

T. C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİ TANI ÇÖLYAK HASTALARI VE EN AZ ALTI AY
GLUTENSİZ DİYET ALAN ÇÖLYAK HASTALARININ AMİNO
ASİT PROFİLİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Atilla ÇİFTÇİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Necati YENİCE

ŞANLIURFA
2020

T. C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİ TANI ÇÖLYAK HASTALARI VE EN AZ ALTI AY
GLUTENSİZ DİYET ALAN ÇÖLYAK HASTALARININ AMİNO
ASİT PROFİLİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Atilla ÇİFTÇİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Necati YENİCE

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 07.05.2019 tarih ve 19163 protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA
2020

T. C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

JÜRİ VE FAKÜLTE ONAYI

Araştırma Görevlisi Dr. Atilla ÇİFTÇİ'nin hazırladığı “Yeni Tanı Çölyak Hastaları ve En Az Altı Ay Glutensiz Diyet Alan Çölyak Hastalarının Amino Asit Profilinin Karşılaştırılması ” başlıklı tezi 02/03/2020 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek İç Hastalıkları Anabilim Dalında **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Necati YENİCE
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ÜYE

Doç. Dr. Ali GÜREL
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ÜYE

Prof. Dr. Ahmet UYANIKOĞLU
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun 12.03./2020 tarih ve 2020/12.08 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

ONAY

02./03./2020

DEKAN
Prof. Dr. Mustafa DENİZ
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin her aşamasında büyük desteğini gördüğüm, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım saygı değer hocalarım Prof. Dr. Necati YENİCE ve Prof. Dr. Ahmet UYANIKOĞLU'na;

Tez çalışmam boyunca her türlü destek, tecrübe ve yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalında öğretim üyesi Doç. Dr. İsmail KOYUNCU'ya;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Tevfik SABUNCU ve tüm öğretim üyesi hocalarıma;

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince emeklerini esirgemeyen Endokrinoloji Uzm. Dr. Hatice İNCEBIYIK'a ve kıymetli eşi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Adnan İNCEBIYIK'a teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım tüm değerli asistan doktor arkadaşlarıma, hemşire ve diğer yardımcı sağlık personelimize, servisimizin diğer personellerine, tez yazma sürecinde yardımlarına başvurduğum Sn. Tevrat ZERAY'a

Eğitim-Öğretim hayatım boyunca bana maddi ve manevi destek olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Atilla ÇİFTÇİ

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLOLAR DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
RESİMLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
ABSTRAT	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Çölyak Hastalığı	4
2.1.1. Tanımı	4
2.1.2. Tarihçesi	4
2.1.3. Epidemiyoloji	5
2.1.4. Patogenez	8
2.1.4.1. Genetik Faktörler	9
2.1.4.2. Çevresel Faktörler	10
2.1.4.3. Otoimmünite	11
2.1.5. Klinik	13
2.1.5.1. Klinik Bulgular	14
2.1.5.1.1. Gastrointestinal Semptomlar	15
2.1.5.1.2. Ekstraintestinal Semptomlar	16
2.1.5.1.2.1. Çölyak Hastalığının Sistemik Ekstraintestinal Belirtileri	18
2.1.5.2. Klinik Sınıflama	23
2.1.5.2.1. Klasik Hastalık	24
2.1.5.2.2. Atipik Hastalık	24
2.1.5.2.3. Sessiz Hastalık	24
2.1.5.2.4. Latent Hastalık	24
2.1.5.2.5. Potansiyel Hastalık	25
2.1.6. Tarama	26

2.1.7. Tanı	28
2.1.7.1. Serolojik Değerlendirme	28
2.1.7.1. 1. Yetişkinlerde Serolojik Testler	28
2.1.7.1. 2. Çocuklarda Serolojik Testler	39
2.1.7.2. Glutensiz Diyet	29
2.1.7.3. İnce Barsak Mukozal Biyopsisi (Histopatolojik Değerlendirme)	29
2.1.7.4. HLA Tipleme	34
2.1.8. Tedavi	35
2.2. Amino Asitler	38
2.2.1. Genel Özellikleri	38
2.2.1.1. Proteinlerin Görevleri	40
2.2.2. Amino Asitlerin Yapısı	40
2.2.3. Amino Asitlerin Yan Gruplarının Özellikleri	41
2.2.3.1. Apolar Amino Asitler	41
2.2.3.2. Polar Amin Oasitler	42
3. GEREÇ ve YÖNTEM	46
3.1. Çalışma Protokolü	46
3.2. Metabolit Analizinin LC-MS/MS ile İncelenmesi	46
3.3. İstatistiksel Analiz	47
4. BULGULAR	49
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	54
6. KAYNAKLAR	61
7. EKLER	73
Ek-1: Etik Kurul Onayı	73
Ek-2: Turnitin Raporu	74

Tablo-1: Çölyak hastalığının muhtemel klinik bulguları	17
Tablo-2: Çölyak hastalığının extraintestinal bulgularından hematolojik bulgular	18
Tablo-3: Çölyak hastalığının extraintestinal bulgularından kas-iskelet sistemi bulguları	18
Tablo-4: Çölyak hastalığının extraintestinal bulgularından dermatolojik bulgular	19
Tablo-5: Çölyak hastalığının extraintestinal bulgularından oral bulgular	19
Tablo-6: Çölyak hastalığının extraintestinal bulgularından nörolojik sistem bulguları	20
Tablo-7: Çölyak hastalığının extraintestinal bulgularından kardiyopulmoner sistem Bulguları	21
Tablo-8: Çölyak hastalığının extraluminal sindirim sistemi bulguları	21
Tablo-9: Çölyak hastalığının extraintestinal bulgularından ürogenital sistem bulguları	22
Tablo-10: Çölyak hastalığının klinik sınıflaması	25
Tablo-11: Çölyak hastalığında serolojik testlerin duyarlılıkları ve özellikleri	26
Tablo-12: İnce bağırsak histolojisinin sınıflandırılmasında Marsh-Oberhuber ve Corazza-Villanacci sistemleri	32
Tablo-13: Amino asitlerin özellikleri ve standart kodu	45
Tablo-14: Çalışmamızdaki her üç grubun amino asit analiz sonuçları	49
Tablo-15: Esansiyel amino asitleri gösteren tablo	50
Tablo-16: Kanser hastalarında PFAA profilinin değişimini gösteren çalışmalar	57

Şekil-1: Çölyak hastalığında histolojik bulgular	5
Şekil-2: Dünya geneli çölyak hastalığı prevalansı	7
Şekil-3: Çölyak hastalığında etyolojik faktörler	8
Şekil-4: Çölyak hastalığında patofizyoloji	9
Şekil-5: Çölyak hastalığında mukozal hasar mekanizmaları ve immünopatogenez	12
Şekil-6: Çölyak hastalığında buz dağı modeli	13
Şekil-7: Çölyak hastalığında karakteristik histolojik bulgular	31
Şekil-8: Marsh sınıflaması	31
Şekil-9: Çölyak hastalığı tanısal algoritması	34
Şekil-10: Amino asitlerin genel yapısı	39
Şekil-11: Dipeptit molekülünün oluşumu	39
Şekil-12: D ve L amino asit yapısı	41
Şekil-13: Apolar yan zincirler	42
Şekil-14: Yüksüz polar yan zincirler	43
Şekil 15: Asidik yan zincirler	44
Şekil-16: Bazik yan zincirler	44

RESİMLER DİZİNİ

SAYFA NO

Resim-1: Çölyak hastalığında endoskopi bulguları

30

Resim-2: LC-MS/MS cihazı (Shimadzu-8045)

47



KISALTMALAR

ALA	: Alanin
Anti TNF α	: Anti tümör nekroz faktör alfa
ARG	: Arjinin
ASN	: Asparajin
ASP	: Aspartik asit
BETA-ALA	: Beta alanin
BMI	: Vücut kitle indeksi
BCAA	: Dallanmış zincirli amino asit
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CA	: Kanser
CİT	: C vitamini
CRP	: C reaktif protein
ÇH	: Çölyak hastalığı
EATL	: Enteropathy associated T cell lymphoma
EMA	: Endomisyum antikor
GABA	: Gama amino bütirik asit
GFD	: Glutensiz diyet
GLN	: Glutamin
GLU	: Glutamik asit
GLY	: Glisin
HCT	: Hematokrit
HLA	: Human lökosit antijen
IFN-γ	: İnterferon gama
IgA	: İmmünglobulin A
IgA DPG	: İmmünglobulin A deamine gliadin peptit
IgG DGP	: İmmünglobulin G deamine gliadin peptit
IgA EMA	: Anti endomisyum immünglobulin A
IgA tTG	: Anti doku transglutaminaz immünglobulin A
IgG	: İmmünglobulin G
IgG DPG	: İmmünglobulin G deamine gliadin peptit
IgG tTG	: Anti doku transglutaminaz immünglobulin G
IL-15	: İnterlökin 15

İBH	: İnflamatuvar bağırsak hastalığı
İBS	: İrritabl barsak sendromu
İEL	: İnter epitelial lenfositoz
İLE	: İzolösin
LEU	: Lösin
LC-MS/MS	: Sıvı kromatografisi kütle spektrometresi
LYS	: Lizin
MET	: Metiyonin
MHC I	: Major histo-kompatibilite kompleksi 1
1-MHIS	: 1-Metilhistidin
3-MHIS	: 3-Metilhistidin
NÇGD	: Non çölyak gluten duyarlılığı
NK	: Doğal öldürücü hücre
NKG2D	: Natural-killer group 2 member D
NKG2D-MICA	: NKG2D- major histocompatibility class I chain-related gene A
OH	: Hidroksit
ORN	: Ornitin
PFAA	: Plazma içermeyen serbest amino asit
PHE	: Fenilalanin
PRO	: Prolin
RÇH	: Refrakter çölyak hastalığı
SER	: Serin
TAU	: Taurin
TCR	: T hücre reseptörü
tTG	: Doku transglutaminaz
THR	: Threonin
Tip 1 DM	: Tip 1 Diyabetes mellitüs
TRP	: Triptofan
TYR	: Tirozin
ÜJİ	: Ülseratif jejunum ileit
VAL	: Valin
WBC	: Lökosit
5-HIAA	: 5 Hidroksi indol asetik asit

ÖZET

Yeni Tanı Çölyak Hastaları ve En Az Altı Ay Glutensiz Diyet Alan Çölyak Hastalarının Amino Asit Profiline Karşılaştırılması

Dr. Atilla ÇİFTÇİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Dünya'nın farklı yerlerinde çölyak hastalığı (ÇH) sıklığı yaklaşık %0.5-1'dir. ÇH'de, var olan genetik zeminde buğday, çavdar, arpa ve yulaftaki gluten ve gluten benzeri diğer tahıl proteinlerine karşı ömür boyu intolerans gelişir. Bu nedenle çölyak hastalarında malabsorbsiyon temel problemdir. Bu çalışmada yeni tanı alan çölyak hastalarının amino asit profillerinin sağlıklı kontrol ve glutensiz diyet yapan çölyak hastalarıyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya yeni ÇH tanısı alan 40 hasta, ÇH teşhisi olan ve en az 6 aydır glutensiz diyet ile beslenen 40 hasta ve 40 tane de sağlıklı kontrol olgusu alınmıştır. ÇH tanısı klinikle beraber serolojik ve histopatolojik yöntemlerle konulmuştur. Anti-endemiyum IgA ve IgG, anti doku transglutaminaz IgA ve IgG testlerinden herhangi birinin pozitifliği seroloji pozitifliği olarak kabul edildi. Histopatolojik değerlendirme için modifiye MARSH skorlaması kullanıldı. MARSH 0 dışındaki herhangi bir puan histopatoloji açısından pozitif kabul edildi. Kontrol grubuna ise klinikle beraber serolojik ve/veya histopatolojik yöntemlerden en az biri ile ÇH dışlanan olgular alınmıştır. Üç farklı gruptan alınan numuneler ön işlemden geçirildikten sonra LC-MS/MS cihazında (Shimadzu 8045) kantitatif analiz edildi.

Bulgular: Yeni tanı grubundaki 40 hastanın 25'i (%62.5) kadın, yaş ortalaması 28.82±9.22, dağılımı 18-49 yaş idi. Diyet yapan gruptaki 40 hastanın 24'ü (%60) kadın, yaş ortalaması 30.42±8,81, dağılımı 18-45 yaş idi. Kontrol grubundaki 40 olgunun 25'i (%62.5) kadın, yaş ortalaması 30.35±7.89, dağılımı 18-47 yaş idi. Grupların yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi.

Yeni tanı grubunda, kontrol grubuna göre Oh-lizin, asparajin, sistein, lizin, ornitin, serin, treonin, tirozin seviyesi anlamlı yüksek iken, 1-mhıs ve histidin seviyesi anlamlı olarak düşük tesbit edildi (sırasıyla p=0.002, p<0.001, p=0.022, p=0.001, p=0.029, p=0.012, p=0.003, p<0.001 ve p=0.017, p=0.026).

Yeni tanı çölyak hastalarında diyet yapan gruba göre serin ve beta alanin seviyesi anlamlı olarak yüksek iken, arjinin, sistein, treonin, valin, norvalin ve lösün seviyesi anlamlı olarak düşük idi (sırasıyla $p=0.027$, $p=0.011$ ve $p=0.004$, $p=0.028$, $p=0.005$, $p=0.002$, $p<0.001$, $p=0.041$).

Diyet yapan grupta kontrol grubuna göre; OH-proline, OH-lizin, alanin, sistein, fenilalanin, tirozin, treonin, valin, trans4-OH L prolin, norvalin, sarkozin, lösün ve alloizölösün seviyesi anlamlı olarak yüksek iken, 1-mhıs, taurin, beta alanin ve karnozin seviyesi anlamlı düşük idi (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.001$, $p=0.014$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$, $p<0.001$, $p=0.044$, $p=0.011$, $p=0.012$ ve $p=0.015$, $p=0.009$, $p=0.034$, $p=0.016$).

Sonuç: Yeni tanı çölyak hastaları, diyet yapan çölyak hastaları ve kontrol olgularının amino asit profilleri oldukça değişkenlik göstermektedir. Aminosit profilleri, çölyak hastalığının teşhisi için ve patogenezini anlamada potansiyel bir belirteç olabilir. Ayrıca her üç grubun amino asit konsatrasyon farklılıkları dikkate alınarak hastaların eksiklik ya da fazlalığı tespit edilen amino asitlerce zengin ya da fakir besinlerle beslenmesi gibi yeni tedavi stratejilerine yol gösterici olabilir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: çölyak hastalığı, amino asit, metabolomiks, LCMS/MS, glutensiz diyet

ABSTRACT

Comparison of Free Amino Acid Profiles of New Diagnosis Celiac Patients with Healthy Control and Diet Celiac Patients

Atila ÇİFTÇİ, MD

Specialty Thesis Department of Internal Medicine

Objective: The frequency of celiac disease (CD) in different parts of the world is approximately 0.5-1%. Lifetime intolerance to gluten and other gluten-like cereal proteins in wheat, rye, barley and oats develops on the genetic basis of CD. Therefore, malabsorption is the main problem in celiac patients. The aim of this study is to compare the amino acid profiles of newly diagnosed celiac patients with healthy control and gluten-free diets.

Materials and Methods: Forty patients with newly diagnosed CD, 40 patients diagnosed with CD and fed on gluten-free diet for at least 6 months and 40 healthy controls are included in the study. The diagnosis of CD is made by clinical, serological and histopathological methods. Positivity of any of the anti-endemisiun IgA and IgG, anti-tissue transglutaminase IgA and IgG tests is accepted as serology positivity. Modified MARSCH scoring is used for histopathological evaluation. Any score other than MARSCH 0 was considered positive for histopathology. In the control group, at least one of the serological and / or histopathological methods together with the clinic cases exculed CD are include. After pretreatment, samples from three different groups are analyzed qualitatively on the LC-MS / MS instrument (Shimadzu 8045).

Results: 25 (62.5%) of the 40 patients in the new diagnosis group are female and the mean age is 28.82 ± 9.22 years, and the distribution is 18-49 years. 24 (60%) of the 40 patients in the diet group, are female, and the mean age is 30.42 ± 8.81 years, and the distribution is 18-45 years. Twenty-five (62.5%) of the 40 cases in the control group are female, mean age is 30.35 ± 7.89 and the distribution is 18-47 years. Age and gender distribution of the groups are similar.

In the new diagnostic group, the levels of Oh-lysine, asparagine, cysteine, lysine, ornithine, serine, threonine, tyrosine are significantly higher, whereas 1-mhis and histidine levels are

significantly lower than the control group ($p = 0.002$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.022$, $p = 0.001$, $p = 0.029$, $p = 0.012$, $p = 0.003$, $p < 0.001$; $p = 0.017$, $p = 0.026$).

Serum and beta alanine levels were significantly higher in newly diagnosed celiac patients than in the dietary group, while the levels of arginine, cysteine, threonine, valine, norvaline and leucine were significantly lower ($p = 0.027$, $p = 0.011$; $p = 0.004$, $p = 0.028$, $p = 0.005$, $p = 0.002$, $p < 0.001$, $p = 0.041$).

In the dietary group, the levels of OH-proline, OH-lysine, alanine, cysteine, phenylalanine, tyrosine, threonine, valine, trans4-OH L proline, norvaline, sarcosine, leucine and allisoleucine are significantly higher than the control group, while 1-mhis, taurine, beta alanine and carnosine levels are significantly lower ($p < 0.001$, $p = 0.001$, $p = 0.014$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.044$, $p = 0.011$, $p = 0.012$, $p = 0.015$, $p = 0.009$, $p = 0.034$, $p = 0.016$).

Conclusion: The amino acid profiles of newly diagnosed celiac patients, dietary celiac patients and control subjects vary considerably. Aminocyte profiles may be a potential marker for diagnosing celiac disease and for understanding its pathogenesis. In addition, taking into account the differences in amino acid concentration of all three groups, patients may be guided by new treatment strategies, such as feeding nutrients rich or poor in foods identified as deficient or excess. Further studies are needed on this subject.

Keywords: Celiac disease, amino acid, metabolomix, LCMS / MS, gluten-free diet

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Gluten enteropatisi olarak da adlandırılan Çölyak Hastalığında (ÇH) var olan genetik zeminde buğday, çavdar, arpa ve yulaftaki gluten ve gluten benzeri diğer tahıl proteinlerine karşı ömür boyu intolerans gelişir. Çölyak hastalığı otoimmün bir hastalık olup temelde proksimal ince barsağı etkiler (1). Glutene maruziyetle beraber ince bağırsağın mukozasında intraepitelyal lenfositoz (İEL), kriplerde hiperplazi ve villüslerde atrofi gibi karakteristik histolojik bulgular ortaya çıkar (2). Bu nedenle çölyak hastalarında malabsorbsiyon temel problemdir. ÇH prevalansının dünyanın farklı yerlerinde yaklaşık %0.5-%1 olduğu tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, diyabet, otoimmün hastalık ve ÇH'li bireylerinin akrabaları paylaşılan Human lökosit antijen (HLA) tipi nedeniyle ÇH gelişimi için daha yüksek risk taşır (3).

Neredeyse sadece beyaz Avrupa'lıları etkilediği düşünülen ÇH'nin, şimdi dünya çapında yaygın bir şekilde dağıldığı bilinmektedir. ÇH'nin yaygın olmadığı alanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar (Afrika, Orta Doğu, Asya, Güney Amerika vb) hastalığın daha önce teşhis edilmediğini göstermektedir (3). Türkiye'de bazı yerel çalışmalarda ÇH'nin prevalansı yetişkinlerde %0.8-1.3 arası, çocuklarda ise %1 bulunmuştur (4).

Otoimmün bir hastalık olduğu için tip 1 Diyabet mellitus (tip1 DM), otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, sjögren hastalığı, otoimmün endokrinopatiler, dermatitis herpetiformis down sendromu ile beraber sık görülür (4). Bu otoimmün hastalıklar, sınıf II HLA bölgesinde, DR3-DQ2 ve DR4-DQ8 haplotipleri olarak yaygın, predispozan alelleri paylaşır (5).

Son zamanlarda yapılan araştırmalar, genetik yatkınlığa ve diyet glutene maruz kalmaya ek olarak, bağırsak mikrobiyotasının bileşimi, doğum şekli, bebek beslenmesi ve antibiyotik kullanımı gibi diğer faktörlerin de ÇH'nin başlangıcını etkileyebileceğini göstermektedir (5).

Çölyak hastalarında diyetteki glutenin mukozal hasar yapması sonucu malabsorbsiyon tetiklenmekte ve gluten içeren tahılların diyetten çıkarılması ile semptomların gerilediği bilinmektedir. Çölyak Hastalığının yaygın başvuru sebeplerinden birisi özellikle çocukluk döneminde büyüme gelişme geriliği, zayıflık, kilo alamama ve demir eksikliği anemisidir. Hastalar çoğunlukla steatore, kötü kokulu dışkılama ve kronik ishal şikayeti ile başvurur. Malabsorbsiyonun şiddeti ile semptomlar arasında paralellik vardır. ÇH'de esas tedavi ömür boyu glutensiz bir diyettir.

Tedavi ile atrofiye bağırsak villuslarında restorasyon görülmektedir. Bununla birlikte tam iyileşmenin sağlanması yılları alabilir (6).

Tedavi edilmeyen ÇH'de anksiyete, apati, sinirlilik, panik bozukluk ve depresif duygudurum gibi yaygın psikiyatrik belirtiler görülür (7). Glutensiz diyetle tedaviye başladıktan sonra depresyon ve anksiyete belirtilerinde iyileşmenin gözlenmesi yaygındır. Çölyak hastalarında görülen malabsorbsiyon amino asitlerin eksikliğine sebep olarak psikiyatrik bozukluklara sebep olduğu bilinmektedir (8).

Aktif çölyak hastalarındaki malabsorbsiyonun, triptofan gibi amino asitlerin azalması ve serotonin gibi monoaminlerin azaltılmış üretiminin depresyonla ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Çölyak tanılı ve depresif bozukluğu olanlarda glutensiz diyet sonrası takiplerde psikiyatrik belirtilerde bir iyileşme sağlanmış, triptofan konsantrasyonlarında belirgin olmayan bir artış ve diğer amino asitlerde önemli bir artış olmuştur (9).

Çölyak tanılı erişkinlerde yapılan bir çalışmada glutensiz diyetin ana monoamin metabolitlerinin beyin omurilik sıvısı (bos) konsantrasyonlarını arttırdığı gösterilmiştir. 7 ila 18 aylık bir süre boyunca glutensiz bir diyet sürdürüldükten sonra majör serotonin metaboliti 5-hidroksiindolasetik asitin (5-HIAA) bos konsantrasyonları %31'lik anlamlı bir artışa sahipti (10).

Glutensiz diyet, amino asit kaynakları içerir, ancak glutensiz ekmekte buğday ununa göre genellikle lizin ve triptofan düşük, lösin ve valin gibi diğer büyük amino asitler ise daha yüksektir (11).

Bu çalışmaya yeni ÇH tanısı alan 40 hasta, ÇH teşhisi olan ve en az 6 aydır glutensiz diyet ile beslenen 40 hasta ve 40 tane de sağlıklı kontrol olgusu alınacaktır. Yeni tanı alan çölyak hastalarının amino asit profillerinin sağlıklı kontrol ve glutensiz diyet yapan çölyak hastalarıyla karşılaştırılması amaçlanacaktır. Çoğu hastanın semptomlarında tedaviyle iki haftada düzelme beklenir. Nadir de olsa düzelme altı ayı bulabilir. Histolojik düzelme ise 6 aydan daha uzun bir zaman gerektirir (12). Bu nedenle biz çalışmamıza dahil ettiğimiz diyetli grubun en az 6 ay ve üzerinde glutensiz beslenmesine dikkat ettik.

Çölyak hastalarında gelişen malabsorbsiyona bağlı bazı amino asit eksikliğine bağlı majör depresif bozukluklar tanımlanmış. Fakat ÇH'de geniş amino asit profilinin kıyaslandığı çalışma

literatürde yoktur. Ayrıca çölyak hastalarında görülen malabsorbsiyona sekonder olarak gelişme geriliği, unutkanlık, infertilite, osteopoz, anemi ve diğer bulgular halen önemli bir problem gibi durmaktadır. ÇH'nin teşhisinde çeşitli serolojik testler ve histopatolojik tanısal parametreler bulunmuş olsada ÇH'nin erken tesbit edilmesi, komplikasyonlarının önlenmesi ve efektif diyetin biyobelirtecinin tesbit edilmesi halen karşılanmamış bir ihtiyaç olarak kalmaktadır. Ayrıca amino asit profilinin çölyak hastalığının teşhisi, takibi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde faydalı bir belirteç olabilir. Bu çalışmada yeni tanı alan çölyak hastalarının amino asit profillerinin sağlıklı kontrol ve glutensiz diyet yapan çölyak hastalarıyla karşılaştırılması hedeflenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çölyak Hastalığı

2.1.1. Tanımı

ÇH, diyet glutenine maruziyet sonrası ortaya çıkan ve glutensiz diyet sonrası düzelme gösteren mukozal inflamasyon, villuslarda atrofi, İEL ve kript hiperplazisiyle karakterize otoimmün, famiyal bir enteropatidir (5). Çölyak sprue (nontropical sprue) ya da gluten enteropatisi olarak da bilinen ÇH, diyet glutenin tetiklediği bir takım immünolojik mekanizmalar sonrasında bağırsak mukazı hasarına sebep olarak malabsorbsiyonla sonuçlanır. ÇH enteropati olarak bilinmesine rağmen aynı zamanda otoimmün bir hastalık olduğu için gastrointestinal sistem dışı bulguları ile sistemik bir hastalık haline gelmiştir (13).

2.1.2. Tarihçesi

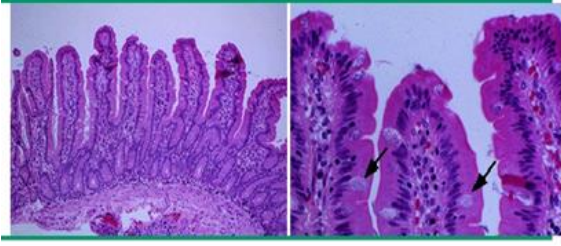
Yazılı kayıtlara geçmiş ilk ÇH teşhisi 1888 Yılında Samuel Gee Tarafından konulmuştur. Kronik Malabsortif bir hastalık olduğu milattan önce 2. yüzyılda ilk kez Kapadokyalı Aretaesus tarafından tanımlanmıştır (14).

