



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇÖLYAK HASTALARINDA HİSTOPATOLOJİK
BULGULAR İLE ÇÖLYAK OTOANTİKORLARI
ARASINDAKİ KORELASYON**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Berna TALASLIOĞLU

KAYSERİ-2023



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇÖLYAK HASTALARINDA HİSTOPATOLOJİK
BULGULAR İLE ÇÖLYAK OTOANTİKORLARI
ARASINDAKİ KORELASYON**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Berna TALASLIOĞLU

Danışman

Prof. Dr. Kadri Güven

KAYSERİ-2023

TEŞEKKÜR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda geçen asistanlık sürecim boyunca eğitimimde her zaman desteğini esirgemeyen ;

Başta danışman hocam Prof. Dr. Kadri GÜVEN'e;

Desteğini her daim yanımda hissettiğim , bilgi ve tecrübeleri ile yoluma ışık tutan değerli öğretim üyemiz Prof. Dr. İsmail KOÇYİĞİT'e

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan , tüm zorluklara benimle birlikte göğüs geren , varlıklarıyla bana güç veren hayattaki en büyük şansım olan değerli babam H. İbrahim , değerli annem Kadriye ve biricik kardeşlerim F. Sena ve Elif TALASLIOĞLU 'na ;

Hayatımın her evresinde bana destek olan , ilgisi, donanımları ve tecrübeleriyle bir an olsun beni yalnız bırakmayan Sevgili Eşim Dr. Ali YEŞİLTEPE'ye;

Bu kutsal meslekte “Eğer bir gün benim sözlerim bilime ters düşerse bilimi seçiniz” diyerek yolumuza ışık tutan Ulu Önder Mustafa Kemal ATATÜRK'e;

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMLE...

Dr. Berna TALASLIOĞLU

Kayseri, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER	III
KISALTMALAR.....	V
TABLolar LİSTESİ.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2. Patofizyoloji.....	5
2.3. Klinik bulgular	7
2.4. Çölyak hastalığı ile ilişkili hastalıklar	11
2.5. Tanı	14
2.6. Ayırıcı tanı	16
2.7. Çölyak hastalığı histolojik özellikleri	17
2.8. Tedavi	21
2.9. Takip	23
2.10. Prognoz	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Etik kurul izni	26
3.2. Hastaların toplanması	26
3.3. Çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	27
3.4. Çalışmadan dışlanma kriterleri	28

3.5. Çalışma protokolü.....	28
3.6. İstatistiksel analiz.....	29
4. BULGULAR.....	30
4.1. Tanımlayıcı özellikler	30
4.2. Gruplar arası analizler.....	33
4.3. ROC analizleri	37
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	50
7. KAYNAKLAR	51
8. EKLER.....	62
8.1. Etik kurul kararı	62

KISALTMALAR

ALT	:	Alanin aminotransferaz
AST	:	Aspartat aminotransferaz
CRP	:	C reaktif protein
ELISA	:	Enzim bağlantılı immunoassay
ESH	:	Eritrosit sedimentasyon hızı
GÖRH	:	Gastroözefageyal reflü hastalığı
HLA	:	İnsan Lökosit Antijeni
Ig	:	İmmünglobulin
MCV	:	Ortalama korpüsküler hacim
NPD	:	Negatif prediktif değer
PPD	:	Pozitif prediktif değer
tGA	:	Doku transglutaminaz
WBC	:	Beyaz küre sayısı

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Serolojik testlerle değerlendirilen çölyak hastalığı sıklığı	4
Tablo 2. Çölyak hastalığında izlenen semptom ve bulgular	9
Tablo 3. Çölyak otoantikorlarının tanısal performansları	15
Tablo 4. Çölyak hastalığı ayırıcı tanıları	17
Tablo 5. Çölyak hastalığı histopatolojik bulguları için Marsh sınıflandırması	18
Tablo 6. Hastaların tanımlayıcı özellikleri	31
Tablo 7. Hastaların laboratuvar sonuçları	31
Tablo 8. Hastalarda çölyak otoantikorları ve otoantikor düzeyleri	32
Tablo 9. Hastalarda çölyak otoantikorları ve otoantikor düzeyleri	32
Tablo 10. Hastaların patoloji sonuçları	33
Tablo 11. Histopatolojik olarak villus atrofi izlenen ve izlenmeyen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar sonuçları açısından karşılaştırılması	34
Tablo 12. Histopatolojik olarak villus atrofi izlenen ve izlenmeyen hastaların otoantikor düzeylerinin karşılaştırılması	35
Tablo 13. Histopatolojik olarak villus atrofi izlenen ve izlenmeyen hastaların otoantikor seviyelerinin analizi	35
Tablo 14. Histopatolojik olarak intraepitelyal lenfosit artışı izlenen ve izlenmeyen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar sonuçları açısından karşılaştırılması	36
Tablo 15. Histopatolojik olarak intraepitelyal lenfosit artışı izlenen ve izlenmeyen hastalarda otoantikorların karşılaştırılması	36
Tablo 16. Histopatolojik olarak intraepitelyal lenfosit artışı izlenen ve izlenmeyen hastaların karşılaştırılması	37
Tablo 17. Çölyak otoantikorlarının villus atrofisindeki belirleyiciliği	37
Tablo 18. Çölyak otoantikorlarının villus atrofisindeki tanısal performansları	39

Tablo 19. Çölyak otoantikor artışlarının villus atrofisindeki tanısal performansları.....	39
Tablo 20. Çölyak otoantikorlarının intraepitelyal lenfosit artışındaki belirleyiciliği	40
Tablo 21. Çölyak otoantikorlarının intraepitelyal lenfosit artışındaki tanısal performansları.....	41
Tablo 22 . Çölyak otoantikor artışlarının lenfosit artışındaki tanısal performansları.....	41



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Çölyak hastalarının takibi	24
Şekil 2. Hastaların çalışmaya dahil edilme planı	27
Şekil 3. Hastaların yaş dağılımları	30
Şekil 4. Olgularda otoantikor artış düzeyleri	33
Şekil 5. Çölyak otoantikorlarının villus atrofindeki belirleyicini gösteren ROC eğrileri	38
Şekil 6. Lenfosit artışında çölyak otoantikorlarının belirleyiciliği	40

ÇÖLYAK HASTALARINDA HİSTOPATOLOJİK BULGULAR İLE ÇÖLYAK OTOANTİKORLARI ARASINDAKİ KORELASYON

ÖZET

Giriş

Çölyak hastalığı genetik olarak yatkın bireylerde gluten içeren tahıllara karşı abartılı immün yanıt ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Genel popülasyonda prevalansı %0,5-1 arasında bildirilmiştir. Çölyak hastalarında glutenin sindirimi mukozal yüzeylerde hasara yol açarak, besin maddelerinin absorpsiyonunu bozmaktadır. Hastalığın tanısı duodenal veya jejunal biyopsilerdeki histolojik bulgulara göre yapılmaktadır. Ancak serolojik testlerin tanısal süreçteki önemi büyüktür. Serolojik yöntemlerdeki gelişmelere rağmen mevcut hiçbir yöntemin sensitivitesi veya spesifitesi %100 değildir. Bununla birlikte, yüksek antikör titreleri olan belirli hastalarda biyopsiden kaçınılabileceği ileri sürülmüştür. Bu çalışmanın amacı histolojik olarak doğrulanmış çölyak hastalarında otoantikör titrelerinin histopatolojik bulgularla ilişkisinin gösterilmesidir.

Gereç ve yöntem

Çalışmaya 2012-2022 yılları arasında histopatolojik olarak çölyak hastalığı doğrulanmış 165 hasta retrospektif olarak dahil edildi. Anti-endomisyum A, anti-doku transglutaminaz A, anti-gliadin A ve G antikörleri referans aralıkları dikkate alınarak, otoantikör düzeylerindeki kat artışları kaydedildi (maksimum 10 kata kadar). Histolojik bulgular arasından villus atrofi ve intraepitelyal lenfosit artışı dikkate alındı.

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması $41,0 \pm 13,9$ yıl idi. Kadın/erkek oranı 2,1/1 idi. En sık izlenen komorbid hastalıklar sırasıyla Hashimoto tiroiditi (%16,4), inflamatuvar romatizmal hastalıklar (%11,5), alerjik astım (%10,3) ve hipertansiyon (%9,1) idi. ROC analizlerinde tüm otoantikörlerinin villus atrofisinde belirleyici olduğu izlendi. Anti-

endomisyum A, antigliadin A ve G, anti-doku transglutaminaz A titrelerindeki 10 kattan fazla artışların villus atrofisindeki pozitif prediktif değeri (PPD) sırasıyla %86,4, %91,7, %87,1 ve %84,8 idi. Hiçbir otoantikör titresinde %100 PPD elde edilemedi.

Sonuç

Serolojik testler ve histopatolojik bulgular yakından ilişkilidir. Ancak serolojik testlerdeki 10 kata kadar olan artışlar yetişkin çölyak hastalarında biyopsi ihtiyacını tam olarak ortadan kaldıramamaktadır.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, Serolojik testler, Histopatoloji, Biyopsi ihtiyacı



CORRELATION BETWEEN HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS AND CELIAC AUTOANTIBODIES IN CELIAC PATIENTS

ABSTRACT

Introduction

Celiac disease (CD) defined an autoimmune disorder originating by an aberrant adaptive immune response against gluten-containing grains in susceptible individuals, with a reported prevalence of 0.5–1% of the general population. In patient with CD, the ingestion of gluten leads to an enteropathy with an impairment of the mucosal surface and, consequently, abnormal absorption of nutrients. The diagnosis is based upon histologic findings in duodenal or jejunal biopsies. However, serological tests are important in the diagnostic process. Despite the progress made in serology, no antibody test currently available provides a sensitivity and specificity of 100%. It has been suggested that biopsy can be avoided in patients with high antibody titers. The aim of this study is to demonstrate the relationship between autoantibody titers and histopathological findings in patients with histopathologically confirmed CD.

Material and methods

A hundred and sixty-five patients with histological diagnosis of celiac disease between 2012-2022 were included in the study, retrospectively. Anti-endomysium A, anti-tissue transglutaminase A, anti-gliadin A, and G results were expressed in terms of fold-rise (maximum 10-fold-rise) by calculating ratio of observed values with cutoff value. Among the histological findings, villus atrophy and intraepithelial lymphocyte increase were considered for analyses.

Results

The mean age at diagnosis of the patient was 41.0 ± 13.9 years. The female/male ratio was 2.1/1. The most common comorbid diseases were Hashimoto's thyroiditis (16.4%), inflammatory rheumatic diseases (11.5%), allergic asthma (10.3%) and hypertension (9.1%). In ROC analyzes, it was observed that all autoantibodies were

determinant in villus atrophy and intraepithelial lymphocyte increase. More than 10-fold increase in anti-endomysium A, anti-gliadin A, anti-gliadin G and anti-tissue transglutaminase A, had a positive predictive value (PPD) of 86.4%, 91.7%, 87.1% and 84.8% respectively, for villus atrophy. However, none of the antibody titers had a 100% PPD.

Conclusion

Serological tests and histological findings are closely related. However, increases of up to 10 times in serological tests do not completely eliminate the need for biopsy in adult patient with CD.

Key words: Celiac disease, Serological test, Histology, Need for biopsy





1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı genetik olarak yatkın bireylerde, gluten ve gluten ilişkili proteinlerin sindirimi sonrasında ortaya çıkan mukozal hasarla sonuçlanan karın ağrısı, diyare, steatore ve malabsorbsiyona bağlı çeşitli ekstraintestinal semptomlarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Her yaşta görülebilmesine rağmen yaşamın ilk iki yılında glutenle ilk karşılaşma sırasında ve 2-3. dekadlarda gluten hastalığı insidansı artmaktadır (1,2).

Genel popülasyonda çölyak hastalığı prevelansı bölgelere göre farklılık göstermektedir. Kadınları daha fazla etkileyen çölyak hastalığı prevelansı Avrupa ve Kuzey Amerika'da %0,5-1 arasında, Finlandiya ve İsviçre'de ise %2-3 arasındadır. Kuzey Afrika, Orta Doğu ve Asya'nın belirli bölgelerinde hastalık insidansı yüksek seyretmektedir (3). Ülkemizde ise okul çağı çocuklarında %0,4, yetişkinlerde ise %0,77 bildirilmiştir. Ancak biyopsi ile tanınan çölyak hastalığı oranı daha düşüktür (4,5).

Çölyak hastalığı semptomları çok sayıda organ sistemini içermektedir. Abdominal gerginlik/ağrı, diyare ve postprandiyal şişkinlik klasik gastrointestinal semptomları oluşturmalarına rağmen, kilo kaybı, boy kısalığı, dental enamel kaybı, osteoporoz, demir eksikliği anemisi, dermatitis herpetiformis, yorgunluk ve nörolojik semptomlar da izlenebilmektedir (6). Olguların yaklaşık %40'ında ekstraintestinal bulgular izlenmektedir. Ekstraintestinal bulguların belirli vakalarda ilk semptom olması ise hastalığın tanısını zorlaştırabilmektedir (7).

Buğday gluteninin diyetle alımı sonrasında sindirim sırasında deamine gliadine dönüşmesi sonrasında HLA-DQ2 veya DQ8 taşıyan antijen sunan hücreler tarafından antijen olarak dikkate alınmaktadır. CD4+ T hücrelerinin ve B hücrelerinin antijene karşı abartılı yanıt göstermesi sonucunda proinflamatuvar sitokinlerin artışıyla birlikte epitelyal hücre yıkımı ortaya çıkmakta ve hastalığın en belirgin patolojik bulgusu olan villus atrofi ile sonuçlanmaktadır (3,8,9).

Klinik değerlendirme sonrasında çölyak hastalığından şüphelenilen olgularda tanısal sürecin en önemli aşaması serolojik testlerdir. Serolojik testlerin çölyak hastalığı için tanısal değeri oldukça yüksektir. Bu amaçla anti-transglutaminaz, endomisyum ve gliadin antikoru kullanılmaktadır. Bu antikoru içerisinde anti-transglutaminaz ve

endomisyum yüksek riskli bireylerde tarama amacıyla da kullanılmaktadır. Serolojik testleri pozitif olan olguların kesin tanısı için duodenal biyopsi ile mukozal hasarın gösterilmesi gerekmektedir. Serolojik testlerin negatif olması ise hastalığı her zaman dışlamamaktadır. Olguların küçük bir kısmı seronegatif çölyak hastalığı şeklinde sınıflandırılmaktadır. HLA-DQ2 ve DQ8 haplotiplerinin olmayışı hastalığın dışlanmasında önemli olduğu için belirli olgularda ayırıcı tanı için kullanılmaktadır (10-12).

Çocuk hastalarda biyopsinin invazifliği nedeniyle serolojik belirteçler arasından anti-transglutaminaz seviyesi normalin 10 katı olduğunda ve çölyak hastalığı ile klinik bulgular izlendiğinde duodenal biyopsinin gerekli olmadığı bildirilmiştir. Bu sonucun altında anti-transglutaminaz seviyeleri ile histopatolojik bulgular arasındaki korelasyon yatmaktadır. Ancak yetişkinlerde serolojik belirteçlerle histopatolojik bulgular arasında ilişki hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Böyle bir ilişkinin gösterilmesi ile duodenal biyopsi ihtiyacı azaltılabilir, tanısal süre hızlandırılabilir, tanı ile ilişkili masraflar azaltılabilir (13,14).

Çalışmamızda bu nedenle, biyopsi ile tanı almış yetişkin çölyak hastalarında, serolojik belirteçler arasında doku transglutaminaz, endomisyum ve gliadin otoantikorları ile histopatolojik bulgular arasındaki olası ilişkinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Çölyak hastalığı genetik olarak yatkın bireylerde spesifik serolojik ve histolojik özellikler gösteren otoimmün bir hastalıktır. Gluten, buğday, çavdar, arpa, buğday ve kamut dahil olmak üzere çeşitli tahıllarda bulunan alkolde çözünen proteinler için genel bir terimdir. Çölyak hastalığı tanısı ve patogenezi son yıllarda önemli değişiklikler göstermiştir. Tarama testlerine ulaşımın artması nedeniyle çölyak hastalığı tanısı geriatrik popülasyonda dahi artış göstermiştir (15-17).

2.1. Epidemiyoloji

Çölyak hastalığı en yaygın izlenen otoimmün hastalıklar arasındadır. Genel popülasyonda hastalığın sıklığı %0,5-1 arasında bildirilmiştir. Sahara altı Afrika ülkeleri ve Japonya'da çölyak hastalığı diğer ülkelerden daha düşük bildirilmiştir. Serolojik tarama testlerinin olmadığı ortamlarda, hastalığa farkındalığın az olması ve/veya semptomların heterojen olması nedeniyle olguların çoğu tanı alamamaktadır. Gelişmiş ülkelerde çölyak prevalansı artış göstermektedir. 1975-2000 yıllar arasında, Birleşik Devletler'de prevalans 5 kat artış göstermiştir (18). Avrupa ve Kuzey Amerika'da prevalans yüksektir. Çölyak hastalarının birinci derece akrabalarında hastalığın sıklığı %10-15'e kadar artmaktadır. Down sendromu, otoimmün hepatit, otoimmün tiroid hastalığı, Turner sendromu, tip 1 diyabetes mellitus ve IgA eksikliği olanlarda hastalık sıklığı daha yüksektir (15). Yüksek riskli olgularda çölyak hastalığı sıklığı %4,5'e kadar çıkmaktadır (19). Global çölyak prevalansını değerlendiren bir çalışmada, yaklaşık 275,000 birey değerlendirilmiş, global prevalans %1,4 bildirilmiştir. Biyopsi tanıli çölyak hastalığı prevalansı ise %0,7 şeklinde belirtilmiştir. Güney Amerika'da hastalığın prevalansı %0,4, Afrika ve Kuzey Amerika'da %0,5, Asya'da %0,6, Avrupa ve Okyanusya'da ise %0,8 bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, çocuklarda çölyak prevalansının yetişkinlerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (%0,9 & %0,5) (20). Ülkemizde Comba ve ark'ı (4) tarafından 2018 yılında okul çağı çocuklarda biyopsi ve serolojik testlerle değerlendirildiğinde hastalığın prevalansı %0,46 bildirilmiştir. Sezgin ve ark'ının (5) 2016 yılında yaptığı kesitsel çalışmada ise yetişkinlerde çölyak prevalansı %0,77 bildirilmiştir. Biyopsi ile değerlendirildiğinde ise prevalansın %0,39 olduğu

belirtilmiştir. Farklı çalışmalarda bildirilen çölyak hastalığı prevalansları Tablo 1’de gösterilmiştir

Tablo 1. Serolojik testlerle değerlendirilen çölyak hastalığı sıklığı

Referans	Antikor testi	Sayı	Yaş	Ülke	Prevelans
Corazza ve ark 1997 (21)	Anti-endomisyum A	2237	20-87	İtalya	%0,18
Ivarsson ve ark 1999 (22)	Anti-endomisyum A	1894	25-74	İsviçre	%0,53
Riestra ve ark 2000 (23)	Anti-endomisyum A	1170	14-89	İspanya	%0,26
Volta ve ark 2001 (24)	Anti-endomisyum A	3483	14-65	İtalya	%0,57
Mustalahti ve ark 2010 (25)	Anti-transglutaminaz A, Anti-endomisyum A	6403	30-93	Finlandiya	%2,5
Rubio-Tapia ve ark 2012 (26)	Anti-doku transglutaminaz A, Anti-endomisyum A	7798	23-66	ABD	%0,71
Singh ve ark 2016 (27)	Anti-doku transglutaminaz A, Anti-endomisyum A	43,955	-	Asya	%0,5
Sezgin ve ark 2016 (5)	Anti-doku transglutaminaz A, Anti-endomisyum A	1554	>18	Türkiye	%0,77

Kohort çalışmalarında çölyak hastalığı insidansı 19,0/100,000 bildirilmiştir. Geçmişte 1994 yılında insidansın her iki cinsiyet için pik yaptığı, 2002-2003 yıllarında kadınlarda, 2006 yılında ise erkeklerde pik yaptığı ifade edilmiştir. Çölyak hastalığı için yaşam boyu risk %1,8 bildirilmiştir (kadınlarda %2,3, erkeklerde %1,4). Bir başka çalışmada ise erkeklerde insidans 7,8/100,00, kadınlarda %17,4 bildirilmiştir. Çocuklarda çölyak hastalığı insidansı (21,3/100,00) yetişkinlerden daha yüksek (12,9/100,000) bildirilmiştir. Bu bulgular ışığında çölyak hastalığının kadınlarda erkeklerden daha sık, çocuklarda ise yetişkinlerden daha sık olduğu ifade edilmiştir (28).

