



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ENDOSKOPİK BİYOPSİ YAPILAN ÇÖLYAK HASTALARINDA MARSH
SINIFLAMASI İLE NUTRİSYON DURUMU VE DOKU-ANTİ
TRANSGLUTAMİNAZ SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. ABDULLAH ŞAN

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ AŞKI VURAL

ADYAMAN

2025



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ENDOSKOPİK BİYOPSİ YAPILAN ÇÖLYAK HASTALARINDA MARSH
SINIFLAMASI İLE NUTRİSYON DURUMU VE DOKU-ANTİ
TRANSGLUTAMİNAZ SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. ABDULLAH ŞAN

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ AŞKI VURAL

ADYAMAN

2025

ONAY SAYFASI

Dr. Öğr. Üyesi Aşkı VURAL danışmanlığında Dr. Abdullah ŞAN tarafından yapılan " Endoskopik Biyopsi Yapılan Çölyak Hastalarında Marsh Sınıflaması İle Nutrisyon Durumu ve Doku Anti-Transglutaminaz Seviyelerinin Karşılaştırılması" başlıklı tez çalışması tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim 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

Asistanlık sürecimde ve tez çalışmam sırasında bilgi ve deneyimlerini cömertçe paylaşan, hoşgörü ve sabrıyla her zaman desteğini hissettiren ve her zorlu zamanda yanımda olan değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Aşk VURAL'a,

Uzmanlık eğitimim süresince yol gösterici olan ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Ramazan ULU'ya, Prof. Dr. Ramazan İlyas ÖNER'e, Prof. Dr. Serdar OLT'a, Doç.Dr. Ayşe Şahin TUTAK'a, Dr. Öğr. Üyesi Ali Rıza ÇALIŞKAN'a,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma ve sağlık ekibimize,

Bilgilerinden istifade ettiğim, eğitimime büyük katkısı olan değerli uzmanlarımıza, Rotasyonlarım boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren saygıdeğer hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en çok emeği olan, sevgisini ve desteğini hep hissettiğim annem ve babama, hep yanımda olduklarını bildiğim kardeşlerime,

Son olarak da tezimin her aşamasında bana destek veren ve katkı sağlayan, sevgisiyle her daim yanımda olduğunu hissettiğim, canım eşim Belgin ŞAN'a ve biricik kızım Lina Helen'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

ENDOSKOPIK BİYOPSİ YAPILAN ÇÖLYAK HASTALARINDA MARSH SINIFLAMASI İLE NUTRİSYON DURUMU VE DOKU-ANTI TRANSGLUTAMİNAZ SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Çölyak hastalığı, gluten alımına bağlı olarak gelişen otoimmün temelli bir enteropatidir ve histopatolojik değişikliklerin yanı sıra sistemik beslenme bozukluklarına da yol açabilir. Bu çalışmada, çölyak hastalarında endoskopik biyopsi ile belirlenen Marsh sınıflaması bulgularının serum anti-doku transglutaminaz (anti-tTG) antikor düzeyleri ve temel nütrisyonel parametreler (hemoglobin, albümin, ferritin vb.) ile olan ilişkisi detaylı olarak araştırılmıştır. Ayrıca hastalık şiddetinin serolojik ve nütrisyonel göstergeler ile öngörülüp öngörülemediği değerlendirilmiştir.

Yöntemler: Çalışmaya, tanı amacıyla endoskopik biyopsi yapılan ve çölyak hastalığı tanısı kesinleşen 130 erişkin birey dahil edilmiştir. Hastaların serumlarında anti-tTG IgA, anti-tTG IgG düzeyleri ölçülerek değerlendirilmiştir. Ayrıca hemoglobin, albümin, ferritin, folat, vitamin B12, kalsiyum gibi temel nütrisyon parametreleri kaydedilmiştir. Biyopsi örnekleri Marsh sınıflamasına göre Marsh 1’den Marsh 4’e kadar kategorize edilmiştir. Anti-tTG düzeyleri ve nütrisyonel parametreler, hastaların Marsh evreleriyle karşılaştırılarak istatistiksel analizler yapılmıştır.

Bulgular: Hastaların büyük çoğunluğunda Marsh 3a, 3b ve 3c bulguları saptanmıştır. Marsh evresi ilerledikçe serum anti-tTG düzeylerinde belirgin bir artış izlenmiş, en yüksek değerler Marsh 3c grubunda tespit edilmiştir ($p<0,001$). Ayrıca Marsh evresi ile hemoglobin ve albümin düzeyleri arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$). Marsh 3b ve 3c grubunda hastaların önemli bir kısmında anemi ve hipoproteinemi saptanmıştır. Ferritin düzeylerinde de Marsh evresi ilerledikçe azalma eğilimi gözlenmiştir.

Sonuç: Çölyak hastalığında histopatolojik evreleme, yalnızca mukozal hasarın derecesini değil, aynı zamanda hastaların serolojik aktivitesini ve nütrisyonel durumunu da yansıtmaktadır. Özellikle yüksek anti-tTG düzeyleri ve düşük hemoglobin-albümin seviyeleri, ileri evre mukozal hasarın ve malabsorbsiyonun göstergesi olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle çölyak hastalığının tanı ve izlem sürecinde, Marsh

sınıflamasının yanı sıra serolojik ve nütrisyonel parametrelerin bütüncül olarak değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çölyak hastalığı, Marsh sınıflaması, anti-doku transglutaminaz, nütrisyonel parametreler, endoskopik biyopsi.



ABSTRACT

Objective: Celiac disease is an autoimmune enteropathy triggered by gluten intake, leading not only to histopathological changes in the intestinal mucosa but also to systemic nutritional deficiencies. This study aimed to investigate the relationship between Marsh classification findings obtained from endoscopic biopsies, serum anti-tissue transglutaminase (anti-tTG) antibody levels, and key nutritional parameters (hemoglobin, albumin, ferritin, etc.) in adult patients diagnosed with celiac disease. Additionally, the study evaluated whether disease severity could be predicted based on serological and nutritional indicators.

Methods: A total of 130 adult patients who underwent endoscopic biopsy and were confirmed to have celiac disease were retrospectively analyzed. Serum anti-tTG IgA and anti-tTG IgG levels were measured. Hemoglobin, albumin, ferritin, folat, vitamin B12, calcium levels were also recorded as nutritional markers. Biopsy samples were classified according to Marsh classification, ranging from Marsh 1 to Marsh 4. Serum anti-tTG levels and nutritional parameters were compared across different Marsh stages using statistical analysis.

Results: The majority of patients exhibited Marsh 3a, 3b, or 3c histopathological changes. Serum anti-tTG levels significantly increased with the progression of Marsh stages, reaching the highest values in the Marsh 3c group ($p < 0.001$). A significant negative correlation was observed between Marsh stage and both hemoglobin and albumin levels ($p < 0.05$). Anemia and hypoproteinemia were notably prevalent in patients classified as Marsh 3b and 3c. Ferritin levels tended to decrease as the Marsh stage advanced.

Conclusion: In celiac disease, histopathological staging through Marsh classification reflects not only the degree of mucosal damage but also correlates with serological activity and nutritional status. High anti-tTG levels combined with low hemoglobin and albumin concentrations may indicate severe mucosal injury and malabsorption. Therefore, a comprehensive evaluation incorporating Marsh classification, serological markers, and nutritional parameters is essential in the diagnosis and follow-up of celiac disease.

Keywords: Celiac disease, Marsh classification, anti-tissue transglutaminase, nutritional parameters, endoscopic biopsy.



İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
TABLO DİZİNİ.....	xi
ŞEKİL DİZİNİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanımlamalar.....	3
2.2. Tarihçe.....	3
2.3. Epidemiyoloji.....	5
2.4. Patogenez.....	6
2.4.1. Histopatoloji.....	8
2.4.2. Genetik faktörler.....	10
2.4.3.Çevresel faktörler.....	12
2.4.4. İmmünolojik faktörler.....	13
2.5. Klinik.....	15
2.5.1. Fizik muayene bulguları.....	16

2.5.2. Çölyak Hastalığı klinik formları.....	16
2.6. Tanı.....	19
2.6.1. Patolojik biyopsi.....	21
2.7. Tedavi.....	22
3. MATERYAL-METOD.....	25
3.1. Hastalar ve çalışma dizaynı.....	25
3.2. Çalışma değişkenleri.....	25
3.3. Endoskopik inceleme ve patolojik değerlendirme.....	25
3.4. Kullanılan istatistik yöntem.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇ.....	36
7. KAYNAKLAR	37
8. EKLER	
8.1.Etik Kurul Onayı	
8.2. İntihal Raporu	

TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1. Tahıl tanelerinin protein ve prolamin içerikleri.....	13
Tablo 2.2. Çölyak hastalığında tahılların toksisitesi.....	13
Tablo 4.1. Hastaların cinsiyet ve patoloji evresine göre dağılımını gösteren tablo.....	27
Tablo 4.2. Analiz edilen değişkenlerin merkezi eğilimi ve dağılım değerlerini gösteren tablo.....	28
Tablo 4.3. Cinsiyete göre patoloji evreleri arasındaki dağılımı gösteren tablo.....	29
Tablo 4.4. Biyokimyasal parametreler ile patoloji evresi arasındaki ilişkiyi gösteren tablo.....	31

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2.1. Çölyak Hastalığında Bağırsak Değişiklikleri.....	9
Şekil 2.2. Çölyak Hastalığının Yüksek Büyütme Mikrografı.....	10
Şekil 2.3. Çölyak Hastalığında Marsh Sınıflaması.....	22



SİMGELER VE KISALTMALAR

ÇH: Çölyak Hastalığı

IgG: İmmünglobulin G

IgA: İmmünglobulin A

tTG: Doku transglutaminaz

EMA: Endomisyal antikor

ESPGHAN: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

DM: Diyabetes Mellitus

APC: Antijen Sunan Hücre

GFD: Glutensiz Diyet

MHC: Major Histokompatibilite Kompleksi

IFN: İnterferon

NK: Doğal Öldürücü Hücre

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

DEHB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

ACG: Amerikan Gastroenteroloji Topluluğu

ÖGD: Özofagogastroduodenoskopi

İEL: İntraepitelyal Lenfosit

DPG: Deamidated Gliadin Peptit

İBS: İrritabl Bağırsak Sendromu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak Hastalığı (ÇH), diğer adıyla gluten enteropatisi, genetik yatkınlığı olan bireylerde başta buğdayda bulunan gluten olmak üzere arpa, çavdar ve yulaf gibi tahıllardaki gluten benzeri proteinlere karşı gelişen kalıcı intolerans sonucu ortaya çıkan proksimal ince bağırsak hastalığıdır (1). Gluten maruziyetinin ardından ince bağırsak mukozasında karakteristik histopatolojik değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler arasında intraepitelyal lenfositoz, lamina propriada lenfoplazmositik infiltrasyon ve farklı derecelerde villöz atrofi yer almaktadır (2). Tarama çalışmaları, Çölyak Hastalığı prevalansının küresel ölçekte artış gösterdiğini ortaya koymaktadır. Avrupa kökenli toplumlarda hastalığın sıklığı 1/85 ile 1/300 arasında değişmekte olup ortalama 1/100 olarak rapor edilmiştir. Ülkemizde yapılan bölgesel çalışmalarda ise çocuklarda yaklaşık %1, erişkinlerde ve sağlıklı kan donörlerinde %0,8 ile %1,3 arasında değişen oranlarda saptanmıştır (3,4).

Çölyak hastalığında en sık karşılaşılan klinik belirtiler arasında abdominal ağrı, abdominal distansiyon, diyare, vücut ağırlığı kaybı ve malabsorpsiyon yer almaktadır. Bununla birlikte, hastalığın klinik seyri asemptomatik bireylerden, her yaş grubunda görülebilen şiddetli diyare, karın şişliği, dehidratasyon, hipotansiyon, letarji ve elektrolit dengesizlikleri ile karakterize edilen, yoğun bakım koşullarında acil müdahale gerektirebilecek ciddi bir klinik tabloya kadar geniş bir yelpazede değişkenlik gösterebilmektedir. Bu tablo, literatürde "çölyak krizi" olarak adlandırılmakta olup, nadir görülmekle birlikte, özellikle ileri derecede malabsorpsiyonun eşlik ettiği olgularda yaşamı tehdit edici olabilir (5).

Çölyak hastalığı, proksimal ince bağırsaklarda villöz atrofi, kript hiperplazisi ve intraepitelyal lenfosit artışı gibi belirgin histopatolojik değişikliklerle karakterize olan kronik immünolojik bir hastalıktır. Genetik yatkınlığı olan bireylerde buğday, arpa ve çavdar gibi tahıllarda bulunan glutenin tetikleyici bir faktör olduğu bilinmektedir. Geleneksel olarak bir enteropati olarak tanımlanmasına rağmen, son yıllarda yapılan araştırmalar çölyak hastalığının gastrointestinal sistemle sınırlı olmadığını, farklı organ ve sistemleri de etkileyebilen multisistemik bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur. İlk başlarda çocukluk çağında ortaya çıkan ve nadir görülen bir malabsorpsiyon sendromu

olarak kabul edilen bu hastalığın, toplum bazlı taramalarla genel popülasyondaki prevalansının %1'e ulaştığı gösterilmiştir(5).

Yapılan araştırmalar, biyopsi ile tanı koyma yönteminin çeşitli sınırlamaları olduğunu ortaya koymaktadır. Bu yöntem, invaziv ve maliyetli olmasının yanı sıra, kesit alınması sırasında oluşabilecek artefaktlar nedeniyle yorumlama güçlüklerine yol açabilmektedir. Özellikle duodenal lenfositozun düşük duyarlılığa sahip olması, biyopsi temelli tanının güvenilirliğini sınırlayan faktörler arasındadır. Ayrıca, farklı klinik durumlar biyopside çölyak hastalığına benzer mikroskopik paternlerin izlenmesine neden olabilir. Özellikle intraepitelyal lenfosit artışının *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, ilaç veya gıda alerjileri ve diğer otoimmün hastalıklar gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabileceği bilinmektedir. Benzer şekilde, *Giardia* enfeksiyonlarında bağırsak mukozasında villöz atrofi gelişebilir. Bunun yanı sıra, biyopsi materyalinin kalitesinin yetersiz olması, yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlara yol açarak tanı sürecini zorlaştırabilir. Özellikle histopatolojik hasarın sınır düzeyde olduğu olgularda tanı koyma süreci daha da güçleşmektedir(6,7).

Biyopsi, çölyak hastalığının tanısında erişkin hastalar için halen altın standart olarak kabul edilmekle birlikte, serolojik testlerin önemi giderek artmaktadır. Son yıllarda, çölyak hastalığının farklı klinik formlarının tanımlanması ve daha önce tanı konulamayan olguların belirlenmesine olanak sağlaması, serolojik testlerin tanı sürecindeki rolünü daha da güçlendirmiştir. Özellikle iyi standardize edilmiş ve %98'e varan yüksek duyarlılığa sahip testlerin klinik uygulamaya girmesi, bu testleri tanı sürecinde daha avantajlı hale getirmektedir. Serolojik testlerin düşük maliyetli olması, uygulanmasının kolay olması ve non-invaziv bir yöntem sunması, biyopsiye kıyasla ilk basamak tarama yöntemi olarak tercih edilmesine neden olmaktadır(6,7).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlamalar

Çölyak hastalığı, genetik yatkınlığı olan bireylerde buğday, arpa ve yulaf gibi tahıllarda bulunan gluten proteinine karşı gelişen immün aracılı bir enteropatidir. Gluten tüketimi, ince bağırsak mukozasında immünolojik reaksiyonları tetikleyerek mukozal hasara ve otoimmün yanıtın ortaya çıkmasına neden olur. Bu hastalık, bağırsak epitelinde villöz atrofi, kript hiperplazisi ve intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir ve çölyak sprue olarak da adlandırılmaktadır(6,7). "Sprue" terimi, diyare, aşırı kilo kaybı, aftöz stomatit ve malabsorpsiyon gibi semptomlarla karakterize edilen tropikal sprue hastalığını tanımlamak için kullanılan Flemenkçe kökenli bir kelimedir(6,7). Çölyak hastalığında ise gluten tüketimi, bir dizi immünolojik süreci tetikleyerek ince bağırsak mukozasının bütünlüğünün bozulmasına, inflamasyona ve sonucunda besin emiliminde ciddi bozukluklara yol açmaktadır(8,9).

