



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ÇÖLYAK HASTALARINDA ANTİ ENDOMİSYUM, ANTİ GLİADİN VE ANTİ TRANSGLUTAMİNAZ SEROLOJİK TESTLERİNİN LABORATUAR PARAMETRELERİ VE ENDOSKOPİK BİYOPSİ BULGULARI İLE İLİŞKİSİ

Dr. Elif ULUSOY DEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2023

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ÇÖLYAK HASTALARINDA ANTİ ENDOMİSYUM, ANTİ GLİADİN VE ANTİ TRANSGLUTAMİNAZ SEROLOJİK TESTLERİNİN LABORATUAR PARAMETLERİ VE ENDOSKOPİK BİYOPSİ BULGULARI İLE İLİŞKİSİ

Dr. Elif ULUSOY DEMİR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Elif YORULMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2023

TEŞEKKÜR

Hekimlik yolunda ilerlerken bilgi ve tecrübelerinden her daim yararlandığım ve üzerimizde çok fazla emeği olan değerli hocam ve klinik şefimiz sayın Prof. Dr. Ahmet Engin ATAY'a,

Asistanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren ve tüm tez sürecimde yanımda olan, beni bilgi ve tecrübesiyle destekleyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Elif YORULMAZ'a,

Bizlerle sürekli hekimlik bilgi ve tecrübesini paylaşan kıymetli hocam Uzm.Dr. Mürselin GÜNEY'e,

Asistanlık eğitimimizin ilk gününden itibaren bizlere hekim olmanın sadece tıbbı bilgi ve beceriden ibaret olmadığını, hekimliğin dik bir duruş ve saygınlık gerektirdiğini öğreten, iyi birer dahiliye hekimi olmamız için hep arkamızda duran ve bizlere hem geleceğin aydın hekimleri hem de evladı gibi davranan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Numan GÖRGÜLÜ'ye,

Kendisiyle kısa süre geçirmiş olmama rağmen bana hem tıbbi bilgi hem de hekimlik adına öğrettikleri için çok minnet duyduğum değerli abim Uzm. Dr. Emre DURCAN'a, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Uzm. Dr. Ceren GÜR'e, bizlere hem ablalık yapan hem de tıbbi bilgi ve becerilerini tüm özverisiyle bize aktaran Uzm. Dr. Emel SAĞLAM'a ve tüm İç Hastalıkları kliniği uzmanlarına,

İç hastalıkları kliniğine adım attığım günden itibaren sürekli birbirimize destek olduğumuz canım arkadaşım Dr. Emine Zeynep YILMAZ'a, geç tanıdığım ama çok sevdiğim her derdimde yanımda olan değerli arkadaşım Dr. Gözde YARAŞIR AYDIN'a, ince ruhu ve zerafetiyle her daim yanımda olan sevgili arkadaşım Dr. Sehle KIZILKAYA'ya, 4 yıl boyunca çokça güzel anı biriktirdiğim arkadaşlarım Dr. Rumeysa AYDIN ve Dr. Gülşah HACIMURTAZAOĞLU DEMİR'e ve çalışmanın aslında bir ekip işi olduğunu öğrenmemi sağlayan tüm eşkıdemlerime, beraber çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca yanımda olan, bana her zaman disiplini, azmi, çalışkanlığı ile örnek olan, bugün olduğum insan olmamı sağlayan ve eğitim hayatımın

küçüklüğümden beri mimarı olan canım annem Necla ULUSOY'a, her adımımda arkamda olan, beni destekleyen ve tüm kararlarıma güvenen, varlığını hep hissettiğim canım babam Adil ULUSOY'a, bana sevginin sınırsız olduğunu öğreten, ablası olmaktan gurur duyduğum, varlığıyla en büyük neşe kaynağım olan vazgeçilmezim bitanecik kardeşim Esin ULUSOY'a, merhamet ve insanlık kavramlarının aslında ne ifade ettiğini tam anlamamı sağlayan, her zaman desteğiyle ve sevgisiyle güvende hissetmemi sağlayan canım abim Ersin ULUSOY'a,

Beraber çıktığımız yeni serüvende yüzümü güldüren, arkamda sapasağlam duran ve varlığını hep hissettiren, beni hiç tanımadığım bilmediğim yönlerimle tanıştıran ve sevgisini desteğini hep gösteren canım eşim Erdem DEMİR'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Elif ULUSOY DEMİR

İstanbul-2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **iii**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **v**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **vi**

KISALTMALAR ..... **vii**

ÖZET ..... **viii**

ABSTRACT ..... **x**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2.1. TANIM 2

2.2. EPİDEMİYOLOJİ 2

2.3. PATOGENEZ 4

2.3.1. Genetik 4

2.3.2. Çevresel Faktörler 5

2.3.3. İmmünolojik Faktörler 5

2.4. KLİNİK SINIFLAMA 7

2.4.1. Klasik (Tipik) Çölyak Hastalığı 7

2.4.2. Atipik Çölyak Hastalığı 7

2.4.3. Sessiz Çölyak Hastalığı 8

2.4.4. Potansiyel Çölyak Hastalığı 8

2.4.5. Latent Çölyak Hastalığı 9

2.5. KLİNİK BULGULAR 9

2.5.1. Gastrointestinal Semptomlar 9

2.6. TANI 11

2.6.1. Serolojik Testler 12
2.6.2. Endoskopik Biyopsi 13
2.7. TEDAVİ 16
3. GEREÇ VE YÖNTEM 20
3.1. ETİK KURUL ONAYI VE İLKELER 20
3.2. ÇALIŞMA GRUPLARI VE ÖZELLİKLERİ 20
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 21
4. BULGULAR 22
5. TARTIŞMA 32
6. SONUÇ 38
7. KAYNAKLAR 39

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Belirli Popülasyonlarda Çölyak Hastalığı Riski 4

Tablo 2: Çölyak Hastalığında Tipik ve Atipik Bulgular..... 8

Tablo 3: Çölyak Hastalığında Gastrointestinal Sistem Bulguları..... 9

Tablo 4: Çölyak Hastalarında Görülen Ekstraintestinal Bulgular 10

Tablo 5: Çölyak Hastalığı Test Edilmesi Gereken Durumlar..... 11

Tablo 6: Çölyak Hastalığında Sıklıkla İhtiyaç Duyulan Serolojik Testlerin Güvenilirliği 13

Tablo 7: Hastaların Tanıtıcı Özelliklerine Göre Dağılımı (n=138) 22

Tablo 8: Cinsiyete Göre Hastaların Tanıtıcı Özelliklerine Göre Dağılımı (n=138) .. 23

Tablo 9: Hastaların 25 OH Vitamin D, AST ve ALT Dağılımı (n=138) 24

Tablo 10: Marsch ile Antikorlar Arasında İlişki Değerlendirmesi (n=138) 25

Tablo 11: Ek Otoimmun Hastalık Varlığı ile Antikorlar Arasında İlişki Değerlendirmesi (n=138) 25

Tablo 12: Antikorlara Göre HGB WBC ve PLT Ortalama Fark Değerlendirmesi.... 26

Tablo 13: Antikor Durumlarına Göre AST ve ALT Ortalama Fark Değerlendirmesi27

Tablo 14: Antikorlara Göre B12 ve Folik Asit Ortalama Fark Değerlendirmesi 27

Tablo 15: Antikorlara Göre CRP ve Sedimentasyon Ortalama Fark Değerlendirmesi 28

Tablo 16: Antikor Durumlarına Göre Demir, D Vitamini, Ferritin ve TDBK Ortalama Fark Değerlendirmesi 29

Tablo 17: Antikorlara Göre Albumin Ortalama Fark Değerlendirmesi 29

Tablo 18: Hastalarda Marsch Skoru ile Ölçümler Arası İlişki Değerlendirmesi (n=138)..... 30

Tablo 19: Marsch Skoru ile Ek Otoimmün Hastalık Varlığı Arasında İlişki Değerlendirmesi (n=138) 31

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Çölyak Hastalığı Patogenezi 6

Şekil 2: Çölyak Hastalığında Tanı Algoritması 12

Şekil 3: Çölyak Hastalığında Endoskopik Görünüm..... 14

Şekil 4: Çölyak Hastalığında Endoskopik Biyopsi Histolojik Görünüm 15

Şekil 5: Marsch Evreleme Sistemi..... 16

Şekil 6: Çölyak Hastalarında Takip Algoritması 17

Şekil 7: Refrakter Çölyak Hastalığı Yaklaşım Algoritması 18

KISALTMALAR

ÇH : Çölyak Hastalığı

HLA : Human Leucocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)

İG-A : İmmünglobülin A

İG-A : İmmünglobülin G

DM : Diyabetes Mellitus

İEL : İntraepitelyal Lenfosit

NSAİİ : Non Steroidal Antiinflamatuar İlaçlar

RÇH : Refrakter Çölyak Hastalığı

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

AST : Aspartat Aminotransferaz

ALT : Alanin Aminotransferaz

PLT : Trombosit Sayısı

HGB : Hemoglobin miktarı

WBC : Lökosit Sayısı

MCV : Ortalama Hücresel Hacim

LDL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

AE IGA : Anti Endomisyum Immünglobülin A

AG IGA : Anti Gliadin Immünglobülin A

TG IGA : Doku Transglutaminaz Immünglobülin A

TG IGG : Doku Transglutaminaz Immünglobülin G

CRP : C Reaktif Protein

TDBK : Total Demir Bağlama Kapasitesi

ÖZET

Giriş ve Amaç: Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak duyarlı kişilerde görülen, gluten ve prolaminlerinin tüketilmesiyle oluşan ince bağırsak mukozasının kronik inflamasyonu ve atrofisi ile kendini gösteren bir otoimmün enteropatidir. Tanıda altın standart endoskopik biyopsidir. Birçok çalışmada serolojik testlerin tanıda katkısı ortaya konulmuştur ve kliniklerde sadece tanı amaçlı kullanılırken klinik seyirde, laboratuar testlerinde ve mukozal hasar derecesinde ne kadar etkin bir belirteç olduğu henüz netleşmemiştir. Biz çalışmamızda serolojik tanı testlerinden anti endomisyum (AE) IgA, anti gliadin (AG) IgA ve doku transglutaminaz (TG) IgA antikorlarının laboratuar testleri ve mukozal hasarı gösteren Marsch skoru ile ilişkisini saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 2015-2023 seneleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniklerine başvuran 18 yaş üstü, total IgA seviyesi normal olan, viral hepatit markerları negatif olan ve karaciğer testlerinde yükseklik yapabilecek başka hastalığı olmayan 138 çölyak hastası dahil edildi. Marsch skoru '0' olan hastalar tanı kesinliği şüphesinden dolayı çalışmaya alınmadı. Hastaların demografik özellikleri, serolojik tetkikleri, laboratuar parametreleri ve endoskopik biyopsideki hasara göre derecelendirilen Marsch skorları retrospektif olarak incelendi. İstatistiksel olarak $p<0,05$ değeri anlamlılık olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 138 hastanın yaşı 18-72 aralığında idi. Ortalama yaşları 33,5'ti. Hastaların %67,4'ü kadın %32,6'u erkek idi. %21'inde ek otoimmün hastalık mevcuttu. AE IgA %59,1, AG IgA %61, TG IgA %72,4 oranında pozitif saptandı. Marsch skoru dağılımı %16,7'sinde evre 1, %12,3'ünde evre 2, %20,3'ünde evre 3A, %18,8'inde evre 3B, %2,2'sinde evre 4 ve %29,7 ile evre 3C en yüksek oranda idi. Üç antikor ile Marsch skoru arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). AE IgA ile hemoglobin düşüklüğü ($p<0,0001$), trombosit yüksekliği ($p=0,007$), transaminaz yüksekliği (AST $p<0,0001$ ve ALT $p=0,002$), folik asit düşüklüğü ($p=0,02$), vitamin D eksikliği ($p=0,005$), albümin düşüklüğü ($p=0,04$), CRP yüksekliği ($p<0,0001$), sedimentasyon yüksekliği ($p<0,0001$), TDBK yüksekliği

(p<0,0001) arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. AG IgA ile hemoglobin düşüklüğü (p=0,01), AST yüksekliği (p=0,009), vitamin B12 düşüklüğü (p=0,04), folik asit eksikliği (p=0,03), vitamin D eksikliği (p=0,03) arasında anlamlı fark bulunmuştur. TG IgA ile transaminaz yüksekliği (AST p<0,0001 ve ALT p=0,004), sedimentasyon yüksekliği (p=0,04), albumin düşüklüğü (p=0,03), vitamin D eksikliği (p=0,008) ve folik asit düşüklüğü (p=0,01) arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda çölyak serolojik testleri ile endoskopik biyopsi ve birçok laboratuar parametresi arasında anlamlı ilişkili bulunmuştur. Çölyak hastalığının tanı ve takibinde serolojik testler, endoskopik biyopsi ve laboratuar parametrelerinin birlikte değerlendirilmesi fayda sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Anti endomisyum IgA, Çölyak hastalığı, Doku transglutaminaz IgA, Marsch skoru

ABSTRACT

Introduction and Purpose: Celiac disease (CD) is an autoimmune enteropathy in genetically susceptible individuals characterized by chronic inflammation and atrophy of the small intestinal mucosa caused by the consumption of gluten and its prolamins. The gold standard for diagnosis is endoscopic biopsy. Many studies have demonstrated the contribution of serologic tests in the diagnosis and while they are used only for diagnostic purposes in clinics, it is not yet clear how effective a marker they are in the clinical course, laboratory tests and the degree of mucosal damage. In our study, we aimed to determine the relationship between anti endomysium (AE) IgA, anti gliadin (AG) IgA and tissue transglutaminase (TG) IgA antibodies, which are among the serologic diagnostic tests, with laboratory tests and Marsch score indicating mucosal damage.

Materials and Methods: In our study, 138 celiac patients over the age of 18 who were admitted to the Gastroenterology outpatient clinics of Health Sciences University Bağcılar Training and Research Hospital and Health Sciences University Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital between 2015 and 2023, with normal total IgA levels, negative viral hepatitis markers and no other disease that could cause elevated liver tests were included. Patients with a Marsch score of '0' were excluded from the study due to suspicion of diagnostic certainty. Demographic characteristics, serologic tests, laboratory parameters and Marsch scores graded according to endoscopic biopsy damage were analyzed retrospectively. Statistically, $p<0.05$ was accepted as significance.

Results: The age range of the 138 patients included in our study was 18-72 years. The mean age was 33.5 years. 67.4% of the patients were female and 32.6% were male. 21% had additional autoimmune diseases. AE IgA was positive in 59.1%, AG IgA in 61% and TG IgA in 72.4%. Marsch score distribution was stage 1 in 16.7%, stage 2 in 12.3%, 3A in 20.3%, 3B in 18.8%, stage 4 in 2.2% and stage 3C was the highest with 29.7%. There was a significant difference between the three antibodies and Marsch score ($p<0.05$). AE IgA was associated with low hemoglobin ($p<0.0001$), thrombocytosis ($p=0.007$), elevated transaminases (AST $p<0.0001$ and ALT $p=0.002$), low folic acid ($p=0.02$), vitamin D deficiency ($p=0, 005$), hypoalbuminemia ($p=0.04$),

elevated CRP ($p<0.0001$), elevated sedimentation ($p<0.0001$), and elevated TDBC ($p<0.0001$). A significant difference was found between AG IgA and low hemoglobin ($p=0.01$), high AST ($p=0.009$), low vitamin B12 ($p=0.04$), folic acid deficiency ($p=0.03$) and vitamin D deficiency ($p=0.03$). A significant correlation was found between TG IgA and elevated transaminases (AST $p<0.0001$ and ALT $p=0.004$), elevated sedimentation ($p=0.04$), hypoalbuminemia ($p=0.03$), vitamin D deficiency ($p=0.008$) and folic acid deficiency ($p=0.01$).