ÇH etyolojisi Dr Willem K Dicke tarafından tahıl tüketimi ile tekrarlayan ishal arasındaki ilişkiyi tanımlamasıyla aydınlatılmıştır (15). Dr Dicke, 2. Dünya Savaşı'nda yiyecek kıtlığı dönemlerinde ekmeğin tahıl içermeyen yiyeceklerle yer değiştirmesinin ardından hastaların semptomlarının düzeldiğini görmüş. Savaş sonrası tahılların tüketimi ile beraber şikâyetlerin tekrarladığını farketmiş. Dicke ve Van de Kamer, ÇH olan çocukları tanımlanmış diyetlere maruz bırakan kontrollü deneyler başlattı ve sonra fekal ağırlık ve dışkı yağını malabsorpsiyonun bir ölçüsü olarak belirledi. Buğday, arpa, çavdar ve (küçük ölçüde) yulaf gibi "toksik" tahılların diyetten çıkarılmasından sonra malabsorpsiyonun düzelmesi ile buğday proteininin alkolde çözünen fraksiyonu olan toksik glutenin rolü gösterilmiş (16).

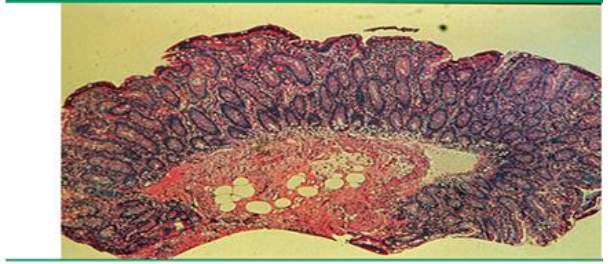
Proksimal ince bağırsak çölyak lezyonları ilk olarak 1954'te tanımlandı. Esas bulgular mukozada inflamasyon, kriptlerde hiperplazi ve villöz atrofi idi (17).

İlk çölyak derneği, 1968 yılında İngiltere'de kurulmuştur.

Normal small intestine



Celiac disease



Şekil-1: Çölyak hastalığında histolojik bulgular. Solda normal ince bağırsak enterosit hücreleri ve serpiştirilmiş goblet hücreleri, sağda çölyak hastalığında villüs düzleşmesi (17).

Marsh, 1992’da ilk sınıflama sistemini geliştirerek hastalığın histopatolojisi ve patofizyolojisini açıklamıştır (18). Molberg ise 1998’de doku transglutaminaz enziminin gluten peptitlerini deamide ederek daha antijenik bir forma dönüştürdüğünü saptamıştır (19). 1999’da Uberhuber tarafından marsh sınıflaması modifiye edildi. Corazza & Villanacci sınıflaması 2005 de Ensari sınıflaması 2010 da düzenlendi. 2013 yılında çeşitli klinik prezentasyonları sınıflandırmak için Oslo konsensüsü yayınlandı (20).

2.1.3. Epidemiyoloji

ÇH ilk kez Kuzey Avrupalı beyazlarda tesbit edilmiştir. Neredeyse sadece beyaz Avrupalıları etkilediği düşünülen ÇH’nın, şimdi dünya çapında yaygın bir şekilde dağıldığı bilinmektedir. Orta Doğu, Afrika, Asya ve Güney Amerika gibi ÇH’nın yaygın olmadığı alanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, hastalığın daha önce teşhis edilmediğini göstermektedir (3).

Dünyada ÇH’nın dağılımı, insanlığın buğday tüketimini ve göç akışlarını takip ediyor gibi görünüyor. Daha önceleri sadece et, meyve ve sebzelerle beslenen insanlar gluten içeren tahıllara maruz kalmazdı. Yaklaşık 10.000 yıl önce, Orta Doğu’nun Bereketli Hilal adı verilen küçük bir bölgesinde (Anadolu, Güney Türkiye, Lübnan, Suriye, Filistin ve Irak’ı da içeren) elverişli çevre koşulları ile beraber yabancı buğday ve arpa taneleri başarılı bir şekilde yetiştirilmiş. Bereketli Hilal’de bazı kabileler toprağı işleyerek ve yiyecek depolamaya başlayarak göçebelikten yerleşik hayata geçmiş. Daha sonra tarım ve yeni topraklar elde etmek için batıya göç etmiştir. Bu insanlar Akdeniz bölgesi (Kuzey Afrika, Güney Avrupa) ve Orta Avrupa’ya yayıldı. Bu göç M.Ö. 9000’den 4000’e kadar sürdü ve bu süre zarfında buğday ve arpa ekimi ve aynı zamanda Kuzey Avrupa’ya (İrlanda, Danimarka ve İskandinav ülkeleri) yayıldı. Tarımdaki bu yayılma ve

göçler, Avrupa'daki yerel nüfusun Orta Doğu'dan gelen nüfus ile yer değiştirmesine sebep olmuş. Bu nedenle, Avrupa ve Kuzey Afrika nüfusu, Orta Doğu kökenli halklarla genetik arka planı paylaşıyor (21). Bu durum ÇH'nin hem çevresel (gluten) hem de genetik (HLA ve non-HLA genler) faktörlerden kaynaklanan en yaygın genetik hastalıklardan biri olduğuna dair kanıt sağlar. 1970 yılından sonra Çölyak hastalığının asemptomatik formlarının anlaşılması ve serolojik antikörlerin keşfi ile tanı alanların sayısı artmıştır. Bu testlerin biyopsi ile doğrulandığı epidemiyolojik çalışmalarda çoğu ülkede 1:70 ile 1:300 arasında prevalanslar bildirilmiştir (3).

Nüfus temelli çalışmalar, tanı almış ÇH vakalarının sadece çölyak buzdüğünün tepesini temsil edebileceğini göstermiştir. Yani toplumda tanı almamış hastalar buz dağının görünmeyen kısmı kadar çoktur. ÇH'nin en büyük tarama araştırmalarından biri, 6-15 yaşları arasındaki 17201 okul çocuğuna yapıldı ve İtalya'nın çeşitli bölgelerinden seçildi ve uygun nüfusun %69'unu temsil etti. Prevalans 1:184 idi ve tanısı konmamışların bilinen çölyak hastalığına oranı ilginç olarak 7:1 idi. Bu verilere dayanarak, yalnızca İtalya'da etkilenen kişilerin sayısının 220.000 olduğu tahmin edilmektedir (22).

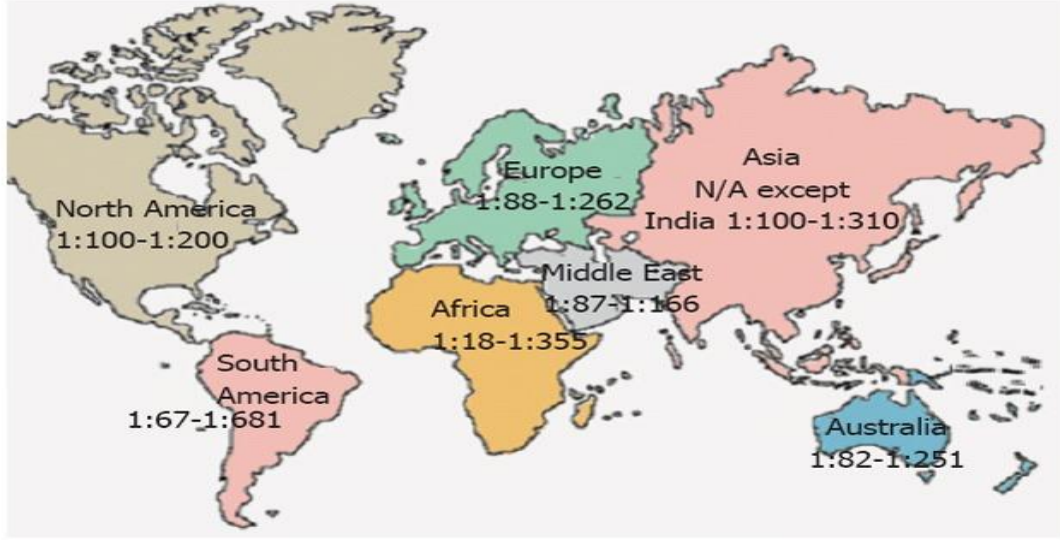
Çalışmalar, yaşla birlikte çölyak hastalığının prevalansının arttığını göstermektedir. İtalya'da yapılan bir çalışmada yeni tanı alan hastaların yaklaşık %15 gibi önemli bir kısmı 65 yaş üzeri idi. Ayrıca bu hastaların doğru teşhisten önce 11-19 yıl boyunca semptomatik olduğu gösterilmiştir. Finlandiya'dan yapılan bir çalışmada, 52-74 yaş arası bireylerde biyopsi ile kanıtlanmış ÇH prevalansı %2 bulunmuştur (23).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki en büyük çalışmalardan birinde 13.145 birey taranmış. Taranan bireylerin 4508 kişinin birinci derece akrabasında; 1275 kişinin ise ikinci derece akrabasında ÇH tesbit edilmiş. Taranan bireylerin 3236'sı semptomatik hasta, 4126'sı ise risk altında olmayan birey idi. Risk altındaki bireylerden çölyak hastalığına sahip 1. derece akrabası olanlarda ÇH prevalansı; 1:22, 2. derece akrabası olanlarda 1:39 bulunmuştur. Semptomatik bireylerin ÇH prevalansı 1:56 bulunurken risk altında olmayan bireylerin ÇH prevalansı 1:133 olarak bulunmuş. Bu bulgular yukarıda açıklanan Avrupa çalışmalarında bulunanlara benzerdir (24).

Daha önce ÇH prevalansı az sanılıyordu ancak şu anda Batı'da %1 prevalansla en yaygın genetik hastalıklardan biri olarak kabul edilmektedir. İlginç bir şekilde kadınlarda erkeklere kıyasla ÇH prevalansı artmıştır (Kadın/Erkek 1: 2.8). Beslenme alışkanlığı batı tipi diyeteye göre önemli

farklılıklar içeren Pasifik adaları, Çin, Japonya gibi ülkeler henüz ÇH'nin nadir görüldüğü bölgelerdir (4,24).

Dünyanın birçok yerinde, antikor kombinasyonu (doku transglutaminaz ve endomisyum otoantikorlar) pozitifliği ve ÇH ile ilişkili HLA haplotipinin kombine edilmesi ile ÇH'yi gösteren ince bağırsak anormallikleri tahmin edilebilmektedir. Fakat ülkelerin çoğunda halen ÇH sıklığı bilinmemektedir (3).



Şekil-2: Dünya geneli çölyak hastalığı prevalansı (3)

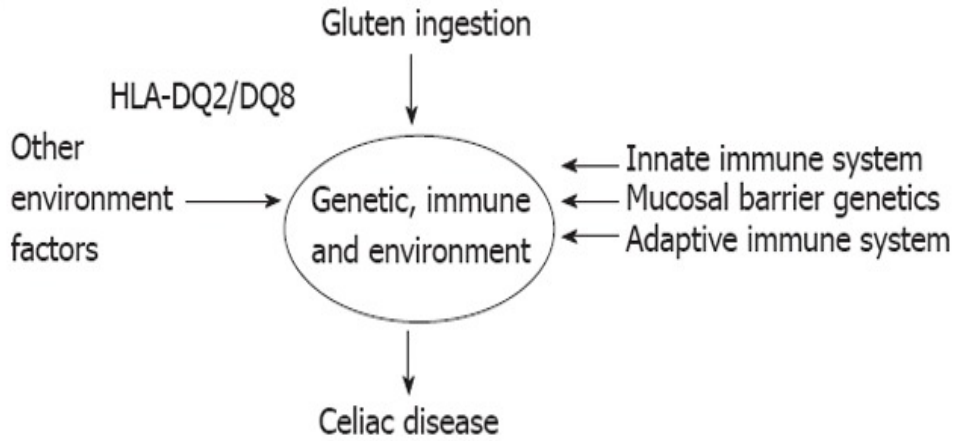
Türkiye’de bazı bölgesel çalışmalarda çölyak sıklığı çocuklarda %1 bulunurken, asemptomatik sağlıklı yetişkinlerde yapılan taramalarda doku transglutaminaz (tTG) antikor sıklığı %0.8-1.3 arasında saptanmıştır (4). Klinik olarak aşık hastalık sıklığı hakkında kesin bilgi yoktur (25). Yine ülkemizin çeşitli bölgelerinden 20.190 öğrencinin dahil edildiği bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada 6-17 yaş arası bireyler taranmış serolojisi pozitifliği olanlara yapılan duodenal biyopside histopatolojik gluten enteropatisi prevalansı %0.47 bulunmuştur (26).

ÇH'nin genel prevalansı, HLA DQ2 / DQ8 tiplendirmesine ve gluten tüketimine oldukça bağlıdır. Çölyak için pozitif HLA tiplemesi olan veya fazla gluten tüketimi olan toplumların çölyak hastalığı riski daha yüksektir (3). Bununla birlikte otoimmün bir hastalık olduğu için tip1DM, otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, sjögren hastalığı, otoimmün endokrinopatiler (özellikle tiroidit), dermatitis herpetiformis, myastenia gravis, IgA nefropatisi ile beraber sık görülür ayrıca ÇH’li bireylerinin akrabaları ve down, turner gibi genetik hastalıklar aynı HLA tipini paylaştığı için ÇH gelişimi için daha yüksek risk taşır (27).

2.1.4. Patogenez

ÇH, genetik olarak yatkın bireylerde gliadin ve gliadin ile ilişkili diğer prolaminlerin yutulması ile tetiklenen intestinal bir enteropatidir (28). Hastalık ömür boyu devam eder ve tedavi edilmezse yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (29).

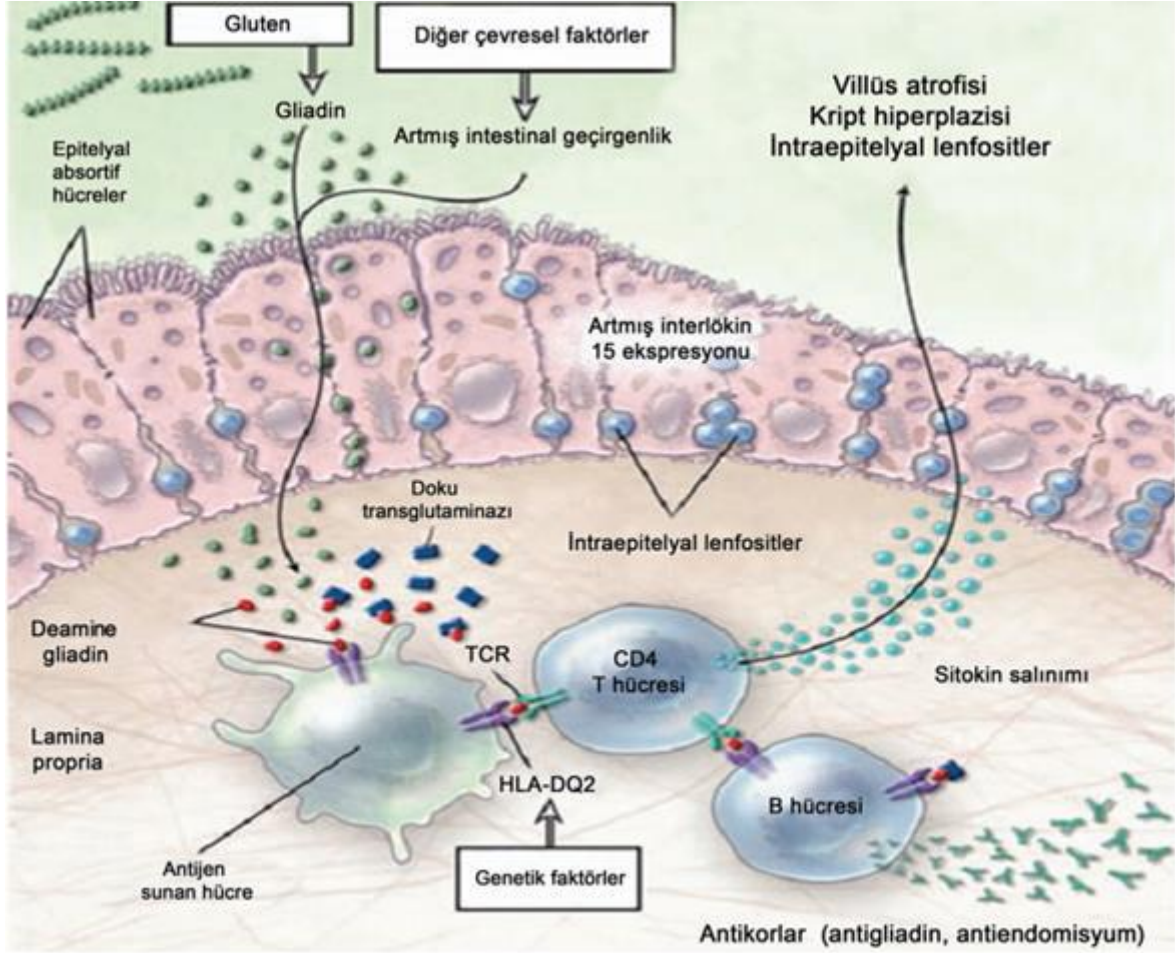
Çölyak hastalıklı bireylerin birinci derece akrabalarında %10 görülmektedir. Ayrıca tek yumurta ikizlerinden biri hasta ise diğesinde %75 gibi yüksek sıklıkta görülmesi genetik temelli bir hastalık olduğunu gösterir (24). Son bir meta-analizde ÇH 'li hastaların asemptomatik birinci derece akrabalarının % 7.5 oranında ÇH riski bulunduğundan ailesel oluşum yaygındır (30).



Şekil-3: Çölyak hastalığında etyolojik faktörler (3)

Gluten enteropatisi olarak da bilinen hastalık, çeşitli gıdaların bağırsaklardan emilim defekti ile seyretmektedir (3). ÇH'li bireyler buğday, arpa, çavdar ve küçük ölçüde yulaf gibi toksik tahıllardaki gluten proteinine (çevresel ajan) karşı duyarlıdırlar (31). Glutenin reaksiyondan başlıca sorumlu maddesi gliadindir. Buğday prolamini olan gliadin immunpatogenezden başlıca sorumludur. Bu kişilerin intestinal mukozasına toksik etki gösteren gliadin, glutenli diyetten sonra glutenin alkolle reaksiyon vermesiyle oluşur (32). İntestial mukozada oluşan immunolojik reaksiyonlar neticesinde absorpsiyondan sorumlu hücrelerde harabiyet meydana gelir. Gliadinin epitel hücrelerinde yaptığı hasar interlökin 15 (IL-15) ekspresyonunu artırarak intraepitelyal lenfositleri stimüle eder. İmmünolojik hasara bağlı artan bağırsak geçirgenliği neticesinde, gliadin lamina propriadaki doku transglutaminazı tarafından deamine olur. Sonrasında deamine gliadin antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki HLA-DQ2 ve HLA-DQ8'e bağlanarak T hücre reseptörü

(TCR) vasıtasıyla CD4 T hücrelerine prezente olur. Bu durum sitokin salınımını uyararak doku hasarına sebep olur. Sonuç olarak kronik mukozal inflamasyon zemininde villüslerde atrofi, intestinal epitelde lenfosit birikimi ve kriptlerde hiperplazi meydana gelir (33).



Şekil-4: Çölyak hastalığında patofizyoloji (33)

İntestinal mukozal defekt oluşması sonrası gerekli gıdaların sindirimi ve absorpsiyonu bozulur. Kronik inflamasyona bağlı emilim defekti oldukça çeşitli klinik prezentasyonlara sebep olmaktadır. Bütün bunlar patofizyolojisi tam olarak bilinmesede ÇH'nin familial, çevresel ve otoimmün bir enteropati olduğunu gösterir (3).

2.1.4.1. Genetik Faktörler

Son birkaç yılda, ÇH'ya neden olan genleri tanımlamak için moleküler genetik yöntemler kullanılarak farklı popülasyonlarda birçok çalışma yapılmıştır. ÇH'ye predispozan genetik lokuslar; kromozom 6 üzerinde CELIAC1 gen lokusu, 5q31-33 kromozomunda CELIAC2 gen lokusu, 2q33

kromozomunda CELIAC3 gen lokusu ve 19p13.1 kromozomunda CELIAC4 gen lokusu tesbit edilmiştir. PARD3 ve MAGI2 tight junction genleri Hollandalı çölyak ve ülseratif kolit hastalarında bildirilmiştir olup her iki hastalık ortak bir bağırsak defektini düşündürmektedir. Bir başka gen major histo-kompatibilite kompleksine (MHC I) antijen sunan hücre HLA B8 olup, Cezayir, Irak ve Türkiye'de ÇH ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, batı ülkelerinde atipik çölyak hastalarının MHC sınıf I zinciri ile ilişkili gen A (MICA) alel 5.1'i aşırı eksprese ettiği de bildirilmiştir. Ayrıca çölyaklı Türk çocuklarında HLA-A25 prevalansının arttığı da bildirilmiştir. ÇH'ye neden olan genlerden Kromozom 6 üzerindeki CELIAC1 gen lokusu HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 genlerini içerir. 2q33 kromozomunda CELIAC3 gen lokusu T lenfosit düzenleyici genler olan CD28, CTLA4 ve ICOS'yi içerir. Ayrıca 19p13.1 kromozomunda CELIAC4 gen lokusu miyozin IXB, MYO9XB genlerini içerir (3).

Toplumlarda DQ2 pozitifliği yüksek olmasına rağmen, aktif hastalığın meydana çıkma sıklığının aynı oranda artmaması farklı genetik mekanizmaların veya aynı doku grubunun değişik polimorfizmlerini düşündürür. Kromozom 5q, 15q26 ve 11q gibi başka gen lokuslarının da gluten enteropatisi ile birlikteliği bildirilmiştir. Bütün bu nedenlerden dolayı çölyakın gelişimi multigenik özellik gösterse de esas sorumlu yapı DQ2-DQ8'dir. Çölyak hastalığıyla ilgili antikorların pozitif olduğu tip 1 DM'de HLA DQ2-DQ8 baskın genotiptir (4).

HLA tiplmesi, yüksek negatif prediktif değer nedeniyle çölyak hastalığında ekartasyon için kullanılması faydalıdır. Çölyak hastalığı için risk genleri arasında "HLA DQ2 (DQA1 * 0501/0505 ve DQB1 * 0201/0202) ve HLA DQ8 (DQA1 * 0301 ve DQB1 * 0302)" bulunur. HLA DQ2 veya DQ8'in varlığı, çölyak hastalığının patogenezinde çok önemlidir ve bu nedenle bunların yokluğu, çölyak hastalığının gelişiminin son derece düşük olduğunu gösterir. Bu haplotipler toplumda yaygındır (Kafkas nüfusunun %30-%40'ı); ancak bu haplotipleri olan kişilerin sadece küçük bir yüzdesinde ÇH vardır (%3). HLA-DQ2 normal popülasyonun yaklaşık % 35'inde, çölyak hastalarının ise %90'ından fazlasında mevcuttur. HLA- DQ8 ise hemen hemen kalan hastaların tamamında mevcuttur. Bu nedenle HLA tiplmesi çölyak hastalığının dışlanmasında faydalıdır; ancak tanı için kullanılamaz (34,35).

2.1.4.2. Çevresel Faktörler

Çölyak hastalığının meydana gelmesinde çevresel faktörler en önemli rolü oynar. Diyetle gluten alınmadığı sürece hastalık görülmez. Hastalık vücudun immunolojik cevabını başlatan hem

çevresel (gluten) hem de genetik (HLA ve non-HLA genler) faktörlerin ortak etkisi ile meydana gelir. Yani ÇH'nin oluşabilmesi için genetik eğilimle beraber gluten gibi çevresel bir ajana maruziyet de lazımdır. ÇH'li bireyler, glutenli bir diyetten sonra immün sistemin bu maddeyi yabancı olarak algılamasıyla (allerji) vücutta bu maddeye karşı antikor üretirler (Antigliadin antikorlar gibi) (3). Bundan dolayı beslenmelerinde buğday, arpa, çavdar gibi tahılları tüketen toplumlarda ÇH sıklığı artmıştır. Ayrıca ÇH'nin görülme sıklığı batı tarzı beslenme alışkanlıklarının edinilmesiyle daha önce bu hastalığın rastlanmadığı etnik gruplarda da görülmeye başlamıştır. Pirinç ve mısır toksik prolamin ihtiva etmeyen gıdalar olup ÇH açısından risk oluşturmaz (36).

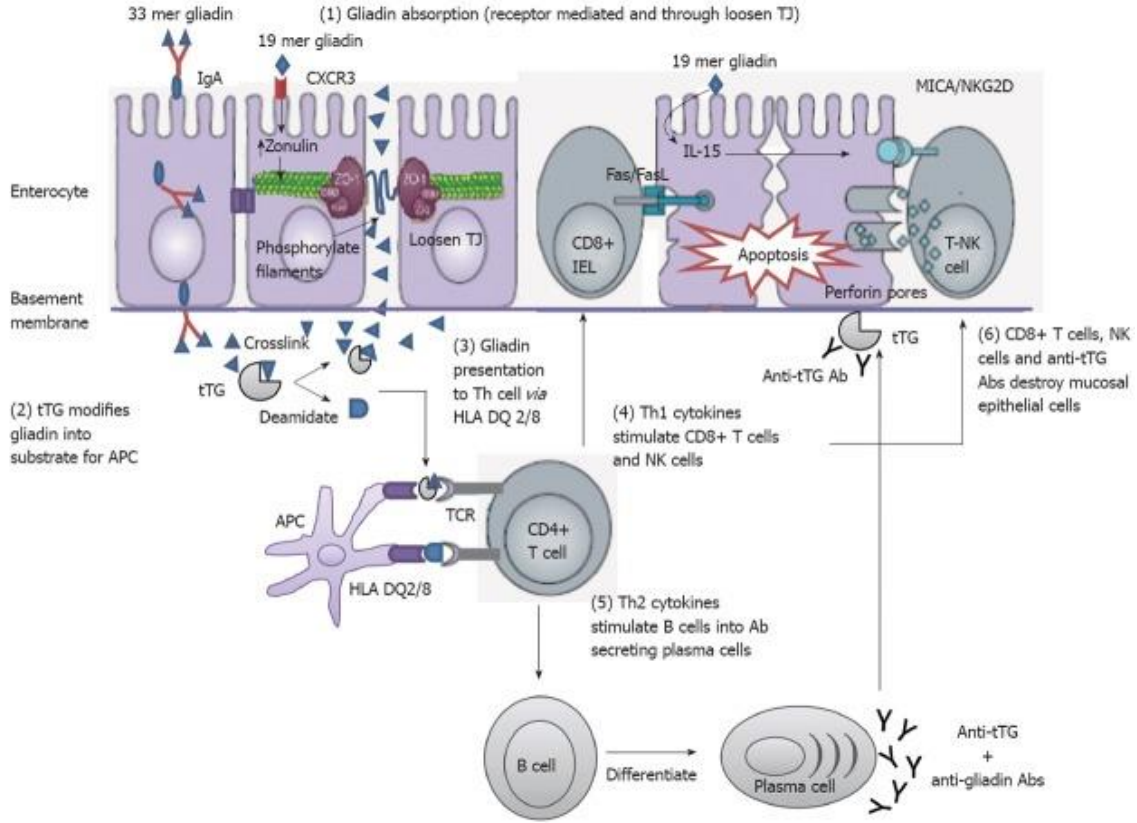
Cerrahi müdahaleler, gebelik, doğum, bazı viral enfeksiyonlar, sigara, gıda katkı maddeleri gibi çevresel faktörler ve psikolojik sıkıntılar hastalığı tetikleyebilir. Hemen her dekatta başlayabilmesine rağmen 8-12 aylık çocuklar ve 30-40 yaş erişkinlerde daha sık rastlanmaktadır (3).