2.2. Tarihçe

Çölyak hastalığı, gluten sensitif enteropati veya non-tropikal sprue olarak da adlandırılan, genetik yatkınlığı olan bireylerde gluten tüketimi ile tetiklenen otoimmün bir enteropatidir. Modern anlamda çölyak hastalığı, ilk kez 1888 yılında Samuel Gee tarafından tanımlanmıştır. Ancak, hastalığa benzer kronik malabsorpsiyon belirtileri içeren bir klinik tablo, milattan önce 2. yüzyılda Kapadokyalı hekim Aretaeus tarafından tanımlanmış ve "koiliakos" olarak adlandırılmıştır(10).

Çölyak hastalığının klinik belirtileri, günümüze en yakın şekliyle ilk olarak 1888 yılında pediatrist Dr. Samuel Jones Gee tarafından Kuzey Avrupa'da çocuk hastalarda tanımlanmıştır (11). Aretaeus, hastalığın yalnızca yetişkinlerde, özellikle de ileri yaşta kadınlarda görüldüğünü öne sürerken, Dr. Gee çölyak hastalığının tüm yaş gruplarında ortaya çıkabileceğini vurgulamıştır (11,12). Ayrıca, midye tüketimiyle iyileşme gösteren ancak sezon sonunda semptomları nükseden bir olgu tanımlayarak, diyetin hastalık üzerindeki kritik rolünü vurgulamıştır (11).

Çölyak hastalığıyla ilgili önemli bir diğer gelişme, 1908 yılında Amerikalı Dr. Christian Archibald Herter'in "intestinal infantilism" terimini kullanarak hastalığı tanımlaması olmuştur. Herter, bu hastalarda yağların karbonhidratlara kıyasla daha iyi tolere edildiğini ortaya koymuştur (13). 1918'de Dr. G. F. Still çölyak hastalarının ekmeğe karşı düşük tolerans gösterdiğini belirtirken, 1921'de Dr. Howland karbonhidrat toleransındaki düşüklüğü vurgulamıştır. 1924 yılında ise Sidney V. Haas, tahıl kaynaklı karbonhidratlar içermeyen bir "muz diyeti" ile hastaların klinik iyileşme gösterdiğini bildirmiştir (14).

Çölyak hastalığının patogeneze yönelik en büyük ilerlemelerden biri, 1950 yılında Hollandalı pediatrist Dr. Willem Karel Dicke'nin Utrecht Üniversitesi'nde tamamladığı doktora çalışmasıyla gerçekleşmiştir. Dr. Dicke, buğday, çavdar ve yulafın diyetten çıkarılmasının çocuk hastalarda belirgin iyileşmeye ve yağlı diyarenin azalmasına neden olduğunu gözlemlemiştir (14,15). II. Dünya Savaşı sırasında tahıl kıtlığı yaşandığında bazı çocukların semptomlarında düzelme olduğunu, savaşın ardından tekrar gluten içeren besinlere erişimin artmasıyla semptomların nüksettiğini fark ederek, glutenin çölyak hastalığındaki temel tetikleyici olduğunu ortaya koymuştur (11,15).

1954 yılında Paulley, ameliyatla elde edilen ince bağırsak biyopsi örneklerinde villöz atrofi ve kript hiperplazisinin çölyak hastalığının patognomonik özellikleri olduğunu göstermiştir (16). 1960 yılında Rubin ve çalışma arkadaşları, çölyak hastalığının yalnızca çocuklara özgü olmadığını ve erişkinlerde de görülebileceğini öne sürmüştür (17).

Tanısal yaklaşımlar açısından önemli bir gelişme, 1969 yılında Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) tarafından hastalığın tanı kriterlerinin belirlenmesi olmuştur (18,19). 1965 yılında Mac Donald, çölyak hastalığında ailesel yatkınlığın varlığını ortaya koymuş (20), 1972 yılında Falchuk ve Stokes, hastalığın İnsan Lökosit Antijeni (HLA) ile ilişkili olduğunu belirlemiştir (21). 1975 yılında Ferguson ve çalışma arkadaşları, ince bağırsak biyopsi örneklerinde gliadine karşı bağırsakta hücrel immün yanıt geliştiğini göstermiştir (22).

1989 yılında Solid ve ekibi, HLA-DQ2 heterodimerinin çölyak hastalığında temel genetik duyarlılık faktörü olduğunu ortaya koymuştur (23). 1990 yılında ESPGHAN tanı kriterlerini gözden geçirerek güncellemiş (18,19), 1992 yılında Marsh, hastalığın

histopatolojisi ve patofizyolojisi arasındaki ilişkiyi açıklayan ilk sınıflama sistemini geliştirmiştir (24). Çölyak hastalığında doku transglutaminazın otoantijen olarak rol oynadığı ise 1997 yılında Dietrich tarafından gösterilmiştir (25). 1998 yılında Molberg, doku transglutaminaz enziminin gluten peptitlerini deamidasyon yoluyla daha antijenik hale getirdiğini belirleyerek hastalığın immünolojik mekanizmalarını daha iyi anlamamıza katkıda bulunmuştur (26).

2.3. Epidemiyoloji

Çölyak hastalığı, ilk olarak Kuzey Avrupalı beyaz popülasyonda tanımlanmıştır. 1950'li yıllarda Avrupa'da bildirilen prevalansı 1:4000 ile 1:8000 arasında değişmekteydi. Ancak bu dönemde tanı alan hastalar, klasik malabsorpsiyon semptomları gösteren bireylerle sınırlıydı. 1970'li yıllardan itibaren, çölyak hastalığının oligosemptomatik formlarının fark edilmesi ve gliadin ile endomisyuma karşı gelişen IgA antikorlarının kullanılmaya başlanmasıyla tanı oranlarında belirgin bir artış gözlenmiştir. Danimarka'da gerçekleştirilen bir çalışmada, serolojik tarama yöntemlerinin uygulanmasıyla çölyak hastalığı prevalansının 1:10.000'den 1:300'e kadar yükseldiği rapor edilmiştir (27).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir kesitsel çalışmada, 7798 birey değerlendirilmiş ve popülasyonda çölyak hastalığı tanısı alan veya doku transglutaminaz ile endomisyuma karşı IgA antikorları pozitif olan bireylerin oranının 1:141 olduğu saptanmıştır (28). Biyopsi ile doğrulanan epidemiyolojik çalışmalarda, birçok ülkede çölyak hastalığı prevalansının 1:70 ile 1:300 arasında değiştiği belirlenmiştir (29).

Türkiye'de de son yıllarda çölyak hastalığının sıklığını belirlemeye yönelik geniş kapsamlı araştırmalar artış göstermektedir. Ülkemizde yapılan bölgesel çalışmalar, çocuklarda çölyak hastalığı sıklığını yaklaşık %1 olarak saptarken, erişkinlerde ve sağlıklı kan donörlerinde bu oran %0,8 ile %1,3 arasında değişmektedir. Türkiye'de çölyak hastalığının genel popülasyondaki sıklığının %1 ile binde 3 arasında olduğu tahmin edilmekte olup, yaklaşık 250 bin ile 750 bin arasında çölyak hastası bulunduğu öngörülmektedir. Ancak, tanı konulabilen hasta oranının yalnızca %10 olduğu dikkate alındığında, ülkemizde çölyak hastalığı tanısı almış birey sayısının 25 bin ile 75 bin

arasında olduğu tahmin edilmektedir. Bu veriler, toplumda henüz tanı almamış bireylerin, çölyak hastalığının "buz dağının görünmeyen yüzü" olduğunu ortaya koymaktadır (30).

Gürsoy ve arkadaşları tarafından Türkiye’de Kayseri ilinde yapılan bir çalışmada, çeşitli nedenlerle hastaneye başvuran 20-59 yaş arası 906 birey değerlendirilmiş ve çölyak hastalığı prevalansı %1 olarak belirlenmiştir. Ancak bu çalışmaya hastaneye başvuran bireyler ile kronik hastalığı bulunanlar da dahil edildiğinden, sağlıklı popülasyonu tam olarak yansıtmadığı ve çölyak hastalığı sıklığının bu bölgede yaşayan sağlıklı bireylerde daha düşük olabileceği düşünülmektedir (31).

Bunun yanı sıra, genel dahiliye polikliniğine ayaktan başvuran ve herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan 15-95 yaş aralığında toplam 405 bireyin (255 kadın, 150 erkek) dahil edildiği, 2002-2004 yılları arasında yürütülen bir çalışmada, gluten sensitif enteropati taraması için yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olan antiendomisyum IgA (EMA) antikör testi kullanılmış ve seroprevalans oranı 0,002 olarak saptanmıştır. Bu çalışma, Türkiye’de gluten sensitif enteropati sıklığının Batı toplumlarına kıyasla daha düşük olabileceğini ortaya koymuştur (32).

Çölyak hastalığı sıklığının yaşla birlikte arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. İtalya’da yapılan bir araştırmada, yeni tanı alan çölyak hastalarının %15’inin 65 yaş üzerinde olduğu ve bu bireylerin genellikle tanı almadan önce yaklaşık 11-19 yıl boyunca semptomlardan şikayetçi oldukları bildirilmiştir (33). Ayrıca, çölyak hastalığının kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (34).

Çölyak hastalığı, otoimmün bir hastalık olması nedeniyle, tip 1 diyabetes mellitus (DM), otoimmün tiroidit, Sjögren sendromu, Addison hastalığı, primer biliyer siroz ve Down sendromu gibi hastalıklarla sık birliktelik göstermektedir (35).

2.4. Patogenez

Çölyak hastalığı, buğday, arpa ve çavdarda bulunan diyet glutenine karşı gelişen uygunsuz bir immün yanıtı tetikleyen genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin bir araya gelmesiyle ortaya çıkar. Hastalığın temel tetikleyicisi, glutenin bir protein bileşeni

olan gliadin olup, patolojik sürecin başlamasında merkezi bir rol oynar. Sindirim sırasında gluten, gliadin de dahil olmak üzere daha küçük peptitlere parçalanır. Çölyak hastalığı olan bireylerde bu peptitler tamamen sindirilemez ve yüksek immünojenite gösterir. Bağırsak epitel bariyerini aşarak lamina propriaya ulaşan bu peptitler, doku transglutaminaz (tTG) tarafından deamidasyon ile modifiye edilir. Bu modifikasyon, peptitlerin HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 moleküllerine bağlanma yeteneğini artırır ve antijen sunan hücreler (APC) aracılığıyla immün yanıtta kilit rol oynayan CD4+ T hücrelerine sunulmasını sağlar.

APC'ler üzerinde oluşan peptit-HLA kompleksleri, dolaşımdaki CD4+ T hücreleri tarafından zararlı olarak tanınır ve üç temel immün yanıtı tetikler:

- CD4+ T hücreleri, proinflamatuar sitokinler salgılayarak bağırsak epitelinde inflamasyona, kript hiperplazisine ve intestinal villusların yıkımına yol açan enteropatiji başlatır.
- Uyarılan B hücreleri, otoantikorlar üreterek tTG-IgA gibi spesifik otoantikorların dolaşıma girmesine neden olur.
- Sitotoksik CD8+ T hücreleri, bağırsak epitel hücrelerini hedef alarak villöz atrofinin ilerlemesine ve bağırsak bütünlüğünün bozulmasına neden olur (36,37).

Gliadin ayrıca bağırsak geçirgenliğini artırarak, daha fazla peptidin bağırsak bariyerini aşmasına ve immün sistemle etkileşime girmesine neden olur. Bu artmış geçirgenlik, "leaky gut" (geçirgen bağırsak) olarak adlandırılan bir duruma yol açarak, çölyak hastalığında anormal inflammatuar yanıtın şiddetini artırır (39). Bağırsaktaki bu kronik inflamasyon, sadece besin emilimini bozmakla kalmaz, aynı zamanda çölyak hastalığının sindirim sistemi dışındaki sistemik etkilerine de katkıda bulunur.

Sağlıklı bireylerde tTG, immün yanıtı tetiklemez ve tTG-IgA üretimi gerçekleşmez. Ancak, çölyak hastalığı olan bireylerde tTG aktivitesi artarak deamidasyona uğramış gliadin peptitlerinin APC'ler tarafından CD4+ T hücrelerine sunulmasına neden olur. Bu sürecin başlaması için bireyin genetik olarak HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 taşıması gereklidir. Bu genetik yatkınlık, otoimmün sürecin başlamasında kritik bir basamaktır (1).

Bununla birlikte, HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 taşıyan birçok birey çölyak hastalığı geliştirmez. Genetik yatkınlığı olan bireylerde gluten intoleransının başlamasına neden olabilecek faktörler arasında bağışıklık yanıtlarını değiştiren enfeksiyonlar, antibiyotik kullanımı sonrası bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler ve hamilelik sırasında meydana gelen fizyolojik değişiklikler bulunmaktadır (38,40).

Bazı araştırmalar, rotavirüs ve adenovirüs gibi enfeksiyonların bireylerde çölyak hastalığı gelişme riskini artırabileceğini, buna karşın *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun koruyucu etkiler gösterebileceğini öne sürmektedir (38,40).

Sonuç olarak, HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 genlerine sahip çoğu birey, gluteni diğer besin proteinleri gibi tolere edebilirken, yalnızca küçük bir kısmı çölyak hastalığı geliştirmektedir. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, HLA dışı genetik faktörler ve ek çevresel tetikleyicilerin hastalığın ortaya çıkışında rol oynadığı düşünülmektedir. Çölyak hastalığının gelişim mekanizmasının daha iyi anlaşılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (38).

