik Testler	21
2.6.2. HLA Testi (HLA-DQ2, HLA-DQ8)	22
2.6.3. İnce Bağırsak Biyopsisi	22
2.7.1. Glutensiz Diyet.....	24
2.7.2. Gluten Girişini Bloke Etme.....	25

2.7.3. Oral Enzim Tedaviler	26
2.7.4. Modifiye Edilmiş Tahıllar.....	26
2.7.5. Aşı Tedavisi	26
2.7.6. Rho ve Rho Kinaz İnhibitörü	27
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	31
4. BULGULAR.....	33
5.TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	54
7.KAYNAKLAR	57
8. EKLER.....	81
8.1. ETİK KURUL ONAYI	81
8.2. İNTİHAL RAPORU	82

SİMGE VE KISALTMALAR

ÇH	: Çölyak Hastalığı
PPD	: Pre-Covid-19 Pandemic Period
PÖD	: Pandemi Öncesi Dönem
PD	: Covid-19 Pandemic Period (Pandemi Dönemi)
DSD	: Post-earthquake Period (Deprem Sonrası Dönem)
IFN- γ	: Gama İnterferonun
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HLA	: Human Leukocyte Antigen
ARA	: Anti-Retükülin Antikor
EMA	: Anti-Endomisyal Antikor
GWAS	: Genome-Wide Association Study
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksi
tTG	: Doku Transglutaminazı
İBS	: İrritabl Bağırsak Sendromu
ESPGHAN	: European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
DPG	: Deamide Gliadin Peptidleri
RÇH	: Refrakter Çölyak Hastalığı
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences

TABLO DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Çölyak Hastalığında Tahılların Toksisitesi	7
Tablo 2. Çölyak Hastalığı Tanısı için Serolojik Belirteçlerin Performansı	20
Tablo 3. Marsh Evrelemesi	22
Tablo 4. Çalışmaya Katılanların Yaş Durumları	33
Tablo 5. Çalışmaya Katılanların Cinsiyet Dağılımı	34
Tablo 6. Çalışmaya Katılanların Eğitim Düzeyleri	34
Tablo 7. Çalışmaya Katılanların Deprem Sonrası Düzen Değişimi	35
Tablo 8. Çalışmaya Katılanların Deprem Sonrası Barınma Yeri	36
Tablo 9. Dönemler Arasında Yaşa Göre Diyetle Uymada Zorlanma İçin İstatistiksel Kıyaslamalar	38
Tablo 10. Dönemler Arasında Cinsiyete Göre Diyetle Uymada Zorlanma İçin İstatistiksel Kıyaslamalar	39
Tablo 11. Dönemler Arasında Eğitim Düzeyine Göre Diyetle Uymada Zorlanma İçin İstatistiksel Kıyaslamalar	40
Tablo 12. Dönemler Arasında Deprem Sonrası Düzen Değişimine Göre Diyetle Uymada Zorlanma İçin İstatistiksel Kıyaslamalar	41
Tablo 13. Dönemler Arasında Deprem Sonrası Barınma Yeri Göre Diyetle Uymada Zorlanma İçin İstatistiksel Kıyaslamalar	42
Tablo 14. Dönemler Arasında Yaşa Göre Diyetle Uyabilme Düzeyi İçin İstatistiksel Kıyaslamalar	43
Tablo 15. Dönemler Arasında Cinsiyete Göre Diyetle Uyabilme Düzeyi İçin İstatistiksel Kıyaslamalar	44
Tablo 16. Dönemler Arasında Eğitim Düzeyine Göre Diyetle Uyabilme Düzeyi İçin İstatistiksel Kıyaslamalar	45
Tablo 17. Dönemler Arasında Deprem Sonrası Düzen Değişimine Göre Diyetle Uyabilme Düzeyi İçin İstatistiksel Kıyaslamalar	46
Tablo 18. Dönemler Arasında Deprem Sonrası Barınma Yeri Göre Diyetle Uyabilme Düzeyi İçin İstatistiksel Kıyaslamalar	47
Tablo 19. Dönemler Arasında Diyetle Uymada Zorlanma, Diyetle Uyabilme Düzeyi ve	

Semptom Varlığı İçin İstatistiksel Kıyaslamalar	48
Tablo 20. Dönemler Arasında Biyokimyasal Değişkenler İçin İstatistiksel	
Kıyaslamalar	49



ŞEKİL DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Çölyak Hastalığı Patogenezinde Temel Unsurlar.....	9
Şekil 2. ÇH Sorumlu Tutulan Gen Sekansları	11
Şekil 3. tTG2 aktivasyonu.....	14
Şekil 4. Çölyak Hastalığı Buzdağı ve Gluten Duyarlılığı Dağılımı.....	17
Şekil 5. ÇH Marsh Evrelemesine göre Histopatolojik Bulgular.....	23
Şekil 6. Çalışmaya Katılanların Cinsiyet Dağılımı.....	33
Şekil 7. Çalışmaya Katılanların Eğitim Düzeyleri.....	34
Şekil 8. Çalışmaya Katılanların Deprem Sonrası Düzen Değişimi	35
Şekil 9. Çalışmaya Katılanların Deprem Sonrası Barınma Yeri.....	36

ÖZET

Gluten enteropatisi olarak da bilinen Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın bireylerde glutene maruziyet sonrası immün yanıt gelişmesi ve özellikle proksimal ince bağırsak mukozasında meydana gelen doku harabiyeti ile karakterize bir otoimmün hastalıktır. Çölyak hastalığı tipik gastrointestinal semptomlarla tanınsa da atipik semptomlara eşlik edebilmekte veya asemptomatik seyredebilmektedir. Tanıda öykü, fizik muayene, laboratuvar sonuçları ve patolojik doku örneği ile tanının doğrulanması önem arz etmektedir. Çölyak Hastalığının glutensiz diyet dışında hastalık belirtilerini azaltan ve intestinal iyileşme sağlayan kanıtlanmış bir tedavisi bilinmemektedir. Bu nedenle çölyak hastalarının erken tanı alması, uygun diyetle olabildiğince erken başlaması ve yaşam boyu diyet uyumu sağlamaları hastaların morbidite ve mortalitesini azaltmadaki en önemli etken olarak değerlendirilmektedir. Bilindiği üzere Çölyak Hastalığının tedavisinde en önemli nokta diyetle uygun gıdaların temini, hazırlanması, tüketilmesi ve süreklilik göstermesidir. Dolayısıyla hastaların yaşam koşulları ve imkanları diyetle uyum sürecine yön veren esas etken kabul edilebilir. Bu çalışmada Covid-19 Pandemi Dönemi Öncesi (Salgın hastalık öncesi dönem), Covid-19 Pandemi Dönemi (Salgın hastalık dönemi) ve Kahramanmaraş Merkezli 6 Şubat Deprem Dönemi (Doğal afet dönemi) gibi yaşam koşullarını doğrudan etkileyen durumlarda özel diyetle ihtiyaç duyan Çölyak hastalarının diyet uyumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamız Covid-19 salgın dönemi öncesini, Covid-19 salgın dönemini ve Kahramanmaraş Merkezli 6 Şubat Deprem sürecini içeren, 30/01/2020- 18/10/2023 tarihleri arasında Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran, 18 yaş üstü, Çölyak Hastalığı nedeniyle takipli hastalar arasında, hastane kayıt dosyaları incelenerek, hasta notları üzerinden demografik özellikler ve diyet uyumları değerlendirilerek retrospektif olarak yapılmıştır.

Hastalar esas olarak Covid-19 Pandemi dönemi öncesi (PÖD), Covid-19 Pandemi dönemi (PD) ve deprem sonrası dönem (DSD) olmak üzere üç ana zaman diliminde incelendi. Bu araştırmaya hastaların laboratuvar değerleri, demografik özellikleri ve diyet uyumları dahil edildi. Hastaların hastane kayıt sistemi üzerinden

yapılan hemogram, biyokimya ve hormon analizleri değerlendirildi. Çölyak hastalarında rutin olarak bakılan Hemoglobin, Platelet, MCV, Ferritin, B12 Vitamini, Folat, D Vitamini, Albümin, Kalsiyum ve TSH değerleri veri tabanına işlendi. Aynı zamanda hasta notlarından elde edilmiş olan bilgilerle eğitim durumları, semptom varlığı, hastanın dönemlere bağlı mevcut düzeninde değişme ve özellikle depresyon sonrası dönemde barınma ortamı, dönemlere göre diyet uyabilme düzeyleri ve diyet uymada zorlanma dereceleri tüm bu faktörlere bağlı olarak değerlendirildi.

Çalışmamıza ait cinsiyet ve yaş gibi demografik özellikler literatürdeki çalışma sonuçlarıyla benzer niteliktedir. PÖD, PD ve DSD dönemler arasında yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, mevcut düzenin değişmesi ve depresyon sonrası barınma yeri gibi demografik özelliklerine göre Diyet Uymada Zorlanma ve Diyet Uyabilme düzeyi incelendiğinde DSD’ de diğer iki döneme göre diyet uyumunun azaldığı ve diyet uymada zorlanıldığı anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda katılımcıların diyet uymada zorlanma dereceleri, diyet uyabilme düzeyi ve hastalıkla ilişkili semptom varlığı değerlendirildiğinde PÖD, PD ve DSD arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,001$). Diyet uymada zorlanma ortancalarının DSD’ de daha yüksek olduğu, diyet uyabilme düzeyi ortancalarının ise DSD’ de daha düşük olduğu ve hastalıkla ilişkili semptom varlığının DSD’ de daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

PÖD ve PD karşılaştırıldığında ise diyet uymada zorlanma, diyet uyabilme düzeyi ve hastalıkla ilişkili semptom varlığı açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,210$, $p=0,510$). PD’ de geniş kapsamlı yasakların olması, dışardan yemek yemenin azalması, evde besin hazırlanması ve tüketilmesi gibi durumlara bağlı olarak PÖD’ e göre daha yüksek oranda diyet uyum beklerken çalışmamızda PÖD ve PD arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

PD ve DSD karşılaştırıldığında diyet uymada zorlanma, diyet uyabilme düzeyi ve hastalıkla ilişkili semptom varlığı açısından anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Sonuç olarak ömür boyu glutensiz diyet uyum göstermesi gereken Çölyak Hastalarının DSD’ de PÖD ve PD’ ne göre yaşam koşullarının yüksek oranda etkilenmiş olması, glutensiz diyet uyumlarını dolayısıyla tedavi süreçlerini olumsuz yönde etkilemiştir. Çalışmamız afet, salgın hastalık vb. kriz dönemlerinde Çölyak Hastalığı gibi özel diyet ihtiyaç duyan hastaların gıda temininin ve uygun koşullarda

bakımının sağlanmasının, gerekli koordinasyonun erken dönemde kurulması gerektiğinin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Çölyak Hastalığı, Glutensiz Diyet, Diyet Uyumu, Covid-19 Pandemisi, Deprem



SUMMARY

Celiac disease, also known as gluten enteropathy, is an autoimmune disease characterized by developing an immune response after exposure to gluten in genetically predisposed individuals and tissue damage, especially in the proximal small intestinal mucosa. Although typical gastrointestinal symptoms recognize celiac disease, it may be accompanied by atypical symptoms or may be asymptomatic. Confirming the diagnosis with history, physical examination, laboratory results and pathological tissue sample is important.

There is no proven treatment for Celiac Disease other than a gluten-free diet that reduces disease symptoms and provides intestinal healing. For this reason, early diagnosis of celiac patients, starting an appropriate diet as early as possible and ensuring lifelong diet compliance are considered the most important factors in reducing the morbidity and mortality of patients. As it is known, the most important point in the treatment of Celiac Disease is the supply, preparation, consumption and continuity of foods suitable for the diet. Therefore, patients' living conditions and opportunities can be considered the main factor in diet adaptation. In this study, the diet of Celiac patients who need a special diet in situations that directly affect their living conditions such as the Covid-19 Pandemic Period (Pre-epidemic period), the Covid-19 Pandemic Period (Epidemic period) and the Kahramanmaraş Centered February 6 Earthquake Period (Natural disaster period). It was aimed to evaluate their compatibility.

Our study includes the pre-Covid-19 epidemic period, the Covid-19 epidemic period and the 6 February Earthquake period centered in Kahramanmaraş, and the patients over the age of 18 who applied to Adıyaman Training and Research Hospital Gastroenterology polyclinic between 30/01/2020- 18/10/2023, with Celiac Disease. The study was conducted retrospectively by examining hospital registry files and evaluating demographic characteristics and dietary compliance through patient notes among patients who were followed up for medical reasons. Patients were mainly examined in three main periods: pre-Covid-19 Pandemic period (PPD), Covid-19

Pandemic period (PD) and post-earthquake period (DSD). Laboratory values, demographic characteristics and dietary compliance of the patients were included in this study. The patients' hemogram, biochemistry and hormone analyze performed through the hospital registry system were evaluated. Hemoglobin, Platelet, MCV, Ferritin, Vitamin B12, Folate, Vitamin D, Albumin, Calcium and TSH values, which are routinely measured in celiac patients, were entered into the database. At the same time, with the information obtained from the patient notes, educational status, presence of symptoms, changes in the patient's current routine depending on the periods and the shelter environment, especially in the post-earthquake period, levels of ability to comply with the diet according to periods and degrees of difficulty in complying with the diet were evaluated depending on all these factors.

The demographic characteristics of our study, such as gender and age, are similar to the results of studies in the literature. When the level of Difficulty Adhering to the Diet and Ability to Adhere to the Diet is examined between the PPD, PD and DSD periods according to demographic characteristics such as age, gender, education level, change in the current order and shelter after the earthquake, it is understood that the diet compliance decreases. There is difficulty in adhering to the diet in the DSD compared to the other two periods.

In our study, when the participants' degree of difficulty in adhering to the diet, their level of ability to comply with the diet, and the presence of disease-related symptoms were evaluated, a significant difference was detected between PPD, PD, and DSD ($p < 0.001$). It has been shown that the median levels of difficulty in complying with the diet are higher in DSD, the median level of ability to comply with the diet is lower in DSD, and the presence of disease-related symptoms is higher in DSD.

When PPD and PD were compared, no significant difference was detected in terms of difficulty in complying with the diet, the level of compliance with the diet, and the presence of disease-related symptoms ($p = 0.210$, $p = 0.510$). While we expect a higher rate of compliance with the diet in PD than in PPD due to comprehensive prohibitions, decreased eating out, and food preparation and consumption at home, no statistically significant difference was detected between PPD and PD in our study.

When PD and DSD were compared, a significant difference was detected in terms of difficulty in following the diet, level of ability to comply with the diet, and presence of disease-related symptoms ($p<0.001$).

As a result, the fact that the living conditions of Celiac Patients, who must comply with a gluten-free diet throughout their lives, are highly affected in DSD compared to PPD and PD, has negatively affected their gluten-free diet compliance and therefore their treatment processes. Our work includes disasters, epidemics, etc. It emphasizes the importance of ensuring food supply and care under appropriate conditions for patients who need a special diet, such as Celiac Disease, during crisis periods, and that the necessary coordination should be established at an early stage.

Key Words: Celiac Disease, Gluten-Free Diet, Diet compliance, Covid-19 Pandemic, Earthquake

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik yatkınlığı olan bireylerde gluten maruziyeti ile başlayan, çevresel ve immünolojik faktörlerin de katkı sağladığı otoimmün bir hastalıktır. Yapılan çalışmalara göre ÇH'nın dünya genelinde prevalansı serolojik testlerle tanı konulduğunda yaklaşık %1,4 histopatolojik bulgularla desteklendiğinde ise %0,7 civarında seyretmektedir. Hastalık tipik ve atipik semptomlarla kendini gösterebildiği gibi asemptomatik de seyredebilmektedir (1).

Günümüzde ÇH'nın bilinen ve etkinliği kanıtlanmış tek tedavisi ömür boyu sürecek olan glutensiz beslenmedir. Diyet uyumu değişen yaşam koşulları, sosyoekonomik düzey vb. durumlardan etkilenebilmekte ve hastalar için zorluk oluşturabilmektedir. Bu nedenle yeni tedavi seçenekleri araştırılmakta ve çalışmalar yapılmaktadır (2).

Bilindiği üzere glutensiz gıdaların temini, hazırlanması ve uygun koşullarda paketlenmesi glutensiz diyet yapan hastalar için oldukça önemlidir. Aynı zamanda glutensiz gıdaların maliyetinin yüksekliği hastaların diyet uyumunu zorlaştırabilmektedir. Hastaların diyeti tam anlamıyla hayatına uyarlayabilmesi için uygun yaşam koşullarına sahip olması gerekmektedir.

Geçtiğimiz yıllarda Covid-19 Pandemisi ve Kahramanmaraş Merkezli 6 Şubat Depremi, pandemi öncesi döneme göre birçok insanın yaşam tarzını değiştirmiş ve ÇH gibi özel diyetle ihtiyaç duyan hastaların sağlık durumlarını önemli ölçüde etkilemiştir. Dolayısıyla size sunmuş olduğumuz bu çalışmada Çölyak hastalarının PÖD, PD ve DSD 'deki diyet uyumlarını değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.TANIM

Çölyak Hastalığı (ÇH), genetik yatkınlığı olan hastalarda, immünolojik ve çevresel faktörlerin de eşlik ettiği gluten alınımına bağlı, özellikle proksimal ince bağırsağı etkileyen, villus atrofisine sebep olan bir otoimmün enteropatidir(1). Klinik belirtiler kişiden kişiye değişmekle birlikte, yetişkinlerde en sık yetersiz beslenme, kilo kaybı, şişkinlik, ishal gibi sindirim sistemi bulguları görülürken çocuklarda, büyüme geriliği, malabsorbsiyona bağlı hacimli dışkılama, ishal gibi semptomlar görülmektedir(2). Bu semptomlarla birlikte birçok sistem etkilenmektedir(3). Örneğin B12, Folat, Demir, D vitamini gibi mineral ve vitamin eksikliklerine bağlı olarak hematolojik (anemi), endokrinolojik (osteopeni), dermatolojik (dermatit, glossit), nörolojik (nöropati) ve gastrointestinal sistem (GİS) bulguları ortaya çıkabilmektedir(4,5) ve hatta ilerleyen dönemlerde GİS kanserleri ve lenfomalar gelişebilmektedir(6,7). Taavela ve ark. yaptığı çalışmada villöz atrofisi, kript derinliği gibi histolojik ve anti-doku transglutaminaz antikoru gibi serolojik markerların klinik semptomların şiddetiyle ilişkili olduğunu bildirmiştir(8).

Serolojik testlerle yapılan taramalarda çölyak hastalığının prevalansı yaklaşık %1 olarak bildirilmiştir. Buna ek olarak serolojik testleri doğrulamak amacıyla yapılan biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde prevalans yaklaşık olarak 1:70 ile 1:300 arasında olduğu bildirilmiştir(9). Çölyak hastalarında asemptomatik vaka sayısının semptomatik vaka sayısına oranı yaklaşık 7:1 olarak bildirilmiştir. Bu durum birçok vakanın atlandığını düşündürmektedir(10).

Çölyak hastalığı genetik yatkınlık zemininde gelişen bir hastalıktır. Dolayısıyla genetik yatkınlığı olan gruplarda çölyak görülme sıklığı artmış olarak bulunmaktadır. Çölyak hastası bireylerin birinci ve ikinci derece akrabaları tarandığında hastalık sıklığının kardeşler (%8,9) arasında, çocuklarında (%7,9) ve ebeveynlerinde (%3,0) görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir(11). Çölyak hastalıklı bireylerin yaklaşık %95 ile %99'da Human Leukocyte Antigen (HLA) DR3-DQ2 veya HLA DR4-DQ8'den en az birini eksprese etmektedir. Bunlardan homozigot HLA-DQ2 eksprese eden bireylerde enteropati ilişkili T hücreli lenfoma görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir (12).

Etkinliği kanıtlanmış tek tedavi yöntemi ömür boyu sürecekl olan glutensiz beslenme diyetidir(2). Hasta uyumu, glutensiz gıdalara ulaşım imkânı, sınırlı kullanım alanları, çapraz bulaş, sosyoekonomik durum, doğal afetler ve olağanüstü durumlar da göz önünde bulundurulduğunda tedavi süreci olumsuz yönde etkilenmektedir. Çölyak hastalığının artan insidans ve prevalansı, etyopatogenezinin yapılan çalışmalarla aydınlatılması yeni tedavi seçeneklerinin ortaya konması gerektiğini düşündürmektedir.

2.2.TARİHÇE

Çölyak Hastalığının tanımı MS 250'lere kadar dayanmaktadır. İlk olarak Aretaeus Cappodocia MS 250'de çölyak semptomlarını "Koiliakos" olarak tanımlamıştır. Koelia, Yunanca kökenli olup karın anlamında kullanılmıştır. 1856 'da ise bu terim Francis Adams tarafından "Çölyak" olarak tercüme edilmiştir. Çölyak hastalığının beslenmeyle ilgili olduğu ve tedavinin temelini beslenme içeriğinin düzenlemesi ile sağlanabileceğini 1888'de Samuel Gee dile getirmiştir(13).

Willem-Karel Dicke İkinci Dünya Savaşı sırasında yaşanan kıtlık, yetersiz beslenme durumlarının birçok insanı olumsuz etkilese de Çölyaklı çocuklarda ölüm oranının azaldığını fark etti ve buğdaysız beslenmenin çocuklar üzerindeki etkilerini anlatan bir makale kaleme aldı(14).

1950-1960 yıllarında teşhisinde yaşanan önemli gelişmeler sonucunda ince bağırsaktan biyopsi ile tanı doğrulanabilir hale getirildi. Taylor ise 1961'de yaptığı immünolojik bir çalışma sonucunda, çölyak hastalığının dolaşımda bulunan otoantikorlar ile ilişkili olabileceğini bildirdi. Önceleri çölyak hastalığı gıda alerjisi olarak tanımlansa da otoimmün sistemik bir hastalık olduğu teorisi kabul edildi ve HLA-DQ2 ilişkisi saptandı. 1966'da yapılan bir çalışmada dermatitis herpetiformis ile takipli 12 hastanın 9'unda enteropatinin eşlik ettiği de belirlendi ve çölyak hastalığında nörolojik sistemik bulguların da görülebileceği kaydedildi(15).

Çölyak dışı gluten duyarlılığından ilk kez 1980'li yıllarda "Gastroenterology" dergisinde bahsedildi. Avrupa'dan oldukça yaygın olan bu hastalık Dr. Alesso Fasano tarafından ilgi görmekte ve tedavi edilmekteydi. Boston'da görev yapmaya başlayan Dr. Fasano Amerika Birleşik Devletleri'nde de bu hastalığın oldukça yaygın olduğunu

gördü ve 2003 yılında yayınladığı makale ile çölyak hastalığı ile ilgili farkındalık oluşmasında etkili oldu(16).

2.3.EPİDEMİYOLOJİ

Çölyak hastalığının daha önce sadece Avrupalıları etkilediği düşünülüyordu. Yapılan araştırmalar sonucunda ise bu hastalığın daha geniş kitleleri ve farklı coğrafyaları etkilediği bildirilmiştir(17). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda Afrika, Orta Doğu, Güney Amerika ve Asya bölgelerinde yetersiz teşhis nedeniyle çölyak hastalığı prevalansının bu bölgelerde bilinenden daha yüksek düzeylerde olduğu düşünülmektedir (18).

İnsanlık tarihi incelendiğinde, çölyak hastalığının coğrafyalar arasındaki dağılımının, insanların buğday yetiştiriciliği ve tüketimi belirgin olan bölgelerde yoğunlaştığı gösterilmiş olup göç hareketlerinin de bu durumda etkili olduğu düşünülmektedir (19).

Günümüzde yapılan çalışmalara göre çölyak hastalığı sıklığının bölgeler arasında farklılık göstermesi bireyler arasındaki genetik özellikler, çevresel faktörler ve beslenme alışkanlıklarındaki çeşitliliğe bağlanmıştır.

Hastalığın prevalansı coğrafik bölgelere incelendiğinde, Kuzey Amerika ve Avrupa’da benzer saptanmış olup ABD’de hastalık sıklığı %0,5-1,0 olarak bilinmektedir(20). ABD vatandaşlarında Fasano ve ark. tarafından 13.145 kişinin katıldığı, serum antikorları ve biyopsi sonuçları değerlendirilerek yapılan çalışmada risk altında olmayan grupta çölyak hastalık prevalansı 1:133, risk altındaki gruplarda ise bu oran birinci derece akrabası hasta olan bireylerde 1:22, ikinci derece akrabası hasta olan bireylerde 1:39 olarak saptanmış (21).

Güney Amerika’da Çölyak Hastalığının nadir görüldüğü düşünülüp az sayıda çalışma yapılmıştır. Son yıllarda Brezilya’da yapılan çalışmalarda rutin tetkikler sonucunda yetişkin hastalar arasındaki çölyak hastalığı prevalansı 1:473 olarak değerlendirilmiştir (22).

Arjantin’de yapılan bir çalışmada 2000 yetişkin arasında çölyak hastalığı prevalansı 1:167 olarak değerlendirilmiş ve kadınlarda prevalansın erkeklerdekinin iki katı olduğu bulunmuştur (23).

Çölyak hastalığı prevalansı Batı toplumlarında yaklaşık %1 oranında olup özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinde daha yüksek olduğu düşünülmektedir (24–26).

Arnhem ve Nijmegen’de sağlıklı yetişkinlerin duodenum biyopsileri üzerine yapılan bir çalışmada Çölyak Hastalığı görülme sıklığı 1:330 olarak bulunmuştur (26). Finlandiya’da 7 - 16 yaş arası toplam 3654 çocuk arasında yapılan bir çalışmada ise Çölyak Hastalığı prevalansı en az 1:99 olarak değerlendirilmiştir(27). Genel popülasyonda Çölyak Hastalığı prevalansı Kuzey İspanya’da 1:368(28) , Doğu İsviçre’de ise %75 olarak bulunmuştur (29).