2.1.4.3. Otoimmünite

ÇH genetik yatkınlık (HLA) ve tTG otoantijeniyle ilişkili bir otoimmün hastalıktır (37). TTG, ÇH patogenezinde çok önemli bir rol oynayan kalsiyum bağımlı bir enzimdir (19). Çölyak hastalığının oluşması için genetik eğilimle beraber gluten gibi çevresel bir ajana maruziyet de lazımdır. ÇH'li bireyler buğday, arpa, çavdar ve küçük ölçüde yulaf gibi toksik tahıllardaki gluten proteinine (çevresel ajan) karşı duyarlılık gösterirler. Buğday prolamini olan gliadin immunopatogenezden esas sorumlu kısımdır. İntestinal mukozal epitelin altındaki lamina propriadaki gluten spesifik CD4+T lenfositlerin, doku transglutaminazı tarafından modifiye edilip HLA-DQ2/DQ8 moleküllerince sunulan deamine gliadinle karşılaşması neticesinde immunolojik reaksiyon başlar (33). 19-mer gibi toksik peptitler, epitel hücreleri ve lamina propria dendritik hücreleri tarafından IL-15 üretimi ile karakterize bir doğal immün tepki oluşturur. IL-15 güçlü bir sitotoksik aktivitenin yanı sıra hem tight junctionlarda permeabilityyi artırarak ve hem de intraepitelyal lenfositler (İEL) üzerine etki ederek özellikle NKG2D + (natural-killer group 2, member D) hücrelerinin interferon (IFN- γ) üretimini artırarak epitel bariyerini etkiler (3, 35).

Glutaminin tTG tarafından glutamine deaminasyonu negatif yükü artırarak peptidin HLA-DQ2 ve HLA-DQ8'e afinitesini artırır. Glutene maruz kalınması durumunda plazma hücreleri tarafından doku transglutaminazına (IgA tTG) ve deamine gliadin peptide karşı antikorlar (DGP

IgA-IgG) oluşturulur. Gliadine karşı reaktifleşen immün sistem hücrelerinin (lenfosit) gliadinle karşılaşması neticesinde meydana gelen immunolojik reaksiyonların asıl gerçekleştiği merci intestinal mukozadır. Bu reaksiyonlar sonrasında intestinal mukozasal hasar ve malabsorbsiyon gelişir (35).



Şekil-5: Çölyak hastalığında mukozal hasar mekanizmaları ve immünopatogenez (3).

Gliadin peptidleri enterositi paraselüler tight junction noktalarından (TJ) geçer. 19 mer gliadinin Kemokin reseptör 3'e (CXCR3) bağlanmasıyla zonulin artışı olur sonuç olarak mukozal bütünlük bozulur. Doku transglütaminaz (tTG), 33 mer gliadini deamide eder ve bu daha sonra antijen sunan hücre (APC) moleküllerinin HLA (DQ2 veya DQ8) aracılığıyla tanınır. APC, toksik peptidi CD4 + T hücrelerine sunar. Aktive olmuş gluten-reaktif CD4 + T-hücreleri yüksek seviyede pro-inflamatuar sitokinler üretir. T helper 1 (Th1) sitokinleri, intraepitelyal lenfositlerin sitotoksitesini artırır. Doğal öldürücü (NK) T hücreleri Fas / Fas ligand (FasL) sistemi aracılığıyla, IL-15 perforin/granzim salınması ile enterositlerin apoptotik ölümüne neden olur. T-helper 2 (Th2) sitokinlerin üretimi, B hücrelerinin klonal genişlemesini aktive eder yani Th2 Sitokinler, B hücrelerini uyarıp antikor salgılayan plazma hücrelerine dönüşümü sağlar. Sonuç olarak plazma

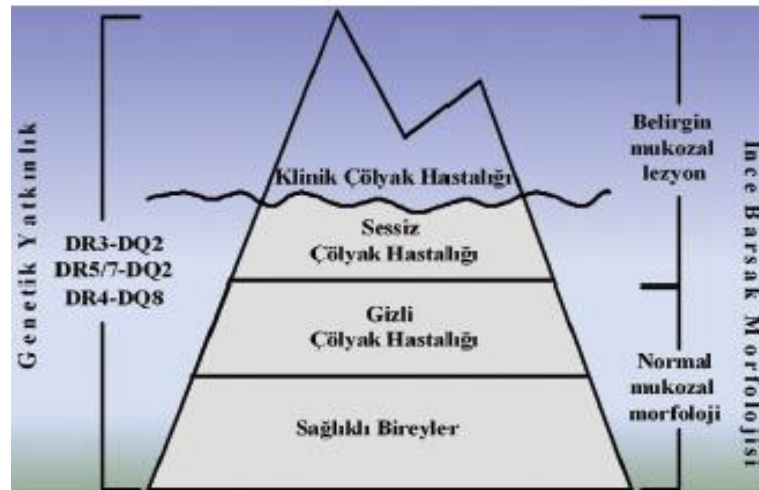
hücreleri tarafından salınan antikorlar (anti-gliadin ve anti-tTG), NK hücreleri ve CD8 T hücreleri hep beraber mukozal epitelyal hasar oluşturur (3).

ÇH'li bireylerde anti-gliadin dışında 2 çeşit antikor daha bulunmaktadır. Anti-gliadin antikorların tersine bunlar bireyin kendi öz antijenlerine karşı oluşmaktadır. Bunlardan biri absorpsiyondan sorumlu enterositlerdeki bir maddeye karşı oluşan anti-endomisyum antikorlar, diğeri ise vücuttaki bir enzime karşı oluşmuş olan anti-transglutaminaz antikorlardır. Bu antikorların varlığı gluten enteropatisinin patofizyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin dışında otoimmün mekanizmanın da var olduğunu açıkça göstermektedir (36).

Ekstraestestinal ÇH semptomları, ÇH hastalarının karaciğer, böbrek, lenf nodları ve kaslarında hücre dışı tTG'de biriken immünoglobulin A (IgA) ile ilişkili olabilir (43).

2.1.5. Klinik

ÇH çocuklarda ve erişkinlerde birbirinden oldukça farklı semptom ve bulgularla seyreder. Hastalığın intestinal ve ekstraintestinal sistem belirtilerinin çoğunluğu proksimal ince bağırsaktaki absorpsiyon kusuruna bağlıdır. ÇH'de serolojik testlerin sensitivite ve spesifiteleri oldukça yüksek olup artık çok hafif bulgulara sahip hastalar da teşhis edilebilmektedir. Serolojik testlerin toplum taramalarında kullanılması sayesinde birçok asemptomatik olguların saptanabilmesi nedeniyle hastalık buz dağına benzetilmiştir (38).



Şekil-6: Çölyak hastalığında buz dağı modeli (38).

2.1.5.1. Klinik Bulgular

Klinik polimorfizimden dolayı, ÇH klasik olmayan semptomlarla prezente olabilir. Bu nedenle klinisyenler hastalık için yüksek bir şüpheyne sahip olmalı ve olası ekstraintestinal bulgularının farkında olmaları gerekmektedir. ÇH'nin çocuklarda ve erişkinlerde semptomları farklılık göstermektedir. Çocukluk döneminde; ishal, gelişme geriliği, boyda kısalık ÇH'nin erken bulgusu olabilir. Hastaların ilk başvurusu karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare, davranış bozuklukları, anoreksi, kas erimesi, apati, okulda başarısızlık ve irritabilite olabilir. Bulguların ortaya çıkması ve şiddetlenmesi yıllarca sürebilir. Yetişkinlerde ise refrakter diyare, halsizlik ve kilo kaybı ön plandadır. ÇH hemen her dekada başlayabilmesine rağmen yetişkinlerde genelde 30-40 yaş civarında ortaya çıkar (1).

ÇH günümüzde yetişkin ve geriatric popülasyonlarda giderek daha fazla tanı almakta ve çeşitli semptomlar ve bunlarla ilişkili durumlar bildirilmektedir (39).

Çölyak hastalığının tanısı, başlangıçta seroloji ile yapılan ilk taramalar ve ardından üst endoskopi ve ince bağırsak biyopsisi ile doğrulanır. Bazı pediatrik vakalarda biyopsiden kaçınılır (34).

2013 yılında, bu çeşitli klinik prezentasyonları sınıflandırmak için Oslo konsensüsü yayınlandı. ÇH gastrointestinal ve ekstraintestinal belirtileri içeren semptomatik hastalık ve semptom ve bulguları olmayan vakaları ifade eden subklinik hastalık olarak ortaya çıktığı bilinmektedir (20). Semptomatik ÇH ayrıca klasik ve klasik olmayan çölyak hastalığı olarak ikiye ayrılır. Malabsorpsiyonlu herhangi bir vaka klasik hastalık, diğer tüm durumlar ise non klasik çölyak hastalığı olarak değerlendirilir (34).

Artan farkındalık, daha iyi teşhis, serolojik testler erken tanı ve artan buğday tüketimi gibi çevresel faktörler nedeniyle genelde semptomatik çölyak hastaları erken dönemde tanı alırken semptomatik olmayan çölyak hastaları daha ileri yaşlarda tanı almaktadır (40). Semptomatik, klasik hastalık daha önce en sık karşılaşılan prezentasyon şekli olmasına rağmen, subklinik ve klasik olmayan vakalar yeni vakaların sırasıyla %30 ve %40-60'ını oluşturuyor (41).

Yeni tanı alan olguların demografik özellikleri de değişmekle beraber 3.ve 4. dekada kabaca 3:1 olarak tahmin edilen kadın/erkek oranının zamanla sabit kalmasına rağmen yeni tanı

konan hastalar arasında vücut kitle indeksi (BMI) dağılımı da artmış ve tahminen %40'ı aşırı kilolu/obez olmaktadır (39). Klinik prezentasyon, cinsiyetler ve yaşlar arasında da değişkenlik göstermekte, kadınlarda genellikle daha genç yaşta tanı konmakta ve kabızlık, şişkinlik ve demir eksikliği anemisi daha sık görülmektedir (39). Ayrıca kadınlar erkeklere göre yaşlılar ise gençlere göre daha fazla otoimmün hastalıklara sahip olma eğilimindedir (39,42).

65 yaş üstü bireylerde teşhis edilen çölyak hastalığı insidansı artmakta, yaşlı erkeklere yaşlı kadınlardan daha sık tanı konulmaktadır. Bu yaş grubundaki en yaygın semptom anemidir ve mikro besin eksiklikleri tek prezentasyon şekli olabilir. Gastrointestinal semptomlar yaşlılarda daha az görülür ve hafif olma eğilimindedir (42).

2.1.5.1.1. Gastrointestinal Semptomlar

Malabsorbsiyon ile birlikte seyreden diyare, kilo kaybı ve karında şişkinlik klasik başvuru şeklidir (43). Erişkinlerin yarısından fazlası gastrointestinal semptomlar ve kilo kaybı ile prezente olur (41, 44). İshalin zaman içindeki sıklığı önemli ölçüde azalmış olmasına rağmen, sunumda en sık görülen gastrointestinal semptomdur (39). Diğer gastrointestinal semptomlar şişkinlik, aftöz stomatit, kabızlık ve eozinofilik özofajit, gastroözofageal reflü, rekürren pankreatit hastalığını içerir (41). Daha az yaygın gastrointestinal semptomlar arasında persistan kusma ve kronik karın ağrısı bulunur. Bununla birlikte, genel popülasyonda gastrointestinal semptomlar yaygındır ve genel gastrointestinal semptomların varlığı ile tanı konmamış çölyak hastalığı arasında zayıf bir ilişki vardır (45).

Bazı çölyak hastalarında yıllarca aralıklı diyare ve dispepsi dışında başka bir bulgu olmayabilir. Yıllarca irritabl bağırsak hastalığı (İBS) yanlış teşhisiyle izlenmiş hasta sayısı da az değildir (46). Bazı hastalarda ise diyare gibi gastrointestinal sisteme ait diğer belirtiler olmaksızın, yalnızca demir eksikliği anemisi olabilir (39).

Gebelikte anemisi belirgin ölçüde şiddetlenen kadınlar ÇH açısından araştırılmalıdır. Ayrıca sebebi bilinmeyen aminotransferaz yüksekliği araştırılırken de çölyak tanısı akılda bulunmalıdır (47).

ÇH tedavi edilmediğinde intestinal absorpsiyon defektine bağlı zamanla vücutta vitamin, mineral ve diğer besin maddeleri eksikliği ve bunlara bağlı komplikasyonlar ortaya çıkar. Örneğin

demir, folik asit ve B12 vitamini eksikliklerine bağlı değişik Őiddette olabilen anemi, A vitamini eksikliğine bağlı görme bozuklukları ve cilt problemleri, B vitamini türevlerinin eksikliğine bağlı denge bozukluğu ve his kusurları gibi sinir sistemine ait problemler, K vitamini eksikliğine bağlı koagülasyon defektleri ve kanamalar, sodyum, potasyum ve magnezyum gibi elektrolitlerin eksikliğine bağlı kas güçsüzlükleri, albümin ve diğer proteinlerin noksanlığına bağlı bacak ödemleri ve immün sistem kusurları ortaya çıkabilecek diğer bulgulardır (48).

2.1.5.1.2. Ekstraintestinal Semptomlar

ÇH hemen her organı etkileyebilir; ve vakaların yaklaşık üçte ikisinde ortaya çıkan bir ekstraintestinal semptom bulunabilir. Bazı çalışmalar ekstraintestinal semptomların gastrointestinal semptomlardan daha yaygın olabileceğini öne sürer. Sıklık sırasına göre en sık görülen ekstraintestinal semptomlar osteoporoz, anemi (genellikle demir eksikliğine sekonder), çölyak hepatit ve tekrarlayan düşükler olarak tanımlanmıştır (48). Tedaviye refrakter demir eksikliği anemisi, genç yaşta osteopeni ve osteoporoz gibi durumlarda gluten enteropatisi tanısı akılda bulundurulmalıdır. Ayrıca Vitamin D eksikliğine bağlı sekonder hiperparatiroidinin de zeminde yine çölyak hastalığı olabilir (49).

Kadınlarda adetlerde düzensizlik ve infertilite, erkeklerde erektil disfonksiyon ÇH'de nadir de olsa rastlanabilecek diğer semptomlardır. Çölyak hastalığında görülebilecek başka bir rahatsızlık da suçiçeğine benzer bir görünümü olan, daha çok sırtta, alt ve üst ekstremitelerde ve kalçalarda kaşıntılı, döküntülü ve su toplayan lezyonlarla ortaya çıkan ve dermatitis herpetiformis olarak adlandırılan bir cilt hastalığıdır. Ayrıca bazı romatizmal hastalıklar, hashimato hastalığı, addison hastalığı, psöriasis gibi cilt hastalıkları, mikroskopik kolit gibi bağırsak hastalıkları da çölyak hastalığı ile birlikte seyredebilir (48). Otoimmün hepatit, primer sklerozan kolanjit, steatohepatit, primer biliyer kolanjit, idiyomatik pulmoner hemosiderozis, miyokardit, dilate kardiyomyopati, IgA nefropatisi, tip 1 DM, otoimmün tiroidit gibi ekstraintestinal semptomlar ve hastalıklar ÇH'yle bağlantılı bulunmuştur. Bu nedenle çölyak hastalığını esas olarak gastrointestinal bir hastalıktan çok multisistemik bir hastalık olarak düşünmek daha uygundur (34,48).

Tablo-1: Çölyak hastalığının muhtemel klinik bulguları (50).

Tipik belirtiler (Kronik ishal)	Atipik semptomlar (Malabsorpsiyona sekonder)	İlişkili durumlar (Muhtemel gluten bağımlı)
* Gelişme geriliği	* Sideropenik anemi	* Tip 1 DM
* Abdominal distansiyon	* Kısa boy	* Otoimmün tiroidit
	* osteopeni	* Otoimmün hepatit
	* Tekrarlayan kürtaajlar	* Sjögren sendromu
	* Tekrarlayan karın ağrısı	* Addison hastalığı
	* Hepatik steatoz	* Otoimmün atrofik gastrit
	* Dermatitis herpetiformis	* Down Sendromu
	* Dental emaye hipoplazisi	* Turner sendromu
	* Ataksi	* Williams sendromu
	* Kellik	* Konjenital kalp defektleri
	* Primer biliyer siroz	* Ig A eksikliği
	* İzole hipertransaminemi	
	* Tekrarlayan aftöz stomatit	
	* Myastenia gravis	
	* Tekrarlayan perikardit	
	* sedef hastalığı	
	* Polinöropati	
	* Epilepsi	
	* Vaskülit	
	* Dilatatif kardiyomiyopati	
	* Hipo / hipertiroidizm	

2.1.5.1.2.1. Çölyak Hastalığının Sistemik Ekstraintestinal Belirtileri

Hematolojik

Tablo-2: Çölyak hastalığının extraintestinal bulgularından hematolojik bulgular

	Sıklığı	Patofizyoloji	Tedavi	Notlar
Anemi	Ortalama %20- %30 (41, 44, 51) Yetişkinlerde çocuklara göre fazla, Yaşlılarda yaygın	En sık demir eksikliğine bağlı sekonder (malabsorpsiyon ve gizli kanama nedeniyle olabilir) (52). B12 vitamini ve folat eksikliği de sık görülür, kronik hastalık anemisi	Besin takviyesi	Makrositik anemi nadir görülür (51). Daha ciddi hastalıkların olası işareti (53). Demir eksikliği anemisinin % ~9'una varan oranda ÇH olabilir. İntravenöz demir desteğine cevap eksikliği, ÇH'nin altında yatan bir ipucudur (54).
Hiposplenizm	Yaygın (% 19 -% 80) (55). Otoimmün koşullar mevcut olduğunda daha yaygın	Hemodinamik değişiklikler, Retiküler endotel disfonksiyonu	Pnömonokok aşısı	Özellikle pnömokok gibi kapsüllü bakteri ile enfeksiyon riski artar (56).

Diğer hematolojik bulgular: IgA eksikliği (%1.9), (41) düşük kolesterol, trombositoz, trombositopeni, lökopeni, venöz tromboemboli, lenfoma (özellikle bağırsak) (52).

Kas-İskelet Sistemi

Tablo-3: Çölyak hastalığının extraintestinal bulgularından kas-iskelet sistemi bulguları

	Sıklığı	Patofizyoloji	Tedavi	Notlar
Osteoporoz	Yaygın (% 10- %50) (41,44)	Malabsorpsiyon Sitokinler↑ Otoimmün	Glutensiz diyet kalsiyum ve D vitamini takviyesi	Gastrointestinal semptomlarda↑ Kırılma riski var ise belirsizdir
Artrit / artralji	yaygın (22%– 30%) (57)	Otoimmün	Glutensiz diyet	

Diğer; Fibromiyalji benzeri semptomlar (%2.2) (41)

Cilt

Tablo-4: Çölyak hastalığının extraintestinal bulgularından dermatolojik bulgular

	Sıklığı	Patofizyoloji	Tedavi	Notlar
Dermatitis herpetiformis	Yaygın (%4- %20) (41,58) Erkeklerde daha sık Tipik olarak genç bireyler (15–40 yaş)	Otoimmün (deride antikör birikimi)	Glutensiz diyet, Semptomatik tedavi: dapson, sülfapiridin	Glutensiz diyetin başlamasından sonra iyileşme aylarca sürebilir. ÇH için düşünülmüş patognomonik gastrointestinal semptomlar yoktur

Ağız bulguları

Tablo-5: Çölyak hastalığının extraintestinal bulgularından oral bulgular

	Sıklığı	Patofizyoloji	Tedavi	Notlar
Aftöz ülserler	Yaygın (18%– 25%) (41, 59)	Bilinmiyor	Glutensiz diyet	
Dental enamel hipoplazi	Yaygın (ÇH vakalarının %50'si) (60)	İmmün aracılı Beslenme eksiklikleri		Çölyak hastalığının bulgusu olabilir. Diş mineralizasyonu sırasında ÇH olanlarda gelişir (<7 yaş)

Diğer oral bulgular: Coğrafik dil (geographic tongue)

Nörolojik

Tablo-6: Çölyak hastalığının extraintestinal bulgularından nörolojik sistem bulguları

	Sıklığı	Patofizyoloji	Tedavi	Notlar
Gluten ataksi	Nadir, hafif erkek baskınlığına sahip olabilir. Orta yaşta sık rastlanır (61).	Otoimmün (beyinde antikor birikimi)	Serebellar ataksi ÇH antikorları pozitif olan ve başka tanı konmayan hastalarda glutensiz diyet denenmesi (54). (glutenden yanıt alınması gluten ataksi teşhisine işaret eder)	Yavaş başlangıçlı veya hızlı ilerici olabilir. Gastrointestinal semptomlar nadirdir (61). Serebellar ataksi ile başvurur. Hasar geri dönmeyebileceğinden erken tanı çok önemlidir.
Periferik nöropati	Yaygın ($\leq 30\%$) (62)	Bilinmiyor: otoimmünite veya inflamasyonla ilişkili olabilir.	Glutensiz diyet (GFD)	Çabuk tedavi edilmezse kalıcı hasar oluşabilir.
Epilepsi	Nadir	Bilinmiyor	GFD	Epileptiklerin %6'sında ÇH olabilir. ÇH olan kişilerde 2.7 kat epilepsi riski vardır (64). Serebral kalsifikasyonla ilişkili olabilir.
Baş ağrısı	Yaygın (5-46%) (41, 62)	Bilinmiyor, proinflamatuvar stokinlerin vasküler tonusu artırmasına bağlı olabilir.	GFD	Migren, gerilim tipi ve mix tip baş ağrısı

Diğer nörolojik / psikiyatrik belirtiler: Distimi, kronik yorgunluk (62), şizofreni (65)

Kardiyopulmoner

Tablo-7: Çölyak hastalığının extraintestinal bulgularından kardiyopulmoner sistem bulguları

	Sıklığı	Patofizyoloji	Tedavi	Notlar
Lane-Hamilton sendromu	Nadir (66)	Otoimmün	Destekleyici, GFD	Pulmoner hemosideroz ile başvuran ÇH vakalarının yarısından azında gastrointestinal semptomlar var.

Çölyak Hastalığı ile İdiyopatik Pulmoner Hemosiderozis birlikteliğine Lane-Hamilton Sendromu denir. Glutensiz diyet sonrası çoğu hastada pulmoner semptomlar gerilemektedir.

Sindirim sistemi (Luminal hariç)

Tablo-8: Çölyak hastalığının extraluminal sindirim sistemi bulguları

	Sıklığı	Patofizyoloji	Tedavi	Notlar
Hipertransaminemi (çölyak hepatiti)	Yaygın (yetişkinlerin \leq %40'ı) (67)	Artan bağırsak geçirgenliği ve inflamasyon, malnutrisyon, bakteriyel disbiozis (68)	Glutensiz diyet (6-12 ay içinde normalleşme)	Açıklanamayan hipertransaminemi hastalarının %9'una varan ÇH (69), karaciğer biyopsisinde hafif spesifik olmayan histolojik değişiklikler
Pankreatit (akut ve kronik)	Akut pankreatit → nadir. Kronik pankreatit → endoskopik ultrason yapılanlarda sık görülür (%26) (70)	Duodenal inflamasyon oddi sfinkterinin tekrarlayan obstrüksiyonuna neden olur.	Sfinkterotomi	Çölyak hastalığı olan kişilerde üç kat artmış pankreatit riski vardır (71)
Pankreas ekzokrin yetmezliği	Yaygın (tahminler %4-%80 arasında değişmektedir) (72).	Bağırsak fırçamsı epitel kaybı. Düşük kolesistokinin düzeyleri	Glutensiz diyet, Pankreas enzim replasman tedavisi	ÇH olanlarda glutensiz diyetle beraber kalıcı ishali sık görülen nedeni

Daha az yaygın diğer karaciğer ilişkili durumlar: Otoimmün hepatit, otoimmün kolanjit, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, viral hepatit, yağlı karaciğer, alkolsüz steatohepatit, ciddi kriptojenik hepatopati. Çölyak hastalığı olan kişilerin karaciğer hastalığına yakalanma olasılıkları 2-6 kat, karaciğer hastalıkları olan kişilerde ise ÇH gelişme sıklığı 4-6 kat daha fazladır (68).

Üreme

Tablo-9: Çölyak hastalığının extraintestinal bulgularından ürogenital sistem bulguları

	Sıklığı	Patofizyoloji	Tedavi	Notlar
İnfertilite (73)	Yaygın	Otoimmün Besin eksikliği (yani çinko, selenyum, folik asit)	Glutensiz diyet, riski önemli ölçüde azaltır	Açıklanamayan infertilite, tekrarlayan düşükler ve intrauterin büyüme kısıtlaması olan kadınların çölyak hastalığı için test edilmesi (çölyak hastalığına yakalanma riski 8 kata kadar artmıştır)
Düşük (73)				
İntrauterin büyüme geriliği (73)				
Erken doğum (73)				
Düşük doğum ağırlığı (73)				

Diğer ürogenital sistem semptomları: gecikmiş menarş, erken menopoz, amenore, azalmış ovaryan rezerv (74).

Çölyak hastalığı olan hastaların % 35'inde otoimmün durumlar bulunabilir ve ÇH olan kişilerin birden fazla otoimmün hastalığa sahip olma olasılığı daha yüksektir. Hashimoto tiroiditi, hastaların yaklaşık %20-%30'unda bulunan en sık ilişkili otoimmün hastalıktır; ancak çölyak hastalığında sıklığı zamanla azalmaktadır (75). Otoimmün tiroid hastalığı olan yetişkinlerin %2.7'sinde ÇH vardır ve ÇH hipertiroidide hipotiroidizmden daha sık görülür (76).

Psöriasis, ikinci en sık ilişkili otoimmün durumdur (%4.3). ÇH vakalarının yaklaşık %4'ünde (Tip1DM olan yetişkinlerin %6'sında çölyak hastalığı vardır) ve sjögren sendromu bulunanların %2.4'ünde Tip 1 DM bulunur (39, 41, 75, 86).