Conclusion: In our study, significant correlations were found between celiac serologic tests, endoscopic biopsy and many laboratory parameters. In the diagnosis and follow-up of celiac disease, serologic tests, endoscopic biopsy and laboratory parameters should be evaluated together.

Keywords: Anti endomysium IgA, Celiac disease, Tissue transglutaminase IgA, Marsch score

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak yatkın kişilerde gluten ve gluten prolaminlerinin alımı ile ortaya çıkan kronik otoimmün bir hastalıktır. Klinik bulguların, spesifik antikorların, HLA DQ2 ve DQ8 ve enteropatinin değişken bir kombinasyonu ile karakterize olur (1). Başlangıçta ince bağırsak mukozasında harabiyetle başlar, bu da değişken derecelerde villus inflamasyonu ve harabiyete yol açarak kript hiperplazisinin başlamasına sebebiyet verir. Villusların kaybı ve kriptaların hipertrofisi, ince bağırsak lümeninde ödeme sebep olur (2).

Çölyak hastalığının emilim bozukluğu, ishal, kilo verme, osteopeni ve osteoporoz gibi daha belirgin şikayetlerden, demir ve folik asit eksikliği, eklem ağrısı, halsizlik ve karın ağrısı gibi soyut şikayet ve bulgulara kadar çok çeşitli bir klinik çeşitliliği mevcuttur. Çölyak hastalığı çoğunlukla ishalsiz başlayabilir ve çölyak bireylerde obezite bile görebiliriz. Bazı hastalar asemptomatik olabilir. Bu yüzden sadece klinik tanı konulması pek olası değildir. Tanı, birçok hastanın serolojik ve patolojik biyopsiye dayanan testlerlerle incelenmesiyle ortaya konur (3).

Çölyak hastalığında tanı serolojik testler (doku transglutaminaz antikorları, anti-endomisyum antikorları ve anti gliadin antikorları) ve duodenal biyopside villöz kayıp ve intraepitelyal lökositleri gösteren endoskopik patoloji ile konur. Ancak son çalışmalar antikorların özellikle çocuklarda biyopsi gerekliliğini azaltabileceğini ortaya koymuştur. Marsch sınıflandırması bağırsak lezyonlarını duodenal biyopsi ile ÇH tanısı için kullanılan 5 ayrı sınıfa kategorize etmektedir (4).

Çalışmamızda biz de serolojik testler adı altına incelediğimiz antikorların hem biyopsi bulgularıyla olan korelasyonunu gözlemlemek hem de laboratuar parametreleri ile ilişkilendirip klinik açıdan yardımcı olup olmayacağını incelemek istedik.

Çalışmamıza Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran 18 yaş üstü çölyak hastalarını dahil ederek hastaların laboratuar parametrelerini, endoskopik biyopsileri ile bulunan Marsch skorlarını ve antikorlarını retrospektif olarak inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak duyarlı kişilerde görülen, gluten ve gluten prolaminlerinin tüketilmesiyle oluşan ince bağırsak mukozasının kronik inflamasyonu ve atrofisi ile kendini gösteren bir otoimmün enteropatidir (5). ÇH her yaşta oluşabilir ve hastalar genellikle ergenlikten sonra tanı alır. Çölyak hastalığında buğday, çavdar ve arpadaki gluten proteinlerine karşı anormal bir bağışıklık tepkisi oluşmaya başlar (6). İnce bağırsakta karakteristik lezyonlar yapan, glutensiz diyetle klinik düzelme gösteren otoimmün, familyal özellikli bir hastalıktır.

Sessiz semptomlar hayatın ilk 3 yılında, glutenin diyete girmesiyle ortaya çıkabilir. Sekizinci dekatta başlayan geç başlangıçlı vakalar bildirilmesine rağmen, hastalığın semptomatik ikinci piki erişkinlerde üçüncü ve dördüncü dekatta ortaya çıkar. Hastalar asemptomatik olabileceği gibi, karın ağrısı, şişkinlik, kilo kaybı, ishal gibi malabsorbsiyon semptomları ile prezente olabilir. Demir eksikliği anemisi, karaciğer enzim yüksekliği, Tip1 diyabet, otoimmün tiroidit, Sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıklar, osteopeni, osteoporoz, Down sendromu, Turner sendromu gibi genetik hastalıklar eşlik edebilir.

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Çölyak hastalığı sık görülen bir hastalıktır ve nokta prevalansı tüm toplumlarda %1' dir. Hastalığın epidemiyolojisi buzdağına benzer, ciddi malabsorbsiyonun klasik semptomları olan hastalardan daha çok sayıda semptomu olmayan veya hafif semptomu olan hastalar vardır. Tanı almamış çölyak hastalarının bilinen çölyak hastalarına oranı 7-10/1 gibi varsayılmaktadır.

Çölyak hastalığına dair artan ilgi ve farkındalık, tanı oranının ciddi miktarda artmasına fayda sağlamıştır. Birçok ülkede farklı özelliklerde hastalarda yapılan epidemiyolojik incelemeler, çölyak hastalığının prevalansının ciddi anlamda olduğundan çok daha az akla geldiğini ortaya koymaktadır (7).

Retrospektif çalışmalar, belirlenmiş coğrafi alanlarda tanı oranının büyük oranda farklılaştığını ortaya koymuştur (8). Çölyak hastalığı kadınlarda daha fazla

görülür. Çoğu popülasyonda tanı yaşının kademeli olarak arttığı görülmektedir. Tanı alma yaşı ciddi oranlarda değişiklik gösterir ve raporlama merkezlerinin yetişkin ve çocuk hastalara odaklanmış olması nedeniyle değişiklik gösterir (9).

Çölyak hastalığı, İtalyanlar, İngilizler, İrlandalılar, Filistinliler, İskandinavlar, Yahudiler, İspanyollar dahil olmak üzere çok farklı etnik kökende yaygındır. Avrupa ülkelerinde 300 kişiden 1'inde uzun vadede çölyak hastalığı oluşabileceği öngörülmektedir (10). Hastalık ayrıca Pakistan, Doğu Avrupa, Güney Amerika, Kuzey Afrika, Yakın Doğu ve Küba'daki bireylerde de sık saptanmıştır (11).

Nüfusa dayalı serolojik araştırmalar, Amerika Birleşik Devletleri de içinde olacak şekilde araştırılan çok sayıda ülkede hastalık prevalansının 250-500'de 1 olduğunu gösterdi. Kan veren hastalarda yapılan çalışmalar, eşit sayıda kadın ve erkek bireyin hastalığa sahip olduğunu ve az miktarda hastanın beslenmeyle ilgili bulguları olduğunu ortaya çıkarmıştır (12)**.** Çölyak hastalığı özellikle Down sendromu, tiroid hastalığı, Tip 1 diyabet, osteopenik kemik, Addison hastalığı ve romatolojik hastalıkları olan bireylerde daha fazladır. Başka birçok hastalık da çölyak hastalığının yüksek oranı ile ilişkilendirilebilir. Bu hastalıkların varlığı ve tanı alma oranlarının artması son yıllarda artan çölyak hastalığının tanı alma oranının da artmasıyla ilişkilendirilebilir. Tedavi almayan çölyak hastalarının çocuklarının normal popülasyona oranla daha fazla diyabet hastası olabileceği ön görülmüştür. Bu ilişkilerin çölyak hastalığının araştırıldığı her coğrafyada birbirine yakın olduğu anlaşılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde çölyak hastalığının gerçek prevalansının belirlenmiş tanı oranından daha sıklıkta olması olasıdır (13). Türkiye'de hastalığı olmayan kan bağışçılarında doku transglutaminaza karşı antikor sıklığının %1.3 olduğu belirlenmiştir. Klinik olarak semptomatik hastalık sıklığı hakkında net bir oran yoktur. Türkiye'nin çeşitli bölgelerinden 6-17 yaş aralığında 20.190 öğrencinin incelendiği önemli ve kapsamlı bir çalışmada antikor pozitifliği ile birlikte biyopsi ile tanı alan çölyak hastalığı prevelansı %0.47 belirlenmiştir (14).

Son yıllarda tüm dünyada çölyak hastalığı insidansı artmıştır. Bunun sebebi olarak otoimmünitedeki artış ve hastalık farkındalığının ve tanı testlerinin artışı ön planda düşünülmüştür (15). Başka bir deyişle eskisi kadar tanı konulmamış ÇH sayısı çok fazla değildir (16). Yine de hala beklenilenin altında hastaya tanı konulmaktadır.

Seroprevalans çalışmalarına dayalı olarak yaklaşık 3 milyon Amerikalının ÇH'ye sahip olduğu tahmin edilse de, Ulusal Ayaktan Tıbbi Bakım Araştırması'nın bir analizi, 2014'de ÇH'yi gösteren bir tanı koduyla ilişkili yalnızca 190.381 hastane ziyareti bulmuştur (17).

2.3. PATOGENEZ

Çölyak hastalığının patogenezinde genetik, immün mekanizmalar ve çevresel etkenler beraber ve birbirini tetikleyici rol oynar. Çölyak hastalığı genetik duyarlılığa sahip bireylerde gluten içeren gıdaların tüketilmesiyle başlayan immünolojik reaksiyonlar ile oluşmaktadır.

Çevresel etkenlerden gıda katkı maddeleri, sigara, gıda zehirlenmeleri, gıda katkı maddeleri, gastroenteritler hastalığın başlamasını tetiklerken, beslenme ve anne sütünün protektif etkisi ortaya konulmuştur (18)**.** ÇH, sıklıkla buğday, arpa, çavdar ve daha az oranda yulaf içindeki gluten ve suda az oranda eriyen prolaminlerinin tüketilmesi ile insan bağışıklık sistemi arasındaki, HLA olmak üzere otoimmün sistem ile buğdaydaki spesifik peptit dizileri arasındaki evrimsel bir reaksiyon ile oluşabilir (19)**.**

2.3.1. Genetik

Çölyak hastalığının genetik temelli bir otoimmün hastalık olduğu çalışmalarda belirlenmiştir. Aynı aile içindeki bireyler ve beyaz ırkta daha yaygın görüldüğü ortaya konmuştur (20).

Tablo 1: Belirli Popülasyonlarda Çölyak Hastalığı Riski (20)

Nüfus	**Risk (%)**
Etkilenen hastanın aile üyesi	5–20
Sjögren hastalığı olan kişiler	3
İzole Ig-A eksikliği olan kişiler	7
Tip 1 diyabetli kişiler	5-7
Tiroid hastalığı olan kişiler	4

Spesifik HLA tipi DQW2 veya DR5/DR7' ye sahip olan kardeşlerin hastalığa yakalanma oranı %40'tır, fakat bu oran monozigotik ikizlerde belirgin şekilde artarak

%70'i bulur. Sonuçlar hastalığın bir genin HLA bölgesi ile yakın bir ilişki varlığını ve hastalık olasılığına etkisi olan bir veya daha fazla genin olduğunu ortaya koymaktadır. DQW2'yi kodlayan genotip, DQA1*0501 ve DQB1*0201 alellerini içerir. DQA1*0501 ve DQB1*0201 alelleri homozigot olan hastalar, heterozigot olanlara göre hastalığa daha şiddetli ve erken yaşta sahip olabilirler. Tek yumurta ikizlerindeki benzerlikten çevresel faktörler ve farklı oranlardaki penetrans çıkarılabilir (21,22). Diğer olası bir gen, 6. kromozomun kısa kolunun 23. bölgesidir (23). Bu bölgedeki ilgili genin DNA biyolojik fonksiyonu ve dizisi onaylanmayı ve aydınlatılmayı beklemektedir.

2.3.2. Çevresel Faktörler

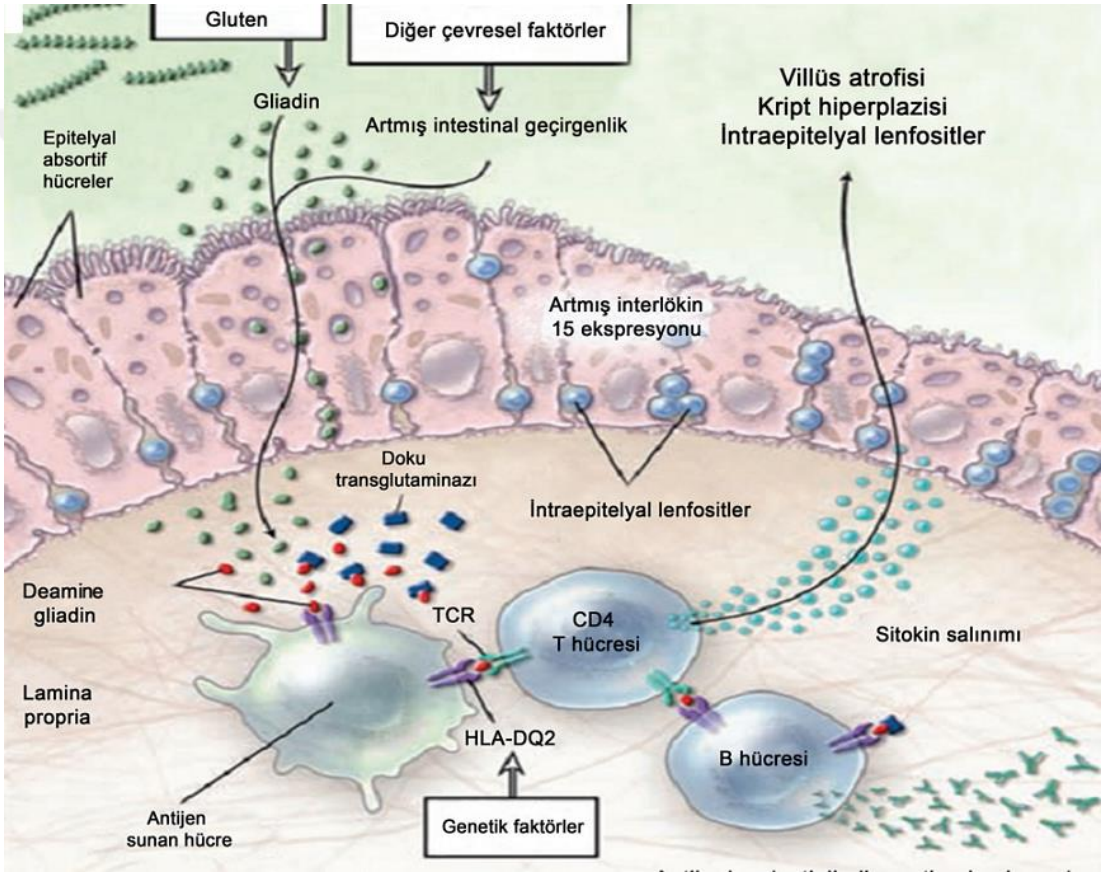
Hastalıktaki en önemli çevresel etmen glutendir (24). Zararlı proteinler gliadinler (buğday), sekalinler (çavdar), avidinler (yulaf), hordeinlerdir (arpa). Bunların etkisi seneler önce klinik incelemelerde gösterilmiştir. Toksisitesi ortaya konan bu tahıllar ortak özelliklere sahiptirler; bitkiseldirler, fakat yulaf daha az ortak özellik içerir ve çok yüksek miktarda tüketilmedikçe toksisitesi olmayabilir. Bunlar, bazı tekrarlayan ve birbirinin aynı dizileri içeren kompleks depolama proteinleridir. Prolamin ve glutaminleri bol içeren peptitler çölyak hastalığında bağışıklık tepkisinin kuvvetli tetikleyicileri olmalarına karşın, hastalıkla alakalı tam dizilimleri kesin ortaya konamamıştır (25,26).

