



TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Çölyak Hastalığı ve Glutensiz Beslenme Hakkında Kocaeli İl Merkezindeki Sözleşmeli Aile Hekimlerinin Bilgi ve Farkındalık Düzeyi

DR. BUĞRA EMRE ÇAKIR

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

2026

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Çölyak Hastalığı ve Glutensiz Beslenme Hakkında Kocaeli İl Merkezindeki Sözleşmeli Aile Hekimlerinin Bilgi ve Farkındalık Düzeyi

DR. BUĞRA EMRE ÇAKIR

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. TUNCAY MÜGE ALVUR

ETİK KURUL UYGUNLUK ONAYI

Karar No: KOÜ GOKAEK-2024/18.15 Proje No:2024/449

2026

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER……I

TEŞEKKÜR……III

KISALTMALAR……IIV

ÇİZELGELER DİZELGESİ (TABLOLAR LİSTESİ)……VI

ÇİZİMLER DİZELGESİ (ŞEKİLLER LİSTESİ)……VIII

1. GİRİŞ VE AMAÇ……1

1.1. GİRİŞ……1

1.2. AMAÇ……2

2. GENEL BİLGİLER……3

2.1. TANIM……3

2.2. GLUTEN HAKKINDA BİLGİLER……3

2.3. TARİHÇE……7

2.4. ÇÖLYAK HASTALIĞI EPİDEMİYOLOJİSİ……9

2.5. ÇÖLYAK HASTALIĞI PATOFİZYOLOJİSİ……11

2.6. ÇÖLYAK HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ……12

2.7. ÇÖLYAK HASTALIĞI KLİNİK BULGULARI……14

2.8. ÇÖLYAK HASTALIĞIYLA İLİŞKİLİ HASTALIKLAR……16

2.9. ÇÖLYAK HASTALIĞI TANISI……18

2.10. ÇÖLYAK HASTALIĞI AYIRICI TANILARI……23

2.11. ÇÖLYAK HASTALIĞI TEDAVİ VE İZLEMİ……23

2.12. TEDAVİDEKİ YENİ YAKLAŞIMLAR……28

2.13. ÇÖLYAK HASTALIĞI KOMPLİKASYONLARI VE PROGNOZU……31

3. GEREÇ VE YÖNTEM……33

3.1. ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ……33

3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ VE TARİHİ……33

3.3. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ……33

3.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL ETME - DIŞLAMA KRİTERLERİ……33

3.4.1. ARAŞTIRMAYA ALINMA KRİTERLERİ *33*
3.4.2. ARAŞTIRMANIN DIŞINDA TUTMA KRİTERLERİ *33*
3.5. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI *34*
3.6. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI *34*
3.7. ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI *34*
3.8. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER *34*
3.9. ETİK KURUL VE İZİNLER *35*
4. BULGULAR *36*
4.1. ÇALIŞMAYA KATILANLARIN SOSYODERMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ *36*
4.2. ÇALIŞMAYA KATILANLARIN ÇÖLYAK HASTALIĞI HAKKINDA BİLGİ TUTUM VE YAKLAŞIMLARI *37*
5. TARTIŞMA *47*
6. SONUÇ VE ÖNERİLER *54*
TÜRKÇE ÖZET *55*
ABSTRACT *56*
EKLER *57*
EK-1: ÇALIŞMADA KULLANILAN ANKET FORMU *57*
EK-2: KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ETİK KURUL BAŞKANLIĞI'NDAN ALINAN YAZI *65*
KAYNAKLAR *66*

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen değerli danışmanım Prof. Dr. Tuncay Müge Alvur'a, çalışmanın her aşamasında yönlendirmeleri, sabrı ve yapıcı katkıları için en içten teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tez sürecinde bilgi birikimi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren Dr. Öğr. Üyesi Canan Tuz Yılmaz ve Uz. Dr. Nur Ece Öztaş Şükür hocalarıma da katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana her zaman sevgi, güven ve destek veren, bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan sevgili aileme, varlıklarıyla bana güç ve ilham kaynağı oldukları için sonsuz teşekkür ederim. Her zaman yanımda olduklarını hissetmek, bu sürecin en zor anlarında bile bana yeniden motive olma gücü verdi.

Ayrıca bu süreçte yanımda olan, fikirleriyle, dostluklarıyla ve moral desteğiyle süreci benim için daha kolay ve anlamlı hale getiren arkadaşlarıma da gönülden teşekkür ederim.

KISALTMALAR

AAP: Amerikan Pediatri Akademisi

AGA: Gliadin antikoru

AIDS: Edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromu

AIRE: Otoimmün regülatör gen

ALT: Alanin aminotransferaz

ANA: Antinükleer antikor

ARA: Retikülin antikoru

AST: Aspartat aminotransferaz

BL-7010: Gluten ayırıcı polimerler

CCR9: C-C kemokin reseptörü 9

CDAT: Çölyak diyet uyumu anketi

CXCR3: C-X-C motif kemokin reseptörü 3

ÇDGD: Çölyak dışı gluten duyarlılığı

ÇH: Çölyak hastalığı

DH: Dermatitis herpetiformis

DM: Diyabetes mellitus

DS: Down sendromu

DGP: Deamide gliadin peptid

dTG: Doku transglutaminaz antikoru

dTG2: Doku transglutaminaz tip 2

ELISA: Enzim bağlı immünoabsorban yöntemi

ELISPOT: Enzim bağlı immünospot

EMA: Endomisyum antikoru

ESPGHAN: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği

eTG: Epidermal transglutaminaz

FODMAP: Fermente olabilen oligosakkaritler, disakkaritler ve monosakkaritler ile polioller

GD: Glutensiz diyet

H1N1: Pandemik influenza A

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

HLA: İnsan lökosit antijeni

IFN-γ: İnterferon gama

IgA: İmmünglobulin A

IgE: İmmünglobulin E

IgG: İmmünglobulin G

IL-2: İnterlökin-2

IL-10: İnterlökin-10

IL-15: İnterlökin-15

IL-21: İnterlökin-21

İBS: İrritabl bağırsak sendromu

İEL: İntraepitelyal lenfosit

MASH: Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit

MyD88: Miyeloid farklılaşma birincil yanıt proteini 88

NAYK: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

PPSV 23: 23-valan pnömokok polisakkarit aşısı

PSV 15: 15-valan pnömokok konjuge aşısı

PSV 20: 20-valan pnömokok konjuge aşısı

ÇİZELGELER DİZELGESİ (TABLOLAR LİSTESİ)

Tablo 1: ÇH'da intestinal ve ekstraintestinal bulgular
Tablo 2: ÇH ilişkili hastalıklar
Tablo 3: Çölyak hastalığı için serolojik testin endike olduğu durumlar
Tablo 4: Çölyak hastalığında serolojik testlerin yanlış negatif olabileceği durumlar
Tablo 5: Bazı serolojik testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü
Tablo 6: ESPGHAN 2012 ÇH basit puanlama tanı kriterleri Türkçeye uyarlaması
Tablo 7: Çölyak hastalığıyla benzer histopatolojik değişikliklere neden olabilen durumlar
Tablo 8: Modifiye Marsh Oberhuber sınıflandırılması
Tablo 9: Çapraz bulaşın önlemesinde dikkat edilmesi gereken hususlar
Tablo 10: Çölyak hastalığında besin tüketilme durumları
Tablo 11: Katılımcıların sosyodemografik bilgileri
Tablo 12: Katılımcıların çölyak hastalığı tanılı ve/veya takipli hasta durumu
Tablo 13: Katılımcı sayıları ve puanlamayla ilgili bilgiler
Tablo 14: Katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve deneyimlerinin bilgi, tutumlarına etkisi
Tablo 15: Katılımcıların bazı sorulara verdikleri yanıtların dağılımı
Tablo 16: Katılımcıların ''Çölyak hastalığı için T.C. Sağlık Bakanlığı 2019 'AİLE HEKİMLERİ İÇİN TANI, TEDAVİ VE İZLEM REHBERİ'ne göre aşağıdakilerden hangisi test istenmesi önerilen durumlardan değildir?'' sorusuna verdikleri yanıtların dağılımı
Tablo 17: Katılımcıların ''Çölyak hastalığı tanısında kullanılan ESPGHAN kriterlerine (toplamda 4 puan ve üzeri tanı için yeterli) göre aşağıdakilerden hangisi tanı için gereklidir?'' sorusuna verdikleri yanıtların dağılımı
Tablo 18: Katılımcıların ''Çölyak hastalığı tanısında 3 yaş üstü bireylerde şüpheli olgularda kullanılması gereken ilk test, Ig eksikliği açısından bakılması gereken ve duyarlılığının düşük olması sebebiyle tanıda kullanılması önerilmeyen serolojik testler sırayla aşağıdakilerden hangisidir?'' sorusuna verdikleri yanıtların dağılımı
Tablo 19: Katılımcıların ''Çölyak hastalığı buzdağı modeline göre çölyak hastalığı formlarını buzdağının üstünden altına doğru olacak şekilde sıralaması aşağıdakilerden hangisidir?'' sorusuna verdikleri yanıtların dağılımı
Tablo 20: Katılımcıların bazı sorulara verdikleri yanıtların dağılımı

Tablo 21: Katılımcıların ‘‘Glutensiz diyetle ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?’’ sorusuna verdikleri yanıtların dağılımı
Tablo 22: Katılımcıların ‘‘Çapraz kontaminasyonun önlenmesiyle ilgili hangisi yanlıştır?’’ sorusuna verdikleri yanıtların dağılımı
Tablo 23: Katılımcıların ‘‘Aile hekimliğinde çölyak tanılı hastaların tedavi takibinde/izleminde neler yapılabilir?’’ sorusuna verdikleri yanıtların dağılımı
Tablo 24: Katılımcıların vaka sorusuna verdikleri yanıtların dağılımı

ÇİZİMLER DİZELGESİ (ŞEKİLLER LİSTESİ)

Şekil 1: Glutenin yapısındaki etkileşimler

Şekil 2: Gliadinin hastalığın patogenezindeki etkisi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH), buğday gluteninin gliadin fraksiyonu ve arpa ile çavdardaki buna benzer, alkolde eriyen proteinlerin (prolaminler) genetik olarak yatkın kişiler tarafından tüketilmesi sonucu tetiklenen, bağışıklık aracılı kronik bir enteropatidir.[1,2]

Temel olarak ince bağırsağı etkilese de, klinik yelpazesi hem intestinal hem de ekstraintestinal semptomlar açısından oldukça geniştir.[3,4] Fasano ve Catassi bir çalışmada gastrointestinal semptomları olan çölyak hastalığı tanılı her bir hastaya karşı, bağırsak dışı belirtiler gösteren yedi hasta olduğu bildirmiştir.[5] Her iki cinsiyet ve her ırkta görülme ihtimali vardır. [3]

"Çölyak" kelimesi Yunanca karın kelimesinden gelmekte olup geçmiş zamanda daha yaygın olarak kullanılan "sprue" kelimesi ise bu hastalarda görülebilen oral aftların Kuzey İskandinav dillerindeki adlandırması olan "spruw" kelimesinden türemiştir.[6] Çölyak hastalığı gluten sensitif enteropati veya çölyak sprue olarak da isimlendirilmektedir.[7]

Çölyak hastalığı beslenme bozukluğuna, büyüme ve gelişmede duraksamaya neden olabilir, ayrıca diğer otoimmün hastalıklarla da birliktelik gösterebilir.[8] Tüm bu nedenlerden ötürü ÇH, çok önemli bir toplumsal sağlık problemidir.[8]

Eskiden, nadiren görülen bir çocukluk çağı hastalığı olarak düşünülen ÇH, bugün yaşam boyu süren hastalıkların en sık karşılaşılanlarından biri olarak kabul edilmekte ve çok çeşitli klinik belirtilerle her yaşta görülebileceği bilinmektedir.[8–10] Bu durum bazı yazarlar tarafından "çölyak epidemisi" olarak isimlendirilmektedir.[11] Çölyak hastalığının genel popülasyondaki yaygınlığının dünyada %1 olduğu tahmin edilmektedir.[12,13] Ülkemizde sıklığı %0,3-0,9 arasında olduğu tahmin edilmektedir.[14]

Tanıdaki artışın sebepleri; hastalığın belirtileri konusunda farkındalığın artması, tanıda kullanılan serolojik testlerinin kullanımının yaygınlaşması, ince bağırsak biyopsi yöntemlerinin her yaş grubunda uygulanabilir hale gelmesidir.[11] Bu durumların yanında hastalığın sıklığının arttığına dair görüşler de vardır.[11] Tanı almayan hastaların tanı alanlardan daha fazla olduğu tahmin edilmektedir.[11] Geçmeyen, yineleyen ve adı konulamayan her türlü sağlık sorununda çölyak hastalığı akla gelmelidir.[15]

Çölyak hastalığıyla ilişkili klinik semptomlarda farkındalık yüksek olsa da; tanıda, şüphe eksikliği, teorik ve pratik bilgi eksikliği gibi nedenlerden dolayı hastalığın düşük oranlarda konulduğu düşünülmektedir.[23] Bu nedenle ÇH birden fazla tıbbi alanı ilgilendirmesiyle multidisipliner bir takip ve tedavi yaklaşımı gerektirmektedir.[16–18]

Tanıda altın standart yöntem duodenumda lenfosit infiltrasyonu, villuslarda atrofi ve kriptlerde hiperplazi gibi tipik histolojik özellikleri gösteren ince bağırsağa yapılan endoskopik biyopsi ve ayrıca serolojik testler ve glutensiz diyet (GD) sonrası klinik bulgularda düzelme olmasına dayanmaktadır.[19]

Ömür boyu glutensiz diyet, ÇH'li bireyler için şu an için önerilen en etkin tedavi yöntemidir.[20] Glutensiz beslenme un ve unlu mamülleri, ekmek, makarna, bulgur vb. gluten içerikli ürünlerin diyetten çıkarılmasına dayanmaktadır.[21]

1.2. AMAÇ

İlk başvuru noktası olan aile hekimlerinin çölyak hastalığının tipik ve özellikle atipik bulgularını tanıması ve hastalık hakkında farkındalığının arttırılması oldukça önemlidir. Bu çalışmanın amacı Kocaeli il merkezindeki sözleşmeli aile hekimlerinin çölyak hastalığı ve glutensiz beslenme hakkında farkındalık ve bilgi düzeyini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

ÇH, doku transglutaminaz (dTG), endomisyum ve/veya deamide gliadin peptidine (DGP) spesifik otoantikorlar ile karakterize, genetik olarak yatkın kişilerde glutene maruz kalma ile başlayan kronik, immun aracılı ince bağırsak enteropatisidir.[22]

Etkilenen birincil organ, gluten peptitlerinin kronik inflamasyon ve bağırsak mukozasına zarar vermesi sonucu T hücre aracılı bağışıklık tepkisinin tetiklendiği ince bağırsaktır.[22,23] İnce bağırsaktaki tutulumun proksimalden başlayıp distale doğru da yayılım göstermesi hastalığın belirtilerinin değişkenlik göstermesine sebep olduğunu düşündürmektedir.[24] Tetikleyici faktörü bilinmekte olan tek otoimmün hastalık olarak tanımlanmaktadır.[11]

Klasik triadı, kronik ishal, karın şişliği ve büyüme geriliği şeklindedir.[25] Dispeptik semptomlar, mide bulantısı, huzursuzluk, karında ağrı gibi spesifik olmayan şikayetlerle de karşımıza çıkabilmektedir.[26] Klinik belirtiler yaş, hastalık süresi ve esas olarak tutulum yaygınlık derecesiyle bağlantılı olarak değişebilmektedir.[27]

Erişkin popülasyonda malaborpsiyon semptomları nadiren görülür ve genellikle bulantı ve kusmayla irritabl bağırsak sendromuna (İBS) benzer semptomlar gösterirler.[28,29] Yaşlı popülasyonda kronik diyare, anemi, metabolik bozukluk, elektrolit bozukluğu ile başvuran hastada aklımızda ÇH ihtimali de bulunmalıdır.[7,30]

2.2. GLUTEN HAKKINDA BİLGİLER

Glutene viskoelastik ve yapışkan özelliğinden dolayı Latincede ‘‘glue’’ (tutkal) anlamına geldiğinden gluten isimlendirilmiştir.[31] Gluten köken olarak, et yerine gluten tüketen Budistler tarafından popülerliğinin arttığı 6. yüzyıldan Çin mutfağına doğru uzanmaktadır.[20] Çölyak hastalığının gelişmesindeki çevresel faktörlerin başında gluten gelmektedir.[3] Gluten ilk defa 1728 yılında Beccari tarafından tanımlanan en eski protein fraksiyonlarındandır.[32]

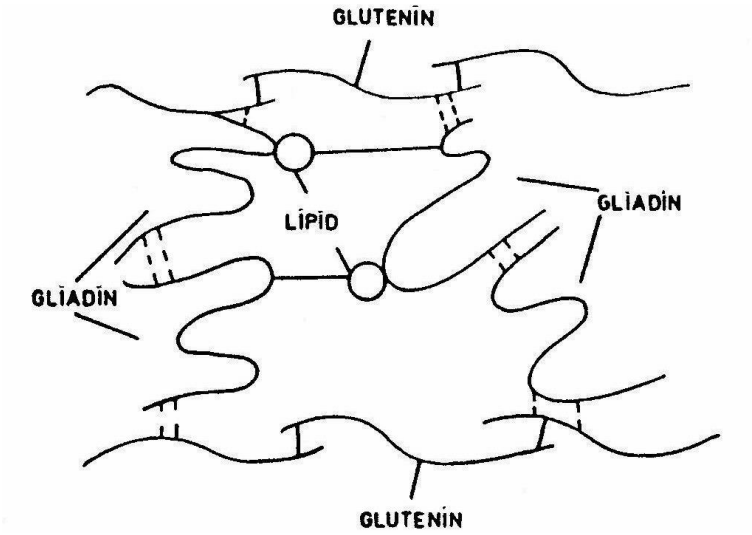
Codex Alimentarius gluteni, “Buğday, çavdar, arpa, yulaf veya bunların melez çeşitlerinden ve bunların türevlerinden elde edilen, bazı kişilerin tolerans göstermediği, suda ve 0,5 mol/L NaCl’de çözünmeyen bir protein fraksiyonu” olarak tanımlanmıştır.[33]

Buğday, Poaceae ailesinden olan besin ve ayrıca posa, serbest ve esterleşmiş fenolik asit, antioksidan, mineral ve vitamin bakımından zenginlik içerikli olmasından dolayı vücudumuzda metabolik açıdan önemli role sahiptir.[34]

Bazı çiçekli bitkiler tohumun büyümesinde ve çimlenmesinde enerji kaynağı olmasından dolayı depo protein yapısındaki gluteni kullanmışlardır.[35] Gluten proteinleri sadece tahılların nişasta bakımından zengin endosperminde bulunur ve toplam tahıl proteinlerinin yaklaşık %70-80'ini oluşturmaktadır.[33] Gluten, çölyak hastalığına patojenik etkisi bilinen ve bir dizi immüniteyi etkileyen amino asit dizisi bulunan yaklaşık olarak 70 çeşit protein (gliadin ve glutenin dahil) kompleksinden oluşmaktadır.[19] Gliadinler prolin ve glutamin bakımından zengin olan 30-75 kd'luk protein kompleksidir.[36,37]

Gluteninler, alkolde çözünmeyen, polimerik yapıda hem yüksek hem de düşük molekül ağırlıklı alt birimlerden oluşmaktadır.[38] Glutenin ve gladinler hidratlanınca viskoelastik bir ağ oluştururlar ve protein etkileşimleri sonucunda hamuru sıkı hale getirmektedirler.[38]

Şekil 1. Glutenin yapısındaki etkileşimler. [39]



Hamurun viskoelastik yapısının oluşması için gluten gerekmektedir.[40] Ayrıca gluten organoleptik özellik sağlayıp makarna, dondurma, et, sos gibi ürünlerde de kullanılabilmektedir.[34] Bu özelliği sebebiyle gluten gıda başta olmak üzere birden fazla sektörde sıklıkla kullanılmaktadır.[38]

Gluten %90 protein, %8 lipit ve %2 oranında karbonhidrat içermektedir.[40] Çölyak hastalığı buğday (gliadin), arpa (hordein), çavdar (sekalin) tarafından tetiklenmektir.[41–43]

Türk Gıda Kodeksi'nde gluten limiti 20 mg/kg olarak belirlenmiş olup bu miktarın altındaki ürünlere glutensiz ürün etiketi kullanma izni verilmiştir.[44,45] Günlük 10 mg glutenin bütün çölyak hastalarında güvenli olduğu belirtilmiş, ancak bu miktar 100 mg üzerinde olduğunda patolojik değişikliklere yol açabilmektedir.[44] 1-100 mg arasında olan tüketimlerde tolerans bireylerin durumuna göre değişkenlik gösterebilmektedir.[44]

Gluten kontaminasyonu tespiti için çeşitli cihazlar geliştirilmiş olup R5 ve G12 enzim bağlı immünoabsorban (ELİSA) yöntemleri güvenilirliğinin yüksek olmasından dolayı sıklıkla tercih edilmektedir.[46]

Yulaftaki avenin diye bilinmekte olan prolamin içeriği aşırı düşük seviyede saptanmıştır.[47] Bazı araştırmalar, yetişkin ve çocuklarda aşırı miktarda yulafa karşı iyi bir tolerans olduğunu gösteriyor olsa da, bazı çalışmalar semptomlarda, intraepitelyal lenfositoz (İEL) ve villöz atrofi bulgularında ve avenin spesifik T-hücresi inflamatuvar yanıtında bir artış olduğunu göstermektedir.[48]

Yulaf tohumunda gliadin içeriği olmamasına karşın içeriğinde bulunan avenin protein sekansı gliadinin protein sekansına benzemesinden kaynaklı, glutene immün yanıt oluşturarak kişilerin yulafa karşı reaksiyon vermelerine sebebiyet verebilmektedir. [49] Diyette yulaf intoleransı gösteren çalışmalarda gastrointestinal semptomların nedeninin lif artışından mı, yulafın glüten ile kontaminasyonundan mı yoksa yulaftaki avenine karşı gelişen bir immünolojik reaksiyondan mı olduğu henüz bilinmemektedir.[48]

2.2.1. GLUTENLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

Gittikçe artan gluten hassasiyeti pratik olarak bir grup hastalığın "gluten ile ilişkili hastalıklar" şeklinde sınıflanarak tanımlanma ihtiyacını ortaya çıkarmıştır.[50] Glutenle ilişkili hastalıkların toplumdaki prevalansı yüksek olup, yaklaşık %5 civarındadır.[51]

2.2.2.1.ÇÖLYAK DIŞI GLUTEN DUYARLILIĞI

Çölyak dışı gluten duyarlılığı (ÇDGD) non-alerjik, non-otoimmün bir klinik tablo olarak tanımlanmaktadır.[22] Doğruluğu kanıtlanmış biyobelirteçlerin yetersizliği nedeniyle ÇDGD prevalansı net olarak bilinmemektedir, ancak ÇH'den daha sık olduğu tahmin edilmektedir.[22] ÇGGD tanısı olan hastalarda insan lökosit antijeni DQ2 ve DQ8 (HLADQ2/DQ8) %50 oranında pozitif bulunmuştur, ÇH tanılı hastalara göre daha düşük oranda olup (%95), genel popülasyondan daha yüksektir (%30).[52]

Klinik bulgular açısından ÇH ile benzerlik gösterdiğinden ayırt edilmesi kolay değildir.[22] ÇDGD hastalarında retrosternal yanma, karın ağrısı, ishal, kabızlık, karında şişlik gibi gastrointestinal semptomlara ilave olarak baş ağrısı, eklem ve kas ağrıları, yorgunluk, el ve ayakta karıncalanma hissiyatı, anksiyete, egzema, döküntü gibi bağırsak dışı semptomlar da görülebilmektedir.[52] ÇDGD tanılılarda, ÇH tanılı hastalara göre kabızlık daha yaygın olarak görülebilmekte ve hastalar daha genç yaşlarda açığa çıkabilmektedir.[50]

Şüpheli hastalarda glutensiz diyete başlanmadan önce ÇH serolojik testleri yapılarak ÇH tanısından uzaklaşmak gerekir, çünkü testler glutensiz diyetten sonra yapıldığında yanlış sonuç verebilmektedir.[22] ÇDGD ayrıca duedenal histoloji normal saptanmakta olup ÇH lehine bulgulara rastlanmamaktadır.[3] Ayrıca spesifik immünoglobulin E (IgE) ve prick testleri de yapılarak buğday alerjisi tanısı da dışlanmalıdır.[52]

Tanı için özel bir test yöntemi olmamakla birlikte ÇH ve buğday alerjisi tanıları dışlanarak tanı konulabilmektedir.[22] ÇDGD tanılı hastalarında %50 oranında gliadin antikor seroloji testi (AGA) pozitif çıkabilmekte ancak tanı testi gibi belirteç şeklinde kullanılması önerilmemektedir.[50] Kesin tedavi yöntemi glutensiz diyettir ancak diyete yanıt alınamadığında ya da tanı kesinleşmediyse düşük miktarda fermente olabilen oligosakkaritler, disakkaritler ve monosakkaritler ile polioller (FODMAP) içerikli diyetler de tedavide denenebilmektedir.[22]

2.2.2.2.BUĞDAY ALERJİSİ

Buğday alerjisi buğdaydaki proteinlere karşı IgE aracılı bağışıklık sisteminde olumsuz reaksiyon gösterip dakikalar veya saatler içerisinde oluşan sağlık sorunu olarak tanımlanmıştır.[34]

Yinelenen gluten sekansları mast ve bazofil hücrelerinin kimyasal mediyatörler salınması neden olduğu düşünülen tetikleyici faktördür.[3,50] Özellikle çocuk yaş grubunda saatler içerisinde ürtiker, anjiyoödem, bronşta obstrüksiyon, karın ağrısı, bulantı ve sistemik anafilaksi bulgularıyla görülen klinik durumdur.[3,50] Ayrıca buğday tüketiminden 24 saat sonra da açığa çıkan klinikler vardır.[3]Teşhiste cilt testi ve invitro IgE ölçümü kullanılmakta olup tanı genellikle oral buğdayla uyarılmaya dayanmaktadır.[3,50]

2.2.2.3.DERMATİTİS HERPETİFORMİS

İlk tanımı yapan dermatoloji doktoruna ithafen Duhring hastalığı diye de bilinmektedir.[17] ÇH gibi oral gluten tüketimine karşı bir hassasiyet mevcuttur.[17] Kronik tekrarlayıcı, tipik histoimmünopatolojik bulgularla belirti gösteren enflamatuvar deri hastalıklarındandır.[53]

Ekstremitelerde fleksör ve ekstansör yüzeylerde diz, dirsek, omuz, kalça, sakral bölgede, boyunda, yüzde ve saçlı deride eritemler, ürtikeryal plaklar ve papüller oluşmuş simetrik, gruplandırılan polimorfik lezyonlardan oluşmaktadır.[53] Avuç içeri ve ayağın tabanları korunmuştur, lezyonların olduğu bölgeler kaşıntılıdır.[53]

DH'de duyarlılık sonucunda çıkan immünoglobulin A (IgA) otoantikorların hedefindeki otoantijenin epidermal transglutaminaz (eTG) olduğu gösterilmiştir.[17] DH hastalığında tanı

için serumda dTG-IgA ve perilezyonel deri biyopsisinde doğrudan immünofloresan testinde granüler IgA birikiminin gösterilmesi gerekmektedir.[54]