ÇH ile ilişkili diğer durumlar arasında bağ dokusu hastalıkları, çeşitli genetik hastalıklar ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) bulunur. Sıklıkla ilişkili bağ dokusu hastalıkları sjögren sendromu ve sistemik sklerozudur (%1.7) (41). Down sendromunda ÇH (%5.8), turner sendromu ve william sendromu sık görülür (78). İBH, ÇH kohortunda genel popülasyona göre daha yüksek bir prevalansa sahip ve bir çalışmada %3 olarak tahmin edilmiştir (79).

ÇH görülme sıklığı artmasına rağmen, çoğu vakanın tanı almadığı düşünülmektedir. Yeni bir vaka kontrol çalışması, bu tanı konmamış popülasyonun, genel popülasyon ile benzer klasik ve ekstraintestinal semptom sıklığına sahip olduğunu bulmuş, oysa kronik ishal ve dispepsi ihtimalinin daha düşük olduğunu ortaya çıkarmıştır. Tanı konmamış popülasyonun hipotiroidizm olması ve zaman içinde osteoporoz, otoimmün durumlar, kronik yorgunluk ve tiroidit gelişmesi olasılığı daha yüksektir. Teşhis edilmemiş popülasyonun asemptomatik olması veya semptomlarının klinik bulguların ortaya çıkaramayacak kadar hafif olması; her şeye rağmen teşhis edilmemiş popülasyonun büyük bir kısmının klinik olarak sessiz seyrettiğini göstermektedir (80).

2.1.5.2. Klinik Sınıflama

ÇH beş klinik ana gruba ayrılabilir (81). Ayrıca semptomatik ve asemptomatik çölyak hastalığı olmak üzere de sınıflandırılabilir. Semptomatik çölyak hastalığı terimi, klasik ve atipik formları tanımlar. Subklinik veya asemptomatik ÇH teşhisinin belirlenmesi 4 nedenden ötürü potansiyel öneme sahiptir. Bunlar kanser riski, kuşku duyulmayan beslenme yetersizliklerinin mevcudiyeti, etkilenen gebelerde düşük doğum ağırlıklı veya prematüre bebek doğurma riski ve otoimmün hastalıkların ortaya çıkması riskidir (82).

Subklinik ÇH olan hastalarda malignite riski bilinmemektedir, ancak malabsorpsiyon belirtileri olan hastalardan daha düşük görünmektedir. Bununla birlikte, hastalık glutensiz bir diyetle remisyona girdiğinde, risk normal popülasyona yaklaşır (82).

Bazı çalışmalar, otoimmün hastalıkların (Örneğin, tip 1DM, kollajen vasküler hastalık, otoimmün tiroidit ve diğer otoimmün hastalıklar) prevalansının, saptanmamış çölyak hastalığının

süresi ile ilişkili olduğunu iddia etmişlerdir. Ayrıca yapılan çalışmalarda teşhis edilmeyen hastaların %30'undan fazlasına 20 yaşından sonra tanı konabileceği gösterilmiştir (83). Ancak bir çalışmada geç ÇH tanısı alan hastalarda otoimmün hastalıkların prevalansının gluten alım süresi ile ilişkili olmadığı ve glutene erken maruz kalmanın immünolojik cevabı başlattığını göstermiştir. Ayrıca glutenin geri çekilmesi geç tanı alan hastaları otoimmün hastalıklardan korumadığı iddia edilmiştir. Serolojik testlerin yaygın kullanılmasıyla asemptomatik ya da halsizlik, hafif demir eksikliği anemisi ve etyolojisi tesbit edilememiş aminotransferaz yüksekliği gibi nonspesifik semptomlarla prezente olan vakalar da teşhis edilmeye başlanmıştır (84).

2.1.5.2.1. Klasik Hastalık

İshal, malabsorbsiyon ve kilo kaybı ile seyreden vakalarda otoantikörler pozitif olup biyopside klasik histopatolojik değişiklikler gözlenir. GFD sonrası bulgulara gerileme meydana gelir. Alınan biyopsideki histopatolojik değişikliklerin şiddeti semptom ve bulgularla korele olmayabilir (85).

2.1.5.2.2. Atipik Hastalık

Halsizlik, anemi, diş emaye defektleri, artrit, aminotransaminaz yüksekliği, osteoporoz, infertilite vb. ekstraintestinal bulgularla prezente olan hastaların serolojik testleri pozitifdir ve duodenal biyopsilerde genellikle villöz atrofi gibi klasik patolojik değişiklikler gösterirler.

2.1.5.2.3. Sessiz Hastalık

Asemptomatik kişilerde serolojik testler ve biyopsi ÇH ile uyumludur. Olguların %3-5 kadarında hastalık bir tarama sırasında tesadüfen saptanır.

2.1.5.2.4. Latent Hastalık

Asemptomatik bireylerde antikörler pozitifdir fakat biyopside villus atrofi yoktur. Latent çölyak hastalığı genellikle çocukluk çağında tanı alan ve glutensiz bir diyetle tamamen iyileşen ve normal bir diyetle devam edildikten sonra bile sessiz kalmaya devam eden hastalar için kullanılan bir terimdir. Bu hastaların yaklaşık yüzde 20'si erişkinliğe remisyonda olmaya devam eder (normal villus mimarisi ile asemptomatik). Bu nedenle latent olarak sınıflandırılır. Kalanı ise değişken

derecede villöz atrofisini yeniden geliştirir. Gecikme geçici olabilir ve bu nedenle bu tür hastaların düzenli takibi gerekir (86). Ayrıca duodenal biyopsilerin yanlış okunması gibi tanısal hatalar pozitif histolojik bulguyu gizlemiş olabilir (87).

2.1.5.2.5. Potansiyel Hastalık

Semptomatik bireylerde seroloji pozitif, histoloji ise negatif saptanır. Serolojisi pozitif olup histolojileri normal veya hafif değişiklikler içeren vakalar ilerde tipik hastalık geliştirme potansiyeli bulundurulur. Bu nedenle düzenli takip edilmeleri gerekmektedir. Çölyakta ayırıcı tanıda non çölyak gluten duyarlılığı (NÇGD) akılda bulunulmalı. NÇGD'nin semptomları gluten içeren gıdaların tüketimi sonrasında saatler günler içinde ortaya çıkar ve bu gıdalar diyetten çıkarıldıktan sonra kaybolur. NÇGD intestinal ve ekstraintestinal semptomlara yol açabilir. Karın ağrısı, gaz, distansiyon ve bağırsak alışkanlığında değişiklik (diyare veya kabız) gibi İBS benzeri semptomlar sıklıkla ortaya çıkar; bu da hastalığın İBS'den ayırt edilmesini zorlaştırır. Ayırıcı tanının yapılması başağrısı, bulantı, migren, zihin bulanıklığı, kronik halsizlik, kas-eklem ağrısı, ekstremitelerde karıncalanma, kol-bacakta uyuşma, dermatit, anemi ve depresyon gibi ekstraintestinal sistemik semptomlar tarifleyen ya da glutenin diyetten çıkarılması ile immün ilişkili semptomlarda azalma tarifleyen hastalarda daha kolaydır (88). Çoğu hasta hekime başvurmadan önce kendisi gluten içeren gıdalar tükettiğinde şikayetlerinde artma ve kötüleşme olduğunu fark eder. Gastrointestinal semptomları ve mukozal defektleri olan ancak serolojik (anti tTG) veya genetik olarak (DQ2-DQ8) çölyak hastalığı dışlanmış hastaların %30'unda, glutenin diyetten çıkarılmasıyla gastrointestinal ve atopik semptomların azaldığı gösterilmiştir (89).

Tablo-10: Çölyak hastalığının klinik sınıflaması

Alt grup (Klinik sınıf)	Özellikleri
Klasik hastalık	Tipik GİS semptomları ve malabsorbsiyon bulguları. Seroloji (+), histopatoloji (+)
Atipik hastalık	Ekstraintestinal semptom ve bulgular (+) Seroloji (+), histopatoloji (+)
Sessiz hastalık	Semptom ve bulgu yoktur bazen tarama sırasında tesadüfen saptanır. Seroloji (+), histopatoloji (+)
Latent hastalık	Semptom ve bulgu yok. Seroloji (+), histopatoloji (-) (ya da çok hafif). Genetik olarak ÇH'ye eğilimli bireyler olup ilerde ÇH geliştirme potansiyeline sahiptirler.
Potansiyel hastalık	Tipik ve atipik ÇH belirtileri ve bulguları mevcut. Seroloji (+), histopatoloji (-) (ya da çok hafif)

2.1.6. Tarama

Çölyak hastalığının tanısı klinik özelliklere ve serolojik ve histolojik bulgulara dayanır. Hâlâ asemptomatik ya da atipik belirtilerle seyreden ÇH'leri tesbit etmek için tarama yapmanın yeterli kanıtı yoktur. Oysa ÇH klasik olmayan semptomlarla da prezente olabileceğinden klinisyenler hastalık için yüksek bir şüpheye sahip olmalı ve olası ekstraintestinal bulgularının farkında olmaları gerekmektedir. Yetişkinlerde ve çocuklarda çölyak hastalığının teşhisine yönelik güncel kılavuzlar hastalık için yüksek risk altında olduğu düşünülen popülasyonların taranmasını önermektedir. Endoskopi ve biyopsinin invazif bir işlem olması ayrıca maliyetli olması nedeniyle ÇH taraması seroloji ile yapılmalıdır. Her ne kadar Avrupa pediatrik kılavuzları bazı durumlarda serolojiye dayalı bir tanı önerse de, yetişkinlerde tanı için biyopsi önerilmektedir (81, 90, 91).

Daha önce doğal gliadine karşı antigliadin bazlı testler kullanılırken düşük sensitivite ve spesivite nedeniyle, bu antikorlar için testler terk edilmiştir. O zamandan beri, EMA, tTG ve sentetik deamidatlanmış gliadin peptidlerine (DGP) karşı hedeflenmiş daha spesifik ve duyarlı antikorlar keşfedildi. Kılavuzlar her ne kadar farklı olsa da, tTG-IgA bildirilen yüksek duyarlılığı nedeniyle en sık önerilen tarama testidir (Tablo 11). İngiliz Gastroenteroloji Derneği tarafından önerilen kombinasyon olan tTG-IgA ve EMA veya DGP-IgG ile yapılan ardışık testler daha hassas tarama testleri olabilir (34).

Tablo-11: Çölyak hastalığında serolojik testlerin duyarlılıkları ve özellikleri (34).

	Sensitivite %	Spesifite %
Antigliadin antikor (AGA)	IgA: 85 (57-100)	IgA: 90 (47-94)
	IgG: 85 (42-100)	IgG: 80 (50-94)
Anti deamide gliadin peptidi (DGP)	IgA: 88 (74-100)	IgA: 95 (90-99)
	IgG: 80 (63-95)	IgG: 98 (90-99)
Endomisiyal antikor (EMA)	95 (86-100)	99 (97-100)
Anti doku transglutaminaz (tTG)	IgA: 98 (78-100)	IgA: 98 (90-100)
	IgG: 70 (45-95)	IgG: 95 (94-100)

Çölyak hastlığının taranması neticesinde birçok asemptomatik çocuk vakaları tanı almıştır. ÇH olan bireylerin akrabaları da bu hastalık açısından risk altındadır ve net semptomların yokluğunda tarama nedeniyle teşhis edilebilir. IgA eksikliği olanlar ÇH geliştirme riski altında olup IgA seviyesi, IgA bazlı serolojilerin duyarlılığını değiştirir. IgA seviyeleri küçük yaşlarda düşük olma eğilimindedir ve yaşla birlikte artış gösterir. Yetişkin seviyelerine yaklaşık 6-7 yaşlarında ulaşır. Her ne kadar IgA bazlı testler taramada ilk tercih olsa da selektif IgA eksikliği olanlarda IgA seviyeleri de düşük olacağından IgG antikorları (tTG IgG) kullanılmalıdır (24, 92, 93, 94).

İlk ÇH değerlendirmesinde pozitif ÇH 'ya özgü serolojik testler, intestinal biyopsideki histolojik bulgular, HLA DQ2 veya DQ8'i kodlayan ÇH predispozan genler, ÇH 'nın aile ve tıbbi öyküsü ve GFD'ye klinik veya histolojik yanıtın bir kombinasyonu temel alınmıştır (31,95). İlk testte negatif antikor saptananlarda ileride ÇH gelişmeyeceğinin göstermez. ÇH'nin HLA DR3-DQ2 haplotipi ile kuvvetli bir birlikteliği mevcuttur (>%90). Geriye kalan çölyaklı bireylerin büyük kesiminde ise HLA DR4-DQ8 pozitif bulunur. Pratik olarak çölyaklı tüm hastalar HLA DQ2 veya HLA DQ8 ekspresyonu bulunur. Bu nedenle, bu gen çiftlerinin yokluğu ÇH için çok yüksek bir negatif prediktif değere sahip olup çölyak tanısını ekarte ettirip bağırsakla ilişkili semptomların ve patolojik değişikliklerin diğer nedenlerini düşündürür (96, 97). ÇH'nin ilk tanısında veya herhangi bir zamanda hastalığın klinik seyrinde pozitif tGA veya EMA, biyopside ince bağırsak villöz atrofi mevcut olduğunda, %99'dan fazla oranda tanısını doğrular (98).

Amerika Gastroenteroloji Derneği'ne (AGA) göre ÇH açısından tarama önerilen yüksek riskli hasta grupları vardır (99).

Bunlar;

- Kronik diyare, malabsorbsiyon, kilo kaybı, karında şişkinlik gibi tipik semptomları ve malabsorbsiyonu düşündüren laboratuvar kanıtları olanlar hastalar
- ÇH tanısı alanların asemptomatik birinci derece akrabaları
- Tip 1 DM tanılı ve ÇH açısından belirti, bulgu ve laboratuvar kanıtı olanlar
- Başka etiyoloji ile açıklanamayan aminotransferaz yüksekliği olanlar

Ayrıca genç yaşta osteoprozu olanlar, down sendromu, turner sendromu, williams sendromu, seçici immünglobulin A (IgA) eksikliği, boy kısalığı, gecikmiş puberte, infertilite ve tekrarlayan gebelik kayıpları, demir eksiliği anemisi olanlar çölyak hastalığı açısından riskli grupta

yer almaktadır. Gluten enteropatili hastaların akrabaları yine ÇH açısından riskli kişilerdir (100, 101). ÇH'li tek yumurta ikiz kardeşi olanlar en yüksek riske sahiptir (yaklaşık %75). HLA aynı kardeşlerde risk %40 olup 1. derece akrabalarda bu risk %17'dir. Asemptomatik de olsa birinci derece akrabaların bilhassa kardeşlerin ÇH açısından değerlendirilmesi gerekmektedir (102).

Osteoporozlu hastalarda ÇH prevalansı anlamlı olarak artmadığından, kılavuzlar osteoporozlu hastalarda ÇH için tarama yapılmasını önermemektedir. Ancak çölyak hastalarında osteopozoz anlamlı derecede armakta ve dexta ile tarama yapılmalıdır (103).

2.1.7. Tanı

Çölyak hastalığının tanısı klinik özelliklere, serolojiye, gluten free diyete cevaba ve histolojik bulgulara dayanır (81).

2.1.7.1. Serolojik Değerlendirme

2.1.7.1.1. Yetişkinlerde Serolojik Testler

Endoskopi ve biyopsinin invazif bir işlem olması ayrıca maliyetli olması nedeniyle ilk basamakta serolojik testler kullanılır. ÇH'nın değerlendirilmesine yönelik yaklaşım oldukça hassas ve spesifik serolojik testlerin ortaya çıkmasıyla değişikliğe uğramıştır. IgA tTG ve Anti endosmisyum immün globülin A (IgA EMA) antikorları hem yüksek özgüllüğe hem de duyarlılıklara sahiptir ve bu nedenle ÇH'nın teşhisinde üstün serolojik tarama araçları olarak kabul edilir (104). Daha önce doğal gliadine karşı antigliadin bazlı testler kullanılırken düşük sensitivite, spesivite ve sık yanlış pozitif sonuç nedeniyle bu antikorlar için testler terk edilmiştir. O zamandan beri, EMA, tTG ve DGP karşı hedeflenmiş daha spesifik ve duyarlı antikorlar keşfedildi. EMA, tTG, DGP ve antiretikülin antikorlar günümüzde ÇH'nın tanısında kullanılmakta olup bu antikorların hastalığın teşhisindeki sensitiviteyi oldukça yüksektir (%80-98). (Bkz tablo 11) Tüm antikorların IgA ve IgG alt tipleri mevcut olup tanıda önemli olan IgA alt tiplerinin pozitif olmasıdır. Selektif İmmüoglobulin A (IgA) eksikliği olan bireylerde bu testler yanlış negatif çıkabilir bundan dolayı bu hastalarda IgG bazlı tarama testleri kullanılmalıdır. Genel olarak toplumun %0.2'sinde IgA eksikliği varken ÇH'de bu oran on kat artmıştır (%2). ÇH'de vakaların %6-22'sinde serolojik testler negatif saptanabilir. Bu hastalarda ayırıcı tanı amacıyla mutlaka endoskopik biyopsi yapılmalıdır (34).

2.1.7.1. 2. Çocuklarda Serolojik Testler

Yürümeye başlama çağındaki çocuklarda IgA yetmezliği yoksa tTG-IgA antikoruna çoğu çocukta çölyak hastalığını tespit etmek için tercih edilir (105, 106, 107) ve %90'dan yüksek spesivite ve sensiviteye sahiptir (108). Bununla birlikte farklı üreticilerin testleri kullanıldığında farklı sonuçların alınabileceği unutulmamalıdır (109). EMA-IgA antikoruna sensivite açısından benzer (\geq %90) olup spesivitesi daha yüksektir (%98.2). DGP-IgA %80.7 ile % 95.1 arasında spesifite, % 86.3-%93.1 arasında bir duyarlılığa sahiptir. DGP-IgG yüksek spesifite (%80.1-%98.6) ve duyarlılığa (%86-%96.9) sahiptir (108). DGP (özellikle IgG), küçük yaşta çocuklar için (<7 yaş) tTG-IgA'ya karşı karşılaştırılabilir veya daha üstün bir duyarlılığa sahiptir ancak bu duyarlılık daha büyük çocuklar için azalabilir (110, 111). 2 yaşından küçük çocuklarda hem DGP-IgG hem de DGP-IgA kullanılabilir ancak klavuzların çoğu 2 yaşından küçük bir çocukta çölyak hastalığından şüphelenildiğinde DGP antikorlarına ek olarak tTG-IgA'yı tavsiye eder (106).

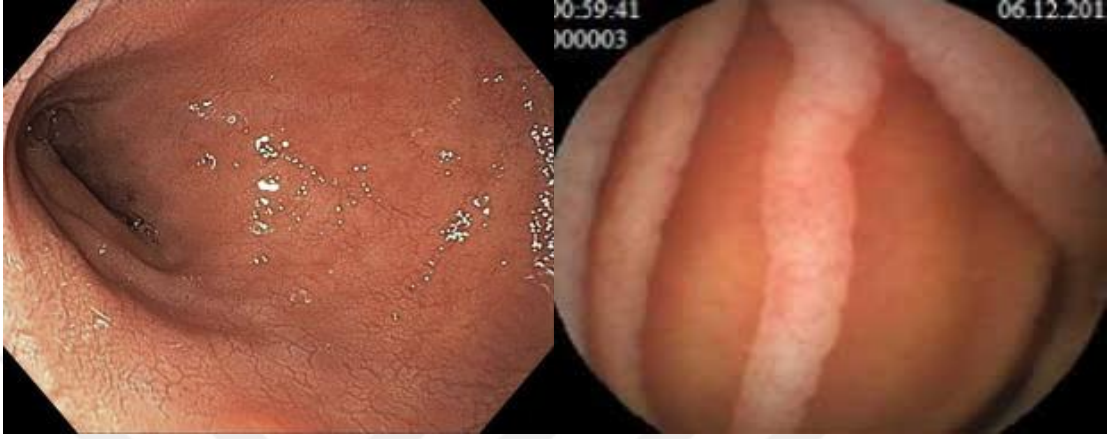
2.1.7.2. Glutensiz Diyet

İlk çölyak değerlendirmesinde pozitif ÇH'ya özgü serolojik testler, intestinal biyopsideki histolojik bulgular, HLA DQ2 veya DQ8'i kodlayan ÇH predispozan genler, ÇH'nın aile ve tıbbi öyküsü ve GFD'ye klinik veya histolojik yanıtın bir kombinasyonu temel alınmıştır (31,107). Anti-deamine gliadin peptid (DGP) antikorları yüksek tanı koyma oranlarına sahiptir. IgA EMA, IgA tTG, IgA DPG ve IgG DPG düzeyleri tedavi ile azalmaktadır. Bu sebeple GFD'ye yanıtı değerlendirmede bu non-invaziv testler kullanışlıdır. Bununla birlikte ÇH tanısı GFD'ye yanıt vermeyen bazı hastalarda zor olabilir (112). Pratik olarak çölyak hastalıklı tüm hastalar HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 taşırlar. Bu nedenle bu gen çiftlerinin yokluğu ÇH için çok yüksek negatif prediktif değeri yansıtmakta olup çölyak hastalığını ekarte ettirir. Bu genlerin yokluğu bağırsakla ilişkili semptomların ve patolojik değişikliklerin diğer nedenlerini düşündürmelidir (96, 97).

2.1.7.3. İnce Bağırsak Mukozal Biyopsisi (Histopatolojik Değerlendirme)

ÇH'nın ilk tanısında veya herhangi bir zamanda hastalığın klinik seyrinde pozitif tTG veya EMA, biyopside ince bağırsak villöz atrofi mevcut olduğunda, %99'dan fazla mükemmel özellikleri nedeniyle ÇH tanısını doğrulamaya yardımcı olur (98). Yetişkin popülasyonda endoskopi ile ince bağırsak biyopsisinde karakteristik histopatolojik bulguların gösterilmesi tanıda altın standarttır ve tanı için gereklidir. Yapılacak testlerin glutenli diyetle beslenme esnasında

uygulanması gerekmektedir. Endoskopide sirküler kıvrımların sayıca azaldığı nodüler kadifemsi görünüm, belirgin submukozal kılcık fissürler ve scalloping gibi çölyak hastalığını gösteren birkaç endoskopik bulgu vardır; ancak bu bulgular hassas değildir ve yokluğu biyopsi kararını etkilememelidir (113).

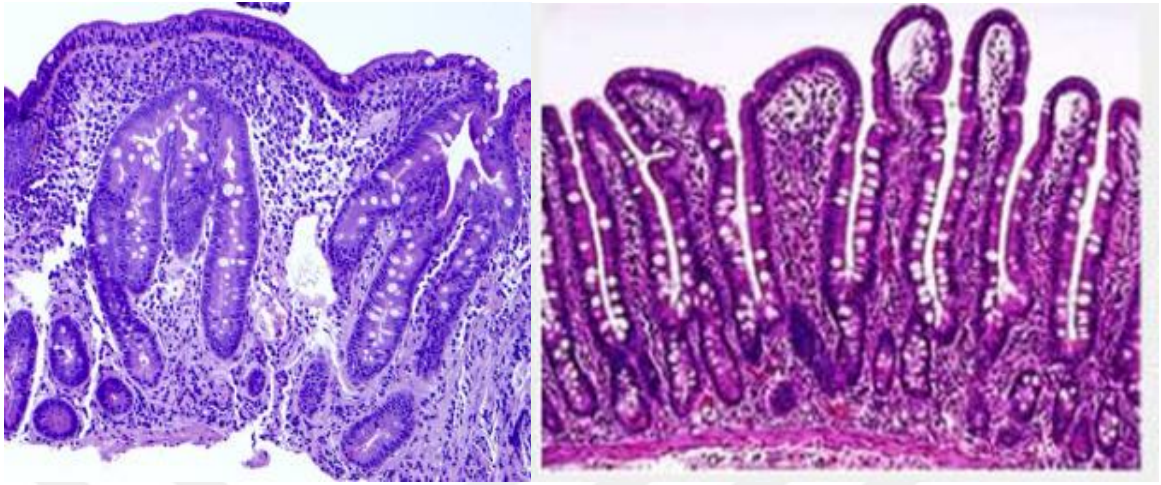


Resim-1: Çölyak hastalığında endoskopi bulguları; solda endoskopide duodenal mukozanın sirküler foldlarında kayıp, submukozal belirgin kılcık fissürler kadifemsi görünüm, sağdaki resimde kapsül endoskopide mukozada kurumuş toprak görünümü (scalloping) (34).

ÇH'de bağırsaktaki yama tarzı tutulumdan dolayı bağırsağın farklı bölgelerinden en az 4-6 biyopsi alınması tavsiye edilir. 4 ve üzeri biyopsi alınması teşhis şansını 2 kat artırır. Bununla beraber kabaca vakaların %10'unda sadece duodenal bulbusta mukozal değişiklik olabileceğinden alınan biyopsilerin en az 1-2 tanesi burdan alınmalıdır. Serolojik testler pozitif olmasına rağmen histopatolojisi normal tesbit edilen vakalarda daha fazla sayıda biyopsi alınmalı ve bunlar tercihen ince bağırsağın daha distalinden (jejunum) alınmalıdır. Bununla birlikte bu önerilere uyma klinik pratikte düşüktür. Serum otoantikörlerinin pozitifliğine rağmen endoskopik inceleme yaptırmak istemeyen kişilere kapsül endoskopisi teşhis kolaylığı sağlayabilir. Duodenal mukozadaki kurumuş toprağa benzetilen scalloping görünümünün kapsül endoskopisinde saptanması teşhise yardım eder (Bkz: Resim 1). Çalışmalar tanı yetersizliklerinin önemli bir kısmının endoskopistlerin muhtemelen yetersiz örneklem, duodenal ampulden biyopsi alınmaması veya hiç biyopsi yapılmamasından kaynaklandığını göstermektedir (114).

