



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA SAĞLIK ARAŞTIRMA UYGULAMA MERKEZİ**

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ**

**PROBİYOTİK Lİ YOĞURT TÜKETİMİNİN ÇÖLYAK  
HASTALARINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Büşra ÇALIŞIR**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2019**





**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ANKARA SAĞLIK ARAŞTIRMA UYGULAMA MERKEZİ**

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ**

**PROBİYOTİKLİ YOĞURT TÜKETİMİNİN ÇÖLYAK**  
**HASTALARINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Büşra ÇALIŞIR**

**Tez Danışmanları:**

**Prof. Dr. Ali Kudret ADİLOĞLU**

**Başasistan Dr. Rukiye BERKEM**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2019**

## TEŞEKKÜR

Çalıőmamın her aőamasında bilgi ve tecrübelerini benimle paylaőan, her zaman desteğini aldığımdedeğerli danıőman hocalarım Prof. Dr. Ali Kudret Adiloğlu ve Baőasistan Dr. Rukiye Berkem'e; uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen hocalarıma, uzmanlarıma, birlikte çalıőmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma; bugünlere gelmemde emekleri büyük olan, hayatım boyunca benden yardımını ve desteğini esirgemeyen anneme, babama ve kardeőime; hayat arkadaşım, her konuda olduğu gibi tez yazım sürecinde de bana yardımcı ve destek olan sevgili eőim Abdullah Çalışır'a; bana dünüyanın en güzel duygusu olan anneliği tattıran ve varlığıyla içimi ısıtan canım kızım Serra'ya en içten teőekkürlerimi sunarım...

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	iv
TABLOLAR DİZİNİ .....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT .....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	15
4. BULGULAR .....	24
5.TARTIŞMA .....	32
6. SONUÇLAR .....	43
7. KAYNAKLAR.....	44
8.ÖZGEÇMİŞ.....	56

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**AGA:** Anti-gliadin antikor

**Anti-DGP:** Anti-deamide gliadin peptid antikor

**Anti-tTG:** Anti-doku transglutaminaz antikor

**BKİ:** Beden kitle indeksi

**ÇH:** Çölyak hastalığı

**ELISA:** Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

**EMA:** Anti-endomisyum antikor

**ESPGHAN:** European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

**FAO:** Food and Agriculture Organization

**GD:** Glutensiz diyet

**IIF:** İndirekt immunofloresan

**İBH:** İnflamatuvar bağırsak hastalıkları

**İBS:** İrritabl barsak sendromu

**MHC:** Major histocompatibility complex

**NPD:** Negatif prediktif değeri

**PBS:** Fosfat buffer saline

**PPD:** Pozitif prediktif değeri

**WHO:** World Health Organization

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Çölyak hastalığının patogenezi .....	5
Şekil 2: Çölyak hastalığı buz dağı modeli .....	6
Şekil 3: İmmunfloresans mikroskopta EMA (++++) bir örnek.....	22
Şekil 4:İmmunfloresans mikroskopta EMA negatif bir örnek .....	22



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> Serolojik Testlerin Duyarlılık ve Özgüllükleri .....	8
<b>Tablo 2:</b> İnsan Beslenmesinde Kullanılan Probiyotik Mikroorganizmalar.....	12
<b>Tablo 3:</b> Tarama dilüsyonu olarak 1/10 kullanıldığında IIF testlerinin pozitiflik titreleri.....	21
<b>Tablo4:</b> Çalışma gruplarının demografik özellikleri (Ankara, 2019) .....	24
<b>Tablo5:</b> Probiyotik yoğurt + GD grubunun çölyak belirteçlerinin değişimi (Ankara, 2019) .....	25
<b>Tablo 6:</b> GD grubunun çölyak belirteçlerinin değişimi (Ankara, 2019).....	26
<b>Tablo 7:</b> Probiyotik yoğurt + GD ve GD grubunun çölyak belirteçlerinin değişimleri (Ankara, 2019) .....	26
<b>Tablo 8:</b> Probiyotik yoğurt + GD grubunun 0. ay ve 3. ay biyokimyasal değerleri (Ankara, 2019) .....	27
<b>Tablo 9:</b> GD grubunun 0. ay ve 3. ay biyokimyasal değerleri (Ankara, 2019).....	28
<b>Tablo 10:</b> Probiyotik yoğurt + GD ve GD grubunun biyokimyasal değerlerinin değişimi (Ankara, 2019).....	28
<b>Tablo 11:</b> Probiyotik yoğurt + GD grubunun vitamin değerleri (Ankara, 2019).....	29
<b>Tablo 12:</b> GD grubunun 0. ay ve 3. ay vitamin değerleri (Ankara, 2019) .....	30
<b>Tablo 13:</b> Probiyotik yoğurt + GD ve GD grubunun vitamin değerlerinin değişimi (Ankara, 2019) .....	30
<b>Tablo 14:</b> Probiyotik yoğurt + GD ve GD grubunda 0. ay ve 3. ay gastrointestinal semptom bildiren hasta sayısı (Ankara, 2019).....	31



## ÖZET

**Amaç:***Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* ve *Lactobacillus acidophilus* probiyotik bakterilerini içeren yoğurtla beslenmenin; çölyak hastalarının çölyak serolojik belirteçlerine, biyokimyasal değerlerine ve klinik bulgularına etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:**Aralık 2018-Ağustos 2019 tarihleri arasında, erişkin gastroenteroloji kliniğine başvuran ve anti-doku transglutaminaz (anti-tTg) IgA değeri pozitif olan 50 çölyak hastası prospektif olarak değerlendirildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Bir gruba sadece glutensiz diyet (GD) tavsiye edilirken, diğer gruba glutensiz diyetle birlikte her gün 200 mL *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* ve *Lactobacillus acidophilus* probiyotik bakterilerini içeren probiyotikli yoğurt tüketmesi tavsiye edildi. Her iki grubun biyokimyasal değerleri, vitamin düzeyleri, çölyak serolojik belirteçleri ve klinik semptomlarının üç aylık diyet sonrası değişimi incelendi.

**Bulgular:**Hem probiyotik yoğurt+GD hem de GD grubunun anti-tTg IgA, anti-deamide gliadin peptid (anti-DGP) IgA ve endomisyum antikör (EMA) değerleri üç ay sonunda belirgin şekilde azaldı. İki grubun çölyak belirteçlerinin değişimi karşılaştırıldığında EMA değerlerinde probiyotik yoğurt+GD grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptanırken ( $p=0,025$ ), anti-tTG IgA ve anti-DGP IgA değerleri değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Probiyotik yoğurt+GD grubunun D vitamini ve ferritin değerlerinde üç ay sonunda istatistiksel olarak anlamlı artış saptanırken (sırasıyla  $p=0,004$ ;  $p=0,039$ ); folat, B12 vitamini ve demir değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı ( $p>0,05$ ).GD grubunun folat, D vitamini ve demir değerlerinde üç ay sonunda istatistiksel olarak anlamlı artış saptanırken (sırasıyla  $p=0,002$ ;  $p=0,007$ ;  $p=0,007$ ); B12 vitamini ve ferritin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı ( $p>0,05$ ). İki grubun vitamin değerleri değişimi birbirleri ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). İki grupta da üç ay sonunda klinik semptomlar anlamlı şekilde azaldı. İki grubun klinik

semptomlarınınindeğişimibirbirleri ile karşılaştırıldığında, probiyotik yoğurt+GD grubundaki hastaların karın ağrısı semptomunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edildi (p=0,012).

**Sonuç:***Streptococcus thermophilus*, *L. delbrueckii ssp. bulgaricus* ve *Lactobacillus acidophilus* probiyotik bakterilerini içeren yoğurt ve GD ile beslenme sadece GD ile beslenme ile karşılaştırıldığında çölyak hastalarının EMA düzeylerinin azalmasına ve irritabl barsak sendromu(İBS) tipi semptomlardan karın ağrısının azalmasına istatistiksel olarak anlamlı katkı sağladığı bulundu.

**Anahtar Kelimeler:**Çölyak hastalığı,çölyak belirteçleri,glutensiz diyet,*Lactobacillus*, probiyotikler.

## ABSTRACT

**Aim:** We aimed to evaluate the effect of yogurt consumption containing *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* and *Lactobacillus acidophilus* probiotic bacteria on the celiac markers, biochemical values and clinical symptoms of celiac diseases.

**Materials and Methods:** Fifty celiac patients with positive anti-tTG IgA values were evaluated prospectively who admitted to adult gastroenterology clinics between December 2018 and August 2019. The patients were divided into two groups. One group was recommended only gluten-free diet, while the other group was recommended to eat 200 mL probiotic yogurt containing *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* and *Lactobacillus acidophilus* daily in addition to gluten-free diet. The change in biochemical values, vitamin levels, celiac markers and clinical symptoms of both groups was examined after three months of yogurt consumption.

**Results:** Anti-tTG IgA, anti-DGP IgA and EMA levels of the two groups decreased significantly after three months in both groups. When the change of celiac markers of the two groups were compared, there was a significant decrease in EMA levels in the probiotic yogurt+GD group ( $p=0.025$ ), but there was no significant difference between anti-tTG IgA and anti-DGP IgA levels ( $p>0.05$ ). Vitamin D and ferritin levels of the probiotic yogurt+GD group increased significantly after three months (respectively  $p=0.004$ ;  $p=0.039$ ). There were no significant changes in folate, vitamin B12 and iron levels ( $p>0.05$ ). Folate, vitamin D and iron levels of GD group increased significantly (respectively  $p=0.002$ ;  $p=0.007$ ;  $p=0.007$ ). There was no significant change in vitamin B12 and ferritin levels ( $p>0.05$ ). There was no significant difference between the two groups in change of vitamin levels ( $p>0.05$ ). In both groups, clinical symptoms significantly decreased after three months. There was a significant decrease in the abdominal pain symptoms in the probiotic yogurt+GD group when compared with GD diet only group ( $p=0.012$ ).

**Conclusion:** Gluten-free diet and consumption of yogurt containing *Streptococcus thermophilus*, *L. delbrueckii ssp. bulgaricus* and *Lactobacillus acidophilus* were found to be statistically significant in decreasing EMA levels and abdominal pain from irritable bowel syndrome (IBS) type symptoms of celiac patients when compared with gluten-free diet only.

**Keywords:** Celiac disease, celiac markers, gluten-free diet, *Lactobacillus*, probiotics.



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik yatkınlığı olan bireylerde glutene karşı kronik duyarlılık ile kendini gösteren, proksimal ince barsağın immün aracılı kronik inflamatuvar hastalığıdır. Buğday, arpa ve çavdar gibi tahıllarda bulunan gluten ÇH'nın patolojisinden sorumlu bir dizi inflamatuvar sürecin ilk tetikleyicisidir [1, 2]. Zonulin, sindirim sistemi duvarı hücreleri arasındaki sıkı bağların geçirgenliğini düzenleyen bir proteindir. Zonulinin aşırı salgılanması, bağırsak geçirgenliğinin artmasına ve bağırsaktaki antijenlerin submukozaya geçişine neden olur. Bu durum uzun dönemde bağırsak mukoza hasarına ve karaciğer hasarına yol açar. Böylece bağırsak geçirgenliği daha da artarak immün sistemin yoğun reaksiyonuna, vücudun kendi hücre ve organlarıyla ilgili otoantikorlar üretmesine ve otoimmün hastalıklara neden olur [3]. Çölyak hastalığında glutenin temel bileşenlerinden olan gliadin peptidi bağırsaklarda zonulin salgılanmasını uyararak intestinal geçirgenliği arttırmaktadır[4]. ÇH prevalansı 2018 yılında yapılan, altı kıtadan birçok ülkenin dahil olduğu 275.818 bireyden oluşan bir çalışmada %0,7 olarak bulunmuştur [5]. Hastalığın HLA DQ2 ve HLA DQ8 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [6].

Çölyak hastalığı, asemptomatik hastalıktan şiddetli malabsorbsiyonla giden forma kadar çok geniş klinik çeşitliliğe sahiptir. En sık görülen intestinal semptomlar; ishal, karın ağrısı ve karında şişkinliktir [7]. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Birliği (ESPGHAN) tarafından 2012'de yayınlanan rehberde karakteristik ÇH tanı kriterlerinden olan, anti-doku transglutaminaz antikoru (anti-tTG IgA) eşik değerinin 10 katı üzerinde olan ve HLA DQ2 pozitif tespit edilen çocuk hastalarda biyopsi gerekmeden tanı konabileceği ortaya konmuştur [8]. ÇH kesin tanısı yetişkinlerde serolojik ve genetik belirteçlerle birlikte, ince bağırsak biyopsisi ile konur. ÇH tanısında kullanılan serolojik testler; anti-deamide gliadin peptid antikoru (anti-DGP), anti-endomisyum antikor (EMA) ve anti-tTG antikorlarıdır. Serolojik testler glutensiz beslenmeye uyumu izlemeye ve ÇH açısından risk altında olan bireylerin taranmasında kullanılır [9]. Biyopside ince bağırsak mukozasında

intraepitelyal lenfositoz, lamina propriada lenfoplazmositik infiltrasyon ve değişen derecelerde villöz atrofi görülür[2].

Glutensiz diyet (GD), ÇH için tek etkili tedavi yöntemidir [10]. Tedavi olmayan çölyak hastalarında bağırsak lenfoması, kısırlık, osteoporoz ve kanser gibi komplikasyonların gelişme riski sağlıklı popülasyona göre daha yüksektir [11]. Son yıllarda bazı çalışmalarda intestinal mikrobiyotanın ÇH patogenezi etkilediği gösterilmiştir [12].

Probiyotikler, yeterli miktarlarda kullanıldığında sağlığa faydalı etkileri olan canlı mikroorganizmalardır [13]. En yaygın kullanılan probiyotikler laktik asit bakterileri olan *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleridir[14]. Probiyotik mikroorganizmalar intestinal mikrobiyal dengeyi düzenleyerek yararlı etkiler göstermektedir. Bu yararlı etkileri patojen mikroorganizmaların sayılarını azaltarak, mikrobiyal metabolizmayı (enzimatik aktiviteyi) değiştirerek ve bağışıklık sisteminigüçlendirerek gerçekleştirirler [15]. Klinik çalışmalarda bazı probiyotiklerin; akut diyare, Crohn hastalığı gibi sistemik ve enfeksiyöz hastalıklar, alerjik hastalıklar, gastrointestinal sistem, ürogenital sistem ve solunum yolu (kulak, burun, boğaz) enfeksiyonlarının tedavisinde etkinliği gösterilmiş ve probiyotik kullanımı yaygınlaşmıştır [16].

Probiyotiklerin hücreler arası bariyer fonksiyonunu onararak, gliadinin hidrolozini indükleyerek, antiinflamatuvar etki göstererek ve irritabl barsak sendromu (İBS) semptomlarını azaltarak ÇH iyileşmesine katkı sağladığı bazı klinik çalışmalarda gösterilmiştir[17-22]. Bu çalışmanın amacı ÇH tanısı almış GD ile beslenen hastalarda üç ay düzenli *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* ve *Lactobacillus acidophilus* probiyotik bakterilerini içeren yoğurt tüketiminin çölyak hastalığının serolojik parametrelerine, biyokimyasal değerlerine ve klinik bulgularına etkisini değerlendirmektir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar ÇH tedavisinde probiyotiklerin kullanılmasına ait veriler açısından literatüre önemli katkılar sağlayabilir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Çölyak Hastalığı

#### 2.1.1. Tanımlamalar

Gluten, Latince "yapıştırıcı" (glue) anlamındaki bir kelimeden türeyen bir tahıl proteindir [23]. Gluteni oluşturan prolaminler esas olarak buğdayda (gliadinler ve gluteninler), çavdarda (sekalinler) ve arpada (hordeinler) bulunur [24].

Çölyak Hastalığı (ÇH); genetik yatkınlığı olan bireylerde, gluten alımı ile indüklenen, ince bağırsağın kronik enflamasyonu ile karakterize, patogenezinde immünolojik, genetik ve çevresel faktörlerin olduğu otoimmün bir enteropatidir [2, 25]. Glutene karşı yaşam boyu devam eden bir intolerans mevcuttur. Gluten diyetten çıkarılınca klinik ve histopatolojik olarak düzelme gözlenir [26].

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Çölyak hastalığı Ortadoğu, Avrupa, Avustralya ve Amerika gibi buğday tüketiminin fazla olduğu yerlerde daha sık görülürken, Çin ve Japonya gibi buğday tüketiminin az olduğu Uzak Doğu ülkelerinde daha seyrek görülmektedir [27].