Kuzey Afrika’da son zamanlarda yapılan çalışmalarda Çölyak Hastalığı prevalansı yaklaşık olarak %0,28-%5,6 olarak değerlendirilmiş (30–33)Tunus’ da okul çağı çocuklarında yapılan bir çalışmaya göre ise hastalık prevalansı 1:157 olarak bulunmuştur. Yine Tunus’ da yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada 2500 hastanın serolojik testlerinin taranmasıyla anti-Endomisyal antikor pozitifliğinin genel popülasyonda 1:355 olduğu gösterilmiş (32). Kuzey Afrika ve özellikle Cezayir bölgesinde bulunan popülasyonda bugün Dünya’da bilinen en yüksek Çölyak Hastalığı prevalansına (%5,6) sahip olduğu bildirilmiştir (32,36). Özellikle Sahra halkında bu denli yüksek bir prevalans görülmesi DR3-DQ2 pozitifliği gibi genetik faktörlerle birlikte emzirme (30,34)oranının düşüklüğü, erken yaşlarda gluten tüketimi gibi çevresel faktörlerin de etkili olabileceği düşünülmektedir (35,36).

Avustralya ve Yeni Zelanda’da yapılan çalışmalarda HLA-DQB1*02 prevalansının yüksek olduğu saptanmış olup buğday tüketimi açısından Dünya’da önde gelen ülkelerdendir (37). Christchurch genel popülasyondan rastgele dahil ettiği 1064 kişiden çölyak serolojisi pozitif olan hastalarda histolojik olarak doğrulanma sonrası hastalık prevalansını 1:82 (%1,2) olarak bulmuştur (38). Batı Avusturalya’da yapılan daha kapsamlı bir çalışmada 3011 yetişkin kişi incelenmiş Çölyak Hastalığı prevalansı 1:125 (%0,8) bulunmuş (39).

Asya kıtasında Endonezya, Filipinler, Güney Kore ve Pasifik Adaları dahil olmak üzere HLA-DQB1*02 pozitifliğinin düşük olması, buğday tüketiminin sık olmaması nedeniyle Çölyak Hastalığı sıklığının nadir olması beklenmektedir. Güneydoğu Asya’da HLA-DQB1*02 pozitifliği genel nüfusun %5 inden fazla olsa da temel beslenme kaynaklarının pirinç olması nedeniyle Çölyak Hastalığının nadir olması beklenmektedir (40). Kuzeybatı Hindistan (Pencap), okul çağı çocuklarında yapılan bir çalışmada sörölojiye göre Çölyak Hastalığı prevalansının %3 olduğu düşünülmektedir (41). Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Derneği

kriterlerine göre Çölyak Hastalığı tanısı konulan Kuzey Hindistanlı çocukların birinci derece akrabalarında da hastalığın görülme sıklığı %4,4 olarak değerlendirilmiş olup hastaların %85'inde HLA-DQ2/DQ8 pozitif saptanmıştır(42).

Ortadoğu'da Çölyak hastalığı görülme sıklığının Avrupa'dakine benzer olduğu düşünülmektedir (43). İran, Irak, Kuveyt'te kronik ishalin yaygın nedenlerinden birisi Çölyak hastalığı olmakla birlikte İran ve Suudi Arabistan'da Tip 1 DM tanılı hastaların %2-8'ine Çölyak hastalığı eşlik etmektedir(44). Ortadoğu ülkeleri ve Türkiye'de yılda kişi başına buğday tüketimi 150 kg üzerinde olup ülkeler arasındaki en yüksek değerlere sahiptir(44). Yapılan çalışma sayısının az olmasına karşın HLA-DQB1*02 pozitifliği İran, Suudi Arabistan ve Türkiye gibi ülkelerde yüksek oranda saptanmıştır. İran, Suriye, Türkiye'de yapılan çalışmalara göre yetişkin bireylerde Çölyak hastalığı prevalansı sırasıyla 1:166, 1:157, 1:62, 1:87, 1:100 olarak saptanmıştır(45-49). Türk ve İranlı çocukların dahil edildiği bir çalışmaya göre ise Türk çocuklarda hastalık sıklığı 1:115 (%0,9) ve İranlı çocuklarda 1:165 (% 0,6) saptanmıştır (50,51).

Dünya genelinde Çölyak Hastalığı prevalansı gluten alımının çok yüksek ve çok düşük olduğu bölgeler haricinde yaklaşık %0,5-%1 olarak değerlendirilmektedir (40).

2.4. PATOFİZYOLOJİ

Çölyak hastalığı, genetik yatkınlığı olan (HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 pozitifliği vb.) bireylerde çeşitli faktörlerle tetiklenen (gluten, bağırsak mikrobiyotası, viral enfeksiyonlar vb.) özellikle doku transglutaminazlara karşı antikor üreten bir otoimmün hastalık ve enteropatidir (52).

Hastalık serüveni vücuda gluten içeren besinler (buğday, arpa, çavdar vb.) alınmasıyla başlamaktadır. Buğday, arpa, çavdar belirgin olmak üzere ve daha az oranda yulaf gibi tahıl ürünleri yüksek molekül ağırlıklı, suda çözünmeyen prolamin proteinlerini içermektedir. Patogeneizde esas sorumlu olan buğday prolamini olan gliadindir. Bununla birlikte arpa, çavdar ve yulaf prolaminleri de toksik etki gösterir(53)

Sindirim sistemi enzimlerine karşı dirençli olan gliadin peptidleri, HLA sınıf II molekülleri ile birleşerek hastalığın temelini oluşturan immünolojik olayları tetiklemektedir ve bu reaksiyonun en sık olduğu doku grupları HLA-DQ2 ve DQ8 olarak bildirilmiştir(54-57).

Gluten esas olarak alkolde çözülebilen prolamin kısmıyla hastalığa sebep olmaktadır. Gluten toksisitesinin esas sorumluları gliadinden ve prolinden zengin peptid sekanslarıdır (58,59)(Tablo 1). Glutene bağlı enteropati gelişmesinde, immün sistemin hücresel ve humoral komponentlerinin uyarılmasına bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının gelişmesi, mukoza hasarı oluşması ve glutene spesifik T hücreleri tarafından salgılanan Gama İnterferonun (g-IFN) aktivitesi sorumlu tutulmuştur(60,61).

Tablo 1. Çölyak Hastalığında Tahılların Toksisitesi

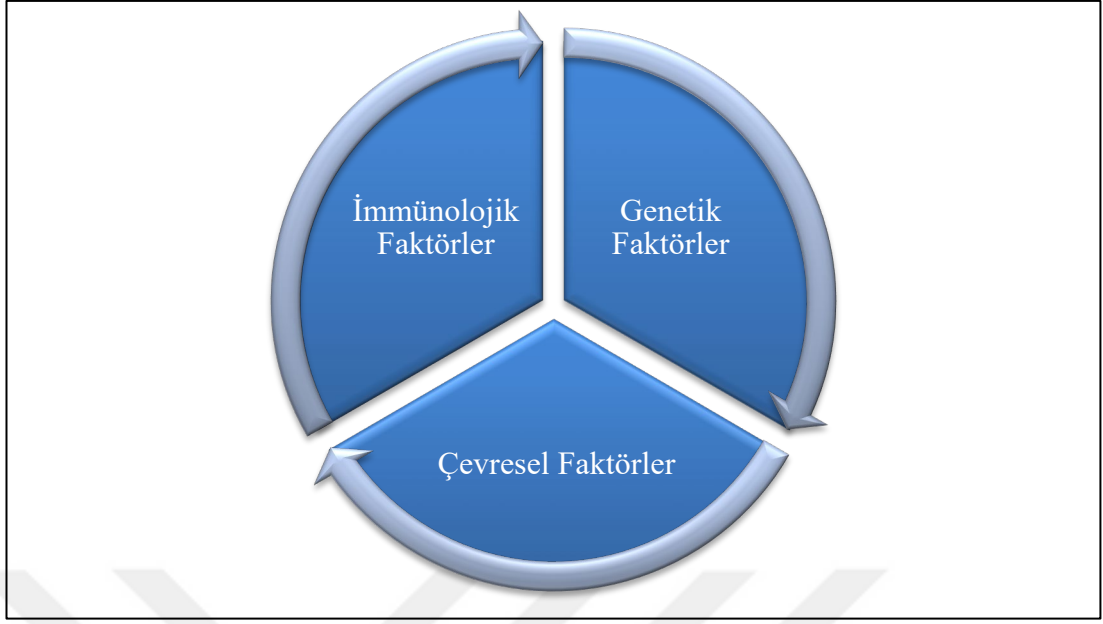
Tahıl	Prolamin	İçerik	Toksisite
Buğday	Gliadin	%36 G, %17-23 P	+++
Arpa	Hordein	%36 G, %17-23 P	++
Çavdar	Sekalin	%36 G, %17-23 P	++
Yulaf	Avenin	Yüksek G, Düşük P	+
Mısır	Zein	Düşük G	
Pirinç	-	Düşük G	

G: Glutamin, P: Prolamin

Genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde doku transglutaminazı ile gliadinin deamidasyonu sonucunda HLA DQ2-DQ8 T lenfositlerin gliadin peptitlerini tanımasının kolaylaştığı, mukozal hasara yol açacak matriks proteinleri ve sitokinlerin üretimi ile otoimmün reaksiyonların başladığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(62,63)Gliadin ve peptitlerinin halen tam olarak bilinmeyen bir mekanizma ile intestinal mukozanın lamina propriasına ve parasellüler alana geçiş yaptığı bildirilmiştir(64–66). Yapılan çalışmalar sonucunda zonulin proteininin tight junction geçirgenliğini arttırdığı düşünülmektedir (67). Zonulin yüzey reseptörü ile gliadinin birleşmesi sonucunda protein kinaz C'nin aktivasyonunun arttığı ve epitelyal geçirgenlikten sorumlu olduğu düşünülen hücre içi filamentlerinin polimerizasyonunun sıklaştığı gösterilmiştir (67–69)Çölyak hastalığı ile diğer otoimmün hastalıkların birlikte görülme sıklığı bağırsak epitelindeki geçirgenlik artışı ile ilişkilendirilmiştir (70)

ÇH patogenezinde sorumlu olan diğer önemli unsurun da epitelde gerçekleşen yoğun lenfosit infiltrasyonu olduğu gösterilmiştir(71). Mide ve kolon mukozasında da bu lenfositik infiltrasyonların gösterilmesi, tüm gastrointestinal sistem mukozasının intraepitelyal T hücreleri tarafından etkilendiğini düşündürmektedir(72,73). İntraepitelyal lenfositlerin yaklaşık %90'ı CD8 ve %10'u CD4 lenfositler oluşturmaktadır. Tedavi edilmemiş Çölyak Hastalarında humoral immün sistemin de aktifleştiği ve buna bağlı olarak barsak mukozasında Ig A salgılayan plazma hücre artışı, mukozal IgM üretiminin arttığı ve açığa çıkan sitokinlerin epitelyal hücrelerde sekretuar mekanizmayı başlattığı gösterilmiştir (74). Bununla birlikte gliadinin tetikleyici etkisiyle ekstrasellüler matriksin nonkollejenaz proteinlerine karşı oluşturulan retükülin (ARA) ve antiendomisyal antikorların (EMA) belirgin olarak arttığı bilinmektedir (75).

Sonuç olarak Çölyak hastalığı patogenezinde üç temel unsur yer almaktadır. Bunlar; genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerdir (Şekil 1).



Şekil 1. Çölyak Hastalığı Patogenezinde Temel Unsurlar

2.4.1.Genetik Faktörler

Çölyak hastalığının güçlü bileşenlerinden birisi kalıtsal özelliklerdir. Yapılan çalışmalarda birinci derece akrabalarda aynı hastalığa sahip olma oranı yaklaşık %20 olarak bulunmuştur (76)Bu durum monozigotik ikizlerde %75-80 varan oranlara ulaşırken dizigotik ikizlerde %10 olarak değerlendirilmiştir (77).

Çölyak hastalığında en iyi tanımlanmış olan genetik faktör antijen sunumu ile görevli olan HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 (Human Leukocyte Antigen Class II) genleridir. İspanya’da yapılan bir çalışmada Avrupa kökenli bireylerin yaklaşık %25-30 ‘u HLA-DQ2 duyarlı olup yalnız %4 ‘ünde Çölyak hastalığı ortaya çıkmıştır. Bu da demek oluyor ki genetikle birlikte ek faktörler de patogenezde rol oynamaktadır (78). HLA-DQ2–DQ8, çölyak hastalığında en güçlü ve en iyi bilinen genetik ilişkiyi oluşturur fakat son zamanlarda yapılan genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS), diğer immün aracılı hastalıklarla örtüşen ve yüksek oranda bağışıklık sistemini etkileyen yeni genetik duyarlılık faktörleri tespit edilmiştir (79).

Human Leukocyte Antigen, insanlardaki temel doku uyumundan sorumlu kompleksin (MHC) adıdır (80)Altıncı kromozom üzerinde yer alan bu genler Class I, II ve III olarak sınıflara ayrılmıştır (Şekil 2) (79). HLA-DQ 6p21.3 kromozom üzerinde bulunan, antijenlerin sunulmasından sorumlu Class II moleküldür. APC’lerde

yer alan, bir hücre yüzeyi reseptörü olan bu molekül HLA-DQA1 ve HLA-DQB1 genleri tarafından kodlanmış olan $\alpha\beta$ heterodimerlerinden oluşur (81).

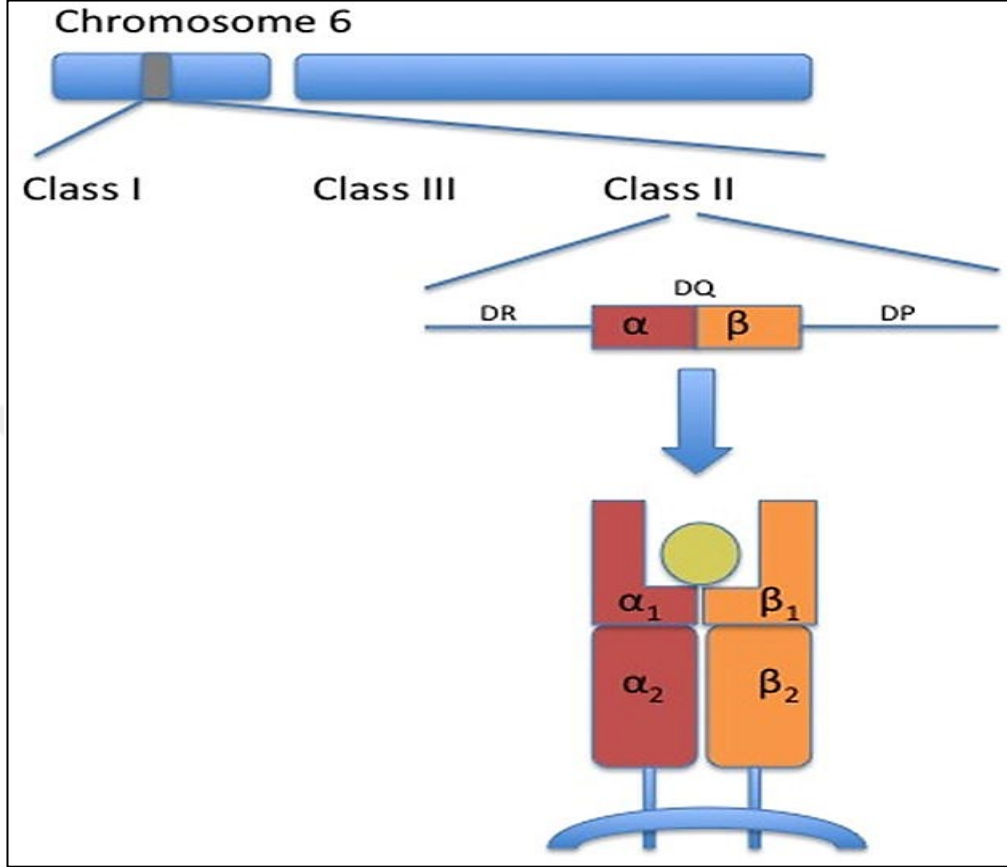
Çölyak Hastalık riski DQA1 ve DQB1 alellerinin sayısı, tipi ve konfigürasyonlarına bağlı olarak değişir bu nedenle oldukça karmaşık bir genetiğe sahiptir (81). Hastalık açısından en riskli grup homozigot DQB1*02 taşıyan gruptur (76,77). Toplumun %2'si DQB1*02 homozigotluğuna sahiptir fakat heterozigotlarla karşılaştırıldığında hastalık riskinin yaklaşık olarak beş kat artması, tüm çölyak hastalarında homozigotluğun yaklaşık olarak %25 olarak bulunmasının nedenidir (78,82). Son yıllarda yapılan çalışmalarda DQB1*02 homozigot bireylerin, heterozigot bireylere göre daha güçlü CD4+ Th yanıtına sahip olduğu gösterilmiştir (76,83) Bununla birlikte homozigot bireylerde hastalık bulguları daha genç yaşlarda ortaya çıkmakta ve daha dirençli seyretmektedir (12,84,85).

Çölyak hastalarının az bir kısmı ise HLA-DQ2 heterodimer alellerinden yalnızca birini taşır bu durum ‘yarı heterodimer’ olarak tanımlanır. Avrupa’da yapılan bir çalışmada yaklaşık 1000 çölyak hastasının genetik tiplendirilmesi sonucunda %6 ‘sının HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 taşımadığı ve bu hastaların %93’ ünün DQ2.5 yarı heterodimerini taşıdığı gösterilmiş (86).

DQ8, α ve β zincirlerinden oluşan bir heterodimerdir. Toplum genelinde %5-10 oranında HLA-DQ8 pozitifliği bulunur (82,86). HLA-DQ2 homozigotluğunda olduğu gibi HLA-DQ8 homozigotluğu da heterozigotlarına göre daha yüksek hastalık riski taşımaktadır (87). En yüksek hastalık riski ise HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 ‘i birlikte bulunduran bireylerde tanımlanmıştır (82). HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 her ikisini de bulundurmayan bireylerde ise hastalık görülme sıklığı oldukça azdır. Avrupa’da 1008 hastanın dahil edildiği geniş bir çalışmada yalnız %4’ ünün hastalık kriterlerini karşıladığı fakat DQ2 veya DQ8 taşımadığı gösterilmiş (86). Bu çalışmaya ek olarak ABD ve İtalya’da yapılan başka bir çalışmada Çölyak hastalarında DQ2/8 negatifliği %0,16-0,9 arasında bulunmuş (82,87).

Sonuç olarak klinik şüphe yüksek, serolojik ve histolojik bulgular hastalığı destekler nitelikteyse HLA-DQ2/DQ8 negatifliğinde de hastalık tanısı konulabilir. Bununla birlikte DQ2 ve/veya DQ8 taşımayan bireylerde genel olarak hastalık görülme riskinin düşük olduğu göz ardı edilmemelidir. Ayrıca negatif prediktif

değerinin yüksekliği nedeniyle HLA testinin kullanımının klinik açıdan anlamlı olduğu düşünülmektedir (79).



Şekil 2. ÇH Sorumlu Tutulan Gen Sekansları

2.4.2.Çevresel Faktörler

Çölyak hastalığının etyopatogenezinde çevresel faktörlerin önemi çok öncelerden beri bilinen bir gerçektir. Hastalığın primer tetikleyicisi glutendir. Glutenin moleküler yapısı, bağırsak epiteli boyunca transferi, doku transglutaminaz tarafından etkilenmesi ve lamina propriyaya ulaşması, buradaki antijen sunan hücrelerle bağlanması ve sitotoksik T lenfositlerin aktivasyonunu tetiklemesi nedeniyle patogeneizde önemli bir role sahip olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarla desteklenmiştir. Ayrıca çölyak hastalığının gelişmesinde, mikrobiyotanın, bebeklerin beslenmesinde glutene erken veya geç yer verilmesinin, yeterli emzirmeme ve sezaryenle doğum gibi faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir (79).

Gluten, çölyak hastalığının tetikleyici besini tanımlayan genel bir terim olarak kullanılırken esas olarak yalnız buğdayda bulunan ve hastalığı aktifleyen gliadin ve glutenin peptitlerini ifade eder (88–90). Hastalığı aktive etme yeteneğine sahip diğer peptidleri de arpa ve çavdarda bulunan hordeinler ve sekalinlerdir (91). Bununla birlikte avenin peptidleri içeren yulafın nadiren hastalığı tetiklediği düşünülmektedir (92). Gliadin, glutenin, hordein ve sekalin bol miktarda glutamin ve prolin peptidlerine sahiptir. Prolin endopeptidaz aktivitesi bulunmayan ve dolayısıyla mide asidi, pankreas ve ince bağırsak sindirim enzimlerine karşı dirençli prolin ve glutaminler bağırsak mukozası hasarından sorumlu esas çevresel faktörlerdir (93,94).

Son zamanlarda insan mikrobiyomu çölyak hastalığı patogenezindeki etkileri açısından yeni bir araştırma alanı oluşturmaktadır (95). İnsan bağırsağı oldukça çeşitli mikroorganizma türlerini barındırır (96). Son 5 yılda insan mikrobiyomunun karakterize edilmesinde metagenomik adı verilen yöntemle önemli teknolojik gelişmeler yaşanmıştır (97). Her birey kendine özgü mikrobiyoma sahip olsa da aile üyeleri arasında benzerlikler saptanmıştır (98). İnsan mikrobiyomu diyetle ilişkilidir ve bu durum metabolizma üzerinde etki oluşturmaktadır (99,100). Sonuç olarak bağırsak mikrobiyomu obezite, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve çölyak gibi hastalıkların patogenezinde önemli bir faktör olarak düşünülmektedir (101). 2004 yılına ait bir çalışmada, çölyak hastalarının biyopsileri incelenmiş ve çomak şeklindeki bakterilerin varlığı tespit edilmiş, dolayısıyla bağırsak mikrobiyomunun hastalık patogenezinde etkili olabileceği düşünülmüş (102). Çölyak hastaları ve çölyak hastalarının birinci derece akrabalarının bağırsak mikrobiyomunun değerlendirildiği daha kapsamlı bir çalışmada ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında değişiklikler dikkat çekmiş (103). Çeşitli yöntemlerin kullanıldığı ek çalışmalarda ise tedavi edilmemiş ve tedavi edilmiş çölyak hastaları ile kontrol gruplarının dışkı ve bağırsak mukozasından elde edilen materyaller karşılaştırılmış ve *Staphylococcus*, *E. coli*, *Laktobasillus*, *Bifidobacteria*, *Klostiridium*, *Bakteroides* içeriklerinde farklılıklar saptanmış (104–108). Teknolojik gelişmelerle birlikte yapılan birçok çalışmaya rağmen insan mikrobiyomunun çölyak hastalığı patogenezindeki kesin rolü aydınlatılamamıştır ve bağırsak mikrobiyotasının bağırsak mukozasındaki inflamasyonun sebebi mi, sonucu mu olduğu? gibi cevabını bekleyen sorular mevcuttur. Bu konu hakkında ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (109).

Rota virüs başta olmak üzere çocukluk çağı enfeksiyonlarının, doğum şeklinin, bebeğin ek beslenmesine geçişte gluten içeren gıdalar verilip verilmediğinin, emzirme süresi gibi birçok faktörün çölyak hastalığı patogenezinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Geçtiğimiz yıllarda yapılan çalışmalarda çölyak hastalığı patogenezinde rota virüsün de rol oynadığı gösterilmiştir. Stene ve ark. yaptığı bir çalışmada genetik yatkınlığı olan çocuklar prospektif olarak incelenmiş ve sık geçirilen Rota virüs enfeksiyonunun çölyak hastalığı riskinde anlamlı bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (110).

Bebeklerin doğum şeklinin çeşitli mikroorganizmalara maruz kalınması ve dolayısıyla hastalık gelişiminde etkili olabileceği düşünülmüş ve bu konu hakkında çalışmalar yapılmıştır. Vajinal doğum ve sezaryen doğumla dünyaya gelen bebekler hastalık riski açısından karşılaştırılmış ve sezaryenle doğan bebeklerde hafif düzeyde risk artışı saptanmıştır (111,112). Ancak bu konu hakkında yeterli çalışma bulunmamakla birlikte ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

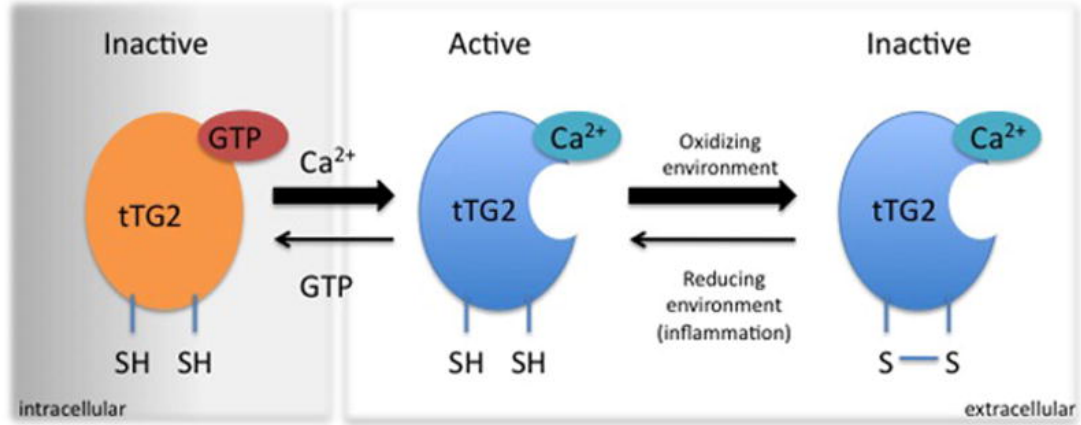
Glutene maruziyetin çölyak hastalığı gelişmesindeki rolü 1980-1990 yıllarında İsveç'te çölyak hastalığı insidansındaki artışla önem kazanmıştır. Prospektif olarak yapılan çalışmalarda hastalık insidansındaki değişikliklerin glutene erken maruziyet, yetersiz emzirme veya emzirmeme, diyetin içerdiği gluten miktarı gibi nütrisyonel değişikliklere bağlanmıştır (113). Ek olarak yapılan çalışmalarda ilk 3 ayda gluten almış olan bebeklerde hastalık gelişme riskinin, yaşamının 4-6. aylarında gluten almış bebekler göre beş kat arttığı gösterilmiş (114).