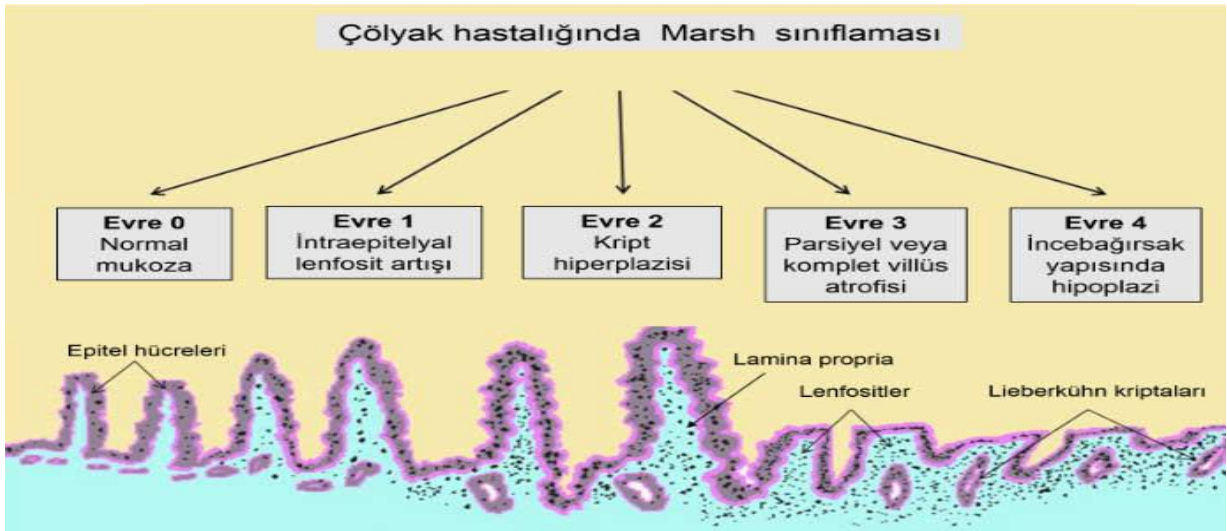
ÇH ile uyumlu karakteristik histolojik değişiklikler; total veya subtotal villüs atrofi, kript hipertrofisi ve intraepitel lenfosit (İEL) sayısında artıştır (Şekil 8). Artan intraepitelyal lenfositler villus uçlarında lokalize olma eğilimindedir ve bu lenfositler baskın olarak CD8 + T hücreleridir. İntra epitelyal lenfositozda, mikroskopta 100 enterositteki toplam lenfosit sayısı hesaplanır. Villus

mimarisinin değişme derecesi ise villus yüksekliğinin kript derinliğine oranı olarak tanımlanır ve azalan değerlerle daha fazla histolojik değişikliği gösterir.



şekil-7: Çölyak hastalığında karakteristik histolojik bulgular; Solda total villus atrofi, artmış intraepitelyal lenfositler (100 epitel hücrede 80 intraepitelyal lenfosit) ve kript hiperplazisi gösterilmektedir (boya: hematoksilen ve eozin; orijinal büyütme x 40). Sağda ince bağırsakların normal fırçasmsı yapısı (34).

Histolojik değişiklikleri sınıflandırmak ve karşılaştırmak için eskiden Marsh sınıflandırılması önerilirken şu anda iki sınıflandırma programı geliştirilmiştir; Marsh-Oberhuber ve Corazza-Villanacci sistemleri (115,116) (Bakınız tablo 12)



şekil-8: Marsh sınıflaması (117)

Marsh-Oberhuber sistemi, Corazza-Villanacci sisteminden daha nitel ve öznel ve patoloğlar arasında daha az uyuma sebeptir (118). Çalışmalar, bu 2 sistemin pratikte nadiren kullanıldığını ve hastalığın varlığı veya yokluğu ile ilgili olmasa da, sınıflandırmada patoloğlar arasında zayıf bir anlaşmaya varıldığını göstermektedir. Belki de bu sınırlamalar nedeniyle araştırmada daha nicel puanlama mekanizmalarına doğru bir hareket olmuştur (119).

Tablo-12: İnce bağırsak histolojisinin sınıflandırılmasında Marsh-Oberhuber ve Corazza-Villanacci sistemleri

Marsh-Oberhuber Sistemi	Villus yapısı	kript	İntra Epitelyal Lenfositöz	Corazza-Villanacci Sistemi
0	Normal	Normal	Yok	
I (infiltratif)	Normal	Normal	Artış ^a	Sınıf A (atrofik olmayan)
II (hiperplastik)	Normal	Kriptlerde hiperplazi	Artış	
IIIa (kısmi villus atrofisi)	Kısa, villüs küntleşmesi ^b	Kriptlerde hiperplazi ^b	Artış	Sınıf B1 (atrofik)
IIIb (subtotal villus atrofisi)	Atrofik ^b	Kriptlerde hiperplazi ^b , artmış İmmatür epitel hücreleri	Artış	
IIIc (hipoplastik ince bağırsak)	Total atrofi, tam villus kaybı	Şiddetli hiperplazi	Artış	B2 Sınıfı (atrofik)

a: Corazza-Villanacci sistemi için eşik değeri: >25 İEL/100 enterosit, Marsh-Oberhuber sistemi için eşik >40 İEL/100 enterosit başına

b: Corazza-Villanacci sistemindeki B1 derecesini karşılayan villus yüksekliğinin kript derinliğine oranı <3/1 (Marsh-Oberhuber sistemi için eşik yoktur).

Serolojik ve/veya histolojik testlerden önce hastaların gluten içeren bir diyet almaları önemlidir. Günlük gluten alımının miktarı ve yanlış negatif testlerden kaçınmak için gereken süresi net değildir. Klasik olarak 6-8 hafta boyunca günde 10 gr gluten önerilir. Bununla birlikte daha yeni veriler çölyak hastalığı olan yetişkinlerin çoğunda 2 hafta boyunca en az 3 gr/ gün gluten alımının etkili olabileceğini göstermektedir (81,120). Bir hasta zaten glutensiz bir diyet kullanıyorsa temel serolojik testler yapılmalıdır. Bunlar negatifse, HLA tiplemesi yapılabilir. Pozitifse ise gluten diyetine devam edilebilir (81).

Klinisyenler duodenal biyopside villus atrofisi olan ancak negatif serolojisi olan bireylerle karşı karşıya kalabilirler. Bu vakalar alternatif bir hastalık sürecini veya seronegatif çölyak hastalığını temsil edebilir. TTG antikorları, seronegatif vakaların ince bağırsak mukozasında bulunur ve bu antikorların dolaşıma giremediği hipotezine yol açar. Bu bulgu, vaka serilerinde tanımlanan klinik özelliklerle birlikte, seronegatif çölyak hastalığının daha ciddi bir hastalığı temsil edebileceğini düşündürmektedir (48). Seronegatif çölyak hastalığının teşhisinde villus atrofisinin diğer sebepleri ekarte edilir ayrıca glutensiz diyetle yanıt alınması ve pozitif HLA tipleni tanıda önemlidir. Eğer biyopsiler ÇH ile uyumlu ancak HLA-DQ2/DQ8 negatif ise ÇH dışındaki diğer enteropati sebepleri (besin alerjisi, otoimmün enteropati) düşünülmelidir.

Duodenal villüs atrofisine yola açan çölyak dışı nedenler (90):

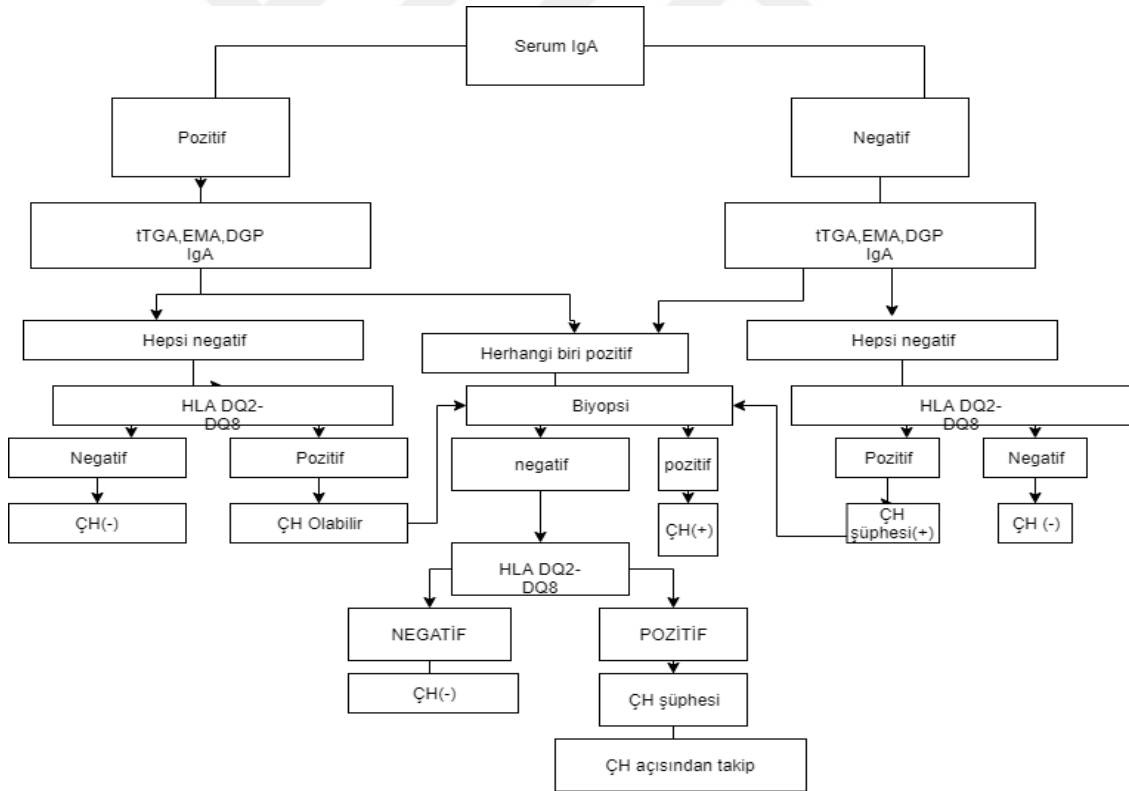
- Enfeksiyonlar
 - Whipple hastalığı, bulaşıcı enterit, tüberküloz, HIV, helicobacter pylori, giardia
- Tropikal supruve
- Bakteriyel aşırı çoğalma sendromu
- Yaygın değişken immün yetmezlik ile ilişkili enteropati
- Otoimmün enteropati
- Kolajenöz supruve
- İlaçla ilişkili enteropati
 - Nsai, mikofenolat mofetil, azatiyoprin, olmesartan (ve potansiyel olarak diğer anjiyotensin reseptör blokerleri)
- İntestinal lenfoma
- Eozinofilik enterit
- Crohn hastalığı
- Amiloidoz
- Peptik duodenit
- Malnütrisyon
- İskemi
- Radyasyon enterit

Pozitif serolojiye rağmen normal bir biyopsi bulguları olması veya artmış intraepitelyal lenfositöze rağmen non atrofik bulguların olması potansiyel çölyak hastalığını veya yanlış pozitifliği düşündürür. HLA'nın negatif olması veya glutensiz diyetten fayda görülmemesi şüpheli

durumlarda ÇH'yi ekarte etmek için denenebilir. Takip biyopsileri ÇH'li bireylerde düşünülebilir ve artmış lenfoma riski olan hastaların tanımlanmasında yardımcı olur. ÇH'li bireylerde GFD ile asemptomatikse ve komplikasyon riskinin arttığını gösteren başka bir kanıt yoksa takip biyopsileri zorunlu değildir (90).

2.1.7.4. HLA Tiplemesi

HLA, yüksek negatif prediktif değer nedeniyle çölyak hastalığında ekartasyon için kullanılması faydalıdır. Çölyak hastalığı için risk genleri arasında HLA DQ2 (DQA1 * 05: 01/05: 05 ve DQB1 * 02: 01/02: 02) ve HLA DQ8 (DQA1 * 03: 01 ve DQB1 * 03: 02) bulunur. HLA DQ2 veya DQ8'in varlığı, çölyak hastalığının patogenezinde çok önemlidir ve bu nedenle bunların yokluğu, çölyak hastalığının gelişiminin son derece düşük olduğunu gösterir. Bu haplotipler toplumda yaygındır (Kafkas nüfusunun %30-%40'ı). Ancak bu haplotipleri olan kişilerin sadece küçük bir yüzdesinde çölyak hastalığı vardır (%3). Bu nedenle, HLA tiplemesi çölyak hastalığının dışlanmasında faydalıdır, ancak tanı için kullanılamaz (34, 35, 106).



Şekil-9: Çölyak hastalığı tanısal algoritması (3)

2.1.8. Tedavi

Şu anda ÇH'de tedavinin temelini yaşam boyu süren sıkı bir GFD'dir (121). Bu amaçla gluten içeren tahıl ürünleri (buğday, arpa ve çavdar) kullanılarak yapılan gıda maddelerinin kesinlikle yenmemesi gerekir. Glutenle bulaşmamış yulaf tüketilebilir ancak genellikle içinde buğday parçacıkları bulunabileceğinden, en azından hastalığın erken dönemlerinde, yulaf da yenmemelidir. Pirinç, mısır, patates ve soya unundan yapılmış ürünler yenebilir (3). Bu hastalarda laktaz eksikliği (laktoz intoleransı) de olabileceğinden başlangıçta süt ve süt kaynaklı gıdaların alınması tavsiye edilmez (122).

Meyve, sebze, yumurta ve et ürünlerinin tüketilmesinde mahzur olmamakla beraber sosların hazırlanmasında buğday unu kullanılmamalıdır. Glutensiz bir diyetin uygulanması pahalı, zor ve sıkıcı olmasından ötürü kesin tanı konmadan evvel bu tarz diyetlerin başlanması önerilmemelidir (123).

Şu anda gluten enteropatili hastalar için hazırlanmış glutensiz birçok ürün marketlerden kolaylıkla tedarik edilebilmektedir. Gıda maddelerinin etiketleri dikkatlice incelenerek stabilizatör ve emülgatör olarak kullanılan katkı maddelerinin gluten ihtiva edip etmediğinden emin olmadan çölyak hastasına verilmemesi gerekir. Çünkü sıkı bir GFD sonrası çölyak hastasının herhangi bir zamanda glutene tekrardan maruz kalması ağır tablolara yol açabilir. Glutensiz tabiri taşıyan market ürünlerinin kabul edilebilir gluten miktarının 100 ppm'den (0.25mg/kg) daha az olması gerekmektedir (ppm: parts per million). Codex Alimentarius Commission of WHO'ya göre glutensiz ürünlerdeki gluten miktarının 20 ppm'in üzerinde olmaması gerekir, ki bu miktarda glutenin çölyak hastaları için güvenli olduğu kabul edilir. Bu aynı zamanda Amerikan ilaç ve gıda denetim komitesi (FDA) tarafından da güvenli kabul edilen düzeydir. Klinik çalışmalar ÇH'de 10 mg'dan daha az glutenin intestinal mukozada toksik etki oluşturmadığını göstermiştir. Günlük 100 mg'a kadar gluten alımı gluten enteropatili hastalarda güvenli kabul edilmektedir (3).

Çölyak hastalığında spesifik bir medikal tedavi yoktur. GFD'ye yanıtız hastalarda steroid tedavisi denenebilir. Sıkı GFD'ye dikkat eden kişilerde hastalık genel olarak iyi bir gidişat gösterir. Tedaviye cevapsız olgularda ince bağırsak lenfoması gibi başka hastalıklarının olabileceği akılda bulunmalıdır (124).

ÇH'de osteoporoz ve fraktür riski artmıştır. Bundan dolayı hastaların kalsiyum, magnezyum, vitamin D ve parathormon düzeylerinin uygun fasıllarla takibi gerekmektedir. 2-3 yılda bir kemik mineral yoğunluğu ölçülmelidir. Günlül olarak en az 1000 mg oral kalsiyum replismanı yapılmalı, vitamin D eksikliği varsa yerine konmalıdır (41,44).

Bazı çölyak hastalarında dalağın fonksiyonlarında bozulma olabilir. Buna Hiposplenizm denir. Hiposplenik hastalar, kapsüllü bakterilere bağlı enfeksiyonlar açısından risk altında olup pnömokok, hemofilius ve meningokoklara karşı aşılması gerekebilir (56).

Çölyak hastalarının mekanizması net bilinmemekle beraber HLA ile ilişkili bir mekanizma ile hepatit B aşısına yetersiz yanıt verebileceği unutulmamalıdır (125).

Gluten enteropatisinin mekanizması net bilinmemekle beraber HLA ile ilişkili bir mekanizma ile hepatit B aşısına yetersiz yanıt verebileceği unutulmamalıdır (125). Tedavisiz çölyak hastaları uzun dönemde intestinal adenokanser ve intestinal lenfoma açısından üç kat fazla risk altındadır. Sıkı diyetle lenfomaya dönüşüm engellenebilir. Lenfoma gelişen olgularda kemoterapi gündeme gelmelidir (126).

Tedaviye Cevapsız Çölyak Hastalığı

GFD'ye karşın çölyak hastalarının %4 ila %30'unda semptomlar devam eder veya tekrarlar. En az 6-12 aylık müddet boyunca GFD ile beslenmeye karşın klinik (devam eden malabsorpsiyon), histolojik (bağırsak villöz atrofisi) ve serolojik bulguların düzelmemesi tedaviye cevapsızlık kabul edilir (20). Tanıdan önce bu hastaların diyetle uyum açısından sorgulanması gerekir. Tedaviye cevapsız olgularda hastanın diyetle uyumundan şüphe duyulmuyorsa intestinal mukozal epitelden alınacak biyopsi ile tekrardan inceleme yapılmalıdır. İnce bağırsaklardan alınacak biyopside ÇH bulguları yoksa hastanın semptomlarının başka patolojilerden kaynaklanabileceği düşünülmelidir. Karın ağrısı, ateş, intestinal obstrüksiyon bulguları, anemi, hematemez ve açıklanamayan kilo kaybı olan durumlarda radyolojik ve endoskopik yöntemlerle görüntüleme yapılmalıdır.

Tedaviye cevapsız olgularda şunlar akla gelmelidir (127):

1- Glutensiz diyetle uyumsuzluk (en sık)

2- İnce bağırsak villus atrofi yapan diğer patolojiler

3- Çölyak teşhisinden önce varolup ÇH'ye benzer semptomlarla seyreden başka hastalıkların mevcudiyeti (İBS veya anemiye sebep olan kolon kanseri vs.)

4- ÇH ile birlikte bulunabilecek diğer patolojiler [Laktoz intoleransı, kronik pankreatit, ince bağırsaklarda bakteri aşırı çoğalması (small intestinal bacterial overgrowth), mikroskopik kolit, giardiazis gibi bağırsak enfeksiyonları, hipertiroidi, inek sütü allerjisi vb.]

5- Refrakter çölyak hastalığı (RÇH Tip 1, Tip 2)

6- Ülseratif jejunit veya intestinal lenfoma

Sıkı GFD'ye rağmen tedaviye cevap vermeyen küçük bir hasta grubunda tedaviye dirençli çölyak hastalığı (RÇH) olabilir. RÇH teşhisi, otoimmün enteropati, tropikal supruve, yaygın değişken immün yetmezlik sendromu, ÇH ile karışan diğer hastalıklar, ÇH ile ilişkili lenfoma ve adenokanser gibi malignitelerin dışlanması ile olur. Çölyak hastalığına benzer şekilde intestinal villüs atrofi yapan diğer hastalıklar ve malignitelerin ekartasyonu sonrası 12 aylık GFD'ye rağmen klinik ve histopatolojik bulguların görüldüğü veya nüks ettiği vakalar RÇH olarak adlandırılır (128).

RÇH 2 alt tipe ayrılır ve türler arasındaki ayrım, intraepitelyal lenfositlerin immünofenotipleme gibi özel histopatolojik incelemelerle yapılır. RÇH'de intraepitelyal lenfosit fenotipinin saptanması prognostik öneme sahip olabilir. RÇH Tip 1 normal intraepitelyal lenfosit fenotipi olup prognoz iyidir. Tip 2 ise anormal (klonal) intraepitelyal lenfosit fenotipinin varlığı ile tanımlanır ve prognoz kötüdür, 5 yıllık survi %40-58 bulunmuştur (129). RÇH tip 2'de premalign intraepitelyal lenfositler nedeniyle lenfomaya dönüşüm görülebileceğinden (Enteropati ilişkili T lenfoma, EATL) prognoz oldukça kötüdür. Tip 2'de EATL ve ince bağırsak adenokarsinom riski artmıştır (31). RÇH'de rastlanabilecek bir başka komplikasyon ise ince bağırsaklarda inflamatuvar ülserlerle karakterize ülseratif jejunointestinit (ÜJİ). ÜJİ'li olguların lenfomaya dönüşme riski yüksektir (129).

Refrakter çölyak hastalığının standart bir tedavisi yoktur. Glutensiz diyetle beraber sistemik kortikosteroid, oral budesonid ve azatioprin gibi medikal seçenekler mevcuttur. Prednizon (0.5-1 mg / kg/ gün), budesonid (9 mg / gün) veya prednizon ve azatioprin (2 mg / kg / gün) kombinasyonu, RÇH tip 1'li çoğu hastada klinik remisyon ve mukozal iyileşmeyi indüklemek için klinik olarak etkilidir. RÇH tip 2'li hastaların çoğunda (%75) steroidlere klinik yanıt görülür. Bununla birlikte mukozal iyileşme nadirdir ve EATL'ye ilerleme önlenemez. Semptomlar

düzelikten sonra ilaç dozu hastayı remisyonda tutabilecek en düşük steroid miktarına dek düşürülür. RCD tip 1 veya tip 2 olan hastaların çoğunda steroid bağımlılığı görülür (130,131).

Diğer immünoşüpresif ilaçlar, kortikosteroid-refrakter veya kortikosteroid-bağımlı hastalarda kullanılabilir. Metotreksat, anti tümör nekroz faktörü α (Anti TNF α) ve siklosporin ile tedavi edilen RÇH Tip 2'li bazı hastalarda histolojik bir yanıt gözlenmiştir. Bu ilaçlara cevapsız olgularda alemtuzumab [anti CD52 (12 haftada bir, haftada iki kez 30 mg)], kladribin, infliksimab (5 mg/kg/gün) gibi diğer immünoşüpresif veya biyolojik ajanların klinik semptomları iyileştirdiği ve villöz atrofiyi kısmen veya neredeyse tamamen restore ettiği gösterilmiştir. Otolog kemik iliği transplantasyonu, invaziv bir tedavi yaklaşımı olmasına rağmen Tip II RÇH'de umut verici bir yaklaşım olabilir. EATL'ye dönüşen vakaların prognozu oldukça kötüdür (5 yıllık survey %20). Az sayıda vaka kemoterapiye cevap verebilir (90, 124, 130, 131).

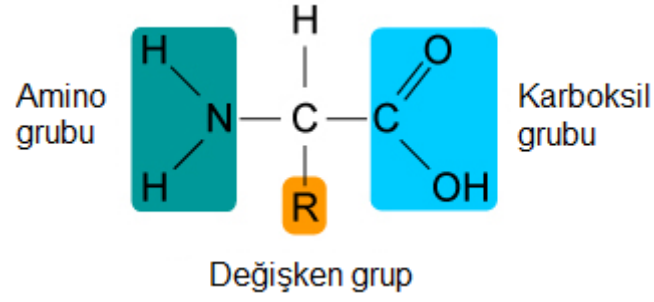
Çölyak Hastalığı İçin Umut Verici Yeni İlaçlar

ÇH'de başlıca tedavi GFD olmakla beraber tedaviye cevabı kolaylaştırıp hayat kalitesini artıracak bazı yeni ilaçlar geliştirilmekte ve klinik araştırmalarda denenmektedir. Özellikle intestinal mukozadaki epitel hücrelerinin yapısındaki tight junction'lar ilaç geliştiricilerin hedefindedir. Larazotide acetate tight junctionların dayanıklılığını artırmak suretiyle glutene karşı bir barikat görevi görmektedir. Ayrıca propyl endopeptidazlar ve gluten spesifik endoproteazlar gluteni parçalayıp toksisitesini azaltmak suretiyle etki gösteren ajanlardır. Propyl endopeptidazlar gluteni parçalayarak bağırsak fırçamsı enzimleri (aminopeptidazlar ve karboksipeptidazlar) tarafından sindirime hazır küçük peptitlere ayrılmasını sağlar. Bu ilaçların henüz klinik pratikte kullanımı yoktur ve araştırmalar devam etmektedir (132).

2.2. Amino Asitler

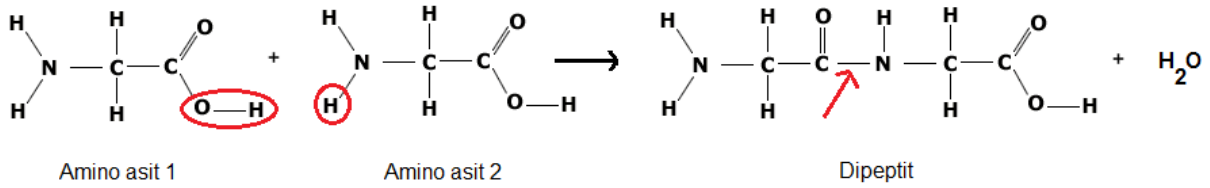
2.2.1. Genel Özellikleri

Amino asitler, proteinleri oluşturan temel yapı taşlarıdır. Amino asitler hem amin (-NH₂) hem de karboksil (-COOH) fonksiyonel grupları içeren bir moleküldür. Ayrıca bu iki grup arasında birde değişken bir alkil kökü (R, Radikal) bulundurur. Glisinde (R) harfi ile temsil edilen grup H atomudur. Yani glisin asimetric karbon atomları içermez ve onun dışındaki tüm amino asitlerde, amino asitlerin en kısa zinciri olan a-karbon atomu asimetrictir (133).



Şekil-10: Amino asitlerin genel yapısı (134)

R grubun fiziksel ve kimyasal özellikleri (polarite, apolarite, asitlik, bazlık vb.) amino asidin kendine özgü özelliklerini belirler. Amino asitlerin peptit bağlarıyla uç uca eklenmesiyle oluşturdukları kısa polimer zincirler peptid, uzun polimer zincirler ise polipeptid veya protein olarak adlandırılırlar. Hücre içerisinde ribozomlar, mRNA moleküllerini kalıp olarak kullanarak aminositleri uç uca ekleyerek kovalent peptid bağlarla bağlanıp proteinleri sentezlerler. Bu işleme translasyon denir (135).



Şekil-11: Dipeptit molekülünün oluşumu (134)

Bitkiler fotosentez ve bazı metabolik tepkimeler ile kendilerine gerekli tüm proteinleri sentezleyebilir. Bazı amino asitler insan ve hayvanlarda üretilmez ve dışarıdan besinlerle alınması zorunludur. Bunlara esansiyel amino asitler denir. Esansiyel amino asitler; lösin, izolösin, valin, lizin, treonin, metiyonin, fenilalanin ve triptofan olarak sıralanabilir. Vücutta üretilmesine rağmen bazı amino asitler vücudun ihtiyacını tam olarak karşılamaz. Bu tür amino asitler yarı esansiyel olarak adlandırılır. Organizmanın yarı esansiyel amino asit ihtiyacının besinler yardımı ile giderilmesi gerekir. İnsan için gerekli yarı esansiyel amino asitler ise arjinin, tirozin ve histidindir (136).