Şikayetlerin başlamasında farklı etkenlerin de katkısı olabilir. Bunlar arasında viral enfeksiyon, hamilelik, gastrointestinal cerrahi, yüksek doz gluten yüklemesi bulunur; prolaminlere karşı bağışıklık cevabını alevlendirebilirler, bununla beraber hastalık distale doğru ilerleyebilir ve klinik açıdan aşikar dekompansasyona sebep olabilirler (27). Emzirmenin, bebeğin çölyak hastalığını henüz yaşı küçükken sahip olma ihtimalini azalttığı gösterilmiştir. Fakat emzirmenin sadece yaşam boyu hastalığa yakalanma riskini mi azalttığı yoksa hastalığın başlama yaşını mı geciktirdiği şimdiye kadar net değildir (22,28).

2.3.3. İmmünolojik Faktörler

Çölyak hastalığı genetik duyarlılığa sahip bireylerde gluten içeren gıdaların tüketilmesiyle başlayan immünolojik reaksiyonlar ile oluşmaktadır. Hastalıkta oluşan

bağırsak patolojisi, duedenum mukozasının inflamatuar değişiklikleri ile karakterize olan, immünolojik açıdan aracılık eden mukoza enflamasyonudur. Bu cevap hakkında bildiklerimizin birçoğu, oluşmuş lezyonlar incelenerek yapılan araştırmalarda ortaya konmuştur ve bu yüzden erken patojenik dönemleri yansıtamayabilir. İnce villuslar kısalır ve kript katmanının derinliği artar. Yüzey enterositleri de genişler, kısalır ve düzleşir. Bu hücresel farklılıklar ince bağırsakta farklı bölgelerde farklı derecelerde olabilir; bağırsak boyunca birbirine yakın yerlerden alınan biyopsilerde yüksek oranda farklılıklar görmek olasıdır (29).



Şekil 1: Çölyak Hastalığı Patogenezi (30)

Gluten ve prolaminlerinin gastrointestinal sisteme girip, duedenum mukozasından geçmesiyle immünolojik reaksiyonlar tetiklenir. İmmünolojik cevap, CD4+ gluten duyarlı Th1/Th0 tiplerinin enflamatuvar yanıtıyla başlar (18). Endotelyal hücreler ile plazma hücrelerinden doku transglutaminaz salınır. Glutendeki glutamin içeriği deamide olur. Deamidasyon gluten peptitlerinde yükü negatifleştirir, böylece moleküllerin HLA DQ2 ve DQ8'e bağlanmalarını çoğaltarak T hücrelerinin

uyarılmalarını artırır. Gluten peptitlerinin HLA DQ2 ve DQ8 pozitif hücrelere sunulması ile immünolojik yanıt tetiklenir. Oluşan immün cevap ince bağırsak yüzey epitelinin harabiyetine, kript hipertrofisine, villus atrofisine neden olur. İnce bağırsakların her segmentinde başka derecelerde harabiyet olur ve bu harabiyet proksimalde en fazla olacak şekilde distale doğru ilerler (18).

2.4. KLİNİK SINIFLAMA

Çölyak hastalığı çok farklı derecelerde ve değişkenlik gösteren aşamalarda bulgu verebilir. Bu nedenle 5 farklı klinik subkategoriye ayrılabilir.

2.4.1. Klasik (Tipik) Çölyak Hastalığı

Henüz çocukluğun erken zamanlarında gluten alımı ile sıklıkla ortaya çıkan tipik olarak karın ağrısı, iştahsızlık, büyüme ve gelişme geriliği, karın şişliği, kusma, kronik ishal gibi gastrointestinal sistem (GİS) bulguları ve hipotoni, kas güçsüzlüğü gibi nöromüsküler bulgular görülür. Bu şekilde görülen vakalarda biyopside klasik patolojik değişiklikler gözlemlenir ve serolojik testler pozitiftir. Beslenmeden glutenin çıkarılması ile semptomlarda gerileme gözlenir.

2.4.2. Atipik Çölyak Hastalığı

Genellikle erişkinlerde çocukluğun geç dönemlerinde ortaya çıkar. Transaminaz yüksekliği, osteoporoz, artrit, büyüme ve gelişme geriliği, dermatitis herpetiformis, tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, yorgunluk, aftöz stomatit, infertilite, kabızlık, büyüme gelişme geriliği, dental bulgular, nörolojik bozukluklar gibi atipik bulgular ile görülür. Bu şekilde görülen vakalarda klasik patolojik değişikler görülür ve serolojik testler pozitiftir (31).

Tablo 2: Çölyak Hastalığında Tipik ve Atipik Bulgular (31)

Semptom veya Bulgular	**En sık görüldüğü dönem**
Tipik Çölyak Hastalığı	
Gelişme geriliği	Bebeklikten erken çocukluğa
Kusma	Bebeklik
Anoreksiya	Bebeklikten erken çocukluğa
Karın ağrısı	Çocuklukta erişkinliğe kadar
İshal	Her yaşta
Karın şişliği	Her yaşta
Kilo kaybı	Çocuklukta erişkinliğe kadar
Kabızlık	Çocuklukta erişkinliğe kadar
Atipik Çölyak Hastalığı	
Depresif mod	**Bebeklikten erken çocukluğa**
Transaminaz yüksekliği	Her yaştan
Yorgunluk	Her yaştan
Gecikmiş ergenlik	Ergen
Boy kısalığı	Çocuktan yetişkine
Anemi	Çocuktan yetişkine
Dermatit Herpetiformis	Ergenlikten yetişkinliğe
Diş minesi patolojileri	Çocuktan yetişkine
Oral aft	Çocuktan yetişkine
Artrit	Çocuktan yetişkine
Osteopeni	Ergenlikten yetişkinliğe
Osteoporoz	Yetişkin
İnfertilite	Yetişkin
Baş ağrısı/migren	Ergenlikten yetişkinliğe
Periferik nöropati	Yetişkin
İdiyopatik nöbetler	Çocuktan yetişkine
Psikolojik bozukluklar	Ergenlikten yetişkinliğe

2.4.3. Sessiz Çölyak Hastalığı

Semptomu olmayan kişilerde çölyak hastalığına spesifik antikorların, HLA gibi grupların ve tipik patolojik bulguların görülmesidir.

2.4.4. Potansiyel Çölyak Hastalığı

Semptomatik kişilerde seroloji pozitiftir fakat duodenal biyopsilerde hücresel düzeyde değişikliklerin olmaması durumudur. Bireyler HLA DQ2 veya HLA DQ8 gibi çölyak hastalığı ile ilişkili doku gruplarına sahiptirler. İleri yıllarda hastalığa yakalanma riskleri yüksektir.

2.4.5. Latent Çölyak Hastalığı

Semptomu olmayan kişilerde seroloji pozitiftir fakat duodenal biyopsilerde hücresel düzeyde değişikliklerin olmaması durumudur. Çölyak hastalığı ile uyumlu HLA grubuna sahip, ancak enteropatisi olmayan, ileride herhangi bir dekatta gluten duyarlı enteropati gelişen bireylerdir (31).

2.5. KLİNİK BULGULAR

Çölyak hastaları çok farklı klinik prezentasyonlarda bulunabilir; gastrointestinal ve ekstraintestinal semptomlar görülür. Erişkin döneminde ve çocukluk döneminde çok çeşitli şikayet ve bulgularla karşımıza gelebileceği unutulmamalıdır.

2.5.1. Gastrointestinal Semptomlar

Malabsorbsiyon ile giden karın şişliği, ishal ve kilo kaybı tipik hastaneye başvurma şikayetleridir. Rekürren pankreatit, steatohepatit, inflamatuvar barsak hastalığı, atrofik glossit, tekrarlayan aftöz ülserler, primer sklerozan kolanjit, refrakter gastroözofageal reflü hastalığı, eozinofilik özofajit, transaminaz yüksekliği, primer bilier siroz gibi diğer gastrointestinal semptomlar ile de başvurabilirler (32,33).

Tablo 3: Çölyak Hastalığında Gastrointestinal Sistem Bulguları

Gastrointestinal sistem	
-İshal veya kabızlık	- Karında şişlik ve ağrı
-Bulantı ve kusma	- Kilo kaybı
Oral	
-Atrofik glossit	- Aftöz ülserler
Özofagus	
-Rekürren gastroözofageal reflü	- Eozinofilik özefajit
Pankreas	
-Rekürren pankreatit	
Karaciğer	
-Transaminaz yüksekliği	- Otoimmün hepatit
-Steatohepatit	- Primer biliyer siroz
-Primer sklerozan kolanjit	
Bağırsak	
-İnflamatuar bağırsak hastalığı	-Çölyak krizi

2.5.2 Ekstraintestinal Semptomlar

Kalsiyum eksikliğine bağlı metabolik kemik hastalığı, demir eksikliği anemisi, vitamin D eksikliği çölyak hastalığında en fazla görülen ekstraintestinal semptomlardır. Vitamin D eksikliğine bağlı sekonder hiperparatiroidi de hastaların gelişinde gözlemlediğimiz bulgulardan olabilir. Genç yaşta osteopeni ve osteoporozu olanlarda, tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi olanlarda akılda tutulması gereken tanılardan biri çölyak hastalığıdır. İdiopatik pulmoner hemosiderozis, dermatitis herpetiformis, infertilite, IgA nefropatisi, depresyon, dilate kardiyomiyopati, epilepsi, miyokardit, B12 ve B1 eksikliğine bağlı periferik nöropati gibi psiyatrik ve nörolojik hastalıklar; B12, folat ve demir eksikliğine bağlı anemi, otoimmün tiroidit, Tip 1 diyabet gibi otoimmün hastalıklar da çölyak hastalarında görülen ve çok dikkatli olunması gereken hastalıklardandır (34).

Tablo 4: Çölyak Hastalarında Görülen Ekstraintestinal Bulgular (35)

Dermatolojik -Dermatitis Herpetiformis	**İmmünolojik** -IgA eksikliği
Endokrinolojik -Otoimmün tiroidit -Tip-1 DM -Vit D ve kalsiyum eksikliği -Osteopeni/Osteoporoz	**Nöropsikiyatrik** -Depresyon -Migren -Ataksi -Periferik nöropati
Kardiyak -Miyokardit -İdiopatik dilate kardiyomiyopati -İskemik kalp hastalığı	**Hematolojik** -Anemi (Demir, B12, folat eksikli¤i) -Hiposplenizm
Jinekolojik -İnfertilite -Tekrarlayan düşükler -Endometriozis	**Romatolojik** -Sjögren Sendromu -Romatoid artrit
Pulmoner -İdiopatik pulmoner hemosiderozis	**Renal** -İgA nefropatisi
Genetik -Down -Turner -Williams Sendromu	

2.6. TANI

Yapılan son çalışmalara dayanarak oluşturulan kılavuzlarda, çölyak hastalığından şüphelenilen, erişkin ve çocuk hastalarda tanının kesinleştirilmesi için patolojik tetkiklerle beraber laboratuar tetkikleri olarak serolojik değerlendirme önerilmektedir. Pediatik popülasyonda hastalığın tanısı için, 10 kat yüksekliğinde doku transglutaminaz IgA ile pozitif anti endomisyum birlikteliği anlamlıdır. Ortalama 70 senedir çölyak hastalığı için biyopsi gerekmektedir. Son yıllarda ortaya konan incelemelerde, yüksek titrelerde doku transglutaminazın yüksek spesifite gösterdiği ve hastalık düşünülen pediatrik popülasyon için intestinal biyopsi olmadan serolojik tanı konulabileceği gösterilmiştir (36).

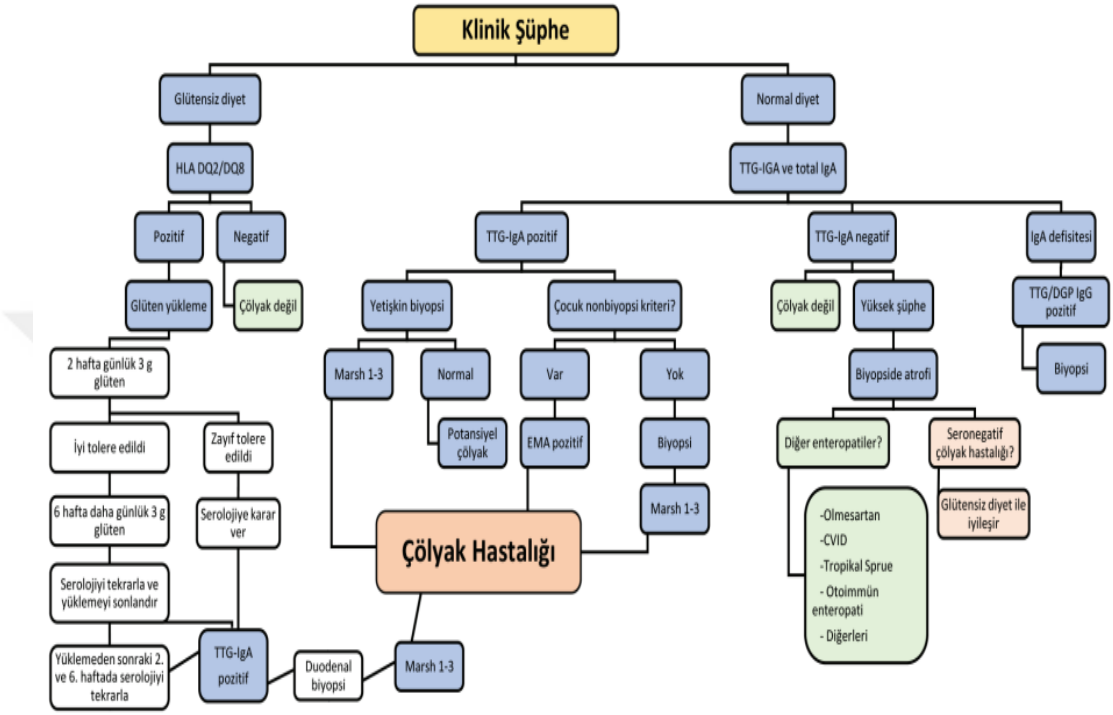
İshal, kilo kaybı, karın ağrısı ve şişkinlik gibi ÇH'yi düşündüren belirti veya semptomları olan veya açıklanamayan yüksek serum aminotransferaz seviyeleri gibi laboratuvar anormallikleri olan hastalarda ÇH testleri yapılması düşünülmelidir. Ayrıca yüksek ÇH riski taşıyan popülasyonlardaki asemptomatik bireylerin test edilmesi düşünülebilir.

Tablo 5: Çölyak Hastalığı Test Edilmesi Gereken Durumlar

Yaygın Hastalık ve Semptomlar	**Yaygın Olmayan Hastalık ve Semptomlar**
Transaminaz yüksekliği	Amenore
Aftöz ülserler	Dispepsi
Büyüme geriliği	Epilepsi, Ataksi
Kilo kaybı	İnfertilite
Erken osteoporoz	Pulmoner Hemosiderozis
Dermatitis herpatiformis	Kabızlık
İrritable barsak hastalığı	Baş ağrısı, Migren
Turner veya Down sendromları	Tiroid replasman tedavisi
Tekrarlayan pankreatit	Kronik karın ağrısı
Periferal nöropati	
Metabolik kemik hastalığı	
Malabsorbsiyon	
Demir eksikliği	
Diş rengi değişiklikleri ve mine kaybı	
Diyare	

Klinik bulgularla örtüşen veya tablodaki gibi şüphe edilmesi gereken semptom ve hastalıkları olan hastalarda serolojik testlerle beraber endoskopik biyopsiye

başvurabiliriz. Günümüzde son senelerde ortaya konan araştırmalarda artık serolojik testlerin önemi artmış ve belirli hasta gruplarında özellikle kliniği belirgin olup serolojik test titreleri yüksek hastalarda endoskopik biyopsiye her zaman gerek duyulmadığı gösterilmiştir.