Çölyak hastalığı gelişiminde emzirmenin koruyucu bir faktör olduğu yapılan çalışmalarla desteklenmiştir. Beş vaka-kontrol çalışmasının değerlendirildiği bir meta-analizde emzirme süresine bağlı olarak emzirmenin çölyak hastalığında %52 oranında bir azalmaya neden olduğu gösterilmiş (115). Birçok görüşe göre koruyucu etkiden, emzirmeye bağlı olarak glutenle erken dönemde karşılaşılması, anne sütünün enfeksiyonlara karşı koruyucu olması ve IgA antikorları varlığıyla immün yanıtın azalması sorumlu tutulmuştur. Dolayısıyla risk altındaki bebeklerin mümkün olduğunca sık ve uzun dönem emzirilmesi ve ek gıdaya 4-6. Aylardan önce geçilmemesi önerilmektedir (116).

2.4.3. İmmünolojik Faktörler

Çölyak hastalığı patogenezi sadece genetik duyarlılık ve çevresel faktörlerle açıklanamamaktadır. Özellikle immün sistem yanıtının son yıllarda yapılan çalışmalarla patogenezdaki etkisi açıklanmaya çalışılmıştır. Toksik gluten peptitlerinin deamidasyonunda ve spesifik T hücre yanıtlarının başlatılmasında doku transglutaminazın (tTG) önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte intraepitelyal CD8-CD4 lenfositlerin ince bağırsaktaki tahribattan sorumlu olduğu çalışmalarla desteklenmiştir (79).

Gluten içeren buğday, çavdar, arpa gibi besinlerin sindirilemeyen peptid parçaları lamina propriaya taşınır ve tTG tarafından deamidasyona uğrar. Doku transglutaminazı, proteinlerin geri dönüşümsüz bağlanmasını katalize eden transamidasyon ailesine ait bir enzimdir. Hücre içinde bulunan tTG2 enzimatik olarak inaktiftir (117). Doku transglutaminazı halen tam olarak açıklanamamış bir mekanizmayla hücre dışına taşınır ve kalsiyum bağlanmasıyla aktif enzim formuna dönüşür (118). Normal şartlarda tTG2 oksidasyonla inaktif olur. Yüksek inflamasyon uzun süreli inflamasyona maruz kalma gibi oksidasyonu azaltan durumlarda ise tTG2 hücre dışında aktif kalır (119). (Şekil 3).



Şekil 3. tTG2 aktivasyonu

Çölyak hastalığının bilinen karakteristik özelliklerinden birisi serumda ELİSA yöntemi ile tespit edilebilen sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olan, özellikle IgA yapısındaki anti-tTG2 antikorlarının saptanmasıdır (120). Son zamanlarda yapılan bir

çalışmada 104 çölyak hastası değerlendirilmiş ve T hücre bağımlı antikor oluşumu gösterilmiş aynı zamanda B hücrelerinin T hücresinin yanıtını oluşturmak için APC' lere benzer davranış gösterdiği öne sürülmüştür. Bununla birlikte yapılan ek çalışmalarda oluşan oto-antikorların gliadin peptitlerinin geçişini arttırarak, anjiyogenezi inhibe ederek ve tTG2 aktivitesini etkileyerek ince bağırsak mukozal yapısını değiştirebildiği öne sürülmüştür fakat tTG2 aktivitesinin artıp azaldığı konusunda net bilgi elde edilememiştir (121–127). Oto-antikorların hastalık patogenezindeki rolünü destekleyen bağırsak dışı bulgulardan bir tanesi dermatitis herpetiformis. Çölyak hastalığı ilişki olduğu düşünülen dermatitis herpetiformisin dermal papillada bulunan anti-tTG3 antikorları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (128). Kazanılmış bağışıklık olarak da bilinen adaptif bağışıklık, bağırsak mukozasındaki mikroorganizmalarca üretilen yararlı ve zararlı antijenlerin ayırt edilmesinin yanı sıra sindirilmiş peptitlerin ayrımında rol almaktadır. Lamina propria ve epitelyal tabakada yer alan immün hücreler efektör ve hafıza oluşturma yetenekleri mevcuttur. APC'ler B ve T lenfositlerin farklılaşmasına neden olacak sinyal yollarını aktifler ve zararsız antijenlerin ayırt edilip zararlı antijenlerin temizlenmesini sağlar (129). Adaptif (kazanılmış) immünitenin hastalık patogenezindeki rolü ilk kez 1970 yıllarında Ferguson ve MacDonald tarafından tanımlandı. Ek çalışmalarda T hücrelerinin HLA-DQ2 VE DQ8 tarafından sunulan gluten peptitlerini tanıdığı gösterildi (130,131). Çölyak hastalarının ince bağırsaklarından alınan biyopsilerde yüksek seviyelerde interferon- γ (IFN- γ) gösterilmiştir (132). IFN- γ , çölyak hastalarında Th1 hücrelerinin IL-15, IFN- α ve muhtemel IL-18 tarafından indüklenmesiyle üretilir (133,134). Çölyak hastalarının ince bağırsaklarında yüksek düzeyde IFN- α eksprese edilmektedir. Bu durumun proinflamatuvar dentritik hücrelerin farklılaşmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Hepatit C hastalarında tedavide kullanılan IFN- α sonrasında çölyak hastalığının gelişme riskinde artış ve Down Sendromlu hastalarda (IFN- α reseptör ekspresyonun ve tip1 IFN yanıtının artmasıyla) çölyak hastalığının daha sık görülmesi bu hipotezi desteklemektedir (135–137)

Çölyak hastalığında glutene spesifik CD4-T lenfositler majör rol oynamasına rağmen epitelyal hasar ve villöz atrofi oluşumunu açıklamada tek başına yeterli değildir ve intraepitelyal lenfositlerin etkili olduğu doğal bağışıklık eşlik etmektedir

(138). Bağırsak intraepitelyal lenfositlerinin varlığı çölyak hastalarının klasik histolojik özelliklerindendir. Bununla birlikte anormal intraepitelyal lenfosit birikiminin dirençli sprue ve enteropati ilişkili lenfomanın gelişiminde önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir (139). Sonuç olarak çölyak hastalığı patogeneğinde immünolojik açıdan hem adaptif hem de doğal immünite elemanlarının rol oynadığı gösterilmiştir.

2.5.KLİNİK BULGULAR

Çölyak hastalığı her yaş grubunda görülebileceği gibi yaşamın iki döneminde pik yapmaktadır, bunlar yaşamın ilk iki yılı ve yaşamın ikinci- üçüncü dekatlarıdır. Her hastada farklı semptomlar ve klinik bulgular gösterebilmesi nedeniyle ÇH tanısı zorlayıcı olabilmektedir (140). 2011 yılında yapılan Oslo sınıflandırmasına göre çölyak hastalığı klasik, atipik, sessiz, latent ve potansiyel olmak üzere klinik alt gruplara ayrılmıştır (141). Güncel klinik yaklaşımda ise tipik ve atipik terimleri yerine intestinal ve ekstra intestinal terminolojisi kullanılabilmektedir. Çölyak hastalığının klinik fenotipini bu iki terminolojinin ayrı ayrı veya birlikte kullanımının daha iyi tanımladığı düşünülmektedir (142).

Çölyak hastaları özellikle çocukluk çağında diyare, steatore, kilo alamama gibi malabsorbsiyon semptomlarına sahiptirler. Fakat hastaların birçoğu klasik semptomlar yani intestinal semptomların dışında ekstra intestinal semptom ve bulgulara da sahip olabilirler. Çölyak hastalığının klinik yelpazesi oldukça geniştir ve bir buzdağına benzetilmektedir (Şekil 4), (143) . Bu buzdağı modeline göre tipik semptomların görüldüğü klasik çölyak hastalarının bir kısmı teşhis edilmiş bununla birlikte buzdağının altında kalan ekstra intestinal belirtilerin ön planda olduğu ve/veya tipik gastrointestinal belirtilerin bulunmadığı atipik formlar ise buzdağının altında kalmaktadır. Özellikle yapılan araştırmalar sonrası bu hastalar tanı almaktadırlar. Sessiz çölyak hastaları semptomsuz olmasına rağmen antikorların pozitifliği ve ince bağırsak biyopsisinde patolojik bulguların varlığı ile tanınır. Risk gruplarının taranmasıyla tanı alabilmektedir. Latent formda ise ince bağırsak biyopsisi normal ve otoantikorlar pozitifdir. Potansiyel formda HLA-DQ2/DQ8 varlığı olabilir hatta serolojik pozitifliği de eşlik edebilir ancak ince bağırsak biyopsileri normaldir (144).



Şekil 4. Çölyak Hastalığı Buzdağı ve Gluten Duyarlılığı Dağılımı

Çölyak hastalığı dermatitis herpetiformis, tip 1 diyabet, Hashimoto tiroiditi, selektif IgA eksikliği, alopesi areata, Addison hastalığı, Sjögren Sendromu gibi otoimmün ve idiyopatik hastalıklarla birliktelik gösterebilir. Ayrıca çölyak hastalığının bazı kromozomal hastalıklarla (Down, Turner, William sendromları), nörolojik hastalıklarla (serebellar ataksi, periferik nöropati, oksipital kalsifikasyonlu ve kalsifikasyonsuz epilepsi), otoimmün hepatik hastalıklarla (primer biliyer kolanjit, otoimmün hepatit, primer sklerozan kolanjit) ve idiyopatik dilate kardiyomiyopati ile ilişkili olduğu ve birliktelik gösterdiği düşünülmektedir. Çölyak hastalığının saydığımız bu hastalıklarla birliktelik göstermesinin şöyle bir önemi de vardır; ilişkili hastalıkların varlığı klinisyeni çölyak hastalığını da araştırmaya itmekte ve glutensiz diyetin komplikasyonları önlemesi, semptomların azalması ve ilişkili olduğu hastalıkların bazılarının da iyileşmesine vesile olduğu düşünülmektedir (145). Bir grup çölyak hastası da vardır ki 12 ay katı bir glutensiz diyetle rağmen semptomların düzelmediği, ince bağırsak villus atrofiyle karakterize olan dirençli çölyak hastalığı olarak da bilinen refrakter çölyak hastalığı grubuna dahildir. Bu grup hastaların izlemi

oldukça önemlidir. Çünkü ülseratif jejunoileit, kollojenöz sprue ve bağırsak lenfomasi gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir (141).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ve klinik gözlemlerde Oslo Sınıflamasında yer almayan seronegatif, glutensiz diyetle yanıt vermeyen ve ince bağırsak mukozasında ciddi villus atrofinin görüldüğü malabsorbsiyonun eşlik ettiği klinik formlar da tanımlanmıştır. Bununla birlikte bu formda villus atrofinin neden olabilecek hastalıklar da ayırıcı tanıda düşünülmelidir (146).

2.5.1.Klasik (Tipik) Çölyak

Çölyak hastalığının klasik formu, bebeklik ve erken çocukluk döneminde özellikle beslenmeye glutenin dahil edilmesiyle birlikte ortaya çıkan kronik ishal, iştah kaybı, beslenme bozuklukları, karın şişliği, karın ağrısı ve büyüme-gelişme geriliği ile prezente olur (147).

Diyetle glutene maruz kalma zamanı ve miktarı, çevresel faktörler, genetik yatkınlık ve bireyin immünolojik cevabına göre klinik bulgular haftalar, aylar sonra kendini gösterebilir. Bu çocukların dışkıları özellikle yağlı, pis kokulu ve cıvık kıvamdadır. Bu çocukların genel olarak huzursuz oldukları bilinmektedir (148–150).

Yetişkinlerde ise kronik ishal, kilo kaybı, halsizlik gibi semptomlar görülebilir ancak malabsorbsiyon genellikle eşlik etmez. Oldukça nadir olmakla birlikte kaşeksi, sarkopeni, ciddi hipoalbuminemi ve elektrolit bozuklukları nedeniyle hospitalizasyon ihtiyacı doğabilmektedir (145).

2.5.2.Atipik Çölyak

Çölyak hastalığının atipik formu genellikle büyük çocuk ve erişkinlerde görülmektedir. Genellikle malabsorbsiyon bulguları beklenmez. Atipik çölyak hastaları tedavi dirençli demir eksikliği anemisi (demir emiliminin bozulmasına bağlı), mikrositik anemi (kronik inflamasyona ve demir eksikliğine bağlı), nadir olmakla birlikte makrositik anemi (B12 vitamini ve folat emiliminin bozulmasına bağlı), osteoporoz (kalsiyum ve D3 vitaminin emilimindeki defektlere bağlı), aftöz stomatit, karaciğer enzim yükseklikleri, boy kısalığı, puberte gecikmesi, dermatitis herpetiformis, diş minesini defektleri, nörolojik bozukluklar, kabızlık ve irritabl bağırsak

sendromuna (İBS) benzer dispeptik yakınmalarla klinik prezantasyon göstermektedir (148–150). Bu hastaların sıkı bir glutensiz diyet sonrasında şikayetleri azalmaktadır fakat bazı nörolojik semptomlar, kronik yorgunluk, İBS benzeri belirtiler uzun süre devam edebilmektedir (145).

2.5.3.Sessiz Çölyak Hastalığı

Sessiz çölyak hastalığı tanısı klinik belirti, bulgu ve semptom olmadan, ÇH' na spesifik otoantikorların ve ince bağırsak biyopsi bulgularının var olmasıyla konulur (148). Son zamanlarda ise sessiz çölyak hastalarının genelinde gözden kaçabilen silik bir hastalık tablosu olduğu ve glutensiz diyetten fayda gördükleri gözlemlenmiştir (17,150).

2.5.4.Latent Çölyak Hastalığı

Latent çölyak hastaları, ÇH ile uyumlu HLA doku gruplarına sahip olup ince bağırsakta patolojik bulgusu bulunmayan ve hayatlarının belli bir döneminde glutene karşı duyarlılık geliştiren kişilerdir. Bu kişilerde çölyak spesifik otoantikorlar pozitif veya negatif olabilmekte aynı şekilde hastalık belirtileri eşlik edebilmekte ya da etmeyebilmektedir (150).

2.5.5.Potansiyel Çölyak Hastalığı

Potansiyel çölyak hastaları HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 uyumlu olup, anti-tTG ve/veya EMA pozitif saptanmasına rağmen ince bağırsak biyopsisinde bulgu olmayan hasta gruplarıdır. Bu hastalar yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde ÇH olma riskine sahip olmaları nedeniyle takip altında olmaları gerekmektedir. 106 potansiyel çölyak hastasının 3 yıl süre ile izlendiği bir çalışmada %32 oranında antikor dalgalanması ve %30,8 oranında incebağırsak biyopsisinde villus atrofi geliştiği gözlemlenmiştir (151). Bununla birlikte mukozal atrofinin gelişme nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bu duruma glutenin az miktarda alımı, mukozal tutulumun diffüz olmaması ve alınan biyopsilerin farklı yerlerden rasgele alınmış olmasının neden olabileceği öne sürülmüştür.

2.6. TANI

Çölyak hastalığı tanısında altın standart yöntem duodenal biyopside hastalığa spesifik patolojik bulguların gösterilmesi ve serolojik testlerin (anti-tTG antikorları, anti-Endomisyum antikorları ve deamide gliadin peptid antikorları) pozitifliğinin saptanmasıdır. Serolojik açıdan ciddi bir ilerleme kaydedilse bile mevcut olan hiçbir antikor testi maalesef %100 sensitivitesi ve spesifiteye sahip olmadığı gösterilmiştir (Tablo 2) (152–154). Dolayısıyla tanıyı doğrulamak adına ince bağırsak biyopsisinin yapılması gerekmektedir (155). Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN)’ne göre, Çölyak hastalığı ile uyumlu semptomları olan, yüksek titrelerde doku transglutaminaz antikorlarının varlığı ve HLA-DQ2/DQ8 pozitifliğinde ince bağırsak biyopsisi olmadan da tanı konulabilir(150) . Fakat Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nin dahil olduğu bazı toplumlarda serolojik testlerin tekrarlanabilirliğinin düşük düzeyde olması sebebiyle ESPGHAN kriterleri yaygın bir klinik kullanıma sahip değildir (156). Fuchs ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada EMA, anti-tTG ve HLA-DQ2/DQ8 aynı anda pozitif olması hastalığın tespitinde yüksek doğruluk oranına sahip olduğunu gözlemlemişlerdir (157). Tüm bunlara rağmen yetişkinlerde çölyak hastalığını göstermede temel kriterin halen ince bağırsak biyopsisi olduğu düşünülmektedir (52). Son yıllarda klinikte tanıyı kolaylaştırmak adına kullanılan “beşte dört kuralı”nın tanıyı koymada yeterli olduğunu düşünen çalışmalar mevcuttur (158). Üzerinde durulması gereken beş kriter şöyle sıralanmaktadır:

1. ÇH tipik GİS bulguları
2. Antikor pozitifliği
3. HLA-DQ2/DQ8 pozitifliği
4. İnce bağırsak biyopsisinde patoloji varlığı
5. Glutensiz diyetle yanıt alınması

Bu kriterlerden dördünün varlığı ÇH tanısını desteklemektedir (158). Bununla birlikte klinisyen hekim ÇH ‘nın atipik, seronegatif, potansiyel ve yanıtsız formlarını da tanınması kolaylaşmaktadır (52).

Tablo 2. Çölyak Hastalığı Tanısı için Serolojik Belirteçlerin Performansı

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)	Teşhis doğruluğu (%)
Anti-tTG IgA	96.8	91.0	91.2	96.8	97.7
EmA IgA	93.7	100	100	94.4	96.9
DGP IgG	84.4	98.5	98.2	86.8	91.6

Anti-tTG: anti-transglutaminaz antikorları, deamide gliadin peptidlerine karşı; *DGP direkt antikorları*, *EmA* : anti-endomisyum antikorları, *NPV* negatif tahmin değeri, *PPV* pozitif tahmin değeri

2.6.1. Serolojik Testler

Serolojik testlerin kullanımında son yirmi yılda gözlemlenen artış ÇH tanısını koymayı da kolaylaştırmıştır. Serolojik testlerin pozitif saptanması ve duodenal biyopsi bulgularıyla desteklenmesi ÇH tanısını koymada en önemli kriterlerdendir (155). İlk kez yaklaşık 40 yıl önce anti-gliadin IgA antikorları ÇH taraması amacıyla kullanılmaya başlanmış fakat spesifitesinin düşük saptanması nedeniyle daha çok ÇH dışı gluten sensitivitesini tanımlamak için kullanılmıştır (159). Günümüzde ÇH tanısında serolojik olarak anti-tTG IgA başta olmak üzere, EMA ve deamide gliadin peptit (DGP) antikorları baş rolü almıştır (153). Antikorlar IgA ve IgG olmak üzere iki alt gruba sahiptir, ÇH serolojisinde DGP hariç spesifitesi ve sensitivitesinin daha yüksek olması nedeniyle daha çok IgA grup antikorlar kullanılmaktadır. IgG grup antikorların yanlış pozitifliklere neden olması nedeniyle daha çok selektif IgA eksikliği olan hastalarda tercih edilmektedir (160). Yapılan çalışmalarda en yüksek spesifiteye sahip antikorlar EMA olarak tanımlanmıştır (161,162). Bununla birlikte anti-tTG IgA antikorlarının sensitivitesi %97 iken, EMA IgA antikorlarının sensitivitesi %94 gösterilmiştir (152). DGP IgA antikorlar ÇH tanısında önerilmezken iki yaşından daha küçük çocuklarda DGP IgG'nin tanıda faydalı olabileceği düşünülmektedir (163).

Yetişkinlerde ÇH tanısı koymak için serolojik olarak ilk basamak anti-tTG IgA ile total IgA düzeylerine bakılmasıdır. IgA düzeylerinin normal ve anti-tTG IgA yüksek titrelerde saptanması durumunda EMA değerlendirilmeden duodenal biyopsi yapılması önerilmektedir. Ancak anti-tTG IgA titresi düşükse EMA IgA bakılabilir ve

EMA pozitif saptanması durumunda duodenal biyopsi ile ÇH tanısı doğrulanmalıdır (52).

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

Çölyak hastalığı moleküler düzeyde incelendiğinde, mekanizma tüm açıklığıyla bilinmemesine rağmen vücuda alınan gluten peptidleri ile HLA moleküllerinin bağlanması sonucu T lenfositler tarafından tanınması ve immünolojik olaylar zincirinin aktiflendiği gösterilmiştir (164). Dolayısıyla ÇH genetik temelli bir otoimmün hastalık olduğu düşünülmektedir(165).

Toplumlar arasında farklılık göstermekle birlikte HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 pozitifliği klinik olarak ÇH tanısında önemli bir yer edinmiştir. Özellikle tanı koymada zorlanılan hastalarda bu testlerin pozitifliği klinisyeni ÇH'na yönlendirebilmektedir(82) .

Sonuç olarak HLA gruplarının pozitif saptanması hastalığa yatkınlık ve hastalığın gelişimi konusunda bilgi verebilmektedir (166). HLA-DQ2 pozitifliğinin, HLA-DQ8 'e nazaran ÇH için daha yüksek risk oluşturduğu düşünülmektedir(167) .

2.6.3. İnce Bağırsak Biyopsisi

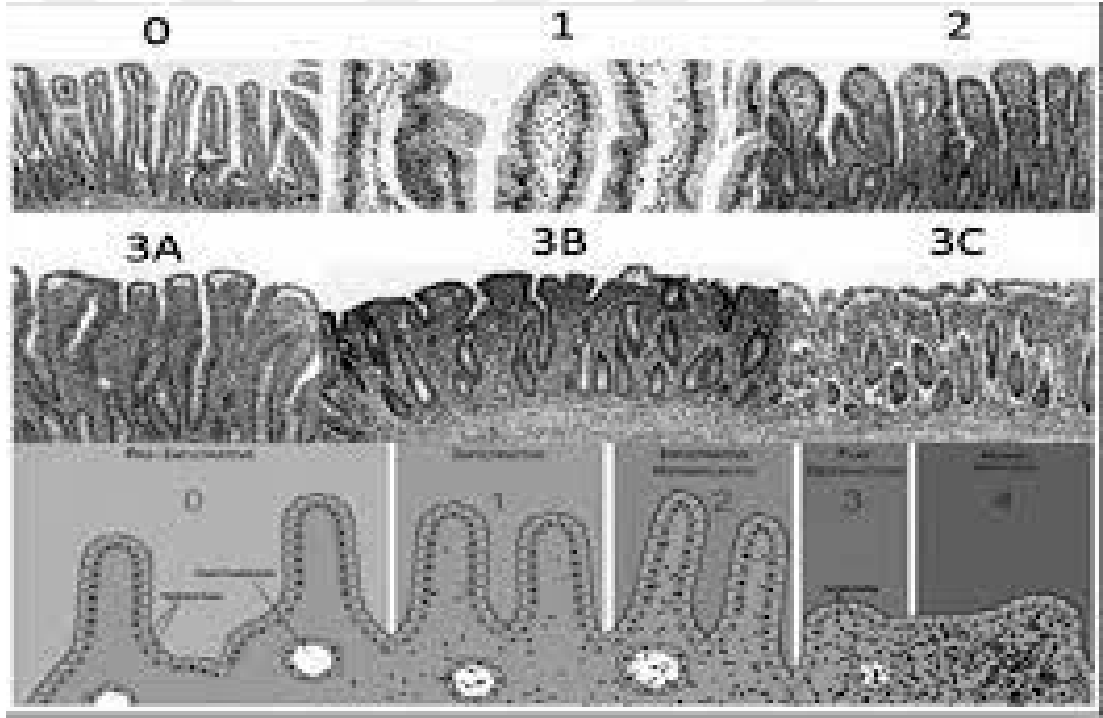
Çölyak hastalığı tanısında duodenal biyopsi halen altın standart olarak önemini korumaktadır(146). İleri çalışmalarla birlikte tanısal kriterler güncellendi, hafif villöz atrofi ve izole intraepitelyal lenfosit artışı ile karakterize minimal lezyonların varlığı da histolojik kriterlerde yerini aldı (168,169).

Güncel kılavuzlar, hasta gluten içeren diyet alırken, bulbus ve distal duodenumdan en az dört bölgeden olacak şekilde çoklu doku örneği alınmasını önermektedir (170).

Günümüzde ince bağırsak mukozasındaki yapısal değişiklikler Oberhuber tarafından modifiye edilmiş olan Marsh sınıflamasına göre tiplendirilmektedir (168,171) (Tablo3).

Tablo 3. Marsh Evrelemesi

EVRE	HİSTOLOJİK BULGULAR
0	Normal mukoza
1	İntraepitelyal lenfosit artışı (>20 lenfosit/100 enterosit)
2	Kriptlerde proliferasyon / hipertrofi
3	Değişik derecelerde villus atrofisi
3A	Parsiyel villus atrofisi
3B	Subtotal villus atrofisi
3C	Total villus atrofisi



Şekil 5. ÇH Marsh Evrelemesine göre Histopatolojik Bulgular.

Pozitif seroloji ile histolojik bulgu varlığı potansiyel ÇH'nı düşündürebilir. Ancak intraepitelyal lenfosit artışı olan tip1 ve tip 2 lezyonlar ÇH ile uyumlu fakat özgün değildir. Bu durumda ayırıcı tanılar da değerlendirilmelidir. Örneğin; gıda alerjileri, Giardia gibi paraziter hastalıklar, lenfositik kolit, Crohn Hastalığı, bakteriyel

aşırı çoğalma sendromu, H. Pilon enfeksiyonları, immün yetmezlik sendromları, anti inflamatuvar ilaç kullanımları vs. (172–174).

2.7. TEDAVİ

Çölyak hastalığının etkinliği kanıtlanmış tek tedavisi ömür boyu sürececek olan glutensiz diyetedir. Günümüzde diyet dışı tedavilere yönelik çalışmalar atılmıştır ancak faz 2 çalışmalarının sonucu beklenmekte ve yeni araştırmalar yapılmaktadır. Diyet dışı tedavi yöntemlerinin çoğu glutenin hidrolize edilerek veya deamidasyonunun bloke edilerek toksik olmayan forma çevrilmesi ve glutenin intestinal sistemden emiliminin engellenmesi mekanizmalarına dayanmaktadır. Bunlara ek olarak aşı çalışmaları, HLA-DQ2 ve interlökin inaktivasyonu gibi immün sistemi etkileyen çalışmalar devam etmektedir (175).