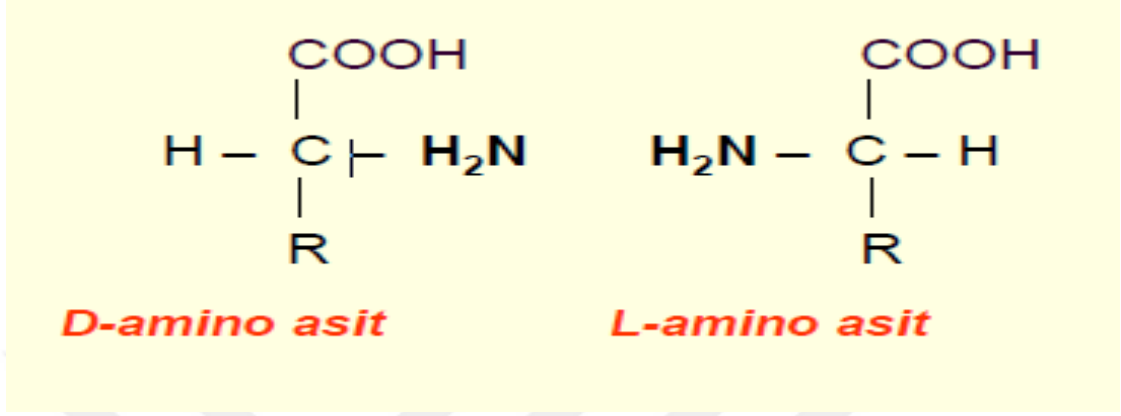
2.2.1.1. Proteinlerin Görevleri

Proteinler, polipeptid zincir veya zincirlerin uzayda üç boyutlu yapı oluşturması ile şekillenen biyomoleküller olup çok daha farklı gruplar da barındırabilirler. Amino asit dışında, yapısında farklı türler barındıran amino asitlere, konjuge proteinler denir. Konjuge proteinler, kovalent veya kovalent olmayan bağlarla, nükleik asitlerle nükleoproteinleri, lipitlerle lipoproteinleri, karbonhidratlarla glikoproteinleri ve daha birçok küçük molekül kütleli maddelerle, metallerle ve metal içeren gruplarla kompleks yapılar oluşturabilirler. Proteinlerin canlılarda çok çeşitli görevlere sahip olup metabolizma hücrelerinin ana fonksiyonel ve yapısal bileşenini oluştururlar. Tüm enzimler, membran taşıyıcıları, hemoglobin molekülleri, hücre içi matrisler, saç, tırnaklar, serum albümini, keratin, kollajen yapı gibi bileşiminlerin büyük çoğunluğu proteinlerden oluşmaktadır. Bunun yanında proteinler yaşamı idame ettirebilmek için vazgeçilmez olan, membranların, koenzimlerin, hormonların, nükleik asitlerin ve diğer pek çok maddenin öncüllerini oluştururlar. Neredeyse her yaşamsal işlev bu molekül sınıfına bağlıdır. Örneğin enzimler ve polipeptit hormonlar vücutta metabolizmayı yönetip düzenlerken, kastaki kasılma proteinleri hareketi sağlamaktadır. Kemikte, kollajen proteini kalsiyum fosfat kristallerinin yerleşebilmesi için bir kafes yapısı oluşturarak dayanıklılığı sağlar. Dolaşımda, hemoglobin ve plazma albumini gibi proteinler, hayat için gerekli molekülleri taşıırken, immunglobulinler enfeksiyöz bakteri ve virüslerle savaşır. Kısacası, proteinler inanılmayacak kadar çok çeşitte fonksiyon üstlenirler. Farklı görevler almalarına rağmen bütün proteinler doğrusal amino asit polimerleri olarak ortak yapısal özelliklere sahiptir (134, 136, 137).

2.2.2. Amino Asitlerin Yapısı

Doğada 300'den farklı amino asit tanımlanmış olmasına rağmen, bunlardan sadece 20 tanesi memeli proteinlerinin yapısında bulunmaktadır. (Bunlar hücrenin genetik materyali olan DNA tarafından kodlanan yegane amino asitlerdir). Her bir amino asitin, bir karboksil ve bir de amino grubu (prolin hariç) vardır. Ayrıca bu amino asitlerin ayırddedici bir yan zinciri (R-grubu) vardır. Bu gruplar birbirlerinden α -karbon adı verilen tek bir C atomuyla ayrılırlar. Nötral sulu çözeltilerde α -karboksil grubu bir protonunu kaybeder ve eksi (-) yüklü hale geçer (-COO⁻). Aynı şekilde α -amino grubuysa bir elektron kaybederek artı (+) yüklü olur (-NH₃⁺). Proteinlerde bu karboksil ve amino gruplarının hemen tamamı peptid bağı aracılığıyla birbirine bağlanır ve genellikle hidrojen bağı oluşturmak dışında herhangi bir kimyasal reaksiyona girmezler. Amino asitlerin asimetrik merkezleri (kiral karbonları) vardır. Örneğin glisinde, amino asitin α -karbonu

dört farklı gruba bağlanabilir. Bu sebepten her amino asit D veya L formunda bulunabilir. Doğal olanları L-serilerdir ve canlı organizmalar (bitkisel ve hayvansal) ribozomlar üzerinde amino asit sentezinde daima L-amino asitleri kullanırlar. Sadece bazı mikroorganizmalar (genellikle bakterilerin hücre duvarlarında), belli küçük peptidlerin sentezinde D amino asitlerini (D-glutamik asit vb) kullanırlar (133,138).



Şekil-12: D ve L amino asit yapısı

2.2.3. Amino Asitlerin Yan Gruplarının Özellikleri

Polipeptidin ana zinciri, her amino asit için aynı olan grupların birleşimidir. Yan zincir veya R grubu ise, α -karbonuna bağlıdır ve 20 amino asitin her birinde farklıdır. Bu farklılık, proteinin kendine özgü oldukça değişik yapıları ve aktiviteleri kazandırır. Tüm amino asit yan zincirleri bir arada düşünüldüğünde, artı veya eksi yüklüden hidrofobiğe kadar oldukça fazla çeşitli yapısal özellikler gösterirler. Ayrıca bu yan zincirler, oldukça farklı çeşitlilikte kovalent ve nonkovalent bağların yapısına katılabilirler.

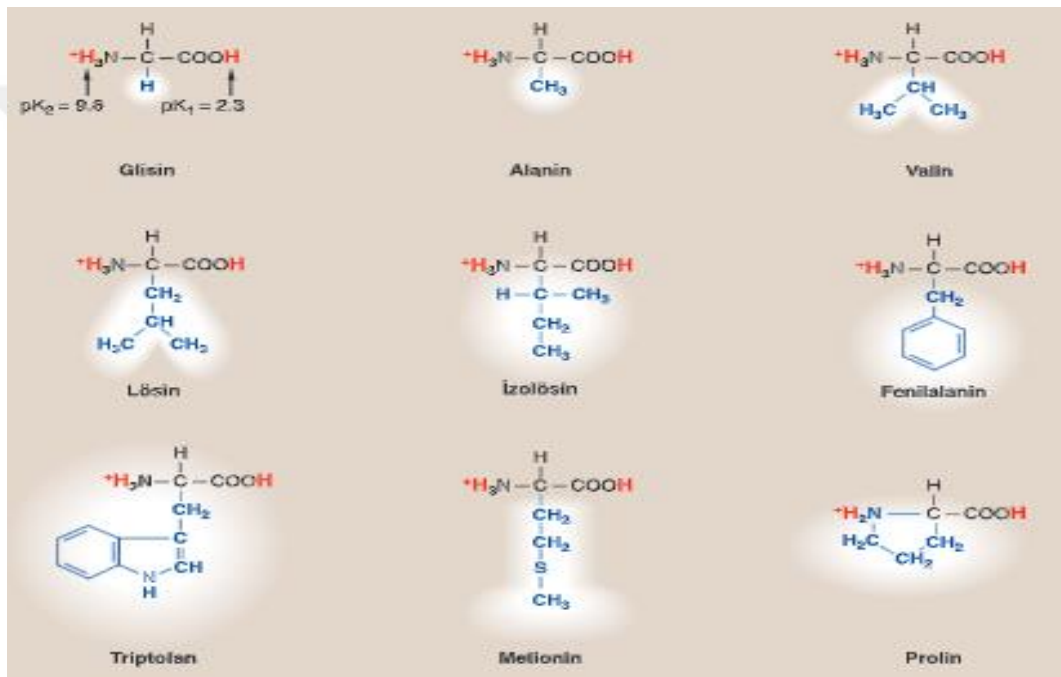
Bir enzimin aktif bölgesi, birçok farklı organik reaksiyonu katalizleyebilir. Yan zincirlerin çeşitli karakteristiği, molekülün yapısını ve aktivitesini belirleyen molekül içi (intramoleküler) etkileşimlerden, peptidin diğer polipeptidler gibi moleküllerle aralarındaki ilişkiyi belirleyen moleküller arası etkileşimlere kadar birçok şeyi etkiler (133).

2.2.3.1. Apolar Amino Asitler

Apolar amino asitler, yan zincirlerinde hidrofobik özellik gösteren radikal (-R) gruplarının bir araya gelmesiyle oluşur. Elektrostatik bağlar yapamayan amino asitlerdir. Nonpolar R-grupları katlanmış bir proteinin iç kısmını doldurur ve üç boyutlu yapı kazanmasına yardımcı olur. Yan

zincirlerinde, genellikle oksijen veya azot yoktur. Öncelikli olarak (bir proteindeki özel bir boşluğa hangi amino asitin en iyi şekilde uyabileceğini belirleyen) büyüklük ve şekillerine göre ayrılırlar. Van der Waals kuvvetleri ve hidrofobik etkileşimler sayesinde bir arada tutunurlar (139).

Glisin	Lösin	Triptofan
Alanin	İzolösin	Metiyonin
Valin	Fenilalanin	Prolin



Şekil-13: Apolar yan zincirler (139)

Proteinin yapısına giren prolin ve hidroksprolin serbest amino grubu yerine karbon atomunda imino grubu taşır. Bu nedenle amino asit değil esasında imino asittirler (139).

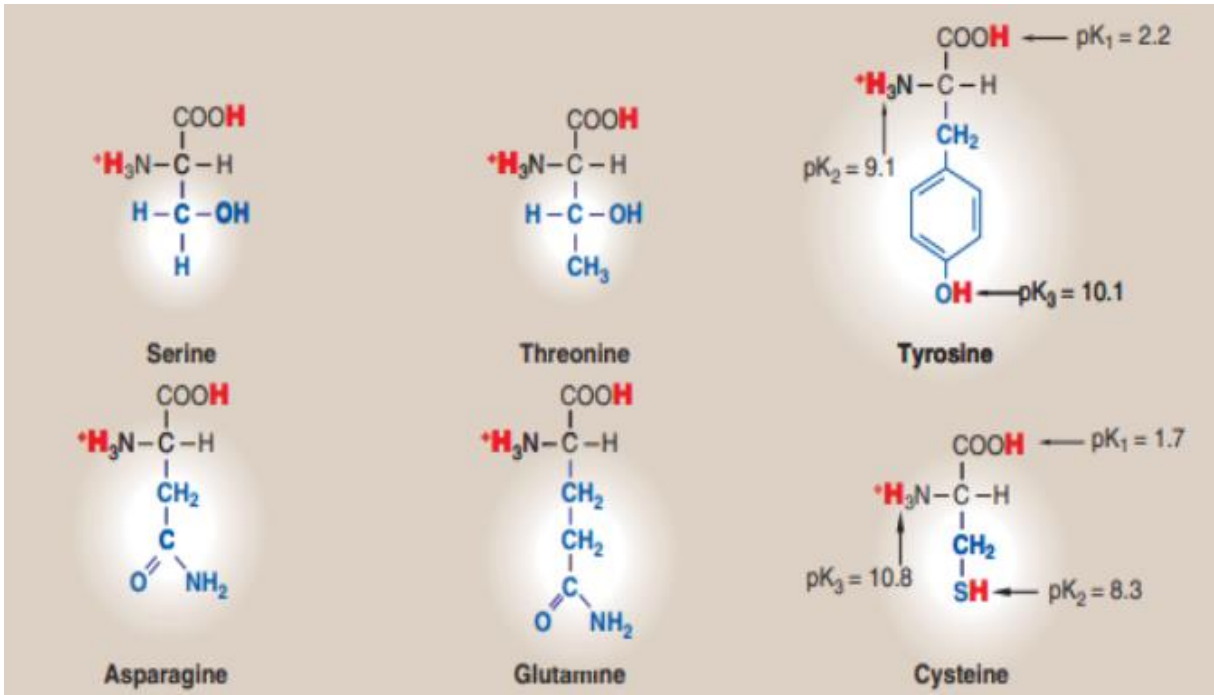
2.2.3.2. Polar Amin Oasitler

Polar Yüksüz Amino Asitler: Polar yüksüz amino asitler, nötral pH'da yüksüzdürler. Bu gruptaki amino asitlerin yan zincirleri zayıf asit ve bazlardır. Fizyolojik pH'da tamamen yüklü değildirler, ancak kısmi artı (+) ve eksi (-) yükler içerirler. Bu sebeple, su da dahil olmak üzere, diğer moleküllerle H-bağı yapabilirler.

Oldukça reaktif olan polar yüksüz amino asitler şunlardır:

- Serin
- Treonin
- Asparajin
- Sistein
- Glütamin
- Tirozin

Ayrıca, iki sisteinin disülfid bağı ile birleşmesiyle oluşan dipeptide sistin denir (139).



Şekil-14: Yüksüz polar yan zincirler (139)

Polar Asidik Amino Asitler: Polar asidik amino asitler, proton vericidirler bu nedenle fizyolojik pH'da negatif yüke sahip olup asidik hususiyet taşırlar (negatif yüklü bir karboksilat grubu $-\text{COO}^-$ taşır).

- Aspartik asit
- Glutamik asit

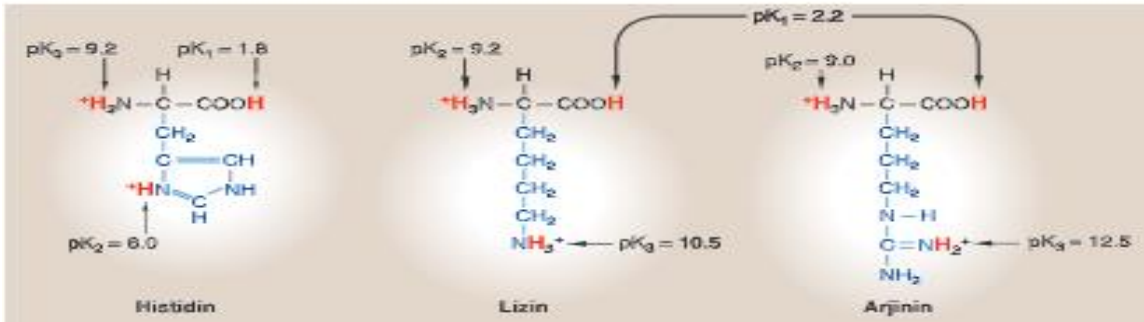


Şekil 15: Asidik yan zincirler (139)

Polar Bazik Amino Asitler: Polar bazik amino asitlerin yan zincirleri proton alıcı molekül taşımaktadır (139):

- Lizin
- Arjinin
- Histidin

Bazik Yan Zincirler



Şekil-16: Bazik yan zincirler (139)

Tablo-13: Amino asitlerin özellikleri ve standart kodu

Amino asit	3 harf	Yan zincir polaritesi	Yan zincir asidite veya bazisite	Amino asit	3 harf	Yan zincir polaritesi	Yan zincir asidite veya bazisite
Alanin	Ala	Apolar	Nötr	Arjinin	Arg	Polar	Kuvvetli bazik
Asparajin	Asn	Polar	Nötr	Aspartik asit	Asp	Polar	Asidik
Sistein	Cys	Polar	Nötr	Glutamik asit	Glu	Polar	Asidik
Glutamin	Gln	Polar	Nötr	Glisin	Gly	Apolar	Nötr
Histidin	His	Polar	Hafif bazik	İzolösin	İle	Apolar	Nötr
Lösin	Leu	Apolar	Nötr	Lizin	Lys	Polar	Bazik
Metiyonin	Met	Apolar	Nötr	Fenilalanin	Phe	Apolar	Nötr
Prolin	Pro	Apolar	Nötr	Serin	Ser	Polar	Nötr
Treonin	Thr	Polar	Nötr	Triptofan	Trp	Apolar	Nötr
Tirozin	Tyr	Polar	Nötr	Valin	Val	Apolar	Nötr

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3. 1. Çalışma Protokolü

Harran Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvuran yeni ÇH tanısı alan 40 hasta, ÇH teşhisi olan ve en az 6 aydır glutensiz diyet ile beslenen 40 hasta ve 40 tane de sağlıklı kontrol olgusu olmak üzere çalışmaya toplamda 120 kişi alınmıştır. ÇH tanısı klinikle beraber serolojik ve histopatolojik yöntemlerle konulmuştur Anti-endemiyum IgA/IgG, anti doku transglutaminaz IgA/IgG testlerinden herhangi birinin pozitifliği seroloji pozitifliği olarak kabul edildi. Histopatolojik değerlendirme için modifiye MARSH skorlaması kullanıldı. MARSH 0 dışındaki herhangi bir puan histopatoloji açısından pozitif kabul edildi. Kontrol grubuna ise klinikle beraber serolojik ve/veya histopatolojik yöntemlerden en az biri ile ÇH dışlanan olgular alınmıştır. Her üç grubun amino asit düzeylerini birbiriyle karşılaştırmayı amaçladık. Çalışmada kullanılacak olan plazma örnekleri için Harran Üniversitesi Etik Kurulundan 07.05.2019 tarih ve 19163 nolu protokol ile onay alınmıştır. Hastaların etik kurulu onayı alındıktan sonra onamları da alınarak bu çalışma kapsamına alındı. Hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek ve neden bu çalışmaya dâhil edildikleri anlatıldı. Hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar parametreleri kaydedilerek başvuruda birer tüp hemogram tüpüne kan alındıktan sonra kan tüpleri 5000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Daha sonra tüplerdeki süpernatant kısmı dikkatlice sarsmadan ependorf tüplere alındı. Ependorf tüpler çalışmanın gününe kadar tıbbi biyokimya laboratuvarında -80°C'de muhafaza edildi. Üç farklı gruptan alınan numuneler ön işlemden geçirildikten sonra LC-MS/MS cihazında (Shimadzu 8045) kantitatif analiz edildi.

3.2. Metabolit Analizinin LC-MS/MS ile İncelenmesi

PFAA için; -80°C'de muhafaza edilen numuneler çıkarılıp oda ısısına gelene kadar bekletildi. Analiz için jaseem marka ticari amino asit kiti kullanılmıştır. Her hastanın plazma numuneleri için aşağıdaki basamaklar izlenmiştir.

1-Bu yöntemde hastaların plazma serum örneklerinden numaralandırılmış steril ependorf tüplere 50µl alındı.

2-Bu tüplerin üzerine amino asit kitinde bulunan internal Standart solüsyonundan 50µl alınıp eklendikten sonra her bir tüp 5 sn vortekslendi.

3-Ardından vortekslenen tüplerin üzerine kit içerisinde bulunan Reagent-1(R-1) solüsyonundan 700µl eklendikten sonra tekrardan 5 sn vortekslendi.

4-Daha sonra vortekslenen tüpler 5 dk 3000 rpm’de santrifüj edildi.

5-Santrifüjden dikkatli bir şekilde alınan örneklerin süpernatant kısmından steril pipet yardımı ile 150-200 mikrolitre alınarak HPLC vial tüplerine yerleştirildi.

6-İnsörtlü vial şişelere alınan numune LC-MS/MS cihazında (Shimadzu 8045, Japan) analiz yapıldı (LC-MS/MS : Sıvı kromatografisi kütle spektrometresi).

Elde edilen internal standart pikler hesaplandıktan sonra ortaya çıkan amino asit miktarları SPSS analiz programıyla karşılaştırıldı.



Resim-2: LC-MS/MS cihazı (Shimadzu-8045)

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS versiyon 20 yazılımı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogrov-Smirnovi Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak sunuldu. Dağılımın normal olduğu değişkenlerin karşılaştırılması amacıyla One Way ANNOVA testi kullanıldı. Gereği halinde ikili karşılaştırmalar Bonferoni düzeltmesi kullanılarak

değerlendirildi. Nümerik verilerin dağılımının normal olmadığı durumlarda Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Kruskal-Wallis H testi onucunda istatistiksel olarak anlamlı sonuç veren değerlerde subgrup karşılaştırmaları için ikili Mann Whitney U testi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Yeni tanı grubundaki 40 hastanın 25'i (%62.5) kadın, yaş ortalaması 28.82±9.22, dağılımı 18-49 yaş idi. Diyet yapan gruptaki 40 hastanın 24'ü (%60) kadın, yaş ortalaması 30.42±8.81, dağılımı 18-45 yaş idi. Kontrol grubundaki 40 olgunun 25'i (%62.5) kadın, yaş ortalaması 30.35±7.89, dağılımı 18-47 yaş idi. Grupların yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi (sırasıyla p=0.648, p=0.96).

Tablo-14: Çalışmamızdaki her üç grubun amino asit analiz sonuçları(μmol/L)

	Yeni tanı (n=40)	Diyet alan (n=40)	Kontrol (n=40)	Anlamlılık (p)
Yaş (yıl)±std sapma	28.82±9.22	30.42±8.81	30.35±7.89	0.648
1-MHIS	8.31±7.51	8.21±8.37	14.83±13.88	0.006
3-MHIS	14.34±17.93	11.12±13.86	7.38±9.51	0.094
4-oh-proline	16.18±10.86	20.21±12.35	10.62±8.84	<0.001
5-oh-lysine	0.28±0.20	0.29±0.22	0.12±0.19	<0.001
Ala	772.07±337.46	883.60±315.43	666.93±353.98	0.001
Arg	103.15±51.75	140.03±48.02	115.22±51.45	0.003
Asn	98.34±38.43	110.79±40.98	67.95±19.09	<0.001
Asp	37.96±92.78	26.95±10.44	13.28±7.29	<0.001
Cit	61.82±31.16	56.36±17.99	53.26±19.39	0.263
Cystine	34.11±22.29	44.26±16.35	23.64±10.88	<0.001
Cystathionine	0.18±0.32	0.79±3.64	0.09±0.27	0.274
Gln	985.91±275.81	1229.29±249.92	881.22±317.43	<0.001
Glu	82.19±53.93	84.51±69.93	59.10±41.01	0.087
His	83.51±30.88	83.89±35.45	120.88±68.36	0.026
Lys	288.61±102.55	310.36±98.47	233.69±74.88	0.001
Met	44.24±18.60	58.60±22.65	38.74±12.98	<0.001
Orn	160.63±77.63	148.62±53.66	125.15±45.30	0.031
Phe	102.42±35.75	121.28±38.60	89.54±30.91	<0.001
Pro	511.71±381.07	575.45±369.88	451.66±377.55	0.342
Ser	354.67±163.33	276.93±91.41	269.08±127.36	0.017

Tau	153.27±113.26	104.21±40.90	168.05±111.86	0.009
Thr	191.23±109.35	251.03±89.31	128.70±26.32	<0.001
Trp	113.21±49.45	132.15±46.58	128.47±69.88	0.284
Tyr	95.84±39.97	138.78±56.92	86.30±27.21	<0.001
Val	355.08±142.45	461.20±138.55	336.70±129.61	<0.001
beta-Ala	31.72±33.55	15.86±9.36	29.57±22.24	0.007
Carnosine	0.52±0.47	0.41±0.46	0.76±0.69	0.017
Ethanolamin	2.96±1.19	2.64±1.09	2.90±1.38	0.477
Gaba	0.36±1.10	0.11±0.58	0.09±0.04	0.110
Homocitruline	2.87±2.22	3.20±1.76	2.70±2.16	0.545
Trans-4- OH-proline	14.92±10.45	18.7±11.14	10.52±8.40	0.002
Norvaline	5.25±2.08	8.14±2.83	4.82±2.26	<0.001
Sarcosine	79.33±37.37	92.50±32.54	72.53±38.03	0.046
Ortophosphoryl etanolamin	14.54±18.15	16.78±21.63	10.97±14.28	0.361
Losin	217.65±87.30	275.94±128.27	207.09±92.30	0.019
İzolosin	112.88±48.70	137.40±82.11	104.53±54.94	0.060
Alloizolosin	45.27±20.30	54.42±28.84	39.30±18.89	0.026

Tablo-15: Esansiyel amino asitleri gösteren tablo

	Yeni tanı (n=40)	Diyet alan (n=40)	Kontrol (n=40)	p
Lys	288.61±102.55	310.36±98.47	233.69±74.88	0.001
Met	44.24±18.60	58.60±22.65	38.74±12.98	<0.001
Losin	217.65±87.30	275.94±128.27	207.09±92.30	0.019
İzolosin	112.88±48.70	137.40±82.11	104.53±54.94	0.060
Val	355.08±142.45	461.20±138.55	336.70±129.61	<0.001
Phe	102.42±35.75	121.28±38.60	89.54±30.91	<0.001
Trp	113.21±49.45	132.15±46.58	128.47±69.88	0.284
Thr	191.23±109.35	251.03±89.31	128.70±26.32	<0.001

Çalışmaya da dahil edilen her üç grupta yeralan hastaların nümerik verilerinin dağılımı tablo 14'te sunulmuştur. P değerleri 0.05'in altında çıkan değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir. Buna göre yapılan değerlendirmeye göre;

1-Mhis amino asiti açısından gruplar arasında anlamlı bir fark tesbit edilmiştir (P=0.006). Yeni tanı çölyak hastalığı gurbu ile kontrol grubu kıyaslandığında yeni tanı grubundaki kişilerde gözlenen 1-Mhis seviyesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğü görüldü (p=0.017). Diyet yapan grup ile kontrol grubu arasında yapılan değerlendirmede yine diyet grubu 1-Mhis seviyesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük tesbit edildi (p=0.015).

OH-Prolin açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark tesbit edildi (P<0.001). Diyetli grup ile kontrol grubu kıyaslandığında diyetli grubun OH-Prolin seviyesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek tesbit edildi (p<0.001).

5-oh-lysine açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark tesbit edildi (P<0.001). Hem yeni tanı grubunun hem de diyet grubunun 5-oh-lysine seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla p=0.002, p=0.001).

Alanin (Ala) açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark tesbit edildi (P=0.001). Diyetli grubun ala seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.014). Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark tesbit edilmedi.