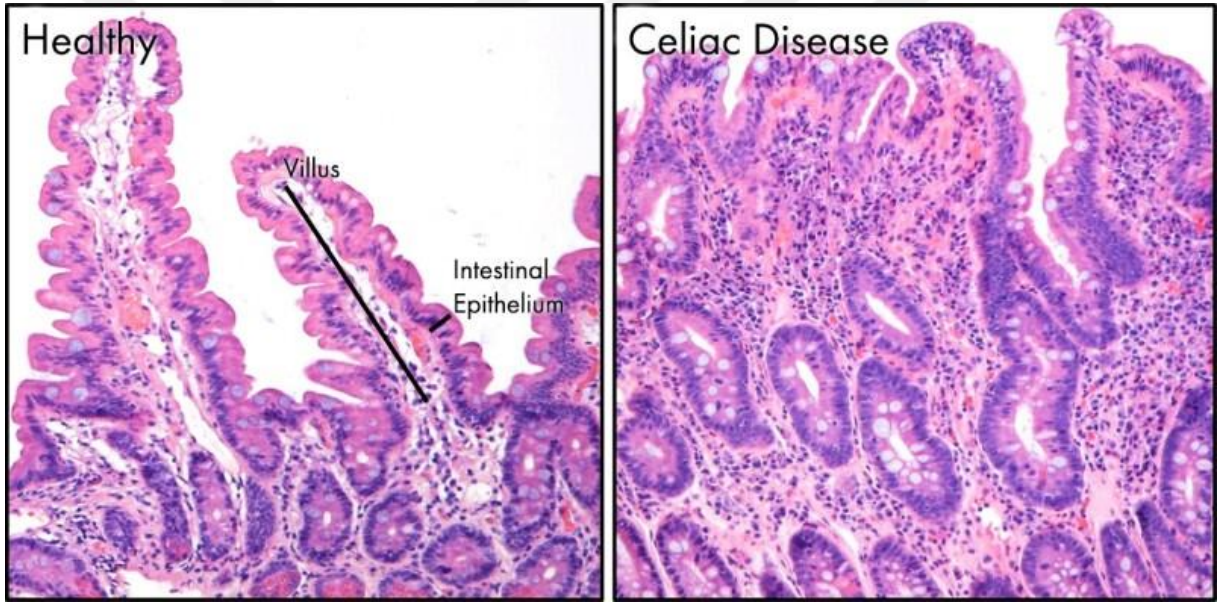
2.4.1. Histopatoloji

Çölyak hastalığının histopatolojisi, ince bağırsakta immün aracılı enteropatiyi yansıtmaktadır. Hastalığın ayırt edici özelliği olan villöz atrofi, bağırsak villuslarının yassılaşmasına neden olarak besin emilim yüzey alanını önemli ölçüde azaltır. Buna karşılık, kript hiperplazisi kompansatuvar bir yanıt olarak gelişir; villusların tabanında bulunan kriptlerin derinliği ve sayısı artar, bu da epitel hücre döngüsünün hızlandığını gösterir.

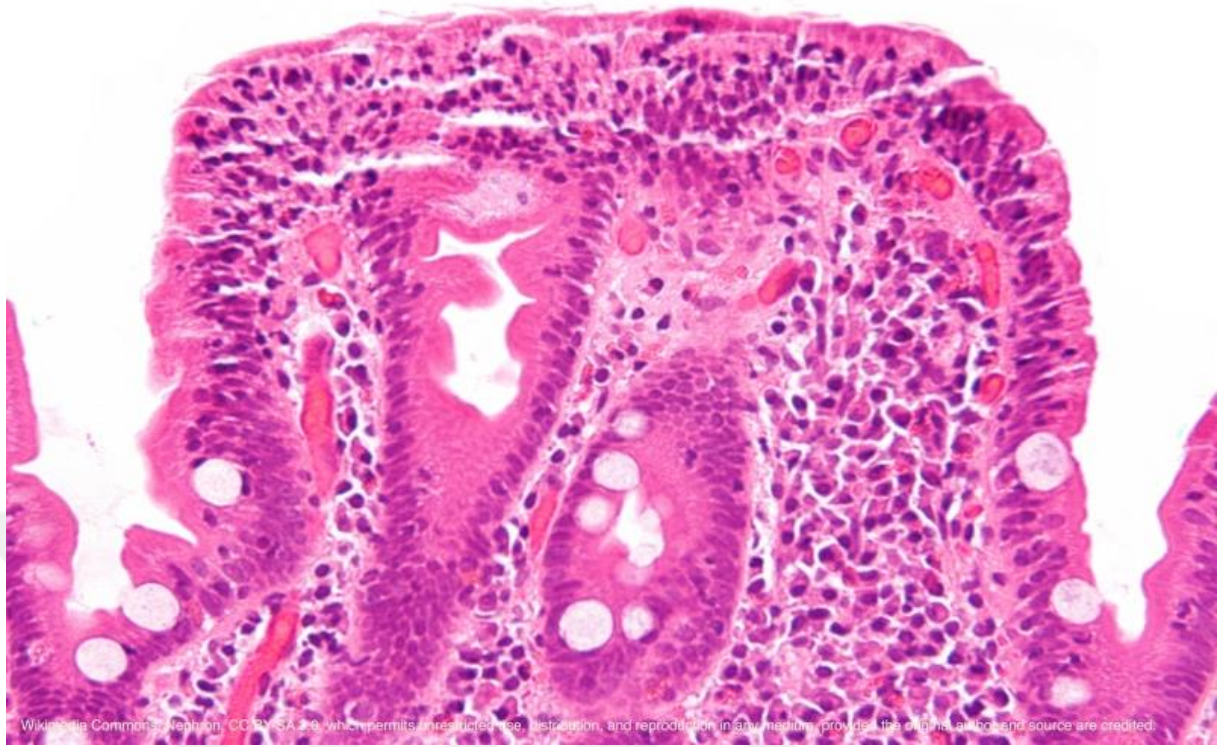
Villöz-kript (V:K) oranı, çölyak hastalığında villöz atrofi ve kript hiperplazisinin varlığında düşer. Tedavi edilmemiş bireylerde V:K oranı genellikle 2:1'den küçüktür ve ağır vakalarda 1:1 veya daha düşük seviyelere inebilir. Sağlıklı bireylerde ise tipik V:K oranı yaklaşık 3:1 olup, iyi gelişmiş villuslar ve uygun boyutta kriptler besin emilimini optimize eder (41).

Buna ek olarak, intraepitelyal lenfositoz, gliadin peptitlerine karşı gelişen inflamatuvar yanıtın bir göstergesidir. CD8+ T hücreleri başta olmak üzere intraepitelyal lenfositlerin epitel tabakasına infiltrasyonu gözlenir. Epitelin altında yer alan lamina propria da artmış immün hücre infiltrasyonu gösterir ve bu bölgedeki T ve B hücreleri ile plazma hücrelerinin sayısı belirgin şekilde artar (42,43).

Çeşitli çalışmalar, glütensiz diyetle (GFD) uyumun histolojik düzelmeyi önemli ölçüde sağladığını göstermektedir. Çocuklarda V:K oranının normale döndüğü, yetişkinlerde ise belirgin iyileşmelerin gözlemlendiği bildirilmiştir (41).



Şekil 2.1. Çölyak Hastalığında Bağırsak Değişiklikleri: Çölyak hastalığının histopatolojik özellikleri, mukozal hasarı ve villöz atrofiyi vurgulamaktadır(42,43).



Şekil 2.2. Çölyak Hastalığının Yüksek Büyütme Mikrografı: Hematoksilin ve eozin (H&E) boyası ile boyanmış, çölyak hastalığındaki histopatolojik değişiklikleri gösteren çok yüksek büyütme mikrogramı(41).

2.4.2. Genetik faktörler

Genetik faktörler, çölyak hastalığının patogenezinde belirleyici bir rol oynamaktadır. Diğer kronik inflamatuvar hastalıklarla karşılaştırıldığında, çölyak hastalığında görülen ailesel yatkınlık belirgin şekilde daha yüksektir. Monozigotik ikizlerde hastalığın birlikte görülme oranının %75 gibi yüksek bir seviyede olduğu bildirilmiştir (45). Bu yüksek genetik riskin temelinde, major histokompatibilite kompleksi (MHC) antijenleri ile olan güçlü ilişki yer almaktadır (46).

Major histokompatibilite kompleksi, doku uygunluk antijenlerini içeren bir sistem olup, ilk olarak lökositlerde tanımlandığından “insan lökosit antijenleri” (HLA) olarak da adlandırılmaktadır. HLA antijenleri, hücre yüzeyinde bulunan ve yabancı antijenleri tanıyarak bağlayan polimorfik yapılar olup, immün yanıtın başlatılmasında kritik bir role

sahiptir. Bu antijenler, yabancı antijenleri immün sistemin efektör hücrelerine sunarak, spesifik immün yanıtın oluşmasını sağlamaktadır (46). HLA antijenlerinin genetik yapımı, insanın altıncı kromozomunda bulunan gen bölgeleri tarafından düzenlenmekte olup, Mendelyan kalıtım ile aktarılmaktadır (46).

HLA antijenleri ve bunları kodlayan gen bölgeleri üç sınıfa ayrılmaktadır:

- Sınıf I gen bölgesi: HLA-A, HLA-B ve HLA-C genlerini içerirken, bu genler sırasıyla HLA-A, HLA-B ve HLA-C moleküllerini kodlamaktadır.
- Sınıf II gen bölgesi: HLA-DR, HLA-DP ve HLA-DQ genlerini içermekte olup, HLA-DR, HLA-DP ve HLA-DQ moleküllerini kodlamaktadır.
- Sınıf III gen bölgesi: Sınıf I ve Sınıf II gen bölgeleri arasında yer almakta olup, kompleman sistem bileşenleri (C2, C4 ve Faktör B), çeşitli sitokinler (interferon, tümör nekroz faktörü) ve bazı enzimleri (21-hidroksilaz koenzim) kodlamaktadır (47).

Belirli HLA antijenlerinin belirli klinik bulgularla ilişkilendirilebildiği gösterilmiştir. Örneğin, HLA-DR3 fenotipinin özellikle diş minesi defekti olan çölyak hastalarında daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir (48). HLA antijenlerinin görülme sıklığı popülasyona göre değişkenlik göstermekte olup, aynı hastalığın farklı toplumlarda farklı HLA antijenleri ile ilişkilendirilebildiği bilinmektedir. Kuzey Avrupa'da çölyak hastalarında en sık gözlenen antijen HLA-DR3 iken, İspanya ve İtalya'da HLA-DR3 ve HLA-DR7 antijenlerinin daha yaygın olduğu bildirilmiştir (49).

Türkiye'de bu konuda yapılan çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, bazı araştırmalar HLA antijen dağılımı ile çölyak hastalığı arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır. Erkan ve arkadaşlarının (50) yaptığı çalışmada, HLA-A25 , HLA-B8, HLA-DR18 ve HLA-DQ2 antijenlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında çölyak hastalarında anlamlı derecede daha sık görüldüğü belirlenmiştir. Bu çalışma, HLA-A25 antijeninin çölyak hastası Türk çocuklarında özgün bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir (51). Benzer şekilde, Tümer ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, HLA-A2, HLA-B8, HLA-Cw7, HLA-DR3, HLA-DR7 ve HLA-DQ2 antijenlerinin çölyak hastalarında anlamlı olarak daha yüksek oranda bulunduğu belirlenmiştir. Özellikle HLA-DR3-DQ2, HLA-DR3-DR4 ve HLA-DR7-DQ2 kombinasyonlarının çölyak hastalığı açısından önemli bir genetik risk oluşturduğu gösterilmiştir(52).

HLA alellerinin genetik dozu da çölyak hastalığına bağlı olarak gelişen mukozal hasarın şiddetini etkileyebilmektedir. Yapılan çalışmalar, homozigot DQB1-0201 alellerini taşıyan bireylerin tanı anında daha ağır klinik bulgular gösterdiğini, villöz atrofi düzeyinin daha ileri olduğunu ve hastalığın daha erken yaşta başladığını ortaya koymuştur (53). Ayrıca, bu bireylerde şiddetli diyare ve düşük hemoglobin seviyelerinin daha yaygın olduğu belirlenmiştir. Glütensiz diyet uygulandığında bile, homozigot DQB1-0201 taşıyan hastalarda villöz atrofinin daha yavaş iyileştiği gözlemlenmiştir (53).

2.4.3. Çevresel faktörler

Çölyak hastalığında, gluten içeriği nedeniyle kompleks oluşturma potansiyeline sahip olan buğday, arpa ve çavdar gibi tahıllara karşı immün sistem tarafından otoimmün bir yanıt gelişmektedir. Bu yanıt sonucunda, ince bağırsak mukozasında inflamasyon ve doku hasarı meydana gelir (65-67).

Genetik yatkınlığı bulunan bireylerde, özellikle bebeklik döneminde çevresel faktörler hastalığın gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Anne sütünün kesilmesini takiben tahılların diyetle erken dönemde eklenmesi, bağışıklık sisteminin gluten ile karşılaşmasını kolaylaştırmakta ve bu durum otoimmün sürecin başlamasına zemin hazırlamaktadır. Gluten içeren besinlerin anne sütü kesilmeden önce diyetle dahil edilmesi, diyetle yüksek miktarda gluten alımı ve inek sütü ya da glutenli gıdaların erken verilmesi, çölyak hastalığının gelişimiyle ilişkilendirilen başlıca çevresel risk faktörleri arasında yer almaktadır (66,67).

Mukozal inflamasyonun şiddeti ve doku hasarının düzeyi, buğday, arpa, çavdar ve yulaf gibi tahıllarda bulunan prolamin proteinlerinin içeriğine doğrudan bağlıdır (68). Bitkisel proteinler, çözünürlük özelliklerine göre sınıflandırılır. Asidik veya bazik ortamlarda çözünebilir fakat nötral solüsyonda çözünmeyen proteinlere "glutelin", alkolde çözünebilir, suda çözünmeyen proteinlere ise "prolamin" adı verilir.

Buğday tanesinde baskın olan prolamin tipi gliadin olarak tanımlanır. Buğday, arpa, çavdar ve yulafta glutelin ve prolamin oranlarının benzer olması nedeniyle, su ile birleşmeleri gluten kompleksinin oluşmasına neden olur. Buna karşın, mısırdaki prolamin oranı yüksek, glutelin oranı düşük, pirinçte ise glutelin oranı yüksek, prolamin oranı düşüktür. Bu oranlar, bu tahıllarda gluten oluşumunun gerçekleşmemesine neden olur (69).

Bu nedenle, çölyak hastalarının mısır ve pirinç gibi glutensiz tahılları tüketmesi bağırsak mukozasında inflamasyona veya hasara neden olmaz. Farklı tahıl tanelerinin içerdiği toplam protein ve prolamin miktarları, Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Tahıl tanelerinin protein ve prolamin içerikleri (69)

Tahıl	Prolamin Türü	%Protein	%Prolamin
Buğday	Gliadin	10-15	4-7,5
Çavdar	Secalin	9-14	3-7
Arpa	Hordein	10-14	3,5-7
Yulaf	Avenin	8-14	0,8-2,1
Mısır	Zein	7-13	3,5-7

Temel olarak prolaminlerde bulunan glutamin ve prolinden zengin peptid sekansları gluten toksisitesinden sorumludur (70). Çölyak hastalığında tahılların toksisitesi Tablo 2.2.'de özetlenmiştir.

Tablo 2.2. Çölyak hastalığında tahılların toksisitesi (71)

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

2.4.4. İmmünolojik faktörler

Çölyak hastalığının immünopatogenezinde yalnızca adaptif bağışıklık değil, aynı zamanda doğuştan gelen immün yanıtın çeşitli bileşenleri de rol oynamaktadır. Hastalık sürecine makrofajlar, plazma hücreleri, CD4+ T helper hücreleri, CD8+ sitotoksik T lenfositleri ve doğal öldürücü (natural killer) hücreler de katılmaktadır. Buna ek olarak,

farklı gruplarda yer alan immün mediatörler de bu patolojik sürecin şekillenmesine katkı sunmaktadır (6).

Çölyak hastalarında oral yolla alınan gluten, normal sindirim sürecinde mide, pankreas ve ince bağırsak enzimleri tarafından tam olarak parçalanamaz. Yetersiz sindirime bağlı olarak, genellikle 30 aminoasit uzunluğunu aşan büyük peptitler sindirilmeden bağırsak lümeninde kalır (55,56).