2.2. Patofizyoloji

Çölyak hastalığı patogeneğinde HLA-DQ2, HLA-DQ8, otoantikorlar ve çevresel faktörler (gluten) önemli yer tutmaktadır. Hastalığın patogenezi genetik, çevresel ve immün faktörler arasındaki kompleks etkileşimleri temel almaktadır. Genetik faktörler hastalığın gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Monozigot ikiz çalışmalarında hastalığın sıklığı %70'e kadar çıkmaktadır. Çölyak hastalarının çoğu HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 genotiplerini taşımaktadır, nadiren HLA negatif olgular izlenmektedir. HLA-DQ2 ve HLA-DQ8'in negatif prediktif değeri %99'un üzerindedir. Ancak HLA-DQ2 ve DQ8 pozitifliği hastalığın olduğu anlamına gelmemektedir (6).

Çölyak hastalığı patogenezi beş aşamadan oluşmaktadır (3):

1. Diyetle alınan glutenin sindirimi sürecinde oluşan gliadinden oluşan glutaminlerin doku transglutaminaz enzimi ile glutamata (disamine gliadin) çevrilmektedir.
2. HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 taşıyan antijen sunan hücreler modifiye gliadini alarak gliadin-spesifik CD4+ T hücreler aktive olmaktadır.
3. Bu hücreler interlökin (IL)-15, IL-21 ve interferon gama (IFN- γ) gibi proinflamatuar sitokinler üretir, anti-gliadin ve anti-transglutaminaz yanıtları ortaya çıkar
4. IFN- γ ve IL-21 artışı sonucunda IL-15 seviyesi çok fazla yükselir.
5. IL-15 seviyesinin artması epitelyal hücre yıkımı ve villüs atrofiyle sonuçlanır.

İnsanlığın göçebe yaşamdan yerleşik hayata geçmesi sonrasında gluten içeren tahıllar giderek daha fazla tüketilir hale gelmiştir. Gluten sindirilemeyen immünolojik peptidler içermektedir. Sindirime dirençli peptidler içermesine rağmen, gluten kronik olarak fazla miktarda tüketilen proteinlerdendir. Glutenlerin içeriğindeki majör protein olan gliadinler prolin ve glutamattan zengindir. Glutenlerin sindirimi sonucu ortaya çıkan son ürünler konak yanıtını tetikleyebilmektedir (barsak permeabilitesinin artması, doğal ve adaptif immün yanıt). Bu durum zararlı mikro-organizmaların etkisine benzemektedir (29-31).

Gliadinin intestinal epitelyal hücrelerde hızlı ve geçici bir sıkı bağlantıları bozarak permeabilite artışına yol açabildiği gösterilmiştir (32). Permeabilite artışı; sıkı bağlantıları bozarak paraselüler geçirgenliği arttıran zonulin salınımıyla ilişkilidir (33,34). Hastalık durumundan bağımsız olarak gliadin zonulin bağımlı barsak permeabilitesini arttırmaktadır (35,36). Barsak bariyer özelliğinin bozulması gliadin peptidlerin lümenenden lamina propriaya gelmesine neden olmaktadır. Gliadin peptidleri IL-15, keratinosit büyüme faktörü ve IL-8 salınımı arttırarak nötrofillerin bölgeye toplanmasına neden olur. Aynı zamanda, alfa amilaz/tripsin inhibitörleri Toll-like reseptör 4-MD2-CD14 kompleksini oluşturmaktadır. İntraselüler doku transglutaminaz seviyesinin artmasıyla birlikte gliadin peptidlerinin “amin” grupları ayrılmaktadır. Deamine gliadin peptidleri HLA-DQ2 ve DQ8 taşıyan antijen sunan hücreler tarafından algılanır ve T hücrelerine antijen şeklinde sunulur. T hücreleri antijenle karşılaştıktan sonra doku transglutaminaza karşı IgM, IgG ve IgA antikoru üretilir (B hücreleri maturasyonu ile birlikte). T hücreleri aynı zamanda proinflamatuvar sitokin salınımını uyarır. İnflamatuvar sitokin seviyesinin artışıyla birlikte barsak permeabilitesi daha fazla artar ve T killer hücreler ile birlikte enteropati süreci başlar. Hasar gören enterositler CD71 transporter ekspres ederler ve barsak lümeninden lamina propriaya gluten trafiği artış gösterir. Sonuç olarak, lamina propriadaki CD4+ T hücrelerinin gliadinle etkileşimi sonrasında aktive olması, proinflamatuvar sitokin, metalloproteinaz ve keratinosit büyüme faktörlerinin salınımına neden olur. Bu mekanizma ise intraepitelyal lenfosit kaynaklı intestinal epitelyal hücre ölümüne sekonder kript hiperplazisi ve villus atrofi ile sonuçlanır (2).

İnfant dönemde glutenle karşılaşma yaşının, çölyak hastalığı gelişiminde önemli olduğu belirtilmiştir. İntestinal sistem matürasyonunun belirli bir aşamaya gelmeden solid gıdalara geçiş bazı proteinlere karşı intolerans gelişimine neden olabilir. Gıda allerjileri nedeniyle infantlarda solid gıdalarla 3 aydan önce karşılaşmak çölyak hastalığı riskini arttırmaktadır. Bu nedenle çölyak hastalığı önleme stratejileri çoğunlukla ek gıdalara geçiş süresine odaklanmaktadır. İsviçre’de infant mamalarının değişimiyle birlikte, 1984-1996 yıllarında çölyak hastalığı sıklığında dramatik bir artış izlenmiş ve çölyak epidemisi şeklinde isimlendirilmiştir, sonrasında yapılan düzenlemelerle çölyak hastalığı insidansı azaltılmıştır. Çölyak epidemisi sırasında doğan çocuklarda hastalık riski dört kat artmıştır. Yapılan incelemeler sonucunda o dönemdeki infant formülalarında gluten içeriğinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (37). Bu durum aynı zamanda glutenle karşılaşma yaşına ek olarak, gluten miktarının da hastalık gelişiminde

etkili olabileceğini gündeme getirmiştir. Yaşamın ilk beş yılında fazla glutene maruz kalmanın benzer şekilde çölyak hastalığı insidansını arttırdığı ifade edilmiştir (38,39).

Anne sütünün gıda allerjilerinden koruyucu olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Emzirme süresinin uzaması ile çölyak hastalığının ortaya çıkış süresi korele bulunmuştur. Anne sütünün çölyak hastalığından koruyucu olduğunu bildiren çalışmalar olmasına rağmen, bu ilişkiyi gösteremeyen çalışmalar da mevcuttur (28).

2.3. Klinik bulgular

Çölyak hastalığı bir veya birden çok organı ilgilendiren çeşitli semptomlara neden olabilir. Çocuklarda klasik çölyak hastalığı üçlüsü; abdominal hassasiyet, diyare ve gelişim geriliğidir. Yetişkinlerde ise daha çeşitli bulgular izlenmektedir. Yetişkinlerde yemek sonrası karın ağrısı, steatore, kronik diyare yaygındır, ancak çölyak hastalığının ilk bulgusu ekstraintestinal bir bulgu olabilir. Ekstraintestinal semptomlar genellikle malabsorbsiyonla ilişkilidir. Metabolik kemik hastalıkları çölyak hastalarında yaygındır ve gastrointestinal semptomlar olmadan da izlenebilir. Hastaların yaklaşık %50'sinde (tedavi edilmemiş) dual enerji X-ray absorbsiyometri sonucunda kemik kaybı izlenmiştir. Vitamin D eksikliği nedeniyle hiperparatiroidizme sekonder olarak kemik kaybı meydana gelmektedir. Vitamin D eksikliğine bağlı olarak osteomalaziye rastlanabilir. Glutensiz diyet sonrasında aksiyel iskelette kemik mineralizasyonu normale dönmesine rağmen, periferik iskelette kemik yoğunluğu kaybı devam edebilir. Metabolik kemik hastalığı nedeniyle kırık riski hafifçe artmıştır (40).

Yorgunluk hastalığın sık karşılaşılan bir bulgusudur. Çölyak hastalarının %3'ünde kronik yorgunluk izlenmektedir (41). İnce barsakta izlenen histolojik değişikliklerin şiddeti ile klinik bulguların şiddeti korele olmak zorunda değildir (42).

Çölyak hastalığı tanısından önce anemi ile karşılaşılabılır. Aneminin ayırıcı tanısında çölyak hastalığı dikkate alınmalıdır. Kronik malabsorbsiyon nedeniyle demir, folat, vitamin B12 veya diğer nutrient eksiklikleri görülebilir. En sık izlenen nutrisyonel eksiklikler arasında demir, folat, vitamin B12, vitamin D ve çinko yer alırken, protein, vitamin B1, vitamin B3, vitamin B6, vitamin A, vitamin E ve vitamin K eksikliği daha nadirdir (43). Radyografik değerlendirmede nadiren hiposplenizm görülebilir. Çölyak hastalığının diğer bulguları içerisinde reküren akut pankreatit ve intususepsiyon yer

almaktadır (44,45). Klasik dermatolojik bulgular içerisinde ise dermatitis herpetiformis yer almaktadır. Hastaların dörtte birini etkilemektedir. Genellikle ekstansör yüzeylerde (dirsek, ön kol dorsali, dizler, kafa derisi, sırt ve kalçalar) izlenmektedir. Grup şeklinde izlenen kaşıntılı papül ve veziküllerden oluşmaktadır. Ayrıca psöriazis, alopesi areata ve kronik ürtiker sıklığı artmıştır (46). Çölyak hastalarında dilde yanma hissi ve oral lezyonlar (eritem veya atrofi) bildirilmiştir. Bu lezyonlar glutensiz diyetle yanıt vermektedir. İzlenen oral lezyonlar içerisinde dental enamel defektleri, ağız kuruluğu, rekürren aftöz ülserler ve aftöz stomatit yer almaktadır. Oral lezyonlar sık izlendiği için hastalığın tanısında oral kavitenin değerlendirilmesi yardımcıdır (47).

Çölyak hastalığında kronik malaborsiyon nedeniyle dramatik nörolojik bulgular ortaya çıkabilir. Nörolojik bulgular içerisinde baş ağrısı, migren, periferik nöropati, serebellar gluten ataksisi, nöbetler ve kognitif bozukluk yer almaktadır. Migren veya baş ağrısı çölyak hastalığının ilk bulgusu olabilir. Çölyak hastalarında baş ağrısı sıklığı %26'dır. İdiopatik baş ağrısı, migren ve gerilim tipi baş ağrısı çölyak hastalarında genel popülasyondan daha sık izlenmektedir. Genel popülasyona kıyasla periferik nöropati riski çölyak hastalarında 2,5-3,4 kat artmıştır. Enteropati tablosunun eşlik etmediği, pozitif çölyak serolojisinde periferik idiyopatik nöropati gluten-kaynaklı nöropati şeklinde isimlendirilmektedir. Periferik nöropati çölyak tanısı sonrasında ortaya çıkabileceği gibi tanıdan önce de izlenebilir. Çölyak hastalarında sık izlenen nöropati tipleri içerisinde küçük lif sensoryal nöropati, simetrik sensoryal nöropati, mononöritis mülipleks ve multifokal motor veya sensörimotor polinöropati yer almaktadır. Çölyak hastalığının en çok araştırılan nörolojik bulgusu gluten ataksisidir. Genellikle orta yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Yürüme ataksisi, üst ekstremitate ataksisi, dizartri, nistagmus veya diğer okülomotor bozukluklar şeklinde izlenebilir. Purkinje ve diğer serebellar hücreler ile gluten peptidleri arasındaki çapraz reaksiyona giren antikorlar nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Glutensiz diyet gluten ataksisinin başlıca tedavisidir. Çölyak hastalarında epilepsi riski artmıştır. Epilepsi tipi genellikle kompleks parsiyel nöbet şeklindedir. Çölyak hastalığı ile bilateral parieto-okspital kalsifikasyonlar ve nöbetler arasında iyi bilinen bir ilişki mevcuttur (43).

Endokrin bulgular içerisinde boy kısalığı, osteoporoz ve infertiliteye rastlanmaktadır. Çölyak hastalarında intihar riski artmıştır. Depresyon, anksiyete bozukluğu ve halüsinasyon sıklığı artmaktadır. Tablo 2'de çölyak hastalarında izlenen bulgular özetlenmiştir (6,43).

Tablo 2. Çölyak hastalığında izlenen semptom ve bulgular

Gastrointestinal	Deri
Abdominal kramplar	Dermatitis herpetiformis
Postprandiyal ağrı, şişkinlik	Psöriazis
Diyare	Alopesi areata
Steatore	Kronik ürtiker
Konstipasyon	Atopik dermatit
Oral aftöz ülserler	Nörolojik
Dental enamel defektleri	Periferik nöropati
Hematolojik	Serebellar ataksi
Anemi	Nöbet
Trombositopeni	Demans/kognitif bozukluk
Lökopeni	Endokrin
Tromboembolizm	Kısa boy
Hiposplenizm	Vitamin D eksikliği
Kas-iskelet sistemi	İnfertilite
Artrit, artralji, miyalji	Osteoporoz, osteomalazi
Reprodüktif sistem	Otoimmün tiroid hastalığı
Amenore, menarş gecikmesi, erken menopoz	Tip 1 diyabetes mellitus
Psikiyatrik	Konstitüsyonel
Depresyon	Yorgunluk
Anksiyete	Halsizlik
İntihar riski, distimi, baş ağrısı	Obstetrik
Renal sistem	Reküren düşük
IgA nefropatisi	Karaciğer
Diyabetik nefropati	Çölyak hepatiti
Akciğer	Hepatosteatozis
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı riski	Oküler
Kardiyovasküler sistem	Üveit
Perikardiyal efüzyon	Katarakt
Miyokardit	
Kardiyomiyopati	
İskemik kalp hastalığı	

2011 yılında Oslo Sınıflaması'nda Çölyak hastalığı klinik paternleri klasik, klasik olmayan, subklinik, latent, potansiyel ve dirençli şeklinde ayrılmıştır (48):

Klasik form

Anormal intestinal absorpsiyonla ilişkili yaygın klinik semptomları (diyare, steatore, kilo kaybı, vitamin ve mineral eksiklikleri vb.) içermektedir. Genellikle ek

gıdaya geçiş sırasında glutenle ilk tanışma yaşları olan 6-18 aylarda tanı almaktadır. Histopatolojik incelemesinde villus atrofi ve kript hiperplazisi izlenmektedir (49).

Klasik olmayan form

Gastrointestinal semptomların daha az izlendiğı veya izlenmediğı, ancak ekstraintestinal semptomların (anemi, dental enamel defektleri, osteoporoz, artrit, aminotransferaz yüksekliğı, nörolojik semptomlar, infertilite vb) yaygın olduğı formdur. Büyük ocuklarda ve yetişkinlerde görölmektedir. Hastalarda genellikle villus atrofi izlenmektedir. Serolojik testler pozitifdir (50).

Subklinik form

Sessiz veya semptomatik form şeklinde de ifade edilmektedir. Klinik semptomlar izlenmezken genellikle endoskopik incelemede tanınmaktadır. Glutensiz diyet sonrasında hastaların bir kısmı daha önce normal kabul ettikleri semptomlarının olmadığını ifade ettiğı için bu ölyak hastalığı türü sessiz form yerine subklinik form şeklinde isimlendirilmektedir. Serolojik anormalliklerle karakterizedir. Çölyak için aile öyküsü olanlarda, otoimmün veya genetik bozukluğu olan olgularda izlenen formdur (50).

Latent form

Çölyak tanısı alan ancak glutensiz diyetle iyileşen ve hatta normal diyete rağmen sessiz kalmaya devam eden olguları tanımlamaktadır. Bu hastaların yaklaşık %20'si remisyonda kalmaya devam ederken (asemptomatik, villus atrofi yok), diğerk olgularda değışen derecelerde villus atrofi izlenebilir. Latent form geçici olabilir ve bu nedenle bu tür hastaların düzenli takibi gerekmektedir. Serolojik testler pozitifdir, ancak villus atrofi veya diğerk doku anormallikleri izlenmemektedir. Bu hastalarda anti-endomisyum otoantikörlerinin varlığı progresyona işaret etmektedir (51,52).

Potansiyel form

“Potansiyel” ifadesi daha önce ölyak tanısı almamış, ancak uygun genetik arka planı olan (HLA-DQ2 ve DQ8) bireyleri ifade etmektedir. Serolojileri pozitif olabilir, hafif anormal histolojik bulgular izlenebilir veya histolojik açıdan normal olabilirler. Bu hastalarda malabsorbsiyon semptomu veya laboratuvar bulgusu izlenmez. Ancak ölyak hastalığı gelişim riski yüksek olduğı için potansiyel formun farkında olmak önemlidir (50).

Dirençli form

Bir yıllık glutensiz diyetle rağmen villus atrofi ve malabsorbsiyon semptomları devam eden çölyak hastalığını tanımlamaktadır. Olguların %5-30'u glutensiz diyetle yanıt vermemektedir. İki farklı dirençli tip tanımlanmıştır. Tip 1 dirençli hastalıkta intraepitelyal lenfosit sayısı normalken, tip 2'de oldukça yüksektir (53). Glutensiz diyetle rağmen direnç görülmesinde en büyük etken tedaviye uyumsuzluktur. Ancak bazı olgularda dirençli hastalık aşağıdakilerle ilişkili olabilir (54):

- İnce barsağın malign olmayan inflamasyonu, az miktarda glutene karşı yüksek hassasiyet
- Yarı malign inflamatuvar durum
- Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma
- Otoimmün enteropati, yaygın değişken immün yetmezlik veya ilaç ilişkili villus atrofi gibi alternatif tanıların varlığı

Seronegatif hastalık

Hastaların çoğunda serolojik testler pozitif olmasına rağmen, olguların %2-3'ünde serolojik testler negatiftir. Bu olgularda, tanı duodenal biyopsilerde villus atrofinin gösterilmesini temel almaktadır. Negatif sonuçlar hastalığı büyük oranda dışladığı için genetik testlerin yapılması önemlidir. Glutensiz diyetin birinci yılında seronegatif çölyak hastalığı doğrulanabilir. Bu süre semptom ve histolojide gelişme için yeterlidir. Bu çölyak varyantının villus atrofinin neden olan diğer nedenlerden ayrılması gerekmektedir (parazitik enfeksiyonlar, otoimmün enteropati, yaygın değişken immün yetmezlik, ilaç ilişkili enteropati, intestinal lenfoma, Crohn hastalığı, Whipple hastalığı vb). Çölyak antikorları olmayan villus atrofilerinin %28-45'inin altında seronegatif çölyak hastalığı yatmaktadır. Seronegatif çölyak hastalarında diyare ve malabsorbsiyon semptomları belirgindir. Kadınlarda daha sık izlenmektedir. Klasik çölyak hastalığına kıyasla otoimmün hastalıklarla daha yakından ilişkilidir ve tedavi direnci daha yüksektir. Tanının klasik forma göre daha geç koyulması nedeniyle daha fazla morbiditeye neden olabilir (2).

