T. C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÇÖLYAK HASTALARINDA ANTİ SİKLİK SİTRÜLİNE PEPTİT ANTİKOR, ANTİ NÜKLEER ANTİKOR VE ROMATOİD FAKTÖR VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Mehtap EKİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof.Dr. Uğur ARSLAN

KONYA-2021

T. C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÇÖLYAK HASTALARINDA ANTİ SİKLİK SİTRÜLİNE PEPTİT ANTİKOR, ANTİ NÜKLEER ANTİKOR VE ROMATOİD FAKTÖR VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Mehtap EKİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Uğur ARSLAN

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğütarafından 19202051 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2021

ÖNSÖZ

Yüksek Lisansımı yaptığım süre içerisinde, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda hem eğitim sürem hem de tez projemin her aşamasında, bilgi ve görüşleriyle benden hiçbir yardımını esirgemeyen, maddi ve manevi destekçim olan danışman hocam ve Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Uğur ARSLAN hocama sonsuz saygı ve teşekkürlerimi arz ederim. Ayrıca Mikrobiyoloji Laboratuvarı'ndaki pratik ve teorik eğitimim boyunca mikrobiyoloji adına bana kattıkları her şey için sayın Prof. Dr. Emine İnci TUNCER'e sayın Prof. Dr. Duygu FINDIK'a, sayın Prof. Dr. Recep KEŞLİ'ye, sayın Doç. Dr. Hatice TÜRK DAĞI'na ve sayın Doç. Dr. Salih MAÇİN hocalarıma ve her zaman benden hiç bir yardımını esirgemeyen Arş. Gör. Nurullah ÇİFTÇİ'ye çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamın istatistiksel analizini hazırlamamda bana yardımcı olan Tıbbi İstatistik Anabilim Dalı'ndan Dr. Öğr. Üyesi M.Kazım KÖREZ hocamada çok teşekkür ederim.

Ayrıca, hayatımın her anında bana her daim destek olan eşim Sabri EKİN'e ve oğullarım Muhammed Barış EKİN, Yiğit EKİN, annem Emine ÖZCAN ve Mikrobiyoloji Labarotuvarı'nda çalışan tüm arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

MEHTAP EKİN

KONYA-2021

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ... **ii**
İÇİNDEKİLER ... **iii**
SİMGELER KISALTMALAR ... **v**
ŞEKİLLER ... **vii**
ÇİZELGELER ... **vii**
ÖZET ... **vii**
SUMMARY ... **viii**
1.**GİRİŞ ve AMAÇ** ... **1**
2. GENEL BİLGİLER ... **2**
2.1. Çölyak Hastalığı ... 2
2.1.1. Tanım ... 2
2.1.2. Epidemiyoloji ... 2
2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez ... 3
2.1.4. Klinik Bulgular ... 4
2.1.5. Klinik Sınıflandırma ... 5
2.1.6. Çölyak Hastalığının Diğer Hastalıklarla İlişkisi ... 7
2.1.7. Tanı ... 7
2.1.8. Tedavi ... 10
2.2. Anti Nükleer Antikor ... 11
2.3. Anti Siklik Sitrüline Peptit Antikor ... 12
2.4. Romatoid Faktör ... 13
3. GEREÇ VE YÖNTEM ... **15**
3.1. Grupların Oluşturulması ... 15
3.2. Örneklerin Hazırlanması ... 15
3.3. Kullanılan Reaktif ve Çözeltiler ... 15
3.3.1. ANA İçin Kullanılan Reaktif ve Çözeltiler ... 15
3.3.2. Anti-CCP İçin Kullanılan Reaktif ve Çözeltiler ... 15
3.3.3. RF İçin Kullanılan Reaktif ve Çözeltiler ... 16
3.4. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler ... 16
3.5. Kimyasal Analiz ... 16
3.6. İstatistiksel Analiz ... 19
4. BULGULAR ... **21**
5. TARTIŞMA ... **24**
6. SONUÇ VE ÖNERİLER ... **29**