Şekil 2: Çölyak Hastalığında Tanı Algoritması (37)

2.6.1. Serolojik Testler

Çölyak hastalığında serolojik parametrelerin pozitif çıkması tanı koymada çok değerlidir ama bu testler hastalık tanısı için %100 özgül değildir ve bu testlerin doğruluğu yapıldığı merkezler arasında farklılıklar gösterebilir.

Testlerin sensitivitesinin %63 ile %93 ve spesifitesinin %96 ile %100 aralığında olduğu ortaya konmuştur (38).

En sensitif ve duyarlı serolojik testler doku transglutaminaz IgA ve anti endomisyum IgA'dır (39). Anti gliadin antikorlarının duyarlılığı ve özgüllüğünün daha düşük seviyelerde olması sebebiyle daha çok tanı yerine tarama amaçlı yapılması uygundur. Fakat ikinci kuşak antikorlar %94 sensitivite ile %97 spesifite ile birinci

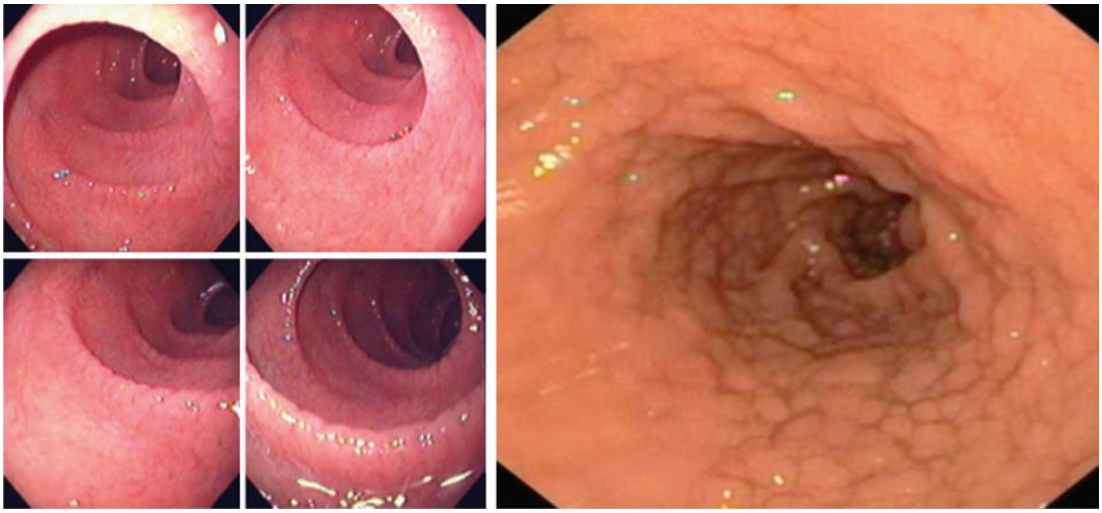
kuşak anti gliadinlere göre daha iyi ve faydalı bulunmuştur (40). Hastaların ortalama %2-3'ünde IgA eksikliği nedeniyle IgA kaynaklı laboratuar testleri negatif çıkabilir (21). Kısacası hastalık taranırken laboratuar testleriyle beraber total IgA da bakılmalı ve düşük gelen hastalarda IgG kaynaklı tetkikler bakılmalıdır. Laboratuar tetkikleri yapıldığı zaman kişi minimum 4 haftadır gluten alarak beslenmelidir. Yapılan testler belli yaş aralığında doğru çıkmayabilir (2 yaşından küçüklerde). Doku transglutaminaz IgA seviyesi pozitif kişilere endoskopik biyopsi planlanmalıdır. Laboratuar tetkikleri yapılmadan hastaların şikayetlerinin nedeninin bulunması için biyopsi istenebilir ve sonuçta hastalığı gösteren histolojik değişiklikler bulunabilir. Böyle durumlarda kişiler gluten içermeyen beslenmeye geçmeden doku tranglutaminaz IgA bakılmalıdır. IgA eksikliği düşünülüyorsa total IgA istenebilir veya doku transglutaminaz IgG seviyesi ölçülebilir (41).

Tablo 6: Çölyak Hastalığında Sıklıkla İhtiyaç Duyulan Serolojik Testlerin Güvenilirliği (42,43)

Test	**Spesifite(%)**	**Sensitivite(%)**
Anti gliadin IgG	75-90	75-85
Anti gliadin IgA	85-90	80-90
Doku transglutaminaz IgA	95-97	90-98
Anti endomisyum IgA	95-97	85-98

2.6.2. Endoskopik Biyopsi

Hastalığın spesifik veya daha az görülen şikayet ve bulgularını gösteren ve/veya laboratuar tetkikleri pozitif hastalarda tanıdan emin olabilmek amacıyla duodenum biyopsisi planlanmalıdır. İnce bağırsakta sirküler foldların seviyesinin miktar olarak düşmesi ve mozaik ile nodüler kadifemsi yerleşim görülebilir. Görülen bu histolojik yapı farklılıkları hastalığa özgül değildir. Lenfoma ile tropikal sprue benzeri başka patolojilerde de bulunabilir (44).



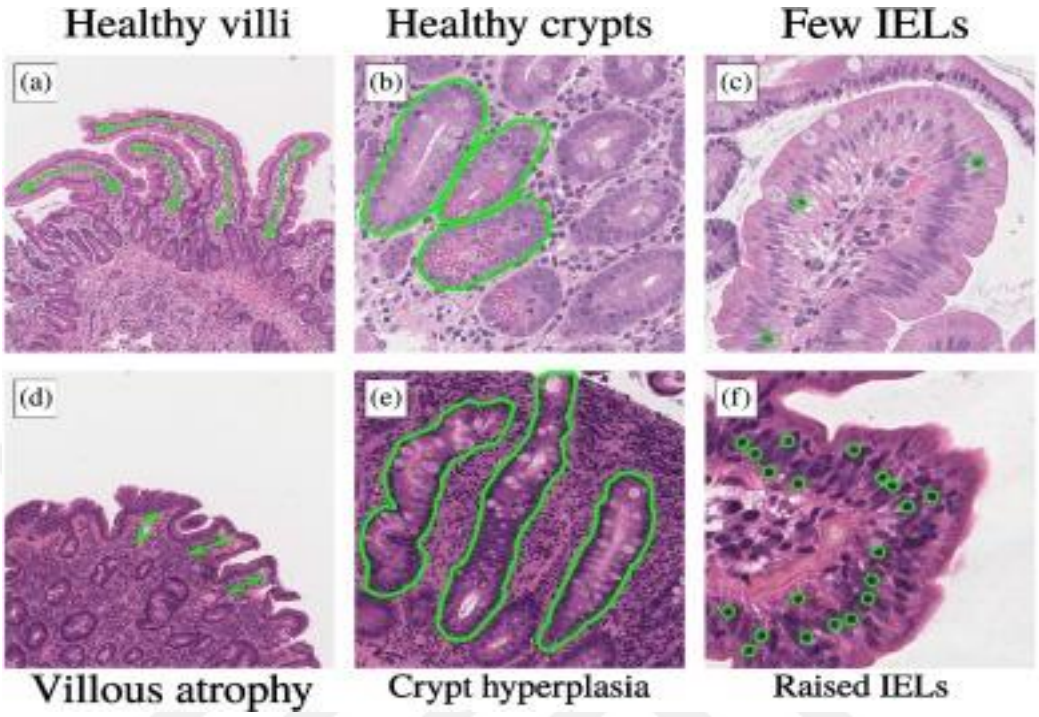
Şekil 3: Çölyak Hastalığında Endoskopik Görünüm
(Güncel Gastroenteroloji Dergisi 2023 yayınlı derlemeden alınmıştır)

Bağırsak tutulumu parçalı şekilde olabilir. Bu sebeple birden fazla yerden inceleme amaçlı parça alınmalıdır. 4'ten az ve 4 ten çok materyal çıkarılması incelendiğinde, fazla sayıda yerden parça alınmasının doğruluğu önemli derecede arttırdığı ortaya konmuştur. Çölyak hastalığı ön tanısıyla işleme alınan kişilerin yalnızca %39'unda 4 ten çok parça alındığı gösterilmiştir. İncelemelere bulbustan alınan materyaller de katıldığında sensitivitenin %96'lara ulaştığı ortaya konmuştur. Bulbustan bir veya iki parça (saat 9 ile 12 hizasında) ile minimum dört tane bulbustan ileri bölge içerecek şekilde altı tane parça alınması tavsiye edilmektedir.

Çölyak hastalığında en belirgin histopatolojik değişimler intraepitelyal lenfosit (IEL) artışı (>40 lenfosit her 100 eritrosit), villus kript miktarının azalması, kript hiperplazisi ve villuslarda atrofidir. Çok farklı derecelerde parça parça veya genele yayılmış şekilde villus atrofisi bulunabilir (45).

Lenfositik infiltrasyon (100 epitel hücresi başına 25 intraepitelyal lenfosit) normal hastalarda da sıklıkla görülebilir (%5.4) (20). Lenfositik duodenozlu kişilerin geneli çölyak hastalığına sahip olmayabilir fakat hastalığı dışlamak önemlidir. İnce bağırsakta aşırı bakteri çoğalması, çölyak dışı gluten duyarlılığı ve sistemik otoimmün bozukluklar, Helicobacter pylori enfeksiyonu, ilaçlar (örneğin NSAİİ'ler) da lenfositik duodenoz ile görülebilir. Yapılan çalışmalarda bilinen çölyak hastalığı ve İEL artışı

olmayan pediatrik popülasyonda yalnızca %9 oranında çölyak hastalığı bulunmuştur (46).



Şekil 4: Çölyak Hastalığında Endoskopik Biyopsi Histolojik Görünüm (47)

Çölyak hastalığında patolojik sonuçları Marsch kategorize etmiştir ve Oberhuber tekrar düzenleyerek 5 farklı gruba ayırmıştır (45). Halen kullanılan Marsch sınıflamasının son hali ve histopatolojik sınıflaması şu şekildedir:

Tip 1: Artmış İEL ile normal villus görünümü
Tip 2: Kript hiperplazisi ile İELozise ek olarak görülen kısalmış villuslar
Tip 3: Kript hiperplazisi ile İELozisle beraber az derecede 3A/aşikar 3B/total 3C düzleşmiş mukoza
Tip 4: Atrofik mukoza

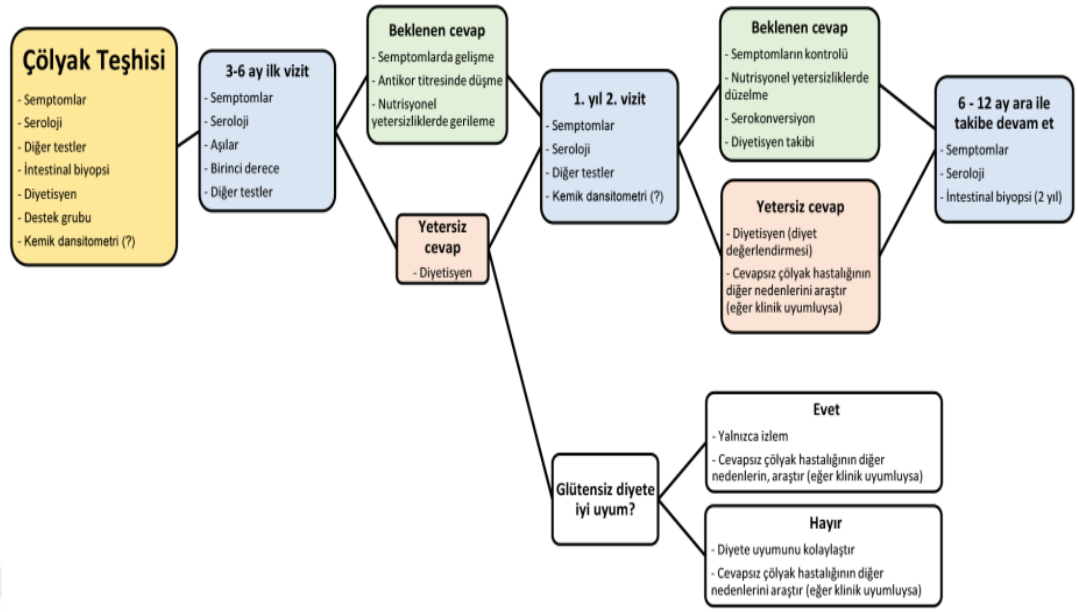
Lezyon tipi	Preinfiltratif	İnfiltratif	İnfiltratif-hiperplastik	Düz-destrüktif	Düz-destrüktif	Düz-destrüktif	Total atrofik-hipoplastik
Evre	Marsh 0	Marsh I	Marsh 2	Marsh 3a	Marsh 3b	Marsh 3c	Marsh 4
İEL/100 enterosit	<40	>40	>40	>40	>40	>40	<40
Kript hiperplazisi	-	-	+	+	+	+	-
Villus atrofisi	-	-	-	Hafif	Orta	Total	Total

Şekil 5: Marsch Evreleme Sistemi

(Güncel Gastroenteroloji Dergisi 2014 yayınından alınmıştır)