2021 Avrupa Kılavuzları tanıyı uyumlu klinik bulgular ve perilezyonel deri biyopsisinde doğrudan immünofloresan testinde granüler IgA birikiminin gösterilmesi olarak iki esas kriterlere bağlı olduğunu belirlemişlerdir. [55] Hastalar biyopsi sırasında glutensiz diyette ise gluten tüketimi sonrası biyopsi işleminin tekrarlanması gerekmektedir.[54]

DH hastalarında tedavide glutensiz diyet ve klinik remisyon sağlanana kadar semptomatik tedaviler uygulanmaktadır.[55] Dapson, DH hastalarında tedavide ilk aşamada kullanılan ilaçtır.[56] Alternatif olarak tedavide DH hastalarında akut dönemde döküntüleri kontrol altına aldığı bildirilen sülfa grubu ilaçlar, siklosporin A, azatiyoprin, kolşisin, tetrasiklin, heparin, nikotinamid ve mikofenolat mofetil kullanılabilmektedir.[56]

2.2.2.4.GLUTEN ATAKSİSİ

Gluten tüketimine bağlı olarak gluten ataksisi ÇH'de gastrointestinal belirtileri olmayan hasta grubunda nörolojik semptom olarak kısmen yaygın olarak bulunabilmektedir.[5] Çölyak hastalarının nörolojik fonksiyon bozuklukları ve diğer bağırsak dışı komplikasyonlar açısından sıkıca takibi önerilmektedir[5] Ataksi şikayetiyle gelen hastalarda çölyak seroloji pozitifliği mevcutsa veya ataksinin açıklayıcı başka herhangi bir nedeni yoksa glutensiz diyet tedavisi denenmelidir.[3] Ataksi şikayetinin düzelmesi birkaç yıl sürebilmektedir.[3]

2.3. TARİHÇE

Çölyak hastalığının ilk tanımı "bereketli hilal" komşuluğunda yaşamış Kapadokyalı Aretaeus tarafından yapılmıştır.[57] Aretaeus Yunanca "abdominal" anlamında "koiliakos" sözcüğünden türeyen "coeliac" adını bu hastalıkta kullanmıştır.[3]

Matthew Baillie 1800'li yıllarda beslenme yetersizliği ve kronik ishal belirtileri görülen ve pirinç yoğunluklu beslenmeden fayda sağlanan gastrointestinal hastalık olarak tanımlamıştır.[41] Samuel Gee 1888'de çölyak hastalığını öncelikle gençleri etkileyen ancak her yaştan insanı etkileyebilecek kronik dispepsi olarak tanımlamıştır.[58] Heubner, Herter ve Adolf Baginsky gibi doktorlar klinik tabloya buna benzerlik gösteren ''infantil atrofi'' diye tanım yapmışlardır.[59]

Guido Fanconi 1928 yılında hastalarda çiğ veya pişmiş sebze, meyve suyu ve meyve tüketilmesini önerip; unlu gıdalara ve şeker tüketimine engel koyan ''Fanconi diyeti'' adının verildiği diyeti önermiştir.[41]

ÇH'daki ince bağırsak mukozasındaki değişimler karakteristik olarak Benecke tarafından 1910 yılında ortaya konulmuştur.[60] Hollandalı çocuk doktoru Willem Dicke, ÇH'nın en kapsamlı anlatımını 1930'larda ve 1940'larda yapmıştır.[58] Willem Dicke çeşitli gözlemlerden sonra 1941 yılında ÇH olan ailelere buğdaysız diyeti önermiştir.[58] Çölyak hastalığıyla ilişkili tahıllar ve bu tahıllardaki içeriğinde bulunan glutenin bağırsak tahribatına sebebiyet verdiği 1947 yılında saptanmıştır.[61]

Etkin peroral emme biyopsi aletleri gelişmesiyle Rubin ve arkadaşlarının 1950'lerin sonlarına doğru çocuklardaki çölyak hastalığıyla yetişkinlerdeki idiyopatik ya da tropikal olmayan sprue'nin klinik ve histopatolojik özellikleri itibariyle aynı hastalık olduğunu göstermişlerdir.[62]

Antikorlar ÇH için 1980'li yıllarda geliştirilen ilk invaziv olmayan serolojik belirteçlerdendir. [63] Aktin antikor ve retikülin antikorlar (ARA) 1970'lerin başında ÇH için kullanılmıştır ama sonradan daha güncel ve doğru sonuç veren testler bulununca kullanımı azalmıştır.

İnce bağırsak biyopsisinin kullanılmaya başlanmasıyla 1957 yılında hastaların ince bağırsağında villus atrofisi varlığı tespit edilmiş ve 1970 yılında ilk kez Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) tarafından hastalık tanınmıştır.[64] McDonald ve arkadaşları 1965 yılında ÇH'nin genetik bağlantısı olduğunu göstermişlerdir.[60] Acta Paediatrica'da çölyak hastalığı için ilk yaygın olarak kabul gören terminolojiyi yayınlamıştır. [58] O zamanlarda, "çölyak hastalığı" glütensiz diyetle tedavi edilen ve geri döndürülebilir, mukozal düzleşme ve glüten duyarlılığı ile karakterize olan kronik bir hastalığı tanımlamak için kullanılmıştır.[58]

ÇH 1980'lere kadar istinai durumlar haricinde esasen çocukları etkileyen nadiren görülen hastalık olarak kabul edilse de, daha sonra her yaşta görülebileceği gösterilmiştir.[65] Endomisyum antikorun (EMA) varlığı 1983 yılında keşfedilmiştir.[66]

ÇH'da biyopsi sonuçlarındaki villuslarda düzleşme ve bağırsağın kronik inflamasyonu Paulley tarafından gösterilmiştir.[60] HLADQ2/DQ8 genleri 1993 yılında bulunmuş ve ÇH ilişkisi tespit edilmiştir.[57]

Doku transglutaminaz antikor 1997 yılında bulunmuş[57,67], çölyak hastalığı tanısı için serolojinin daha da önemli role gelmesinin yolunu açmıştır.[68] Çölyak hastalığı terminolojisinin gelişiminde etyolojik faktörlerin, patofizyolojik mekanizmaların ve yeni tanı yöntemlerinin daha bilinir duruma gelmesinin önemli rolü olduğu düşünülmektedir.[58]

2.4. ÇÖLYAK HASTALIĞI EPİDEMİYOLOJİSİ

20. yüzyılın önemli bir kısmında sadece Avrupa veya Avrupa kökenlilerin çölyak hastalığından etkilendiği düşünülmüştür. [69] Fakat atipik semptomlarının olması veya asemptomatik olabilmesinden dolayı ÇH gerçek prevalansını bilmek çok zordur.[44]

Çölyak hastalığının seroprevalansı ve dünyada biyopsiyle kanıtlı çölyak hastalığı yaygınlık durumu sırasıyla %1,4 ve %0,7 olduğu bildirilmiştir.[12] Yaygınlık coğrafi ve etnik farklılıklara bağlı olarak değişme göstermektedir.[12] Çölyak hastalığı Avrupa kökenli kişilerde ve Orta Doğu, Hint, Güney Amerika ve Kuzey Afrika kökenlilerde sık görülmektedir.[65]

Serolojik çalışmalarda benzer HLA pozitifliğine karşın Finlandiya'da prevalansın yüksek görülmesine rağmen, komşusu Rusya'da bu oranın %0,6 olduğu bulunmuştur.[11] Hindistan'da yakın zamanda yapılan bir çalışmada çölyak otoantikorlarının kuzey kesimde kuzeydoğu ve güney kesimlerine göre daha yaygın olduğu saptanmıştır.[70] HLA haplotiplerinin üç popülasyonda da benzer olmasından Hindistan'daki bu farkın kuzey kesimde buğday alımının daha yaygın olmasından kaynaklanabileceği tahmin edilmiştir.[70] Ancak tüketilen olan gluten miktarıyla ÇH sıklığı arasındaki paralelliği göstermekte olan yayınlar olsa da henüz doğrudan bir bağ kurulamamıştır.[11]

Çölyak hastalığının HLADQ2/DQ8 pozitifliği ve tüketilen gluten miktarıyla değerlendirildiği çalışmalarda, Tunus'ta ÇH prevalansı %0,28 gibi düşük iken, komşu ülkesi Cezayir'de benzer beslenme ve HLA alleli saptanmasına rağmen ÇH prevalansı %5,6 gözlenmesi ÇH da HLA varlığı ve gluten tüketimi dışında başka faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmüştür.[6] Ülkemizde HLA-DQ2/DQ8 haplotiplerin prevalansı %5-20 arasında olup ve sık buğday tüketen ülkeler arasındadır.[11]

Kurtoğlu ve arkadaşları 578 çölyak hastalığı ön tanısı almış hastalarda yaptığı tek merkezli çalışmada, sadece HLA-DQ2 genotipi oranını %52,5, sadece HLA-DQ8 genotipi oranını %14,8, hem HLADQ2 hem de HLA-DQ8 birlikte bulunma oranını %4,8 ve iki genotipinde bulunmadığı hasta oranını %27,6 olarak göstermiştir. [71] Demirbaş ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 genotiplerin bölgelere göre farklı oranlarda olduğu gösterilmiştir ve bu sonuçların önceki yapılan çalışmaları destekler nitelikte olduğu bildirilmiştir.[72]

Ülkemizde Demirçeken ve arkadaşlarının Ankara'da 2-18 yaş arasındaki 1.000 çocuğun katıldığı çalışmada, biyopsi ile kanıtlı ÇH oranının %0,9 olduğu bulunmuştur.[6,11] Ertekin ve arkadaşları tarafından 2005 yılında yapılan bir çalışmada, okul çağı çocuklarının biyopsi ile kanıtlanmış ÇH prevalansı 1/158 ve seroprevalansı %0,87 olarak bulunmuştur.[6,11,73]

Türkiye'de her bölgeyi ve kır-kent nüfusunu temsil eden 6-17 yaş arası 20.190 okul çocuğunu içeren bir çalışmada serolojik test olarak doku transglutaminaz IgA ve pozitif gelmesi durumunda endomisyum IgA testi kullanılmış olup IgA eksikliği olması durumunda IgG tanı için kullanılmış olup; seroprevalansın %2,4, genel prevalansın %1,7 ve biyopsiyle kanıtlı prevalansın %0,47 olduğu bildirilmiştir.[6,11,74] Comba ve arkadaşlarının 2016 yılında, Çorum'da 1.730 okul çağı çocuğunda yaptığı çalışmada doku transglutaminaz IgA yöntemi kullanmış olup, ÇH prevalansı %0,47 olarak bulunmuştur.[11]

Beşer ve arkadaşlarının 2016 yılında, Kuzey Kıbrıs'ta okul çağındaki 3.972 çocukta yaptığı başka bir çalışmadaysa doku transglutaminaz IgA ve endomisyum IgA antikorlar tanı için kullanılmış olup IgA eksikliğinde immünoglobulin G (IgG) antikorlar kullanılmış ve; ÇH prevalans %1, biyopsi kanıtlı ÇH prevalansı ise %0,39 oranında bildirilmiştir.[11] Gürsoy ve arkadaşlarının, 2005 yılında, Kayseri'de yaptığı bir çalışmada 20-59 yaş arası 906 erişkinde ÇH prelavans oranı %1 çıkmıştır.[6] Tatar ve arkadaşlarının 2004 yılında, 2000 erişkinde Ankara'da yaptığı çalışmadaysa serolojik ÇH prevalansı % 1,3 çıkmıştır.[6] Türkiye'de tahminen 250.000-750.000 çölyak hastası olduğu tahmin edilmekte olup, tanı alma oranının %10 olduğu düşünülmektedir.[75]

Çölyak hastalığının biyopsiyle kanıtlı yaygınlığının kadınlarda erkeklerden 1,5 kat, çocuklarda ise yetişkinlerden yaklaşık iki kat daha fazla görüldüğü gösterilmiştir.[12] Kadınlar demir eksikliği anemisine veya kabızlık gibi belirtilerle doktora başvurup daha erken yaşta tanı alabildiklerinden dolayı kadınlarda ÇH'nın sık görüldüğünü düşündürmektedir. [28]

Türkiye 6-17 yaş grubundaki çölyak hastalarında 21.000 okul çağı çocuğunda yapılan bir çalışmadaki çölyak hastası kız cinsiyet oranı %67,2 olarak gösterilmiştir.[11,74] Bununla birlikte biyopsi bulgularında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı olmayan araştırmalar da mevcuttur. [76]

ÇH da cinsiyet dağılımları çalışmalara göre değişkenlik gösterebilmektedir [54,65] ve artan yaşla beraber fark ortadan kalkabilmektedir.[65] ÇH'nin yaş olarak 2 pik zirvesi vardır, ilki 2 yaş civarında erken çocukluk döneminde ve ikincisi yaşamın ikinci ila üçüncü on yılındadır.[28] ÇH tanısının görülme sıklığında son zamanlarda artış gözlenmekte olup ve bu artışın hem artan farkındalık ve hem de otoimmün testlerdeki artışa bağlı olduğunu düşündürmektedir.[77] Kanada'da pediatrik çölyak hastalığının görülme sıklığındaki 3 kat artışın endomisyum antikor (EMA) testinin kullanımının yaygınlaşmasından sonra olması buna örnek verilebilir.[12]

Ayrıca ÇH son 20 yıl içinde semptomlar açısından değişme göstermiş olup semptomların şiddetinde azalma olup tanı olan hastalar atipik, şiddetli olmayan ve nonspesifik belirtilerle doktora başvurmaktadır.[78] Bazı çölyak hastaları semptomların olmaması veya belirgin olmayan semptomlardan dolayı genellikle teşhis edilemez veya geç teşhis edilebilirler.[79]

Asemptomatik veya belirgin olmayan semptomlar olmasına karşın güncel durumda genel popülasyonun taranması önerilmemektedir.[68,79] Genel popülasyon taramasının önerilmemesinin sebepleri; ÇH hayatın herhangi bir evresinde ortaya çıkabileceği, tamamen belirtisiz bir kişiye tanının getireceği avantajların kesin olmaması, bu tipte olgularda yaşam boyunca diyete uyum sorunlarının olacağı görüşleri öne sürülmüştür.[11] Günümüzde tarama yüksek risk altındaki kişilere önerilmektedir ve bu sayede subklinik olarak tanı alanlar olabilmektedir.[11] Ancak son zamanlarda artan seroprevalans çalışmalarıyla bireylerde çölyak hastalığı teşhis edilmeye başlanmış olup, hala tanı almayanlar çoğunlukta olsa da eski yıllara göre tanı konulmayanların sayısında azalma olduğunu düşündürmektedir.[3,77]

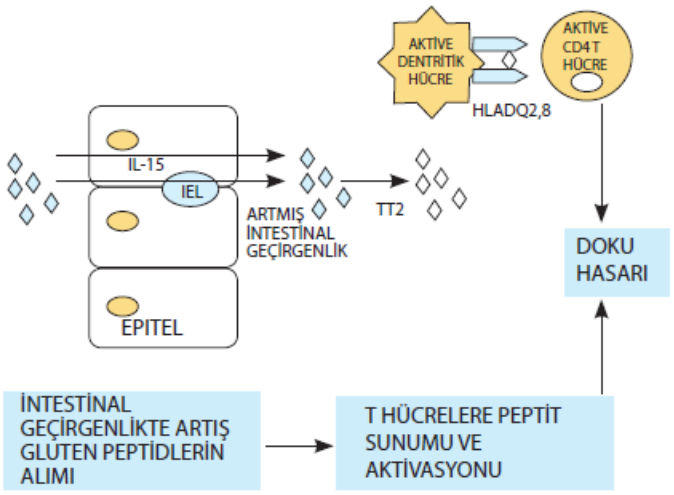
2.5. ÇÖLYAK HASTALIĞI PATOFİZYOLOJİSİ

Patogenezde önemli rol oynayan yüksek miktarda prolin ve glutamin içeren gluten, prolin endopeptidaz aktivitesi olmaması sebebiyle mide asidi, pankreas ve fırça kenarındaki enzimler ile parçalanmaya direnç göstermektedir.[60] Glutenin toksik etkisinden esas olarak gliadin sorumludur.[3,47] Gliadinler enterositlerin üzerinden C-X-C motif kemokin reseptörü 3 (CXCR3) reseptörlerine bağlanarak inflamasyon sürecini başlatır.[22,80] Gliadinler miyeloid farklılaşma birincil yanıt proteini 88 (MyD88) aracılığıyla zonulin sekresyonunu arttırıp zonula oklüdenste gevşemeye ve intestinal permeabilitede artmaya yol açmaktadır.[81]

Gliadinler, zonuline bağımlı olarak peptitlerin bağırsağa paraselüler geçişini arttırmaktadır.[40] Gliadin peptitleri doku transglutaminaz-2 enzimi tarafından deamidasyona uğratıldıktan sonra HLA-DQ2/DQ8 molekülleri aracılığıyla CD4+ T lenfositlerine sunulur; bunun sonucunda interferon gama (IFN-γ), interlökin-21 (IL-21) ve diğer proinflamatuar sitokinlerin salınımı artar, lamina propriyada lenfosit infiltrasyonu ve villöz atrofi gelişir.[82]

Gliadin peptidler ve interlökin-15 (IL-15) karşılaştığı zaman adaptif CD4+ T hücre yanıtında uyarılmaya neden olur ve ayrıca intraepitelyal lenfositlerden IFN-γ salgılanmasını sağlayarak doğrudan epitel hasarı da başlatabilmektedir.[83]

Şekil 2. Gliadinin hastalığın patogenezindeki etkisi. [3]



2.6. ÇÖLYAK HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ

2.6.1.ÇEVRESEL RİSK FAKTÖRLERİ

Gluten temel patojenik faktör olmakla birlikte, hastaların yaklaşık %1'inde çölyak hastalığının gelişiminde başka etkenler de suçlanmıştır.[83] Bu faktörler arasında doğum mevsimi, vitamin D eksikliği gibi sebepler olabileceği düşünülmüştür.[83] Yapılan çalışmalarda çocukların doğduğu mevsimde güneş ışınları ile sağlanan D vitamini düzeyi etkilenebileceği için ÇH için bir risk oluşturacağı tespitinde bulunulmuştur.[84]

Bazı araştırmalarda interferon ile tedavi edilen hepatit C hastalarında çölyak hastalığı olguları olmuştur ve bu ilaca bağlı bağırsak geçirgenliğinin artmasına ve proinflumatuar sitokinlerdeki artışa bağlı olduğunu düşündürmektedir.[36] Ayrıca bu hastalarda ilacın kesilmesi sonucunda histolojik bulgular ve semptomların zaman içerisinde glutensiz diyet uygulanmadan düzeldiği görülmüştür.[36]

Sosyoekonomik durumun ÇH için risk faktörü olup olmadığı durumu çelişkilidir.[85] Doğumun şekli, anne sütünün etkileri ve bebeklerde sütten kesme/glutene başlama yaşı gibi durumlar ÇH geliştirme riskini etkileyebilecek faktörler olup kesin olarak kanıtlanmamıştır.[78] Bebeklerde 6. aydaki yüksek miktarda gluten alımı, çölyak otoimmünitesi ve erken yaşta çölyak hastalığı gelişimiyle ilişkilendirilirken; yaşamın ilk iki yılında gluten tüketiminin sınırlı düzeyde tutulması hastalık riskini azaltıcı etki göstermektedir.[85]

ESPGHAN 2016 kılavuzu, glutenin 4-12 ay arasında diyete dahil edilmesini, başlangıçta yüksek gluten içeriğinden kaçınılmasını ve sütten kesilme sürecinde uygun miktarlarda verilmesini önermektedir.[86] ESPGHAN tarafından günümüzde glutenin ne miktarda tüketilmesi uygun olacağının belli olmadığı belirtilmiştir.[87] Ülkemizdeyse 6.aydan sonra

glutenli gıdalara başlanması önerilmektedir.[88] Ancak genetik açıdan ÇH yatkınlığa neden olabilen alellerden birini taşıyan çocuklarda ÇH olma ihtimalini arttırabileceği için glutenli beslenmenin çocukta genetik risk durumu değerlendirilip bilinen risk yoksa tamamlayıcı olarak beslenmeye dahil edilmesi önerilmektedir.[86]

Bir prospektif kohort çalışmasında, genetik yatkınlığı olan çocuklara hayatlarının ilk beş yılı içerisinde tüketilen gluten miktarıyla çölyak hastalığı seropozitifliği arasında istatistik olarak önemli bir artışa yol açtığı gösterilmiştir.[89]

Yapılan bir çalışmada, annenin gebelikte parasetamol kullanımı, antibiyotik kullanımı, gluten ve sigara tüketmesiyle ÇH arasında bağlantı kurulamamıştır.[11]

Son araştırmalarda ÇH gelişimiyle emzirme durumu veya süresi arasında ilişki olmadığını göstermektedir.[54] Şahin ve arkadaşlarının 2016'da yaptığı bir çalışmada ilk 6 ayda anne sütü alımı yetersiz oranda tespit edilmiş olup, katılımcıların yalnızca %2,2 sinin 2 yaşa kadar emzirmeye devam ettiği görülmüş tamamlayıcı besinlere geçtikten sonrasında anne sütüne devam etmemeye eğilim olduğu gözlenmiştir.[90] Ancak bebeğin sağlığı üzerinde olumlu etkilerinden dolayı en az 6 ay ve daha uzun sürede bebeğin emzirilmesi önerilmeli ancak çölyak hastalığın üzerinde güncel bilgilere göre koruyucu bir etkisinin olmadığı düşünülmektedir.[91]

Gebelik döneminde demir takviyesine ihtiyacı olan annelerden doğan bebeklerde ÇH riskinin arasında %33 oranında artmış olduğu gösterilmiştir.[11] ÇH tanısı almamış gebelerin bu dönemde demir eksikliği tedavi almaması durumunda demir eksikliği anemisinin çölyak hastalığı riskini arttıran bir durum olmasından dolayı bebeklerde kalıtsal olarak riskin artabileceğini düşündürmektedir.[11]

Sandberg-Bennich ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yenidoğanda gestasyonel yaşın küçük olmasıyla ÇH arasındaki bir ilişki anlamlı bulunmuştur.[11] Marild ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmadaysa gestasyonel yaşın küçük olmasının benzer şekilde ÇH riskinde 1,21 kat artışa neden olduğu bulunmuştur.[11]

Rotavirüs gibi gastrointestinal bağırsak enfeksiyonlarının çölyak hastalığı riskini artırıp artırmadığıyla ilgili araştırmalar devam etmektedir.[78] Ancak yapılan çalışmalarda rotavirüs aşılamasının özellikle 6 aydan önce erken dönemde glutene maruziyeti bulunan çocuklarda çölyak hastalığı riskini azaltmayı sağladığı tespit edilmiştir.[92] Karhus ve arkadaşlarının çalışmasında mevsimsel ve pandemik influenza A (H1N1) enfeksiyonunun ÇH riskini %29 arttırdığı bildirilmiştir.[11]

Patogenezde patojenik mikrobiyata artışının da etkili olduğu düşünülmüş ancak kesin olarak kanıtlanamamıştır.[83] ÇH'nın Helikobakter pyloriyle ilişkisine yönelik araştırmalarda

çölyak hastalığından koruyucu olduğunu öne sürenler olsa da etkisinin olmadığını veya hastalığa zemin hazırlayan faktörlerden biri olduğunu öne süren çalışmalar da mevcuttur.[93] Bir çalışmada, çölyak hastalığının gebelikte erken doğum riskinde artışla ilişkili olduğu; glutensiz diyetin ise bu riski azaltarak yenidoğan sonuçlarını iyileştirdiği gösterilmiştir.[94]

2.6.2.GENETİK RİSK FAKTÖRLERİ

ÇH genetik yatkınlık gösteren bir hastalık olup HLA genleri ile henüz belirlenememişken ve polimorfizmlerin (örn: T-hücre reseptörü ve B-hücre reseptörü genleri) de hastalıkta etkin olduğu düşünülmektedir.[82] ÇH için HLADQ2/DQ8 açısından yüksek pozitif genetik duyarlılığın olmasına rağmen sağlıklı bireylerde de HLA pozitif olabilmektedir ve tek başına hastalığın oluşması için yeterli bir faktör değildir. [49,95–98]

HLA antijeni tanı koydurmamasına karşın ÇH tanılı bireyin ailesinde testin negatif çıkması büyük ölçüde hastalığı dışladığından bu amaçla bir kerelik kullanımı uygun olabilmektedir.[16] HLA dışında interlökin-2 (IL-2), IL-21 ve KIAA1109 gen bölgelerinin de genetik açıdan riski arttırabileceği bildirilmiştir.[99] Birinci derece akrabalarda %10-20 oranında, monozigot ikizlerdeyse %70 oranında, benzer yapıda HLA dokusuna sahip olan kardeşlerde %30 oranında ÇH görülmesi hastalıkta genetik faktörlerin rolünü düşündürmektedir.[147]

Amerika'da 2003 yılında bir çalışmada, ÇH açısından riski olmayan popülasyonda 1/133, ÇH hastalarının birinci derecede yakınlarında 1/22, ikinci derece yakınlarında 1/33, semptomatik hastalarda 1/56 oranda seropozitiflik bulunmuştur.[73] Doğan ve arkadaşları tarafından Türkiye'de yapılan çalışmada, 195 çocuğun birinci derecede yakınlarının değerlendirilmesiyle ÇH prevalansının %4,8 olduğu gösterilmiştir.[6,11] Şahin ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, çölyak hastalarının kardeşlerinde hastalığın prevalansı %3,9 olduğu gösterilmiştir.[11]

İssi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmadaysa, çölyak hastalarının kardeşlerinde çölyak hastalığı prevalansı %6 olarak saptanmıştır.[100] ÇH gelişme riski kardeşlerden 1/16, oğullardan 1/13, babadan 1/33 ve anneden 1/32 olarak gösterilmiştir.[101] Çölyak hastalarının birinci derece akrabası olan kadınlarda erkeklere göre daha sıklıkta tanı konmuştur.(%8,4'e karşı %5,2).[102] Sonuç olarak çölyak hastalığı patogenezinde, genetik ve çevresel faktörlerin netliğe kavuşturulmasına ihtiyaç vardır.[103]

2.7. ÇÖLYAK HASTALIĞI KLİNİK BULGULARI

ÇH klinik bulguları hastadan hastaya değişkenlik gösterebilmektedir.[62]

ÇH intestinal ve ekstrainstesinal bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir.[3] (Tablo 1)

Tablo 1. ÇH'da intestinal ve ekstraintestinal bulgular [3]