2.4. Çölyak hastalığı ile ilişkili hastalıklar

Çölyak hastalığı çok sayıda organı ilgilendiren çok sayıda hastalıkla ilişkilidir. Bu organ ve sistemler içerisinde vasküler sistem, deri, kas-iskelet sistemi, gastrointestinal

sistem, üriner sistem, solunum sistemi, endokrin sistem ve immün sistem yer almaktadır. Çok sayıda hastalık ve organ sistemiyle ilişkili olması nedeniyle lyak hastalığının mortaliteyi arttırılabileceği ifade edilmiştir (55).

Selektif IgA eksikliği

Selektif IgA eksikliği genel popülasyonda en sık izlenen primer immünglobulin eksikliğidir. Çölyak hastalarının %2'inde selektif IgA eksikliği bildirilmiştir (56).

Diyabetes mellitus

Çölyak hastalığı tip 1 diyabetes mellitus ve otoimmün tiroidit ile karakterize olan poliglandüler otoimmün sendrom tip III ile yakından ilişkilidir. Tip I diyabetes mellitus hastalarının %2,6-7,8'inde anti-endomisyum A veya anti-doku transglutaminaz otoantikorları bulunmaktadır. Bu hastaların önemli bir kısmında ince barsak biyopsisinde lyak hastalığı doğrulanmıştır. Tip I diyabetes mellitus ve lyak hastalığında HLA-DR3, HLA-DQ2 ve DQ8 ortak genetik bölgelerdir. Bu nedenle tip I diyabetes mellitus hastalarında otoimmünite nedeniyle doku hasarı ve diyet antijenlerine karşı intolerans ortaktır (57,58)

Çölyak hastalığı ile ilişkilendirilen diğer otoimmün hastalıklar içerisinde n sırada otoimmün tiroid hastalığı ve atopik dermatit yer almaktadır. Genel popülasyona kıyasla lyak hastalarında hipotiroidizm ve atopik dermatit sıklığı daha yüksektir (59,60).

Gastrointestinal hastalıklar

Gastrozefageyal reflü hastalığı (GÖRH) ile lyak hastalığının ilişkili olduğu ileri srlmştir. Aseptomatik lyak hastalarında GÖRH semptomlarının daha şiddetli olduğu belirtilmiştir. Glutensiz diyet sonrasında semptomlarda gerileme izlenmiştir (61).

Çölyak hastalığı olan yetişkinlerde eozinofilik özefajit sıklığı artmıştır. İnflamatuvar barsak hastalıkları arasından ülseratif kolit ve Crohn hastalığı ile lyak arasındaki muhtemel bir ilişkiden söz edilmiştir. İnflamatuvar barsak hastalarında lyak hastalığı riski artarken, lyak hastalarında inflamatuvar barsak hastalığı riskinin arttırdığı gösterilememiştir. Ülseratif kolit ve lyak hastalığında IL-23 reseptör genindeki polimorfizmin ortak olduğu belirtilmiştir (62).

Aminotransferazlarda açıklanmayan artışlardan lyak hastalığı sorumlu olabilir. Çölyak hastalarının %15-55'inde serum aminotranferaz seviyesinin yükseldiği

belirtilmiştir. Bir meta-analizde açıklanamayan aminotransferaz yüksekliği olan hastaların %6'sında çölyak serolojilerinin pozitif olduğu, %4'ünde ise biyopsi ile çölyak tanısı olduğu doğrulanmıştır. Ayrıca yeni tanı alan çölyak hastalarının yaklaşık dörtte birinde serum aminotransferazların yüksek olduğu, glutensiz diyet sonrasında olguların tamamına yakınında bir yıl içerisinde aminotransferazların normal seviyeye gerilediği ifade edilmiştir (63). Aminotransferaz seviyesindeki yükseklikte intestinal permeabilitenin etkili olduğu düşünülmektedir (64).

Gastrointestinal hastalıklar içerisinde hem akut hem de kronik pankreatinin çölyak hastalarında daha sık izlendiği bildirilmiştir. Pankreatit ile olan ilişkisi malnütrisyona bağlı pankreatik enzimlerin sentezindeki bozukluğa, pankreatik fibrozise ve asiner atrofiye bağlanmıştır (65).

Kardiyovasküler hastalıklar

Otoimmün miyokardit ve idiopatik dilate kardiyomiyopati hastalarının %5'inden çölyak hastalığı sorumludur. Bu hastalarda klasik gastrointestinal semptomlar olmadan (reküren abdominal ağrı, diyare ve kilo kaybı) anemi veya oral demir tedavisine dirençli anemi izlenmiştir. Glutensiz diyet sonrasında kardiyak fonksiyonlarda iyileşme görülmüştür (66,67).

Psoriasis

Çölyak hastalarında psoriasis riski 1,44-3,09 kat artış göstermektedir. Bazı çalışmalarda glutensiz diyetin psoriasis seyrine olumlu yönde etki ettiği bildirilmiştir. Ancak bu durum vitamin D'nin daha iyi absorbe olması ve intestinal bariyer fonksiyonunun gelişmesiyle ilişkili olabilir. Bazı olgularda çölyak hastalığının sadece psoriasisle bulgu verebildiği ifade edilmiştir (68,69).

Kronik ürtiker

Kronik ürtiker çölyak hastalığına benzer şekilde HLA-DQ8 ile ilişkilidir. Bu nedenle çölyak hastalarında daha sık izlenmektedir. Glutensiz diyet ile kronik ürtikerin iyileşebildiği bildirilmiştir (70).

Lökositoklastik vaskülit

Lökositoklastik vaskülit palpe edilen purpura, hemorajik vezikül ve livedo retikülarisle karakterize bir küçük damar vaskülitidir. Kütanöz vaskülitlerin çölyak hastalığı ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (43).

Alopesi areata

Skar bırakmayan, saç kaybı plakları ile karakterize olan alopesi areata glutensiz diyetten fayda görmektedir (71).

2.5. Tanı

Çölyak hastalığının çok çeşitli ekstraintestinal bulguları dikkate alındığında hastalığın tanısında öncelikle klinik olarak yüksek şüphe gerekmektedir. Sadece malabsorbsiyon veya steatoresi olanların test edilmesinden ziyade tüm olgulara bireysel yaklaşılması hastalığın tanınma oranlarını arttıracaktır. Hastalığın sık izlenmesine rağmen genel popülasyonun taranması önerilmemektedir. Klinik olarak çölyak hastalığından şüphelenilen veya çölyak hastalığı açısından yüksek riskli bireylerde serolojik testler yapılabilir, sonrasında ince barsak biyopsisi ile tanı doğrulanabilir. Seroloji ve patolojik bulgular arasında uyumsuzluk olduğunda veya glutensiz diyetle olan hastalarda HLA testi tanısal sürece katkı sağlayabilir (72).

Serolojik tanı

Serolojik tanıda kullanılan başlıca antikor testleri anti-transglutaminaz, anti-endomisyum ve anti-gliadin yer almaktadır. Çölyak hastalığında ilk kullanılan serolojik belirteç anti-gliadin antikorlarıdır. 1980 yılında tanımlanmıştır. Spesifitesi ve sensitivitesi düşük olduğu için günümüzde anti-gliadin otoantikoru deamine gliadin peptidleri şeklinde çalışılmaktadır. Bu serolojik yöntem deamino gliadin peptidlerine karşı oluşan IgA veya IgG otoantikorlarının yakalanmasını temel almaktadır (73). Serolojik yöntemlerden hiçbiri %100 sensitivite ve spesifiteye sahip değildir. Bu nedenle tanıda tek başına kullanışlı değildir. Serolojik testler arasından çölyak tanısı için en hassas yöntem anti-transglutaminaz A'dır. Sensitivitesi %93-95, spesifitesi %96 bildirilmiştir. Günümüzde anti-transglutaminaz antikorları ELISA yöntemiyle çalışılmaktadır. İmmünofloresan yöntemine kıyasla daha hızlı, daha ucuz ve daha güvenilir sonuçlar vermektedir. İnsan doku transglutaminazı kullanıldığı için testin hassasiyeti artmıştır ve

çölyak hastalarında ilk seçenek serolojik yöntem haline gelmiştir (74). Serolojik testlerin hassasiyetinin artması için hastalar normal gluten içerikli diyetle olmalıdır. Anti-endomisyum A'nın tanısal performansı da yüksektir. Deneyimli operatörler tarafından üçüncü basamak laboratuvarlarda çalışıldığında anti-endomisyum antikorlarının tanısal performansı çok yüksektir (75). Endomisyal antikorlar düz kas hücrelerini çevreleyen konnektif dokuya bağlanır ve karakteristik bir boyama paterni açığa çıkartır. Düşük titrelerde dahi hassasiyetinin yüksek olması nedeniyle pozitif veya negatif şeklinde yorumlanabilir. Glutensiz diyet sonrasında serum anti-endomisyum IgA seviyeleri düşer. Diğer serolojik testlere kıyasla daha kompleks ve daha pahalıdır (76). Çölyak ilişkili otoantikorlar IgA ve IgG sınıflarındandır, ancak IgA sınıfı otoantikorlarının çölyak hastalığı için sensitivite ve spesifitesi daha yüksektir. IgG otoantikorlarının kullanımı yalancı pozitiflik oranının yüksek olması nedeniyle hatalı sonuçlar verebilir. Ancak anti-gliadin G bunun dışındadır. Tablo 3'te çölyak otoantikorlarının tanısal performansı gösterilmiştir (2,6,72).

Tablo 3. Çölyak otoantikorlarının tanısal performansları

Otoantikor	Sınıfı	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
Anti-transglutaminaz	IgA	96,8	91,0	91,2	96,8
Anti-endomisyum	IgA	93,7	100	100	94,4
Anti-gliadin (deamine gliadin)	IgG	84,4	98,5	98,2	86,8
	IgA	87,8	93,0		

Çölyak hastalarında serolojik testler çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Bu faktörler aşağıda verilmiştir:

- Test yöntemleri arasında varyasyon: Teknolojik ve metodolojik faktörler tanısal testlerin doğruluğunu etkileyebilir. Farklı laboratuvarlar arasında serolojik testler için bildirilen sensitivite ve spesifiteler değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle belirli bir testin klinik önemine karar vermeden önce test laboratuvarı tarafından gerçekleştirilen testin duyarlılığını ve özgüllüğünü bilmek önemlidir (77).
- Çölyak hastalığı şiddeti: Serolojik testlerin sonuçları hastalık şiddetinden etkilenebilir. Anti-endomisyum antikorları villus atrofi olanların

hepsinde izlenirken, parsiyel villus atrofi olanların sadece %31'inde izlenmektedir (78)

- Diyet ile ilişkili faktörler: glutensiz diyetle birlikte serolojik testlerin titreleri azalmaktadır (79). Glutensiz diyetin 6-12. ayında hastaların yaklaşık %80'inde serolojik testler negatifleşmektedir. Beşinci yıla gelindiğinde ise bu oran %90'a kadar çıkmaktadır (80,81).
- Hastanın yaşı: Küçük çocuklarda (<2 yaş) serolojik testler negatif sonuçlanabilir.
- IgA eksikliği: IgA seviyelerinin düşük olması anti-transglutaminaz sensitivitesini azaltmaktadır. Ancak parsiyel IgA eksikliğinde bu durum izlenmemektedir (82).

Serolojik testlerin pozitif olması duodenal biyopsi yapılmasını gerektirmektedir. Ancak serolojinin negatif olması çölyak hastalığını tamamen dışlamamaktadır. IgA eksikliği, yaygın değişken immün yetmezlik veya immüsupresif ajan kullananlarda antikor seviyeleri olması gerekenden düşük çıkabilir. Olgular serolojik testler sırasında glutensiz veya glutenden fakir diyetle olabilir. Serolojik testlerin tanısal performansı yüksek olmasına rağmen, olguların küçük bir kısmında yalancı negatif sonuçlar izlenebilir. Yalancı negatif serolojik sonuçları olan olguların histolojik incelemesinde genellikle hafif hastalık izlenmektedir. Yalancı negatif sonuçlar nedeniyle otoantikor testleri bir arada istenebilir. Klinik şüphe halinde duodenal biyopsi tercih edilebilir (83).

2.6. Ayırıcı tanı

Çölyak hastalığı ile çeşitli intestinal hastalıkların histopatolojik bulguları ortaktır. Bu nedenle tanı doğruluğu için klinik bulgular, laboratuvar sonuçları ve histolojik bulgular birlikte değerlendirilmelidir. Ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken hastalıklar Tablo 4'te özetlenmiştir (84,85).

Tablo 4. Çölyak hastalığı ayırıcı tanıları

Anoreksiya nervoza	Kistik fibrozis
Otoimmün hepatit	İnek sütü alerjisi
Kollajen sprue	Whipple hastalığı
Crohn hastalığı	Zollinger-Ellison sendromu
Giardiazis	Eozinofilik gastroenterit
HIV enteropatisi	Alfa zincir hastalığı
Hipogamaglobulinemi	Graft versus host hastalığı
Enfeksiyöz gastroenterit	İntestinal transplant rejeksiyonu
İntestinal lenfoma	Malnutrisyon
Post-radyasyon enteriti	Enterit (rotavirüs, adenovirüs vb)
İskemik enterit	Mikrovillus atrofisi
İntestinal tüberküloz	Epitelyal displazi
Laktoz intoleransı	Abetalipoproteinemi
Yaygın değişken immün yetmezlik	İlaç enteropatisi (olmesartan vb)
IgA eksikliği	

2.7. Çölyak hastalığı histolojik özellikleri

Serolojik testleri pozitif olarak yorumlanan olgularda histolojik değerlendirme yapılmalıdır. Serolojisi pozitif olan ve biyopsi ile dermatitis herpetiformis olan olgularda tanı için duodenal biyopsi gerekli değildir. Çölyak hastalığına bağlı histolojik bulguların anlaşılması için normal mukoza özelliklerinin bilinmesi gerekmektedir (1):

Villus: Parmaksı çıkıntılar şeklinde izlenir. Villus yüksekliği ile kriptlerin yüksekliği arasındaki oran her zaman villus lehinedir (3:1 veya daha fazla).

İntraepitelyal lenfosit infiltratları: İntraepitelyal lenfosit sayısı bireyler arasında değişkenlik göstermektedir. Normal bireylerin çoğunda 100 epitelyal hücre başına 25 lenfosit veya daha azı bulunmaktadır. Her patolojik incelemede intraepitelyal lenfosit sayımı mutlaka yapılmalıdır.

Glandular kriptler: Kriptler epitel hücrelerini, endokrin hücreleri, goblet hücrelerini ve Paneth hücrelerini kapsar; mitoz genel olarak herhangi bir kript için birdir.

Lamina propria: Lamina propriada normalde plazma hücreleri, eozinofiller, histiyositler, mast hücreleri ve lenfositler bulunmaktadır. Nötrofil genellikle izlenmemektedir. Ancak *Helicobacter pylori* enfeksiyonuyla ilişkili muhtemel gastrik metaplaziye bağlı aktif duodenit olgularında izlenebilir. Eozinofil sayısı normal lamina propriada alan başına 5'ten fazla değildir (40x görüntüde).

Fizyolojik durumda enterositlerin uzunluğu 29-34 µm arasındadır. T hücreleri genellikle lamina propriada yer almaktadır, ancak intraepitelyal lenfositlerin sayısı oldukça değişkendir. Hastalığı olmayan bireylerde 100 epitelyal hücre başına lenfosit sayısının 20’den az olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle intraepitelyal lenfosit sayısı 25-29/100 arasında borderline, 30/100’ün üzerinde ise patolojik kabul edilmektedir. Çölyak hastalarından alınan doku örneklerinde izlenen başlıca bulgular arasında aşağıdaki maddeler yer almaktadır (50):

1. Enterosit uzunluğunun azalması
2. Kript hiperplazisi
3. Epitelyal apoptozis kaybı
4. Villüs atrodis
5. İntraepitelyal T lenfosit artışı

Çölyak hastalığında histolojik bulguların standartize hale getirilmesi için “Marsh Sınıflandırması” kullanılmaktadır. Marsh Sınıflaması histopatolojik sonuçların ifadesini standartize hale getirerek çalışmalar arasında mukayese yapılabilmesini sağlamıştır. Tablo 5’te Marsh Sınıflaması gösterilmiştir (86,87).

Tablo 5. Çölyak hastalığı histopatolojik bulguları için Marsh sınıflandırması

Marsh 0	Normal mukozal yapı, intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu yoktur
Marsh I	Lenfositik enterit: Lenfositler villuslarda belirgin infiltrasyon gösterir, intraepitelyal lenfosit sayısı 30/100’ün üzerindedir.
Marsh II	Kript hiperplazisi ve lenfositik enterit: Kriptlerde uzama ve belirginleşmeyele birlikte lenfositik enterit, epitelyal hücre proliferasyonu artmıştır.
Marsh III	İntraepitelyal lenfositoz, kript hiperplazisi ve villus atrofisi. Üç aşaması vardır
Marsh IIIA	Parsiyel villus atrofisi, villuslar körelir ve kısılır, villus/kript oranı 1’den daha düşük olduğunda parsiyel villus atrofisi şeklinde sınıflandırılır
Marsh IIIB	Subtotal villus atrofisi, villuslar belirgin derecede atrofiktir, ancak seçilebilir
Marsh IIIC	Total villus atrofisi, villuslar yoktur, mukoza kolon mukozasına benzer

Çölyak tanısında altın standart yöntem biyopsidir. Tüm rehberlerde biyopsinin rolü ortaktır. Biyopsi sonuçları çölyak hastalığına spesifik olmadığı için hastaların klinik ve serolojik açıdan değerlendirilmesi zorunludur. Ancak klinik olarak yüksek şüphe varlığında seroloji sonuçlarından bağımsız olarak biyopsi yapılabilir. Çölyak tanısında Marsh II (hiperplastik lezyon) ve üzeri lezyonlar dikkate alınmaktadır. Marsh I (infiltratif lezyon) çölyak hastalığı tanısı için yeterli değildir. Bazı çalışmalarda endoskopi yapılan bireylerin hepsinde çölyak hastalığı prevalansı yüksek olduğu için duodenal biyopsi yapılması önerilmektedir. Histolojik örnekler çölyak hastalığının tutulum paterni nedeniyle birden çok bölgeden alınmalıdır. Mevcut veriler ikinci duodenal kısımdan dört, bulbustan iki örnek alınmasını önermektedir. Selüloz asetat Millipore filtreleri kullanılarak biyopsi örneğinin oryantasyonu, yalancı bir villöz atrofi teşhisine yol açan artefaktlardan kaçınmak için büyük önem taşır. Villöz atrofi olmadan intraepitelyal lenfosit artışının izlenmesi Marsh I kategorisiyle uyumludur. Çoğu olguda Marsh I lezyonlar lenfositik kolit, bakteriyel veya parazitik enfeksiyonlar, Crohn hastalığı gibi çölyak dışı nedenlerle ilişkilidir. Marsh I lezyonlar çölyak tanısı için yeterli değilken, pozitif serolojik değerlendirmeye birlikte muhtemel çölyak hastalığı kategorisinde değerlendirilebilir. Tanının desteklenmesi için glutensiz diyet önemlidir. İntraepitelyal lenfosit artışının devam ettiği, kript hiperplazisinin izlendiği lezyonlar Marsh II olarak sınıflandırılmaktadır. Villöz atrofiyle birlikte intraepitelyal lenfosit artışı ise Marsh III (destrüktif lezyon) kategorisi şeklinde sınıflandırılmaktadır ve çölyak hastalığında izlenen tipik lezyonları tanımlamaktadır. Günümüzde mukozal hasarın gösterilmesinde duodenal biyopsinin alternatifi yoktur. Çocuklarda video-kapsül endoskopisi kullanışlı değilken, yetişkinlerde seroloji ve biyopsi sonuçları arasındaki uyumsuzlukta kullanılabilir. Video-kapsül endoskopisi aynı zamanda lenfoma, adenokarsinom veya ülseratif jejunit gibi çölyak hastalığı komplikasyonlarının saptanmasında yararlı olabilir. Tanı anında şiddetli villus atrofi olan hastalarda anti-aktin IgA antikorlarının belirleyici olduğu ifade edilmiştir. Teorik olarak glutensiz diyet sonrasında villus iyileşmesi hakkında indirekt bilgi verdiği düşünülmektedir (88).