2.7.1. Glutensiz Diyet

Çölyak hastalığı tedavisinin ömür boyu sürmesi gerekli olup, bağırsak mukozasındaki tahribatın geri dönüşü, semptomların azalması günümüz şartlarında ancak glutensiz diyetle sağlanabilmektedir. Hastaların bu konuya özen gösterebilmesi için diyetisyen gözetiminde olmaları büyük önem arz etmekle birlikte, diyetle uyumsuzluk durumunda ciddi komplikasyonlar gelişebileceği konusunda bilgilendirilmeleri gerekmektedir. Bununla birlikte uzun süreli glutensiz diyetle hastaların %50 ‘den azı uyum sağlayabilmektedir (176).

Hastaların buğday, arpa ve çavdar gibi gluten içeren besinleri diyetlerinden çıkarmaları gerekmektedir. Yulaf ise tartışmalıdır. Hastaların %95’inden fazlasında yulaf tüketimi zararsız olabilir fakat yulaf işlenmesi sırasında gluten içeren diğer tahıl ürünleriyle %10-15 civarında kontaminasyon söz konusudur bu nedenle tüketimi önerilmez (175).

2012’de glutensiz gıda ‘1 kilogram besinin 20 mg’den daha az gluten içermesi ‘ şeklinde tanımlanmıştır (177). Hastaların günlük diyetinde yaklaşık 50 mg gibi çok düşük miktarda gluten kaçığı olması bile uzun dönemde ince bağırsak mukozasında harabiyete yol açtığı bilinmektedir. Dolayısıyla diyetle kaçak olmamasının önemi burada devreye girmektedir. Hastaların hekim, diyetisyen, psikolog ve Çölyak

Hastaları Toplulukları ile iletişim halinde olmaları diyet uyumlarını kolaylaştırmaktadır. Hastalar ayrıca gıda ve ilaç etiketlerinin okunması konusunda bilgilendirilmelidir. Çünkü gluten sadece ekmek, makarna, bisküvi gibi gıdalarla sınırlı değildir, paketli birçok gıdada ve hatta bazı ilaçların içeriğinde bulunabilmektedir. Asemptomatik veya hafif semptomatik olan hastalarda glutensiz diyetle kaçaklar daha sık görülmektedir. Glutensiz diyetle rağmen semptomlarında ve bulgularında iyileşme olmayan hastalarda diyet uyumsuzluğu ve kontaminasyon akla gelmelidir. Uygun bir diyet sonrası ise semptomatik iyileşme yaklaşık 2 hafta sonra görülmektedir. Bunu daha sonra serolojik ve histopatolojik iyileşme takip etmektedir (178).

Çölyak hastalarında katı bir glutensiz diyetle uyulmaması durumunda demir eksikliği anemisi, osteoporoz, vitamin D eksikliği, çinko eksikliği vb. durumlar gelişebilmektedir. Kronik dönemde ise non-Hodgkin lenfoma, intestinal lenfoma ve adenokarsinom gelişme riski artmıştır (178). Bununla birlikte çölyak hastalarında diyetle uyumsuzluk durumunda infertilite, spontan abortus, erken doğum risklerinde artış olduğu bilinmektedir (179).

Hastaların diyetle başladıktan sonra ilk 6 ay içerisinde en az üç kez takibe çağırılması gerekir. Semptomlar sorgulanmalı ve laboratuvar bulguları değerlendirilmelidir. Hastanın diyetle uyum sağladığı konusunda emin olunduktan sonra takip araları yılda 2-3 kez olacak şekilde açılabilir. Bu takiplerde diyet uyumu anti-tTG IgA ve anti-DGP IgA bakılarak serolojik olarak değerlendirilebilir (175).

2.7.2. Gluten Girişini Bloke Etme

Vibrio kolera toksininden elde edilmiş olan Larazotid asetat (AT-1001) glutenin bağırsak epitelinden girişini bloke etmek amacıyla kullanılan bir ajandır (180). Münevver Nazlıcan Zengin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada AT-1001' in glutene karşı ince bağırsak mukozası geçirgenliğini azalttığı ve dolayısıyla inflamasyonu azalttığı bildirilmiştir (181). Ali Rıza Çalışkan ve ark. 2020 yılında yapmış olduğu bir çalışmada Larazotid' in ince bağırsak mukozasının geçirgenliğini azaltarak bakteriyel translokasyonu azalttığı gösterilmiştir (182). 2015 yılında bitirilmiş çölyak hastaları ile yapılmış olan bir Faz II çalışmasında Larazotid kullanımının semptomları azalttığı bildirilmiştir (183).

2.7.3. Oral Enzim Tedaviler

Gliadin peptitlerinin lamina propriaya ulaşmasını engellemek ve toksik etkilerini inaktive etmek için endopeptidazların kullanılması amaçlanmıştır (184). Diyet uyumu olan Çölyak hastalarında yapılmış randomize bir çalışmada, *Aspergillus niger* kullanılarak elde edilen AN-PEP' in ince bağırsak mukozasında iyileşme sağladığı ve serolojik testlerin normalleştiği gösterilmiştir (185).

Latiglutenaz (IMGX-003) olarak da bilinen ALV003, glutene özgü bir gluteni inaktive ettiği gösterilmiş bir proteazdır. Buna yönelik yapılan çalışmalarda latiglutenazın ince bağırsak epitel hücreleri arasındaki tight-junctionları kapatıp gluten geçişinin engellendiği gösterilmiştir (186). Tye-Din ve ark. yapmış olduğu başka bir çalışmada ise ALV003 tedavisi alan çölyak hastalarında plasebo grubuna göre gluten spesifik T hücre aktivasyonunda önem arz eden bir azalma olduğu gösterilmiştir (187)

Washington Üniversitesi'nin yapmış olduğu çalışmalarla elde edilen TAK062 bir diğer adıyla Kuma062, glutenin mide çıkışından önce immünolojik olarak inaktive olmasını sağlayan bir endopeptidazdır. TAK062 için yapılan Faz I çalışmaları glutenin sağlıklı yetişkinlerde midede tamamına yakın şekilde inaktive olduğu bildirilmiş ve Faz II çalışmalarına geçilmiştir (187,188).

2.7.4. Modifiye Edilmiş Tahıllar

Glutensiz diyet uyumun zor, zahmetli ve pahalı olması nedeniyle farklı bir diyetetik yaklaşım aranmış ve genetiği değiştirilmiş gluten gibi modifiye tahılların tedavide kullanılabileceğine yönelik çalışmalar yapılmıştır (189–191).

2.7.5. Aşı Tedavisi

Çölyak hastalığının patofizyolojisinde önemli bir yer tutan immünolojik yanıtın modülasyonunu amaçlayan peptid bazlı bir aşı geliştirilmeye çalışılmış olup toksik gliadin peptitlerinden oluşan ‘‘Nexvax 2’’ peptid aşısının faz I çalışmaları başlatılmıştır (192).

2.7.6. Rho ve Rho Kinaz İnhibitörü

Çölyak hastalığı patogeneğinde önemli bir yer tutan ince bağırsak epitel geçirgenliğindeki artışın Rho kinaz (ROCK) aktivitesine bağlı olduğu düşünülmektedir (193). Dolayısıyla ÇH tedavisinde ROCK inhibisyonu ve bağırsak mukozasının glutene geçirgenliğin azaltılması planlanmıştır (194).

2.8. YETİŞKİN ÇÖLYAK HASTALARININ TAKİBİ

Çölyak hastalarının takibi hastalığın komplikasyonlarının ve semptomlarının kontrolü açısından düzenli bir şekilde yapılmalıdır. Bu kontrollerde serolojik testlerde birlikte nütrisyon parametreleri, kemik dansitometrisi ve gerekirse ince bağırsak biyopsisi tekrarlanıp değerlendirilmelidir. Çölyak hastalığı tanısı konduktan sonraki ilk yıl içinde hasta üçer ay arayla görülmeli ve daha sonra takipler altı ayda bir olarak seyreltilmelidir. Takip ve tedavi sürecine deneyimli bir diyetisyenin dahil edilmesi önem arz etmektedir. Hastalar tanı alır almaz glutensiz diyetle başlamalıdır ancak diyetle tam uyuma rağmen bağırsak mukozasında iyileşme zaman alabilir ve hatta iyileşme görülmeyebilir. Yapılan çalışmalarda ince bağırsak mukozasında iyileşme görülmemesi, osteoporoz ve buna bağlı kalça kırıkları, lenfoproliferatif malignite gelişme riskinde artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (195,196). Ludvigsson ve ark. İsveç’te yapmış olduğu geniş çaplı bir araştırmada ince bağırsak biyopsileri takiplerde normal olan ÇH’ da lenfoproliferatif malignite riski olmadığı gösterilmiştir (197). Bununla birlikte yapılan başka bir çalışmada mukozal iyileşmenin mortaliteyi azalttığı düşünülmektedir (195). Rubio-Tapia A ve ark. ABD’de yapmış olduğu bir çalışmaya göre yetişkin ÇH’ da glutensiz diyet tedavisinden yaklaşık 3 yıl sonra mukozal iyileşme olduğu gösterilmiştir (195). Dolayısıyla ÇH glutensiz diyetle başladıktan yaklaşık iki yıl sonra kontrol biyopsi hasta bazında önerilebilir.

2.9. TARAMA

Çölyak hastalığı tanısı koyulmasında ciddi mesafeler kaydedilmiş olsa da hala tanı konulamamış hasta sayısı oldukça yüksektir. Dolayısıyla hastaları tarama ihtiyacı doğmaktadır. İshal, kilo kaybı gibi klasik semptomları olan hastalar ÇH için test edilse de asemptomatik ya da atipik semptomları olan hastalar gözden kaçabilmektedir. Genel toplumda hiçbir semptomu bulunmayan bireylerin taranması önerilmezken,

birinci derece akrabalarında çölyak tanısı olanlar, çölyak prevalansının yüksek saptandığı toplumlarda malabsorbsiyon, karaciğer fonksiyon testlerinin hafif yüksekliği, demir eksikliği anemisi, fonksiyonel bağırsak hastalığı vb. bulguları olanların taranması önerilmektedir. Bununla birlikte ÇH ile birliktelik gösteren Tip I Diyabet gibi hastalıkların varlığında ÇH açısından tetkik yapılmalıdır (198).

2.10. REFRAKTER ÇÖLYAK HASTALIĞI

Çölyak hastasının en az 1 yıl sıkı bir glutensiz diyetle rağmen ince bağırsak biyopsisinde mukozal hasarın devam etmesi ve hastanın semptomlarında düzelme olmaması refrakter çölyak hastalığı (RÇH) olarak adlandırılır (199). ÇH'nın yaklaşık %1 ve daha azı refrakter çölyak hastası olduğu düşünülmektedir (200). Refrakter çölyak hastalığı, duodenal biyopsilerin immün histokimyasal yöntemlerle ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) incelenmesi sonucu poliklonal T lenfosit ile karakterize tip 1 ve klonal T hücre popülasyonu ile karakterize tip 2 olarak iki alt gruba ayrılmıştır. Tip 1 RÇH çapraz kontaminasyon dahil çeşitli nedenlere bağlı olabilir bu nedenle işlenmiş gıdaların da diyetten çıkarılmasıyla daha katı bir diyetle yönetilebileceği düşünülmektedir (201). Prognozu daha kötü olan Tip 2 RÇH ise yüksek oranda bağırsak kökenli lenfoma ile ilişkilidir ve çoğunlukla parenteral beslenme desteği verilir, yakın takip gerekmektedir (202)

2.11. PROGNOZ

Çölyak hastalığının prognozunda en önemli faktörlerden birisi diyetle erken başlama zamanı ve uyum sürecidir. Diyetle uyumsuzluk veya diyetle geç başlanması durumunda enteropati ilişkili T hücreli lenfoma gelişme riski artmaktadır. Bununla birlikte erken tanı ve tedavi gelişebilecek komplikasyonları ve semptomları önleyebilmektedir (56,203,204). Tanıda gecikme veya diyetle uyulmama durumunda malnütrisyon, kanama, siroz, kanser gibi kronik hastalıklara bağlı ciddi komplikasyonlar gelişebilir ve hasta kaybedilebilir. Ayrıca geç kalınması durumunda nöropati, ataksi gibi nörolojik komplikasyonlar, patolojik kemik kırıkları, malignite gelişmesi geri döndürülemeyebilir. Sıkı bir glutensiz diyet sonrası semptomlarda

yaklaşık 1-2 hafta içinde, mukozal hasarda ise yaklaşık 6 ayda iyileşme görülebilmektedir(204).

2.12. COVID-19 PANDEMİSİ VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

2019 Aralık ayında Çin'nin Wuhan kentinde nedeni bilinmeyen pnömöni vakalarının yaygınlaşmasıyla, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından etkenin Coronavirus ailesine ait olduğu, 2003 yılında şiddetli akut solunum sendromuna neden olan virüs grubuyla genetik açıdan benzerlik gösterdiği bildirilmiştir. Kıtalar arasında yayılan bu virüs DSÖ tarafından SARS-CoV-2 olarak adlandırılmış, neden olduğu hastalık COVID-19 olarak değerlendirilmiş ve 2020 Mart ayında pandemik kabul edilmiştir (205). Salgının ilk günlerinde risk faktörlerinin neler olduğu ve bu risk faktörlerine sahip hastalarda enfeksiyonun nasıl seyredeceği konusunda ciddi endişeler duyuluyordu (206). Hastalık yaygınlaştıkça ileri yaş, diyabet, hipertansiyon, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği gibi kronik hastalıkları olan hastalarda hastalık seyri hakkında fikir oluşabildi (207). Bununla birlikte immünsuprese tedavi alan hastalarda, otoimmün hastalığı olanlarda ve HIV pozitif hastalarda COVID-19 hastalığına yakalanma riskinin arttığı ve hastalık sürecinin ağır seyredebileceği gösterilmiştir (208). ÇH' nin otoimmün temelli bir hastalık olması nedeniyle COVID-19 ile ilişkisi ve karantina döneminde diyet uyumu merak konusu oldu. Yapılan araştırmalar doğrultusunda otoimmün hastalığı olan ve immünsuprese ilaç kullanmayan hastalarda COVID-19' a yakalanma riskinin artmadığı gösterilmiş (209). Gasbarrini G ve ark. İtalya'da yapmış olduğu çok merkezli, retrospektif bir çalışmada COVID-19'a yakalanma riski ÇH ve genel toplumda benzer bulunmuş (210,211). Yapılan çalışmalar çölyak hastalarının enfeksiyona karşı genel popülasyona benzer immün yanıt oluşturduğu gösterilmiştir(212).

Pandemi döneminde katı karantina kuralları uygulandı. İnsanlar raf ömrü uzun olan gıdaları veya kendilerinin işleyebileceği gıdaları tercih ettiler. İtalya'da yapılan bir çalışmada pandemi döneminde hastaların glutensiz gıdaya ulaşmada endişe yaşamadıklarını ve restoranlardan sipariş vermek, farklı ortamlarda gıda tüketmek gibi kontaminasyona sebep olabilecek nedenlerin azalmasıyla, evde yemek pişirme gibi koşulların oluşmasıyla diyetle daha fazla uyum sağlanabildiği gösterilmiştir(213).

Ancak bazı çölyak hastalarının pandemi döneminde glutensiz gıdaya erişimde zorluk yaşadıkları ve diyetlerini aksattıklarını bildiren çalışmalar da mevcuttur (214).

2.13. AFET DÖNEMİ VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

Kahramanmaraş merkezli, 6 Şubat 2023 tarihinde 7,7 ve 7,6 şiddetlerinde meydana gelen iki büyük deprem sonrası birçok ilde büyük yıkımlar yaşanmış, ciddi can ve mal kayıpları meydana gelmiştir. Afet ve sonrası gibi normal yaşamı kesintiye uğratan olağanüstü durumlarda afetzedelerin ve çölyak hastaları gibi özel diyet ihtiyacı olan hastaların uygun gıdalara ulaşabilmesi hayati önem taşımaktadır. Afetzedelerin birçoğu ilk dönemde çadır kentlerde yaşamak durumunda kalmıştır. Dolayısıyla uygun gıdalara ulaşımında zorlanıldığı düşünülebilir. İlerleyen dönemlerde ise Çölyak hastası afetzedelerin beslenmeleri, Sağlık Bakanlığı, AFAD, Kızılay ve sivil toplum kuruluşlarının desteğiyle glutensiz ürünlerin çölyak hastalarına ulaştırılması ve seyyar mutfaklarda glutensiz yemek pişirilmesi ile sağlanmaya çalışılmıştır (215).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Covid-19 salgın dönemi öncesi, Covid-19 pandemi dönemi ve Kahramanmaraş merkezli 6 Şubat deprem süreci sonrasında içeren, 30/01/2020-18/10/2023 tarihleri arasında Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran, 18 yaş üstü, Çölyak Hastalığı nedeniyle takipli hastalar arasında hastane kayıt dosyaları incelenerek, hasta notları üzerinden demografik özellikler ve diyet uyumları değerlendirilerek retrospektif olarak yapıldı.

Hastalar esas olarak Covid-19 Pandemi dönemi öncesi, Covid-19 Pandemi dönemi ve deprem sonrası dönem olmak üzere üç ana zaman diliminde incelendi. Bu araştırmaya hastaların laboratuvar değerleri, demografik özellikleri ve diyet uyumları dahil edildi.

Hastaların hastane kayıt sistemi üzerinden yapılan hemogram, biyokimya ve hormon analizleri değerlendirildi. Çölyak hastalarında rutin olarak bakılan Hemoglobin, Platelet, MCV, Ferritin, B12 Vitamin, Folat, D Vitamini, Albümin, Kalsiyum ve TSH değerleri veri tabanına işlendi. Aynı zamanda hasta notlarından elde edilmiş olan bilgilerle eğitim durumları, semptom varlığı, hastanın dönemlere bağlı mevcut düzeninde değişme ve özellikle deprem sonrası dönemde barınma ortamı, dönemlere göre diyet uyabilme düzeyleri ve diyet uymada zorlanma dereceleri tüm bu faktörlere bağlı olarak değerlendirildi.

Bu tez çalışması için Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 14/11/2023 karar tarihli, 2023/3-3 karar sayılı toplantısında onay alındı.

3.1. İSTATİKSEL ANALİZLER

Verilerin analizinde IBM SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama $\pm$ standart sapma, medyan (minimum – maksimum), frekans ve yüzde değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uyumu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Nicel tekrarlı ölçümlerin analizinde Friedman testi ve sonrasında Post-Hoc test olarak Dunn-Bonferroni testi, nitel tekrarlı ölçümlerin analizinde Cochran Q testi ve sonrasında Post-Hoc test olarak

Dunn-Bonferroni testi kullanıldı. Anlamlılık seviyesi 0,05 olarak kabul edilmiştir.



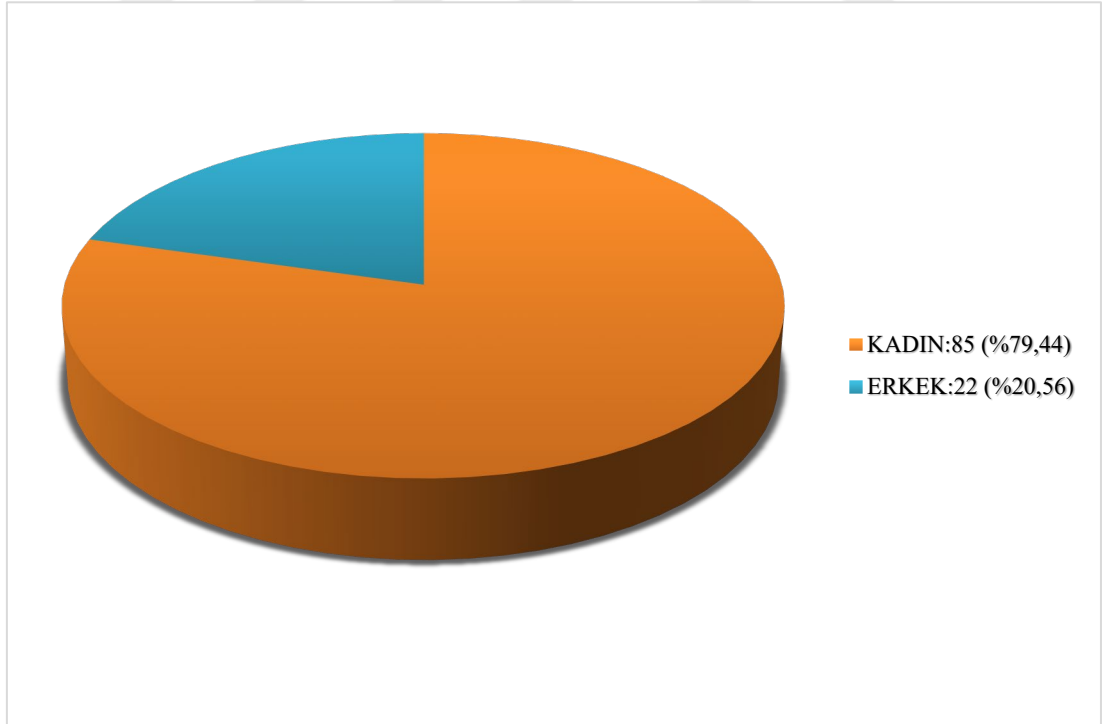
4. BULGULAR

Çalışmaya çölyak hastalığı tanısı olan 107 hasta dahil edildi. Araştırmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $30,70 \pm 11,05$, medyan yaş 28, en küçüğü 18, en büyüğü 67 yaşında idi (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışmaya Katılanların Yaş Durumları

	Medyan (Min – Maks)	Ort. $\pm$ Std. Sapma	n (%)
Yaş	28,00 (18,00 – 67,00)	$30,70 \pm 11,05$	

Şekil 6 ve Tablo 5’te görüldüğü gibi çalışmaya katılan hastaların cinsiyet durumlarına bakıldığında 22 (%20,56) tanesi erkek, 85 (%79,44) tanesi kadın idi.

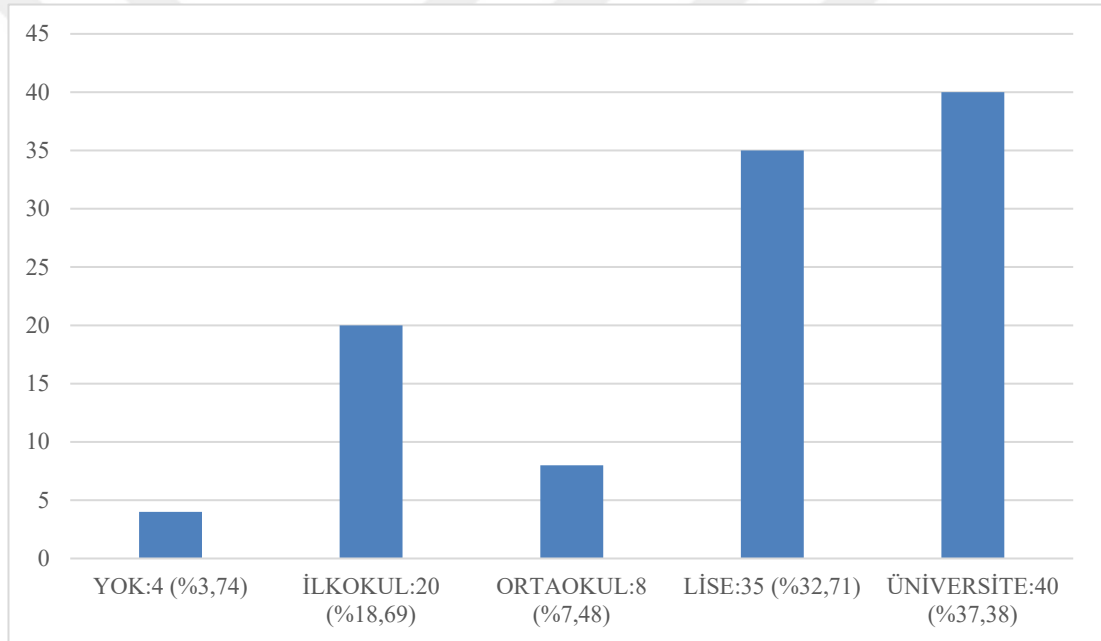


Şekil 6. Çalışmaya Katılanların Cinsiyet Dağılımı

Tablo 5. Çalışmaya Katılanların Cinsiyet Dağılımı

		Medyan (Min – Maks)	Ort. ± Std. Sapma	n (%)
Cinsiyet	Kadın			85 (%79,44)
	Erkek			22 (%20,56)

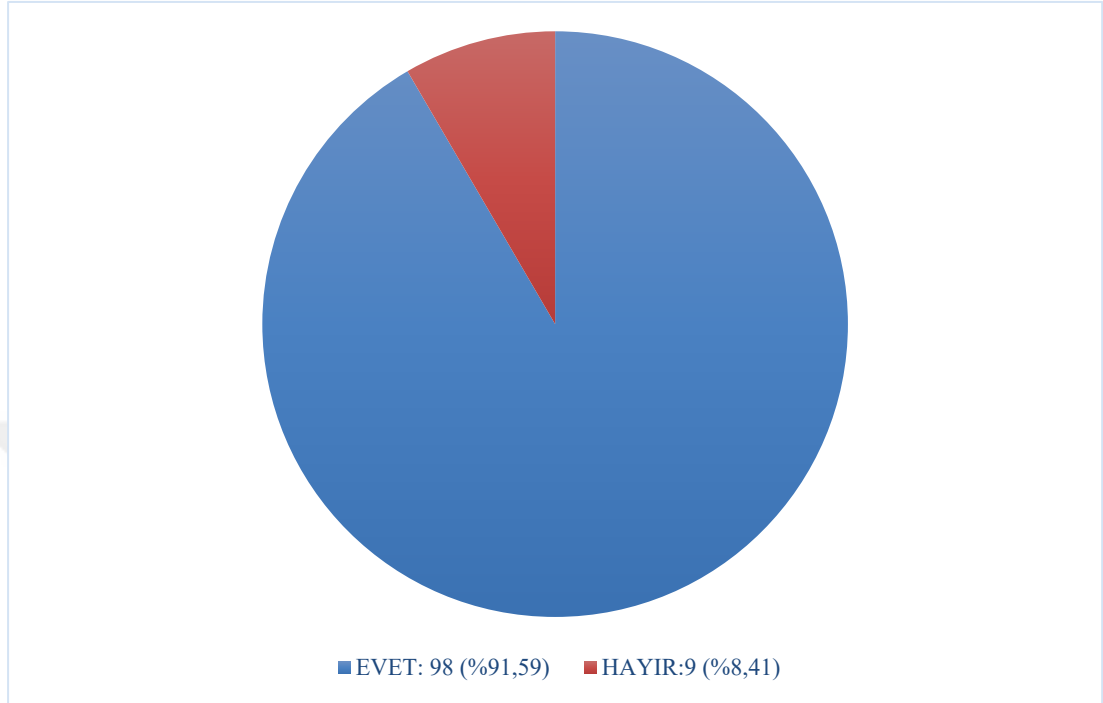
Eğitim düzeyleri değerlendirildiğinde ise 4 (%3,74) hasta okula hiç gitmemiş (yok), 20 (%18,69) hasta ilkokul mezunu, 8 (%7,48) hasta ortaokul mezunu, 35 (%32,71) hasta lise eğitimi almakta veya tamamlamış, 40 (%37,38) hasta üniversite eğitimi almakta veya tamamlamış idi (Şekil 7) (Tablo 6).