İntestinal bulgular	**Ekstraintestinal bulgular**
Karın şişliği ve gerginliği	Transaminaz yüksekliği ve karaciğer hastalıkları
Değişkenlik gösteren bağırsak alışkanlıkları	İdiopatik nörolojik durumlar (Baş ağrısı, ataksi, epilepsi, migren, nöropati vb.)
Kronik kabızlık	Büyüme ve gelişme geriliği
Kronik karın ağrısı	Periferik nöropati
Kronik veya aralıklı ishal	Rekürren abortus
Gastroözofageal reflü	İdiopatik boy kısalığı
Steatore	Tekrarlayan kemik kırıkları ve kemik ağrıları
Laktoz intoleransı	Açıklanamayan kilo kaybı veya obezite
İştahsızlık	Açıklanamayan infertilite
Kusma ve tekrarlayan mide bulantısı	Erken menopoz ve dismenore
Yağda çözünen A, D, E, K ve B vitamini, folik asit, demir, kalsiyum, vitamin ve minerallerinin emiliminin bozulması	Artrit ve artralji
	Kronik ve tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi
	Trombositopeni, trombositoz, lökopeni, hiposplenizm, K vitamini eksikliği sonucu koagülopati
	Tedaviye dirençli B12, folik asit, D vitamini eksikliği
	Osteopeni ve osteoporoz
	Diş minesindeki kusurlar
	Kronik yorgunluk, halsizlik ve sinirlilik
	Ergenlikte gecikme
	Depresyon ve anksiyete
	Alopesi areata
	Dermatitis herpetiformis tipindeki cilt döküntüleri ve psöriyazis, lineer IgA dermatozu,liken skleroz kserozis, herediter anjiyonörotik ödem
	Hipotiroidi/Hipertiroidi ve ilgili hastalıklar
	Kas hareketlerinin istemli koordinasyon bozukluğu
	Rekürren aftöz stomatit, angüler keilit/kelilit, oral liken planus Atrofik glossit, mine defektleri, diş sürümünde gecikme
	Zayıflık veya obezite, kardiyak, pulmoner ve pankreatik problemler

ÇH bir buzdağını temsil etmektedir ve teşhis edilmeyi bekleyen daha fazla vaka vardır ve çoğu henüz tespit edilememektedir.[104] Buzdağı modeli 1991'de Richard Logan öne sürmüştür.[105] Çölyak hastalığı, buzdağı modelinde tipik olguların görünen kısmı oluşturduğu; atipik, sessiz, latent ve potansiyel formların ise çoğunlukla tarama ve ayrıntılı inceleme ile buzdağının altında saptandığı geniş bir klinik spektrumdur.[3]

2.8.ÇÖLYAK HASTALIĞIYLA İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

ÇH riski artan gruplar tablo Tablo 2'de verilmiştir.[3] (Tablo 2)

Tablo 2. ÇH ilişkili hastalıklar [3]

Birinci derece akrabalarda ÇH olması	Down sendromu
İkinci derece akrabalarda ÇH olması	Turner sendromu
Tip 1 DM	Sjögren sendromu
Otoimmün tiroid hastalıkları (Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı vb.), Addison hastalığı, otoimmün poliglandüler sendromlar	Dermatitis herpetiformis, psöriazis, vitiligo, lineer IgA dermatozu, liken skleroz kserozis, herediter anjiyonörotik ödem, rekürren aftöz stomatit
Williams sendromu	Kronik juvenil artrit, romatoid artrit
İzole transaminaz yüksekliği, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, otoimmün hepatit, kriptojenik siroz, otoimmün kolanjit, hemokromatozis, kronik hepatit C ve antiviral tedavi, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYK), metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit (MASH), hepatoselüler karsinom, akut karaciğer yetmezliği, mikroskopik kolit, makroamilazemi	İdiopatik ataksi, idiopatik kardiyomiyopati, miyokardit, perikardit, iskemik kalp hastalığı, sarkodioz, fibrozan alveolit, kistik fibrozis, idiopatik pulmoner hemosiderozis, otoimmün hemolitik anemi, immün trombositopenik purpura, kronik yorgunluk sendromu, baş ağrısı, migren, iridosiklit veya koroidit
Sistemik lupus eritematozus	IgA eksikliği ve IgA nefropatisi
İrritabl bağırsak sendromu vb. klinik tabloya neden olan durumlar, laktoz intoleransı	Dental bozukluklar, rekürren abortus, infertilite, endometriozis

Çölyak hastalığı için serolojik testin endike olduğu durumlar Tablo 3'de gösterilmiştir.[3]

Tablo 3. Çölyak hastalığı için serolojik testin endike olduğu durumlar [3] (Tablo 3)

Serolojik testin önerildiği durumlar	**Serolojik testin düşünülmesi gereken durumlar**
Açıklanamayan persistan intestinal ve abdominal durumlar	Açıklanmayan nörolojik durumlar (Özellikle ataksi ve periferik nöropati)
Açıklanmayan kilo kaybı	Diş minesindeki defektler
Tekrarlayan oral aftlar	Down sendronu
Tip 1 DM	Turner sendromu
Birinci dereceden akrabalarında ÇH olan kişiler	Sebebi bilinmeyen persistan olarak karaciğer enzimlerindeki artma
Otoimmün tiroid hastalıkları	Açıklanmayan infertilite ve tekrarlayan abortus
İrritabl bağırsak sendromu, açıklanamayan B12, folik asit ve demir eksikliği	Metabolik kemik hastalıkları (Kemiklerdeki mineral yoğunluğunda azalma ve osteomalazi)
Kronik yorgunluk	
Büyümede gerilik	

Ailesinde ÇH öyküsü olan, Tip 1 diyabetes mellitus (DM), otoimmün karaciğer hastalığı, otoimmün tiroidit ve diğer otoimmün hastalıkları olan gibi riskli bireylerin taranmasıyla son yıllarda ÇH tanısında artış görülmüştür.[73] Ayrıca IgA eksikliği durumunda da ÇH riski artmaktadır.[96,106]

Tip 1 DM gelişiminin çölyak hastalığından önce olduğu ve çölyak riskini arttırdığını düşündürmektedir.[70] Bununla beraber yapılan bir çalışmada ÇH'nın Tip 1 DM hastalarının hemoglobin A1c değeri üzerinde önemli bir etki yapmadığı gösterilmiştir.[107] Thomas ve arkadaşları tarafından yakın tarihte otoantikor pozitif ÇH ile Tip 1 DM tanılı hastaların HLA-DR3/DQ2 ile olan güçlü bağı gösterilmiştir.[96] Uluslararası Çocuk ve Adolesan Diyabet Derneği tip 1 DM tanılı hastaların tanı anında ve hastalığın 2-5. yıl aralığında çölyak hastalığı açısından tarama yapılmasını önermiş; fakat hastanın belirtileri varsa ya da birinci dereceden akrabalarında çölyak hastalığı tanısı olan kişilerde daha erken bir zaman içerisinde tarama yapılmasını önermiştir.[108]

Dağdelen ve arkadaşlarının 2008 yılında Ankara'da Tip 1 DM tanısı olan 65 hastayla yaptığı çalışmada, ÇH prevalansı % 7,6 olduğu bildirilmiştir.[6] Aygun ve arkadaşlarının 2005 yılında İstanbul'da yaptığı başka bir çalışmadaysa , Tip 1 DM tanısı olan 122 hastada ÇH

prevalans oranı %2,45 bulunmuştur.[6] Aydın ve Ünal tarafından yapılan araştırmada, Tip 1 DM tanılı 424 pediatrik grupta seropozitiflik oranı %15,8 olup, biyopsiyle kanıtlı çölyak hastalığı oranı %4,1 olduğu bildirilmiştir.[109] Aynı araştırmada seropozitif hastaların %44'ünün gluten almaya devam etmesine karşın 2 yıl içinde seronegatif seroloji tespit edilmiş ve Tip 1 DM seropozitif hastalarda biyopsi veya glutensiz diyet yerine seroloji takibi yaklaşımını önermiştir.[109] Ancak güncel bilgilere göre seropozitiflik saptanan Tip 1 DM hastalarına tanı kesinleştirmek için biyopsi yapılmalıdır.[108] Guliter ve arkadaşlarının 2007 yılında Kırıkkale'de otoimmün tiroidit tanısı olan 136 hastayla yaptığı çalışmadaysa ÇH prevalansı %5,9 gelmiştir.[6]

Kromozomal anomalisi olan bireylerde, özellikle Down sendromlu (DS) ve Turner sendromlu tanısı olanlarda ÇH riskinde artma gözlenmiştir. [111] Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), DS'li çocuklarda %1-5 oranında ÇH görüldüğünü bildirmiş ve semptomatik DS tanılı bireylerin ÇH açısından taranmasını önermiştir.[110] Ancak, yalnızca semptomatik olan DS tanılı bireylere test yapılırsa, önemli oranda çölyak hastası tanı alamayabilmektedir.[110] Bu sebeple DS tanılı bireylerin düzenli olarak ve asemptomatiklerin de taranmasını öneren güncel kohort çalışmaları mevcuttur.[110] Down sendromu popülasyonunda ÇH sık görülmesinin nedeni henüz net değildir.[111] Kromozom 21'deki otoimmun regulator genin (AIRE) yer almasıyla ilişkili olduğunu düşündürmektedir.[111]

2.9. ÇÖLYAK HASTALIĞI TANISI

2.9.1. ÇÖLYAK HASTALIĞINDA TANIDA SEROLOJİNİN ROLÜ

Çölyak hastalığı tanısı serolojik testler, ince bağırsak biyopsisi ve glutensiz diyete yanıt değerlendirilerek konulmaktadır.[79] Çölyak hastalığı şüphesi olan hastalarda birden fazla serolojik test kullanılabilmektedir.[79] Serolojik testler gluten tüketilirken yapılınca daha doğru sonuç vermekte ve çölyak hastalarında genellikle glutensiz diyetle antikor titrelerinde ortalama 1 yıl içerisinde düşüş olmaktadır.[80]

ESPGHAN kılavuzlarında 2012 yılından beri, çölyak hastalığı şüphesi durumunda ilk tarama testi olarak doku transglutaminaz IgA testini ve selektif IgA eksikliğinin ekarte edilmesi için total IgA testi yapılması önerilmektedir.[12] Deamidegliadin peptid (DGP) IgA testinin 2 yaş altındaki çocukların tanısında kullanılması önerilmektedir.[12] Ayrıca biyopsi kanıtlı ÇH tanılı 2 yaşından küçük 639 çocuğun bulunduğu bir çalışmada, dTG-IgA serolojik testinin tanıyı belirlemek için DGP-IgG kadar iyi sonuç verdiği ve 2 yaş altı hastalarda tek serolojik test olarak kullanılabileceği de gösterilmiştir.[77]

IgA eksikliği durumdaysa doğru serolojik sonuç açısından IgG bazlı testlerin yapılması önerilmektedir.[12] Gliadin IgA ve IgG bazlı antikorlar spesifik değildir ve tanıda öncelikli olarak kullanılmasından kaçınılmalıdır.[62] Retikülin (ARA) ve gliadin (AGA) serolojik testlerinin ÇH şüphesi olan bireylerde tarama açısından günümüzde daha doğru sonuç veren testlerin olmasından dolayı kullanılması önerilmemektedir.[99] Ayrıca serolojik testler dışında tekrarlanabilen non-invaziv ve oldukça hassas olan tükürük doku transglutaminaz testi de ÇH tanısında ileriki dönemler için umut vadeden bir tarama testidir.[112]

ESPGHAN Kılavuzu'nda 2020 yılında, doku transglutaminaz IgA antikor titresinin üst sınır değerinden 10 kat fazla arttığı ve buna ek olarak endomisyum testinin pozitifliği durumunda semptomatik ya da asemptomatik bütün çocuklarda çocuğun ailesiyle görüşme yapılıp kabul edilmesi durumunda tanıda biyopsiye gerek olmadığını belirtmiştir.[78] Normalin sınırın 10 katından daha az pozitif doku transglutaminaz antikor seviyelerindeki hastalarda, kesin tanı açısından çoklu alınan biyopsilerle özofagogastroduodenoskopi yapılmalıdır.[85]

ÇH tanısının doğrulanması için biyopsiye gerek olmadığını ileri süren çalışmalar olmasına rağmen tanıda biyopsi günümüzde önemini korumaktadır.[65] Serolojik testlerdeki ilerlemeye ve kolay ulaşılabilir olmasına karşın, serolojik testlerin hiçbiri %100 duyarlılığa veya özgüllüğe sahip değildir, bu durum bağırsak biyopsisini tanı koymada önemli konuma getirmektedir.[28] Seronegatif çıkan test sonucunun tanıyı dışlamak için yeterli olmadığı bilinmelidir. (Tablo 4) [67]

Tablo 4. Çölyak hastalığında serolojik testlerin yanlış negatif olabileceği durumlar.[67]

Laboratuvarın yanlış sonuç vermesi
Selektif IgA eksikliği
Glutensiz diyet uygulanırken ve tüketilen gluten miktarının azaltıldığı durumlarda testin uygulanması
2 yaş altındaki çocuk hastalar
İmmünomodülatör ilaçlar veya kortikosteroidlerin kullanılması

Ayrıca serolojik testler yanlış pozitif sonuç verebilmekte veya düşük titrede pozitif olabilmektedirler. [104] Bu durumda tanıdan emin olmak için doku transglutaminaz IgA antikora ek olarak endomisyum IgA antikor testi istenmelidir ve hastanın glutensiz diyet uygulamadığı durumda endoskopi eşliğinde biyopsi uygulaması yapılıp çölyak hastalığı bulguları açısından araştırılmalıdır.[104]

Doku transglutaminaz antikorların immünokromatografi, ELİSA gibi farklı yöntemlerle kolay ve hızlı sonuç vermesi, ucuz olması ve yüksek güvenirliliği nedeniyle taramada ve hastalık şüphesi durumunda ilk test olarak kullanılması önerilmektedir.[113] ÇH için serolojik testlerden duyarlılığı en yüksek olan test dTG-IgA testiyken, EMA-IgA testi de özgüllüğü en yüksek testtir.[104] Ancak EMA serolojik testi yüksek maliyeti, uygulanmasının zor olması ve özel eğitimli laboratuvar personellerine gereksinim duyulmasından dolayı gerekli olmadıkça ilk olarak tercih edilmemesi önerilmektedir.[150]

EMA-IgA testi özellikle dTG-IgA testinin düşük titrede olduğu durumlarda (üst normal sınırının 2 katından az) doğrulayıcı serolojik test olarak kullanılabilmektedir, ancak bu durumda genel olarak için biyopsi yapılması endikasyonu vardır.[104]

Serolojik testlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü tabloda gösterilmiştir.[104] (Tablo 5)

ESPGHAN 2012 yılında ÇH için basit puanlama sistemli tanı kriteri olduğunu belirtmiştir.[113] (Tablo 6). Puanlama sisteminde ÇH tanısının konulması için toplamda 4 puan gerekmektedir.[113]

Tablo 5. Bazı serolojik testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü.[104]

Serolojik testler	Duyarlılık (Sensivite)	Özgüllük (Spesifite)
Doku transglutaminaz IgA	%98	%98
Doku transglutaminaz IgG	%70	%95
Endomisyum IgA	%95	%99
Endomisyum IgG	%80	%97
Deamidegliadinpeptid IgA	%88	%90
Deamidegliadinpeptid IgG	%80	%98
Gliadin IgA	%85	%90
Gliadin IgG	%80	%80

Tablo 6. ESPGHAN 2012 ÇH basit puanlama tanı kriterleri Türkçe'ye uyarlaması.[113]

Değişken	Medikal durum	Puan
Klinik	Malabsorpsiyon bulguları var.	+2
	ÇH ile ilişkili durum veya 1. derece akrabada ÇH veya Tip 1 DM	+1
	Belirti yok.	0
Seroloji	dTG ≥10 kat yüksek veya EMA pozitif	+2
	Düşük titre dTG veya izole DGP pozitif	+1
	Test yapılmamış.	0
	Tüm çölyak serolojileri negatif	−1
HLA	HLA-DQ2 (tam) veya HLA-DQ8 pozitif	+2
	Kısmi HLA-DQ2 veya HLA bakılmamış	+1
	HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 negatif	0
Histopatoloji	Marsh tip 3b-3c (ileri villöz atrofi)	+2
	Marsh tip 2-3a veya Marsh tip 0-1 + doku içi dTG pozitif	+1
	Biyopsi yok veya Marsh tip 0-1	0

2.9.2. ÇÖLYAK HASTALIĞINDA TANIDA HİSTOPATOLOJİNİN ROLÜ

Çölyak hastalığının histopatolojik tanısında intraepitelyal lenfositoz olması (>25 lenfosit/ 100 eritrosit olması), lamina propiada hücre yoğunluğunda artış, villüs boylarında azalma olması veya villusların tamamen kaybolması, kript hiperplazisi değerlendirilmektedir.[67]

Çölyak hastalığında görülen bu histopatolojik bulgular başka hastalıklarda da görülebilmektedir.[24] (Tablo 7)

ÇH'daki morfolojik değişmeleri ilk olarak Marsh tanımlanmış ve bu bulgular hastalığın sınıflanmasında kullanılmıştır.[27] (Tablo 8).

Histopatolojik bulgular açısından Marsh tip 2-3 ile uyumlu sonuç ÇH tanısını desteklemektedir.[24] Marsh tip 1 saptanan hastalarda seroloji pozitifliği düşük oranda olması

durumunda bu gruptaki hastaların bir kısmında ÇH tanısı çıkmama ihtimali bulunmaktadır ve ÇH benzeri tabloya neden olan hastalıklar açısından araştırılması gerekmektedir.[114] Marsh tip 0-1 saptanan hastaların ÇH şüphesiyle takibi yapılmalı, ayrıca glutensiz diyet sonrası klinik belirtilerde düzelme ve serolojik testlerin pozitifliği değerlendirilmelidir.[24]

Tablo 7. Çölyak hastalığıyla benzer histopatolojik değişikliklere neden olabilen durumlar [40]

İntraepitelyal lenfositoz görülen hastalıklar	Villuslarda atrofi yapan hastalıklar
Primer immün yetmezlikle giden hastalıklar	Tropikal sprue, giardia enfeksiyonu, bakteriyel aşırı çoğalma, bebeklik dönemi inatçı diyare, inek sütü alerjisi
Lenfositik kolit	İlaca bağlı olarak gelişen enteropatiler (mikofenolat moteil, olmesartan)
Kollajenöz kolit	Otoimmün enteropati, eozinofilik gastroenteropati
Helikobakter pylori enfeksiyonu	İntestinal T hücreli lenfoma
Giardia enfeksiyonu, tropikal sprue	İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, crohn hastalığı
Otoimmün enteropati, allogreft reddi, graft versus host hastalığı,	Primer immün yetmezlikle giden hastalıklar
İntestinal T hücreli lenfoma	İntestinal T hücreli lenfoma

Tablo 8. Modifiye Marsh Oberhuber sınıflandırılması [24]

Marsh tipi	İntraepitelyal lenfosit (İEL/100 enterosit)	Villöz atrofi / Kript hiperplazisi
Marsh 0 (Normal)	<40	Normal mukoza
Marsh tip 1 (İnfiltratif tip)	≥40	Villöz yapı normal
Marsh tip 2 (Hiperplastik tip)	≥40	Kript hiperplazisi ↑, villöz atrofi yok
Marsh tip 3a (Destrüktif tip)	≥40	Kript hiperplazisi ↑ + hafif villöz atrofi
Marsh tip 3b (Destrüktif tip)	≥40	Kript hiperplazisi ↑ + orta derecede villöz atrofi
Marsh tip 3c (Destrüktif tip)	≥40	Kript hiperplazisi ↑ + ileri villöz atrofi (düz mukoza)
Marsh tip 4 (Hipoplastik tip)	<40	Hipoplastik kript + ileri villöz atrofi

2.9.3. ÇÖLYAK HASTALIĞINDA GENETİĞİN ROLÜ

Tanı koymada antikor pozitifliği, HLA DQ2 veya HLA-DQ8 varlığı, klasik belirtilerinin olması, intestinal hasar ve glutensiz diyete yanıt olarak bu 5 kriterden 4'ünün bulunmasına dayanmaktadır.[28] HLA testi, tanıdaki belirsizlik durumunda, glutensiz diyet uygulayan hastalarda veya yüksek risk altındaki kişilerin taranmasında faydalı olabilmektedir.[85]

Çölyak hastalığı tanısını doğrulamak için T hücrelerinin HLA-DQ2 ve alfa gliadin komplekslerinde oluşturduğu yanıtın enzim bağlı immünospot (ELISPOT) ve akış sitometrisi yöntemleriyle tespiti ileride dönemlerde kullanılabileceği düşünülmektedir.[102] Ayrıca çölyak hastalarının periferik kanda toplanan T hücrelerinde histokompatibilite antijeni HLA-DQ2'nin varlığıyla ilişkili çalışmalar yapılmış ve gelecekte bu testin hastalığın tespit edilmesine ilaveten tanının doğrulanmasında da kullanılabileceği düşünülmektedir.[102]

Eritrositlerin endojen olarak doku transglutaminazı (dTG) kullanmasıyla kromatografik yöntemle hızlı testler geliştirilmiş, ancak doğru sonuç verme açısından serolojik testlerin gerisinde kalmıştır.[112]

2.10. ÇÖLYAK HASTALIĞI AYIRICI TANILARI

Bakteriyel aşırı çoğalma ve buna neden olabilen durumlar, mikroskopik kolit, sitomegalovirüs enfeksiyonu, ülseratif kolit ve chron hastalığı vb. inflamatuar bağırsak hastalıkları, eozinofilik gastroenterit, viral gastroenteritler, bakteriyel gastroenteritler, giardiazis, IgA eksikliği, irritabl bağırsak sendromu, özofagus ülseri, mide ülseri, duodenumda ülseri, rejyonel enterit, graft versus host hastalığı, pseudomembranöz kolit, mukozal neoplazi, karsinoid sendrom, idiopatik ülseratif jejunoileit, amiloidoz, kaposi sarkomu, whipple hastalığı, edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromu (AIDS), tropikal sprue, menetrier hastalığı, intestinal parazitler çölyak hastalığı ayırıcı tanısında akla gelmelidir.[115]

2.11. ÇÖLYAK HASTALIĞI TEDAVİ VE İZLEMİ

Günümüzde glutensiz diyete alternatif olarak glutene maruz kalmaya bağlı barsak mukozasında gelişebilecek hasarın önlenmesinde etkin ve güvenli bir tedavi henüz bulunamamıştır.[66] Glutensiz diyet tedavi yöntemi ömür boyunca gluten bulunan gıdaların tüketilmemesi temeline dayanmaktadır.[45] Çocuklarda glutensiz diyet tedavisi sonrasında hastalarda kilo artışı, %50-80 oranında klinikte düzelme ve yaşam kalitesinde düzelme görülmektedir.[32]

Glutensiz diyetin uygulanmaya başlanmasından sonra %20-38 oranında protein, posa, enerji ve bazı vitaminlerin ve minerallerin eksikliği olduğu görülmüştür.[44] Çölyak tanılı hastalarda düşük posa ve daha fazla doymuş yağ tüketimi gözlenmektedir.[35] Glutensiz diyete başlayan bazı hastalardaki ağırlık artışı diyetteki yüksek doğmuş yağ ve yüksek kalorili olmasıyla açıklanmıştır.[116]

Yapılan çalışmalarda glutensiz diyetin çölyak hastalarında açlık kan şekeri, vücut kitle indeksi (sağlıklı kilo aralığında olsa bile), total kolesterol düzeyi ve yüksek yoğunluklu lipoprotein düzeylerinde artmayla ilişkili olabileceği; ancak kardiyovasküler risk üzerine etkisinin belirsiz olduğu belirtilmiştir.[117] Çölyak hastalığı olmayan yaklaşık 110.000 erişkinin 20–26 yıl izlendiği bir prospektif çalışmada, gluten alımı ile koroner kalp hastalığı riski arasında doğrudan bir ilişki saptanmamış, ancak glutensiz diyetin tam tahıl tüketimini azaltarak kardiyovasküler koruyucu etkilerin kaybına yol açabileceği gösterilmiştir.[118] Günümüzde glutensiz diyetin sağlıklı bir beslenme biçimi olduğu veya ağırlık kaybını sağladığı yönünde inanışlar mevcuttur ancak bu yönde net kanıtlar yoktur.[119]

Günlük posa ihtiyacının karşılanması için kinoa, amarant, karabuğday vb. posa açısından zengin gluten içermeyen tahılların günlük diyette yer verilmesi önerilmektedir.[35] Kinoa ve amarant ayrıca iyi bir folik asit, riboflavin, E vitamini ve C vitamini kaynağı olarak kabul edilmektedir.[44] İyi protein seçenekleri arasında kuru fasulye ve diğer baklagiller, yağlı tohumlar, balık, yağsız kümes hayvanları, sığır eti, yağsız veya az yağlı süt ürünleri, amarant ve kinoa gibi tahıl benzeri ürünler bulunmaktadır.[44] Glutensiz bir besin olması sebebiyle aşırı pirinç tüketimi vücuda yüksek oranda toksik metal alımına sebebiyet verebilmektedir.[116]

Hastalarda oluşan besin ögesindeki eksikliklerin önlenmesi için glutensiz diyetin mikro ve makro besin ihtiyacını karşılayacak biçimde yeterli ve dengeli beslenerek uygulanması gerekmektedir.[44] Toplam enerji ihtiyacının %55-60'ı karbonhidrattan, %15-20'si proteinden ve %25-30'u yağlardan ve günlük 25-30 gram posa alımı olacak şekilde beslenme düzeni oluşturulmalıdır.[44]

Glutensiz diyet yaparken enerji ihtiyacının cinsiyet, yaş ve fiziksel aktivitelere göre planlanması gerektiği, kişiye göre 3-6 öğün aralığında öğün sayısı belirlenmesi, günlük diyetle 10 mg'dan az gluten alımı olması, gluten partikülü bulaşma durumuna dikkat edilip ve yıkamakla besindeki bulaşın geçmeyeceğinin bilinmesi ve içeriğinden emin olunmadan ürünlerin tüketilmemesi önerilmektedir.[32] Bulaşma doğrudan olarak olabileceği gibi dolaylı olarak da olabilir ve çapraz bulaşma riskine dikkat edilmelidir.[66] Glutensiz ürünlerin paketlemesi esnasında, pişirilme sırasında ortak ekipman kullanımıyla olabilecekken,

pişirilme sırasında ev ortamında ortak yüzeylere temas edilmesiyle olabilmektedir.[120] Ayrıca hastalara ürün etiketi okunması alışkanlığı kazandırılmalıdır.[120]

Çapraz bulaşın önlemesinde dikkat edilmesi gereken hususlar vardır. (Tablo 9) [3]

Tablo 9. Çapraz bulaşın önlemesinde dikkat edilmesi gereken hususlar [3]

Yemeklerin hazırlanmasındaki kullanılacak her ürün dikkatlice ve detaylı bir şekilde temizlenmelidir.	Kullanılan ürünlerin hepsi her aşamada içeriği incelenmeli ve glutensiz olduğundan emin olunmalıdır.
Glutensiz ürünler ayrı bir yağ kullanılarak hazırlanmalıdır.	Kaynatma suları ve yemeklerin üzerine ilave edilen suların üstü kapatılmalıdır.
Kullanımından önce her araçlar ve gereçler iyice temizlenmeli veya ayrı araçlar ve gereçler kullanılmalıdır.	Gluten içermeyen besinler etiket kullanılmalı ve gluten içermeyen ürünler üst rafta olmalıdır.
Glutensiz besinlerin hazırlanması için ayrı bir yemek alanı olmalı, mümkün olmuyorsa aynı alan temizlendikten sonra kullanılmalıdır.	Besinlerin hazırlanması sırasında önceliğin glutensiz besinlerde olması gerekmektedir.

