

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

**ÇÖLYAK HASTALARINDA KEMİK DIŞI D VİTAMİNİ
DÜZEYİNİN OTOİMMUN TİROİDİTİS İLE İLİŞKİSİNİN
İNCELENMESİ**

Hazırlayan
Ahmad GHAZAL

Danışman
Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU

Yüksek Lisans Tezi

Haziran 2021

KAYSERİ

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

ÇÖLYAK HASTALARINDA KEMİK DIŞI D VİTAMİNİ
DÜZEYİNİN OTOİMMUN TİROİDİTİS İLE İLİŞKİSİNİN
İNCELENMESİ
(Yüksek Lisans Tezi)

Hazırlayan
Ahmad GHAZAL

Danışman
Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU

Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TYL-2020- 9533 kodlu proje ile desteklenmiştir.

Haziran 2021

KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Tezi Hazırlayan

Ahmad GHAZAL

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

Çölyak hastalarında kemik dışı D vitamini düzeyinin otoimmün tiroiditis ile ilişkisinin incelenmesi adlı **Yüksek Lisans tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi 'ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Hazırlayan

Ahmad GHAZAL

Danışman

Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU



Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU

İmza

KABUL VE ONAY

Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU danışmanlığında **Ahmad GHAZAL** tarafından hazırlanan “**Çölyak hastalarında kemik dışı D vitamini düzeyinin otoimmün tiroiditis ile ilişkisinin incelenmesi**” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Biyokimya** Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

07.06.20201

JÜRİ

Danışman: **Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU**

Üye: Prof.Dr. Gül den BAŞKOL

Üye: Doç.Dr. Mustafa NİSARİ

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun/...../..... tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Bilal AKYÜZ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmamın oluşmasında ve yürütülmesinde danışmanlığımı yapan , her konuda bilgisini, desteğini ve hoşgörüsünü esirgemeyen tez danışmanım sayın **Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU** na teşekkür ederim.

Çalışmalarımın her aşamasında, yardımına ihtiyaç duyduğum anda yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen güler yüzüyle sayın Prof. Dr. Gülden BAŞKOL 'ye, teşekkür ederim.

Bana verdiği değerli bilgiler ve derslerinde bana yardım ettiği için Didem Barlak Gedik 'e teşekkür ediyorum.

Laboratuvar çalışmalarımda yanımda yardımcı ve destek olan Aykut ve Neslihan'a teşekkür ederim.

Çölyak hastalarını gelip kan örnekleri vermeye ikna etmede büyük yardımları , ve araştırma için gerekli tüm destek ve bilgileri sağlamak diye Kayseri Çölyak Derneği'nin başkanı hanıma ve onun yardımcısı Ömer Yalçın beye teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan annem ve babam . Benimle aynı yerde olmasalar bile, her an beni destekliyorlardı. aileme sonsuz destek ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Ahmad GHAZAL

Kayseri, Haziran 2021

ÇÖLYAK HASTALARINDA KEMİK DIŞI D VİTAMİNİ DÜZEYİNİN OTOİMMUN TİROİDİTİS İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Ahmad GHAZAL

**Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı**

Yüksek Lisans Tezi, Haziran 2021

Danışman : Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU

ÖZET

Bu çalışmada Çölyak hastalığı ile kemik dışı D vitamini düzeyinin otoimmün tiroidit ile ilişkisi incelendi. Çalışma grubu 56 çölyak hastasından ve 26 sağlıklı kişiden oluştu.

Çalışma gruplarında alınan tam kan örneklerinde: rutin biyokimya parametreleri (paratiroid bezi hormonları (PTH) , kalsiyum (ca) , fosfor(p) , tiroid bezi hormonları(TSH, T4) ve AntiTPO) analizleri yapıldı . Ayrıca , serum 25 (OH) D ve Çölyak antikorları (Anti-doku transglütaminazı (IgA) , Anti-Gliadin antikorları (IgA) ve (IgG)) ELISA yöntemi ile tayin edilmiştir .

Çalışmaya dahil edilen katılımcılar demografik özellikleri; cinsiyet, yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi ile ilgili bilgiler kaydedildi. Ayrıca, diyetle uyum durumuna göre çölyak hastaları iki gruba ayırmıştır (%71.4' ünün diyetine uyduğu, %28.5'inin uymadığı belirlendi). Glutensiz diyet programına uyum gösteren hastalarda AGA-IgA, AGA-IgG ve TG-IgA düzeyleri ($p<0.001$) ve TSH değerleri ($p=0.006$) diyet uymayana göre daha düşüktü ve D vitamini düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu tespit edildi ($p=0.007$) Antikor düzeyi yükseldikçe D vitamini düzeyleri düşmesine rağmen gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilemedi .

D vitamin düzeyleri ile kemik ile ilgili değişkenlerin elimine edilmesi için PTH , Ca, ve P düzeyleri incelendi . PTH, kalsiyum ve fosfor değerleri bakımından çalışma grupları arasında istatistiksel olarak fark olmadığı belirlendi ($p>0.05$).

Çölyak antikorları ve D vitamini düzeylerinin tiroid antikorları ile ilişkisi de incelendi. ATPO ve TSH düzeyleri, kontrol grubuna göre Çölyak hastalarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ,ancak T4 değerleri istatistiksel olarak fark olmadığı belirlendi ($p>0.05$) . Logistik regresyon analizinde, TSH'ın çölyak hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve TSH yüksekliğinin hastalık riskini artırdığı tespit

edildi.

Çölyak hastalığına bağlı gelişebilecek otoimmün hastalıkların tiroiditis gibi gerekli testleri erken yapılması gerekmektedir. Ayrıca, rutinde D vitamini ölçümünün ve gerektiğinde D vitamini takviyesinin bu hastalarda inflamasyonu azaltarak komplikasyonları önlemede yararlı olabileceği söylenebilir.

Anahtar Kelimeler : Çölyak Hastalığı, Glüten, D Vitamini, Otoimmün Tirodit



INVESTIGATION OF RELATIONSHIP BETWEEN NON-BONE VITAMIN D LEVELS AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS IN CELIAC PATIENTS

Ahmad GHAZAL

Erciyes University Graduate School of Health Sciences, Department of Medical Biochemistry, June 2021

Supervisor: Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU

ABSTRACT

In this study, the relationship between celiac disease and non-bone vitamin D levels with autoimmune thyroiditis was examined.

The study group consisted of 56 celiac patients and 26 healthy people. In whole blood samples taken in the study groups: routine biochemistry parameters (parathyroid gland hormones (PTH), calcium (Ca), phosphorus (P), thyroid gland hormones (TSH, T4) and AntiTPO) were analyzed. In addition, serum 25 (OH) D and celiac antibodies (Anti-tissue transglutaminase (tTG), Anti-Gliadin antibody (AGA) and IgG) were determined by ELISA method.

Participants in the study were divided into patients and control groups, and all informations about their demographic characteristics; gender, age, height, weight, body mass index was recorded. In addition, celiac patients were divided into two groups according to their dietary compliance status (71.4% followed gluten-free diet, 28.5% did not). AGA-IgA, AGA-IgG and tTG-IgA levels ($p < 0.001$) and TSH values ($p = 0.006$) in patients who adapted to the gluten-free diet program were lower than those who did not follow the diet, and vitamin D levels were found to be significantly higher too ($p = 0.007$). Although vitamin D levels decreased as antibody levels increased, no statistically significant differences were found between the groups.

PTH, Ca, and P levels were studied to eliminate bone-related variables with vitamin D levels. It was determined that there was no statistical difference between the study groups in terms of PTH, calcium and phosphorus values ($p > 0.05$).

The Association of celiac antibodies and vitamin D levels with thyroid antibodies was also studied. ATPO and TSH levels were statistically significantly higher in celiac patients compared to the control group, but T4 values were statistically no difference ($p > 0.05$). In logistic regression analysis, it was determined that TSH is an independent risk factor for celiac disease, and that TSH height increases the risk of the disease.

Autoimmune diseases that may develop due to celiac disease, such as thyroiditis, need to be tested early. It can also be said that routine vitamin D measurement and vitamin D supplementation when necessary can be useful in preventing complications by reducing inflammation in these patients.

Key Words: Celiac Disease, Autoimmune Diseases, Vitamin D, Gluten.



İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	ii
KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiii
TABLolar LİSTESİ.....	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. ÇÖLYAK HASTALIĞI.....	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Epidemioloji.....	5
2.1.3. Patogenez	6
2.1.3.1. Çevresel Faktörler	7
2.1.3.2. Genetik Faktörler.....	8
2.1.3.3. İmmünolojik Faktörler.....	9
2.1.4. KLİNİK BULGULAR	10
2.1.5. Çölyak Hastalığının Histolojik Özellikleri.....	12
2.1.6. Çölyak Hastalığı İle İlişkili Ana Durumlar	14
2.1.6.1. Otoimmün Tiroid Hastalıkları	15
2.1.7. Bağışıklık Sistemi Ve Çölyak Hastalığı	15
2.1.8. Çölyak Hastalığının Tanısal Testleri – Teşhis.....	16
2.1.8.1. Genetik analizler.....	19

2.1.8.2. Hematoloji ve Kan Biyokimyası Testleri.....	19
2.1.8.3. Seroloji	20
2.1.8.4. Duodenal biyopsi.....	23
2.1.8.5. İn vitro gluten testi.....	26
2.1.9. Çölyak Hastalığının Güncel Tedavileri	26
2.1.9.1. Yaşam Boyu Glutensiz Diyet.....	26
2.1.9.2. Gluten Parçalayıcı Enzimler	28
2.1.9.3. Modifiye Taneler.....	28
2.1.9.4. Bağırsak Epitelinden Gluten Girişini Engelleme	28
2.1.9.5. Rho / Rho Kinaz İnhibisyonu.....	29
2.1.9.6. İmmünoterapi	29
2.1.10. Tedavi Edilmeyen Çölyak Hastalığı ile İlişkili Komplikasyonlar	31
2.1.11. Çölyak Hastalığının Başlangıcında D Vitamininin Olası Rolü	32
2.2. D vitamini.....	32
2.2.1. D Vitamini Tanımı.....	32
2.2.2. D Vitamininin Kimyasal Yapısı	33
2.2.3. D Vitamini Kaynakları , Sentezi ve Metabolizması	34
2.2.4. D Vitamini Düzeyleri.....	38
2.2.5. D Vitamininin Toksisitesi.....	38
2.2.6. D Vitamini Ölçümü	38
2.2.7. D Vitamininin Etki Mekanizması	39
2.2.7.1. Kas İskelet Sistemi Üzerine Etkileri	41
2.2.7.2. İskelet Sistemi Dışı Etkileri	41
3.GEREÇ VE YÖNTEM	46
3.1. Gereç	46

3.2. Çalışma Gruplarının Seçilmesi.....	46
3.3. Yöntem	46
3.3.1. Rutin Analizler.....	46
3.3.2. D Vitamini Tayini	47
3.3.3. ANTİ-DOKU TRANSGlutAMİNAZ (IgA) Tayini	47
3.3.4. Anti-Gliadin antikor (IgA) ve (IgG) Tayini.....	48
3.3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	48
4. BULGULAR	51
4.1. Hasta ve kontrol gruplarına ait bulgular.....	71
4.1.1. Demografik Özellikler	52
4.1.2. Biyokimyasal Çalışma Bulguları	52
4.1.3. Araştırma Parametreleri Bulguları.....	52
4.2. Antikor düzeylerine göre alt gruplara ayrılan Çölyak hastalarının bulguları	56
4.3. Diyetle Uyum Durumuna Göre Çölyak Hastalarının Bulguları	56
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	59
KAYNAKLAR	68
ÖZGEÇMİŞ	90

KISALTMALAR

AGA :	Antigliadin antikor
ÇH :	Çölyak Hastalığı
DGP :	Antideamide Gliadin Peptid
EMA :	Antiendomisyum antikor
ESPGHAN :	Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği
GDS :	Glutensiz diyet süresi
HLA :	İnsan lökosit antijeni
HLA :	İnsan lökosit antijen
IEL :	İntraepitelyal Lenfosit
IFN- γ :	İnterferon-gamma
IgA :	İmmünglobulin-A
IgE :	İmmünglobulin-E
IgG :	İmmünglobulin-G
OTH :	Otoimmün tiroid hastalıkları
TG :	Transglutaminaz
TPO :	thyroid peroxidase
TSH :	thyroid-stimulating hormone
TTG :	Doku transglutaminaz antikor
WHO :	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2. 1. Çölyak hastalığının genetik yapısı ile hastalığın çevresel tetikleyicisi olan glutene maruz kalma arasındaki etkileşimi idealleştiren” buzdağı modeli".6	6
Şekil 2. 2. Çölyak Hastalığı Patogenezi7	7
Şekil 2. 3. Çölyak Hastalığının immünolojik ve Genetik Mekanizması10	10
Şekil 2. 4. Çölyak Hastalığı ve gluten duyarlılığı dağılımı12	12
Şekil 2. 5. Çölyak hastalığının histolojik özellikleri14	14
Şekil 2. 6. Çölyak hastalığının Patogenezi Kompleksteki, vücudun kendi doku transglutaminazlarıyla oluşan gliadin peptitleri DQ2, DQ7 veya DQ8 HLA molekülüne bağlanmakta ve gliadine özgü T hücrelerini aktive etmektedir.....16	16
Şekil 2. 7. Semptomatik Hastalarda Tanı Algoritması17	17
Şekil 2. 8. Hastalarda Tanı Algoritması18	18
Şekil 2. 9. Çölyak hastalığı tanısı için tanı algoritması22	22
Şekil 2. 10. Duodenal biyopsi için iki sınıflandırma arasındaki karşılaştırma25	25
Şekil 2. 11. Vitamin D2 ve D3 ’ün kimyasal yapısı.33	33
Şekil 2. 12. D vitamini kaynağı.....36	36
Şekil 2. 13. D vitamini sentezi)36	36
Şekil 2. 14. D metabolizması ve fonksiyonunun hormonal kontrol döngüsü.37	37
Şekil 2. 15. D vitamini reseptörü40	40
Şekil 2. 16. Hipotiroidizme neden olan VDD mekanizması.....44	44
Şekil 4. 1. Hasta gruplarında D vitamininin antikor düzeylerine göre karşılaştırılması54	54
Şekil 4. 2. Hasta grubunda D vitamini ile AGA-IgA’nın korelasyon grafiği.....54	54
Şekil 4. 3. Hasta grubunda D vitamini ile AGA-IgG’nin korelasyon grafiği.....55	55
Şekil 4. 4. Hasta grubunda D vitamini ile TG-IgA’nın korelasyon grafiği.....55	55
Şekil 4. 5. Diyetle uyum ve uyumayan hastaların D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması58	58

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2. 1. ÇH Klinik Tipleri	11
Tablo 2. 2. ÇH’nda klinik belirtiler	12
Tablo 2. 3. Çölyak hastalığında histolojik sonuçların Marsh Sınıflandırması	13
Tablo 2. 4. Çölyak hastalığında eşlik eden diğer hastalıklar ve benzerlik gösteren diğer durumlar.	13
Tablo 2. 5. Çölyak tanısında kullanılan serolojik testlerin güvenilirliği	20
Tablo 2. 6. Çölyak hastalığı tanısı için serolojik belirteçlerin performansı	21
Tablo 2. 7. Çölyak Hastalığı için Skorelama Sistemi	26
Tablo 2. 8. 1,25 (OH)2D3’ün Sentezini Etkileyen Faktörler	37
Tablo 2. 9. 1,25(OH) D vitaminin hedef hücreleri	42
Tablo 4. 1. Çalışma gruplarının demografik özellikleri	51
Tablo 4. 2. Çalışma gruplarının biyokimyasal çalışma bulguları.....	52
Tablo 4. 3. Çalışma gruplarının antikor düzeylerine göre karşılaştırılması	52
Tablo 4. 4. Hastaların antikor düzeylerine göre karşılaştırılması.....	53
Tablo 4. 5. Hasta grubunda D vitamini düzeylerinin diğer değişkenlerle korelasyonu	56
Tablo 4. 6. Diyetle uyum ve uyumayan hastalara ait verilerin karşılaştırılması.....	57
Tablo 4. 7. Lojistik regresyon analizi	58

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı (ÇH, gluten enteropatisi) genetik olarak duyarlı kişilerde başlıca buğdaydaki gluten ve arpa, çavdar, yulaf gibi tahıllardaki gluten benzeri diğer tahıl proteinlerine karşı kalıcı intolerans olarak gelişen proksimal ince bağırsak hastalığıdır. Glutene duyarlı enteropati (gluten sensitif enteropati; GSE), çölyak “sprue” (nontropical sprue) olarak da adlandırılır. Otoimmün mekanizmalar ile gelişir (Maki M. ve ark. , 2004).

Hastalık ince barsak (İB) mukozasında intraepitelyal lenfosit (İEL) artışı, kript hiperplazisi ve villus atrofisi bulguları ile tanı alır (Marsh M. ve ark., 1992). Ancak İB biyopsisi yapılmadan önce tanıda ilk basamak olan antigliadin antikor (AGA), anti-doku transglutaminaz antikor (anti-dTG) ve/veya anti-endomisyum antikor (EMA) saptanması önemlidir (Maki M. ve ark. , 2004; Fasano A. ve ark., 2001).

Gıdalardan alınan gluten gastrointestinal enzimler aracılığıyla yıkılmaktadır. Ortaya çıkan gliadin peptitleri ince bağırsağın muköz membranı boyunca geçerek doku transglutaminazı ile (tTg) deamide edilmektedir. Komplekste, vücudun kendi doku transglutaminazıyla oluşmuş bu deamide gliadin peptitleri, bağırsak duvarının antijen sunan makrofajlarıyla emilmekte ve T lenfositlerine sunulmaktadır. (Bonamico M. ve ark. , 2006; Molberg O., ve ark.,2001)

D vitamininin etkinliği sadece kalsiyum homeostazisini düzenleyerek kemik sağlığını idame ettirmekle sınırlı olmayıp, aynı zamanda pro-apoptotik, antienflamatuar ve immün-modülatuar özelliklere sahip olduğu bildirilmektedir. (Bikle D. , 2009).

D vitamini kazanılmış immün cevap üzerine inhibitör etki gösterir. Aktif D vitamini özellikle immünglobülin üretimini baskılar ve B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını süprese eder. Yine D vitamini, T hücre proliferasyonu üzerine

baskılayıcı etki yapar. DVR'nin timus ve periferik T hücrelerinde bulunması D vitamininin T hücre fonksiyonu ve gelişimi üzerine etkisi olduğunu göstermektedir. B hücrelerinde ise DVR ihmal edilebilecek düzeydedir. Antijenle uyarılan T hücreleri sitokin üretme durumuna göre iki farklı tip T hücreye ayrışır. Bunlar Th1 (enflamatuvar T-hücreler), Th2 (anti-enflamatuvar T-hücreler). (Bikle DD. , 2010; Cantorna MT., 2006; Adams JS., 2010).

D vitamini metabolitleri enterohepatik dolaşımdan geçer. Çeşitli gastrointestinal ve otoimmün hastalıklar Çölyak hastalığı gibi bu sürecin bozulmasına neden olabilmektedir ve dışkıdaki bu metabolitlerin kayıplarına ve/veya konjuge bileşikler olarak idrardaki artan atılımlarına katkıda bulunabilir.

İmmünoregülatör özellikleri nedeniyle, çeşitli otoimmün hastalıkların patogenezinde D vitamini eksikliği öne sürülmüştür. Çölyak hastalarında D vitamini düşüklüğünün, eşlik eden otoimmün hastalıkları önceden tahmin edip edemediği bilinmemektedir.

(Jclin G. , 2013).

Serum anti tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve anti tiroglobülin (anti-Tg) düzeylerinin ölçülmesi kronik otoimmün tiroidit tanısı konulmasını sağlar. Anti-TPO ve anti-Tg, otoimmün tiroiditte (Hashimoto tiroiditi) %95-100 oranında, Basedow- Graves hastalığında %60–90 oranında pozitifdir (Tanı,2018)

OTH' nda otoimmün süreç 1,25(OH)2D tarafından çeşitli aşamalarda bastırılmış olabilir. Öncelikle D vitamini T hücre bağımlı dendritik hücre aktivasyonunu bastırır, sonrasında Th1 proliferasyonunu ve interferon (IFN) gama gibi Th1 hücresinden salınan sitokin sentezini azaltır. D vitamini aynı zamanda tirositlerin tiroid antijenlerini açığa çıkarmasını indükleyen ve tirositlerin üzerinde bulunan MHC II yüzey HLA-DR antijenlerinin ekspresyonunu IFN- gama sentezini azaltarak inhibe eder. Ayrıca 1,25(OH)2D T hücreleri tarafından aktive edilen B hücrelerin proliferasyonunu baskılar ve B hücrelerinin apoptozisini indükleyebilir. Böylece D vitamini tiroid antijenleri ile reaksiyona giren otoantikorları azaltabilir (Volpe R., 1991; Tamer G., 2011). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda düşük D vitamini konsantrasyonları ve D vitamini fonksiyonunda azalmayla sonuçlanan diğer koşulların (örneğin belirli VDR gen polimorfizmi, D vitamini bağlayıcı protein ve bu proteinin genindeki patolojiler) Hashimoto tiroiditi gelişme riskini arttırabileceği ileri sürülmüştür (Volpe R., 1991; Tamer G., 2013). Graves hastalarında ise remisyon elde

edilenlerde remisyon olmayan hastalara kıyasla 25(OH)D vitamini konsantrasyonunun yüksek olduğu bildirilmiştir .

Çölyak hastalarında kemik dışı D vitamini düzeylerinin tiroid antikorleri ile ilişkisi incelenerek, otoimmün tiroidit sıklığını araştırmak üzere bu hastalarda tiroid paneli ve tiroid antikorlerinin periyodik olarak analiz edilmesinin gereklidir.

Ayrıca glutensiz diyet içeriklerinin D vitamini bakımından değerlendirilmesi ve çölyak hastalığının sekonder bulgularının önlenmesi veya azaltılması konuları araştırılacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÇÖLYAK HASTALIĞI

2.1.1. Tanım

Çölyak hastalığı, aynı zamanda “çölyak sprue” olarak da bilinir, duyarlı insanlarda diyet gluten ürünlerinin Yutulması ile üretilen ince bağırsağın kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Genetik ve çevresel faktörler de dahil olmak üzere çok faktörlü bir hastalıktır. Çevresel tetikleyici gluten ile temsil edilirken, genetik yatkınlık ana histouyumluluk kompleksi bölgesinde tanımlanmıştır.

Çölyak hastalığı, duyarlı bireylerde gluten içeren tahıllara karşı anormal bir adaptif bağışıklık tepkisinden kaynaklanan bir otoimmün bozukluğu tanımladı. Çölyak hastalığı ilk olarak 1888'de Samuel Gee tarafından tanımlanmıştır, ancak sadece 1953'te glutenin bu patolojinin kökenindeki önemi netleşmiştir (Losowsky MS., 2008; Elli L. ve ark. , 2015). Çölyak hastalarında gluten alımı, mukozal yüzeyde bozulma ve sonuç olarak besinlerin anormal emilimi ile enteropatiye yol açar (Fasano A. ve ark. , 2001; Jeon MK. Ve ark. , 2013). Çölyak hastalığı, mukozal hasarın tamamen iyileşmesi ve ilerlemesinin ve kronik dinamiklerinin tersine çevrilebilirliği de dahil olmak üzere diğer otoimmün bozukluklara kıyasla kendine özgü özellikler gösterir. Buna karşılık, teşhis edilmemiş çölyak hastalığının hem çocuklarda hem de yetişkinlerde ciddi sonuçlar doğurabileceği tespit edilmiştir[Rubio-Tapia A., 2009; Norström F., ve ark. , 2011).

Çölyak olmayan gluten duyarlılığı (NCGS). NCGS'NİN patogenezi büyük ölçüde bilinmemektedir,ancak şimdi bir dizi faktör içerdiği tespit edilmiştir (Elli L ve ark. , 2015; Elli L ve ark. ,2015).

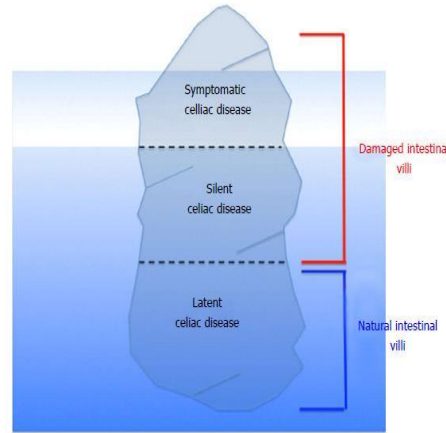
2.1.2.Epidemioloji

Son yıllarda çok sayıda epidemiyolojik veri bildirilmiştir. Günümüzde çölyak hastalığı, insanlarda en sık görülen genetik temelli hastalıklardan biridir, ancak Amerika Birleşik Devletleri de dahil olmak üzere bazı ülkelerin bu hastalıktan muaf olduğu düşünülmüştür (Fasano A. Ve ark. , 2003). Avrupa, son zamanlarda Amerika Birleşik Devletleri'nde benzer bir prevalans gösterilmesine rağmen, tarihsel olarak %1-2'lik bir prevalans ile yüksek frekansta coğrafi bir alan olarak kabul edilir (Rewers M. Ve ark. , 2005; Fasano A., 1996). Tanıdaki ilerlemelere rağmen, bu hastalığın genel prevalansı hala belirsizliğini koruyor. Avrupa ülkeleri arasında değişken bir frekans bildirilmiştir, ancak farklı tarama aracına, örneklem büyüklüğüne veya çölyak hastalığı prevalansının gerçek bir değişkenliğine bağlı olup olmadığı hala belirsizdir (Mustalahti K. Ve ark. , 2010).

Bilinen şey, “buzdağı modeli” ile idealize edildiği gibi birçok vakanın teşhis edilmemiş olmasıdır (Şekil 2.1.). Buzdağının batık kısmı, genellikle tipik, minimal veya hatta hiç semptom göstermeyen tüm teşhis edilmemiş vakaları temsil eder (Lionetti E. Ve ark. , 2011). Çok merkezli bir çalışma, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki sağlıklı insanlarda 133 kişiden 1'inin (%0.75) prevalansını bildirmiştir ve benzer sıklık Avrupa ve Avustralya popülasyonları üzerine yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır. Çölyak hastalığının genel prevalansı, yüksek riskli denekler arasında %4.5 ile risk altında olmayan deneklerde %0.75 arasında değişmektedir (Fasano A. Ve ark. , 2003).

Yüksek riskli denekler çölyak hastalığı olan hastaların akrabalarını, çölyak hastalığı ile ilişkili semptomları olan çocukları veya yetişkinleri içerir (ishal, karın ağrısı ve kabızlık gibi) ve çölyak hastalığı ile ilişkili bozuklukları olan çocuklar veya yetişkinler (diabetes Mellitus Tip-1, Down sendromu, anemi, infertilite, osteoporoz) (Vriezinga SL. Ve ark. , 2015). Çölyak hastalığının sanayileşmiş ülkelere özgü olmadığı, ancak Kuzey Afrika, Orta Doğu ve Hindistan'ı da kapsadığı ve Avrupa ülkelerinin insidansının çakıştığı gösterilmiştir (Cataldo F. Ve ark. , 2007; Malekzadeh R. Ve ark. , 2005). Bununla birlikte, nedensel faktörlerin dünya çapında dağılımı göz önüne alındığında, bu heterojen difüzyon şaşırtıcı değildir. Cezayirli birpopulasyon olan Saharawi'nin, dünya çapındaki tüm popülasyonlar arasında en yüksek çölyak hastalığı prevalansına (yaklaşık %6) sahip olduğu gösterilmiştir (Lionetti E. Ve ark. , 2011 ;

Catassi C. Ve ark. , 2001; Catassi C. Ve ark. , 1999).



Şekil 2. 1. Çölyak hastalığının 6lüten6 yapısı ile hastalığın çevresel tetikleyicisi olan glütene maruz kalma arasındaki etkileşimi idealleştiren” buzdağı modeli”.

2.1.3. Patogenez

Çölyak hastalığı, anahtar genetik unsurları (insan lökosit antijeni (HLA)-DQ2 ve HLA-DQ8), ilgili oto antijen (doku transglutaminaz (tTG)) ve çevresel tetikleyici (6lüten) ile benzersiz bir otoimmün hastalıktır. ÇH araştırmasındaki en büyük dezavantaj, güvenilir ve tekrarlanabilir bir hayvan modelinin olmamasıydı (Hall EJ. Ve ark. , 1992). Bununla birlikte, insan bağırsak biyolojisi ve immünolojisi ile ilgili yeni teknolojiler, büyük araştırma atılımları için benzeri görülmemiş fırsatlar sunmaktadır.

