

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

ÇÖLYAK HASTALARINDA DOKU TRANSGLUTAMİNAZ
ANTİKORLARINA GÖRE SERUM AMİLOİD A DÜZEYLERİ
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. REFİKA YORULMAZ ÇAKMAK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MEHMET ARHAN

ANKARA
MART 2020

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

**ÇÖLYAK HASTALARINDA DOKU TRANSGLUTAMİNAZ
ANTİKORLARINA GÖRE SERUM AMİLOİD A DÜZEYLERİ
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. REFİKA YORULMAZ ÇAKMAK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MEHMET ARHAN

Bu tez İç Hastalıkları Mezuniyet Derneği desteğiyle
satın alınan kit ile yapılmıştır.

ANKARA
MART 2020

KABUL VE ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Refika Yorulmaz Çakmak
Baba Adı	Halit
Doğum Yeri/Tarihi	Eskişehir / 03.09.1991
Diploma Tarihi / Diploma No	21.07.2015 / 2015-657-55180
Mezun Olduğu Fakülte	Adnan Menderes Üniversitesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay:48
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI:

Çölyak hastalarında Doku Transglutaminaz antikorlarına göre Serum Amiloid A düzeyleri karşılaştırılması

JÜRİ KARARI: İç hastalıkları Anabilim dalında araştırma görevlisi olarak çalışmakta olan Refika Yorulmaz Çakmak'ın 'Çölyak hastalarında Doku Transglutaminaz antikorlarına göre Serum Amiloid A düzeyleri karşılaştırılması' isimli tezi komisyonumuzca incelenmiş olup yapılan tez sınavında başarılı bulunmuştur. Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet Arhan

Prof. Dr. İbrahim DOĞAN
Y.C. G.Ü.T.İ. Sesi Hastanesi
Gastroenteroloji Uzm. Dr.
İhtisas No: 01758

ÜYE

ÜYE
Prof. Dr. Erhan / 01758
Dip. No: 22751
Sag. Bas. Sesi Hastanesi

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TEŞEKKÜR.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Çölyak Hastalığı.....	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3 Patogenezis	4
2.1.3.1 Çevresel Faktörler	5
2.1.3.2 Genetik.....	5
2.1.3.3 İmmün Faktörler	6
2.1.4 Semptom ve bulgular.....	7
2.1.5 Ekstraintestinal Özellikler	8
2.1.6 Çölyak Hastalarında Tanı.....	10
2.1.7 Laboratuar Bulgular	12

2.1.7.1 Serolojik testler	13
2.1.7.2 Yeni tanı metodları.....	14
2.1.8 Patolojik biyopsi	14
2.1.9 Ayırıcı Tanılar	17
2.1.10 Tedavi.....	17
2.1.11 Prognoz ve komplikasyonlar	19
2.2 SERUM AMİLOİD A.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1 Hastalar ve Çalışma Dizaynı	22
3.2. Çalışma Değişkenleri	23
3.2.1. Demografik Özellikler.....	23
3.2.2. Laboratuvar Değişkenleri	23
3.2.3 Serum Amiloid A Analizinin Yapılması.....	23
3.3 Kullanılan İstatistiksel Yöntem	24
4. BULGULAR.....	25
4.1 Antikor ile ilgili bulgular	29
4.2 SAA ile ilgili bulgular.....	36
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR.....	50
7. KAYNAKLAR	51

8.ÖZET	63
9. ABSTRACT.....	65
10. EKLER.....	67
10.1 EK-1 Gönüllü Olur Formu	67
10.2 EK-2 Olgı Kayıt Formu	72
10.3 EK-3 Etik Kurul Onayı	73
10.4 EK-4 Özgeçmiş Formu	76

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.Farklı serolojik testlerin spesifitesi ve sensitivitesi.....	14
Tablo 2.ÇH’de görülen intestinal lezyonlar	16
Tablo 3. Hastaların Diyetle Kaçamak Sıklığına Göre Değerlendirilmesi	26
Tablo 4. Hastaların Çölyak Hastalık Süresine Göre Değerlendirilmesi.....	26
Tablo 5. Hastaların BKI’ya Göre Değerlendirilmesi	27
Tablo 6. Tüm ÇH’nin demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları	28
Tablo 7. Hastaların Vitamin D Düzeyine Göre Değerlendirilmesi	29
Tablo 8. Hastaların Antikor Sonucuna Göre Değerlendirilmesi	31
Tablo 9. Diyetle Kaçamak Sıklığı- Antikor İlişkisi	33
Tablo 10. SAA ile Antikor İlişkisi	35
Tablo 11. Hastaların SAA Sonucuna Göre Değerlendirilmesi.....	37
Tablo 12. SAA Yüksek Saptanan Hastalar ile Çölyak Hastalık Süresi İlişkisi.....	39
Tablo 13. SAA Düzeyi ve Çalışma Değişkenleri Arasındaki Korelasyon Sonuçları	41
Tablo 14. Antikor üzerine etkili faktörlerin Tek Değişkenli Ve Çok Değişkenli Logistic Regresyon Analizi ile değerlendirilmesi	42
Tablo 15. SAA üzerine etkili faktörlerin Tek Değişkenli Ve Çok Değişkenli Logistic Regresyon Analizi ile değerlendirilmesi	43

KISALTMALAR DİZİNİ

ÇH: Çölyak Hastalığı

HLA: İnsan lökosit antijeni (Human leukocyte antigen)

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

IFN: İnterferon

MHC: Büyük doku uygunluk kompleksi (Major histocompatibility complex)

İEL: İntraepitelyal Lenfosit

IgG: İmmünglobulin G

IgA: İmmünglobulin A

tTG: Doku transglutaminaz

EMA: Endomisyal antikor

DM: Diabetes mellitus

CRP: C-reaktif protein

ALT: Alanin aminotransferaz

İBS: İrritabl Barsak Sendromu

BKI: Beden Kitle İndeksi

EH: Epitelyal hücre

mm: milimetre

mg: miligram

mL: mililitre L: litre

Bx: biyopsi

TEŞEKKÜR

Eğitim sürecime katkıda bulunan başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Turgay Arınsoy olmak üzere tüm değerli hocalarıma;

Tez çalışmamın tamamlanması süresince yol göstericiliği, sabrı ve fedakârlığı için tez danışmanı hocam Prof. Dr. Mehmet Arhan; çalışmanın planlama ve yürütülmesine olan katkılarından dolayı Prof. Dr. Özlem Gülbahar'a,

Güzel bir asistanlık geçirmemi sağlayan başta eş kıdemlerim ve diğer asistan arkadaşlarıma, iç hastalıkları hemşireleri ve personellerine;

Her zaman yanımda olan, bugünlere ulaşmamı sağlayan bu hayattaki en değerlilerim ve destekçilerim; canım annem, babam, ablam ve kardeşime ve tez çalışmamdaki yardımlarından dolayı yoldaşım, eşim Yunus Çakmak'a çok teşekkür ediyorum.

Dr. Refika Yorulmaz Çakmak

Ankara 2020

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı (ÇH) (Sprue, çölyak sprue ve glüten enteropatisi olarak da adlandırılır) bazı taneli gıdaların depo protein olan glütene karşı immünolojik yanıtın neden olduğu diyet bozukluğudur (1). Bu yanıt proksimal ince barsak mukozasında yaygın hasarla sonuçlanarak besin emilim yetersizliğine neden olur. Her ne kadar semptomlar 6 ay ile 24 ay arasında gelişse de çocuklarda süten beslenme kesildikten sonra oluşur ve bu nedenle genellikle çocukluk ve adölesan yaşlarda ortaya çıkar ancak yetişkin hastalarda da başlamaktadır. İleri yaşta ortaya çıkan ÇH’de klinik daha çok ekstraintestinal sistemle ilgili olarak ortaya çıkar. Örneğin diyare ve kilo kaybı daha az görülürken anemi daha sıktır. Bu yüzden erişkin hastalarda akla gelmedikçe tanıda gecikmeler meydana gelmektedir. ÇH teşhisinde en önemli nokta semptomu veya bulgusu olan kişide hastalıktan şüphelenmektir (2). Son 50 yılda ÇH prevalansında artış mevcuttur. Tanı; glüten içeren diyet altında oluşan klinik, ince barsak mukozal biyopsisi ve serolojik testlerin kombinasyonuna dayanır. ÇH’yi anormal serolojik test sonuçları, anormal ince barsak biyopsisi ile tanı alan ve glütensiz diyet ile klinik iyileşme olan bir otoimmün hastalıktır. ÇH tipik semptomları kilo kaybı, kronik ishal, abdominal distansiyon, büyüme geriliği ile karşımıza çıkmaktadır. Atipik semptomlar olarak da dermatitis herpetiformis, demir eksikliği anemisi, osteoporoz görülebilmektedir. Semptomların çoğu tanı konduğundan yaklaşık 10 yıl önce başlamıştır. Atipik ve değişken bulgularından dolayı, çölyak hastalığı toplumda ağır şekilde gözden kaçmaktadır(3).

AMAÇ: ÇH’de bir inflamasyon markerı olan SAA düzeyinin araştırılmasıdır. ÇH diyet uyumu olan ve olmayan hastalar, tTG pozitif veya negatif olan hasta gruplarında ve ÇH süresi ile SAA düzeyleri arasında fark olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çölyak Hastalığı

ÇH genetik olarak yatkın bireylerde diyetle alınan glutene karşı oluşan uygunsuz inflamatuvar yanıt ile karakterize kronik otoimmün bir hastalıktır. Buğday, arpa ve çavdar gibi gluten içeren gıda maddelerinin alımı ile aktive olmaktadır (4).

2.1.1. Tarihçe

Kapadokyalı Aretaeus MÖ 1. yüzyılda ilk kez ÇH'den bahsetmiş, İngiliz Dr. Samuel Gee 1888'de 'On the Coeliac Affection' tez çalışması ÇH'nin bugün bilinen kliniğini tanımlamıştır (5, 6). Hollandalı Dr. Willem Karel Dicke ÇH'de diyetle alınan glutenin zararlı etkisini ortaya çıkarmıştır (7). İlerleyen yıllarda Dicke ve arkadaşları, buğday proteininin suda erimeyen fraksiyonu olan glutenin alkolde eriyen bölümü olan gliadinin, ÇH'de yağ malabsorbsiyonu oluşturan başlıca etken olduğunu söylemişlerdir (8). Birkaç yıl sonra, Paulley tarafından 1954 yılında intestinal biyopsi tekniklerinin gelişmesi ile karakteristik histopatolojik bulgular doğrulanmış, hedef organın ince barsak olduğu belirlenmiştir. Hastalığın erişkinlerde de görülebileceği Rubin tarafından kanıtlanmıştır(9). 20. yüzyılın ortalarında diyetten buğdayın çıkarılmasıyla hastalarda belirgin düzelme olduğu gösterilinceye kadar, hastalara ampirik tedavi uygulanmıştır. Hastalığın nedeninin gluten olduğu, glutensiz diyet ile kript hiperplazisi, villöz atrofi ve intraepitelyal lenfositlerde artış gibi karakteristik histopatolojik bulguların düzelmesiyle

kanıtlanmıştır (10). MARSH histolojik sınıflaması geliştirilmiştir. 20. Yüzyılın sonlarına doğru tTG otoantijen olduğu Dietrich tarafından gösterilmiştir(11).

2.1.2. Epidemiyoloji

Pek çok ÇH’de semptomlar hafif olması sebebiyle gerçek prevalansı bilinmemektedir. Klinik sıklığı 1/3345 olarak görüldüğü halde serolojik testlerle taramalarda dünya çapında prevalansının 1/266 olduğu gösterilmiştir(1, 12). Belirgin coğrafik dağılım gösterir ve en yüksek insidansı Batı Avrupa’dadır. İrlanda’da prevalansı 1/300 civarındadır(13) Serolojik testler ile popülasyon taramalarında Kuzey Avrupalı beyaz ırkta 1/100 oranında olup, ÇH klinik teşhisi %10 oranında olmasının sebebi ile vakaların çoğunluğu asemptomatik veya teşhis edilmemiş durumdadır. Çölyak Sprue kadınlarda erkeklerden 2-13 kat daha sık görülmüştür (1). Türkiye’de Çölyak Hastalığı prevalansına ait yeterli ve sağlıklı veriler bulunmamaktadır. Ülkemizde ÇH görülme sıklığı pediyatrik hastalarda %0,5-%1 arasında değişmektedir (14-16). Elsürer ve arkadaşlarının tTG antikorları ile yaptığı bir taramada Türk popülasyonunda Çölyak Hastalığı prevalansı % 1,3 (1/111) olarak bulunmuştur (17).

2.1.3 Patogenezis

Çölyak Hastalığının patogenezinde intestinal mukozanın glutene duyarlılığı bulunmaktadır. Klinik bulgular, değişken çevresel, genetik ve immün etkenlere bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir.

2.1.3.1 Çevresel Faktörler

Gluten terimi prolamin ve gluteninleri kapsar. Gliadin proteinleri ile enterik patojenler arasındaki immünolojik benzerlik muhtemelen patogeneizde rol almaktadır. Bu hipotez adenovirüs 12'nin 54 kDa E1b protein katmanı ile bir aminoasit bölgesinin benzerliğini gösteren alfa gliadin analiz çalışması ile gösterilmiştir (18). ÇH olan hastaların kontrol grubuna göre adenovirüs 12 ile geçirilmiş enfeksiyon öyküsünün yüksek olduğu gösterilmiştir (19). Diğer virüsler (HPV1, HCV, Rubella, HSV 1, Adenovirüs tip 7) interferon ve cerrahi tetikleyici faktördür(13, 20-22). Yulaf, diğer gluten içeren hububatlardakinden görece daha küçük toksik prolamin parçası içermektedir, bu nedenle bazı ÇH yulafı tolere edebilmektedir (23). Pirinç ve mısır ise toksik prolamin içermeyen, bu hastaların tüketebileceği güvenli tahıllardır(24). Otoimmün sürecin başlama ve gelişmesiyle glutene maruz kalma süresi doğru orantılıdır(25). ÇH'de glutenin içindeki gliadin çeşitli dokulara karşı Ig A'nın ön planda olduğu güçlü humoral ve hücrel immün yanıt gelişir. İnce barsak mukozasının verdiği immünolojik cevap Th1/Th0 CD4+ gluten duyarlı T hücrelerinin aktivasyonunu içerir. Bu immün yanıt sonucunda ince barsak mukozasında patolojik değişiklikler görülmektedir.

2.1.3.2 Genetik

Çölyak hastalığının genetik temeli, geleneksel olarak "Human Leukocyte Antigen" (HLA) ilişkili ve HLA ilişkili olmayan varyantlar olarak ikiye ayrılır (26).

Glutenin sindirim sistemine girmesiyle ince barsak mukozasında bulunan gliadin peptitleri ile HLA sınıf II moleküllerinin birleşmesi sonucunda immnolojik olaylar zinciri başlamaktadır. Bu reaksiyonu en fazla gösteren doku grupları HLADQ2 VE DQ8'dir. Gluten absorbe edildikten sonra HLA DQ2 veya DQ8 eksprese eden lamina proprianın antijen sunan dentritik hücreleri, gliadin peptidlerini uyarılmış T lenfositlerine sunarlar. Bu lenfositler daha sonra immün globulin üretmeleri için B lenfositleri ve esas olarak interferon γ olmak üzere IL 4-5-6-10, TNF α ve TGF β gibi sitokinleri salgılaması için T lenfositlerini uyarır. Bu sitokinler enterositlerde hasara yol açmakla kalmaz, hücreleri sensitize ederek doğrudan hasara uğramalarına neden olurlar (27) ÇH sadece HLA DQ2 (%95) veya HLA DQ8 (%5) Tipi sınıf II doku molekülü olanlarda gelişir, bu da toplumun %36' sında bulunur (27).

Aile çalışmaları genetik faktörlerin ÇH'de patogenezinde önemli olduğunu göstermiştir. Hastaların birinci derece akrabalarında hastalığın görülme oranı % 8-18 arasında iken monozigot ikizlerde % 70 oranında, dizigotik ikizlerde %11 oranında görülür (26, 28, 29). ÇH tanısı almış bir bireyin birinci derece akrabalarında hastalığın görülme oranı %10'dur (30). Howell ve arkadaşları ÇH'de 6. kromozomdaki spesifik HLA class II DQ2 haplotipi ile ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir (31).