Önceleri çölyak hastalığının oldukça seyrek olduğu ve prevalansının 1:1000 ile 1:8000 arasında olduğu düşünülürdü [28]. Serolojik, genetik ve moleküler tanı yöntemlerinin gelişmesiyle hastalığın prevalansının daha sık olduğu görülmüş ve daha önceden tanı konamayan birçok atipik ve sessiz çölyak hastalarına tanı konabilir hale gelmiştir [29].

Çölyak hastalığı prevalansı 2018 yılında yapılan, altı kıtadan birçok ülkenin dahil olduğu 275.818 bireyden oluşan bir çalışmada serolojik test sonuçlarına göre %1,4; biyopsi sonuçlarına göre %0,7 olarak bulunmuştur [5].

Fasona ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada çölyak hastalarının yakınları arasında çölyak hastalığı prevalansı 1. derece akrabalarda 1:22, 2.derece

akrabalarda 1:39, risk gruplarında (tip 1 diyabetes mellitus, otoimmün tiroid hastalığı, Down sendromu ve seçici IgA eksikliği) 1:133 olarak tespit edilmiştir [30]. Türkiyenin çeşitli bölgelerinden 6-17 yaşları arası 20.190 öğrencinin tarandığı bir araştırmada antikor pozitifliği ve biyopsi ile tanı alan ÇH prevalansı %0,47 olarak bulunmuştur [31].

### **2.1.3. Patogenez**

Çölyak hastalığı, patogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldığı, multifaktöriyel ve multisistemik otoimmün bir hastalıktır [32].

#### **2.1.3.1.Genetik faktörler:**

Çölyak hastalığının oluşumunda genetik faktörlerin rol oynadığının en büyük göstergesi çölyak hastalarının birinci derece akrabalarında %10-20 arası, monozigot ikizlerde %70 ve benzer HLA doku yapısına sahip kardeşlerde %30 oranında bu hastalığın görülmesidir. ÇH ile major histokompatibilite kompleksi (MHC) HLA Class 2 genleri arasında kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir. Hastalığın %90-95'inde DR-3-DQ2 ve DR 5/7-DQ2 haplotipleri pozitif bulunmuştur. Ancak beş HLA tam uyumlu kardeşlerin %30-50'sinde hastalığın çıkması HLA dışı faktörlerin de etkili olabileceğini düşündürmektedir [6, 33].

#### **2.1.3.2.Çevresel faktörler:**

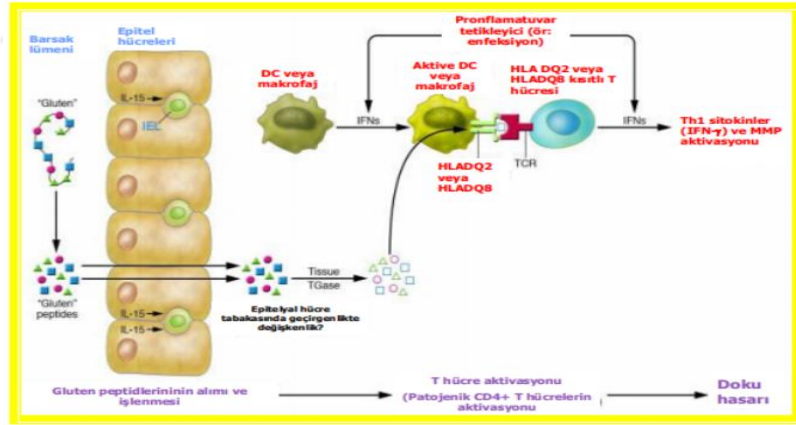
Çölyak hastalığında patolojiden sorumlu en önemli çevresel faktör glutendir. Gluten, prolamin ve glutenin olmak üzere iki yapıdan oluşur. ÇH'ndaki enflamasyona asıl neden olan yapı, suda az çözünen bir prolamin olan gliadindir [34].

Hastalığın oluşumunda; viral enfeksiyonlar, gıda katkı maddeleri, sigara gibi çevresel etmenlerin olumsuz etkileri olduğu düşünülmektedir. Bebeklik döneminde beşinci ve yedinci ay arası glutenli ek gıda tüketmeye başlamanın ve uzun süre anne sütü alımının hastalıktan korunmada etkili olduğu gösterilmiştir [32].



### 2.1.3.3. Patofizyoloji:

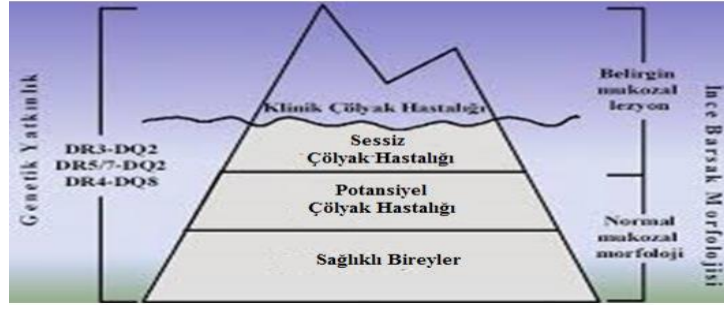
Çölyak hastalığında gliadin bağırsak reseptörü CXCR3'e bağlanarak abartılı zonulin salgılanmasını başlatır. Elde edilen aşırı zonulin, bağırsak geçirgenliğini artırır ve glutenin bağırsaktan sızmasına izin verir. Burada gluten duyarlı CD4+ T hücrelerinin Th1 tipi inflamatuvar cevabı aktive etmesi ile immünolojik yanıt başlar [35, 36]. Doku transglutaminaz (tTg) intrasellüler bir enzim olup mekanik irritasyon veya inflamasyona yanıt olarak inflamatuvar ve endotelial hücrelerden, fibroblastlardan salgılanır. Bu süreç tetiklendikten sonra buğdaydaki gluten gibi glutaminden zengin proteinlerle çapraz bağlantı oluşur. Bunun yanı sıra, gluten içindeki glutamin artıkları deaminasyona uğrarlar. Deaminasyon gluten peptidlerinde negatif yük oluşturur, bu da bu moleküllerin HLA DQ2 ve DQ8'e bağlanmalarını artırarak T hücrelerinin uyarıcı kapasitesini artırır. Gluten peptidlerinin HLA DQ2 ve DQ8 pozitif hücrelerle interaksiyonu ile immünolojik yanıt tetiklenir. Bu immün yanıt villus atrofisi, kript hipertrofisi ve ince bağırsak yüzey epitelinin hasarı ile sonuçlanır [36, 37].



Şekil 1: Çölyak hastalığının patogenezi [38]

### 2.1.4. Klinik

ÇH kliniği şiddetli malabsorbsiyonla seyreden klasik formundan, tesadüfen serolojik tarama sonucu bulunan sessiz formuna kadar geniş bir klinik çeşitliliğe sahiptir. Toplum taramalarının artmasıyla birlikte semptomatik olgulardan daha fazla sayıda asemptomatik olguların olduğu ortaya çıkmıştır. Bu durum hastalığın buzdağı modeline benzetilmesine neden olmuştur [39, 40].



Şekil 2:Çölyak hastalığı buz dağı modeli [40]

#### 2.1.4.1. Klinik formları

**1)Klasik/Semptomatik ÇH:**6-24 aylık çocuklarda diyetle gluten eklenmesiyle ortaya çıkar. Diare ile seyreden malabsorpsiyon, kilo kaybı ve vitamin veya diğer nutrijentlerin eksikliği gibi "klasik" klinik özellikleri taşımaktadır. Serolojik testler pozitif olup klasik histolojik bulgusu olan villöz atrofi bulunmaktadır. Bu bulgular glutensiz diyet tedavisisonrası düzelmektedir [41].

**2)Atipik ÇH:** Genellikle 5-7 yaş üstü çocuklarda ve erişkinlerde görülür. Klasik formdan daha sık olarak görülmektedir. Bu grup hastalarda halsizlik, tedaviye cevap vermeyen anemi, osteoporoz, transaminaz yüksekliği, artrit,dental enamel defekti, boy kısalığı, pubertede gecikmegibi semptomların yanında tekrarlayan karın ağrısı, şişkinlik gibi irritabl barsak hastalığını düşündüren dispeptik yakınmalar, gastroözefageal reflü ve kabızlık gibi atipik intestinal yakınmalar gözlenmektedir [7, 41].

**3)Sessiz ÇH:** Bu gruptaki hastaların belirgin bir yakınması olmayıp tesadüfen, örneğin 1.derece yakınında ÇH olması nedeniyle yapılan aile taramasında, serolojik testlerinin pozitif olmasıyla saptanmaktadır [7, 41].

**4)Potansiyel ÇH:** Bu grup hastalarda ince barsak biyopsisi normaldir ya da intraepitelyal lenfosit artışı ile karakterize minimal değişiklikler izlenmesine rağmen EMA ve tTG antikoru pozitif olabilir. DQ2 veya DQ8 pozitifliği saptanır. Histolojik değişiklikler izlenmeyen ve gluten içeren diyetle devam eden hastalarda ilerleyen yıllarda villöz atrofisinin izlendiği tipik ÇH gelişebilir [41].

#### 2.1.4.2. ÇH klinik bulguları

**1)İntestinal Bulgular:** Kronik ishal, iştahsızlık, kilo alamama/kilo kaybı, karın şişliği, tekrarlayan karın ağrısı

#### 2)Ekstraintestinal Bulgular:

Kas-iskelet sistemi bulguları: Boy kısalığı, rikets, osteoporoz, diş mine tabakası bozukluğu

Hematolojik bulgular: Demir/folat/B12 vitamini eksikliğine bağlı anemi, lökopeni, trombositopeni, K vitamini eksikliği, D vitamini eksikliğine bağlı hipokalsemi

Genitoüriner sistem bulguları: Adet düzensizliği, geç ergenlik, infertilite, tekrarlayan düşükler

Nöropsikiyatrik bulgular: Baş ağrısı, periferik nöropati, anksiyete, depresyon

Diğer bulgular: Dermatit herpetiformis, tekrarlayan aftlar, karaciğer enzim yüksekliği, kronik hepatit, saç dökülmesi, intestinal lenfoma [7]

#### 2.1.5.Çölyak Tanısı

##### 2.1.5.1. Serolojik değerlendirme

Çölyak hastalığı teşhisinde ilk adım serolojik testlerdir [42]. ÇH olma ihtimali yüksekse, IgA eksikliği olabileceği dikkate alınarak total IgA bakılmalı veya IgA ve IgG temelli testlere birlikte bakılmalıdır. Düşük IgA veya selektif IgA eksikliği durumunda IgG temelli testler (anti-DGP IgG ve anti-tTGİgG) çalışılmalıdır. ÇH olma ihtimali yüksekse serolojik testler negatif olsa bile biyopsi yapılmalıdır [43].

**Anti-gliadin antikor (AGA) IgA ve IgG:** Düşük spesifisite ve sensitivite gösterdiği için günümüzde kullanımı giderek azalmıştır [44].

**Endomisyum antikoru (EMA):** Endomisyum her bir miyositin kılıfını oluşturan bağ dokusu elemanıdır. Endomisyumlu miyositler sırasıyla perimisyum ve epimisyumla çevrilidir. Epimisyum kas tendonlarına kadar uzanan yapıyı oluşturur. Endomisyuma karşı oluşan antikorlar 1/3 distal maymun özefagusu, insan göbek kordu, maymun bağırsağı veya maymun karaciğer kesitlerinde indirekt immunofloresan (IIF) yöntemle tespit edilebilir [44]. ÇH tanısında, IgA seviyesi normal bireyler için yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip testlerdendir [45].

**Doku transglutaminaz antikoru (tTG):** Transglutaminaz familyasından kalsiyum bağımlı bir enzimdir. Lizinin amino grubunu glutaminin karboksiamid grubuna bağlayan inter veya inramoleküler ve proteolize dirençli bağlar oluşturur. Hem hücre içi hem de hücre dışında bulunur. Hücre dışında ekstrasellüler matriksi güçlendirir. Karaciğer kalp ve ince bağırsakta bulunur. Doku hasarı olan alanlarda yüksek seviyede ekspresyon edilir. Endomisyum antikorlarının spesifik antijenidir. Hızlı sonuç vermesi, ucuz olması, duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olması nedeniyle iki yaş üstü bireylerde taramada kullanılması önerilir [9, 44]. Son dönemde parmak ucundan hızlı bir şekilde anti-tTg antikorlarının çalışılmasını sağlayan lateral flow methodunun kullanıldığı Biocard testi geliştirilmiştir. Bu testin duyarlılığı %97, özgüllüğü %94 olarak tespit edilmiştir [46].

**Anti-deamide gliadin peptid antikoru (a-DGP):** Tahıllarda bulunan gliadin peptidinin deamine formuna karşı gelişen antikorlardır. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemine dayalı testlerle tespit edilen yüksek tanısal değere sahip bir testtir. IgG sınıf antikorların özellikle iki yaş altı çocuk hastalarda, tTG antikoru negatif ve selektif IgA eksikliği olan hastalarda tanısal performansının yüksek olduğu ortaya konmuştur [47].

**Tablo 1:** Serolojik Testlerin Duyarlılık ve Özgüllükleri [48, 49]

Test	Duyarlılık oranı (%)	Özgüllük Oranı (%)
Anti-gliadin IgA	52-91	71-96
EMA IgA	88-100	97-100
Anti-tTG IgA	95-98	94-98
Anti-DGP IgA	95-98	94-98

### **2.1.5.2. Genetik değerlendirme**

Çölyak hastalarında %90-95 oranında HLA-DQ2 bulunur. Geriye kalan hastaların büyük bölümünde ise HLA-DQ8 mevcuttur [50]. Genel popülasyonda %30-40'a varan oranda HLA-DQ2 pozitifliği saptanmaktadır. HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 negatif bireyler H olamazlar çünkü gluten proteinleri bu genlerin kodladığı spesifik proteinlerine bağlanarak immün yanıt oluştururlar. Bu yüzden genetik testlerin negatif prediktif değeri çok yüksektir ve hastalığın ekarte edilesini sağlar. HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 varlığı ya da yokluğu; aile üyelerinin serolojik testlerle taranmasında ve glutensiz diyet uygulayanlarda hastalığın dışlanmasında önem taşımaktadır [51].

### **2.1.5.3. Biyopsi ve histolojik değerlendirme**

Çölyak hastalığı tanısında altın standart yöntem ince barsak biyopsisidir. Klinik şüphe yüksekse, serolojik test sonuçları ne olursa olsun mutlaka uygulanması gerekmektedir [52]. Biyopsi, hasta gluten içeren diyet alırken yapılmalıdır. Hasta diyet uygularken biyopsi alınırsa H olsa bile biyopsi negatif çıkabilir. H'nda görülen tipik biyopsi bulguları intraepitelyal lenfosit artışı, kript hiperplazisi ve "düz mukoza" olarak tanımlanan total villus atrofisidir. Bu bulgular H'nı destekler ancak patogonomonik değildir[1].

### **2.1.6. Tedavi**

Çölyak hastalığının tedavisi ömür boyu sürecek glutensiz diyettir [53]. Glutensiz diyet başlandıktan sonra 1-2 hafta içerisinde klinik bulgular düzelmeye başlarken, mukozal histolojinin düzelmesi 6 ayı bulmaktadır. Tanıda pozitif olan özgün antikolar gluten kesildikten sonra 6 ay-1 yıl arasında negatifleşirler[10]. Hastalar ayrıca A, D, E, K ve B12 vitaminleri, çinko, karoten, folik asit ve demir eksikliği yönünden de araştırılmalıdır [43].

## 2.2. Probiyotikler

### 2.2.1. Tanımlamalar

Probiyotik, 'pro' ve 'biota' kelimelerinden türetilmiş olup 'yaşam için' anlamına gelmektedir. Probiyotikler, 2002 yılında Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından “Yeterli miktarda alındığında konakçının sağlığı üzerine yararlı etkileri olan canlı mikroorganizmalar” olarak tanımlanmıştır [13].

İnsan vücudunun  $10^{14}$  mikrobiyal hücre içerdiği tahmin edilmektedir. Mikrobiyota olarak bilinen bu kompleks topluluğu çeşitli virüsler, bakteriler, mantarlar ve ökaryot mikroorganizmalar oluşturur. İnsan bağırsak mikrobiyotası temel olarak yaşamın ilk yılında gelişir. Doğum şekli(normal doğum/sezaryan), anne sütü alımı, bebeğinve emziren annenin beslenme şekli ve antibiyotik kullanımı gibi faktörler mikrobiyata çeşitliliğini etkilemektedir[54].