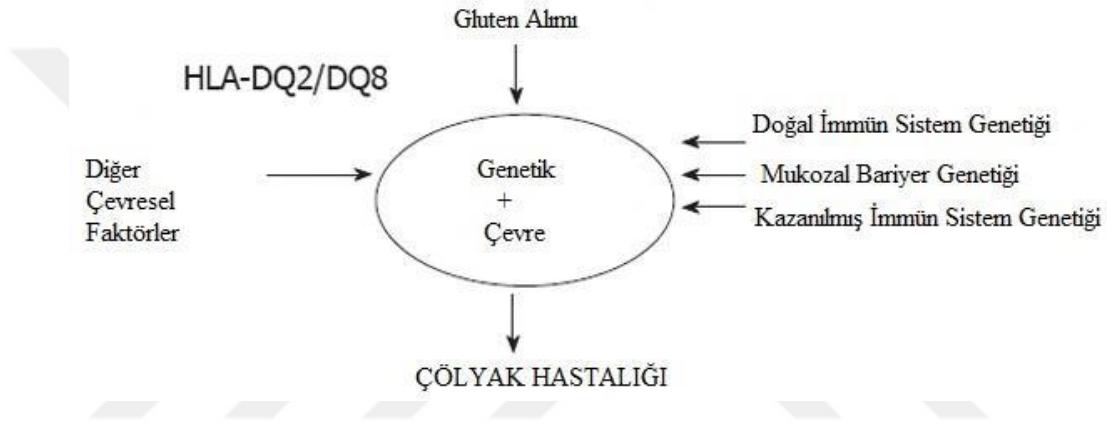
Gelişmiş hijyen ve çeşitli mikroorganizmalara maruz kalma eksikliği, son 40 yılda sanayileşmiş ülkelerde otoimmün bozukluklarda keskin bir artışla da ilişkilendirilmiştir (Fasano A. Ve ark. , 2012).

Hijyen hipotezi, birçok otoimmün hastalığın artan insidansının kısmen patojenlere maruz kalmamızı azaltan yaşam tarzı ve çevresel değişikliklerin bir sonucu olabileceğini savunuyor. Bağırsak mikrobiyolojik ekosisteminin rolündeki atılımlarla (Verdu EF. Ve ark. , 2015) tolerans ve otoimmüniteye yol açan bağışıklık tepkisi arasındaki dengeyi dikte etmede, bu hipotez inceleme altındadır.

Otoimmün hastalıkların mikroorganizmalara çok fazla veya çok az maruz kalmasından kaynaklanıp kaynaklanmadığına bakılmaksızın, genel olarak adaptif bağışıklığın ve T 1 ve 2 yardımcı hücre yanıtları arasındaki dengesizliğin otoimmün sürecin

patogenezinin temel unsurları olduğu kabul edilmektedir. Genetik yatkınlık ve glutene maruz kalmanın yanı sıra, bağırsak bariyer fonksiyonunun kaybı, gluten tarafından tetiklenen pro-inflamatuar doğuştan gelen bağışıklık tepkisi, uygunsuz adaptif bağışıklık tepkisi ve dengesiz bir bağırsak mikrobiyomu, ÇH otoimmünite reçetesinin anahtar ‘bileşenleri’ gibi görünmektedir.

Sonuç olarak , Çölyak hastalığı, patogenezinde genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldığı, multifaktöriyel ve multisistemik otoimmün bir hastalıktır (şekil 2.1.) (Verdu EF. Ve ark. , 2015).



Şekil 2.2. Çölyak Hastalığı Patogenezi

2.1.3.1. Çevresel Faktörler

Yaşamın ilk yılında beslenme düzenleri ve potansiyel viral enfeksiyonlar (yani rotavirüs) (Troncone R. Ve ark. , 2007) çölyak hastalığının gelişiminde rol oynayabilir (Troncone R. Ve ark. , 2011). Prospektif bir çalışma, çölyak hastalığında spesifik bir enfeksiyöz ajanın rolünü araştırdı ve yazarlar, rotavirüs enfeksiyonunun artan sıklığının çocuklarda çölyak hastalığı otoimmünite riskinin arttığını öngördüğünü buldu (Stene LC. Ve ark. , 2006). İnsan beslenmesinde en yaygın bileşenlerden biri olan Gluten (Stene LC. Ve ark. , 2006), esas olarak prolaminler ve 7lütin7erden oluşur. Buğdaydaki prolamin, gliadinler, çavdar sekalinleri ve arpa hordeinleridir. Catassi ve arkadaşları (Catassi C. Ve ark. , 2006), çölyak hastalığı olan deneklerde ince bağırsak mukozasında belirgin değişiklikleri belirleyebilen minimum miktarın 50 mg 7lütin/gün olduğunu öne sürmüştür. Süt besleme tipi ve emzirme süresi gibi diğer önemli “çevresel faktörler” de bağırsak mikro ortamını etkileyerek rol oynayabilir (Silano M. Ve ark. , 2010). Ek olarak, çölyak hastalığı olan bireylerde artmış bağırsak

Gram-negatif ve azalmış Bifidobakteriler bulunmuştur (Sanz Y. Ve ark. , 2011). Tartışılan diğer çevresel faktörler, gıda maddelerinde bulunan ağır metaller (Elli L. Ve ark. , 2015) ve bakteriyel TG ile temsil edilebilir (Lerner A. Ve ark. , 2015).

2.1.3.2.Genetik Faktörler

Çevresel ve genetik faktörlerin bir araya gelmesi sonucu meydana gelen immün yanıt nedeniyle oluşan çölyak hastalığı yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir hastalıktır. Pek çok farklı ülkedeki pek çok araştırmacı, günümüze kadar farklı popülasyonlarda hastalığın oluşmasına etki eden genetik faktörleri ve polimorfizmleri belirleyerek HLA temelli olmayan faktörleri açığa çıkarmaya çalışılmıştır. Şu ana kadar HLA temelli olmayan 12 farklı CELIAC lokusu belirlenmiş olmasına rağmen, bunlardan çoğunun çölyak hastalığıyla kesin ilişkisi halen tartışmalı ve araştırmaya açıktır. Bazı araştırmacılar belli popülasyonlarda aday genler veya kromozomal bölgeler ile çölyak hastalığı arasında ilişkili bulmakta iken, aynı aday genlerin bazı popülasyonlarda negatif sonuç verdiği pek çok çalışma günümüzde yapılmaktadır.

Bunun sebebini ise çölyak hastalığıyla ilişkili lokusların popülasyonlar arasında farklılık gösterebilmesi olarak açıklamaktadırlar. Yeni nesil sekanslama yöntemlerinin gelişmesi ile aday gen araştırmalarının hızlanması öngörülmektedir. Hastaya has gen polimorfizmlerinin belirlemesindeki hızlanma ile çölyak ve benzeri genetik hastalıklarında etkili olan ve şu ana kadar bulunamamış faktörler gün ışığına çıkacak ve her hastaya yönelik farklı tedavi yöntemleri kullanımı ile hastalıklarla savaşım daha etkin hale gelecektir.

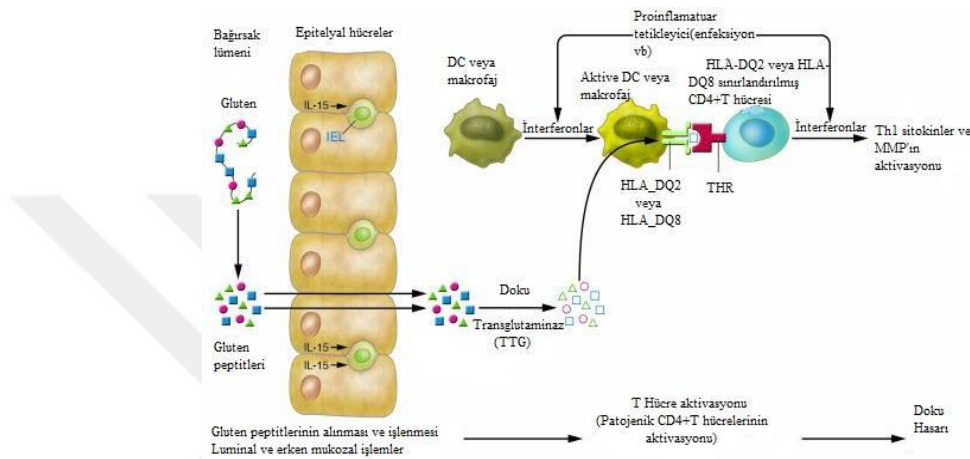
Çölyak hastalığı, Sınıf-II HLA molekülleri genetik yatkınlığın %40'ını oluşturur. HLA proteinlerinin varlığı hastalığın gelişimi için gereklidir ancak yeterli değildir. HLA olmayan çeşitli genler de ÇH için genetik riske ilave katkıda bulunurlar (Soya, S., 2014). ÇH bulunan kişilerin yaklaşık %90'ı HLA-DQ2, yaklaşık %5'i ise, HLA-DQ8 olarak adlandırılan genetik bulguya sahiptir. HLA kompleksinin, yüksek derecede polimorfik kromozom 6p21'in 4Mb bölgesinde 200'den fazla gen ve 3000'den fazla bilinen alleli mevcuttur (Robinson J. Ve ark. , 2003). HLA sınıf-II molekülleri, ekzojen peptid antijenlerinin T hücrelerine sunulmasında görev alırlar (Falchuk ZM. Ve ark. , 1972; Keuning JJ. Ve ark. , 1976). HLA-DQ2 kompleksi basit tek bir yapı olmayıp, birçok heterodimer bölgelerinin çeşitli kombinasyonlarıyla oluşur.

Yapılan çalışmalar DQ2 molekülleri arasında, özellikle HLADQ2(A1*0501,B1*0201) heterodimerini kodlayan HLA-DQA1*0501 ve DQB1*0201'in kombinasyonunun, ÇH için en yüksek riske sahip kombinasyon olduğunu göstermiştir (Tosi R. Ve ark. , 1983). Bu heterodimer cis (bir altünite maternal, biri de paternal haplotiplerden gelir) veya trans (aleller aynı haplotip üzerindedir) olarak kodlanabilir (Louka AS. Ve ark. , 2002). Vader ve ark. Tarafından yapılan in vitro çalışmada, proliferasyon düzeyi ve 9lüten-reaktif T hücre klonlarının sitokin cevaplarının, DQ tipine ve gen dozuna bağlı olduğu görülmüştür (Vader W. Ve ark. , 2003). Bu araştırma, T hücre cevabının DQ2-5 homozigotları için en yüksek, DQ2-5/2-2 için orta derecede, DQ2-5/x heterozigotlar için düşük ve DQ2-2 için en düşük olduğunu göstermiştir. HLA-DQ2-5 molekülü cis veya trans formunda kodlanır.

2.1.3.3.İmmünolojik Faktörler

Çölyak hastalığının temelinde yatan immünolojik mekanizmalar ayrıntılı olarak incelendiğinde farklı görüşler ileri sürülmektedir. En yaygın görüşe göre normalde kompleks bir protein olan 9lüten ve ilişkili prolaminlerin yetersiz sindirilerek amino asitlerine tamamen ayrılamaması nedeniyle geriye en az 30 amino asitten oluşan parçalanamamış peptitler kalmaktadır. Sindirilememiş ve proteolize dirençli olan bu uzun gliadin peptitlerinin tetiği çekmesiyle immünolojik süreç başlamaktadır. İnce bağırsakta submukozal yerleşimli doku transglutaminaz (T-TG) enziminin bu uzun peptidlerin deamidasyona uğramasıyla glutamin glutamik aside dönüşmektedir. Daha sonra dendritik hücreler yabancı antijen olarak algıladıkları glutamik asidi yakalayıp bağışıklıktan sorumlu T hücrelerine aktarırlar. Güçlü bir T hücre cevabının gelişmesi epitel hasarına yol açan sitokinleri salgılayarak sitotoksik intraepitelyal lenfositler ve stromal hücre kaynaklı matriks metalloproteinlerin aktive olmasına neden olur. Sonuçta T-TG ve gliadine karşı IgA yapısında otoantikörlerin meydana gelmesiyle süreç tamamlanmış olur. Diğer bir görüşe göre bağırsak hücrelerinin lümene bakan yüzeyinde bulunan deamine 9lüten bazı bakteriler tarafından besin kaynağı olarak kullanılmaktadırlar. Antibiyotik kullanılması, unlu şekerli gıdaların aşırı yenmesi, klasik fermente gıdaların az yenilmesi gibi özel durumlarda bu bakterilerin aşırı çoğalmasıyla dendritik hücreler uyarılmaktadır. Aktive olan dendritik hücreler bakterileri öldürmekle meşgul olduklarından 9lüten derivativesi peptitleri parçalayamamaktadır. HLA DQ2 ve DQ8 molekülleri bu parçalanamamış olan 9lüten

derivesi peptitleri yabancı antijen olarak algılayarak bağlarlar. Daha sonra T hücreleri aktive olarak parçalanamamış 10lütenden derivesi peptitleriyle reaksiyona girerler. Böylece bir dizi immün mekanizmalar sonrasında ince bağırsakta kronik inflamasyon meydana gelmektedir. Bu görüşe göre, bakterilerin üremeleri engellenirse, yani normal bağırsak florası sağlanabilirse 10lütenden intoleransının tümüyle düzelebileceği varsayılmaktadır (Kagnoff MF. Ve ark., 2007, Heap GA., 2009) (Şekil 2.3.).



Şekil 2. 3. Çölyak Hastalığının immünolojik ve Genetik Mekanizması (Kagnoff MF.,2007)

2.1.4. KLİNİK BULGULAR

Çölyak hastalığı, en azından kısmen hastanın yaşına, hastalığın süresine ve derecesine ve ekstra bağırsak komorbiditelerinin varlığına bağlı olarak büyük ölçüde heterojendir.

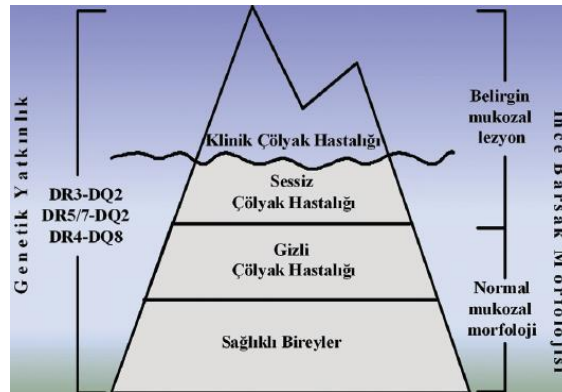
ÇH kliniği oldukça farklı ve değişken olabilmektedir. ÇH'nın gastrointestinal sistem (GİS) ve GİS dışı belirtileri büyük oranda proksimal ince barsakta gelişen emilim bozukluğuna bağlıdır. Yağlı, donuk görünümlü, alışılmıştan daha sık ve bol miktarda dışkı ise bu patolojinin en önemli göstergesidir. Ancak süt çocuklarındaki ishal, karın şişliği, iştahsızlık gibi tipik hastalık belirtileri artık gittikçe daha az görülmektedir. Bunun yanı sıra serolojik testlerin sayesinde çok hafif bulguları olan hastalar bile tanılabilmektedir. Toplum taramaları ile semptomatik olgulardan çok fazla sayıda asemptomatik olguların saptanması hastalığın "buz dağı" modeline benzetilmesine sebep olmuştur (Şekil 2.4).

Birçok epidemiyolojik çalışma göstermiştir ki; daha az klinik bulgu veren durumlar

(sessiz, potansiyel ve gizli çölyak) kliniği aşıkâr olanlardan çok daha fazladır (Maki M. ve ark. , 1997). Buna göre ÇH'nin klinik spektrumu 4 farklı formda incelenebilir (Tablo 2.1) (Gasbarrini G. Ve ark. , 2008; Maki M. ve ark. , 1997; Kansu, A., 2007).

Tablo 2. 1. ÇH Klinik Tipleri (Gasbarrini G. ve ark. , 2008; Kansu, 2007)

ÇH Klinik Tipleri	Tanım
Tipik / Belirtili / Klasik ÇH	Klinik: Tipik hastalık belirtileri (+) Seroloji: (+) Genetik: HLA-DQ2/DQ8 (+) Histopatoloji: Tipik histolojik bulgular (+)
Atipik / Klasik Olmayan ÇH	Klinik: Atipik hastalık belirtileri (+) Seroloji: (+) Genetik: HLA-DQ2/DQ8 (+) Histopatoloji: Tipik histolojik bulgular (+)
Sessiz / Belirtisiz ÇH	Klinik: Belirti ve bulgu yok Taramada saptanırlar. Seroloji: (+) Genetik: HLA-DQ2/DQ8 (+) Histopatoloji: Tipik histolojik bulgular (+)
Potansiyel/ Gizli Çölyak	Klinik: Belirti ve bulgu yok Seroloji: (+)Genetik: HLA-DQ2/DQ8 (+) Histopatoloji: (-)



Şekil 2. 4. Çölyak Hastalığı ve gluten duyarlılığı dağılımı (Maki M. ve ark. ,1997)

Tablo 2. 2. ÇH’nda klinik belirtiler

Gastrointestinal:		
Erken başlangıç • 2 yaş altı • Kronik ishal/yaglı dışkı • İştahsızlık • Kilo alamama • Karın şişliği (abdominal distansiyon) • Kas erimesi, cilt altı yağ dokusunun kaybolması, • Apati (donukluk)/huzursuzluk, • Hipotoni		
Geç başlangıç • Çocukluktan erişkin döneme kadar her yaş • İshal veya cıvık dışkı (değişken/aralıklı) • Bulantı/kusma • Karında rahatsızlık hissi/şişkinlik (dispepsi) • Tekrarlayan karın ağrısı • Kilo kaybı • Kabızlık		
Gastrointestinal sistem dışı:		
Kas-iskelet sistemi belirtileri • Kısa boy • Rikets • Osteoporoz • Diş mine tabakası bozuklukları • Artrit ve artralji • Myopati	Mukoza-deri belirtileri • Dermatit herpetiformis • Tekrarlayan aftöz stomatit • Vaskulit	Hematolojik belirtiler • Anemi (demir/folat/B₁₂ eksikliği) • Lökipeni • Trombositopeni • Vitamin E veya vitamin K eksikliği
Üreme sistemi belirtileri • Gecikmiş ergenlik • Adet düzensizlikleri/amenore • Tekrarlayan düşükler ve/veya infertilite	Nöro-psikiyatrik belirtiler • Serebral kalsifikasyonla birlikte olan epilepsi • Serebellar ataksi • Periferik nöropati • Anksiyete, depresyon, demans, şizofreni, dikkat eksikliği, algı bozuklukları • Baş ağrısı	Diğer belirtiler • Karaciğer enzim yüksekliği ve kronik hepatit • Açıklanamayan kilo kaybı • Yorgunluk, zayıflık • Saç dökülmesi • İntestinal lenfoma

2.1.5. Çölyak Hastalığının Histolojik Özellikleri

Fizyolojik olarak enterositlerin yüksekliği 29-34 µm arasında değişmektedir. T hücreleri genellikle lamina propria'da bulunur; bununla birlikte, intraepitelyal lenfositlerin (IELs) sayısı oldukça değişkendir. Hastalığı olmayan konularda çok sayıda 100 epitel hücresi başına en az 20 lenfosit vardır; (Veress B. ve ark. , 2004). Hayat ve ark. (2004) ve Veress ve ark. deneyimlere dayanarak, 25 ve 29/100 epitel hücreleri arasında IELs yoğunluğu 30/100 epitel hücreleri üzerinde borderline ve

patolojik olarak kabul edilir.

Çölyak hastalığından etkilenen deneklerden alınan doku örnekleri esas olarak şunları göstermektedir: (1) azalmış enterosit yüksekliği; (2) Kript hiperplazisi; (3) Villöz atrofi; (4) artmış intraepitelyal t lenfositleri.

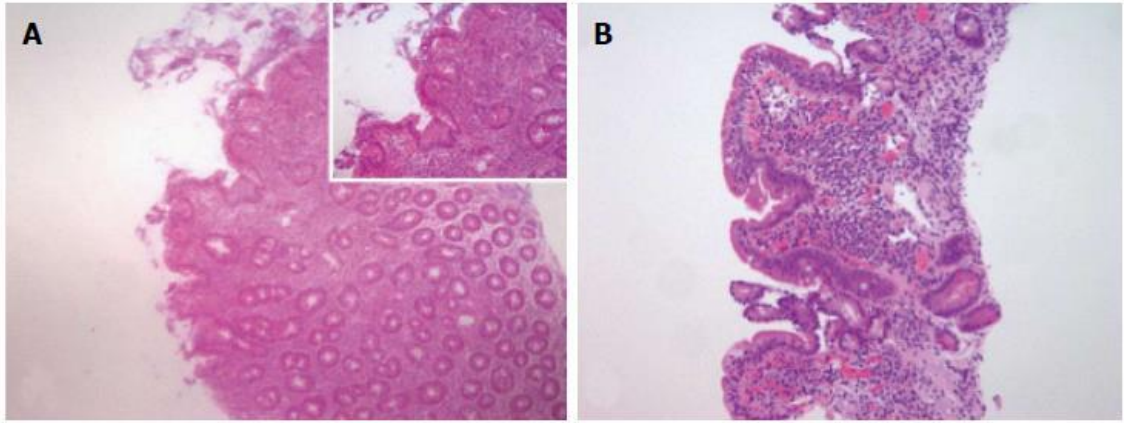
Halen tartışılrsa da, son zamanlarda Mübarek ve arkadaşları (2015) cd3 için boyamanın çölyak hastalığı lezyonlarının histolojik saptanmasında ek bir değere sahip olduğunu göstermiştir (Mubarak A. ve ark. , 2015; Hudacko R. ve ark. , 2013). CD3 ve CD8 için immünohistokimyasal lekeler, duodenal biyopsilerde glutene duyarlı enteropatinin saptanmasını iyileştirmez. Duodenal mukozal iyileşmede glutensiz diyetin değerlendirilmesi için farklı bir derecelendirme önerilmiştir (Elli L. ve ark. , 2015).

Tablo 2.3., çölyak hastalığında histolojik bulguların Marsh sınıflandırmasını bildirmektedir (Marsh MN. ve ark. , 1992) Bu Puanlama sisteminde değişiklikler önerilmiştir (Oberhuber G. , 2000 ; Mills JR. Ve ark. , 2016). Oberhuber ve ark. (1999), Marsh III lezyonlarının a, b ve c kategorilerine dahil edilmesi gerektiğini öne sürdü. Bununla birlikte, Şekil 2.5. , Marsh II (A) ve Marsh IIIA (B) olarak sınıflandırılan iki prototip dokuyu göstermektedir.

Tablo 2. 3. Çölyak hastalığında histolojik sonuçların Marsh Sınıflandırması

Marsh 0	Önemli intraepitelyal lenfositik infiltrasyon olmadan normal mukozal mimari.
Marsh I	Lenfositik enterit: lenfositler tarafından villöz epitelin belirgin bir infiltrasyonu ile normal mukozal mimari; 100 enterosit başına 30'dan fazla lenfosit olarak keyfi olarak tanımlanmış
Marsh II	Kript hiperplazisi ile lenfositik enterit: intraepitelyal lenfositoz ve epitel hücrelerinin çoğalmasının arttığı kriptlerin uzaması ve dallanması
Marsh III	İntraepitelyal lenfositoz, kript hiperplazisi ve villöz atrofi. Villöz atrofinin 3 farklı aşaması vardır
Marsh IIIA	Kısmi villöz atrofi, villus künt ve kısaltılmış. Keyfi olarak, villus-kript oranı 1:1'den azsa, örnekler kısmi villöz atrofi olarak sınıflandırılır
Marsh IIIB	Subtotal villöz atrofi, villus açıkça atrofiktir, ancak yine de tanımlanabilir
Marsh IIIC	Toplam villöz atrofi, villus ilkel veya yoktur ve mukoza kolon mukozasına benzemektedir.

Bu Puanlama sisteminde değişiklikler önerilmiştir (Mills JR. ve ark., 2016). Oberhuber ve ark. (1999), Marsh III lezyonlarının a, b ve c kategorilerine dahil edilmesi gerektiğini öne sürdü. Bununla birlikte, Marsh ve ark.(1992) bu alt bölümleri korelasyon ışığı ve taramalı elektron mikroskobu ile incelediler ve Oberhuber'in sınıflandırmasının savunulamaz olduğunu gösterdiler. Onların görüşüne göre, bu kategorizasyon düz mukozaların gerçek mimari konturlarının yanlış yorumlanmasını yansıtmaktadır.



Şekil 2. 2. Çölyak hastalığının histolojik özellikleri

A: kript hiperplazisi ile lenfositik enterit ile karakterize edilen Marsh 2 olarak puanlanan doku örneği: intraepitelyal lenfositoz ve epitel hücrelerinin çoğalmasının arttığı kriptlerin uzaması ve dallanması; B: kısmi villöz atrofi ile karakterize edilen Marsh 3A olarak puanlanan doku örneği, villus künt ve kısaltılmıştır. Keyfi olarak, villus-kript oranı 1:1'den azsa numuneler kısmi villöz atrofi olarak sınıflandırılır (objektif büyütme $\times 4$, inset $\times 10$)

2.1.6. Çölyak Hastalığı İle İlişkili Ana Durumlar

Çölyak hastalığı ile ilişkili bir dizi durum olabilir. “İlişkili koşullar” terimi, çölyak hastalığından etkilenen hastalarda daha sık görülen durumları ifade eder (Barker JM. Ve ark. , 2008). Bu koşullar, Down sendromu, Turner sendromu ve Williams sendromu gibi “genetik bozukluklar” ve “otoimmün” veya “nörolojik” bozuklukları içerir.

2.1.6.1 . Otoimmün Tiroid Hastalıkları

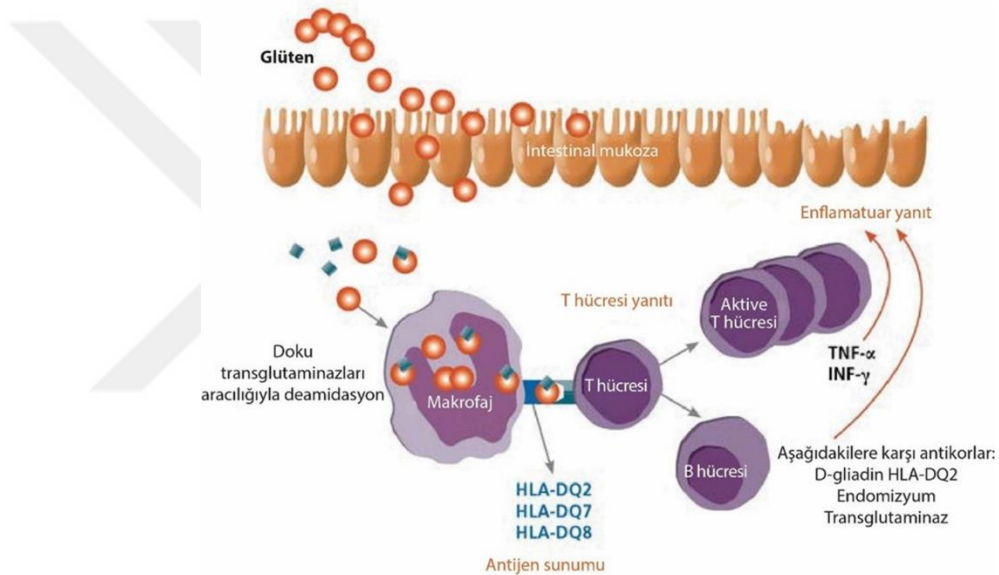
Otoimmün tiroid bozuklukları çölyak hastalığından etkilenen hastalarda, gluten enteropati tanısından önce veya sonra teşhis edilen tiroid bozukluklarının (yani hipertiroidizm-Graves hastalığı veya hipotiroidizm-Hashimoto tiroiditi) prevalansının (yaklaşık %2-%5) arttığı bildirilmiştir (Ch'ng CL. ve ark. , 1999). Bu iki durum, HLA-DQ2 ve DQ8 ile temsil edilen genetik risk faktörlerini paylaşır. HLA-DQ2 ve DQ8 haplotipleri Hashimoto tiroiditi ile ilişkiliyken, HLA-DQ2 ilişkisi Graves hastalığında daha az belirgindir. Hiper ve hipotiroidizm arasındaki bu fark, Hashimoto bozukluğu olan hastalarda Graves hastalarına göre daha fazla çölyak hastalığı riski ile de yansıtılmaktadır (Stazi AV. ve ark. , 2010). HLA'ya ek olarak, sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili antijen-4'ü kodlayan gen ile bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Ch'ng CL. ve ark. , 1999). Bu iki durum arasındaki ilişki ile ilgili bir başka mekanizma, çölyak hastalığının neden olduğu selenyum eksikliği ile ortaya çıkan anormal emilim ile temsil edilir. Stazi ve ark. (2010), çölyak hastalığında anormal selenyum emiliminin, tiroid bezinin selenyum eksikliğine özellikle duyarlı olması nedeniyle doğrudan tiroid ve bağırsak hasarına yol açan faktör olabileceğini vurguladı. Otoimmün tiroid hastalığı ayarlarken, çölyak hastalığının belirtecine dikkat etmek ve büyüme ve pubertal durumu izlemek yararlı olmalıdır. Çölyak hastalığı olan hastalarda, bazı durumlarda tiroid anormallikleri için bir tarama da önerilmiştir (Barker JM. ve ark. , 2008).