2.1.3.3 İmmün Faktörler

Gliadin ve ilgili prolaminlere karşı humoral ve hücrel yanıt meydana gelmektedir. Tedavi edilmemiş hastaların çoğunda, tedavi edilmiş hastaların bazılarında ve tedavi edilmiş olup subklinik hastalığı olan hastaların bazılarında

pürifiye gliadine ve gliadinin tüm bölümlerine karşı Ig A ve G oluşabilmektedir. AGA'lar ÇH patogenezinde şart değildir. Geçirgenliği bozulmuş barsak epitelinden tam olarak sindirilemeyen gluten proteinlerinin geçişi sırasında nonspesifik yanıt olarak da salgılanabilir. Pek çok normal insanda da bu antikorlar yüksektir (32). Düz kası çevreleyen bağ doku yapısı olan endomisyuma karşı gelişen Ig A antikorları ÇH için patognomoniktir. Endomisyumdaki hedef antijen doku transglutaminaz enzimidir(33). Transglutaminaza karşı gelişen reaksiyon gösteren bu antikorlar gastrointestinal petidazlara ve proteolizise dirençli olup tam sindirilemez ve immün yanıtı tetikler. Patogeneizde hücre aracılı immün yanıt da önemlidir(1). Tedavi edilmemiş hastalarda fazlaca bulunan intraepitelyal lenfositlerde ise CD 8 pozitif bulunmuştur. Glutensiz beslenen hastalardaki intraepitelyal lenfositlerin bulunması ön planda diyetle uymadığını gösterir.

2.1.4 Semptom ve bulgular

Gastrointestinal semptom ve bulgular, tutulan ince barsak uzunluğuna ve hastanın yaşına göre değişir. Klasik malabsorbsiyon semptomları, ishal, steatore, kilo kaybı, abdominal distansiyon, güçsüzlük, anoreksia, kaslarda zayıflık veya büyüme geriliği, özellikle infantlarda (<2 yaş) daha sıktır. Erişkinlerde ciddi malabsorbsiyon belirtilerinin çoğu bulunmaz. Kronik diyare, dispepsi veya flatulansdan yakınırılar, genelde malabsorbe besinlerin kolonik bakteriyel sindirimi sonucu oluşur fakat kilo kaybının şiddeti değişken olabilmektedir(1). Diyare sürekli olmaktan ziyade epizodiktir. Gece veya sabah erken diyaresi sıktır. İntestinal tutulumu yaygın olan hastalarda günde 10'dan fazla dışkılama vardır. Hastaların dışkılarının yağ oranı yüksek olduğu için gaita rengi açık gri renktedir

ve suda yüzer. Steatore proksimal ince barsakla sınırlı olan hastalarda sıklıkla yoktur (1). Birçok yetişkinde semptomlar yoktur veya minimaldir, genelde ekstraintestinal atipik bulgularla hastaneye başvurmaktadır. Halsizlik, depresyon, demir eksikliği anemisi, osteoporoz, kısa boy, pubertede gecikme veya fertilitede azalma saptanır. Ortalama pozitif serolojik testi olan hastaların %40'ında hastalığa ait semptomlar bulunmaz, bu hastalarda hastalığın doğal öyküsü net olmayıp sessiz sprue olarak adlandırılır.

2.1.5 Ekstraintestinal Özellikler

Anemi, osteopenik kemik hastalığı, nörolojik semptomlar ve mensturasyon anormalliklerini kapsar (24). İdiyopatik hiposplenizm erişkinlerin % 50'sinden fazla olmakla birlikte trombositoz, deforme eritrositler ve splenik atrofi ile birlikteliği mevcuttur (34). Uzun süredir olan kalsiyum malabsorbsiyonu sonucunda ÇH'de sekonder hiperparatroidizm gelişebilir (1) Şiddetli hastalıkta etiyojisi aydınlatılamamış santral veya periferel sinir sistemi lezyonlarına bağı nörolojik semptomlar görülebilir. En sık görülen nörolojik semptom ataksi ÇH'de %17'sinde görülür. Serebellum, spinal kordun posterior kollumunun ve periferel sinirlerin immünolojik hasarı sonucu olduğı düşünülür ve 'gluten ataksi' şeklinde adlandırılır. Duyu kaybı ile birlikte kas güçsüzlüğü ve parestezi bazen görülür ve periferel nöropati ve spinal kordun nadir yama tarzında demiyelinizasyonu, serebeller atrofi ve kapiller proliferasyon "Wernice Ensefalopatisi'ni" akla getirir(35). ÇH'de % 30'unda geçici karaciğer enzim yüksekliğı görülebilmektedir (36). Bazılarında otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, otoimmün kolanjit,

primer sklerozan kolanjit gelişir. Karaciğer yetmezliği ve karaciğer transplantasyonu bu hastalarda daha sık görülür (1).

ÇH'li hastalarda otoimmün hastalıkların sıklığı artmıştır. (Otoimmün troid hastalıkları (Graves hastalığı, Hashimoto Hastalığı), Sistemik Lupus Eritematosus, Sjögren Sendromu, Skleroderma, Polimiyozit, Romatoid Artrit gibi bağ doku hastalıkları, Addison hastalığı, Myastenia Gravis, atrofik gastritis ve pankreatik yetersizlikle birlikte görülebilmektedir. Astım ve inflamatuvar barsak hastalığı ile birlikteliği artmıştır (37-39). Hipotiroidizm, hipertirodiye göre daha sık görülür (36). Selektif IG A eksikliği 10 kat fazla görülür (1). İnsülin bağımlı diabetes mellitusu olan hastalarda % 3-8 oranında ÇH görülmektedir. Tip 1 DM ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (39).

Fizik muayenede hafif vakalarda normaldir, malabsorbsiyon gelişen vakalarda anemiye bağlı solukluk, vitamin K eksikliğine bağlı kolay kanama veya morarma, vitamin A eksikliğine bağlı hiperkeratozis, vitamin B12 veya E vitamin eksikliğine bağlı nörolojik bulgular (periferik nöropati, ataksi), subkutan yağ dokusu ve kas kaybı saptanır. Batın muayenesinde hiperaktif barsak sesleri ile birlikte distansiyon saptanabilir(40).

Dermatitis herpetiformin çölyak hastalığının kutanöz varyantı olarak kabul edilmektedir. Karakteristik olarak deri döküntüsü vardır, boyun, kafa derisi, gövde üzerinde, extremitelerin ekstensör yüzeylerinde kaşıntılı papüloveziküler lezyonlardan oluşmaktadır. Dermal papillada granüler tarzda Ig A birikintileri ile karakterizedir. Cilt lezyonları glutensiz diyet ile iyileşmektedir. Çölyak

hastalığında %10'undan az oranında dermatitis herpetiformis oluşur. Bununla birlikte, dermatitis herpetiformisli hastaların tümünde intestinal mukozada biyopside ÇH belirtisi mevcuttur ancak klinik semptomları olarak belirgin değildir(3, 41).

2.1.6 Çölyak Hastalarında Tanı

Klinik olarak şüphelenilen hastalarda gönderilen serolojik antikorların pozitif olduğu olgularda yapılan ince barsak biyopsisinin alınması ve tipik histopatolojik bulgularının gösterilmesi ile konulmaktadır. Endoskopik biyopsi altın standart yöntemdir. ÇH tanısı kesin olmalıdır çünkü tedavisi ömür boyu glütensiz beslenmedir(13).

Klinik, histopatolojik ve immünolojik özelliklere göre ÇH çeşitli kategorilere ayrılır. Buna göre Klasik(semptomatik) ÇH, atipik ÇH, sessiz, potansiyel ÇH olarak gruplandırılabilir. Ayrıca Seronegatif, yavaş yanıtı, sessiz, Refrakter ÇH şeklinde de gruplandırmaya eklenebilir.

Seronegatif ÇH; ÇH'nin %2-15'i seronegatifdir. Bu hastalarda diğer villöz atrofi nedenleri dışlanmış olup, HLA-DQ2/DQ8 pozitif ve ÇH ile patolojik biyopsisi uyumlu ve glütensiz diyetle yanıt mevcuttur. Hastalara daha ileri yaşta ve villöz atrofileri daha şiddetlidir. Hastalığın erken dönemlerinde, düşük glutenli beslenenlerde, immün yetmezliği bulunan hastalar (CVID gibi) veya immünsupresif ilaç kullanan hastalarda seronegatif ÇH görülebilmektedir.

Sessiz ÇH; tesadüfen yapılan taramalarda çölyak enteropatisi saptanır ancak hastalarda herhangi bir klinik bulgu bulunmamaktadır. Bu grupta %4-5 ÇH

sıklıkla ÇH bildirilmektedir. Bu hastalar genelde 1. Derece akrabasında ÇH saptanması nedeniyle yapılan taramalarda saptanmaktadır(22).

Yavaş yanıtli ÇH; en az 6-12 ay diyetle uyum göstermesine rağmen klinik ve laboratuvar anormalliklerin devam etmesidir. %7-30 arasında hastada görölmektedir. En sık sebebi kasten veya yanlışlıkla glöten alımıdır(41, 42).

Potansiyel ÇH; bu hasta grubu ise EMA veya tTG antikoru pozitif olduğu halde ince barsak biyopsileri normal ya da minimal değişiklik gösteren hastalardır. Genetik doku grupları ÇH ile uyumludur. İlerleyen yıllarda glöten enteropatisi gelişme riski taşırlar ve yakın takip edilmelidirler(42).

Refrakter ÇH; 12 aydan uzun süre glötenli diyetle rağmen vilöz atrofi ile birlikte malabsorbsiyon bulgularının devam etmesi veya rekürrens göstermesidir. İnsidansı %0,04-1,5'dir. Vakalar genellikle 50 yaşın üzerindedir. İnterapitelyal lenfositlerin immunfenotiplemesine göre iki tipe ayrılır. Tip 1'de normal fenotipli lenfositler bulunur. Semptomlar, endoskopik görünüm ve histoloji genellikle hafiftir. Tip 2'de ise premalign interapitelyal lenfositler bulunur. Tip 1 prognozu iyi, 5 yıllık sağ kalımı %80-96 bulunmuştur. Tip 2'nin prognozu kötüdür. Aşırı kilo kaybı ve protein kaybettiren enteropati ile birlikte ciddi malnutrisyon mevcuttur. 5 yıllık sağ kalımı %58 bulunmuştur(43, 44). Refrakter çölyak hastalarında tedavide yüksek doz kortikosteroid verilir, klinik belirtiler kaybolduktan sonra azaltılır ve en düşük düzeyde tutulur. Hastanın KS ihtiyacı fazla ise KS'in yanına azatiopürin veya 6 merkaptopürin tedaviye eklenebilirken bu ajanlara da cevapsız ise immünsüpresif tedavi veya kemoterapi verilir(43, 44).

2.1.7 Laboratuvar Bulgular

Hastalarda nonspesifik laboratuvar anormallikleri bulunur. Hastalığın şiddetine ve intestinal tutulumun uzunluğuna bağlı olarak malabsorbsiyon durumuna göre değişiklik olabilmektedir. Eğer sınırlı bir tutulum mevcut ise demir eksikliği anemisinin sebep olduğu mikrositik bir anemi karşımıza çıkabilir. Barsaklar eğer yaygın tutulmuşsa vitamin eksiklikleri de tabloya eşlik eder. Folat veya vitamin B12 eksikliğine bağlı olarak makrositer bir anemi görülür (45). Düşük kalsiyum, yüksek alkalen fosfataz seviyesi, D vitamini absorbsiyon bozuklukları karşımıza osteoporoz veya ostemalazi ile karşımıza çıkmaktadır. Osteoporozun araştırılması ÇH'de önerilmektedir. Osteoporoz araştırılmasında DEXA kullanılmaktadır. ÇH'de yağda eriyen solubl vitaminlerin malabsorbsiyonu görülmektedir. Vitamin K eksikliğine bağlı Protrombin zamanında uzama, Vitamin A eksikliğine bağlı hiperkeratozis görülebilmektedir. İnce barsaktan protein kaybına bağlı albümin seviyesinde azalma görülür. Bu da diyet uyumsuzluğu ve kötü beslenmeyi gösterir. Şiddetli ishali olan hastalarda elektrolit bozuklukları hipokalemi, hipomagnezemi görülebilmektedir. Metabolik asidoz ve nonanyonik gap bozuklukları görülmektedir. Karaciğer fonksiyon testlerinden aminotransferazlarda hafif bir yükselik hastaların %40'ında görülebilmektedir (3).

ÇH yakınlarının taranması veya diyabetes mellitus, hipotroidi veya Down sendromu gibi eşlik eden hastalıkları olanlarda ÇH açısından incelenerek tespit edilebilir(25).

2.1.7.1 Serolojik testler

Çölyak hastalığından şüphe edilen tüm hastalarda serolojik testler mutlaka gönderilmelidir. Önerilen test ÇH'nin tanısında %95 sensitivite ve %99 spesifiteye sahip olan doku transglutaminaz ıg A (Ig A tTG) antikorudur(tablo 1)(41). Düşük sensitivite ve spesifitelerinden dolayı Antigliadin antikorlarının bakılması önerilmemektedir. Çölyak hastalığında Ig A eksikliği %3 'den fazla bulunduğundan dolayı çöliak hastalığından kuvvetle şüphelenildiği zaman Ig A tTG negatif hastalarda Ig A eksikliği varlığının ekarte edilmesi için Ig A seviyesine bakılması önerilmektedir(46). Endomisyal antikorun spesifitesi daha yüksek iken tTG antikorunun sensitivitesi daha yüksektir (Tablo 1). Mukozal hasarın derecesi ile endomisyal antikor ve tTG antikor titresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Antikor titresi >100 U olanlarda ağır villöz atrofi saptanmaktadır(47). Deamine gliadine peptiler HLA DQ2/8 'e yüksek afinite ile bağlanır. Deamine gliadine IgG antikor testinin spesifite ve sensitivitesi yüksektir. Ig A eksikliği olanlarda en iyi seçenektir ve genç hastalarda bu antikora bakılması yararlıdır. Ig A eksikliği olanlarda diğer bir seçenek tTG Ig G antikorudur(48). Bu hastalarda diğer villöz atrofi yapan giardia ve bakteriyel aşırı çoğalma gibi sebepler araştırılmalıdır(49). Bütün antikorların seviyesi, diyetten glüten çıkarıldığında 6-12 ay sonra serolojik markerlerin %80'i, 5 yıl sonra >%90 negatifleşir (50). Özellikle glütensiz diyet uygulandıktan sonra semptomları yetersiz gerileyen hastalarda antikorlar takipte kullanılmaktadır.

Tablo 1.Farklı serolojik testlerin spesifitesi ve sensitivitesi

Antijen	Antikor Tipi	Sensitivitesi % (aralık)	Spesifitesi %(aralık)
Gliadin	IgA	85 (57-100)	90 (47-94)
	IgG	80 (42-100)	80 (50-94)
Endomisyum	IgA	95 (86-100)	99 (97-100)
	IgG	80 (70-90)	97 (95-100)
Doku transglutaminaz	IgA	98 (78-100)	98 (90-100)
	IgG	70 (45-95)	95 (94-100)
Deamine gliadin peptit	IgA	88 (74-100)	90 (80-95)
	IgG	80 (70-95)	98 (95-100)

2.1.7.2 Yeni tanı metodları

Mukozal TG2 spesifik Ig A depozitler, Flow Sitometride intraepitelyal lenfosit sayısı >%15 saptanırsa spesifitesi %97 bulunmuştur(51). Kanda HLADQ-gluten tetramer ve gluten spesifik CD4+ T hücrelerinin tespiti, Gluten reaktif İnterferon γ sekrete eden T hücreler umut verici sonuçlar elde edilmiştir(41, 52).

Video kapsül endoskopi makroskopik özelliklerin belirlenmesinde üst endoskopiye göre daha sensitif (%92), komplikasyonların tespit edilmesinde faydalıdır. Parsiyel villöz atrofi ve nonatrofik lezyonları belirlemede atlanabilir(53). İntestinal yağlı asit bağlayıcı protein diyetle bağlı kalmayan hastalarda veya kasıtsız olarak gluten alımının belirlenmesinde yararlı olabilir(54).