Bağırsak mikrobiyotası ve konak arasındaki normal dengenin bozulması disbiyozis olarak tanımlanmıştır. Disbiyoziste patojen bakteri sayı ve çeşitliliği artarken probiyotik canlıların sayısı azalmaktadır. Disbiyozis; sedenter yaşam, yanlış beslenme, hijyen şartları, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, hiperimmünite veya azaltmış Treg aktivasyonu, kronik inflamasyon ve metabolik disfonksiyon nedenleri ile oluşmaktadır. Disbiyozis; obeziteye, alerji ve otoimmüniteye, kanser predispozisyonuna (çoğunlukla obeziteye bağlı), kronik inflamasyon ve metabolik hastalıklara (Tip 2 Diyabetes Mellitus ve alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması) neden olmaktadır. Kronik inflamasyon bağırsak geçirgenliğini arttırmakta (sızdıran bağırsak-leaky gut) bu da enfeksiyon ve kanser gelişimine zemin hazırlamaktadır [55].

Sindirim sistemi mikrobiyotası salgısal IgA üretimini arttırarak ve Treg hücrelerini aktivasyonunu sağlayarak bağışıklık sistemi gelişimi ve regülasyonuna katkıda bulunup antialerjik polarizasyonu sağlamakta ve immün toleransı arttırmaktadır. Ayrıca sindirim sisteminin epitelizasyonunda ve maturasyonunda, kısa zincirli yağ asitlerinin oluşumunda ve ilaç metabolizmasında etkili olduğu

bulunmuştur. Bu etkilerinden dolayı intestinal mikrobiyotanın İBH, alerji, diyabet, otizm, çölyak hastalığı, obezite ve kolorektal kanser patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir [56, 57].

### 2.2.2.Genel Özellikleri

İnsan mikrobiyotası beş bakteri filusu ve bir Archea tarafından domine edilmektedir. Bunlar;

**Firmicutes** (*Ruminococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*),

**Bacteroidetes** (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Xylanibacter*),

**Actinobacteria** (*Collinsella* ve *Bifidobacterium*),

**Proteobacteria** (*Escherichia* ve *Desulfovibrio*),

**Verrucomicrobiota akkermansia** (yeni bulunmuş olan ve mukus degrade edebilen bakteriler) bakteri filusları ve

**Archaea** (*Euryarchaeota*; *Methanobrevibacter*) dır.

Probiyotiklerin konak üzerinde yararlı etkilerini gösterebilmesi için sahip olması gereken özellikler aşağıdaki şekilde özetlenebilir [15, 58] :

1. Patojen olmamalıdır, toksin üretmemelidir.
2. Mide asidine ve safra tuzlarına karşı dirençli olmalıdır.
- 3.Normal mikrobiyal florayı bozmadan patojen bakterileri etkilemeli, bağlanma bölgelerinde bu patojenlerle yarışabilmelidir.
4. Konak sağlığını olumlu şekilde etkileyecek mukozal ve sistemik immün yanıtı uyatabilmelidir.
- 5.Konağın antimikrobiyal madde üretimini indüklemelidir.
6. Konakta hastalıklara karşı dirençte artış gibi yararlı etkiler oluşturmalıdır.
7. Antibiyotiklere dirençli olmalıdır.

### 2.2.3. Probiyotik Olarak Kullanılan Mikroorganizmalar

En yaygın kullanılan probiyotikler laktik asit bakterileri, özellikle *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleridir. Ayrıca maya olan *Saccharomyces boulardii*'nin de probiyotik özelliği olduğu gösterilmiştir. Probiyotik ürünler, tek bir mikroorganizmayı veya çeşitli türlerin karışımını içerebilir [15, 59].

**Tablo 2:**İnsan Beslenmesinde Kullanılan Probiyotik Mikroorganizmalar [15, 60, 61]

<i>Laktobacillus</i> Türleri	<i>L. acidophilus, L. anylovorus, L. casei, L. gasseri, L. helveticus, L. johnsonii, L. pentosus, L. plantarum, L. reuteri, L. rhamnosus</i>
<i>Bifidobacterium</i> Türleri	<i>B. adolescentis, B. animalis, B. bifidum, B. breve, B. infantis, B. longum</i>
Diğer Laktik Asit Bakterileri	<i>Enterococcus faecium, Lactococcus lactis, Streptococcus thermophilus</i>
Diğer Mikroorganizmalar	<i>Bacillus clausii, Escherichia coli Nissle 1917, Saccharomyces boulardii</i>

#### **2.2.4. Probiyotiklerin Etki Mekanizması**

Probiyotiklerin yararlı etkileri üç mekanizma üzerinden gerçekleşmektedir [15, 60-62]:

1. Patojen bakterilerin sayılarını azaltırlar (Kısa zincirli yağ asidi üreterek, besin maddeleri için rekabet ederek ve kolonizasyon bölgeleri için rekabet ederek).
2. Mikrobiyal metabolizmayı (enzimatik aktiviteyi) değiştirirler (Sindirim sistemini düzenleyen enzimleri üreterek, bağırsak duvarının geçirgenliğini azaltarak ve amonyak, amin veya toksik enzimlerin üretimini azaltarak).
3. Bağışıklık sistemini güçlendirirler (Sekretuar IgA düzeylerinin arttırarak ve makrofaj aktivitesinin arttırarak).

#### **2.2.5. Probiyotiklerin Faydalı Etkileri**

##### **2.2.5.1. Beslenme açısından faydaları**

Probiyotikler riboflavin, niasin, tiamin, B6 vitamini, B12 vitamini ve folik asit üretimini arttırmaktadır. Ayrıca kalsiyum, demir, manganez, bakır ve fosforun biyoyararlanımının arttırılmasında ve yoğurttaki protein ve yağın sindirilebilirliğini arttırmada rol oynamaktadır. Protein ve yağın enzimatik hidrolizi, serbest amino asitlerde ve kısa zincirli yağ asitlerinde bir artışa yol açmaktadır. Laktik asit



bakterileri ile fermantasyon sırasında üretilen asetat ve laktat gibi organik asitler, bağırsak içeriğinin pH'ını düşürmekte, böylece patojen bakteriler için istenmeyen koşullara yol açmaktadır[63, 64].

#### **2.2.5.2. Terapötik faydaları**

Yapılan çalışmalarla yararlı etkileri kanıtlanan probiyotik mikroorganizmaların bazı klinik uygulamaları aşağıdaki gibidir:

Akut ishal tedavisi[59, 65, 66], antibiyotik kullanımına bağlı ishal tedavisi [59, 65, 67], bebeklerde nekrotizan enterokolitin önlenmesi [65, 68], *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun tedavisi [65, 69], alerji ve atopik hastalıkların önlenmesi [59, 70], kulak, burun ve boğaz enfeksiyonlarının tedavisi [65, 71, 72], kronik irritabl bağırsak hastalığının semptomlarının giderilmesi [59, 73], inflamatuvar barsak hastalığının tedavisine destek [59, 74], çölyak hastalığının tedavisine destek [19, 75], diş çürüğünün önlenmesine destek [76], ürogenital enfeksiyonların tedavisine destek [59, 77] ve laktoz intoleransının semptomlarının azaltılmasında kullanılırlar [78].

#### **2.2.6. Probiyotiklerin Kullanıldığı Ürünler**

İnsan sağlığına faydalı etkilerinin olduğu düşünülen canlı bakteri hücrelerinin üç uygulama şekli bulunmaktadır [76]:

1. Süt ve süt ürünlerine eklenmesi (yoğurt, ayran, peynir, kefir)
2. Gıdalara ve içeceklere konsantre probiyotik bakteri kültürünün eklenmesi (meyve suları, çikolata)
3. Probiyotik bakterilerin canlı hücrelerinden hazırlanan farmakolojik ürünler olarak tablet veya kapsüllerin hazırlanması

Sütlü gıda endüstrisinde probiyotik olarak en çok kullanılan bakteriler *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*'dur. Veriliş şeklinden bağımsız olarak etkin probiyotik miktarının en az  $10^6$  CFU olması gerektiği bildirilmiştir [79].

### 2.2.7. Probiyotiklerin Yan Etkileri

Probiyotikler insan için güvenli olarak kabul edilir. Bununla birlikte, ağır hasta veya immün sistemi baskılanmış hastalara probiyotik kullanımı sırasında ve özellikle mantar kullanımında nadiren sepsis, endokardit ve karaciğer apsesi gözlenmiştir. Probiyotiklerin en sık görülen yan etkileri şişkinlik, kabızlık, hıçkırık, bulantı ve döküntüdür [80].

### 2.2.8. Probiyotikler ve Çölyak Hastalığı

Tedavi edilmemiş çölyak hastalarının intestinal mikrobiyotası sağlıklı bireylere kıyasla, *Bacteroides* ve *E. coli* gibi gram negatif bakterilerin sayısında artış ve *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* gibi gram pozitif bakterilerin sayısında azalma saptanmıştır. Uzun süreli GD'ten sonra bu dengesizliğin kısmen azaldığı görülmüştür. Çölyak hastalarının intestinal mikrobiyotalarındaki bu dengesizlikler probiyotiklerin ÇH tedavisinde kullanılmasına neden olmuştur [12, 18, 81, 82].

Probiyotik bakteriler zonulin salınımını, hücreler arası birleşme proteini ekspresyonunu ve trans epitelyal direnci (TER) modüle ederek hücre bariyer fonksiyonunu onarırlar [17, 83]. Kısa zincirli yağ asitlerinin üretimini artırarak bağırsak pH'ını düşürüp patojen bakterilerin üremesini inhibe ederler [84]. Gliadin peptidlerinin hidrolizini indükleyerek hem enterositleri hücre hasardan korurlar hem de ÇH için alerjik olan bu peptidi ortadan kaldırmış olurlar [19]. Ayrıca TNF- $\alpha$  salınımını azaltarak ve IL-10 üretimini artırarak gliadin ile indüklenen enflamasyonu azaltırlar. Bu etkilerden dolayı probiyotik bakterilerin ÇH'nda faydalı olabileceği düşünülmektedir [20-22, 75].

Çölyak hastalarının bazılarında, diyetlerine uymalarına rağmen İBS tipi semptomlar bildirilmiştir. Değişmiş intestinal flora, bu semptomların potansiyel bir nedeni olabileceğinden probiyotiklerle tedavi faydalı olabilir [85-87].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Örneklerin toplanması

Bu çalışmada, 1 Aralık 2018-31 Ağustos 2019 tarihleri arasında SBÜ Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi (AEAH) Erişkin Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvurup ÇH tanısı konan hastalardan anti-tTG IgA değeri pozitif olanlar değerlendirmeye alındı.

Çalışma prospektif olarak yapıldı. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Araştırma Uygulama Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'ndan (Karar No: 27.02.2019/742) onay alındı.

Bu çalışmaya 18-72 yaş arası 50 hasta alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Ev yapımı yoğurt, kefir, sirke, turşu gibi probiyotik içeren gıdalar tüketmeyen hastalar kontrol grubuna dahil edilerek bu gruptaki hastalara sadece glutensiz diyet tavsiye edildi. İkinci gruba glutensiz diyetin yanında kendi ürettiğimiz probiyotikli yoğurtlardan maya olarak kullanılmak üzere verildi. Düzenli olarak bu yoğurt mayasını çoğaltarak yoğurt yapıp her gün 200 mL yoğurt tüketmesi önerildi.

Çölyak hastalarından oluşan probiyotikli yoğurtla birlikte GD uygulayan ve sadece GD uygulayan gruplarının yaş, cinsiyet, hemoglobin (Hb), ALT, AST, ALP, albumin, kalsiyum, demir, ferritin, B12 vitamini, folat, D vitamini, anti-doku transglutaminaz (anti-tTG), anti-deamide gliadin peptit (anti-DGP) ve anti-endomisyum antikorlarının (EMA) değerleri saptandı. Ayrıca her iki grubun klinik semptomları (ishal, kabızlık, karın ağrısı, şişkinlik, reflü) kaydedildi. İki gruba da glutensiz diyet önerildi. Üç ay sonra hastalar kontrole çağrıldı. Tedavi sonrası saptanan Hb, ALT, AST, ALP, albumin, kalsiyum, demir, ferritin, B12 vitamini, folat, D vitamini, anti-tTG, anti-DGP, EMA değerleri ve klinik semptomları (ishal, kabızlık, karın ağrısı, şişkinlik, reflü) kaydedildi.

Çalışmaya katılım için kabul edilen dışlama kriterleri: Çölyak olduğu kesin olmayan; klinik olarak anlamlı kardiyovasküler, solunum, endokrin, renal,

hematolojik, hepatik, nörolojik veya psikiyatrik hastalığı olan; hamilelik veya emzirme döneminde olan; alkol veya uyuşturucu bağımlılığı olan; çölyak antikorları negatif olan; HIV pozitif olan; malignite öyküsü olan; GD'e uymayan ve çalışma protokolüne uymayı reddeden hastalar

Çalışmaya dahil olan hastalara probiyotikler, probiyotikli yoğurt, çölyak hastalığı, çalışmanın amacı ve planı hakkında sözlü olarak bilgi verildi.

### **3.2. Probiyotik Yoğurt Seçimi**

*Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* ve *Lactobacillus acidophilus* probiyotik bakterilerini içeren 200 gramında en az  $1,1 \times 10^9$  bakteri içeren probiyotikli yoğurt kullanıldı.

Probiyotikli yoğurt üretmek için BÜYÜYO Probiyotik Yoğurt Mayası (Danem Süt ve Süt Ürünleri Ltd. Şti, Süleyman Demirel Üniversitesi Teknokent Binası, Isparta, Türkiye) temin edildi. Bu maya ile yapılan yoğurt, maya olarak kullanılmak üzere hastalara hazır bir şekilde verildi.

### **3.3. Serolojik Testlerin Çalışılması**

Her iki grupta da öncelikle, total IgA düzeyi immünotürbidimetrik olarak ölçüldü ve hastalarda IgA eksikliği değerlendirildi. ELİSA yöntemiyle IgA tTG, IgG tTG, IgA DGP ve IgG DGP antikor testleri çalışıldı ve kantitatif olarak değerlendirildi. IIF yöntemiyle EMA çalışıldı; negatif veya 1, 2, 3 veya 4 pozitif olarak değerlendirildi.

### **İmmünotürbidimetrik yöntemle total IgA düzeyinin çalışılması**

Çalışmamızda serum örneklerinde total IgA düzeyi Roche/ Hitachi Cobas sisteminde kullanılan IGA-2 kiti (Almanya) ile immünotürbidimetrik yöntemle çalışıldı. 0,70 g/L altındaki IgA düzeyine sahip hastalar IgA eksikliği olarak değerlendirildi.

## **ELİSA yöntemiyle IgA tTG antikor testinin çalışılması;**

Çalışmamızda serum örneklerinde, IgA tTG antikorlarını belirlemeye yönelik, enzim immunoassay esasına dayanan Delta Biologicals (İtalya) ticari kitleri kullanıldı.

Testte kullanılan solid faz IgA sınıfı doku transglutaminaz antikorlarını saptamak için, recombinant insan doku transglutaminaz antijeni ile kaplı ticari kiti kullanıldı. Testler üretici firmanın önerilerine uygun olarak çalışıldı. Serumda eğer IgA sınıfı tTG antikorları varsa, mikroplak yüzeyine kaplanmış antijene bağlandı. Yıkama işleminden sonra horseradish peroksidazla bağlı keçi antihuman IgA içeren konjugat dağıtıldı. Yıkama işlemini takiben tetrametilbenzidin kromojen solüsyonu, horseradish peroksidazla reaksiyona girerek renk oluşumu meydana getirdi. Renk oluşumu sonlandırmasolusyonuyla durduruldu. Renk yoğunluğu, spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda ölçülerek; örnek, standartlardaki doku transglutaminaz antikor konsantrasyonuna direkt olarak oranlandı. Mikro EIA kiti, Mago Touch (İtalya) marka açık sistem EIA cihazında otomatize olarak çalışıldı.