Arjinin (Arg) açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark tesbit edildi (P=0.003). Yeni tanı çölyak hastalarının Arg seviyesi diyetli gruba göre anlamlı olarak düşük saptandı (p=0.004). Yeni tanı çölyak grubunun Arg seviyesi kontrol grubuna göre düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Asparajin (Asn) açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark tesbit edildi (P<0.001). Yeni tanı grubunun Asn seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0.001).

Cystine (sistein, cys) açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark tesbit edildi (P<0.001). Yeni tanı grubunun cys seviyesi; diyetli gruba göre anlamlı olarak düşük saptanmasına (p=0.028) rağmen kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0.022).

Yine diyetli grup kontrol grubu ile kıyaslandığında cys seviyesi anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.001$).

Histidin (His) açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark tesbit edildi ($P=0.026$). Yeni tanı grubunun His seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0.002$).

Lizin (Lys) açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark tesbit edildi ($P=0.001$). Yeni tanı grubunun Lys seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.028$).

Ornitin (Orn) açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark tesbit edildi ($P=0.031$). Her iki grubun Orn seviyesi kontrol grubuna yüksek olmasına rağmen yeni tanı grubunun kontrol grubuna göre Orn yüksekliği anlamlı bulundu ($p=0.029$).

Fenilalanin (Phe) açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark tesbit edildi ($P<0.001$). Diyetli grubun phe seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek tesbit edildi ($p<0.001$).

Serin (ser) açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark tesbit edildi ($P=0.017$). Yeni tanı grubunun Ser seviyesi hem kontrol hem de diyetli gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.012$, $p=0.027$).

Taurin (tau) açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark bulundu ($P=0.009$). Diyetli grubun tau seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük tesbit edildi ($p=0.01$).

Treonin (thr) açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark tesbit edildi ($P<0.001$). Yeni tanı grubunun thr seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p=0.003$); diyetli gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.005$). Yine diyetli grup ile kontrol grubu kıyaslandığında diyetli grubun thr seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.001$).

Tirozin (tyr) açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark tesbit edildi ($p<0.001$). Hem yeni tanı grubunun hem de diyetli grubun tyr seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$).

Valin (val) açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark tesbit edildi ($p<0.001$). Yeni tanı grubunun val seviyesi diyetli gruba göre anlamlı olarak düşük tesbit edilirken ($p=0.002$), diyetli grubun val seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tesbit edildi ($p<0.001$).

Beta alanin (β ala) açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark tesbit edildi ($p=0.007$). Yeni tanı grubunun β ala seviyesi diyetli gruba göre anlamlı olarak daha yüksek tesbit edildi ($p=0.011$). Diyetli grup ile kontrol grubu kıyaslandığında diyet grubunun β ala seviyesi anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0.034$).

Karnozin açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark tesbit edildi ($p=0.017$). Diyetli grubun karnozin seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.016$).

Trans-4-OH L-prolin açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark tesbit edildi ($p=0.002$). Diyetli grubun Trans-4-OH L-prolin seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.001$).

Norvalin açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark tesbit edildi ($p<0.001$). Yeni tanı grubunun norvalin seviyesi diyetli gruba göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.001$). Diyetli grubun norvalin seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.001$).

Sarkozin açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark tesbit edildi ($p=0.046$). Diyetli grubun kontrol grubuna göre sarkozin seviyesi istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0.044$).

Lösin (leu) açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark tesbit edildi ($p=0.019$). Yeni tanı grubunun leu seviyesi diyetli gruba göre anlamlı olarak düşük

saptanırken ($p=0.041$); diyetli grubun leu seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.011$).

Alloizolösün açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark tesbit edildi ($p=0.026$). Diyetli grubun alloizolösün seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.012$).



5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Gluten enteropatisi olarak da bilinen Çölyak hastalığında var olan genetik zeminde buğday, çavdar, arpa ve yulaftaki gluten ve gluten benzeri diğer tahıl proteinlerine karşı ömür boyu intolerans gelişir (1). ÇH'de prevalans dünyanın farklı yerlerinde yaklaşık %0.5-%1 olduğu tahmin edilmektedir. Bununla birlikte diyabet, otoimmün hastalık ve ÇH'li bireylerinin akrabaları paylaşılan HLA tipi nedeniyle ÇH gelişimi için daha yüksek risk taşır (3). Glutene maruziyetle beraber ince bağırsağın mukozasında İEL, kriplerde hiperplazi ve villüslerde atrofi gibi karakteristik histolojik bulgular ortaya çıkar (2). Bu nedenle çölyak hastalarında malabsorbsiyon temel bir problemdir. Çölyak hastalarında diyetteki glutenin mukozal hasar yapması sonucu malabsorbsiyon tetiklenmekte ve gluten içeren tahılların diyetten çıkarılması ile semptomların gerilediği bilinmektedir. Çölyak hastalığının yaygın başvuru sebeplerinden birisi özellikle çocukluk döneminde büyüme gelişme geriliği, zayıflık, kilo alamama ve demir eksikliği anemisidir. Hastalar çoğunlukla steatore, kötü kokulu dışkılama ve kronik ishal şikayeti ile başvurur. Malabsorbsiyonun şiddeti ile semptomlar arasında paralellik olup erken teşhis ve tedavi özellikle çocuklarda gelişme geriliğini engellemede büyük önem arz etmektedir. Ayrıca tüm hastalarda intestinal ve ekstraintestinal komplikasyonların engellenmesi için erken teşhis ve doğru tedavi oldukça önemlidir (3, 6, 34).

Amino asit profil analizlerinde LC-MS/MS cihazlarının kullanılmasının klinik pratikte oldukça önem arz ettiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Çeşitli hastalıklarda amino asit profilinin incelenmesi güncel konular arasında olup literatür incelendiğinde sıklıkla farklı kanser türlerinde çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Özellikle farklı kanser hastalarında dolaşımdaki amino asit konsantrasyonlarındaki değişiklikleri ele alan literatürde 20'den fazla çalışma yayınlanmıştır. Ayrıca literatürde çölyak hastalığında görülen malabsorbsiyonun amino asitlerin eksikliğine sebep olarak depresyon ve psikiyatrik bozukluklara sebep olması ile alakalı çeşitli yayınlar mevcuttur. Çölyak hastalığındaki malabsorbsiyonun çeşitli amino asit eksikliklerine sebep olduğu kısıtlı sayıda çalışmada gösterilmiş ancak geniş amino asit profilinin incelendiği çalışmanın olmaması nedeniyle bu çalışmayı yapmayı ve literatüre katkıda bulunmayı amaçladık. Bu amaçla bu çalışmada; yeni tanı çölyak hastaları, diyet altındaki çölyak hastaları ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin plazmadaki serbest amino asit profillerinin değişimi LC/MS-MS yöntemiyle incelenmiştir. Bu yöntemle elde edilen bilgiler sayesinde canlıların metabolizmasında meydana gelen tüm PFAA profil değişiklikleri tespit edilebilir bir duruma gelmiştir. Metabolomiks çalışmaları kanser,

depresyon ve diyabet gibi birçok hastalıklığın patogenezinin aydınlatılmasına olanak sağlamıştır. Ayrıca yeni teşhis yöntemleri ve markırlarının tesbitine imkân sağlamıştır.

Addolorato ve arkadaşlarının 1996 yılında yayınlanan bir çalışmasına göre tedavi edilmeyen ÇH'nda anksiyete, apati, sinirlilik, panik bozukluk ve depresif duygudurum gibi yaygın psikiyatrik belirtiler görülür (7).

Yine Addolorato ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları bir çalışmaya göre ÇH'de glutensiz diyetle tedaviye başladıktan sonra depresyon ve anksiyete belirtilerinde iyileşme gözlenmektedir. Çölyak hastalarında görülen malabsorbsiyon amino asitlerin eksikliğine sebep olarak psikiyatrik bozukluklara sebep olduğu bilinmektedir (8).

Pynnonen PA ve arkadaşları yaptıkları çalışmada aktif çölyak hastalarındaki malabsorbsiyonun, triptofan gibi amino asitlerin azalması ve serotonin gibi monoaminlerin azaltılmış üretiminin depresyonla ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Çölyak tanılı ve depresif bozukluğu olanlarda glutensiz diyet sonrası takiplerde psikiyatrik belirtilerde bir iyileşme sağlanmış, triptofan konsantrasyonlarında belirgin olmayan bir artış ve diğer amino asitlerde önemli bir artış olmuştur (9). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde diyetli çölyak grubu trp seviyesi yeni tanı grubuna göre artmıştır; fakat her üç grup beraber değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.284$).

Hallert C ve arkadaşlarının çölyak tanılı erişkinlerde yaptığı bir çalışmada glutensiz diyetin ana monoamin metabolitlerinin beyin-omurilik sıvısı konsantrasyonlarını arttırdığı gösterilmiştir. 7 ila 18 aylık bir süre boyunca glutensiz bir diyet sürdürüldükten sonra majör serotonin metaboliti 5-HIAA'nın beyin omurilik sıvısı konsantrasyonları %31'lik anlamlı bir artışa sahip olmuştur (10).

Monika Figura ve arkadaşlarının 2018'de Parkinson tanılı 73 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada ala, arg, thr ve phe seviyesinde önemli farklılıklar tesbit etmişlerdir. Araştırmacıların sonuçlarına göre, Parkinson hastalığında serum amino asit konsantrasyonundaki değişikliklerin olası mekanizmalarını oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve malabsorpsiyon oluşturmaktadır (140). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde her üç grubun plazma serbest ala, arg, thr ve phe seviyeleri arasında anlamlı farklılık tesbit edildi (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.003$, $p<0.001$, $p<0.001$) ve olası patofizyolojinin yukarıdaki çalışma gibi malabsorbsiyon olduğunu düşünüyoruz.

Amino asit profilinin çeşitli hastalıklarda incelenmesi popüler bir konu olup özellikle farklı kanser çeşitlerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Aşağıdaki tabloda çeşitli kanser türlerinde amino asit seviyesinin değişimi ile ilgili yapılan yayınlar özetlenmiştir (tablo16).

Tablo-16: Kanser hastalarında PFAA profilinin değişimini gösteren çalışmalar

Yazar	Yıl	Hastalık-kişi sayısı	PFAA profili
Vissers ve arkadaşları (141)	2005	Akciğer ca (kanser)-22 kişi	*Val, phe, trp, leu, arg ve BCAA (dallı zincirli amino asitler) azalmış (↓)
		Kolon ca-9	*Ser, Tau, Tyr, Val, Phe, Trp, Leu, Arg, BCAA'lar↓
		Pankreas ca-21	Asn, Ser, Gln, Gly, Thr, His, Cit, Ala, Tau, Tyr, Val, Met, Ile, Phe, Trp, Leu, Lys, Orn, BCAA'lar↓
Gu ve arkadaşları (142)	2015	Mide ca-56	*Thr, Cys, Arg ve esansiyel amino asitlerde (EAAs)↑ *Asp, Ser, Glu, Gly, Ala, Val, Lys, His, Pro, NEAAs (non esansiyel amino asitler), BCAA'lar↓
		Meme ca-28	*Thr, Arg, EAAs↑ *Asp, Glu, Gly, His, Pro, NEAAs↓
		Tiroid ca-33	*Thr, Met, Leu, Tyr, Lys, Arg, EAAs↑ *Asp, Glu, Gly, Pro, NEAAs↓
Miyagi ve arkadaşları (143)	2011	Akciğer ca-200	*Ser, Pro, Gly, Ile, Leu, Phe, Orn ↑ *Asn, Gln, Cit, His, Trp↓
		Mide ca-199	*Thr, Asn, Gln, Ala, Cit, Val, Met, Ile, Leu, Tyr, Phe, His, Trp, Lys, Arg↓
		Kolorektal ca-199	*Thr, Asn, Gln, Cit, Val, Met, Leu, Tyr, Phe, His, Trp, Orn, Lys, Arg↓
		Meme ca-196	*Thr, Ser, Pro, Gly, Ala, Orn, Lys ↑ *Gln, Tyr, Phe, His, Trp↓
		Prostat ca-134	*Thr, Ser, Pro, Gly, Ala, Orn, Lys ↑ * Gln, Val, Leu, Trp, Arg ↓
Okamoto ve arkadaşları (144)	2009	Kolorektal ca-49	*Glu↑ *Thr, Cit, Val, Met, Ile, Leu, Tyr, Phe, EAAs, BCAAs↓
		Meme ca -45	*Thr, Ser, Glu, Orn↑ *Met, Ile, Phe, Arg↓
Poschke ve arkadaşları (145)	2013	Meme ca - 41	*Glu, Ser, Gln, Ala, Val, Phe, Ile, Leu↑
Barnes ve arkadaşları (146)	2014	Meme ca - 8	*Glu, His↑ *Thr, Tau, Leu↓
Nagata ve arkadaşları (147)	2014	350 normal premenopozal kadın	Arg, Leu, Tyr ve Asn plazma seviyeleri, premenopozal meme kanseri etiolojisi ile ilgili olan seks hormonları ve IGF-1 seviyeleri ile ilişkili bulunmuş.

Shingyoji ve arkadaşları (148)	2013	Akciğer ca- 171	*Pro, *His↓	Orn↑
Zhao ve arkadaşları (149)	2014	Akciğer ca- 27	*Phe, *Trp, Gly, Cit, Orn, Pro↓ PFAA'lar, akciğer kanseri hastalarını tespit etmek için kullanılabilir.	Asp, Hyl↑
Kim ve arkadaşları (150)	2015	Akciğer ca- 72	*Pro, *Thr, Cit, His, Trp↓	İle, Phe, Orn↑
Fukutake ve arkadaşları (151)	2015	Pankreas ca- 360	*Ser↑ *Thr, Asn, Pro, Ala, Cit, Val, Met, Leu, Tyr, Phe, His, Trp, Lys, Arg↓	
Zhang ve arkadaşları (152)	2012	Özefagus ca -67	*Gln, *BCAA (Val, Leu, İle), Met, Tyr, Trp↓ Metabolik profillerin özofagus kanseri hastalarını ayırt edebileceği düşünülmüş.	Lys↑
Yatabe ve arkadaşları (153)	2013	Kolorektal ca - case report	*Plazma İle yüksek seviyesi ve düşük plazma ser seviyesi PFAA dağılımından kolon karsinomunun erken evresi doğru tahmin edilmiştir.	
Hasim ve arkadaşları (154)	2013	Servikal kanser-22	*Asp, Glu, Asn, Ser, Gly, His, Arg, Thr, Tau, Tyr, Val, Met, Lys, Ile, Leu, Phe↓ PFAA profilleri erken evrede kanser teşhisi potansiyeline sahip olabilir.	
Ihata ve arkadaşları (155)	2014	Endometrium ca- 80	*Orn, Ile, Pro↑ *His, Trp, Val, Phe, Asn, Ser, Leu, Met↓ Amino asit profil endeksi endometriyal kanserin preoperatif değerlendirmesinde önemli bir role sahiptir.	

Yukarıdaki tabloda görüldüğü gibi çeşitli kanser türlerinde PFAA profili oldukça değişken olup bizim çalışmamızda ise yeni tanı çölyak hastaları, diyetli çölyak hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında arasında amino asit profili oldukça değişkenlik göstermekteydi. Tabloda 16'da görüldüğü gibi özellikle çeşitli kanserlerde amino asit profili incelenirken BCAA (val, leu, ile), esansiyel ve non esansiyel amino asit ayırımına gidilmiştir. Vissers ve arkadaşları yaptıkları çalışmada akciğer kanseri (22 kişi), kolon kanseri (9 kişi) ve pankreas kanserli (21 kişi) üç grupta azalmış BCAA seviyelerini buldular (141). Benzer şekilde Gu ve arkadaşları mide ca'da, Okamoto ve arkadaşları kolorektal ca'da, Zhang ve arkadaşları özefagus ca'da, Hasim ve arkadaşları serviks ca'da azalmış BCAA seviyelerini bulmuş olup PFAA profillerinin erken evrede kanser teşhisi potansiyeline sahip olabileceğini düşünmektedirler (141, 144, 152, 154). Yine başka çalışmalarda BCAA'lar tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve insülin direnciyle ilişkili bulunmuştur (156, 157). Yapılan çalışmalarda lösin, izölösün ve valin gibi BCAA seviyeleri ile metabolik hastalıklar arasında korelasyon olduğu bulunmuştur (158). Bizim çalışmamızda da yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde

val ve leu seviyesi her üç grup arasında anlamlı farklılığa sahipti (sırasıyla $p < 0.001$, $p = 0.019$). Yeni tanı grubunda BCAA seviyesi diyetli gruba göre düşük olmasına rağmen val ve leu seviyesindeki düşüklük anlamlıydı (sırayla $p = 0.002$, $p = 0.041$). Diyetli grubun kontrol grubu ile kıyaslandığında ise her üç amino asit diyetli grupta yükselmiş olup val ve leu yüksekliği anlamlıydı (val $p < 0.001$, leu = 0.011). Yaptığımız çalışma düşük serum BCAA seviyesinin yeni tanı çölyak hastalığını teşhis potansiyeline sahip olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca her üç amino asitin kontrol grubuna göre diyetli grupta yükselmesi efektif diyetin biyobelirteci olarak kullanılması açısından daha çok çalışmayla desteklenmesi gerekmektedir.

BCAA'lar (lösin, izolösin ve valin) insanlar için esansiyel olan 9 temel amino asitlerdendir. Esansiyel amino asitler vücudumuzda üretilmediğimiz, mutlaka beslenme ile aldığımız protein yapıtaşlarıdır (136). BCAA'lar, kas proteinlerindeki esansiyel amino asitlerin önemli bir kısmını oluşturur ve kas dayanıklılığını artırır. Enerji üretimi ve seviyesinin artmasına katkıda bulunur. Fiziksel kapasite ve performansı artırır. Bu nedenle fitness merkezleri tarafından çoklukla kullanılmakta hatta süstimal edilmektedir. Bizim çalışmamızda diyetli grupta kontrol grubuna göre yükselen BCAA seviyesi çölyak hastalarındaki kas kayıpları ve keşeksinin tedavisinde diyetin dışında dallı zincirli amino asitlerle beslenme açısından yine çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Gu ve arkadaşları mide ca, meme ca ve tiroid ca hastalarında yaptığı çalışmada esansiyel amino asitlerin (EAAs) seviyesinde yükselme bulmuşlardır. Başka bir çalışmada (Okamoto ve arkadaşları) ise kolorektal ca'larda azalmış BCAA seviyesi bulmuşlar ve amino asit profilinin kanserin erken teşhisi için biyolojik belirteç olabileceğini düşünmüşlerdir (tablo 16). Bizim çalışmamızda esansiyel amino asitlerden val, lys, met, phe ve thr seviyesi üç grup arasında anlamlı farklılığa sahipti (Tablo15).

Tablo 16'da görüldüğü gibi bazı kanser türlerine spesifik PFAA profil değişikliği meydana gelmiştir. Dikkat edildiğinde birçok amino asitin konsantrasyonları mide ca, kolorektal ca ve pankreas ca'da azaldığı görülürken akciğer ca ve meme ca'da bazı amino asitlerde artış bazılarında azalma göstermektedir. Ayretilen amino asitlerin bir kısmı farklı kanser çeşitlerinde zıt temayüller göstermektedir. Bu çalışmalar bazı kanser türlerinde spesifik PFAA profil değişikliği olduğunu göstermekle beraber bilinmeyen ortak bir mekanizma ile farklı kanser çeşitlerinde aynı yönde bir PFAA profil değişikliğini de yansıtmaktadır. Aşağıda özetleyeceğimiz gibi bizim

çalışmamızda da birçok amino asitin plazma konsantrasyonları farklı gruplar arasında bazen zıt eğilimler göstermektedir.

Çalışmamızın sonuçlarını özetlersek; yeni tanı çölyak hastalarının 1-mhıs ve his seviyesinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düştüğü görüldü.

Yeni tanı grubunun Oh-lizin, asparajin, sistein, lizin, ornitin, serin, treonin, tirozin seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı yükseldiği görüldü.

Yeni tanı grubunun ser ve b-ala seviyesi diyetli çölyak grubuna göre anlamlı yüksek bulundu.

Yeni tanı hastaların arjinin, sistein, treonin, valin, norvalin ve lösın seviyesi diyetli gruba göre anlamlı düşük bulundu.

Diyetli grubun 1-mhıs, taurin, beta alanin ve karnozin seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu.

Son olarak çalışmamızda diyetli grubun OH-proline, OH lizin, alanin, sistein, fenilalanin, tirozin, treonin, valin, trans4-OH L prolin, norvalin, sarkozin, lösın ve alloizölösın seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükseldiği görüldü. Glutensiz diyetle birlikte azalan infalmasyonun gastrointestinal sistemden emilim ve PFAA konsantrasyonu üzerinde etkili olduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışmada, ilk defa teşhis edilen çölyaklı bireylerin yeni tanı grubuna alınıp 6 ay GFD'ten sonra diyetli gruba dahil edilmesi yerine; diyetli grup farklı kişilerden seçilmiştir. Bu nedenle bireyin yapısal farklılığının yeni tanı grubu ile diyetli grubun PFAA profili arasında fark oluşturup oluşturmadığı bilinmemektedir.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre yeni tanı çölyak hastaları, diyet yapan çölyak hastaları ve kontrol olgularının amino asit profilleri oldukça değişkenlik göstermiştir. Aminosit profilleri, çölyak hastalığının teşhisi için ve patogenezini anlamada potansiyel bir belirteç olabilir. Ayrıca her üç grubun amino asit konsantrasyon farklılıkları dikkate alınarak hastaların eksiklik ya da fazlalığı tespit edilen amino asitlerce zengin ya da fakir besinlerle beslenmesi gibi yeni tedavi stratejilerine yol gösterici olması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

6. KAYNAKLAR

1. Maki M, Lohi O. Celiac Disease. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Ontario: B.C. Decker, 2004; 4: 932-43.
2. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: Time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1185–94.
3. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2012; 18:6036-7.
4. Demirçeken FG, Kansu A, Kuloğlu Z, et al. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turk J Gastroenterol* 2008; 19: 14-21.
5. Sen, Partho, et al. "Persistent Alterations in Plasma Lipid Profiles Before Introduction of Gluten in the Diet Associated With Progression to Celiac Disease." *Clinical and translational gastroenterology* 2019; 10.5: 1-10.
6. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, Lahr BD, Wu T- T, Murray JA Mucosal Recovery and Mortality in Adults With Celiac Disease After Treatment With a Gluten-Free Diet. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1412–20.
7. Addolorato G, Stefanini GF, Capristo E, Caputo F, Gasbarrini A, Gasbarrini G Anxiety and depression in adult untreated celiac subjects and in patients affected by inflammatory bowel disease: A personality "trait" or a reactive illness? *Hepato-Gastroenterology* 1996; 43: 1513–7.
8. Addolorato, G. I. O. V. A. N. N. I., et al. "State and trait anxiety and depression in patients affected by gastrointestinal diseases: psychometric evaluation of 1641 patients referred to an internal medicine outpatient setting." *International journal of clinical practice* 2008; 62.7: 1063-9.
9. Pynnonen PA, Isometsa ET, Verkasalo MA, Kahkonen SA, Sipila I, Savilahti E, et al. Glutenfree diet may alleviate depressive and behavioural symptoms in adolescents with coeliac disease: a prospective follow-up case-series study. *BMC Psychiatry* 2005; 5: 14-5.
10. Hallert C, Sedvall G Improvement in central monoamine metabolism in adult coeliac patients starting a gluten-free diet. *Psychol Med* 1983; 13: 267–71.
11. [FAO] FaAO Maize in human nutrition. Rome, Italy: Food and Agriculture Organization of the United Nations. 1993;
12. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Ceilac disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 2419-26.

13. Popp, Alina, and Markku Mäki. "Gluten-Induced Extra-Intestinal Manifestations in Potential Celiac Disease—Celiac Trait." *Nutrients* 2019; 11.2: 320-1.
14. Booth CC. History of celiac disease. *BMJ* 1989; 298:527-8.
15. Dicke WK. Simple dietary treatment for the syndrome of GheeHerter. *Ned Tijdschr Geneesk* 1941; 85:1715-6.
16. Dicke WK, Weijers HA, Van De Kamer JH. Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr* 1953; 42:34-5.
17. Paulley JW. Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymph-node biopsies. *Br Med J* 1954; 2:1318-9.
18. Marsh, M.N. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (celiac sprue). *Gastroenterology* 1992; 102: 330-54.
19. Molberg, O., McAdam, S.N., Korner, R., Quarsten, H., Kristiansen, C., Madsen, L. ve diğçerleri. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nature Medicine* 1998; 4: 713-7.
20. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013; 6:43–52.
21. Greco L. Epidemiology of coeliac disease. *Proceedings of the Seventh International Symposium on coeliac disease*. Tampere: Finland; 1996;
22. Catassi C, Fabiani E, Rätisch IM, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412:29-30.
23. Vilppula A, Collin P, Mäki M, et al. Undetected coeliac disease in the elderly: a biopsy-proven population-based study. *Dig Liver Dis* 2008; 40:809-10.
24. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163:286-92.
25. Tatar G, Elsurur R, Simsek H, et al. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population. *Dig Dis Sci* 2004; 49:1479-84.
26. Dalgic B, Sari S, Basturk B, et al, Turkish Celiac Study Group. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1512-7.
27. Freeman HJ. Risk factors in familial forms of celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2010; 16: 1828–31.

28. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol.* 2002;2:647–55.
29. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Ciacci C, Cottone M, Sategna Guidetti C, Usai P, Cesari P, Pelli MA, et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet.* 2001; 358: 356–61.
30. Singh P., Arora A., Strand T.A., et al: Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 823-36.
31. Di Sabatino A, Corazza GR, Coeliac disease. *Lancet.* 2009; 373: 1480–93.
32. Meresse B, Ripoché J, Heyman M, Cerf-Bensussan N. Celiac disease: from oral tolerance to intestinal inflammation, autoimmunity and lymphomagenesis. *Mucosal Immunol.* 2009; 2: 8–23.
33. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1731-43.
34. Hujoel, Isabel A., Norelle R. Reilly, and Alberto Rubio-Tapia. "Celiac Disease: Clinical Features and Diagnosis." *Gastroenterology clinics of North America* 2019; 48.1: 19-37.
35. Nilsen EM, Lundin KE, Krajci P, Scott H, Sollid LM, Brandtzaeg P. Gluten specific, HLA-DQ restricted T cells from coeliac mucosa produce cytokines with Th1 or Th0 profile dominated by interferon gamma. *Gut.* 1995; 37:766–76.
36. Rossi M, Maurano F, Luongo D. Immunomodulatory strategies for celiac disease. *Int Rev Immunol.* 2005; 24: 479–99.
37. Caputo I, Barone MV, Martucciello S, Lepretti M, Esposito C. Tissue transglutaminase in celiac disease: role of autoantibodies. *Amino Acids.* 2009; 36: 693–9.
38. Mäki M, Collin P, Coeliac disease. *The lancet,* 1997; 349(9067): 1755-9.
39. Dominguez Castro P, Harkin G, Hussey M, et al: Changes in presentation of celiac disease in Ireland from the 1960s to 2015. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 864-71.
40. Ramakrishna B., Makharia G., Chetri K., et al: Prevalence of adult celiac disease in India: regional variations and associations. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 115-23.
41. Volta U, Caio G, Stanghellini V, et al: The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1988-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 194-5.
42. Kalkan C, Karakaya F, and Soykan I: Similarities and differences between older and young adult patients with celiac disease. *Geriatr Gerontol Int* 2017; 17: 2060-7.
43. Harris LA, Park JY, Voltaggio L, Lam-Himlin D. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 625-40.