2.1.8 Patolojik biyopsi

ÇH için pozitif serolojili hastalarda tanının doğrulanması için standart metod; proksimal duodenum (bulbus) ve distal duodenumdan endoskopik

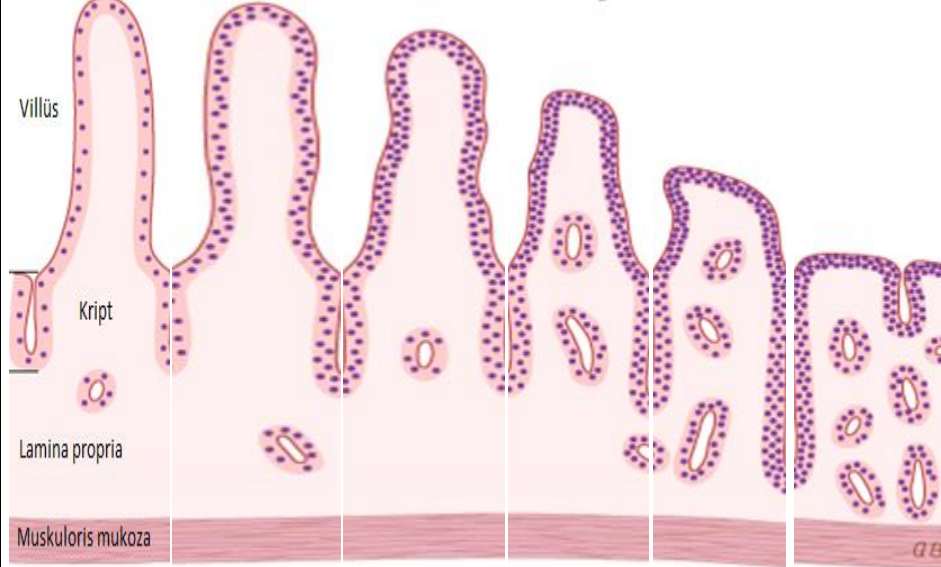
mukozal biyopsisi alınmasıdır. Nadiren mukozal biyopsisi semptomlar ve laboratuvar sonuçları açısından çölyak düşündüren ancak serolojik testleri negatif olan hastalarda da faydalı olabilir. Endoskopide duodenal pilillerde mukozal atrofi ve taraklanma gözlemlenebilir.

Gluten seviyesi <10mg/gün mukoza hiç etkilenmeyen düzey, >100 mg/gün gözlemlenebilir değişiklikler, kesin mukozal değişiklikler >500 mg/gün olarak tespit edilmiştir. <100 mg/gün güvenli limit olarak kabul edilebilir(55).

Mukozal hasar derecesinin tTG ve Anti-EMA pozitifliği ve titresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Anti-EMA (+) ve tTG>100 U ağır villöz atrofi ile korelasyonu mevcuttur. Anti-TG2 normalleşmesi villöz atrofinin düzeldiğini göstermez (önce serolojik düzelme, sonra histolojik düzelme görülür). Glutensiz beslenme sonrası mukoza ortalama 6-24 ayda normalleşir. Sıkı glutensiz beslenme ile 1 yıl sonra vakaların >%75’de klinik remisyon ve normal villöz yapı sağlanır. Fakat bu hastaların %50-70’de İEL infiltrasyonu devam eder (41).

Histolojide; mukozal fissürleşme (çorak toprak manzarası), nodüler mukoza, bulbus atrofisi ve submukozal damarlarda belirginleşme, mukozal fold kaybı, silinme veya taraklanma görülebilmektedir. ÇH’de tek başına intraepitelyal lenfositlerden lamina proprianın lenfositler ve plazma hücreleriyle yaygın infiltrasyonuna kadar değişken derecelerde infiltrasyonlar görülebilmektedir. Tablo 2’de gösterilmektedir (56).

Tablo 2.ÇH’de görülen intestinal lezyonlar

Tipler	Tip 0 Preinfiltratif	Tip1 İnfiltratif	Tip2 Hiperplastik	Tip 3a Villus atrofi	Tip 3b Villus atrofi	Tip 3c Villus atrofi
						
Villüs	Normal	Normal	Normal	Hafif atrofi	Orta atrofi	Ağır atrofi
Kript	Normal	Normal	Normal	Hiperplazi	Hiperplazi	Hiperplazi
Villüs/kript oranı	3/1	3/1	<3/1	<2/1	1/1	<1/1
İEL/100 EH	<40	>40	>40	>40	>40	>40

(İEL: intraepitelyal lenfosit EH: Epitelyal hücre) Marsh SKORU: (tip 1 intraepitelyal lenfosit sayısında artış, Tip 2 kriptlerde uzama, Tip 3: progresif villüs atrofi)

ÇH’nin 1/3’de mukoza görünümü normal olabilir. Seroloji negatif olsa bile klinik şüphe kuvvetliyse biyopsi yapılmalıdır. Yamalı tutulum nedeniyle duodeum 2. kısımdan ve bulbustan olmak üzere toplam:4-6 adet multipl biyopsi alınmalıdır

(41). Hastanın takipte antikor seviyelerinde azalma ve klinikte iyileşme olursa tekrar biyopsi alınması gerekli değildir.

2.1.9 Ayırıcı Tanılar

Kronik ishal ve şişkinliği olan hastada İrritable Barsak Sendromu(İBS) ilk aklımıza gelen ön tanılar arasındadır.

Çölyak hastalığı ile diğer malabsorbsiyon yapan hastalıklar ayırt edilmelidir. Multiple besinlerde görülen malabsorbsiyonlarda hemen daima mukozal hastalık vardır. Histolojik görünümü tropikal sprue, bakteriyel aşırı çoğalma, inek sütü intoleransı, eozinofilik ve viral gastroenterit, gastrinomada oluşan fazla asit salgılamasına bağlı mukozal hasarlar birbirine benzemektedir(41). Glutensiz diyetle cevap veren ÇH teşhis için bu yüzden şarttır. Bazı hastalarda glutenli beslenme sonrası semptomlar oluşur ancak serolojik ve histolojik olarak ÇH bulguları saptanmaz bu durum da çölyak olmayan gluten duyarlılığı olarak adlandırılmaktadır.

Glütene hassas nörolojik bulgular (örneğin ataksi) de tanımlanmıştır

2.1.10 Tedavi

En öncelikli tedavi ömür boyu diyetten tüm glutenli ürünler çıkartılmasıdır.

Tüm buğday, arpa, çavdar diyetten çıkartılmalıdır. İşlenmiş gıdalarda, ilaçlarda ve kullanılan kozmetik ürünler de gluten içerebilmektedir ve bu yüzden dikkat edilmesi gerekmektedir. Hastaların eğitimi, motivasyonu, glütensiz diyet takibi

önemlidir. Yetişkin hastalarda cevap daha yavaştır. Kalıcı veya tekrarlayan semptomları olan hastalarda diyet uyumu sorgulanmalı, seroloji ve takip biyopsisi alınmalıdır. Bazı hastalar glütensiz diyetle refrakter olabilmektedir. Buna en sık sebep diyetle uyumsuzluk olup, pozitif serolojik testler ile bu durum gösterilebilir. Çölyak hastalığını düşündüren şiddetli ince barsak villus atrofinin olduğu fakat 6 haftalık sıkı bir glutensiz diyetle rağmen villüs atrofi ve klinik düzelmenin görülmediği durumdur (57). Çölyak hastalarının %5'inde ortaya çıkar, genel olarak kötü prognoza sahiptir. Refrakter çölyak hastalığının intraepitelyal lenfosit fenotipi ile ayırt edilebilen 2 tipi vardır. Bu durum glütensiz diyetle cevap veren vakalarda kilo kaybı karın ağrısı ve malabsorbsiyon gelişirse düşünülmelidir. Takip biyopsisi ÇH'nin lenfoma gibi komplikasyonlarını dışlamak ve refrakter ÇH tanısı için gereklidir.

ÇH da kalıcı ya da geçici laktoz intoleransı birlikte görülebilmektedir. Hastanın diyetine ilave olarak vitaminler, kalsiyum ve demir tedavinin başlangıcında uygulanmalıdır. Uzun süreli diyetle uyum gösterenlerde mukozal hasar gerilediği için vitamin veya mineral takviyesine gerek yoktur. Osteoporozu bulunanlarda kalsiyum, vitamin D ve bifosfonat tedavisi gerekebilmektedir.

Tedavide başarısızlığın en sık sebebi, glutenin diyetten tam olarak çıkarılmamasıdır. Glutenle istemli veya istemsiz karşılaşma semptomları tekrarlayabilir ve dehidratasyon ve elektrolit imbalansına sebep olan akut ciddi ishali tetikleyebilir ve glutenden kısıtlı diyetle tekrar başlanarak 2 hafta veya daha fazla süreyle TPN ve intravenöz veya oral kortikosteroidler (prednizon 40 mg veya budesonid 9 mg) gerektirebilmektedir.

2.1.11 Prognoz ve komplikasyonlar

Hastalığın prognozu uygun bir şekilde tanı ve glütensiz diyet uyumu ile mükemmeldir. Tanı konulamaz ve diyetle uyulmaz ise malnutrisyon ve kanama ile hastalar kaybedilir. Periferik nöropati, ataksi veya patolojik fraktürler geri dönemeyebilir(58). Refrakter ÇH Tip 2’de enteropati ilişkili T lenfoma ve ince barsak adenokanser riski artmıştır. Kortikosteroidle cevapsız refrakter ÇH’de ülseratif jejunit ve intestinal lenfoma düşünülmelidir. Ülseratif jejunitde çok fazla benign ülser ve ödem sebebiyle bağırsak obstrüksiyonu gelişebilir. Prognoz kötüdür, hastaların 1/3’ü komplikasyonlar nedeni ile ölür (43).

Literatürde yayınlanan çalışmalarda enteropati ilişkili T hücreli lenfoma (non-Hodgkin lenfomaların <1’i) ve gastrointestinal kanser (özofagus skuamöz hücreli kanser, ince barsak adenokanser, kolorektal kanser vs) riskinin çölyak hastalarında normal popülasyona göre arttığı gösterilmiştir(59). İntestinal lenfomada; ateş, splenomegali, hepatomegali, asit, abdominal kitle, kanama, obstrüksiyon, perforasyon bulguları görülür. Prognoz çok kötüdür, 5 yıllık survi %10 bulunmuştur Kemoterapi ile de yanıtız ise bir merkezde Otolog Kök Hücre nakli yapılmış ve başarılı olmuştur(44, 60).

Ağır ÇH; çölyak krizi olarak adlandırılan hospitalizasyon gerektiren akut başlangıç ve hızlı progresyon gösteren semptomlarla prezente olan bir durumdur. Ağır dehidratasyon, hemodinamik instabilite, nörolojik ve renal disfonksiyon, metabolik asidoz, elektrolit bozuklukları ve hipoalbuminemi ile karakterizedir. Hastaların yaklaşık %50’sinde aylar öncesinde cerrahi, gebelik veya ciddi bir enfeksiyon öyküsü mevcuttur. Hasta hospitalize edilip hidrasyon, glütensiz diyet,

elektrolit replasmanı yapılmalıdır. Yaklaşık yarısında TPN veya steroid gerekebilir (22, 61).

2.2 SERUM AMİLOİD A

SAA seviyeleri enfeksiyon, travma, kanser veya diğer inflamatuvar olaylarda artar. Kandaki konsantrasyonlarında birkaç saat içerisinde güçlü bir artışa yol açar. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkileri olduğuna dair yanıtlar mevcuttur. SAA ana akut faz reaktanlarından biridir. 4 tipi vardır. SAA1, SAA2, SAA3, SAA4 den oluşur. SAA1'in 3 izoformu mevcuttur. SAA1a, SAA1b, SAA1g olarak adlandırılmaktadır. SAA2'nin 2 izoformu mevcuttur. SAA2a ve SAA2b olarak adlandırılmaktadır (62-64). SAA dolaşımında HDL'ye bağlanır ve yer değiştirir. SAA3 insanlarda çok düşük düzeylerde bulunmaktadır. SAA4 yapısal olarak kan dolaşımında bulunmaktadır. TLR2 ve FPR2 reseptörleriyle doğrudan kemotaktik etki yaparak proinflamatuvar özelliklere sahiptir. Sitokinleri ve kemokinleri indükler. Antimikrobiyal özellikleri ise tam olarak aydınlatılamamıştır. Akut faz proteinlerinin birinci kaynağı karaciğerdir (65, 66). IL1 özellikle de IL1b, IL6 ve TNF α SAA'nın yükselmesine sebep olan bir sitokinlerdir (67, 68). TNF α SAA yükselmesinde zayıf bir indükleyicidir. Glukortikoidler IL1, IL6 ve TNF α 'yı azaltmasına rağmen SAA gibi bazı akut faz reaktanlarını da artırır (66, 69).

SAA düzeyleri gram negatif bakterilerin dış zarında bulunan LPS tarafından uyarılan TLR reseptörleri nedeniyle yükselmektedir. İnflamasyonda makrofajlar ve lökositler tarafından sitokinler üretilir. Bu sitokinlerin hücre

yüzeyindeki reseptörlere bağlanması sonrasında farklı hücre içi çeşitli sinyal yolları aktive olur. SAA üretimi için NF-kB, IL-1 ve TNF, NF-IL6 olmak üzere dört transkripsiyon faktörü önemlidir.

Akut faz proteinlerinden SAA ailesi, esas olarak ASAA proteinleri SAA1 ve SAA2 ve C-SAA protein SAA4'ten oluşmaktadır. İnflamatuar kemokinler, A-SAA'nın enflamatuar özellikleri vardır. İnflamasyon sırasında 1000 kata kadar yükselebilir. SAA bazı proinflamatuar ve antiinflamatuar fonksiyonlar buna oldukça atfedilmiştir. SAA'nın nötrofiller, monositler, T hücreleri ve mast hücreleri için kemotaktik olduğu bulundu ancak kemotaktik aktivitesinin etkisi yakın zamana kadar net değildi (70).

İnflamasyon ve immün sistemin düzenlenmesinde, proenflamatuar sitokinlerin / kemokinlerin ekspresyonunu indüklemeye ve enflamasyon bölgesinde immün sistemde rol alan hücrelerinin aktivasyonunda SAA'nın rolüne dair kanıtlar vardır(71, 72). SAA inflammatuar yanıtı sınırlandırarak kemik iliğinden dendritik hücre farklılaşmasını inhibe eder (73). Karsinomda tümör metastazını SAA'nın matris metaloproteinaz ve anjiyogenez ekspresyonunu indüklemeye yeteneği sebebiyle teşvik eder (74).

SAA'nın önemli bir yönü degradasyon ürünleri Amiloid A(AA) fibrillerinin belirli hayati organlarda biriktiği ve işlevlerini tehlikeye atabileceği AA tipi amiloidoz gelişimiyle ilişkilidir ve bu kronik inflammatuar hastalıklarda ciddi bir komplikasyondur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hastalar ve Çalışma Dizaynı

Çalışmaya, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniği'nde 1 Haziran 2019 - 1 Aralık 2019 tarihleri arasında poliklinik başvurusu yapmış olan hastaların klinik, serolojik ve histolojik değerlendirmeler sonrasında ÇH tanısı konulmuş veya takipte olan toplam 90 hasta dahil edilmiştir. Çölyak hastalığı dışında ek hastalık olarak mevcut malignite tanısı, aktif enfeksiyon, Romatolojik Hastalığının bulunması ve diğer ciddi enflamasyonla seyreden hastalığı olanlar, 18 yaşından küçük olması, çalışmaya katılmayı istememek araştırmadan dışlama kriterleridir. Çalışmaya sağlıklı grup dahil edilmeyecektir. Karşılaştırma eski çalışmaların verileri ile yapılacaktır.

Çölyak Hastaları yaş, cinsiyet, BKİ, ALT, AST, hemoglobin, B12, Folat, Ferritin, Vitamin D verileri tTG antikor pozitifliği, diyetle kaçamak sıklığı ve SAA düzeylerine göre sınıflandırılıp bu veriler tTG antikor negatif grupla karşılaştırılmıştır.

Çalışmanın etik kurul onamları Ankara Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 08-05-2019 tarihinde 2012-KAEK-15/1895 nolu karar ile onay alınmış, çalışma hakkında hastalardan aydınlatılmış onam alınmış ve hastalar sözel olarak bilgilendirilmiştir. Çalışma için gerekli bütçe, İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Derneği tarafından karşılanmıştır.

3.2. Çalışma Değişkenleri

3.2.1. Demografik Özellikler

Yaş (yıl), cinsiyet, vücut kitle indeksi (BKİ) (kg/m^2) , sigara ve alkol kullanımı, ailede çölyak öyküsü, ek hastalıkları, çölyak hastalığı tanısı aldıktan sonraki geçen süre, muayene anındaki semptom sorgusu

3.2.2. Laboratuvar Değişkenleri

Sistemde tetkikleri bulunan hastalardan daha önce yapılmış olan; tam kan sayımı, tTG IgA-IgG antikorları, vitamin D düzeyleri, CRP (mg/L), serum demir düzeyi ($\mu\text{g/dL}$), serum ferritin düzeyi (mg/L), serum B12 vitamini düzeyi (pg/mL), serum folat düzeyi (ng/mL), serum ALT(U/L), serum Ig A ve temin edilen kit ile nefelometrik olarak ölçülen Serum Amiloid A düzeyi(mg/L)

3.2.3 Serum Amiloid A Analizinin Yapılması

SAA ölçümü için tüm olgulardan polikliniğe başvurdıkları tarihte en az 8 saat açlık sonrası 1 kırmızı tüpe 5 mL venöz kan alındı. Biyokimya tüplerine aktarılan kanlar beklenmeden 4000 devir hızında 10' santrifüj edildi ve serumları eppendorf tüplerine ayrıldı. Örnekler tek seferde çalışılmak üzere analiz gününe kadar -80°C 'de saklandı. Uygun koşullarda çözüldükten sonra SAA düzeyleri ölçüldü. SAA ölçmek için kullandığımız N-Latex SAA kiti immunnefelometre yoluyla hastalarımızda SAA'nın kantitatif tayini (mg/L düzeyinden) yapıldı.