Bu uzun peptit zincirleri, hem antijenik özellik göstermeleri hem de gastrik, pankreatik ve intestinal enzimlere karşı dirençli olmaları nedeniyle bağışıklık sistemini aktive eder. Bu peptitler bağırsak epitelinden geçerek intestinal membrandan kolaylıkla emilir. Bağırsak mukozasında yer alan doku transglutaminaz (tTG) enzimi, bu peptitleri transamidasyon ve deamidasyon işlemlerine tabi tutar. Özellikle deamidasyon süreci sonucunda, peptitlerin glutamin kalıntıları negatif yüklü glutamik asit moleküllerine dönüşür. Bu moleküller, HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 gibi pozitif yüklü antijen sunum bölgelerine yüksek afinitesi olan bağlanma bölgelerine yerleşir. Bu şekilde, HLA molekülleri üzerinde gliadin peptitleri ile peptit-HLA kompleksleri oluşturularak CD4+ T lenfositlerine antijenik sunum gerçekleştirilir (56,57).

Bu sunumun ardından aktive olan T hücreleri, bağışıklık yanıtının ilerlemesine neden olur. T hücrelerinin aktivasyonu, başta interferon- α , interlökin-4 ve tümör nekrozis faktör (TNF) olmak üzere çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarır (59). Bu sitokinlerin etkisiyle şiddetli bir inflamatuvar yanıt tetiklenir ve bu yanıt bağırsak mukozasında doku hasarına yol açar. Neticede, villöz atrofi ile sonuçlanacak olan kronik inflamasyon süreci immünolojik olarak başlatılmış olur (56-58).

Çölyak hastalığında deamidasyon reaksiyonları, hastalığın patogenezinin anlaşılması açısından kritik öneme sahiptir. Bu süreçte oluşan aktif glutamik asit kalıntıları, ekstraselüler ortama sızarak lizin içeren diğer proteinlerle kovalent bağlar oluşturabilir. Bu proteinlerden biri de ekstraselüler matriksin bir bileşeni olan endomizyumdur. Böylece, bağışıklık sistemi tarafından anti-endomizyum antikoru geliştirilmeye başlanır. Öte yandan, doku transglutaminaz enzimi, gliadin ve glutamik asit ile kompleks oluşturduğundan, bu yapıya karşı da anti-transglutaminaz antikoru gelişmektedir. Dolayısıyla, hastalığın tanısında yaygın olarak kullanılan anti-endomizyum

ve anti-doku transglutaminaz antikorlarının oluşum mekanizması bu immünojik olaylara dayanmaktadır (59).

2.5. Klinik

Çölyak hastalarında, yaş ve bireysel faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösteren geniş bir gastrointestinal ve ekstraintestinal semptom yelpazesi gözlenmektedir. Gastrointestinal belirtiler, ince bağırsaktaki villöz atrofiye bağlı malabsorpsiyon sonucu ortaya çıkmakta olup, bu durum bağırsak emilim yüzeyinin azalması ve sindirim enzimi üretiminin bozulması ile ilişkilidir. Ekstraintestinal bulgular ise genellikle kronik inflamasyonun sistemik etkileri ve malabsorpsiyona bağlı beslenme yetersizlikleri sonucu gelişmektedir (60). Klinik değerlendirmede hem klasik hem de atipik klinik formların dikkate alınması, doğru tanı açısından büyük önem taşımaktadır.

Gastrointestinal semptomlar:

Erişkinlerde: En belirgin semptomlar kronik diyare ve nedeni açıklanamayan kilo kaybıdır. Bunun yanı sıra; abdominal distansiyon, şişkinlik, karın rahatsızlığı, bulantı, kusma, steatore (yağlı dışkılama) ve kabızlık gibi şikayetler de sıklıkla rapor edilmektedir.

Çocuklarda: En yaygın bulgulardan biri kilo alamama olup, bu durum genellikle iştahsızlık, huzursuzluk ve diyare ile birlikte görülmektedir. Ebeveynler ayrıca çocuklarında karın şişliği, kusma veya kabızlık öyküsünü de ifade edebilmektedir.

Ekstraintestinal semptomlar:

Hematolojik: Hem erişkinlerde hem de çocuklarda görülen yorgunluk, solukluk ve nefes darlığı, sıklıkla demir, folat ve B12 vitamini emilim bozukluklarına bağlı gelişen aneminin bir göstergesi olabilir.

Nörolojik: Erişkin hastalarda kas güçsüzlüğü, pareteziler (karıncalanma, uyuşma), ataksi ve kronik baş ağrıları görülebilir. Çocuklarda ise bazı çalışmalar, çölyak hastalığı ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ya da gelişimsel bozukluklar arasında bir ilişki olabileceğini öne sürmektedir; ancak bu ilişkinin nedenselliği henüz tam olarak ortaya konulamamıştır (61).

Kas-iskelet sistemi: Hem çocuk hem erişkin hastalarda eklem ağrıları, kas ağrıları ve kemik ağrısı görülebilir. Erişkin bireylerde ayrıca osteopeni veya osteoporozla ilişkili kırık öyküsü bulunabilir (62).

Büyüme ve üreme: Kadınlarda infertilite (kısırlık) ve tekrarlayan düşükler, muhtemelen beslenme yetersizlikleri ve kronik inflamasyona bağlı olarak çölyak hastalığı ile ilişkilendirilmektedir. Çocuklarda ise kısa boy, diş minesi defektleri ve gecikmiş puberte, malabsorpsiyon ve buna bağlı malnütrisyonun sonucu olarak ortaya çıkabilir (63).

2.5.1. Fizik muayene bulguları:

Fizik muayenede, hem çocuklarda hem de erişkinlerde zayıf vücut ağırlığı, azalmış kas kütlesi, abdominal distansiyon veya hassasiyet, kas güçsüzlüğü, eklem veya kemik hassasiyeti, anemiye bağlı solukluk, vitamin eksikliklerine bağlı olarak gelişen keilozis (ağız kenarında çatlaklar) veya glossit (dilde iltihap) ve deri döküntüleri saptanabilir (64). Özellikle dermatitis herpetiformis, yoğun kaşıntılı veziküler döküntülerle seyreden ve çölyak hastalığı için patognomonik kabul edilen bir deri bulgusudur. Bu döküntü, gastrointestinal semptomlar olmasa bile tanıda yol gösterici olabilir (65).

2.5.2. Çölyak Hastalığı klinik formları:

- 1) Klasik çölyak hastalığı;
- 2)Klasik olmayan/Atipik çölyak hastalığı
- 3)Sessiz Çölyak Hastalığı
- 4)Potansiyel Çölyak Hastalığı

1) Klasik/Semptomatik Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığının klasik formu, villus atrofi ve intestinal malabsorpsiyonun tipik semptomları ile tanımlanmaktadır. Genellikle 6 ile 24 ay arasındaki dönemde diyetle gluten içeren besinlerin eklenmesiyle birlikte gastrointestinal semptomların ortaya çıkması sonucu hastalık belirgin hale gelir. Süt çocukları ve küçük yaş grubundaki çocuklarda en sık görülen belirtiler arasında diyare, karın şişliği, karın ağrısı, büyüme geriliği, kusma, hipotoni, kas zayıflığı, abdominal distansiyon ve iştahsızlık yer almaktadır. Bu

semptomlar, intestinal malabsorpsiyonun eşlik ettiği klinik tablo ile birlikte değerlendirilmelidir(1,73,74).

2) Atipik Çölyak Hastalığı

Atipik çölyak hastalığı, çoğunlukla büyük çocuklarda ve erişkinlerde gastrointestinal sistem dışındaki belirtilerle kendini göstermektedir. Çocukluk döneminde en sık karşılaşılan bulgular arasında boy kısalığı, pubertenin gecikmesi ve dental enamel defektleri yer almaktadır (75-77). Erişkinlerde ve daha büyük yaştaki çocuklarda ise karaciğer fonksiyonlarında bozulma, demir eksikliği anemisi, tekrarlayan karın ağrısı, bulantı, kusma, şişkinlik, gastroözofageal reflü ve konstipasyon gibi atipik gastrointestinal şikayetler görülebilmektedir (73,74).

Atipik çölyak hastalığının en sık rastlanan klinik bulguları çeşitli sistemleri etkileyen bulgular şeklinde sınıflandırılabilir.

- Hematolojik bulgular arasında demir eksikliği anemisi, folat ve vitamin B12 eksikliğine bağlı anemiler yer almaktadır.
- Endokrinolojik bulgular kısa boy, osteomalasi, osteoporoz, amenore, hipogonadizm, idiopatik infertilite ve tekrarlayan düşükleri içermektedir.
- Nörolojik bulgular arasında periferik nöropati, serebellar atrofi, oksipital kalsifikasyon, manyetik rezonans görüntülemelerinde gözlenen yaygın beyaz cevher lezyonları, nedeni açıklanamayan miyopatiler, myastenia gravis, demans ve beyin atrofi sayılmaktadır.
- Diğer bulgular arasında ise dermatitis herpetiformis, tekrarlayan aftöz stomatit, alopesi ve ekzokrin pankreas yetersizliği yer almaktadır (78).

3) Sessiz Çölyak Hastalığı

Sessiz çölyak hastalığı, serolojik testleri pozitif olmasına rağmen herhangi bir klinik semptom göstermeyen bireyleri tanımlar. Bu durum, genellikle çölyak hastalığı açısından risk taşıyan gruplarda, özellikle aile öyküsünde çölyak hastalığı bulunanlarda,

bazı otoimmün hastalıkları olan bireylerde (örneğin tip 1 diyabet) ve genetik sendromlara sahip kişilerde (Down, Turner, Williams sendromları gibi) yapılan taramalar sırasında saptanmaktadır (73).

Bu bireylerde genellikle ince bağırsağın proksimal segmentinde sınırlı bir tutulum söz konusudur. Distal ince bağırsak, proksimalde bozulmuş olan emilim işlevlerini kısmen telafi edebilmektedir. Bu nedenle hastalarda belirgin bir semptom ortaya çıkmayabilir. Sessiz çölyak hastalığının gerçek prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte, bu klinik tablonun oluşmasında HLA-DQ haplotip varyasyonlarının etkili olabileceği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar, belirli HLA-DQ haplotiplerinin ince bağırsak tutulumu şiddeti ve hastalık semptomatolojisinde farklılıklara neden olabileceğini ortaya koymuştur (73).

Sessiz çölyak hastalığı olan bireylerde ortak gözlenen bazı bulgular şunlardır:

- Davranış bozuklukları ve okul başarısında düşüş,
- Fiziksel performans kaybı ve kronik yorgunluk,
- Anemi ya da anemi olmaksızın demir eksikliği,
- Düşük kemik mineral yoğunluğu.

Glutensiz diyet uygulamasına başlanan bu bireylerde belirtilerin azalması ya da tamamen ortadan kalkması ile birlikte hem psikolojik hem de fiziksel iyilik halinin arttığı, özellikle çocukluk çağındaki hastalarda sessiz çölyak tanısının netleştiği bildirilmektedir (73).

4) Potansiyel Çölyak hastalığı

Potansiyel çölyak, bireylerde henüz tipik çölyak hastalığı bulguları gelişmemiş olmakla birlikte, serolojik ve genetik bulgularla çölyak hastalığı açısından risk taşıyan bir durumu ifade eder. Bu bireylerde ince bağırsak mukozası ya normaldir ya da yalnızca intraepitelyal lenfosit artışı (tip 1 lezyon) gibi hafif ve özgül olmayan histolojik değişiklikler görülmektedir. Genetik olarak bu bireylerin çoğu HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 genotipine sahiptir. Ayrıca, anti-endomisyal ve/veya anti-doku transglutaminaz antikorları

pozitif bulunur; ancak intestinal biyopsilerde mukozal yapı ya tamamen normaldir ya da minimal düzeyde değişiklik göstermektedir (68).

Potansiyel çölyak hastalığı olan bireylerde zaman içerisinde intestinal mukozada villöz düzleşme ve daha belirgin histopatolojik değişiklikler gelişebilir. Bu nedenle, potansiyel çölyak tanısı konan bireylerin düzenli olarak izlenmesi önem taşımaktadır. Her ne kadar bu hasta grubunda glutensiz diyetin standart bir tedavi olarak önerilmesi konusunda net bir görüş birliği bulunmasa da, yapılan bazı çalışmalar glutensiz diyetin bu bireylerde yaşam kalitesini artırabileceğini, bazı olgularda semptomların düzeldiğini ve mukozal progresyonun önlenildiğini göstermektedir (68).

2.6. Tanı

Çölyak hastalığından şüphelenilen hastalarda, 2023 Amerikan Gastroenteroloji Topluluğu (ACG) kılavuzları, IgA eksikliği bulunmayan bireyler için ilk aşamada anti-doku transglutaminaz IgA (tTG-IgA) testi ile serolojik tarama yapılmasını önermektedir (43). Testlerin doğru sonuç verebilmesi için hastanın en az 6 ila 8 hafta boyunca gluten içeren bir diyet uyguluyor olması gerekmektedir. Eğer hastada IgA eksikliği daha önce değerlendirilmemişse, serolojik testle eş zamanlı olarak total IgA düzeyi de ölçülmelidir. IgA eksikliği saptanmış olgularda ise IgG-tabanlı serolojik testler tercih edilmelidir.

Negatif tTG-IgA sonucu, özellikle IgA düzeyi normal olan ve çölyak hastalığı açısından düşük ya da orta ön test olasılığı taşıyan bireylerde yüksek negatif prediktif değere sahiptir. Bu nedenle, birçok olguda negatif tTG-IgA sonucu çölyak hastalığını dışlamak için yeterlidir. Ancak, büyüme geriliği olan çocuklar veya fertilite sorunları yaşayan erişkinler gibi yüksek klinik şüphe taşıyan olgularda seronegatif çölyak hastalığı veya yanlış negatif sonuçlar da göz önünde bulundurulmalı; ek serolojik testler veya biyopsi ile ileri değerlendirme yapılmalıdır (60).

tTG-IgA sonucunun sınırda veya şüpheli olduğu durumlarda anti-endomisyum antikoru (EMA) testi yardımcı bir serolojik yöntem olarak kullanılabilir. Özellikle tTG-IgA düzeyinin normal üst sınırın 10 katından fazla olduğu çocuklarda ve biyopsi yapılmaksızın tanı konulması tercih edilen durumlarda pozitif EMA sonucu, tanı koydurucu kabul edilebilmektedir. Ancak, EMA testi başlangıç tarama testi olarak rutin

kullanıma uygun değildir; çünkü hem maliyetlidir hem de iş gücü yoğunluğu nedeniyle uygulaması sınırlıdır. EMA testi, indirekt immünfloresan yöntemine dayanmakta olup, teknik açıdan karmaşık bir süreçtir ve sonuçlar yorumlayıcının deneyimine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir.

HLA-DQ2/HLA-DQ8 genetik testi, özellikle gluten içermeyen diyet (GFD) uygulayan ve bu nedenle birkaç hafta gluten tüketimi gerçekleştiremeyen ya da bunu reddeden bireyler için yararlı bir alternatiftir. Negatif HLA testi, çölyak hastalığını büyük oranda dışlamaktadır. Ancak HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 alelleri, genel popülasyonun yaklaşık %30–40'ında bulunduğundan, bu alellerin varlığı yalnızca genetik yatkınlık anlamına gelir; kesin tanı için yeterli değildir. Ayrıca, bu testlerin maliyeti tTG-IgA ve EMA testlerine göre genellikle daha yüksek (60).

tTG-IgA düzeyinin yüksek bulunması durumunda, tanının doğrulanması için çocuk ve erişkin hastalarda özofagogastroduodenoskopi (ÖGD) eşliğinde çok sayıda duodenal biyopsi alınması önerilmektedir. Kılavuzlar, duodenal bulbus bölgesinden 1 veya 2 biyopsi ile distal duodenumdan 4 biyopsi alınmasını tavsiye ederek, yanlış negatif sonuç riskini azaltmayı amaçlamaktadır. Villöz atrofi, kript hiperplazisi ve intraepitelyal lenfositoz gibi karakteristik histolojik bulgular çölyak hastalığını doğrulamakta özellikle seronegatif ya da sınırda serolojik bulgulara sahip olgularda önem kazanmaktadır. Ayrıca, bu biyopsiler çölyak dışı enteropatiler ya da malabsorpsiyon sendromlarının ayırt edilmesinde de yardımcı olabilir (26-28). Biyopsiden güvenilir sonuç elde edebilmek için hastanın hâlen gluten içeren bir diyet uyguluyor olması gerekmektedir. 2023 ACG kılavuzları tanının doğrulanması amacıyla ÖGD ve biyopsiyi kuvvetle önermekle birlikte, bazı çocuklar ve erişkinlerin bu işlemi kabul etmeyebileceği ya da tolere edemeyebileceği durumlar için alternatif tanı yaklaşımlarına da yer vermektedir (60).