Glutensiz diyet hastaların aileleri için, sosyal ve çalışma ortamında hastalar için büyük zorluk yaşatmakta, yaşam kalitelerinde bozulmaya yol açmakta ve psikolojik sorunlara sebep olabilmektedir.[121] Çölyak hastalarının yaklaşık %40'ında glutensiz diyetten memnun olmadığı yaşam kalitelerini düşürdüğü gerekçesiyle alternatif tedaviler aradığı gözlenmiştir.[12] Glutensiz besinlere ulaşılabilirlik, maliyet ve etiketlenmesi konularındaki problemler diyet uyumunu olumsuz etkilemektedir.[121] Yapılan çalışmalarda glutensiz diyete uyum popülasyonlara göre %42-91 aralığında değişkenlik göstermektedir.[16] Başka bir çalışmadaysa diyete uyum oranı %40 olarak saptanmıştır.[122]

Glutensiz ürünlerin evde hazırlanmasındaki sürenin uzunluğu da çoğu kişi tarafından rahatsız edici bulunmaktadır.[121] Glütensiz diyet ayrıca irritabl bağırsak sendromunda (İBS) potansiyel bir tedavi olarak da kullanılmıştır.[20] İshalin baskın olduğu İBS hastalarında, glutensiz diyetin başlatılmasının ardından semptomlarda iyileşme eğilimini olduğu görülmüştür.[20]

Çölyak hastalığında besin tüketilme durumları tabloda gösterilmektedir.[3] (Tablo 10)

Tablo 10. Çölyak hastalığında besin tüketilme durumları [3]

Tüketilebilen besinler	Tüketilemeyen besinler	Dikkatli tüketilmesi gereken / Kontaminasyon riski olanlar
Tahıllar ve Benzerleri: Pirinç, mısır, darı, kinoa, teff, amarant, sorgum, gözyaşı otu, tapyoka, ararot	Buğday (durum, siyez, spelt, horasan, kavuzlu), arpa (malt dahil), çavdar, tritikale	Yulaf (yalnızca *glutensiz sertifikalı*)
Pirinç unu, mısır unu, patates unu, nohut unu	Bulgur, irmik, kuskus, şehriye, erişte	Karabuğday
Glutensiz makarna (sertifikalı)	Ekmek, simit, börek, pasta, kek	Paketli gıdalar (etiket kontrolü şart)
Hayvansal Ürünler: Süt, yoğurt, süzme yoğurt, taze lor peyniri	Dondurma külahı	İşlenmiş et ürünleri (sucuk, salam, sosis vb.)
Yumurta, balık, deniz ürünleri		Hazır soslar, hazır çorbalar
Tavuk ve hindi eti		Ketçap, mayonez
Sebze & Meyve: Tüm taze sebze ve meyveler		Dondurma
Patates (beyaz/tatlı), manyok, taro		Sakız
Baklagiller: Nohut, mercimek, kuru fasulye, barbunya, bezelye, soya fasulyesi		Enerji ve protein barları
Kuruyemiş & Tohumlar: Çiğ kaju, badem, fındık, ceviz, fıstık		Modifiye nişasta
Keten tohumu, kabak çekirdeği, ayçiçeği çekirdeği, chia tohumu, keçiboynuzu tohumu		Hidrolize bitkisel protein
Yağlar & Diğer: Zeytinyağı, tereyağı, margarin, ayçiçek yağı, mısırözü yağı, fındık yağı		Meyan kökü
Şeker (beyaz/esmer), bal, reçel		Aromalı konserve ve dondurulmuş ürünler
Sirke, saf kakao, ev yapımı salça, turşu		İlaçlar, kozmetik ve ağız bakım ürünleri
Çay, ıhlamur, kahve, filtre kahve		Oyun hamuru
Maden suyu, ev yapımı meyve suyu, limonata		Paketli şekerlemeler
Glutensiz sertifikalı paketli ürünler		
Pirinç/darı/sorgum/karabuğdaydan üretilmiş glutensiz sertifikalı içecekler		

Glutensiz diyetin hastalarda başlanması ve hastaların diyete uyum açısından izlemi büyük öneme sahiptir.[117] Gıda tüketim günlükleri, 24 saatlik geri bildirimler, kısa sorulardan oluşan

diyetisyen görüşmesi, öz değerlendirme anketleri veya gıda sıklığıyla ilgili anketler gibi farklı anketler kullanılmaktadır.[20] Serolojik testler ve standartlaştırılmış anketler izlem için temel araçlardandır, ancak her birinde sınırlamalar mevcuttur.[117] Ancak daha nesnel olan ve standart değerlendirme araçlarına ihtiyaç duyulmaktadır.[16] Bundan dolayı diyete uyumun değerlendirilmesinin etkin bir şekilde olması için bu yöntemlerin kombine olarak kullanılmasına gerek duyulmaktadır.[16]

Gaita ve idrarda glüten atılımı için kitler, spesifik kodlanamayan mikroRNA'lar gibi yeni teknolojiler, diyete uyumun izlemi açısından potansiyel tamamlayıcı araçlar olarak keşfedilmiştir.[117] Gluten immünojenik peptidlerin, 5 güne kadar atılmış 50 mg kadar az gluteni çok yüksek doğrulukla tespit edebileceği gösterilmiştir.[123] Gluten immünojenik peptid testi GD uyumunun değerlendirmesi tamamlamak için değerli bir araç olduğunu düşündürmektedir.[123]

Mesleki deneyimi yüksek bir diyetisyenle yapılan detaylı görüşmelerin ve çölyak diyet uyumu anketinin (CDAT) daha kısa sürede uygulanarak zayıf uyum riskinin olduğu belirleyip diyete uyumun değerlendirilmesinde güvenilir görüşme yöntemleri olduğu gösterilmiştir.[16] Yapılan bir araştırma standartize diyetisyen görüşmesinin, çölyak diyet uyum anketine göre histopatolojik ve serolojik testlerle daha korele sonuç verdiğini bildirmiştir.[124]

Takipte duodenal biyopsi yapılması daha nadir tercih edilen diğer bir seçenektir ve sadece açıklanamayan kalıcı veya tekrarlayıcı semptomları olan belli klinik durumlarda önerilmektedir.[16] Antikor titresi genel olarak glutensiz diyete yanıtın izlenmesi için kullanılırken, serolojik testlerin takip açısından doğruluğu hakkında net olarak fikir birliğine yıllardır varılamamıştır.[117] 6-12 aylık glutensiz diyet tedavisinden sonra antikor titrelerinde yükselme olursa tekrar biyopsi yapılmasını düşündürmektedir.[79] Sıkıca uygulanan glutensiz diyete karşın semptomların devam etmesi durumunda veya ilave olarak kırmızı bayrak belirtileri gelişen hastalarda biyopsi gerekmektedir.[16]

Histolojik düzelme aylar veya yıllar sürebilse bile, glutensiz diyeti uygun olarak yapan hastaların tahminen %95'inde günler veya haftalar içerisinde klinikte iyileşme olduğu gösterilmiştir.[79] 40 yaş üstündeki hastalarda, glutensiz diyetten 1-2 yıl sonrasında mukozal iyileşmenin değerlendirmesi açısından şiddetli semptomları olan hastalarda takip biyopsisinin yapılması mantıklı durmaktadır.[16] Ayrıca seronegatif çölyak hastalığı tanılı hastalarda glutensiz diyete yanıtın doğrulanmasının tek mümkün yolu takip biyopsisidir.[16]

Çölyak hastalarının ilk izleminde, eşlik edebilecek otoimmün hastalıkların araştırılması amacıyla antinükleer antikorlar (ANA) ve organa spesifik olmayan otoantikorların değerlendirilmesi önerilmektedir.[127]

Glutensiz diyeti uygulamaya başlayan hastalarda hiposplenizmin dışlanması açısından karın ultrasonu yapılması önerilmektedir.[104] Hiposplenizm, pnömokok ve meningokok kapsüllü bakterilere bağlı oluşan hastalıkların gelişiminde predispozan faktördür ve refrakter ÇH, ülseratif jejunoileit, lenfoma ve otoimmün hastalıklarda komplikasyonlarla da ilişkisi bulunmaktadır.[125] Howell Jolly cisimcikleri hiposplenizm durumunda kırmızı kan hücrelerinde tespit edilebilmektedir.[126]

Ayrıca ultrasonla minimal bir küçük boyutta dalağa belirgin trombositozun eşlik etmesi hiposplenizm belirtileri olarak kabul edilmektedir.[125] Fonksiyonel hipospleni riski nedeniyle çölyak hastalarına pnömokok aşısı önerilmektedir ve en pratik yaklaşım 20-valan pnömokok konjuge aşısından (PCV20) tek dozdur; 15-valan pnömokok konjuge aşısı (PCV15) kullanılırsa 1 yıl sonra 23-valan pnömokok polisakkarit aşısı (PPSV23) ile tamamlanmalıdır.[48]

Osteopenisi bulunan hastalarda kalsiyum ve D vitamini içerikli takviyeler tedavide verilmeli, osteoporoz tespit edilmesi durumdaysa hastalarda bifosfonat tedavisi düşünülmelidir.[104]

Çölyak hastalığıyla ilgili bir komplikasyon meydana gelmesi durumunda, takip 3-6 ayda bir ziyaret olarak daha sık şekilde yapılmalıdır ve bu durumda standart testlere ilave olarak protein elektrofezi, beta-2 mikroglobulin ve laktat dehidrojenaz testi de istenmelidir.[127] Duodenal biyopsilerle birlikte üst endoskopi, abdominal ultrason, bilgisayarlı tomografi/manyetik rezonans enterografi, pozitron emisyon tomografisi, enteroskopi ve kapsül endoskopi yapılmalıdır.[127]

2.12. TEDAVİDEKİ YENİ YAKLAŞIMLAR

2.12.1. ENDOPEPTİDAZLAR

Yapılan Faz 2 klinik çalışmada, 6 hafta gluten yüklemesi yapılan çölyak hastalarında latiglutenazın semptomları ve inflamatuar hasarı hafiflettiği gösterilmiştir.[102] Başka bir Faz 2 klinik çalışmadaysa, latiglutenaz verilen hastalar ile plasebo alanlar karşılaştırıldığında anlamlı bir iyileşme olmamıştır. [128] Tedavide potansiyelinin değerlendirmesi için ek çalışmalara gerek duyulmakla birlikte, önceki çalışmalardaki hem mukozal hasarda hem de klinik bulgulardaki düzelmeler dikkate alındığında, uygulanabilirliği olan bir tedavi yöntemi olabileceği düşünülmektedir.[129]

2.12.2. GLUTEN AYIRICI POLİMERLER (BL-7010)

İntraluminal gliadine bağlanıp ve gliadinin immün peptidlere parçalanmasını önleyerek etki göstermektedir.[129] Bazı ilaçlara non-spesifik bir şekilde bağlanma potansiyeli dikkate alındığında, ilacın güvenli kullanımıyla ilişkin daha fazla veriye gerek duyulmaktadır.[129]

2.12.3. PROBİYOTİKLER

Glutensiz diyet tedavisine ilave olarak gluten peptidlerini hidrolize edilmesine yardımcı olarak Lactobacillus, Bifidobacterium infantis ve Bifidobacterium natrum gibi suşları içeriğinde bulunan probiyotik formüllerinin kullanılabileceği bildirilmektedir.[129] Bu bulguların umut verici olmasıyla birlikte çölyak hastalığı probiyotik kullanımı konusunda önerilmesi için daha fazla klinik araştırmaya gerek duyulmaktadır.[130]

2.12.4. LAROZOTİD ASETAT

Larazotid asetat Vibrio cholera toksininden elde edilen bir oktapeptiddir.[131] Larazotid asetatla ilgili birkaç Faz 1 ve Faz 2 klinik çalışma tamamlanmıştır. Veriler larozotid asetatın semptomlarda azalmaya katkısı olduğunu göstermiş olsa bile histolojik düzelme konusundaki yetersiz bilgiler yapılan çalışmaları kısıtlamaktadır.[129] Ancak, mükemmel güvenlik profilinin olması ve hastalardaki semptomları azaltmadaki etkinliği dikkate alındığında, larazotid asetatın faz 3 çalışma aşamasına doğru ilerlemesi beklenmektedir.[78]

2.12.5. HLADQ2/HLADQ8 BLOKÖRLERİ

HLADQ-2/HLADQ-8 blokörlerinin etkinliği ve güvenliği konusunda mevcut yeterli veri olmadığından dolayı bu tedavi yönteminin çölyak hastalığındaki başarı durumu daha belli değildir.[129]

2.12.6. TRANSGLUTAMİNAZ İNHİBİTÖRLERİ

Klinik faz çalışmaları devam etmekte bu gruptaki ilaçların güvenlik ve etkinlik durum henüz belli değildir.[129] Yakın zamanlarda yeni bir ilaçla ilgili yapılan Faz 1 klinik çalışmada, ilacın güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir.[78]

2.12.7. NEXVAX-2

Nexvax2, çölyak tanılı hastalarda gliadin peptitlerine karşı duyarsızlaştırılması yöntemiyle etki göstermesi için önerilmiş bir aşı tedavisidir.[78] Randomize kontrollü bir Faz 1 çalışma önceden kademeli olarak doz artışının yapılmasıyla koşuluyla immün aktivasyon olmadan

yüksek idame dozda hastalar için güvenli olarak verilebileceğini göstermiştir.[129] Hastalığın yönetimindeki rolü için daha çok veriye gerek duyulmaktadır.[129]

2.12.8. İNTERLÖKİN-15 (IL-15) İNHİBİTÖRLERİ

Bu tedavinin refrakter ve tedaviye yanıtsız çölyak hastalığı tanılı hastalardaki kullanımının değerlendirilmesi için Faz 1 ve Faz 2 deney çalışmaları devam etmektedir.[129]

2.12.9. İNTERLÖKİN-10 (IL-10) AGONİSTLERİ

Düşük dozlardaki glutene maruziyetinde çölyak hastaları için koruyucu bir etki gösterebileceğini düşündürmektedir, ancak tedavideki rolü henüz belli değildir.[129]

2.12.10. C-C KEMOKİN RESEPTÖRÜ 9 (CCR9) AGONİSTLERİ

Bağırsaklardaki lenfosit göçünün olması için gerekli bir kemokin reseptörüdür ve tedavideki rolü günümüzde araştırılmaktadır.[129]

2.12.11. ANTİ CD-3 VE ANTİ CD-20

Anti CD-3 ajanının çölyak hastalığında kullanımını desteklemek için güncel veriler henüz yetersizdir.[129] Ayrıca anti CD-20 ajanının da çölyak hastalığı tedavisindeki rolü henüz belli değildir.[129]

2.12.12. NANOPARÇACIK

Gluten maruziyeti sonucu tolerans geliştirmesi yöntemiyle tedavide kullanılması planlanan nanoparçacıklar için Faz 1 klinik çalışmaları devam etmektedir.[129]

2.12.13. KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU

İnflamasyonla ilişkili T hücreli lenfoma tanılı hastalarda heterolog kemik iliği nakil tedavi düşünülmüş ancak riskli olmasından dolayı henüz net bir çalışma bildirilmemiştir.[132]

2.12.14. MEZENKİMAL KÖK HÜCRE TEDAVİSİ

Mezenkimal kök hücre tedavisinin çölyak tanılı hastalarda glutene karşı oluşan immün yanıtı baskılayabileceği veya ortadan kaldırabileceği düşünülmekte ve bu konudaki klinik çalışmalar devam etmektedir.[132]

2.12.15. KANCALI KURT ENFEKSİYONU

Necator americanus ile yapılan bir faz 2 klinik çalışmasında semptomlarda azalma ya da intestinal mukozada iyileşme tespit edilememiştir.[131]

2.12.16. KATEPSİN S İNHİBİTÖRLERİ

MHC-2'ye antijen sunumunda görev alan bir lizozomal sistein proteazdır.[78] Faz 1 çalışması yapılmakta ve çalışmanın sonuçları beklenmektedir.[78]

2.12.17. RHO/RHO-KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ

Rho/Rho-kinaz inhibitörleri bağırsağın geçirgenliğini arttırarak glutene bağlı duruma ters etki yapmaktadır.[60]

2.13. ÇÖLYAK HASTALIĞI KOMPLİKASYONLARI VE PROGNOZU

Çölyak hastalığı, erken tanı konulur ve yaşam boyu glutensiz diyete uyum gösterildiğinde prognozu mükemmeldir.[48] 5 yıldan uzun süredir glutensiz diyete tam uyum gösteren çölyak hastalarının malignite gelişme riskinin, genel popülasyondaki malignite geliştirme riskinden yüksek olmadığı bildirilmiştir.[133] Aksine, tanıda gecikme olması veya glutensiz diyete uyumsuzluk durumunda, halsizlik, malnütrisyon, enfeksiyon veya malignite vb. komplikasyonlara bağlı olarak mortal seyredebilmektedir.[48]

Glutensiz diyete sıkıca uymasına karşın, şikayetleri devam eden her hasta komplikasyonlar açısından değerlendirilmelidir.[12] Çölyak hastalığının şiddetli bir klinikle seyretmesinden artan bir mortalite vardır, fakat mevcut veriler net olarak değerlendirmek için yeterli değildir.[134] Bilhassa sekonder hiperparatiroidizme bağlı olarak, şiddetli osteopenik kemik hastalığı sonucunda periferik nöropati, patolojik kırıklar veya ataksi belirtileri tamamıyla geri dönmeyebilmektedir.[48]

Ağır hastalığa bağlı ölümlerde 2 kat artış bulunmaktadır ve artmış mortalite genellikle malignite ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir.[134] Çölyak hastalığı tanısının gecikmesi neoplastik hastalık geliştirme riskini arttırmaktadır.[134] Çölyak hastalığında B hücreli ve T hücreli non-hodgkin lenfomalar, orofarinks kanseri, özofagus kanseri, kolon ve ince bağırsak kanserleri, pankreas kanseri ve hepatobiliyer kanser riskinde artış olduğu gösterilmiştir.[3]

Çölyak hastalığında ince bağırsak kanserlerinin taranmasına yönelik bir tavsiye yoktur, fakat karın ağrısı ve gizli kanama şeklinde belirtiler gözlendiğinde kapsül endoskopisi yapılması önerilmektedir.[3] Enteropati ile ilişkili T hücreli lenfoma nadir görülen, iki tipi olan bir hastalıktır ve son 50 yıl içinde ÇH ile ilişkilendirilmiştir.[135] Enteropati ile ilişkili T hücreli

lenfoma gastrointestinal lenfomaların içinde %5'lik grubu oluşturmaktadır.[3] En sık olarak altıncı dekatta görülmekte ve halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, ishal, karın ağrısı, açıklanamayan ateş gibi belirtileri olmaktadır.[3]

Tip 1 olguların büyük kısmını oluşturur ve ÇH ile ilişkisi olup malabsorbsiyon bulguları eşlik ederken, tip 2 olguları az kısmını oluşturup ÇH ile ilişkisi yoktur ve daha sık olarak karın ağrısı, bağırsak obstrüksiyonu ve intestinal perforasyon bulgularına rastlanmaktadır.[135]

Geç tanı konulan hastalarda risk daha yüksek olup çocuklarda sıkıca glutensiz diyeti uygulananlarda risk düzeyi düşük olarak bildirilmiştir.[3] Yapılan bir çalışmada hastaların %20'sinden azının 30 ay yaşadığı bildirilmiştir ve hastalık prognozu kötü olarak bilinmektedir.[3] Günümüzde tedavide antrasiklin bazlı kemoterapi ve otolog kök hücre transplantasyonu kombinasyonu kullanılmaktadır.[135] Tedaviye yanıt durumunda sonrasında relaps riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir.[135]

Çölyak hastalığı multisistemik bir hastalık olup birden fazla sistemik komplikasyonlar görülebilmektedir.[135] Mikroskopik kolit sulu ishal ve normal kolonoskopi bulgularıyla kendini göstermekte olan bir klinik durum olup tedavide budezonid, bizmut ve azatiyoprin kullanılabilmektedir.[3] Erken tanı konması çocuklar için büyümenin normal seviyeye gelmesinde ve uzun dönemde gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.[3]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ

Araştırmamız Kocaeli il merkezindeki sözleşmeli aile hekimlerine çölyak hastalığı ve glutensiz beslenme hakkında bilgi ve farkındalık düzeylerinin değerlendirilmesi amacıyla gözlemsel, kesitsel ve tanımlayıcı özellikte bir anket çalışması şeklinde yapılmıştır.

3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ VE TARİHİ

Çalışmamız Aralık 2024-Ocak 2025 tarihleri aralığında Kocaeli il merkezindeki sözleşmeli aile hekimlerine yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri gözetilerek çalışma hakkında bilgi verildikten sonra bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun okunulması sağlanarak onayları alındı. Katılımcılar gönüllülük ilkesiyle çalışmaya dahil edildi. Veri formları araştırmacı tarafından çevrimiçi olarak doldurudu. Veri toplama formları değerlendirilip çalışmaya dahil edilme kriterlerine sahip olmayanlar çalışmadan çıkarıldı. Katılımcıların veri formlarındaki sorulara verdikleri yanıtlar analiz edilerek, veriler olgu rapor formuna kaydedildi.

3.3. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Veri toplama işlemi 1 ay sürdürülmüştür. 2024 yılında Kocaeli il merkezinde görev yapan toplam 118 sözleşmeli aile hekimi bulunmakta olup, %5 hata payı, %95 güven seviyesi ile çalışmaya katılmayı kabul eden 118 kişiye anket uygulanmıştır.

3.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL ETME-DIŞLAMA KRİTERLERİ

3.4.1. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- Kocaeli il merkezindeki sözleşmeli aile hekimlerinin anket sorularına cevap vermesinde sıkıntı oluşturabilecek sözel ve bilişsel fonksiyon bozukluklarının olmaması

3.4.2. ARAŞTIRMANIN DIŞINDA TUTMA KRİTERLERİ

- Gönüllü onam formunu onaylamayanlar
- Gebelik, doğum ya da askerlik izninde olanlar
- Anket sorularının tamamına cevap vermemiş olanlar

3.5. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Kocaeli ilindeki aile sağlığı merkezlerinde görev yapan sözleşmeli aile hekimlerinin çölyak hastalığı ve glutensiz beslenme hakkında bilgi düzeyi ve farkındalıklarını değerlendirmek için kullandığımız veri toplama formu, literatür sonucu araştırmacı tarafından hazırlanmış olup güvenirliliği kanıtlanmış bir ölçek değildir ve sonuçlar tüm topluma genellenemez.

3.6. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Onay Formu'nu okuyarak çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülerden yazılı onam alınmıştır. Katılımcılara araştırmacılar tarafından güncel ve ulusal kılavuzlara dayanarak hazırlanmış sosyodemografik özellikleri, çölyak hastalığı epidemiyolojisini, etyoloji, tanım, tanı, tedavi, komplikasyon ve vaka sorularını içeren 37 sorudan oluşan anket soruları uygulanmıştır (Ek 1). Bu anket formu T.C. Sağlık Bakanlığı 2019 ''Aile Hekimleri İçin Tanı, Tedavi ve İzlem Rehberi''ne dayanarak hazırlanmıştır. Bu anket araştırmacı tarafından oluşturulan puanlama ile toplamda 100 puan üzerinden değerlendirilmiştir. Katılımcıların bilgi düzeyini ölçen 4 bölümden oluşan 32 soru soruldu. Her bir bölüm 25 puan olarak hesaplanmış ve çoktan seçmeli sorular 5 puan, doğru/yanlış/fikrim yok seçenekli sorular 1 puan üzerinden değerlendirilmiştir.

3.7.ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI

Aralık 2024-Ocak 2025 tarihleri arasında, araştırmaya dahil etme kriterlerini karşılayan ve araştırmayı kabul edip, yazılı onamı alınan Kocaeli il merkezindeki çalışan 118 sözleşmeli aile hekimine birimlerinde ulaşılmıştır. Araştırma formunda (Ek 1) yer alan sorular, araştırmacı tarafından Google Anket platformu kullanılarak çevrimiçi olarak katılımcılara yöneltilmiş; anket bağlantı adresi ise telefonla ortak çevrimiçi iletişim uygulamalarındaki gruplar aracılığıyla katılımcılarla paylaşılmıştır.

T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 2019 yılında yayımlanan "Çölyak Hastalığı Aile Hekimleri İçin Tanı ve Tedavi Rehberi"nin bağlantı adresi, Google anket platformu üzerinden yürütülen çalışmada anketi yanıtlayan katılımcılara, anketin tamamlanmasının ardından bilgilendirme amacıyla anketin sonunda erişilebilir olacak şekilde paylaşılmıştır.

3.8. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

İstatistiksel analizler, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 29.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) paket programı kullanılarak, Microsoft Windows işletim sistemi üzerinde gerçekleştirildi. Sürekli (nümerik) değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu

Kolmogorov–Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama ± standart deviasyon (Mean±Sd), kategorik değişkenler ise katılımcı sayısı (n) ve yüzdelik dilim (%) olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerde iki grup arasındaki karşılaştırmalar için Student's t testi, üç ve daha fazla grup arasındaki karşılaştırmalar için tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) kullanıldı. Tek yönlü varyans analizi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan durumlarda, farkın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek amacıyla Tukey çoklu karşılaştırma testi uygulandı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde, beklenen hücre frekanslarına bağlı olarak Ki-kare testi, Yates düzeltmeli Ki-kare testi, Fisher's Exact testi ve Monte Carlo simülasyon yöntemi ile Ki-kare testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde iki yönlü (two-tailed) testler uygulandı ve $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.9. ETİK KURUL VE İZİNLER

Bu tez araştırması için Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21 Kasım 2024 tarih ve 2024/449 proje numarası ile onay alınmıştır. Araştırma iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüştür. Araştırmaya katılan gönüllüler çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmıştır.

4.BULGULAR

4.1. ÇALIŞMAYA KATILANLARIN SOSYODERMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Araştırma Aralık 2024-Ocak 2025 arasında 118 sözleşmeli aile hekimiyle gerçekleştirilmiştir.

Katılımcıların yaş aralığı olarak 25-30 yaş aralığında %15,3 (n=18), 31-36 yaş aralığında %39,8 (n=47), 37-45 yaş aralığında %23,7 (n=28) ve 45 yaş üzerinde %20,3 (n=24) ve 25 yaşın altında bir katılımcı vardır.

Katılımcıların %54,2'si (n=64) erkek ve %45,8'i (n=54) kadın olarak belirtilmiştir.

Katılımcıların meslekteki çalışma süreleri 0-5 yıl %14,4 (n=17), 6-10 yıl %35,6 (n=42), 11-15 yıl %19,5 (n=23), 16-20 yıl %9,3 (n=11), 20 yıl üzerinde %21,2 (n=25) olarak belirtilmiştir.