Marsh sınıflaması sık kullanılmasına rağmen çölyak hastalarında histopatolojik bulguların sınıflandırılması için başka yöntemler de önerilmiştir. Bu yöntemlerin içerisinde başlıca Corazza ve Villanacci sınıflamaları yer almaktadır. Corazza sınıflamasına göre çölyak hastalığı iki kategoriye ayrılmaktadır (89,90):

- Atrofik olmayan (Grade A): İntraepitelyal lenfosit artışı vardır, ancak villus yapısı normaldir. Yapısal değişiklik izlenmez, villus /kript oranı korunmuştur
- Atrofik (Grade B):
 - Grade B1: Villus/kript oranı 3/1'den azdır, intraepitelyal lenfosit artışı vardır (parsiyel atrofi)
 - Grade B2: Villuslar tanınmaz, intraepitelyal lenfosit artışı vardır (total atrofi)

Villanacci sınıflamasında Corazza sınıflamasına benzemektedir. İki kategoriden oluşmaktadır (90):

- Kategori A: Atrofik olmayan tip, yapısal değişiklik yoktur, villus/kript oranı korunmuştur, intraepitelyal lenfosit artışı vardır
- Kategori B: Atrofik tip, villus atrofi vardır, kript hiperplazisi vardır, mitoz sayısı 1'den fazladır, intraepitelyal lenfosit artışı vardır.

Biyopsi ve histoloji sonuçları uyumsuz olan hastalarda jejunum da dahil olmak üzere biyopsinin tekrarlanması dikkate alınmalıdır. Tanı belirsizliğinde gluten stres testi dikkate alınmalıdır. Yetişkinlerde gluten stres testi önerilirken, küçük çocuklarda önerilmemektedir. Gluten stres protokolleri çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Yaklaşık 6-8 hafta süresince günde 10 g gluten ile hastalık aktivasyonu etkin bir şekilde gösterilebilir. Ancak çoğu hastada en az 2 hafta süresince günde 3 g glutenin etkili olduğu gösterilmiştir. Semptomları belirgin olan hastalarda daha kısa stres testleri tercih edilebilir. Gluten yüklemesinin 2.haftasında serolojik testler değerlendirilmeli, negatif olduğunda ise 8.haftada tekrar değerlendirilmelidir (12,91).

Glutenin tekrar başlanması sonrasında fiziksel semptomlar tanı için kullanılmamalıdır. Glutensiz diyet sırasında sadece semptomların gerilemesi tanı için kullanılabilir. Glutenin tekrar başlanması sonrasında izlenen relapslar sadece serolojik testlerin ulaşılabilir olmadığı yerlerde kullanılabilir (92).

2.8. Tedavi

Gluten, buğdayın ana protein bileşenidir ve nişastayı çıkarmak için buğday unu yıkandığında kalan maddedir. Eşsiz viskoelastik özelliklerinden dolayı glüten, hamur oluşumu için gereklidir ve gıda endüstrisinde önemlidir ve her yerde kullanılan bir içeriktir. Gluten kimyasal yapı itibarıyla yalnızca buğdayda bulunmasına rağmen, gluten terimi aynı zamanda çavdar (sekalinler), arpa (hordeinler) ve yulafta (aveninler) benzer bileşime sahip proteinleri de ifade eder. Gluten ve muadilleri prolin ve glutamin (örneğin prolaminler) açısından zengin proteinlerdir ve yüksek prolin içeriği onları gastrointestinal sindirime oldukça dirençli hale getirir. Buğday gluteni, alkolde çözünen gliadinler ve alkolde çözünmeyen gluteninin kompleks bir karışımıdır. Gliadinler α -gliadinler, γ -gliadinler ve ω -gliadinler şeklinde veya yüksek molekül kitleli ve düşük moleküler kitleli gluteninler olarak ayrılır. Çölyak hastaları geniş bir gluten peptit aralığına reaksiyon gösterir, ancak yalnızca belirli sayıda immünodominant peptit (33-mer gibi) çoğu hastada immünolojik yanıtı neden olmaktadır. Glutensiz diyet, buğday, çavdar ve arpa ile bu tahılları içeren ürünlerin diyetten çıkarılmasını ifade eder. Yulafın çölyak hastalığı olan hastalar için uygunluğu tartışmalıdır ve dahil edilmesi/dışlanmasıyla ilgili öneriler ülkeler arasında değişmektedir; örneğin yulaf, İskandinav ülkeleri, Birleşik Krallık, ABD ve Kanada'da glutensiz beslenmenin bir parçası olarak kabul edilirken, Avustralya ve Yeni Zelanda'da önerilmemektedir. Mısır, karabuğday, pirinç, kinoa, soya, sorgum, tapyoka ve keten doğal olarak glütensiz tahıllardır ve bu nedenle çölyak hastalığı olan hastalar için uygundur (93).

Tedavinin temelini glutensiz diyet oluşturmaktadır. Buğdayın proteini içeriğinin %70'den fazlası gliadin ve glutenden oluşmaktadır. Buğday gluteni 100'den fazla gen tarafından kodlandığı için genetik olarak buğdayın faydalı içerikleri korunurken, gluten içeriğinin çıkarılması zordur. Glutensiz diyet ile semptomlarda ve klinikte düzelme izlenmektedir. Ancak sıkı bir gluten diyeti sonrasında olguların küçük bir kısmında semptomatik ve histolojik olarak yeterli iyileşme görülmemektedir. Hastaların %0,3-0,4'ünde sıkı diyetle rağmen villus atrofi devam etmektedir. Bu durum dirençli çölyak hastalığı şeklinde tanımlanmaktadır. Dirençli olgular için onaylanmış bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Dirençli olgular intestinal epitelde T hücre sayısına göre tip I ve tip II şeklinde ayrılmaktadır. Tip II çölyak hastalarında T hücreli lenfoma riski artmıştır, prognozu daha kötüdür. Tip I genellikle kortikosteroid ve immünsupresif tedaviye iyi yanıt vermektedir. Ancak tip II hastalarında bu ajanların yeterli bir etkinliği yoktur. Tip

II hastalarında tedavinin ana amacı premalign T hücre kolonisinin ortadan kaldırılmasıdır. Bu amaçla kemoterapötikler, otolog kemik iliği nakli denenmiştir. Glutensiz diyetle yanıtızsızlık önemli bir konu olmasına rağmen, glutensiz diyetin uygulanması da oldukça zordur. Gultensiz diyetle ilişkili zorluklar üç kategoride toplanmaktadır: Glutensiz içeriklere ulaşım, dengeli bir diyetin idamesi ve gıda ilişkili sosyal durumlar (93).

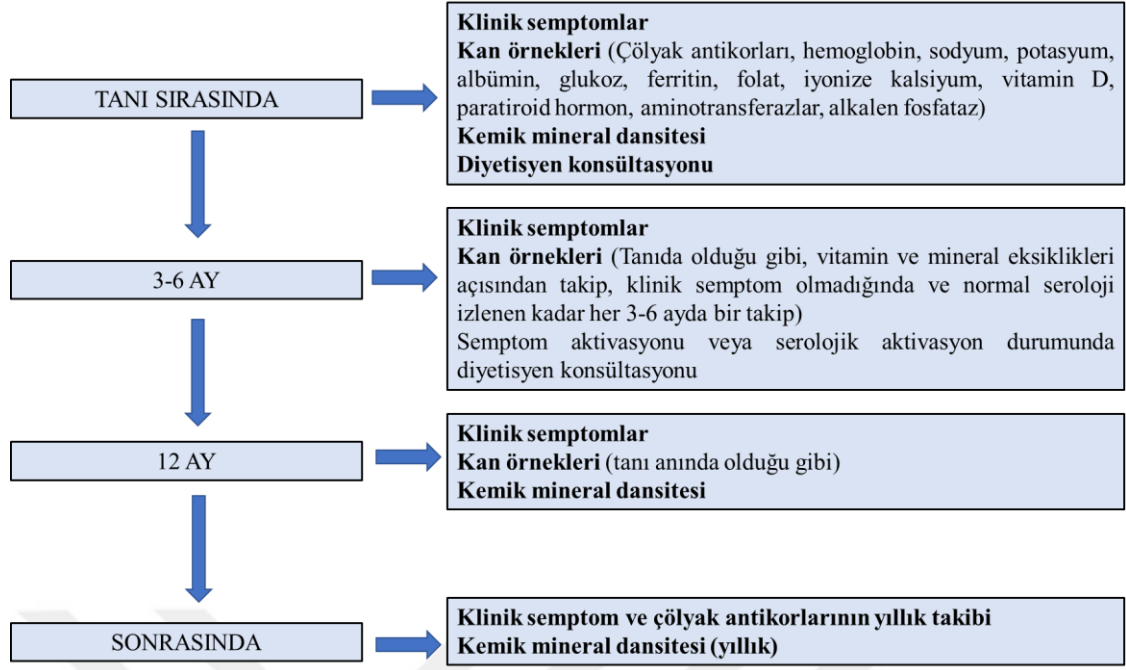
- Glutensiz içeriklere ulaşım
 - Yüksek maliyet
 - Kötü lezzet
 - Gıda ve ilaç etiketlerinin net olmaması veya yetersiz olması
 - Doğru olmayan diyet bilgileri
 - Yanlışıklıkla glüten maruziyetinden kaçınmada zorluk
- Dengeli bir diyetin idamesi
 - Genel olarak diyetin çok yönlülüğü
 - Yetersiz lif ve tahıl alımı
 - Kilo kontrolü
 - Yeme bozukluklarının önlenmesi
- Gıda ilişkili sosyal durumlar
 - Akran veya kültürel baskılar
 - Anksiyete ve sosyal izolasyon
 - Yaşam kalitesinin bozulması
 - Günlük yaşamda gereksiz kısıtlılıklar

Gıda, idrar ve gaytadaki gluten miktarlarını ölçen çalışmalar, buğdayın neredeyse tüm besin kaynaklarında olması nedeniyle, glutensiz diyet alan hastaların yanlışıklıkla gluten yeme riski altında olduğunu ortaya koymuştur. Tüketilen miktarlar fazla olmamasına rağmen, klinik sonuçları tam olarak bilinmemektedir. Bireyler arasında gluten hassasiyeti genetik, immün ve mikrobiyal faktörler nedeniyle değişkenlik göstermektedir. Bazı hastalarda minimal semptomlar izlenirken, diğerlerinde küçük miktarlarda dahi belirgin semptomlar görülebilmektedir. Bazı olgularda 50 mg gluten ile hastalığın aktive olabilmesi çapraz bulaşın önemine işaret etmektedir. Gluten içeren tahıllar dünyanın çoğu yerinde diyetin ana bileşenidir. Bu nedenle diyetten tahılların çıkarılması belirgin bir değişiklik gerektirmektedir. Glutenin çıkarılması ile diyetin

dengesi bozuluyorsa hastalar lif, demir, folat ve çinko gibi eksikliklere maruz kalabilir. Dengesiz diyet sonucunda ağırı metaller fazla alınabilir, kilo artışı görülebilir. Glutensiz gıdaların bir diğer sorunu fiyatlarının yüksek olmasıdır. Glutensiz bir diyetle uyum göstermek hasta ve ailesi için ekonomik bir yüke neden olmaktadır (93).

2.9. Takip

Çölyak tanısı sonrasında glutensiz diyetle başlanan olgular semptomlar ve malabsorbsiyon nedeniyle düzenli takip edilmelidir. Glutensiz diyetle uyum oranı %40-90 seviyesindedir. Diyet uyumunun kötü olması komplikasyon riskini arttırmakta, yaşam kalitesini azaltmaktadır. Glutensiz diyetle uyum diyet görüşmesi veya antikor ölçümleriyle kontrol edilmelidir. Diyet sonrasında antikor seviyeleri aşamalı olarak azalmaktadır. Bir yıla kadar hastaların çoğunda antikorların negatifleşmesi beklenmektedir. Serolojik iyileşme yanıtı hızlı izlenirken, histolojik iyileşme yanıtı geç izlenmektedir. Diyetle uyumun gösterilmesi için duodenal biyopsiler önerilmemektedir. Gluten miktarının azaltılması ile de normal serolojik yanıt elde edilebileceği için, negatif seroloji tam iyileşme anlamına gelmemektedir. Hastaların takibi vitamin ve mineral eksikliklerini içermelidir. Tedavi altındaki hastalarda transglutaminaz seviyesinin düşmemesi diyetle uyumun kötü olmasıyla ilişkili olabilir. Dirençli hastalık şeklinde tanımlanmadan önce tedavi uyumunda bir problem olmadığı gösterilmelidir. Diyet uyumunun artırılması için spesifik eğitim programları hazırlanmalıdır. Hastaların takip sürelerini ifade eden sistematik veriler olmamasına rağmen, sıklıkla yıllık kontroller önerilmektedir. Şekil 1’de hastaların takiplerinde kullanılabilecek bir algoritma gösterilmiştir (8).



Şekil 1. Çölyak hastalarının takibi

2.10. Prognoz

Çölyak hastalarında lenfoma ve gastrointestinal kanser riski artmıştır. Ancak glutensiz diyetle uyumun etkisi tam olarak bilinmemektedir. Yaklaşık 12,000 hastanın dahil edildiği bir toplum tabanlı çalışmada 249 hastada kanser tespit edilmiştir. Çölyak hastalarında kanser riskinin 1,3 kat arttığı bildirilmiştir. Ancak çocuklarda ve adolesanlarda böyle bir artış görülmemiştir. En sık izlenen malignitenin lenfoma olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda orofarengeyal, ince barsak adenokarsinomu, kolorektal ve hepatoselüler kanser sıklığının arttığı belirtilmiştir. Tam tersine meme kanseri sıklığının ise azaldığı bildirilmiştir (94). Yaklaşık 29,000 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada ise gastrointestinal kanserler değerlendirilmiştir. Hastalar hafif inflamasyon (Marsh tip I-II), potansiyel çölyak (normal mukoza, pozitif seroloji) ve çölyak hastaları (villus atrofi, Marsh tip III) şeklinde ayrılmıştır. Hastalığın ilk yıllarında gastrointestinal kanser sıklığının üç grupta da artış gösterdiği ifade edilmiştir. Çalışmada aynı zamanda villus atrofi olanlarda lenfoproliferatif malignite sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (95). 48,000 çölyak hastası ve 240,000 kontrolün değerlendirildiği kapsamlı bir başka çalışmada ise ince barsak adenomları ve adenokarsinom sıklığının artış gösterdiği belirtilmiştir (96).

Gölemsel çalışmalarda ölyak hastalarında mortalitede küçük ancak anlamlı bir artış olduğu belirtilmiştir. Kapsamlı bir çalışmada 29,000 ölyak hastası değerdendirilmiş, hastalar sadece biyopside inflamasyon olanlar, normal mukozal histolojiye sahip olanlar (pozitif seroloji) ve belirgin ölyak hastalığı (Marsh tip III) olanlar şeklinde ayrılmıştır. Üç grubun hepsinde de mortalite oranının artış gösterdiği ifade edilmiştir. Mortalitedeki artışın büyük ölçüde kardiyovasküler hastalık ve maligniteden kaynaklandığı belirtilmiştir (97,98).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik kurul izni

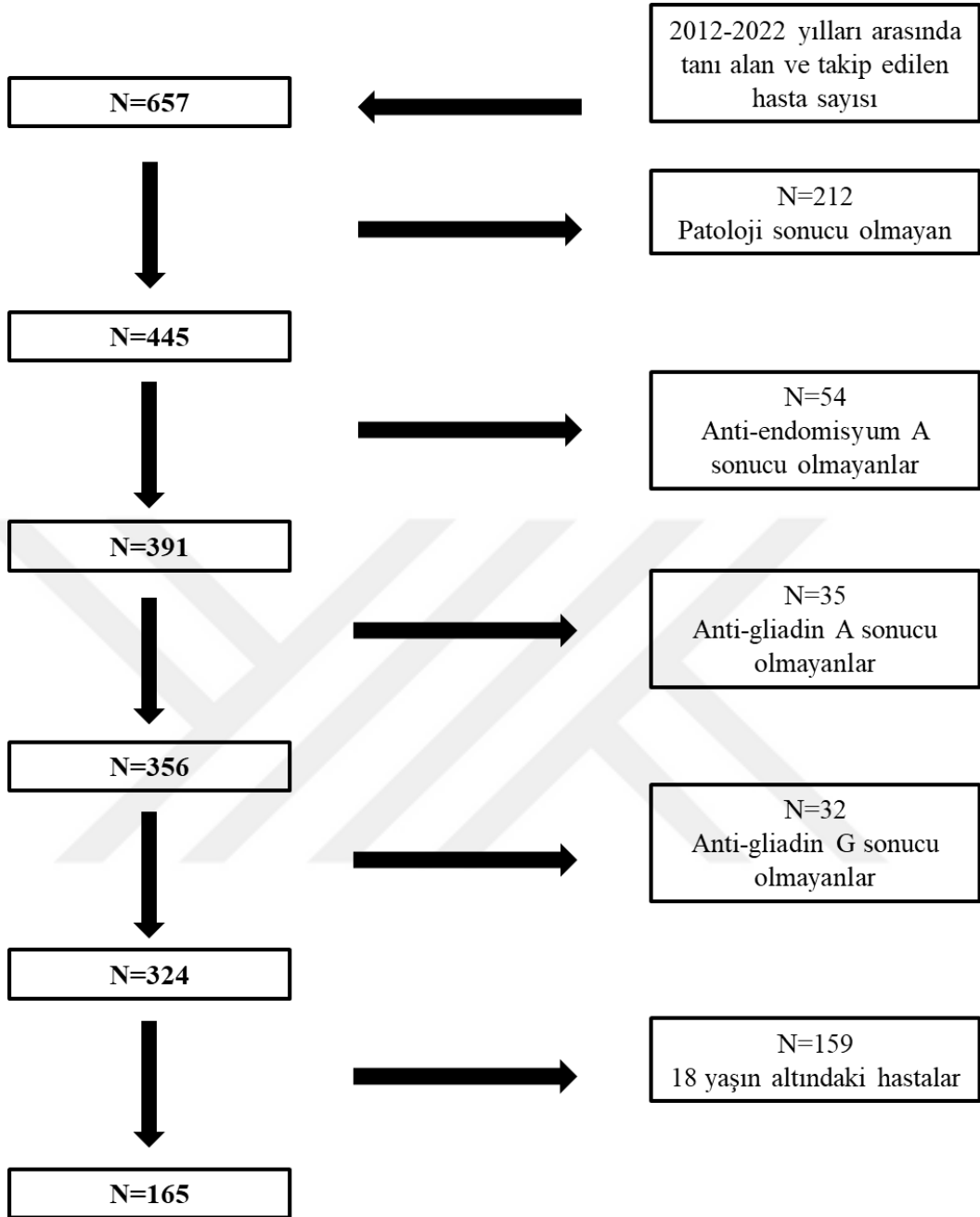
Çalışmamız Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 04.01.2023 tarih ve 2023/08 nolu onayı ile onaylanmıştır. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirisi ve İyi Klinik Uygulamaları'na uyumlu şekilde gerçekleştirilmiştir.

3.2. Hastaların toplanması

Çalışmamıza 2012 ile 2022 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi'nde çölyak hastalığı tanısı ile takipli olan 18 yaşından büyük, 80 yaşından küçük hastaların retrospektif olarak dahil edilmesi planlandı.

2012-2022 yılları arasında çölyak hastalığı tanısı ile takip edilen 657 hastaya ulaşıldı. Bu hastalardan histopatoloji sonucu olmayanlar (n=212) çalışmadan dışlandı. Oto-antikorlar arasından antiendomisyum A (n=54), anti-gliadin A (n=35) veya G (n=32) sonuçları olmayanlar ve 18 yaşın altındaki hastalar (n=159) çalışmadan

dışlandığında çalışmamıza 165 çölyak hastası ile gerçekleştirildi (Şekil 2).