Kullanılan materyaller:

- 1-Mikroelisa pleitleri
- 2-Yıkama solusyonu
- 3-Örnek dilüenti
- 4-Negatif kontrol
- 5-Standartlar
- 6-Enzim işaretleyici
- 7-Kromojen
- 8-Substrat tampon
- 9-Sonlandırma solusyonu

Testin yapılışı:

- 1- Serumlar oda sıcaklığında vortekslenerek 1:100 oranında dilüsyonu yapıldı (10 µL örnek + 990µL dilüent).

2-Kontrol, standart ve dilüsyonu yapılan serumlar 100 µL dağıtıldı.

3-Oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi.

4- Kuyucuklar yıkama solusyonuyla üç defa yıkandı.

5- Her kuyucuğa 100 µL konjugat dağıtıldı.

6- Oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi.

7-Kuyucuklar yıkama solusyonuyla üç defa yıkandı.

8-Her kuyucuğa100 µL konjugat dağıtıldı.

9- Oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edildi.

10-100 µL sonlandırma solusyonu dağıtıldı.

11-Absorbans değerleri 30 dakika içinde 450 nm dalga boyunda değerlendirildi.

Örnekteki IgA tTG değeri <20 IU/ml ise antikorlar negatif

Örnekteki IgA tTG değeri  $\geq 20$  IU/ml ise antikorlar pozitif olarak değerlendirildi.

### **ELİSA yöntemiyle IgA DGP antikor testinin çalışılması;**

Çalışmamızda serum örneklerinde IgA DGP antikorlarını belirlemeye yönelik, enzim immunoassay esasına dayanan, Delta Biologicals (İtalya) ticari kiti kullanıldı.

Testte kullanılan IgA sınıfı deamide gliadin peptit antikorlarını saptamak için solid faz deamide gliadin peptit antijenle kaplı ticari kiti kullanıldı. Testler, üretici firma önerilerine uygun olarak çalışıldı. Serumda eğer IgA sınıfı DGP antikorları varsa, mikroplak yüzeyine kaplanmış antijene bağlandı. Yıkama işleminden sonra horseradish peroksidazla bağlı keçi antihuman IgA içeren konjugat dağıtıldı. Yıkama işlemini takiben tetrametilbenzidin kromojen solüsyonu, horseradish peroksidazla

reaksiyona girerek renk oluşumu meydana getirdi. Renk oluşumu sonlandırma solusyonuyla durduruldu. Renk yoğunluğu, spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda ölçülerek; örnek ve standartlardaki DGP antikorlarının konsantrasyonuna direkt olarak oranlandı. Mikro EIA kiti, Mago Touch (İtalya) marka açık sistemde otomatize olarak çalışıldı.

Kullanılan materyaller:

- 1-Mikroelisa pleytleri
- 2-Yıkama solusyonu
- 3-Örnek dilüenti
- 4-Negatif kontrol
- 5-Standartlar
- 6-Enzim işaretleyici
- 7-Kromojen
- 8-Substrat tampon
- 9-Sonlandırma solusyonu

Testin yapılışı:

- 1- Oda sıcaklığındaki serumlar vortekslendikten sonra 1:100 oranında dilüsyonu yapıldı. (10 $\mu$ L örnek + 990  $\mu$ L dilüent)
- 2-Kontrol, standart ve dilüsyonu yapılan serumlar 100  $\mu$ L dağıtıldı.
- 3-Oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi.
- 4-Kuyucuklar yıkama solusyonuyla dört kez yıkandı.
- 5-100  $\mu$ L konjugat dağıtıldı.
- 6-Oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi.
- 7-Kuyucuklar yıkama solusyonuyla üç kez yıkandı.
- 8-Her kuyucuğa 100  $\mu$ Lkonjugat dağıtıldı.

9-Oda sıcaklığında 30 dakika karanlıkta inkübe edildi.

10-100 µL sonlandırma solusyonu dağıtıldı.

11-Absorbans değerleri spektrofotometrede 30 dakika içerisinde 450 nm dalga boyunda değerlendirildi.

Örnekteki DGP IgA değeri <15 AU/ml ise antikorlar negatif;

Örnekteki DGP IgA değeri 15-30 AU/ml ise antikorlar ara değer;

Örnekteki DGP IgA değeri >30 AU/ml ise antikorlar pozitif olarak değerlendirildi.

### **İndirekt İmmü Floresans yöntem ile EMA testinin çalışılması**

Bu yöntem ile hasta serumunda anti-endomisyum IgA araştırıldı. Substrat olarak primat karaciğer hücresi kullanıldı. Testler üretici firma önerilerine uygun olarak çalışıldı. EMA testi IF sprinter cihazında IIFT: Liver (monkey) IgA kiti (Almanya) kullanılarak otomatize olarak çalışıldı. İnkübasyon ve yıkama aşamaları otomatize cihaz tarafından yapıldı ve programlanan inkübasyon ve yıkama koşulları kitapçık prosedürüne uygun olarak tatbik edildi.

Testin yapılışı:

1- Hasta örnekleri 1/10 oranında dilüe edildi.

2- 30 µL serum örneği substratların bulunduğu biochip slaytlara konuldu.

3-Oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi.

4- Biochip slaytları, fosfat buffer saline (PBS) ve Tween içeren küvette 5 dakika yıkandı.

5- Biochip slaytlara, 25 µL floresans işaretli anti-human IgA pipetlendi.

6- 30 dakika oda sıcaklığında, güneş ışığından korunarak inkübe edildi.

7- PBS ve Tween içeren küvette 5 dakika yıkandı.



8-Küvetten çıkartılarak kurutma kağıdı ile kurulandı.

9-10 µL gliserol - kapatma medyumudamlatıldı.

10- Biochip slaytların üstülamelle kapatıldı.

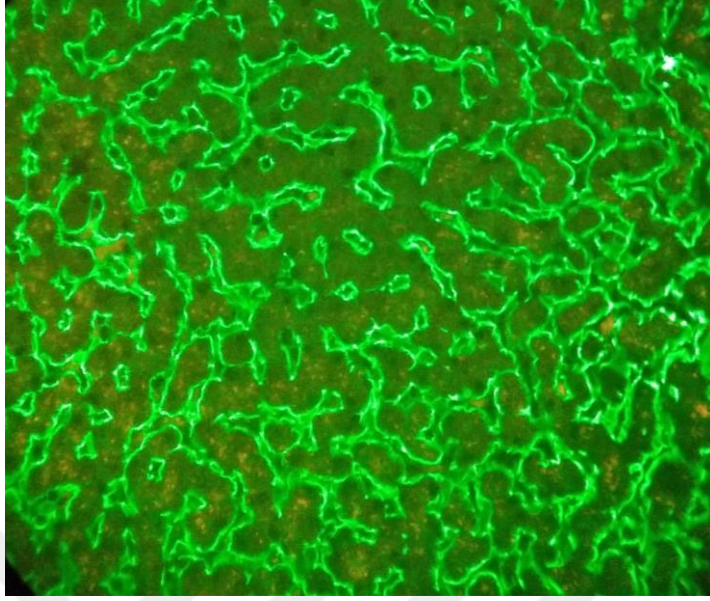
11- Biochipler ZEISS-EUROIMMUN marka immunfloresans mikroskobunda(Eurostar III plus, Özmen Tıbbi Laboratuvar Teşhisleri A.Ş.) 20X ve 40X büyütmede değerlendirildi.

**Test sonucunun değerlendirilmesi:** Karaciğer dokusunda, lobül içi sinüzoid etrafındaki ipliksi yapılarda meydana gelen reaksiyon, semikantitatif olarak yorumlandı.

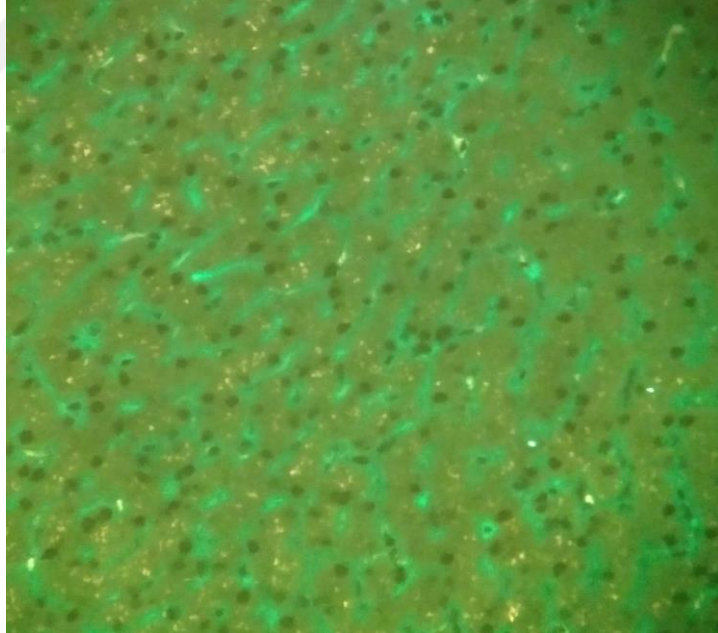
**Tablo 3:** Tarama dilüsyonu olarak 1/10 kullanıldığında IIF testlerinin pozitiflik titreleri

	<b>Floresan şiddeti</b>	<b>Sonuç</b>
<b>&lt;1/10</b>	-	Negatif
<b>1/10</b>	(+)	Zayıf pozitif
<b>&gt;1/10 - &lt;1/32</b>	+	Pozitif
<b>≥1/32 - &lt;1/100</b>	++	Pozitif
<b>≥1/100 - &lt;1/320</b>	+++	Pozitif
<b>≥1/320</b>	++++	Çok kuvvetli pozitif

**Şekil 3:** İmmunfloresans mikroskofta EMA (++++) bir örnek



**Şekil 4:** İmmunfloresans mikroskofta EMA negatif bir örnek



#### **3.4. Biyokimyasal Testlerin Çalışılması**

Araştırmaya katılan ve laboratuvar sonuçlarına ulaşılabilen hastaların ilk geldiği zaman ve 3 ay sonraki ALT, AST, ALP, albumin, kalsiyum, demir, ferritin, B12 vitamini, folat, D vitamin, TSH, hemoglobin ve trombosit değerleri kaydedildi. Testler AEAH Biyokimya Laboratuvarları'nda çalışılmıştır. Hemoglobin ve

trombosit değerleri Sysmex XN-2000 cihazıyla spektrometrik olarak analiz edildi. ALT, AST, ALP, albumin, kalsiyum ve demir değerleri Roche/Hitachi Cobas sisteminde kullanılan Cobas 8000 modülünde (Almanya) sırasıyla ALT, AST, ALP2, ALB2, CA2, IRON2 kitleri ile analiz edildi. TSH, ferritin, B12 vitamini, D vitamini ve folat değerleri Roche/ Hitachi Cobas sisteminde kullanılan Cobas 6000 modülünde (Almanya) sırasıyla Elecsys TSH, Elecsys Ferritin, Elecsys Vitamin B12 II, Elecsys Vitamin D total II ve Elecsys Folate III kitleri ile analiz edildi.

### 3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmadan elde edilen veriler “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” programı ile analiz edildi.

Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Demografik değişkenler için, normal dağılım gösteren, sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma; normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için medyan ve minimum-maksimum değerleri kullanıldı.

Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Takip verilerinin gruplar arasındaki değişimi ANOVA testi ile belirlendi.

İstatistiksel olarak  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Özellikler

Aralık 2018-Ağustos 2019 tarihleri arasında SBÜ AEAH Erişkin Gastroenteroloji Polikliniği'nde tanı alan 50 çölyak hastası dahil etme/dışlama kriterlerini karşılayarak araştırmaya alındı.

Probiyotik yoğurt+Glutensiz diyet (GD) grubu ve Glutensiz diyet (GD) grubundaki hastalara ait demografik veriler Tablo 4'te görülmektedir. Her iki grupta hasta sayıları, kadın/erkek oranı, yaş ortalaması, boy uzunluğu, kilo ve beden kitle indeksi (BKİ) başlangıç değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo4:**Çalışma gruplarının demografik özellikleri (Ankara, 2019)

		<b>Probiyotik yoğurt + GD grubu(n=25)</b>	<b>GD grubu (n=25)</b>	<b>P</b>
		Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	( <b>&lt;0,05</b> )
<b>Cinsiyet</b>	<b>Kadın</b>	18	18	1,000
	<b>Erkek</b>	7	7	
<b>Yaş</b>		37,6±12,6	34,5±12	0,382
<b>Boy</b>		164,2±9,4	165,5±7,8	0,582
<b>Kilo</b>		64,4±10,5	62,8±12,2	0,622
<b>BKİ</b>		23,8±3,3	22,9±4,5	0,425

Yoğurt tüketen hastalarda herhangi bir komplikasyon veya alerjik reaksiyona rastlanmadı.

#### 4.2. Serolojik Bulgular

Hiçbir hastada IgA eksikliği saptanmadı. Probiyotik yoğurt+GD grubunun 3 ay GD ve probiyotik yoğurtla beslenme sonrası çölyak belirteçlerinin değişimi Tablo 5'te görülmektedir. Anti-tTG IgA, anti-DGP IgA ve EMA değerleri sırasıyla 0. ayda 207,7±88,7; 140,7±89 ve 3,4±0,9 iken; 3. ayda 48,1±34,6; 57,9±48,2 ve 1,7±1,0 olarak bulundu. Üç ayın sonunda çölyak belirteçlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüş saptandı ( $p<0,001$ ).

**Tablo5:** Probiyotik yoğurt+GD grubunun çölyak belirteçlerinin değişimi (Ankara, 2019)

	Probiyotik yoğurt + GD grubu (n=25) Ortalama ± SD		P (<0,05)
	0. ay	3. ay	
<b>Anti-tTG IgA</b>	207,7±88,7	48,1±34,6	<b>0,001</b>
<b>Anti-DGP IgA</b>	140,7±89	57,9±48,2	<b>0,001</b>
<b>EMA</b>	3,4±0,9	1,7±1,0	<b>0,001</b>

Glutensiz diyet (GD) grubunun üç ay GD sonrası çölyak belirteçlerinin değişimi Tablo 6'da görülmektedir. Anti-tTG IgA, anti-DGP IgA ve EMA değerleri sırasıyla 0. ayda 245,5±101,8; 146,4±84,5 ve 3,6±0,6 iken; 3. ayda 83,8±68,2; 66,0±49,0 ve 2,5±1,1 olarak bulundu. Üç ayın sonunda çölyak belirteçlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüş saptandı ( $p=0,001$ ).

**Tablo 6:** GD grubunun çölyak belirteçlerinin değişimi (Ankara, 2019)

	<b>GD grubu (n=25)</b>		<b>P (&lt;0,05)</b>
	Ortalama ± SD		
	<b>0. ay</b>	<b>3. ay</b>	
<b>Anti-tTG IgA</b>	245,5±101,8	83,8±68,2	<b>0,001</b>
<b>Anti-DGP IgA</b>	146,4±84,5	66,0±49,0	<b>0,001</b>
<b>EMA</b>	3,6±0,6	2,5±1,1	<b>0,001</b>

Probiyotik yoğurt + GD ve GD grubunun 0. ay ve 3. ay anti-tTg IgA, anti-DGP IgA ve EMA değerleri Tablo 7'de görülmektedir. Her iki grubun 0. ay anti-tTg IgA, anti-DGP IgA ve EMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Üç ay sonunda her iki gruptaki anti-tTg IgA, anti-DGP IgA ve EMA değerlerinin de düştüğü görüldü. Her iki gruptaki hastaların 0. ay - 3. ay EMA değerleri değişimi karşılaştırıldığında probiyotik yoğurt+GD grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüş saptandı ( $p=0,025$ ). Her iki gruptaki hastaların 0. ay - 3. ay anti-tTG IgA ve anti-DGP IgA değerleri değişimi karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 7:** Probiyotik yoğurt+GD ve GD grubunun çölyak belirteçlerinin değişimleri (Ankara, 2019)

	<b>Probiyotik yoğurt + GD grubu (n=25)</b>		<b>GD grubu (n=25)</b>		<b>P (&lt;0,05)</b>
	Ortalama ± SD		Ortalama ± SD		
	<b>0. ay</b>	<b>3. ay</b>	<b>0. ay</b>	<b>3. ay</b>	
<b>Anti-tTG IgA</b>	207,7±88,7	48,1±34,6	245,5±101,8	83,8±68,2	0,839
<b>Anti-DGP IgA</b>	140,7±89,0	57,9±48,2	146,4±84,5	66,0±49,0	0,854
<b>EMA</b>	3,4±0,9	1,7±1,0	3,6±0,6	2,5±1,1	<b>0,025</b>

Yüzde olarak hesaplandığında ise probiyotik yoğurt+GD grubunda üç aylık GD ve probiyotik yoğurtla beslenme sonrası anti-tTG IgA %75, anti-DGP IgA %52

ve EMA %53 oranında azaldı. GD grubunda ise üç aylık GD sonrası anti-tTG IgA %63, anti-DGP IgA %52 ve EMA %33 oranında azaldı.