Şekil 7. Çalışmaya Katılanların Eğitim Düzeyleri

Tablo 6. Çalışmaya Katılanların Eğitim Düzeyleri

		Medyan (Min – Maks)	Ort. ± Std. Sapma	n (%)
Eğitim Düzeyi	Yok			4 (%3,74)
	İlkokul			20 (%18,69)
	Ortaokul			8 (%7,48)
	Lise			35 (%32,71)
	Üniversite			40 (%37,38)



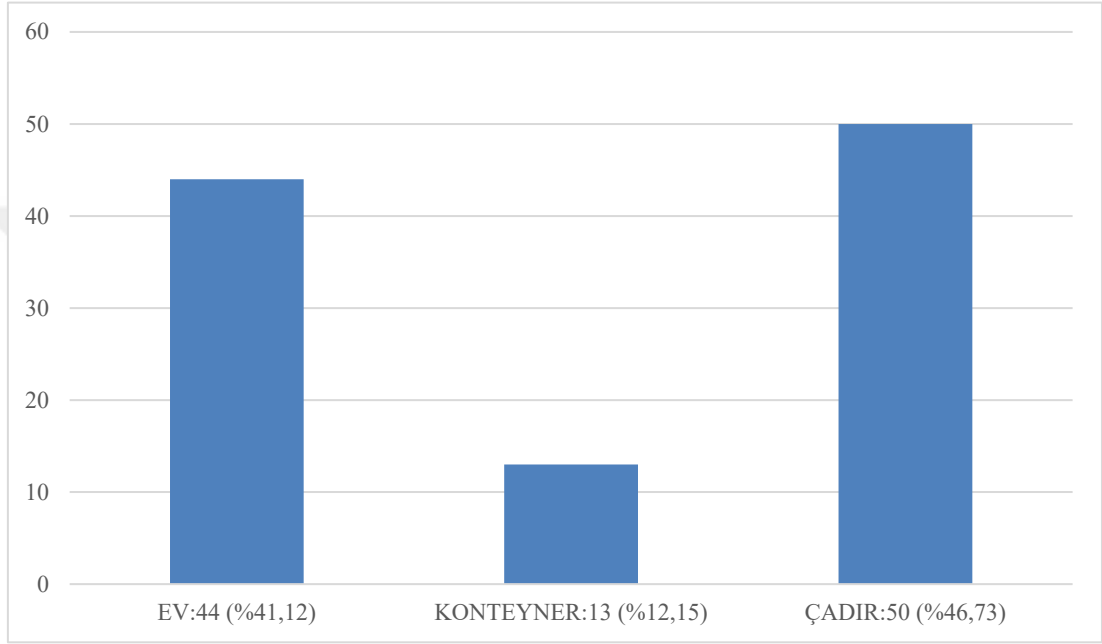
Şekil 8. Çalışmaya Katılanların Deprem Sonrası Düzen Değişimi

Deprem sonrası dönemde 9 (%8,41) hastanın mevcut düzeni değişmemiş, 98 (%91,59) hastanın ise mevcut düzeni değişmiş idi (Şekil 8) (Tablo 7).

Tablo 7. Çalışmaya Katılanların Deprem Sonrası Düzen Değişimi

		Medyan (Min – Maks)	Ort. $\pm$ Std. Sapma	n (%)
Deprem Sonrası Düzen Değişimi	Hayır			9 (%8,41)
	Evet			98 (%91,59)

Deprem sonrası dönemde 44 (%41,12) hasta evde, 13 (%12,15) hasta konteynerde, 50 (%46,73) hasta çadırda barınmış idi (Şekil 9) (Tablo 8).



Şekil 9. Çalışmaya Katılanların Deprem Sonrası Barınma Yeri

Tablo 8. Çalışmaya Katılanların Deprem Sonrası Barınma Yeri

		Medyan (Min – Maks)	Ort. ± Std. Sapma	n (%)
Deprem Sonrası Barınma Yeri	Ev			44 (%41,12)
	Konteyner			13 (%12,15)
	Çadır			50 (%46,73)

Çalışmaya katılan hastaların diyetle uymada zorlanma durumları, pandemi öncesi dönem (PÖD), pandemi dönemi (PD) ve deprem sonrası dönem (DSD) olmak üzere

üç ayrı zaman diliminde yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, deprem sonrası düzen değişimi ve deprem sonrası barınma yerine göre istatistiksek olarak kıyaslandı.

Tablolar incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan kıyaslamalar kalın olarak işaretlenmiştir. Diyeteye uymada zorlanma durumu 10 üzerinden 1. derece ‘Diyete uymada hiç zorlanmadım’ ve 10. derece ‘Diyete uymada çok zorlandım’ olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 9’da yaşa göre diyeteye uymada zorlanma için istatistiksel kıyaslamaların yer aldığı görülmektedir. Hastalar 18-30 yaş, 31-40 yaş ve 40 yaş üstü olmak üzere gruplara ayrıldı ve bu yaş gruplarının dönemler arasında diyeteye uymada zorlanma dereceleri kıyaslanmıştır. 18 ve 30 yaş arası toplam 64 hasta olup Pandemi Öncesi Dönem (PÖD)’de hastaların diyeteye uymada zorlanma derecesi medyan değeri 3,00, Pandemi Dönemi (PD) ‘de 5,00 ve Deprem Sonrası Dönem (DSD)’de 10,00 olarak tespit edildi (**p<0,001**). 31 ve 40 yaş arası toplam 27 hasta olup Pandemi Öncesi Dönem (PÖD) ‘de hastaların diyeteye uymada zorlanma derecesi medyan değeri 6,00, Pandemi Dönemi (PD) ‘de 8,00 ve Deprem Sonrası Dönem (DSD) ‘de 10,00 olarak tespit edildi (**p<0,001**). 40 yaş üzeri grupta ise toplam 16 hasta olup Pandemi Öncesi Dönem (PÖD) ‘de hastaların diyeteye uymada zorlanma derecesi medyan değeri 5,00, Pandemi Dönemi (PD) ‘de 5,50 ve Deprem Sonrası Dönem (DSD) ‘de 10,00 olarak tespit edildi (**p<0,001**).

Çalışmaya katılan hastalar kendi yaş grupları arasında PÖD ve PD, PÖD ve DSD, PD ve DSD ‘de diyeteye uymada zorlanma dereceleri açısından kıyaslanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Dönemler Arasında Yaşa Göre Diyetle Uymada Zorlanma İçin İstatistiksel Kıyaslamalar

	PÖD (1)	PD (2)	DSD (3)		
	Medyan (Min – Maks)	Medyan (Min – Maks)	Medyan (Min – Maks)		
Yaş				p^F	p^{PH}
18 – 30 (n=64)	3,00 (1,00 – 10,00)	5,00 (1,00 – 10,00)	10,00 (1,00 – 10,00)	<0,001	1-2 =0,600 1-3 <0,001 2-3 <0,001
31 – 40 (n=27)	6,00 (1,00 – 10,00)	8,00 (1,00 – 10,00)	10,00 (3,00 – 10,00)	<0,001	1-2 =0,459 1-3 <0,001 2-3 =0,024
40 + (n=16)	5,00 (1,00 – 9,00)	5,50 (1,00 – 10,00)	10,00 (5,00 – 10,00)	<0,001	1-2 =1,000 1-3 =0,002 2-3 =0,004

Tablo 10’da cinsiyete göre diyetle uymada zorlanma için istatistiksel kıyaslamaların yer almaktadır. Kadın hasta sayısı 85 olup PÖD’ hastaların diyetle uymada zorlanma derecesi medyan değeri 5,00, PD’de 5,00 ve DSD’de 10,00 olarak tespit edildi (**p<0,001**). Erkek hasta sayısı 22 olup PÖD’de hastaların diyetle uymada zorlanma derecesi medyan değeri 4,50, PD’de 5,50 ve DSD’de 10,00 olarak tespit edildi (**p<0,001**). Tabloda ayrıca cinsiyete göre PÖD ve PD, PÖD ve DSD, PD ve DSD ‘de diyetle uymada zorlanma dereceleri açısından istatistiksel kıyaslamalar yer almaktadır.

Tablo 10. Dönemler Arasında Cinsiyete Göre Diyetle Uymada Zorlanma İçin İstatistiksel Kıyaslamalar

	PÖD (1)	PD (2)	DSD (3)		
	Medyan (Min – Maks)	Medyan (Min – Maks)	Medyan (Min – Maks)		
Cinsiyet				p^F	p^{PH}
Kadın (n=85)	5,00 (1,00 – 10,00)	5,00 (1,00 – 10,00)	10,00 (1,00 – 10,00)	<0,001	1-2 =0,181 1-3 <0,001 2-3 <0,001
Erkek (n=22)	4,50 (1,00 – 10,00)	5,50 (1,00 – 10,00)	10,00 (1,00 – 10,00)	<0,001	1-2 =1,000 1-3 <0,001 2-3 =0,002

Tablo 11’de ise eğitim düzeyine göre diyetle uymada zorlanma için istatistiksel kıyaslamaların yer aldığı görülmektedir. Hastalar Eğitim Yok, İlkokul, Ortaokul, Lise ve Üniversite mezunu ve/veya eğitim süreci devam etmekte olmak üzere beş gruba ayrılmış ve dönemler arasında diyetle uymada zorlanma dereceleri kıyaslanmıştır. Eğitimi olmayan (Yok) toplam 4 hasta olup PÖD’de hastaların diyetle uymada zorlanma derecesi medyan değeri 7,50, PD’de 5,00 ve DSD’de 9,00 olarak tespit edildi ($p<0,282$). İlkokul düzeyi eğitimi olan toplam 20 hasta olup PÖD’de hastaların diyetle uymada zorlanma derecesi medyan değeri 5,00, PD’de 5,50 ve DSD’de 10,00 olarak tespit edildi (**$p<0,001$**). Ortaokul düzeyi eğitimi olan toplam 8 hasta olup PÖD’de hastaların diyetle uymada zorlanma derecesi medyan değeri 5,50, PD’de 6,50 ve DSD’de 10,00 olarak tespit edildi (**$p=0,029$**). Lise düzeyi eğitimi olan toplam 35 hasta olup PÖD’de hastaların diyetle uymada zorlanma derecesi medyan değeri 5,00, PD’de 6,00 ve DSD’de 10,00 olarak tespit edildi (**$p<0,001$**). Üniversite düzeyi eğitimi olan toplam 40 hasta olup PÖD’de hastaların diyetle uymada zorlanma derecesi medyan değeri 5,00, PD’de 5,00 ve DSD’de 10,00 olarak tespit edildi (**$p<0,001$**). Tabloda

eğitim düzeyine göre PÖD ve PD, PÖD ve DSD, PD ve DSD ‘de diyetle uymada zorlanma dereceleri açısından istatistiksel kıyaslamalar yer almaktadır.

Tablo 11. Dönemler Arasında Eğitim Düzeyine Göre Diyetle Uymada Zorlanma İçin İstatistiksel Kıyaslamalar

	PÖD (1)	PD (2)	DSD (3)		
	Medyan (Min – Maks)	Medyan (Min – Maks)	Medyan (Min – Maks)		
Eğitim Düzeyi				P^F	p^{PH}
Yok (n=4)	7,50 (3,00 – 9,00)	5,00 (1,00 – 10,00)	9,00 (5,00 – 10,00)	0,282	---
İlkokul (n=20)	5,00 (1,00 – 10,00)	5,50 (1,00 – 10,00)	10,00 (3,00 – 10,00)	<0,001	1-2 =1,000 1-3 <0,001 2-3 =0,013
Ortaokul (n=8)	5,50 (1,00 – 10,00)	6,50 (2,00 – 10,00)	10,00 (1,00 – 10,00)	0,029	1-2 =0,507 1-3 =0,046 2-3 =1,000
Lise (n=35)	5,00 (1,00 – 10,00)	6,00 (1,00 – 10,00)	10,00 (1,00 – 10,00)	<0,001	1-2 =0,846 1-3 <0,001 2-3 <0,001
Üniversite (n=40)	5,00 (1,00 – 10,00)	5,00 (1,00 – 10,00)	10,00 (1,00 – 10,00)	<0,001	1-2 =1,000 1-3 <0,001 2-3 <0,001

Tablo 12’de Deprem Sonrası Düzen Değişimine göre diyetle uymada zorlanma için istatistiksel kıyaslamaların yer almaktadır. Deprem Sonrası Düzeni Değişmeyen (Hayır) hasta sayısı 9 olup PÖD’de hastaların diyetle uymada zorlanma derecesi

medyan değeri 2,00, PD’de 5,00 ve DSD’de 8,00 olarak tespit edildi (**p=0,010**). Deprem Sonrası Düzeni Değişen (Evet) hasta sayısı 98 olup PÖD’de hastaların diyetle uymada zorlanma derecesi medyan değeri 5,00, PD’de 5,00 ve DSD’de 10,00 olarak tespit edildi (**p<0,001**). Tabloda Deprem Sonrası Düzen Değişimine göre PÖD ve PD, PÖD ve DSD, PD ve DSD ‘de diyetle uymada zorlanma dereceleri açısından istatistiksel kıyaslamalar yer almaktadır.

Tablo 12. Dönemler Arasında Deprem Sonrası Düzen Değişimine Göre Diyetle Uymada Zorlanma İçin İstatistiksel Kıyaslamalar

	PÖD (1)	PD (2)	DSD (3)		
	Medyan (Min – Maks)	Medyan (Min – Maks)	Medyan (Min – Maks)		
Deprem Sonrası Düzen Değişimi				P^F	p^{PH}
Hayır (n=9)	2,00 (1,00 – 7,00)	5,00 (1,00 – 10,00)	8,00 (1,00 – 10,00)	0,010	1-2 =0,472 1-3 = 0,040 2-3 =0,867
Evet (n=98)	5,00 (1,00 – 10,00)	5,00 (1,00 – 10,00)	10,00 (1,00 – 10,00)	<0,001	1-2 =0,429 1-3 = <0,001 2-3 = <0,001

Tablo 13’ de Deprem Sonrası Barınma Yerine göre diyetle uymada zorlanma için istatistiksel kıyaslamaların yer almaktadır. Hastaların deprem sonrası barınma yerleri Ev, Konteyner, Çadır olmak üzere üç grupta incelenmiştir. Deprem sonrası evde barınmış hasta sayısı 44 olup PÖD’de diyetle uymada zorlanma derecesi medyan değeri 5,00, PD’de 5,00 ve DSD’de 10,00 olarak tespit edildi (**p<0,001**). Deprem sonrası konteynerde barınmış hasta sayısı 13 olup PÖD’de diyetle uymada zorlanma derecesi medyan değeri 5,00, PD ‘de 8,00 ve DSD ‘de 10,00 olarak tespit edildi (**p=0,003**). Deprem sonrası çadırda kalan hasta sayısı 50 olup PÖD’de diyetle uymada zorlanma derecesi medyan değeri 5,00, PD ‘de 5,00 ve DSD’de 10,00 olarak tespit edildi (**p<0,001**). Bununla birlikte tabloda Deprem Sonrası Barınma Yerine göre PÖD ve

PD, PÖD ve DSD, PD ve DSD ‘de diyeteye uymada zorlanma dereceleri açısından istatistiksel kıyaslamalar yer almaktadır.

Tablo 13. Dönemler Arasında Deprem Sonrası Barınma Yeri Göre Diyeteye Uymada Zorlanma İçin İstatistiksel Kıyaslamalar

	PÖD (1)	PD (2)	DSD (3)		
	Medyan (Min – Maks)	Medyan (Min – Maks)	Medyan (Min – Maks)		
Deprem Sonrası Barınma Yeri				P^F	p^{PH}
Ev (n=44)	5,00 (1,00 – 10,00)	5,00 (1,00 – 10,00)	10,00 (1,00 – 10,00)	<0,001	1-2 =1,000 1-3 <0,001 2-3 <0,001
Konteyner (n=13)	5,00 (1,00 – 10,00)	8,00 (1,00 – 10,00)	10,00 (1,00 – 10,00)	0,003	1-2 =1,000 1-3 =0,018 2-3 =0,150
Çadır (n=50)	5,00 (1,00 – 10,00)	5,00 (1,00 – 10,00)	10,00 (1,00 – 10,00)	<0,001	1-2 =0,329 1-3 <0,001 2-3 <0,001
F: Friedman Tekrarlı Ölçümler Testi, PH: Post-Hoc Dunn-Bonferroni Testi, ND: Normal Dönem, PD: Pandemi Dönemi, DSD: Deprem Sonrası Dönem					

Çalışmaya katılan hastaların diyeteye uyabilme düzeyleri, pandemi öncesi dönem (PÖD), pandemi dönemi (PD) ve deprem sonrası dönem (DSD) olmak üzere üç ayrı zaman diliminde yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, deprem sonrası düzen değişimi ve deprem sonrası barınma yerine göre istatistiksel olarak kıyaslandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunan kıyaslamalar kalın olarak işaretlendi. Diyeteye uyabilme düzeyi 10 üzerinden 1. derece ‘Diyete hiç uymadım ve 10. derece ‘Diyete tam uydum’ olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 14’ de yaşa göre diyeteye uyabilme düzeyi için istatistiksel kıyaslamaların yer aldığı görülmektedir. Hastalar 18-30 yaş, 31-40 yaş ve 40 yaş üstü olmak üzere gruplara ayrıldı ve bu yaş gruplarının dönemler arasında diyeteye uyabilme düzeyi

kıyaslanmıştır. 18 ve 30 yaş arası toplam 64 hasta olup PÖD ‘de hastaların diyeteye uyabilme düzeyi medyan değeri 9,00, PD ‘de 8,00 ve DSD ‘de 3,00 olarak tespit edildi ($p<0,001$). 31 ve 40 yaş arası toplam 27 hasta olup PÖD ‘de hastaların diyeteye uyabilme düzeyi medyan değeri 7,00, PD ‘de 5,00 ve DSD ‘de 2,00 olarak tespit edildi ($p<0,001$). 40 yaş üzeri grupta ise toplam 16 hasta olup PÖD ‘de hastaların diyeteye uyabilme düzeyi medyan değeri 8,00, PD ‘de 7,00 ve DSD ‘de 6,50 olarak tespit edildi ($p=0,199$). Ayrıca hastalar kendi yaş grupları içerisinde PÖD ve PD, PÖD ve DSD, PD ve DSD ‘de diyeteye uyabilme düzeyi açısından kıyaslanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Dönemler Arasında Yaşa Göre Diyeteye Uyabilme Düzeyi İçin İstatistiksel Kıyaslamalar

	PÖD (1)	PD (2)	DSD (3)		
	Medyan (Min– Maks)	Medyan (Min – Maks)	Medyan (Min – Maks)		
Yaş					
18 – 30 (n=64)	9,00 (1,00 – 10,00)	8,00 (1,00 – 10,00)	3,00 (1,00 – 10,00)	<0,001	1-2 =0,254 1-3 <0,001 2-3 <0,001
31 – 40 (n=27)	7,00 (1,00 – 10,00)	5,00 (1,00 – 10,00)	2,00 (3,00 – 10,00)	<0,001	1-2 =1,000 1-3 =0,016 2-3 =0,105
40 + (n=16)	8,00 (1,00 – 10,00)	7,00 (1,00 – 10,00)	6,50 (1,00 – 10,00)	0,199	---

Tablo 15’ de cinsiyete göre diyeteye uyabilme düzeyi için istatistiksel kıyaslamaların yer aldığı görülmektedir. Kadın hasta sayısı 85 olup PÖD ‘de hastaların diyeteye uyabilme düzeyi medyan değeri 9,00, PD ‘de 8,00 ve DSD ‘de 3,00 olarak tespit edildi ($p<0,001$). Erkek hasta sayısı 22 olup PÖD ‘de hastaların diyeteye uyabilme düzeyi medyan değeri 8,00, PD ‘de 7,0 ve DSD ‘de 2,50 olarak tespit edildi ($p<0,001$).

Tabloda ayrıca cinsiyete göre PÖD ve PD, PÖD ve DSD, PD ve DSD ‘de diyetle uyabilme düzeyi açısından istatistiksel kıyaslamalar yer almaktadır.

Tablo 15. Dönemler Arasında Cinsiyete Göre Diyetle Uyabilme Düzeyi İçin İstatistiksel Kıyaslamalar

	PÖD (1)	PD (2)	DSD (3)		
	Medyan (Min – Maks)	Medyan (Min – Maks)	Medyan (Min – Maks)		
Cinsiyet				p^F	p^{PH}
Kadın (n=85)	9,00 (1,00 – 10,00)	8,00 (1,00 – 10,00)	3,00 (1,00 – 10,00)	<0,001	1-2 =0,404 1-3 <0,001 2-3 <0,001
Erkek (n=22)	8,00 (1,00 – 10,00)	7,00 (1,00 – 10,00)	2,50 (1,00 – 10,00)	<0,001	1-2 =0,874 1-3 =0,008 2-3 =0,150

Tablo 16’da ise eğitim düzeyine göre diyetle uyabilme düzeyi için istatistiksel kıyaslamaların yer aldığı görülmektedir. Eğitimi olmayan (Yok) toplam 4 hasta olup PÖD ‘de hastaların diyetle uyabilme düzeyi medyan değeri 8,00, PD ‘de 8,00 ve DSD ‘de 6,00 olarak tespit edildi (p=0,257). İlkokul düzeyi eğitimi olan toplam 20 hasta olup PÖD ‘de hastaların diyetle uyabilme düzeyi medyan değeri 8,00, PD ‘de 7,00 ve DSD ‘de 5,00 olarak tespit edildi (p=0,156). Ortaokul düzeyi eğitimi olan toplam 8 hasta olup PÖD ‘de hastaların diyetle uyabilme düzeyi medyan değeri 8,50, PD ‘de 6,50 ve DSD ‘de 5,00 olarak tespit edildi (p<0,035). Lise düzeyi eğitimi olan toplam 35 hasta olup PÖD ‘de hastaların diyetle uyabilme düzeyi medyan değeri 10,00, PD ‘de 8,00 ve DSD ‘de 5,00 olarak tespit edildi (**p<0,001**). Üniversite düzeyi eğitimi olan toplam 40 hasta olup PÖD ‘de hastaların diyetle uyabilme düzeyi medyan değeri 9,00, PD ‘de 8,00 ve DSD ‘de 1,00 olarak tespit edildi (**p<0,001**). Tabloda eğitim düzeyine göre PÖD ve PD, PÖD ve DSD, PD ve DSD ‘de diyetle uyabilme düzeyi açısından istatistiksel kıyaslamalar yer almaktadır.

Tablo 16. Dönemler Arasında Eğitim Düzeyine Göre Diyetle Uyabilme Düzeyi İçin İstatistiksel Kıyaslamalar

	PÖD (1)	PD (2)	DSD (3)		
	Medyan (Min– Maks)	Medyan (Min – Maks)	Medyan (Min – Maks)		
Eğitim Düzeyi					
Yok (n=4)	8,00 (7,00 – 9,00)	8,00 (5,00 – 9,00)	6,00 (1,00 – 8,00)	0,257	---
İlkokul (n=20)	8,00 (1,00 – 10,00)	7,00 (1,00 – 10,00)	5,00 (1,00 – 10,00)	0,156	---
Ortaokul (n=8)	8,50 (1,00 – 10,00)	6,50 (1,00 – 10,00)	5,00 (1,00 – 10,00)	0,035	1-2 =1,000 1- 3= 0,061* 2-3 =0,782
Lise (n=35)	10,00 (1,00 – 10,00)	8,00 (1,00 – 10,00)	5,00 (1,00 – 10,00)	<0,001	1-2 =1,000 1-3 <0,001 2-3 =0,001
Üniversite (n=40)	9,00 (1,00 – 10,00)	8,00 (1,00 – 10,00)	1,00 (1,00 – 10,00)	<0,001	1-2 =0,353 1-3 <0,001 2-3 =0,006

Tablo 17’de Deprem Sonrası Düzen Değişimine göre diyetle uyabilme düzeyi için istatistiksel kıyaslamaların yer almaktadır. Deprem Sonrası Düzeni Değişmeyen (Hayır) hasta sayısı 9 olup PÖD ‘de hastaların diyetle uyabilme düzeyi medyan değeri 9,00, PD ‘de 8,00 ve DSD ‘de 8,00 olarak tespit edildi ($p=0,761$). Deprem Sonrası Düzeni Değişen (Evet) hasta sayısı 98 olup PÖD ‘de hastaların diyetle uyabilme düzeyi medyan değeri 9,00, PD ‘de 8,00 ve DSD ‘de 3,00 olarak tespit edildi (**$p<0,001$**). Tabloda Deprem Sonrası Düzen Değişimine göre PÖD ve PD, PÖD ve DSD, PD ve DSD ‘de diyetle uymada zorlanma dereceleri açısından istatistiksel kıyaslamalar yer almaktadır.