Şekil 2. Hastaların çalışmaya dahil edilme planı

3.3. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- Histopatolojik olarak çölyak hastalığı tanısı almış olmak
- 18-80 yaş arasında olmak

- Endoskopik biyopsi örneğinin histopatolojik açıdan inncelenmiş olması
- Çölyak otoantikörleri çalışılmış olması

3.4. Çalışmadan dışlanma kriterleri

- 18 yaşından küçük, 80 yaşından büyük olmak
- Endoskopik biyopsi örneğinin alınmaması
- Çölyak otoantikörlerinin çalışılmamış olması

3.5. Çalışma protokolü

Çalışmaya dahil edilen olguların bilgileri retrospektif olarak hastane veri tabanından ve hasta dosyalarından elde edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, ek hastalıkları kaydedildi. Laboratuvar verileri arasından beyaz küre sayısı (WBC), hemoglobin, ortalama korpusküler hacim (MCV), vitamin B12, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) analizlere dahil edildi. Çölyak otoantikörleri arasından anti-endomisyum A, anti-gliadin A ve G, anti-doku transglutaminaz A seviyeleri kaydedildi. Laboratuvarımızın çölyak otoantikörleri için referans aralıkları aşağıda belirtilmiştir:

- Anti-endomisyum A için 0-20 U/ml
- Anti-gliadin A için 0-25 U/ml
- Anti-gliadin G için 0-25 U/ml
- Anti-doku transglutaminaz A için 0-20 U/ml

Hastaların histopatoloji sonuçlarının raporlanmasında hastanemizde Marsh sınıflandırma sistemi kullanılmamaktaydı. Bunun yerine spesifik bulgular yer almaktaydı. Çalışmamıza bu bulgular arasından villus atrofi ve intraepitelyal lenfosit artışı dahil edildi. Çölyak hastalığı ile uyumlu diğer bulgular kript hiperplazisi, lamina propia hücre yoğunluğunun artışı ve enterosit yapısındaki değişimler tüm hastalarda raporlanmadığı için analizlere dahil edilmedi. Histopatoloji sonuçlarında villus atrofi için şiddet sınıflaması yapılmadığı için villus atrofinin sadece varlığı dikkate alındı.

Çalışmamızda çölyak otoantikör seviyesi artış gösterdikçe villus atrofisindeki belirleyiciliğinin değerlendirilmesi amaçlandı. Bu nedenle tüm otoantikörlerin 1, 2, 5, 7

ve 10 kat artışlarının histopatolojik tanı üzerindeki tanısal performansı (sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer [PPD], negatif prediktif değer [NPD]) araştırıldı. Laboratuvar raporlama sistemi nedeniyle maksimum 10 katlık artışlar değerlendirilebildi. Pozitif testin gerçekte pozitif olma olasılığını ifade eden PPD değeri %100 olan otoantikör titreleri histopatolojik tanı ihtiyacını ortadan kaldırabileceği için, çalışmamızda özellikle %100 PPD için gereken otoantikör titresinin gösterilmesi amaçlandı.

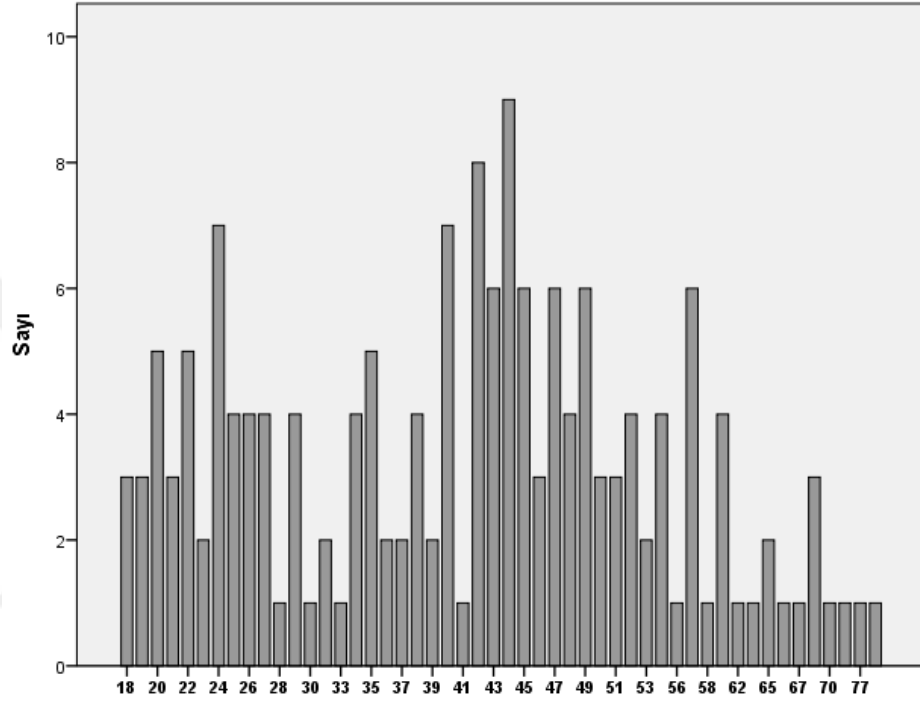
3.6. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, median (ortanca) şeklinde özetlenmiştir. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (“Kolmogorov–Smirnov”, “Shapiro-Wilk testleri”) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler iki grup arasında “Bağımsız Gruplarda T testi” kullanılarak karşılaştırılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler iki grup arasında “Mann Whitney U testi” ile karşılaştırılmıştır. Nominal verilerin karşılaştırılmasında “Ki-kare analizi” ve Fisher’s Exact test” tercih edilmiştir. Otoantikör titrelerinin histopatolojik bulgulardaki belirleyiciliği ROC analizleri ile değerlendirildi. ROC analizleri %95 güven aralığında eğri altında kalan alan (AUC) ile ifade edildi. ROC analizlerinde Youden İndeksi kullanılarak en iyi eşik değerler tespit edildi. Bu eşik değerlerin sensitivite, spesifite, PPD ve NPD değerleri hesaplandı. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05’in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı özellikler

Çalışmaya dahil edilen 165 hastanın ortalama tanı yaşı $41,0 \pm 13,9$ yıl idi (18-78 yaş). Hastaların yaş dağılımları Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Hastaların yaş dağılımları

Hastaların %67,9'u kadın, %32,1'i erkekti. Kadın/erkek oranı 2,1/1 idi. Hastaların %72,1'inde ek hastalık izlendi. En sık izlenen hastalıklar sırasıyla Hashimoto tiroiditi (%16,4), inflamatuvar romatizmal hastalıklar (%11,5), allerjik astım (%10,3) ve hipertansiyon (%9,1) idi. Tablo 6'da hastaların tanımlayıcı özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların tanımlayıcı özellikleri

Özellik	Sayı	Yüzde
Cinsiyet		
Kadın	112	67,9
Erkek	53	32,1
Ek hastalık varlığı	119	72,1
Hashimoto tiroiditi	27	16,4
İnflamatuvar romatizmal	19	11,5
Allerjik astım	17	10,3
Hipertansiyon	15	9,1
Tip 2 diyabetes mellitus	14	8,5
Malignite	10	6,1
Gastroözefageal reflü	9	5,5
Tip 1 diyabetes mellitus	7	4,2
Psikiyatrik	6	3,6
Osteoporoz	6	3,6
Hipertiroidi	5	3,0
Polisitemi	4	2,4
Atriyal fibrilasyon	3	1,8
Konjestif kalp yetmezliği	3	1,8
Diğer*	22	13,3

*Diğer; Obstrüktif uyku apne sendromu=2, polikistik over sendromu=2, kronik obstrüktif akciğer hastalığı=2, serebrovasküler olay=2, migren=2, derin ven trombozu=2, vaskülit=1, subakut tiroidit=1, siroz=1, miyotonik distrofi=1, koroner arter hastalığı=1, osteomalazi=1, epilepsi=1, otoimmün hepatit=1, otoimmün hemolitik anemi=1, primer biliyer kolanjit=1

Hastaların WBC, hemoglobin, MCV, albümin, vitamin B12, AST, ALT, CRP ve ESH sonuçları Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Hastaların laboratuvar sonuçları

Laboratuvar (n=165)	Dağılım Median (min-max)
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	7,0 (1,5-17,3)
Hemoglobin (g/dL)*	13,1 $\pm$ 2,1
MCV (fL)*	84,7 $\pm$ 6,7
Albumin (g/dL)*	4,5 $\pm$ 0,6
B12 (pg/mL)	312 (100-1628)
AST (U/L)	20 (10-88)
ALT (U/L)	20 (7-153)
CRP (mg/L)	1,2 (0,1-63,2)
ESH (mm/saat)	7 (1-56)

*Ortalama $\pm$ SD

**WBC; beyaz küre sayısı, MCV; ortalama korpusküler hacim, AST; aspartat aminotransferaz, ALT; alanin aminotransferaz, CRP; C reaktif protein, ESH; eritrosit sedimentasyon hızı

Hastaların çölyak otoantikorlarından anti-endomisyum A, antigliadin A ve G, anti-tGA değerlendirildi. Median anti-endomisyum A seviyesi 126 U/ml, anti-gliadin A seviyesi 38 U/ml, anti-gliadin G seviyesi 31 U/ml, anti-tGA seviyesi ise 66 U/ml idi (Tablo 8).

Tablo 8. Hastalarda çölyak otoantikorları ve otoantikor düzeyleri

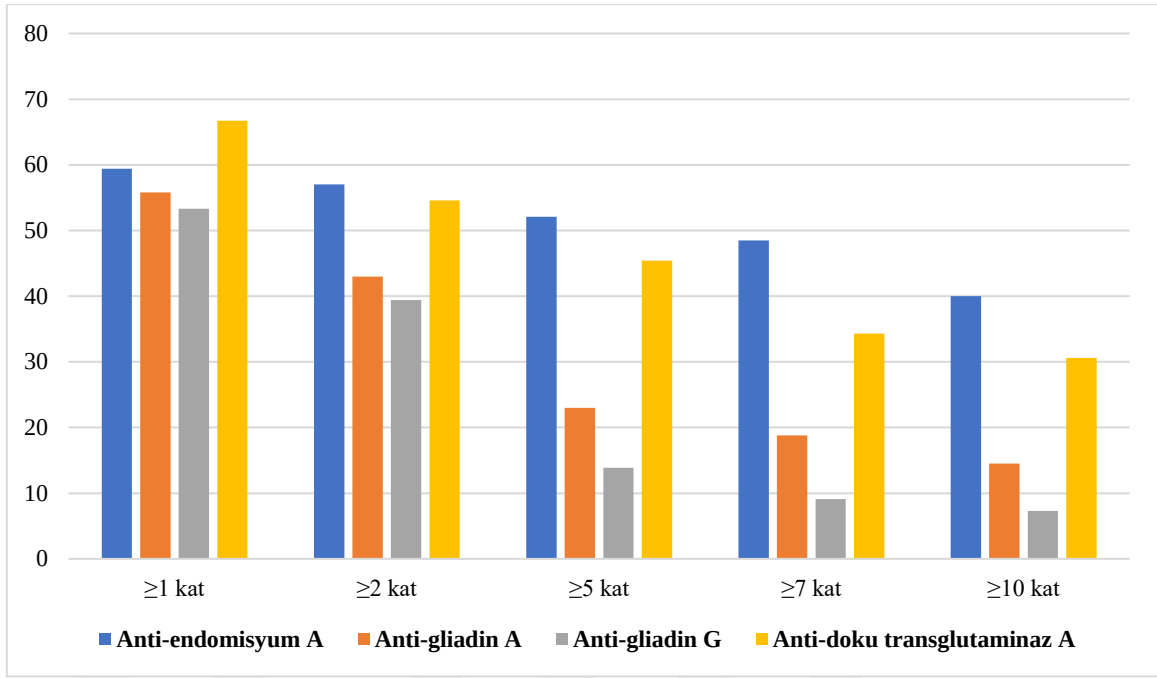
Oto-antikor	N	Median (min-max)
Anti-endomisyum A	165	126 (2-200)
Anti-gliadin A	165	38 (2-200)
Anti-gliadin G	165	31 (2-200)
Anti-tGA	108	66 (2-200)

*tGA; doku transglutaminaz A

Çölyak otoantikorların artış düzeyleri değerlendirildi. Tablo 9 ve Şekil 4'te antikorların artış seviyeleri gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastalarda çölyak otoantikorları ve otoantikor düzeyleri

Artış düzeyi	Anti-endomisyum A (0-20 U/ml) (n=165)	Anti-gliadin A (0-25 U/ml) (n=165)	Anti-gliadin G (0-25 U/ml) (n=165)	Anti-tGA (0-20 U/ml) (n=108)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
≥1 kat	98 (59,4)	92 (55,8)	88 (53,3)	72 (66,7)
≥2 kat	94 (57,0)	71 (43,0)	65 (39,4)	59 (54,6)
≥5 kat	86 (52,1)	38 (23,0)	23 (13,9)	49 (45,4)
≥7 kat	80 (48,5)	31 (18,8)	15 (9,1)	37 (34,3)
≥10 kat	66 (40,0)	24 (14,5)	12 (7,3)	33 (30,6)



Şekil 4. Olgularda otoantikor artış düzeyleri

Hastaların histopatolojik değerlendirmesi tüm hastalarda çölyakla uyumlu duodenit şeklinde raporlanmıştı. Buna ek olarak hastaların %94,5’inde intraepitelyal lenfosit artışı, %63’ünde villus atrofi izlenmişti (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların patoloji sonuçları

Özellik	N (%)
Villus atrofi	
Var	104 (63,0)
Yok	61 (37,0)
İntraepitelyal lenfosit artışı	
Var	156 (94,5)
Yok	9 (5,5)

4.2. Gruplar arası analizler

Histopatolojik olarak villus atrofi izlenen ve izlenmeyen hastaların demografik ve klinik özellikleri karşılaştırıldı. Villus atrofi izlenen hastalarda Hashimoto tiroditi ($p=0,009$) daha fazla izlenirken, inflamatuvar romatizmal hastalık ($p=0,045$) ve alerjik

astım (p=0,049) daha az izlenmişti. Ancak, iki grup arasında yaş, cinsiyet, ek hastalık varlığı ve laboratuvar sonuçları açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 11).

Tablo 11. Histopatolojik olarak villus atrofisi izlenen ve izlenmeyen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar sonuçları açısından karşılaştırılması

Özellik	Villus atrofisi (-) (n=61)	Villus atrofisi (+) (n=104)	p değeri
	N (%)	N (%)	
Yaş*	42,8 ± 13,6	40,0 ± 14,1	0,207 [†]
Cinsiyet			0,239 ^{††}
Kadın	38 (62,3)	74 (71,2)	
Erkek	23 (37,7)	30 (28,8)	
Ek hastalık varlığı	44 (72,1)	75 (72,1)	0,998 ^{††}
Hashimoto tiroiditi	4 (6,6)	23 (22,1)	0,009 ^{††}
İnflamatuvar romatizmal	11 (18,0)	8 (7,7)	0,045 ^{††}
Alerjik astım	10 (16,4)	7 (6,7)	0,049 ^{††}
Hipertansiyon	6 (9,8)	9 (8,7)	0,799 ^{††}
Tip 2 diyabetes mellitus	6 (9,8)	8 (7,7)	0,633 ^{††}
Laboratuvar			
WBC (10 ³ /μL)**	7,1 (1,5-17,3)	6,9 (1,5-17,2)	0,722 [‡]
Hemoglobin (g/dL)*	13,2 ± 2,2	13,1 ± 2,0	0,809 [‡]
MCV (fL)*	84,3 ± 6,2	84,9 ± 7,0	0,553 [‡]
Albumin (g/dL)*	4,5 ± 0,5	4,5 ± 0,7	0,607 [‡]
B12 (pg/mL)**	286 (100-1576)	325 (121-1628)	0,262 [‡]
AST (U/L)**	19 (13-88)	20 (10-88)	0,444 [‡]
ALT (U/L)**	18 (7-73)	20 (7-153)	0,362 [‡]
CRP (mg/L)**	1,2 (0,2-63,2)	1,3 (0,1-63,0)	0,684 [‡]
ESH (mm/saat)**	6 (2-56)	7,5 (1-54)	0,594 [‡]

*Ortalama ± SD, **Median (min-max)

[†]Bağımsız gruplarda t testi, ^{††}Ki-kare testi, [‡]Mann Whitney U testi

Histopatolojik incelemede villus atrofisi izlenen ve izlenmeyen hastaların otoantikör düzeyleri değerlendirildi. Villus atrofisi izlenen hastalarda anti-endomisyum A >20 U/ml (p<0,001), anti-gliadin A>25 U/ml (p<0,001) ve anti-gliadin G > 25 U/ml (p<0,001), anti-tGA> 20 U/ml (p<0,001) üzerinde olan hasta oranı villus atrofisi izlenmeyen hastalardan anlamlı derecede daha fazla idi (Tablo 12).

Tablo 12. Histopatolojik olarak villus atrofi izlenen ve izlenmeyen hastaların otoantikör düzeylerinin karşılaştırılması

Özellik	Villus atrofi (-) (n=61)	Villus atrofi (+) (n=104)	p değeri
	N (%)	N (%)	
Anti-endomisyum A >20 U/ml	17 (27,9)	81 (77,9)	<0,001
Anti-gliadin A >25 U/ml	17 (27,9)	74 (71,2)	<0,001
Anti-gliadin G >25 U/ml	15 (24,6)	72 (69,2)	<0,001
Anti-tGA>20 U/ml	14 (38,9)	58 (80,6)	<0,001

*Tüm analizlerde Ki-kare testi kullanıldı.

Villus atrofi izlenen hastalarda anti-endomisyum A ($p<0,001$), anti-gliadin A ($p<0,001$) ve G ($p<0,001$), anti-tGA ($p<0,001$) seviyeleri anlamlı derecede daha yüksekti (Tablo 13).

Tablo 13. Histopatolojik olarak villus atrofi izlenen ve izlenmeyen hastaların otoantikör seviyelerinin analizi

Özellik	Villus atrofi (-) (n=61)	Villus atrofi (+) (n=104)	p değeri
	Median (min-max)	Median (min-max)	
Anti-endomisyum A (seviyesi)	3 (2-200)	200 (2-200)	<0,001
Anti-gliadin A (seviyesi)	4 (2-200)	62,5 (2-200)	<0,001
Anti-gliadin G (seviyesi)	6 (2-200)	60,5 (2-200)	<0,001
Anti-tGA (seviyesi)	7 (2-200)	124 (2-200)	<0,001

*Tüm analizlerde Mann Whitney U testi kullanıldı

Histopatolojik olarak intraepitelyal lenfosit artışı izlenen ve izlenmeyen hastalar demografik, klinik ve laboratuvar sonuçları açısından karşılaştırıldı. Ancak yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar açısından anlamlı farklılık izlenmedi. İntraepitelyal lenfosit artışının sadece 9 hastada olması istatistikî açıdan önemli bir kısıtlılıktı (Tablo 14).