Genel popülasyonda semptom göstermeyen bireylerde çölyak hastalığı taraması önerilmemektedir. Bununla birlikte, bazı yüksek risk gruplarında test yapılması uygun görülmektedir. Özellikle birinci derece akrabasında çölyak hastalığı bulunan bireyler, artmış riske sahiptir. Ebeveyn, kardeş veya çocuk gibi doğrudan akrabalarında çölyak hastalığı bulunan bireylerde hastalığın gelişme riski %10–15 oranında artmaktadır. Ayrıca, tip 1 diyabet, otoimmün tiroid hastalığı ve otoimmün karaciğer hastalıkları gibi otoimmün bozukluklara sahip bireylerde çölyak hastalığı görülme sıklığı daha yüksektir. Down

sendromu ve Turner sendromu gibi genetik hastalıklar da çölyak hastalığıyla ilişkili bulunmuş olup, bu bireylerde de tarama testlerinin yapılması önerilmektedir.

2.6.1. Patolojik biyopsi

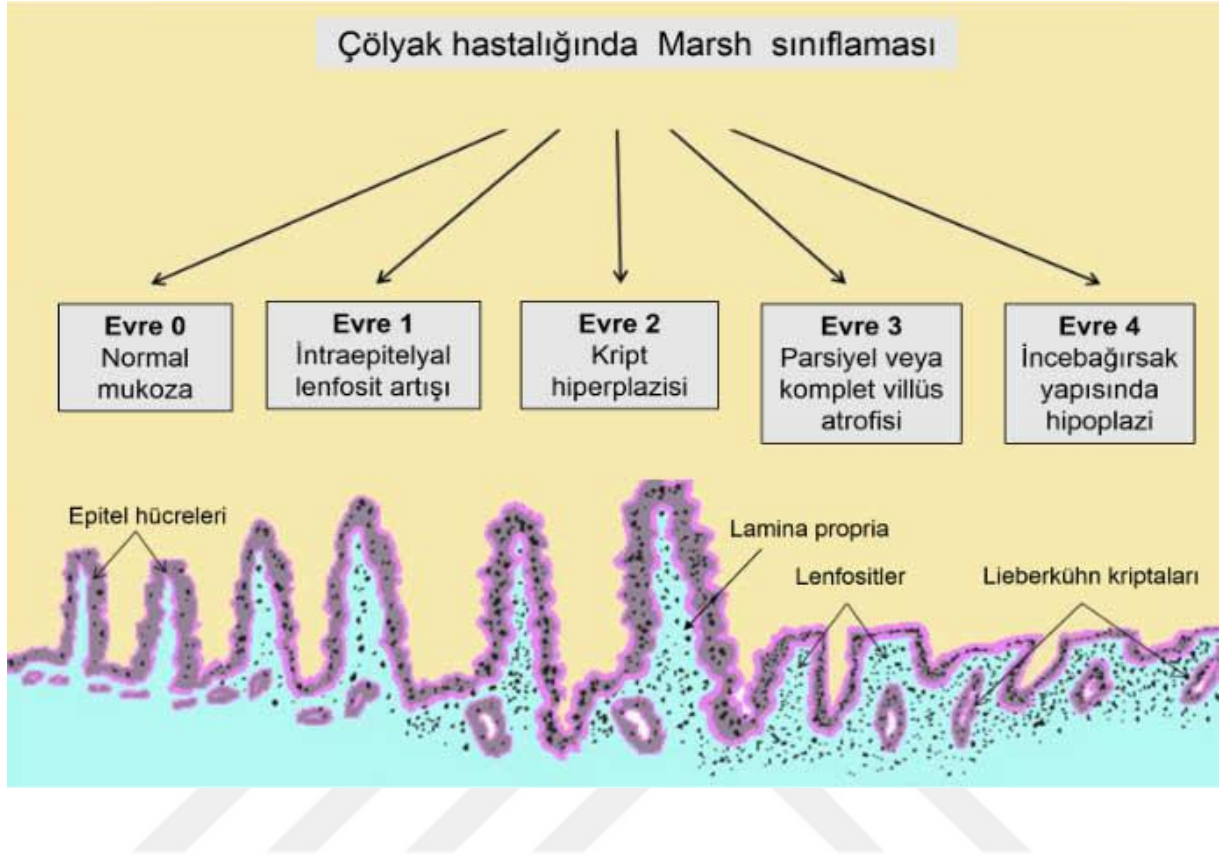
Çölyak hastalığı (ÇH) için pozitif serolojik testlere sahip bireylerde tanının kesinleştirilmesinde standart yöntem, proksimal duodenum (bulbus) ve distal duodenumdan endoskopik yöntemle alınan mukozal biyopsidir. Ancak nadir durumlarda, serolojik testleri negatif olmasına rağmen semptomlar ve laboratuvar bulguları çölyak hastalığını düşündüren bireylerde de biyopsi tanısal açıdan faydalı olabilir. Endoskopik incelemelerde, duodenal mukozada atrofi ve taraklanma görünümü gibi bulgular gözlenebilir(80).

Gluten maruziyetinin miktarı ile mukozal etkilenme derecesi arasında doğrudan bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Günlük gluten alımı <10 mg/gün olduğunda mukoza etkilenmemektedir; >100 mg/gün seviyelerinde mukozada gözle görülür değişiklikler oluşabilmekte, >500 mg/gün gluten alımı ise belirgin mukozal bozulmalara yol açmaktadır. Bu nedenle <100 mg/gün düzeyi, çoğunlukla güvenli sınır olarak kabul edilmektedir (81).

Mukozal hasarın şiddeti ile anti-doku transglutaminaz (tTG) ve anti-endomisyum antikoru (EMA) düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Özellikle anti-EMA pozitifliği ve tTG düzeyinin 100 U/ml üzerinde olması, ağır villöz atrofi ile korelasyon göstermektedir. Bununla birlikte, anti-TG2 düzeyinin normalleşmesi mukozal iyileşmenin tamamlandığını göstermez; çünkü serolojik iyileşme histolojik düzelmeden önce gerçekleşir. Glutensiz diyet uygulamasının ardından mukoza genellikle 6 ila 24 ay içinde normale döner. Sıkı bir glutensiz beslenme ile bir yıl sonunda hastaların %75'inden fazlasında klinik remisyon sağlanmakta ve normal villöz yapı geri kazanılmaktadır. Ancak hastaların %50-70'inde intraepitelyal lenfosit (İEL) infiltrasyonu devam edebilir (82).

Histopatolojik değerlendirmede, mukozada fissürleşme (çorak toprak manzarası), nodüler mukoza, bulbus atrofisi, submukozal damarların belirginleşmesi, mukozal fold kaybı, silinme ve taraklanma gibi bulgular gözlemlenebilir. Ayrıca çölyak hastalığında yalnızca intraepitelyal lenfositler saptanabileceği gibi, daha ileri evrelerde lamina propria'nın lenfositler ve plazma hücreleri ile yaygın infiltrasyonu da görülebilir. Bu bulgular Şekil 2.3.'de detaylandırılmıştır (83).

Şekil 2.3. Çölyak hastalığında marsh sınıflaması (83).



Çölyak hastalarının yaklaşık üçte birinde mukozal görünüm normal olabilir. Bu nedenle, serolojik testler negatif olsa dahi klinik şüphe güçlü ise mutlaka biyopsi yapılmalıdır. Yamalı tutulumun göz ardı edilmemesi için duodenumun 2. kısmı ve bulbus dahil olmak üzere toplam 4-6 adet çoklu biyopsi alınması önerilmektedir (82).

2.7. Tedavi

Çölyak hastalığının yönetiminde temel yaklaşım, katı bir glutensiz diyet uygulamasıdır. Bu diyet, semptomların hafiflemesini sağlamakta, bağırsak mukozasının iyileşmesini teşvik etmekte ve uzun dönem komplikasyonların önlenmesine yardımcı olmaktadır. Özellikle çocuk hastalarda normal büyüme ve gelişmenin sağlanabilmesi için, yaşam boyu tıbbi takip büyük önem taşımaktadır. Glutensiz diyete başlayan hastaların çoğu diyete iyi yanıt vermekte, semptomlar genellikle birkaç gün ila birkaç hafta içinde

düzelme göstermektedir. Bir çalışmada, hastaların %80'inde 60 gün içinde diyare ataklarının azaldığı bildirilmiştir (84,85).

Gluten içeren buğday, arpa ve çavdar birçok kültürde temel besin kaynakları arasında yer almaktadır. Ancak glutensiz beslenme için alternatif tahıllar arasında mısır, pirinç, karabuğday, amarant, kinoa, darı ve sorgum yer almaktadır (42). Hastaların, özellikle işlenmiş gıdalar, ilaçlar ve takviyelerdeki gluten varlığına karşı dikkatli olmaları gerekmektedir. Ürün etiketlerinde “glutensiz” ibaresinin bulunması, gıda güvenliği açısından önem taşımaktadır. Bu süreçte özellikle diyetisyenler gibi uzman sağlık profesyonelleri, glutensiz diyetin doğru ve etkili şekilde uygulanması konusunda hastalara rehberlik etmektedir. Glutensiz diyetle yanıt vermeyen bireylerde uyumun değerlendirilmesi gerekir; bu durumda serolojik testlerin tekrarlanması uygun olabilir. Diyetle uyumsuzluk bilinçli ya da farkında olmadan gerçekleşebilir; bazı bireyler “gizli gluten” içeren ürünleri istemeden tüketebilir (86,87).

Yulaf tüketimi konusunda ise farklı görüşler mevcuttur. Yulafın çölyak hastalığı olan bireyler için immünojenik olmadığı ve genellikle iyi tolere edildiği kabul edilmektedir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda, yulaf tüketimi sonrasında bazı hastalarda gastrointestinal semptomların geliştiği bildirilmiştir; bu durumun, gluten kontaminasyonu veya yulafın içerdiği avenin adlı proteine karşı immünolojik yanıt ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Kontaminasyondan arındırılmış yulaflar, glutensiz diyetle çeşitlilik kazandırmakta ve lif ile protein alımını artırarak beslenme kalitesini yükseltmektedir. Amerikan Beslenme ve Diyetetik Akademisi, yulafın glutensiz diyetle dahil edilmesini desteklemekte olup, uzun dönemli çalışmalar da çölyak hastalığı olan bireylerde güvenli olduğunu ortaya koymuştur (88).

Glutensiz diyet uygulamak, çölyak hastaları ve aileleri için önemli bir yaşam yükü oluşturabilir. Ekmek, makarna ve un gibi temel besinlerin glutensiz alternatifleri genellikle daha pahalıdır ve tat ya da doku açısından daha az tercih edilebilir bulunabilir (89). Ailelerin, glutensiz diyetin yalnızca hasta birey için mi yoksa tüm aile bireyleri için mi uygulanacağına karar vermesi gerekebilir. Diyetin yalnızca hasta birey için uygulanması, yemek hazırlığını zorlaştırabilir ve hastada sosyal izolasyon hissine neden olabilir. Dışarda yemek yeme durumu da ekstra özen gerektirir; menülerin dikkatlice incelenmesi ve

yemeğin gluten içerip içermediğinin sorgulanması gerekir. Sorgum, darı, pirinç veya karabuğdaydan üretilmiş glutensiz buralar, güvenli birer alternatif sunmaktadır (90).

Beslenme desteğı kapsamında, hastaların demir, kalsiyum, folat, çinko ve D ile B12 vitaminleri açısından değerdendirilmesi gereklidir. Glutensiz multivitamin takviyeleri, genel sağık açısından faydalı olabilir. Uzun süreli izlem, gerek duyulduğunda tam kan sayımı, ferritin, folat, D ve B12 vitamin düzeyleri gibi laboratuvar testlerini içermelidir.

Ek olarak, osteopeni ve osteoporoz riski taşıyan hastalarda kalsiyum ve D vitamini alımı yeterliliğı düzenli olarak izlenmelidir. Klinik değerdendirme sırasında, çölyak hastalığı ile ilişkili olabilecek dermatitis herpetiformis, nöropati gibi diğer durumlar için de tarama yapılması uygun olabilir. Ayrıca çölyak hastalığı olan bireyler, anksiyete ve depresyon gibi psikososyal sorunlar açısından da risk altındadır ve bu yönlerin düzenli olarak değerdendirilmesi önerilir. Özellikle çocuklar ve gebe bireyler için bireyselleştirilmiş bakım yaklaşımı benimsenmeli; büyüme, gelişme ve anne-fetus sağılığına özel dikkat gösterilmelidir.

ACG, serolojik belirteçlerin düzenli takibini önermekte olup, bu belirteçlerin düşüşü genellikle glutensiz diyetle uyumu ve mukozal iyileşmeyi göstermektedir (91). Ancak, bu durumun klinik çıktılarda anlamlı fark yaratmadığına dair yeterli kanıt bulunmadığından, rutin yeniden biyopsi yapılması önerilmemektedir. Bununla birlikte, glutensiz diyetle uyum göstermesine rağmen semptomları devam eden hastalarda, diğer inflamatuvar durumlar ya da refrakter çölyak hastalığı açısından ileri değerdendirme amacıyla tekrar ince bağırsak biyopsileri yapılması uygun olabilir (42).

Sonuç olarak, çölyak hastalığının etkin yönetimi; yaşam boyu sürecek glutensiz diyetin benimsenmesi, sürekli tıbbi takip, beslenme yeterliliğinin sağılanması ve komplikasyonların önlenmesi ile mümkündür. Diyet eğitimi, psikososyal destek ve düzenli klinik izlem, yaşam kalitesini artırmak ve uzun dönemli sonuçları iyileştirmek için bütüncül bakım yaklaşımının vazgeçilmez bileşenleridir.

3. MATERİYAL-METOD

3.1. Hastalar ve Çalışma Dizaynı

Çalışmaya, Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji Polikliniği'ne 5 Mayıs 2020- 30 Aralık 2023 tarihleri arasında poliklinik başvurusu yapmış 18 yaş üzeri ÇH ön tanısı ile klinik, serolojik ve histolojik değerlendirmeler sonrasında ÇH tanısı koyulup takip edilen 130 hasta dahil edilmiştir. Çölyak hastalığı dışında ek hastalık olarak mevcut malignite tanısı, aktif enfeksiyon, romatolojik hastalığın bulunması dışlama kriterleridir. Çalışma hastane kayıtları incelenerek retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

Hastaların yaş, cinsiyet, hemoglobin, albümin, ferritin, folat, vit-b12, kalsiyum seviyeleri anti doku transglutaminaz IgA, IgG pozitifliği ve marsh sınıflama skoru ile karşılaştırıldı.

Çalışmanın etik kurul onamları Adıyaman Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 19/12/2023 tarihinde 2023/4-12 nolu karar ile onay alınmıştır.