### 4.3. Biyokimyasal Bulgular

Probiyotik yoğurt+GD grubunun üç ay GD ve probiyotik yoğurtla beslenme sonrası biyokimyasal değerlerinin değişimi Tablo 8'de görülmektedir. Probiyotik yoğurt+GD grubunun 0. ay-3. ay karşılaştırılmasında ALT, AST, ALP, albumin, kalsiyum, TSH, Hb ve trombosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 8:** Probiyotik yoğurt+GD grubunun 0. ay ve 3. ay biyokimyasal değerleri (Ankara, 2019)

Probiyotik yoğurt + GD grubu (n=25) Ort. $\pm$ SD			
	0. ay	3. ay	<i>P</i> (<0,05)
<b>ALT</b>	24,2 $\pm$ 15,4	19,8 $\pm$ 8,3	0,153
<b>AST</b>	24,8 $\pm$ 17,4	21,3 $\pm$ 8,1	0,217
<b>ALP</b>	96,2 $\pm$ 72,6	92,0 $\pm$ 63,3	0,711
<b>Albumin</b>	4,5 $\pm$ 0,4	4,5 $\pm$ 0,6	0,884
<b>Kalsiyum</b>	9,5 $\pm$ 0,6	9,5 $\pm$ 0,4	0,084
<b>TSH</b>	2,3 $\pm$ 1,6	2,7 $\pm$ 1,7	0,311
<b>Hb</b>	13,5 $\pm$ 1,8	13,6 $\pm$ 1,6	0,521
<b>Trombosit</b>	306,9 $\pm$ 59,3	289 $\pm$ 47	0,070

Glutensiz diyet (GD) grubunun üç ay GD sonrası biyokimyasal değerlerinin değişimi Tablo 9'da görülmektedir. GD grubunun 0. ay-3. ay ALT, AST, ALP, albumin, TSH, Hb ve trombosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Probiyotik yoğurt+GD ve GD grubunun 0. ay ve 3. ay biyokimyasal değerleri Tablo 10'da görülmektedir. Her iki grubun 0. ay - 3. ay ALT, AST, ALP, albumin,

kalsiyum, TSH, hgb ve trombosit değerlerinin değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 9:** GD grubunun 0. ay ve 3. ay biyokimyasal değerleri (Ankara, 2019)

	GD grubu (n=25) Ort. $\pm$ SD		<i>P</i> (<0,05)
	0. ay	3. ay	
<b>ALT</b>	27,1 $\pm$ 18,1	22,0 $\pm$ 18,9	0,254
<b>AST</b>	24,0 $\pm$ 10,4	25,2 $\pm$ 18,6	0,699
<b>ALP</b>	92,0 $\pm$ 46,2	91,9 $\pm$ 53,5	0,987
<b>Albumin</b>	4,5 $\pm$ 0,2	4,6 $\pm$ 0,3	0,716
<b>Kalsiyum</b>	9,4 $\pm$ 0,8	9,7 $\pm$ 0,5	0,074
<b>TSH</b>	2,2 $\pm$ 1,03	2,1 $\pm$ 0,8	0,436
<b>Hb</b>	12,9 $\pm$ 1,9	13,3 $\pm$ 1,8	0,083
<b>Trombosit</b>	311,8 $\pm$ 94,3	311,8 $\pm$ 91,9	0,996

**Tablo 10:** Probiyotik yoğurt+GD ve GD grubunun biyokimyasal değerlerinin değişimi (Ankara, 2019)

	Probiyotik yoğurt + GD grubu (n=25)		GD grubu (n=25)		<i>P</i> (<0,05)
	Ortalama $\pm$ SD		Ortalama $\pm$ SD		
	0. ay	3. ay	0. ay	3. ay	
<b>ALT</b>	24,2 $\pm$ 15,4	19,8 $\pm$ 8,3	27,1 $\pm$ 18,1	22,0 $\pm$ 18,9	0,586
<b>AST</b>	24,8 $\pm$ 17,4	21,3 $\pm$ 8,1	24,0 $\pm$ 10,4	25,2 $\pm$ 18,6	0,553
<b>ALP</b>	96,2 $\pm$ 72,6	92,0 $\pm$ 63,3	92,0 $\pm$ 46,2	91,9 $\pm$ 53,5	0,741
<b>Albumin</b>	4,5 $\pm$ 0,4	4,5 $\pm$ 0,6	4,5 $\pm$ 0,2	4,6 $\pm$ 0,3	0,676
<b>Kalsiyum</b>	9,5 $\pm$ 0,6	9,5 $\pm$ 0,4	9,4 $\pm$ 0,8	9,7 $\pm$ 0,5	0,861
<b>TSH</b>	2,3 $\pm$ 1,6	2,7 $\pm$ 1,7	2,2 $\pm$ 1,03	2,1 $\pm$ 0,8	0,065
<b>Hb</b>	13,5 $\pm$ 1,8	13,6 $\pm$ 1,6	12,9 $\pm$ 1,9	13,3 $\pm$ 1,8	0,180
<b>Trombosit</b>	306,9 $\pm$ 59,3	289 $\pm$ 47	311,8 $\pm$ 94,3	311,8 $\pm$ 91,9	0,277



Probiyotik yoğurt+GD grubunun üç ay GD ve probiyotik yoğurtla beslenme sonrası vitamin değerlerinin değişimi Tablo 11'de görülmektedir. Probiyotik yoğurt+GD grubunun 0. ay-3. ay D vitamini ve ferritin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (sırasıyla  $p=0,004$ ;  $p=0,039$ ). Probiyotik yoğurt+GD grubunun 0. ay - 3. ay folat, B12 vitamini ve demir değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 11:**Probiyotik yoğurt+GD grubunun vitamin değerleri (Ankara, 2019)

<b>Probiyotik yoğurt + GD grubu (n=25)</b>			
Ortalama $\pm$ SD			
	<b>0. ay</b>	<b>3. ay</b>	<b>P (&lt;0,05)</b>
<b>Folat</b>	7,5 $\pm$ 5,0	8,7 $\pm$ 4,5	0,200
<b>Vit. B12</b>	340,8 $\pm$ 102,0	393,7 $\pm$ 166,7	0,130
<b>Vit. D</b>	15,7 $\pm$ 7,6	22,7 $\pm$ 9,7	<b>0,004</b>
<b>Ferritin</b>	26,3 $\pm$ 19,9	41,0 $\pm$ 39,0	<b>0,039</b>
<b>Demir</b>	68,0 $\pm$ 30,2	73,0 $\pm$ 31,6	0,346

Glutensiz diyet (GD) grubunun üç ay GD sonrası vitamin değerlerinin değişimi Tablo 12'de görülmektedir. GD grubunun 0. ay - 3. ay folat, D vitamini ve demir değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (sırasıyla  $p=0,002$ ;  $p=0,007$ ;  $p=0,007$ ). GD grubunun 0. ay - 3. ay B12 vitamini ve ferritin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Her iki grubun 0. ay ve 3. ay vitamin değerleri Tablo13'de görülmektedir. Her iki gruptaki 0. ay-3. ay folat, B12 vitamini, D vitamini, ferritin ve demir değerleri değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 12:** GD grubunun 0. ay ve 3. ay vitamin değerleri (Ankara, 2019)

	<b>GD grubu (n=25)</b>		<i>P (&lt;0,05)</i>
	Ortalama $\pm$ SD		
	<b>0. ay</b>	<b>3. ay</b>	
<b>Folat</b>	6,3 $\pm$ 3,9	10,2 $\pm$ 4,5	<b>0,002</b>
<b>Vit. B12</b>	357,3 $\pm$ 206,7	460,9 $\pm$ 290,1	0,115
<b>Vit. D</b>	16,8 $\pm$ 15,2	21,6 $\pm$ 15,8	<b>0,007</b>
<b>Ferritin</b>	34,8 $\pm$ 49,9	38,5 $\pm$ 47,6	0,628
<b>Demir</b>	60,6 $\pm$ 31,7	71,8 $\pm$ 34,8	<b>0,007</b>

**Tablo 13:** Probiyotik yoğurt+GD ve GD grubunun vitamin değerlerinin değişimi (Ankara, 2019)

	<b>Probiyotik yoğurt + GD grubu (n=25)</b>		<b>GD grubu (n=25)</b>		<i>P (&lt;0,05)</i>
	Ortalama $\pm$ SD		Ortalama $\pm$ SD		
	<b>0. ay</b>	<b>3. ay</b>	<b>0. ay</b>	<b>3. ay</b>	
<b>Folat</b>	7,5 $\pm$ 5,0	8,7 $\pm$ 4,5	6,3 $\pm$ 3,9	10,2 $\pm$ 4,5	0,165
<b>Vit. B12</b>	340,8 $\pm$ 102,0	393,7 $\pm$ 166,7	357,3 $\pm$ 206,7	460,9 $\pm$ 290,1	0,190
<b>Vit. D</b>	15,7 $\pm$ 7,6	22,7 $\pm$ 9,7	16,8 $\pm$ 15,2	21,6 $\pm$ 15,8	0,393
<b>Ferritin</b>	26,3 $\pm$ 19,9	41,0 $\pm$ 39,0	34,8 $\pm$ 49,9	38,5 $\pm$ 47,6	0,443
<b>Demir</b>	68,0 $\pm$ 30,2	73,0 $\pm$ 31,6	60,6 $\pm$ 31,7	71,8 $\pm$ 34,8	0,503

#### 4.4. Klinik Bulgular

Probiyotik yoğurt+GD ve GD grubundaki 0. ay ve 3. ay gastrointestinal semptomların (ishal, kabızlık, karın ağrısı, şişkinlik, reflü) gürölme sıklığı Tablo14'te gürölmektedir.

Hasta gruplarında en sık gürölen semptom şişkinlik olarak bulundu (38/50). Bunu karın ağrısı (34/50), ishal (30/50), kabızlık (26/50) ve reflü (16/50) izledi.

Dörthastada hiçbir gastrointestinal semptom görülmedi. Dokuz hastada bu semptomların hepsi görüldü.

Her iki grubun 0. ay - 3. ay değerleri karşılaştırıldığında probiyotik yoğurt + GD grubundaki hastaların karın ağrısı semptomunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü ( $p=0,012$ ). İshal, kabızlık, şişkinlik ve reflü semptomunu gösteren kişi sayıları da her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldı ancak her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 14:** Probiyotik yoğurt+GD ve GD grubunda 0. ay ve 3. ay gastrointestinal semptom bildiren hasta sayısı (Ankara, 2019)

	Probiyotik yoğurt + GD grubu (n=25)		GD grubu (n=25)		<i>P</i> (<0,05)
	0. ay	3. ay	0. ay	3. ay	
<b>İshal</b>	11	1	19	8	0,777
<b>Kabızlık</b>	14	6	12	5	0,760
<b>Karın ağrısı</b>	19	2	15	7	<b>0,012</b>
<b>Şişkinlik</b>	17	8	21	14	0,548
<b>Reflü</b>	10	2	6	1	0,338

## 5.TARTIŞMA

Fermente gıdaların metabolizma üzerindeki faydalı etkileri ilk defa 20. yüzyılın başlarında, Rus bilim adamı Elie Metchnikoff tarafından araştırılmıştır. Metchnikoff, Bulgar köylülerinin düzenli olarak fermente süt ürünleri tükettikleri için daha sağlıklı ve uzun ömürlü olduklarını tespit etmiştir. Bunun nedeninin, bu ürünlerde bulunan bakterilerin bağırsaktaki mikrobiyal florayı olumlu yönde etkilemesi ve aynı zamanda toksik mikrobiyal aktiviteyi azaltması olduğunu belirtmiştir [88, 89]. Sağlıklı bir yaşam ile fermente gıdalar arasındaki bu ilişki bugün de geçerliliğini korumakta olup, fermente ürünler üzerine yapılan çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır. Probiyotiklerin kullanımının çeşitli potansiyel faydaları vardır. Ancak, ÇH'nda ek bir tedavi olarak probiyotiklerin kullanımı yeterince araştırılmamıştır. Bu çalışmada *Streptococcus thermophilus*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* ve *Lactobacillus acidophilus* probiyotik bakterilerini içeren yoğurdu üç ay boyunca düzenli tüketmenin çölyak hastalarının çölyak belirteçlerine, biyokimyasal değerlerine ve klinik semptomlarına olan etkisini değerlendirdik.

Sütün fermantasyon ürünü olarak tanımlanan yoğurt, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* ve *Streptococcus thermophilus* bakterilerini içermektedir. Diğer laktik asit bakterilerini de ilave ederek yoğurdun faydasını arttırmak mümkündür [89]. *Streptococcus thermophilus*'un Th17 aktivitesini baskılayarak antiinflamatuvar etki gösterdiği saptanmıştır [90]. *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*'un patojen bakterilerin adezyonunu inhibe ettiği ve antiinflamatuvar etkilerinin olduğu ilgili çalışmalarda bulunmuştur. Ayrıca her iki bakterinin de mukozal iyileşmeyi sağladığı bulunmuştur [91-93].

*L. acidophilus*, genelde yoğurt olmak üzere, çeşitli diyet takviyeleri ve süt bazlı gıdalarda probiyotik bir destek olarak otuz yılı aşkın süredir kullanılmaktadır [94]. *L. acidophilus* antibakteriyal etkilerini; patojen bakterilerle yarışıp onların adezyonunu inhibe ederek ve laktik asit fermantasyonunun son ürünleri olarak elde edilen laktik asit, asetik asit gibi zayıf asitler ve hidrojen peroksitin etkisiyle patojenlerin büyümesini engelleyerek göstermektedir [95].

Ayrıca dendritik hücrelerin aktivasyonunu ve olgunlaşmasını indüklediği gösterilmiştir [96, 97]. *L. acidophilus* intestinal IgA salgılanmasının uyarmaktadır. Proinflamatuvar sitokin (TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-12) ekspresyonunu azaltıp, kolondaki IL-10 ekspresyonunu uyarmaktadır. Böylece *L. acidophilus*'un inflamatuvar yanıtı modüle ederek lokal inflamasyonu kontrol etmede rol oynayabileceği gösterilmiştir [98]. Bunların yanında *L. acidophilus*'un bağırsak bariyer fonksiyonunda koruyucu bir rolü olduğu da gösterilmiştir [99]. Perdigon G. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [100] *L. delbrueckii ssp. bulgaricus*, *L. acidophilus*, *L. casei* ve *S. thermophilus* probiyotik bakteri karışımının immün sistem üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bu bakterilerin makrofaj aktivasyonuna ve dendritik aktivasyona aracılık ettikleri, böylece sistemik immün yanıtı düzenledikleri görülmüştür. Papista C. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [101] gluten ile çölyak hastalığının indüklendiği bir fare modelinde *Lactobacillus paracasei* ve *Saccharomyces boulardii* probiyotik bakterilerinin etkisi araştırılmıştır. Bu probiyotik bakterilerin çölyak hastalığının histopatolojik bulgularını iyileştirdiği, CD71 ekspresyonunu ve Th1 inflamatuvar yanıtı azalttığı saptanmıştır.

Çölyak hastalığının kadınlarda daha sık görüldüğü, yapılan çalışmalarda kadın/erkek oranının 1,85/1-2,44/1 arasında olduğu bildirilmiştir [102, 103]. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hastalığın kadınlarda daha sık görüldüğü ve kadın/erkek oranının 2,57/1 olduğu saptandı.

Çölyak hastalarında spesifik IgA eksikliği genel popülasyona göre daha yaygındır. Genel popülasyonda %0,25-0,50 oranında; çölyak hastalarında ise %2–3 oranında IgA eksikliği görülmüştür [43, 104]. Çalışmamızda hiçbir hastada IgA eksikliği saptanmadı. Ancak, hasta sayımız epidemiyolojik oran verecek kadar yüksek değildir.