Tablo 14. Histopatolojik olarak intraepitelyal lenfosit artışı izlenen ve izlenmeyen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar sonuçları açısından karşılaştırılması

Özellik	Lenfosit artışı (-) (n=9)	Lenfosit artışı (+) (n=156)	p değeri
	N (%)	N (%)	
Yaş*	40,3 ± 13,4	41,1 ± 14,0	0,871 [†]
Cinsiyet			0,720 ^{††}
Kadın	7 (77,8)	105 (67,3)	
Erkek	2 (22,2)	51 (32,7)	
Ek hastalık varlığı	5 (55,6)	114 (73,1)	0,267 ^{††}
Hashimoto tiroiditi	1 (11,1)	26 (16,7)	0,550 ^{††}
İnflamatuvar romatizmal	1 (11,1)	18 (11,5)	0,723 ^{††}
Alerjik astım	0	17 (10,9)	0,366 ^{††}
Hipertansiyon	1 (11,1)	14 (9,0)	0,585 ^{††}
Tip 2 diyabetes mellitus	1 (11,1)	13 (8,3)	0,559 ^{††}
Laboratuvar			
WBC (10 ³ /μL)**	7,4 (3,8-17,2)	7,0 (1,5-17,3)	0,709 [‡]
Hemoglobin (g/dL)*	12,0 ± 2,2	13,2 ± 2,1	0,095 [†]
MCV (fL)*	83,9 ± 8,0	84,7 ± 6,6	0,725 [†]
Albumin (g/dL)*	3,8 ± 0,9	4,6 ± 0,6	0,001 [‡]
B12 (pg/mL)**	283 (125-380)	317 (100-1628)	0,288 [‡]
AST (U/L)**	15 (11-50)	20 (10-88)	0,421 [‡]
ALT (U/L)**	18 (9-57)	20 (7-153)	0,484 [‡]
CRP (mg/L)**	2,4 (0,6-43,0)	1,2 (0,1-63,2)	0,120 [‡]
ESH (mm/saat)**	9 (4-43)	6,5 (1-56)	0,592 [‡]

*Ortalama ± SD, **Median (min-max)

[†]Bağımsız gruplarda t testi, ^{††}Fisher Exact test, Ki-kare testi, [‡]Mann Whitney U testi

Histopatolojik olarak intraepitelyal lenfosit artışı olan ve olmayan hastalarda otoantikor yükseklikleri karşılaştırıldı, ancak anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 15).

Tablo 15. Histopatolojik olarak intraepitelyal lenfosit artışı izlenen ve izlenmeyen hastalarda otoantikorların karşılaştırılması

Özellik	Lenfosit artışı (-) (n=9)	Lenfosit artışı (+) (n=156)	p değeri
	N (%)	N (%)	
Anti-endomisyum A >20 U/ml	4 (44,4)	94 (60,3)	0,488 ^{††}
Anti-gliadin A >25 U/ml	5 (55,6)	86 (55,1)	0,628 ^{††}
Anti-gliadin G >25 U/ml	4 (44,4)	83 (53,2)	0,737 ^{††}
Anti-tGA >20 U/ml	3 (50,0)	69 (67,6)	0,398 ^{††}

*Fisher Exact test

Histopatolojik olarak intraepitelyal lenfosit artışı olan ve olmayan hastalarda otoantikor seviyeleri karşılaştırıldı, ancak anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 16).

Tablo 16. Histopatolojik olarak intraepitelyal lenfosit artışı izlenen ve izlenmeyen hastaların karşılaştırılması

Özellik		Lenfosit artışı (-) (n=9)	Lenfosit artışı (+) (n=156)	p değeri
		Median (min-max)	Median (min-max)	
Anti-endomisyum (seviyesi)	A	3 (2-200)	128 (2-200)	0,407
Anti-gliadin A(seviyesi)		33 (2-200)	39 (2-200)	0,673
Anti-gliadin G (seviyesi)		6 (2-100)	33,5 (2-200)	0,170
Anti-tGA (seviyesi)		24 (2-200)	67 (2-200)	0,495

*Mann Whitney U testi

4.3. ROC analizleri

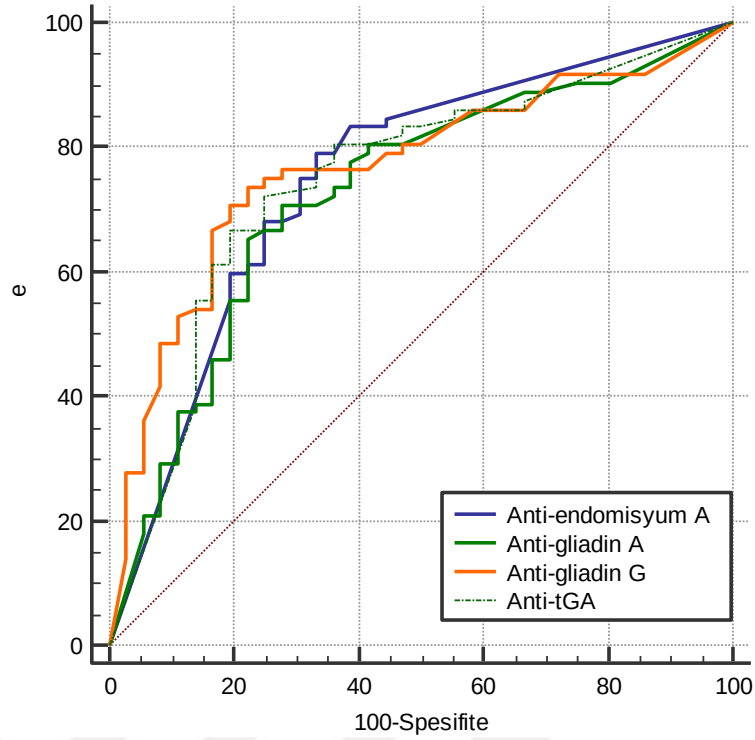
Otoantikorların villus atrofisindeki belirleyiciliği ROC analizleri ile değerlendirildi. Villus atrofisinde tüm antikorlar belirleyici idi. En belirleyici antikorlar anti-endomisyum A (AUC=0,769, $p<0,001$) ve anti-tGA (AUC=0,747, $p<0,001$) idi. Benzer şekilde, anti-gliadin A (AUC=0,733, $p<0,001$) ve anti-gliadin G'nin (AUC=0,730, $p<0,001$) belirleyiciliği de diğerlerine yakındı (Tablo 17).

Tablo 17. Çölyak otoantikorlarının villus atrofisindeki belirleyiciliği

Özellik		AUC	%95 GA	p değeri
Anti-endomisyum (seviyesi)	A	0,769	0,697-0,831	<0,001
Anti-tGA (seviyesi)		0,747	0,654-0,825	<0,001
Anti-gliadin A(seviyesi)		0,733	0,659-0,799	<0,001
Anti-gliadin G (seviyesi)		0,730	0,655-0,796	<0,001

*AUC; eğri altında kalan alan, GA; güven aralığı, tGA; doku transglutaminaz A

Çölyak otoantikorlarının villus atrofisindeki belirleyiciliği için yapılan ROC analizi eğrileri Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Çölyak otoantikorlarının villus atrofisindeki belirleyicini gösteren ROC eğrileri

ROC analizi sonrasında çölyak otoantikorların villus atrofisi için en iyi eşik değerleri ve bu eşik değerlerin tanısal performansı hesaplandı. Anti-endomisyum A düzeyinin 8 U/ml üzerinde olması villus atrofisi için %78,8 sensitivite, %72,1 spesifite göstermekteydi. Anti-gliadin A seviyesinin 28 U/ml üzerinde olması ise %70,1 sensitivite, %73,7 spesifiteye sahipti. Antigliadin G seviyesinin 22 U/ml üzerinde olması villüs atrofisinde %70,1 sensitivite, %75,4 spesifite ile belirleyici idi. Son olarak Anti-tGA seviyesinin 40 U/ml üzerinde olması %72,2 sensitivite ve %75,0 spesifite ile belirleyici idi (Tablo 18).

Tablo 18. Çölyak otoantikörlerinin villus atrofindeki tanısal performansları

Özellik	Cut-off	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
Anti-endomisyum A	>8	78,8	72,1	82,8	66,7
Anti-gliadin A	>28	70,1	73,7	82,0	59,2
Anti-gliadin G	>22	70,1	75,4	83,0	59,7
Anti-tGA	>40	72,2	75,0	85,2	57,4

* tGA; doku transglutaminaz A, PPD; pozitif prediktif değer, NPD; negatif prediktif değer

En iyi eşik değerlere ek olarak, antikor artışlarının da villus atrofindeki tanısal performansı hesaplandı. Antikor seviyeleri yükseldikçe villus atrofindeki belirleyiciliğin azaldığı, bununla birlikte beklendiği üzere sensitivitenin azalarak spesifitelerin artış gösterdiği izlendi (Tablo 19).

Tablo 19. Çölyak otoantikör artışlarının villus atrofindeki tanısal performansları

	AUC	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
Anti-endomisyum A					
≥1 kat	0,750	77,8	72,1	82,7	65,7
≥2 kat	0,744	75,0	73,7	83,0	63,4
≥5 kat	0,718	68,2	75,4	82,6	58,2
≥7 kat	0,716	64,4	78,6	83,7	56,5
≥10 kat	0,700	54,8	85,2	86,4	52,5
Anti-gliadin A					
≥1 kat	0,708	71,1	70,4	80,4	58,9
≥2 kat	0,698	57,6	81,9	84,5	53,2
≥5 kat	0,605	30,7	90,1	84,2	43,3
≥7 kat	0,597	25,9	93,4	87,1	42,5
≥10 kat	0,589	21,1	96,7	91,7	41,8
Anti-gliadin G					
≥1 kat	0,728	70,1	75,4	83,0	59,7
≥2 kat	0,695	53,8	85,2	86,2	52,0
≥5 kat	0,585	20,1	96,7	91,3	41,5
≥7 kat	0,546	12,5	96,7	86,7	39,3
≥10 kat	0,597	25,9	93,4	87,1	42,5
Anti-tGA					
≥1 kat	0,708	80,5	61,1	80,6	61,1
≥2 kat	0,722	69,4	75,0	84,7	55,1
≥5 kat	0,715	59,7	83,3	87,8	50,8
≥7 kat	0,653	44,4	86,1	86,5	43,7
≥10 kat	0,625	38,8	86,1	84,8	41,3

*AUC; eğri altında kalan alan, tGA; doku transglutaminaz A, PPD; pozitif prediktif değer, NPD; negatif prediktif değer

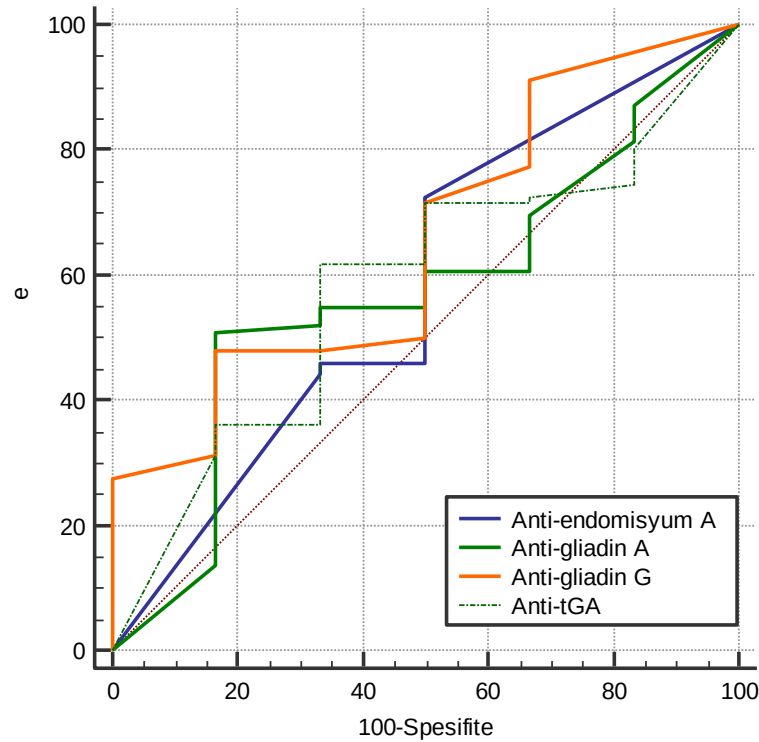
Çölyak otoantikorlarının intraepitelyal lenfosit artışındaki belirleyiciliği ROC analizleri ile değerlendirildi. Ancak intraepitelyal lenfosit artışında otoantikorlarının tek başına belirleyici olmadığı izlendi (Tablo 20).

Tablo 20. Çölyak otoantikorlarının intraepitelyal lenfosit artışındaki belirleyiciliği

Özellik	AUC	%95 GA	p değeri
Anti-endomisyum A (seviyesi)	0,579	0,499-0,655	0,464
Anti-gliadin A (seviyesi)	0,542	0,462-0,619	0,669
Anti-gliadin G (seviyesi)	0,636	0,558-0,709	0,199
Anti-tGA (seviyesi)	0,582	0,483-0,676	0,481

*AUC; eğri altında kalan alan, GA; güven aralığı, tGA; doku transglutaminaz A

Çölyak otoantikorlarının intraepitelyal lenfosit artışındaki belirleyiciliği için yapılan ROC analizi eğrileri Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6. Lenfosit artışında çölyak otoantikorlarının belirleyiciliği

Otoantikorların intraepitelyal lenfosit artışındaki tanısal performansları hesaplandı. Ancak tanısal performansları yeterli düzeyde değildi (Tablo 21).

Tablo 21. Çölyak otoantikorlarının intraepitelyal lenfosit artışıdaki tanısal performansları

Özellik	Cut-off	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
Anti-endomisyum A	>3	69,2	55,5	96,4	9,4
Anti-gliadin A	>52,6	41,6	77,7	97,0	7,1
Anti-gliadin G	>2	86,5	44,4	96,4	16,0
Anti-tGA	>39,6	61,7	66,6	96,9	9,3

* tGA; doku transglutaminaz A, PPD; pozitif prediktif değer, NPD; negatif prediktif değer

Tablo 22’de çölyak otoantikor artış seviyelerinin intraepitelyal lenfosit artışıdaki tansısal performanslar gösterilmiştir.

Tablo 22 . Çölyak otoantikor artışlarının lenfosit artışıdaki tanısal performansları

	AUC	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
Anti-endomisyum A					
≥1 kat	0,579	60,2	55,5	95,9	7,5
≥2 kat	0,566	57,6	55,5	95,7	7,0
≥5 kat	0,541	52,5	55,5	95,3	6,3
≥7 kat	0,521	48,7	55,5	95,0	5,9
≥10 kat	0,535	40,3	66,6	95,5	6,1
Anti-gliadin A					
≥1 kat	0,501	55,7	44,4	94,6	5,5
≥2 kat	0,551	43,5	66,6	95,8	6,4
≥5 kat	0,563	23,7	88,8	97,4	6,3
≥7 kat	0,541	19,2	88,8	96,8	6,0
≥10 kat	0,518	14,7	88,8	95,8	5,7
Anti-gliadin G					
≥1 kat	0,547	53,8	55,5	95,5	6,5
≥2 kat	0,591	40,3	77,7	96,9	7,0
≥5 kat	0,574	14,7	100	100	6,3
≥7 kat	0,538	9,6	100	100	6,0
≥10 kat	0,538	7,6	100	100	5,9
Anti-tGA					
≥1 kat	0,588	67,6	50,0	95,8	8,3
≥2 kat	0,613	55,8	66,6	96,6	8,2
≥5 kat	0,564	46,0	66,6	95,9	6,8
≥7 kat	0,593	35,2	83,3	97,3	7,0
≥10 kat	0,574	31,3	83,3	97,0	6,7

*AUC; eğri altında kalan alan, tGA; doku transglutaminaz A, PPD; pozitif prediktif değer, NPD; negatif prediktif değer

5. TARTIŞMA

Genetik olarak yatkın bireylerde izlenen otoimmün bir hastalık olan çölyak hastalığı genel toplumun %1,4'ünü etkilemektedir (20). Çölyak hastalığı tanısı klinik bulgular, serolojik testler ve villus atrofinin gösterilmesi ile yapılmaktadır (72,99). Çölyak oto-antikorlarının keşfi sonrasında hastalığın saptanma oranları artış göstermiştir. Günümüzde çölyak oto-antikorları tarama ve tanı sürecinin rutin bir parçası haline gelmiştir, aynı zamanda olguların takibinde de kullanılmaktadır (99). Yakın zamanda çocuklarda yüksek anti-transglutaminaz oto-antikor titrelerinin villus atrofi için %100'e yakın belirleyici olduğu gösterilmesinden sonra, tanı sürecinde değişikliğe gidilmiş, HLA-DQ2 ve DQ8 alleli olan çocuklarda klinik semptomlarla birlikte yüksek antikor titrelerinde biyopsinin gerekli olmadığı ifade edilmiştir. Bu yöntem ile biyopsi gibi invazif işlemlerin hasta ve sağlık sistemi üzerindeki yükünün azalacağı ifade edilmiştir. Çocuklarda çölyak hastalığı ESPGHAN rehberlerinde anti-tGA titrelerindeki 10 kat ve üzeri artışlar tanısal öneminden bahsedilmiştir (99,100). Ancak yetişkinlerde serolojik belirteçlerle histopatolojik bulgular arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle çalışmamızda çölyak oto-antikorları ile histopatolojik bulgular arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda histopatolojik bulgular içerisinde villus atrofi ve intraepitelyal lenfosit artışı dikkate alınmıştır. Çölyak tanısında ana belirleyici bulgu olan villus atrofi varlığına göre değerlendirildiğinde, anti-endomisyum A, anti-gliadin A ve G, anti-tGA seviyelerinin villus atrofi olanlarda daha yüksek olduğu izlendi. Ancak intraepitelyal lenfosit artışına göre değerlendirildiğinde böyle bir ilişki gösterilemedi. Bulgularımız çölyak oto-antikor seviyelerinin villus atrofi ile ilişkili olduğuna işaret etmekteydi. Çok sayıda çalışmada serolojik testlerin histopatolojik bulgularla ilişkili olduğu belirtilmiştir (101-103). Ancak bu çalışmaların bir kısmı çocuklarda (104; 105), bir kısmı yetişkinlerde (106,107), bir kısmında ise hem çocuk hem yetişkinler birlikte değerlendirilmiştir (108; 102). Ancak çocuklarda ve yetişkinlerde hastalık özellikleri farklı seyredebilmektedir. Vivas ve ark'nın (102) çalışmasında çocuklarda anti-tGA seviyelerinin yetişkinlerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca çalışmaların çoğunda serolojik testlerden sadece anti-tGA ile histopatolojik bulguların ilişkisi değerlendirilmiştir (106,109).

Çalışmamızda ise üç ana serolojik belirtecin histopatolojik sonuçlarla ilişkisi değerlendirilmiştir. Bulgularımızı destekleyen çalışmalar daha önce bildirilmiştir.

Tarmure ve ark'nın (103) çalışmasında biyopsi ile doğrulanmış 26 yetişkin çölyak hastasında serolojik profil değerlendirilmiştir. Çalışmada total villus atrofi olanlarda anti-tGA oto-antikorlarının sensitivitesi %100, anti-endomisyum oto-antikorlarının sensitivitesi ise %92 bildirilmiştir. Subtotal villus atrofi olan olgularda bu oranlar %43 ve %50'ye azalmış, parsiyel villus atrofi olan hastalarda ise oranlar sırasıyla %15 ve %34'e azalmıştır. Bu nedenle çalışmada serolojik belirteçlerin histopatolojik bulgular ile korele olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca anti-tGA oto-antikorların histopatolojik bulguları göstermede anti-endomisyum oto-antikorlarından daha hassas olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise ROC analizlerinde anti-endomisyum oto-antikorları anti-tGA oto-antikorlarından daha başarılı bulundu. Çalışmamızda villus atrofi için daha farklı sensitivite ve spesifiteler elde edildi. Ancak çalışmamızda villus atrofi şiddeti değerlendirilmemişti. Total, subtotal ve parsiyel villus atrofi şeklinde bir ayırım yapılmamıştı.

Abrams ve ark'nın (107) çalışmasında ise biyopsi ve glutensiz diyet ile doğrulanmış 115 yetişkin hastada, tanı anındaki serolojik testlerin patolojik bulgular ile korelasyonu değerlendirilmiştir. Çalışmada total villus atrofi olan olguların %77'sinde anti-endomisyum oto-antikorları izlenirken, parsiyel villus atrofi olanların %33'ünde izlenmiştir. Ayrıca total villus atrofi olan tüm olgularda anti-tGA antikorları yüksek seviyede izlenmiştir. Bu nedenle çalışmada serolojik testlerin patolojik bulgular ile korele olduğu, ancak seronegatif hastalar olması nedeniyle tek başına kullanılmak için yeterli sensitivitede olmadıkları belirtilmiştir. Bu çalışmada antikor titrelerinin histopatolojik bulgularla ilişkisi değerlendirilmemiştir.