2.1.7. Bağışıklık Sistemi Ve Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı sistemik immün aracılı bir bozukluğu andırır (Troncone R. Ve ark., 2011; du Pré MF. ve ark., 2015; Mazzarella G., 2015). Çölyak hastalığında yer alan birincil mekanizma, gluten kaynaklı peptidlere uygun olmayan adaptif bağışıklık tepkisi ile ilgilidir. Prolaminlerin, HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 tarafından sunulan kritik epitoplara içerdiği, CD4+ T-lenfosit yanıtını indüklediği tespit edilmiştir. Çölyak hastalığı patogeneğinde, gliadin gibi makromoleküllere fizyolojik olarak geçirimsiz olan bağırsak epitel bariyeri tarafından uygulanan rol aslında tanınmaktadır. Çölyak hastalığı geliştirmek için genetik yatkınlığı olan kişilerde, gliadin, enterositler arası sıkı kavşakların (TJs) parçalanmasını tetiklemek için bağırsak hücreleriyle etkileşir.

Gliadin peptitleri epitel bariyerinden geçer ve lamina propria'da bulunan T-lenfositleri aktive eder. Aktif CD4 + T-lenfositleri, IFN-γ'nin hakim olduğu bir T-yardımcı 1 paternini ve daha sonra anti-gliadin ve anti-doku-transglutaminaz antikörlerini

salgılayan plazma hücrelerinde farklılaşan B-lenfositlerin klonal genişlemesine neden olan bir T-yardımcı 2 paternini indükleyen yüksek seviyelerde pro-inflamatuvar sitokinler üretir (Björck S. ve ark. , 2015). T-lenfositleri tarafından tanınmayan bazı gliadin peptitleri hem Apc'leri hem de bağırsak epitel hücrelerini aktive eder; özellikle, CD8+ T-lenfositleri interlökin (IL)-15 ile uyarılabilir. CD8+ intraepitelyal hücrelerin artan yoğunluğu çölyak hastalığının bir işareti olarak kabul edilir (Troncone R. ve ark. , 2011) . Gliadine özgü T hücresi yanıtlarının, subepitelyal bölgenin hücre dışı boşluğunda veya epitelial fırça sınırında bulunan bir enzim olan doku transglutaminazın etkisi ile arttırıldığı bulunmuştur (Matthias T. ve ark. , 2011).

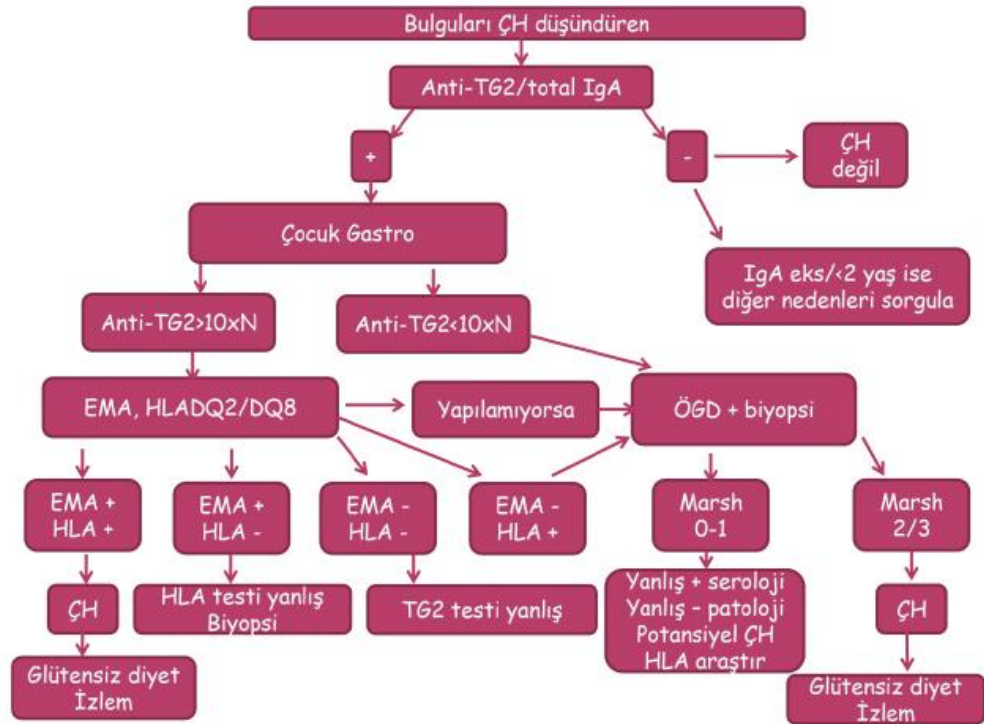


Şekil 2. 3. Çölyak hastalığının Patogenezi Kompleksteki, vücudun kendi doku transglutaminazlarıyla oluşan gliadin peptitleri DQ2, DQ7 veya DQ8 HLA molekülüne bağlanmakta ve gliadine özgü T hücrelerini aktive etmektedir.

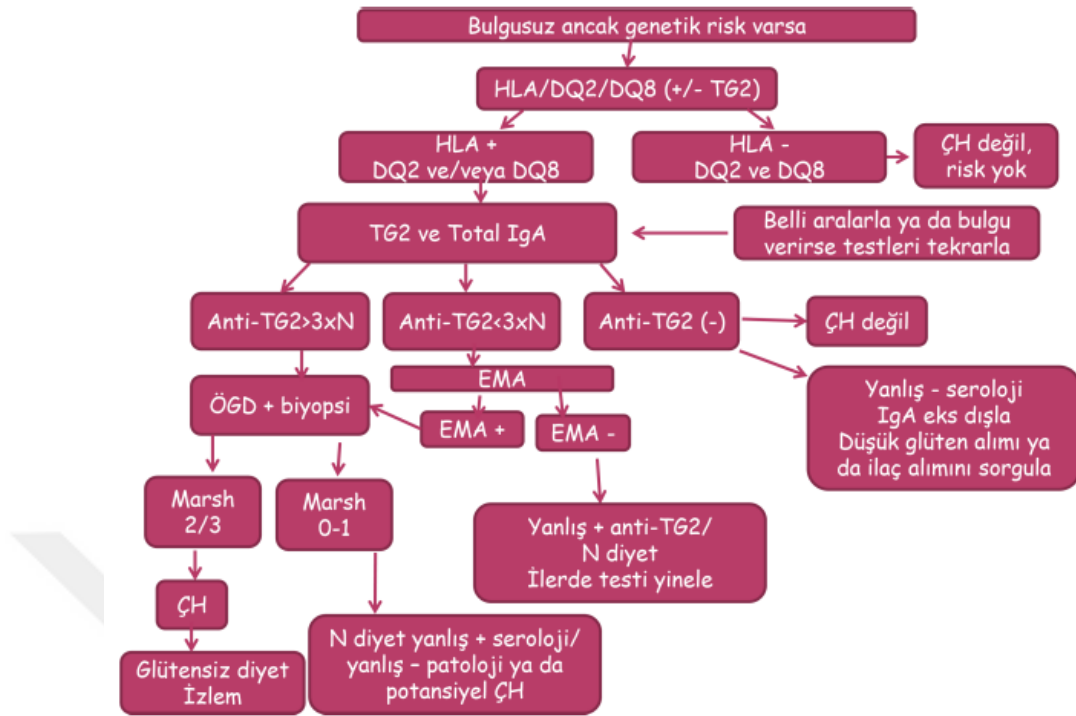
2.1.8. Çölyak Hastalığının Tanısal Testleri – Teşhis

CD tanısı için altın standart, duodenal biyopsi ile tespit edilen mukozal değişikliklerin ve serolojik testlerin (antitTG antikorları, anti-endomysium antikorları (EmA) ve deamidated gliadin peptidi (DGP) antikorlarının pozitifliği) kombinasyonu ile temsil edilir. Serolojide kaydedilen ilerlemelere rağmen, şu anda mevcut olan hiçbir antikor testi %100 duyarlılık ve özgüllük sağlamaz (Tablo 3) (Volta U. ve ark. , 2008 ; Volta U. ve ark. , 2010) , bu nedenle doğru tanı koymak için anahtar bir yardımcı olarak bağırsak biyopsisi gerektirir (Caio G. ve ark. , 2012). Anti-tTG antikorlarının yüksek titreleri (10 kattan fazla kesim), saptanabilir EmA, HLA-DQ2/ HLA-DQ8 pozitifliği

ve CD'yi düşündüren belirti/semptomlar olan pediatrik hastalar, Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve beslenme Derneği (ESPGHAN) tarafından son kılavuzların önerdiği gibi duodenal biyopsiyi atlayabilir (Husby S. ve ark. , 2012). Büyük bir çok merkezli Avrupa çalışması, çocuklarda CD'yi tanımlarken ESPGHAN kriterlerinin tanısal doğruluğunu gösterse de (Werkstetter KJ. ve ark. , 2017), bu kriterlerin dünya çapında takip edilmediğine dikkat edilmelidir. Aslında, ABD gibi bazı ülkelerde, anti-tTG testlerinin zayıf tekrarlanabilirliği nedeniyle ESPGHAN kriterleri önerilmemektedir (Egner W. ve ark. , 2012). Çölyak hastalığı şüphesi olan çocuklar için biyopsinin hem avantajları hem de dezavantajları vardır; bununla birlikte, çoğu pediatrik vaka, özellikle düşük ila orta anti-tTG2 titreleri olanlar, çölyak hastalığı tanısını doğrulamak için histopatolojik değerlendirme gerektirir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, Fuchs ve ark. (2019) anti-tTG (10 kattan fazla kesme), EmA ve HLA-DQ2/HLA-DQ8 pozitifliği (üçlü kriterler) kombinasyonunun, CD'Lİ yetişkin hastaları tespit etmede ön test olasılıkları aralığında iyi bir doğruluğa sahip olduğunu gösterdi. Bununla birlikte, duodenal biyopsi hala CD şüphesi olan yetişkin hastaların teşhisinde bir ayağı temsil etmektedir.



Şekil 2. 4. Semptomatik Hastalarda Tanı Algoritması (Husby S. ve ark. , 2012)



Şekil 2. 5. Hastalarda Tanı Algoritması (Husby S. ve ark. , 2012)

Mevcut bakım standardı, aşağıdaki kriterlerin beşinden dördünün CD tanısı koymak için yeterli olduğunu gösteren” beşten dördü ” (Catassi C. ve ark. , 2010) kuralına dayanmaktadır:

- (1) tipik belirti ve semptomlar (ishal ve malabsorpsiyon)
- (2) antikor pozitifliği
- (3) HLA-DQ2 ve / veya HLA-DQ8 pozitifliği
- (4) bağırsak hasarı (yani, villöz atrofi ve Minör lezyonlar)
- (5) GFD'YE klinik yanıt.

Ek olarak, bu kural doktorların CD'nin çeşitli alt tiplerini, yani seronegatif CD'yi (2.noktanın yokluğu), potansiyel CD'yi (4. noktanın yokluğu), klasik olmayan CD'yi (1. noktanın yokluğu) ve yanıt vermeyen CD'yi (5. noktanın yokluğu) tanımlamasına yardımcı olur (Catassi C. ve ark. , 2010).

2.1.8.1 . Genetik analizler

Çölyak hastalığının tüm vakalarında HLA testi rutin olarak yapılmamalıdır, ancak sadece tanı tartışmalı olduğunda endikedir. Büyük çok merkezli çalışmalar çölyak hastalığı hastalarının sadece %0.4'ünün hem DQ2 hem de dq8 negatif olduğunu göstermiştir (Catassi C. ve ark. , 2010). Hladq2/8'in yokluğunda, çölyak hastalarının aile bireylerinde çölyak hastalığına yatkınlığı ekarte etmek kabul edilir (Villanacci V. ve ark. , 2011) HLA testi, özellikle potansiyel çölyak hastalığı için, tanıyı önermek (pozitifse) veya reddetmek (negatif ise) için yararlı bir araçtır. HLA testi, özellikle potansiyel çölyak hastalığı için, tanıyı önermek (pozitifse) veya reddetmek (negatif ise) için yararlı bir araçtır. Ek olarak, villöz atrofi ve negatif seroloji hastalarında HLA negatifliği, bu histolojik değişikliklerin diğer olası nedenlerine yönlendirilmelidir. Birçok hastalıklarda laktoz intoleransı (yani, Merhem karın ağrıları ve krampları, Cryptosporidium, Microsporidium, Sitomegalovirüs, Herpes virüsü, Whipple hastalığı), bakteriyel aşırı çoğalma, Crohn hastalığı, bulaşıcı hastalıklar gibi, emilim bozukluğu ile karakterize çölyak hastalığı ile aynı histolojik bulguları paylaşmak.

2.1.8.2 . Hematoloji ve Kan Biyokimyası Testleri

Rutin kan testleri şüpheli CD'ye yol açabilir (Kostopoulou O. Ve ark. , 2009). Düşük serum hemoglobin, albümin, kalsiyum, potasyum, magnezyum ve fosfor seviyeleri, klasik olmayan fenotipten ziyade klasik olan CD'de daha sık tespit edilir. Çoğu hasta düşük ferritin değerleri ile demir eksikliği mikrositik anemi geliştirir. Normositik, makrositik veya dimorfik anemi, özellikle otoimmün atrofik gastrit ile ilişkili vakalarda, folat ve/veya B12 vitamininin eşlik eden malabsorpsiyonuna bağlı olarak kırmızı kan hücrelerinin boyutunda artan değişkenliği olan CD hastalarında daha az yaygındır (Baydoun A. ve ark. , 2012). CD ve osteopeni/osteoporozlu hastalarda yüksek kemik spesifik alkalın fosfataz Seviyeleri ve önemli bir D3 vitamini eksikliği bulunabilir (Zanchetta MB ve ark. , 2016). Transaminazların kriptojenik bir artışı, diğer ilgili semptomların yokluğunda bile CD'nin sunumunu müjdeleyebilir. Özellikle, transaminazlar gfd'den sonraki 6-12 ay içinde normale döner (Volta U. ve ark. , 1998). Yetişkin CD hastaların ılımlı bir oranda, kan lekesi (yani, Howell-Jolly cisimleri) kırmızı kan hücre zarı ve sitoplazma değişiklikleri tespit edebilir, oysa kırmızı hücreleri Nomarski faz kontrast mikroskobu ile tespit edilebilir karıncalanmış; hem de bu kırmızı kan hücre anormallikleri altta yatan bir hyposplenism öneririz (Corazza

GR. Ve ark. , 1999) .

2.1.8.3. Seroloji

Son 20 yılda, serolojik testlerin rutin kullanımı CD teşhislerinde önemli bir artışa yol açmıştır. CD ile ilgili antikorlar, histolojik değerlendirme ile daha da teyit edilen CD şüphesi olan denekleri tanımlayabilir (Caio G. ve ark. , 2012).

Tablo 2. 4. Çölyak tanısında kullanılan serolojik testlerin güvenilirliği (Caio G. ve ark. , 2012)

Assay	Technique	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Tissue Transglutaminase Antibody (IgA tTG)	ELISA	Children & Adult: 92-100%	Children & Adult: 91-100%
Endomysial Antibody (IgA EMA)	IF	Children: 88-100% Adult: 85-89%	Children: 91-100% Adult: 97-100%
Antigliadin Antibody (IgA AGA)	ELISA	Children: 52-100% Adult: 75-100%	Children: 92-100% Adult: 82-100%
Antigliadin Antibody (IgG AGA)	ELISA	Children & Adult: 69-85%	Children & Adult: 73-90%

2.1.8.3.1. Antigliadin antikor (AGA) IgA ve IgG

1980'lerin başında, anti-gliadin antikorları, CD riski altındaki hastaları taramak için kullanılan ilk serolojik belirteçti. Çok değişkenlik ve düşük spesifite (özgünlük) ve sensitivite (duyarlılık) göstermeleri nedeniyle günümüzde artık giderek daha az kullanılmaktadırlar. iki yaşın altındaki hastalarda kullanımı daha yaygındır. Bununla birlikte, düşük özgüllüklerinden dolayı, bu serolojik test reddedilmiştir ve rolü şimdi nonceliac glüten/buğday duyarlılığı olan bir alt grup vakasının Olası tanımlanmasıyla sınırlıdır (Caio G. ve ark. , 2017). Şu anda, CD'nin serolojik tanısı, EmA, antitTG ve DGP dahil olmak üzere oldukça öngörücü ve yaygın olarak doğrulanmış testlere dayanmaktadır (Volta U. ve ark., 2010). CD ile ilgili antikorlar IgA ve IgG sınıflarına aittir, ancak sadece IgA sınıfındakiler CD için oldukça hassas ve spesifik olarak kabul edilebilir (Volta U. ve ark. , 2010). IgG belirteçlerinin kullanımı (DGP hariç) genellikle yanlış pozitiflerin yüksek yüzdesi nedeniyle yanıltıcıdır ve kullanımları IgA eksikliği olan hastalarla sınırlı olmalıdır (Villalta D. ve ark. , 2010).

2.1.8.3.2. Endomisyum antikoru (EMA)

EmA, üçüncü seviye laboratuvarlarda uzman operatörler tarafından test edilirse mutlak bir özgüllük sunduğundan, en yüksek teşhis doğruluğuna sahip antikor testidir . EMA,

immunfloresan yöntemle yapılan, zahmetli, pahalı ve testi yapanın deneyimine dayalı bir testtir. Duyarlılık ve özgüllüğü 2 yaş altı çocuklarda düşüktür (Volta U. ve ark. , 1995; Stern M. , 2000).

2.1.8.3.3. Antiretikülin antikorı (ARA)

ARA da immunfloresan yöntemiyle çalışılan, yine testi yapanın deneyimine bağlı ve EMA gibi %90 civarında özgüllük ve duyarlılığa sahip, fakat günümüzde sık kullanılmayan bir testtir (Caja S. ve ark. , 2011).

2.1.8.3.4. Doku transglutaminazı (DTG)

EMA'nın antijenik bir determinantıdır . Doku transglutaminaz enzimi, doku hasarı sonucunda ekstraselüler olarak salınan sitoplazmik bir enzimdir. Glutenin deaminasyonundan sorumludur. Özgüllük ve duyarlılık 3 yaş altındaki çocuklarda düşüktür . Anti-tTG IgA'nın duyarlılığı EmA IgA'dan (%97'ye karşı %94) daha yüksektir, tTG IgA'nın özgüllüğü kesinlikle ema'dan (sırasıyla %91 ve %99) daha düşüktür (Tablo 2.6) (Volta U. ve ark. , 2008).

Tablo 2. 5. Çölyak hastalığı tanısı için serolojik belirteçlerin performansı

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Diagnostic accuracy (%)
Anti-tTG IgA	96.8	91.0	91.2	96.8	97.7
EmA IgA	93.7	100	100	94.4	96.9
DGP IgG	84.4	98.5	98.2	86.8	91.6

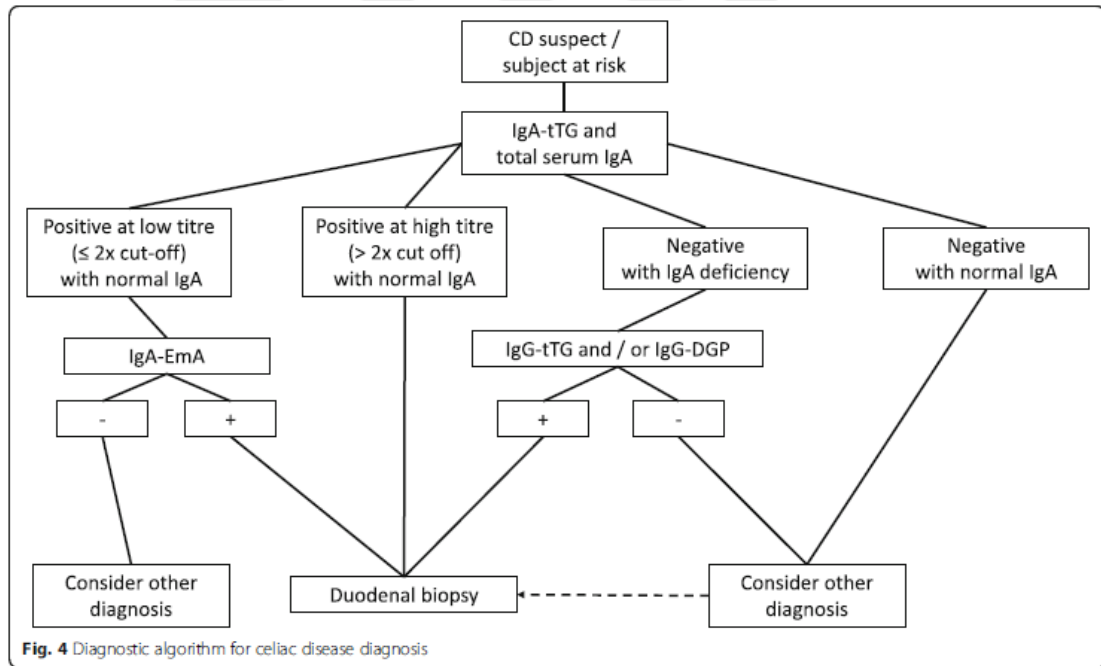
Anti-tTG anti-transglutaminaz antikorları, deamidated gliadin peptidlerine karşı dgp doğrudan antikorları, EmA anti-endomysium antikorları, npv negatif prediktif değer, PPV pozitif prediktif değer

AntitTG için yanlış pozitifler normalde düşük bir antikor titresi gösterir (kesimin iki katından az). Duodenal mukozal hasar ile ilişkili olmayan anti-tTG IgA için geçici bir pozitiflik, başlangıçta tip 1 diyabetli hastalarda ve daha sonra antikorların tanımlanmasından sonraki 6 ay içinde kaybolduğu bildirilmiştir . ELISA yöntemiyle yapılır. Bu nedenle yapımı kolay, ucuz ve kolayca yorumlanabilen bir testtir (Salardi S. ve ark. , 2008)

2.1.8.3.5. Antideamide gliadin peptid antikorı (a-DGP)

CD için başka bir serolojik belirteç DGP ile temsil edilir . Konvansiyonel AGA ile karşılaştırıldığında daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (Volta U. , 2008).

Doğal peptidlerle karşılaştırıldığında, gliadinin tTG ile deamidasyonu, modifiye edilmiş gliadin peptidlerini daha immünojenik hale getirir. İlk çalışmalar CD için artan duyarlılık ve özgüllük bildirmiştir (Volta U. , 2008),ancak diğer veriler tanısal doğrulukta bir azalma göstermiştir . DGP IgA'nın duyarlılığı, %91, özgüllüğü %98,DTG IgA ile birlikte kullanıldığında ise, duyarlılığı %95, özgüllüğü ise % 96 olarak bulunmuştur (Zucchini L. ve ark. , 2016), IgG DGP, erken çocukluk döneminde CD'yi tanımlamada özellikle yararlıdır (yaş < 2 yıl) (Amarri S. ve ark. , 2013) IgA DGP'NİN CD teşhisinde çok az faydası olduğu gösterilmiştir ve bu nedenle tanı için önerilmemektedir (Volta U. ve ark. ,2010). Yetişkin CD'de seroloji, total IgA ile birlikte anti-tTG IgA testini içermelidir. Anti-tTG IgA normal total IgA seviyesi ile yüksek bir titrede POZİTİF olması durumunda, EmA değerlendirilmeden duodenal biyopsi yapılabilir. Düşük titreli Anti-tTG IgA ile EmA IgA testi gereklidir ve eğer pozitifse, CD tanısını doğrulamak için duodenal biyopsi önerilmelidir (şek. 2.9).



Şekil 2. 6. Çölyak hastalığı için tanı algoritması

Çoğu CD hastasında bir GFD ile sıkı bir uyum, bağırsak villusunun yeniden büyümesi ile birlikte 12 ay içinde (antikor titresi çok yüksekse 18-24 ay) antikörlerin kaybolmasına veya önemli ölçüde azalmasına yol açar. IgA anti-tTG antikörleri, takip sırasında CD hastalarını izlemek için en sık kullanılan testtir, ancak kaybolmaları bağırsak villusunun yeniden büyümesini yansıtmaz (Volta U. ve ark. ,2010; Dipper CR ve ark. , 2009). Choung ve ark. ' dan son veriler (Choung RS ve ark. , 2019)

tTG-DGP kompleksinin epitoplarına serum bağışıklık tepkisini tanımlamayı amaçlayan yeni bir analizin çok yüksek özgüllüğünü ve duyarlılığını göstermiştir. Tanıya ek olarak, bu tür belirteçler takip amaçlı yararlı olabilir, ancak daha ileri çalışmalara hevesle ihtiyaç duyulmaktadır. Bir tTG-DGP kompleks analizinin doğrulanmasını beklerken, mevcut seroloji GFD'YE verilen yanıtı ve villusun yeniden büyümesini değerlendirmek için yeterli değildir (Leonard MM ve ark. , 2017; Leonard MM ve ark. , 2017).

2.1.8.4. Duodenal biyopsi

son günlerde serolojik testlerin özgüllük ve duyarlılığı, hastalık ile korelasyonu artsa da, halen ÇH tanısında altın standart histopatolojik incelemedir (Villalta D. , ve ark. , 2010)

Buna göre ÇH tanısında ince bağırsak biyopsisinin yapılmasının gerekleri böyle özetlenebilir (Caio G. Ve ark. , 2017).

1. ÇH bir enteropati olup, histopatolojik bulgular görülmelidir.
2. Seroloji, teknik nedenlerle ya da IgA eksikliği nedeniyle negatif olabilir ya da hasta seroloji negatif bir hastadır.
3. Histopatolojik bulguları normal olan bireylerde glutensiz beslenmeye gerek yoktur.
4. Endoskopi güvenilir bir işlemdir.
5. Biyopsi yapılmadan glutensiz beslenme bağılandığında, ÇH tanısını desteklemek ya da dışlamak zorlaşır.

Duodenal biyopsinin morfolojik değerlendirmesi, CD tanısını doğrulamak için hala kritik öneme sahiptir. Histoloji, CD teşhisi için 'altın standart' olmaya devam etmektedir (Volta U. ve ark. , 2016). Bununla birlikte, son yıllarda, CD için histolojik kriterler, hafif villöz atrofi ve minimal lezyonların (İels'de izole bir artış ile karakterize edilen) glutenle ilişkili bağırsak hasarının Olası ifadesi olarak radikal bir şekilde değişmiştir (Oberhuber G, ve ark. , 1999; Corazza GR. ve ark. , 2005). Mevcut öneriler, ikinci duodenal kısımda dört biyopsi ve ampulde iki biyopsi içindir (Oxentenکو AS. Ve ark. , 2015). Doğru değerlendirme için temel bir ilke, selüloz asetat Millipore filtreleri kullanılarak biyopsi örneklerinin yönlendirilmesidir (Villanacci V.ve ark. , 2011; Rostami-Nejad M. Ve ark. , 2013).

Bağırsak mukozasının CD ile ilişkili lezyonlarının farklı türleri, şu anda CD tanısı için tüm referans merkezlerinde kullanılan Oberhüber tarafından modifiye edilen bataklik sınıflandırmasına göre beş aşamaya ayrılabilir (Oberhüber G. ve ark. , 1999).

Tip 1 ve Tip 2 lezyonları, Iels'de (kript hiperplazisi olan veya olmayan) ve normal villuslarda bir artış ile karakterize edilir, CD ile uyumludur, ancak spesifik değildir. Pozitif anti-tTG ve EmA ile birlikte, minimal bağırsak lezyonları potansiyel CD'yi gösterir.

Çoğu durumda, minimal lezyonlar aşağıdakiler de dahil olmak üzere diğer nedenlere atfedilebilir (örneğin, inek sütü proteinleri) gıda alerjileri, Crohn hastalığı, lenfositik kolit, bakteri ve parazit bağırsak enfeksiyonları gibi Bağımsız, yaygın değişken immün yetmezlik, küçük bağırsak bakteriyel aşırı çoğalma gibi, non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar, ve sufentanil enfeksiyon (Brown I. ve ark. , 2006; Kakar S. ve ark. , 2003).

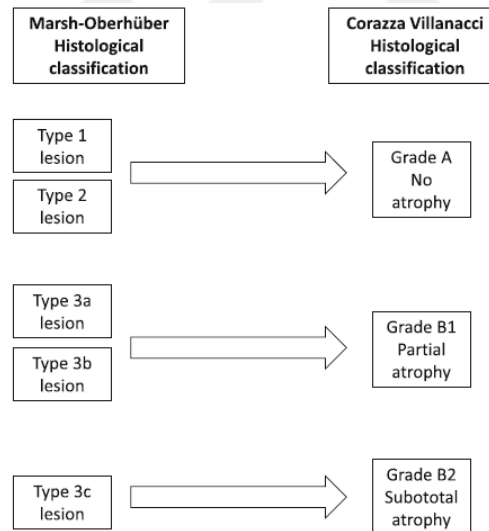
Son yıllarda, genetik ve serolojik belirteçler olmaksızın minimal lezyonlara dayanan CD'nin yanlış tanı sayısında endişe verici bir artış olmuştur (Upton MP ve ark. , 2008). IEL sitometrik paterni, lenfositik enteritte CD'yi tanımlamak için anti-TG2 Iga'nın subepitelyal birikintilerinden daha doğrudur (Fernández-Bañares F. ve ark. , 2014). IEL sitometrik paterni, lenfositik enteritte CD'yi tanımlamak için anti-TG2 Iga'nın subepitelyal birikintilerinden daha doğrudur (Fernández-Bañares F. ve ark. , 2014). Normal IEL kesiminin 100 epitel hücresi üzerinde ≥ 25 lenfosit olduğu tespit edilmiştir.