7. KAYNAKLAR 30
8. EKLER..... 35
EK A: Etik Kurul Kararı 35
9. ÖZGEÇMİŞ..... 36

SİMGELER VE KISALTMALAR

ANA	**:** Anti nükleer antikor
AKA	**:** Anti keratin antikor
AFA	**:** Anti filaggrin antikor
ACPA	**:** Anti sitrüline peptid antikor
APF	**:** Anti perinükleer faktör
Anti-CCP	**:** Anti siklik sitrüline peptid
Anti-DG	**:** Anti deamine gliadin peptid
Anti-dT	**:** Anti trans glutaminaz
Ca	**:** Kalsiyum
ÇH	**:** Çölyak hastalığı
DM	**:** Diabetes mellitus
DNA	**:** Deoksiribonükleik asit
dsDNA	**:** Çift sarmallı deoksiribonükleik asit
ELISA	**:** Enzime linked immunosorbent assay
EMA	**:** Endomisyum antikorları
ESPGHAN	**:** Avrupa pediatrik gastroentereloji, hepatoloji ve beslenme derneği
GE	**:** Gluten enteropatisi
HLA	**:** İnsan lökosit antijeni
IBS	**:** Huzursuz bağırsak sendromu
IgA	**:** İmmunoglobulin A
IgG	**:** İmmunoglobulin G
IgM	**:** İmmunoglobulin M
IIF	**:** İndirektflorasan
IL 15	**:** İnterlökin 15

MCV **:** Mutasyona uğramış sitrüline vimentin

MHC **:** Büyük antijenleri kompleksi

PAD **:** Peptidil arginin deiminaz

RA **:** Romatoid artrit

RF **:** Romatoid faktör

SLE **:** Sistemik lupus eritematozus

TTg **:** Doku transglutaminaz

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Çölyak hastalığında Marsh sınıflaması 13

Şekil 2.2. Normal insanda (A) ve çölyak hastalığında (B) ince bağırsaklarda fırçamsı yapının mikroskopta görünümü 13

Şekil 4.1. Hasta grubu ANA paternleri 26

Şekil 4.2. Kontrol grubu ANA paternleri 27

Şekil 3.1. Anti-CCP analizinde kullanılan kuyucuklar 33

ÇİZELGELER

Çizelge 2.1. Çölyak hastalığında yaşa göre sık görülen klinik belirtiler 5

Çizelge 2.2. Çölyak hastalığı tanısı için kullanılan ESPGHAN puanlama sistemi 9

Çizelge 2.3. Çölyak hastalığı tanısında değerlendirilen serolojik testler..... 10

Çizelge 4.1. Hasta ve kontrol grubunun yaş özellikleri..... 21

Çizelge 4.2. Çalışmaya katılan bireylerin cinsiyete göre dağılımı 22

Çizelge 4.3. Hasta ve kontrol grubunun serum RF düzeyleri..... 22

Çizelge 4.4. Hasta ve kontrol grubunun serum Anti-CCP düzeyleri..... 23

Çizelge 4.5. Hasta ve kontrol grubunun serum ANA düzeyleri 23

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Çölyak Hastalarında Anti Siklik Sitrüline Peptit Antikor, Anti Nükleer Antikor ve Romatoid Faktör Varlığının Araştırılması