Benzer sonuçlar Tursi ve ark'nın (106) çalışmasında da ifade edilmiştir. Bu çalışmada 119 yetişkin çölyak hastasında belirgin villus atrofiyle karakterize Marsh IIIb ve IIIc lezyonlarda anti-tGA seviyelerinin daha yüksek olduğu ifade edilmiştir. Hem yetişkin hem de çocuk olguları değerlendiren bir diğer çalışmada benzer sonuçlar bildirilmiştir (102). Vivas ve ark'nın (102) çalışmasında 66 çocuk ve 54 yetişkin çölyak hastasında anti-tGA seviyelerinin villus atrofi derecesi ile korele olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca çocuklarda anti-tGA seviyelerinin yetişkinlerden daha yüksek

olduğu bildirilmiş, bu nedenle serolojik testlerin yetişkin ve çocuklar arasında performanslarının farklı olabileceği belirtilmiştir.

Çalışmamızın ikinci aşamasında çölyak otoantikör titreleri ile histopatolojik bulguların ilişkisi değerlendirildi. Villus atrofisinde anti-endomisyum, gliadin ve anti-tGA oto-antikör titreleri artış gösterdikçe sensitivite ve pozitif prediktif değerlerinin artış gösterdiği izlendi. Pozitif prediktif değer; pozitif sonuçların gerçekte pozitif olma olasılığını ifade ettiği için biyopsi gerekliliğinin çocuklarda olduğu gibi ortadan kaldırılması için %100'e ulaşması gerekmektedir. Ancak çalışmamızda anti-endomisyum A seviyesindeki 10 kat ve üzeri artışların villus atrofisindeki pozitif prediktif değeri %86,4 izlendi. Pozitif prediktif değer anti-gliadin A için en yüksek %91,7, anti-gliadin G için %87,1, anti-tGA için %84,8 elde edildi. Bulgularımız serolojik testlerdeki belirgin artışların histopatolojik sonuçlarla daha yakından ilişkili olduğuna, ancak serolojik testlerin yetişkin olgularda biyopsi gerekliliğini tam olarak ortadan kaldıramayacağı yönündeydi. Antikör titrelerindeki daha yüksek artışlar daha yüksek pozitif prediktif değerler verebilir, ancak serolojik belirteçler için laboratuvarımızda 10 kat ve üzerindeki artışlar değerlendirilememekteydi. Sınırlı sayıda çalışmada antikör titrelerinin çölyak hastalığında histopatolojik bulgulardaki belirleyiciliği değerlendirilmiştir. Ancak bu çalışmalar arasında belirgin metodolojik farklılıklar bulunmaktaydı (108-112).

Sugai ve ark'nın (110) çalışmasında çölyak hastalığı için yüksek riskli yetişkin hastalar ile düşük riskli hastalar prospektif bir çalışma dizaynında karşılaştırılmıştır. Yüksek riskli hastalar diyare, kilo kaybı, demir eksikliği anemisi veya malabsorbsiyon gibi semptomları nedeniyle endoskopik değerlendirmeye sevk edilen hastalardan oluşmaktayken, düşük riskli hastalar spesifik olmayan semptomlar (yanma, reflü, epigastrik ağrı vb) nedeniyle endoskopik değerlendirme için sevk edilen hastalardan oluşmaktaydı. Yüksek riskli grubun %39,1'inde, düşük riskli grubun ise %3,3'ünde çölyak hastalığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada endoskopi öncesinde olguların serolojik profilleri değerlendirilmiş ve histopatolojik sonuçlarla ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada yüksek riskli grupta anti-tGA'nın sensitivitesi (20 IU/l) %95,2, sensitivitesi %97,9 hesaplanmıştır. Çalışmamızda ise anti-tGA için villus atrofi için %72,2 sensitivite, %75 spesifite izlenmişti. Sugai ve ark'nın (110) çalışmasında ise Marsh IIIa ve üzeri lezyonlar dikkate alındığı için anti-tGA için daha yüksek tanısal performanslar bildirilmiştir. Sugai ve ark'nın (110) çalışmasında maksimum pozitif prediktif değer için

(%100) anti-tGA eşik değerinin 34 IU/l olması gerektiği bildirilmiştir. Çalışmamızda ise %100 prediktif değere ulaşabilen bir antikor titresi izlenmedi. Düşük riskli popülasyonda ise eşik değerin 139 IU/l olması gerektiği belirtilmiştir. Çalışmada ayrıca düşük riskli grupta sadece serolojik testlerin kullanımıyla çölyak olgularının önemli bir kısmının atlanabileceği bildirilmiştir. Çölyak hastalığı için yüksek riskli bireylerde serolojik testler için daha yüksek eşik değerlerin tercih edilmesiyle biyopsi ihtiyacının önemli oranda ortadan kalkabileceği ifade edilmiştir. Bu çalışmanın prospektif dizaynda olması, çölyak hastalığı tanısı doğrulanmayan olguların dahil edilmesi, histopatolojik bulguların sınıflandırılma yönteminin farklı olması daha yüksek sonuçlar bildirilmesine neden olmuş olabilir.

Beltran ve ark'nın (111) 2014 yılındaki çalışmasında 166 yetişkin ve 36 çocuk çölyak hastası retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada Marsh evresi artış gösterdikçe anti-tGA seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir. Çalışmada ayrıca serolojik testler farklı yöntemlerle çalışılmış ve bu yöntemler arasında farklılık olduğu ifade edilmiştir. Marsh III lezyonlar için anti-tGA seviyesinin 45 IU/l üzerinde olması gerektiği, bu seviyede %51,6 sensitivite, %100 spesifite gösterdiği, spesifitesinin yüksek sensitivitesinin düşük olmasının aynı zamanda serolojik testlerin biyopsi ihtiyacını azaltabileceğine işaret ettiği ifade edilmiştir. Marsh I-II lezyonlar için ise normalin 11,25 katının eşik değeri olarak kabul edilmesi önerilmiştir. Çalışmamızda villus atrofi olmayan olguların olması, Marsh II olguların da yer aldığına işaret etmekteydi. Çalışmamızda bu nedenle Marsh III'ü dikkate alan çalışmalara kıyasla daha düşük pozitif prediktif değeri elde edilmiş olabilir.

Penny ve ark'nın (112) 2021 yılındaki çalışmasında 3 farklı yetişkin hasta grubunda anti-tGA titrelerinin Marsh III lezyonlardaki belirleyiciliği değerlendirilmiştir. Çalışmada birinci grup semptomları nedeniyle çölyak hastalığı kliniğinde değerlendirilen anti-tGA ve duodenal biyopsi sonuçları olan hastalardan oluşmaktaydı. Aynı zamanda bu grup çölyak hastalığı için yüksek riskli olgular olarak tanımlanmıştır. İkinci hasta grubu ise spesifik olmayan semptomlar nedeniyle endoskopi yapılan düşük riskli olgulardan oluşmaktaydı. Çalışmada anti-tGA titrelerindeki 10 kat ve üzerindeki artışların birinci gruptaki pozitif prediktif değeri %98,7, ikinci grupta ise %100 bildirilmiştir. Bu nedenle çalışmada yüksek anti-tGA titrelerinin tanısal performansı nedeniyle biyopsi ihtiyacını belirli hastalarda ortadan kaldırabileceği ifade edilmiştir. Çalışmamızda ise anti-tGA titrelerindeki 10 katlık bir artış için daha düşük pozitif prediktif değerler elde edilmiştir.

Çalışmamıza yüksek riskli bireyler yerine klinik, serolojik ve histopatolojik değerlendirmelerle çölyak hastalığı tanısı almış olguların dahil edilmesi ve Marsh III lezyonlar yerine villus atrofinin kullanılması daha düşük sonuçlar elde edilmesine neden olmuş olabilir.

Singh ve ark'nın (113) çalışmasında duodenal biyopsi ile çölyak hastalığı doğrulanmış 366 yetişkin olguda anti-tGA titreleri ile patolojik bulguların ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada Marsh IIIc hastaların anti-tGA seviyelerinin diğer evrelerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmada anti-tGA seviyelerindeki 10 kat ve daha fazla bir artışın Marsh II ve üzeri hastalar için %94,7 sensitivite gösterdiği bildirilmiştir. Anti-tGA seviyelerindeki 14 kat ve daha fazla bir artışın ise Marsh II ve üzeri hastalar için %100 pozitif prediktif değere sahip olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda antikor titrelerindeki artış laboratuvarımızın referans aralığı nedeniyle 10 kata kadar değerlendirilmiştir. Çalışmamızda anti-tGA seviyelerindeki 10 kat ve daha fazla artışın villus atrofindeki pozitif prediktif değeri %84,8 idi. Singh ve ark'nın (113) çalışmasında sadece anti-tGA seviyeleri değerlendirilirken bizim çalışmamızda anti-endomisyum ve gliadin oto-antikorları da değerlendirilmiştir ve anti-gliadin A seviyesinin 10 kattan fazla artması daha iyi bir pozitif prediktif değere (%91,7) sahipti. Anti-endomisyum A için bu değer çalışmamızda %86,4, antigliadin G için %87,1 idi. İntraepitelyal lenfosit artışında ise daha iyi pozitif prediktif değerler elde edilmişti. 10 kat ve üzeri artışlar anti-endomisyum A için %95,5, anti-gliadin A için %95,8, anti-gliadin G için %100, Anti-tGA için %97 pozitif prediktif değere sahipti. Ancak histopatolojik bulgular içerisinden villus atrofinin tanıdaki önemi intraepitelyal lenfosit artışından oldukça fazladır (114-117). Çalışmamızda bu nedenle villus atrofindeki sonuçlarımızın tanı için daha güvenilir olduğu düşünüldü.

Hill ve ark'nın (109) çalışmasında biyopsi ile doğrulanmış 146 yetişkin hastada anti-tGA titrelerinin tanısal önemi incelenmiştir. Çalışmada anti-tGA seviyelerindeki 10 kattan fazla artışların çölyak hastalığı için %100 prediktif değere sahip olduğu bildirilmiştir. Anti-tGA seviyelerinin 3,3 kattan fazla artması %95, 6,7 kattan fazla artması %98 pozitif prediktif değer göstermiştir. Çalışmamıza kıyasla daha yüksek değerler elde edilmesinde bu çalışmaya anti-tGA seviyesi 10 IU/l olan hastaların dahil edilmesi ve farklı bir serolojik kitin kullanılması etkili olmuş olabilir. Daha önce serolojik test çalışma yöntemlerinin farklı olmasının sonuçları etkileyebileceği bildirilmiştir (104).

Donaldson ve ark'nın (108) çalışmasında anti-tGA seviyesi 100 IU/l'nin üzerinde olan 48 yetişkin ve 28 çocuk olgu değerlendirilmiştir. Bu olguların %96'sında duodenal biyopsisinin Marsh III ile uyumlu olduğu ifade edilmiştir. Çalışmada bu nedenle yüksek anti-tGA seviyelerinin tanısal önemi vurgulanmıştır. Majeed (101) tarafından yapılan çalışmada ise yeni tanı almış 161 yetişkin çölyak hastası değerlendirilmiştir. Çalışmada anti-tGA seviyeleri kategorilere ayrılarak (<10, 10-20, 20-60, >60 IU/l) Marsh evrelerinin dağılımı değerlendirilmiş ve anti-tGA seviyelerine göre Marsh evrelerinin anlamlı farklılık gösterdiği ifade edilmiş, bu nedenle anti-tGA ile histopatolojik bulguların ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada bulgularımızdaki gibi anti-tGA seviyelerinin tanısal performansları (pozitif prediktif değer) değerlendirilmemiştir.

Çocuk olgularda serolojik testlerin histopatolojik sonuçlarla ilişkisi hakkında yapılan çalışmalarda yüksek antikor titrelerinin biyopsi ihtiyacını ortadan kaldıracıcağı bildirilmiştir. Loberman-Nachum ve ark'nın (105) çalışmasında 252 pediatrik çölyak hastasının serolojik ve histopatolojik bulguları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmada olgular anti-transglutaminaz seviyesine göre gruplandırılmıştır. Anti-tGA seviyesinde 10 kattan daha fazla artış olanlarda Marsh evresi 2-3c arasında olanların oranı %98 iken, anti-tGA seviyesi 5-10 kat artarlarda %68, 5 kattan az artarlarda ise %64 bildirilmiştir. Anti-tGA titrelerinin yüksek olması biyopsi sonuçlarıyla yakın korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmamızda ise anti-tGA seviyesinin 10 kattan fazla artması villus atrofisindeki pozitif prediktif değerinin %84,8 olduğu izlendi. Loberman-Nachum ve ark'nın (105) çalışmasında çocukların dahil edilmesi nedeniyle daha yüksek oranlar elde edilmiş olabilir. Bulgularımız yetişkinlerde serolojik profilin villus atrofisinde belirleyici olduğu, antikor titrelerinde belirgin artışların patolojik sonuçlarla daha yakın korele olduğu, ancak pozitif prediktif değerin %90 seviyesine kadar ulaşabildiğı, bu nedenle çocuklarda olduğu gibi yetişkinlerde serolojik belirteçlerdeki belirgin artışların biyopsi ihtiyacını ortadan kaldıramadığı söylenebilir. Liu ve ark'nın (104) çalışmasında anti-tGA pozitifliği olan 42 çocuk olguda anti-tGA indeksi normal eşik değeri olan 0,05 alındığında histolojik tanı için %76 pozitif prediktif değere sahipken, bu değerin 10 katı alındığında (0,5) pozitif prediktif değerinin %96'ya çıktığı bildirilmiştir. Bu nedenle çalışmada yüksek antikor titrelerinin tanı ve tarama sırasında daha kullanışlı olabileceğı ifade edilmiştir.

Losurdo ve ark'nın (13) yaptığı derlemede serolojik testler ve histopatolojik bulgular arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar değerlendirilmiştir. Çalışmada anti-tGA

seviyelerindeki 10 kat ve üzerindeki artışların bazı çalışmalarda yüksek pozitif prediktif değere sahip olduğu belirtilmiş, ancak aynı zamanda yetişkin hastalarda çocuklardan daha farklı eşik değerlerin yararlı olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca biyopsiyi dışlayan yaklaşım için yetişkinlerde çocuklardan çok daha yaygın olan seronegatif yaklaşımın önemli bir sınırlılık olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda klinik bulguların tanıdaki etkinliği değerlendirilmemiştir. Ancak antikor titrelerine klinik bulguların eklenmesi ile daha iyi sonuçlar elde edilebilirdi. Singh ve ark'nın (113) çalışmasında kronik diyare varlığı ile anti-tGA birlikte değerlendirildiğinde daha düşük antikor titrelerinde (>12 kat) %100 pozitif prediktif değer elde edilmiştir. Anemi ve kronik diyare dahil edildiğinde ise anti-tGA titresi 8,5 kat ve üzerinde %100 pozitif prediktif değere ulaşmıştır. Çalışmanın sonucunda ise antikor titrelerinin klinik bulgular ile birlikte kullanıldığında duodenal biyopsi ihtiyacını azaltabileceği ifade edilmiştir.

Serolojik belirteçlerin patolojik bulgularla ilişkili hakkında karşıt görüşler de bildirilmiştir. Makovicky ve ark'nın (118) çalışmasında çölyak hastalığı aktif durumda olan ancak seronegatif hastaların olduğu ifade edilmiştir. Fernandez-Salazar ve ark'nın (119) çalışmasında çölyak hastalarında anti-endomisyum antikorlar negatifliğinin nadir olmadığını bildirmiştir. Serolojik test sonuçlarının intestinal hasardan etkilenebildiği gibi, glutensiz diyetten çok daha hızlı etkilendiği bildirilmiştir (107,120). Çalışmamızda serolojik testler glutensiz diyet öncesinde tanı anında değerlendirilmişti. Ancak serolojik testlerin değerlendirilmesi sırasında hastaların diyet özellikleri sorgulanmalıdır. Serolojik testlerin diyetten hızlı etkilenmeleri aynı zamanda antikor titrelerinin biyopsisiz yaklaşım üzerindeki etkisini azaltmaktadır.

Çölyak hastalığı tanısında günümüzde altın standart duodenal biyopsi olmasına rağmen, serolojik testlerin olduğu gibi histopatolojik değerlendirmenin de kısıtlılıkları vardır. Collin ve ark'nın (121) çalışmasında biyopsi alınan olguların %11'inde örneklerin yanlış numune alma teknikleri nedeniyle değerlendirmeye uygun olmadığı belirtilmiştir. Ek olarak biyopside izlenen hafif şiddetli lezyonların yorumlanması zordur. Ancak kantitatif morfometri ve immünohistokimyasal yöntemlerle tanı doğrulanabilmesine rağmen, çoğu laboratuvar bu yöntemleri kullanmamaktadır (109). Histopatolojik bulgular çölyak hastalığına spesifik olmayan diğer hastalıklarda da izlenebilmektedir. İntraepitelyal lenfosit artışı çölyak hastalığında yaygın olarak izlenmesine rağmen, villus

atrofisiyle birlikte görülmediğinde spesifik bir yöntem olmaktan çıkmaktadır. Duodenal biyopsilerin %2,5'inde villus anormallikleri izlenmeden intraepitelyal lenfosit artışı izlenmektedir (122). Gıda hipersensitivitesi, peptik ülser hastalığı, ilaçlar, enfeksiyonlar, immün yetmezlik tabloları ve inflamatuvar barsak hastalıkları gibi çok sayıda hastalıkta villus atrofisi izlenmeden intraepitelyal lenfosit artışı görülmektedir. Bununla birlikte, graft versus host hastalığı, Crohn hastalığı, radyasyon tedavisi, eozinofilik gastrit gibi durumlarda villus atrofisi de görülmektedir. Çölyak hastalığının kompleks yapısı günümüzde daha iyi anlaşıldığı için patoloğlar ve klinisyenler arasındaki iletişim klinik, histolojik ve laboratuvar verilerinin doğru yorumlanması için önemlidir (123). Serolojik ve patolojik yöntemlere ait olan kısıtlılıklar bu yöntemlerin birlikte değerlendirilmesi ile daha iyi sonuçlar alınabileceğine işaret etmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısı görece azdı. Histopatolojik bulgular çoğu çalışmada Marsh sınıflandırması ile ifade edilirken, hastanemizde Marsh sisteminin kullanılmaması nedeniyle sadece villus atrofisi ve intraepitelyal lenfosit artışı değerlendirilmişti. Villus atrofisi ise şiddetine göre sınıflandırılmamıştı. Ek olarak, çalışmamızda klinik, serolojik ve histopatolojik olarak çölyak hastalığı tanısı almış hastalar değerlendirilmişti. Bu nedenle olgularımız içerisinde seronegatif hastalar da bulunmaktaydı. Seronegatif olguların dahil edilmesi ise daha düşük pozitif prediktif değerlerin elde edilmesine neden olmuş olabilirdi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çölyak hastalığında altın standart tanı yöntemi duodenal biyopsidir, ancak çocuklarda olduğu gibi yetişkinlerde de serolojik testlerdeki belirgin yüksekliğin belirli olgularda biyopsi ihtiyacını ortadan kaldıracılabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda villus atrofi ile serolojik testlerin yakından ilişkili olduğu izlendi. Serolojik belirteçler intraepitelyal lenfosit artışıyla ilişki bulunmadı. Villus atrofinde serolojik testlerdeki 10 kat ve üzerindeki artışların pozitif prediktif değeri anti-endomisyum A için %86,4, anti-gliadin A için %91,7, anti-gliadin G için %87,1, anti-tGA için %84,8 izlendi. Biyopsi ihtiyacının dışlanması %100 pozitif prediktif değer gerektiği için, çalışmamızda serolojik testlerin biyopsi ihtiyacını tam olarak ortadan kaldıramadığı görüldü. Ancak daha yüksek antikor titrelerinin kullanılması ve histopatolojik sonuçların Marsh sistemi ile sınıflandırılması ile daha iyi sonuçlar elde edilebilirdi. Klinik ve histopatolojik olarak çölyak hastalığı doğrulanmış, ancak seronegatif olguların varlığı da biyopsi gerekliliğini azaltmamaktadır.