Çölyak hastalarının her zaman IEL sayımlarının ≥ 25 olduğu iyi bir şekilde tespit edilmiş olsa bile, yakın tarihli bir makale, tedavi edilmemiş CD'deki ortalama IEL sayısının $54 \pm 18/100$ enterosit olduğunu vurgulayan CD tanısı için yüksek bir IEL sayısının önemini vurguladı. CD olmayan hastalarda değer 13 ± 8 idi (Rostami K. ve ark. , 2017).

CD'nin tipik lezyonu villus-kript oranında bir değişiklik ($< 3:1$ ila $1:1$) ve IEL'DE bir artış ile villöz atrofi gösterir.

Marsh–Oberhüber sınıflandırmasında tip 3 olarak tanımlanan bu lezyon, atrofinin şiddetine bağlı olarak hafif (3A), kısmi (3b) ve subtotal atrofi (3c) olmak üzere üç aşamaya ayrılır (Caio G. ve ark. , 2012). Son zamanlarda, Marsh ve ark. (2016; 2015) oberhüber'in lezyon III alt bölümüne karşı, bağırsak atrofisinin üç aşamada

bölünmesinin klinik olarak alakasız ve bazen yanıltıcı olabileceğini iddia etti. Bu teoriye göre, hafif, kısmi ve subtotal villöz atrofide IEL sayısında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Rostami K. ve ark. , 2017). Histopatolojik derecelendirmeyi ve dolayısıyla patologlar ve klinisyenler arasındaki ilişkiyi basitleştirmek amacıyla, Corazza ve Villanacci beş ila üç aşamadan oluşan bir sınıflandırma önerdi (Corazza GR . ve ark. , 2005). Özellikle, CD'yi karakterize eden lezyonlar iki kategoriye ayrıldı – atrofik olmayan (A sınıfı) ve atrofik (B sınıfı)-ikincisi, villus – kript oranının 3:1'den az olduğu B1 alt kategorisine ayrıldı (tanımlanabilir villus ile) ve villusların tamamen atrofik olduğu B2. CD3 için immünohistokimyasal boyama ile daha iyi tanımlanan IELs sayısında patolojik bir artış ile karakterize edilen Grade a lezyonları, batakılık-Oberhüber sınıflandırmasına dayanan tip 1 ve 2 lezyonlarını içerir; Grade B1 lezyonları 3a ve 3b lezyonlarını içerirken, Grade B2 3c'ye karşılık gelir (Fig. 5) önerdi (Corazza GR . ve ark., 2005). Daha distal hastalığı olan bazı hastalarda veya biyopsiye kontrendikasyon olanlarda videokapsül endoskopi önerilebilir (Rubio-Tapia A . ve ark. , 2013).



Şekil 2. 7. Duodenal biyopsi için iki sınıflandırma arasındaki karşılaştırma (Corazza GR. ve ark. , 2005)

ESPGHAN'ın 2012 rehberinde ÇH tanısı için basit bir skorelama sistemi geliştirilmiştir. Bu skorelama sisteminin amacı ilk değerlendirmede doğru tanıya yönlendirmek, geçmişte biyopsi yapılmış vakalarda tanıyı doğrulamak, aşık bulguları olan hastalarda tanıyı basitleştirmek ve nonspesifik bulguları olan hastalarda gereksiz tanı konulmasının önüne geçmektir. Bu sistemde belirtiler, serum antikorları,

HLA ve biyopsi bulguları değerlendirilmektedir. ÇH tanısı için toplam 4 puan yeterli (Tablo 2.12) (Husby S. ve ark. , 2012).

Tablo 2. 6. Çölyak Hastalığı için Skorlama Sistemi

Belirtiler	Puan
-Malabsorpsiyon belirtileri mevcut	2
-Atipik çölyak belirtileri mevcut veya Tip-1 DM veya 1. Derece yakında çölyak öyküsü mevcut	1
-Asemptomatik	0
Serum Antikorları	
-EMA pozitif ve/veya yüksek pozitif DTG (>10 kat)	2
-Düşük pozitif DTG veya izole anti-DGP pozitifliği	1
-Seroloji bakılmamış	0
-Seroloji bakılmış fakat tüm çölyak antikorları negatif	-1
HLA	
-Homozigot HLA DQ2 veya DQ8 mevcut	1
-HLA bakılmadı veya heterozigot HLA DQ2 mevcut	0
-HLA DQ2 ve DQ8 negatif	-1
Histoloji	
-Marsh 3b veya 3c	2
-Marsh 2 veya 3b veya Marsh 0-1 ve pozitif intestinal DTG antikorları	1
-Marsh 0-1 veya biyopsi yapılmadı	0

2.1.8.4. İn vitro gluten testi

Şu anda, birkaç çalışma çölyak hastalığında glutene duyarlı immünolojik aktivasyonun, duodenum mukozasından kültür hücreleri kullanılarak in vitro gluten meydan okuma testi ile çoğaltılabileceğini önermiştir (Khalesi M. Ve ark. , 2016).

2.1.9. Çölyak Hastalığının Güncel Tedavileri

2.1.9.1. Yaşam Boyu Glutensiz Diyet

Çölyak hastalığı için mevcut tedavi ömür boyu glutensiz diyetdir (Hassan K ve ark. ,

2014; Plugis NM. Ve ark. , 2015). Genellikle klinik iyileşme birkaç hafta içinde elde edilir ve mukozal hasar 1-2 yıl içinde iyileşir (Lionetti E. Ve ark. 2011).Çölyak hastalığı olan hastalar, yüzey epitel hücrelerine zarar vermek için ikincil olarak eşlik eden fırça sınır laktaz eksikliğine sahip olabileceğinden, tedavinin ilk döneminde de süt ve süt ürünlerinden kaçınılmalıdır. GFD'DE uzun bir süre sonra B vitamini eksikliği yaygın olduğundan, tüm hastalara glutensiz bir multivitamin almaları önerilir (Ludvigsson JF. ve ark. , 2011).

Özellikle pediatrik çölyak hastalığında erken tanı ve tedavi esastır, çünkü bazı komplikasyonlar geri dönüşümsüz olabilir: büyüme geriliği, anormal dişlenme, osteoporoz (Freeman HJ. ve ark. , 2011). Bazı gözlemsel çalışmalar, emzirmenin uzatılmasının ve yaşamın ilk yılında glütenin geciktirilmesinin ve kademeli olarak uygulanmasının çocukluk döneminde çölyak hastalığı gelişme riskini azaltabileceğini göstermektedir (Rodrigo-Sáez L. Ve ark. , 2011). Yukarıda tarif edildiği gibi, çölyak hastalığının diyet tedavisine yönelik ürünler bile az miktarda gluten proteini içerebilir(Rodrigo-Sáez L. Ve ark. , 2011).Belirsizliğin bir başka nedeni, ülkeler arasında var olan gıda ürünleri için etiketleme kurallarındaki farklılıklarla temsil edilmektedir. Glutensiz diyet ve refrakter çölyak hastalığı ile ilgili özel hususlar alınmalıdır.

Diyet kısıtlaması ile ilgili olarak bile, aslında, refrakter çölyak hastalığından (RCD) etkilenen hastaların azınlığında, GFD etkisizdir. RCD tip 1 ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir mortalite göstermiştir, daha şiddetli malnütrisyon ile açık lenfoma gelişme riski daha yüksektir (Malamut G. ve ark. , 2011). Hastalığın bu formları, çoğu hastada geçici klinik semptomları iyileştirebilen azatioprin veya siklosporin gibi kortikosteroidler ve diğer immünosupresanlar gerektirebilir. Ancak bugüne kadar, her iki RCD formu için etkili tedaviler tasarlamak henüz mümkün olmamıştır (Malamut G. ve ark. , 2011).

Ek olarak, bu ilaçların açık T hücreli lenfomaya ilerleme riskini artırabileceğini hatırlamak önemlidir, bu nedenle özellikle bu komplikasyonu geliştirme riski taşıyan tip 2 RCD hastalarında dikkatli olmaları gerekir. Son zamanlarda, Anti-T hücre nükleosid analogları Kladribin ve Pentostatin gibi bazı başarılı kemoterapi ajanları ile kullanılmıştır ve kök hücre transplantasyonu için terapötik bir seçenek olarak da önerilmiştir (Dray X. ve ark. , 2005; Dray X. ve ark. , 2007).

Hastalar GFD'Yİ iyi ve iyi tolere edilen bir tedavi olarak gösterse de, diğer ilaç bazlı tedaviler araştırma aşamasındadır (Norsa L. Ve ark. , 2015; Tomal J. ve ark. , 2016).

2.1.9.2. Gluten Parçalayıcı Enzimler

Çeşitli mikroorganizmalar tarafından eksprese edilen bakteriyel prolilendopeptidaz ile enzim takviyesi tedavisi, gastrointestinal sistemdeki gluten sindirimini hızlandırmak ve böylece T hücresi epitoplarını yok etmek için önerilmiştir (Fasano A. ve ark., 2014). Prolil-endopeptidaz, gluten peptidlerini parçalayabilen proline özgü enzimlerdir.

Aslında, klinik çalışmalarda iki ilaç adayı, ALV003 ve AN-PEP (*Aspergillus niger* prolil-endoproteaz) tanıtıldı. İki faz 1 klinik çalışmasının sonuçlarına ilişkin son veriler, GLÜTENİN ALV003 ile ön tedavisinin çölyak hastalığı hastalarında periferik kan T hücresi yanıtını ortadan kaldırdığını ve çölyak hastalığını tedavi etmek için glutene özgü enzimlerin potansiyel terapötik faydasını öne sürdüğünü ortaya koymuştur (Siegel M . ve ark. , 1906). Şu anda, plaseboya kıyasla gluten ile ilişkili T hücresi yanıtlarında önemli bir azalma gösteren, ancak tipik olarak gluten tarafından indüklenen semptomlarda önemli bir azalma olmayan klinik faz IIa testinden geçmektedir (Tye-Din JA. ve ark. , 2010).

AN-PEP, midede bulunanlarla uyumlu bir pH'da gluten peptidlerini etkili bir şekilde parçalayan bir enzimdir. Bu nedenle, bu enzim oral Takviyeler için uygun olabilir, ancak daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Mitea C. Ve ark. , 2006).

2.1.9.3. Modifiye Taneler

Erken buğday türlerinin seçici ıslahı yoluyla veya immünostimülatör sekansı mutasyona uğratmak veya susturmak için küçük müdahale RNA (siRNA) teknolojisi kullanılarak geliştirilebilir (Setty M. Ve ark. , 2008).

2.1.9.4. Bağırsak Epitelinden Gluten Girişini Engelleme

Zonulin inhibitörü larazotid (AT-1001) bağırsak bariyer kusurlarını düzeltir. Bir hayvan modelinde araştırılmıştır (Fasano A. ve ark. , 2008). AT-1001 şu anda çölyak hastalığı olan hastaları tedavi etmek için en iyi çalışılan farmakolojik ajandır, aslında faz II klinik denemelerinde geçirilmiştir (Sollid LM. Ve ark. , 2011).

AT-1001 ile tedavi edilen hastaların, plasebo kontrollerine kıyasla daha iyi bir

semptom skoru, daha az belirgin bir otoantikor yanıtı ve pro-inflamatuar üretim ve daha düşük idrar nitrat atılımı olduğu gösterilmiştir (Schuppan D. Ve ark. , 2009).

2.1.9.5. Rho / Rho Kinaz İnhibisyonu

Bağırsak geçirgenliğindeki artışın Rho kinaz (ROCK) aktivitesine bağlı olduğu açıklığa kavuşturulmuştur (Utech M. ve ark. , 2005). Sıkı bağlantı yapısını ve işlevini düzenlemenin yanı sıra, ROCK'nın akson büyümesini düzenlediği bilinmektedir (McKerracher L. ve ark., 2006; González-Mariscal L. Ve ark. , 2007) İlaç, ROCK inhibisyonunun bu hastalarda bağırsak geçirgenliğinde glütene bağlı artışı tersine çevirip çeviremeyeceğini belirlemek için kullanılabilir (Sollid LM. Ve ark. , 2011).

2.1.9.6. İmmünoterapi

Akut lösemili bir hastada yapılan allojenik kemik iliği transplantasyonundan sonra çölyak hastalığının ortaya çıkmasının ilk gözlemi, bu durumun patogeneğinde T-lenfosit tutulumunu ortaya koymuştur (Bargetzi MJ. ve ark. , 1997). O zamandan beri, immünolojik terapötik araçlar geliştirmek için birçok çaba sarf edilecek kadar çok teşekkür edinilmiştir. Düzenleyici sitokinlerin güçlendirilmesine veya enflamatuar sitokinlerin ekspresyonunun tıkanmasına dayanan sitokin tedavisi, ciddi otoimmün bozuklukların tedavisi için büyük ölçüde yaygındır. Ayrıca diyet yaklaşımına dirençli çölyak hastalığı ve özellikle refrakter çölyak hastalığı için immünomodülatörlerin kullanımı gelişmektedir. IL-15 bloke edici antikorlar, insan IL-15 transgenik fare modellerinin bağırsak epitelinde intra-epitel lenfosit apoptozunu indüklemeye kabiliyetini göstermiştir (Rashtak S. ve ark. , 2012). Bu antikorlar sadece romatoid artritli hastalarda araştırılmıştır ve çölyak hastalığı için bir insan çalışması hala beklenmektedir. Sadece insan rekombinant IL-10 denendi ve çölyak hastalığı kültürlenmiş bağırsak mukozasında glutene bağımlı T hücresi aktivasyonunun baskılandığını gösterdi (Salvati VM. Ve ark. , 2003). Ancak daha sonra, refrakter çölyak hastalığından etkilenen hastalar üzerinde yapılan bir pilot çalışma, bu monoklonal antikorun farmakolojik etkinliğini göstermedi (Rashtak S. ve ark. , 2012).

Anti-IFN- γ antikorları, enflamatuar bağırsak hastalığı olan hastalar arasında iyi bir tolerans göstermiştir, ancak çölyak hastalığı olan hastalarda kullanım daha fazla araştırmaya ihtiyaç duymaktadır. İnflamatuar barsak hastalığının tedavisi için yaygın olarak tanınan, ancak refrakter çölyak hastalığı olan hastaların sadece birkaç vaka raporunda tarif edilen anti-TNF- α antikorlarının kullanımı için de eşit hususlar

varsayılabılır (Gillett HR. Ve ark. , 2002; Costantino G. ve ark. , 2006).

Lenfositlerin bağırsağa yönlendirilmesinin bloke edilmesinin yararı ve potansiyel uzun vadeli olumsuz sonuçlar hakkında bazı endişeler ortaya çıkabilir, çünkü yararlı immünoşpresif düzenleyici T hücreleri eşit derecede inhibe edilir. Gösterilmesinden bu yana, çölyak hastalığından etkilenen bazı hastalarda glutene tolerans geliştirme olasılığı, başka bir potansiyel immünomodülatör yaklaşım olarak daha fazla çekicilik kazanmıştır (Hopman EG. ve ark. 2008; Bardella MT. Ve ark. , 2003).

Glutene toleransın indüklenmesi için çalışılan alternatif bir yöntem, deamidated dq8 kısıtlı gliadin epitopunu salgılayabilen genetiği değiştirilmiş bir *Lactococcus lactis* bakterisinin oral uygulamasıdır.

Bu deney daha önce hassaslaştırılmış transgenik fareler üzerinde yapıldı ve foxp3+ düzenleyici T-lenfositlerin indüksiyonunu ve karşılık gelen gliadin peptidine lokal ve sistemik T-hücre yanıtlarının önemli bir baskılanmasını gösterdi (Sollid LM. Ve ark. , 2011; Huibregtse IL. Ve ark. ,2009). Ayrıca, bu yaklaşım hala insan denemelerine ihtiyaç duymaktadır, ancak paraziter enfeksiyonun glutene karşı bağışıklık tepkisinin inhibisyonundaki rolünü test etmek için spesifik olmayan immünomodülasyon için diğer klinik çalışmalar yapılmıştır (Ho-Yen C. ve ark. , 2009).

Aslında, gelişmiş ülkelerde insanların bağırsak parazitleri ortadan otoimmün hastalığı geliştirmek için, bir faz klinik kancalıkurt bu *Necator Americanus* gelen larva kullanarak hücreleri baskılayıcı T karşı düzenleyici yanıt-T potansiyel bir kayma kurmak amacıyla başlattığı, ancak bugüne kadar herhangi bir önemli etkisi gluten bu enfeksiyon ile ortaya çıktı başlatılmış bağırsak ve ben bir yatkınlık yarattı (Scanlon SA. ve ark. , 2011).

2.1.9.7. Aşılar

Klinik çalışmalar, HLA-DQ2 tarafından immünodominant bir şekilde tanınan bir dizi gluten peptidine dayanan prototipik bir aşı ile başlatılmıştır (Sollid LM. Ve ark. , 2011) ve faz I yakın zamanda tamamlanmıştır. Özellikle diğer tedavi seçeneklerinin günlük alımından ziyade tek doz uygulama ile faydalı olabilecek birçok hastanın uyumluluğunu arttırmak için aşuya büyük ilgi gösterilmektedir (Rashtak S. ve ark. , 2012). Aşı tedavisi ve yan etkileri ile ilgili bağışıklık sistemi aktivasyonu riski, daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyan hala açık bir soruyu temsil etmektedir.

Daha önce bahsedilen alternatif tedavi seçeneklerinin çoğu için, gerçek klinik etkinlikleri, güvenlikleri ve uygun fiyatlarıyla ilgili çözülmemiş sorulara cevap verebilecek büyük uzun vadeli klinik çalışmalarla daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.1.10. Tedavi Edilmeyen Çölyak Hastalığı ile İlişkili Komplikasyonlar

Çölyak hastalığının erişkinlerde, özellikle geç tanı konması durumunda komplikasyonlarla yüklendiği bildirilmiştir. Aralarında:

Osteoporoz: hastalıklı ince bağırsak tarafından kusurlu kalsiyum taşınmasına sekonder anormal kalsiyum Emiliminden kaynaklanan en yaygın komplikasyonu temsil eder, aynı zamanda D vitamini eksikliğinden de kaynaklanır. Çocuklarda erken glutensiz diyet ile yetişkinlikte kemik hastalığını önlemek mümkündür Enteropati ile ilişkili bağırsak T hücreleri lenfoma: en önemli komplikasyonlardan birini temsil eder kollajen sprue: hastalar diyete tepki göstermezler ve histoloji, bağırsak duvarındaki yüzeysel subepitelyal tabaka seviyesinde hücre dışı matris bileşenlerini gösterir. Bu morfolojik model, kolonda tarif edilen kollajen kolit durumuna çok benzer, burada masson trikromu ile en iyi vurgulanan bağ bandının kalınlığı 15 nanometreden fazladır, ancak bu literatürde açıklanan çok nadir bir olaydır

Refrakter sprue: bu durum, immünohistokimyasal boyama ile tanımlanabilmesine rağmen, kollajen sprue olarak tasvir edilir, bu da normal koşullarda CD3 ve CD8'İ ifade eden t lenfositlerinin, bu durumda sadece CD3'ÜN ekspresyonunu gösterdiğini gösterir

Ülseratif jejunoileitis: bağırsak mukozasının geniş ülserasyonu ve ileum ve jejunum içeren. Yaklaşık 50 yaşında kronik ishal, steatorrhoea ve bağırsak ülseri komplikasyonları (perforasyon, kanama veya tıkanıklık) ile kendini gösterir (Ho-Yen C. ve ark. , 2009).

Non-Hodgkin lenfoma: son veriler çölyak hastalığı ile Non-Hodgkin lenfoma arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (Smedby KE. Ve ark. , 2003).

İnce bağırsak adenokarsinomu: nadir bile olsa, ince bağırsak karsinomu ile çölyak hastalığı arasında bir bağlantı 1958'den beri bilinmektedir (Smedby KE. Ve ark. , 2003). Çölyak hastalığında maligniteye yatkın olan etiyolojik faktörler belirsizdir. Olasılıklar şunlardır : mukozal lenfosit infiltrasyon, hasarlı yüzey epitel hücrelerin premalign değişiklikleri ile ilişkili immünolojik bozukluk doğal faktörler ve vitamin A

ve E gibi koruyucu maddelerin anormal emme geçirgenliği artmış; ve (8) üreme bozuklukları: çölyak hastalığı hem erkeklerde hem de kadınlarda doğurganlığın azalması ile ilişkili olabilir (Ozgör B. ve ark. , 2010)

2.1.11. Çölyak Hastalığının Başlangıcında D Vitamininin Olası Rolü

İskelet sistemi bakımı ve korumasının yanı sıra, D vitamininin olası ekstra kalsiyum rolleri yakın zamanda tanımlanmıştır.

Özellikle çalışmalar, iltihaplanma ve bağışıklık mekanizmalarının ve bağırsak mukoza bariyerinin anahtar modülatörü olarak D vitamininin olası rollerini araştırmıştır.

Bu bakımdan D vitamini, bağışıklık aracılı hastalıklar gibi farklı durumları etkileyen bir faktör olarak kabul edilmiştir (Holick MF. , 2005).

D vitamininin yeni ortaya çıkan rolü ve immün modülasyondaki rolü, çölyak hastalığının (CD) başlangıcında rol oynayan olası bir anahtar faktör olarak değerlendirilmesine yol açmıştır. CD, genetik olarak yatkın kişilerde diyetle gluten proteinine maruz kalmanın tetiklediği, ince bağırsağın kronik bir bağışıklık aracılı enteropatisidir (Holick MF. , 2005).

Bununla birlikte, gluten ile birlikte diğer çevresel faktörler de CD başlangıcında rol oynar. Yeni roller için büyük olanaklar sunan bir moleküle yeniden ilgi duyulması, araştırmalarda artışa yol açmış olsa da, D vitamininin CD'deki rolünü bağlamsallaştırmayı amaçlayan çalışmalar hala eksiktir.

Bu derleme, D vitamini, bağışıklık sistemi ve CD arasındaki potansiyel bağlantıları dikkate alarak, halihazırda anlaşıldığı üzere, D vitamininin ÇH başlangıcındaki olası rolünü tanımlamayı amaçlamaktadır.

2.2. D vitamini

2.2.1. D Vitamini Tanımı

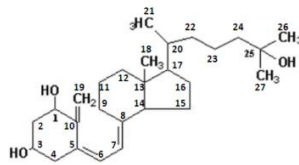
Vitaminler vücut için esansiyel olup, vücutta üretilemeyen ve gıdalarla alınması zorunlu olan maddelere verilen ortak isimdir. Bu vitaminler arasında en önemlilerinden biri de D vitaminidir. D vitamini klasik bir vitamin olmaktan çok, bir hormon olarak görev görmektedir. Çünkü D vitamini güneş ışınlarının etkisiyle ciltte üretilmektedir. Bu üretilen madde bir ön madde olup, karaciğer ve böbrekte iki defa transformasyona uğrayarak, biyolojik aktif madde şekline dönmektedir. Ayrıca D

vitamininin aktif şeklinin kimyasal yapısı steroid hormonları ile benzerdir. Vitamin D, ilk kez 1919-1920’lerde vitamin olarak sınıflandırılmıştır. Sir Edward Mellanby, köpekler üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada diyetteki bir vitamin eksikliğinden riketsin ortaya çıktığını gözlemlemiştir (Hochberg Z. , 2004). 1923’ de Goldblatt ve Soames, deride vitamin D’nin bir prekürsörü olduğunu ve güneş ışığında yağda eriyen vitamin D’nin üretildiğini bulmuşlardır (Goldblatt H. ve ark. , 1923) . Hess ve arkadaşları ise sıçanlarda güneş ışığı verildiğinde riketsin önlendiğini görmüşlerdir (Hess AF. Ve ark. ,1922) . Vitamin D kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler (Jameson JL. ve ark. , 2004).

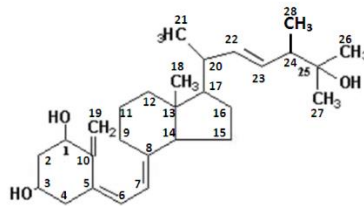
2.2.2. D Vitamininin Kimyasal Yapısı

Bir siklopentanoperhidrofenentren türevidir. Bu halka sisteminin B halkasının 5. , 6. ve 7. , 8. karbonları arası ikişer çift bağlı ve 9., 10. karbonları arası açılmış, diğer A, C, D halkaları ise doymuş durumdadır. İki önemli türevi vardır. Biri kolesterolün oksitlenme ürünü olan 7-dehidrokolesterol'den türeyen vitamin D3, yani kolekalsiferol, diğeri ergosterol'den türeyen vitamin D2, yani ergokalsiferoldür. Aralarındaki fark 17 nolu karbon atomuna bağlı yan kolda, kolekalsiferol'de 8, ergokalsiferol'de 9 karbon atomu bulunması ve kolekalsiferolün doymuş, ergokalsiferolün bir çift bağ taşımasıdır (şekil 2.1) (206).

C₂₇H₄₄O₃ ,kolekalsiferol, vitamin D3



C₂₈H₄₄O₃ ergokalsiferol , vitamin D2



Şekil 2. 8. Vitamin D2 ve D3 ’ün kimyasal yapısı (Prof.Dr.Tanju ASI.Tablolarla Biyokimya, 1999).

2.2.3.D Vitamini Kaynakları , Sentezi ve Metabolizması

D vitamini, yağda eriyen vitaminler arasındadır.Aynı zamanda endojen olarak uygun biyolojik ortamda sentezlenebilen hormon ve hormon öncüleri olan bir grup steroldür (Fidan F. , ve ark. , 2014).

Vücutta meydana gelen metabolik değişikliklerle, kalsiyum ve fosfat metabolizmasında önemli rol oynayan kalsitriol olarak adlandırılan hormona dönüşür.Hedef organlar;ince bağırsaklar,kemikler ve böbreklerdir (Badem ND., 2017).

Bitkisel kökenli ergokalsiferol (vitamin D₂; 25 (OH) D₂) ultraviyole ışınları vasıtasıyla yapraklarda sentezlenir. Her ikisi de diyetle alınabilir veya sentetik olarak üretilir (DeLuca HF. , 2004). İnsan vücudunda bulunan D vitamininin çoğu, güneş ışığında 290-315 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınlarının etkisiyle ciltte sentezlenir. Güneş ışığına maruz kalma engellenmedikçe, vücudun tüm ihtiyaçları ciltte sentezlenerek karşılanabilir (Jameson JL. Ve ark. , 2004; Uysal AR., 2005).

Karaciğerde sentezlenen kolesterol, ciltte 7-DHC'ye dönüştükten sonra periferik kana geçerek cildin malpighi tabakasına ulaşır. Güneşe maruz kalma sürecinde, yüksek enerjili ultraviyole ışınları (290-315nm) epidermisten geçer ve 7-DHC'de çift bağlar tarafından emilir. Deride üretilen D₃ vitamini karaciğere, bir α -1 globulin olan D vitamini bağlayıcı proteine (DBP) bağlanarak taşınır (Jameson JL. Ve ark. , 2004; Uysal AR., 2005).

Hayvansal gıdalardaki D₃ vitamini veya bitkisel gıdalardan alınan D₂ vitamini ince bağırsaktan emilir ve emilimi safra asitlerinin varlığını gerektirir [204]. Deride sentezlenen ve sindirim sisteminden emilen D vitamini metabolizması karaciğere ulaştıktan sonra aynıdır.

Karaciğere gelen D vitamini, hepatosit mitokondriyal ve/veya mikrozomlarında bulunan D vitamin 25-hidroksilaz enzimi (25-OHase) aracılığı ile 25-hidroksiergokalsiferole (25(OH)D₂) veya 25 hidroksikolekalsiferole (25(OH)D₃) dönüşür. 25(OH)D₃ kalsidiol olarak da bilinir. Karaciğerde vitamin D'nin 25-hidroksilasyonu bir ürün geri bildirim mekanizması tarafından düzenlenir (Uysal AR. , 2005).

25 (OH) D Vitamini, vücudun tüm D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgiyi veren parametredir. Normal serum konsantrasyonu 8-80 ng / ml (20-200 nmol / L) arasında

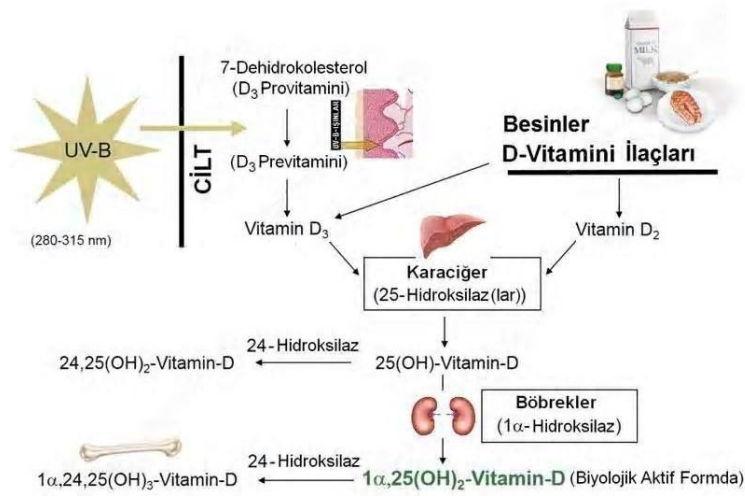
değişir. Serumdaki yarı ömrü 21 (Jameson, J. L. ve ark., 2004); Uysal AR. , 2005).