3.3 Kullanılan İstatistiksel Yöntem

Toplanan veriler SPSS-22 programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı veriler ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca, min-max değerleri ile sunuldu. >2'den fazla hasta grubuna ait parametrelerin karşılaştırılmasında, öncelikle verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine Kolmogorov-Smirnov testleriyle bakılmış ve ardından normal dağılım göstermeyen ($p<0,05$) veriler nonparametrik testler kullanılarak, normal dağılım gösteren veriler ise parametrik testler kullanılarak karşılaştırılmıştır. Analitik testler için; iki ortalamanın karşılaştırılmasında T testi veya Mann Whitney U testi kullanıldı. Nonparametrik analiz yapılan üç grubun karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanan verilerde, ikili analizler yapılmış ve farklılığın hangi gruplar arasında olduğu anlaşılmaya çalışılmıştır. Bu analizlerde Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Ardından tTg pozitif ve tTg hasta grubunda tüm parametrelere yönelik korelasyon analizi yapılmıştır. Nonparametrik korelasyon analizlerinde Spearman's rho testi kullanılmış ve $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

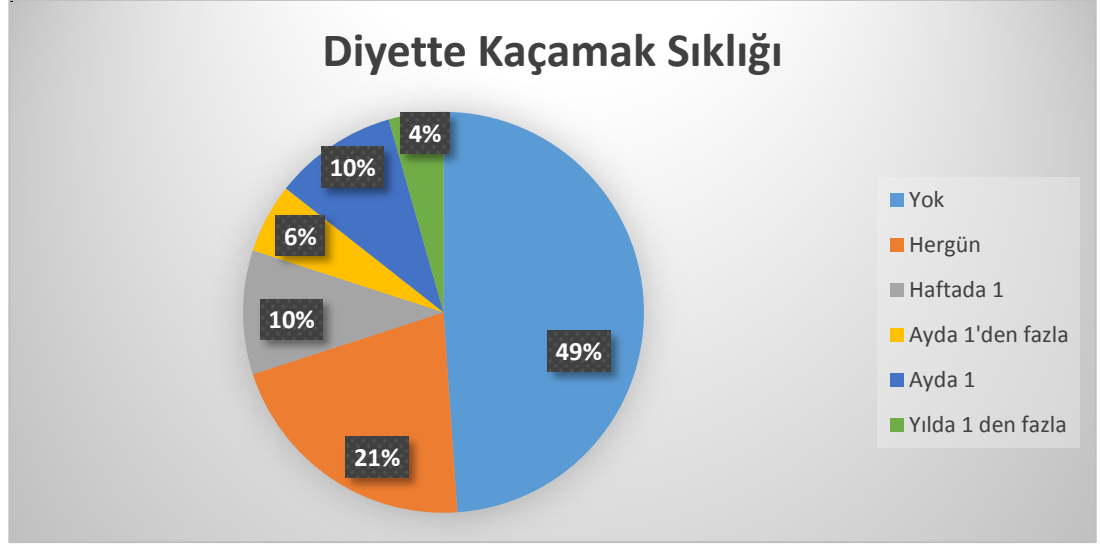
4. BULGULAR

Çalışmaya 28 hasta antikor pozitif grupta, 62 hasta ise antikor negatif grupta olmak üzere toplam 90 hasta dahil edildi. Tüm olguların 64'ü (%71,1) kadın, 26'sı (%28,9) erkek idi. 52'sinin (%57,8) ek hastalığı yok iken 38'inin (%42,2) ek hastalığı mevcuttu. 15'inde (%16,7) Hashimoto hastalığı, 6'sında (%6,7) Hipertansiyon, 5'inde (%5,5) Diyabetes Mellitus saptandı. 3 hastada Tip 1 DM, 2 hastada Tip 2 DM mevcuttu. Hashimoto hastalığı bulunan hastaların %93,3'ü kadın, %6,7'si erkek cinsiyet idi. Hashimoto Hastalığı ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır($p=0,038$). Hashimoto hastalığı kadın cinsiyette olma riski erkek cinsiyete göre 7 kat yüksektir.

Sigara aktif içici olanların sayısı 27 (%30) , sigarayı bırakanların sayısı 14 (%15,6) , sigara içmeyen ise 49 hasta (%54,4) idi. Alkol kullanan hastaların sayısı 10(%11,1) idi. ÇH'nin akrabalarında çölyak bulunanların sayısı 23 (%25,6) idi.

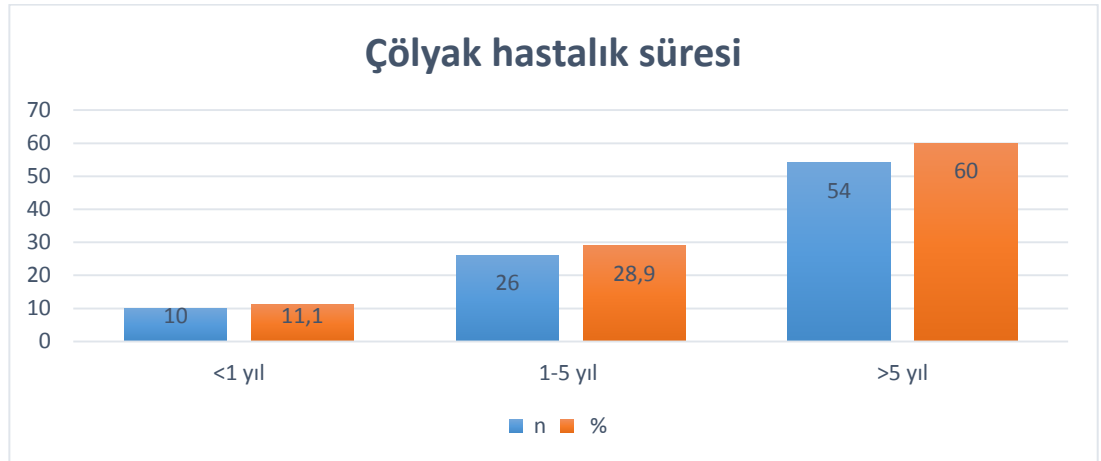
Çölyak hastalarından herhangi bir gastroenterolojik semptomu bulunanların sayısı 34 (%37,8) idi. Cinsiyet ile semptomlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır($p=0,004$) . Kadın cinsiyette semptomlar erkeklere göre 5,3 kat yüksek görülmektedir. Çölyak hastalarının 44'ü (%48,9) glütensiz diyetle uyumu tam iken 19'u(%21,1) glütensiz diyet yapmıyor idi. 9 hasta (%10) haftada 1 diyetini bozuyorken, 5 (%5,6) hasta ayda birden fazla, 9 (%10) hasta ayda 1 kez bozmakta, 4 (%4,4) hasta yılda 1'den fazla diyetini bozmaktaydı. Tablo 3'de gösterilmektedir.

Tablo 3. Hastaların Diyetle Kaçamak Sıklığına Göre Değerlendirilmesi



Çölyak Hastalığı tanısı aldıktan sonra geçen süre 10 (%11,1) hastanın 1 yıldan az, 26'sı (%28,9) 1-5 yıl arasında, 54'ü (%60) 5 yılın üzerinde idi. Tablo 4'de gösterilmektedir.

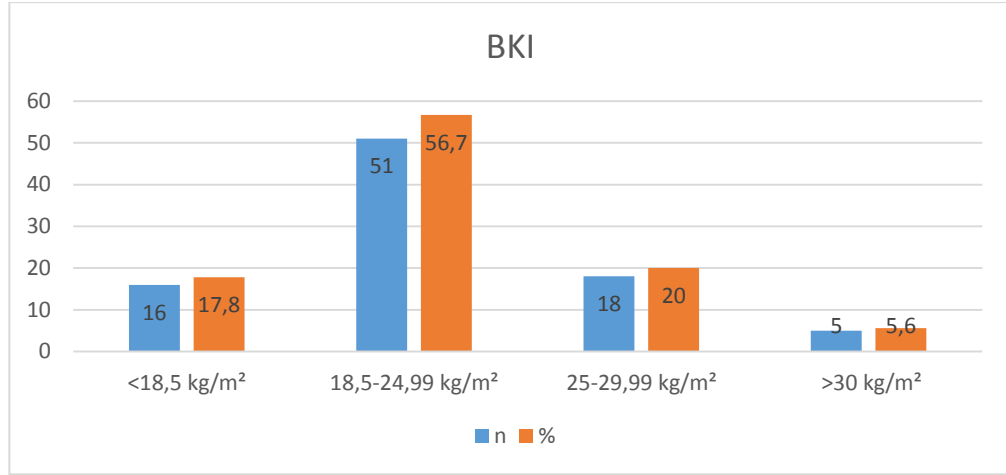
Tablo 4. Hastaların Çölyak Hastalık Süresine Göre Değerlendirilmesi



Beden kitle indeksi (BKI) zayıf ($<18,5 \text{ kg/m}^2$) olan 16 hasta (%17,8) , normal ($18,5-24,99 \text{ kg/m}^2$) olan 51 (%56,7) , fazla kilolu ($25-29,99 \text{ kg/m}^2$) 18

(%20), obez ($>30 \text{ kg/m}^2$) olan 5 (%5,6) hasta, obezlerin içerisinde yer alan morbid obezlerin ise sayısı 1(%1,1) idi. Tablo 5’de gösterilmektedir.

Tablo 5. Hastaların BKİ’ya Göre Değerlendirilmesi



Tüm olguların yaş ortalaması $36,71 \pm 13,39$ idi. SAA düzeyi ortalaması 202 mg/L aykırı değer olması ve $<3,53 \text{ mg/L}$ altında kantitatif olmaması sebebiyle toplam 41 hasta ortalama hesaplanırken dışlanmıştı. Dışlama sonucunda çıkan SAA değeri ortalaması $8,44 \pm 4,14 \text{ mg/L}$ idi (Tablo 5).

Çölyak Hastalarının 62’si (%68,9) antikor negatif grupta (tTG Ig A ve tTG Ig G antikoru negatif) iken 28’i (%31,1) antikor pozitif gruptaydı (tTG Ig A veya tTG Ig G’den herhangi bir antikoru pozitif). tTG Ig A pozitif saptananların sayısı 26 (%28,9), tTG Ig G saptananların sayısı 12(%13,3)’ydi. tTG Ig A ve Ig G birlikte pozitif olanların sayısı 10’du. Antikor pozitif olanların %92,9’unda tTG Ig A antikoru pozitif idi. Antikor pozitif olanların %42,9’unda tTG Ig G antikoru pozitif idi.

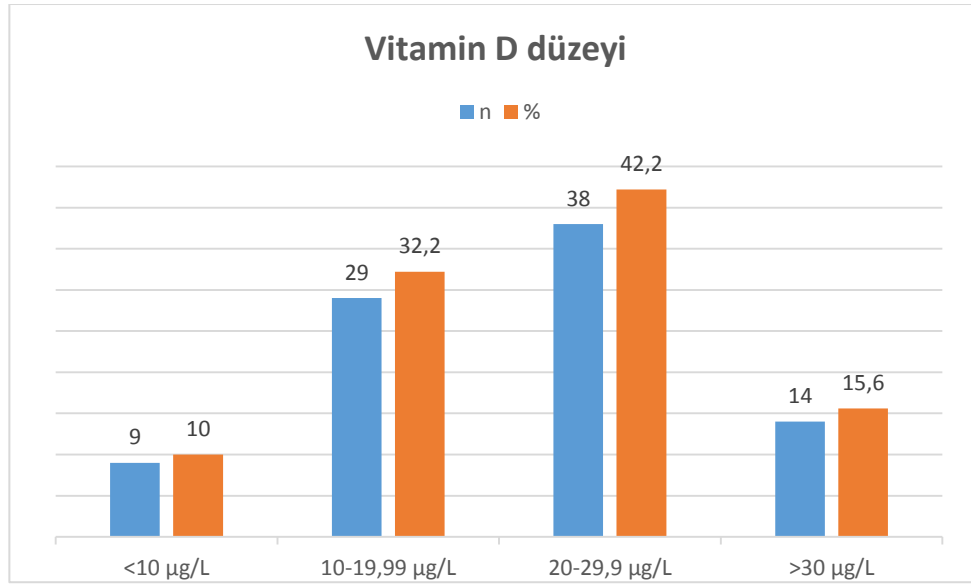
Tablo 6. Tüm ÇH'nin demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları

	Minimum	Maksimum	Ortalama±standart sapma
Yaş (yıl)	18	70	36,71±13,39
ALT (U/L)	7,0	92,0	19,36±11,10
B12 (ng/L)	81	1344	280,87±200,14
CRP (mg/L)	,5	16,9	3,19±3,19
Demir (µg/dl)	10	235	79,21±38,24
Vitamin D (ng/mL)	5	139	23,61±18,67
Ferritin (ng/mL)	2	133	26,91±25,68
Folik asit (ng/mL)	1	23	8,21±3,77
Hemoglobin (g/dL)	8,9	18,0	14,04±1,68
Lenfosit (mm ³ /L)	900	3900	2033,56±621,52
SAA (mg/L)	<3,53	202,00	8,44±4,14

Çölyak hastalarının 12'sinde (%13,3) CRP düzeyi yüksek saptandı. 29'unun (%32,2) SAA düzeyi yüksek, 61'inin (%67,8) ise SAA düzeyi normal idi. 12'sinin (%13,3) Vitamin B12 eksikliği, 5'inin (%5,6) folat eksikliği, 8'inin (%8,9) anemisi, 37'sinin (%41,1) ferritin eksikliği, 24'ünün (%26,7) demir eksikliği, 2'sinin (%2,2) Ig A eksikliği mevcut idi. 5 (%5,6) hastanın ise polistemisi bulunmaktaydı. ALT değerinin üst limiti kadınlarda 25, erkeklerde 35 olarak alındığında 76'sının (%84,4) ALT değeri normal saptanır iken 14'ünün(%15,6) yüksek saptandı.

Çölyak hastalarından 38(%42,2)'inin Vitamin D eksikliği (eksik<20 ng/ml), 38'inin (%42,2) Vitamin D yetersizliği (düzeyi 20-30ng/ml arasına) mevcut iken 14'ünün (%15,6) Vitamin D düzeyleri normal (>30ng/ml) idi. Ciddi D vitamin eksikliği (<10ng/ml) olan hasta sayısı ise 9(%10) idi. Sonuçlar Tablo 7'da gösterilmektedir.

Tablo 7. Hastaların Vitamin D Düzeyine Göre Değerlendirilmesi



4.1 Antikor ile ilgili bulgular

Yaş, vitamin B12, CRP, demir, folik asit, hemoglobin, lenfosit sayısı, SAA ve vitamin D düzeyi ortalamaları ile antikor arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Tablo 8'de gösterilmiştir. SAA seviyesi < 3.53 mg/L olan antikor pozitif grupta 13 hasta, antikor negatif grupta ise 27 hasta idi. Tablo 8'de verilen değerler SAA düzeyi kantitatif ölçülebilen hastaların değerleridir.

Kadınların 47'si (%73,4), erkeklerin 15'i(%57,7) antikor negatif iken antikor pozitiflerin 17'si (%60,7) kadın, 11'i(%39,3) erkek idi. Cinsiyet ile antikor arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır($p=0,144$).

En az 1 gastrointestinal semptomu bulunanların 14'ü (%41,2) antikor pozitif iken 20'sinde (%58,8) antikor negatif idi. Antikor pozitifliği bulunan %50 hastanın semptomu yok isen, %50 hastanın semptomu var idi. Antikor ile semptom arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır($p=0,123$).

Ek hastalığı bulunan 9 (%23,7) hastanın antikoru pozitif iken 29(%76,3) hastanın antikoru negatif idi. Antikor pozitif saptanan hastaların %32,1'inde ek hastalık mevcut idi. Ek hastalık ile antikor arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,193$).

Tip 1 DM 'i bulunanların %66,7'sinde antikor pozitif, Tip 2 DM 'i bulunanların %100 'ü antikor negatif idi. Diyabet ile antikor arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı($p=0,261$).

Hashimoto hastalığı bulunan 4 (%26,7) hastanın antikoru pozitif iken 11 (%73,3) hastanın antikoru negatif saptandı. Antikor pozitif saptanan hastaların %14,3'ünde hashimoto hastalığı mevcut idi. Hashimoto hastalığı ile antikor arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,684$).