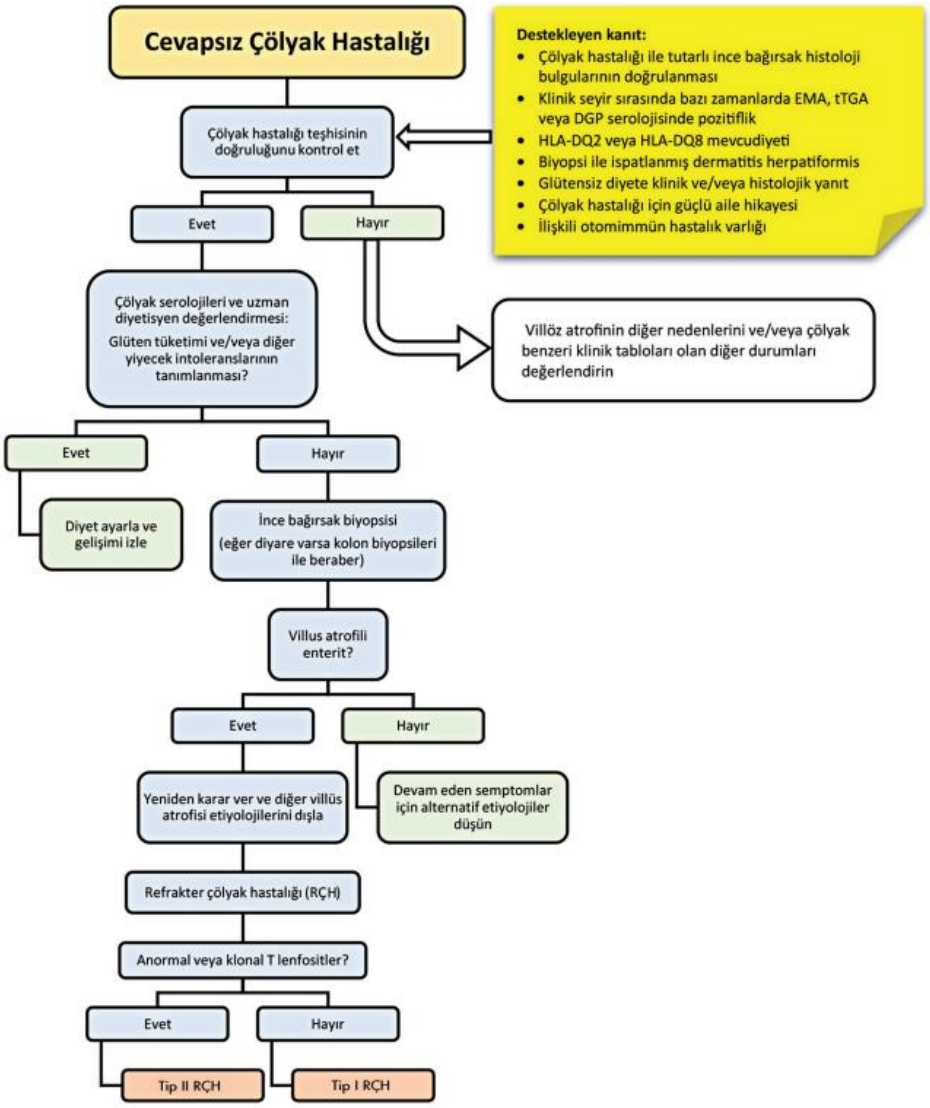
2.7. TEDAVİ

Gluten içermeyen diyet en etkili ve en netleşmiş tedavidir. Beslenmeden glutenin çıkarılması ile ortalama 60 gün içerisinde %80 hasta iyileşir (37). Çölyaklı kişilere tedavi sonrası da belirli zamanlarda ve uzun vadede komplikasyonlar ve şikayetler açısından kontrol planlanmalıdır. Komorbiditeler araştırılmalı, aşılar yapılmalı, belirli hastalarda kemik ölçümü planlanmalıdır. Çölyak hastalığı kesinleştikten ve tedavi başlandıktan sonra 1 yıl içerinde hastalar 3 ayda bir, sonraki dönemde senede iki defa kontrol edilmelidir. Tanıdan sonra kesinlikle diyetisyen muayenesine yönlendirilmeli ve ileri dönemlerde de gerekirse tekrar diyetisyenden beslenme önerileri alınmalıdır. Hastalığın takibinde serolojik tetkikler ile histopatolojik düzelme arasında zayıf bir ilişki mevcuttur. Serolojik testleri negatif olan hastalarda bağırsakların düzelmesi ihtimali daha yüksek olsa da, takipte yeterli değildir ve bu şartlarda en güvenilir tetkik kontrol biyopsidir. Beslenmeden glutenin çıkarılmasından sonra mukozal iyileşme tam olmayabilir veya uzun süre alabilir (48). Bu düzelmenin gerçekleşmemesi başta kalça fraktürü olmak üzere kemik patolojileri ve lenfoproliferatif malignite riski ile bağlantılı bulunmuştur (49). Komorbite değerlendirmesinde ise ölüm oranlarının mukozal iyileşme ile bağlantılı olduğu ortaya konmuştur. Bağırsaklarda mukozal toparlanmanın tamamlanması için tedavi sonrası yaklaşık 3 sene gerektiği ABD'de yayımlanan bir çalışmada ortaya konmuştur (48). Yapılan bu çalışmalarda elde edilen bilgilere göre kontrol endoskopinin 2 sene sonra planlanması önerilir. Tedaviden sonra 2 senelik süreçte pediatrik popülasyonda %95 oranında düzelme gözlenmiştir. Şikayeti olmadan çölyak hastalığı saptanan pediatrik hastalarda kontrol endoskopi tavsiye edilmemektedir (50).



Şekil 6: Çölyak Hastalarında Takip Algoritması (37)

Minimum 12 ay boyunca beslenmeden glutenin tamamen çıkarılmasına rağmen hastanın özellikle malabsorbsiyon ile bağlantılı şikayetlerinin düzelmemesi ve bağırsaklarda villus atrofisinin normale dönmemesine refrakter çölyak hastalığı (RÇH) denir (37). Tedaviye alınan hastalarının %1'i bu şekilde dirençli olabilir (51). Refrakter çölyak hastalığının iki grubu mevcuttur. RÇH tip 1 poliklonal T hücreleri ile spesifik olup, beslenmede hatalar olması da içinde olacak şekilde çok farklı tetikleyiciler içerir; bu sebeple çok daha sıkı beslenme kuralları konarak belli süreler boyunca işlenmiş besinlerin hepsi diyetten tamamen uzaklaştırılmalıdır. Tedavi amacıyla immünomodülatörler, biyolojik ilaçlar, açık kapsül budesonid, mesalamin ve prednizon başlanabilir fakat plasebo karşılaştırmalı bulgular yeterli değildir. Daha kötü prognozlu RÇH tip 2 klonal T hücreleri ile karakterizedir. Çoğunlukla T hücreli lenfomanın başlangıcıdır. Kladribin, otolog kök hücre nakli ve açık kapsül budesonid olası tedavi ihtimalleridir. Beslenmenin parenterale geçilmesi de gerekebilir (52).



Şekil 7: Refrakter Çölyak Hastalığı Yaklaşım Algoritması

(Güncel Gastroenteroloji Dergisi 2023 yayınlı derlemeden alınmıştır)

Çölyak hastalığında özellikle RÇH'de son yıllarda diyet dışı tedavilere ilgi artmaktadır. Hastalığın genel patogenezinin aydınlanmaya başlamasıyla tedavilere ilgi artmış ve bu tedavilerin geliştirilmeye açık olduğu düşünülmektedir. Henüz deneme ve geliştirilme aşamasında olan bazı yeni tedaviler şunlardır:

-Probiyotikler: Probiyotik başlanmasının etkinliği açısından yeterli delil bulunamamıştır. Bağırsak florasının bozulmasını ortaya koyan çalışmalar nedeniyle, hastalara probiyotik desteği başlanabilir. Gastrointestinal şikayetleri devam eden ve villus yapısı düzelen hastalar, şikayetleri geçen kişilere oranla, duodenumda fazlaca mikrobiyal etkiye maruz kalmış olabilirler (53).

-Doku Transglutaminaz Modülatörleri: Glutene spesifik CD4 T hücresi aktivitesini engeller. Faz 2 aşamasında 6 hafta boyunca oral uygulamayla villöz yükseklik/kript derinliği oranıyla belirlenen mukozal zedelenmeyi gerilettiği ortaya konmuştur (54).

-Monoklonal Antikorlar (IL-15 inhibitörleri): IL-15, lamina propria ve bağırsak epitel hücreleri aracılığıyla üretilen, çölyak hastalığında önemli rolü olan inflamatuar sitokindir. İntraepitelyal sitotoksik CD8 T hücrelerini uyararak mukozal hasara sebep olur. İlacın denenmesi ile, başta diyare olmak üzere şikayetlerde gerileme gözlenmiştir. Fakat IEL yoğunluğunda bir artış gözlenmiştir ve villöz atrofinin önlendiğini ortaya konulamamıştır (55).

-Mukozal Dokunun Onarılmasına Yönelik Tedaviler: Çölyak hastalarında bağırsak inflamasyonu sebebiyle paraselüler geçirgenlik artar. Larazotid asetat, sekiz amino asitli, tek zincirli, sıkı bağlantı düzenleyicisi olarak görev yaptığına inanılan, bağırsak bariyer fonksiyonunu eski haline getirebilen bir peptittir. Çölyak hastalığı tanısı olan 342 kişide yapılan randomize bir çalışmada farklı dozlarda larazotid denenmiş ve sadece 0,5 mg'lık en düşük dozun, şikayetleri azaltıcı yönde etkisi gözlenmiştir. Bu dozdan daha yüksek oranlarda dozlar plasebodan farklı etki göstermemiş olup mukoza iyileşmesi yönünden faydası bildirilmemiştir. Bu nedenle larazotidin rolü tartışılmaktadır (56–58).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız çok merkezli, retrospektif bir çalışmadır. Sağlık Bilimleri Ünivesitesi'nden tez onamı alınarak başlanmıştır.

3.1. ETİK KURUL ONAYI VE İLKELER

Çalışmamız, Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen ve İyi Klinik Uygulamaları'nda (İKU) tanımlanan ilkelere bağlı kalacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma, SBÜ İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 22.09.2023 tarihinde yapılan toplantıda 2023/09/10/053 numaralı karar ile onaylanmıştır.

3.2. ÇALIŞMA GRUPLARI VE ÖZELLİKLERİ

Çalışmamıza 2015 ve 2023 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniği ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran çölyak hastalığı tanısı alan olan 18 yaş üstü hastalar incelenerek başlandı. Endoskopik biyopsi sonuçları, serolojik testleri, klinik özellikleri ve diyet cevabı ile kesinleşmiş tanı alan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların demografik özellikleri, serolojik tetkikleri, laboratuar parametreleri ve endoskopik biyopsideki hasara göre derecelendirilen Marsch skorları geriye dönük incelendi. Marsch skoru 0 olan hastalar tanı kesinliği şüphesi nedeniyle, IgA eksikliği olan hastalar ise serolojik tetkiklerinde yalancı negatiflikler görülebileceğinden çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya toplam 138 hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil etme kriterleri

- 18 yaş üstü hastalar
- Çölyak hastalığı tanısı kesinleşmiş hastalar
- IgA düzeyi normal olan hastalar
- Marsch skoru '1' ve üzeri olan hastalar

Çalışmadan hariç tutma kriterleri

- 18 yaş altı hastalar
- Çölyak hastalığı patolojik ve serolojik tanısı kesinleşmemiş hastalar

- Marsch skoru ‘0’ olan hastalar
- IgA seviyesi bakılmamış veya düşük olan hastalar
- Viral hepatit markerları pozitif olan hastalar (Hbsag, Anti-HCV, Anti-HIV)
- Kronik karaciğer hastalığı varlığı
- Hepatotoksik ilaç kullanımı olanlar
- Talasemi gibi anemi yapabilecek hematolojik hastalıklar

Bu kriterlere göre çalışmaya alınan hastaların tedavi başlanmadan önceki demografik özellikleri, anti endomisyum IgA, doku transgluminaz IgA, doku transgluminaz IgG, anti gliadin IgA içerecek şekilde serolojik testleri, hemoglobin, trombosit sayısı, MCV, beyaz küre sayısı, ALT, AST, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, CRP, sedimentasyon, 25- Hidroksivitamin D, vitamin B12 ve folik asit değerleri, endoskopik biyopsi sonuçları ile Marsch skorları taranıp kayıt altına alındı.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS 21 ve MedCalc istatistik paket programı kullanılmıştır. Verilerin çözümlenmesinde ölçeklerde sürekli yapıdaki verilen istatistiği yapılırken ortalama ve standart sapma, medyan ve minimum ve maksimum değerleri, kategorik değişkenleri tanımlarken frekans ve yüzde değerler kullanılmıştır.

Bağımsız iki grup ortalamalarında fark değerlendirmek için Student’s t test istatistiği kullanılmıştır.

Kategorik değişkenler arası ilişki durumu ki-kare test istatistiği ile değerlendirilmiştir.

Sürekli ve ordinal değişkenler arası ilişki durumunun değerlendirilmesi için Spearman Korelasyon test istatistiği kullanılmıştır.

Verilerin istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alınmıştır.

Sürekli ölçümlerde Merkezi Limit Teoremi uygunluk nedeniyle normallik testi yapılmadan parametrik testler kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 2015 ve 2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniği ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğinde çölyak hastalığı tanısı alan 18 yaş üstü hastalar dahil edildi.

Tablo 7: Hastaların Tanıtıcı Özelliklerine Göre Dağılımı (n=138)

Tanıtıcı özellikler	**Ortalama±Std.Sapma**	**Median (Min-Maks)**
Yaş (Yıl)	33,5±10,8	31(18-72)
	Sayı (n)	**Yüzde (%)**
Cinsiyet		
Erkek	45	32,6
Kadın	93	67,4
EK OTOİMMÜN HASTALIK		
Yok	109	79
Var	29	21
AE IGA		
Pozitif	81	59,1
Negatif	56	40,9
AG IGA		
Pozitif	83	61
Negatif	53	39
TG IGA		
Pozitif	97	72,4
Negatif	37	27,6
TG IGG		
Pozitif	44	32,8
Negatif	90	67,2
MARSCH		
1	23	16,7
2	17	12,3
3A	28	20,3
3B	26	18,8
3C	41	29,7
4	3	2,2

Çalışmaya toplamda 138 çölyak tanılı hasta dahil edilmiştir.

Hastaların yaşı minimum 18 iken maksimum 72'dir. Ortalama yaşları ve sapması 33,5±10,8 iken, medyan değeri 31'dir. Cinsiyet dağılımında ise %67,4'ü kadın iken %32,6'u erkek idi.

Hastaların %21'inde ek otoimmün hastalık vardı ve %59,1'inde AE IgA, %61'inde AG IgA pozitifliği varken %72,4'ünde en yüksek oranda TG IgA pozitifliği vardı. Bir diğer antikor olan TG IgG pozitifliği oranı ise %32,8 idi.

Hastaların %16,7'sinde evre 1, %12,3'ünde evre 2, %20,3'ünde 3A, %18,8'inde 3B, %2,2'sinde evre 4 ve %29,7 ile evre 3C en yüksek oranda idi (Tablo 7).

Tablo 8: Cinsiyete Göre Hastaların Tanıtıcı Özelliklerine Göre Dağılımı (n=138)

	Erkek (n=45)	**Kadın (n=93)**
	Ortalama ±Std. Sapma Median (Min-Maks)	**Ortalama ±Std. Sapma Median (Min-Maks)**
Yaş (Yıl)	33,7±12,6 31(18-59)	33,5±11,5 31(18-72)
EK OTOİMMÜN HASTALIK	**n(%)**	**n(%)**
Yok	37(82,2)	72(77,4)
Var	8(17,8)	21(22,6)

Cinsiyete göre hastalarda yaş dağılımı sırası ile ortalama ± standart sapma değeri ile medyan (min-maks) değerleri; erkek hastalarda 33,7±12,6 ve 31(18-59) iken kadın hastalarda da benzer olarak yaş dağılımı 33,5±11,5 ve 31(18-72) idi.

Erkek hastaların %17,8'inde ek otoimmün hastalık var iken kadın hastaların ise %22,6'sında var idi (Tablo 8).

Tablo 9: Hastaların 25 OH Vitamin D, AST ve ALT Dağılımı (n=138)

	Ortalama±Std.Sapma	**Median (Min-Maks)**
25 OH Vitamin D	12,12±7,03	10,05(2-40)
AST	32,33±17,9	25(13-89)
ALT	34,2±20,48	25,5(8-100)
	Sayı (n)	**Yüzde (%)**
D vit		
>20	23	16,7
<20	**115**	**83,3**
D vit		
>10	73	52,9
<10	**65**	**47,1**
AST ve ALT		
>40	**49**	**35,5**
<40	89	64,5

Çalışmaya alınan hastaların %83,3'ünde D vitamini eksikliği saptandı. Bu hastaların % 47,1' inde D vitamini 10 µg altında görülmüştür. 25 OH vitamin D ortalaması 12,12 µg'dir.

Hastaların %35,5'inde de transaminaz (AST ve ALT) yüksekliği görüldü. Hiçbir hastada tek parametre yüksekliği gözlenmemiştir. AST ortalaması 32,3 iken ALT ortalaması 34,2 idi (Tablo 9).