Kalsidiol, DBP'ye bağlanarak böbreğe kan yoluyla gelir ve böbreklerdeki proksimal tübüler hücrelere geçer. Hücrede serbest bırakılır ve 25 (OH) D, 1 α -hidroksilaz (1 α -OHaz) adlı enzim ile mitokondride ikinci kez hidroksillenerek 1,25-dihidroksikolekalsiferole (1,25 (OH) 2D) dönüştürülür).

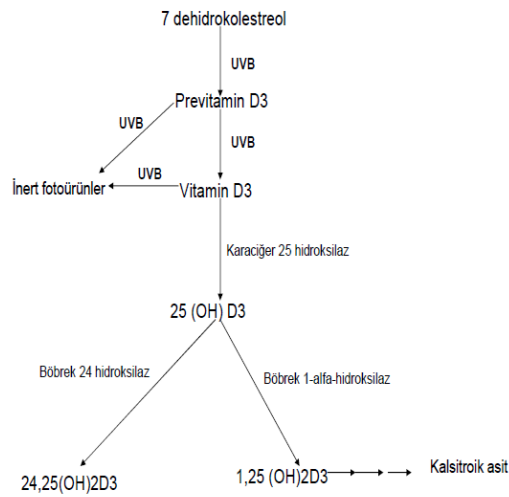
Kalsiyum ve fosfor homeostazından sorumlu olan D vitamininin biyolojik olarak en aktif formu 1.25 (OH) 2D vitamindir. Bu madde aynı zamanda kalsitriol olarak da bilinir (Hollick MF. , 2004).

Fizyolojik olarak, 25 (OH) D vitamini hidroksilasyonunun çoğu böbreğin proksimal tübüllerinde meydana gelir. Plasenta en önemli ekstrarenal 1.25 (OH) 2D yapım bölgesidir (Jameson, J. L. ve ark. , 2004). 1 α -OHaz enziminin en önemli düzenleyicisi parathormondur (PTH). Östrojen, prolaktin ve büyüme hormonu, 1,25 (OH) 2D vitamin üretimini artıran diğer faktörlerdir. Bu enzimi sentezleyen CYP1 gen mutasyonları "D vitamini bağımlı raşitizm tip 1" den sorumludur. 1.25 (OH) 2D vitamini, insanlarda günde 1 mikrograma kadar üretilir ve plazmada 40-60 pg / ml (16-65 pmol / L) seviyesinde bulunur. Plazma yarı ömrü 3-6 saattir (Jameson JL. Ve ark., 2004; Uysal AR. , 2005).

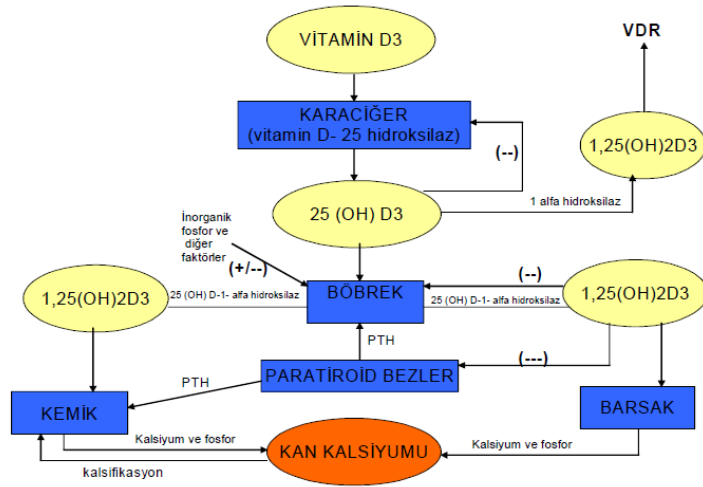
Serum kalsiyum seviyeleri 8.8 mg / dl'nin altına düştüğünde, PTH salgılanmasında paralel olarak hızlı bir artış olur ve böylece ek kalsiyum kemikten mobilize edilir. PTH böbrekte 1,25(OH)2D sentezini ve bu da kemik ve barsakta kalsiyum mobilizasyonunu uyarır ve negatif feedback yolu ile PTH sentezi düzenlenir (Jameson, J. L. ve ark. , 2004).



Şekil 2. 9. D vitamini kaynağı (Özkan B. , 2010)



Şekil 2. 10. D vitamini sentezi (Jameson, J. L. ve ark. , 2004; Üçgün, 2016)



Şekil 2. 11. D metabolizması ve fonksiyonunun hormonal kontrol döngüsü.

Serum kalsiyum düzeyinin ~ 2.2 mol/l (8,8 mg/dl) altına düşmesi ile paratiroid hormon (PTH) sekresyonunda paralel hızlı bir artış olur ve böylece kemikten ek kalsiyum mobilize edilir. PTH böbrekte 1.25 (OH) $_2$ D sentezini ve buda kemik ve barsakta kalsiyum mobilizasyonunu uyarır ve negatif feedback yolu ile PTH sentezi düzenlenir (Jameson, J. L. ve ark. , 2004; Üçgün, 2016) .

Tablo 2. 7. 1,25 (OH) $_2$ D $_3$ 'ün Sentezini Etkileyen Faktörler (Jameson JL. ve ark., 2007; Uçgun ve ark., 2016)

Olumlu etkileyen faktörler	Olumsuz etkileyen faktörler
PTH	Kan Ca yüksekliği
kalsitonin	Kan P yüksekliği
Büyüme hormonu	Kan 1.25(OH) $_2$ D $_3$ yüksekliği
Ostrojen	Stronsiyum
Gebelik	Alüminyum
Laktasyon	Kurşun
Proksimal tübülde ca ve p düşüklüğü	Kadmiyum

2.2.4. D Vitamini Düzeyleri

Kişideki vitamin D düzeyini değerlendirmek için yarı ömrü 2-3 hafta olan, hem vitamin D alımını hem de endojen yapımı gösteren 25(OH)D düzeyine bakılmalıdır. Biyolojik aktif form 1,25(OH)2D ideal ölçüm için uygun değildir. Çünkü yarı ömrü 4-6 saat kadar kısa ve dolaşımdaki düzeyleri 25(OH)D'den 1000 kat daha düşüktür. D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin tanımlanması ve 25(OH)D düzeyinin normal aralığının saptanması için birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların ışığında; 25(OH)D düzeyi 20 ng/mL'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/mL arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/mL'den yüksek ise yeterli düzey (tercih edilen aralık 40-60 ng/mL) ve 150 ng/mL'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak kabul edilmektedir (Wacker M. ve ark. , 2013; Holick MF. ve ark. , 2011)

2.2.5. D Vitamininin Toksisitesi

Serum 25 (OH) D düzeyi 150 ng / mL'nin üzerine çıktığında D vitamini zehirlenmesi görülür. Uzun süre fazla miktarda D vitamini alınırsa, küçük şişliklerle demineralizasyon sonucu kemik kırıkları oluşacaktır. D vitamini fazlalığında serum Ca^{++} ve fosfor artışına bağlı olarak yumuşak dokularda kalsifikasyon gözlenir (Örneğin böbrek taşları). Ayrıca hiperkalsemiye bağlı iştahsızlık, konstipasyon, poliüri, polidipsi, dehidratasyon, irritabilite bulguları gelişir (Badem ND. , 2017).

2.2.6. D Vitamini Ölçümü

RRA (Radyoreseptör ölçümü) 1974 yılında geliştirilmiştir. Bu yöntem ilk geliştirildiğinde, büyük miktarda serum örneği (yaklaşık 20 ml) ve her ölçümde raşit tavuklardan taze bağırsak D vitamini reseptörlerinin hazırlanmasını gerektiriyordu. Bununla birlikte, donduğunda aylarca stabil kalan sığır timusundan D vitamini reseptörü elde edildi ve bu bariyer 1984'te kaldırıldı. Bu yöntem, RIA ve ELISA ile iyi korelasyon gösteriyor.

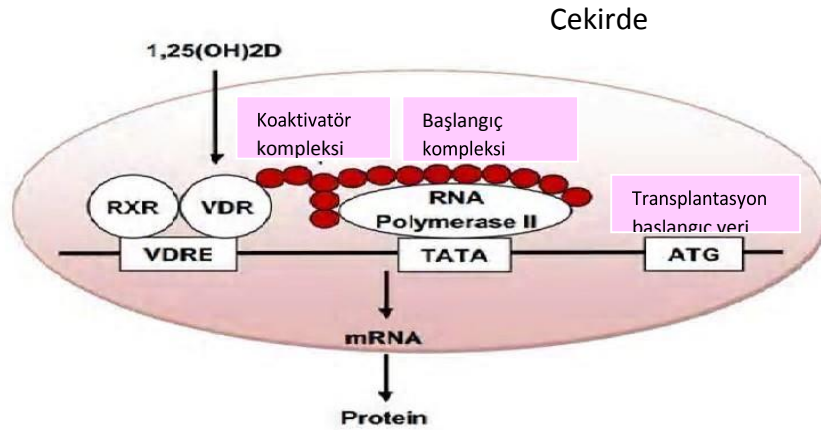
RIA, 1978'de geliştirilmiştir ve 26,23-lakton, 1,24,25 (OH) 3 D3, 1,25,26 (OH) 3 D3 gibi 1 alfa hidroksile D vitamini metabolitlerine müdahale eder. Bu nedenle yöntem% 30 daha yüksek sonuç verir.

ELISA yönteminin en önemli dezavantajı 1 gece kuluçka süresine sahip olmasıdır (Öngen B. Ve ark. , 2008).

2.2.7. D Vitamininin Etki Mekanizması

Vitamin D, aktif metaboliti 1,25 (OH) 2 D ile reseptör seviyesinde etkisini gösterir. Diğer steroid hormonlarda olduğu gibi bahsedilen bu etki; doğrudan nükleer DVR (Genomik etki) yoluyla gen transkripsiyonunu düzenleyerek veya genellikle geçici olan iyonların Ca, klorür (Cl) trans-membran geçişini değiştirerek veya DVR üzerinden hücre içi sinyal yolu aktivitelerini (cAMP, PKA, PLC) değiştirerek hücre zarı. PI-3 kinaz ve MAP kinaz) aktive ederek (Genomik olmayan etki). D vitamininin hemen hemen tüm gen ekspresyon çalışmaları, aktif D vitamininin doğrudan veya dolaylı olarak tüm genomun% 0.8-5'ini düzenlediğine işaret etmiştir. DNA onarımı, hücresel büyümenin düzenlenmesi, farklılaşma, apoptoz, membran taşınması, hücre metabolizma, oksidatif stres ve adezyon gibi birçok olayda yer aldığını açıklamaktadır (Hollick MF CT. , 2008).

DVR, tiroid hormonları, steroidler ve retinoik asit reseptörlerini içeren nükleer hormon reseptör ailesinin bir üyesidir. Aktif D vitamini hedef hücre zarını geçtikten sonra, her reseptörde aktif vitamin D'nin bağlandığı bir ligand bağlama bölgesi ve reseptörün DNA'ya bağlanmasına izin veren iki çıkıntı bulunur ve DVR geninin hedef gende ekspresyonu mümkündür. retinoik asit X reseptörü (RXR) ile bir heterodimer oluşturarak. Bu durumda D vitamini yanıt ögesi (D vitaminine duyarlı öge, VDRE) olarak bilinen DNA üzerindeki bölge, aktif D vitamininin bağlandığı köprüye bağlanır. Transkripsiyon, 1,25 (OH) 2D-DVR-RXR-VDRE etkileşimi ile gerçekleşir. Bu transkripsiyonel aktivite, ortak baskılayıcılar ve yardımcı aktivatörler tarafından kontrol edilir. Böylece, DVR gen ekspresyonunun oluşumu ile aktif D vitamininin genomik etkisi, osteokalsin veya Ca bağlayıcı protein benzeri gen ürünlerinin yukarı veya aşağı regülasyonu ile sağlanır (Hollick MF CT. , 2008; Bikle D. , 2009).



Şekil 2. 12 . D vitamini reseptörü (Bikle DD. , 2010)

DVR geninde meydana gelebilecek genetik değişiklikler, protein dizisinde değişikliklere neden olur ve sonuç olarak Ca metabolizması ile birlikte hücre çoğalması, bağışıklık fonksiyonlarını etkileyen önemli kusurlar yaratabilir. Ancak aktif D vitamini, plazma membran reseptörüne bağlanarak ve MAP veya cAMP benzeri ikinci habercileri aktive ederek (genomik olmayan etki) pankreas, Ca kanalları, vasküler düz kaslar, bağırsaklar ve monositlerin beta hücreleri üzerinde de etkili olabilir. D vitamini nükleer reseptör ligandının genomik olmayan ve genomik aktivitelerinin birbirini tamamladığı bildirilmiştir (Hollick MF CT. , 2008; Özkan B., 2010; Lips P. , 2006).

2.2.7.1. Kas İskelet Sistemi Üzerine Etkileri

D vitamini; iskelet gelişiminde ve kemik sağlığını sürdürmede ayrıca nöromusküler fonksiyonlarda önemli rol oynar. D vitamini eksikliği kemiklerde demineralizasyona sebep olur. Çocuklarda zamanla kemikler yumuşar ve deformasyon meydana gelir. D vitamini eksikliği büyüme geriliğine, uzun kemiklerin epifizlerinin genişlemesine ve bacaklarda deformitelere neden olur. Erişkinlerde D vitamini eksikliği osteopeni ve osteoporozu kolaylaştırır buna bağlı olarak kırık riskini artırır. İskelet kasında vitamin D reseptörleri bulunur. D vitamini kas fonksiyonu boyunca, kaslarda kalsiyum transportunun düzenlenmesinde, yüksek enerjili fosfat bileşiklerin üretimi için inorganik fosfat alımında ve protein sentezinde önemli bir rol oynar (Holick MF. , 2010; Tellioğlu A. ve ark. , 2013).

Kalsiyum ve Fosfat Metabolizması ile ilişkisi : D vitamini, kalsiyum değerlerini normal sınırlarda tutmak için bağırsak, kemik ve böbreklerde üç farklı mekanizma ile etki eder:

a1) Barsaklarda 1,25(OH)₂ D vitamininin net etkisi; ince barsak lümeninden dolaşıma kalsiyum ve fosfor transportunu uyarmaktır.

a2) 1,25(OH)₂ D vitamininin kemik rezorpsiyonunu arttırıcı etkisi PTH ile sinerjistikdir. Matür osteoklastlarda ne PTH ne de 1,25(OH)₂ D vitamini reseptörü bulunur. Hem PTH hem de 1,25(OH)₂ D vitamini osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak osteoblast hücrelerinin yüzeyinde RANK (reseptör activator nucleus factor- Kb) ligandının üretimini uyarır. RANK ligandı immatür osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak immatür osteoklast prekürsörlerinin matür osteoklastlara değişimini uyarır.

a3) 1,25(OH)₂ D vitamininin renal kalsiyum ve fosfor tutulumundaki rolü halen belli değildir (Jameson ve ark. , 2004; Üçgün, 2016).

2.2.7.2. İskelet Sistemi Dışı Etkileri

D vitamini; iskelet gelişiminde ve kemik sağlığını sürdürmede ayrıca nöromusküler fonksiyonlarda önemli rol oynar. D vitamini eksikliği kemiklerde demineralizasyona sebep olur. D vitamini eksikliği (VDD) son zamanlarda dünya çapında küresel bir salgın olarak ortaya çıktı. Ortaya çıkan kanıtlar, VDD'nin diyabet, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, polikistik yumurtalık sendromu, kardiyovasküler hastalık ve maligniteler dahil iskelet dışı hastalıklarla yakın bir bağlantısı olduğunu gösterdi. D vitamininin immünolojik rolü, geleneksel kemik mineral homeostazı rolüne ek olarak araştırmacıların ve klinisyenlerin şu andaki odak noktasıdır. 1,25 (OH) 2D₃'ün koruyucu rolü, çeşitli çalışmalarda hashimoto tiroiditi, romatoid artrit ve multipl skleroz gibi çeşitli otoimmün hastalıkların önlenmesinde gösterilmiştir. D vitamini eksikliğinizi tezahürü çoğu vakada asemptomatik kalır veya iskelet hastalıklarına bağlıdır, bu nedenle metabolik bozuklukların patogeneziindeki önemi günümüze kadar göz ardı edilmektedir. Metabolik hastalıkların aşırı artması dünyada giderek artan bir endişe kaynağıdır, bu nedenle VDD, onlarla yakın ilişkisi nedeniyle bu bağlamda düşünülmelidir.

1980'li yılların başına kadar D vitamininin yalnızca kalsiyum, fosfor ve kemik mineralizasyonu ile ilgili araştırmaları yürütülmekte iken son 20-25 yılda yapılan

çalışmalarda kemik metabolizması dışında da fonksiyonları olduğu görülmüştür. Bugün D vitamininin optimal sağlık için gerekli olduğu bilinen bir gerçek olup, birçok hastalığın gelişmesini engellemekte veya bulguların hafiflemesine neden olduğu bildirilmektedir. Bunlardan otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, birçok kanser çeşidi, kalp hastalıkları, osteoporoz, enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok hastalıkta etkili olduğu yapılan çalışmalarla bildirilmektedir (DeLuca HF. , 2004).

Enterosit, osteoblast ve distal renal tubulusların hücre nükleusları dışında birçok dokuda 1,25(OH)₂ D vitamininin lokal olarak yapımının olduğu ve bu dokularda VDR reseptörlerinin gösterilmesi en önemli buluşlardan birisidir (DeLuca HF. Ve ark. , 2001). Tablo 2.9'da D vitamininin hedef olabileceği dokular görülmektedir.

Tablo 2. 8. 1,25(OH) D vitamininin hedef hücreleri (DeLuca HF. Ve ark. , 2001).

	Kanıtlanmı	Varsayılan
1	Enterosit (bağırsak)	Adacık hücreleri , pankreas
2	Osteoblast	Mide , endokrin hücreleri
3	Distal renal tubulus	Hipofiz hücreleri
4	Paratiroid hücreler	Over hücreleri
5	Ciltteki keratinositler	Plasenta
6	Promiyelosit , Monosit	Beyin (hipotalamus)
7	Lenfosit	Epididimis
8	Kolon enterositleri	Gelişimdeki miyoblast
9	Shell gland	Aortik endotelyal hücreleri
10	Tavuk korioalantoid membranı	Cilt fibroblastları

D vitamininin klasik fonksiyonu, kalsiyum dengesini ve dolayısıyla kemik oluşumunu sağlamaktır. Bununla birlikte, daha az bilinen bir işlevi, bağışıklık sistemi üzerindeki etkisidir. Periferik kan mononükleer hücrelerinde D vitamini reseptörlerinin (VDR) saptanmasıyla D vitamininin bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde rol oynadığı bulunmuştur (Dastidar ve ark. , 2017).

Lenfositlerin önemli miktarlarda VDR içerdiği ilk kez, Manolages ve ark. ile gösterilmiştir (Dastidar ve ark. , 2017). T hepler hücreleri, genel antijene spesifik immün yanıtta merkezi bir rol oynar ve 2 alt tip vardır (Th1 ve Th2) (Dastidar ve ark., 2017). Th1 hücreleri hücre sel bağışıklık tepkisinde önemlidir, tümör ve hücre içi patojenlere (örn. Virüsler) karşı tepkilerde rol oynarlar. Bu hücreler Interferon-gamma (INF- γ), Interleukin-2 (IL-2) ve Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) salgılar.

Otoimmün hastalıklarda Th1 hücreleri vücudun kendi proteinlerine karşı döner. Multipl skleroz, tip 1 DM ve enflamatuvar bağırsak hastalıkları Th1 hücreleri yoluyla ortaya çıkar. Th2 hücreleri, Interleukin-4 (IL-4) ve Interleukin-5 (IL-5) salgılayarak, antikor aracılı immün yanıtta rol oynar. Hücre dışı patojenlere (bakteri ve parazitlerle) konakçı yanıtı için Th2 hücreleri gereklidir (Dastidar ve ark. , 2017).

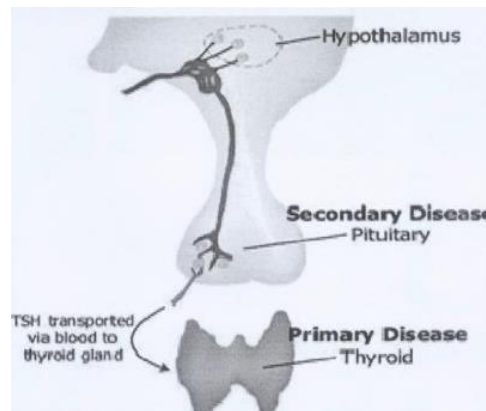
Th1 ve Th2 hücreleri, 1,25 (OH) 2D vitamininin doğrudan hedefidir. Sessiz CD4 + T hücreleri, D vitamini reseptörünü (VDR) eksprese eder, ancak bu düşük konsantrasyondadır. Aktivasyondan sonra, bu konsantrasyon 5 kat artar. 1,25(OH)2D vitamini artırılmış Th1 hücrelerinin proliferasyonunu, INF- γ , IL-2 ve IL-5 üretimini azaltırken, Th2 hücrelerinden ise IL-4 üretimini artırır (Dastidar ve ark. , 2017). İn vivo ortamda D vitamininin otoimmün hastalıkları baskılamadaki rolünün IL-2 (Zucchini L. Ve ark. , 2016) ve IL-4 (Amarri S. ve ark. , 2013) sekresyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir.

D vitamininin uyarılmış B lenfositleri üzerindeki etkisi, bu hücrelerde immünoglobulin sekresyonunu baskılamaktır (Dastidar ve ark. , 2017). Abe vd. (Dipper CR. ve ark. , 2009) ve Tanaka vd. (Choung RS. Ve ark., 2019), D vitamininin promiyelositlerin çoğalmasını baskıladığını ve bu hücrelerin monositlere dönüşmesine neden olduğunu gösterdi.

1993 yılında S. Yang ve ark. Yüksek doz D vitamininin bağışıklık sistemini baskılayıcı etkisi olduğu bulundu. D vitamininin bu özelliği, otoimmün hastalıkların kontrolünde yeni kullanım olanakları olabileceğini düşündürmektedir.

D vitamininin enflamatuvar bağırsak hastalığının (IBD) tedavisi ve önlenmesi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. IL-10 eksikliğine sahip farelerde, 1,25 (OH) 2D3 eksikliği hastalığın semptomlarında ve şiddetinde artışa neden oldu. İBH'nin klinik bulgularının 6-8 hafta içinde geliştiği ancak D vitamini ile yüksek Ca diyetine sahip olanlar tarafından IBD gelişiminin engellendiği gösterilmiştir (Dastidar ve ark. , 2017). Deneysel çalışmaların yanı sıra insanlarda birçok otoimmün hastalıkta D vitamininin yeri ve kullanımı araştırılmıştır. İnsanlarda diyet D vitamini eksikliğinin otoimmün hastalıkların insidansını ve şiddetini arttırdığı bilinmektedir. Multipl skleroz, Sjogren sendromu, romatoid artrit, tiroidit ve Crohn hastalığının düşük D vitamini düzeyleri ile ilişkili olduğu iyi bilinen bir gerçektir (Dastidar ve ark. , 2017).

Hipotiroidizm ile D Vitamini Eksikliği Subklinik hipotiroidizm, serum TSH arttığında ancak tiroid hormonlarının normal kaldığı hipotiroidizmin erken aşaması olarak tanımlanır. D Vitamini, tiroisitler tarafından iyodür alımını uyarır ve TSH'yi doğrudan zayıflatarak büyümeyi uyarır. T3, T4 ve TSH'nin D vitamininin renal metabolizması üzerindeki etkisi fare modeli çalışmaları ile kanıtlanmıştır (ÖZCAN. Ve ark. , 2009). Böylece VDD oluştuğunda, TSH seviyeleri metabolize olmak için yeterli D vitamini almadığından yükselir veya TSH seviyesi yükseldiğinde D vitamini büyük miktarda metabolize olur ve VDD'ye neden olur. Hangisinin diğerinden önce geldiği henüz anlaşılamamıştır ancak hipotiroid hastalarında serum D vitamini ile TSH arasındaki negatif ilişki gözlenmiştir (ÖZCAN. Ve ark. , 2009).



Şekil 2. 13. Hipotiroidizme neden olan VDD mekanizması

D vitamini, kalsiyum homeostazında, hücre çoğalmasında ve otoimmünitede rol oynar. 1,25 (OH) 2 D vitamini, D vitamininin en aktif formudur ve hayvan modellerinde otoimmün tiroidit gelişimini etkili bir şekilde önlediği (Dastidar ve ark. , 2017) ve

hücrelerde HLA sınıf II ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Dastidar ve ark. , 2017).

Almanya'da yapılan bir çalışmada intron 6'da lokalize olan vit D 1 α -hidroksilaz geninin C / T polimorfizminin Hashimoto tiroiditi ile ilişkili olduğu görülmüştür (Dastidar ve ark., 2017). Tayvanlı Çince'de yapılan bir çalışmada, ekson 2'de C/C homozigot VDR-Seal I gen polimorfizmi olanlarda Hashimoto tiroiditi gelişme riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (Dastidar ve ark. , 2017).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanan (11.09.2019 tarih, karar no: 2019/585) ve Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenen (Proje no: TYL-2020-9533) bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gülser-Dr Mustafa Gündoğdu Merkez Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.2. Çalışma Gruplarının Seçilmesi

56 Çölyak hastası çalışmaya alındı. . Ayrıca, 26 sağlıklı kontrol grubu olarak yer aldı. Çalışmaya katılan kişilerin demografik özellikleri; cinsiyet, yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, ile ilgili bilgiler kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen katılımcılar 2 gruba ayrıldı;

- Hasta grubu; 56 Çölyak hastası
- Kontrol grubu; tamamen sağlıklı 26 kişiden oluşturuldu

Hasta ve kontrollerden istenen tetkikler için antikoagülanlı ve jelli tüpe alınan kan örnekleri (8 mL kan) santrifüj edilerek elde edilen serum örneklerinde alikotlanarak çalışma gününe kadar -70 C'de muhafaza edildi.

3.3. Yöntem

3.3.1. Rutin Analizler

Çalışma gruplarından, alınan tam kan örneklerinde: paratiroid bezi hormonları (PTH) , kalsiyum (ca) , fosfor(p) , tiroid bezi hormonları(TSH, T4) ve AntiTPO analizi yapıldı.

3.3.2. D Vitamini Tayini

Serum örneklerinde 25(OH)D düzeyi ölçümü Elektrokemiluminesans immünassay (ECLIA) yöntemiyle Roche marka Cobas® e 802 analizörü kullanılarak gerçekleştirildi.

3.3.3. ANTİ-DOKU TRANSGLUTAMİNAZ (IgA) Tayini

ELISA yöntemiyle EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG marka kullanılarak gerçekleştirildi.

Yöntemin Prensipleri:

ELISA test kiti , serum veya plazmadaki doku transglutaminaz karşı IgA sınıfı insan otoantikorları için semikantitatif veya kantitatif bir in vitro analiz sağlar . Test kiti , her birinde 8'er adet ayrılabilir human doku transglutaminaz ile kaplı reaktif kuyucukları bulunan mikrotitre striplerleri içerir . İlk reaksiyon aşamasında , seyreltilmiş hasta numuneleri kuyucuklarla inkübe edilir . Pozitif numuneler olması durumunda , spesifik IgA antikorları (ayrıca IgG ve IgM) antijenlere bağlanacaktır . Bağlanan antikorları saptamak için , bir renk tepkimesini katalizleyen enzimle işaretli anti-human IgA (enzim konjugatı) kullanılarak ikinci bir inkübasyon gerçekleştirilir .

Sonuçların hesaplanması :

Semikantitatif: Sonuçlar kontrol veya hasta numunesinin sönme değerinin kalibratör 2'nin sönme değerine oranının hesaplanmasıyla semikantitatif olarak değerlendirilebilir . Oranı aşağıdaki formülle göre hesaplanmış :

kontrol veya hasta numunesinin sönme değeri / kalibratör 2'nin sönme değeri = Oran

EUROIMMUN sonuçları aşağıdaki gibi yorumlamayı önermektedir

Oran < 1.0 : negatif

Oran ≥ 1.0 : pozitif

Kantitatif :

Hasta numunelerindeki antikor konsantrasyonunun elde edilebileceği standart eğri , karşılık gelen birimlere karşı 3 kalibrasyon serumu için ölçülen sönme değerlerinin noktaya çizilmesi ile elde edilir (doğrusal / doğrusal) . standart eğrisinin bilgisayar

tarafından hesaplanması için ‘noktadan noktaya’ çizimi kullanılmaktadır .