Tablo 8. Hastaların Antikor Sonucuna Göre Değerlendirilmesi

	Antikor+ 28 hasta	Antikor - 62 hasta	p değeri
Yaş (yıl) ort±ss	36±13,75	37,03±13,33	0,737 ¹
ALT (U/L) Median(min-max)	21,5 (10-92)	16 (7-54)	0,002²
B12 (ng/L) median(min-max)	231(84-550)	238 (81-1344)	0,889 ²
CRP (mg/L) median(min-max)	2,05(0,5-16,9)	2,05 (0,5-14,1)	0,834 ²
Demir (µg/dl) median(min-max)	71,5(10-235)	79 (35-175)	0,661 ²
Vitamin D (ng/mL) median(min-max)	19,5(5-114)	21 (6-139)	0,461 ²
Ferritin (ng/mL) median(min-max)	14(2-54)	19,5(5-115)	0,024²
Folik asit (ng/mL) median(min-max)	6,5(1-23)	8(4-18)	0,172 ²
Hemoglobin (g/dL) ort±ss	13,79±2,15	14,21±1,41	0,346 ¹
Lenfosit (mm³/L) median(min-max)	2035(1030-3640)	1910(900-3900)	0,454 ²
SAA (mg/L) median(min-max)	7,65(3,69-202)	7,22(3,57-17,9)	0,626 ²

¹ Independent Simple T-Testi, ² Mann-Whitney U Testi

Antikor ile akrabada çölyak bulunması, hipertansiyon varlığı, alkol kullanımı, sigara kullanımı, demir, Vitamin B12, Ig A eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı($p>0,05$). Antikor pozitiflerin %42,9 sigara içmekte iken %17,9'u alkol kullanımı mevcut idi.

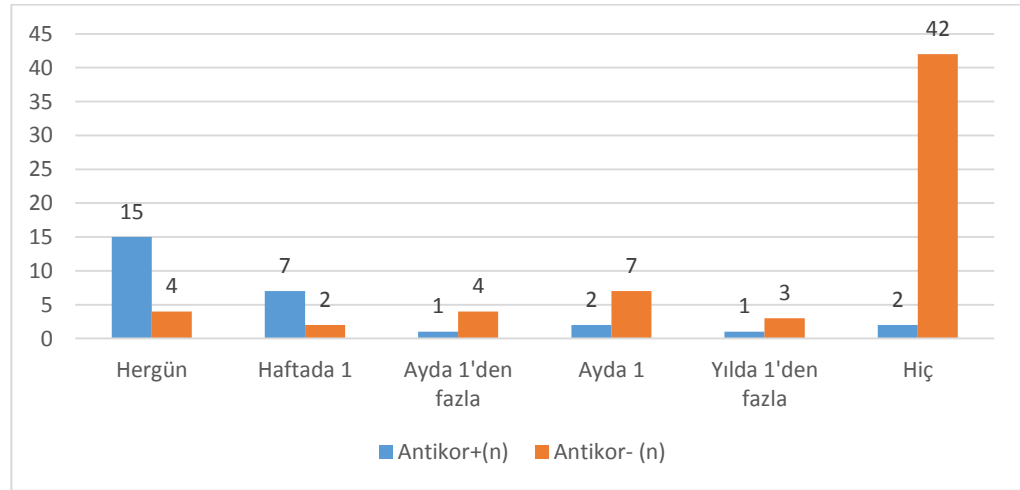
Ortanca yaşı 23 olan gruptakilerin 11'i (%34,4), ortanca yaşı 37 olan gruptakilerin 10'u (%28,6), ortanca yaşı 55 olan gruptakilerin 7'si (%30,4) antikor pozitif idi. Antikor ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır($p=0,874$).

Çölyak hastalık süresi 1 yılın altında olan hastaların 6'sında(%60), 1-5 yıl arasında olanların 8'inde (%30,8), >5 yıl olanların 14'ünde(%25,9) antikor pozitif idi. Antikor pozitiflerin %50'sinin 5 yıldan fazla ÇH tanısı mevcut iken %21,4'ü ÇH süresi 1 yıldan azdı. ÇH süresi ile antikor arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır($p=0,102$).

Hastalara sözel olarak sorulan diyetle kaçamak sıklığı ile ilgili karşılaştırma sonucunda hiç kaçamak yapmayan, diyet uyumu tam olan hastaların 42'sinde(%95,5) antikor negatif iken 2'sinde (%4.5) antikor pozitif idi. Glutensiz diyeti hiç yapmayanların 4'ünde (%21,1) antikor negatif iken 15'inde (%78,9) antikor pozitif idi. Haftada 1 kaçırmanın 2'sinde(%22,2) antikor negatif iken 7'sinde(%77,8) antikor pozitif idi. Ayda 1'den fazla diyetle kaçamak yapanların 4'ünün (%80), yılda 1'den fazla kaçırmanın 3'ünün(%75) antikoru negatif idi. Diyetle kaçamak sıklığı ile antikor arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır($p=0,000$). Tablo 9 'da gösterilmiştir.

BKI'ya göre zayıf olan hastaların 7'sinde(%43,8), normal olan hastaların 17'sinde(%33,3) , fazla kilolu olan hastaların 4'ünde antikor pozitif iken antikor pozitiflerin %25'i zayıf, %60,7'si normal BKI'ya sahip idi. BKI ile antikor arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı(p=0,238). Diyetle kaçamak ile BKI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır(p=0,002). BKI <18,5 kg/m² olanların %66,7'si glütensiz diyet yapmıyor idi.

Tablo 9. Diyetle Kaçamak Sıklığı- Antikor İlişkisi



Türk Hematoloji Derneği kılavuzuna göre anemi tanımında hemoglobinin sınırı erkekler için 13g/dL, kadınlar için 12g/dL, gebelerde 11g/dl kabul edilerek ve talasemi (2 hasta) dışlanarak yapılan karşılaştırılmada; ÇH'de anemisi bulunanların 6'sı(%85,7) antikor pozitif iken anemisi olmayanların %27'sinde antikor pozitifliği. Antikor negatiflerin 59'unda(%98,3) anemi mevcut değildi. Antikor pozitiflerin %21,4'ünde anemi mevcuttu. Antikor ile anemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p=0,005). Anemisi olanların %75'inde tTG Ig A'sı pozitif (p=0,002), %71,4'ünde ise tTG Ig G pozitif

($p=0,000$) saptanmıştır. Diyet bozma sıklığı ile anemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,049$). Diyet yapmayanlar ile diyetine tam uyanlar arasında anemi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,006$). Diyet yapmayanlar diyetle tam uyanlara göre anemisi bulunma riskini 18 kat artırmaktadır.

Laboratuvar referans aralığına göre değerlendirilen parametreler B12 düzeyi, folik asit, CRP, SAA, Vitamin D düzeyiydi. Vitamin B12 düzeyi düşük olan 11(%91,7) hastanın antikor negatif iken 1(%8,3) hastanın antikoru pozitif idi. B12 düzeyi normal saptanan hastaların 26'sında(%36,6) antikor pozitif idi. Antikor pozitif olan hastaların %92,9'unda B12 seviyeleri normal saptandı. B12 düzeyi ile antikor arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır($p=0,089$).

Folik asit eksikliği bulunan 5(%100) hastanın ve folik asit değeri normal saptanan 23 (%27,1) hastanın antikoru pozitif saptanırken; antikor pozitif saptanan hastaların %82,1'inde folik asit düzeyi normal idi. Folat düzeyi ile antikor arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır($p=0,001$).

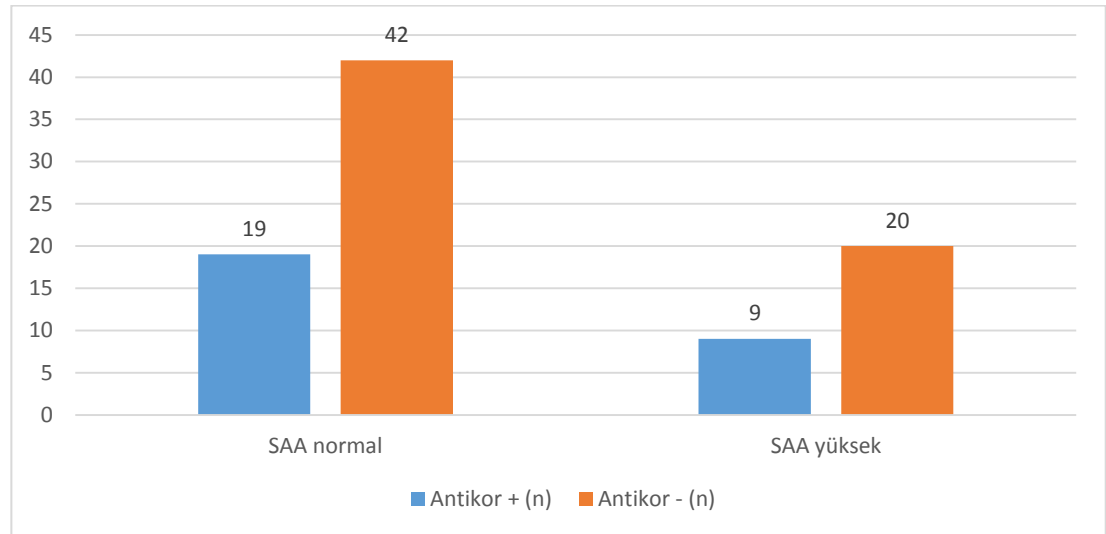
Vitamin D düzeyi <10 ng/ml bulunanların 4'ünde (%44,3), 10-20 ng/ml arasında olanların 10'unda(%34,5), 20-30 ng/ml arasında olanların 9'unda(%23,7), >30 ng/ml 5'inde(%35,7) antikor düzeyi pozitif idi. Antikor pozitif saptananların %50'sinde D vitamini düzeyi <20 ng/ml saptandı. D vitamin düzeyi ile antikor arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır($p=0,569$).

CRP'si yüksek olanların 8'i (%66,7) antikor negatif iken 4'ü (%33,3) antikor pozitif idi. Antikor pozitiflerin 24'ünde (%85,7) CRP normal iken

%14,3'ünde CRP yüksek idi. CRP ile antikor arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p=0,858$).

SAA düzeyi normal saptanan hastaların 42'sinde (%68,9) antikor negatif iken 19'unda (%31,1) antikor pozitif idi. SAA düzeyi yüksek saptanan hastaların 20'sinde (%69) antikor negatif saptandı iken 9'unda (%31) antikor pozitif saptandı. Antikor pozitif saptanan hastaların %67,9'unda SAA düzeyi normal iken %32,1'inde SAA düzeyi yüksek saptandı. SAA ile antikor arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,991$). Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. SAA ile Antikor İlişkisi



ALT'nin üst sınırı >35 (U/L) alındığında ALT ile diyabet ($p=0,001$) ve alkol ($p=0,002$) kullanımı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Alkol kullananlar kullanmayanlara göre ALT'de yükselme riski 19,75 kat yüksektir. AASLD kılavuzuna göre ALT'de üst sınır kadınlarda:25 U/L, erkeklerde:35 U/L alındığında antikor, yaş grubu, folat ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmaktadır ($p<0,05$). ALT yüksekliği olan 8(%57,1)

hastanın antikor pozitif iken antikor pozitif olan 8 (%28,6) hastanın ALT değeri yüksek saptanmıştır. ALT düzeyi ile antikor arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p=0,02$). Antikor pozitifliğinde ALT yüksekliği riski 3.73 kat yüksektir. Ortanca yaş grubu 55 olan grup, ortanca yaşı 23 olan gruba göre ALT yüksekliğini 13,6 kat artırmaktadır. Folat eksikliği olanlarda ALT yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır($p=0,005$).

Çölyak hastalarında ferritin ($p=0,024$) ve ALT ($p=0,002$) değerleri ile antikor arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Antikor pozitif olan grupta ortanca ferritin değeri düşük, ALT değerinde ise yüksek ortanca saptanmıştır. Tablo 7’de gösterilmiştir.

4.2 SAA ile ilgili bulgular

Kadın hastaların 22’sinde SAA düzeyi yüksek iken 42 hastada normal idi. Erkeklerin 7’sinde SAA düzeyi yüksek iken 19’unda SAA düzeyi normal idi. SAA düzeyi yüksek saptananların %75,9’u kadın, %24.1 ‘i erkek idi. Cinsiyet ile SAA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,493$).

Ek hastalığı bulunanların 21’inin SAA düzeyi normal iken 17’sinin SAA düzeyi yüksek saptandı. SAA düzeyi yüksek saptananların %41,4’ünde ek

Tablo 11. Hastaların SAA Sonucuna Göre Değerlendirilmesi

	SAA düzeyi yüksek 28 hasta (1 hasta dışlandı)	SAA düzeyi normal 61 hasta	p değeri
Yaş (yıl) ort±ss	40,96±14,02	34,85±12,85	0,046¹
ALT (U/L) Median(min-max)	19(8-36)	16(7-92)	0,136 ²
B12 (ng/L) median(min-max)	212,5(81-685)	241(84-1344)	0,349 ²
CRP (mg/L) median(min-max)	3,55(1,2-14,1)	1,7(0,5-10,4)	0,000²
Demir (µg/dl) median(min-max)	80(28-170)	77,50(10-235)	0,404 ²
Vitamin D (ng/mL) median(min-max)	17,5(6-50)	22(5-139)	0,130 ²
Ferritin (ng/mL) median(min-max)	17(7-115)	18(2-93)	0,710 ²
Folik asit (ng/mL) median(min-max)	8(2-13)	8(1-23)	0,625 ²
Hemoglobin (g/dL) ort±ss	14,39±1,57	13,95±1,73	0,262 ¹
Lenfosit (mm³/L) median(min-max)	1965(1160-3640)	1910(900-3900)	0,354 ²

¹ Independent Simple T-Testi, ² Mann-Whitney U Testi

Hastalık yok iken %58,6'sında ek hastalık mevcut idi. Ek hastalık ile SAA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcut idi ($p=0,03$). Ek hastalığı olanlarda olmayanlara göre SAA düzeyinin yüksek olma riski 2,6 kat yüksektir

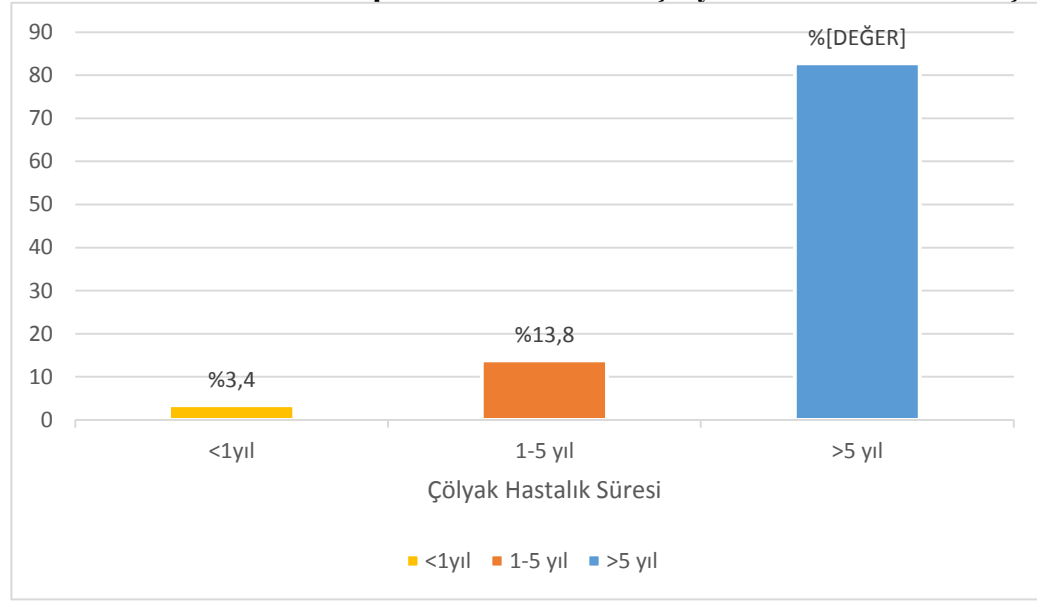
Hashimoto hastalığı bulunan hastaların 7'sinde SAA normal iken 8'inde SAA düzeyi yüksek idi. SAA yüksek saptananların %27,6'sında Hashimoto hastalığı mevcut idi. Hashimoto ile SAA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır($p=0,055$).