Tablo 17. Dönemler Arasında Deprem Sonrası Düzen Değişimine Göre Diyetle Uyabilme Düzeyi İçin İstatistiksel Kıyaslamalar

	PÖD (1)	PD (2)	DSD (3)		
	Medyan (Min– Maks)	Medyan (Min – Maks)	Medyan (Min – Maks)		
Deprem Sonrası Düzen Değişimi					
Hayır (n=9)	9,00 (1,00 – 10,00)	8,00 (1,00 – 10,00)	8,00 (1,00 – 10,00)	0,761	---
Evet (n=98)	9,00 (1,00 – 10,00)	8,00 (1,00 – 10,00)	3,00 (1,00 – 10,00)	<0,001	1-2 =0,137 1-3 <0,001 2-3 <0,001

Tablo 18’de Deprem Sonrası Barınma Yerine göre diyetle uyabilme düzeyi için istatistiksel kıyaslamaların yer almaktadır. Deprem sonrası evde barınmış hasta sayısı 44 olup PÖD ‘de diyetle uyabilme düzeyi medyan değeri 9,00, PD ‘de 8,00 ve DSD ‘de 5,00 olarak tespit edildi (**p<0,001**). Deprem sonrası konteynerde barınmış hasta sayısı 13 olup PÖD ‘de diyetle uyabilme düzeyi medyan değeri 8,00, PD ‘de 8,00 ve DSD ‘de 5,00 olarak tespit edildi (p=0,347). Deprem sonrası çadırda kalan hasta sayısı 50 olup PÖD ‘de diyetle uyabilme düzeyi medyan değeri 9,00, PD ‘de 8,00 ve DSD ‘de 2,00 olarak tespit edildi (**p<0,001**). Bununla birlikte tabloda Deprem Sonrası Barınma Yerine göre PÖD ve PD, PÖD ve DSD, PD ve DSD ‘de diyetle uyabilme düzeyleri açısından istatistiksel kıyaslamalar yer almaktadır.

Tablo 18. Dönemler Arasında Deprem Sonrası Barınma Yeriine Göre Diyeteye Uyabilme Düzeyi İçin İstatistiksel Kıyaslamalar

	PÖD (1)	PD (2)	DSD (3)		
	Medyan (Min– Maks)	Medyan (Min – Maks)	Medyan (Min – Maks)		
Deprem Sonrası Barınma Yeri					
Ev (n=44)	9,00 (1,00 – 10,00)	8,00 (1,00 – 10,00)	5,00 (1,00 – 10,00)	<0,001	1-2 =1,000 1-3 =0,007 2-3 =0,012
Konteyner (n=13)	8,00 (1,00 – 10,00)	8,00 (1,00 – 10,00)	5,00 (1,00 – 10,00)	0,347	---
Çadır (n=50)	9,00 (1,00 – 10,00)	8,00 (1,00 – 10,00)	2,00 (1,00 – 10,00)	<0,001	1-2 =0,083 1-3 =0,001 2-3 =0,001
F: Friedman Tekrarlı Ölçümler Testi, ^{PH} : Post-Hoc Dunn-Bonferroni Testi, PÖD: Pandemi Öncesi Dönem, PD: Pandemi Dönemi, DSD: Deprem Sonrası Dönem, *: Sınırdan anlamlıdır.					

Tablo 19’da ise çalışmaya katılan tüm hastaların (n:107) PÖD, PD ve DSD dönemleri arasında Diyeteye Uymada Zorlanma, Diyeteye Uyabilme Düzeyi ve semptom varlığı (var / yok) için istatistiksel kıyaslamaların yer aldığı görülmektedir. Buna göre diyeteye uymada zorlanma medyan değeri PÖD’ de 5,00, PD’ de 5,00 ve DSD’ de 10,00 olarak tespit edildi (**p<0,001**). Hastaların diyeteye uyabilme düzeyi medyan değeri PÖD’ de 9,00, PD’ de 8,00 ve DSD’ de 3,00 olarak tespit edildi (**p<0,001**). Hastalığa ait herhangi bir semptomu olmayan (semptom yok) hasta sayısı PÖD ‘de 64(%59,8), PD’ de 72(%67,3), DSD’ de 37(%34,6) olarak tespit edildi (**p<0,001^Q**). Hastalığa ait herhangi bir semptomu olan (semptom var) hasta sayısı PÖD ‘de 43(%40,2), PD’ de 35(%32,7), DSD’ de 70(%65,4) olarak tespit edildi (**p<0,001^Q**). Ayrıca tabloda diyeteye uymada zorlanma, diyeteye uyabilme düzeyi ve semptom varlığı için PÖD ve PD, PÖD ve DSD, PD ve DSD ‘ler arasında istatistiksel kıyaslamalar yer almaktadır.

Tablo 19. Dönemler Arasında Diyete Uymada Zorlanma, Diyete Uyabilme Düzeyi ve Semptom Varlığı İçin İstatistiksel Kıyaslamalar

	PÖD (1)	PD (2)	DSD (3)		
(n=107)	Medyan (Min – Maks) / n (%)	Medyan (Min – Maks) / n (%)	Medyan (Min – Maks) / n (%)	P^F	p^{PH}
Diyete Uymada Zorlanma	5,00 (1,00 – 10,00)	5,00 (1,00 – 10,00)	10,00 (1,00 – 10,00)	<0,001	1-2 =0,210 1-3 <0,001 2-3 <0,001
Diyete Uyabilme Düzeyi	9,00 (1,00 – 10,00)	8,00 (1,00 – 10,00)	3,00 (1,00 – 10,00)	<0,001	1-2 =0,210 1-3 <0,001 2-3 <0,001
Semptom Yok / Var	64(%59,8) / 43(%40,2)	72(%67,3) / 35(%32,7)	37(%34,6) / 70(%65,4)	<0,001^Q	1-2 =0,510 1-3 <0,001 2-3 <0,001

Tablo 20’de çalışmaya katılan tüm hastaların PÖD, PD ve DSD dönemlerinde biyokimyasal değişkenler için istatistiksel kıyaslamaların yer aldığı görülmektedir. Buna göre hastaların HGB değerinin medyan değeri PÖD’ de 13,02, PD ‘de 13,03, DSD ‘de 13,40 olarak tespit edildi (p= 0,668). PLT değerinin medyan değeri PÖD’ de 254.000, PD ‘de 270.000, DSD ‘de 237.000 olarak tespit edildi (**p= 0,011**). MCV değerinin medyan değeri PÖD’ de 84,00, PD ‘de 85,60, DSD ‘de 85,00 olarak tespit edildi (p= 0,820). Ferritin değerinin medyan değeri PÖD’ de 9,20, PD ‘de 9,10, DSD ‘de 11,85 olarak tespit edildi (p= 0,055). B12-Vit değerinin medyan değeri PÖD’ de 194,50, PD ‘de 205,00, DSD ‘de 220,00 olarak tespit edildi (p= 0,403). Folat değerinin medyan değeri PÖD’ de 6,80, PD ‘de 6,40, DSD ‘de 6,85 olarak tespit edildi (p= 0,082). D-Vit değerinin medyan değeri PÖD’ de 17,85, PD ‘de 18,10, DSD ‘de 23,70 olarak tespit edildi (**p= 0,035**). Albümin değerinin medyan değeri PÖD’ de 4,20 PD ‘de 4,30, DSD‘de 4,30 olarak tespit edildi (p= 0,074). Kalsiyum değerinin medyan

değeri PÖD’ de 9,40, PD ‘de 9,20, DSD ‘de 9,20 olarak tespit edildi ($p= 0,534$). TSH değerinin medyan değeri PÖD’ de 1,70, PD ‘de 1,50, DSD ‘de 1,50 olarak tespit edildi ($p= 0,263$). Bununla birlikte tabloda biyokimyasal parametreler için PÖD ve PD, PÖD ve DSD, PD ve DSD ‘ler arasında istatistiksel kıyaslamalar yer almaktadır.

Tablo 20. Dönemler Arasında Biyokimyasal Değişkenler İçin İstatistiksel Kıyaslamalar

	PÖD (1)	PD (2)	DSD (3)		
(n=107)	Medyan (Min – Maks) / n (%)	Medyan (Min – Maks) / n (%)	Medyan (Min – Maks) / n (%)	P^F	p^{PH}
HGB	13,02 (8,90 – 17,40)	13,03 (5,07 – 17,80)	13,40 (6,10 – 17,20)	0,668	---
PLT	254000 (48000 – 435000)	270000 (116000 – 605000)	237000 (132000 – 950000)	0,011	1-2 =0,027 1-3 =1,000 2-3 =0,027
MCV	84,00 (57,00 – 98,00)	85,60 (52,00 – 98,00)	85,00 (60,00 – 101,00)	0,820	---
Ferritin	9,20 (2,00 – 119,00)	9,10 (0,80 – 156,00)	11,85 (0,50 – 224,00)	0,055	---
B12	194,50 (68,00 – 632,00)	205,00 (87,00 – 1168,00)	220,00 (93,00 – 879,00)	0,403	---
Folat	6,80 (1,35 – 23,00)	6,40 (1,10 – 17,00)	6,85 (1,52 – 23,00)	0,082	---
D-Vit	17,85 (6,00 – 48,00)	18,10 (3,00 – 61,00)	23,70 (10,70 – 51,00)	0,035	1-2 =0,269 1-3 =0,033 2-3 =1,000
Albümin	4,20 (2,70 – 5,00)	4,30 (2,90 – 5,20)	4,30 (2,30 – 5,10)	0,074	---
Kalsiyum	9,40 (7,50 – 10,60)	9,20 (6,80 – 10,50)	9,20 (4,30 – 10,70)	0,534	---
TSH	1,70 (0,20 – 7,10)	1,50 (0,40 – 16,00)	1,50 (0,30 – 10,40)	0,263	---
F: Friedman Tekrarlı Ölçümler Testi, Q: Cochran Q Tekrarlı Ölçümler Testi, PH: Post-Hoc Dunn-Bonferroni Testi, PÖD: Pandemi Öncesi Dönem, PD: Pandemi Dönemi, DSD: Deprem Sonrası Dönem					

5.TARTIŞMA

Çölyak Hastalığı, otoimmün hastalıklar içerisinde genel toplumda oldukça sık görülenler arasında yer almaktadır. Çölyak, otoimmün temelli olmakla birlikte genetik yatkın bireylerde çevresel etkenlerin de katkı sağladığı ve gluten içeren besinleri tükettikten sonra özellikle ince bağırsak mukozasında harabiyete yol açan bir hastalıktır. Semptomlar hastadan hastaya değişmekle birlikte ishal ve kilo kaybı gibi tipik semptomların olmadığı durumlarda tanı koymak zorlaşmaktadır. Tanıda otoantikorların pozitifliği hastalığı güçlü oranda desteklemekte fakat kesin tanı için doku biyopsi örneğine ihtiyaç duyulmaktadır (216).

Hastalığın tedavisi için birçok yeni çalışma mevcut olsa da halen en etkili ve kanıtlanmış tedavi yöntemi glutensiz diyetle tam uyumdur.

Çölyak hastalarının glutensiz diyetle uyumlarını etkileyen birçok etken bulunmaktadır. Hastanın yaşam koşulları bunların başında gelmektedir. Bizim yapmış olduğumuz bu çalışmada, Covid-19 Pandemi Öncesi Dönemde, Covid-19 Pandemi Döneminde ve Kahramanmaraş Merkezli 6 Şubat Deprem Sonrası Dönemde Adıyaman’da yaşayan Çölyak hastalarının glutensiz diyetle uyumları değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri incelendiğinde 107 katılımcının 85’inin (%79,44) kadınlardan, 22’sinin (%20,56) erkeklerden oluştuğu görülmektedir.

Paarlathi ve arkadaşlarının 2013’ de çölyak hastalarıyla yapmış olduğu bir çalışmada katılımcıların %24’ü erkeklerden, %76’sı kadınlardan oluşmaktadır (217).

Er’in 2018 yılında Konya ilinde yapmış olduğu bir çalışmada erişkin Çölyak hastalarının epidemiyolojik bulguları retrospektif olarak incelenmiş ve hastaların yaş ortalaması 37 bulunmuş olup kadın hasta oranı %76,8 tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar görülmüş ve kadın hasta oranı %79,44 tespit edilmiştir (218).

Kadın cinsiyetin daha yüksek oranda seyretmesi DQ2/DQ8 pozitifliğinin kadınlarda (%94) erkeklere (%85) göre daha sık görülmesine ve kadınların daha sık tıbbi yardım başvurularının olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (219).

2013 yılında Ankara’ da yapılan bir çalışmaya göre Çölyak hastalarının yaş ortalaması 32,7 olarak tespit edilmiştir (220) . Bizim çalışmamızda ise katılımcıların yaş

ortalaması 30,70 olarak benzer bir sonuç elde edilmiştir. Sonuç olarak çalışmamıza ait cinsiyet ve yaş gibi demografik özellikler literatürdeki çalışma sonuçlarıyla benzer niteliktedir.

Yapmış olduğumuz çalışmada hastaların demografik özellikleri, yaşam koşulları ve biyokimyasal parametrelerle hastaların PÖD, PD ve DSD olmak üzere 3 ayrı zaman diliminde diyetle uymada zorlanma derecelerini ve diyetle uyma düzeylerini değerlendirdik.

Çalışmamızda tüm yaş gruplarında diyetle uymada zorlanma açısından dönemler arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Diyetle uyma düzeyi açısından ise 40 yaş üstü grup haricinde dönemler arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Buna göre DSD’ de diğer dönemlere kıyasla tüm yaş gruplarında diyetle uymada zorlanma derecesinin daha yüksek ve diyetle uyabilme düzeyinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda PÖD ve PD kıyaslamalarında anlamlı fark saptanmamış fakat PÖD-DSD ve PD-DSD karşılaştırıldığında ise anlamlı farklar saptanmıştır. Yine DSD’ de diğer iki döneme göre diyet uyumunun azaldığı ve diyetle uymada zorlanıldığı anlaşılmaktadır. Bu durumda DSD ‘de glutensiz gıdalara ulaşamamanın yanında gıda takviyesinin zorlaşması, kontaminasyona dikkat edilememesi, barınma sıkıntısı, hijyen sorunu vb. durumların etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda cinsiyete göre dönemler arasındaki diyetle uymada zorlanma ve diyetle uyma düzeyi açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Kadın ve erkeklerde benzer istatistiksel sonuçlar elde edilmiş ve DSD’ de diğer dönemlere kıyasla kadın ve erkeklerde diyetle uymada zorlanma derecesinin daha yüksek ve diyetle uyabilme düzeyinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca DSD’de diğer iki döneme göre diyet uyumunun azaldığı ve diyetle uymada zorlanıldığı görülmektedir.

Yapmış olduğumuz bu çalışmada eğitim düzeylerine göre dönemler arasındaki diyetle uymada zorlanma açısından değerlendirildiğinde, eğitimi olmayan (yok) hastalar haricinde diğer eğitim düzeylerinde dönemler arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$ ve $p=0,029$). Diyetle uyma düzeyi açısından değerlendirildiğinde ise eğitimi olmayan (yok) ve ilkokul eğitimi olan hastalar haricinde dönemler arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,035$ ve $p<0,001$). Ayrıca hastaların eğitim düzeyinin artmasıyla diyetle uymada zorlanma derecesinin ortanca değerlerinin daha düşük olduğu ve diyetle uyabilme düzeyi ortancalarının daha

yüksek olduğu görülmektedir. Eğitim düzeyinin sosyoekonomik şartlarla doğrudan bağlantılı olması bu durumu açıklayabilir. Oza ve ark. yapmış olduğu bir çalışmaya göre eğitim düzeyinin glutensiz diyeti tam anlamıyla anlayabilme, yaşam tarzına uyarlayabilme, glutensiz gıdalara ulaşabilme ve hastalık hakkında bilinçlenme konularında etkili olduğu düşünülmektedir (221)

Çalışmamızda katılımcılar DSD’de düzen değişimine göre diyetle uymada zorlanma açısından değerlendirildiğinde, düzeni değişmeyenler (Hayır) ve düzeni değişenler (Evet) için dönemler arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (**p=0,010 ve p<0,001**). Bununla birlikte düzeni değişenlerin diyetle uymada zorlanma ortancalarının düzeni değişmeyenlere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Diyetle uyabilme düzeyleri için değerlendirildiğinde ise düzeni değişmeyenlerde (Hayır) anlamlı bir fark saptanmamış, düzeni değişenler (Evet) ise dönemler arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (**p=0,761, p<0,001**). Ayrıca düzeni değişenlerin diyetle uyma düzeyi ortancalarının düzeni değişmeyenlere göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu durumu yine yaşam koşullarının olumsuz etkilenmesini en doğru şekilde açıklayabilmektedir.

Çalışmamızda katılımcılar DSD ‘de barınma yerine göre diyetle uymada zorlanma açısından değerlendirildiğinde ev, konteyner ve çadırda kalan hastalar için dönemler arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (**p=0,003 ve p<0,001**). Diyetle uyabilme düzeyleri için değerlendirildiğinde ise konteynerde kalanlarda dönemler arasında anlamlı bir fark saptanmazken (**p=0,347**), ev ve çadırda kalanlarda dönemler arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (**p<0,001**). Tüm gruplar incelendiğinde ise DSD de diğer dönemlere göre ev, konteyner ve çadırda kalan hastaların diyet uyumunda zorlandığı ve diyetle uyma düzeyinin düştüğü görülmektedir. Ayrıca çadırda kalan hastaların diyetle uymada zorlanma ortancaları konteyner ve evde kalanlara göre daha yüksek saptanmıştır. Hastaların yaşam tarzı haline gelen glutensiz diyetle uyabilmeleri, uygun gıdayı temin edebilme ve uygun ortamda pişirebilme olanaklarına bağlı olduğu bu çalışmayla gösterilmiştir.

Bu çalışmada katılımcıların diyetle uymada zorlanma derecesi, diyetle uyabilme düzeyi ve hastalıkla ilişkili semptom varlığı değerlendirildiğinde PÖD, PD ve DSD arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (**p<0,001**). Diyetle uymada zorlanma ortancalarının DSD’ de daha yüksek olduğu, diyetle uyabilme düzeyi ortancalarının ise

DSD' de daha düşük olduğu ve hastalıkla ilişkili semptom varlığının DSD' de daha yüksek olduğu gösterilmiştir. PÖD ve PD karşılaştırıldığında ise diyetle uymada zorlanma, diyetle uyabilme düzeyi ve hastalıkla ilişkili semptom varlığı açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,210$, $p=0,510$). Benzer sonuçlar diğer istatistiksel kıyaslamalarda da elde edilmiştir. PD' de geniş kapsamlı yasakların olması, dışardan yemek yemenin azalması, evde besin hazırlanması ve tüketilmesi gibi durumlara bağlı olarak PÖD 'e göre daha yüksek oranda diyetle uyum beklerken çalışmamızda PÖD ve PD arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum ise hastaların PÖD 'de glutensiz diyet farkındalığının yüksek ve glutensiz besinlere ulaşma imkanlarının yüksek olduğunu bize düşündürmektedir. PD ve DSD karşılaştırıldığında ise diyetle uymada zorlanma, diyetle uyabilme düzeyi ve hastalıkla ilişkili semptom varlığı açısından anlamlı fark tespit edilmiştir (**$p<0,001$**). Bu durumda DSD' deki yaşam koşullarının zorluğuna karşı PD' de dışarıda yemek yememe dolayısıyla çapraz bulaşta azalma, gluten maruziyetinde azalma ve evde diyetle uygun yemek pişirme koşullarına sahip olmanın etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Son olarak bizim çalışmamızda dönemler arasında biyokimyasal parametreler incelendiğinde PLT ve D-Vit değerleri için anlamlı fark tespit edilmiştir (**$p=0,011$** , **$p=0,035$**). Diğer parametreler için anlamlı fark saptanmamıştır. PLT değeri DSD' de diğer dönemlere göre daha düşük saptanmış, D-Vitamin düzeyi DSD' de diğer dönemlere göre daha yüksek saptanmıştır. Diyetle uyumunun DSD' de diğer dönemlere göre daha düşük düzeyde olmasına rağmen nütisyonel parametrelerin DSD daha yüksek seyretmesini dikkat çekicidir. Bu durumunun hastaların birçoğunun depremden kısa bir süre önce poliklinik kontrolüne gelmeleri, eksik olan vitamin ve minerallerin replasmanının yapılması ve depo formların boşalma süresinden önce bu testlerin yapılmış olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada salgın hastalıklar (Covid-19 Pandemisi) ve doğal afet (Kahramanmaraş Merkezli 6 Şubat Depremi) durumlarında çölyak hastalığı gibi özel diyet gerektiren hastaların diyet uyumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda Covid-19 salgın dönemi öncesi, Covid-19 Pandemi dönemi ve Kahramanmaraş Merkezli 6 Şubat Deprem süreci sonrasını içeren, 30/01/2020-18/10/2023 tarihleri arasında Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran, 18 yaş üstü, Çölyak Hastalığı nedeniyle takipli hastalar arasında hastane kayıt dosyaları incelenerek, hasta notları üzerinden demografik özellikler ve diyet uyumları değerlendirilerek retrospektif olarak yapılmış olup aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Hastalar esas olarak Covid-19 Pandemi dönemi öncesi, Covid-19 pandemi dönemi ve deprem sonrası dönem olmak üzere üç ana zaman diliminde incelendi. Bu araştırmaya hastaların laboratuvar değerleri, demografik özellikleri ve diyet uyumları dahil edildi.
2. Çalışmaya çölyak hastalığı tanısı olan 107 hasta dahil edildi. 107 katılımcının 85'inin (%79,44) kadınlardan, 22'sinin (%20,56) erkeklerden oluşmaktadır. Katılımcıların yaş ortalaması 30,70 tespit edilmiştir. Sonuç olarak çalışmamıza ait cinsiyet ve yaş gibi demografik özellikler literatürdeki çalışma sonuçlarıyla benzer niteliktedir.
3. Hastaların eğitim düzeyinin artmasıyla diyetle uymada zorlanma derecesinin ortanca değerlerinin daha düşük olduğu ve diyetle uyabilme düzeyi ortancalarının daha yüksek olduğu görülmektedir. Eğitim düzeyinin sosyoekonomik şartlarla doğrudan bağlantılı olması bu durumu açıklayabilir.
4. PÖD, PD ve DSD dönemler arasında yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, mevcut düzenin değişmesi ve deprem sonrası barınma yeri gibi demografik özelliklerine göre Diyetle Uymada Zorlanma için istatistiksel kıyaslamalar yapılmış olup sadece "Eğitim Durumu" demografisi alt kategorisi olan 'okuma yazması (yok) olmayan' larda dönemler arası Diyetle Uymada Zorlanma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu saptanmamıştır.

Diğer demografilere göre dönemler arası Diyetle Uymada Zorlanma ortancaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğu görülmüştür. Diyetle Uymada Zorlanma puanları ortanca değerleri incelendiğinde ise deprem sonrası dönemde istatistiksel anlamlı bir artış olduğu anlaşılmaktadır. Diğer bir ifadeyle deprem sonrası dönemde diyetle uyumun zorlaştığı anlaşılmaktadır.

5. PÖD, PD ve DSD dönemleri arasında demografik özelliklere göre Diyetle Uyabilme Düzeyi için istatistiksel kıyaslamalar yapılmış olup “Yaş” demografisinin alt kategorisi “40 yaş üstü birey” lerde, “Eğitim Durumu” demografisi alt kategorileri “okuma yazması (yok) olmayan” ve “ilkokul mezunu olanlar”da, “Deprem Sonrası Düzen Değişimi” demografisi alt kategorisi olan “Hayır diyen” lerde ve “Deprem Sonrası Barınma Yeri” olarak “Konteyner” da kalanların dönemler arası Diyetle Uyabilme Düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu saptanmazken diğer demografilere göre dönemler arası Diyetle Uyabilme Düzeyi ortancaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğu görülmüştür. Diyetle Uyabilme Düzeyi puanları ortanca değerleri incelendiğinde ise deprem sonrası dönemde istatistiksel anlamlı bir azalma olduğu anlaşılmaktadır. Diğer bir ifadeyle deprem sonrası dönemde yine diyetle uyumun zorlaştığı anlaşılmaktadır.
6. DSD’ de diğer iki döneme göre diyet uyumunun azaldığı ve diyetle uymada zorlanıldığı anlaşılmaktadır. Bu durumda DSD’de glutensiz gıdalara ulaşamamanın yanında gıda takviyesinin zorlaşması, kontaminasyona dikkat edilememesi, barınma sıkıntısı, hijyen sorunu vb. durumların etkili olduğunu düşünmekteyiz.
7. Bu çalışmada katılımcıların diyetle uymada zorlanma derecesi, diyetle uyabilme düzeyi ve hastalıkla ilişkili semptom varlığı açısından değerlendirildiğinde PÖD, PD ve DSD arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,001$). Diyetle uymada zorlanma ortancalarının DSD’ de daha yüksek olduğu, diyetle uyabilme düzeyi ortancalarının ise DSD’ de daha düşük olduğu ve hastalıkla ilişkili semptom varlığının DSD’ de daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

8. PÖD ve PD karşılaştırıldığında ise diyetle uymada zorlanma derecesi, diyetle uyabilme düzeyi ve hastalıkla ilişkili semptom varlığı açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,210$, $p=0,510$). Benzer sonuçlar diğer istatistiksel kıyaslamalarda da elde edilmiştir. PD’ de geniş kapsamlı yasakların olması, dışardan yemek yemenin azalması, evde besin hazırlanması ve tüketilmesi gibi durumlara bağlı olarak PÖD’ e göre daha yüksek oranda diyetle uyum beklerken çalışmamızda PÖD ve PD arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum ise hastaların PÖD’ de glutensiz diyet farkındalığının yüksek ve glutensiz besinlere ulaşma imkanlarının yüksek olduğunu bize düşündürmektedir.
9. PD ve DSD karşılaştırıldığında diyetle uymada zorlanma derecesi, diyetle uyabilme düzeyi ve hastalıkla ilişkili semptom varlığı açısından anlamlı fark tespit edilmiştir (**$p<0,001$**). PD’ ne kıyasla DSD’ de yaşam koşullarının ve glutensiz gıdaya ulaşımın zorlaşmasının bu sonuca katkı sağladığını düşünmekteyiz.
10. Bu çalışmada dönemler arasında biyokimyasal parametreler incelendiğinde PLT ve D-Vitamin değerleri için anlamlı fark tespit edilmiştir (**$p=0,011$** , **$p=0,035$**). Diğer parametreler için anlamlı fark saptanmamıştır.