Tablo 10: Marsch ile Antikorlar Arasında İlişki Değerlendirmesi (n=138)

MARSCH	1 n(%)	2 n(%)	3A n(%)	3B n(%)	3C n(%)	4 n(%)	p değeri
AE IGA							
Pozitif	12(52,2)	8(47,1)	10(37)	16(61,5)	32(78)	3(100)	**0,007**
Negatif	11(47,8)	9(52,9)	17(63)	10(38,5)	9(22)	0(0)	
AG IGA							
Pozitif	12(52,2)	6(35,3)	13(50)	19(73,1)	30(73,2)	3(100)	**0,02**
Negatif	11(47,8)	11(64,7)	13(50)	7(26,9)	11(26,8)	0(0)	
TG IGA							
Pozitif	15(65,2)	8(47,1)	19(73,1)	17(65,4)	35(89,7)	3(100)	**0,02**
Negatif	8(34,8)	9(52,9)	7(26,9)	9(34,6)	4(10,3)	0(0)	

Ki-kare test, $p<0,05$

Marsch skoru ile AE IgA, AG IgA ve TG IgA arasında anlamlı bir ilişki var idi. ($p<0,05$). Hastaların Marsch skoru arttıkça seroloji pozitiflik oranları her 3 antikorda anlamlı derecede artış göstermektedir (Tablo 10).

Tablo 11: Ek Otoimmun Hastalık Varlığı ile Antikorlar Arasında İlişki Değerlendirmesi (n=138)

EK OTOİMMUN HASTALIK	Yok n(%)	Var n(%)	p değeri
AE IGA			
Pozitif	57(52,8)	24(82,8)	**0,004**
Negatif	51(47,2)	5(17,2)	
AG IGA			
Pozitif	58(54,2)	25(86,4)	**0,002**
Negatif	49(45,8)	4(13,8)	
TG IGA			
Pozitif	72(67,9)	25(89,3)	**0,03**
Negatif	34(32,1)	3(10,7)	

Ki-kare test, $p<0,05$

Ek otoimmun hastalık varlığı ile AE IgA, AG IgA ve TG IgA arasında anlamlı bir ilişki var idi ($p<0,05$) (Tablo 11).

Tablo 12: Antikorlara Göre HGB WBC ve PLT Ortalama Fark Değerlendirmesi

	HGB Ortalama±Std. Sapma	**WBC Ortalama±Std. Sapma**	**PLT Ortalama±Std. Sapma**
AE IGA			
Pozitif	10,35±2,13	7117,65±2135,56	290,83±99,42
Negatif	12,07±1,66	6559,46±2038,43	246,48±83,35
p-value	**<0,0001**	0,13	**0,007**
AG IGA			
Pozitif	10,73±2,2	6939,75±2136,35	273,91±98,88
Negatif	11,61±1,87	6842,64±2086,01	271,67±91,36
p-value	**0,01**	0,79	0,89
TG IGA			
Pozitif	10,86±2,14	6984,43±2123,14	277,49±98,44
Negatif	11,57±2,03	6537,03±2069,31	262,43±90,38
p-value	0,08	0,27	0,42

Student's t test, p<0,05 anlamlılık

Hemoglobin düzeyleri AE IgA negatif bireylerde pozitif olanlara göre (12,07±1,66 vs 10,35±2,13) ve yine AG IgA negatif bireylerde pozitif olanlara göre (11,61±1,87 vs 10,73±2,2) anlamlı düzeyde yüksek idi (p<0,05). Hemoglobin düzeylerinde TG IgA negatif bireylerde pozitif olanlara göre (11,57±2,03 vs 10,86±2,14) anlamlı fark yok idi (p>0,05).

Lökosit düzeylerinde AE IgA (6559,46±2038,43 vs 7117,65±2135,56), AG IgA (6842,64±2086,01 vs 6939,75±2136,35) ve TG IgA (6537,03±2069,31 vs 6984,43±2123,14) negatif bireylerde pozitif olanlara göre anlamlı fark yok idi (p>0,05).

Trombosit düzeyleri AE IgA negatif bireylerde pozitif olanlara göre (277,49±98,44 vs 262,43±90,38) anlamlı düzeyde yüksek idi (p<0,05). AG IgA (271,67±91,36 vs 273,91±98,88) ve TG IgA (262,43±90,38 vs 277,49±98,44) negatif bireylerde pozitif olanlara göre anlamlı fark yok idi (p>0,05) (Tablo 12).

Tablo 13: Antikor Durumlarına Göre AST ve ALT Ortalama Fark Değerlendirmesi

	AST Ortalama±Std. Sapma	**ALT Ortalama±Std. Sapma**
AE IGA		
Pozitif	37,25±19,61	39,22±22,22
Negatif	25,69±12,89	28,37±16,61
p-value	**<0,0001**	**0,002**
AG IGA		
Pozitif	35,72±19,21	36,95±21,45
Negatif	27,87±15,05	31,85±20,25
p-value	**0,009**	0,17
TG IGA		
Pozitif	35,23±12,32	37,24±21,88
Negatif	24,91±11,82	26,92±16,05
p-value	**<0,0001**	**0,004**

Student's t test, p<0,05 anlamlılık

AE IgA antikor pozitif/negatif durumuna göre AST ALT ölçüm ortalamaları arasında anlamlı fark var (p<0,05) idi. AG IgA antikor pozitif/negatif durumuna göre AST ölçüm ortalamaları arasında anlamlı fark var (p<0,05) iken ALT ölçüm ortalamaları arasında anlamlı fark yok (p>0,05) idi. TG IgA antikor pozitif/negatif durumuna göre göre AST ve ALT ölçüm ortalamaları arasında anlamlı fark var (p<0,05) idi (Tablo 13).

Tablo 14: Antikorlara Göre B12 ve Folik Asit Ortalama Fark Değerlendirmesi

	B12 Ortalama±Std. Sapma	**FOLİK ASİT Ortalama±Std. Sapma**
AE IGA		
Pozitif	220,33±91,29	5,24±2,49
Negatif	242,07±95,54	6,17±2,01
p-value	0,21	**0,02**
AG IGA		
Pozitif	215,91±93,75	5,2±2,38
Negatif	251,09±94,31	6,13±2,18
p-value	**0,04**	**0,03**
TG IGA		
Pozitif	220,51±98,32	5,25±2,06
Negatif	252,22±102,33	6,55±2,81
p-value	0,11	**0,01**

Student's t test, p<0,05 anlamlılık

AE IgA antikor pozitif/negatif durumuna göre vitamin B12 ölçüm ortalamaları arasında anlamlı fark yok (p>0,05) iken folik asit ölçüm ortalamaları arasında anlamlı fark var (p<0,05) idi. AG IgA antikor pozitif/negatif durumuna göre vitamin B12 ve folik asit ölçüm ortalamaları arasında anlamlı fark var (p<0,05) idi. TG IgA antikor pozitif/negatif durumuna göre göre vitamin B12 ölçüm ortalamaları arasında anlamlı fark yok (p>0,05) iken folik asit ölçüm ortalamaları arasında anlamlı fark var (p<0,05) idi (Tablo 14).

Tablo 15: Antikorlara Göre CRP ve Sedimentasyon Ortalama Fark Değerlendirmesi

	CRP Ortalama±Std. Sapma	**SEDİM Ortalama±Std. Sapma**
AE IGA		
Pozitif	12,84±6,48	22,18±10,02
Negatif	4,45±3,28	12,48±6,25
p-value	**<0,0001**	**<0,0001**
AG IGA		
Pozitif	10,37±8,13	19,91±11,31
Negatif	8±4,16	16,16±9,31
p-value	0,33	0,15
TG IGA		
Pozitif	10,32±8,49	20,02±8,52
Negatif	7,43±6,77	14,08±6,56
p-value	0,28	**0,04**

Student's t test, p<0,05 anlamlılık

AE IgA antikor pozitif/negatif durumuna göre CRP ve sedimentasyon ölçüm ortalamaları arasında anlamlı fark var (p<0,05) idi. Antikor pozitif olan hastalarda CRP ve sedimentasyon seviyeleri yüksekti. AG IgA antikor pozitif/negatif durumuna göre CRP ve sedimentasyon ölçüm ortalamaları arasında anlamlı fark yok (p>0,05) idi. TG IgA antikor pozitif/negatif durumuna göre göre CRP ölçüm ortalamaları arasında anlamlı fark yok (p>0,05) iken sedimentasyon ölçüm ortalamaları arasında anlamlı fark var (p<0,05) idi (Tablo 15).

Tablo 16: Antikor Durumlarına Göre Demir, D Vitamini, Ferritin ve TDBK Ortalama Fark Değerlendirmesi

	DEMİR Ortalama± Std. Sapma	**D VİT Ortalama±Std. Sapma**	**FERRİTİN Ortalama± Std. Sapma**	**TDBK Ortalama±Std. Sapma**
AE IGA				
Pozitif	21,83±12,19	10,63±6,3	16,36±9,96	344,77±94,62
Negatif	29,57±14,22	14,32±7,58	22,84±12,91	280,12±93,91
p-value	0,06	**0,005**	0,06	**<0,0001**
AG IGA				
Pozitif	22,55±11,71	11,06±6,24	17,62±8,02	325,78±83,81
Negatif	28,32±15,12	13,83±7,98	21,13±11,02	309,27±92,14
p-value	0,16	**0,03**	0,32	0,36
TG IGA				
Pozitif	25,53±15,63	11,01±6,59	17,98±9,12	326,71±98,62
Negatif	24,2±16,73	14,68±7,71	21,71±15,13	294,91±90,96
p-value	0,77	**0,008**	0,34	0,11

Student's t test, p<0,05 anlamlılık

AE IgA antikor pozitif/negatif durumuna göre TDBK ölçüm ortalaması arasında anlamlı fark var (p<0,05) iken demir ve ferritin ölçüm ortalamaları arasında anlamlı fark yok (p>0,05) idi. AG IgA ve TG IgA antikor pozitif/negatif durumuna göre demir, ferritin ve TDBK ölçüm ortalamaları arasında anlamlı fark yok (p>0,05) idi (Tablo 16). Antikor pozitif/negatif durumlarına göre AE IgA, AG IgA, TG IgA antikor pozitif/negatiflik oranına göre D vitamini arasında anlamlı fark var idi (p<0,05) (Tablo 16).

Tablo 17: Antikorlara Göre Albumin Ortalama Fark Değerlendirmesi

	ALBUMİN Ortalama±Std. Sapma
AE IGA	
Pozitif	4,19±0,39
Negatif	4,33±0,34
p-value	**0,04**
AG IGA	
Pozitif	4,21±0,4
Negatif	4,31±0,33
p-value	0,14
TG IGA	
Pozitif	4,21±0,39
Negatif	4,36±0,35
p-value	**0,03**

Student's t test, p<0,05 anlamlılık

AE IgA antikor pozitif/negatif durumuna göre albumin ölçüm ortalamaları arasında anlamlı fark var (p<0,05) idi. AG IgA antikor pozitif/negatif durumuna göre albumin ölçüm ortalamaları arasında anlamlı fark yok (p>0,05) idi. TG IgA antikor pozitif/negatif durumuna göre göre albumin ölçüm ortalamaları arasında anlamlı fark var (p<0,05) idi (Tablo 17).

Tablo 18: Hastalarda Marsch Skoru ile Ölçümler Arası İlişki Değerlendirmesi (n=138)

Ölçümler	MARSCH Skoru	
	r	p
HGB	-0,40	**<0,001**
WBC	0,05	0,56
PLT	0,30	**0,001**
MCV	-0,40	**<0,001**
AST	0,40	**<0,001**
ALT	0,40	**<0,001**
DEMİR	-0,45	**<0,001**
FERRİTİN	-0,35	**<0,001**
TDBK	0,30	**0,001**
CRP	0,30	**<0,001**
SEDİM	0,45	**<0,001**
ALB	-0,40	**<0,001**
B12	-0,40	**<0,001**
VİT D	-0,55	**<0,001**

Spearman Korelasyon, p<0,05 anlamlılık

Marsch skoru ile hemoglobin düzeyi, MCV, demir düzeyi, ferritin düzeyi, albumin düzeyi, B12 vitamin düzeyi ve vitamin D düzeyi arasında negatif anlamlı ilişki görülürken; platelet sayısı, AST, ALT, total demir bağlama kapasitesi, CRP, sedimentasyon düzeyi arasında pozitif anlamlı ilişki mevcuttu (p<0,05) (Tablo 18).

Tablo 19: Marsch Skoru ile Ek Otoimmün Hastalık Varlığı Arasında İlişki Değerlendirmesi (n=138)

MARSCH	1 n(%)	2 n(%)	3A n(%)	3B n(%)	3C n(%)	4 n(%)	p değeri
EK OTOİMMÜN HASTALIK							
Yok	23(100)	15(88,2)	26(92,9)	19(73,1)	25(61)	1(33,3)	**<0,0001**
Var	0(0)	2(11,2)	2(7,1)	7(26,9)	16(39)	2(66,7)	

Ki-kare test, p<0,05

Marsch skoru ile ek otoimmün hastalık varlığı arasında anlamlı bir ilişki var idi (p<0,05) (Tablo 19).

5. TARTIŞMA

Çalışmaya toplam 138 çölyak hastası dahil edilmiştir. Hastaların yaşı minimum 18 iken maksimum 72'dir. Ortalama yaşları 33,5±10,8'dir. Cinsiyet dağılımında ise %67,4'ü kadın iken %32,6'u erkekti. 115 hastanın katıldığı başka bir çalışmada hastaların %73.9 kadın, %26.1 erkekti. Ortalama yaşları bizim çalışmamızdakine çok benzer şekilde 33±10.6 yıl bulunmuştur. Hastalığın tanı alma yaşı da yine çalışmamızdakine çok yakın şekilde 29.9±5.8 yıl saptanmıştır (59).

Çölyak hastalığının otoimmün temelli kronik bir hastalık olduğu bilinmektedir. Otoimmün hastalıklar bir hastalık grubu olarak değerlendirildiğinde birinin varlığında diğer otoimmün hastalıkların da ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda çölyak hastalarının %21'inde ek otoimmün hastalık tespit edildi. Kahaly GJ ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ön planda Tip1 DM ve otoimmün temelli tiroid hastalıkları olmak üzere çölyak hastalığına ek olarak otoimmün hastalık görülme sıklığı %10-30 bulunmuştur (60). Erkek hastaların %17,8'inde ek otoimmün hastalık varken kadın hastaların ise %22,6'sında saptandı. Johnson D. ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da kadın hastaların çölyak hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklar grubuna yatkınlığının daha fazla olduğu görülmüştür (61).

Çalışmamızda AE IgA %59,1 oranında, AG IgA % 61 , TG IgA % 72,4, TG IgG % 32.8 oranında pozitif bulunmuştur. 174 kişi ile yapılan bir çalışmada seroloji sonuçlarına ulaşılan hastaların pozitiflik oranları; AG IgA %76, AE %79, TG IgA %79, TG IgG %62,6 olup bu antikorların pozitiflik oranlarının Marsch sınıfı ile beraber arttığı gözlenmekteydi (62). Son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya konan bulgularla tanı için en değerli antikorun TG IgA olduğu düşünülmektedir. AE IgA ise TG IgA'dan sonra pozitif prediktif değeri en yüksek antikordur. Bu iki antikorun beraber kullanılması durumunda özgüllükleri % 100'e varan oranlara ulaşabilmektedir. AG IgA'nın tarama amaçlı kullanılması önerilmektedir. TG IgG ise sadece total Ig A düşük olan olgularda AE IgA ve TG IgA yanlış negatif çıkabileceği için bakılmalıdır ve rutin serolojik testler içinde istenmesinin anlamı yoktur. 228 kişinin katıldığı bir çalışmadan hastaların %80,5'inde AE IgA ve/veya TG IgA pozitif olduğu görülmüştür (63).