Yaş SPSS analiz programlarından k-means cluster yöntemiyle 3 gruba ayrılmıştır. Gruplardan ortalanca yaşı 55 olanların 12'si (%41,4), ortalanca yaşı 37 olanların 11'i (%37,9), ortalanca yaşı 23 olanların 6'sının (%20,7) SAA düzeyi yüksek saptanmıştır. Yaş grupları ile SAA arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır($p=0,032$). Ortanca yaşı 23 ile ortalanca yaşı 55 olanlar Ki-Kare yöntemiyle kıyaslandığında SAA düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır($p=0,009$). Ortanca yaşı 55 olan gruptakiler ortalanca yaşı 23 olan gruba göre SAA yüksek olma riski 4,73 kat yüksektir. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çölyak süresi <1 yıl olanların 9'unda(%90) SAA düzeyi normal, 1'inde (%10) yüksek saptanmıştır. 1-5 yıl arasında olanların 22'si (%84,6) SAA düzeyi normal, 4'ünde (%15,4) yüksek saptanır iken >5 yıl olanların 30'unda(%55,6) normal, 24'ünde (%44,4) yüksek saptanmıştır. SAA düzeyi yüksek saptananların %82,8'inde >5 yıl, %13,8'ünde 1-5 yıl arasında, %3,4 'ünde ise <1 yıl çölyak

hastalığı mevcut idi. ÇH süresi ile SAA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır(p=0,009). Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. SAA Yüksek Saptanan Hastalar ile Çölyak Hastalık Süresi İlişkisi



CRP’si yüksek saptananların 9’unda (%75) SAA düzeyi yüksek idi. SAA düzeyi yüksek saptanan hastaların %31’inde CRP yüksek saptandı. CRP normal saptanan 58(%74,4) hastanın SAA normal, 20 (%25,6) hastanın ise SAA düzeyi yüksek saptanmıştır. CRP’si yüksek olan 3(%25) hastanın SAA düzeyi normal saptanmıştır. CRP ile SAA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p=0,001). CRP’si yüksek saptananların normal saptananlara göre SAA düzeyi yüksek olma riski 8,7 kat yüksektir. ÇH süresi >5 yıl olan hastalarda SAA düzeyi yüksek olanların 17’sinde (%70,8) CRP normal saptanmıştır. CRP yüksek saptananların ise %77,8’inde SAA yüksek saptanmıştır. ÇH süresi>5 yıl olan hastalarda SAA ile CRP arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,033).

SAA grupları ile akrabada çölyak, Diyabet hastalığı, Hipertansiyon varlığı, semptom, diyetle kaçamak sıklığı, sigara, alkol, tTG Ig A, tTG Ig G, ALT, anemi, demir, ferritin, folik asit, Vitamin B12 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

BKI'ya göre zayıf olan hastaların 7'sinde(%43,8), normal olan hastaların 13'ünde(%25,5), fazla kilolu olan hastaların 6'sında(%33,3), obezlerin 3'ünde(%60) SAA düzeyi yüksek saptanmıştır. SAA'sı yüksek olanların 13'ü (%44,8) normal BKI sahip idi. SAA ile BKI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır ($p=0,283$).

D vitamin düzeyi <20 ng/mL'den olanların 16'sında(%42,1), 20-30 ng/mL olanların 7'sinde (%18,4), >30 ng/mL'den olanların 6'sında (%54,5) SAA düzeyi yüksek iken >60 ng/mL'nin hiçbir hastanın SAA düzeyi yüksek değildi. SAA düzeyi yüksek olanların %55,2'si <20 ng/mL D vitamin düzeyine sahip idi. SAA düzeyi ile D vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır($p=0,03$). D vitamin düzeyi <20 ng/mL olanlar ile 20-30 arasında olanlar arasında SAA düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmıştır($p=0,025$). D vitamin düzeyi <20 ng/mL olanlar, 20-30 arasında olanlara göre serum amiloid a düzeyi yüksek olma riski 3,23 kat yüksektir. D vitamini düzeyi normal olan hastalar ile D vitamin düzeyi 20-30 ng/mL arasında olanlar arasında SAA düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır($p=0,017$). D Vitamini düzeyi normal olan hastaların D vitamin düzeyi 20-30 ng/mL arasında olanlara göre SAA düzeyi yüksek olma riski 5,314 kat yüksektir.

Çölyak hastalarında SAA ve çalışma değişkenleri arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere yapılan korelasyon analizi sonucunda SAA düzeyi ile CRP ($r=0,453$; $p=0,001$), ALT ($r=0,314$; $p=0,026$) ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (Tablo 13). Buna karşın SAA düzeyi ile yaş, Hb, lenfosit sayısı, Vitamin B12, Vitamin D, folik asit, ferritin, demir, arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13. SAA Düzeyi ve Çalışma Değişkenleri Arasındaki Korelasyon Sonuçları

	r	p değeri
Yaş (yıl)	0,053	0,718
ALT (U/L)	0,366	0,01
B12 (ng/L)	0,007	0,964
CRP (mg/L)	0,418	0,003
Demir ($\mu\text{g/dl}$)	0,080	0,585
Vitamin D (ng/mL)	-0,177	0,223
Ferritin (ng/mL)	0,251	0,082
Folik asit (ng/mL)	-0,027	0,856
Hemoglobin (g/dL)	0,229	0,113
Lenfosit (mm^3/L)	-0,003	0,983

SAA düzeyi ile tTG IgA + hastaların antikor düzeyleri yüksek ve çok yüksek (>100 U/ml) diye sınıflandırıldığında yapılan Spearman korelasyon analizinde 13 hastanın çok yüksek antikor titresi olup, SAA ile çok yüksek grubun antikor düzeyleri arasında ($r:-0,776$; $p=0,002$) negatif yönde istatistiksel olarak

anlamli bir korelasyon saptandi. Antikor duzey gruplari ile SAA gruplari arasinda Ki-KARE analizi yapildiğinde SAA ile Antikor duzeyleri arasinda anlamlı bir ilişki saptanmıştır. SAA duzeyi normal olan grupta 9’unda (%50) tTG IgA + antikor duzeyi yüksek iken 9’unda (%50) antikor duzeyi çok yüksekti. SAA duzeyi yüksek olanların 8’inde antikor duzeyi yüksek iken hiçbir hastada antikor duzeyi çok yüksek saptanmamıştır. SAA duzeyi yüksek olanların %75’inde tTG antikoru negatif idi. tTG IgA + antikor duzeyi çok yüksek olan grubun %100’ünde SAA duzeyi normal saptandı (p=0,016).

Antikor ile SAA üzerine etkili faktörlerin Logistic Regresyon sonrası modellenmesi Tablo14, Tablo 15 ‘de gösterilmiştir.

Tablo 14. Antikor üzerine etkili faktörlerin Tek Değişkenli Ve Çok Değişkenli Logistic Regresyon Analizi ile değerlendirilmesi

	Univariate		Multivariate Logistic Regresyon	
	OR(95% GA)	P	Adjusted OR (95% GA)	P
Yaş	0,994 (0,961-1,028)	0,734	-	-
ALT	1,070(1,010-1,134)	0,021	1,143(1,039-1,258)	0,006
Ferritin	0,971(0,946-0,997)	0,027	0,969(0,933-1,007)	0,112
Diyette kaçamak sıklığı(hergün/hiç)	78,750(13,06-471,91)	0,000	94,04(10,57-836,42)	0,000
SAA	1,044(0,907-1,202)	0,545	-	-

* Tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile belirlenen P <0,05 olan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine alınmıştır.

Tablo 15. SAA üzerine etkili faktörlerin Tek Değişkenli Ve Çok Değişkenli Logistic Regresyon Analizi ile değerlendirilmesi

	Univariate		Multivariate Logistic Regresyon	
	OR (95% GA)	P	Adjusted OR (95% GA)	P
Yaş	1,033(1,00-1,069)	0,059	1,006(0,959-1,057)	0,795
CRP	1,535(1,201-1,962)	0,001	1,519(1,154-1,999)	0,003
ÇH süresi	4,960(1,674-14,70)	0,004	9,008(1,869-43,41)	0,006
D vitamin	5,52 (1,17-26,3)	0,030	21,739(1,812-250)	0,015
Ek hastalık	2,698(6,69-81,088)	0,032	3,944(1,053-14,779)	0,042
Diyet uyumu		0,502	7,002(1,074-46,831)	0,045

* Tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile belirlenen önemli değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine alınmıştır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada esas olarak ÇH'de SAA düzeyinin antikor pozitifliği, inflamasyon belirteçleri ve hastalık aktivitesi ile bir ilişkisinin olup olmadığını araştırmaktır. ÇH'nin takibinde kullanılabilecek mukozal hasarı yansıtan objektif, doğru ve noninvaziv bir markera ihtiyacımız bulunmaktadır. CRP değeri çoğu hastada normal bulunmaktadır. Bu çalışmada SAA ile CRP, yaş, ÇH süresi, tTG antikor düzeyi, D vitamini, ek hastalık ile ilişkisini saptadık. SAA yüksekliği durumunda SAA'dan türetilen AA fibrillerin belirli hayati organlarda biriktiği ve işlevlerini tehlikeye atabileceği ve AA tipi amiloidoz gelişimiyle alakalı olduğu düşünülmüştür. Hem primer hem de sekonder olan izole kutanöz amiloidoz vakalarının çölyak hastalığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (75, 76). Bununla birlikte, literatürde çölyak ile renal amiloidoz sistemik sekonder amiloidoz arasındaki ilişkiyi vurgulayan vaka bildirimi olmuştur (77). Çölyak hastalığı, kardiyak, hepatolojik, romatolojik, endokrinolojik ve nörolojik olmak üzere çeşitli ekstraintestinal manifestasyonlardan sorumludur (78).

Bu çalışmada SAA ile eş zamanlı endoskopik olarak mukozal hasar derecesi karşılaştırılamamıştır; ancak literatürde ÇH'de pozitif doku transglutaminaz antikor tTG düzeylerinin (≥ 100 U/A) hemen daima villöz atrofiye işaret ettiği gösterilmiştir (79, 80). Pek çok çalışmada erişkin ya da pediatrik ÇH'de mukozal hasar ve antikor seviyeleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (47, 81). Bizde tTG antikor titresi sınıflandırmada bu sınır değeri kullandık. Bu çalışmada SAA düzeyi ile tTG IgA pozitif hastaların antikor düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu. Bunun sebebinin ÇH'nin protein kaybettiren

enteropati olmasına bağlı olabileceği veya yanlış negatiflik olabileceği düşünöldü. Literatürde AA amiloidozunda amiloid yükü ve serum amiloid A proteininin dolaşımdaki konsantrasyonu ile ilgili yapılan bir çalışmada takip edilen amiloidozlu hastaların SAA değerleri, referans aralığı (<10 mg / L) olan 42 hastanın 25'inde amiloid birikimi gerilemiş ve bu vakaların 39'unda amiloidotik organ fonksiyonu stabilize olmuş veya düzelmiş. SAA düzeyi <10 mg/L ve median takip süresi 48,5 ay olan 42 hastadan biri ölmüş iken ortalama SAA konsantrasyonu 10 mg / L'nin üstünde, persistan inflamatuvar aktivitesi bulunan ve median takip süresi 32,5 ay olan 38 hastanın 9'u ölmüştür. Kronik persistan inflamatuvar hastaların survisinde belirgin bir azalma görölmüştür. Takip süresince, SAA'sı sürekli olarak 50 mg/L'nin üzerinde olanların çoğunda amiloid yükü artmış ve organ fonksiyonlarında kötüleşme görölmüş (81). Bu çalışmayla SAA düzey takibinin önemi vurgulanmıştır. ÇH'li hastalar da SAA düzeyi açısından takip edilmeli ve persistan inflamatuvar aktivitesi bulunanlarda AA tipi amiloidoz riski açısından dikkat edilmelidir.

ÇH'de hücre hasarı, mukozal erozyonlar sonrası meydana gelen permeabilite artışı ya da lenfatik obstruksiyon sonrası ince barsaktan protein kaybı meydana gelmektedir. Yeni tanı, diyet uyumsuz hastalarda çölyak hastalarının % 95'inde alfa-1 antitripsin klirensinde artış saptanmaktadır. Glutensiz diyetle çölyak hastalığı kontrol altına alınan vakalarda alfa-1 antitripsin klirensinde belirgin düzelme görölmektedir (82). ÇH'de SAA kaybı ya da sentezi ile ilişkili literatürde çalışma bulunmamakta olup klinik olarak çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Literatür bilgileri incelendiğinde, SAA ile ilgili çalışmaların büyük çoğunluğunun SAA düzeyi ile akut veya kronik inflamatuvar hastalıklar arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmak için yapıldığı gözlenmiştir. SAA protein düzeyleri ile böbrek fonksiyon bozukluğu dahil olmak üzere hastalık aktivitesi ve ilerlemesi ile ilişkili yayınlar mevcuttur (77). Bu çalışmalarda diğer akut faz reaktanları ile SAA karşılaştırılmıştır. Romatoid artritli hastalarda yapılan çalışmalarda SAA düzeyi CRP'den inflamasyonu göstermekte daha sensitif bulunmuştur (83). Literatürde ÇH'de SAA düzeyi ile ilgili bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenle verilerimiz başka verilerle karşılaştırılamamıştır. Ayrıca literatürde ÇH'de SAA ile antikor titresi, diyetle uyumsuzluk sıklığı, inflamasyon belirteçleri arasında ilişkiyi gösteren veri mevcut değildir.

SAA kan seviyeleri enfeksiyon, travma, kanser veya diğer inflamatuvar olaylarda birkaç saat içerisinde hızla artış gösterir (62, 64, 84). SAA düzeyindeki artışın Ailesel Akdeniz Ateşi, romatoid artrit, anterior üveit, kronik respiratuvar hastalıklar, hashimoto hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları ile ilişkisi gösterilmiştir (84-88). Bir çalışmada Hashimoto hastalarında ötiroid olsalar bile sağlıklı kontrol gruplarına göre SAA düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (85). Başka bir çalışmada Hashimoto hastalığı ile SAA düzeyi, Anti TPO/Anti TG+ olan grupta Anti TPO/Anti TG- olan gruba göre daha düşük tespit edilmiş, ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (89). Bizim çalışmamızda ise antikor pozitif ya da negatif olan gruplarda Hashimoto hastalığı açısından SAA düzeyleri ortalaması arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda, inflamasyon belirteçlerinden birisi olan CRP ile SAA arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. CRP'si yüksek saptananların 9'unda (%75) SAA düzeyi yüksek bulundu. SAA düzeyi yüksek saptanan hastalarımızın %31'inde CRP yüksekliği tespit edildi. CRP değeri normal olan 20 hastada SAA düzeyinde yükseklik saptanmış olup, inflamasyonu göstermede SAA'nın daha sensitif olduğunu düşündürmüştür. Ancak, bu kanıyı desteklemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca literatürde yüksek SAA ve CRP seviyeleri artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili bulunmuştur (40, 81).

Obezlerde SAA düzeyi yüksek saptanmıştır (90), BKİ normale yaklaştıkça SAA düzeyi görece olarak azalmaktadır, ancak BKİ $<18,5\text{kg/m}^2$ (zayıf) olanlarda SAA düzeyinin yükselme olasılığı artmaktadır. Çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumluydu; BKİ düşük ($<18,5\text{kg/m}^2$) olan hastaların 7'sinde (%43,8), normal ($18,5-24,99\text{ kg/m}^2$) olan hastaların 13'ünde (%25,5), fazla kilolu ($25-29,99\text{ kg/m}^2$) olan hastaların 6'sında (%33,3), obezlerin ($>30\text{ kg/m}^2$) 3'ünde (%60) SAA düzeyi yüksek saptanmıştır. SAA düzeyi yüksek olanların 13'ü (%44,8) normal BKİ'na sahipti. Fakat SAA ile BKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,283$).

Çalışmamızda antikor pozitif hastaların demir ortalamaları ile antikor negatif grubun demir ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Benzer şekilde antikor pozitif gruptaki ÇH'nin Vitamin D ve B12 ortalamaları ile antikor negatif gruptaki Vitamin D ve B12 düzey ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hastalarımızın çoğunluğu takipli ÇH olması sebebiyle bu durumun replasman almış olmalarına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda ÇH'de anemisi bulunanların 6'sında(%85,7) antikor pozitif saptanmış olup, antikor negatiflerin 59'unda(%98,3) anemi mevcut değildi. Antikor ile anemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0,005$). Folik asit eksikliği bulunan 5(%100) hastanın antikoru pozitif saptanması sebebiyle antikor ile folik asit eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır($p=0,001$). Bu durumun bazı hastaların B12 vitamin ve D vitamini replasmanlarını daha düzenli yaptırırken folat ve demir replasmanlarını düzenli olarak yaptırmamalarına bağlı olabileceğini düşündürmüştür. Bir diğer faktör ise B12 vitamin depolarının eksikliği folik asit ve demir depolarına göre daha uzun süre dayanmasına bağlanılmıştır(91). Çalışmamızda D vitamin düzeyi normal olan sadece 14 hasta bulunmakta olup antikor pozitif olanlar hastaların 5'inde Vitamin D değeri normal saptanmıştır. Antikor negatif grupta olan demir eksikliği ve anemi bulguları, kadın hastaların çoğunun premenopozal dönemde olması nedeniyle menstruasyona bağlı demir kaybının karşılanmamasına bağlı olduğu düşünüldü. Antikor negatif grupta 2 hasta talasemi taşıyıcı olması nedeniyle hemoglobin ve ferritin karşılaştırmalarında hariç tutulmuştur.