Mehtap EKİN

Tibbi Mikrobiyoloji Anabilim Dali

YÜKSEK LİSANS TEZİ/KONYA-2021

Çölyak hastalığı (Gluten Enteropatisi), özellikle genetik yatkınlığı olan kişilerde çavdar, arpa ve buğday gibi tahılların içinde bulunan glutenin neden olduğu, genel olarak ince bağırsağın etkilendiği bir hastalıktır. Sistemik otoimmun bir hastalık olan çölyak hastalığının prevalansı ortalama % 0,5-1orana sahiptir. Tanı için yapılan serolojik testler yetersiz kalmakta ve kesin tanı için biyopsi yapılması gerekmektedir. Anti nükleer antikor testi (ANA), klinik uygumada en çok tercih edilen ve otoimmunite şüphesi taşıyan vakalar için kullanılan ilk test olma özelliğini taşımaktadır. Romotoid artrit (RA) hastalığında spesifitesi yüksek olan anti siklik sitrüline peptit antikorları (Anti-CCP) testi RA dışındaki otoimmun hastalıkların teşhisi için de kullanılan antikor testidir. Romatoid faktör (RF), RA teşhisi için değerlendirilen bir test olmakla birlikte RA dışındaki diğer romatizmal, inkeksiyöz ve otoimmun hastalıklarda kullanılır.

Bu çalışmanın amacı kesin çölyak tanılı çocuk ve yetişkin hastaların ve sağlıklı gönüllülerin serumlarında anti siklik sitrüline peptit antikor, anti nükleer antikor ve romatoid faktör düzeylerinin varlığı araştırılarak çölyak hastalığı ile bu testler arasında bir ilişkinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk ve Yetişkin Gastroenteroloji ve Hepatoloji Polikliniği'nde izlenen kesin çölyak hastalığı tanısı almış 68'i (%71,6) çocuk, 27'si (%28,4) yetişkin toplam 95 hasta ve kontrol grubu olarak herhangi bir hastalığı bulunmayan çocuk ve yetişkinlerden oluşan 95 sağlıklı kişi çalışmaya alındı. Hasta ve kontrollerden alınan serum örneklerinde IIFT Mosaic Hep-20-10/Liver (Monkey) (Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG, Almanya) kiti kullanılanarak indirektimmunofloresan yöntemi ile ANA, Anti-CCP ELISA (IgG) (Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG, Almanya) kiti kullanılarak mikroelisa yöntemi ile

Anti-CCP ve Rheumatoid Factor (Beckman Coulter, USA) kiti kullanlarak Immage 800 Immunchemistry System'de (Beckman Coulter, USA) nefelometrik yöntem ile RF düzeyleri analiz edildi.

Çalışmaya alınan kontrol grubunun hiçbirinde RF pozitifliği görülmezken (%0), hasta grubunda 95 kişiden 39'unda (%41,1) RF pozitifliği saptanmış ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<.001). Kontrol grubunda 95 kişiden 11'inde (%11,6), hasta grubunda ise 95 hastadan 22'sinde (%23,2) ANA pozitifliği anlamlı tespit edilmiş ve arada fark bulunamamıştır (p=.055) Anti-CCP düzeyleri kontrol grubunun birinde (%1,1), hasta grubunun üçünde (%3,2) pozitifti ve istatiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=.621).

Otoimmun temelli bir hastalık olan çölyak hastalığı ile diğer otoimmun bazı hastalıkların bir arada olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada kesin çölyak hastalığı tanısı almış hastalarda serum RF düzeylerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır. Anti-CCP ve ANA düzeylerinin kesin çölyak tanılı hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Bu verilere dayanarak RF'nin, çölyak hastalığının tanısında ileriye dönük önemli bir belirteç olabileceği ve çölyak hastalığına eşlik edebilecek RA ve/veya diğer otoimmun hastalıklar açısından önceden uyarıcı olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Anti Nükleer Antikor; Anti Siklik Sitrüline Peptit Antikor; Çölyak Hastalığı; Romatoid Faktör

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY

SELCUK UNIVERSITY

HEALTH SCIENCES INSTITUTE

The Investigation of Anti Cyclic Citrüline Peptide, Anti Nuclear Antibody and Rheumatoid Factor in Celiac Patients

Mehtap EKİN

Department of Medical Microbiology

MASTER THESIS/ Konya-2021

Celiac disease (Gluten Enteropathy) is a disease caused by gluten in grains such as rye, barley and wheat, especially in people with genetic predisposition, and generally affects the small intestine. The prevalence of celiac disease, which is a systemic autoimmune disease, has an average of 0,5-1%. Serological tests performed for diagnosis are insufficient and biopsy is required for certain diagnosis. The anti nuclear antibody test (ANA) is the most preferred clinical test and is the first test used for cases with suspected autoimmunity. In addition, it is known that serum RF value increases in some infectious diseases. Anti-cyclic citrulline peptide antibody (Anti-CCP) test has high specificity in rheumatoid arthritis (RA) but it can be used for the diagnosis of the other autoimmune disease as well. Although rheumatoid factor (RF) is a test for the diagnosis of RA, it can be used in rheumatic,infectious and autoimmune diseases.