44. Schosler L, Christensen L, and Hvas C: Symptoms and findings in adult-onset celiac disease in a historical Danish patient cohort. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 288-94.
45. Choung R, Rubio-Tapia A, Lahr B, et al: Evidence against routine testing of patients with functional gastrointestinal disorders for celiac disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1937-43.
46. Yang, Alice, et al. "Inflammatory bowel disease in patients with celiac disease." *Inflammatory bowel diseases* 2005; 11.6: 528-32.
47. Hernandez, Lincoln, and Peter H. Green. "Extraintestinal manifestations of celiac disease." *Current gastroenterology reports* 2006; 8.5: 383-9.
48. Briani, Chiara, Diana Samaroo, and Armin Alaedini. "Celiac disease: from gluten to autoimmunity." *Autoimmunity reviews* 2008; 7.8: 644-50.
49. Stazi, Anna Velia, Antonello Trecca, and Biagino Trinti. "Osteoporosis in celiac disease and in endocrine and reproductive disorders." *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2008; 14.4: 498-9.
50. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology*. 2001; 120:636–51.
51. Harper J, Holleran S, Ramakrishnan R, et al: Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am J Hematol* 2007; 82: 996-1000.
52. Halfdanarson T, Litzow M, and Murray J: Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007; 109: 412-21.
53. Abu Daya H, Lebwohl B, Lewis S, et al: Celiac disease patients presenting with anemia have more severe disease than those presenting with diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1472-7.
54. Leffler D., Green P., and Fasano A.: Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 561-71.
55. Di Sabatino A., Rosado M., Cazzola P., et al: Splenic hypofunction and spectrum of autoimmune and malignant complications in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 179-86.
56. Simons M., Scott-Sheldon L., Risech-Neyman Y., et al: Celiac disease and increased risk of pneumococcal infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2018; 131: 83-9.
57. Daron C., Soubrier M., and Mathieu S.: Occurrence of rheumatic symptoms in celiac disease: a meta-analysis: comment on the article "Osteoarticular manifestations of celiac disease and non-celiac gluten hypersensitivity" by Dos Santos and Liote. *Joint Bone Spine* 2017; 84: 645-6.

58. Collin P., Reunala T., Rasmussen M., et al: High incidence and prevalence of adult coeliac disease. Augmented diagnostic approach. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 1129-33.
59. Nieri M., Tofani E., Defraia E., et al: Enamel defects and aphthous stomatitis in celiac and healthy subjects: systematic review and meta-analysis of controlled studies. *J Dent* 2017; 65: 1-10.
60. Souto-Souza D., da Consolacao Soares M., Rezende V., et al: Association between developmental defects of enamel and celiac disease: a meta-analysis. *Arch Oral Biol* 2018; 87: 180-90.
61. Hadjivassiliou M., Grunewald R., Sharrack B., et al: Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain* 2003; 126: 685-91.
62. Cicarelli G., Della Rocca G., Amboni M., et al: Clinical and neurological abnormalities in adult celiac disease. *Neurol Sci* 2003; 24: 311-17.
63. Bashiri H., Afshari D., Babaei N., et al: Celiac disease and epilepsy: the effect of gluten-free diet on seizure control. *Adv Clin Exp Med* 2016; 25: 751-4.
64. Esteve M., Temiño R., Carrasco A., et al: Potential coeliac disease markers and autoimmunity in olmesartan induced enteropathy: a population-based study. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 154-61.
65. Wijarnpreecha K., Jaruvongvanich V., Cheungpasitpron W., et al: Association between celiac disease and schizophrenia: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 442-6.
66. Dima A., Jurcut C., Manolache A., et al: Hemorrhagic events in adult celiac disease patients. Case report and review of the literature. *J Gastrointest Liver Dis* 2018; 27: 93-9.
67. Castillo N., Vanga R., Theethira T., et al: Prevalence of abnormal liver function tests in celiac disease and the effect of a gluten-free diet in the US population. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1216-22.
68. Marciano F., Savoia M., and Vajro P.: Celiac disease-related hepatic injury: insights into associated conditions and underlying pathomechanisms. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 112-9.
69. Volta U., De Franceschi L., Lari F., et al: Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet* 1998; 352: 26-9.
70. Kumar S., Gress F., Green P., et al: Chronic pancreatitis is a common finding in celiac patients who undergo endoscopic ultrasound. *J Clin Gastroenterol* 2016; 1-2.
71. Sadr-Azodi O., Sanders D., Murray J., et al: Patients with celiac disease have an increased risk for pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1136-42.

72. Singh V., Haupt M., Geller D., et al: Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 7059-76.
73. Tersigni C., Castellani R., de Waure C., et al: Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 582-93.
74. Cakmak E., Karakus S., Demirpence O., et al: Ovarian reserve assessment in celiac patients of reproductive age. *Med Sci Monit* 2018; 24: 1152-7.
75. Bibbo S., Pes G., Usai-Satta P., et al: Chronic autoimmune disorders are increased in coeliac disease: a case-control study. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: 8562-3.
76. Roy A., Laszkowska M., Sundstrom J., et al: Prevalence of celiac disease in patients with autoimmune thyroid disease: a meta-analysis. *Thyroid* 2016; 26: 880-90.
77. Elfstrom P., Sundstrom J., and Ludvigsson J.: Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 1123-32.
78. Du Y., Shan L., Cao Z., et al: Prevalence of celiac disease in patients with Down syndrome: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 9: 5387-96
79. Kocsis D., Toth Z., Csontos A., et al: Prevalence of inflammatory bowel disease among coeliac disease patients in a Hungarian coeliac centre. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 141-2.
80. Hujoel I., Van Dyke C., Brantner T., et al: Natural history and clinical detection of undiagnosed celiac disease in a North American community. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 1358-66.
81. Rubio-Tapia A., Hill I., Kelly C., et al: American College of Gastroenterology Clinical Guideline: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 656-77.
82. Collin P, Reunala T, Pukkala E, et al. Coeliac disease associated disorders and survival. *Gut* 1994; 35:1215-6.
83. Ventura A, MagazzùG, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease Gastroenterology* 1999;117(2): 297-8.
84. Sategna Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, Aimo G, Mengozzi G. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut*. 2001;49(4):502-3.
85. Zanini B, Caselani F, Magni A, et al. Celiac disease with mild enteropathy is not mild disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:253-4.

86. Matysiak-Budnik T, Malamut G, de Serre NP, et al. Long-term follow-up of 61 coeliac patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet. *Gut* 2007; 56:1379-80.
87. Taavela, Juha, et al. "Validation of morphometric analyses of small-intestinal biopsy readouts in celiac disease." *PloS one* 2013; 8.10: 761-3.
88. Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, et al. Differential mucosal IL17 expression in two gliadin-induced disorders: Gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152:75-80.
89. Tanpowpong P, Broder-Fingert S, Katz AJ, Camargo CA, Jr. Predictors of gluten avoidance and implementation of a gluten-free diet in children and adolescents without confirmed celiac disease. *J Pediatr* 2012; 161: 471-5.
90. Ludvigsson J., Bai J., Biagi F., et al: Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014; 63: 1210-28.
91. Bai J., and Ciacci C.: World Gastroenterology Organisation global guidelines: celiac disease February 2017. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 755-68.
92. Almallouhi E., King K.S., Patel B., et al: Increasing incidence and altered presentation in a population-based study of pediatric celiac disease in North America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65: 432-7.
93. Bardella M.T., Elli L., Velio P., et al: Silent celiac disease is frequent in the siblings of newly diagnosed celiac patients. *Digestion* 2007; 75: 182-7.
94. Meini A., Pillan N.M., Villanacci V., et al: Prevalence and diagnosis of celiac disease in IgA-deficient children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 333-6.
95. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006;131:1981–2002.
96. Rashtak S, Murray JA. Tailored testing for celiac disease. *Ann Intern Med*. 2007; 147: 339–41.
97. Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 190–5.
98. Lewis NR, Scott BB. 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: 47–54.
99. Rubio-Tapia, Alberto, et al. "ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease." *The American journal of gastroenterology* 2013;108.5: 656-7.

100. Book L, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence of celiac disease among relatives of sib pairs with celiac disease in U.S. families. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:377-8.
101. Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Lahr BD, et al. Predictors of family risk for celiac disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:983-4.
102. Greco L, Romino R, Coto I, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut* 2002; 50:624-5.
103. Stenson WF, Newberry R, Lorenz R, et al. Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 393-4.
104. Grefte JM, Bouman JG, Grond J, Jansen W, Kleibeuker JH. Slow and incomplete histological and functional recovery in adult gluten sensitive enteropathy. *J Clin Pathol.* 1988; 41: 886-91.
105. Basso D., Guariso G., Fogar P., et al: Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides for celiac disease diagnosis and follow-up in children. *Clin Chem* 2009; 55: 150-7.
106. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabo I.R., et al: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136-60.
107. Hill I.D., Dirks M.H., Liptak G.S., et al: Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 1-19.
108. Giersiepen K., Lelgemann M., Stuhldreher N., et al: Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 229-41.
109. Van Meensel B., Hiele M., Hoffman I., et al: Diagnostic accuracy of ten second-generation (human) tissue transglutaminase antibody assays in celiac disease. *Clin Chem* 2004; 50: 2125-35.
110. Mozo L., Gomez J., Escanlar E., et al: Diagnostic value of anti-deamidated gliadin peptide IgG antibodies for celiac disease in children and IgA-deficient patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 50-5.
111. Frulio G., Polimeno A., Palmieri D., et al: Evaluating diagnostic accuracy of anti-tissue Transglutaminase IgA antibodies as first screening for Celiac Disease in very young children. *Clin Chim Acta* 2015; 446: 237-40.
112. Biagi F, Corazza GR. Defining gluten refractory enteropathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 13: 561-5.

113. Barada K., Habib R., Malli A., et al: Prediction of celiac disease at endoscopy. *Endoscopy* 2014; 46: 110-9.
114. Lebwahl B., Kapel R., Neugut A., et al: Adherence to biopsy guidelines increases celiac disease diagnosis. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 103-9.
115. Oberhuber G.: Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother* 2000; 54: 368-72.
116. Corazza G., and Villanacci V.: Coeliac disease: some considerations on the histological diagnosis. *J Clin Pathol* 2005; 58: 573-4.
117. <https://drahmetdobrucali.com/gluten-enteropatisi-colyak-hastaligi>.
118. Corazza G., Villanacci V., Zambelli C., et al: Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 838-43.
119. Adelman D., Murray J., Wu T., et al: Measuring change in small intestinal histology in patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 339-47.
120. Leffler D., Schuppan D., Pallav K., et al: Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut* 2013; 62: 996-1004.
121. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: The evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 28: 1042–66.
122. Singh, M., Friesen, C., & Singh, V. (2019). Lactase Deficiency and Colonic Mucosal Eosinophilia (P19-014-19). *Current developments in nutrition*, 3(Supplement_1), nzz049-P19.pp:1729.
123. Collin P, Maki M, Kaukinen K. It is the compliance, not milligrams of gluten, that is essential in the treatment of celiac disease. *Nutr Rev.* 2004; 62: 490-1.
124. Kneepkens CM, von Blomberg BM. Clinical practice: coeliac disease. *Eur J Pediatr.* 2012; 171: 1011-21.
125. Park, S. D., Markowitz, J., Pettei, M., Weinstein, T., Sison, C. P., Swiss, S. R., & Levine, J. Failure to respond to hepatitis B vaccine in children with celiac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2007; 44(4): 431-5.
126. Silano M, Volta U, Mecchia AM, et al. Delayed diagnosis of coeliac disease increases cancer risk. *BMC Gastroenterol.* 2007; 7: 8-9.
127. Dewar DH, Donnelly SC, McLaughlin SD, et al. Celiac disease: management of persistent symptoms in patients on a gluten-free diet. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 1348–56.

- 128.** Askling J, Linet M, Gridley G, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1428-35.
- 129.** Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut* 2010; 59: 547-57.
- 130.** Malamut G, Afchain P, Verkarre V, et al. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology* 2009; 136: 81–90.
- 131.** Rubio-Tapia A, Kelly DG, Lahr BD, et al. Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience. *Gastroenterology* 2009; 136: 99–107;
- 132.** Tack GJ, van de Water JM, Kooy-Winkelaar EM, van Bergen J, Meijer GA, von Blomberg BM, Schreurs MW, Bruins MJ, Edens L, Mulder CJ, et al. Can prolyl endoprotease enzyme treatment mitigate the toxic effect of gluten in coeliac patients? *Gastroenterology*. 2010;138:S–54:378-379.
- 133.** Nelson DL, Cox MM. *Biyokimyanın temelleri*. Ankara, Palme Yayıncılık Ankara, 2005; 116: 118-9.
- 134.** Biyoloji Çalışım: Organik Bileşikler: Proteinler, <http://biyolojiden.blogspot.com.tr/2015/11/organik-bilesikler-proteinler.html>
- 135.** Kimball, S. R., & Jefferson, L. S. New functions for amino acids: effects on gene transcription and translation. *The American journal of clinical nutrition*, 2006; 83(2): 500-7.
- 136.** Murray RK, Granner DK, Mayes P, Rodwell V. *Harper's illustrated biochemistry*. 28 (p. 588). New York: McGraw-Hill 2009; 237-48.
- 137.** Champe PC, Harvey RA. *Lippincott Biyokimya*. İstanbul: Tayf Ofset, 1997; 2.
- 138.** <https://aminoacidsguide.com/>.
- 139.** Harvey, R. A., & Ferrier, D. R. *Lippincott's illustrated reviews: Biochemistry*. 2011; 1-15.
- 140.** Figura, M., Kuśmierska, K., Bucior, E., Szlufik, S., Koziorowski, D., Jamrozik, Z., & Janik, P. Serum amino acid profile in patients with Parkinson's disease. *PloS one*, 2018; 13(1).
- 141.** Vissers YL, Dejong CH, Luiking YC, Fearon KC, Meyenfeldt MF, Deutz NE. Plasma arginine concentrations are reduced in cancer patients: evidence for arginine deficiency? *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1142–6.
- 142.** Gu Y, Chen T, Fu S, Sun X, Wang L, Wang J et al. Perioperative dynamics and significance of amino acid profiles in patients with cancer. *J Transl Med* 2015; 13: 35-6.


143. Miyagi Y, Higashiyama M, Gochi A, Akaike M, Ishikawa T, Miura T et al. Plasma free amino acid profiling of five types of cancer patients and its application for early detection. *PLoS One* 2011; 6: e24143.
144. Okamoto N, Miyagi Y, Chiba A, Akaike M, Shiozawa M, Imaizumi A et al. Diagnostic modeling with differences in plasma amino acid profiles between non-cachectic colorectal/breast cancer patients and healthy individuals. *Int J Med Med Sci* 2009; 1: 1–8.
145. Poschke I, Mao Y, Kiessling R, Boniface J. Tumor-dependent increase of serum amino acid levels in breast cancer patients has diagnostic potential and correlates with molecular tumor subtypes. *J Transl Med* 2013; 11: 290-1.
146. Barnes T, Bell K, DiSebastiano KM, Vance V, Hanning R, Russell C et al. Plasma amino acid profiles of breast cancer patients early in the trajectory of the disease differ from healthy comparison groups. *Appl Physiol Nutr Metab* 2014; 39: 740–4.
147. Nagata C, Wada K, Tsuji M, Hayashi M, Takeda N, Yasuda K. Plasma amino acid profiles are associated with biomarkers of breast cancer risk in premenopausal Japanese women. *Cancer Causes Control* 2014; 25: 143–9.
148. Shingyoji M, Iizasa T, Higashiyama M, Imamura F, Saruki N, Imaizumi A et al. The significance and robustness of a plasma free amino acid (PFAA) profile-based multiplex function for detecting lung cancer. *BMC Cancer* 2013; 13: 77-8.
149. Zhao Q, Cao Y, Wang Y, Hu C, Hu A, Ruan L et al. Plasma and tissue free amino acid profiles and their concentration correlation in patients with lung cancer. *Asia Pac J Clin Nutr* 2014; 23: 429–36.
150. Kim HJ, Jang SH, Ryu JS, Lee JE, Kim YC, Lee MK et al. The performance of a novel amino acid multivariate index for detecting lung cancer: a case control study in Korea. *Lung Cancer* 2015; 90: 522–7.
151. Fukutake N, Ueno M, Hiraoka N, Shimada K, Shiraishi K, Saruki N et al. A novel multivariate index for pancreatic cancer detection based on the plasma free amino acid profile. *PLoS One* 2015; 10.
152. Zhang J, Bowers J, Liu L, Wei S, Gowda GA, Hammoud Z et al. Esophageal cancer metabolite biomarkers detected by LC-MS and NMR methods. *PLoS One* 2012; 7.
153. Yatabe J, Yatabe MS, Ishibashi K, Nozawa Y, Sanada H. Early detection of colon cancer by amino acid profiling using AminoIndex Technology: a case report. *Diagn Pathol* 2013; 8: 203-4.

- 154.** Hasim A, Aili A, Maimaiti A, Mamtimin B, Abudula A, Upur H. Plasma-free amino acid profiling of cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia patients and its application for early detection. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 5853–9.
- 155.** Ihata Y, Miyagi E, Numazaki R, Muramatsu T, Imaizumi A, Yamamoto H et al. Amino acid profile index for early detection of endometrial cancer: verification as a novel diagnostic marker. *Int J Clin Oncol* 2014; 19: 364–72.
- 156.** Linlin Wang, Sha Liu, Wengang Yang, Haitao Yu¹, Li Zhang¹, Ping Ma, Peng Wu, Xue Li, Kenka Cho, Song Xue, Baohong Jiang. Plasma Amino Acid Profile in Patients with Aortic Dissection. *Scientific Reports*. 2017;7: 40146-7.
- 157.** Bi X., & Henry C. J. Plasma-free amino acid profiles are predictors of cancer and diabetes development. *Nutrition & diabetes*, 2017; 7(3): 249-50.
- 158.** Harper A, Miller R, Block K. Branched-Chain Amino Acid Metabolism. *Annu Rev Nutr* 1984; 4:409–54.

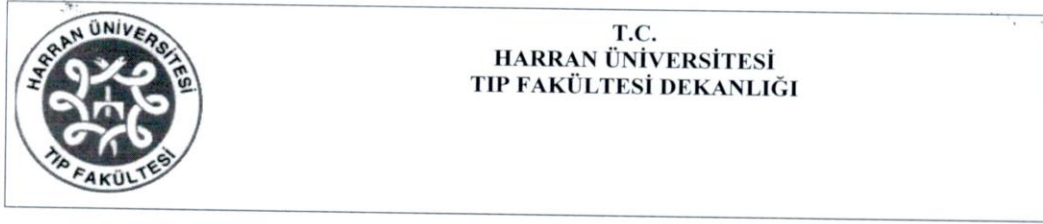
7. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı

HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ Etik Kurul Kararı	
TARİH	: 06.05.2019
OTURUM	: 05
SAAT	: 13:00

HRÜ/19.05.31	<p>Karar: Üniversitemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Prof. Dr. Necati YENİCE'nin yürütücüsü olduğu "Duodenoskopi İle Çölyak Tanısı Alan Hastalardan, Yeni Tanı Alan İle En Az Altı Ay Glutensiz Diyet Yapan Hastaların Plazma Serbest Aminoasit Profillerinin Sağlıklı Kontrol Gurubu İle Karşılaştırılması" başlıklı çalışmaya Etik Kurul onayı verilmesine,</p> <p>Oy birliği ile karar verilmiştir.</p> <p style="text-align: center;"> ASLI GİBİDİR Prof. Dr. Zehra YILMAZ Etik Kurul Başkanı</p>
---------------------	---

Ek-2: Turnitin Raporu



TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

Öğrencinin

T.C. : 20858545614

Adı, Soyadı : Atilla ÇİFTÇİ

Anabilim Dalı: İç Hastalıkları

Tezin Adı : Yeni Tanı Çölyak Hastaları ve En Az Altı Ay Glutensiz Diyet Alan Çölyak Hastalarının Amino Asit Profilinin Karşılaştırılması

MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM KOORDİNASYON KURULU BAŞKANLIĞINA

Yukarıda başlığı belirtilen **Yeni Tanı Çölyak Hastaları ve En Az Altı Ay Glutensiz Diyet Alan Çölyak Hastalarının Amino Asit Profilinin Karşılaştırılması** çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam **84** sayfalık kısmına ilişkin, 14/02/2020 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından "TURNITIN" adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı %17'dir.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 6 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Mezuniyet Sonrası Eğitim Koordinasyon Kurulu tarafından kabul edilen Uzmanlık Tezinin orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aşmadığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı, blok şeklinde alıntılar yapmadığımı ve tüm alıntıların bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağını gösterdiğimi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden her hangi birisinin yer almadığımı, etik ihlal tespiti halinde, tüm hukuki yasal işlemleri kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 17./02./2020

Tezi Hazırlayan Uzmanlık Öğrencisinin

Adı-Soyadı: Atilla ÇİFTÇİ

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım. 17./02./2020

Danışmanın

Unvanı-Adı-Soyadı: Prof. Dr. Necati YENİCE

İmzası:

Not: Tezde benzerlik oranı %25'ten yüksek olmamalıdır.

YENİ TANI ÇÖLYAK HASTALARI VE EN AZ ALTI AY GLUTENSİZ DİYET ALAN ÇÖLYAK HASTALARININ AMİNO ASİT PROFİLİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ORIJINALLIK RAPORU

% 17 BENZERLIK ENDEKSI	% 13 İNTERNET KAYNAKLARI	% 7 YAYINLAR	% 11 ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
----------------------------------	---------------------------------------	------------------------	---------------------------------

BİRİNCİL KAYNAKLAR

 tr.wikipedia.org İnternet Kaynağı	% 3
2 ahmetdobrucali.com İnternet Kaynağı	% 2
3 X Bi, C J Henry. "Plasma-free amino acid profiles are predictors of cancer and diabetes development", Nutrition & Diabetes, 2017 Yayın	% 1
4 KILIÇ, Avni, UYANIKOĞLU, Hacer and İNCEBIYIK, Adnan. "Rat Overinde İskemi-Reperfüzyon Üzerine N-Asetil Sistein ve Resveratrol'ün ", Dicle Üniversitesi, 2016. Yayın	% 1
5 Submitted to Harran Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
6 hdl.handle.net İnternet Kaynağı	% 1

	view.joomag.com İnternet Kaynağı	% 1
8	tpog.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
9	studylibtr.com İnternet Kaynağı	<% 1
10	Isabel A. Hujoel, Norelle R. Reilly, Alberto Rubio-Tapia. "Clinical Features and Diagnosis", Gastroenterology Clinics of North America, 2018 Yayın	<% 1
11	acikerisim.nevsehir.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
12	amino-asit.nedir.org İnternet Kaynağı	<% 1
13	www.turkbiyokimyadernegi.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
14	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<% 1
15	kongre2019.toraks.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
16	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1

17	Submitted to Kastamonu University Öğrenci Ödevi	<% 1
18	biyolojiden.blogspot.com İnternet Kaynağı	<% 1
19	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
20	biyolojifenokulu.blogspot.com İnternet Kaynağı	<% 1
21	Submitted to Fırat Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
22	openaccess.inonu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
23	www.tsn.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
24	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
25	bekircakir.com İnternet Kaynağı	<% 1
26	tip.fusabil.org İnternet Kaynağı	<% 1
27	cms.galenos.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
28	Submitted to Yeditepe University Öğrenci Ödevi	<% 1

		<% 1
29	www.bezmialemscience.org İnternet Kaynağı	<% 1
30	Norelle R. Reilly, Ritu Verma. "Time to Screen Children with Celiac Disease for Thyroid Disease?", The Journal of Pediatrics, 2016 Yayın	<% 1
31	mdpi.com İnternet Kaynağı	<% 1
32	www.tccd.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
33	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
34	zh.scribd.com İnternet Kaynağı	<% 1
35	Submitted to Afyon Kocatepe University Öğrenci Ödevi	<% 1
36	Submitted to Selçuk Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
37	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
38	Submitted to Istanbul Bilgi University Öğrenci Ödevi	<% 1

39	Selver Selen ÇAĞMAN, Şerife BAYRAKTAR, Belgin İZGİ, Gülhan OREKİCİ TEMEL. "Anterior Segment Parameters in Patients with Unilateral Pseudoexfoliation", <i>Turkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology</i> , 2018 Yayın	<% 1
40	Submitted to Baskent University Öğrenci Ödevi	<% 1
41	www.sagliktayenilikler.com İnternet Kaynağı	<% 1
42	Joda, Hamdi, Valerio Beni, Andreas Willems, Rainer Frank, Julian Höth, Kristina Lind, Linda Strömbom, Ioanis Katakis, and Ciara K. O'Sullivan. "Modified primers for rapid and direct electrochemical analysis of coeliac disease associated HLA alleles", <i>Biosensors and Bioelectronics</i> , 2015. Yayın	<% 1
43	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<% 1
44	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% 1
45	www.kbb.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
46	Esra ATAMAN, Murat Derya ERÇAL. "Genetic Approach to Frequently Seen Pediatric	<% 1

Gastrointestinal System Diseases: Review",
Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrics, 2016
Yayın

47	Submitted to The University of Manchester Öğrenci Ödevi	<% 1
48	daahk.org İnternet Kaynağı	<% 1
49	"Abstracts", Public Health Nutrition, 2013 Yayın	<% 1
50	Submitted to King's College Öğrenci Ödevi	<% 1
51	Submitted to Trakya University Öğrenci Ödevi	<% 1
52	Submitted to Canakkale Onsekiz Mart University Öğrenci Ödevi	<% 1
53	T Kemppainen, H Kröger, E Janatuinen, I Arnala, V.-M Kosma, P Pikkarainen, R Julkunen, J Jurvelin, E Alhava, M Uusitupa. "Osteoporosis in adult patients with celiac disease", Bone, 1999 Yayın	<% 1
54	Submitted to TechKnowledge Öğrenci Ödevi	<% 1