Anti-endomisyum antikor testi ilk kez 1983 yılında Chorzelski ve arkadaşları tarafından çalışılmıştır. Böylece ilk invaziv olmayan test kullanımı başlamıştır. Bu antikor, myositlerin kılıfını oluşturan bağ dokuya karşı oluşmaktadır. Çalışmalarda EMA'nın %100'e yaklaşan özgüllüğe ve %91-100 arasında duyarlılığa sahip olduğu ortaya konmuştur. Özgüllüğünün yüksek olması dikkat çekici bir özelliğidir. Çölyak hastaları, sağlıklı kontroller, Crohn ve ülseratif kolit hastalarından

oluşan heterojen bir grupta EMA antikoru sadece çölyak hastalarında pozitif olarak tespit edilmiştir [105]. Biyopsi ile doğrulanmış 144 erişkin çölyak hastasının yer aldığı bir çalışmada, EMA testinin duyarlılığı %74, özgüllüğü %100, pozitif prediktif değeri (PPD) %100 ve negatif prediktif değeri (NPD) %96 olarak bulunmuştur [106]. Bu veriye dayanarak, semptomatik olan hastalarda EMA pozitif tespit edildiyse biyopsi gerekmeden tanı konabileceği, ancak NPD %96 olduğu için semptomatik hastalarda EMA negatif olsada biyopsi yapılması gerektiği ortaya konmuştur. Biyopsi gerekliliğini azaltmada, EMA testi önemli bir basamağı oluşturmaktadır. Ancak EMA IIF testinin çeşitli dezavantajları vardır. Bunlar; subjektif olması, değerlendirilmesinin zaman alması ve maliyetinin yüksek olmasıdır [107].

Dieterich ve arkadaşları tarafından 1997 yılında EMA antikorunun hedefi olan tTG antijeni tanımlanmıştır. Kısa bir süre sonra guinea pig (GP) veya insan recombinant tTG (HR-tTG) proteinlerini içeren testler kullanılarak tTG antikoruna kullanılmaya başlanmıştır. ELISA testlerinin uygulaması kolay, otomasyona uygun ve değerlendirme aşamasının standardize olması tTG antikor testinin EMA IIF testine göre avantajlarıdır. Otuz dört çalışmadan oluşan bir meta-analizde HR-tTG proteininin kullanıldığı tTG antikor testi, guinea pig (GP) içeren tTG antikor testine göre daha üstün bir test olduğu ve EMA IIF'a göre daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu ortaya konmuştur [107]. Serolojik testlerin tanısal performanslarının araştırıldığı bir derlemede [108] tTG-GP'nin duyarlılığı erişkin hastalarda %90, çocuklarda %93 iken tTG-HR duyarlılığı erişkin hastalarda %98, çocuklarda %96 olarak tespit edilmiştir. EMA IIF'ın özgüllüğünün ise yetişkinlerde %100, çocuklarda %95-97 olduğu görülmüştür. EMA ve tTG'nin IgG sınıfı antikoru duyarlılığının %98 civarında olmasına rağmen, özgüllüğünün sadece %40 civarında olduğu görülmüştür. Bu bulgular, IgG sınıfı antikoruların ÇH tanısı için tek test olarak uygun olmadığını, ancak IgA eksikliği olan hastalarda veya bir IgA sınıfı antikor ile kombinasyonu durumunda faydalı olabileceğini göstermektedir.

Son zamanlarda, deamine gliadin peptidlerine (DGP) karşı antikoru tanımlanmıştır. Bu antikoru spesifik deamidasyonlu gliadin peptidlerine karşıdır ve çölyak hastalığında geleneksel gliadine karşı antikoru göre tanısal değeri yüksektir [109]. DGP antikoru duyarlılığının, endojen olan TG'ye karşı antikoru aksine, diyet

antijenine karşı bağışıklığı yansıttığına dikkat etmek önemlidir. Deamine gliadine karşı antikorlar, ancak glutensiz bir diyete uyumun sonucunda tTG antikorlarından daha hızlı çözülürler. Bu nedenle, iki yaşından küçük çölyak hastalarının tedavisinin izlenmesinde yararlı bir araç olarak kullanılmaktadır [110].

Volta U. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [111] yeni geliştirilen DGP antikor testleri AGA, EMA ve anti-tTG testleriyle karşılaştırılmıştır. Testlerin tanısal performansları incelendiğinde; çocuklarda anti-DGP IgG'nin duyarlılık ve özgüllüğünün (%84,4 ve %98,5), anti-DGP IgA'nın duyarlılık ve özgüllüğünden (%83,6 ve %90,3) daha yüksek olduğu bulunmuştur. IgG sınıfı antikorların test sonuçlarının, diğer üç tip antikor testi için de (AGA, anti-tTG IgA ve EMA) IgA sınıfına kıyasla daha düşük özgüllüğe sahip olduğu görülmüştür. Bu nedenle anti-DGP IgG kullanımı IgA eksikliği olan hastalarda ön plana çıkmaktadır.

Sugai E. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [112] çölyak hastalarının GD sonrası antikor değişimleri incelenmiştir. Üç ay GD sonrası anti-tTG IgA %62 ve anti-DGP IgA %56 oranında azalmıştır. Bir yıllık GD sonrası da, anti-tTG IgA %73 ve anti-DGP IgA %77 oranında azalmıştır. Jain V. ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada [113] çölyak hastalarında üç ay GD sonrası anti-tTG IgA %52 ve anti-DGP IgG %49 oranında azalmıştır. Altı ay GD sonrası da anti-tTG IgA %77 ve anti-DGP IgG %73 oranında azalmıştır. Fotoulaki M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da [113] çölyak hastalarında üç ay GD sonrası EMA %52,2 oranında azalmıştır.

Bizim çalışmamızda probiyotik yoğurt+GD grubunda üç aylık GD ve probiyotik yoğurtla beslenme sonrası anti-tTG IgA %75, anti-DGP IgA %52 ve EMA %53 oranında azaldı. GD grubunda ise üç aylık GD sonrası anti-tTG IgA %63, anti-DGP IgA %52 ve EMA %33 oranında azaldı. Çalışmamız literatürdeki çalışmalarla uyumlu bulundu. GD'e bağlılık; probiyotik bakteri takviyesi olsun veya olmasın çölyak parametrelerinde anlamlı düşüşe neden oldu.

Håkansson Å. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [114] gluten içeren diyetle beslenen, çölyak tanısı almamış ancak genetik olarak çölyak hastalığı riski olan çocuklarda oral *L. plantarum* ve *L. paracasei* verilmesinin ortalama anti-tTG

IgA seviyelerine etkisi araştırılmıştır. Anti-tTG IgA seviyesinin probiyotik verilen grupta plasebo verilen gruba göre anlamlı bir şekilde azaldığı görülmüştür. Smecuol E. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [115] *Bifidobacterium infantis* suşunun GD uygulamayan çölyak hastalarının serolojik değerlerindeki değişime etkisi değerlendirilmiştir. Probiyotik alan grupta üç hafta sonunda hem anti-tTG IgA hem de anti-DGP IgA antikoları ortalama %10 oranında azalırken, plasebo grubundaki hastalarda anti-tTG IgA %7, anti-DGP IgA %10 oranında artmıştır. Probiyotik grubundaki anti-tTG IgA ve anti-DGP IgA değerlerindeki azalma belirgin olmasına rağmen plaseboyla karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır. Olivares M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da [116] *Bifidobacterium longum*'un çölyak hastalarında GD'in etkinliğini artırıp artırmadığı araştırılmıştır. Hem probiyotik grubundaki hem de plasebo grubundaki hastaların çölyak belirteçlerinde azalma görülmüştür ancak iki grup arasındaki azalma değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Bizim çalışmamızda hem probiyotik yoğurt+GD grubunda hem de GD grubunda üç ay sonunda çölyak belirteçlerinde azalma görüldü. İki grup karşılaştırıldığında probiyotik yoğurt+GD grubundaki EMA değerlerinde GD grubuna göre anlamlı azalma bulundu ( $p=0,025$ ). Ancak anti-tTG IgA ve anti-DGP IgA değerlerindeki azalma farkı anlamlı bulunmadı.

Karaciğer hastalıkları ÇH'nda sık görülen ekstraintestinal belirtilerden biridir. ÇH'ndaki karaciğer anormalliklerinin altında yatan mekanizma tam olarak belirlenememiştir. Çölyak hastalarında karaciğer hastalıklarının artmış intestinal geçirgenliğe bağlı toksinlerin portal dolaşıma geçmesi nedeniyle olabileceği gibi otoimmüniteye bağlı olabileceği de ileri sürülmüştür [117]. Karaciğer hastalıklarına bağlı olarak çölyak hastalarında transaminaz yüksekliği görülmektedir. Yapılan çalışmalarda GD'in, transaminaz değerleri yüksek bulunan çölyak hastalarının transaminaz değerlerini düşürdüğü tespit edilmiştir [118]. Bizim çalışmamızda hastaların ALT ve AST değerleri normal sınırlarda seyretti. Probiyotik yoğurt+GD ve GD grubu kendi içlerinde ayrı ayrı değerlendirildiğinde 0. ay- 3. ay ALT ve AST değerleri değişimi arasında iki grupta da anlamlı fark bulunmadı. Her iki grubun 0. ay- 3. ay değişimi karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.



Çölyak hastalığı anormal trombosit sayısı ile ilişkili olabilmektedir. Trombositoz, trombositopeniden daha sık görülmektedir. Trombositoz, demir eksikliği anemisi veya inflamatuvar mediatörlerin salınımına sekonder görülmektedir ve glütensiz diyetle trombosit düzeyleri normale dönmektedir. Trombositopeni, otoimmün etiyojolojiye sekonder görülmektedir. Ayrıca folat eksikliğine bağlı da trombositopeni görülebilmektedir [119]. Bizim çalışmamızda üç ayın sonunda probiyotik yoğurt+GD grubunda trombosit değerlerinin normal değerlere indiği görülürken, GD grubunda trombosit değerleri sabit kaldı. Her iki grubun 0. ay- 3. ay trombosit değişimi karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmadı.

Çölyak hastalığı, duodenumdan distal ileuma kadar ince bağırsak mukozasının iltihabına neden olur. Bu nedenle bu bölgelerden emilen vitamin ve minerallerin emiliminin bozulmasına bağlı malabsorpsiyon semptomları sık görülmektedir. Diyetle alınan kalsiyumun çoğu (%90) ince bağırsakta emilmektedir. Yağda çözünen bir vitamin olan D vitamini de diyet yağı ile birlikte ince bağırsaktan emilmektedir. ÇH'nda incebağırsak tutulumuna bağlı kalsiyum ve D vitamini emilimi bozulmaktadır, bu sebeple kalsiyum ve D vitamini eksikliği görülmektedir [120]. Kavak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [121] çölyak hastalarında GD'ten sonra kalsiyum değerlerinde anlamlı artış bulunmuştur. D vitamini değerleri de artmıştır ancak artış anlamlı bulunmamıştır. Deora V. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [122] çölyak hastalarında GD sonrası D vitamini değerlerinde anlamlı artış saptanmıştır. Molteni N. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da [123] çölyak hastalarında GD'ten sonra kalsiyum emiliminin düzeldiği görülmüştür. Gohel M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [124] probiyotik takviyesinin sağlıklı bireylerde kalsiyum seviyesini plaseboya göre anlamlı seviyede arttırdığı gösterilmiştir. Asemi Z. ve arkadaşlarının [125] 70 gebe hastada yaptığı bir çalışmada probiyotik yoğurdun kalsiyum değerlerine etkisi araştırılmıştır. Probiyotik yoğurtla beslenen grupta kalsiyum seviyeleri aynı kalırken, geleneksel yoğurtla beslenen grupta kalsiyum seviyelerinde önemli miktarda azalma görülmüştür. Ayrıca yoğurt tüketmenin de kalsiyum üzerine olumlu etkileri vardır. Yoğurt zengin kalsiyum kaynağıdır. Ayrıca yoğurdun asidik pH'ı kalsiyumu iyonlaştırır ve böylece bağırsaktan kalsiyum emilimi kolaylaştırır [126].

Bizim çalışmamızda ise üç ayın sonunda probiyotik yoğurt+GD grubunda kalsiyum değerleri aynı seviyede kalırken GD grubunda kalsiyum değerlerinde normal sınırlar içinde artış görüldü. GD grubundaki 0. ay-3. ay arası kalsiyum artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Her iki grubun kalsiyum değişimi karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. Probiyotik yoğurt+GD ve GD grubu kendi içlerinde ayrı ayrı incelendiğinde 0. ay-3. ay arası D vitamini değerleri arasında her iki grupta da anlamlı artış bulundu. Bunun nedeni GD'e bağlı emilim bozukluğunun düzelmesi olabilir. Her iki grubun D vitamini düzeylerinin üç aylık değişimi karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmadı.

Çölyak hastalığı ile birlikte otoimmün tiroid hastalığı sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda çölyak hastalarının %10,8-30,3'ünde tiroid hastalığı görülmektedir [127]. Bir yıllık GD'ten sonra hastaların çoğunun tiroid değerlerinde düzelmeye görülmüştür [127, 128]. Bizim çalışmamızda probiyotik yoğurt+GD grubunda altı hastada, GD grubunda dört hastada olmak üzere 10 hastada tiroid hastalığı (altı hastada hipertiroidi, dört hastada hipotiroidi) mevcuttu (%20). Çölyak hastalarımızdaki tiroid hastalıkları görülme sıklığı literatürdeki çalışmalarla uyumlu bulundu.

Anemi, çölyak hastalarında sık rastlanan bir bulgudur. Çölyak hastalarında aneminin en sık nedeni demir eksikliği olup B12 vitamini ve folat eksikliği de görülebilmektedir. Çölyak hastalarında demir eksikliğinin esas nedeni ince bağırsak tutulumuna bağlı demir emiliminin bozulmasıdır, ayrıca inflamasyona bağlı gastrointestinal kanalda gizli kan kaybı da demir eksikliğine neden olabilir. ÇH'nda emilim bozukluğuna bağlı folat eksikliği görülmektedir. B12 vitamini esas olarak terminal ileumdan emilirken küçük bir oranda da tüm ince bağırsak boyunca pasif olarak emilmektedir. Çölyak hastalarında B12 vitamini eksikliğinin nedeni tam olarak belirlenememekle birlikte sorumlu tutulan faktörler; azalmış gastrik asit, bakteri üremesi, otoimmün gastrit ve distal ince bağırsağın tutulumudur [129]. Çölyak hastalarında GD sonrası vitamin değerlerinde artış görülmektedir [122]. Bunun yanında probiyotik takviyesinin de demir, B12 vitamini ve folat miktarını arttırdığı gösterilmiştir [130-132]. Bizim çalışmamızda probiyotik yoğurt+GD grubunda üç ayın sonunda ferritin değerlerinde anlamlı artış saptandı. Folat, B12

vitamini ve demir değerlerinde de artış olmasına rağmen 0. ay-3. ay arasındaki fark anlamlı bulunmadı. GD grubunda üç ayın sonunda folat ve demir değerlerinde anlamlı artış saptandı. B12 vitamini ve ferritin değerlerinde de artış olmasına rağmen 0. ay-3. ay arasındaki fark anlamlı bulunmadı. Hastaların ferritin, folat ve demir değerlerindeki artışın sebebi GD'e bağlı emilim bozukluğunun giderilmesi olabilir. Her iki grubun folat, B12 vitamini, ferritin ve demir düzeylerinin üç aylık değişimi karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunamadı.