3.2. Çalışma Değişkenleri

3.2.1. Demografik özellikler

Yaş (yıl), cinsiyet

3.2.2. Laboratuvar Değişkenleri

Endoskopik biyopsi yapılan hastalarda biyopsi tarihine yakın yapılan tam kan sayımı, tTG IgA-IgG antikorları, albümin (g/dL), serum ferritin düzeyi (mg/l), serum folat düzeyi (ng/mL), serum B12 vitamin düzeyi ve serum kalsiyum düzeyi değerlendirildi.

3.3. Endoskopik İnceleme ve Patolojik Değerlendirme

Endoskopik işlem sonucu duodenum 2. Kısımından alınan materyallerin patolojik incelemesinde, intraepitelyal lenfosit artışı, kript hiperplazisi, villöz atrofi ve mukozal

atrofi gibi ÇH histopatolojik bulguları açısından örnekler incelendi ve Modifiye Marsh Skorlamasına göre sınıflandırıldı.

Modifiye Marsh Skorlaması (50,51)

Evre 0: İntraepitelyal lenfosit artışı $< 40/100$ ve en az 4 villus izlenmeli ($>4/100$ EC IEL, normal villus)

Evre 1: $>40/100$ EC IEL, normal villus ve kriptler

Evre 2: $>40/100$ EC IEL, kript hiperplazisi, normal villuslar

Evre 3a: $>40/100$ EC IEL, villuslarda hafif düzleşme, kript hiperplazisi

Evre 3b: $>40/100$ EC IEL, orta düzeyde villuslarda düzleşme, kript hiperplazisi

Evre 3c: $>40/100$ EC IEL, total villus düzleşmesi, kript hiperplazisi

Evre 4: Hipoplazi

3.4. Kullanılan İstatiksel Yöntem

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, %25-%75 percentile (Q1-Q3) değerleri ile sunulmuştur. Normallik varsayımı Shapiro Wilk Testi ile histogram, q-q plot, çarpıklık ve basıklık değerleri incelenerek kontrol edilmiştir. İki grubun sayısal verileri arasındaki farkın analizinde veriler normal uymadığı durumda Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Sayısal veriler arasındaki ilişkiler, veriler normal dağılıma uymadığında Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirilmiştir. P değerinin .05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Tablodaki verilere göre, cinsiyet dağılımında kadınlar toplam örneklemin %71,5'ini (n = 93), erkekler ise %28,5'ini (n = 37) oluşturmaktadır. Patoloji dağılımında, %0,8 (n = 1) bireyde patoloji evre-0 bulunmuş, en sık görülen patoloji %41,1 (n = 53) oranıyla evre-3b olarak bulunmuş. Bunu sırasıyla %22,5 (n = 29) ile evre-3c, %13,2 (n = 17) ile evre-3a, %11,6 (n = 15) ile evre-1, %6,2 (n = 8) ile evre-2 ve %4,7 (n = 6) ile evre-4 takip etmektedir. Bu dağılım, evre-3b'nin patoloji açısından en yaygın grup olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.1. Hastaların cinsiyet ve patoloji evresine göre dağılımını gösteren tablo

		n	%
Cinsiyet	K	93	71,5%
	E	37	28,5%
Patoloji	Evre-0	1	0,8%
	Evre-1	15	11,6%
	Evre-2	8	6,2%
	Evre-3a	17	13,2%
	Evre-3b	53	41,1%
	Evre-3c	29	22,5%
	Evre-4	6	4,7%

Tablodaki verilere göre, analiz edilen değişkenlerin merkezi eğilim ve dağılım değerleri şu şekildedir: Yaş değişkeni için ortalama 30,29 yıl (SS: 10,08), medyan 28, çeyreklikler 22 ve 36 olarak hesaplanmıştır. İgA-tTG değeri ortalama 191,46 (SS: 109,69), medyan 192,3 ve çeyreklikler 83 ile 300 arasında değişmektedir. İgG-tTG için ortalama 40,42 (SS: 45,5), medyan 23,2, çeyreklikler ise 10 ile 51,8 olarak bulunmuştur.

Albumin seviyesi ortalama 4,19 g/dL (SS: 0,46), medyan 4,2, çeyreklikler 3,9 ve 4,5 aralığında ölçülmüştür. Kalsiyum değeri ortalama 9,13 mg/dL (SS: 0,68), medyan 9,1 ve çeyreklikler 8,9 ile 9,5 arasında yer almaktadır. Ferritin seviyesi ortalama 14,93 ng/mL (SS: 28,79), medyan 5,45 ve çeyreklikler 3,6 ile 10,6 arasındadır.

B12 vitamini seviyesi için ortalama 192,76 pg/mL (SS: 86,09), medyan 172 ve çeyreklikler 132 ile 220 arasında değişmektedir. Folat değeri ortalama 5,42 ng/mL (SS: 2,41), medyan 4,97 ve çeyreklikler 3,8 ile 6,9 arasında bulunmuştur. Hemoglobin (Hgb) seviyesi ortalama 12,14 g/dL (SS: 2,02), medyan 12,32 ve çeyreklikler 10,85 ile 13,5 arasında ölçülmüştür.

Patoloji skoru için ortalama 3,68 (SS: 1,37), medyan 4 ve çeyreklikler 3 ile 5 arasında hesaplanmıştır. Bu veriler, çalışmanın temel biyokimyasal ve klinik özelliklerini özetlemekte ve grupların genel profilini göstermektedir (tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Analiz edilen değişkenlerin merkezi eğilimi ve dağılım değerlerini gösteren tablo

	n	Ort	SS	Medyan	Q1	Q3
Yaş	130	30,29	10,08	28	22	36
IgA-tTG	130	191,46	109,69	192,3	83	300
IgG-tTG	130	40,42	45,5	23,2	10	51,8
Albümin	130	4,19	0,46	4,2	3,9	4,5
Kalsiyum	130	9,13	0,68	9,1	8,9	9,5
Ferritin	130	14,93	28,79	5,45	3,6	10,6
B12	130	192,76	86,09	172	132	220
Folat	130	5,42	2,41	4,97	3,8	6,9
Hemoglobin	130	12,14	2,02	12,32	10,85	13,5
Patoloji	129	3,68	1,37	4	3	5

Tablodaki verilere göre, cinsiyete göre patoloji dağılımında gruplar arasında belirgin bir fark bulunmamıştır. Kadınların (n=92) patoloji skoru ortalaması 3,76 (SS: 1,43), medyanı Evre-3b (Q1-Q3: 3-5) iken, erkeklerin (n=37) ortalaması 3,49 (SS: 1,19), medyanı Evre-3b (Q1-Q3: 3-4) olarak hesaplanmıştır. Mann-Whitney U testi sonucunda fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,138) (tablo 4.3.)

Tablo 4.3. Cinsiyete göre patoloji evreleri arasındaki dağılımı gösteren tablo.

Cinsiyet											
		K				E				Test	p
		n	%	Ort (SS)	Medyan (Q1-Q3)	n	%	Ort (SS)	Medyan (Q1-Q3)		
Patoloji	Evre-0	1	1,10%			0	0,0%				
	Evre-1	10	10,90%			5	13,5%				
	Evre-2	7	7,60%			1	2,7%				
	Evre-3a	10	10,90%			7	18,9%				
	Evre-3b	34	37,00%			19	51,4%				
	Evre-3c	24	26,10%			5	13,5%				
	Evre-4	6	6,50%			0	0,0%				
Patoloji		92		3,76 (1,43)	4 (3-5)	37		3,49 (1,19)	4 (3-4)	1,48	0,138 ^a

a. Mann Whitney U Test

Tablodaki Spearman korelasyon analizi sonuçlarına göre, bazı biyokimyasal parametreler ile patoloji arasında anlamlı ilişkiler gözlenmiştir. Patoloji ile İgA-tTG ($r = 0,361$, $p < 0,001$) ve İgG-tTG ($r = 0,277$, $p = 0,001$) pozitif yönde anlamlı bir ilişki göstermiştir. Buna karşılık, albümin ($r = -0,203$, $p = 0,021$), kalsiyum ($r = -0,196$, $p = 0,026$), ferritin ($r = -0,251$, $p = 0,004$), folat ($r = -0,250$, $p = 0,004$) ve hemoglobin ($r = -0,222$, $p = 0,011$) değerleri patoloji ile negatif yönde anlamlı ilişkiler göstermiştir.

Yaş ile albümin ($r = -0,399$, $p < 0,001$), kalsiyum ($r = -0,250$, $p = 0,004$), ferritin ($r = -0,399$, $p < 0,001$) negatif yönde anlamlı ilişkiler gösterirken, diğer parametrelerle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

İgA-tTG ve albümin ($r = -0,187$, $p = 0,033$), kalsiyum ($r = -0,221$, $p = 0,012$), ferritin ($r = -0,200$, $p = 0,023$), folat ($r = -0,206$, $p = 0,019$) arasında negatif yönde anlamlı ilişkiler bulunmuştur. İgG-tTG ile yalnızca hemoglobin ($r = -0,185$, $p = 0,035$) arasında negatif anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Albümin ile kalsiyum ($r = 0,505$, $p < 0,001$), ferritin ($r = 0,204$, $p = 0,02$), folat ($r = 0,203$, $p = 0,02$) ve hemoglobin ($r = 0,338$, $p < 0,001$) arasında pozitif yönde anlamlı ilişkiler gözlenmiştir. Kalsiyum, ferritin ($r = 0,185$, $p = 0,035$), folat ($r = 0,262$, $p = 0,003$) ve hemoglobin ($r = 0,313$, $p < 0,001$) ile pozitif yönde anlamlı ilişki göstermiştir. Ferritin, folat ($r = 0,191$, $p = 0,03$) ve hemoglobin ($r = 0,598$, $p < 0,001$) ile pozitif yönde anlamlı ilişkilidir.

Bu sonuçlar, patolojinin bazı biyokimyasal parametrelerle anlamlı ilişkiler gösterdiğini ve inflamatuvar süreçlerin biyokimyasal profil üzerindeki etkilerini yansıttığını göstermektedir.(Tablo 4.4)

Tablo 4.4. Biyokimyasal parametreler ile patoloji evresi arasındaki ilişkiyi gösteren tablo.

		Yaş	IgA-tTG	IgG-tTG	Albümin	Kalsiyum	Ferritin	B12	Folat	Hemoglobin
Patoloji	r	-0,034	,361*	,277**	-,203*	-,196*	-,251**	- 0,117	- ,250**	-,222*
	p	0,7	0	0,001	0,021	0,026	0,004	0,186	0,004	0,011
	n	129	129	129	129	129	129	129	129	129
Yaş	r		-0,032	-0,099	-,399**	-,250**	-0,045	0,054	-0,112	-0,018
	p		0,719	0,264	<0,001	0,004	0,614	0,539	0,204	0,841
	n		130	130	130	130	130	130	130	130
IgA-tTG	r			,323**	-,187*	-,221*	-,200*	- ,195*	-0,117	-,206*
	p			<0,001	0,033	0,012	0,023	0,026	0,183	0,019
	n			130	130	130	130	130	130	130
IgG-tTG	r				-0,002	0,105	-0,07	- ,185*	-0,134	-0,011
	p				0,981	0,236	0,427	0,035	0,129	0,899
	n				130	130	130	130	130	130
Albümin	r					,505**	,204*	0,105	,203*	,338**
	p					<0,001	0,02	0,233	0,02	<0,001
	n					130	130	130	130	130
Kalsiyum	r						,185*	0,04	,262**	,313**
	p						0,035	0,651	0,003	<0,001
	n						130	130	130	130
Ferritin	r							,191*	,187*	,598**
	p							0,03	0,033	<0,001
	n							130	130	130
B12	r								0,068	0,129
	p								0,439	0,144
	n								130	130
Folat	r									,205*
	p									0,019
	n									130

Spearman Korelasyon Testi *p<0,05, **p<0,01

5. TARTIŞMA

Çölyak hastalığının dünya genelinde prevalansının %1'e yaklaşması, tip 1 diyabet ve dermatitis herpetiformis gibi otoimmün hastalıklarla olan güçlü ilişkisi ile birlikte demir eksikliği anemisinin en yaygın nedenlerinden biri olması, bu hastalığın tanı ve yönetimindeki önemi giderek artırmaktadır (92). Erişkin çölyak hastalarında halen altın standart tanı yöntemi mukozal biyopsi olsa da, son yıllarda serolojik testlerin güvenilirliği ve kullanım kolaylığı, bu testlerin tanı algoritmalarında daha öncelikli hale gelmesini sağlamıştır (93). Özellikle farklı klinik formların tanınmaya başlanması ve daha önce tanı konulamayan olgularda serolojik testlerin rehberliğinde tanıya ulaşılması, bu testlerin kliniğe katkısını artırmıştır. %98'e varan duyarlılığa sahip, iyi standardize edilmiş serolojik testlerin yaygınlaşması ve ekonomik olması, ilk basamak taramada serolojik yöntemlerin öncelik kazanmasına yol açmıştır (94).

Bu çalışmada esas olarak doku transglutaminaz antikor pozitifliği ile nutrisyonel parametrelerden vitamin b12, albümin, ferritin, folat, hemoglobin ve kalsiyum seviyeleri arasındaki ilişki ve anti doku transglutaminaz seviyeleri ile patoloji skoru karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda patoloji skoru ile doku transglutaminza antikor seviyesi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca patoloji skoru ve doku transglutaminaz yüksekliği ile nutrisyonel parametreler arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) tarafından 2012 yılında yayımlanan kılavuzda, tanı kriterleri yeniden gözden geçirilmiş ve belirli koşullar altında biyopsi yapılmadan çölyak tanısının konabileceği bildirilmiştir. Buna göre, klinik semptomları belirgin olan, anti-tTG düzeyi eşik değerin 10 katından yüksek olan, EMA pozitifliği saptanan ve çölyak hastalığına özgü HLA haplotiplerine sahip çocuk hastalarda biyopsi yapılmaksızın tanı konulabileceği belirtilmiştir (95). Bu yaklaşım, invaziv ve maliyetli işlemler olan endoskopi ve histopatolojik değerlendirme ihtiyacını azaltmakta, özellikle kaynakların kısıtlı olduğu ülkelerde erken tanı ve tedaviyi kolaylaştırmaktadır (96). Benzer tanı algoritmalarının yakın gelecekte diğer gastroenteroloji dernekleri tarafından da benimsenmesi beklenmektedir.

Çalışmamızda, ESPGHAN'ın sunduğu biyopsisiz tanı algoritmasının erişkin çölyak hastalarına uygulanabilirliğini araştırmak amacıyla, hastaların klinik, serolojik, endoskopik

ve histopatolojik verileri birlikte değerlendirilmiştir. Literatürde, biyopsi temelli tanının bazı sınırlamaları olduğu gösterilmiştir. Yöntemin invaziv ve maliyetli olması, alınan kesitlerde artefaktlara bağlı yorumlama zorlukları ve özellikle intraepitelyal lenfositoz gibi bulguların düşük özgüllüğe sahip olması tanıda sınırlılık oluşturmaktadır (93). Ayrıca, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, gıda alerjisi, ilaç kullanımı ya da başka otoimmün hastalıklar gibi durumlar da biyopside çölyak hastalığını taklit edebilen mikroskobik değişikliklere neden olabilmektedir. *Giardia* enfeksiyonlarında da villöz atrofi gözlenebildiği bildirilmiştir (97). Biyopsi materyalinin kalitesizliği yanlış pozitif veya negatif sonuçlara yol açabileceğinden, özellikle sınırlı histopatolojik hasar varlığında tanı koymak daha da zorlaşmaktadır (98).