The aim of this study is investigation of the presence of anti-cyclic citrulline peptide antibody, anti-nuclear antibody and rheumatoid factor levels in the serum of pediatric and adult patients diagnosed with celiac disease and healthy volunteers. Additionaly, to show whether there was a relationship between celiac disease and these parameters or not.

A total of 95 patients 68 (71,6%) children and 27 (28,4%) adults with celiac disease followed up in the Pediatric and Adult Gastroenterology and Hepatology Clinics of Selcuk University Faculty of Medicine. 95 healthy individuals, who did not have any disease, consisting of children and adults were included in the study as the control group. Romathoid factor and Anti-CCP tests were studied by nephelometric and micro ELISA method in Immage 800 Immunchemistry System (Beckman Coulter, USA) using Anti-CCP and Rheumatoid Factor kits (Beckman Coulter, USA). The anti nuclear

antibody tests were carried out by inditrect immunofluorescence method using Mosaic Hep-20-10/Liver (Monkey) (Euroimmun Medizinische Labor diagnostika AG, Germany) kit.

RF positivity was not detected in any of the 95 individuals of control group, while RF positivity was detected in 39 (41,1%) of the patients, and this rate has a statistically significant difference ($p < .001$). ANA positivity was detected in 22 (23,2%) of the patients and 11(11,6%) of the control group and there were no significant difference between them ($p = .055$). Similarly, Anti-CCP positivity was detected in one (1,1%) of the control group sample and three samples (3,2%) of the patients group and statistically there was not significant difference ($p = .621$).

It has been shown that celiac disease, which is an autoimmune disease, and some other autoimmune diseases coexist. According to the results of this study, there was a significant difference in serum RF levels in celiac patients compared to healthy individuals. It was found that Anti-CCP and ANA levels were not significantly different between patients with celiac disease and control group. Based on these data, it is thought that RF may be an important prospective marker in the diagnosis of celiac disease and it may be a pre-warning for RA and other autoimmune diseases that may accompany celiac disease.

Keywords: Anti Cyclic Citrullinated Peptide Antibody; Anti Nuclear Antibody; Celiac Disease; Rheumatoid Factor

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Çölyak hastalığı, diğer adıyla glutene duyarlı enteropati buğday ve arpa çavdar gibi gluten içeren tahılların alınması ile tetiklenen immunolojik bir enteropatidir. Çölyak hastalığının, neredeyse tamamının besin malabsorbsiyonuna sekonder olduğu değişken bulguları ve başlangıç yaşının hayatın ilk yılından sekizinci dekata kadar olabileceği değişken bir seyri vardır (Çekiç ve Akpınar 2013). Sessiz semptomlar hayatın ilk 3 yılında, tahılın diyete girmesiyle ortaya çıkabilmektedir. Seksenli yaşlarda geç başlangıç bildirilmiş olmasına rağmen, hastalığın semptomatik ikinci piki erişkinlerde üçüncü ve dördüncü dekatta ortaya çıkmaktadır. Hastalık asemptomatik olabildiği gibi, karın ağrısı, şişkinlik, kilo kaybı, ishal gibi malabsorbisyon semptomları ile kendini gösterebilir (Yönal ve Özdil 2014). Çoğunlukla Avrupa kökenli beyaz ırktan oluşan populasyonda çölyak hastalığı sık rastlanan bir hastalıktır. Ortalama %0,5-1'lik prevalansa sahip olan çölyak hastalığının primer tedavisi, glutensiz diyettir. Çok zor bir diyet olmasına rağmen, çoğu hastada semptomatik iyileşme sağladığı kesindir (Güllüoğlu 2014).