Serum Amiloid A düzeyi 3,53 mg/L'nin altında çıkan toplam 40 hastanın SAA düzeyi kantitatif bir değer olarak verilememiştir. Bu hastaların 13'ü antikor pozitif grupta iken 27'si antikor negatif grupta yer almakta idi. SAA düzeyinin antikor pozitif grupta median değeri 7,65 mg/L olup, antikor negatif grupta 7,22 mg/L saptanmıştır. Antikor pozitif ve negatif grupta SAA ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç çıkmamıştır ve bunun nedeni antikor negatif

olan hastaların toplam H'nin %68,9'unu oluşturması, yani antikor pozitif grupta hasta sayısının az olmasına ve SAA düzeyi kantitatif olarak sonuç verilemeyen 40 hastanın olmasına bağlı olabileceği dşnld. Bu alışmada SAA ile kantitatif karşılaştırmalar 50 hasta üzerinden yapılmıştır ve çalışmanın önemli kısıtlılıklarından birisidir.

Bazı hastaların tanı anında seronegatif H olması ve başlangıç antikor düzeylerine ulaşılamamış olması sebebiyle ve sözel beyana dayanılarak sorulan bazı sorulara (hastanın diyet bozma sıklığı, semptom) yanıtıcı beyanda bulunanların olması çalışmanın kısıtlayıcı faktörünü oluşturmuştur. Örneğin; diyet uyumsuz ancak antikorları negatif seyreden hastaların olması veya diyet uyumu tam antikor pozitif saptanan hastaların bulunması gibi. Hastalarda eşlik eden reflü, gastrit, laktoz intoleransı ve İBS sebebiyle semptom-antikor ilişkisinin anlamlı çıkmadığı düşünülmüştür. Hashimoto hastalığında da reflü, kabızlık, dispepsi, bakteriyel aşırı çoğalma riskinin artması nedeniyle hastaların gastrointestinal semptomlarında artış görülebilmektedir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada elde ettiğimiz veriler, ÇH süresi 5 yıldan fazla olan hastaların, hastalığın o anki aktivitesinden bağımsız olarak SAA düzeyinde anlamlı yüksek saptanmış, SAA'dan türetilen AA fibrillerin belirli hayati organlarda biriktiği ve işlevlerini tehlikeye atabileceği AA tipi amiloidoz gelişimiyle alakalı olduğunu düşündürmüştür. ÇH süresi 5 yılın üstünde olan hastalarda sekonder amiloidoz açısından yakın takip edilmelidir.

Çölyak Hastalarında SAA yüksekliği açısından riskli gruplarda (D vitamin düzeyi <20 ng/mL olması, ileri yaş, komorbiditesi olan) amiloidoz açısından dikkatle değerlendirilmeli ve D vitamini takviyesi mutlaka yapılmalıdır.

Çölyak Hastalarında sekonder amiloidoz, üzerinde durulması gereken önemli bir konudur. Bu konuda daha ileri çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Farrell R, Kelly C. Celiac sprue and refractory sprue. Gastrointestinal and liver disease Philadelphia: WB Saunders. 2002;1832.
2. Farrell RJ. What's the case for case-finding in primary care for coeliac disease? Dig Liver Dis. 2006;38(7):468-70.
3. MA P, SJ M. Current Medical Diagnosis & Treatment. MR K, editor 2019.
4. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE. The prevalence of celiac disease in the United States. Am J Gastroenterol. 2012;107(10):1538-44; quiz 7, 45.
5. Guandalini S. Historical perspective of celiac disease. Frontiers in celiac disease. 12: Karger Publishers; 2008. p. 1-11.
6. Gee S. On the coeliac affliction. St Barth Hosp Rep. 1888;24:17-20.
7. Dicke W. Coeliakie: een onderzoek naar de nadilege invloed van sommige graansoorten op de lijder an coeliakie. MD thesis The Netherlands: University of Utrecht. 1950.
8. Katz KD, Rashtak S, Lahr BD, Melton LJ, 3rd, Krause PK, Maggi K, et al. Screening for celiac disease in a North American population: sequential serology and gastrointestinal symptoms. Am J Gastroenterol. 2011;106(7):1333-9.
9. Rubin CE, Brandborg LL, Phelps PC, Taylor HC, Jr. Studies of celiac disease. I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. Gastroenterology. 1960;38(1):28-49.

10. Alarida K, Harown J, Ahmaida A, Marinelli L, Venturini C, Kodermaz G, et al. Coeliac disease in Libyan children: a screening study based on the rapid determination of anti-transglutaminase antibodies. *Dig Liver Dis.* 2011;43(9):688-91.
11. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med.* 1997;3(7):797-801.
12. Feighery C. Coeliac disease (clinical review). *BMJ.* 1999;319:236-9.
13. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology.* 2001;120(3):636-51.
14. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med.* 2010;42(8):587-95.
15. Cummins AG, Roberts-Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(8):1347-51.
16. Ertekin V, Selimoglu MA, Kardas F, Aktas E. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(8):689-91.
17. Elsurer R, Tatar G, Simsek H, Balaban YH, Aydinli M, Sokmensuer C. Celiac disease in the Turkish population. *Dig Dis Sci.* 2005;50(1):136-42.
18. Kagnoff MF, Paterson YJ, Kumar PJ, Kasarda DD, Carbone FR, Unsworth DJ, et al. Evidence for the role of a human intestinal adenovirus in the pathogenesis of coeliac disease. *Gut.* 1987;28(8):995-1001.

19. Arato A, Kosnai I, Szonyi L, Toth M. Frequent past exposure to adenovirus 12 in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand*. 1991;80(11):1101-2.
20. Hviid A, Svanstrom H, Scheller NM, Gronlund O, Pasternak B, Arnheim-Dahlstrom L. Human papillomavirus vaccination of adult women and risk of autoimmune and neurological diseases. *J Intern Med*. 2018;283(2):154-65.
21. Casella G, Viganò D, Settanni CR, Morelli O, Villanacci V, Baldini V, et al. Association between celiac disease and chronic hepatitis C. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*. 2016;9(3):153.
22. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med*. 2002;346(3):180-8.
23. Holm K, Maki M, Vuolteenaho N, Mustalahti K, Ashorn M, Ruuska T, et al. Oats in the treatment of childhood coeliac disease: a 2-year controlled trial and a long-term clinical follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(10):1463-72.
24. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. 1992;102(1):330-54.
25. Ventura A, Magazzu G, 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):297-303.
26. Bourgey M, Calcagno G, Tinto N, Gennarelli D, Margaritte-Jeannin P, Greco L, et al. HLA related genetic risk for coeliac disease. *Gut*. 2007;56(8):1054-9.

27. Kagnoff MF, Harwood JI, Bugawan TL, Erlich HA. Structural analysis of the HLA-DR, -DQ, and -DP alleles on the celiac disease-associated HLA-DR3 (DRw17) haplotype. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(16):6274-8.
28. Division of Gastroenterology MC, School MM, Nehra V. New clinical issues in celiac disease. *Gastroenterology Clinics of North America*. 1998;27(2):453-65.
29. Nistico L, Fagnani C, Coto I, Percopo S, Cotichini R, Limongelli MG, et al. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut*. 2006;55(6):803-8.
30. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol*. 2011;30(4):219-31.
31. Howell MD, Austin RK, Kelleher D, Nepom GT, Kagnoff MF. An HLA-D region restriction fragment length polymorphism associated with celiac disease. *J Exp Med*. 1986;164(1):333-8.
32. Colombel JF, Mascart-Lemone F, Nemeth J, Vaerman JP, Dive C, Rambaud JC. Jejunal immunoglobulin and antigliadin antibody secretion in adult coeliac disease. *Gut*. 1990;31(12):1345-9.
33. Ferreira M, Davies SL, Butler M, Scott D, Clark M, Kumar P. Endomysial antibody: is it the best screening test for coeliac disease? *Gut*. 1992;33(12):1633-7.

34. Robinson PJ, Bullen AW, Hall R, Brown RC, Baxter P, Losowsky MS. Splenic size and function in adult coeliac disease. *Br J Radiol.* 1980;53(630):532-7.
35. Uz E, Türkay C. Çölyak Hastalığı. *Güncel Gastroenteroloji* 10/3. 2006(Çölyak Hastalığı):214-24.
36. Kaukinen K, Halme L, Collin P, Färkkilä M, Mäki M, Vehmanen P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology.* 2002;122(4):881-8.
37. Valentino R, Savastano S, Tommaselli AP, Dorato M, Scarpitta MT, Gigante M, et al. Prevalence of coeliac disease in patients with thyroid autoimmunity. *Horm Res.* 1999;51(3):124-7.
38. Francis J, Carty JE, Scott BB. The prevalence of coeliac disease in rheumatoid arthritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14(12):1355-6.
39. Kero J, Gissler M, Hemminki E, Isolauri E. Could TH1 and TH2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with coeliac disease, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis: a register study. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(5):781-3.
40. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation.* 1998;98(9):839-44.
41. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for

coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(5):583-613.

42. Al-toma A, Verbeek WH, Mulder CJ. The management of complicated celiac disease. *Dig Dis*. 2007;25(3):230-6.

43. Harris LA, Park JY, Voltaggio L, Lam-Himlin D. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. *Gastrointest Endosc*. 2012;76(3):625-40.

44. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut*. 2010;59(4):547-57.

45. Ertekin V, Selimoglu MA, Altinkaynak S. Celiac disease in childhood: evaluation of 140 patients. *Eurasian J Med*. 2009;41(3):154-7.

46. Holding S, Wilson F, Spradbery D. Clinical evaluation of the Bioplex 2200 celiac IgA and IgG kits—A novel multiplex screen incorporating an integral check for IgA deficiency. *Journal of immunological methods*. 2014;405:29-34.

47. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Prevalence of antitissue transglutaminase antibodies in different degrees of intestinal damage in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36(3):219-21.

48. Villalta D, Alessio MG, Tampoia M, Tonutti E, Brusca I, Bagnasco M, et al. Testing for IgG class antibodies in celiac disease patients with selective IgA deficiency. A comparison of the diagnostic accuracy of 9 IgG anti-tissue transglutaminase, 1 IgG anti-gliadin and 1 IgG anti-deaminated gliadin peptide antibody assays. *Clin Chim Acta*. 2007;382(1-2):95-9.

49. Malamut G, Verkarre V, Suarez F, Viallard JF, Lascaux AS, Cosnes J, et al. The enteropathy associated with common variable immunodeficiency: the

- delineated frontiers with celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(10):2262-75.
50. Zanini B, Lanzarotto F, Mora A, Bertolazzi S, Turini D, Cesana B, et al. Five year time course of celiac disease serology during gluten free diet: results of a community based "CD-Watch" program. *Dig Liver Dis*. 2010;42(12):865-70.
 51. Nijeboer P, van Gils T, Reijm M, Ooijevaar R, Lissenberg-Witte BI, Bontkes HJ, et al. Gamma-Delta T Lymphocytes in the Diagnostic Approach of Coeliac Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(5):e208-e13.
 52. Sarna VK, Lundin KEA, Morkrid L, Qiao SW, Sollid LM, Christophersen A. HLA-DQ-Gluten Tetramer Blood Test Accurately Identifies Patients With and Without Celiac Disease in Absence of Gluten Consumption. *Gastroenterology*. 2018;154(4):886-96 e6.
 53. Chang MS, Rubin M, Lewis SK, Green PH. Diagnosing celiac disease by video capsule endoscopy (VCE) when esophagogastroduodenoscopy (EGD) and biopsy is unable to provide a diagnosis: a case series. *BMC Gastroenterol*. 2012;12(1):90.
 54. Vreugdenhil AC, Wolters VM, Adriaanse MP, Van den Neucker AM, van Bijnen AA, Houwen R, et al. Additional value of serum I-FABP levels for evaluating celiac disease activity in children. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(12):1435-41.
 55. Hischenhuber C, Crevel R, Jarry B, Maki M, Moneret-Vautrin DA, Romano A, et al. Review article: safe amounts of gluten for patients with wheat allergy or coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(5):559-75.

56. Kelly C. Diagnosis of celiac disease in adults. *UpToDate*. 2019.
57. Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(11):1044-52.
58. UZ E, TÜRKAY C. Çölyak Hastalığı.
59. Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekstrom K, Ekbom A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology*. 2002;123(5):1428-35.
60. Al-toma A, Visser OJ, van Roessel HM, von Blomberg BM, Verbeek WH, Scholten PE, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory celiac disease with aberrant T cells. *Blood*. 2007;109(5):2243-9.
61. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini 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):1-19.
62. Dinarello CA. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response. *N Engl J Med*. 1984;311(22):1413-8.
63. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340(6):448-54.
64. De Buck M, Gouwy M, Wang JM, Van Snick J, Proost P, Struyf S, et al. The cytokine-serum amyloid A-chemokine network. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2016;30:55-69.

65. Sung HJ, Ahn JM, Yoon YH, Rhim TY, Park CS, Park JY, et al. Identification and validation of SAA as a potential lung cancer biomarker and its involvement in metastatic pathogenesis of lung cancer. *J Proteome Res.* 2011;10(3):1383-95.
66. Uhlar CM, Whitehead AS. Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. *Eur J Biochem.* 1999;265(2):501-23.
67. Ganapathi MK, Rzewnicki D, Samols D, Jiang SL, Kushner I. Effect of combinations of cytokines and hormones on synthesis of serum amyloid A and C-reactive protein in Hep 3B cells. *J Immunol.* 1991;147(4):1261-5.
68. Jiang S-L, Lozanski G, Samols D, Kushner I. Induction of human serum amyloid A in Hep 3B cells by IL-6 and IL-1 beta involves both transcriptional and post-transcriptional mechanisms. *The Journal of Immunology.* 1995;154(2):825-31.
69. Jensen LE, Whitehead AS. Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute-phase response. *Biochem J.* 1998;334 (Pt 3)(3):489-503.
70. Connolly M, Marrelli A, Blades M, McCormick J, Maderna P, Godson C, et al. Acute serum amyloid A induces migration, angiogenesis, and inflammation in synovial cells in vitro and in a human rheumatoid arthritis/SCID mouse chimera model. *J Immunol.* 2010;184(11):6427-37.
71. Ji YR, Kim HJ, Bae KB, Lee S, Kim MO, Ryoo ZY. Hepatic serum amyloid A1 aggravates T cell-mediated hepatitis by inducing chemokines via Toll-like receptor 2 in mice. *J Biol Chem.* 2015;290(20):12804-11.

72. Sano T, Huang W, Hall JA, Yang Y, Chen A, Gavzy SJ, et al. An IL-23R/IL-22 Circuit Regulates Epithelial Serum Amyloid A to Promote Local Effector Th17 Responses. *Cell*. 2015;163(2):381-93.
73. Kim JC, Jung YS, Lee HY, Park JS, Bae YS. Serum amyloid A inhibits dendritic cell differentiation by suppressing GM-CSF receptor expression and signaling. *Exp Mol Med*. 2017;49(8):e369.
74. Hansen MT, Forst B, Cremers N, Quagliata L, Ambartsumian N, Grum-Schwensen B, et al. A link between inflammation and metastasis: serum amyloid A1 and A3 induce metastasis, and are targets of metastasis-inducing S100A4. *Oncogene*. 2015;34(4):424-35.
75. Katsikas GA, Maragou M, Rontogianni D, Gouma P, Koutsouvelis I, Kappou-Rigatou I. Secondary cutaneous nodular AA amyloidosis in a patient with primary Sjogren syndrome and celiac disease. *J Clin Rheumatol*. 2008;14(1):27-9.
76. Kayhan B, Kuran OS, Turhan N, Akdogan M, Sahin T. Is celiac sprue an etiology of amyloidosis? *Turk J Gastroenterol*. 2003;14(3):197-9.
77. Chhoda A, Jain D, Kumar Daga M, Batra V. Celiac Disease and Secondary Amyloidosis: A Possible Causal Association? *ACG Case Rep J*. 2018;5:e24.
78. Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, Pieroni M, Fioravanti G, Gentiloni N, et al. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation*. 2002;105(22):2611-8.
79. Doğan G, Ayhan S, Yılmaz B, Çağan Appak Y, Erbay Dünder P, Ecemiş T, et al. Relationship Between Duodenal Histopathology and Strong Positive

Tissue Transglutaminase Antibodies in Children with Celiac Disease. *Güncel Pediatri*. 2015;13(3):171-6.