İrritabl barsak sendromu (İBS); gastrointestinal kanalın kronik fonksiyonel bir hastalığı olup, bu hastalığın bilinen yapısal bir nedeni yoktur. Tekrarlayan karın ağrısı, bağırsak alışkanlıklarında değişme (kabızlık ve/veya diyare) ve şişkinlik ile karakterizedir [133]. Tek başına bir hastalık olarak bulunabildiği gibi gastrointestinal bir hastalığı olanlarda morbiditeyi arttırma potansiyeline de sahiptir. Çölyak hastalarında da İBS tipi semptomlar görülmektedir. Çölyak hastalarının gluteni diyetlerinden çıkarmaları durumunda, gastrointestinal semptomlarının düzeleceği varsayılır. Ancak toplumdaki İBS prevalansı %5 iken, çölyak hastalarında GD'e ve serum anti-tTg değerlerinin normalleşmesine rağmen İBS tipi semptomların prevalansı %20 olarak tespit edilmiştir. Bu durum çölyak hastalarında İBS tipi semptomların kalıcı olabileceğini göstermektedir [134, 135]. Bazı çölyak hastalarında gluten alımının neden olduğu inflamasyon tamamen azalmaz ve İBS'de görülene benzer şekilde düşük dereceli bir inflamasyon mevcuttur. Bu durumun remisyon evresindeki çölyak hastalarındaki İBS semptomlarının nedeni olduğu düşünülmektedir [134]. Gastrointestinal sistem disbiyozisi, GD ile beslenen çölyak hastalarında da görülmüştür. Disbiyozisin bu hastalardaki persistan gastrointestinal semptomlarla ilişkisi olduğu düşünülerek probiyotik tedavisinin yararlı olacağına dair çalışmalar yapılmıştır [136, 137]. Martinello F. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [18] çölyak hastalarına ve sağlıklı deneklere otuz gün boyunca probiyotik içeren yoğurt verilmiş, öncesi ve sonrası dışkıdaki *Bifidobacterium* konsantrasyonları karşılaştırılmıştır. Başlangıçta sağlıklı deneklerdeki fekal *Bifidobacterium* konsantrasyonu çölyak hastalarına göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Probiyotik içeren yoğurt tüketiminin ardından, her iki grupta da fekal *Bifidobacterium* konsantrasyonunda anlamlı bir artış olmasına rağmen çölyak

hastalarındaki konsantrasyonun sağlıklı bireylerdeki probiyotik yoğurt tüketmeden önceki konsantrasyona bile ulaşamadığı tespit edilmiştir.

Smecuol E. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [115] *Bifidobacterium infantis* suşunun GD uygulamayan çölyak hastalarının gastrointestinal semptomlarındaki değişime etkisi incelenmiştir. Üç haftalık tedavinin sonunda probiyotik kullanan gruptaki hastaların hazımsızlık ( $p=0.0035$ ) ve kabızlık ( $p=0.0483$ ) semptomlarında plasebo grubuna göre belirgin bir azalma yaşanmıştır. Reflü, karın ağrısı ve ishal semptomları iki grupta da azalmıştır, ancak iki grup arasındaki düşüş farkı anlamlı bulunmamıştır. Francavilla R. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [137] *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* ve *Bifidobacterium breve* probiyotik karışımının kalıcı İBS semptomları olan GD uyumlu çölyak hastalarının İBS semptomlarına etkisi araştırılmıştır. Altı hafta sonunda probiyotik grubundaki semptomların plaseboya göre anlamlı düzeyde azaldığı gözlenmiştir. Olivares M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [116] *Bifidobacterium longum*'un çölyak hastalarının klinik semptomlarına etkisi araştırılmıştır. Hem probiyotik hem de plasebo grubunda gastrointestinal semptom gösteren kişi sayısında azalma olmuştur ancak iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır.

Hong K. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [138] İBS tanısı almış bireylere *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus* ve *Lactobacillus casei* karışımı sekiz hafta boyunca verilerek gastrointestinal semptomlarına etkisi araştırılmıştır. Karın ağrısı ve şişkinlik semptomlarında probiyotik alan grupta plaseboya göre anlamlı düşüş bulunmuştur. Nobaek S. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [139] *Lactobacillus plantarum*'un İBS hastalarındaki semptomlara etkisi araştırılmış, karın ağrısı ve şişkinlik semptomlarının probiyotik grubunda anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Sinn DH. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da [140] *Lactobacillus acidophilus*'un İBS tanısı almış bireylerde karın ağrısını anlamlı olarak azalttığı görülmüştür. Horvath A. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da [141] *Lactobacillus rhamnosus*'un İBS'li çocuklardaki karın ağrısına etkisi araştırılmıştır. *L. rhamnosus*'un ağrı sıklığı ve yoğunluğunu azalttığı görülmüştür. Drouault-Holowacz S. ve arkadaşlarının yaptığı

bir çalışmada ise [142] *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus lactis* ve *Streptococcus thermophilus* bakterilerini içeren bir probiyotik karışımının İBS'li 100 hastadaki etkisi değerlendirilmiştir. Hem probiyotik grubunda hem de plasebo grubunda İBS semptomlarının azaldığı ancak iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Begtrup L. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [143] *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacterium Bb12* bakterilerini içeren probiyotik karışımının İBS'li hastaların klinik semptomlarına etkisi değerlendirilmiştir. Altı ayın sonunda hem probiyotik grubunda hem plasebo grubunda semptomlarda azalma olmuştur ancak iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. O'Mahony L.ve arkadaşlarının [144] yaptığı bir çalışmada İBS'li hastalarda *Bifidobacterium infantis* ve *Lactobacillus salivarius*'un gastrointestinal semptomlara (karın ağrısı, şişkinlik, dışkılama rahatsızlığı) etkisi karşılaştırmıştır. Bütün gastrointestinal semptomlarda *B. infantis* kullanan grupta hem *L.salivarius* kullanan gruba hem de plasebo kullanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş görülmüştür.

Rousseaux C. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [145] *Lactobacillus acidophilus* suşunun intestinal epitel hücrelerinde mu-opioid ve kanabinoid reseptörlerinin ekspresyonunu indüklediği ve bağırsakta morfinin etkilerine benzer analjezik fonksiyonlarının olduğu böylece karın ağrısını iyileştirmede faydalı olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda hem probiyotik yoğurt+GD grubunda hem de GD grubunda üç ay sonrası semptomlarda anlamlı azalma görüldü. Bu durum çölyak hastalarının semptomlarının tedavisinde GD'nin önemli rolü olduğunu doğrulamaktadır [53]. Her iki grup karşılaştırıldığında sadece karın ağrısı semptomunda probiyotik yoğurt+GD grubunda, GD grubuna göre anlamlı azalma saptandı. İshal, kabızlık, şişkinlik ve reflü semptomlarındaki azalmanın iki grup arasındaki farkı anlamlı düzeyde değildi. Literatürdeki çalışmalardaki probiyotik bakterilerin karın ağrısına etkileri göz önüne alındığında çalışmamız literatürdeki çalışmalarla uyumlu bulundu.

Çalışmamızda probiyotik yoğurt+GD grubuna probiyotik bakteri içeren yoğurt verilirken GD grubuna herhangi bir şey verilmedi. Bu nedenle probiyotik yoğurt+GD grubundaki olumlu etkilerin bir kısmının plasebo olması olasılığını

dışlayamadık. Literatürdeki çalışmalarda kontrol grubuna da plasebo verildiği görülmektedir. Bu durum bizim çalışmamızın kısıtlılıklarından biri olarak kabul edilebilir. Gelecekteki çalışmalarda *Streptococcus thermophilus*, *L.delbrueckii ssp. bulgaricus* ve *Lactobacillus acidophilus*'un potansiyel faydalarını daha iyi görebilmek için daha fazla sayıda hasta çalışmaya dahil edilmeli ve GD grubuna da plasebo verilmelidir.

*Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium lactis* ve *Bifidobacterium bifidum* probiyotik bakterilerinin tüketilmesinin çölyak hastalığına faydalı olduğuna dair birçok çalışma yapılmıştır. Gelecekteki çalışmalarda probiyotik karışımına bu bakterilerden bir veya birkaçı da ilave edilerek çalışmalar planlanabilir.

Probiyotik bakterilerin çölyak hastalığının tedavisindeki yeri ile ilgili yapmış olduğumuz çalışmamız gelecekte bu konuda yapılacak çalışmalara yol gösterici olabilir.

## 6. SONUÇLAR

- Çölyak hastalarında hem GD ile beslenme hem de probiyotik yoğurt ve GD ile beslenme çölyak belirteçlerini düşürmede etkili bulunmuştur.
- Çölyak hastalarında probiyotik yoğurt ve GD ile beslenme sadece GD ile beslenmeyle karşılaştırıldığında EMA düzeylerinin azalmasına istatistiksel olarak anlamlı katkı sağladığı bulunmuşken, anti-tTG IgA ve anti-DGP IgA düzeylerindeki değişime etkisi bulunmamıştır.
- Çölyak hastalarında GD ile beslenmenin folat, D vitamini ve demir değerlerini arttırdığı bulunmuştur.
- Çölyak hastalarında probiyotik yoğurt ve GD ile beslenmenin ferritin ve D vitamini değerlerini arttırdığı bulunmuştur.
- Çölyak hastalarında hem GD ile beslenmenin hem de probiyotik yoğurt ve GD ile beslenmenin İBS tipi semptomları azalttığı bulunmuştur.
- Çölyak hastalarında probiyotik yoğurt ve GD ile beslenme sadece GD ile beslenmeyle karşılaştırıldığında çölyak hastalarındaki İBS semptomlarından karın ağrısının azalmasına istatistiksel olarak anlamlı katkı sağladığı bulunmuştur.

## 7. KAYNAKLAR

1. Ensari, A., Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): controversies in diagnosis and classification. *Arch Pathol Lab Med*, 2010; 134(6): 826-36.
2. Tonutti, E. and N. Bizzaro, Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity. *Autoimmun Rev*, 2014; 13(4-5): 472-6.
3. Fasano, A., Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2012; 1258(1): 25-33.
4. Drago, S., et al., Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 2006; 41(4): 408-419.
5. Singh, P., et al., Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018; 16(6): 823-836.
6. Margaritte-Jeannin, P., et al., HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease. *Tissue Antigens*, 2004; 63(6): 562-7.
7. FG., D., <Gluten Enteropatisi (Çölyak Hastalığı) klasik bir öykü ve güncel gelişmeler.pdf>. 2011.
8. Husby, S., 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.
9. Leffler, D.A. and D. Schuppan, Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol*, 2010; 105(12): 2520-4.
10. Lionetti, E. and C. Catassi, New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol*, 2011; 30(4): 219-31.
11. Goddard, C.J. and H.R. Gillett, Complications of coeliac disease: are all patients at risk? *Postgrad Med J*, 2006; 82(973): 705-12.
12. Nadal, I., et al., Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease. *J Med Microbiol*, 2007; 56(12): 1669-74.



13. Reid, G., et al., Potential Uses of Probiotics in Clinical Practice. *Clinical Microbiology Reviews*, 2003; 16(4): 658-672.
14. Simon, O., W. Vahjen, and L. Scharek, Micro-organisms as feed additives-probiotics. *Advances in pork Production*, 2005; 16(2): 161.
15. Markowiak, P. and K. Ślizewska, Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*, 2017; 9(9): 1021.
16. Rondanelli, M., et al., Using probiotics in clinical practice: Where are we now? A review of existing meta-analyses. *Gut microbes*, 2017; 8(6): 521-543.
17. Orlando, A., et al., Lactobacillus GG restoration of the gliadin induced epithelial barrier disruption: the role of cellular polyamines. *BMC Microbiol*, 2014; 14: 19.
18. Martinello, F., C.F. Roman, and P.A. Souza, Effects Of Probiotic Intake On Intestinal Bifidobacteria Of Celiac Patients. *Arq Gastroenterol*, 2017; 54(2): 85-90.
19. De Angelis, M., et al., VSL#3 probiotic preparation has the capacity to hydrolyze gliadin polypeptides responsible for Celiac Sprue. *Biochim Biophys Acta*, 2006; 1762(1): 80-93.
20. Quagliariello, A., et al., Effect of Bifidobacterium breve on the Intestinal Microbiota of Coeliac Children on a Gluten Free Diet: A Pilot Study; *Nutrients*, 2016. 8(10).
21. Klemenak, M., et al., Administration of Bifidobacterium breve Decreases the Production of TNF-alpha in Children with Celiac Disease. *Dig Dis Sci*, 2015; 60(11): 3386-92.
22. Serena, G., C.P. Kelly, and A. Fasano, Nondietary Therapies for Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 2019; 48(1): 145-163.
23. O'Neill, J., Gluten-free foods: trends, challenges, and solutions. *Cereal foods world*, 2010; 55(5): 220-223.
24. Ludvigsson, J.F., et al., The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*, 2013; 62(1): 43-52.
25. Green, P.H. and C. Cellier, Celiac disease. *N Engl J Med*, 2007; 357(17): 1731-43.
26. Sapone, A., et al., Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC medicine*, 2012; 10(1): 13.
27. Murray, J.A., The widening spectrum of celiac disease. *The American journal of clinical nutrition*, 1999; 69(3): 354-365.

28. Erdil, A. and Y. Ateş, Gluten enteropatisinde son gelişmeler. *Güncel gastroenteroloji*, 2005; 9: 18-28.
29. Lionetti, E., et al., Celiac disease from a global perspective. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 2015; 29(3): 365-379.
30. Fasano, A., et al., Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Archives of internal medicine*, 2003; 163(3): 286-292.
31. Dalgic, B., et al., Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *The American journal of gastroenterology*, 2011; 106(8): 1512.
32. Dewar, D., S.P. Pereira, and P.J. Ciclitira, The pathogenesis of coeliac disease. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004; 36(1): 17-24.
33. Petronzelli, F., et al., Genetic contribution of the HLA region to the familial clustering of coeliac disease. *Ann Hum Genet*, 1997; 61(Pt 4): 307-17.
34. Freeman, H.J., et al., Recent advances in celiac disease. *World J Gastroenterol*, 2011; 17(18): 2259-72.
35. Lammers, K.M., et al., Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology*, 2008; 135(1): 194-204.
36. Salvati, V.M., et al., Interleukin 18 and associated markers of T helper cell type 1 activity in coeliac disease. *Gut*, 2002; 50(2): 186-90.
37. Maiuri, L., et al., Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *Lancet*, 2003; 362(9377): 30-7.
38. Kagnoff, M.F., Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest*, 2007; 117(1): 41-9.
39. Hill, I.D., Celiac disease--a never-ending story? *J Pediatr*, 2003; 143(3): 289-91.
40. Maki, M. and P. Collin, Coeliac disease. *Lancet*, 1997; 349(9067): 1755-9.
41. Harris, L.A., et al., Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. *Gastrointest Endosc*, 2012; 76(3): 625-40.
42. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease, June 28-30, 2004. *Gastroenterology*, 2005; 128(4 Suppl 1): S1-9.

43. Rubio-Tapia, A., et al., ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*, 2013; 108(5): 656-76; quiz 677.
44. Rostom, A., J.A. Murray, and M.F. Kagnoff, American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*, 2006; 131(6): 1981-2002.
45. Not, T., et al., Celiac disease risk in the USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. *Scand J Gastroenterol*, 1998; 33(5): 494-8.
46. Raivio, T., et al., Self transglutaminase-based rapid coeliac disease antibody detection by a lateral flow method. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006; 24(1): 147-54.
47. Sugai, E., et al., Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006; 4(9): 1112-7.
48. Barker, J.M. and E. Liu, Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. *Advances in pediatrics*, 2008; 55: 349-365.
49. Hill, I.D., What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology*, 2005; 128(4 Suppl 1): S25-32.
50. Johnson, T.C., et al., Relationship of HLA-DQ8 and severity of celiac disease: comparison of New York and Parisian cohorts. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004; 2(10): 888-94.
51. Kaukinen, K., et al., HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol*, 2002; 97(3): 695-9.
52. Ravelli, A., et al., Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol*, 2005; 100(1): 177-85.
53. Kaukinen, K., et al., Coeliac disease--a diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Chem Lab Med*, 2010; 48(9): 1205-16.
54. Xu, Z. and R. Knight, Dietary effects on human gut microbiome diversity. *British Journal of Nutrition*, 2015; 113(S1): S1-S5.
55. Lozupone, C.A., et al., Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, 2012; 489(7415): 220.
56. Çetinbaş, S., et al., İnsan Mikrobiyomu: Beslenme ve Sağlık Üzerindeki Etkileri. *Akademik Gıda*, 2017; 15(4): 409-415.

57. Björkstén, B., et al., Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *Journal of allergy and clinical immunology*, 2001; 108(4): 516-520.
58. Gupta, V. and R. Garg, Probiotics. *Indian journal of medical microbiology*, 2009; 27(3): 202.
59. Williams, N.T., Probiotics. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2010; 67(6): 449-458.
60. Anadón, A., M. Rosa Martínez-Larrañaga, and M. Aranzazu Martínez, Probiotics for animal nutrition in the European Union. Regulation and safety assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2006; 45(1): 91-95.
61. Scientific Opinion on the maintenance of the list of QPS biological agents intentionally added to food and feed (2013 update). *EFSA Journal*, 2013; 11(11).
62. Rijkers, G.T., et al., Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. *The Journal of nutrition*, 2010; 140(3): 671S-676S.
63. Parvez, S., et al., Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *Journal of applied microbiology*, 2006; 100(6): 1171-1185.
64. Thantsha, M., C. Mamvura Mbiriri, and J. Booyens, Probiotics - What They Are, Their Benefits and Challenges; 2012.
65. Wolvers, D., et al., Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of infections by probiotics. *The Journal of nutrition*, 2010; 140(3): 698S-712S.
66. Oberhelman, R.A., et al., A placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J Pediatr*, 1999; 134(1): 15-20.
67. Pochapin, M., The effect of probiotics on *clostridium difficile* diarrhea. *The American Journal of Gastroenterology*, 2000; 95(1, Supplement 1): S11-S13.
68. Alfaleh, K., J. Anabrees, and D. Bassler, Probiotics reduce the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis. *Neonatology*, 2010; 97(2): 93-9.
69. Aiba, Y., et al., Lactic acid-mediated suppression of *Helicobacter pylori* by the oral administration of *Lactobacillus salivarius* as a probiotic in a gnotobiotic murine model. *Am J Gastroenterol*, 1998; 93(11): 2097-101.