Katılımcıların %46,6'sı (n=55) 0-5 yıl, %16,1'i (n=19) 6-10 yıl, %31,4' ü (n=37) 11-15 yıl, %5,9'u (n=7) 16-20 yıl sözleşmeli aile hekimliği yaptığını belirtmiştir. (Tablo 11)

Tablo 11. Katılımcıların sosyodemografik bilgileri

Değişkenler		n	%
Cinsiyet	Erkek	64	54,2
	Kadın	54	45,8
Yaş	18-24	1	0,8
	25-30	18	15,3
	31-36	47	39,8
	37-45	28	23,7
	45 üstü	24	20,3
Çalışma süresi (yıl)	0-5	17	14,4
	6-10	42	35,6
	11-15	23	19,5
	16-20	11	9,3
	20 üstü	25	21,2
Aile hekimliği süresi (yıl)	0-5	55	46,6
	6-10	19	16,1
	11-15	37	31,4
	16-20	7	5,9

n: Katılımcı sayısı %: Yüzdelik dilim

4.2. ÇALIŞMAYA KATILANLARIN ÇÖLYAK HASTALIĞI HAKKINDA BİLGİ TUTUM VE YAKLAŞIMLARI

Katılımcılar ‘‘Çölyak hastalığı tanılı ve/veya takipli hastanız oldu mu?’’ sorusuna %57,6 (n=68) oranında ‘‘evet’’ yanıtı vermiş, %24,6 (n=29) oranında ‘‘hayır’’ ve %17,8 (n=21) oranında ‘‘hatırlamıyorum’’ yanıtını vermiştir. (Tablo 12)

Tablo 12. Katılımcıların çölyak hastalığı tanılı ve/veya takipli hasta durumu

Değişkenler	n	%
Evet	68	57,6
Hayır	29	24,6
Hatırlamıyorum	21	17,8

n: Katılımcı sayısı %: Yüzdelik dilim

118 katılımcının çalışma anketinde 100 üzerinden aldıkları puanın aritmetik ortalaması 53,17 ve standart sapması 16,372 olarak hesaplanmıştır. Minimum puan 17 ve maksimum puan 95 olarak hesaplanmıştır. (Tablo 13)

Tablo 13. Katılımcı sayıları ve puanlamayla ilgili bilgiler

n	Min-Max	Mean±Sd
118	17-95	53,17±16,372

n: Katılımcı sayısı Min: Minimum puan Max: Maksimum puan

Mean: Ortalama Sd: Standart deviasyon

Yaş gruplarına göre alınan ortalama puanlara bakıldığında 18-24 yaş grubunda 54 puan alan tek katılımcı olduğu görülmüş ve bu durum karşılaştırma doğruluğu açısında 25-30 yaş grubundaki katılımcılara dahil edilmiştir. Buna göre 25-30 yaş grubundaki katılımcıların puan ortalaması 58,63, 31-37 yaş grubundaki katılımcıların puan ortalaması 53,21, 37-45 yaş grubundaki katılımcıların puan ortalaması 53,39, 45 yaş üzerinde katılımcıların puan ortalaması 48,50 olup yaş grupları ile iki total puan arasında anlamlı fark bulunamamıştır. (p=0,255).

Cinsiyete göre alınan puanlar karşılaştırıldığında erkek katılımcı 64 kişinin aldığı puan ortalaması 49,17 ve kadın katılımcı 54 kişinin aldığı puan ortalaması 57,91 olarak hesaplanmış, kadın cinsiyette daha yüksek puan saptanmış olup, bu farklılık anlamlı bulunmuştur. **(p=0,003).**

Meslekteki çalışma sürelerine göre alınan puanlara bakıldığında 0-5 yıl aralığında 17 katılımcının puan ortalaması 56,59, 6-10 yıl aralığında 42 katılımcının puan ortalaması 54,50, 11-15 yıl aralığında 23 katılımcının puan ortalaması 55,43, 16-20 yıl aralığındaki 11 katılımcının puan ortalaması 47,55, 20 yılın üzerinde 25 katılımcının puan ortalaması 49,00 olarak hesaplanmış olup anlamlı fark bulunmamıştır. (p=0,361).

Sözleşmeli aile hekimliğinde çalışma sürelerine göre alınan puanlar karşılaştırıldığında 0-5 yıl aralığındaki 55 katılımcının puan ortalaması 54,67, 6-10 yıl aralığındaki 19 katılımcının puan ortalaması 53,42, 11-15 yıl aralığındaki 37 katılımcının puan ortalaması 53,32 ve 16-20 yıl aralığındaki 7 katılımcının puan ortalaması 39,86 olarak hesaplanmış olup anlamlı fark bulunmamıştır. (p=0,164).

‘‘Katılımcıların çölyak hastalığı tanılı ve/veya takipli hastanız oldu mu?’’ sorusuyla alınan puanlar karşılaştırıldığında ‘‘evet’’ yanıtı veren 68 katılımcının puan ortalaması 53,43, ‘‘hayır’’ yanıtı veren 29 katılımcının puan ortalaması 50,45 ve ‘‘hatırlamıyorum’’ yanıtı veren 21 katılımcının puan ortalaması 56,10 olarak hesaplanmış olup anlamlı fark bulunmamıştır. (p=0,479). (Tablo 14)

Tablo 14. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve deneyimlerinin bilgi, tutumlarına etkisi

Değişkenler		n	Min-Max	Mean±Sd	p değeri
Yaş	25-30	19	30-95	58,63±16,293	0,255
	31-36	47	17-88	53,21±16,611	
	37-45	28	29-80	53,39±15,850	
	45 üstü	24	25-83	48,50±16,176	
Cinsiyet	Erkek	64	17-77	49,17±15,202	**0,003***
	Kadın	54	30-95	57,91±16,579	
Meslekteki çalışma yılı	0-5	17	30-95	56,59±14,435	0,361
	6-10	42	17-88	54,50±17,273	
	11-15	23	18-83	55,43±17,673	
	16-20	11	25-78	47,55±18,146	
	20 üstü	25	27-83	49,00±13,629	
Aile hekimliğinde çalışma süreleri	0-5	55	18-95	54,67±16,371	0,164
	6-10	19	17-88	53,42±19,954	
	11-15	37	32-83	53,32±14,399	
	1-20	7	27-55	39,86±12,199	
Çölyak hastalığı tanılı hasta takibi durumu	Evet	68	18-95	53,43±17,056	0,479
	Hayır	29	17-80	50,45±14,625	
	Hatırlamıyorum	21	25-88	56,10±16,559	

n: Katılımcı sayısı Min: Minimum puan Max: Maksimum puan Mean: Ortalama Sd:Standart deviasyon

***p<0,005**

‘‘Çölyak hastalığı genetik yatkınlığı olan kişilerde glutene maruz kalma sonucu gelişen kronik immün T hücre aracılı bir ince bağırsak enteropatisidir.’’ sorusuna %92,4 oranında (n=109) ‘‘doğru’’ seçeneği işaretlenmiş, %2,5 oranında (n=3) ‘‘yanlış’’ seçeneği işaretlenmiş ve %5,1 oranında (n=6) ‘‘fikrim yok’’ seçeneği işaretlenmiştir.

‘‘Çölyak hastalığı çocuk yaş grubuna özgü bir hastalıktır.’’ sorusuna %4,2 oranında (n=5) ‘‘doğru’’ seçeneği işaretlenmiş, %95,8 oranında (n=113) ‘‘yanlış’’ seçeneği işaretlenmiş ve %0,0 oranında (n=0) ‘‘fikrim yok’’ seçeneği işaretlenmiştir.

‘‘Gluten hastalık gelişmesinde majör çevresel bir faktördür.’’ sorusuna %65,3 oranında (n=77) ‘‘doğru’’ yanıtı işaretlenmiş, %32,2 oranında (n=38) ‘‘yanlış’’ yanıtı işaretlenmiş ve %2,5 oranında (n=3) ‘‘fikrim yok’’ yanıtı işaretlenmiştir.

‘‘Çölyak hastalarının %90’dan fazlasında HLADQ2 (+) olup, geri kalanların çoğunda HLADQ8 (+) tir.’’ sorusuna %41,5 oranında (n=49) ‘‘doğru’’ yanıtı işaretlenmiş, %4,2 oranında (n=5) ‘‘yanlış’’ yanıtı işaretlenmiş ve %54,2 oranında (n=64) ‘‘fikrim yok’’ yanıtı işaretlenmiştir.

‘‘Glutene başlama zamanının çölyak hastalığı riskini azaltmadığı gösterilmiş olmakla birlikte bebeklere 17-26. haftalar arasında az miktarda gluten içeren besinlerin tanıtılması güncel bilgilere göre önerilmektedir.’’ sorusuna %36,4 oranında (n=43) ‘‘doğru’’ yanıtı işaretlenmiş, %23,7 oranında (n=28) ‘‘yanlış’’ yanıtı işaretlenmiş ve %39,8 oranında (n=47) ‘‘fikrim yok’’ yanıtı işaretlenmiştir.

‘‘Geçmeyen, yineleyen ve adı konulamayan her türlü sağlık sorununda çölyak hastalığının akla getirilmesi gerekir.’’ sorusuna %67,8 oranında (n=80) ‘‘doğru’’ seçeneği işaretlenmiş, %25,4 oranında (n=30) ‘‘yanlış’’ seçeneği işaretlenmiş ve %6,8 oranında (n=8) ‘‘fikrim yok’’ seçeneği işaretlenmiştir.

‘‘Şüphelenilen hastada seroloji ve biyopsi yapılmadan önce glutensiz diyet hemen başlanmalıdır.’’ sorusuna %51,7 oranında (n=61) ‘‘doğru’’ seçeneği işaretlenmiş, %41,5 oranında (n=49) ‘‘yanlış’’ seçeneği işaretlenmiş ve %6,8 oranında (n=8) ‘‘fikrim yok’’ seçeneği işaretlenmiştir.

‘‘Çölyak hastalığında toplum tabanlı tarama yapılması önerilmemektedir.’’ sorusuna %58,5 oranında (n=69) ‘‘doğru’’ seçeneği işaretlenmiş, %21,2 oranında (n=25) ‘‘yanlış’’ seçeneği işaretlenmiş ve %20,3 oranında (n=24) ‘‘fikrim yok’’ seçeneği işaretlenmiştir.

‘‘IgA eksikliği olan ve 3 yaş altı çocukların tanısında deamidegliadinpeptid (DGP) antikor kullanılması önerilmektedir.’’ sorusuna %33,9 oranında (n=40) ‘‘doğru’’ seçeneği işaretlenmiş, %5,1 oranında (n=6) ‘‘yanlış’’ seçeneği işaretlenmiş ve %61,0 oranında (n=72) ‘‘fikrim yok’’ seçeneği işaretlenmiştir. (Tablo 15)

Tablo 15. Katılımcıların bazı sorulara verdikleri yanıtların dağılımı

Değişkenler	D n (%)	Y n (%)	FY n (%)
Çölyak hastalığı genetik yatkınlığı olan kişilerde glutene maruz kalma sonucu gelişen kronik, immün T-hücre aracılı bir ince bağırsak enteropatisidir.	109 (92,4) *	3 (2,5)	6 (5,1)
Çölyak hastalığı çocuk yaş grubuna özgü bir hastalıktır.	5 (4,2)	113 (95,8)*	0 (0,0)
Gluten, hastalık gelişmesinde majör çevresel bir faktördür.	77 (65,3) *	38 (32,2)	3 (2,5)
Çölyak hastalarının %90'dan fazlasında HLA-DQ2 (+) olup, geri kalanların çoğunda HLA-DQ8 (+)'tir.	49 (41,5) *	5 (4,2)	64 (54,2)
Glutene başlama zamanının çölyak hastalığı riskini azaltmadığı gösterilmiş olmakla birlikte, bebeklere 17–26. haftalar arasında az miktarda gluten içeren besinlerin tanıtılması önerilmektedir.	43 (36,4) *	28 (23,7)	47 (39,8)
Geçmeyen, yineleyen ve nedeni açıklanamayan sağlık sorunlarında çölyak hastalığı akla getirilmelidir.	80 (67,8) *	30 (25,4)	8 (6,8)
Şüphelenilen hastada seroloji ve biyopsi yapılmadan önce glutensiz diyete hemen başlanmalıdır.	61 (51,7)	49 (41,5) *	8 (6,8)
Çölyak hastalığında toplum tabanlı tarama yapılması önerilmemektedir.	69 (58,5) *	25 (21,2)	24 (20,3)
IgA eksikliği olan ve 3 yaş altı çocukların tanısında deamide gliadin peptid (DGP) antikorlarının kullanılması önerilmektedir.	40 (33,9) *	6 (5,1)	72 (61,0)

n: Katılımcı sayısı %: Yüzdelik dilim D: Doğru Y: Yanlış FY: Fikrim yok

*: Sorunun doğru cevabı yıldızla işaretlenmiştir.

T.C. Sağlık Bakanlığı 2019 ''AİLE HEKİMLERİ İÇİN TANI, TEDAVİ VE İZLEM REHBERi''ne göre test istenilmesi gerekmeyen sorulara verilen cevapların tablo 16'de verilmiştir. (Tablo 16)

Tablo 16. Katılımcıların ‘‘Çölyak hastalığı için T.C. Sağlık Bakanlığı 2019 ‘AİLE HEKİMLERİ İÇİN TANI, TEDAVİ VE İZLEM REHBERİ’ne göre aşağıdakilerden hangisi test istenmesi önerilen durumlardan değildir?’’ sorusuna verdikleri yanıtların dağılımı

Değişkenler	n (%)
Persistan açıklanamayan abdominal veya gastrointestinal semptomlar	7 (5,9)
Büyüme geriliği	1 (0,8)
Tip 2 DM *	87 (73,7)
İrritabl bağırsak sendromu	20 (16,9)
Açıklanamayan demir, B12 vitamini veya folat eksikliği	3 (2,5)

n: Katılımcı sayısı %: Yüzdelik dilim *: Sorunun doğru cevabı yıldızla işaretlenmiştir.

‘‘Çölyak hastalığı tanısında kullanılan ESPGHAN kriterlerine (toplamda 4 puan ve üzeri tanı için yeterli) göre aşağıdakilerden hangisi tanı için gereklidir**?**’’ sorusuna %81**,**4 oranında (n=96) ‘‘doğru’’ seçenek ‘‘hepsi’’ yanıtı vermiştir. (Tablo 17)

Tablo 17. Katılımcıların ‘‘Çölyak hastalığı tanısında kullanılan ESPGHAN kriterlerine (toplamda 4 puan ve üzeri tanı için yeterli) göre aşağıdakilerden hangisi tanı için gereklidir?’’ sorusuna verdikleri yanıtların dağılımı

Değişkenler	n (%)
Semptomlar (Malabsorpsiyon sendromu: 2 puan, çölyak hastalığıyla ilgili diğer belirtiler ya da Tip 1 DM ya da 1. derecede yakınlarında çölyak hastalığı varlığı: 1 puan, belirtisiz: 0 puan)	6 (5,1)
Serum antikorları (Endomisyum (EMA) antikorun pozitif olması veya doku transglutaminaz (dTG) antikorların normalin 10 kat üzerinden pozitifliği: 2 puan, doku transglutaminaz (dTG) antikorlarının düşük pozitifliği veya izole deamidegliadinpeptid (DGP) antikor pozitifliği: 1 puan, test yapılmamış: 0 puan, test yapılmış ancak tüm ÇH özgü antikorlar negatif: -1 puan)	10 (8,5)
HLA (HLA-DQ2 (cis ya da trans) veya HLA-DQ8 heterodimerlerinin pozitifliği: 2 puan, HLA yapılmamış veya %50 HLA-DQ2 pozitifliği: 1 puan (sadece HLA-DQR1-0202), HLA DQ2 ve HLA DQ8 negatifliği: 0 puan)	3 (2,5)
Histoloji (Marsh tip 3b ya da tip 3c (subtotal villus atrofi, düz mukoza): 2 puan, Marsh tip 2 ya da tip 3a (villus boyu/kript derinliği oranında azalma) ya da Marsh tip 0-1 ve bağırsak dokusunda doku transglutaminaz (dTG) antikorların pozitifliği: 1 puan, Marsh tip 0-1 ya da biyopsi yapılmamış: 0 puan)	3 (2,5)
Hepsi *	96 (81,4)

n: Katılımcı sayısı %: Yüzdelik dilim *: Sorunun doğru cevabı yıldızla işaretlenmiştir.

‘‘Çölyak hastalığı tanısında 3 yaş üstü bireylerde şüpheli olgularda kullanılması gereken ilk test ve, Ig eksikliği açısından bakılması gereken ve duyarlılığının düşük olması sebebiyle tanıda kullanılması önerilmeyen serolojik testler sırayla aşağıdakilerden hangisidir?’’ sorusuna %23,7 oranında (n=28) ‘‘doğru’’ seçenek olan doku transglutaminaz (dTG) IgA ve IgA-gliadin (AGA) antikor yanıtı verilmiştir. (Tablo 18)

Tablo 18. Katılımcıların ‘‘Çölyak hastalığı tanısında 3 yaş üstü bireylerde şüpheli olgularda kullanılması gereken ilk test, Ig eksikliği açısından bakılması gereken ve duyarlılığının düşük olması sebebiyle tanıda kullanılması önerilmeyen serolojik testler sırayla aşağıdakilerden hangisidir?’’ sorusuna verdikleri yanıtların dağılımı

Değişkenler			
Tanıda 3 yaş üstü bireylerde şüpheli olgularda kullanılması gereken ilk test	Ig eksikliği açısından bakılması gereken ve duyarlılığının düşük olması sebebiyle tanıda kullanılması önerilmeyen serolojik test	n	%
Deamidegliadinpeptid (DGP) antikor	IgA-Endomisyum (EMA) antikor	28	23,7
Doku transglutaminaz (dTG) antikor *	IgA-Gliadin (AGA) antikor *	28	23,7
Gliadin (AGA) antikor	IgA-Doku transglutaminaz (dTG) antikor	23	19,5
Deamidegliadinpeptid (DGP) antikor	IgA-Doku transglutaminaz (dTG) antikor	14	11,9
Gliadin (AGA) antikor	IgA-Endomisyum (EMA) antikor	25	21,2

n: Katılımcı sayısı %: Yüzdelik dilim *: Sorunun doğru cevabı yıldızla işaretlenmiştir.

‘‘Çölyak hastalığı buzdağı modeline göre çölyak hastalığı formlarını buzdağının üstünden altına doğru olacak şekilde sıralaması aşağıdakilerden hangisidir?’’ sorusuna %33,9 oranında (n=40) ‘‘doğru’’ seçenek tipik-atipik-sessiz-latent ve potansiyel yanıtı verilmiştir. (Tablo 19)

Tablo 19. Katılımcıların ‘‘Çölyak hastalığı buzdağı modeline göre çölyak hastalığı formlarını buzdağının üstünden altına doğru olacak şekilde sıralaması aşağıdakilerden hangisidir?’’ sorusuna verdikleri yanıtların dağılımı

Değişkenler	n	%
Tipik-Atipik-Latent ve potansiyel-Sessiz	31	26,3
Tipik-Latent ve potansiyel-Sessiz-Atipik	22	18,6
Latent ve potansiyel-Atipik-Tipik-Sessiz	12	10,2
Latent ve potansiyel-Tipik-Atipik-Sessiz	13	11,0
Tipik-Atipik-Sessiz-Latent ve potansiyel *	40	33,9

n: Katılımcı sayısı %: Yüzdelik dilim *: Sorunun doğru cevabı yıldızla işaretlenmiştir.

‘‘Çölyak hastalığında güncel bilinen en etkin tedavi ömür boyu glutensiz diyettir.’’ sorusuna %92,4 oranında (n=109) ‘‘doğru’’ seçeneği işaretlenmiş, %2,5 oranında (n=3) ‘‘yanlış’’ seçeneği işaretlenmiş ve %5,1 oranında (n=6) ‘‘fikrim yok’’ seçeneği işaretlenmiştir.

‘‘Glutensiz diyet tedavisi kesin tanı konmasından önce uygulanmaya başlanmalıdır.’’ sorusuna, %60,2 oranında (n=71) ‘‘doğru’’ seçeneği işaretlenmiş, %35,6 oranında (n=42) ‘‘yanlış’’ seçeneği işaretlenmiş ve %4,2 oranında (n=5) ‘‘fikrim yok’’ seçeneği işaretlenmiştir.

‘‘Reçete yazarken ilaçların gluten içerebileceği akılda tutulmalı, ‘buğday unu içermektedir.’ ibaresi yazan ilaçlara dikkat edilmeli, ilaç üreticileri ilacın gluten içerip içermediğiyle ilgili bilgi sağlamalıdır.’’ sorusuna %87,3 oranında (n=103) ‘‘doğru’’ seçeneği işaretlenmiş, %0,8 oranında (n=1) ‘‘yanlış’’ seçeneği işaretlenmiş ve %11,9 oranında (n=14) ‘‘fikrim yok’’ seçeneği işaretlenmiştir. (Tablo 20)

Tablo 20. Katılımcıların bazı sorulara verdikleri yanıtların dağılımı

Değişkenler	D n (%)	Y n (%)	FY n (%)
‘‘Çölyak hastalığında güncel bilinen en etkin tedavi ömür boyu glutensiz diyettir.’’ sorusuna verilen yanıtların dağılımı	109 (92,4) *	3 (2,5)	6 (5,1)
‘‘Glutensiz diyet tedavisi kesin tanı konmasından önce uygulanmaya başlanmalıdır.’’ sorusuna verilen yanıtların dağılımı	71 (60,2)	42 (35,6) *	5 (4,2)
‘‘Reçete yazarken ilaçların gluten içerebileceği akılda tutulmalı ‘buğday unu içermektedir’ ibaresi yazan ilaçlara dikkat edilmeli ilaç üreticileri ilacın gluten içerip içermediğiyle ilgili bilgi sağlamalıdır.’’ sorusuna verilen yanıtların dağılımı	103 (87,3) *	1 (0,8)	14 (11,9)

n: Katılımcı sayısı %: Yüzdelik dilim D: Doğru Y: Yanlış FY: Fikrim yok *: Sorunun doğru cevabı yıldızla işaretlenmiştir.

‘‘Glutensiz diyetle ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?’’ sorusuna %46,6 oranında (n=55) ‘‘doğru’’ seçenek tanıda pozitif olan özgün antikorlar gluten kesildikten sonra genellikle 1-2 hafta arasında negatifleşirler yanıtı verilmiştir.

‘‘Glutensiz diyetle ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?’’ sorusuna %78,0 oranında (n=92) ‘‘doğru’’ seçenek orjinalinde glutensiz olan ancak çapraz bulaşmaya uğramış bir gıdanın tüketilmesi tedavide problemlere yol açmaz yanıtı verilmiştir. (Tablo 21)

Tablo 21. Katılımcıların ‘‘Glutensiz diyetle ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?’’ sorusuna verdikleri yanıtların dağılımı

Değişkenler	n	%
Tanıda pozitif olan özgün antikorlar gluten kesildikten sonra genellikle 1-2 hafta arasında negatifleşirler.*	55	46,6
Tanı alan hastalarda glutensiz diyetin yanı sıra eksikliği saptanan vitamin ve diğer besin grupları da destekleyici olarak eklenir.	8	6,8
Bağırsak epitelinin hasarına bağlı gelişen sekonder disakkaridaz eksikliği için bağırsak mukozası düzelene kadar ilk haftalarda süt, süt ürünleri, meyve ve meyve sularından kaçınılmalıdır.	19	16,1
Glutensiz diyetteki ana tahıl grubunu gluten ve diğer toksik prolaminleri içermeyen pirinç, mısır, mercimek, nohut, cindarı, çiya ve karabuğday gibi tüketilebilen glutensiz tahıllar oluşturur.	10	8,5
Mukozal histolojinin düzelmesi yaklaşık olarak 6 ayı bulmaktadır.	26	22,0
Glutensiz diyetin işlenmemiş et ve et ürünleri, balık, yumurta, süt ve süt ürünleri (laktoz intoleransı yoksa), meyve ve sebzeler, pirinç, mısır, patates, mercimek ve glutensiz tahıl ve baklagiller (sorgum, teff, kinoa, karabuğday, nohut) gibi geniş bir yelpazesi vardır.	7	5,9
Glutensiz diyette buğday, kuskus, irmik, arpa, malt, çavdar ve tritikale gibi buğday türevi ürünlere yer verilmemelidir.	8	6,8
Amarant, kinoa ve karabuğday gibi psödotahıllar iyi bir karbonhidrat, posa, fenolik bileşen, vitamin-mineral kaynağı ve protein içeriğinden dolayı besin ögesi olarak kullanılması önerilmektedir.	6	5,1
Orjinalinde glutensiz olan ancak çapraz bulaşmaya uğramış bir gıdanın tüketilmesi tedavide problemlere yol açmaz. *	92	78,0
Glutensiz diyete yanıtsızlıkta ilk olarak diyete uyumsuzluk durumu değerlendirilmeli ve küçük miktarda glutenin bile klinik belirtilerin devam etmesine sebep olacağı unutulmamalıdır.	5	4,2

n: Katılımcı sayısı %: Yüzdelik dilim *: Sorunun doğru cevabı yıldızla işaretlenmiştir.

‘‘Çapraz kontaminasyonun önlenmesiyle ilgili hangisi yanlıştır?’’ sorusuna %44,1 oranında (n=52) ‘‘doğru’’ seçenek glutensiz besinler etiketlenmeli ve glutenli besinlere görev alt raflarda bulunmalıdır yanıtı verilmiştir. (Tablo 22)

Tablo 22. Katılımcıların ‘‘Çapraz kontaminasyonun önlenmesiyle ilgili hangisi yanlıştır?’’ sorusuna verdikleri yanıtların dağılımı

Değişkenler	n	%
Kullanılacak malzemelerin gluten içermediği her aşamada kontrol edilmeli.	6	5,1
Besinler ayrı alanlarda hazırlanmalı, aynı alan kullanılması durumunda temizlenmelidir.	11	9,3
Kaynatma suyu ve yemeklere eklenen suyun üzeri kapatılmalıdır.	26	22,0
Glutensiz besinler etiketlenmeli ve glutenli besinlere görev alt raflarda bulunmalıdır. *	52	44,1
Glutensiz besinler daha önce yapılmalıdır.	23	19,5

n: Katılımcı sayısı %: Yüzdelik dilim *: Sorunun doğru cevabı yıldızla işaretlenmiştir.

‘‘Aile hekimliğinde çölyak tanılı hastaların tedavi takibinde/izleminde neler yapılabilir?’’ sorusuna %89,8 oranında (n=106) ‘‘doğru’’ seçenek ‘‘hepsi’’ yanıtı verilmiştir. (Tablo 23)

Tablo 23. Katılımcıların ‘‘Aile hekimliğinde çölyak tanılı hastaların tedavi takibinde/izleminde neler yapılabilir?’’ sorusuna verdikleri yanıtların dağılımı

Değişkenler	n	%
Glutensiz diyete yanıt ve uyum durumu takibi yapılmalı ve ayrıca aile bireylerinin test yaptırması gerektiği açıklanmalıdır.	4	3,4
İlk yıl 3-6 ayda bir, sonra yılda bir takip tam kan sayımı, biyokimya tetkikleri (demir profili, tiroid testleri, vitamin, elektrolit, çinko, B12, folik asit, D vitamini, kalsiyum, magnezyum) açısından takip ve gerekli takviyelerin beslenme önerilerinin düzenlenmesi.	6	5,1
Sağlıklı ve dengeli beslenmenin sağlanması açısından diyetisyene başvurmaları ve psikolojik olarak hastalığın kabullenilmesinde diyete uyum için psikolojik destek alabilecekleri söylenmelidir.	2	1,7
Çölyak hastalığıyla ilgili kuruluşlardan hastalık hakkında destek alabilecekleri belirtilmelidir.	0	0,0
Hepsi*	100	89,8

n: Katılımcı sayısı %: Yüzdelik dilim *: Sorunun doğru cevabı yıldızla işaretlenmiştir.