7.KAYNAKLAR

1. Mędza A, Szlagatys-Sidorkiewicz A. Nutritional Status and Metabolism in Celiac Disease: Narrative Review. *J Clin Med*. 2023 Aug 3;12(15).
2. Al Ibrahim B, Bour A. A short update on new approaches to celiac disease. *Acta Biomed*. 2022 Dec 16;93(6):e2022322.
3. Malamut G, Cellier C. Manifestations de la maladie cœliaque de l'adulte. *Pathologie Biologie*. 2013 Jun;61(3):e47–51.
4. Roma E, Panayiotou J, Karantana H, Constantinidou C, Siakavellas SI, Krini M, et al. Changing pattern in the clinical presentation of pediatric celiac disease: a 30-year study. *Digestion*. 2009;80(3):185–91.
5. Cosnes J, Nion-Larmurier I. [Complications of celiac disease]. *Pathol Biol (Paris)*. 2013 Apr;61(2):e21-6.
6. Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekström K, Ekbom A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology*. 2002 Nov;123(5):1428–35.
7. Smedby KE, Akerman M, Hildebrand H, Glimelius B, Ekbom A, Askling J. Malignant lymphomas in coeliac disease: evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut*. 2005 Jan;54(1):54–9.
8. Taavela J, Kurppa K, Collin P, Lähdeaho ML, Salmi T, Saavalainen P, et al. Degree of damage to the small bowel and serum antibody titers correlate with clinical presentation of patients with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Feb;11(2):166-71.e1.
9. Gujral N, Freeman HJ, Thomson ABR. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2012 Nov 14;18(42):6036–59.
10. Catassi C, Fabiani E, Räscher I, Coppa G, Giorgi P, Pierdomenico R, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr*. 1996 May 21;85(s412):29–35.
11. Singh P, Arora S, Lal S, Strand TA, Makharia GK. Risk of Celiac Disease in the First- and Second-Degree Relatives of Patients With Celiac Disease: A

Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Gastroenterology*. 2015 Nov;110(11):1539–48.

12. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JWR, Peña AS, Crusius JBA, Mulder CJJ. Human Leukocyte Antigen–DQ2 Homozygosity and the Development of Refractory Celiac Disease and Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006 Mar;4(3):315–9.
13. Durham J, Temples HS. Celiac Disease in the Pediatric Population. *Journal of Pediatric Health Care*. 2018 Nov;32(6):627–31.
14. DOHAN FC. Wheat “Consumption” and Hospital Admissions for Schizophrenia During World War II. *Am J Clin Nutr*. 1966 Jan;18(1):7–10.
15. Volta U, De Giorgio R. New understanding of gluten sensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012 May 28;9(5):295–9.
16. Usai-Satta P, Oppia F, Lai M, Cabras F. Motility Disorders in Celiac Disease and Non-Celiac Gluten Sensitivity: The Impact of a Gluten-Free Diet. *Nutrients*. 2018 Nov 7;10(11):1705.
17. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterology*. 2001 Feb;120(3):636–51.
18. Catassi C, Yachha SK. The Global Village of Celiac Disease. In: *Frontiers in Celiac Disease*. Basel: KARGER; 2008. p. 23–31.
19. Greco L. Epidemiology of celiac disease. In: *Proceedings of the Seventh International Symposium on coeliac disease*. Tampere: Finland; 1996.
20. NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease. *NIH Consens State Sci Statements*. 2004;21(1):1–23.
21. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med*. 2003 Feb 10;163(3):286–92.
22. Pratesi R, Gandolfi L, Garcia SG, Modelli IC, Lopes de Almeida P, Bocca AL, et al. Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. *Scand J Gastroenterol*. 2003 Jul;38(7):747–50.
23. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S, et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol*. 2001 Sep;96(9):2700–4.
24. Cataldo F, Pitarresi N, Accomando S, Greco L, Carlucci A, Baldassarre M, et al. Epidemiological and clinical features in immigrant children with coeliac

- disease: an Italian multicentre study. *Digestive and Liver Disease*. 2004 Nov 1;36(11):722–9.
25. Vančíková Z, Chlumecký V, Sokol D, Horáková D, Hamšíková E, Fučíková T, et al. The serologic screening for celiac disease in the general population (blood donors) and in some high-risk groups of adults (patients with autoimmune diseases, osteoporosis and infertility) in the Czech Republic preliminary report. *Folia Microbiol (Praha)*. 2002;47(6):753–8.
 26. Volta U, Bellentani S, Bianchi F, ... GBD diseases and, 2001 undefined. High prevalence of celiac disease in Italian general population. SpringerU Volta, S Bellentani, FB Bianchi, G Brandi, L De Franceschi, L Miglioli, A Granito, F BalliDigestive diseases and sciences, 2001•Springer [Internet]. 2001 [cited 2024 Feb 7];46(7):1500–5. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1010648122797>
 27. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of Celiac Disease among Children in Finland. *New England Journal of Medicine*. 2003 Jun 19;348(25):2517–24.
 28. Riestra S, Fernández-Rodríguez E, Rodrigo L, Garcia S, Ocio G. Prevalence of coeliac disease in the general population of Northern Spain: Strategies of serologic screening. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(4):398–402.
 29. Rutz R, Ritzler E, weekly DHS medical, 2002 undefined. Prevalence of asymptomatic celiac disease in adolescents of eastern Switzerland. *smw.ch* [Internet]. 2002 [cited 2024 Feb 7]; Available from: <https://smw.ch/index.php/smw/article/download/133/130>
 30. Catassi C, Fabiani E, Gasparin M, Troncone R. Quantitative antigliadin antibody measurement in clinical practice: an Italian multicentre study. SIGEP Working Group on Quantitative AGA Standardization. *Ital J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 1999 Jun 1 [cited 2024 Feb 7];31(5):366–70. Available from: <https://europepmc.org/article/med/10470593>
 31. Ashabani A, Errabtea H, Shapan A, Tuckova L, Tlaskalova-Hogenova H. Serologic markers of untreated celiac disease in Libyan children: antigliadin, antitransglutaminase, antiendomysial, and anticalreticulin antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2001 [cited 2024 Feb 7];33(3):276–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11593122/>
 32. Mankai A, Landolsi H, Chahed A, Gueddah L, Limem M, Ben Abdessalem M, et al. Celiac disease in Tunisia: serological screening in healthy blood donors. *Pathol Biol (Paris)* [Internet]. 2006 Feb [cited 2024 Feb 7];54(1):10–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16376174/>
 33. Catassi C, Abu-Zakry M, Kryszak D, Fasano A. Celiac Disease Among Schoolchildren in Egypt: Results of a Pilot Study. 2004 [cited 2024 Feb 7];

Available from:
<https://archive.hshsl.umaryland.edu/bitstream/handle/10713/2911/Egyptian%20children.pdf?sequence=1>

34. Lionetti P, Favilli T, Chiaravalloti G, Ughi C, Lancet GMT, 1999 undefined. Coeliac disease in Saharawi children in Algerian refugee camps. *thelancet.com* P Lionetti, T Favilli, G Chiaravalloti, C Ughi, G Maggiore *The Lancet*, 1999•*thelancet.com* [Internet]. 1999 [cited 2024 Feb 7];353. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(05\)74414-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)74414-7/fulltext)
35. Ră IM, Catassi C. Coeliac disease: a potentially treatable health problem of Saharawi refugee children.
36. Meloni G, Dore A, Fanciulli G, Tanda F, Bottazzo GF. Subclinical coeliac disease in schoolchildren from northern Sardinia. *Lancet* [Internet]. 1999 Jan 2 [cited 2024 Feb 7];353(9146):37. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673605748716/fulltext>
37. Cummins AG, Roberts-Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. 2009;24(8):1347–51.
38. Cook HB, Burt MJ, Collett JA, Whitehead MR, Frampton CM, Chapman BA. Adult coeliac disease: Prevalence and clinical significance. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2000 Sep 1 [cited 2024 Feb 7];15(9):1032–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1440-1746.2000.02290.x>
39. Hovell CJ, Collett JA, Vautier G, Cheng AJP, Sutanto E, Mallon DF, et al. High prevalence of coeliac disease in a population-based study from Western Australia: a case for screening? *Medical Journal of Australia* [Internet]. 2001 Sep 1 [cited 2024 Feb 8];175(5):247–50. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.5694/j.1326-5377.2001.tb143555.x>
40. Gujral N, ... HFW journal of, 2012 undefined. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *ncbi.nlm.nih.gov* N Gujral, HJ Freeman, ABR Thomson *World journal of gastroenterology: WJG*, 2012•*ncbi.nlm.nih.gov* [Internet]. [cited 2024 Feb 8]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3496881/>
41. Sood A, Midha V, Sood N, Avasthi G, Sehgal A. Prevalence of celiac disease among school children in Punjab, North India. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. 2006;21(10):1622–5.
42. Srivastava A, Yachha SK, Mathias A, Parveen F, Poddar U, Agrawal S. Prevalence, human leukocyte antigen typing and strategy for screening among Asian first-degree relatives of children with celiac disease. *J Gastroenterol*

- Hepatol [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2024 Feb 8];25(2):319–24. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1440-1746.2009.06044.x>
43. Accomando S, Cataldo F. The global village of celiac disease. *Digestive and Liver Disease*. 2004 Jul 1;36(7):492–8.
 44. Rostami K, Kerckhaert J, ... RTO journal of the, 1999 undefined. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *journals.lww.com* K Rostami, J Kerckhaert, R Tiemessen, MBE von Blomberg, JWR Meijer, CJJ Mulder Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 1999•*journals.lww.com* [Internet]. [cited 2024 Feb 8]; Available from: https://journals.lww.com/ajg/abstract/1999/04000/sensitivity_of_antiendomysium_and_antigliadin.14.aspx
 45. Shahbazkhani B, Malekzadeh R, Sotoudeh M, Moghadam KF, Farhadi M, Ansari R, et al. High prevalence of coeliac disease in apparently healthy Iranian blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2003 May [cited 2024 Feb 8];15(5):475–8. Available from: https://journals.lww.com/eurojgh/fulltext/2003/05000/high_prevalence_of_coeliac_disease_in_apparently.3.aspx
 46. Shamir R, Lerner A, Shinar E, Lahat N, ... ESTA journal of, 2002 undefined. The use of a single serological marker underestimates the prevalence of celiac disease in Israel: a study of blood donors. *Elsevier* [Internet]. [cited 2024 Feb 8]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002927002043861>
 47. Hani CM, Muhidien J, Carl SF, Vahe S. Prevalence of asymptomatic celiac disease in a Syrian population sample. 2004 [cited 2024 Feb 8]; Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/emr-66832>
 48. Tatar G, Elsurur R, Simsek H, Balaban YH, Hascelik G, Ozcebe OI, et al. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the turkish population. *Dig Dis Sci*. 2004 Sep;49(9):1479–84.
 49. Gursoy S, Guven K, Simsek T, Gastroenterology AY..., 2005 undefined. The prevalence of unrecognized adult celiac disease in Central Anatolia. *journals.lww.com* [Internet]. [cited 2024 Feb 8]; Available from: https://journals.lww.com/jcge/Fulltext/2005/07000/The_Prevalence_of_Unrecognized_Adult_Celiac.9.aspx
 50. Imanzadeh FF, Sayyari A. Celiac disease in children with diarrhea is more frequent than previously suspected. 2005 [cited 2024 Feb 8]; Available from: <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/20053055840>

51. Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardaş F, Aktaş E. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2005 Sep [cited 2024 Feb 8];39(8):689–91. Available from: https://journals.lww.com/jcge/fulltext/2005/09000/prevalence_of_celiac_disease_in_turkish_children.8.aspx
52. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: A comprehensive current review. *BMC Med*. 2019 Jul 23;17(1).
53. Yönel O, Gastroentoloji SÖG, 2014 undefined. Çölyak hastalığı. guncel.tgv.org.tr Yönel, S ÖzdiğilGüncel Gastroentoloji, 2014•guncel.tgv.org.tr [Internet]. [cited 2024 Feb 9]; Available from: https://guncel.tgv.org.tr/journal/48/pdf/100167.pdf?utm_medium=email&utm_source=transaction
54. Kaukinen K, Partanen J, Mäki M, of PCTA journal, 2002 undefined. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. Elsevier [Internet]. [cited 2024 Feb 8]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002927001040333>
55. Maki M, Lohi O. Celiac Disease. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4th ed. Ontario: B.C. Decker, 2004: 932-43. - Google'da Ara [Internet]. [cited 2024 Feb 8].
56. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac Sprue. <https://doi.org/10.1056/NEJMra010852> [Internet]. 2002 Jan 17 [cited 2024 Feb 8];346(3):180–8. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra010852>
57. Gastroenterology MM, 1992 undefined. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). Elsevier [Internet]. [cited 2024 Feb 8]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/001650859291819P>
58. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology*. 2000 Jul 1;119(1):234–42.
59. Demir H, Yüce A. Çölyak hastalığı ve otoimmünite.... - Google Akademik [Internet]. [cited 2024 Feb 8].
60. Nilsen E, Jahnsen F, Lundin K, Gastroenterology FJ, 1998 undefined. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease. Elsevier [Internet]. [cited 2024 Feb 8]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508598701349>

61. Przemioslo RT, A Lundin KE, Sollid LM, Nelufer J, Ciclitira PJ, Thomas S, et al. Histological changes in small bowel mucosa induced by gliadin sensitive T lymphocytes can be blocked by anti-interferon gamma antibody. [ncbi.nlm.nih.gov](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1382625/) RT Przemioslo, KE Lundin, LM Sollid, J Nelufer, PJ Ciclitira Gut, 1995 • [ncbi.nlm.nih.gov](https://www.ncbi.nlm.nih.gov) [Internet]. 1995 [cited 2024 Feb 8];36:874–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1382625/>
62. Molberg Ø, Mcadam S, Körner R, medicine HQN, 1998 undefined. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. [nature.com](https://www.nature.com) Ø Molberg, SN Mcadam, R Körner, H Quarsten, C Kristiansen, L Madsen, L Fugger, H Scott Nature medicine, 1998 • [nature.com](https://www.nature.com) [Internet]. [cited 2024 Feb 8]; Available from: <https://www.nature.com/articles/nm0698-713>
63. Clemente M, Virgiliis S De, Kang J, Gut RM, 2003 undefined. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. [ncbi.nlm.nih.gov](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1774976/) MG Clemente, S De Virgiliis, JS Kang, R Macatagney, MP Musu, MR Di Pierro, S Drago Gut, 2003 • [ncbi.nlm.nih.gov](https://www.ncbi.nlm.nih.gov) [Internet]. [cited 2024 Feb 8]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1774976/>
64. metabolism AFM genetics and, 1998 undefined. Modulation of intestinal permeability: an innovative method of oral drug delivery for the treatment of inherited and acquired human diseases. Elsevier [Internet]. [cited 2024 Feb 9]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719298926671>
65. Lancet BCT, 1983 undefined. Intestinal permeability in coeliac disease. [thelancet.com](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(83)91838-X/fulltext) [Internet]. [cited 2024 Feb 9]; Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(83\)91838-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(83)91838-X/fulltext)
66. Bjarnason I, Peters T, Lancet NVT, 1983 undefined. Intestinal permeability defect in coeliac disease. [academia.edu](https://www.academia.edu/download/72623099/S0140-6736_2883_2992742-320211014-10697-n5oopg.pdf) I Bjarnason, TJ Peters, N Veall The Lancet, 1983 • [academia.edu](https://www.academia.edu) [Internet]. [cited 2024 Feb 9]; Available from: https://www.academia.edu/download/72623099/S0140-6736_2883_2992742-320211014-10697-n5oopg.pdf
67. Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I, Tommasini A, et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. Lancet [Internet]. 2000 Apr 29 [cited 2024 Feb 9];355(9214):1518–9. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673600021693/fulltext>
68. Wang W, Uzzau S, ... SGJ of cell, 2000 undefined. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. [journals.biologists.com](https://www.journals.biologists.com) W Wang, S Uzzau, SE Goldblum, A Fasano Journal of cell science,

- 2000•journals.biologists.com [Internet]. 2001 [cited 2024 Feb 9]; Available from: <https://journals.biologists.com/jcs/article-abstract/113/24/4435/26351>
69. Lu R, Wang W, Uzzau S, Vigorito R, Zielke HR, Fasano A. Affinity purification and partial characterization of the zonulin/zonula occludens toxin (Zot) receptor from human brain. *J Neurochem*. 2000;74(1):320–6.
 70. Fasano A, Gastroenterology CC, 2001 undefined. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. Elsevier [Internet]. [cited 2024 Feb 9]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508501251877>
 71. Aydogdu S, Tümgör G. Çölyak Hastalığı - Derleme.... - Google Akademik [Internet]. [cited 2024 Feb 9].
 72. Feeley K, Heneghan M, ... FSJ of clinical, 1998 undefined. Lymphocytic gastritis and coeliac disease: evidence of a positive association. ncbi.nlm.nih.govKM Feeley, MA Heneghan, FM Stevens, CF McCarthyJournal of clinical pathology, 1998•ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. 1998 [cited 2024 Feb 9];51:207–10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC500640/>
 73. Wolber R, Owen D, DelBuono L, Gastroenterology HA, 1990 undefined. Lymphocytic gastritis in patients with celiac sprue or spruelike intestinal disease. Elsevier [Internet]. [cited 2024 Feb 9]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/001650859090819M>
 74. Kett K, Scott H, Fausa O, Gastroenterology PB, 1990 undefined. Secretory immunity in celiac disease: cellular expression of immunoglobulin A subclass and joining chain. Elsevier [Internet]. [cited 2024 Feb 9]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0016508590910207>
 75. Picarelli A, Maiuri L, Frate A, Greco M, Auricchio S, Londei M. Production of antiendomysial antibodies after in-vitro gliadin challenge of small intestine biopsy samples from patients with coeliac disease. thelancet.comA Picarelli, L Maiuri, A Frate, M Greco, S Auricchio, M LondeiThe Lancet, 1996•thelancet.com [Internet]. 2009 [cited 2024 Feb 9]; Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(96\)03060-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(96)03060-7/fulltext)
 76. Ploski R, Ek J, Thorsby E, Sollid LM. On the HLA-DQ(α 1*0501, β 1*0201)-associated susceptibility in celiac disease: A possible gene dosage effect of DQB1*0201. *Tissue Antigens*. 1993;41(4):173–7.
 77. Belzen M Van, Koeleman B, ... JCG&, 2004 undefined. Defining the contribution of the HLA region to cis DQ2-positive coeliac disease patients. nature.comMJ Van Belzen, BPC Koeleman, JBA Crusius, JWR Meijer, AFJ

- Bardoel, PL Pearson Genes & Immunity, 2004•nature.com [Internet]. [cited 2024 Feb 9]; Available from: <https://www.nature.com/articles/6364061>
78. Mearin ML, Biemond I, Pena A, Polanco I, Vazquez C, Schreuder GT, et al. HLA-DR phenotypes in Spanish coeliac children: their contribution to the understanding of the genetics of the disease. *Gut* [Internet]. 1983 [cited 2024 Feb 9];24(6):532. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1420005/>?report=abstract
 79. Kupfer S, Clinics BJGE, 2012 undefined. Pathophysiology of celiac disease. *giendo.theclinics.com* [Internet]. [cited 2024 Feb 9]; Available from: [https://www.giendo.theclinics.com/article/S1052-5157\(12\)00095-5/abstract](https://www.giendo.theclinics.com/article/S1052-5157(12)00095-5/abstract)
 80. Janeway CA, Travers P. Anonymous Immunobiology: The... - Google Akademik [Internet]. [cited 2024 Feb 9].
 81. Marsh GE. Nomenclature for factors of the HLA system, update January 2012. *Tissue Antigens* [Internet]. 2012 May [cited 2024 Feb 9];79(5):393–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22489951/>
 82. Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Nenna R, Maiella G, et al. HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. *Hum Immunol* [Internet]. 2009 Jan [cited 2024 Feb 9];70(1):55–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19027045/>
 83. Vader W, Stepniak D, Kooy Y, Mearin L, Thompson A, Van Rood JJ, et al. The HLA-DQ2 gene dose effect in celiac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten-specific T cell responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2003 Oct 14 [cited 2024 Feb 9];100(21):12390–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14530392/>
 84. Zubillaga P, Vidales MC, Zubillaga I, Ormaechea V, García-Urkía N, Vitoria JC. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 genetic markers and clinical presentation in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2002 [cited 2024 Feb 9];34(5):548–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12050583/>
 85. Congia M, Cucca F, Frau F, Lampis R, Melis L, Clemente MG, et al. A gene dosage effect of the DQA1*0501/DQB1*0201 allelic combination influences the clinical heterogeneity of celiac disease. *Hum Immunol* [Internet]. 1994 [cited 2024 Feb 9];40(2):138–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7928444/>
 86. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1 *05-DQB1 *02 (DQ2) heterodimer: Results from the European genetics cluster on celiac disease. *Hum Immunol* [Internet]. 2003 Apr 1 [cited 2024 Feb 9];64(4):469–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12651074/>

87. Pietzak MM, Schofield TC, McGinniss MJ, Nakamura RM. Stratifying risk for celiac disease in a large at-risk United States population by using HLA alleles. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2009 Sep [cited 2024 Feb 9];7(9):966–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19500688/>
88. van de Wal Y, Kooy YM, van Veelen P, Vader W, August SA, Drijfhout JW, et al. Glutenin is involved in the gluten-driven mucosal T cell response. *Eur J Immunol*. 1999 Oct;29(10):3133–9.
89. Molberg Ø, Flæte NS, Jensen T, Lundin KEA, Arentz-Hansen H, Anderson OD, et al. Intestinal T-cell responses to high-molecular-weight glutenins in celiac disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2024 Feb 9];125(2):337–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12891534/>
90. Dewar DH, Amato M, Ellis HJ, Pollock EL, Gonzalez-Cinca N, Wieser H, et al. The toxicity of high molecular weight glutenin subunits of wheat to patients with coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2006 May [cited 2024 Feb 9];18(5):483–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16607142/>
91. Willemijn Vader L, Stepniak DT, Bunnik EM, Kooy YMC, De Haan W, Drijfhout JW, et al. Characterization of cereal toxicity for celiac disease patients based on protein homology in grains. *Gastroenterology* [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2024 Feb 9];125(4):1105–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14517794/>
92. Arentz-Hansen H, Fleckenstein B, Molberg Ø, Scott H, Koning F, Jung G, et al. The molecular basis for oat intolerance in patients with celiac disease. *PLoS Med* [Internet]. 2004 [cited 2024 Feb 9];1(1):084–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15526039/>
93. Shan L, Molberg Ø, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* [Internet]. 2002 Sep 27 [cited 2024 Feb 9];297(5590):2275–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12351792/>
94. Hausch F, Shan L, Santiago NA, Gray GM, Khosla C. Intestinal digestive resistance of immunodominant gliadin peptides. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2002 [cited 2024 Feb 9];283(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12223360/>
95. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature* [Internet]. 2007 Oct 18 [cited 2024 Feb 9];449(7164):804–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17943116/>

96. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* [Internet]. 2011 Jun 16 [cited 2024 Feb 9];474(7351):327–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21677749/>
97. Petrosino JF, Highlander S, Luna RA, Gibbs RA, Versalovic J. Metagenomic pyrosequencing and microbial identification. *Clin Chem* [Internet]. 2009 May 1 [cited 2024 Feb 9];55(5):856–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19264858/>
98. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* [Internet]. 2009 Jan 22 [cited 2024 Feb 9];457(7228):480–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19043404/>
99. Muegge BD, Kuczynski J, Knights D, Clemente JC, González A, Fontana L, et al. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. *Science* [Internet]. 2011 May 20 [cited 2024 Feb 9];332(6032):970–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21596990/>
100. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2009 Mar 10 [cited 2024 Feb 9];106(10):3698–703. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19234110/>
101. Murphy SF, Kwon JH, Boone DL. Novel players in inflammatory bowel disease pathogenesis. *Curr Gastroenterol Rep* [Internet]. 2012 Apr [cited 2024 Feb 9];14(2):146–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22359107/>
102. Forsberg G, Fahlgren A, Hörstedt P, Hammarström S, Hernell O, Hammarström ML. Presence of bacteria and innate immunity of intestinal epithelium in childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2004 May [cited 2024 Feb 9];99(5):894–904. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15128357/>
103. Tjellström B, Stenhammar L, Högberg L, Fälth-Magnusson K, Magnusson KE, Midtvedt T, et al. Gut microflora associated characteristics in first-degree relatives of children with celiac disease. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2007 [cited 2024 Feb 9];42(10):1204–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17852880/>
104. Calvert VS, Collantes R, Elariny H, Afendy A, Baranova A, Mendoza M, et al. A systems biology approach to the pathogenesis of obesity-related nonalcoholic fatty liver disease using reverse phase protein microarrays for multiplexed cell signaling analysis. *Hepatology* [Internet]. 2007 [cited 2024 Feb 9];46(1):166–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17596878/>

105. Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Specific duodenal and faecal bacterial groups associated with paediatric coeliac disease. *J Clin Pathol* [Internet]. 2009 Mar [cited 2024 Feb 9];62(3):264–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18996905/>
106. Sanz Y, Sánchez E, Marzotto M, Calabuig M, Torriani S, Dellaglio F. Differences in faecal bacterial communities in coeliac and healthy children as detected by PCR and denaturing gradient gel electrophoresis. *FEMS Immunol Med Microbiol* [Internet]. 2007 Dec [cited 2024 Feb 9];51(3):562–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17919298/>
107. Schippa S, Iebba V, Barbato M, Di Nardo G, Totino V, Checchi MP, et al. A distinctive “microbial signature” in celiac pediatric patients. *BMC Microbiol* [Internet]. 2010 [cited 2024 Feb 9];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20565734/>
108. Sánchez E, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Intestinal *Bacteroides* species associated with coeliac disease. *J Clin Pathol* [Internet]. 2010 Dec [cited 2024 Feb 9];63(12):1105–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20972239/>
109. Sartor RB. Key questions to guide a better understanding of host-commensal microbiota interactions in intestinal inflammation. *Mucosal Immunol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2024 Feb 9];4(2):127–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21248723/>
110. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2006 Oct [cited 2024 Feb 9];101(10):2333–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17032199/>
111. Decker E, Engelmann G, Findeisen A, Gerner P, Laaß M, Ney D, et al. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics* [Internet]. 2010 Jun [cited 2024 Feb 9];125(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20478942/>
112. Mårild K, Stephansson O, Montgomery S, Murray JA, Ludvigsson JF. Pregnancy outcome and risk of celiac disease in offspring: a nationwide case-control study. *Gastroenterology* [Internet]. 2012 [cited 2024 Feb 9];142(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21995948/>
113. Ivarsson A. The Swedish epidemic of coeliac disease explored using an epidemiological approach--some lessons to be learnt. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2005 [cited 2024 Feb 9];19(3):425–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15925847/>

114. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA* [Internet]. 2005 May 18 [cited 2024 Feb 9];293(19):2343–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15900004/>
115. Akobeng AK, Ramanan A V., Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child* [Internet]. 2006 Jan [cited 2024 Feb 9];91(1):39–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16287899/>
116. Guandalini S. The influence of gluten: weaning recommendations for healthy children and children at risk for celiac disease. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* [Internet]. 2007 [cited 2024 Feb 9];60:139–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17664902/>
117. Liu S, Cerione RA, Clardy J. Structural basis for the guanine nucleotide-binding activity of tissue transglutaminase and its regulation of transamidation activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2002 Mar 5 [cited 2024 Feb 9];99(5):2743–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11867708/>
118. Pinkas DM, Strop P, Brunger AT, Khosla C. Transglutaminase 2 undergoes a large conformational change upon activation. *PLoS Biol* [Internet]. 2007 Dec [cited 2024 Feb 9];5(12):2788–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18092889/>
119. Sollid LM, Jabri B. Celiac disease and transglutaminase 2: a model for posttranslational modification of antigens and HLA association in the pathogenesis of autoimmune disorders. *Curr Opin Immunol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2024 Feb 9];23(6):732–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21917438/>
120. Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: A systematic review. *Gastroenterology* [Internet]. 2005 [cited 2024 Feb 9];128(4 SUPPL. 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15825125/>
121. Di Niro R, Mesin L, Zheng NY, Stamnaes J, Morrissey M, Lee JH, et al. High abundance of plasma cells secreting transglutaminase 2-specific IgA autoantibodies with limited somatic hypermutation in celiac disease intestinal lesions. *Nat Med* [Internet]. 2012 Mar [cited 2024 Feb 9];18(3):441–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22366952/>
122. Caja S, Myrsky E, Korponay-Szabo IR, Nadalutti C, Sulic AM, Lavric M, et al. Inhibition of transglutaminase 2 enzymatic activity ameliorates the anti-angiogenic effects of coeliac disease autoantibodies. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2010 Apr 14 [cited 2024 Feb 9];45(4):421–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20095873/>

123. Myrsky E, Kaukinen K, Syrjänen M, Korponay-Szabó IR, Mäki M, Lindfors K. Coeliac disease-specific autoantibodies targeted against transglutaminase 2 disturb angiogenesis. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2008 Apr [cited 2024 Feb 9];152(1):111–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18279443/>
124. Barone M V., Caputo I, Ribecco MT, Maglio M, Marzari R, Sblattero D, et al. Humoral immune response to tissue transglutaminase is related to epithelial cell proliferation in celiac disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2007 [cited 2024 Feb 9];132(4):1245–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17408665/>
125. Esposito C, Paparo F, Caputo I, Porta R, Salvati VM, Mazzarella G, et al. Expression and enzymatic activity of small intestinal tissue transglutaminase in celiac disease. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2024 Feb 9];98(8):1813–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12907337/>
126. Dieterich W, Trapp D, Esslinger B, Leidenberger M, Piper J, Hahn E, et al. Autoantibodies of patients with coeliac disease are insufficient to block tissue transglutaminase activity. *Gut* [Internet]. 2003 Nov [cited 2024 Feb 9];52(11):1562–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14570723/>
127. Király R, Vecsei Z, Deményi T, Korponay-Szabó IR, Fésüs L. Coeliac autoantibodies can enhance transamidating and inhibit GTPase activity of tissue transglutaminase: dependence on reaction environment and enzyme fitness. *J Autoimmun* [Internet]. 2006 Jun [cited 2024 Feb 9];26(4):278–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16678998/>
128. Sárdy M, Kárpáti S, Merkl B, Paulsson M, Smyth N. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med* [Internet]. 2002 Mar 18 [cited 2024 Feb 10];195(6):747–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11901200/>
129. Coombes JL, Siddiqui KRR, Arancibia-Cárcamo C V., Hall J, Sun CM, Belkaid Y, et al. A functionally specialized population of mucosal CD103+ DCs induces Foxp3+ regulatory T cells via a TGF-beta and retinoic acid-dependent mechanism. *J Exp Med* [Internet]. 2007 Aug 6 [cited 2024 Feb 10];204(8):1757–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17620361/>
130. Lundin KEA, Scott H, Hansen T, Paulsen G, Halstensen TS, Fausa O, et al. Gliadin-specific, HLA-DQ(alpha 1*0501,beta 1*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. *J Exp Med* [Internet]. 1993 Jul 1 [cited 2024 Feb 10];178(1):187–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8315377/>

131. Lundin KEA, Gjertsen HA, Scott H, Sollid LM, Thorsby E. Function of DQ2 and DQ8 as HLA susceptibility molecules in celiac disease. *Hum Immunol* [Internet]. 1994 [cited 2024 Feb 10];41(1):24–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7836060/>
132. Nilsen EM, Lundin KEA, Krajči P, Scott H, Sollid LM, Brandtzaeg P. Gluten specific, HLA-DQ restricted T cells from coeliac mucosa produce cytokines with Th1 or Th0 profile dominated by interferon gamma. *Gut* [Internet]. 1995 [cited 2024 Feb 10];37(6):766–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8537046/>
133. Monteleone G, Pender SLF, Alstead E, Hauer AC, Lionetti P, MacDonald TT. Role of interferon alpha in promoting T helper cell type 1 responses in the small intestine in coeliac disease. *Gut* [Internet]. 2001 [cited 2024 Feb 10];48(3):425–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11171837/>
134. Salvati VM, MacDonald TT, Bajaj-Elliott M, Borrelli M, Staiano A, Auricchio S, et al. Interleukin 18 and associated markers of T helper cell type 1 activity in coeliac disease. *Gut* [Internet]. 2002 [cited 2024 Feb 10];50(2):186–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11788557/>
135. Cammarota G, Cuoco L, Cianci R, Pandolfi F, Gasbarrini G. Onset of coeliac disease during treatment with interferon for chronic hepatitis C. *Lancet* [Internet]. 2000 Oct 28 [cited 2024 Feb 10];356(9240):1494–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11081540/>
136. George EK, Mearin ML, Bouquet J, Von Blomberg BME, Stapel SO, Van Elburg RM, et al. High frequency of celiac disease in Down syndrome. *J Pediatr* [Internet]. 1996 [cited 2024 Feb 10];128(4):555–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8618192/>
137. Gerdes AM, Horder M, Bonnevie-Nielsen V. Increased IFN-alpha-induced sensitivity but reduced reactivity of 2',5'-oligoadenylate synthetase (2,5AS) in trisomy 21 blood lymphocytes. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 1993 [cited 2024 Feb 10];93(1):93–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8324908/>
138. Jabri B, Sollid LM. Mechanisms of disease: immunopathogenesis of celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2006 Sep [cited 2024 Feb 10];3(9):516–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16951668/>
139. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Lancet* [Internet]. 2000 Jul 15 [cited 2024 Feb 10];356(9225):203–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10963198/>

140. Fasano A. Celiac disease--how to handle a clinical chameleon. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Jun 19 [cited 2024 Feb 10];348(25):2568–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12815143/>
141. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* [Internet]. 2013 Jan [cited 2024 Feb 10];62(1):43–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22345659/>
142. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity: A Review. *JAMA* [Internet]. 2017 Aug 15 [cited 2024 Feb 10];318(7):647–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28810029/>
143. Mäki M, Collin P. Coeliac disease. *Lancet* [Internet]. 1997 Jun 14 [cited 2024 Feb 10];349(9067):1755–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9193393/>
144. ÇÖLYAK HASTALIĞINDA AİLE HEKİMLERİ İÇİN TANI, TEDAVİ VE İZLEM REHBERİ.
145. Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2014 Nov 18 [cited 2024 Feb 10];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25404189/>
146. Volta U, Caio G, Boschetti E, Giancola F, Rhoden KJ, Ruggeri E, et al. Seronegative celiac disease: Shedding light on an obscure clinical entity. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2024 Feb 10];48(9):1018–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27352981/>
147. Vivas S, Ruiz De Morales JM, Fernandez M, Hernando M, Herrero B, Casqueiro J, et al. Age-related clinical, serological, and histopathological features of celiac disease. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2008 Sep [cited 2024 Feb 10];103(9):2360–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18702652/>
148. Ravikumara M, Tuthill DP, Jenkins HR. The changing clinical presentation of coeliac disease. *Arch Dis Child* [Internet]. 2006 Dec [cited 2024 Feb 10];91(12):969–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16887861/>
149. Lindfors K, Koskinen O, Kaukinen K. An update on the diagnostics of celiac disease. *Int Rev Immunol* [Internet]. 2011 Aug [cited 2024 Feb 10];30(4):185–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21787224/>
150. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and

Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2012 Jan [cited 2024 Feb 10];54(1):136–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22197856/>

151. Tosco A, Salvati VM, Auricchio R, Maglio M, Borrelli M, Coruzzo A, et al. Natural history of potential celiac disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2024 Feb 10];9(4):320–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20851213/>
152. Volta U, Granito A, Fiorini E, Parisi C, Piscaglia M, Pappas G, et al. Usefulness of antibodies to deamidated gliadin peptides in celiac disease diagnosis and follow-up. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2008 Jun [cited 2024 Feb 10];53(6):1582–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17985240/>
153. Volta U, Fabbri A, Parisi C, Piscaglia M, Caio G, Tovoli F, et al. Old and new serological tests for celiac disease screening. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2010 [cited 2024 Feb 10];4(1):31–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20136587/>
154. Volta U, Caio G, Tovoli F, De Giorgio R. Non-celiac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness. *Cell Mol Immunol* [Internet]. 2013 Sep [cited 2024 Feb 10];10(5):383–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23934026/>
155. Caio G, Volta U. Coeliac disease: changing diagnostic criteria? *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* [Internet]. 2012 Jun [cited 2024 Feb 10];5(3):119. Available from: [/pmc/articles/PMC4017479/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22744189/)
156. Egner W, Shrimpton A, Sargur R, Patel D, Swallow K. ESPGHAN guidance on coeliac disease 2012: multiples of ULN for decision making do not harmonise assay performance across centres. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2012 Dec [cited 2024 Feb 10];55(6):733–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22744189/>
157. Fuchs V, Kurppa K, Huhtala H, Laurila K, Mäki M, Collin P, et al. Serology-based criteria for adult coeliac disease have excellent accuracy across the range of pre-test probabilities. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2024 Feb 10];49(3):277–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30592070/>
158. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med* [Internet]. 2010 [cited 2024 Feb 10];123(8):691–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20670718/>
159. Caio G, Riegler G, Patt Urelli M, Facchiano A, De Magistris L, Sapone A. Pathophysiology of non-celiac gluten sensitivity: where are we now? *Minerva*

- Gastroenterol Dietol [Internet]. 2017 [cited 2024 Feb 10];63(1):16–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27808487/>
160. Villalta D, Tonutti E, Prause C, Koletzko S, Uhlig HH, Vermeersch P, et al. IgG antibodies against deamidated gliadin peptides for diagnosis of celiac disease in patients with IgA deficiency. Clin Chem [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2024 Feb 10];56(3):464–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20022984/>
 161. Volta U, Molinaro N, De Franceschi L, Fratangelo D, Bianchi FB. IgA anti-endomysial antibodies on human umbilical cord tissue for celiac disease screening. Save both money and monkeys. Dig Dis Sci [Internet]. 1995 Sep [cited 2024 Feb 10];40(9):1902–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7555440/>
 162. Stern M. Comparative evaluation of serologic tests for celiac disease: a European initiative toward standardization. J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. 2000 [cited 2024 Feb 10];31(5):513–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11144436/>
 163. Amarri S, Alvisi P, De Giorgio R, Gelli MC, Cicola R, Tovoli F, et al. Antibodies to deamidated gliadin peptides: an accurate predictor of coeliac disease in infancy. J Clin Immunol [Internet]. 2013 Jul [cited 2024 Feb 10];33(5):1027–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23558824/>
 164. Costantini S, Rossi M, Colonna G, Facchiano AM. Modelling of HLA-DQ2 and its interaction with gluten peptides to explain molecular recognition in celiac disease. J Mol Graph Model [Internet]. 2005 Apr [cited 2024 Feb 10];23(5):419–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15781184/>
 165. Wu J, Xia B, Von Blomberg BME, Zhao C, Yang XW, Crusius JBA, et al. Coeliac disease in China, a field waiting for exploration. Revista espanola de enfermedades digestivas [Internet]. 2010 [cited 2024 Feb 10];102(8):472–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20670067/>
 166. Ceylan G, Tekedereli İ. Çölyak Hastalığı Olan Bir Ailede HLA Tiplendirmesi. Gazi Tıp Derg 2009;20:181–3. - Google'da Ara [Internet]. [cited 2024 Feb 11].
 167. Tollefsen S, Arentz-Hansen H, Fleckenstein B, Molberg Ø, Ráki M, Kwok WW, et al. HLA-DQ2 and -DQ8 signatures of gluten T cell epitopes in celiac disease. J Clin Invest [Internet]. 2006 Aug 1 [cited 2024 Feb 10];116(8):2226–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16878175/>
 168. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. Eur J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 1999 [cited 2024 Feb 10];11(10):1185–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10524652/>

169. Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease. *J Clin Pathol* [Internet]. 2005 Jun [cited 2024 Feb 10];58(6):573–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15917404/>
170. Oxentenko AS, Murray JA. Celiac Disease: Ten Things That Every Gastroenterologist Should Know. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2024 Feb 10];13(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25051511/>
171. 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 Jan;102(1):330–54.
172. Brown I, Mino-Kenudson M, Deshpande V, Lauwers GY. Intraepithelial lymphocytosis in architecturally preserved proximal small intestinal mucosa: an increasing diagnostic problem with a wide differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2006 Jul [cited 2024 Feb 10];130(7):1020–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16831028/>
173. Biagi F, Bianchi PI, Campanella J, Badulli C, Martinetti M, Klersy C, et al. The prevalence and the causes of minimal intestinal lesions in patients complaining of symptoms suggestive of enteropathy: a follow-up study. *J Clin Pathol* [Internet]. 2008 Oct [cited 2024 Feb 10];61(10):1116–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18708422/>
174. Kakar S, Nehra V, Murray JA, Dayharsh GA, Burgart LJ. Significance of intraepithelial lymphocytosis in small bowel biopsy samples with normal mucosal architecture. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2024 Feb 10];98(9):2027–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14499783/>
175. ERTEM ProfDrD. Çölyak Hastalığı. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi* [Internet]. 2017 Jan 25 [cited 2024 Feb 10];9(1):1–10. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ktpd/issue/47776/595786>
176. Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2009 Aug [cited 2024 Feb 10];30(4):315–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19485977/>
177. Murch S, Jenkins H, Auth M, Bremner R, Butt A, France S, et al. Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Arch Dis Child* [Internet]. 2013 Oct [cited 2024 Feb 10];98(10):806–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23986560/>

178. Ludvigsson JF. Mortality and malignancy in celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* [Internet]. 2012 Oct [cited 2024 Feb 10];22(4):705–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23083988/>
179. Ciacci C, Cirillo M, Auriemma G, Di Dato G, Sabbatini F, Mazzacca G. Celiac disease and pregnancy outcome. *Am J Gastroenterol*. 1996 Apr;91(4):718–22.
180. Castillo NE, Leffler DA. Celiac Disease as a Model Disorder for Testing Novel Autoimmune Therapeutics. *The Value of BCG and TNF in Autoimmunity*. 2014;126–39.
181. Gopalakrishnan S, Tripathi A, Tamiz AP, Alkan SS, Pandey NB. Larazotide acetate promotes tight junction assembly in epithelial cells. *Peptides (NY)* [Internet]. 2012 May [cited 2024 Feb 10];35(1):95–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22401910/>
182. Caliskan A. R. HMM, OB, GM, GE, ÜN, DR, AM, DU, MJ. Larazotide acetate reduces the frequency of bacterial translocation in the thioacetamide-induced liver failure in rats. *JOURNAL OF HEPATOLOGY*, cilt73, 2020 . 2020;
183. Leffler DA, Kelly CP, Green PHR, Fedorak RN, Dimarino A, Perrow W, et al. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2024 Feb 10];148(7):1311–1319.e6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25683116/>
184. Vanga RR, Kelly CP. Novel therapeutic approaches for celiac disease. *Discov Med*. 2014 May;17(95):285–93.
185. Tack GJ, van de Water JMW, Bruins MJ, Kooy-Winkelaar EMC, van Bergen J, Bonnet P, et al. Consumption of gluten with gluten-degrading enzyme by celiac patients: a pilot-study. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2013 Sep 21 [cited 2024 Feb 10];19(35):5837–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24124328/>
186. Gottlieb K, Dawson J, Hussain F, Murray JA. Development of drugs for celiac disease: review of endpoints for Phase 2 and 3 trials. *Gastroenterol Rep (Oxf)* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2024 Feb 10];3(2):91–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25725041/>
187. Tye-Din JA, Galipeau HJ, Agardh D. Celiac Disease: A Review of Current Concepts in Pathogenesis, Prevention, and Novel Therapies. *Front Pediatr* [Internet]. 2018 [cited 2024 Feb 10];6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30519552/>
188. Pultz IS, Hill M, Vitanza JM, Wolf C, Saaby L, Liu T, et al. Gluten Degradation, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of TAK-062, an Engineered Enzyme to Treat Celiac Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Feb

- 10];161(1):81-93.e3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33741317/>
189. Pultz IS, Leffler D, Liu T, Winkle P, Vitanza J, Hill M. 1125 KUMA062 EFFECTIVELY DIGESTS GLUTEN IN THE HUMAN STOMACH: RESULTS OF A PHASE 1 STUDY. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2024 Feb 10];158(6):S-218. Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508520312373/fulltext>
 190. Pinier M, Fuhrmann G, Verdu E, Leroux JC. Prevention measures and exploratory pharmacological treatments of celiac disease. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2010 Dec [cited 2024 Feb 10];105(12):2551–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20877349/>
 191. Sollid LM, Khosla C. Novel therapies for coeliac disease. *J Intern Med* [Internet]. 2011 Jun [cited 2024 Feb 10];269(6):604–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21401739/>
 192. Lindfors K, Lähdeaho ML, Kalliokoski S, Kurppa K, Collin P, Mäki M, et al. Future treatment strategies for celiac disease. *Expert Opin Ther Targets* [Internet]. 2012 Jul [cited 2024 Feb 10];16(7):665–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22620264/>
 193. Keech CL, Dromey J, Chen Z, Anderson RP, McCluskey J. 355 Immune Tolerance Induced By Peptide Immunotherapy in An HLA Dq2-Dependent Mouse Model of Gluten Immunity. *Gastroenterology* [Internet]. 2009 May [cited 2024 Feb 10];5 Supplement 1(136):A-57. Available from: <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-63c11fe7-556e-3766-abcc-1c520c1ecb79>
 194. McKerracher L, Higuchi H. Targeting Rho to stimulate repair after spinal cord injury. *J Neurotrauma* [Internet]. 2006 Mar [cited 2024 Feb 10];23(3–4):309–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16629618/>
 195. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology* [Internet]. 2009 [cited 2024 Feb 10];137(6):1912–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19766641/>
 196. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, Lahr BD, Wu TT, Murray JA. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2010 Jun [cited 2024 Feb 10];105(6):1412–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20145607/>
 197. Lebwohl B, Granath F, Ekbom A, Smedby KE, Murray JA, Neugut AI, et al. Mucosal healing and risk for lymphoproliferative malignancy in celiac disease: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* [Internet]. 2013 Aug 6 [cited

- 2024 Feb 10];159(3):169–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23922062/>
198. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A, Brandt L, Granath F. Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. *JAMA* [Internet]. 2009 Sep 16 [cited 2024 Feb 10];302(11):1171–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19755695/>
 199. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2005 Jan [cited 2024 Feb 10];40(1):1–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15625418/>
 200. Chaudrey KH. ACG Guideline: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Feb 10];118(1):23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36602833/>
 201. Ilus T, Kaukinen K, Virta LJ, Huhtala H, Mäki M, Kurppa K, et al. Refractory coeliac disease in a country with a high prevalence of clinically-diagnosed coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2014 Feb [cited 2024 Feb 10];39(4):418–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24387637/>
 202. Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Feb 10];160(1):63–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32950520/>
 203. Malamut G, Cellier C. Refractory Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2024 Feb 10];48(1):137–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30711206/>
 204. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterology* [Internet]. 2001 [cited 2024 Feb 10];120(3):636–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11179241/>
 205. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 1999 [cited 2024 Feb 10];117(2):297–303. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10419909/>
 206. SARS-CoV-2/COVID-19 Pandemisi Özer AKGÜL.

207. Zhen J, Stefanolo JP, de la Paz Temprano M, Seiler CL, Caminero A, de-Madaria E, et al. Risk perception and knowledge of COVID-19 in patients with celiac disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2021 Mar 28 [cited 2024 Feb 10];27(12):1213–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33828395/>
208. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* [Internet]. 2020 May 12 [cited 2024 Feb 10];323(18):1775–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32203977/>
209. Fung M, Babik JM. COVID-19 in Immunocompromised Hosts: What We Know So Far. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021 Jan 15 [cited 2024 Feb 10];72(2):340–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33501974/>
210. Santacroce G, Lenti MV, Aronico N, Miceli E, Lovati E, Lucotti PC, et al. Impact of COVID-19 in immunosuppressive drug-naïve autoimmune disorders: Autoimmune gastritis, celiac disease, type 1 diabetes, and autoimmune thyroid disease. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Feb 10];33 Suppl 27(Suppl 27):105–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35080315/>
211. GASBARRINI G, DIONISI T, CORAZZA GR, ARONICO N, CAMMAROTA G, IANIRO G, et al. COVID-19 in celiac disease: a multicentric retrospective cohort study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 10];25(12):4400–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34227075/>
212. Zhen J, Stefanolo JP, Temprano M de la P, Tedesco S, Seiler C, Caminero AF, et al. The Risk of Contracting COVID-19 Is Not Increased in Patients With Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 Feb 10];19(2):391–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33059041/>
213. Elli L, Facciotti F, Lombardo V, Scricciolo A, Sanders DS, Vaira V, et al. Anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin profile in patients with celiac disease living in a high incidence area. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Feb 10];54(1):3–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34561158/>
214. Monzani A, Lionetti E, Felici E, Fransos L, Azzolina D, Rabbone I, et al. Adherence to the Gluten-Free Diet during the Lockdown for COVID-19 Pandemic: A Web-Based Survey of Italian Subjects with Celiac Disease. *Nutrients* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Feb 10];12(11):1–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33198212/>
215. Bascuñán KA, Rodríguez JM, Osben C, Fernández A, Sepúlveda C, Araya M. Pandemic Effects and Gluten-Free Diet: An Adherence and Mental Health

- Problem. *Nutrients* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Feb 10];13(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34071870/>
216. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 9 Mayıs Dünya Çölyak Günü <https://hsgm.saglik.gov.tr> - Google'da Ara [Internet]. [cited 2024 Feb 10].
 217. Yıldırım, E. (2020). Çölyak Hastalığı ve Glutensiz Besleme. *Genel Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(3), 175-187.
 218. 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).
 219. Er, M. M. (2018). Konya ilindeki erişkin çölyak hastalarının epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bulgularının retrospektif olarak değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi. konya. .
 220. Freeman HJ, Chopra A, Clandinin MT, Thomson AB. Recent advances in celiac disease [Internet]. Vol. 17, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Inc; 2011 [cited 2021 Mar 31]. p. 2259–72.
 221. Çakmak, A. (2013). Ankara'da Yaşayan 19-65 Yaş Arası Çölyak Hastalarının Beslenme Durumlarının Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi Yüksek Lisans Tezi. Ankara. .
 222. 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).



T.C.
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Karar Tarihi
14/11/2023

Toplantı Sayısı
3

Karar Sayısı
2023/3.3

Adiyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Öğretim Üyesi Ali Rıza ÇALISKAN'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan "Covid-19 hastalığı tanısı ile takip ettiğimiz hastaların Covid-19 salgın hastalığı dönemi ve yaşadığımız deprem süreci sonrası diyet uyumlarının değerlendirilmesi" adlı proje için hazırlanmış olan ve 01/11/2023 tarihinde sunulan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Başvuru Formu ile ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın yürürlükte olan ilgili yasal düzenlemelere ayularak yürütülmesi ve sonuçlandırılması koşulu ile gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve Etik Kurul kararının başvuru sahibine iletilmesine toplantıya katılan Etik Kurul Üyeleri'nin oy birliği ile karar verilmiştir.

(İmza)

Prof. Dr. Haydar BAGIŞ
Başkan

(İmza)

Prof. Dr. Gülnur EARTHAN
Üye

(İmza)

Prof. Dr. H. Sinan HATİPOĞLU
Üye

(Görevli)

Prof. Dr. İsmail AĞIR
Üye

(İmza)

Doç.Dr. Bilal EGE
Üye

(Katılmadı)

Doç. Dr. Erman ALTUNİŞİK
Üye

(İmza)

Doç.Dr. Talip KARAÇOR
Üye

(Katılmadı)

Prof. Dr. Tuncay ÇELİK
Üye

(İmza)

Dr.Öğr.Üys. Muhittin ÖNDERCI
Üye

(İmza)

Prof. Dr. Fatih ÜÇKARDEŞ
Üye

(İmza)

Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ
Üye

Üye

(İmza)

Doç.Dr. Serdar OLT
Üye