70. Kim, H.J., et al., Clinical efficacy and mechanism of probiotics in allergic diseases. *Korean J Pediatr*, 2013; 56(9): 369-76.
71. Lehtoranta, L., A. Pitkaranta, and R. Korpela, Probiotics in respiratory virus infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014; 33(8): 1289-302.
72. Niittynen, L., A. Pitkäranta, and R. Korpela, Probiotics and otitis media in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2012; 76(4): 465-470.
73. Didari, T., et al., Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2015; 21(10): 3072-84.
74. Meijer, B.J. and L.A. Dieleman, Probiotics in the treatment of human inflammatory bowel diseases: update 2011. *J Clin Gastroenterol*, 2011; 45 Suppl: S139-44.
75. Lindfors, K., et al., Live probiotic *Bifidobacterium lactis* bacteria inhibit the toxic effects induced by wheat gliadin in epithelial cell culture. *Clinical and experimental immunology*, 2008; 152(3): 552-558.
76. Caglar, E., B. Kargul, and I. Tanboga, Bacteriotherapy and probiotics' role on oral health. *Oral diseases*, 2005; 11(3): 131-137.
77. Reid, G. and A.W. Bruce, Urogenital infections in women: can probiotics help? *Postgraduate Medical Journal*, 2003; 79(934): 428-432.
78. de Vrese, M., et al., Probiotics—compensation for lactase insufficiency. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2001; 73(2): 421s-429s.
79. Fooks, L.J., R. Fuller, and G.R. Gibson, Prebiotics, probiotics and human gut microbiology. *International dairy journal*, 1999; 9(1): 53-61.
80. Islam, S.U., Clinical Uses of Probiotics. *Medicine*, 2016; 95(5): e2658-e2658.
81. De Palma, G., et al., Pivotal Advance: Bifidobacteria and Gram-negative bacteria differentially influence immune responses in the proinflammatory milieu of celiac disease. *J Leukoc Biol*, 2010; 87(5): 765-78.
82. Collado, M.C., et al., Specific duodenal and faecal bacterial groups associated with paediatric coeliac disease. *J Clin Pathol*, 2009; 62(3): 264-9.
83. Orlando, A., et al., *Lactobacillus rhamnosus* GG Protects the Epithelial Barrier of Wistar Rats from the Pepsin-Trypsin-Digested Gliadin (PTG)-Induced Enteropathy. 2018; 10(11).

84. Mohan, R., et al., Effects of Bifidobacterium lactis Bb12 supplementation on body weight, fecal pH, acetate, lactate, calprotectin, and IgA in preterm infants. *Pediatric research*, 2008; 64(4): 418.
85. Sainsbury, A., D.S. Sanders, and A.C. Ford, Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with celiac disease: a meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2013; 11(4): 359-365.
86. Marasco, G., A. Colecchia, and D. Festi, Dysbiosis in celiac disease patients with persistent symptoms on gluten-free diet: a condition similar to that present in irritable bowel syndrome patients? *The American journal of gastroenterology*, 2015; 110(4): 598.
87. Wacklin, P., et al., Altered duodenal microbiota composition in celiac disease patients suffering from persistent symptoms on a long-term gluten-free diet. *The American journal of gastroenterology*, 2014; 109(12): 1933.
88. Hitchins, A.D. and F.E. McDonough, Prophylactic and therapeutic aspects of fermented milk. *Am J Clin Nutr*, 1989; 49(4): 675-84.
89. Elli, M., et al., Survival of yogurt bacteria in the human gut. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2006; 72(7): 5113-5117.
90. Ogita, T., et al., Streptococcus thermophilus ST28 ameliorates colitis in mice partially by suppression of inflammatory Th17 cells. *BioMed Research International*, 2011.
91. Banerjee, P., G.J. Merkel, and A.K. Bhunia, Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus B-30892 can inhibit cytotoxic effects and adhesion of pathogenic Clostridium difficile to Caco-2 cells. *Gut pathogens*, 2009; 1(1): 8.
92. Takamura, T., et al., Lactobacillus bulgaricus OLL1181 activates the aryl hydrocarbon receptor pathway and inhibits colitis. *Immunology and cell biology*, 2011; 89(7): 817-822.
93. Wasilewska, E., D. Zlotkowska, and B. Wroblewska, Yogurt starter cultures of Streptococcus thermophilus and Lactobacillus bulgaricus ameliorate symptoms and modulate the immune response in a mouse model of dextran sulfate sodium-induced colitis. *J Dairy Sci*, 2019; 102(1): 37-53.
94. Sanders, M.E. and T.R. Klaenhammer, Invited review: the scientific basis of Lactobacillus acidophilus NCFM functionality as a probiotic. *J Dairy Sci*, 2001; 84(2): 319-31.
95. Coconnier, M.H., et al., Antibacterial effect of the adhering human Lactobacillus acidophilus strain LB. *Antimicrob Agents Chemother*, 1997; 41(5): 1046-52.

96. Mohamadzadeh, M., et al., Lactobacilli activate human dendritic cells that skew T cells toward T helper 1 polarization. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005; 102(8): 2880-5.
97. Konstantinov, S.R., et al., S layer protein A of *Lactobacillus acidophilus* NCFM regulates immature dendritic cell and T cell functions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008; 105(49): 19474-19479.
98. Chen, C.C., et al., Preinoculation with the probiotic *Lactobacillus acidophilus* early in life effectively inhibits murine *Citrobacter rodentium* colitis. *Pediatr Res*, 2005; 58(6): 1185-91.
99. Montalto, M., et al., *Lactobacillus acidophilus* protects tight junctions from aspirin damage in HT-29 cells. *Digestion*, 2004; 69(4): 225-8.
100. Perdigon, G., et al., Interaction of lactic acid bacteria with the gut immune system. *Eur J Clin Nutr*, 2002; 56 Suppl 4: S21-6.
101. Papista, C., et al., Gluten induces coeliac-like disease in sensitised mice involving IgA, CD71 and transglutaminase 2 interactions that are prevented by probiotics. *Lab Invest*, 2012; 92(4): 625-35.
102. Jansson-Knodell, C.L., et al., Gender-Based Differences in a Population-Based Cohort with Celiac Disease: More Alike than Unalike. *Dig Dis Sci*, 2018; 63(1): 184-192.
103. Rubio-Tapia, A., et al., [Influence of gender on the clinical presentation and associated diseases in adults with celiac disease]. *Gac Med Mex*, 2016; 152(Suppl 2): 38-46.
104. McGowan, K.E., M.E. Lyon, and J.D. Butzner, Celiac disease and IgA deficiency: complications of serological testing approaches encountered in the clinic. *Clin Chem*, 2008; 54(7): 1203-9.
105. Ferreira, M., et al., Endomysial antibody: is it the best screening test for coeliac disease? *Gut*, 1992; 33(12): 1633-1637.
106. Valdimarsson, T., et al., Is small bowel biopsy necessary in adults with suspected celiac disease and IgA anti-endomysium antibodies? 100% positive predictive value for celiac disease in adults. *Dig Dis Sci*, 1996; 41(1): 83-7.
107. Lewis, N.R. and B.B. Scott, Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose coeliac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). *Aliment Pharmacol Ther*, 2006; 24(1): 47-54.

108. Rostom, A., et al., The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology*, 2005; 128(4 Suppl 1): S38-46.
109. Agardh, D., Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides and tissue transglutaminase for the identification of childhood celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007; 5(11): 1276-81.
110. Liu, E., et al., Natural history of antibodies to deamidated gliadin peptides and transglutaminase in early childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2007; 45(3): 293-300.
111. Volta, U., et al., Usefulness of antibodies to deamidated gliadin peptides in celiac disease diagnosis and follow-up. *Dig Dis Sci*, 2008; 53(6): 1582-8.
112. Sugai, E., et al., Dynamics of celiac disease-specific serology after initiation of a gluten-free diet and use in the assessment of compliance with treatment. *Dig Liver Dis*, 2010; 42(5): 352-8.
113. Jain, R., et al., Reliability of coeliac serology in monitoring dietary adherence in children with coeliac disease on a gluten-free diet. *Trop Doct*, 2019; 49(3): 192-196.
114. Hakansson, A. and C. Andren Aronsson, Effects of *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus paracasei* on the Peripheral Immune Response in Children with Celiac Disease Autoimmunity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. 2019; 11(8).
115. Smecuol, E., et al., Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of *Bifidobacterium infantis* naten life start strain super strain in active celiac disease. *J Clin Gastroenterol*, 2013; 47(2): 139-47.
116. Olivares, M., et al., Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of *Bifidobacterium longum* CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease. *Br J Nutr*, 2014; 112(1): 30-40.
117. Hoffmanova, I., et al., Celiac Disease and Liver Disorders: From Putative Pathogenesis to Clinical Implications. *Nutrients*, 2018; 10(7).
118. Aarela, L., et al., Prevalence and associated factors of abnormal liver values in children with celiac disease. *Dig Liver Dis*, 2016; 48(9): 1023-9.
119. Baydoun, A., et al., Hematological manifestations of celiac disease. *Scand J Gastroenterol*, 2012; 47(12): 1401-11.



120. Krupa-Kozak, U. and N. Drabińska, Calcium in Gluten-Free Life: Health-Related and Nutritional Implications. *Foods* (Basel, Switzerland), 2016; 5(3): 51.
121. Kavak, U.S., et al., Bone mineral density in children with untreated and treated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003; 37(4): 434-6.
122. Deora, V., et al., Serum Vitamins and Minerals at Diagnosis and Follow-up in Children With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017; 65(2): 185-189.
123. Molteni, N., et al., Intestinal calcium absorption as shown by stable strontium test in celiac disease before and after gluten-free diet. *Am J Gastroenterol*, 1995; 90(11): 2025-8.
124. Gohel, M.K., et al., Effect of Probiotic Dietary Intervention on Calcium and Haematological Parameters in Geriatrics. *J Clin Diagn Res*, 2016; 10(4): Lc05-9.
125. Asemi, Z. and A. Esmailzadeh, Effect of daily consumption of probiotic yoghurt on serum levels of calcium, iron and liver enzymes in pregnant women. *Int J Prev Med*, 2013; 4(8): 949-55.
126. Adolfsson, O., S.N. Meydani, and R.M. Russell, Yogurt and gut function. *Am J Clin Nutr*, 2004; 80(2): 245-56.
127. Midhagen, G., G. Jarnerot, and W. Kraaz, Adult coeliac disease within a defined geographic area in Sweden. A study of prevalence and associated diseases. *Scand J Gastroenterol*, 1988; 23(8): 1000-4.
128. Sategna-Guidetti, C., et al., Prevalence of thyroid disorders in untreated adult celiac disease patients and effect of gluten withdrawal: an Italian multicenter study. *Am J Gastroenterol*, 2001; 96(3): 751-7.
129. Halfdanarson, T.R., M.R. Litzow, and J.A. Murray, Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood*, 2007; 109(2): 412-21.
130. Valentini, L., et al., Impact of personalized diet and probiotic supplementation on inflammation, nutritional parameters and intestinal microbiota - The "RISTOMED project": Randomized controlled trial in healthy older people. *Clin Nutr*, 2015; 34(4): 593-602.
131. Korcok, D.J., et al., Development of Probiotic Formulation for the Treatment of Iron Deficiency Anemia. *Chem Pharm Bull* (Tokyo), 2018; 66(4): 347-352.

132. Hoppe, M., et al., Probiotic strain *Lactobacillus plantarum* 299v increases iron absorption from an iron-supplemented fruit drink: a double-isotope cross-over single-blind study in women of reproductive age. *Br J Nutr*, 2015; 114(8): 1195-202.
133. Lacy, B.E., et al., Bowel disorders. *Gastroenterology*, 2016; 150(6): 1393-1407.
134. O'Leary, C., et al., Celiac disease and irritable bowel-type symptoms. *Am J Gastroenterol*, 2002; 97(6): 1463-7.
135. Silvester, J.A., et al., Symptoms of Functional Intestinal Disorders Are Common in Patients with Celiac Disease Following Transition to a Gluten-Free Diet. *Dig Dis Sci*, 2017; 62(9): 2449-2454.
136. Wacklin, P., et al., Altered duodenal microbiota composition in celiac disease patients suffering from persistent symptoms on a long-term gluten-free diet. *Am J Gastroenterol*, 2014; 109(12): 1933-41.
137. Francavilla, R., et al., Clinical and Microbiological Effect of a Multispecies Probiotic Supplementation in Celiac Patients With Persistent IBS-type Symptoms: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Trial. *J Clin Gastroenterol*, 2019; 53(3): e117-e125.
138. Hong, K.S., et al., Effect of probiotics on symptoms in korean adults with irritable bowel syndrome. *Gut Liver*, 2009; 3(2): 101-7.
139. Nobaek, S., et al., Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2000; 95(5): 1231-8.
140. Sinn, D.H., et al., Therapeutic effect of *Lactobacillus acidophilus*-SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*, 2008; 53(10): 2714-8.
141. Horvath, A., P. Dziechciarz, and H. Szajewska, Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011; 33(12): 1302-10.
142. Drouault-Holowacz, S., et al., A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin Biol*, 2008; 32(2): 147-52.

143. Begtrup, L.M., et al., Long-term treatment with probiotics in primary care patients with irritable bowel syndrome--a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Scand J Gastroenterol*, 2013; 48(10): 1127-35.
144. O'Mahony, L., et al., Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*, 2005; 128(3): 541-51.
145. Rousseaux, C., et al., Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med*, 2007; 13(1): 35-7.



## 8.ÖZGEÇMİŞ

### I-Bireysel Bilgiler

**Adı-Soyadı:** Büşra ÇALIŞIR

**Doğum yeri ve tarihi:** Balıkesir/28.08.1990

**Medeni Durumu:** Evli

**E-posta:**busraozeycalisir@gmail.com

**Yabancı dili:** İngilizce

### II-Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2015-2019 Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanlık Eğitimi, Ankara

2008-2014 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

2004-2008 TC Ziraat Bankası Balıkesir Fen Lisesi, Ankara

1997-2004 Ali Hikmet Paşa İlköğretim Okulu, Balıkesir

1996-1997 Atatürk İlköğretim Okulu, Balıkesir

### III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2014-2014 Pratisyen Hekim

2015-2019 Tıbbi Mikrobiyoloji Asistanı

### IV- Mesleki Deneyimi

2015-2019 Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği,  
Ankara

2014-2014 Susurluk Devlet Hastanesi, Balıkesir

Evrak Tarih ve Sayısı: 15/02/2019-E.5710



T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : 48865165-302.14.01  
Konu : Dr. Būşra ÇALIŞIR'ın Tez Konusu  
Onayı

ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜNE

Hastanenizde Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniđinde uzmanlık öğrencisi olan Dr. Būşra ÇALIŞIR'ın tez konusu eleştirilen yönlerin giderilmesi şartı ile uygun bulunmuş olup tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. Onay formu ve 2 (iki) adet hakem değerlendirme formu Ek'te sunulmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

**e-imzalıdır**  
Prof. Dr. Ali İhsan TAŞÇI  
Dekan V.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

Adı Soyadı	Büşra ÇALIŞIR
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı(Anadal)	Tıbbi Mikrobiyoloji
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	Ankara SUAM

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Anabilim Dalı Başkanı  
Prof Dr Sebahat AKSARAY

Akademik Kurul Karar Tarihi:	06.02.2019
Karar No:	9
Tez Konusu:	( ) Uygundur. (X) Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur ( ) Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. ( ) Uygun değildir.

Ek:  
1-Tez konusu onay formu  
2-Tez konusu hakem değerlendirme formu