Tanı olanaklarının artmasıyla, villöz atrofi olmayan ancak çölyak hastalığı tanısı alan hasta oranında artış gözlenmektedir. Bu hastalar genellikle atipik veya sessiz çölyak hastalığı olarak sınıflandırılmakta ve hafif derecede histopatolojik değişiklikler göstermektedir (99,96). Çalışmamızda da, minimal histolojik değişiklik (Marsh 1) olan ve serolojik testleri negatif çıkan bir olguda, glutensiz diyet sonrası belirgin klinik iyileşme gözlemlenmiş ve bu gözlem tanının destekleyici unsuru olmuştur.

Anti-tTG antikor düzeyinin yüksekliği, mukozal hasar derecesiyle anlamlı bir ilişki göstermektedir. Yapılan çok sayıda çalışmada, bu serolojik göstergenin prediktif değeri ortaya konmuştur. Örneğin, 945 hastanın incelendiği bir çalışmada, eşik değerinin 5 katı üzerindeki anti-tTG düzeyinin duodenal atrofi için %100 özgüllüğe sahip olduğu ve bu düzeyin tanıda biyopsi gerekliliğini ortadan kaldıracak kadar ileri sürülmüştür (100). Benzer şekilde, 10 ay ile 72 yaş arası 412 hastanın incelendiği başka bir çalışmada, tTG düzeyi eşik değerin 7 katı olan ve EMA pozitifliği gösteren tüm hastalarda Marsh ≥ 2 histolojik hasar saptanmış ve testin %100 özgüllük ve pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (101). Çalışmamızda da benzer şekilde anti-tTG düzeyinin yüksekliği ile patoloji skoru arasında pozitif anlamda anlamlı ilişki saptandı.

Mubarek ve ark., 116 histolojik olarak tanı almış çölyak hastasında yaptıkları çalışmada, tTG düzeyi 100 U/mL üzerinde olan hastaların %73.2'sinde Marsh IIIc patoloji gözlemlerken, bu değerin altındaki hastalarda bu oran %20.6 olarak bildirilmiştir ($p < 0.001$) (102). Bu veriler, yüksek antikor titrelerinin ileri düzey mukozal hasar ile ilişkili

olduğunu desteklemektedir. Benzer sonuçlar Later ve Hill gibi araştırmacılar tarafından da hem çocuk hem erişkin gruplarda doğrulanmıştır (103,104).

İran’da 159 çölyak hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, anti-tTG düzeyleri ile Marsh skoru arasında pozitif korelasyon saptanmış; eşik değerin 9 katı ve üzerindeki değerlerin (≥ 90 U/mL) Marsh II ve üzeri hasar için %97.2 duyarlılık sağladığı gösterilmiştir (78). Wakim-Fleming ve ark. ise, 118 IU/mL ve üzeri anti-tTG düzeyinin %2’lik yanlış pozitiflik oranıyla çölyak hastalığını tanımlayabileceğini belirtmiştir. 21–118 IU/mL arasındaki değerlerin 1/160 ve üzeri EMA titresiyile birleştirilmesi %83 pozitif prediktif değer sağlarken, 20 IU/mL altındaki anti-tTG düzeylerinin EMA $<1/10$ ile birleşmesi %92 negatif prediktif değer elde edilmesine olanak tanımaktadır (106).

Akdeniz bölgesindeki 16 ülkenin katılımıyla oluşturulan MEDICEL veri tabanında yer alan 749 çocuk hastanın verilerinin analiz edildiği çalışmada, tTG düzeyleri ile Marsh skorları arasında yalnızca İtalya grubunda anlamlı korelasyon saptanmış (Spearman $\rho=0.44$). Ancak güven aralığı genişliği ve skorların tutarsızlığı, bu ilişkinin kırılğan olduğunu düşündürmektedir (95).

Kendi çalışmamızda antikorların logaritmik değerleri ile Marsh skoru arasında anlamlı korelasyon tespit edilmiştir ($p<0.001$). En güçlü korelasyon IgA tTG (Spearman $\rho=0.361$) , bunu IgG tTG ($\rho=0.277$) takip etmiştir.

Bazı çalışmalarda, anti-tTG testlerinin %3–12 oranında çölyak hastalığı dışındaki durumlarda da pozitif sonuç verebileceği gösterilmiştir. Bu tablolar arasında inflamatuvar bağırsak hastalıkları, gıda alerjileri, irritabl bağırsak sendromu, giardiyazis ve diğer otoimmün hastalıklar yer almaktadır (107). Çalışmamızda, veri toplama aşamasında bazı bireylerde anti-tTG pozitifliği saptanmış; ancak klinik, endoskopik ve histopatolojik bulgular tanıyı desteklemediği için bu bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Son yıllarda tanıya yönelik geliştirilen bir diğer test, deamidated gliadin peptit (DGP) antikorlarıdır. 2006 yılında Avrupa Tanı Üreticileri Birliği, DGP testlerinin tTG ve EMA testleri ile benzer maliyette olduğunu bildirmiştir. Anti-gliadin testlerine olan talep, üreticileri deamidated gliadin antijenine dayalı, yeni nesil ELISA testleri geliştirmeye yönlendirmiştir (108). Bu testlerin, tTG antikorlarına benzer tanısal performansa sahip olduğu bildirilmektedir (109).

Üç yüz on erişkin hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, ROC analizinde IgA tTG için Marsh ≥ 2 eşik değeri 45 U/mL olarak belirlenmiş (%70 duyarlılık, %100 özgüllük), Marsh III için ise bu değer 62.4 U/mL olarak bulunmuştur (%69 duyarlılık, %100 özgüllük) (93). Eşik değerlerin bu düzeylerde belirlenmesiyle yanlış pozitiflik görülmemiştir. Ayrıca, bu test stratejisinin uygulanması halinde, tanısal maliyetlerde belirgin düşüş sağlanabileceği bildirilmiştir.

Çalışmamızla benzer şekilde erişkin hastaları değerlendiren başka bir çalışmada, insan rekombinant proteini içeren tTG antikor testinin 118 IU üzerinde %2'lik yanlış pozitiflik oranı ile tanı sağlayabildiği saptanmıştır. Ayrıca, bu antikor düzeylerinin EMA ile birlikte değerlendirilmesi durumunda biyopsi yapılmadan tanı konulabileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmada, IgA tTG düzeyinin her 10 IU artışıyla Marsh 3 gelişme olasılığının %30 arttığı, EMA'nın 1/10 ve üzeri titrelerde pozitif olmasının ise patolojik bulguları 4.5 kat artırdığı belirtilmiştir (106).

İrritabl bağırsak sendromu (IBS) tanısıyla takip edilen çok sayıda erişkin hastanın gerçekte çölyak hastası olduğu düşünülmektedir (110,111). Nöropsikiyatrik bozukluklar, demir eksikliği anemisi ve infertilite gibi ciddi morbiditelere neden olan çölyak hastalığı, aynı zamanda intestinal lenfoma gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonlarla ilişkilidir. Bu nedenle, erişkin çölyak hastalığı tanı kriterlerinin yeniden gözden geçirilmesi gereklidir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerle çölyak hastalığında anti-tTG düzeylerinin hastalık aktivitesi, histolojik hasar boyutu ve nutrisyonel durumunun ortaya koymada değerli çok değerli olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmamız, biyopsi gereksinimini azaltarak tanı sürecinde yeni yaklaşımlara katkı sunabilir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamız , anti-tTG antikor düzeyleri ile çölyak hastalığının histolojik şiddeti arasındaki ilişki kapsamlı biçimde incelemiştir. Bulguların bütüncül bir şekilde değerlendirilmesi, artan anti-tTG düzeylerinin daha yüksek Marsh evreleriyle ilişkili olduğunu ve bu durumun daha ileri derecede histopatolojik lezyonları yansıttığını ortaya koymuştur.

Yaptığımız çalışma, serum anti-tTG antikor düzeyleri ile çölyak hastalığının histolojik şiddeti arasındaki ilişkiye dair nicel veriler sunmakta ve bu ilişkinin güçlü ve tutarlı doğasını ortaya koyarak, anti-tTG düzeylerinin çölyak hastalığının tanı ve yönetimindeki belirleyici rolünü doğrulamaktadır. Elde edilen veriler, klinisyenler ve araştırmacılar için yol gösterici nitelikte olup, bu serolojik göstergenin tanısal değeri açısından önemini pekiştirmektedir.

Bu bulguların taşıdığı önem, çölyak hastalığı tanısına yönelik yeni tanı kılavuzlarının oluşturulması amacıyla geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmalara olan gereksinimi de ortaya koymaktadır. Söz konusu çalışmaların uygulanabilirliği, anti-tTG antikor düzeylerinin çölyak hastalığının tanısı ve evrelendirilmesindeki etkinliğini doğrulayarak, tanısal stratejilere değerli katkılar sunma potansiyeline işaret etmektedir.

7. KAYNAKLAR

- 1.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.
2. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: Time for a standardized report scheme for pathologists. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11:1185–1194.
3. Demirçeken FG, Kansu A, Kuloğlu Z, et al. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. Turk J Gastroenterol 2008; 19: 14- 21. 4.Karaaslan H, Bektaş M, Bozkaya H, et al. Gönüllü kan donörlerinde gluten enteropatisi seroprevalansı. 20. Ulusal Gastroenteroloji Haftası, Ku- şadası. Turk J Gastroenterol 2003; 14 .
- 5.Hill, I.D., Dirks, M.H., Liptak, G.S., Colletti, R.B., Fasano, A., Guandalini, S. ve diğerleri. (2005) Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 40 (1), 1- 19.
- 6.Collins, J.R., Isselbacher, K.J. (1964) Treatment of adult celiac disease (nontropical sprue). The New England Journal of Medicine (271), 1153-1156.
- 7.Trier, J.S., Falchuk, Z.M., Carey, M.C., Schreiber, D.S. (1978) Celiac sprue and refractory sprue. Gastroenterology (75 (2)), 307-316.
- 8.Robins, G., Howdle, P.D. (2005) Advances in celiac disease. Current Opinion in Gastroenterology (21), 152-161.
- 9.Adams, F. (1856) The extant works of Aretaeus the Capadocian. London Sydenham Society, 350.
- 10.Booth CC. History of celiac disease. BMJ 1989; 298:527.

11. Paveley, W.F. (1988) From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease. *British Medical Journal* (297), 1646–1649.
12. Dowd, B., Walker-Smith, J. (1974) Samuel Gee, Aretaeus, and The Coeliac Affection. *British Medical Journal* (2), 45-47.
13. Abel, E.K. (2010) The rise and fall of celiac disease in the United States. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* (65), 81-105.
14. Losowsky, M.S. (2008) A History of Coeliac Disease. *Digestive Diseases* (26), 112-120.
15. Dickey, W. (1950). Coeliac disease. Investigations of the harmful effects of certain types of cereal on patients suffering from coeliac disease. Utrecht University.
16. Paulley, J.W. (1954) Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymph-node biopsies. *British Medical Journal* (2), 1318-1321.
17. Rubin, C.E., Brandborg, L.L., Phelps, P.C. ve Taylor, H.C. . (1960) Apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. *Gastroenterology* (38), 28-49.
18. Fasano, A., ve Catassi, C. (2001) Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* (120), 636- 651.
19. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. (1990). Revised criteria for diagnosis of coeliac disease (Rapor No: 65).
20. MacDonald, W.C., Dobbins, I.W.O. ve Rubin, C.E. (1965) Studies of the familial nature of celiac sprue using biopsy of the small intestine. *The New England Journal of Medicine* (272), 448-456.
21. Falchuk, Z.M., Rogentine, G.N. ve Strober, W. (1972) Predominance of histocompatibility antigen HL-A8 in patients with gluten sensitive enteropathy. *The Journal of Clinical Investigation* (51), 1602-1605.
22. Ferguson, A., MacDonald, T.T., McClure, J.P., Holden, R.J (1975) Cell-mediated immunity to gliadin within the small-intestinal mucosa in coeliac disease. *Lancet* (1), 895-897.

- 23.Sollid, L.M., Markussen, G., Ek, J., Gjerde, H., Vartdal, F., Thorsby, E. (1989) Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *The Journal of Experimental Medicine* (169), 345-350.
- 24.Marsh, M.N. (1992) Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* (102), 330-354.
- 25.Dieterich, W., Ehnis, T., Bauer, M., Donner, P., Volta, U., Riecken, E.O. ve diğeri. (1997) Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nature Medicine* (3), 797-801.
- 26.Molberg, O., McAdam, S.N., Korner, R., Quarsten, H., Kristiansen, C., Madsen, L. ve diğeri. (1998) Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nature Medicine* (4), 713-717.
27. Ascher H, Kristiansson B. Childhood coeliac disease in Sweden. *Lancet* 1994; 344:340.
28. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, et al. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1538.
29. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2012; 18:6036.)
30. Karaarslan H., Bektaş M., Bozkaya H., Soykan İ., Bahar K., Özden A. (2003).Gönüllü kan dörörlerinde gluten enteropatisi seroprevelansı. 20. Ulusal Gastroenteroloji Haftası, Kuşadası, Antalya.
31. Gursoy, S., Guven, K., Simsek, T., Yurci, A., Torun, E., Koc, N. ve diğeri. (2005) The Prevalence of Unrecognized Adult Celiac Disease in Central Anatolia.*Journal of Clinical Gastroenterology*, 39 (6), 508-511.
- 32-30. Yenice, N., Gümrah, M., Kozan, A. (2005) Asemptomatik bireylerde gluten sensitif enteropati seroprevalansı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 4 (2), 94-96.