Yapılacak olan prospektif dizayndaki çalışmalarla klinik olarak çölyak hastalığından şüphelenilen hastalarda serolojik belirteçlerin değerlendirilmesi, histopatolojik bulguların ise sistematik yöntemlerle değerlendirilmesi ile çölyak hastalığında serolojik profil ile patolojik bulgular arasındaki ilişki daha iyi aydınlatılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Villanacci V, Vanoli A, Leoncini G, et al. Celiac disease: histology-differential diagnosis-complications. A practical approach. *Pathologica*. 2020;112(3):186-96.
2. Caio G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med*. 2019;17(1):142.
3. Ben Houmich T, Admou B. Celiac disease: Understandings in diagnostic, nutritional, and medicinal aspects. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021;35:20587384211008709.
4. Comba A, Eren NB, Demir E. Prevalence of celiac disease among school-age children in Çorum, Turkey. *Turk J Gastroenterol*. 2018;29(5):595-600.
5. Sezgin O, Sarıtaş B, Aydın İ, et al. Celiac disease prevalence in Turkey: A population based cross-sectional study. *Acta Medica Mediternea*. 2016; 32:719-27.
6. Al-Bawardy B, Codipilly DC, Rubio-Tapia A, et al. Celiac disease: a clinical review. *Abdom Radiol*. 2017;42(2):351-60.
7. Baydoun A, Maakaron JE, Halawi H, et al. Hematological manifestations of celiac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47:1401–11.
8. Hvas CL, Jensen MD, Reimer MC, Riis LB, Rumessen JJ, Skovbjerg H, Teisner A, Wildt S. Celiac disease: diagnosis and treatment. *Dan Med J*. 2015;62(4):5051.
9. Trynka G, Wijmenga C, van Heel DA. A genetic perspective on coeliac disease. *Trends Mol Med*. 2010;16:537–50.
10. Webb C, Norström F, Myléus A, et al. Celiac disease can be predicted by high levels of anti-tissue transglutaminase antibodies in population-based screening. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2015; 60: 787–91.
11. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, et al. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: Summary of an evidence report. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012; 54: 229–41.

12. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63:1210–28.
13. Losurdo G, Di Leo M, Santamato E, et al. Serologic diagnosis of celiac disease: May it be suitable for adults? *World J Gastroenterol*. 2021;27(42):7233-39.
14. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70:141–56.
15. Fasano A, Catassi C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2012;367:2419–26.
16. Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:194.
17. van den Broeck HC, de Jong HC, Salentijn EM, et al. Presence of celiac disease epitopes in modern and old hexaploid wheat varieties: wheat breeding may have contributed to increased prevalence of celiac disease. *Theor Appl Genet*. 2010;121:1527–39.
18. Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med*. 2010;42:530–8.
19. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med*. 2003;163:286–92.
20. Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):823-36.
21. Corazza GR, Andreani ML, Biagi F, et al. The smaller size of the “coeliac iceberg” in adults. *Scand J Gastroenterol*. 1997; 32:917–9.
22. Ivarsson A, Persson LA, Juto P, et al. High prevalence of undiagnosed coeliac disease in adults: a Swedish population-based study. *J Intern Med*. 1999;245:63-8.
23. Riestra S, Fernández E, Rodrigo L, et al. Prevalence of coeliac disease in the general population of northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35:398–402.

24. Volta U, Bellentani S, Bianchi FB, et al. High prevalence of celiac disease in Italian general population. *Dig Dis Sci*. 2001; 46:1500–5.
25. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med*. 2010;42:587–95.
26. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, et al. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1538–45.
27. Singh P, Arora S, Singh A, Strand TA, Makharia GK. Prevalence of celiac disease in Asia: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(6):1095-101.
28. Makharia GK, Chauhan A, Singh P, Ahuja V. Review article: Epidemiology of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56:3-17.
29. Shan L, Molberg O, Parrot I, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*. 2002;297:2275–9.
30. Lammers KM, Khandelwal S, Chaudhry F, et al. Identification of a novel immunomodulatory gliadin peptide that causes interleukin-8 release in a chemokine receptor CXCR3-dependent manner only in patients with coeliac disease. *Immunology*. 2011;132:432–40.
31. Picarelli A, Di Tola M, Sabbatella L, et al. 31–43 amino acid sequence of the alpha-gliadin induces anti-endomysial antibody production during in vitro challenge. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:1099–102.
32. Silano M, Vincentini O, De Vincenzi M. Toxic, immunostimulatory and antagonist gluten peptides in celiac disease. *Curr Med Chem*. 2009;16:1489–98.
33. Sander GR, Cummins AG, Henshall T, Powell BC. Rapid disruption of intestinal barrier function by gliadin involves altered expression of apical junctional proteins. *FEBS Lett*. 2005;579:4851–5.
34. Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *J Cell Sci*. 2000;113:4435–40.

35. Tripathi A, Lammers KM, Goldblum S, et al. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaaptoglobin-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:16799–804.
36. Simpson M, Mojibian M, Barriga K, et al. An exploration of Glo-3A antibody levels in children at increased risk for type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2009;10:563–72.
37. Ivarsson A, Persson L, Nyström L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr*. 2000;89:165-171.
38. Mårild K, Dong F, Lund-Blix NA, et al. Gluten intake and risk of celiac disease: long-term follow-up of an at-risk birth cohort. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:1307-14.
39. Lund-Blix NA, Mårild K, Tapia G, Norris JM, Stene LC, Størdal K. Gluten intake in early childhood and risk of celiac disease in childhood: a nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:1299- 306.
40. Zanchetta MB, Longobardi V, Bai JC. Bone and Celiac Disease. *Curr Osteoporos Rep*. 2016;14(2):43-8.
41. Sanders DS, Patel D, Stephenson TJ, et al. A primary care cross-sectional study of undiagnosed adult coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(4):407-13.
42. Zanini B, Caselani F, Magni A, et al. Celiac disease with mild enteropathy is not mild disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:253.
43. Therrien A, Kelly CP, Silvester JA. Celiac Disease: Extraintestinal Manifestations and Associated Conditions. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54(1):8-21.
44. Sadr-Azodi O, Sanders DS, Murray JA, Ludvigsson JF. Patients with celiac disease have an increased risk for pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(10):1136-42.
45. Briggs JH, McKean D, Palmer JS, Bungay H. Transient small bowel intussusception in adults: an overlooked feature of coeliac disease. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:2013203156.
46. Caproni M, Bonciolini V, D'Errico A, Antiga E, Fabbri P. Celiac disease and dermatologic manifestations: many skin clue to unfold gluten-sensitive enteropathy. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:952753.

47. Cruz IT, Fraiz FC, Celli A, Amenabar JM, Assunção LR. Dental and oral manifestations of celiac disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018;23(6):639-45.
48. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;6:43–52.
49. Tully MA. Pediatric celiac disease. *Gastroenterol Nurs*. 2008;31:132–140.
50. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinoicola F, et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2017;8(2):27-38.
51. Troncone R, Greco L, Mayer M, Paparo F, Caputo N, Micillo M, Mugione P, Auricchio S. Latent and potential coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl*. 1996;412:10–14.
52. Matysiak-Budnik T, Malamut G, de Serre NP, et al. Long-term follow-up of 61 coeliac patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet. *Gut* 2007; 56:1379.
53. Freeman HJ, Chopra A, Clandinin MT, Thomson AB. Recent advances in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2011;17:2259–72.
54. Cellier C, Patey N, Mauvieux L, et al. Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. *Gastroenterology* 1998; 114:471.
55. Ludvigsson JF, Murray JA. Epidemiology of Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(1):1-18.
56. Chow MA, Lebwohl B, Reilly NR, Green PH. Immunoglobulin A deficiency in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(10):850-4.
57. Cohn A, Sofia AM, Kupfer SS. Type 1 diabetes and celiac disease: clinical overlap and new insights into disease pathogenesis. *Curr Diab Rep*. 2014;14(8):517.
58. Scaramuzza AE, Mantegazza C, Bosetti A, Zuccotti GV. Type 1 diabetes and celiac disease: The effects of gluten free diet on metabolic control. *World J Diabetes*. 2013;4(4):130-4.
59. Ciacchi C, Cavallaro R, Iovino P, et al. Allergy prevalence in adult celiac disease. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:1199.
60. Ashok T, Patni N, Fatima M, Lamis A, Siddiqui SW. Celiac Disease and Autoimmune Thyroid Disease: The Two Peas in a Pod. *Cureus*. 2022;14(6):26243.

61. Nachman F, Vázquez H, González A, et al. Gastroesophageal reflux symptoms in patients with celiac disease and the effects of a gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:214.
62. Leeds JS, Höroldt BS, Sidhu R, et al. Is there an association between coeliac disease and inflammatory bowel diseases? A study of relative prevalence in comparison with population controls. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42:1214.
63. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Meta-analysis: Coeliac disease and hypertransaminasaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:33.
64. Villavicencio Kim J, Wu GY. Celiac Disease and Elevated Liver Enzymes: A Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(1):116-24.
65. Alkhayyat M, Saleh MA, Abureesh M, et al. The Risk of Acute and Chronic Pancreatitis in Celiac Disease. *Dig Dis Sci*. 2021;66(8):2691-9.
66. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A, et al. Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. *JAMA* 2009; 302:1171.
67. Wei L, Spiers E, Reynolds N, et al. The association between coeliac disease and cardiovascular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:514.
68. Egeberg A, Griffiths CEM, Mallbris L, et al. The association between psoriasis and coeliac disease. *Br J Dermatol* 2017;177:329–30.
69. Graziano M, Rossi M. An update on the cutaneous manifestations of coeliac disease and non-coeliac gluten sensitivity. *Int Rev Immunol* 2018:1–10.
70. Caminiti L, Passalacqua G, Magazzu G, et al. Chronic urticaria and associated coeliac disease in children: a case-control study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16:428–32.
71. Naveh Y, Rosenthal E, Ben-Arieh Y, et al. Celiac disease-associated alopecia in childhood. *J Pediatr*. 1999;134:362–4.
72. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(5):656–76 .
73. Sugai E, Vázquez H, Nachman F, et al. Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:1112.

74. Tonutti E, Visentini D, Bizzaro N, et al. The role of antitissue transglutaminase assay for the diagnosis and monitoring of coeliac disease: a French-Italian multicentre study. *J Clin Pathol* 2003; 56:389.
75. Stern M. Comparative evaluation of serologic tests for celiac disease: a European initiative toward standardization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;31:513–9.
76. Kapuscinska A, Zalewski T, Chorzelski TP, et al. Disease specificity and dynamics of changes in IgA class anti-endomysial antibodies in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6:529.
77. Swallow K, Wild G, Sargur R, et al. Quality not quantity for transglutaminase antibody 2: the performance of an endomysial and tissue transglutaminase test in screening coeliac disease remains stable over time. *Clin Exp Immunol* 2013; 171:100.
78. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, et al. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:888.
79. Casella S, Zanini B, Lanzarotto F, et al. Celiac disease in elderly adults: clinical, serological, and histological characteristics and the effect of a gluten-free diet. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60:1064.
80. Zanini B, Lanzarotto F, Mora A, et al. Five year time course of celiac disease serology during gluten free diet: results of a community based "CD-Watch" program. *Dig Liver Dis* 2010; 42:865.
81. Rashtak S, Ettore MW, Homburger HA, Murray JA. Comparative usefulness of deamidated gliadin antibodies in the diagnosis of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:426.
82. Pallav K, Xu H, Leffler DA, et al. Immunoglobulin A deficiency in celiac disease in the United States. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31:133.
83. Rashid M, Lee J. Serologic testing in celiac disease: Practical guide for clinicians. *Can Fam Physician.* 2016;62(1):38-43.
84. Kelly CP, Bai JC, Liu E, et al. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology.* 2015; 148: 1175–86.

85. da Silva TSG, Furlanetto TW. Diagnosis of celiac disease in adults. *Revista da Associacao Medica Brasileira*. 2010; 56: 122–6.
86. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity. *Gastroenterology*. 1992;102:330–54.
87. Mills JR, Murray JA. Contemporary celiac disease diagnosis: is a biopsy avoidable? *Curr Opin Gastroenterol*. 2016;32:80–5.
88. Raiteri A, Granito A, Giamperoli A, et al. Current guidelines for the management of celiac disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol*. 2022;28(1):154-75.
89. Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease. *J Clin Pathol*. 2005;58:573-4.
90. Villanacci V. The histological classification of biopsy in celiac disease: time for a change? *Dig Liver Dis*. 2015;47(1):2-3.
91. Hischenhuber C, Crevel R, Jarry B, et al. Review article: safe amounts of gluten for patients with wheat allergy or coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:559–75.
92. Bai JC, Ciacci C. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Celiac Disease February 2017. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51:755–68.
93. Kivelä L, Caminero A, Leffler DA, et al. Current and emerging therapies for coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(3):181-95.
94. Askling J, Linet M, Gridley G, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002; 123:1428.
95. Elfström P, Granath F, Ekström Smedby K, et al. Risk of lymphoproliferative malignancy in relation to small intestinal histopathology among patients with celiac disease. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:436.
96. Emilsson L, Semrad C, Lebwohl B, et al. Risk of Small Bowel Adenocarcinoma, Adenomas, and Carcinoids in a Nationwide Cohort of Individuals With Celiac Disease. *Gastroenterology* 2020; 159:1686.

97. Grainge MJ, West J, Solaymani-Dodaran M, et al. The long-term risk of malignancy following a diagnosis of coeliac disease or dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:730.
98. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009; 137:88.
99. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136-60.
100. Mearin ML, Agardh D, Antunes H, et al. ESPGHAN Position Paper on Management and Follow-up of Children and Adolescents With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;75(3):369-86.
101. Majeed YH. Clinical, Serological and Histopathological Aspect of Celiac Disease at AL-Ramadi Province West of Iraq. *Sys Rev Pharm*. 2021; 12(1): 435-9 .
102. Vivas S, Ruiz de Morales JM, Fernandez M, et al. Age-related clinical, serological, and histopathological features of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(9):2360-5.
103. Tărmure S, Cristea A, Sămpelean D, Negrean V, Alexescu T. Serological and histological correlations in celiac disease. *Rom J Intern Med*. 2007;45(3):263-8.
104. Liu E, Bao F, Barriga K, et al. Fluctuating transglutaminase autoantibodies are related to histologic features of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1(5):356-62.
105. Loberman-Nachum N, Schvimer M, Avivi C, et al. Relationships between Clinical Presentation, Serology, Histology, and Duodenal Deposits of Tissue Transglutaminase Antibodies in Pediatric Celiac Disease. *Dig Dis*. 2018;36(5):369-76.
106. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Prevalence of antitissue transglutaminase antibodies in different degrees of intestinal damage in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36(3):219-21.
107. Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, Green PH. Seronegative celiac disease: increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. *Dig Dis Sci*. 2004;49(4):546-50.

108. Donaldson MR, Book LS, Leiferman KM, Zone JJ, Neuhausen SL. Strongly positive tissue transglutaminase antibodies are associated with Marsh 3 histopathology in adult and pediatric celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(3):256-60.
109. Hill PG, Holmes GK. Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27: 572–7.
110. Sugai E, Moreno ML, Hwang HJ, et al. Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: is biopsy avoidable? *World J Gastroenterol*. 2010;16(25):3144-52.
111. Beltran L, Koenig M, Egner W, et al. igh-titre circulating tissue transglutaminase-2 antibodies predict small bowel villous atrophy, but decision cut-off limits must be locally validated. *Clin Exp Immunol*. 2014;176(2):190-8.
112. Penny HA, Raju SA, Lau MS, et al. Accuracy of a no-biopsy approach for the diagnosis of coeliac disease across different adult cohorts. *Gut*. 2021;70(5):876-83.
113. Singh P, Kurray L, Agnihotri A, Das P, et al. Titers of anti-tissue transglutaminase antibody correlate well with severity of villous abnormalities in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(3):212-7.
114. Elli L, Branchi F, Sidhu R, et al. Small bowel villous atrophy: celiac disease and beyond. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(2):125-38.
115. Brown I, Bettington M, Rosty C. The role of histopathology in the diagnosis and management of coeliac disease and other malabsorptive conditions. *Histopathology*. 2021;78(1):88-105.
116. Bardella MT, Velio P, Cesana BM, et al. Coeliac disease: a histological follow-up study. *Histopathology*. 2007;50(4):465-71.
117. Kowalski K, Mulak A, Jasińska M, Paradowski L. Diagnostic challenges in celiac disease. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(4):729-37.
118. Makovicky P, Rimarova K, Boor A, et al. Correlation between antibodies and histology in celiac disease: incidence of celiac disease is higher than expected in the pediatric population. *Mol Med Rep*. 2013;8(4):1079-83.

119. Fernández Salazar LI, de la Torre Ferrera N, Velayos Jiménez B, et al. Diagnostic problems in adult celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008;100(1):24-8.
120. Nachman F, Sugai E, Vázquez H, et al. Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(6):473-80.
121. Collin P, Kaukinen K, Vogelsang H, et al. Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease: a biopsy-proven European multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 17: 85–91.
122. Brown I, Mino-Kenudson M, Deshpande V, et al. Intraepithelial lymphocytosis in architecturally preserved proximal small intestinal mucosa: an increasing diagnostic problem with a wide differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006; 130(7):1020–5.
123. Bao F, Bhagat G. Histopathology of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2012;22(4):679-94.

8. EKLER

8.1. Etik kurul kararı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011 - KAEK-80)					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Çölyak hastalarında histopatolojik bulgular ile çölyak otoantikorları arasındaki kolerasyon			
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	serifeserim@erciyes.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Kadri Güven			
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Gastroenteroloji			
	KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Kayseri			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ ADI SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlensel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☒			
Diğer ise belirtiniz	Uzmanlık Tezi				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		TEKMERKEZ ☒	ÇOKMERKEZ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐
Etik Kurul Başkanının İmzası/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Selma GÖKAHMETOĞLU  ASLI GİBİDİR Serife SERİM Etik Kurul Sekreteri					

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

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI: Çölyak hastalarında histopatolojik bulgular ile çölyak otoantikörleri arasındaki kolerasyon

VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU:

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	BELGE ADI	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	Türkçe	İngilizce	Diğer
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ				☐	☐	☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				☐	☐	☐
	OLGU RAPOR FORMU				☐	☐	☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				☐	☐	☐

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 : 2023/08

Tarih : 04.01.2023

Yukarıda bilgileri verilen retrospektif başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmancının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmancının/ çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI

KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İy Klinik Uygulamalar Kılavuzu

Unvanı / Adı Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyeti	Araştırma ile İlişki	Kabılım (*)	İmza
Prof. Dr. Selma GÖKAHMETOĞLU	Mikrobiyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Mehmet DOLANBAY	Kadın Hast. ve Doğum	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Zuhale HAMURCU	Tıbbi Biyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Hüseyin Sinan TOPÇUOĞLU	Endonü	E.Ü. Diş Hek. Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Adnan BAYRAM	Anest ve Rean.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Fatih KARDAŞ	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Zafer SEZER	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Hakan İMAMOĞLU	Radyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Oktay BOZKURT	İç Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Duygu Gülmez-Sevim	Göz Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Kemal Erdem BAŞARAN	Fizyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Özde E. ZARARSIZ	Biyoistatistik	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Uğur AYDEMİR	Genel Cerrahi	Bünyan Dev. Hst	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Av. Haluk Korkusuz	Avukat	Kayseri Barosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Sevtap KOÇER	Sivil Üye	Serbest	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Selma GÖKAHMETOĞLU

İmza:

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