Bir hasta numunesi için sönme değeri kalibratör 1 (200 Ru/ml) değerinin üstünde olması halinde , sonuç ‘ $> 200 \text{ Ru/ml}$ ’ olarak verilmelidir . Numunenin 1:800 seyreltme oranında yeniden test edilmesi önerilir . Bu örnek için kalibrasyon eğrisinden okunan Ru/ml’deki sonuç 4 ile çarpılmalıdır .

EUROIMMUN tarafından tavsiye edilen normal aralığın üst sınırı (kesme) , 20 göreceli birim (Ru)/ml’dir . EUROIMMUN sonuçları aşağıdaki gibi yorumlamayı önermektedir

< 20 : negative

≥ 20 : pozitif

Yinelenen tayinler için , iki değer ortalaması alınmalıdır . iki değer birbirinden büyük ölçüde sapsa , numune tekrar test edilmelidir .

Teşhis için , hastanın klinik semptomları daima serolojik sonuçlar ile birlikte göz önüne alınmalıdır.

3.3.4. Anti-Gliadin antikoru (IgA) ve (IgG) Tayini

ELISA yöntemiyle EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG marka kullanılarak gerçekleştirildi.

Yöntemin Prensipleri:

ELISA test kiti , serum veya plazmadaki Anti-Gliadin antikoru IgA ve IgG sınıfı insan otoantikoru için semikantitatif veya kantitatif bir in vitro analiz sağlar . Test kiti , her birinde 8’er adet ayrılabilir human doku transglutaminaz ile kaplı reaktif kuyucukları bulunan mikrotitre striplerleri içerir . İlk reaksiyon aşamasında , seyreltilmiş hasta numuneleri kuyucuklarla inkübe edilir . Pozitif numuneler olması durumunda , spesifik IgA antikoru (ayrıca IgG ve IgM) antijenlere bağlanacaktır . Bağlanan antikoru saptamak için , bir renk tepkimesini katalizleyen enzimle işaretli anti-human IgA (enzim konjugatı) kullanılarak ikinci bir inkübasyon gerçekleştirilir .

Sonuçların hesaplanması :

Semikantitatif: Sonuçlar kontrol veya hasta numunesinin sönme değerinin kalibratör 2’nin sönme değerine oranının hesaplanmasıyla semikantitatif olarak değerlendirilebilir

. Oranı aşağıdaki formülle göre hesaplanmış :

kontrol veya hasta numunesinin sönme değeri / kalibratör 2'nin sönme değeri = Oran

EUROIMMUN sonuçları aşağıdaki gibi yorumlamayı önermektedir

Oran < 1.0 : negative

Oran $\geq$ 1.0 : pozitif

Kantitatif :

Hasta numunelerindeki antikor konsantrasyonunun elde edilebileceği standart eğri , karşılık gelen birimlere karşı 3 kalibrasyon serumu için ölçülen sönme değerlerinin noktaya çizilmesi ile elde edilir (doğrusal / doğrusal) . standart eğrisinin bilgisayar tarafından hesaplanması için ‘noktadan noktaya’ çizimi kullanılmaktadır .

Bir hasta numunesi için sönme değeri kalibratör 1 (200 Ru/ml) değerinin üstünde olması halinde , sonuç ‘ > 200 Ru/ml’ olarak verilmelidir . Numunenin 1:800 seyreltme oranında yeniden test edilmesi önerilir . Bu örnek için kalibrasyon eğrisinden okunan Ru/ml'deki sonuç 4 ile çarpılmalıdır .

EUROIMMUN tarafından tavsiye edilen normal aralığın üst sınırı (kesme) , 20 göreceli birim (Ru)/ml'dir . EUROIMMUN sonuçları aşağıdaki gibi yorumlamayı önermektedir

< 25 : negative

$\geq$ 25 : pozitif

Yinelenen tayinler için , iki değer ortalama alınmalıdır . iki değer birbirinden büyük ölçüde sapsa , numune tekrar test edilmelidir .

Teşhis için , hastanın klinik semptomları daima serolojik sonuçlar ile birlikte göz önüne alınmalıdır.

3.3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Veriler IBM SPSS Statistics 22.0 paket programında değerlendirildi. Katılımcı sayısı tablolarda ‘n’ olarak gösterildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılan değişkenlerin özet istatistikleri aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma ($\pm$ SD), normal dağılıma uymayan veriler medyan (%25-%75

persentil) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler % olarak gösterildi ve ki-kare testi ile karşılaştırıldı..

Normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında Independent Samples T Testi ve ANOVA, Normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Witney U ve Wilcoxon Signed testleri kullanıldı. Korelasyon analizleri Spearman testleri ile yapıldı. ROC ve lojistik regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel testlerde anlamlılık seviyesi $p<0.05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Kayseri Çölyak Derneği'ne kayıtlı 56 Çölyak hastası ve 26 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Katılımcılar hasta (n=56) ve kontrol (n=26) olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Gruplara ait verilerden elde edilen tanımlayıcı istatistikler, tablolarda (Tablo 14-24) $\bar{X} \pm SD$, medyan (% 25.-% 75. persentil) ve % (n) şeklinde verildi. Her gruptaki katılımcı sayısı “n” olarak gösterildi.

Çalışma gruplarından elde edilen veriler; demografik özellikler, biyokimyasal çalışma bulguları ve araştırma parametrelerinden elde edilen bulgular şeklinde düzenlendi.

4.1. Hasta ve kontrol gruplarına ait bulgular

4.1.1. Demografik Özellikler

Hasta grubunu oluşturan 56 katılımcının yaş ortalaması 42.38 ± 9.49 yıl olarak bulundu. Çölyak nedeniyle takip ve tedavileri sürdürülen 56 hastada cinsiyet dağılımı 23 erkek (% 41) ve 33 kadın (% 59) olarak belirlendi.

Kontrol grubunu oluşturan 26 sağlıklı gönüllünün yaş ortalaması 38.41 ± 10.04 yıl, cinsiyet dağılımı 8 erkek (% 31) ve 18 kadın (% 69) olarak bulundu.

Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 4.1'de gösterildi.

Tablo 4. 1. Çalışma gruplarının demografik özellikleri

Değişkenler	Çalışma grupları		
	Kontrol (n=26)	Hasta (n=56)	p
Yaş	42.38 ± 9.49	38.41 ± 10.04	0.094
Cinsiyet K/E	18 (%69)/8 (%31)	33 (%59)/23 (%41)	0.466

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma, n (%) şeklinde gösterildi

Gruplar arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$).

4.1.2. Biyokimyasal Çalışma Bulguları

Çalışma gruplarının biyokimyasal çalışma bulguları, Tablo 4.2’de gösterildi.

Tablo 4. 2. Çalışma gruplarının biyokimyasal çalışma bulguları

Değişkenler	Çalışma grupları		
	Kontrol (n=26)	Hasta (n=56)	p
PTH	31.03 ± 13.99	28.33 ± 12.64	0.387
Kalsiyum	9.56 ± 0.64	9.76 ± 0.46	0.112
Fosfor	3.61 ± 0.67	3.84 ± 0.47	0.136
ATPO	9.0 (9.0-11.30) (9.0-20.10)	9.0 (9.0-21.00) (9.0-471)	0.044
sT4	1.24 (1.04-1.39) (0.74-1.60)	1.24 (1.15-1.36) (0.83-2.29)	0.517
TSH	1.02 (0.87-2.01) (0.33-4.11)	2.12 (1.51-3.14) (0.02-6.42)	<0.001

Veriler ortalama ± standart sapma, medyan (%25-%75 percentil) ve (min-max) ve şeklinde gösterildi

PTH, kalsiyum, fosfor ve serbest T4 değerleri bakımından çalışma grupları arasında istatistiksel olarak fark olmadığı belirlendi ($p>0.05$).

ATPO ve TSH düzeyleri, kontrol grubuna göre Çölyak hastalarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo4.2).

4.1.3. Araştırma Parametreleri Bulguları

Çölyak hastalarında bakılan AGA-IgA, AGA-IgG ve TG-IgA antikorları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı yüksek (Tablo 4.3).

Tablo 4. 3. Çalışma gruplarının antikor düzeylerine göre karşılaştırılması

Değişkenler	Çalışma grupları		
	Kontrol (n=26)	Hasta (n=56)	p
AGA-IgA	4.95 (1.29-8.93) (0-22.51)	36.42 (17.67-192.99) (1.83-200)	<0.001
AGA-IgG	0.0 (0.0-2.0) (0-39.91)	36.16 (2.61-116.89) (0-200)	<0.001
TG-IgA	0.0 (0.0-5.0) (0-9.21)	56.81 (19.39-200) (0-200)	<0.001

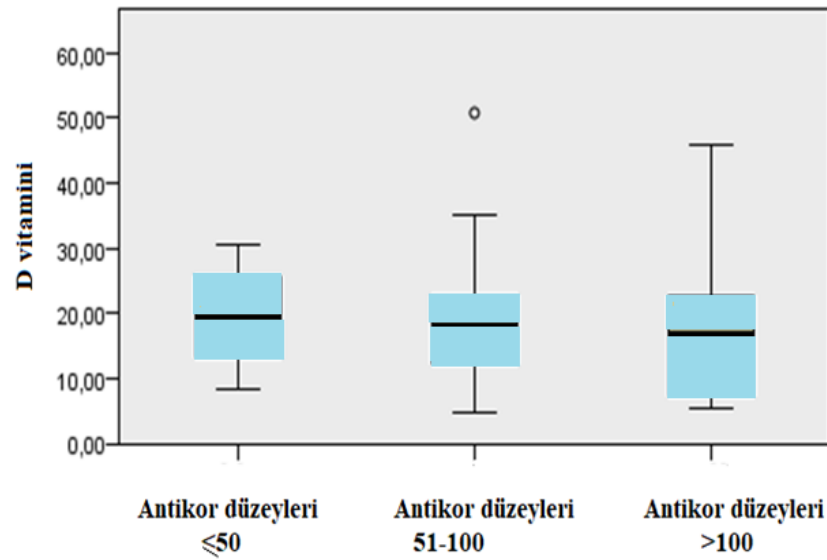
4.2. Antikor düzeylerine göre alt gruplara ayrılan Çölyak hastalarının bulguları

Tablo 4.4’de görüldüğü gibi; Çölyak hasta grubu kendi içinde AGA-IgA, AGA-IgG ve TG-IgA düzeylerine göre ≤ 50 , 51-100 ve >100 şeklinde ayrılarak karşılaştırıldığında; PTH, kalsiyum, fosfor, ATPO, serbest T4 ve TSH düzeylerinin üç grupta da istatistiksel olarak değişmediği belirlendi.

Tablo 4. 4. Hastaların antikor düzeylerine göre karşılaştırılması

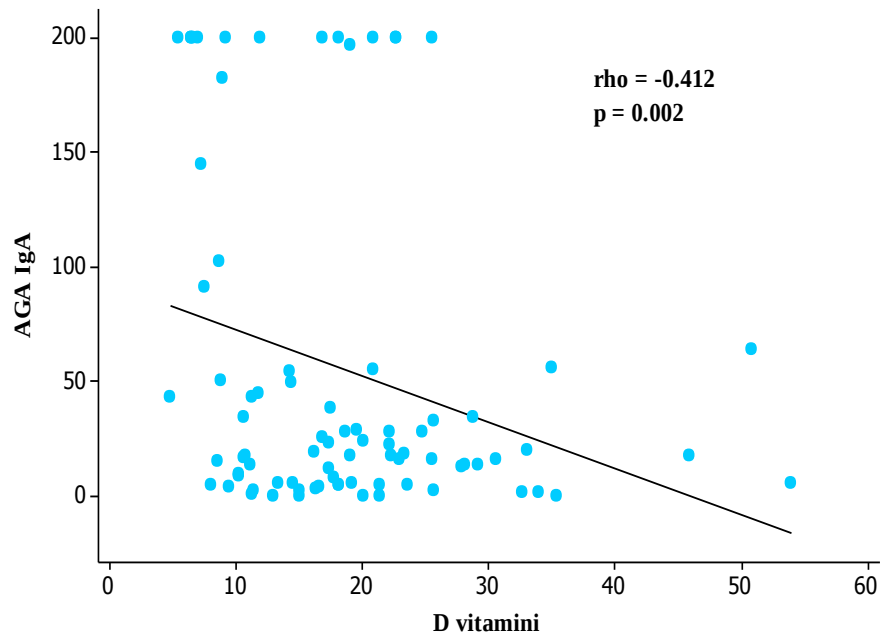
Değişkenler	Hasta (n=56)			
	AGA-IgA,G ve TG-IgA ≤ 50 n=15	AGA-IgA,G ve TG-IgA 51-100 n=20	AGA-IgA,G ve TG-IgA >100 n=21	p
PTH	28.16 $\pm$ 9.11	29.67 $\pm$ 16.00	27.19 $\pm$ 11.62	0.825
Kalsiyum	9.70 $\pm$ 0.39	9.89 $\pm$ 0.29	9.68 $\pm$ 0.60	0.293
Fosfor	3.71 $\pm$ 0.50	3.84 $\pm$ 0.41	3.92 $\pm$ 0.51	0.431
ATPO	12.5 (9.0-69.6) (9-353)	9.0 (9.0-12.97) (9-346)	9.0 (9.0-14.95) (9-471)	0.586
sT4	1.27 (1.14-1.35) (0.94-1.71)	1.26 (1.15-1.42) (0.83-1.54)	1.23 (1.15-1.34) (1.10-2.29)	0.990
TSH	1.83 (1.22-2.46) (0.29-3.68)	2.1 (1.32-3.08) (0.02-4.95)	2.17 (1.60-3.56) (0.94-6.42)	0.358

Antikor düzeylerine göre alt gruplara ayrılan hastalarda; AGA-IgA, AGA-G ve TG-IgA ≤ 50 olan grupta D vitamini düzeyleri 19.5 (11.8-25.7), 51-100 olanlarda 18.15 (11.5-23.05) ve >100 olan grupta 16.80 (7.06-22.7) olarak belirlendi. Antikor düzeyi yükseldikçe D vitamini düzeyleri düşmesine rağmen gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p=0.265$) (Şekil 4.1).

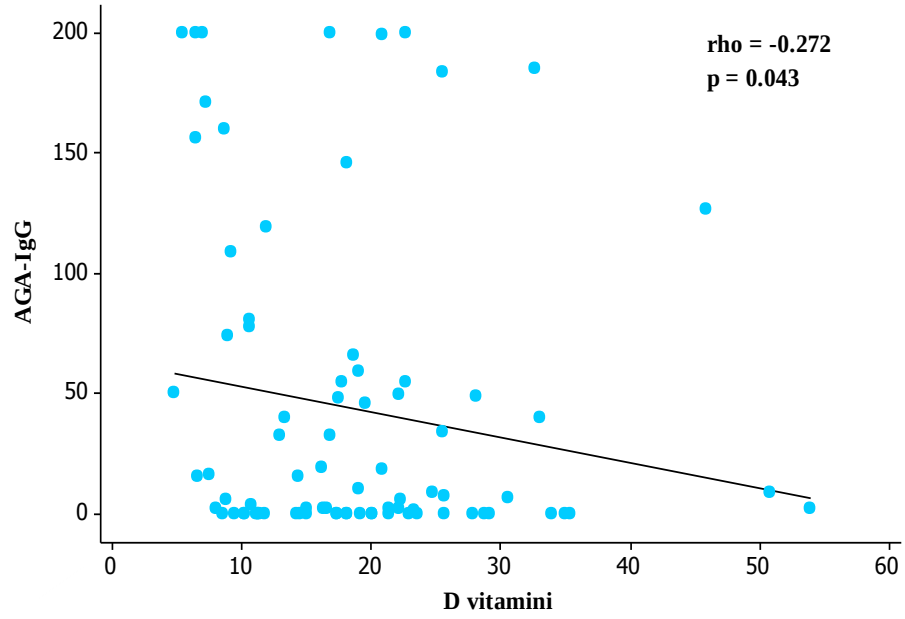


Şekil 4. 1. Hasta gruplarında D vitamininin antikor düzeylerine göre karşılaştırılması

Çölyak hastalarında antikor düzeyi ile D vitamini arasındaki korelasyon grafiklerine bakıldığında; D vitamini ile AGA-IgA arasında negatif yönde güçlü bir korelasyon ($\rho = -0.412$, $p = 0.002$), yine AGA-IgG ile negatif yönde korelasyon ($\rho = -0.272$, $p = 0.043$ olduğu) gözlemlendi (Şekil4.2, Şekil4.3).

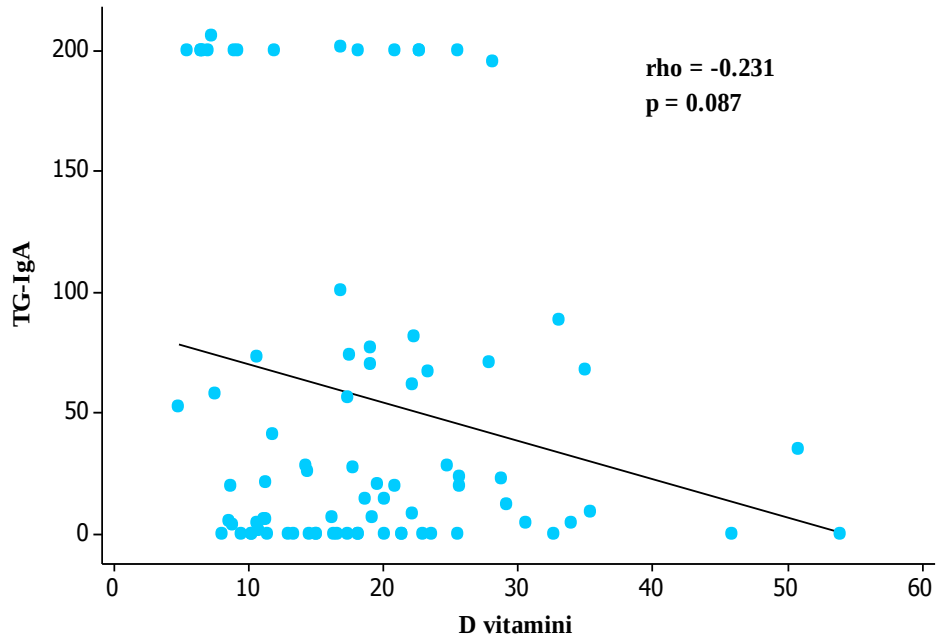


Şekil 4. 2. Hasta grubunda D vitamini ile AGA-IgA'nın korelasyon grafiği



Şekil 4. 3. Hasta grubunda D vitamini ile AGA-IgG'nin korelasyon grafiği

Çölyak hastalarında D vitamini ile TG-IgA arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilemedi (Şekil 4.4).



Şekil 4. 4. Hasta grubunda D vitamini ile TG-IgA'nın korelasyon grafiği

Hasta grubunda D vitamini düzeyleriyle diğer değişkenler arasındaki korelasyonlar Tablo 4.5’de gösterildi. D vitamin ile tiroid paneli ve kalsiyumla ilişkili parametreler arasında korelasyon gözlenmedi.

Tablo 4. 5. Hasta grubunda D vitamini düzeylerinin diğer değişkenlerle korelasyonu

Değişkenler	D vitamini (n=56)
PTH	0.049 (0.720)
Kalsiyum	0.052 (0.706)
Fosfor	-0.069 (0.614)
ATPO	0.245 (0.069)
sT4	0.260 (0.053)
TSH	-0.023 (0.868)

Veriler rho (p) şeklinde verildi.

4.3. Diyetle Uyum Durumuna Göre Çölyak Hastalarının Bulguları

Hastaların glutensiz diyet uygulama durumları incelendiğinde %71.4’ ünün diyetine uyduğu, %28.5’inin uymadığı belirlendi. Diyetle uyan ve uymayan hastalara ait verilerin karşılaştırılmasına ait bulgular Tablo 4.6’da gösterildi.

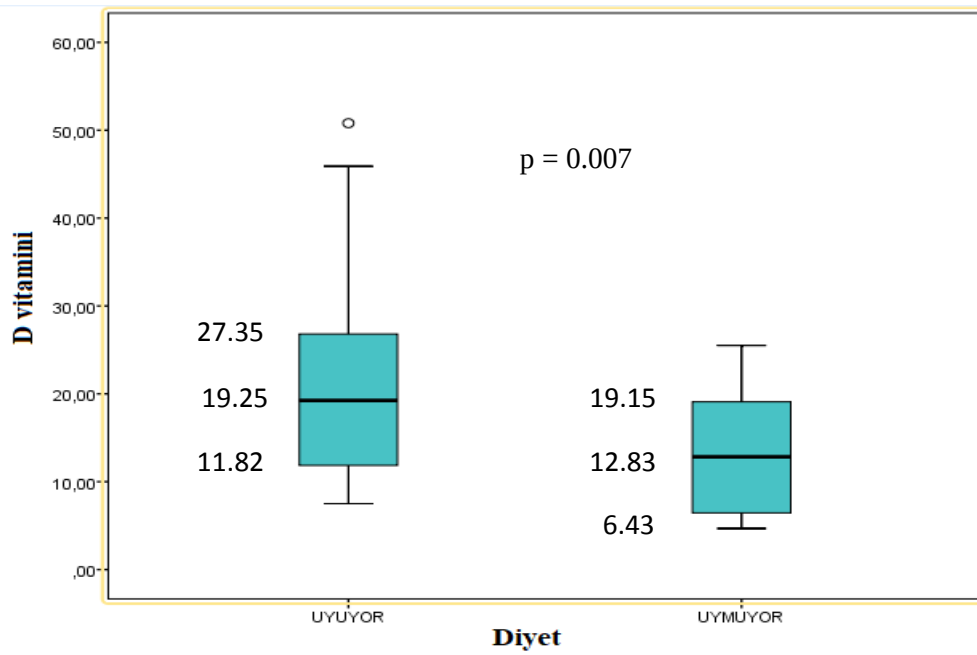
Tablo 4. 6. Diyete uyan ve uymayan hastalara ait verilerin karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta (n=56)		
	Diyete uyan hastalar n=40	Diyete uymayan hastalar n=16	p
VKİ	24.23 ± 4.53	22.74 ± 5.00	0.285
AGA-IgA	28.00 (16.99-50.54) (1.83-200)	200 (154-200) (5.92-200)	<0.001
AGA-IgG	12.08 (0.0-58.23) (0-199.29)	151.12 (36.99-200) (0-200)	<0.001
TG-IgA	26.35 (12.37-69.58) (0-200)	200 (125-200) (6.84-200)	<0.001
PTH	27.26 ± 8.55	31.00 ± 19.63	0.473
Kalsiyum	9.75 ± 0.37	9.80 ± 0.64	0.697
Fosfor	3.77 ± 0.45	4.00 ± 0.52	0.110
ATPO	9.0 (9.0-24.00) (9.0-353)	9.0 (9.0-12.75) (9.0-471)	0.914
sT4	1.24 (1.15-1.38) (0.83-1.74)	1.24 (1.13-1.34) (1.0-2.29)	0.730
TSH	1.73 (1.42-2.54) (0.02-2.95)	2.60 (2.15-3.83) (0.94-6.42)	0.006

Diyete uyum gösteren hastaların antikor ve TSH düzeylerinin, diyete uymayan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi.

Glutensiz diyet programına uyum gösteren hastalarda AGA-IgA, AGA-IgG ve TG-IgA düzeyleri ($p<0.001$) ve TSH değerleri ($p=0.006$) daha düşüktü (Tablo 4. 7.).

Diyete uyan hastalarda; D vitamini düzeyleri 19.25 (11.82-27.35), diyete uymayanlarda 12.83 (6.43-19.15) olarak belirlendi. Gruplar arasında D vitamini düzeylerinin istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gösterdiği, diyetine uyan hastalarda D vitamini düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu tespit edildi ($p=0.007$) (Şekil 4.5).



Şekil 4. 5. Diyete uyan ve uymayan hastaların D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 4. 8. Lojistik regresyon analizi

Model	B	S.E.	p	Exp(B)	95% güven aralığı	
					Alt değer	Üst değer
cinsiyet	-,665	,632	,293	,515	,149	1,775
Dvit	-,046	,039	,236	,955	,884	1,031
ATPO	,142	,089	,109	1,153	,969	1,371
TSH	1,159	,351	,001	3,187	1,602	6,341
sT4	3,328	1,700	,050	27,888	,997	780,099
Sabit	-5,976	2,564	,020	,003		

Nagelkerke R^2 =%42

Classification Table^a %75.6

Logistik regresyon analizinde görüldüğü gibi, TSH yüksekliği çölyak hastalığıyla ilişkili bağımsız bir risk faktörüdür ($p=0.001$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çölyak hastalığı, genetik olarak duyarlı kişilerde alınan glütene karşı immün aracılı bir reaksiyondan kaynaklanır. Günümüzde immün mekanizmaların rol oynadığı, kalp, deri, eklemler, karaciğer, sinir sistemi gibi gastrointestinal sistem dışı birçok organları da etkileyen bir enteropati olarak kabul edilmektedir (Husby, S. , 2012;, Aksoy ve ark., 2008; Aydoğdu ve ark. , 2005).

Çölyak hastalığı (ÇH) olan tedavi edilmemiş hastaların %50'sinden fazlasında kemik dansitometrisi(DXA) ile tespit edilen kemik kaybı vardır. Ayrıca, ÇH olan hastalarda, özellikle distal radiusta osteoporoz ve fragilite kırıkları olma olasılığı daha yüksektir. Kemik mikromimarisi, özellikle trabeküler ağ bozulabilir, bu da bu hastalarda daha yüksek kırık riskini açıklayabilir. Özellikle glütensiz diyetin (GFD) ilk yıllarında kemik iyileşmesini optimize etmek için yeterli kalsiyum ve D vitamini takviyesi de önerilir (María Belén Zanchetta 1 2, Vanesa Longobardi 3 4, Julio César Bai 5Curr Osteoporos Rep 2016)

ÇH olan bireylerde Kemik hastalığının gelişimi ile ilgili olarak, kalsiyum ve D vitamininin malabsorbsiyonu sekonder hiperparatiroidizme ve metabolik kemik hastalığına yol açar. (Dejan Micic 1, Vijaya L Rao 2, Carol E Semrad 2 J Clin Densito Apr-Jun 2020)

İskelet sistemi bakımı ve korumasının yanı sıra D vitamininin olası ekstra kalsiyum rolleri de yakın zamanda tanımlanmıştır. Özellikle, çalışmalar, D vitamininin, inflamasyon ve bağışıklık mekanizmalarının ve bağırsak mukoza bariyerinin anahtar bir modülatörü olarak olası rollerini araştırmıştır. Bu bağlamda D vitamini, bağışıklık aracılı hastalıklar gibi farklı durumları etkileyen bir faktör olarak kabul edilmiştir. D vitamininin yeni ortaya çıkan rolü ve bağışıklık modülasyonuna dahil olması, onu çölyak hastalığının (ÇH) başlangıcında yer alan olası bir anahtar faktör olarak

değerlendirilmesine yol açmıştır.(Giorgia Vici 1, Dalia Camilletti 1, Valeria Polzonetti Nutrients 2020 Apr)

Bu çalışmada Çölyak hastalığı ile ilgili bozukluklara genel bir bakış sunulmuş ve bu hastalarında kemik dışı D vitamini düzeyinin otoimmün tiroidit ile ilişkisi incelenmiştir.

Türkiye’de Çölyak hastalığı görülme sıklığı yüzde 1 ile binde 3 arasında değişmekte olup, 250 bin ile 750 bin arasında çölyak hastası olduğu tahmin edilmektedir. Fakat bu hastaların ancak yüzde 10’nuna tanı konulduğu dikkate alındığında 25 bin ile 75 bin arasında kişi tanı almayı beklemektedir. Toplumda tanı almamış hastalar bu dağının görünmeyen kısmını oluşturmaktadır. Bakanlığımızın Sağlık Bilgi Sistemlerinden elde edilen verilere göre Türkiye’de tanı konan Çölyak hasta sayısı 2019 yılı Mayıs ayı itibari ile 68123’dür. Çölyak Hastalığı ICD kod sisteminde diğer sindirim sistemi hastalıkları içinde yer almaktadır (Mustalahtı ve ark. , 2010; Zampieron ve ark. , 2001).

Bu çalışmada, Kayseri Çölyak Derneği’ne kayıtlı 24-50 yaş arası 56 yetişkin çölyak hastası ve 26 sağlıklı kontrol yer aldı.

Yapılan çalışmalarda, çölyak prevalansının cinsiyete göre farklılık gösterdiği kesin olmamakla beraber kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğü belirtilmektedir (Martin, J. ve ark. , 2013; Zarkadas ve ark. , 2006). Çölyak hastalarında kadın/erkek oranı sırasıyla 3:1, 3.7:1, 1.7:1 şeklindedir (Balamtekin ve ark. , 2011; Murray ve ark., 2004 ; Zarkadas ve ark. , 2006). Bu çalışmada kadın/erkek oranı 1.4:1 (33 kadın 23 erkek) olarak tespit edilmiştir.