Hastalığın etiyolojisi tam olarak bilinmemesine rağmen hastalığa çevresel, immunolojik ve genetik faktörlerin neden olduğu düşünülmektedir. Kesin tanı koymak için hastalığın spesifik laboratuvar bulgusu olmadığından, klinik bulgular, bazı laboratuvar testleri ve ince bağırsak biyopsisi ile tanı konulabilmektedir.

Anti nükleer antikorlar (ANA), hücre çekirdeği bulunan farklı antijenleri hedefleyen geniş bir otoantikor grubunu içermektedir. ANA terimi ilk defa 1954 yılında kullanılmış olup tanı amaçlı ANA ölçümleri ilk kez 1957 yılında indirekt immunofloresan (IIF) yöntemi ile kullanıma girmiştir. ANA tespiti için çalışılan immunofloresan yöntemde kullanılması önerilen standart substrat HEp-2 olarak adlandırılan insan epitel karsinom hücreleridir (Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği 2020). ANA, klinik uygulamada en çok kullanılan otoimmunite belirteçlerindendir fakat her 20 sağlıklı bireyden birinin pozitif çıkması otoimmun hastalıkların teşhisinde ANA pozitifliği zayıf kalmaktadır (Invernizzi 2007). Özellikle kadınlarda yaşla birlikte ANA pozitifliğinin artması, miks bağ dokusu hastalığı tanısı bakımından önemli bir serolojik kriter olması, otoimun hepatit tanı kriterleri arasında olması, jüvenil kronik artrit tanısında üveit riskini öngörmek açısından önemli olması ve en önemlisi otoimmun hastalıkların tanı ve prognozunda

kullanılması nedenlerinden pozitif ANA sonuçları mutlaka klinikle birlikte yorumlanmalıdır (Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği 2020).

Sitrülin, arjinin metabolizmasında bulunan bir amino asit olup epitelyal hücre iskeletinde bulunan türü, antikorların hedefi haline gelmektedir. Sitrüline edilmiş bu proteinlerin eklem sıvısında lokal immün yanıtı uyararak romatoid artrit (RA) gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği 2020). Anti siklik sitrülüne peptit (Anti-CCP) daha çok otoimmun hastalıklardan biri olan RA teşhisi için kullanılan testlerden biridir. Spesifitesi yüksek olmasına rağmen kesin tanı için yetersiz kalmaktadır. RA teşhisi için değerlendirmeye alınan RF'nin negatif olduğu durumlarda da RA'lı hastalarda Anti-CCP pozitifliğini tespit etmek mümkün olabilmektedir.

Romatoid faktör, RA, SLE, Sjögren sendromu, skleroderma, gibi pek çok sistemik romatizmal hastalıkta saptanan ve IgG'nin Fc bölgesine karşı oluşan daha çok IgM yapısında otoantikorlardır. RF, düşük özgüllüğe sahip olmasına rağmen RA tanısında ve izleminde sık olarak kullanılmaktadır. RF, RA hastalarının %75-80'inde pozitiftir. RF titresi ile hastalık şiddeti arasında doğrusal bir ilişki vardır. RA en sık görülen sistemik otoimmun hastalıktır (Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği 2020). RF, kronik enfeksiyonlar (tüberküloz, subakut bakteriyel endokardit ve osteomiyelit) gibi diğer inflamatuvar hastalıklarda da görülebilmektedir (Tutkak 2014). Bu bilgiler doğrultusunda RF'nin otoimmun hastalıklarda kesin tanı amaçlı kullanılabileceği söylenemez fakat birçok otoimmun hastalığa eşlik ettiği için otoimmun hastalıların tanısında destekleyici bir testtir.