Çalışmamızda endoskopik biyopsilerin taranmasıyla elde edilen bulgulara göre Marsch skoru dağılımı %16,7'sinde evre 1, %12,3'ünde evre 2, %20,3'ünde 3A, %18,8'inde 3B, %2,2'sinde evre 4 ve %29,7 ile evre 3C en yüksek oranda idi. Corazzo ve arkadaşlarının belirttiği gibi bizim çalışmamızda da en sık görülen evre 3C olmuştur (64). 115 hastanın incelendiği Yusuf Kayar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hastaların histopatolojik bulguları incelendiğinde, %24.3 hasta evre 2 iken, %30.4 hasta evre 3a, %26 hasta evre 3b, %16.5 hasta evre 3c, %2.6 hastanın ise evre 4 olduğu görüldü. Bu çalışmada ise bizimkinden farklı olarak en sık Marsch skoru evre 2 olan hastalar görülmüştür (59).

Çalışmamızda hastaların %83,3'ünde D vitamini eksikliği saptandı. Bu hastaların % 47,1'inde D vitamini 10 µg/mL altında görülmüştür. 25 OH vitamin D ortalaması 12,12 µg/mL'dir. Lopez ve arkadaşlarının çölyak hastalarında yaptığı bir çalışmada hastaların % 100'ünde D vitamini eksikliği görülmüş olup ortalama değeri 14,3 µg/mL'dir ve hastaların %40'ında D vitamini 10 µg/mL'nin altındadır (65).

Hastaların %35,5'inde de transaminaz (AST ve ALT) yüksekliği görülmüştür. Hiçbir hastada tek parametre yüksekliği gözlenmemiştir. AST ortalaması 32,3 iken ALT ortalaması 34,2'dir. Duggan J. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada çölyak hastalarının yaklaşık %45-50'inde transaminaz yüksekliği görülmüştür (66). Çölyak hastalarında görülen transaminaz yüksekliği çok sayıda çalışmada ortaya konulmuştur. Ancak bu yüksekliğin nedeni halen çokça tartışılmaktadır. Bu durumun gluten sensitivitesine ve/veya otoimmün karaciğer hastalıklarına bağlı olduğu net ortaya konulamamıştır.

Çalışmamızda AE IgA, TG IgA ve AG IgA antikorları ile Marsch skoru şiddeti arasında anlamlı ilişki saptandı. 103 hastanın dahil edildiği bir çalışmada TG IgA pozitifliğinin Marsch skoru ile ortaya konulan biyopsideki mukozal yıkım şiddeti ile bağlantılı olduğunu göstermiştir (67). Zanini ve arkadaşlarının 945 hasta ile yaptığı başka bir çalışmada ise çalışmamızdaki gibi TG IgA pozitifliği ile Marsch skorunun korele olduğu görülmüştür (68). Rahmani P. ve arkadaşlarının toplam 118 hasta ile yapılan çalışmasında ise TG IgA düzeyinin Marsch skoru ile çalışmamızdaki gibi ilişkisini ortaya koymuştur (69). Rahmati A. ve arkadaşlarının 159 hasta ile yaptığı çalışmada da yine benzer sonuçlar görülmüş olup TG IgA ile mukozal harabiyet

arasındaki ilişki ortaya konulmuştur (70). 324 hasta ile yapılan başka bir çalışmada yine TG IgA ile Marsch skorunun korele olduğu ortaya konmuştur (71). Taavela ve arkadaşlarının 638 hasta ile yaptığı başka bir çalışmada yine TG IgA pozitifliği ile Marsch skorunun korele olduğu ortaya konulmuştur (72). 101 çölyak hastası ile yapılan Rostami ve arkadaşlarının araştırmasında da çalışmamızdaki gibi AE IgA ve AG IgA pozitifliği ile Marsch skoru artışının korele olduğu ve anlamlı ilişkilerinin olduğu ortaya konmuştur (76).

Ek otoimmun hastalık durumu ile AE IgA, AG IgA ve TG IgA pozitiflikleri arasında anlamlı bir ilişki saptadık. Birçok çalışmada özellikle TG IgA antikorunun otoimmünitede çok önemli bir rol oynadığını ve otoimmüniteyi başlatan etken olduğu düşünülmektedir. Martucciello ve arkadaşlarının çalışmasında da TG IgA ve çölyak hastalığındaki ek otoimmün hastalıkların arasında anlamlı bağlantı olduğu gösterilmiştir (73).

Çalışmamızda AE IgA antikor pozitifliği ile hemoglobin düşüklüğü arasında anlamlı fark bulunmuştur. Rupert A. Ransford ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da AE IgA ve hemoglobin arasında çalışmamızdaki gibi anlamlı sonuç bulunmuştur (74). Moreno M. ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise yine AE IgA ve AG IgA ile hemoglobin değerleri arasında çalışmamızdaki gibi anlamlı korelasyon bulunmuştur. Aynı çalışmada TG IgA ile hemoglobin arasında yine anlamlı fark bulunmuştur ancak çalışmamızda anlamlı sonuç bulunamadı (75).

Çalışmamızda TG IgA, AE IgA ve AG IgA ve lökosit sayısı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Literatürde antikorlar ve lökosit sayısı arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışma bulunamamıştır.

AE IgA pozitifliği ile trombositoz arasında anlamlı bağlantı bulunmuşken TG IgA, AG IgA ve trombosit sayıları arasında anlamlı korelasyon bulamadık. Nelson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çölyak hastalarında trombositoz olduğu ortaya konmuştur ancak antikorlarla bağlantısına dair veri tarafımızca bulunamamıştır (77). Trombositoz olan hastalarda ise reaktif trombositoz olduğu ön görülmektedir.

Çalışmamızda AE IgA ve TG IgA pozitif/negatif durumuna göre AST ve ALT ölçüm ortalamaları arasında anlamlı fark var idi. Cao C. ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada bizim bulduğumuz sonuçlara benzer şekilde TG IgA pozitifliği ile transaminaz yüksekliği arasında anlamlı fark bulunmuştur (78). Albuquerque ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da transaminaz yüksekliği ile TG IgA pozitifliği arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur (79). 110 hasta ile Volta ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bizim sonuçlarımızla aynı şekilde AE IgA ve TG IgA pozitifliği ile transaminaz yüksekliği arasından anlamlı fark bulunmuştur (80).

AE IgA antikor pozitif/negatif durumuna göre vitamin B12 ölçüm ortalamaları arasında anlamlı fark yok iken folik asit ölçüm ortalamaları arasında anlamlı fark var idi. AG IgA antikor pozitif/negatif durumuna göre vitamin B12 ve folik asit ölçüm ortalamaları arasında anlamlı fark var idi. TG IgA antikor pozitif/negatif durumuna göre vitamin B12 ölçüm ortalamaları arasında anlamlı fark yok iken folik asit ölçüm ortalamaları arasında anlamlı fark var idi. Halfdanarson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada çölyak hastalarında vitamin B12 eksikliği ve folik asit eksikliğinin görüldüğü ortaya konmuştur ve bu durumun genel olarak çölyak hastalığındaki tipik emilim bozukluğuna bağlı olduğu düşünülmüştür (81). Dahele ve arkadaşlarının çölyak hastalarında yaptığı yine başka bir çalışmada vitamin B12 ve folik asit eksiklikleri görülmüştür (82). Ancak yine otoantikorlar ile vitamin B12 ve folik asit eksiklikleri arasındaki bağlantıyı ortaya koyan çalışma bulunamadı.

AE IgA, AG IgA, TG IgA antikor pozitif/negatiflik oranına göre D vitamini düşüklüğü arasında anlamlı ilişki saptadık. Sulimani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde TG IgA pozitiflik oranı ile D vitamini düşüklüğü arasında korelasyon bulunmuştur (83). Velde ve arkadaşlarının pediatrik popülasyonda yaptığı başka bir çalışmada ise TG IgA pozitifliği ile D vitamini arasında anlamlı bağlantı bulunamamıştır (84).

CRP yüksekliği ile sadece AE IgA pozitifliği arasında anlamlı bağlantı bulunuyorken sedimentasyon yüksekliği ile AE IgA ve TG IgA pozitiflikleri arasında fark gözledik. Çölyak hastalığı bilindiği üzere kronik inflamasyona bağlı süreçlerin geliştiği bir hastalıktır. Bu inflamatuar süreçlere bağlı olarak da pozitif akut faz reaktanları olan CRP ve sedimentasyonu yüksek görmeyi bekleriz. Tetzlaff ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çölyak hastalarında CRP ve sedimentasyon hızı

yüksekliği görüldüğü ortaya konmuştur (85). Ancak yine antikorlar ile CRP ve sedimentasyon yükseklikleri arasında literatürde çalışma bulunamadı.

Çalışmamızda AE IgA ve TG IgA pozitifliği ile albumin düşüklüğü arasında korelasyon bulunmuştur. AG IgA ile albumin arasında ise anlamlı fark bulunamadı. AE IgA ve TG IgA pozitiflik oranları arttıkça albumin düzeyinin düştüğü görülmüştür. Siddiqui ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çölyak hastalarında hipoalbuminemi görüldüğü ortaya konmuştur (86). Çölyak hastalarında emilim bozukluğuna bağlı albumin düşüklüğü ön görülebilir. Malabsorbsiyona bağlı olarak gelişebileceği gibi inflamasyona bağlı olarak negatif akut faz reaktanı olarak da albumin düşüşü görülebilir. Caio G. ve arkadaşlarının yaptığı çölyak hastalığı laboratuar bulgularına dair kapsamlı bir çalışmada da hipoalbunemi görüldüğü ortaya konmuştur (87).

Çalışmamızda Marsch skoru artışı hemoglobin düşüklüğü, platelet yüksekliği, transaminaz yüksekliği, demir yüksekliği, hipoferritinemi, TDBK yüksekliği, CRP ve sedimentasyon yükseklikleri, hipoalbuminemi, vitamin B12 ve folat eksiklikleri, 25 OH vitamin D eksikliği ile korele sonuçlanmıştır. Galli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bizim çalışmamızdaki gibi Marsch skoru arttıkça hipoferritinemi ve hemoglobin düşüklüğü görüldüğü ortaya konulmuştur (88). Taavela ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise çalışmamızdakine benzer şekilde Marsch skorundaki artışın çölyak hastalığı tipik laboratuar parametreleri olan hemoglobin düşüklüğü, demir düşüklüğü, vitamin B12 düşüklüğü, folik asit düşüklüğü ile korele olduğu ortaya konulmuştur (72). Bekdaş M. ve arkadaşlarının pediatrik popülasyonda yaptığı başka bir çalışmada yine çalışmamızdaki gibi Marsch skoru arttıkça demir eksikliği, vitamin B12 ve folat eksikliklerinin arttığı ortaya konulmuştur (89). Tüm bu çalışmalar endoskopik biyopsideki mukozal hasarın derecesi ile laboratuar bulgularının ve buna bağlantılı klinik şiddetin uyumunu gösterirken tam tersi yönde, mukozal hasar ve klinik görünümün bağlantısız olduğunu öngören çalışmalar da mevcuttur (90,91). Makhajda ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da çalışmamızdakine benzer şekilde hemoglobin düşüklüğü, demir düşüklüğü, ferritin düşüklüğü, TDBK yüksekliği ile Marsch skorunun korele olduğu bulunmuştur (92). Çalışmamızda çölyak hastalığında sıkça rastlanan transaminaz (AST ve ALT) yüksekliği ile Marsch skoru arasında anlamlı fark bulunmuştur. Halabi ve arkadaşlarının pediatrik popülasyonda yaptığı bir

çalışmada ise transaminaz yüksekliği ile mukozal hasarın şiddetinin korele olmadığı ortaya konulmuştur (93). Cao C ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir incelemede ise yüksek transaminazların çalışmamızdaki gibi Marsch skoru şiddeti ile korele olduğu ortaya konulmuştur (78). Garcia Manzanares ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada çalışmamızdakine benzer şekilde demir düşüklüğü, 25 OH vitamin D eksikliği, hipoalbüminemi ve folik asit eksikliği ile Marsch skoru arasında anlamlı fark bulunmuştur (94).

Çalışmamızda Marsch skoru ile ek otoimmün hastalık varlığı arasında anlamlı bir ilişki var idi. Başka çalışmalarda da çölyak hastalığında ek otoimmün hastalık sıklığının arttığı ortaya konulmuştur ancak Marsch skoru ile korelasyonuna dair çalışma tarafımızca bulunamadı.

Çalışmamız çok merkezli, kesitsel ve retrospektif bir çalışmadır. Retrospektif diğer çalışmalarda da olduğu gibi sonuçları değerlendirirken dikkat edilmesi gereken durumlar vardır. Hasta dosyalarında ve elektronik verilerinde eksiklik olan, izlemden çıkmış, hasta bilgileri bulunamayan hastalar çalışmaya dahil edilememiştir. Çalışmamız çok merkezli olmasına rağmen verilerine tam olarak ulaşılabilen hasta sayısının az olması çalışmamızı kısıtlayan faktörlerdendir. Ayrıca çalışmamızda hastaların veri eksikliği nedeniyle semptomları incelenememiştir. Hasta sayısı arttırılarak hastaların şikayetlerinin de incelendiği daha geniş çalışmalar yapılabilir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamızda çölyak hastalarında serolojik testler, endoskopik biyopsi ve birçok laboratuar parametresi ile ilişkili bulunmuştur. Çölyak hastalarının tanı ve takibinde üç serolojik belirtecin, endoskopik biyopsi ve laboratuar parametreleri ile değerlendirilmesi faydalı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Crehuá-Gaudiza E, Barrés Fernández A, Jovaní Casano C, Latorre Tejerina M, Largo Blanco EM, Moreno Ruiz MA, et al. Diagnosis of celiac disease in clinical practice: Present and future. Anales de Pediatría (English Edition). 2021 Apr 1;94(4):223–9.
2. Eid M, Abougabal A, Zeid A. Celiac disease: Do not miss that diagnosis! The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2013 Dec 1;44(4):727–35.
3. Sollid LM, Lundin KEA. Diagnosis and treatment of celiac disease. Mucosal Immunol. 2009 Jan 1;2(1):3–7.
4. Rahmani P, Heidari G, Farahmand F, Moradzadeh A. Relationship of citrulline and tissue transglutaminase antibody with duodenal histopathology among children with celiac disease. Annals of Medicine and Surgery. 2022 Apr 1;76:103489.
5. Durán-Rosas, C., et al. "Celiac disease seroprevalence in subjects with dyspeptic symptoms. A study on a Mexican population." *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)* (2023).
6. Sollid LM, Lundin KEA. Diagnosis and treatment of celiac disease. Mucosal Immunol. 2009 Jan 1;2(1):3–7.
7. Logan RF, Tucker G, Rifkind EA, Heading RC, Ferguson A. Changes in clinical features of coeliac disease in adults in Edinburgh and the Lothians 1960-79. Br Med J (Clin Res Ed). 1983;286(6359):95–7.
8. Ascher H, Kristiansson B. The highest incidence of celiac disease in Europe: the Swedish experience. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1997;24:3–6.
9. Gumaa SN, McNicholl B, Egan-Mitchell B, Connolly K, Loftus BG. Coeliac disease in Galway, Ireland 1971-1990. Ir Med J. 1997;90(2):60–1.
10. Greco L, Di Donato F, Ansaldi N, Auricchio S, Visakorpi JK. Analysis of incidence trends: an example from the Italian cohort. Common food intolerances. 1992;1:25–34.
11. Rawashdeh MO, Khalil B, Raweily E. Celiac disease in Arabs. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1996;23(4):415–8.