Çölyak hastalığı uzun yıllar yetişkinlerde vücut ağırlığı kaybı veya vücut ağırlığı kazanamama semptomlarıyla çeşitli kliniklere başvuran bireylerde düşünülen ve klasik tip çölyak hastalığı ile ilişkilendirilen bir emilim bozukluğu olarak kabul edilmiştir (Whitehead ve ark. , 2013). Ancak serolojik testlerin yaygınlaşması ile çölyak teşhisinin başlangıcında veya ilerleyen dönemlerinde hastaların BKİ değerlerinin normal aralıktan (18.5-24.9 kg/m²) fazla olduğunu gösteren çalışmalar dikkat çekmiştir. (Olén ve ark. ,2009; Singh ve ark. , 2014). Dolayısıyla normal ve daha yüksek BKİ değerlerine sahip olan kişilerin de çölyak riski taşıyabileceği göz ardı edilmemelidir.

Bir çalışmada çölyak hastalarının BKİ değerlerinin, erkek hastalarda $21.6 \pm 2.9 \text{ kg/m}^2$, kadın hastalarda $23.1 \pm 4.0 \text{ kg/m}^2$ olarak belirlenmiş ve sağlıklı katılımcılardan anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur (Olen. ve ark. , 2016). Özellikle yeni tanı alan çölyak hastasının mukoza hasarına bağlı olarak genellikle düşük vücut ağırlığına sahip olması beklenmektedir (Singh, P. , ve ark. , 2014).

Bizim çalışmamızda, kadınların ve erkeklerin BKİ değerleri sırasıyla $24.56 \pm 5.06 \text{ kg/m}^2$ ve $22.72 \pm 3.91 \text{ kg/m}^2$ olarak belirlenmiş olup, erkek ve kadınlar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p=0.149$).

Osteoporoz önemli bir sağlık sorunudur ve birincil önleme stratejilerine ihtiyaç vardır. D vitamini takviyeleri, genel popülasyonda kemik sağlığı için yaygın olarak tavsiye edilir ve reçete edilir. Son on yılda, D vitamini kullanımı dört kat artmıştır. D vitamininin iskelet sağlığını desteklediğine ilişkin mekanizmalar arasında artmış bağırsak kalsiyum emilimi, sekonder hiperparatiroidizmin önlenmesi ve osteoblast oluşumu üzerindeki doğrudan etkileri yoluyla kemiğin mineralizasyonunu sağlaması yer almaktadır . Kalsiyum (Ca) ve fosfatın (P₁) homeostazı, esas olarak paratiroid hormonu (PTH), 1,25-dihidroksikolekalsiferol ve kalsitonin tarafından düzenlenir.

İnsanlarda D vitamini düzeylerinin belirlenmesinde 25 (OH) D ölçümü genel olarak uygun görülse de kabul edilebilir düzeyleri ile ilgili fikir ayrılıkları bulunmaktadır. Kemik sağlığı için 20 ng/mL veya üstündeki 25 (OH) D düzeylerinin yeterli olduğu öne sürülse de kemik dışı etkileri incelendiğinde yeterli D vitamini konsantrasyonunun 30 ng/mL'nin üzerinde olması gerektiği savunulmaktadır (Houston DK. ve ark. , 2015).

30 ng/mL altındaki 25 (OH) D düzeylerinin azalmış intestinal Ca absorpsiyonu ve artmış PTH salınımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle 20-30 ng/mL arasındaki D vitamini düzeyleri göreceli yetersiz veya kısmi yeterli olarak tanımlanırken, >30 ng/mL yeterli olarak kabul edilebilmektedir (Arslan FD ve ark. , 2018).

Bizim çalışmamızda, hasta ve kontrol grubu arasında kalsiyum, fosfat ve PTH açısından bir farklılık tespit edilmedi. Çölyak hastalarında D vitamininin kemik dışı etkileri araştırıldığından bu bulgular beklendiği gibi olmasına rağmen, D vitamini düzeylerinin farklı olmaması hastaların D vitamini takviyesi almış olabileceği şeklinde yorumlandı.

D vitamini eksikliği tüm dünyada giderek artmaktadır ve artık her bireyin D vitamini eksikliği açısından risk altında olduğu kabul edilmektedir (Leboff ve ark. , 2020).

27 makale ve 28 veri setinin dahil edildiği bir araştırma, çölyak hastalarında 25(OH)D seviyesinin kontrollerden ortalama 8.36 nmol/L daha düşük olduğunu gösterdi. Ayrıca glutensiz diyet tedavisinden sonra, hastalarda ortalama 25(OH)D seviyesinin tedavi edilmeyen hastalara göre 15.6 nmol/L daha yüksek olduğu ve sağlıklı kontrollerin düzeylerine ulaşıldığı belirlendi. Bununla birlikte, genetik polimorfizm analizi, çölyak ve kontrol arasında VDR genotiplerinde bir fark olmadığını göstermiştir. (Leboff ve ark. , 2020).

(González-Grosset et al.2016) çalışmasında , 1006 adölesan üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada katılımcıların %80'inde serum 25 (OH) D düzeyinin alt sınır olarak kabul edilen 30ng/mL'nin altında olduğunu tespit etmiştir.

Bizim çalışmamızda , 56 çölyak hastasının 50'sinde (%89.2) D vitamini düzeyi 30 ng/mL'nin altındaydı. Sadece 2 kadın ve 4 erkek hasta yeterli D vitamini düzeyine sahipti.

Çölyak hastalığı otoimmün (TG2) bir hastalıktır. Bu nedenle diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği sıktır. Özellikle Tip I Diabetes Mellitus (DM) ve otoimmün tiroiditin çölyak hastalığı ile birlikteliği dikkat çekicidir.

Çok sayıda çalışma çölyak hastalığında, otoimmün tiroidit prevalansının yüksek olduğunu göstermiştir. Bu iki hastalığın birlikteliğindeki sıklıkla ilişkili farklı hipotezler ileri sürülmüştür. Bunlar arasında; patogeneze yollarında paylaşılan sitokinler, antikorların çapraz reaksiyonu (moleküler taklit), tiroid için gerekli mikro besinlerin malabsorpsiyonu (örneğin, ÇH'de demir, D vitamini ve selenyum) ve hasarlı bağırsak hücreleri arasındaki artan geçirgenliğin patojenlerin immünoreaktif alt epitele nüfuz etmesine yol açarak iltihaplanma ve otoimmünogenezi teşvik etmesi sayılabilir (Knezevic ve ark. , 2020).

Yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinin; insülin direnci, Tip 2 diyabet, kardiyovasküler komplikasyonlar, otoimmün hastalıklar ve özellikle otoimmün tiroidit gibi çeşitli kronik hastalıklarla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Mokhtari Z. ve ark. , 2017). Son on yılda, D vitamininin iskelet dışı etkileri ile ilgili yılda ortalama 3000 makale yayınlanmıştır (Saponaro ve ark. , 2020). İnsan çalışmalarında, hipotiroid

hastalarının genellikle sağlıklı kontrollerden daha düşük D vitamini düzeylerine sahip olduğu veya bu hastalarda D vitamini eksikliği olduğu tespit edilmiştir. Hipotiroid hastalarında 25(OH) D konsantrasyonları ile Tpoab, TgAb titreleri ve TSH arasında ters yönde; T3 seviyeleri ile pozitif yönde bir korelasyon olduğu gözlenmiştir (Knezevic ve ark. , 2020).

Yapılan bir çalışmada, düşük D vitamini seviyeleri otoimmün bozukluklarla ve özellikle en sık görülen otoimmün hastalık olan Hashimoto otoimmün tiroiditi ile ilişkilendirilmiştir. Obezlerin, düşük D vitamini seviyelerine sahip olduğu ve otoimmün hastalıklar geliştirme açısından risk taşıdığı belirtilmektedir. İki yüz altmış bir obez hastada yapılan bir çalışmada, katılımcıların %55'inde D vitamini eksikliği (≤ 20 ng/ml) ve %17'sinde otoimmün tiroidit tespit edilmiştir. Otoimmün tiroiditi olanlar arasında, D vitamini eksikliği otoimmün tiroiditi olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (De Pergola ve ark. , 2018).

Ayrıca otoimmün tiroiditli hastaların, 25(OH) D eksikliği ve daha yüksek TSH seviyelerine sahip olma olasılığının, otoimmün tiroiditi olmayanlara göre daha yüksek olduğunu gösterilmiştir. Bu çalışma, D vitamini eksikliğinin otoimmün tiroidit ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu açıkça göstermektedir (De Pergola ve ark. , 2018).

Bizim çalışmamızda , anti-TPO düzeyi yüksek olan 11 hastanın (%20) 6'sında (%54.5) D vitamini düzeyi 20 ng/mL'nin altındaydı. Çölyak hastalarının sağlıklı kontrole karşılaştırıldığında anti-TPO ve TSH düzeyleri anlamlı yüksek bulunması, ayrıca AGA-IgA ve AGA-IgG çölyak antikorları ile D vitamini düzeylerinin negatif yönde korelasyonu, D vitamini eksikliği ile çölyak hastalığı arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Çölyak hastalarında, AGA-IgA, AGA-IgG ve TG-Ig-A düzeylerine göre oluşturulan gruplar arasında, antikor düzeyi yüksek olan grupta D vitamini düzeyleri düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilemedi. Bu bulgunun hasta sayısına az olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Hashimoto tiroiditi (HT) ve D vitamini eksikliği arasındaki ilişkiyi açığa kavuşturmak amacıyla yapılan başka bir çalışmada; HT olmayan grupta 25(OH) D seviyesi, HT grubuna göre daha yüksek bulunmuş (Chao ve ark. , 2020). D vitamini yetersizliği olanlarda TSH seviyelerinin daha yüksek, serbest triiyodotironin (sT3) ve tiroksin (sT4) seviyelerinin ise daha düşük olduğu tespit edilmiş. Hashimoto tiroiditi olan hastalarda 25(OH) D seviyesinde azalma gözlenmiş; 25(OH)D ile TSH arasında

negatif ilişki, sT4 arasında ise pozitif korelasyon gösterilmiştir (Chao ve ark., 2020). Glutensiz diyet programına uyum gösteren hastalarda AGA-IgA, AGA-IgG ve TG-IgA düzeyleri ve TSH değerleri daha düşük bulundu.

Diyete uyan hastalarda; D vitamini düzeylerinin uymayanlarla kıyaslandığında anlamlı yüksek olduğu tespit edildi. Sonuç olarak TSH'nin çölyak hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve TSH yüksekliğinin hastalık riskini artırdığı söyleyebiliriz.

Yapılan bir çalışmada , D vitamini eksikliği olan Suudi ergen kızlar, ciddi D vitamini eksikliğinin çölyak hastalığı ile ilişkili olup olmadığını belirlemek için anti-doku transglutaminaz (IgA-tTG) antikorları açısından tarandı. IgA-tTG antikorları için pozitif olan 9 katılımcının hepsinde ciddi D vitamini eksikliği vardı (25 (OH)d < 12.5 nmol/l),bu popülasyonun çölyak hastalığı için taranması gerektiğini düşündürmektedir. (Riad A Sulimani ve ark. , 2019)

Bu çalışmada D vitamini eksikliği olan 13-19 yaş arası Toplam 200 ergen kadın (serum 25 (OH)d < 50 nmol/l) IgA tTG (anti-doku transglutaminaz antikorları) açısından taranmış. 200 kızdan 9'u (%4.5) IgA tTG antikorları için pozitif; hepsinde serum 25(OH)d < 12.5 nmol/l vardı. antikor negative katılımcılar arasında tTG antikor seviyeleri ile serum 25 (OH)d ($r = -0.53$; $p < 0.001$) arasında güçlü bir ters ilişki gözlemlendi. Sonuç olarak, pozitif IgA tTG antikorları olan katılımcılar, 25 (OH)d < 12.5 nmol/l olan katılımcılar için D vitamini durumu daha yüksek olanlara göre 37.2 kat daha yüksek [OR = 37.2 (%95 CI 4.6-299.7) ($p = 0.0002$)]. Veriler,ÇH'nin ciddi D vitamini eksikliği için bir risk faktörü olabileceğini ve belirgin bir nedenin yokluğunda 12.5 nmol/L'den daha düşük 25(OH)D seviyeleri ile başvuran hastaların ÇH için taranması gerekebileceğini göstermektedir. (Riad A Sulimani ve ark. ,2019)

Bizim çalışmamızda , Çölyak antikor düzeylerine göre alt gruplara ayrılan hastalarda; AGA-IgA, AGA-G ve TG-IgA ≤ 50 olan grupta D vitamini düzeyleri 19.5 (11.8-25.7), 51-100 olanlarda 18.15 (11.5-23.05) ve >100 olan grupta 16.80 (7.06-22.7) olarak belirlendi. Antikor düzeyi yükseldikçe D vitamini düzeyleri düşmesine rağmen gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilemedi. D vitamini düzeylerinin farklı olmaması hastaların D vitamini takviyesi almış olabileceği şeklinde yorumlandı.

Çölyak hastalığı (ÇH), endokrin bozukluklar, özellikle otoimmün tiroid hastalığı ve diyabet ile yakından ilişkili bir bağırsak malabsorpsiyon sendromu şeklidir. ÇH 'Lİ

hastalar arasında tiroid hastalığının prevalansı muhtemelen yüksektir, bu da aralarında TH taramasına ihtiyaç duyulmasını gerektirir.

Yapılan bir çalışmada , İran'da bulunan bir hastanede endoskopi için başvuran 288 tedavi edilmemiş ÇH hastası (ortalama yaş 27.9 ± 14) ve 250 kontrol (ortalama yaş 29.01 ± 13.15) üzerinde karşılaştırmalı kesitsel çalışma yapıldı. Tiroid fonksiyonu, ELISA tekniği kullanılarak T3, T4 ve TSH seviyelerinin ölçülmesi ve anti-tiroperoksidaz (anti-TPO) antikorlarının elektrokimilüminesans yöntemi ile test edilmesiyle değerlendirildi. Tiroid hastalığı prevalansı hastalarda kontrollere göre 4 kat daha yüksekti (%13.6'ya karşılık %3.2, $p < 0.05$). 30 hastada ve 7 kontrolde hipotiroidizm tanısı konurken, 9 hastada ve bir kontrolde hipertiroidizm gözlenmiş. Ki-kare test sonuçları, cinsiyet ve yaşa bağlı olarak hastalar ve kontroller arasında TH prevalansında anlamlı bir fark olduğunu bildirmiştir ($p < 0.05$). Her iki grupta da kadınlar erkeklerden anlamlı derecede daha fazla etkilendi ve genç hastalarda TH prevalansı yetişkinlere göre daha yüksekti. Tiroid disfonksiyonu ile ÇH arasında güçlü bir ilişki vardı. Bu bağlamda, TH için hastaları taramak gereklidir.(Parastoo Baharvand 1, Maryam Hormozi 2, Asghar Aaliehpour 3 , 2020).

Otoimmün tiroid hastalığının prevalansını, antitiroid antikorlar ile glutensiz diyet (GFD) arasındaki ilişkiyi, takip sırasında antitiroid antikorların kalıcılığını ve ÇH 'Lİ çocuklarda tiroid fonksiyonunun uzun vadeli sonucunu belirlemek için başka bir çalışma yapılmıştır , Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi (İstanbul, Türkiye) Pediatrik Gastroenteroloji Anabilim Dalı'nda 1999-2011 yılları arasında ÇH tanısı alan ve takip edilen altmış yedi çocuk prospektif olarak değerlendirilmiştir . ÇH tanısı ESPGHAN kriterlerine dayanmış . İnce bağırsak biyopsilerinin histopatolojik değişiklikleri değiştirilmiş bir bataklik sınıflandırmasına göre derecelendirilmiş . Takip sırasında, aynı doktor tarafından yapılan her ziyarette GFD'YE diyet uyumu değerlendirildi ve çölyak hastalığı aktivitesi, transglutaminaz ve endomizyuma karşı antikorların ölçümü ile izlendi. Tüm hastaların birinci derece akrabaları arasında ailede otoimmün hastalık öyküsü belirlendi. Tüm hastalarda başlangıç tiroid antitiroperoksidaz (TPOAb), antitiroglobulin (TGAb) ve anti-TSH reseptör (TRAb) antikorları, serum serbest triiyodotironin (FT3), serbest tiroksin (FT4) ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) incelendi. (Derya Kalyoncu 1 , * and Nafiye Urganci 2, 2015)

Hastaların yaşı 1 yıl ile 16 yıl arasında değişmekteydi . Hiçbir hastada ailede otoimmün hastalık öyküsü yoktu. Hastaların %16.4'ünde (11/67) ÇH tanısından 2-3 yıl sonra pozitif olan antitiroid antikorlar vardı. Tip 1 diabetes mellituslu iki hasta dışında ÇH 'Lİ hastalarda başka bir otoimmün hastalığın serolojik veya klinik belirtisi yoktu. Bu iki hastada negatif antitiroid antikorları vardı. İki hastada otoimmün hastalık (tip 1 diabetes mellitus) ÇH 'den önce teşhis edilirken, tüm otoimmün tiroid hastalığı tanıları ÇH tanısından sonra yapıldı. hastaların pozitif ve negatif antitiroid antikorları, modifiye Marsh kriterlerine ve GFD'YE uygunluğuna göre cinsiyet, kilo, boy, klinik tablo ve histolojik tip açısından anlamlı farklılık göstermedi ($P > 0.05$) (Derya Kalyoncu 1 , * and Nafiye Urganci 2, 2015)

Bizim çalışmamızda GFD'YE uygunluğuna göre anlamlı farklılık gösterildi . Hastaların glutensiz diyet uygulama durumları incelendiğinde %71.4' ünün diyetine uyduğu, %28.5'inin uymadığı belirlendi. Diyete uyum gösteren hastaların antikor ve TSH düzeylerinin, diyete uymayan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi. Glutensiz diyet programına uyum gösteren hastalarda AGA-IgA, AGA-IgG ve TG-IgA düzeyleri ($p<0.001$) ve TSH değerleri ($p=0.006$) daha düşüktü .

ÇH ve diğer otoimmün hastalıklar, özellikle tiroid hastalığı arasında bir ilişki olduğunu bildiren birkaç çalışma vardır . Elfström ve ark. (Elfström P ve ark. , 2008.) İsveçli ÇH hastalarında tiroid hastalığı riskini inceledi ve ÇH 'nin hipotiroidizm (tehlike oranı = 4.4) ve hipertiroidizm (tehlike oranı=2.9) ile ilişkili olduğunu bildirdi. Da Silva Kotze ve ark. (Da Silva Kotze ve ark. , 2006.), ÇH 'Lİ Brezilyalı hastalarda TH prevalansının (hipotiroidizm, %19.2; ve hipertiroidizm, %21.2) arttığını bildirmiştir.

Sun et ark.2016, çalışmasında ÇH ile hastalar arasında tiroid 'in çalışması, sıklığı önemli ölçüde sağlıklı grupta, ama hipertiroidi sıklığı önemli ölçüde yüksek değildi oranla artış gözlemlendi. ÇH ve TH arasındaki ilişki, ÇH 'de görülen artmış otoimmün hastalıkları haklı gösterebilir ve paylaşılan genetik faktörlerin varlığı ile açıklanabilir. İnsan Hla'ları (DQ2 ve DQ8) hem tiroid hastalığında hem de ÇH 'de yaygındır ve örtüşen hastalığı olan hastalar genellikle HLA DQ2 pozitifdir (23). (Sun X ve ark. , 2016)

Bizim çalışmamızda , Çölyak hastalarının sağlıklı kontrolle karşılaştırıldığında anti-TPO ve TSH düzeyleri anlamlı yüksek bulundu . Glutensiz diyet programına uyum gösteren hastalarda TSH değerleri ($p=0.006$) daha düşüktü bulundu. Logistik regresyon analizinde, TSH'ın çölyak hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve TSH yüksekliğinin hastalık riskini artırdığı tespit edildi.

Çalışmamız ile yukarıda belirtilen çalışmalar arasındaki farklı sonuçlar, örneklem büyüklüğü, çalışma yeri, çalışma türü ve kullanılan tanı yöntem ve tekniklerindeki farklılıklar ile ilişkili olabilir.

Vaka kontrol çalışması sonucu elde edilen bulguların; tiroid fonksiyon bozukluğunun ÇH ile yakın bir ilişkisi varlığı tespit edildi . Bu nedenle, ileride ÇH 'Lİ hastalarda TH taraması gereklidir. Tiroid otoimmünitesi için muhtemelen daha yüksek bir eğilim vardır. TH ve ÇH ile ilişkili diğer bozuklukların tam sıklığını taramak için daha büyük bir örneklem büyüklüğü ile uzunlamasına bir takip önerilir. Ayrıca, glutensiz diyetlerin bu bozuklukların tedavisi üzerindeki etkisi ve hastalardaki olası komplikasyonları değerlendirilmelidir. Ayrıca, rutinde D vitamini ölçümünün ve gerektiğinde D vitamini takviyesinin bu hastalarda inflamasyonu azaltarak komplikasyonları önlemede yararlı olabileceği söylenebilir.

6.KAYNAKLAR

- Akdere G. Yeni tanıtıp 1 Diyabetli Hastalarda D Vitamini Düzeyi ve Organ Spesifik Otoimmün Bozukluklarla İlişkisi, 2016; 149: 968-971
- Akobeng AK. , Ramanan AV. , Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Arch Dis Child 2006; 91: 39-43.
- Amarri S, Alvisi P, De Giorgio R, et al. Antibodies to deamidated gliadin peptides: an accurate predictor of coeliac disease in infancy. J Clin Immunol. 2013;33:1027–30.
- Anania C, De Luca E, De Castro G, Chiesa C, Pacifico L. Liver involvement in pediatric celiac disease. World J Gastroenterol 2015; 21: 5813-5822.
- Arslan FD, Karakoyun I, Baysoy A, et al. Ischemia-modified albumin level in vitamin D deficiency. International Journal of Medical Biochemistry.2018;1 (1):6- 10.
- Assimako P. , Stelios F. , Papageorgiou I. ; Charonis, Aristidis. Enterocytes' Tight Junctions: From Molecules To Diseases. World J Gastroenterol Pathophysiology, 2011, 2.6: 123.
- Aydoğdu S. , Tümgür G. Çölyak hastalığı . Güncel Pediatri, 2005,3.1:47-53.
- Badem ND. Vitaminler/Koenzimler. In: PAŞAOĞLU H, editor. Temel/Klinik Biyokimya. Ankara 2017. p. 184-185.
- Balamtekin N., Demir H., Baysoy G., Uslu N. and Yüce A. (2011). Obesity in adolescents with celiac disease: two adolescents and two different presentations. The Turkish J of Pediatrics, 53, 314-316.

- Barada K. , et al. Celiac disease in Middle Eastern and North African countries: a new burden . World J Gastroenterol: WJG, 2010, 16.12: 1449.
- Bardella MT, Fredella C, Trovato C, Ermacora E, Cavalli R, Saladino V, Prampolini L. Long-term remission in patients with dermatitis herpetiformis on a normal diet. Br J Dermatol 2003; 149: 968-971.
- Bardella MT, Vecchi M, Conte D, Del Ninno E, Fraquelli M, Pacchetti S, Minola E, Landoni M, Cesana BM, De Franchis R. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. Hepatology 1999; 29: 654-657.
- Bardella MT., et al. Body composition and dietary intakes in adult celiac disease patients consuming a strict gluten-free diet. The American J of clinical nutrition, 2000, 72.4: 937-939.
- Bargetzi MJ, Schönenberger A, Tichelli A, Fried R, Cathomas G, Signer E, Speck B, Gratwohl A. Celiac disease transmitted by allogeneic non-T cell-depleted bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1997; 20: 607-609
- Barker JM, Liu E. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. Adv Pediatr 2008; 55: 349-365.
- Baydoun A, Maakaron JE, Halawi H, et al. Hematological manifestations of celiac disease. Scand J Gastroenterol. 2012;47:1401–11.
- Bayraktar N. Pankreas Hormonları. In: Paşaoğlu H, editor. Temel/Klinik Biyokimya. Ankara: Pelikan; 2017. p. 528-529.
- Biagi F, Bianchi PI, Campanella J, et al. The prevalence and the causes of minimal intestinal lesions in patients complaining of symptoms suggestive of enteropathy. A follow-up study. J Clin Pathol. 2008;61:1116–8.
- Bikle DD. Nonclassic Actions of Vitamin D. J of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009, 94.1: 26-34.
- Bikle DD. Vitamin D: newly Discovered Actions Require Reconsideration of Physiologic Requirements. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2010, 21.6: 375-384.

- Björck S, Lindehammer SR, Fex M, Agardh D. Serum cytokine pattern in young children with screening detected coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 2015; 179: 230-235.
- Bonamico M. , et al. Serologic and Genetic Markers of Celiac Disease: a Sequential Study in the Screening of First Degree Relatives. *J of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2006, 42.2: 150-154.
- Brown I, Mino-Kenudson M, Deshpande V, Lauwers GY. Intraepithelial lymphocytosis in architecturally preserved proximal small intestinal mucosa. *Arch. Pathol Lab Med.* 2006;130:1020–5.
- Bushara KO. Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128: S92-S97.
- Chao G. , ZHU Yue. , FANG L. Correlation Between Hashimoto's Thyroiditis–Related Thyroid Hormone Levels and 25-Hydroxyvitamin D. *Frontiers In Endocrinology*, 2020, 11: 4.
- Caio G. , Volta U. Coeliac Disease: Changing Diagnostic Criteria? *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2012;5:119–22.
- Caio G. , Riegler G, Patturelli M, et al. Pathophysiology of non-celiac gluten sensitivity: where are we now? *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2017;63:16–21.
- Caja S, Maki M, Kaukinen K, Lindfors K. Antibodies in celiac disease: implications beyond diagnostics. *Cell Mol Immunol* 2011; 8: 103-109.
- Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Progress in biophysics and molecular biology*, 2006, 92.1: 60-64.
- Cataldo F. Celiac disease in the developing countries: a new and challenging public health problem. *World J of gastroenterology: WJG*, 2007, 13.15: 2153.
- Catassi C. , et al. The distribution of DQ genes in the Saharawi population provides only a partial explanation for the high celiac disease prevalence. *Tissue Antigens*, 2001, 58.6: 402-406.

- Catassi C. , et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Med*, 2007, 85.1: 160-166.
- Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med*. 2010;123:691–3.
- Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med*. 2010;123:691-693.
- Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res* 2007; 5: 184-192.
- Choung RS, Khaleghi RoS. , Ju JM. , et al. Synthetic neoepitopes of the Transglutaminase-Deamidated Gliadin Complex As Biomarkers For Diagnosing And Monitoring Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2019;156:582–91.
- Corazza GR, Zoli G, Di Sabatino A, et al. A reassessment of Splenic Hypofunction in Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:391–7.
- Corazza GR , Villanacci V. Coeliac Disease: Some Considerations on the Histological Diagnosis. *J Clin Pathol*. 2005;58:573–4.
- Costantino G. , et al. Treatment of life-threatening type I refractory Coeliac Disease With Long-Term Infliximab. *Digestive and Liver Disease*, 2008, 40.1: 74-77.
- Davies, Terry F. (ed.). *A case-Based Guide to Clinical Endocrinology*. Springer Science & Business Media, 2008.
- Daveson, A. James, et al. Effect of hookworm infection on wheat challenge in celiac disease—a randomised double-blinded placebo controlled trial. *PloS one*, 2011, 6.3: e17366.
- DeLuca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001; 15: 2579- 85. DeLuca HF.
- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *JJ Clin Nutr* 2004; 80 :1689-1696.
- De Pergola G. , et al. Low 25 hydroxyvitamin D levels are independently associated with autoimmune Thyroiditis in a cohort of apparently healthy overweight and

obese subjects. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, 2018, 18.6: 646-652.

Dicke W. , Weijers H.A. , Kamer Jh.D. Coeliac Disease The Presence in Wheat of a Factor Having a Deleterious Effect in Cases of Coeliac Disease. *Acta paediatrica*, 1953, 42.1: 34-42.

Dipper CR, Maitra S, Thomas R, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies in the follow-up of adult coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:236–44.

Dray X, Joly F, Lavergne-Slove A, Treton X, Bouhnik Y, Messing B. A severe but reversible refractory sprue. *Gut* 2006; 55: 1210-1211.

Dray X, Verbeek WH, Mulder CJ. Update on the management of refractory coeliac disease. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; 16: 57-63.

Du Pré M.F. , Ludvig M. T-cell and B-cell immunity in celiac disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2015, 29.3: 413-423.

Egner W, Shrimpton A, Sargur R, et al. ESPGHAN guidance on coeliac disease 2012: multiples of ULN for decision making do not harmonise assay performance across centres. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55:733–5.

Elli L. , et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2015, 21.23: 7110.

Elli L. , Maria T. Non-celiac gluten sensitivity: Time for sifting the grain. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2015, 21.27: 8221.

Elli L. et al. Histological evaluation of duodenal biopsies from coeliac patients: the need for different grading criteria during follow-up. *BMC gastroenterology*, 2015, 15.1: 1-7.