‘‘12 yaşında erkek hasta boy kısalığı sebebiyle pediatri polikliniğine başvuruyor. Yapılan tetkiklerde izole alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) yüksekliği olan, demir eksikliği anemisi olan hasta daha önce de demir eksikliği anemisi tanısından tedavi aldığını belirtiyor ve tedavinin düzenli olmasına rağmen anemisinin

düzelmediğini belirtiyor. Hasta pediatrik gastroenterolojiye yönlendiriliyor. Çölyak için bakılan seroloji anlamlı pozitif (+) geliyor ve uyumlu biyopsi bulgularına göre çölyak hastalığı tanısı konulan hastada hastalığın hangi tipini ön planda düşünürüz?'' sorusuna %19,5 oranında (n=23) ''doğru'' seçenek olan ''atipik'' yanıtı verilmiştir. (Tablo 24)

Tablo 24. Katılımcıların yukarıdaki vaka sorusuna verdikleri yanıtların dağılımı

Değişkenler	n	%
Tipik	53	44,9
Sessiz	14	11,9
Latent	8	6,8
Fikrim yok	20	16,9
Atipik *	23	19,5

n: Katılımcı sayısı %: Yüzdelik dilim *: Sorunun doğru cevabı yıldızla işaretlenmiştir.

5.TARTIŞMA

Bu çalışma, Kocaeli il merkezinde görev yapan 118 sözleşmeli aile hekiminin çölyak hastalığına ilişkin bilgi düzeylerini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Araştırma sonuçları, genel olarak hekimlerin çölyak hastalığının temel özelliklerine dair bilgi sahibi olduğunu, ancak özellikle tanı süreci, serolojik testler ve glutensiz diyetin uygulanması konularında bilgi eksikliklerinin belirgin olduğunu ortaya koymuştur. Katılımcıların ortalama bilgi puanı 53,17±16,37 olarak bulunmuştur. Bu puan, bilgi düzeyinin orta seviyede olduğunu, ancak gelişmeye açık birçok alan bulunduğunu göstermektedir. Hastalığın toplumdaki prevalansını ve günümüzde artan sıklığı değerlendirilince istenilen farkındalık düzeyine ulaşılamadığı gösterilmiştir.

Katılımcıların %92,4'ü çölyak hastalığını genetik yatkınlığı olan bireylerde gluten alımına karşı gelişen immün aracılı ince bağırsak enteropatisi olarak tanımlamıştır. Bu oran, temel kavramsal bilgi düzeyinin yüksek olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, tanı öncesinde glutensiz diyete başlanmaması gerektiği, tanıda hangi serolojik testlerin kullanılması gerektiği ve çapraz kontaminasyonun önlenmesi gibi konularda bilgi eksiklikleri dikkat çekmiştir.

Katılımcıların %4,2'si hastalığın yalnızca çocukluk çağında görüldüğünü düşünmüştür; bu durum, hekimlerin bir kısmının çölyak hastalığının yaşam boyu ortaya çıkabileceğini gözden kaçırdığını göstermektedir. Literatürde de erişkin başlangıçlı çölyak hastalığının yeterince tanınmadığına dair bulgular mevcuttur. [136]

Araştırmamızda saptanan orta düzeydeki bilgi puanı, farklı ülkelerde yapılan benzer çalışmaların sonuçlarıyla da uyumludur. Riznik ve arkadaşlarının 2021 yılındaki çalışmasında pratisyen, çocuk, dahiliye ve diğer hekimlerinin dahil olduğu sağlık profesyonellerinde çölyak hastalığı bilgi düzeyini %50,9 olarak bulmuştur.[138] Benzer şekilde Kozhakhmetova ve arkadaşlarının 2022 yılındaki çalışmasında da Kazakistan'daki birçok hekimin dahil olduğu benzer şekilde yapılandırılmış bilgi puanını ölçtüğü çalışmasında, genel bilgi puanı ortalama olarak saptamış, bununla birlikte aile hekimlerinin %59,4'ünün zayıf bilgiye sahip olduğunu rapor etmiştir.[139] Şahin ve arkadaşlarının 2022 yılındaki çalışmasında pratisyen hekimlerin ortalama bilgi puanı 54,18±21,11 olduğu gösterilmiş ve bizim çalışmamızdaki sonuçla olan benzerliği dikkat çekmiştir. [137]

Hekimler arasında çölyak hastalığı farkındalığıyla ilgili geçmişte yıllarda yapılmış bir Jinga ve arkadaşlarının 2018 yılında 153 hekimin katılmasıyla yapılmış bir çalışmada, katılımcıların %69,9'u çölyak hastalığını nadir bir hastalık olarak değerlendirmiştir ve farklı alanlardaki hekimler arasında çölyak hastalığı belirtileri konusunda farkındalığı artırmak için daha fazla çaba gösterilmesi gerektiği gösterilmiştir.[140] Zipser ve arkadaşlarının 2005

yılındaki Amerika'da yaptıkları çalışmada 2440 hastanın sadece %11'inde tanının aile hekimleri tarafından konulduğu ve hekimlerin erişkin dönem başlangıçlı çölyak hastalığının sık görülen erken bulgularının hekimlerin sadece %32'si tarafından tanınabildiğini belirtmiştir.[141] Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, dünya genelinde hekimlerin çölyak hastalığı konusundaki bilgi düzeylerinin çoğunlukla yeterli seviyede olmadığı görülmektedir.

Riznik ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı bir çalışmada erkek sağlık çalışanlarının bilgi puan %54,2, kadın sağlık çalışanlarının bilgi puanı %50,8 olup; erkek sağlık çalışanları lehine anlamlı bir fark olduğu gösterilmiştir.[138] Suudi Arabistan'da Riyad şehrinde yapılan 109 hekimin katıldığı bir çalışmada erkeklerin bilgi puanı, kadınlardan daha yüksek bulunmuştur. [142]

Manisa'da 501 katılımcıyla yapılan bir kamuoyu çalışmasında kadınlarda çölyak hastalığı farkındalığı, erkeklerden daha yüksek bulunmuştur.[143] Türkiye'de 246 öğretmenin katıldığı bir çalışmada yine kadınların çölyak hastalığı bilgi puanı, erkeklerden yüksek olarak bulunmuştur .[144] Suudi Arabistan'da 1230 kişinin bir çalışmada yine kadınların çölyak hastalığı ve gluten duyarlılığı hakkındaki bilgi düzeyleri, erkeklerden daha yüksek bulunmuştur.[144] Mısır'da tıp öğrencileri ve sağlık çalışanlarının katıldığı 1233 kişiyle yapılan çalışmada benzer şekilde kadınların bilgi düzeyi, erkeklerden yüksek bulunmuştur.[145] İngiltere'de yapılan bir çalışmada ise, profesyonel şeflerin çölyak hastalığı bilgi düzeyleri ölçülmüş ve cinsiyet açısından anlamlı bir bilgi düzeyi farkı bulunmamıştır.[146]

Bizim çalışmamızdaysa kadın hekimler daha yüksek puan almış olup cinsiyet açısından farklı sonuçlar ortaya çıkabileceği gösterilmiştir. Bu farkın mesleki ve sosyokültürel nedenlere bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bu durum, kadınların sağlık okuryazarlığı ve beslenme konularına daha fazla ilgi duyduğunun bir göstergesi olarak yorumlanabilir. Ayrıca çölyak hastalığının cinsiyet açısından kadınlarda daha sık görülebilmesi de bu farklılığı ortaya çıkarmış olabileceği tahmin edilmektedir. Çalışmamızda ortaya çıkan cinsiyetler arası bu bilgi farkı; gelecekte yapılacak farkındalık eğitimlerinde özellikle erkek popülasyonun hedeflenmesinin bir göstergesi olarak yorumlanabilir.

Çalışmamızda yaş ve mesleki deneyim değişkenleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Riznik ve arkadaşlarının 2021 yılındaki çalışmasındaysa genç hekimler daha başarılı bulunmuş ancak tersi yönde sonuçların olduğu çalışmaları da olduğu belirtilmiştir. [138]

Kozhakhmetova ve arkadaşlarının 2022 yılındaki çalışmasında bilgi düzeyi en yüksek grubun 50 yaş üzerindeki hekimler olduğu gösterilmiştir. [139] Bizim çalışmamızdaysa anlamlı bir fark bulunmasa da en düşük bilgi düzeyi 45 yaş üstü grupta bulunmuştur. Bu sonuç, yaşın tek başına bilgi düzeyi üzerinde belirleyici olmadığını düşündürmektedir. Ancak daha genç

yaş grubundaki hekimlerin son zamanlarda gelişmeleri takip ederek çölyak hastalığına ilişkin güncel bilgilerle daha sık karşılaştıkları düşünülmektedir.[138] Benzer şekilde Kozhakhmetova ve arkadaşlarının 2022 yılındaki çalışmasında da genç hekimlerin daha güncel bilgilere erişim sağladıkları için bilgi düzeylerinin yüksek olabileceğini belirtmiştir.[139]

Kazakistan'da 232 hekimle yapılmış bir çalışmada, 40-50 yaş aralığındaki katılımcıların yetersiz bilgi düzeyinin olması bizim çalışmamıza göre anlamlı bir fark olarak göze çarpmaktadır.[139] Bizim çalışmamızdaysa yaşa göre anlamlı bir fark bulunmasa da en yüksek ortalama puan 30 yaş altı grupta olduğu bulunmuştur. Yine benzer bir çalışmada da aile hekimlerinin bilgi ve farkındalığı düşük bulunmuştur.[136]

Zipser ve arkadaşlarının 2005 yılındaki çalışmasında hekimlerin çölyak hastalığına eşlik eden hastalıklar ve risk faktörleri konusunda hekimlerin farkındalığının düşük olduğu gösterilmiştir. Tip 1 DM birinci basamak hekimlerinde yaygın görülen bir hastalık olmasına rağmen, çölyak hastalığıyla olan ilişkisinden çalışmaya katılan hekimlerin çok azının farkında olduğu bildirilmiştir. [141] Hekimlere yönelik yürütülen bir çalışmada, Tip 1 DM'nin serolojik test için düşük sıklıkta (%11,3) tercih edilen bir endikasyon olduğu gösterilmiştir. [136] Jinga ve arkadaşlarının 2018 yılındaki çalışmasında da çölyak hastalığına eşlik eden hastalıklarla ilgili bilgi düzeyinin gastroenteroloji dışındaki hekimlerde yeterli olmadığı gösterilmiştir. [140] Bizim çalışmamızdaysa çölyak hastalığına eşlik edebilen durumlara yönelik farkındalık daha yüksek olsa da risk gruplarındaki çölyak hastalığını tarama alışkanlığının henüz tam olarak yaygın olmadığı düşünülmektedir.

Araştırmamızda katılımcıların %65,3'ü glutenin hastalık gelişiminde majör çevresel faktör olduğunu doğru olarak belirtmiştir. Zipser ve arkadaşlarının 2005 yılındaki çalışmasında da hekimlerin neredeyse tamamının buğdaydan haberdar olduğu bildirilmiştir. [141] Ancak serolojik test ve atipik semptomlar açısından bilgi düzeyinde yetersizlik görülmektedir.

Zipser ve arkadaşlarının 2005 yılındaki çalışmasında, hastalığın atipik belirtilerini tanımada yetersizlik bulunmuş ve hekimlerin sadece %44'ü hastalığın tanısında EMA serolojik testinin kullanılacağını bildirmiştir. [141] Jinga ve arkadaşlarının 2018 yılındaki çalışmasında da benzer biçimde AGA ve DGP arasındaki farkların bilinmediği görülmektedir. [140] Katılımcıların yaklaşık sadece %34,6'sı çölyak hastalığı için test edilen tüm hastalarda toplam serum IgA testi yaptıklarını belirtmiştir. [140] Jinga ve arkadaşlarının 2018 yılındaki çalışmasında gastroenteroloji dışındaki diğer tıp uzmanlık dallarındaki hekimlerin %30,3'ü hiçbir zaman çölyak hastalığından şüphelenip tanı için seroloji testi istemediklerini belirtmiştir. [140]

Jinga ve arkadaşlarının 2018 yılındaki çalışmasında temel olarak gastroenterologların çölyak hastalığının serolojik taramasında ilk tercih olarak DGP antikorlarını kullanmadığı

görülmüştür. [140] Bizim çalışmamızda da hastalığın tanısında, 3 yaş altındaki çocuklarda DGP antikor testinin kullanılmasına yönelik anketteki soruda katılımcıların sadece %33,9'unun doğru cevap vermesi bu konudaki bilgi eksikliğini göstermektedir.

Kozhakhmetova ve arkadaşlarının 2022 yılındaki çalışmasında HLADQ2/DQ8 genetik mutasyonu taşıyan herkeste ÇH gelişimi olacağı fikri ankete katılan hekimlerde yaygın olarak belirtilmiştir. [139] Bizim çalışmamızdaysa HLADQ2/DQ8 ilişkili soruda katılımcıların %41,5'i doğru cevap vermiş ve bu konuda bilgi eksikliği olduğu düşünülmüştür. Aile hekimleri için bu teorik bilginin bilinmesinin elzem olmasa bile hastalığın genetik bir yönünün olduğunun bilinmesi açısından önemli olmaktadır.

Çalışmamızda katılımcıların %57,6'sı daha önce çölyak tanılı veya takibinde hastası olduğunu belirtmiştir. Ancak bu hekimlerin bilgi düzeyleri, hasta deneyimi olmayanlarla kıyaslandığında anlamlı fark göstermemiştir. Genel beklenti hasta takip etmiş hekimlerin hastalık hakkında daha yüksek bilgi düzeyi olması yönündedir; fakat bu bulgu, hastalığın gastroenteroloji branşına özgü bir hastalık olarak görülmesinden dolayı hastalık hakkında detaylı bilgi edinmemelerine bağlı olabileceği tahmin edilmektedir. Riznik ve arkadaşlarının 2022 yılındaki çalışmasındaysa çevresinde çölyak hastası tanıdığı veya akrabası olan hekimlerin daha yüksek bilgi düzeyine sahip olduğu gösterilmiştir. [138] Bu bulgu çölyak hastalığı hakkında klinik dışı öğrenmenin mümkün olabileceğini göstermektedir.[138]

Çölyak hastalığında tanı gecikmeleri, literatürde sıkça vurgulanan bir sorundur. [141] Karaahmet ve arkadaşlarının 2018 yılındaki çalışmasında, Türkiye'de çölyak hastalığı tanısının ortalama 2,5 yıl gecikebildiği ve erken tanı konularak vitamin ve besin eksikliğine bağlı oluşacak komplikasyonların daha başarılı yönetileceği belirtilmiştir.[147]

Zipser ve arkadaşlarının 2005 yılındaki çalışmasında da 20 yıldır görev yapan hekimlerin ancak sadece %35'inin daha önce çölyak hastalığı olan bir hastaya teşhis koymuş olması ve ortalama teşhis sayısının 3 olması bu konuda bir hekimlerde farkındalık eksikliği olabileceğini düşündürmektedir.[141] Bizim çalışmamızda aile hekimlerinin %67,8'i "nedeni açıklanamayan sağlık sorunlarında ÇH'nin akla getirilmesi gerektiği" ifadesine doğru yanıt vermiştir. Bu durum, tanı sürecinde farkındalığın hekimlerce önemli olduğunu düşündürmektedir. Ancak vaka sorularındaki çölyak hastalığı tiplerine yönelik sorulardaki bilgi düzeyinin düşük olması bu farkındalığın henüz pratik olarak istenilen düzeye gelmediğini göstermiştir.

Jinga ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışmada da çölyak hastalığı yönetimiyle ilgili olarak, ankete katılanların neredeyse tamamı (%96,7), çölyak hastalarına glutensiz diyeti önermiştir.[140] Çalışmamızda katılımcıların büyük çoğunluğu (%92,4), çölyak hastalığının tek

tedavisinin ömür boyu glutensiz diyet olduğunu doğru belirtmiştir. Bu yüksek farkındalık düzeyi hastaların tedaviye uyumunun motivasyonu açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

Zipser ve arkadaşlarının 2005 yılındaki çalışmasında belirtilerin çocukluk çağında başlaması ve ömür boyu süren hastalık olduğunun hekimlerdeki farkındalığı %62,0 iken semptomların başlangıcı yetişkinlik döneminde olabileceğine yönelik hekimlerin farkındalığı %32 olarak gösterilmiştir. [141] Kozhakhmetova ve arkadaşlarının 2022 yılındaki çalışmasındaysa ÇH'nın çocuk yaş grubuna özgü olduğunu katılımcıların %12,5'i belirtmiş, bu genel bilgi düzeyleri yüksek olmasa da bu konuda farkındalıkları olduğu görülmüştür. [139]

Bizim çalışmamızdaysa çölyak hastalığı çocuk yaş grubuna özgü olduğuna yönelik soruda hekimlerin %95,8'i doğru yanıtlamış ve çalışmamızdaki hekimlerin farkındalığının yüksek olduğu gösterilmiştir.

Araştırmamızda katılımcıların %51,7'si biyopsi yapılmadan glutensiz diyete başlanması gerektiğini düşünmüştür. Jinga ve arkadaşlarının 2018 yılındaki çalışmasında gastroenterologların sadece %20,4'ü glutensiz diyete pozitif bağırsak biyopsisi sonucundan sonra başladığını belirtmiştir. [140] Kozhakhmetova ve arkadaşlarının 2022 yılındaki çalışmasında katılımcıların yaklaşık %25'i tedavi stratejilerini yanlış bildiği gösterilmiştir. [139] Bu sonuçlar çölyak hastalığında tedavinin ne zaman başlaması gerektiği konusunda hekimlerin bilgilerin yetersiz olduğunu göstermektedir. Serolojik testin pozitif olmasına bağlı olarak biyopsi yapılmadan glutensiz diyete başlanmasının klinik uygulamada nispeten sık görülen bir yanlış olduğu bilinmektedir. [136] Hekimlere bu konuda kesin tanı konmadan glutensiz diyete başlanmaması gerektiği özellikle belirtilmelidir.

Çölyak hastalığıyla ilişkili komplikasyonlar konusundaki bilgi düzeyi ise orta düzeydedir. Katılımcıların %64,4'ü osteoporoz, osteopeni ve hiposplenizm gibi komplikasyonları doğru olarak ilişkilendirmiştir. Kozhakhmetova ve arkadaşlarının 2022 yılındaki çalışmasındaysa osteopeni ve osteoporozun çölyak hastalığında görülebileceğini katılımcıların %40,1'i belirtmiştir. [139] Zipser ve arkadaşlarının 2005 yılındaki farklı branşlardan hekimlerin katıldığı çalışmasındaysa osteoporozun komplikasyon olarak hekimlerdeki farkındalığı %45,0 olarak bulunmuştur. [141] Jinga ve arkadaşlarının 2018 yılındaki çalışmasında da gastroenteroloji dışındaki hekimlerin %13,1'i osteoporozda serolojik test bakılmasını önerdiği gösterilmiştir. [140] Ayrıca çalışmada gastroenteroloji dışındaki uzmanlık alanlarından hekimlerin çok büyük bir kısmının çölyak hastalığında lenfoma riskinin farkında olmadıkları gösterilmiştir. [140] Bu sonuçlar doğrultusunda değerlendirilerek hekimlerin hastalığın komplikasyonları açısından bilinçlendirilmesinin faydalı olabileceği sonucu çıkmaktadır.

Katılımcıların %73,7'si Sağlık Bakanlığı'nın 2019 tarihli "Aile Hekimleri İçin Tanı, Tedavi ve İzlem Rehberi"ndeki test önerilerini doğru tanımlayabilmiştir. Bu oran, ulusal kılavuzların belli ölçüde bilindiğini, ancak uygulamaya tam olarak yansımadığını göstermektedir.

Çalışmamızda ESPGHAN tanı kriterlerini doğru yanıtlayan hekim oranı %81,4'tür. Bu oran, uluslararası rehberlerin genel olarak bilindiğini ancak uygulama aşamasında hatalar yapılabildiğini göstermektedir. Şahin ve arkadaşlarının 2022 yılındaki çalışmasında da pediatrik gastroenterologların ESPGHAN tanı kılavuzu hakkında bilgi düzeylerinin yetersiz olduğu gösterilmiştir. [137] Çalışmamızda da bebeklerin glutene başlama zamanı sorusunu hekimlerin sadece %36,4'ü doğru yanıtlamıştır. Bu konudaki bilgi eksikliği bebeklerde erken dönemde çölyak hastalığı gelişimine olabileceğini ve pediatrik güncel kılavuzların takip edilmesinin önemli olduğunu göstermektedir. Bu durum çölyak hastalığı için eğitimsel araçlarının geliştirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.[148]

Yapılan bir araştırmada hekimlerin %55,8'inin Sağlık Bakanlığı tarafından aile hekimlerine yönelik hazırlanan ÇH tanısı, tedavisi ve takibiyle ilişkili kılavuzdan haberinin olduğu, ancak yine de bilgi düzeyinin yetersiz olduğu görülmüştür.[136] Ayrıca çalışmamız çölyak hastalığının yalnızca çocukluk döneminde görüldüğü şeklinde yanlış bilgilerin günümüzde de var olduğunu ve doğru bilgilerin hekimlere ulaştırılması gerektiğini göstermiştir. 2020 yılında Gaziantep ilinde 147 aile hekimine yapılmış bir çalışmada erişkin hastalarda çölyak hastalığından %17,7 sıklıkla şüphelenilmesi de bizim çalışmamızı doğrular nitelikte veriler vermiştir.[136]

Çalışmamız glutensiz diyetin tanı ve takibinde uygulanma zamanı, gluten içeren ürünlerdeki etiketler konusunda eğitime ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bir çalışmada etiketlerde ''glüten içermez'' veya ''glütensiz'' ibaresinin olmasının, satılan yerin hijyenik olmasının önemli olduğu ve ambalajsız satılan glütensiz ürünlerin satın alınmadığı sonuçlarına ulaşılmıştır.[149] Yapılan araştırmalar, gıda etiketi okuma alışkanlığının kronik hastalık prevalansının azaltılmasında, ağırlık kontrolünde ve sağlıklı beslenmede büyük rolü olduğunu göstermektedir.[150] Bir çalışmada, gıda etiketi konusunda bilgi sahibi olmalarına rağmen bunu davranışlarına yansıtamayan yetişkinlerin, bilinçlendirici eğitim politikaları aracılığıyla farkındalıklarının artırılarak mevcut bilgilerini pratiğe dökmelerinin sağlanması gerektiği düşünülmektedir.[151]

Ankara merkezli 227 öğretmene 2022 yılında yapılan bir çalışmada öğretmenlerin bilgi düzeyleri düşük ve orta seviye bulunup, okullarda da çölyak hastalığıyla ilgili eğitimlerle bilinçlenmenin sağlanması gerektiği düşünülmektedir.[152] Sonuç olarak bu çalışma, Kocaeli il merkezindeki aile hekimlerinin çölyak hastalığı hakkındaki bilgi düzeylerinin orta seviyede

olduğunu ve özellikle çölyak hastalığının atipik belirtileri, serolojik testler ve glutensiz diyet hakkında bilgi eksiklikleri bulunduğunu ortaya koymuştur. Literatürdeki bulgularla uyumlu biçimde, çölyak hastalığının erken tanısı için birinci basamakta görev yapan hekimlerin farkındalığının artırılması önerilmektedir. [136]

Hall ve arkadaşlarının 2024 yılındaki çalışmasında çölyak hastalığı bilgi düzeyini ölçen araçların geçerlilik ve güvenirlik sorunları olduğu ve bu sebeple değerlendirmelerde sınırlılıklar olabileceği vurgulanmıştır.[148] Bu durum, geçerli ve güvenilir ölçüm araçlarının kullanılmasının önemini ortaya koymaktadır. Yapılan çalışmalarda geçerli ve güvenilir standardize ölçekler kullanılmamıştır, ancak çalışmalar kısıtlı sayıdadır ve çalışmamız bu anlamada önemlidir. Bizim çalışmamızın güçlü yanlarından birisi, Türkiye'de Kocaeli il merkezindeki sözleşmeli aile hekimlerine yönelik çölyak hastalığı bilgi ve farkındalık düzeyini ölçen nadir çalışmalardan biri olmasıdır. Örneklem büyüklüğü (n= 118) yeterli düzeydedir ve veriler aile sağlığı merkezlerinde aktif olarak görev yapan hekimlerden elde edilmiştir. Bununla birlikte araştırmanın yalnızca Kocaeli iliyle sınırlı olması, sonuçların ülke geneline genellenmesini kısıtlamaktadır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çölyak hastalığı günümüzde geçmişe göre daha bilinen bir hastalık olmasına rağmen henüz hekimler düzeyinde yeterli düzeyde bilgi ve farkındalığa ulaşılamamıştır. Günümüzde serolojik tanı testleri gelişmiş olmasına rağmen özellikle hastalığın atipik semptomlarının olması ve bu semptomların yeterince tanınmıyor olması hastalığa tanı konulamamasına veya geç tanı konulmasına sebebiyet vermektedir.

Çölyak hastalığıyla ilgili birinci basamağa yönelik kılavuzların yeterince takip edilmediği düşünülmektedir. Birinci basamağa yönelik il sağlık müdürlüğü, dernek vb. kuruluşların desteğiyle periyodik olarak eğitim ve seminerler düzenlenip çölyak hastalığıyla ilgili yeterli bilgi ve farkındalık düzeyine ulaşılması hedeflenmelidir. Cinsiyet farkının anlamlı olması, hedefe yönelik eğitimlerin planlanmasında demografik değişkenlerin göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir

Çölyak hastalığı hakkında birinci basamak hekimlerinin daha donanımlı olmalarının, hastalığın erken tanı ve takibi açısından çok önemli olduğu sonucunu göstermiştir. Bu nedenle, aile hekimlerine yönelik çölyak hastalığıyla ilgili eğitimlerin daha sık ve güncel içeriklerle düzenli periyodlarla tekrarı önerilmektedir. Ayrıca, aile sağlığı merkezlerinde çölyak hastalığı ile ilgili bilgi broşür ve afişlerin temin edilmesi, hasta danışmanlığına yönelik protokollerin düzenlenmesi ve hekimlerin farkındalık düzeylerinin periyodik olarak değerlendirilmesi çölyak hastalığının bilgi düzeyi ve farkındalığı açısından yararlı olacağı düşünülmektedir.

Çölyak hastalığı farkındalığı için Sağlık Bakanlığı gerekiyorsa diğer kamu ve özel kuruluşlarla iş birliği yapmalı stantlar kurmalı ve diğer kurumlara çölyak hastalığına yönelik eğitimler düzenlenmelidir. Çölyak hastalarına yönelik gerekirse psikolog ve diyetisyen desteği sağlanmalıdır. Sağlık bakanlığı sosyal medya, televizyon vb. kanalları kullanarak hastalığın farkındalığı arttırmalıdır.

Araştırmanın sınırlılıkları arasında, yalnızca bir ilin merkezinde uygulanmış olması ve verilerin kesitsel olarak toplanması yer almaktadır. Gelecek yıllarda farklı bölgeleri kapsayan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu şekilde bilgi düzeylerinin zaman içinde nasıl değiştiği ve çölyak hastalığına yönelik verilecek eğitimlerin etkisi daha doğru bir şekilde değerlendirilebilecektir.