33. Patel D, Kalkat P, Baisch D, Zipser R. Celiac disease in the elderly. *Gerontology* 2005; 51:213.
34. Farrell RJ, Kelly CP, Celiac Sprue. *N Engl J Med* 2002; 346:180-8.
35. Cataldo F, Marino V. Increased prevalence of autoimmune diseases in first degree relatives of patients with celiac disease. *J Pediatric Gastroenterology* 1999 ;117:293-303.
36. Cukrowska B, Sowińska A, Bierła JB, Czarnowska E, Rybak A, Grzybowska-Chlebowczyk U. Intestinal epithelium, intraepithelial lymphocytes and the gut microbiota - Key players in the pathogenesis of celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2017 Nov 14;23(42):7505-7518.
37. Voisine J, Abadie V. Interplay Between Gluten, HLA, Innate and Adaptive Immunity Orchestrates the Development of Coeliac Disease. *Front Immunol.* 2021;12:674313.
38. Tye-Din JA, Galipeau HJ, Agardh D. Celiac Disease: A Review of Current Concepts in Pathogenesis, Prevention, and Novel Therapies. *Front Pediatr.* 2018;6:350.
39. Lammers KM, Lu R, Brownley J, Lu B, Gerard C, Thomas K, Rallabhandi P, Shea-Donohue T, Tamiz A, Alkan S, Netzel-Arnett S, Antalis T, Vogel SN, Fasano A. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology.* 2008 Jul;135(1):194-204.e3.
40. Kahrs CR, Chuda K, Tapia G, Stene LC, Mårild K, Rasmussen T, Rønningen KS, Lundin KEA, Kramna L, Cinek O, Størdal K. Enterovirus as trigger of coeliac disease: nested case-control study within prospective birth cohort. *BMJ.* 2019 Feb 13;364:l231.
41. Mandile R, Maglio M, Mosca C, Marano A, Discepolo V, Troncone R, Auricchio R. Mucosal Healing in Celiac Disease: Villous Architecture and Immunohistochemical Features in Children on a Long-Term Gluten Free Diet. *Nutrients.* 2022 Sep 07;14(18)

42. Di Sabatino A, Vanoli A, Giuffrida P, Luinetti O, Solcia E, Corazza GR. The function of tissue transglutaminase in celiac disease. *Autoimmun Rev.* 2012 Aug;11(10):746-53.
43. Elli L, Leffler D, Cellier C, Lebwohl B, Ciacci C, Schumann M, Lundin KEA, Chetcuti Zammit S, Sidhu R, Roncoroni L, Bai JC, Lee AR, Dennis M, Robert ME, Rostami K, Khater S, Comino I, Cebolla A, Branchi F, Verdu EF, Stefanolo JP, Wolf R, Bergman-Golden S, Trott N, Scudeller L, Zingone F, Scaramella L, Sanders DS. Guidelines for best practices in monitoring established **coeliac disease** in adult patients. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2024 Mar;21(3):198-215.
44. Häuser, W., Gold, J., Stein, J., Caspary, W.F., Stallmach, A. (2006) Healthrelated quality of life in adult coeliac disease in Germany: results of a national survey. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 18 (7), 747-754.
45. Greco, L., Romino, R., Coto, I., Di Cosmo, N., Percopo, S., Maglio, M. ve diğerleri. (2002) The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut*, 50 (5), 624-628.
46. .Kalayci, A.G., Kanber, Y., Birinci, A., Yildiz, L., Albayrak, D. (2005) The prevalence of coeliac disease as detected by screening in children with iron deficiency anaemia. *Acta Pædiatrica*, 94 (6), 678-681.
47. Green, P.H.R., Jabri, B. (2003) Coeliac disease. *The Lancet*, 362 (9381), 383- 391.
48. Mariani, P., Mazzilli, M.C., Margutti, G., Lionetti, P., Triglione, P., Petronzelli, F. ve diğerleri. (1994) Coeliac disease, enamel defects and HLA typing. *Acta Pædiatrica*, 83 (12), 1272-1275.
49. .Demarchi, M., Carbonara, A., Ansaldi, N., Santini, B., Barbera, C., Borelli, I. ve diğerleri. (1983) HLA-DR3 and DR7 in coeliac disease: immunogenetic and clinical aspects. *Gut*, 24 (8), 706-712.
50. Erkan, T., Kutlu, T., Yilmaz, E., Cullu, F., Tumay, G.T. (1999) Human leukocyte antigens in Turkish pediatric celiac patients. *Turkish Journal of Pediatrics*, 41 (2), 181-188.

51. Tümer, L., Altuntaş, B., Hasanoğlu, A., Söylemezoğlu, O., Arinsoy, T. (2000) Pattern of human leukocyte antigens in Turkish children with celiac disease. *Pediatrics International*, 42 (6), 678-681.
52. Guvenc, S., Kaymakoglu, S., Gurel, N., Karsidag, K., Demir, K., Dincer, D. ve diğerleri. (2002) The prevalence of manifest and latent celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 13 (2), 103-107.
53. .Karinen, H., Kärkkäinen, P., Pihlajamäki, J., Janatuinen, E., Heikkinen, M., Julkunen, R. ve diğerleri. (2006) Gene dose effect of the DQB1*0201 allele contributes to severity of coeliac disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 41 (2), 191-199.
54. Dickson, B.C., Streutker, C.J., Chetty, R. (2006) Coeliac disease: an update for pathologists. *Journal of Clinical Pathology*, 59 (10), 1008-1016.
55. Shan, L., Molberg, Ø., Parrot, I., Hausch, F., Filiz, F., Gray, G.M. ve diğerleri. (2002) Structural Basis for Gluten Intolerance in Celiac Sprue. *Science*, 297 (5590), 2275-2279.
56. Qiao, S.W., Sollid, L.M., Blumberg, R.S. (2009) Antigen presentation in celiac disease. *Current Opinion Immunology*, 21 (1), 111-117.
57. Schuppan, D., Hahn, E.G. (2002) Gluten and the Gut--Lessons for Immune Regulation. *Science*, 297 (5590), 2218-2220.
58. Piper, J.L., Gray, G.M., Khosla, C. (2001) High Selectivity of Human Tissue Transglutaminase for Immunoactive Gliadin Peptides: Implications for Celiac Sprue. *Biochemistry*, 41 (1), 386-393.
59. Halttunen, T., Mäki, M. (1999) Serum immunoglobulin a from patients with celiac disease inhibits human T84 intestinal crypt epithelial cell differentiation. *Gastroenterology*, 116 (3), 566-572.

60. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, Kelly CP, Greer KB, Limketkai BN, Lebwohl B. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2023 Jan 01;118(1):59-76.
61. Butwicka A, Lichtenstein P, Frisén L, Almqvist C, Larsson H, Ludvigsson JF. Celiac Disease Is Associated with Childhood Psychiatric Disorders: A Population-Based Study. *J Pediatr*. 2017 May;184:87-93.e1.
62. Williams PM, Harris LM, Odom MR. Celiac Disease: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician*. 2022 Jul;106(1):36-43.
63. Guandalini S, Assiri A. Celiac disease: a review. *JAMA Pediatr*. 2014 Mar;168(3):272-8.
64. Jericho H, Sansotta N, Guandalini S. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Effectiveness of the Gluten-Free Diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Jul;65(1):75-79.
65. Reunala T, Salmi TT, Hervonen K, Kaukinen K, Collin P. Dermatitis Herpetiformis: A Common Extraintestinal Manifestation of Coeliac Disease. *Nutrients*. 2018 May 12;10(5)
66. Bardella, M.T., Velio, P., Cesana, B.M., Prampolini, L., Casella, G., Di Bella, C. ve diğeri. (2007) Coeliac disease: a histological follow-up study. *Histopathology*, 50 (4), 465-471.
67. .Serra, S., Jani, P.A. (2006) An approach to duodenal biopsies. *Journal of Clinical Pathology*, 59 (11), 1133-1150.
68. Di Sabatino, A., Corazza, G.R. (2009) Coeliac disease. *The Lancet*, 373 (9673), 1480-1493.
69. Köksal, G., Gökmen, H. (2000). Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi. Ankara: Hatipoğlu Yayınları.

70. Schuppan, D. (2000) Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology*, 119 (1), 234-242.
71. Aydoğdu, S., Tümgör, G. (2005) Çölyak Hastalığı. *Güncel Pediatri*, 2, 47-53.
72. Fasano, A., ve Catassi, C. (2001) Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* (120), 636- 651.
73. Fasano, A., ve Catassi, C. (2001) Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* (120), 636- 651.
74. Hill, I.D. (2003) Celiac disease – a never-ending story? *The Journal of Pediatrics*, 143 (3), 289-291.
75. Fasano, A., Catassi, C. (2001) Current Approaches to Diagnosis and Treatment of Celiac Disease: An Evolving Spectrum. *Gastroenterology*, 120, 636– 651.
76. Fasano, A. (2005) Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology*, 128 (4, Supplement 1), 68-73.
77. Wierink, C.D., van Diermen, D.E., Aartman, I.H., Heymans, H.S. (2007) Dental enamel defects in children with coeliac disease. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 17 (3), 163-168.
78. Shamir, R. (2003) Advances in celiac disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, 32 (3), 931-947.
79. Jores, R.D., Frau, F., Cucca, F., Grazia Clemente, M., Orrù, S., Rais, M. ve diğerleri. (2007) HLA-DQB1*0201 homozygosis predisposes to severe intestinal damage in celiac disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 42 (1), 48- 53.
80. Troncone, R., Greco, L., Mayer, M., Paparo, F., Caputo, N., Micillo, M. ve diğerleri. (1996) Latent and potential coeliac disease. *Acta Pædiatrica*, 85, 10- 14.

81. Hitchenhuber C, Crevel R, Jarry B, Maki M, Moneret-Vautrin DA, Romano A, et al. Review article: safe amounts of gluten for patients with wheat allergy or coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(5):559-75.
82. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for 56 coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(5):583-613.
83. Kelly C. Diagnosis of celiac disease in adults. UpToDate. 2019.
84. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, Kelly CP, Greer KB, Limketkai BN, Lebwohl B. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2023 Jan 01;118(1):59-76.
85. Bai JC, Ciacci C. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Celiac Disease February 2017. *J Clin Gastroenterol.* 2017 Oct;51(9):755-768.
86. Walker MM, Ludvigsson JF, Sanders DS. Coeliac disease: review of diagnosis and management. *Med J Aust.* 2017 Aug 21;207(4):173-178.
87. McDermid JM, Almond MA, Roberts KM, Germer EM, Geller MG, Taylor TA, Sinley RC, Handu D. Celiac Disease: An Academy of Nutrition and Dietetics Evidence-Based Nutrition Practice Guideline. *J Acad Nutr Diet.* 2023 Dec;123(12):1793-1807.e4.
88. Lee AR, Wolf RL, Lebwohl B, Ciaccio EJ, Green PHR. Persistent Economic Burden of the Gluten Free Diet. *Nutrients.* 2019 Feb 14;11(2)
89. Shah S, Akbari M, Vanga R, Kelly CP, Hansen J, Theethira T, Tariq S, Dennis M, Leffler DA. Patient perception of treatment burden is high in celiac disease compared with other common conditions. *Am J Gastroenterol.* 2014 Sep;109(9):1304-11.

90. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease-Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology*. 2019 Mar;156(4):885-889.
91. Pallav K, Leffler DA, Tariq S, Kabbani T, Hansen J, Peer A, Bhansali A, Najarian R, Kelly CP. Noncoeliac enteropathy: the differential diagnosis of villous atrophy in contemporary clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Feb;35(3):380-90.
92. Lewis N.R, Scott B.B. Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose coeliac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). *Alimentary Pharmacol Ther*, 2006; 24: 47-54
93. Tortora R, Imperatore N, Capone P et al. The presence of anti-endomysial antibodies and the level of anti-tissue transglutaminases can be used to diagnose adult coeliac disease without duodenal biopsy. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014;40:1223–1229
94. Volta U, Granito A, Fiorin E. Usefulness of Antibodies to Deamidated Gliadin Peptides in Celiac Disease Diagnosis and Follow-up. *Dig Dis Sci*, 2008; 53:1582–1588
95. Tucci F, Astarita L, Abkari A, et al. Celiac disease in the Mediterranean area. *BMC Gastroenterology*, 2014; 14:24
96. Ravelli A, Villanacci V. Tricks of the trade: How to avoid histological Pitfalls in celiac disease. *Pathology – Research and Practice*, 2012; 208: 197– 202
97. Walkera M., Talley J.N. Clinical value of duodenal biopsies – Beyond the diagnosis of coeliac disease. *Pathology – Research and Practice* 2011; 207: 538– 544
98. Kurppa K, Räsänen T, Collin P, et al. Endomysial antibodies predict celiac disease irrespective of the titers or clinical presentation. *World J Gastroenterol*, 2012 May 28; 18(20): 2511-2516

99. WGO Practise Guideline, April 2012. Review Team: Bai J.C, Fried M, Corazza G.R, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, Greco L, Cohen H, Ciacci C, Fasano A, Gonzalez A, Krabshuis J.H, LeMair A.
100. Zanini B , Magni A, Caselani F, et al.High tissue-transglutaminase antibody level predicts small intestinal villous atrophy in adult patients at high risk of celiac disease. *Dig Liver Dis*, 2012;44:280-5
101. Alessio MG , Tonutti E, Brusca I, et al. Correlation between IgA tissue transglutaminase antibody ratio and histological finding in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*,2012;55:44-9.
102. Barker CC , Mitton C, Jevon G, et al. Can tissue transglutaminase antibody titers replace small-bowel biopsy to diagnose celiac disease in select pediatric populations? *Pediatrics* 2005;115:1341-6.
103. Vivas S , Riestra S, Arias L, et al. Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. *World J Gastroenterol*, 2009;15:4775-80
104. Donaldson MR, Book LS, Leiferman KM, et al. Strongly positive tissue transglutaminase antibodies are associated with Marsh 3 histopathology in adult and pediatric celiac disease. *J Clin Gastroenterol*,2008; 42: 256-260
105. Rahmati A, Shakeri R, Sohrabi M, et al. Correlation of Tissue Transglutaminase Antibody with Duodenal Histologic Marsh Grading. *Middle East Journal of Digestive Diseases*, 2014;6(3):131-136
106. Wakim-Fleming J, Pagadala MR, Lemyre MS, et al:Diagnosis of celiac disease in adults based on serology test results, without small-bowel biopsy.*Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11: 511–516
107. Volta U, Granito A, Fiorini E, et al. Usefulness of Antibodies to Deamidated Gliadin Peptides in Celiac Disease Diagnosis and Follow-up. *Dig Dis Sci* 2008;53:1582–1588

108. Tonutti E, Visentini D, Picierno A, et al. Diagnostic Efficacy of the ELISA Test for the Detection of Deamidated Anti-Gliadin Peptide Antibodies in the Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2009; 23 : 165–171
109. Schwertz E, Kahlenberg F, Sack U, et al. Serologic Assay Based on GliadinRelated Nonapeptides as a Highly Sensitive and Specific Diagnostic Aid in Celiac Disease. *Clinical Chemistry* 50, 2004; 12: 2370 –2375
110. Harris L.A, Park J.Y, Voltaggio L et al. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2012; 76:3
111. Vivas S, Morales J, Fernandez M. Age-Related Clinical, Serological, and Histopathological Features of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2360–2365)



ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Karar Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar Sayısı
19/12/2023	4	2023/4-12

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Öğretim Üyesi Aşkı VURAL
*Endoskopik biyopsi yapılan çölyak hastalarında marsh sınıflaması ile nutrisyon durumu ve doku anti-transglutaminaz seviyelerinin karşılaştırılması "adlı proje için hazırlanmış olan ve 06/12/2023 tarihinde sunulan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Başvuru Formu ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın yürürlükte olan ilgili yasal düzenlemelere uyularak 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 BAĞIŞ
Başkan

(İmza)

Prof. Dr. Gülnur TARHAN
Üye

(İmza)

Prof. Dr. Tuncay ÇELİK
Üye

(İmza)

Prof. Dr. H. Sinan HATİPOĞLU
Üye

(İmza)

Dr. Öğr. Üys. Muhittin ÖNDERCI
Üye

(İmza)

Prof. Dr. İsmail AĞIR
Üye

(İmza)

Prof. Dr. Fatih ÜÇKARDEŞ
Üye

(İmza)

Doç. Dr. Bilal EGE
Üye

(İmza)

Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ
Üye

(İmza)

Doç. Dr. Erman ALTUNIŞIK
Üye

(İmza)

Doç. Dr. Serdar OLT
Üye

(İmza)

Doç. Dr. Talip KARAÇOR
Üye

ENDOSKOPIK BİYOPSİ YAPILAN ÇÖLYAK HASTALARINDA MARSH SINIFLAMASI İLE ANTİ DOKU TRANSGLUTAMİNAZ SEVİYELERİ VE NUTRİSYON PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ORIGINALITY REPORT

19%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	acikbilim.yok.gov.tr Internet	668 words — 7%
2	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 Internet	417 words — 4%
3	hdl.handle.net Internet	208 words — 2%
4	dspace.gazi.edu.tr Internet	106 words — 1%
5	docplayer.biz.tr Internet	59 words — 1%
6	Aygün, İSmail Eray. "Multipl Myelom ile Takip Edilen, Uzun Yaşam Süresine ve Kısa Yaşam Süresine Sahip Hastaların özelliklerinin Karşılaştırılması", Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey), 2024 ProQuest	45 words — < 1%
7	pdffox.com Internet	34 words — < 1%
8	i-rep.emu.edu.tr:8080 Internet	32 words — < 1%