Fadams H. : Update in vitamin d. *J clin endocrinol metab*, 2010, 95: 471-478.

Falchuk Z. Myron, et al. Predominance of histocompatibility antigen HL-A8 in patients with gluten-sensitive enteropathy. *The Journal of clinical investigation*, 1972, 51.6: 1602-1605.

- Fälth MK. , Franzén L, Jansson G, et al. Infant feeding history shows distinct differences between Swedish celiac and reference children. *Pediatr Allergy Immunol* 1996, 7: 1-5.
- Farrell RJ, Kelly CP. Celiac Sprue. *N Engl J Med* 2002; 346: 180-8
- Fasano A. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology*, 2001, 120.3: 636-651.
- Fasano A. et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Archives of internal medicine*, 2003, 163.3: 286-292.
- Fasano A. Where have all the American celiacs gone?. *Acta Paediatrica*, 1996, 85: 20-24.
- Fasano A. ; CATASSI, Carlo. Celiac disease. *New England Journal of Medicine*, 2012, 367.25: 2419-2426.
- Fasano A. , Catassi C. Coeliac disease in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 467-78.
- Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 2005; 128 (4 Suppl 1): S68-73.
- Fasano A. , Araya M, Bhatnagar S, Cameron D, Catassi C, Dirks M, Mearin ML, Ortigosa L, Phillips A. Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus report on celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 214-219 .
- Fernández-Bañares F. , Carrasco A. , García-Puig R. , et al. Intestinal intraepithelial lymphocyte cytometric pattern is more accurate than subepithelial deposits of anti-tissue transglutaminase IgA for the diagnosis of celiac disease in lymphocytic enteritis. *PLoS One*. 2014.
- Fidan F. , Alkan BM. , Tosun A . Çağın pandemisi: D vitamini eksikliği ve yetersizliği. *Türk Osteoporoz Dergisi*. 2014;20:71-74.
- Freeman HJ. , Chopra A. , Clandinin MT. , Thomson AB. Recent advances in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17:2259-2272 .

- Fuchs V. , Kurppa K, Huhtala H. , et al. Serology-based criteria for adult coeliac disease have excellent accuracy across the range of pre-test probabilities. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49:277–84.
- Gasbarrini G. , et al. Celiac disease: what's new about it?. *Digestive Diseases*, 2008, 26.2: 121-127.
- Ghosh, S., et al. Natalizumab Pan-European Study, G. Natalizumab for active Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2003, 348: 24-32.
- Gillett H.R., et al. Successful infliximab treatment for steroid-refractory celiac disease: a case report. *Gastroenterology*, 2002, 122.3: 800-805.
- Green P.H; LEBWOHL, Benjamin; GREYWOODE, Ruby. Celiac disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2015, 135.5: 1099-1106.
- Grossman G. Neurological complications of coeliac disease: what is the evidence? *Pract Neurol* 2008; 8: 77-89.
- Guandalini S. The influence of gluten: weaning recommendations for healthy children and children at risk for celiac disease. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2007, 60: 139-51; discussion 151-5.
- Gobbi G. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. *Brain Dev* 2005; 27: 189-200.
- Goldblatt H. , Soames KN. A study of rats on a normal diet irradiated daily by the mercury vapor quartz lamp or kept in darkness *Biochem J* 1923; 17 :294-297.
- González M. L, Lechuga S. , Garay E. Role of tight junctions in cell proliferation and cancer. *Prog Histochem Cytochem* 2007; 42: 1-57.
- González M. , et al. Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. *British Journal of Nutrition*, 2012, 107.5: 755-764.
- Hall E.J. , BATT R.M. Dietary modulation of gluten sensitivity in a naturally occurring enteropathy of Irish setter dogs. *Gut*, 1992, 33.2: 198-205.

- Harris R.F., et al. Psychosocial dysfunction in children and adolescents with eosinophilic esophagitis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2013, 57.4: 500-505.
- Hassan K. , A-Kader H. Celiac disease: the search for adjunctive or alternative therapies. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8: 313-321.
- Hayat M. , Cairns A, Dixon MF, O'Mahony S. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal? *J Clin Pathol* 2002; 55: 393-394 [PMID: 11986350]Guandalini S. Celiac Disease. In: Guandalini. *Textbook of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. United Kingdom, Taylor and Francis, 2004;435-50.
- Heap G.A.; VAN HEEL, David A. Genetics and pathogenesis of coeliac disease. In: *Seminars in immunology*. Academic Press, 2009. p. 346-354.
- Hess AF. , Unger IJ. , Pappenheimer AM. Experimental rickets in rats. The prevention of rickets in rats by exposure to sunlight. *J Biol Chem* 1922 :77-81.
- Hochberg Z. Requirements for vitamin D in an indoors culture *Highlights* 2004;12:19-23.
- Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2010;39 (2):381 400.
- Hollick MF CT. Vitamin D deficiency:a worldwide problem with health consequences. *clin Nutr*. 2008;87:1080-1086.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon MC, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation ,Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
- Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (6) :1678-1688.
- Holick M. F. The vitamin D epidemic and its health consequences. *The Journal of nutrition*, 2005, 135.11: 2739S-2748S.

- Holmes S. Coeliac disease: symptoms, complications and patient support. *Nursing Standard*, 2010, 24.35: 50-58.
- Hopman EG. , von Blomberg ME. , Batstra MR. , Morreau H. , Dekker FW. , Koning F, Lamers CB, Mearin ML. Gluten tolerance in adult patients with celiac disease 20 years after diagnosis? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 423-429.
- Ho-Yen C. , Chang F. , van der Walt J, Mitchell T, Ciclitira P. Recent advances in refractory coeliac disease: a review. *Histopathology* 2009; 54: 783-795.
- Houston DK. Vitamin D and Age-Related Health Outcomes: Movement, Mood, and Memory. *Current nutrition reports*. 2015;4 (2):185-200.
- Hudacko R. ; ZHOU, Xi Kathy; YANTISS, Rhonda K. Immunohistochemical stains for CD3 and CD8 do not improve detection of gluten-sensitive enteropathy in duodenal biopsies. *Modern Pathology*, 2013, 26.9: 1241-1245.
- Huibregtse IL, Marietta EV, Rashtak S, Koning F, Rottiers P, David CS, van Deventer SJ, Murray JA. Induction of antigen-specific tolerance by oral administration of *Lactococcus lactis* delivered immunodominant DQ8-restricted gliadin peptide in sensitized nonobese diabetic Abo Dq8 transgenic mice. *J Immunol* 2009; 183: 2390-2396.
- Husby S., et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2012, 54.1: 136-160.
- Husby S. , Koletzko S. , Korponay-Szabó IR. , et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54:136–60.
- Hummel M. , Bonifacio E, Naserke HE, Ziegler AG. Elimination of dietary gluten does not reduce titers of type 1 diabetes-associated autoantibodies in high-risk subjects. *Diabetes Care* 2002; 25:1111-1116.
- Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Am breast-feeding protects against celiac disease. *J Clin Nutr* 2002, 75: 914-21.
- Jeon M.K. et al. Intestinal barrier: molecular pathways and modifiers. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*, 2013, 4.4: 94.

- Jameson J. L., and Weetman AP. "Tiroid bezi hastalıkları." Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri 15 (2004): 2060-75. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004. S.2060-2075.
- Kagnoff M.F., et al. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *The Journal of clinical investigation*, 2007, 117.1: 41-49.
- Kakar S, Nehra V, Murray JA, et al. Significance of intraepithelial lymphocytosis in small bowel biopsy samples with normal mucosa architecture. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2027–33.
- Keuning JJ., et al. HLA-DW3 associated with coeliac disease. *The Lancet*, 1976, 307.7958: 506-508. Knezevic, Jovana, et al. Thyroid-Gut-Axis: how does the microbiota influence thyroid function?. *Nutrients*, 2020, 12.6: 1769
- Khalesi M.J. , Kiani M, Picarelli A, Borghini R, Sadeghi R, Eghtedar A, Ayatollahi H, Kianifar HR. In Vitro Gluten Challenge Test for Celiac Disease Diagnosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62:276-283.
- Kim SM, Mayassi T, Jabri B. Innate immunity: actuating the gears of celiac disease pathogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29: 425-435.
- Knezevic J. , et al. Thyroid-Gut-Axis: how does the microbiota influence thyroid function?. *Nutrients*, 2020, 12.6: 1769
- Kostopoulou O. , Devereaux-Walsh C, Delaney BC. Missing celiac disease in family medicine: the importance of hypothesis generation. *Med Decis Mak*. 2009;29:282–90.
- Leboff M.S. , et al. Effects of supplemental vitamin D on bone health outcomes in women and men in the VITamin D and Omega-3 trial (VITAL). *Journal of Bone and Mineral Research*, 2020, 35.5: 883-893.
- Leonard MM. , Weir DC, DeGroote M, et al. Value of IgA tTG in predicting mucosal recovery in children with celiac disease on a gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64:286–91.
- Leonard MM, Fasano A. Zero, one, or two endoscopies to diagnose and monitor pediatric celiac disease? The jury is still out. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65:270–1.

- Lerner A. , MATTHIAS T. Possible association between celiac disease and bacterial transglutaminase in food processing: a hypothesis. *Nutrition reviews*, 2015, 73.8: 544-552
- Lionetti E. , Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol* 2011; 30: 219-231.
- Lips P. Vitamin D physiology. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2006;92 (1):4-8.
- LU, Chao, et al. Vitamin D status and vitamin D receptor genotypes in celiac disease: a meta-analysis. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2020, 1-9.
- Ludvigsson JF, Ludvigsson J, Ekbom A, Montgomery SM. Celiac disease and risk of subsequent type 1 diabetes: a general population cohort study of children and adolescents. *Diabetes Care* 2006, 29:2483-2488.
- Ludvigsson JF, Green PH. Clinical management of coeliac disease. *J Intern Med* 2011; 269: 560-571 .
- Louka AS. , et al. HLA in coeliac disease families: a novel test of risk modification by the ‘other’ haplotype when at least one DQA1* 05-DQB1* 02 haplotype is carried. *Tissue Antigens*, 2002, 60.2: 147-154.
- Losowsky M.S. A history of coeliac disease. *Digestive diseases*, 2008, 26.2: 112-120.
- Malamut G. , Cellier C. Is refractory celiac disease more severe in old Europe? *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 929-932
- Malekzadeh R. ,SACHDEV A. , ALI AF. Coeliac disease in developing countries: middle east, India and North Africa. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2005, 19.3: 351-358.
- Mäki M. , COLLIN, Pekka. Coeliac disease. *The lancet*, 1997, 349.9067: 1755-1759.
- 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.
- Makharia GK. Current and emerging therapy for celiac disease. *Front Med (Lausanne)* 2014; 1: 6.

- Marsh M.N. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*, 1992, 102.1: 330-354.
- Marsh MN. , Rostami K. What is a normal intestinal mucosa? *Gastroenterology*. 2016;151:784–8.
- Marsh MN. , Johnson WM, Rostami K. Mucosal histopathology in celiac disease: a rebuttal of Oberhuber's sub-division of Marsh III. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2015;8:99–109.
- Martin J. et al. Inadequate nutrient intake in patients with celiac disease: results from a German dietary survey. *Digestion*, 2013, 87.4: 240-246.
- Matthias T, Neidhöfer S, Pfeiffer S, Prager K, Reuter S, Gershwin ME. Novel trends in celiac disease. *Cell Mol Immunol* 2011; 8:121-125
- Mazzarella G. Effector and suppressor T cells in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7349-7356.
- McKerracher L, Higuchi H. Targeting Rho to stimulate repair after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2006; 23: 309-317
- Metha G, Taslaq S, Littreford S, et al. The changing face of the celiac disease. *Br J Hosp Med(Lond)*2008; 69: 84-7.
- Mills, John R. , MURRAY, Joseph A. Contemporary celiac disease diagnosis: is a biopsy avoidable?. *Current opinion in gastroenterology*, 2016, 32.2: 80-85.
- Mitea C, Havenaar R, Drijfhout JW, Edens L, Dekking L, Koning F. Efficient degradation of gluten by a prolyl endoprotease in a gastrointestinal model: implications for coeliac disease. *Gut* 2008; 57: 25-32.
- Mubarak A. , et al. Immunohistochemical CD3 staining detects additional patients with celiac disease. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2015, 21.24: 7553.
- Mukherjee R, Egbuna I, Brar P, et al. Celiac disease: similar presentations in the elderly and young adults. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 3147-53. Epub 2010.
- Murray JA., et al. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *The American journal of clinical nutrition*, 2004, 79.4: 669-673.

- Mustalahti K. , et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Annals of medicine*, 2010, 42.8: 587-595.
- Mustalahti K. Unusual manifestations of celiac disease. *Indian J Pediatr* 2006; 73:711-6.
- Mokhtari Z, Hekmatdoost A, Nourian M. Antioxidant efficacy of vitamin D. *Journal of Parathyroid Disease*. 2017;5 (1):11-16.
- Naiboğlu, Sezin, ÖNAL, Zerrin, NAİBOĞLU, Emrah. Retrospective Evaluation of the Clinical Findings and Bone Mineral Densitometry Results of Children with Celiac Disease. 2020.
- Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, Rewers M. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* 2003; 290: 1713-1720.
- Norsa L, Tomba C, Agostoni C, Branchi F, Bardella MT, Roncoroni L, Conte D, Elli L. Gluten-free diet or alternative therapy: a survey on what parents of celiac children want. *Int J Food Sci Nutr* 2015; 66: 590-594 .
- Norström, Fredrik, et al. Delay to celiac disease diagnosis and its implications for health-related quality of life. *BMC gastroenterology*, 2011, 11.1: 1-8.
- Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 2000, 54.7: 368-372.
- Oberhuber G. , Granditsch G. , Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 1999, 11.10: 1185-1194.
- Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of celiac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:1185–94.
- Okada H. , et al. The ‘hygiene hypothesis’ for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clinical & Experimental Immunology*, 2010, 160.1: 1-9.

- Olén O. , et al. Coeliac disease and body mass index: a study of two Swedish general population-based registers. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 2009, 44.10: 1198-1206.
- Olgun A. , et al. Çölyak Hastalığına Bağlı Gelişen Bilateral Optik Atrofi. *MN Oftalmoloji*, 2017, 24.2: 125-127.
- Oxentenko AS, Murray JA. Celiac disease: ten things that every gastroenterologist should know. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1396–404.
- Ozgör B, Selimoğlu MA. Coeliac disease and reproductive disorders. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 395-402.
- Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z. D vitamini'nin biyokimyasal ve laboratuvar değerlendirmesi. *Türk klinik biyokimya dergisi*. 2008;6 (1):23-31.
- Plugis NM, Khosla C. Therapeutic approaches for celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29: 503-521.
- Ozkan B. Nutritional rickets. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2010;2 (4):137
- Pérez LC. , et al. Non-dietary therapeutic clinical trials in coeliac disease. *European journal of internal medicine*, 2012, 23.1: 9-14.
- Peters U, Schneeweiss S, Trautwein EA, Erbersdobler HF. A case-control study of the effect of infant feeding on celiac disease. *Ann Nutr Metab* 2001, 45: 135-42.
- Rashtak S, Murray JA. Review article: coeliac disease, new approaches to therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 768-781.
- Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease?. *Gastroenterology*, 2005, 128.4: S47-S51.
- Robinson J. , et al. IMGT/HLA and IMGT/MHC: sequence databases for the study of the major histocompatibility complex. *Nucleic acids research*, 2003, 31.1: 311-314.
- Rodrigo-Sáez L, Fuentes-Álvarez D, Pérez-Martínez I, Alvarez-Mieres N, Niño-García P, de-Francisco-García R, Riestra- Menéndez S, Bousoño-García C,

- Alonso-Arias R, López-Vázquez A. Differences between pediatric and adult celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2011; 103: 238-244.
- Rostami K, Marsh MN, Johnson MW, et al. ROC-king onwards: intraepithelial lymphocyte counts, distribution & role in coeliac disease mucosal interpretation. *Gut*. 2017;66:2080–6.
- Rostami-Nejad M, Villanacci V, Hogg-Kollars S, et al. Endoscopic and histological pitfalls in the diagnosis of celiac disease: a multicentre study assessing the current practice. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105:326–33.
- Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:656–76.
- Rubio-Tapia A. , et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology*, 2009, 137.1: 88-93.
- Rubio-Tapia A. et Murray JA. The liver in celiac disease. *Hepatology*, 2007, 46: 1650-8.
- Salardi S, Volta U, Zucchini S, et al. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus increased in the mid-1990s: an 18-year longitudinal study based on anti-endomysial antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46:612–4.
- Salvati V. M., et al. Recombinant human interleukin 10 suppresses gliadin dependent T cell activation in ex vivo cultured coeliac intestinal mucosa. *Gut*, 2005, 54.1: 46-53.
- Sanz, Yolanda; PALMA, Giada De; LAPARRA, Moisés. Unraveling the ties between celiac disease and intestinal microbiota. *International reviews of immunology*, 2011, 30.4: 207-218.
- Sarin S. , Choudhury A. Acute-on-chronic liver failure: terminology, mechanisms and management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2016, 13.3: 131.
- Saponaro F. , SABA A. ,ZUCCHI R. An Update on Vitamin D Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21.18: 6573.

- Siegel M, Garber ME, Spencer AG, Botwick W, Kumar P, Williams RN, Kozuka K, Shreeniwas R, Pratha V, Adelman DC. Safety, tolerability, and activity of ALV003: results from two phase 1 single, escalating-dose clinical trials. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 440-450.
- Silano, M. , Agostoni C. , Guandalini S. Effect of the timing of gluten introduction on the development of celiac disease. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2010, 16.16: 1939.
- Singh P. , Arora, Sh. , MakhariaG.K. Presence of anemia in patients with celiac disease suggests more severe disease. *Indian Journal of Gastroenterology*, 2014, 33.2: 161-164.
- Scanlon SA, Murray JA. Update on celiac disease - etiology, differential diagnosis, drug targets, and management advances. *Clin Exp Gastroenterol* 2011; 4: 297-311.
- Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology* 2009; 137: 1912-1933 .
- Setty M, Hormaza L, Guandalini S. Celiac disease: risk assessment, diagnosis, and monitoring. *Mol Diagn Ther* 2008; 12: 289-298.
- Smedby KE, Akerman M, Hildebrand H, Glimelius B, Ekblom A, Askling J. Malignant lymphomas in coeliac disease: evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut* 2005; 54: 54-59.
- Sollid LM, Khosla C. Novel therapies for coeliac disease. *J Intern Med* 2011; 269: 604-613.
- Soya S. , ÜN C. . Çölyak hastalığındaki moleküler ve genetik gelişmeler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2014, 57: 274-282.
- Stazi AV, Trinti B. Selenium status and over-expression of interleukin-15 in celiac disease and autoimmune thyroid diseases. *Ann Ist Super Sanita* 2010, 46: 389-399

- Stene LC. , et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *American Journal of Gastroenterology*, 2006, 101.10: 2333-2340.
- Stern M. Comparative evaluation of serologic tests for celiac disease: a European initiative toward standardization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000, 31:513–9.
- Tamer G. , et al. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*, 2011, 21.8: 891-896.
- Tamer G. , Mesci B. Role of Vitamin D in the Immune System. *Turkish Journal of Endocrinology & Metabolism*, 2013, 17.1.
- Tavakkoli A., et al. Vitamin D status and concomitant autoimmunity in celiac disease. *Journal of clinical gastroenterology*, 2013, 47.6: 515.
- Tellioğlu A, Başaran S. Güncel bilgiler ışığında Vitamin D. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.* 2013;22 (2):259-271.
- Tomal J, McKiernan D, Guandalini S, Semrad CE, Kupfer S. Celiac patients' attitudes regarding novel therapies. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2016; 62: 275-280
- Tosco A., et al. Natural history of potential celiac disease in children. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2011, 9.4: 320-325.
- Troncone R, Jabri B. Coeliac disease and gluten sensitivity. *J Intern Med* 2011; 269: 582-590.
- Tye-Din JA, Anderson RP, Ffrench RA, Brown GJ, Hodsman P, Siegel M, Botwick W, Shreeniwas R. The effects of ALV003 pre-digestion of gluten on immune response and symptoms in celiac disease in vivo. *Clin Immunol* 2010; 134: 289-295.
- Uçgun S. Otoimmün tiroid hastalarında erythrovirus B19 (parvovirus B12) sıklığının araştırılması. 2016.
- Upton MP. "Give us this day our daily bread". Evolving concepts in celiac sprue. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132:1594–9.

- Uysal AR. D vitamini İlişin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G, İç Hastalıkları Cilt 2 Ankara, Güneş Kitapevi, 2005:2457-2458.
- Utech M. , et al. Mechanism of IFN- γ -induced endocytosis of tight junction proteins: myosin II-dependent vacuolarization of the apical plasma membrane. *Molecular biology of the cell*, 2005, 16.10: 5040-5052.
- Vader W. , et al. The HLA-DQ2 gene dose effect in celiac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten-specific T cell responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003, 100.21: 12390-12395.
- Veress B, Franzén L, Bodin L, Borch K. Duodenal intraepithelial lymphocyte-count revisited. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39:138-144 [PMID: 15000275]
- Verdu F. , GALIPEAU, Heather J. , JABRI, Bana. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2015, 12.9: 497.
- Ventura A, Magazzù G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 297-303.
- Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U. Coeliac disease: the histology report. *Dig Liver Dis.* 2011;43 Suppl 4:S385-S395.
- Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U. Coeliac disease: the histology report. *Dig Liver Dis.* 2011;43.
- Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, et al. Coeliac disease: the histology report. *Dig Liver Dis.* 2011;43:385–95.
- Villalta D, Tonutti E, Prause C, et al. IgG antibodies against deamidated gliadin peptides for diagnosis of celiac disease in patients with IgA deficiency. *Clin Chem.* 2010;56:464.
- Villalta D. Vitamin D Deficiency In Non-Skeletal Diseases: More Than Just A Coexistence - *European Journal Of Pharmaceutical And Medical Research Ejpmr*, 2017,4(2), 553-561

- Volpe R. Autoimmune thyroiditis in Werner and Ingbar's The thyroid. Lippincott Company, Philadelphia, 1991, 921.
- Volta U, Caio G, Boschetti E, et al. Seronegative celiac disease: shedding light on an obscure clinical entity. *Dig Liver Dis.* 2016;48:1018–22.
- Volta U, Molinaro N, De Franceschi L, et al. IgA anti-endomysial antibodies on human umbilical cord tissue for celiac disease screening: save both money and monkeys. *Dig Dis Sci.* 1995;40:1902–5.
- Volta U. Pathogenesis and clinical significance of liver injury in celiac disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009; 36: 62-70
- 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;853:1582–8.
- Volta U, Tovoli F, Piscaglia M, et al. Old and new serological test for celiac disease screening. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;4:31–5.
- Volta U, De Franceschi L, Lari F, et al. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet.* 1998;352:26–9.
- Wacker M, Holick MF. Vitamin D-Effects on Skeletal and Extraskeletal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients* 2013;5:111-48.,
- Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, et al. Accuracy in diagnosis of celiac disease without biopsies in clinical practice. *Gastroenterology.* 2017; 153:924–35.
- Whitehead C. Obesity and coeliac disease: possible effects of the gluten-free diet. *Gastrointestinal Nursing*, 2013, 11.3: 31-36.
- Yasuda T. , et al. Serum vitamin D levels are decreased in patients without remission of Graves' disease. *Endocrine*, 2013, 43.1: 230-232.
- Zali MR, Rostami N.M, Rostami K, Alavian SM. Liver complications in celiac disease. *Hepat Mon* 2011; 11: 333-341.

- Zanchetta MB, Longobardi V, Bai JC. Bone and celiac disease. *Curr Osteoporos Rep*. 2016;14:43–8.
- Zampieron A. , et al. Quality of life in adult celiac disease in a mountain area of northeast Italy. *Gastroenterology Nursing*, 2011, 34.4: 313-319.
- Zarkadas M. , et al. The impact of a gluten-free diet on adults with coeliac disease: results of a national survey. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 2006, 19.1: 41-49.
- Zucchini L, Giusti D, Gatouillat G, et al. Interpretation of serological tests in the diagnosis of celiac disease: anti-deamidated gliadin peptide antibodies revisited. *Autoimmunity*. 2016;49:414–20.
- Riad A. Celiac disease and severe vitamin D deficiency: the case for anti-tissue transglutaminase antibody screening 2019 Mar 4;14(1):30. doi: 10.1007/s11657-018-0554-1.
- Parastoo B. , Maryam H. , Asghar A. Comparison of thyroid disease prevalence in patients with celiac disease and controls Winter 2020;13(1):44-49.
- Derya K. , Nafiye U. Antithyroid Antibodies and Thyroid Function in Pediatric Patients with Celiac Disease *Int J Endocrinol*. 2015: 276575.
- Elfström P, Montgomery SM, Kämpe O, Ekbom A, Ludvigsson JF. Risk of thyroid disease in individuals with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3915–21
- Da Silva K.LM , Nisihara RM, da Rosa Utiyama SR, Piovezan GCC, Kotze LR. Thyroid disorders in Brazilian patients with celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:33–6
- Sun X, Lu L, Yang R, Li YB, Shan L, Wang Y. Increased Incidence of Thyroid Disease in Patients with Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One*. 2016;11:e0168708

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011 - KAEK-80)

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Çölyak Hastalarında Kemik Dışı D Vitamini Düzeyinin Otoimmün Tiroditis ile İlişkisinin İncelenmesi					
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU							
DEĞERLENİRLEN BELGELER	BELGE ADI	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe	☐	İngilizce	☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe	☐	İngilizce	☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe	☐	İngilizce	☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe	☐	İngilizce	☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	BELGE ADI	Açıklama					
	SİGORTA						
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ						
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU						
	İLAN						
	YILLIK BİLDİRİM						
	SONUÇ RAPORU						
	GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ						
DİĞER							
KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2019/585	Tarih : 11.09.2019					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI

Prof. Dr. Sema Kader KÖSE

Unvanı / Adı Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyeti	Araştırma ile İlişki	Ka
Prof. Dr. Sema Kader KÖSE	Tıbbi Biyokimya	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐
Prof. Dr. Ahmet ÖZTÜRK	Halk Sağlığı	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐
Prof.Dr.Murat SİPAHIOĞLU	iç Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐
Prof.Dr.Güven KAHRİMAN	Radyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐
Doç. Dr. Yusuf SEVİM	Genel Cerrahi	Kayseri Eğitim Hast.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐
Doç. Dr. Emin Murat CANGER	Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi	E.Ü. Diş Hek. Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐
Doç. Dr. Mehmet DOLANBAY	Kadın Hast. ve Doğum	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐
Doç. Dr. Fatih KARDAŞ	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐
Doç. Dr. Serpil TAHERİ	Tıbbi Biyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐
Doç.Dr.Zafer SEZER	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐
Doç. Dr. Gökmen ZARARSIZ	Biyoistatistik	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐
Dr.Öğr.Üyesi Kemal Erdem BAŞARAN	Fizyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐
Av. Serhat ÖSTÜNEL	Avukat	Hukuk Müşaviri	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐
Ecz. Şükran TERZİ	Eczacı	Serbest Eczacı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐
Sevrap KOÇER	Sivil Üye	Serbest	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐

* Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Sema Kader KÖSE

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011 - KAEK-80)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Çölyak Hastalarında Kemik Dışı D Vitamini Düzeyinin Otoimmün Tiroditis ile İlişkisinin İncelenmesi		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	ERCIYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
	AÇIK ADRES	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı/Melikgazi/KAYSERİ		
	TELEFON	0 352 437 49 10 - 11		
	FAKS	0 352 437 52 85		
	E-POSTA	sukriye@erciyes.edu.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI / ADI / SOYADI	Prof.Dr.Sabahattin Muhtaroğlu		
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya		
	KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya, Kayseri		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ ADI SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
FAZ 4		☐		
Gözlemsel ilaç çalışması		☐		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐		
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☐		
Diğer ise belirtiniz	Yüksek Lisans Tezi			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEKMERKEZ ☒	ÇOKMERKEZ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Ahmad Ghazal tezi son file

ORJİNALLIK RAPORU

%**25**
BENZERLİK ENDEKSİ

%**25**
İNTERNET KAYNAKLARI

%**5**
YAYINLAR

%
ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	openaccess.ogu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 7
2	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	% 6
3	www.cshd.org.tr İnternet Kaynağı	% 2
4	www.yumpu.com İnternet Kaynağı	% 2
5	dspace.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	% 2
6	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 1
7	www.turkosteoporozdergisi.org İnternet Kaynağı	% 1
8	synevo.com.tr İnternet Kaynağı	% 1
9	www.haberler.com İnternet Kaynağı	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Ahmad GHAZAL

Uyruğu: Suriye

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2014-2016	Ibn Al-Haytham tıbbi endüstriler şirketi Halep, Suriye	Üretim departmanı müdürü
2016-2018	"Natural hair turkey" kliniği İstanbul, Türkiye	Tıbbi Danışman
2021	"Natural " kliniği İstanbul, Türkiye	Satış sonrası departman Müdürü

YABANCI DİL

- Arapça (ana dil) .
- İngilizce .
- Türkçe .