TÜRKÇE ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak Hastalığı ve Glutensiz Beslenme Hakkında Kocaeli İl Merkezindeki Sözleşmeli Aile Hekimlerinin Bilgi ve Farkındalık Düzeyinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Aralık 2024-Ocak 2025 tarihleri arasında araştırmaya katılma kriterlerini karşılayan ve araştırmaya katılmayı kabul eden Kocaeli il merkezindeki 118 sözleşmeli aile hekimine ulaşılmıştır. Verilerin istatistiksel analizi, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 29.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) paket programı kullanılarak Microsoft Windows işletim sistemi üzerinde yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov–Smirnov testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart deviasyon, kategorik değişkenler katılımcı sayısı ve yüzdelik dilim olarak sunuldu. İki grup karşılaştırmalarında Student's t testi, üç ve daha fazla grup karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve gerektiğinde Tukey testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare, Yates düzeltmeli Ki-kare, Fisher's Exact ve Monte Carlo testleri uygulandı. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular:

Araştırma Aralık 2024-Ocak 2025 tarihleri arasında Kocaeli il merkezindeki 118 sözleşmeli aile hekimiyle gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan 118 sözleşmeli aile hekiminin verdikleri yanıtlara dayalı olarak bilgi puanları hesaplanmış ve ortalama puan 53,17±16,37 olarak bulunmuştur.

Sonuç:

Katılımcıların bilgi düzeyinin genel olarak orta seviyede olduğu gösterilmiştir. Tanı yöntemleri, serolojik testlerin kullanımı, glutensiz diyet ve çapraz kontamisyon gibi teknik konularda bilgi düzeyinin düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bu konularda aile hekimlerine tanıda ne kadar önemli olduklarına yönelik bilgi ve farkındalığa yönelik eğitim ve seminerler düzenlenmelidir. Sağlık Bakanlığı iletişim ve teknoloji araçlarıyla ve diğer kamu ve özel kurumlarla işbirliği yaparak çölyak hastalığının bilgi ve farkındalığını oluşturmalıdır.

Anahtar kelimeler: Çölyak, çölyak hastalığı, celiac disease, gluten enteropatisi, gluten.

ABSTRACT

Introduction:

This study aims to evaluate the knowledge and awareness levels of contracted family physicians working in the central district of Kocaeli regarding celiac disease and gluten-free nutrition.

Materials and Methods:

Between December 2024 and January 2025, 118 contracted family physicians in Kocaeli city center who met the participation criteria and agreed to participate in the study were contacted. Statistical analysis of the data was performed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 29.0 (IBM Corp., Armonk, New York, USA) software package on the Microsoft Windows operating system. The normality of the distribution of continuous variables was evaluated using the Kolmogorov–Smirnov test. Continuous variables were presented as mean ± standard deviation, and categorical variables as number of participants and percentile. Student's t-test was used for comparisons between two groups, and one-way analysis of variance (ANOVA) and, if necessary, Tukey test were used for comparisons of three or more groups. Chi-square, Yates corrected Chi-square, Fisher's Exact, and Monte Carlo tests were applied for comparisons of categorical variables. $p<0,05$ was considered statistically significant.

Results:

The mean knowledge score of the participants was found to be 53,17±16,37. The overall knowledge level was determined to be moderate. However, participants showed low levels of knowledge in technical areas such as diagnostic methods, the use of serological tests, gluten-free diets, and cross-contamination.

Conclusion:

To ensure that family physicians play a more effective role in diagnosing celiac disease, educational programs and seminars focusing on the importance of these issues should be organized. It is recommended that the Ministry of Health increase public awareness of celiac disease through communication technologies and collaborations with both public and private institutions.

Keywords: celiac, celiac disease, gluten enteropathy, gluten, gluten-free diet.

EKLER

EK-1: ÇALIŞMADA KULLANILAN ANKET FORMU

Değerli katılımcı;

Sizi Kocaeli Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr.Tuncay Müge ALVUR tarafından yürütülen, Çölyak Hastalığı ve Glutensiz Beslenme Hakkında Kocaeli İl Merkezindeki Sözleşmeli Aile Hekimlerinin Bilgi ve Farkındalık Düzeyi başlıklı çalışmaya katılmaya davet ediyoruz.

Katılımınız için çok teşekkür ederiz.

Bu çalışmanın amacı Kocaeli il merkezindeki sözleşmeli aile hekimlerinin çölyak hastalığı ve glutensiz beslenme hakkında bilgi ve farkındalık düzeyini ölçmek ve farkındalık sağlamaktır.

Veri toplama formu sosyodemografik özellikler, çölyak hastalığının tanımı, epidemiyoloji, etyoloji, tanı, tedavi, komplikasyon ve vaka sorularından oluşmaktadır. Anket soruları 4 bölümden oluşmaktadır. Soruları tamamlamak yaklaşık 5 dakika sürecektir. Soruları tamamlayıp araştırmacıya ulaştırmak araştırmaya katılmaya onam verdiğiniz anlamına gelecektir.

Bu çalışmada karşılaşılması beklenen risk yoktur ve elde dilmesi beklenen fayda farkındalık sağlanmasıdır.

Kimlik bilgilerinizin kullanılmayacağı bu çalışmadan elde edilen veriler sadece bilimsel amaçla kullanılacaktır. Bireysel anket sonuçlarına sadece araştırmacılar ulaşacaktır.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmayı reddedebileceğiniz gibi herhangi bir sebep göstermeksizin istediğiniz anda çalışmadan ayrılabilirsiniz. Soruları yanıtlayıp araştırmacıya teslim etmek çalışmaya katılmaya onam verdiğiniz anlamına gelmektedir. Soruları doğru yanıtlamanızın önemini hatırlatır katılımınız için tekrar teşekkür ederiz.

Çalışma ile ilgili herhangi bir sorunuz olursa ve/veya sonucu hakkında bilgi edinmek isterseniz, aşağıdaki iletişim bilgileriyle bize ulaşabilirsiniz.

Araştırma ile ilgili soru ve katkılarınız için e-posta adresleri:

emrecakir50@hotmail.com, muge.alvur@gmail.com, nureceoztas@gmail.com

Arş.Gör.Dr.Buğra Emre ÇAKIR

Uz.Dr.Nur Ece ÖZTAŞ ŞÜKÜR

Prof.Dr.Tuncay Müge ALVUR

BÖLÜM 1

SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

1. Yaşınız: A) 18-24 B) 25-30 C) 31-36 D) 37-45 E) 45+

2. Cinsiyet: A) Erkek B) Kadın C) Belirtmek İstemiyorum.

3. Meslekteki çalışma süreniz: A) 0-5 yıl B) 6-10 yıl C) 11-15 yıl D) 16-20 yıl E) 20 +yıl

4. Kaç yıldır sözleşmeli aile hekimliği olarak çalışıyorsunuz?

A) 0-5 yıl B) 6-10 yıl C) 11-15 yıl D) 16-20 yıl E) 20 +yıl

5. Çölyak hastalığı tanılı ve/veya takipli hastanız oldu mu?

A) Evet

B) Hayır

C) Hatırlamıyorum

AŞAĞIDAKİ SORULARI D (DOĞRU) / Y (YANLIŞ) / F (FİKRİM YOK) OLARAK İŞARETLEYİNİZ.

D / Y / F Çölyak hastalığı genetik yatkınlığı olan kişilerde glutene maruz kalma sonucu gelişen kronik immün T hücre aracılı bir ince bağırsak enteropatisidir.

D / Y / F Çölyak hastalığı çocuk yaş grubuna özgü bir hastalıktır.

D / Y / F Gluten hastalık gelişmesinde majör çevresel faktördür.

D / Y / F Çölyak hastalarının %90'dan fazlasında HLADQ2 (+) olup, geri kalanların çoğunda HLADQ8 (+) tir.

D / Y / F Glutene başlama zamanının çölyak hastalığı riskini azaltmadığı gösterilmiş olmakla birlikte bebeklere 17-26. haftalar arasında az miktarlarda gluten içeren besinlerin tanıtılması güncel bilgilere göre önerilmektedir.

AŞAĞIDAKİ ÇOKTAN SEÇMELİ SORULARI UYGUN ŞEKİLDE CEVAPLAYINIZ.

1. Buğday ile karşılaşmadan hemen sonra ortaya çıkan ürtiker, anjioödem, bulantı, bronş aktivasyonu, sistemik anafilaksi bulgularıyla giden klinik tablo aşağıdakilerden hangisidir?

A) Çölyak krizi

B) Çölyak dışı gluten duyarlılığı

C) Dermatitis herpetiformis

D) Buğday alerjisi

E) KOAH alevlenmesi

2. Yukarıdaki klinik tablo hangi Ig aracılıdır?

A) IgA B) IgG C) IgM D) IgD E) IgE

3. Çölyak dışı gluten duyarlılığıyla ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

A) Glutene karşı toleransları vardır.

B) IgE temelli ölçümler pozitiftir.

C) Duedenal histoloji negatiftir.

D) Çölyak hastalığı serolojisi negatiftir.

E) Diyetten gluten çıkarıldığında iyileşme görülen, tekrar gluten verildiğinde nükseden kliniği vardır.

4. Aşağıdaki bilgilerden hangisi doğrudur?

A) Çölyak dışı gluten duyarlılığıyla irritabl bağırsak sendromu (İBS) benzer yakınmaları olan iki ayrı klinik tablodur.

B) İrritabl bağırsak sendromu (İBS) karın ağrısı, karında gaz ve gaitada düzen değişiklikleri ile karakterizedir.

C) İrritabl bağırsak sendromu (İBS) hastalarının bir kısmı glutensiz diyetten fayda görmektedir.

D) Tanı almadan, hekime danışmadan diyet amacıyla sağlıklı bireylerin glutensiz beslenmesi güncel bilgilere göre tavsiye edilmemektedir.

E) Hepsi

BÖLÜM 2

AŞAĞIDAKİ SORULARI D (DOĞRU) / Y (YANLIŞ) / F (FİKRİM YOK) OLARAK İŞARETLEYİNİZ

D / Y / F Çölyak hastalığı semptomları arasında kabızlık görülmemiştir.

D / Y / F Geçmeyen, yineleyen ve adı konulamayan her türlü sağlık sorununda çölyak hastalığının akla getirilmesi gerekir.

D / Y / F Şüphelenilen hastada seroloji ve biyopsi yapılmadan önce glutensiz diyet hemen başlanmalıdır.

D / Y / F Çölyak hastalığında toplum tabanlı tarama yapılması önerilmemektedir.

D / Y / F IgA eksikliği olan ve 3 yaş altı çocukların tanısında deamidegliadinpeptid (DGP) antikor kullanılması önerilmektedir.

AŞAĞIDAKİ ÇOKTAN SEÇMELİ SORULARI UYGUN ŞEKİLDE CEVAPLAYINIZ.

1. Çölyak hastalığı için T.C. Sağlık Bakanlığı 2019 ‘’AİLE HEKİMLERİ İÇİN TANI, TEDAVİ VE İZLEM REHBERİ “ne göre aşağıdakilerden hangisi test istenmesi önerilen durumlardan değildir?

A) Persistan açıklanamayan abdominal veya gastrointestinal semptomlar

B) Büyüme geriliği

C) Tip 2 DM

D) İrritabl bağırsak sendromu

E) Açıklanamayan demir, B12 vitamini veya folat eksikliği

2. Çölyak hastalığı tanısında kullanılan ESPGHAN kriterlerine (toplamda 4 puan ve üzeri tanı için yeterli) göre aşağıdakilerden hangisi tanı için gereklidir?

A) Semptomlar (Malabsorpsiyon sendromu: 2 puan, çölyak hastalığıyla ilgili diğer belirtiler ya da Tip 1 DM ya da 1. derecede yakınlarında çölyak hastalığı varlığı: 1 puan, belirtisiz: 0 puan)

B) Serum antikorları (Endomisyum (EMA) antikorun pozitif olması veya doku transglutaminaz (dTG) antikorların normalin 10 kat üzerinden pozitifliği: 2 puan, doku transglutaminaz (dTG) antikorlarının düşük pozitifliği veya izole deamidegliadinpeptid (DGP) antikor pozitifliği: 1 puan, test yapılmamış: 0 puan, test yapılmış ancak tüm ÇH özgü antikorlar negatif: -1 puan)

C) HLA (HLA-DQ2 (cis ya da trans) veya HLA-DQ8 heterodimerlerinin pozitifliği: 2 puan, HLA yapılmamış veya %50 HLA-DQ2 pozitifliği: 1 puan (sadece HLA-DQR1-0202), HLA DQ2 ve HLA DQ8 negatifliği: 0 puan)

D) Histoloji (Marsh tip 3b ya da tip 3c (subtotal villus atrofi, düz mukoza): 2 puan, Marsh tip 2 ya da tip 3a (villus boyu/kript derinliği oranında azalma) ya da Marsh tip 0-1 ve bağırsak dokusunda doku transglutaminaz (dTG) antikorların pozitifliği: 1 puan, Marsh tip 0-1 ya da biyopsi yapılmamış: 0 puan)

E) Hepsi

3. Çölyak hastalığı tanısında 3 yaş üstü bireylerde şüpheli olgularda kullanılması gereken ilk test, Ig eksikliği açısından bakılması gereken ve duyarlılığının düşük olması sebebiyle tanıda kullanılması önerilmeyen serolojik testler sırayla aşağıdakilerden hangisidir?

A) Deamidegliadinpeptid (DGP) antikor-IgA- Endomisyum (EMA) antikor

B) Doku transglutaminaz (dTG) antikor-IgA-Gliadin (AGA) antikor

C) Gliadin (AGA) antikor-IgA-Doku transglutaminaz (dTG) antikor

D) Deamidegliadinpeptid (DGP) antikor-IgA-Doku transglutaminaz (dTG) antikor

E) Gliadin (AGA) antikor-IgA-Endomisyum (EMA) antikor

4. Çölyak hastalığı buzdağı modeline göre çölyak hastalığı formlarını buzdağının üstünden altına doğru olacak şekilde sıralaması aşağıdakilerden hangisidir?

A) Tipik-Atipik-Latent ve Potansiyel-Sessiz

B) Tipik-Latent ve Potansiyel-Sessiz-Atipik

C) Latent ve Potansiyel-Atipik-Tipik-Sessiz

D) Latent ve Potansiyel-Tipik-Atipik-Sessiz

E) Tipik-Atipik-Sessiz-Latent ve Potansiyel

BÖLÜM 3

AŞAĞIDAKİ SORULARI D (DOĞRU) / Y (YANLIŞ) / F (FİKRİM YOK) OLARAK İŞARETLEYİNİZ.

D / Y / F Çölyak hastalığında güncel bilinen en etkin tedavi ömür boyu glutensiz diyettir.

D / Y / F Glutensiz diyet tedavisi kesin tanı konmasından önce uygulanmaya başlanmalıdır.

D / Y / F Türk Gıda Kodeksine göre tüketiciye sunulacak ürünlerdeki gluten seviyesinin 25 mg /kg aşmaması koşuluyla glutensiz ibaresi kullanılmasına izin verilmektedir.

D / Y / F Reçete yazarken ilaçların gluten içerebileceği akılda tutulmalı ‘‘buğday unu içermektedir“ ibaresi yazan ilaçlara dikkat edilmeli ilaç üreticileri ilacın gluten içerip içermediğiyle ilgili bilgi sağlamalıdır.

D / Y / F Osteopeni /Osteoporoz, kabızlık, laktoz intoleransı ve hiposplenizm (pnömokok aşısı yapılmalıdır) çölyak hastalığı komplikasyonlarındandır.

AŞAĞIDAKİ ÇOKTAN SEÇMELİ SORULARI UYGUN ŞEKİLDE CEVAPLAYINIZ.

1. Glutensiz diyetle ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

A) Tanıda pozitif olan özgün antikorlar gluten kesildikten sonra genellikle 1-2 hafta arasında negatifleşirler.

B) Tanı alan hastalarda glutensiz diyetin yanı sıra eksikliği saptanan vitamin ve diğer besin grupları da destekleyici olarak eklenir.

C) Bağırsak epitelinin hasarına bağlı gelişen sekonder disakkaridaz eksikliği için bağırsak mukozası düzelene kadar ilk haftalarda süt, süt ürünleri, meyve ve meyve sularından kaçınılmalıdır.

D) Glutensiz diyetteki ana tahıl grubunu gluten ve diğer toksik prolaminleri içermeyen pirinç, mısır, mercimek, nohut, cindarı, çiya ve karabuğday gibi tüketilebilen glutensiz tahıllar oluşturur.

E) Mukozal histolojinin düzelmesi yaklaşık olarak 6 ayı bulmaktadır.

2. Glutensiz diyetle ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

A) Glutensiz diyetin işlenmemiş et ve et ürünleri, balık, yumurta, süt ve süt ürünleri (laktoz intoleransı yoksa), meyve ve sebzeler, pirinç, mısır, patates, mercimek ve glutensiz tahıl ve baklagiller (sorgum, teff, kinoa, karabuğday, nohut) gibi geniş bir yelpazesi vardır.

B) Glutensiz diyette buğday, kuskus, irmik, arpa, malt, çavdar ve tritikale gibi buğday türevi ürünlere yer verilmemelidir.

C) Amarant, kinoa ve karabuğday gibi psödotahıllar iyi bir karbonhidrat, posa, fenolik bileşen, vitamin-mineral kaynağı ve protein içeriğinden dolayı besin ögesi olarak kullanılması önerilmektedir.

D) Orjinalinde glutensiz olan ancak çapraz bulaşmaya uğramış bir gıdanın tüketilmesi tedavide problemlere yol açmaz.

E) Glutensiz diyete yanıtsızlıkta ilk olarak diyete uyumsuzluk durumu değerlendirilmeli ve küçük miktarda glutenin bile klinik belirtilerin devam etmesine sebep olacağı unutulmamalıdır.

3. Çapraz kontaminasyonun önlenmesiyle ilgili hangisi yanlıştır?

A) Kullanılacak malzemelerin gluten içermediği her aşamada kontrol edilmeli.

B) Besinler ayrı alanlarda hazırlanmalı, aynı alan kullanılması durumunda temizlenmelidir.

C) Kaynatma suyu ve yemeklere eklenen suyun üzeri kapatılmalıdır.

D) Glutensiz besinler etiketlenmeli ve glutenli besinlere görev alt raflarda bulunmalıdır.

E) Glutensiz besinler daha önce yapılmalıdır.

4. Aile hekimliğinde Çölyak tanılı hastaların tedavi takibinde/izleminde neler yapılabilir?

A) Glutensiz diyete yanıt ve uyum durumu takibi yapılmalı ve ayrıca aile bireylerinin test yaptırması gerektiği açıklanmalıdır.

B) İlk yıl 3-6 ayda bir, sonra yılda bir takip tam kan sayımı, biyokimya tetkikleri (demir profili, tiroid testleri, vitamin, elektrolit, çinko, B12, folik asit, D vitamini, kalsiyum, magnezyum) açısından takip ve gerekli takviyelerin beslenme önerilerinin düzenlenmesi.
C) Sağlıklı ve dengeli beslenmenin sağlanması açısından diyetisyene başvurmaları ve psikolojik olarak hastalığın kabullenilmesinde diyete uyum için psikolojik destek alabilecekleri söylenmelidir.
D) Çölyak hastalığıyla ilgili kuruluşlardan hastalık hakkında destek alabilecekleri belirtilmelidir.
E) Hepsi

BÖLÜM 4

AŞAĞIDAKİ VAKA SORULARINI UYGUN ŞEKİLDE CEVAPLAYINIZ.

1. 12 yaşında erkek hasta boy kısalığı sebebiyle pediatri polikliniğine başvuruyor. Yapılan tetkiklerde izole ALT ve AST yüksekliği olan, demir eksikliği anemisi olan hasta daha önce de demir eksikliği anemisi tanısından tedavi aldığını belirtiyor ve tedavinin düzenli olmasına rağmen anemisinin düzelmediğini belirtiyor. Hasta pediatrik gastroenterolojiye yönlendiriliyor. Çölyak için bakılan seroloji anlamlı pozitif (+) geliyor ve uyumlu biyopsi bulgularına göre çölyak hastalığı tanısı konulan hastada hastalığın hangi tipini ön planda düşünürüz?

   A) Tipik B) Sessiz C) Latent D) Fikrim yok E) Atipik

2. 32 yaşında Hashimoto tiroidi tanılı kadın hasta rutin kontrol için dahiliye polikliniğine başvuruyor. Doktora anamnez verirken annesinin çölyak hastası olduğunu belirtiyor. Bunun üzerine doku transglutaminaz antikoru (dTG) bakılıyor, seroloji anlamlı pozitif (+) gelen hastaya biyopsi yapılıyor. Sonuç: Marsh tip 3a pozitif (+). Çölyak hastalığı tanısı konulan hastanın belirti ve semptomlarının olmadığı rutin kontrole geldiği farkediliyor. Tanıda çölyak tiplerinden hangisi en olası olarak düşünülür?

   A) Fikrim yok B) Atipik C) Sessiz D) Latent E) Potansiyel

3. 24 yaşında erkek hasta ataksi, halsizlik ve kilo kaybı şikayetiyle nöroloji polikliniğine başvuruyor. Yapılan tetkikler sonucunda demir, D vitamini, B12 ve folik asit eksikliği olanhasta nörolojik değerlendirmeleri normal çıkması üzerine dahiliye polikliniğine yönlendiriliyor. Hastanın çölyak hastalığı açısından tetkik edilmesi düşünülüyor. Aşağıdaki soruları verilen vakaya göre cevaplayınız?

a) IgA eksikliği saptanmayan hızlı ve doğru değerlendirme açısından aşağıdakilerden hangisi ilk olarak istenmelidir?

A) Gliadin (AGA) antikor B) Doku transglutaminaz (dTG) antikor
C) Retikülin (ARA) antikor D) Deamidegliadinpeptid (DGP) antikor E) Fikrim yok

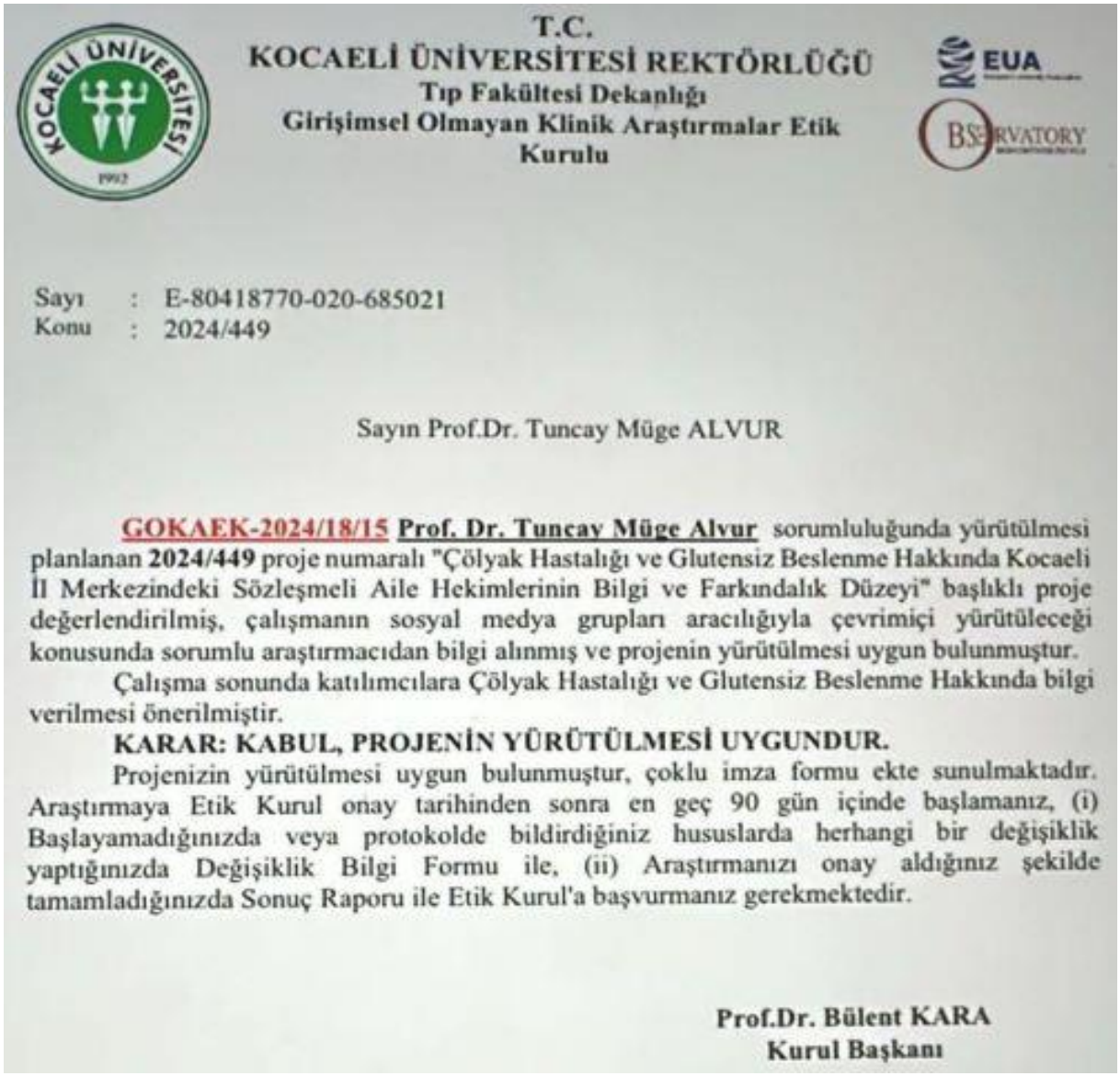
b) Vakaya göre tanıda öncelikle kullanılması gereken iki antikor testi aşağıdakilerden hangisidir?

A) Retikülin (ARA) antikor-Endomisyum (EMA) antikor
B) Gliadin (AGA) antikor-Endomisyum (EMA) antikor
C) Doku transglutaminaz (dTG) antikor-Endomisyum (EMA) antikor
D) Gliadin antikor (AGA)-Doku transglutaminaz (dTG) antikor
E) Fikrim yok

c) Vakaya göre hastadan seroloji testi isterken gluteni kesmeli miyiz?

A) Evet B) Hayır C) Fikrim yok

EK-2: KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ETİK KURUL BAŞKANLIĞI'NDAN ALINAN YAZI



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-80418770-020-685021
Konu : 2024/449

Sayın Prof.Dr. Tuncay Müge ALVUR

GOKAEK-2024/18/15 **Prof. Dr. Tuncay Müge Alvur** sorumluluğunda yürütülmesi planlanan **2024/449** proje numaralı "Çölyak Hastalığı ve Glutensiz Beslenme Hakkında Kocaeli İl Merkezindeki Sözleşmeli Aile Hekimlerinin Bilgi ve Farkındalık Düzeyi" başlıklı proje değerlendirilmiş, çalışmanın sosyal medya grupları aracılığıyla çevrimiçi yürütüleceği konusunda sorumlu araştırmacıdan bilgi alınmış ve projenin yürütülmesi uygun bulunmuştur.

Çalışma sonunda katılımcılara Çölyak Hastalığı ve Glutensiz Beslenme Hakkında bilgi verilmesi önerilmiştir.

KARAR: KABUL, PROJENİN YÜRÜTÜLMESİ UYGUNDUR.