80. Alaedini A, Green PH. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med*. 2005;142(4):289-98.

81. Fabiani E, Catassi C, International Working G. The serum IgA class anti-tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis and follow up of coeliac disease. Results of an international multi-centre study. International Working Group on Eu-tTG. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13(6):659-65.

82. Bai JC, Sambuelli A, Niveloni S, Sugai E, Mazure R, Kogan Z, et al. α 1-Antitrypsin Clearance as an Aid in the Management of Patients with Celiac Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 1991;86(8).

83. Chambers RE, MacFarlane DG, Whicher JT, Dieppe PA. Serum amyloid-A protein concentration in rheumatoid arthritis and its role in monitoring disease activity. *Ann Rheum Dis*. 1983;42(6):665-7.

84. Dai ML, Fan S, Li Z, Yu X, Lin D, Huang XF, et al. Correlation of serum amyloid A levels, clinical manifestations, treatment, and disease activity in patients with acute anterior uveitis. *Eye (Lond)*. 2019.

85. Erden S, Buyukozturk S, Vural P, Degirmencioglu S. Acute-phase reactants in Hashimoto thyroiditis. *Int Immunopharmacol*. 2008;8(13-14):1863-5.

86. El-Deeb W, Elsohaby I, Fayez M, Mkrtchyan HV, El-Etriby D, ElGioushy M. Use of procalcitonin, neopterin, haptoglobin, serum amyloid A and proinflammatory cytokines in diagnosis and prognosis of bovine respiratory disease in feedlot calves under field conditions. *Acta Trop*. 2020:105336.

87. Yuan ZY, Zhang XX, Wu YJ, Zeng ZP, She WM, Chen SY, et al. Serum amyloid A levels in patients with liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2019;25(43):6440-50.
88. Bourgonje AR, von Martels JZH, Gabriels RY, Blokzijl T, Buist-Homan M, Heegsma J, et al. A Combined Set of Four Serum Inflammatory Biomarkers Reliably Predicts Endoscopic Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:251.
89. Li W, Fan G, Chen L, Zhang R, Zhang K, Sun Y, et al. A new type of natural bispecific antibody with potential protective effect in Hashimoto thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):E1602-9.
90. O'Brien KD, Brehm BJ, Seeley RJ, Bean J, Wener MH, Daniels S, et al. Diet-induced weight loss is associated with decreases in plasma serum amyloid a and C-reactive protein independent of dietary macronutrient composition in obese subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(4):2244-9.
91. Andres E, Federici L, Affenberger S, Vidal-Alaball J, Loukili NH, Zimmer J, et al. B12 deficiency: a look beyond pernicious anemia. *J Fam Pract*. 2007;56(7):537-42.

8.ÖZET

Yorulmaz Çakmak R. Çölyak Hastalarında Doku Transglutaminaz Antikorlarına Göre Serum Amiloid A Düzeyleri Karşılaştırılması. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2020

Çölyak hastalığı(ÇH), genetik olarak yatkın kişilerde gluten aracılı inflamatuvar yanıtın neden olduğu yaygın bir enteropatidir(4). Tanı, seroloji ve ince bağırsak biyopsisinin bir kombinasyonuna dayanmaktadır. Serum anti-doku transglutaminaz (tTG) antikorunun çölyak hastalığına özgüllüğü % 96-100 arasındadır. Tedavide glutenden kaçınmak, belirti ve semptomların gerilemesine yol açar(4, 24, 66).

Gluten alımının tetiklediği T hücresi kaynaklı inflamasyon, çölyak hastalığında pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur. Bu sitokinler Serum Amiloid A(SAA)' yı yükseltebilir, ancak bu hipotezi test eden çalışmalar eksiktir. Bununla birlikte, literatürde çölyak ile sistemik sekonder amiloidoz arasındaki ilişki hakkında bildirilen vakalar vardır(77).

Bu çalışmada esas olarak otoantikörlerin çölyak tanısı ve takibinde önemli olması nedeniyle tTG, diyet uyumuna, ÇH süresine göre SAA düzeylerinin anlamlı bir farklılık olup olmayacağını araştırmaktır.

Yöntem: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine gelen 1 Haziran 2019 - 1 Aralık 2019 tarihleri arasında rutin kontrol amacıyla başvuran ve hastalar tarafından onam verilerek çölyak hastalığı tanılı 90 erişkin

hasta kabul edildi. Biyokimya anabilim dalınca SAA düzeyleri analiz yapılarak değerlendirildi. Hastalardan 1 kırmızı tüp fazla alındı. Alınan kan örneklerinden SAA immunonefelometre yöntemi ile çalışıldı. Veriler SPSS 22.0 paket programında değerlendirildi

Bulgular: Çalışmaya katılan hastalarda SAA düzeyi ile ÇH süresi>5 yıl, ek hastalığı bulunan, ileri yaş, D vitamin düzeyi <20'ninn altındaki hastalarla anlamlı bulunmuştur. Antikor pozitif ya da negatif olmasıyla ilişkili bulunmamıştır.

Sonuç: ÇH süresi 5 yıldan fazla olan hastaların, hastalığın o anki aktivitesinden bağımsız olarak SAA düzeyi anlamlı yüksek saptanmış olup, AA tipi amiloidoz gelişimiyle alakalı olduğu düşünülmüştür. ÇH süresi>5 yıl olan; ÇH'de SAA yüksekliği açısından riskli gruplarda (D vitamin düzeyi <20 ng/mL, ileri yaş, komorbiditesi bulunan) hastalarda sekonder amiloidoz açısından yakın takip edilmelidir. D vitamini takviyesi mutlaka yapılmalıdır. Bu konuda daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Çölyak hastalığı, serum amiloid a düzeyi

9. ABSTRACT

Yorulmaz Cakmak R. Comparison Of Serum Amyloid A Levels According to Tissue Transglutaminase Antibodies in Celiac Patients. Gazi University Faculty of Medicine, Thesis of Internal Medicine, Ankara, 2020

Celiac disease(CD) is a common enteropathy caused by gluten-mediated inflammatory response in genetically predisposed individuals(1). Diagnosis of CD is based on a combination of serology and small bowel biopsy. The specificity of serum anti-tissue transglutaminase antibody to CD is between 96-100%. Avoiding gluten in CD treatment leads to regressive signs and symptoms(1-3).

T cell-induced inflammation triggered by gluten uptake causes the release of pro-inflammatory cytokines in CD. These cytokines can elevate Serum amyloid a(SAA). Although this hypothesis has not been tested in literature, there are some reported cases about the relationship between celiac and systemic secondary amyloidosis(4).

The aim of this study is to investigate whether or not autoantibodies are important in celiac diagnosis and follow-up treatment as well as SAA levels can be significantly different compared to antibody groups, dietary compliance and duration of CD.

Method: 90 adult patients with CD were admitted to Gastroenterology outpatient clinic of medical school in Gazi University for their routine check-ups June 1 and December 1, 2019. They were informed and have given their consents to participate the study. One red tube was taken from each patients. SAA levels

were analyzed and evaluated by the Department of Biochemistry by using SAA immunonephelometer method. Data were evaluated in SPSS 22.0 package program.

Results: SAA level and CD duration>5 years, additional disease, advanced age, vitamin D level <20 ng/mL was found to be significant in the patients participating to the study. The antibody results were not associated with being positive or negative.

Conclusion: The SAA level was significantly higher in patients with CD duration more than 5 years, regardless of the current activity of the disease and it was thought to be related to the development of amyloidosis type AA. CD duration>5 years; the risk groups for SAA height (vitamin D level <20 ng/mL, advanced age, comorbidity) in patients with secondary amyloidosis should be closely monitored. Vitamin D supplements should be taken by patients. More extensive studies are needed to be done on this subject to be conclusive.

Key words: celiac disease, serum amyloid A level

10. EKLER

10.1 EK-1 Gönüllü Olur Formu

ANKARA KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Çölyak hastalarında Doku Transglutaminaz İmmünglobulin A veya Ig G antikor pozitif saptanan hastalar ile Doku Transglutaminaz antikorları negatif saptanan hastaların Serum Amiloid A(SAA) düzeyinin karşılaştırılması

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof. Dr. Mehmet Arhan

Diğer Araştırmacıların Adı: Prof. Dr. Mustafa Kavutçu, Prof. Dr. Özlem Gülbahar, Dr. Refika Yorulmaz Çakmak

Destekleyici (varsa): İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Derneği

“Çölyak hastalarında Doku Transglutaminaz İmmünglobulin A veya Ig G antikor pozitif saptanan hastalar ile Doku Transglutaminaz antikorları negatif saptanan hastaların Serum Amiloid A düzeyinin karşılaştırılması” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde Çölyak Hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bilim Dalında, Prof. Dr. Mehmet Arhan sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Bu başlık altında aşağıdaki bilgiler yer almalıdır:

- Amacı: Bu çalışmada çölyak tanısı ve takibinde kullanılan antikorların (Vücuda giren yabancı maddelere karşı bağışıklık sistemi tarafından üretilen bir çeşit protein-örneğin: çölyak hastalığında gliadine karşı oluşan antikorlar gibi) pozitifliklerine ve diyet uyumuna göre Serum Amiloid A düzeylerinin antikor pozitif olmayan gruplara göre anlamlı bir farklılık olup olmayacağını araştırmaktır.
- Katılımcı sayısı: en az 72

Bu çalışmaya katılmalı mıyım? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır.

Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmadan çekilebilirsiniz.

Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmayacaksınız ve doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir. Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde size zamanında bilgilendirilme yapılacaktır.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Bu başlık altında aşağıdaki bilgiler yer almalıdır:

- Bir adet kırmızı tüpe 4 cc kan alınacaktır.
- Alınan kan Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında Serum Amiloid A düzeyi çalışılacaktır.

Gönüllünün araştırmaya devam etmesi için öngörülen süre:

Kontrolleri sırasında bir kez kan alınacak olup sonrasında ek tahlil yapılmayacaktır. 6 ay içinde yeterli sayıya ulaşana kadar çalışmaya alınma kriterlerini sağlayan tüm gönüllü hastalardan kan alındıktan sonra SAA düzeyi ölçülecektir.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Kan alımı sırasında o bölgede ağrı hissedilebilir ve sonrasında morluk oluşabilir

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Hastalığınız ile Serum Amiloid A düzeyi ile ilişki saptanırsa, hastalığınızın aktifliği ve diğer organlarınıza olan zararı (böbrek, kalp gibi) ile ilgili öngörü sahibi olunması sağlanabilir ve sonrasında takipte kullanılabilir.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye

hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Refika Yorulmaz Çakmak

GÖREVİ : Ar. Gör. Dr.

TELEFON : 5372354705

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

GÜTF İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bilim dalında çalışan doktorlar tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)*. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum. Araştırma uygulamasından kaynaklanan

nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı alışanı Dr. Refika Yorulmaz akmak 05372354705 i arayabileceğimi biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum. İmzalı bu form kâğdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

10.2 EK-2 Olgu Kayıt Formu

Hastaya verilen kod:

Yaşı:

Cinsiyet:

Çölyak hastalığı süresi:

Ek hastalıklar:

- Hipertansiyon varlığı:
- Diyabetes Mellitus varlığı:
- Hashimoto tiroiditi varlığı:

Ailede çölyak hastalığı varlığı:

Diyet uyumu:

Sigara öyküsü:

Alkol öyküsü:

Muayene anındaki herhangi bir çölyak hastalığı semptom varlığı:

BKI(Beden kitle indexi)

Laboratuvar Parametreleri:

Doku transglutaminaz Ig A/ Ig G:

ALT:

CRP:

Lenfosit:

Hemoglobin:

SAA:

Ferritin:

Folik asit:

Demir:

D vitamin:

Vitamin B12:

Folik asit:

B12 vitamin:

10.3 EK-3 Etik Kurul Onayı



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 2012-KAEK-15/1895
Konu:Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Etik Kurul Kararı

08.05.2019

**KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMA
ETİK KURULU**

“Çöliak Hastalarında Doku Transglutaminaz İmmünglobulin A Veya G Antikoru Pozitif Saptanan Hastalar İle Doku Transglutaminaz Antikorları Negatif Saptanan Hastaların Serum Amiloid A Düzeyinin Karşılaştırılması ”adlı klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç,yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı’na arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Op.Dr. Ömer Faruk TANER
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Pınarbaşı Mahallesi Sanatoryum Cad.
Ardahan Sokak No:25Keçiören / ANKARA
Web: www.akeah.gov.tr

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çöliak Hastalarında Doku Transglutaminaz İmmünglobulin A Veya G Antikoru Pozitif Saptanan Hastalar İle Doku Transglutaminaz Antikorları Negatif Saptanan Hastaların Serum Amiloid A Düzeyinin Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2012-KAEK-15
	AÇIK ADRESİ:	Pınarbaşı Mah. Sanatoryum Cad. Ardahan Sok. No:25 06380 Keçiören / Ankara
	TELEFON	0312 356 90 00-1065
	FAKS	
	E-POSTA	etikkurulkeah@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr Mehmet ARHAN
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Gastroenteroloji
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	
	DESTEKLEYİCİ	İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Derneği
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐
		FAZ 2 ☐
		FAZ 3 ☐
		FAZ 4 ☐
		Gözlemsel ilaç çalışması ☐
		Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐
		İlaç dışı klinik araştırma ☒ Uzmanlık tezi
		Diğer ise belirtiniz
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

Etik Kurul Başkanı Unvanı/Adı/Soyadı: Op.Dr.Ömer Faruk TANCER
İmza:

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

ASLI GİDİDİR
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Hacer ÇELAMOĞLU

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çöliak Hastalarında Doku Transglutaminaz İmmünglobulin A Veya G Antikoru Pozitif Saptanan Hastalar İle Doku Transglutaminaz Antikorları Negatif Saptanan Hastaların Serum Amiloid A Düzeyinin Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SİGORTA	☐
KARAR BİLGİLERİ	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐
	İLAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐
	DİĞER:	☐
	Karar No:1895	Tarih:08.05.2019

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

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI				İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:				Op.Dr. Ömer Faruk TANER					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza	
Op.Dr.Ömer Faruk TANER Bşk.	Plastik Ve Rekonstrüktif Cerrahi	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Op. Dr. S. Ş. Erkmen GÜLHAN Bşk. Yrd.	Göğüs Cerrahisi	Atatürk Göğüs Hast. Ve Göğüs Cer. E. A. H.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Prof. Dr. Ahmet ERGÜN	Fizyoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN	Tıbbi Genetik	Gazi Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Prof. Dr. İsmet Faruk ÖZGÜNER	Çocuk Cerrahisi	Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları E. A. H.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Dr. Öğr. Üyesi Işıl ÖZAKÇA	Farmakoloji (PhD)	Ankara Üniv. Ecz. Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Prof. Dr. Selma UYSAL RAMADAN	Radyodiagnostik	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Prof. Dr. Mustafa ALTAY	Endokrinoloji ve Metabolizma Hst.	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Doç.Dr. Aşlı ÇELEBİ TAYFUR	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları/çocuk Nefroloji	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Doç.Dr. Gülçin GÜLER ŞİMŞEK	Patoloji	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Uzm.Dr.Osman KORUCU	Nöroloji	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Uzm. Dr. Volkan MEDENİ	Halk Sağlığı	Atatürk Göğüs Hast. Ve Göğüs Cer. E. A. H.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Av. Abdullah Emin TEKİN	Avukat	Serbest	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Necmeddin TEKİN	Din Görevlisi	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		

Etik Kurul Başkanı Unvanı/Adı/Soyadı: Op.Dr.Ömer Faruk TANER
İmza:

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

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Hacettepe Hastanesi
Asiye GIBİDİR

10.4 EK-4 Özgeçmiş Formu

A.1.	Adı soyadı: Refika Yorulmaz Çakmak
A.2.	Doğum tarihi ve yeri: 03.09.1991, Eskişehir
A.3.	Yabancı dil bilgisi: İngilizce
A.4.	Görev yeri: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları B.D.
A.5.	İletişim bilgileri (<i>e-posta adresi / telefon</i>): refikayorulmaz@gmail.com / 05372354705

- EĞİTİM BİLGİLERİ

B.1.	Mezun olduğu üniversite / fakülteyi lütfen belirtiniz: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
B.2.	Mezuniyet tarihini lütfen belirtiniz (<i>yıl olarak</i>): 2015