12. Pare P, Douville P, Caron D, Lagace R. Adult celiac sprue: changes in the pattern of clinical recognition. J Clin Gastroenterol. 1988;10(4):395–400.
13. Sategna-Guidetti C, Grosso S, Pulitanó R, Benaduce E, Dani F, Carta Q. Celiac disease and insulin-dependent diabetes mellitus: screening in an adult population. Dig Dis Sci. 1994;39:1633–7.
14. Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A, et al. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. 2011;106(8):1512–7.
15. Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton III LJ. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950–2001. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2003;1(1):19–27.
16. Unalp-Arida A, Ruhl CE, Brantner TL, Everhart JE, Murray JA. Less hidden celiac disease but increased gluten avoidance without a diagnosis in the United States: findings from the National Health and Nutrition Examination Surveys from 2009 to 2014. In: Mayo Clinic Proceedings. Elsevier; 2017. p. 30–8.
17. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Lund JL, Dellon ES, Williams JL, et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2018. Gastroenterology. 2019;156(1):254–72.
18. Kagnoff MF. Overview and pathogenesis of celiac disease. Gastroenterology. 2005;128(4):S10–8.
19. Kasarda DD. Gluten and gliadin: precipitating factors in coeliac disease. Tampere, Coeliac Disease Study Group. 1997;
20. Collin P, Salmi J, Hällström O, Reunala T, Pasternack A. Autoimmune thyroid disorders and coeliac disease. Eur J Endocrinol. 1994;130(2):137–40.
21. Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. J Exp Med. 1989;169(1):345–50.
22. Kagnoff MF, Austin RK, Hubert JJ, Bernardin JE, Kasarda DD. Possible role for a human adenovirus in the pathogenesis of celiac disease. J Exp Med. 1984;160(5):1544–57.

23. Zhong F, McCombs CC, Olson JM, Elston RC, Stevens FM, McCarthy CF, et al. An autosomal screen for genes that predispose to celiac disease in the western counties of Ireland. Nat Genet. 1996;14(3):329–33.
24. Dicke WK. Coeliac disease. Investigation of the harmful effects of certain types of cereal on patients with coeliac disease. Coeliac disease Investigation of the harmful effects of certain types of cereal on patients with coeliac disease. 1950;
25. Baker PG, Read AE. Oats and barley toxicity in coeliac patients. Postgrad Med J. 1976;52(607):264–8.
26. Tatham AS, Marsh MN, Wieser H, Shewry PR. Conformational studies of peptides corresponding to the coeliac-activating regions of wheat α-gliadin. Biochemical Journal. 1990;270(2):313–8.
27. Smecuol E, Mauriño E, Vazquez H, Pedreira S, Niveloni S, Mazure R, et al. Gynaecological and obstetric disorders in coeliac disease: frequent clinical onset during pregnancy or the puerperium. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1996;8(1):63–8.
28. Fälth-Magnusson K, Franzen L, Jansson G, Laurin P, Stenhammai L. Infant feeding history shows distinct differences between Swedish celiac and reference children. Pediatric allergy and immunology. 1996;7(1):1–5.
29. Murray JA. The widening spectrum of celiac disease. Am J Clin Nutr. 1999 Mar 1;69(3):354–65.
30. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. The Lancet. 2009;373(9673):1480–93.
31. Farrell RJ, Kelly CP. Diagnosis of celiac sprue. Am J Gastroenterol. 2001;96(12):3237–46.
32. Thompson JS, Lebwohl B, Reilly NR, Talley NJ, Bhagat G, Green PHR. Increased incidence of eosinophilic esophagitis in children and adults with celiac disease. J Clin Gastroenterol. 2012;46(1):e6–11.
33. Nachman F, Vázquez H, González A, Andrenacci P, Compagni L, Reyes H, et al. Gastroesophageal reflux symptoms in patients with celiac disease and the effects of a gluten-free diet. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2011;9(3):214–9.

34. Harris LA, Park JY, Voltaggio L, Lam-Himlin D. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. Gastrointest Endosc. 2012;76(3):625–40.
35. Harris LA, Park JY, Voltaggio L, Lam-Himlin D. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. Gastrointest Endosc. 2012;76(3):625–40.
36. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020;70(1):141–56.
37. Chaudrey KH. ACG Guideline: Diagnosis and Management of Celiac Disease. Am J Gastroenterol. 2023 Jan 1;118(1):23.
38. Li M, Yu L, Tiberti C, Bonamico M, Taki I, Miao D, et al. A report on the international transglutaminase autoantibody workshop for celiac disease. Am J Gastroenterol. 2009;104(1):154.
39. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, Kolho KL, Korponay-Szabó IR, Sarnesto A, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. Gastroenterology. 1998;115(6):1322–8.
40. Sugai E, Vázquez H, Nachman F, Moreno ML, Mazure R, Smecuol E, et al. Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin–related peptides in celiac disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2006;4(9):1112–7.
41. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. 2010;105(12):2520–4.
42. Stern M, Disease WG on SS for C. Comparative evaluation of serologic tests for celiac disease: a European initiative toward standardization. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;31(5):513–9.
43. Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? Gastroenterology. 2005;128(4):S25–32.
44. Shah VH, Rotterdam H, Kotler DP, Fasano A, Green PHR. All that scallops is not celiac disease. Gastrointest Endosc. 2000;51(6):717–20.

45. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. Biomedicine & pharmacotherapy. 2000;54(7):368–72.
46. Shmidt E, Smyrk TC, Faubion WA, Oxentenko AS. Duodenal intraepithelial lymphocytosis with normal villous architecture in pediatric patients: Mayo Clinic experience, 2000–2009. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;56(1):51–5.
47. Denholm J, Schreiber BA, Evans SC, Crook OM, Sharma A, Watson JL, et al. Multiple-instance-learning-based detection of coeliac disease in histological whole-slide images. J Pathol Inform. 2022 Jan 1;13:100151.
48. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, Lahr BD, Wu TT, Murray JA. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. Am J Gastroenterol. 2010;105(6):1412.
49. Lebwohl B, Granath F, Ekbom A, Smedby KE, Murray JA, Neugut AI, et al. Mucosal healing and risk for lymphoproliferative malignancy in celiac disease: a population-based cohort study. Ann Intern Med. 2013;159(3):169–75.
50. Wahab PJ, Meijer JWR, Mulder CJJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. Am J Clin Pathol. 2002;118(3):459–63.
51. Ilus T, Kaukinen K, Virta LJ, Huhtala H, Mäki M, Kurppa K, et al. Refractory coeliac disease in a country with a high prevalence of clinically-diagnosed coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39(4):418–25.
52. Malamut G, Cellier C. Refractory celiac disease. Gastroenterol Clin North Am. 2019;48(1):137–44.
53. Cenit MC, Olivares M, Codoñer-Franch P, Sanz Y. Intestinal microbiota and celiac disease: cause, consequence or co-evolution? Nutrients. 2015;7(8):6900–23.
54. Ventura MAE, Sajko K, Hils M, Pasternack R, Greinwald R, Tewes B, et al. The oral transglutaminase 2 (TG2) inhibitor Zed1227 blocks TG2 activity in a mouse model of intestinal inflammation. Gastroenterology. 2018;154(18):31861–4.
55. Lähdeaho ML, Scheinin M, Vuotikka P, Taavela J, Popp A, Laukkarinen J, et al. Safety and efficacy of AMG 714 in adults with coeliac disease exposed to

gluten challenge: a phase 2a, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(12):948–59.

56. Leffler DA, Kelly CP, Green PHR, Fedorak RN, DiMarino A, Perrow W, et al. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial. Gastroenterology. 2015;148(7):1311–9.
57. Massier L, Chakaroun R, Kovacs P, Heiker JT. Blurring the picture in leaky gut research: how shortcomings of zonulin as a biomarker mislead the field of intestinal permeability. Gut. 2021;70(9):1801–2.
58. Sollid LM, Koning F. Lack of relationship of AT1001 to zonulin and prehaptoglobin-2: clinical implications. Gut. 2021;70(11):2211–2.
59. Kayar Y, Sürmeli N, Dertli R, Bilgili MA, Ağın M, Yıldırım Doğan N. Demographic, Histopathological and Clinical Features of Patients with Celiac Disease. Van Medical Journal. 2019;26(3):363–9.
60. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac Disease and Glandular Autoimmunity. Nutrients. 2018 Jun 25;10(7).
61. Johnson D, Jiang W. Infectious diseases, autoantibodies, and autoimmunity. J Autoimmun. 2023 May 1;137:102962.
62. TUNÇ N, ŞAHİN A, ORHAN S, YALNIZ M, DEMİREL U, POYRAZOĞLU OK, et al. Çölyak hastalığı; 5 yıllık takip, antikor-patoloji korelasyonu. Endoskopi Gastrointestinal. 2016 Aug 31;43–43.
63. De Leo L, Bramuzzo M, Ziberna F, Villanacci V, Martelossi S, Leo G Di, et al. Diagnostic accuracy and applicability of intestinal auto-antibodies in the wide clinical spectrum of coeliac disease. EBioMedicine. 2020 Jan 1;51:102567.
64. Corazza GR. Coeliac disease. J Clin Pathol. 2005 Jun 1;58(6):573–4.
65. López L, Larrea M, Erra A. AB0843 Relationship between the histological classification of marsh and the affectation of the bone metabolism in patients with a recent diagnosis of celiac disease. Ann Rheum Dis [Internet]. 2017 Jun 1;76(Suppl 2):1351.
66. Duggan JM, Duggan AE. Systematic review: the liver in coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther. 2005 Mar 1;21(5):515–8.

67. Barker CC, Mitton C, Jevon G, Mock T. Can Tissue Transglutaminase Antibody Titers Replace Small-Bowel Biopsy to Diagnose Celiac Disease in Select Pediatric Populations? Pediatrics. 2005 May 1;115(5):1341–6.
68. Zanini B, Magni A, Caselani F, Lanzarotto F, Carabellese N, Villanacci V, et al. High tissue-transglutaminase antibody level predicts small intestinal villous atrophy in adult patients at high risk of celiac disease. Digestive and Liver Disease. 2012 Apr 1;44(4):280–5.
69. Rahmani P, Heidari G, Farahmand F, Moradzadeh A. Relationship of citrulline and tissue transglutaminase antibody with duodenal histopathology among children with celiac disease. Annals of Medicine and Surgery. 2022 Apr 1;76:103489.
70. Rahmati A, Shakeri R, Sohrabi M, Alipour A, Boghratian A, Setareh M, et al. Correlation of tissue transglutaminase antibody with duodenal histologic marsh grading. Middle East J Dig Dis. 2014 Jul;6(3):131–6.
71. Vivas S, Morales JGR de, Riestra S, Arias L, Fuentes D, Alvarez N, et al. Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. World J Gastroenterol. 2009;15(38):4775.
72. Taavela J, Kurppa K, Collin P, Lähdeaho M, Salmi T, Saavalainen P, et al. Degree of Damage to the Small Bowel and Serum Antibody Titers Correlate With Clinical Presentation of Patients With Celiac Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2013 Feb;11(2):166-171.e1.
73. Martucciello S, Paolella G, Esposito C, Lepretti M, Caputo I. Anti-type 2 transglutaminase antibodies as modulators of type 2 transglutaminase functions: a possible pathological role in celiac disease. Cell Mol Life Sci. 2018 Nov;75(22):4107–24.
74. Ransford RA, Hall MJ, Palmer M, Bailey V, Price S, Hayes M. Controlled prospective endomysial antibody screening for celiac disease in iron deficiency anemia. Gastroenterology. 2000 Apr 1;118(4):A367.
75. Moreno ML, Vázquez H, Sugai E, Niveloni SI, Smecuol E, Mazure RM, et al. Mo1040 - Serum Immunological Mediators are Associated with Anemia in Patients with Celiac Disease. A Prospective Follow-Up Assessment. Gastroenterology. 2018 May 1;154(6):S-681.

76. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg MBE, Meijer JWR, Mulder CJJ. Sensitivity of Antiendomysium and Antigliadin Antibodies in Untreated Celiac Disease: Disappointing in Clinical Practice. American Journal of Gastroenterology. 1999 Apr;94(4):888–94.
77. Nelson EW, Ertan A, Brooks FP, Cerda JJ. Thrombocytosis in Patients with Celiac Sprue. Gastroenterology. 1976 Jun;70(6):1042–4.
78. Cao C, Nahar R, Mujumdar S, Noverati N, Heysel A, Breslin Z, et al. S1336 An Investigation of Celiac Disease Severity in Patients Presenting with Elevated Liver Enzymes. American Journal of Gastroenterology. 2021 Oct;116(1):S615–6.
79. Albuquerque A, Rodrigues S, Macedo G. High levels of immunoglobulin A anti-tissue transglutaminase antibodies at diagnosis are a predictive factor for celiac hepatitis. Scand J Gastroenterol. 2016 Nov;51(11):1316–20.
80. Volta U, Granito A, De Franceschi L, Petrolini N, Bianchi FB. Anti tissue transglutaminase antibodies as predictors of silent coeliac disease in patients with hypertransaminasaemia of unknown origin. Dig Liver Dis. 2001;33(5):420–5.
81. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. Blood. 2007 Jan 15;109(2):412–21.
82. Dahele A, Ghosh S. Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease. Am J Gastroenterol. 2001 Mar;96(3):745–50.
83. Sulimani RA. Celiac disease and severe vitamin D deficiency: the case for anti-tissue transglutaminase antibody screening. Arch Osteoporos. 2019 Mar 4;14(1):30.
84. van der Velde LA, Beth SA, Voortman T, van Zelm MC, Moll HA, Kiefte-de Jong JC. Anti-tissue transglutaminase antibodies (TG2A) positivity and the risk of vitamin D deficiency among children - a cross-sectional study in the generation R cohort. BMC Pediatr. 2023 Jun 7;23(1):286.
85. Tetzlaff WF, Meroño T, Menafra M, Martin M, Botta E, Matoso MD, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease in recently diagnosed celiac disease patients. World J Cardiol. 2017;9(5):448.

86. Siddiqui K, Uqaili AA, Memon S, Shah T, Shaikh SN, Memon AR. Association of Serum Albumin, Globulin, and Transferrin Levels in Children of Poorly Managed Celiac Disease. Biomed Res Int. 2023 Feb 1;2023:1–6.
87. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. BMC Med. 2019 Dec 23;17(1):142.
88. Galli G, Carabotti M, Conti L, Scalamonti S, Annibale B, Lahner E. Comparison of Clinical, Biochemical and Histological Features between Adult Celiac Patients with High and Low Anti-Transglutaminase IgA Titer at Diagnosis and Follow-Up. Nutrients. 2023 Apr 29;15(9):2151.
89. Bekdas M, Unal F, Demircioglu F. Investigation of celiac disease according to Marsh classification in childhood. Bangladesh Journal of Medical Science. 2017 Mar 23;16(2):259–65.
90. Thurlbeck WM, Benson JA, Dudley HR. The Histopathologic Changes of Sprue and Their Significance. Am J Clin Pathol. 1960 Aug 1;34(2):108–17.
91. Rubin CE, Dobbins WO. Peroral biopsy of the small intestine. A review of its diagnostic usefulness. Gastroenterology. 1965 Dec;49(6):676–97.
92. Makhajda E, Tiszai A, Lénárt Z, Bálint L, Tiszlavicz L, Wittmann T. Comparison the modified Marsh classification, The clinical symptoms and laboratory parameters in coeliac disease (CD). Z Gastroenterol. 2011 May 6;49(05).
93. Halabi M, Beedie T, Walsh JC, Miller MR, Zizzo AN. Correlation of elevated transaminases and histological findings in children with celiac disease: a retrospective cross-sectional study. Pediatric Medicine. 2023 Aug;6:22–22.
94. García-Manzanares Á, Tenias JM, Lucendo AJ. Bone mineral density directly correlates with duodenal Marsh stage in newly diagnosed adult celiac patients. Scand J Gastroenterol. 2012 Sep 16;47(8–9):927–36.