Projenizin yürütülmesi uygun bulunmuştur, çoklu imza formu ekte sunulmaktadır. Araştırmaya Etik Kurul onay tarihinden sonra en geç 90 gün içinde başlamanız, (i) Başlayamadığınızda veya protokolde bildirdiğiniz hususlarda herhangi bir değişiklik yaptığınızda Değişiklik Bilgi Formu ile, (ii) Araştırmanızı onay aldığınız şekilde tamamladığınızda Sonuç Raporu ile Etik Kurul'a başvurmanız gerekmektedir.

Prof.Dr. Bülent KARA
Kurul Başkanı

KAYNAKLAR

1. Branski D, Fasano A, Troncone R. Çölyak hastalığının patogenez ve tedavisindeki son gelişmeler. *J Pediatr Turk Baski.* 2006;2(4):182-187.

2. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR ve ark. Çölyak hastalığı için ESPGHAN kılavuzu. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136-160.

3. T.C. Sağlık Bakanlığı. *Çölyak hastalığında aile hekimleri için tanı, tedavi ve izlem rehberi.* Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2019.

4. Özlem D. A case of celiac disease with an atypical onset. *J Child.* 2013;13(3):126-130.

5. Velikova T, Vasilev G, Shumnalieva R ve ark. Autoantibodies related to ataxia and other central nervous system manifestations of gluten enteropathy. *World J Clin Cases.* 2024;12(12):2031.

6. Gonen C. Çölyak hastalığı epidemiyolojisi. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol Spec Top.* 2015;8(3):3-7.

7. Küçükazman M, Ata N, Dal K ve ark. Çölyak hastalığı. *Dirim Tip Gazetesi.* 2008;83:85-92.

8. Kansu A. Çölyak hastalığında güncel gelişmeler. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci.* 2007;3(7):18-24.

9. Karacaer C, Sert H, Tozlu M. Çölyak hastalarında glutensiz diyete uyumun öngörülmesinde nötrofil-lenfosit oranının önemi. *Turk J Acad Gastroenterol.* 2020;19:150-155.

10. Metin S. Çölyak hastalığında nutrisyon. *Guncel Gastroenterol.* 2016;20(3):259-262.

11. Düztaş DT, Dalgıç B. Çölyak hastalığı epidemiyolojisi: dünyada ve Türkiye'de çölyak hastalığı. *Turkiye Klinikleri Pediatr Gastroenterol Spec Top.* 2022;3(2):1-8.

12. Sahin Y. Celiac disease in children: a review of the literature. *World J Clin Pediatr.* 2021;10(4):53.

13. Hrunka M, Janda L, Šťastná M ve ark. Celiac disease: promising biomarkers for follow-up. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2023;32(4):536-544.

14. Gümüş M, Yorulmaz A, Kilim E ve ark. The importance of biomarkers in the diagnosis and follow-up of the celiac disease. *Genel Tip Derg.* 2023;33(5):548-557.

15. Aydoğdu S. Semptom ve klinik bulgular-pediatri. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol Spec Top.* 2015;8(3):27-31.

16. Mulder CJ, Elli L, Lebwohl B ve ark. Follow-up of celiac disease in adults: when, what, who, and where. *Nutrients.* 2023;15(9):2048.

17. Karabulut AA. Çölyak hastalığının derideki özdeşi: dermatitis herpetiformis ve diğer dermatolojik bulgular. Gülerman HF, ed. *Çölyak hastalığı.* 1. basım. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022:57-64.

18. Yamaç Dilaver P, Kırar H, Baysoy G. Çölyak hastalığında diğer disiplinlerin rolü: hasta yönetiminde kim, nerede, nasıl yer almalı? Gülerman HF, ed. *Çölyak hastalığı.* 1. basım. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022:130-134.

19. Yu XB, Uhde M, Green PH ve ark. Autoantibodies in the extraintestinal manifestations of celiac disease. *Nutrients.* 2018;10(8):1123.

20. Aljada B, Zohni A, El-Matary W. The gluten-free diet for celiac disease and beyond. *Nutrients.* 2021;13(11):3993.

21. Adıgüzel E, Kılıç ŞN, Yılmaz A ve ark. Bazı popüler diyetlerin immünite üzerine etkileri. *Black Sea J Health Sci.* 2023;6(1):201-212.

22. Akyüz G, Özen H. Gluten ilişkili hastalıklar ve besin alerjileri. Çeltik C, ed. *Çocuklarda besin alerjileri ve alerjik çocuklarda beslenme.* 1. basım. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2024:41-47.

23. Dicle O. Gluten enteropatisinde görüntüleme. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol Spec Top.* 2015;8(3):57-60.

24. Zergeroğlu S, Zengin M. Çölyak hastalığının tanısında histopatoloji ve patogenez. *Turkiye Klinikleri Pediatr Gastroenterol Spec Top.* 2022;3(2):47-50.

25. Akkelle BŞ, Tutar E, Ertem D. Pediatrik çölyak hastalarında glutensiz diyet tedavisine uyumu etkileyen faktörler. *Beslenme ve Diyet Derg.* 2022;50(2):48-55.

26. Boğa S, Köksal AR, Alkım H ve ark. Atipik şikayetlerin endoskopi ile aydınlatılması: çölyak hastalığı. *Endoskopi Gastrointestinal.* 2016;24(1):4-8.

27. Savaş B. Çölyak hastalığı ve ayırıcı tanısı: patoloğun rolü. Özdamar ŞO, ed. *Gastrointestinal patolojide yenilikler.* 1. basım. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019:35-41.

28. Tarar ZI, Zafar MU, Farooq U ve ark. The progression of celiac disease, diagnostic modalities, and treatment options. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2021;9:23247096211053702.

29. Küçükkelepçe O, Kılıç FE, Yavuz S ve ark. Pediyatrik çölyak hastalığı: beslenme uyum ve hastalık dinamikleri. *J Immunol Clin Microbiol.* 2022;8(4):84-91.

30. Selen T, İnce M, Çelik S ve ark. Çölyak kriziyle başlangıç gösteren bir gluten enteropatisi. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol.* 2014;21(2):60-62.

31. Lerner A, Benzvi C, Vojdani A. Gluten is a proinflammatory inducer of autoimmunity. *J Transl Gastroenterol.* 2024;2(2):109-124.

32. Çehreli R. Tedavi: diyet ve tedavi izlemi. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol Spec Top.* 2015;8(3):67-73.

33. Kola O, Parıldar E, Keçeli N. Çölyak hastalığı ve iyi tarım uygulamaları ilişkisi. *Turkiye Klinikleri Pediatr Gastroenterol Spec Top.* 2022;3(2):15-20.

34. İmik A, Gezer C. Gluten ve gluten metabolizması bozuklukları. *Turk J Agric Food Sci Technol.* 2024;12(7):1225-1230.

35. Ulusoy HG, Rakıcıoğlu N. Glutensiz diyetin sağlık üzerine etkileri. *Beslenme ve Diyet Derg.* 2019;47(2):87-92.

36. Arslan E, Dabak R, Ahıshalı E ve ark. Çölyak hastalığı. *Kartal Eğit Araşt Hast Tip Derg.* 2007;18(3):149-157.

37. Öksüz M, Işıkdal FY. Çölyak hastalığı ve immünopatogenez. *Guncel Gastroenterol.* 2003;7(1):4-14.

38. Stanciu D, Staykov H, Dragomanova S ve ark. Gluten unraveled. *Nutrients.* 2024;16(21):3636.

39. Dizlek H. Buğdaydaki gluten proteinleri: gliadin. *Akademik Gida.* 2012;10(2):109-114.

40. Yıldırım E. Çölyak hastalığı ve glutensiz beslenme. *Genel Saglik Bilim Derg.* 2020;2(3):175-187.

41. Özçay F. Çölyak hastalığının tarihçesi. *Turkiye Klinikleri Pediatr Gastroenterol Spec Top.* 2022;3(2):9-14.

42. Kerimoğlu BÖ, Serdaroğlu M. Gluten-free meat product formulations. *Food Health.* 2019;5(4):253-264.

43. Uyanıkoğlu A, Aydoğan T, Nar H ve ark. Şanlıurfa yöresi çölyak hastaları. *Guncel Gastroenterol.* 2014;18(3):339-340.

44. Nişancı Kılınç F, Çakır B. A'dan Z'ye glutensiz beslenme: gıda teknolojisinin desteği. Gülerman HF, ed. *Çölyak hastalığı.* 1. basım. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022:100-109.

45. Alpat İ, Bilgin G. Glutensiz diyet: trend mi yoksa tedavi yöntemi mi? *Int Peer Rev J Nutr Res.* 2018;12:83-116.

46. Kırsaçlıoğlu Tuna C, Kuloğlu Z, Üstündağ G ve ark. Fonksiyonel kabızlığı olan çocuklarda çölyak hastalığı taramalı mıyız? *J Pediatr Dis.* 2016;10(4).249-252

47. Serin Y, Akbulut G. Çölyak hastalığı ve glutensiz diyet tedavisine güncel yaklaşım. *Turkiye Klinikleri J Health Sci.* 2017;2(3):192-200.

48. Kefeli A. Çölyak hastalığı. *Turk J Curr Gastroenterol.* 2023;25(1):37-47.

49. Uğurcan ÖD. Çocuk beslenmesinde glutene güncel bakış. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci.* 2018;14(4):328-333.

50. Oğuz D. Non-çölyak gluten duyarlılığı ve buğday alerjisi. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol Spec Top.* 2015;8(3):85-90.

51. Akpınar H. Gluten ilişkili hastalıkların tanımı. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol Spec Top.* 2015;8(3):1-2.

52. Sümer SAG, Harmandar FA, Uyar S ve ark. Non-çölyak gluten duyarlılığı. *Guncel Gastroenterol.* 2015;19(2):91-97.

53. Garip S, Ertekin V. Çölyak hastalığı ile ilişkili cilt bulguları. *Turkiye Klinikleri Pediatr Gastroenterol Spec Top.* 2021;2(4):13-15.

54. Zingone F, Maimaris S, Auricchio R ve ark. Diagnosis and management of coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Dig Liver Dis.* 2022;54(10):1304-1319.

55. Caproni M, Corrà A, Mariotti EB ve ark. Dermatitis herpetiformis. Fasano A, Catassi C, ed. *Pediatric and adult celiac disease.* Amsterdam: Elsevier; 2024:243-260.

56. Sun Y, Zhang F. Dermatitis herpetiformis. Rose NR, Mackay IR, ed. *The rose and mackay textbook of autoimmune diseases.* Amsterdam: Elsevier; 2024:1169-1173.

57. Akbulut D, Ensari A. Çölyak hastalığı: Kapadokyalı Aretaeus'tan günümüze, bir hastalığın evrimi. *Guncel Gastroenterol.* 2020;24(1):1-5.

58. Abbasi A, Bazzaz S, Ibrahim SA ve ark. Gluten-induced enteropathy/celiac disease: dietary and non-dietary therapeutic approaches. *Food Rev Int.* 2024;40(3):883-923.

59. Demirçeken FG. Gluten enteropatisi (Çölyak hastalığı): klasik bir öykü ve güncel gelişmeler. *Guncel Gastroenterol.* 2011;15(1):58-72.

60. Sharma P, Khasimbi S, Wakode S. Celiac disease and its clinical manifestations. *Int J Med Sci.* 2020;8(1):22-27.

61. Gündoğan R, Güler S. Yetişkin çölyak hastalarında glutensiz beslenme ve hemşirelik bakımı. *Turk Hemsireler Dernegi Derg.* 2023;4(2):113-124.

62. Lebwohl B, Green PHR. Celiac disease. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, ed. *Sleisenger and fordtran's gastrointestinal and liver disease.* 11. basım. Philadelphia: Elsevier; 2021:1736.e6-1755.e6.

63. Rashid M, Lee J. Serologic testing in celiac disease: practical guide for clinicians. *Can Fam Physician.* 2016;62(1):38-43.

64. Kutlu T. Çölyak hastalığı. *Turkiye Klinikleri Pediatr Gastroenterol Spec Top.* 2020;1(1):38-42.

65. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F ve ark. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut.* 2014;63(8):1210-1228.

66. Gasbarrini GB, Mangiola F, Gerardi V ve ark. Coeliac disease: an old or a new disease? history of a pathology. *Intern Emerg Med.* 2014;9(3):249-256.

67. Kuloğlu Z. Çölyak hastalığında tanı ve sınıflama: güncel yaklaşım. Turkiye Klinikleri Pediatr Gastroenterol Spec Top. 2022;3(2):38-46.

68. Damoiseaux M, van Doorn W, van Lochem E ve ark. Testing for IgA anti-tissue transglutaminase in routine clinical practice. *J Transl Autoimmun.* 2020;3:100045.

69. Silvester JA, Therrien A, Kelly CP. Celiac disease: fallacies and facts. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(6):1148-1155.

70. McAllister BP, Williams E, Clarke K. A comprehensive review of celiac disease and gluten-sensitive enteropathies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57:226-243.

71. Kurtoğlu EL, Tekedereli İ. Çölyak hastalığı ön tanısı almış bireylerde HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 genotip sıklıkları. *J Contemp Med.* 2018;8(2):94-97.

72. Demirbaş F, Sanrı A, Çaltepe GD ve ark. Çölyak hastalığının genetik allel dağılımının değerlendirilmesi ve Türkiye literatür taraması. *Kocaeli Univ Sag Bil Derg.* 2021;7(1):22-26.

73. Kaya M, Şipal S, Polat U ve ark. Çölyak hastalarında D vitamini eksikliği ve osteoporoz sıklığı. *Kocaeli Tip Derg.* 2019;8(3):80-88.

74. Dalgıç B, Sarı S, Özcan B ve ark. Türk çocuklarında çölyak hastalığı ile ilişkili olası etmen ve belirtilerin değerlendirilmesi. *Turk Pediatri Ars.* 2011;46:323-330.

75. Karaoğlu AS, Yılmaz T, Şencan İ. Çölyak hastalığı konusunda hekimlerin farkındalığı ve eğitimin etkisi. *J Mol Virol Immunol.* 2023;4(2):83-92.

76. Mahadev S, Laszkowska M, Sundström J ve ark. Prevalence of celiac disease in patients with iron deficiency anemia: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2018;155(2):374-382.

77. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C ve ark. American College of Gastroenterology guidelines update: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2023;118(1):59-76.

78. Corlett C, Rodrigues A, Ravikumara M. Coeliac disease in children: a clinical review including novel treatment agents. *Medicina.* 2024;60(10):1650.

79. Pelkowski TD, Viera AJ. Celiac disease: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2014;89(2):99-105.

80. Gandini A, Gededzha MP, De Maayer T ve ark. Diagnosing coeliac disease: a literature review. *Hum Immunol.* 2021;82(12):930-936.

81. Bal SK, Doğu EF. Çölyak hastalığının immünolojisi: ince bağırsak mukozal bariyerinin rolü ve önemi. *Turkiye Klinikleri Pediatr Gastroenterol Spec Top.* 2022;3(2):27-31.

82. Iversen R, Sollid LM. The immunobiology and pathogenesis of celiac disease. *Annu Rev Pathol.* 2023;18(1):47-70.

83. Oruç N. Gluten enteropatisi patogenez ve immünolojisi. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics.* 2015;8(3):14-19.

84. Türer BY, Ekici EM. D vitamini eksikliği çölyak hastalığı için bir risk mi? *Saglik Bilimlerinde Deger.* 2023;14(2):299-304.

85. Chugh AA. Çölyak hastalığı. Kliegman RM, St Geme JW III, Schor NF, ed. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 22. basım. Philadelphia: Elsevier; 2024. p. 2327.e1-2331.e1.

86. Yazıcı B. Çocuklarda tamamlayıcı beslenme. *Klinik Tip Pediatri Derg.* 2019;11(5):245-254.

87. Pekcan AG. Tamamlayıcı beslenme: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Birliği komitesi görüş raporu. *Beslenme ve Diyet Derg.* 2018;46(1):1-6.

88. Şanlıer N, Bolluk S. Çölyak hastalığının önlenmesinde bebek beslenmesinin önemi. *ACU Saglik Bil Derg.* 2014;1:15-19.

89. Williams PM, Harris LM, Odom MR. Celiac disease: common questions and answers. *Am Fam Physician.* 2022;106(1):36-43.

90. Şahin G, Yılmaz H. Çölyak hastalığı olan çocuk ve adölesanların anne sütü alma ve tamamlayıcı beslenmeye geçme durumlarının değerlendirilmesi. *Turkiye Klinikleri J Health Sci.* 2017;2(3):129-135.

91. Öngün H, Yıldırım H. Çölyak hastalığı ile tamamlayıcı beslenme, anne sütü ve emzirme ilişkisi. *Turkiye Saglik Bilim Arast Derg.* 2021;4(3):85-98.

92. Leonard MM, Camhi S, Huedo-Medina TB ve ark. Celiac disease genomic, environmental, microbiome, and metabolomic study design. *Nutrients.* 2015;7(11):9325-9336.

93. Yavuz S, Ballı H, Uygun H ve ark. Helicobacter pylori infection in pediatric patients with celiac disease. *Adiyaman Univ Saglik Bilim Derg.* 2024;10(1):55-59.

94. Keleş A, Dağdeviren G, Çelik OY ve ark. Çölyak hastalığının gebelik sonuçları üzerindeki etkisi. *Med J Suleyman Demirel Univ.* 2022;29(3):292-298.

95. Wu X, Qian L, Liu K ve ark. Gastrointestinal microbiome and gluten in celiac disease. *Ann Med.* 2021;53(1):1797-1805.

96. Zingone F, Bai JC, Cellier C ve ark. Celiac disease-related conditions: who to test? *Gastroenterology.* 2024;167(1):64-78.

97. Kocakap DBS. Çölyak hastalığında genetik. *Turkiye Klinikleri Pediatr Gastroenterol Spec Top.* 2022;3(2):21-26.

98. Baskın Y, Ellidokuz E. Genetik. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol Spec Top.* 2015;8(3):8-13.

99. Yılmaz Ö. Çölyak hastalığında serolojik tanı. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol Spec Top.* 2015;8(3):38-45.

100. İssi F, Güven B, Çakır M. Çölyak hastalığı olan çocukların kardeşlerinde çölyak hastalığı, çölyak dışı gluten duyarlılığı ve buğday alerjisi sıklığı. *Turkiye Klinikleri J Pediatr.* 2022;31(2):101-105.

101. Singh P, Singh AD, Ahuja V ve ark. Who to screen and how to screen for celiac disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2022;28(32):4493-4507.

102. Kowalski M, Domżał-Magrowska D, Małecka-Wojciesko E. Celiac disease: new insights in pathogenesis, diagnosis and management. *Preprint*. 2024.

103. Varol Fİ, Selimoğlu MA. Çölyak hastalığı önlenebilir mi? Prenatal, postnatal önlemler ne kadar etkili? *Turkiye Klinikleri Pediatr Gastroenterol Spec Top.* 2022;3(2):32-37.

104. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R ve ark. European Society for the Study of Coeliac Disease guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *UEG J.* 2019;7(5):583-613.

105. Kalaycı AG, Kırmemiş Ö. Çölyak hastalığı. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics*. 2010;3(3):16-25.

106. Nastro FF, Serra MR, Cenni S ve ark. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in children with celiac disease on different types of gluten-free diets. *World J Gastroenterol.* 2022;28(46):6589-6600.

107. Yel SE, Şimşek E. Gluten sensitif enteropatinin diyabet regülasyonuna etkisi. *XXIII. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi*; 17–21 Nisan 2019; Antalya, Türkiye.

108. Altınok YA, Gökşen D. Tip 1 diyabet ve çölyak hastalığı birlikteliği: olgu sunumu. *Beslenme ve Diyet Derg.* 2020;48(3):119-125.

109. Aydın MS. Tip 1 diabetes mellituslu çocuklarda çölyak hastalığının sıklığı. *Dicle Tip Derg.* 2024;51(2):257-265.

110. Alkaya DU, Sözen S, Öztürk B ve ark. Celiac disease screening in a large Down syndrome cohort. *J Istanbul Fac Med.* 2023;86(4):319-326.

111. Öztürk Y. Birlikte izlenen durumlar: kromozomal anormallikler, otoimmün hastalıklar. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol Spec Top.* 2015;8(3):23-26.

112. Ben Houmich T, Admou B. Celiac disease: understandings in diagnostic, nutritional, and medicinal aspects. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2021;35.

113. Kuloğlu Z. Celiac disease. *Turk J Pediatr Dis.* 2014;8(2):105-111.

114. Tunç N, Şahin A, Orhan S ve ark. Çölyak hastalığı: 5 yıllık takip, antikor-patoloji korelasyonu. *Endoscopy Gastrointest.* 2016;24:43-46.

115. Yüksel ES, Topal F. Gluten enteropatisinde ayırıcı tanı. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol Spec Top.* 2015;8(3):61-66.

116. Küçük SC, Yibar A. Popüler diyet akımlarının vücut ağırlığı ve sağlık üzerine etkileri. *Akademik Gida.* 2021;19(1):98-107.

117. Bianchi PI, Aronico N, Santacroce G ve ark. Nutritional consequences of celiac disease and gluten-free diet. *Gastroenterol Insights.* 2024;15(4):878-894.

118. Lebwohl B, Cao Y, Zong G ve ark. Long-term gluten consumption in adults without celiac disease and risk of coronary heart disease. *BMJ.* 2017;357: j1892.

119. Ülger TG, Altun Ç, Çakıroğlu FP. Bilinen terapötik etkinliğinin dışında farklı hastalıklara yönelik glutensiz diyet uygulamaları. *Ankara Saglik Bilim Derg.* 2020;9(2):112-123.

120. Yıldırım D. Çölyak hastalığı ve tıbbi beslenme tedavisi. *Turkiye Klinikleri Nutr Diet Spec Top.* 2022;8(2):26-29.

121. Samur HD, Deniz G. Çölyak hastalığında güncel beslenme yaklaşımları. *Turkiye Klinikleri Nutr Diet Spec Top.* 2023;9(1):26-31

122. Coşkun BD, Sevinç E, İpek P ve ark. Erişkin çölyaklı hastaların klinik değerlendirilmesi. *Endoscopy Gastrointest.* 2015;23(2):40-43.

123. Abdi F, Zuberi S, Blom JJ ve ark. Nutritional considerations in celiac disease and non-celiac gluten/wheat sensitivity. *Nutrients.* 2023;15(6):1475.

124. Gładyś K, Dardzińska J, Guzek M ve ark. Celiac dietary adherence test and standardized dietician evaluation. *Nutrients.* 2020;12(8):2300.

125. Di Sabatino A, Rosado MM, Cazzola P ve ark. Splenic hypofunction and complications in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(2):179-186

126. Hansen S, Schwarz P, Rumessen J ve ark. Osteoporosis and bone fractures in patients with celiac disease. *Bone.* 2023;177:116913.

127. Nasr I, Nasr I, Campling H ve ark. Approach to patients with refractory coeliac disease. *F1000Research*. 2016;5:2544.

128. Tuna Kırsaçlıoğlu C, Kansu A. Çölyak hastalığında güncel tedavi: glutensiz beslenme ve yardımcı tedaviler. Gülerman HF, ed. *Çölyak hastalığı.* 1. basım. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022:90-99.

129. Daldaban Sarıca B, Arslan D. Çölyak hastalığında diyet dışı tedaviler: tedavide yeni ufuklar. Gülerman HF, ed. *Çölyak hastalığı.* 1. basım. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022:120-124.

130. Mercan S, Özel HG. Çocukluk çağı kronik hastalıklarında tıbbi beslenme tedavisi bağırsak mikrobiyotasını etkiler mi? *Beslenme ve Diyet Derg.* 2019;47(3):67-75.

131. Soytürk M. Diyet dışı tedaviler. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol Spec Top.* 2015;8(3):74-79.

132. Cengiz C. Çölyak hastalığında yeni terapötik yaklaşımlar. *Guncel Gastroenterol.* 2010;14(4):198-201.

133. Akdura PÖ, Yıldız S, Yurdakul M ve ark. Çölyak hastalığı ve lenfoma ilişkisi. *Firat Tip Derg.* 2009;14(1):90-92.

134. Baştürk A. Çölyak hastalığı komplikasyonları: istenmeyen durumlar. Gülerman HF, ed. *Çölyak hastalığı.* 1. basım. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022:70-75.

135. Tezel A. Çölyak hastalığının komplikasyonları. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol Spec Top.* 2015;8(3):80-84.

136. Yılmaz N. Aile hekimlerinde çölyak hastalığı farkındalığı ve uygulama örüntüleri. *MKÜ Tıp Dergisi* 2020; 11(40):60-65.

137. Sahin Y, Sevinc E, Bayrak NA ve ark. Knowledge regarding celiac disease among healthcare professionals in Turkey. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2022;13(6):178-186.

138. Riznik P, De Leo L, Dolinsek J ve ark. The knowledge about celiac disease among healthcare professionals and patients in Central Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72(4):552–557.

139. Kozhakhmetova A, Aidossov S, Kapassova A ve ark. Knowledge and myths about celiac disease among physicians. *Front Public Health.* 2022;10:956135.

140. Jinga M, Popp A, Balaban DV ve ark. Physicians' attitude and perception regarding celiac disease. *Turk J Gastroenterol.* 2018;29(4):419-426.

141. Zipser RD, Farid M, Baisch D ve ark. Physician awareness of celiac disease. *J Gen Intern Med.* 2005;20(7):644-646.

142. Assiri AM, Saeed A, Saeed E ve ark. Assessment of knowledge of celiac disease among health care professionals. *Saudi Medical Journal*. 2015;36(6):751.

143. Taşkin B, Savlak N. Public awareness, knowledge and sensitivity towards celiac disease and gluten-free diet is insufficient: a survey from Turkey. *Food Science and Technology*. 2021;41:218-224.

144. Alhussain MH. Awareness of celiac disease among the general public in Saudi Arabia. *Int J Celiac Disease*. 2021;9(2):71-76.

145. Abdelaziz MN, Azzam H, Hefnawy A ve ark. Knowledge and attitudes toward nutritional deficiencies in celiac disease among medical students and healthcare providers in Egypt. *Scientific Reports*. 2025;15(1):27894.

146. Karajeh MA, Hurlstone DP, Patel TM ve ark. Chefs' knowledge of coeliac disease (compared to the public): a questionnaire survey from the United Kingdom. *Clinical Nutrition*. 2005;24(2):206-210.

147. Karaahmet F. Çölyak hastalığında teşhis süresi. *Ege Tip Derg.* 2018;57(4):228-231.

148. Hall S, Kenrick K, Day AS ve ark. Tools to assess coeliac disease-related knowledge. *J Clin Med.* 2024;13(14):4053.

149. Kılınç K. Kronik hasta bireyli ailelerin gıda tüketim davranışlarının incelenmesi: Çölyak hastalığı örneği. *Firat University Journal of Social Sciences*. 2021;31(2):823-838.

150. Sönmez F. Obeziteyle Mücadelede Gıda Etiketleri. *İzmir Bakırçay Üniversitesi Hukuk Fakültesi Dergisi*. 2023;3(6):303-328.

151. Gökçen M, Küşümler AS. Yetişkinlerde gıda etiketi okuma bilgi düzeyi ile davranışa geçirme arasındaki ilişki. *Online Turkish Journal of Health Sciences*. 2021;6(1):82-91.

152. Fidan G, Çalışkan D. Okul öncesi öğretmenlerin çölyak hastalığına ilişkin bilgi düzeyleri. *Halk Sagligi Hemsireligi Derg.* 2022;4(3):201-216.