Bu çalışmanın amacı, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk ve Yetişkin Gastroenteroloji ve Hepatoloji Polikliniği'ne başvuran kesin çölyak tanılı hastaların ve sağlıklı gönüllülerin serumlarında Anti-CCP, ANA ve RF düzeylerini ölçerek, çölyak hastalığı ile bu testler arasında bir ilişkinin olup olmadığını belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çölyak Hastalığı

2.1.1. Tanım

Gluten enteropatisi (GE) olarak da bilinen çölyak hastalığı, özellikle genetik yatkınlığı olan kişilerde çavdar, arpa ve buğday gibi tahılların içinde bulunan glutenin sebep olduğu ve genellikle proksimal ince bağırsakların etkilendiği sistemik otoimmun bir hastalıktır (Delibaşı ve Özaslan 2015). Anne sütü kesildikten sonra her yaşta görülebilen çölyak hastalığı (ÇH) (Woodward 2011), ilk olarak 1888 yılında Samuel Gee tarafından tanımlanmış (Gee 1888) ve 1940'larda Dicke tarafından temel faktörün gluten olduğu belirlenmiştir (Van Berge-Henegouwen ve Mulder 1993). 1960'larda ise ince bağırsaktan alınan biyopsiyle de duodenum mukozasındaki tipik değişikliklere glutenin neden olduğu tespit edilmiştir (Shiner 1960, Guandalini ve Discepolo 2016). Hastalık temel olarak, ince bağırsakları etkileyen, son yıllarda yapılan çalışmalarla ise farklı semptomlara da neden olduğu ortaya çıkan sistemik bir hastalık olarak kabul edilmeye başlanmıştır (Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği 2020).

Her yaşta görülebilen bir hastalık olsa da, birçok otoimmun hastalık gibi erkeklere göre kadınlarda üç kat daha sık görülür (Green ve ark 2001). Megiorni ve ark bu durumu DQ2–DQ8 geninin erkeklere oranla kadınlarda daha sık bulunmasına bağlamış ve kadınlarda hastalığa yatkınlık oranı daha yüksek olabileceğini ifade etmiştir (Megiorni ve ark 2009).

2.1.2. Epidemiyoloji

Çölyak hastalığı başlangıçta büyük ölçüde beyaz ırkın, özellikle de Avrupa kökenli kişilerin hastalığı olarak kabul edilse de, son araştırmalara göre dünya çapında bir dağılımı olduğu ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 113 kişiden birinin çölyak hastası olduğu tespit edilmiştir. Son 50 yılda ise görülme sıklığı artmıştır (Çekiç ve Akpınar 2013). Batı Avrupa'da hastalık oranı yaklaşık %1'lik kısmını oluştururken (Schuppan ve ark 2009, Mustalahti ve ark 2010), Almanya'da %0,3, İtalya'da %0,7 ve Finlandiya'da %2,4 ortalama bir prevalans olduğu tespit edilmiştir (Mustalahti ve ark 2010). Kuzey Afrika bölgesinde yaşayan berberi arap kökenli batı sahra göçmen toplumunda prevalansı %5,6 olarak saptanmıştır. (Catassi ve ark

1999). Türkiye'de bu oran %0,3-1 arasında olduğu tespit edilmiş ve tahmin edilen hasta sayısının yaklaşık %10'una tanı konabildiği düşünülmektedir (Serin 2016).

2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez

Çölyak hastalığının etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte çevresel ve immünolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (WalkerSmith 1991,Troncone ve Auricchio 1993, Binder 2015). Kesin olarak bilinen çevresel faktörlerden biri çavdar, arpa ve buğdayda bulunan glutenin bir bileşeni olan gliadinin hastalıkla olan ilişkisidir (Çekiç ve Akpınar 2013).

Çölyak hastalığının gelişiminde genetik faktörlerin de rol aldığı düşünülmektedir (Çekiç ve Akpınar 2013). Bir ailede birinci derecede ÇH olan akraba varsa hastalık görülme oranı 10 ile 20 kat artmaktadır. (Castro-Antunes ve ark 2010). Siyah ırk ve Asyalılarda düşük, Kafkaslarda yüksek görülmesi farklı populasyon gruplarında insidansın değişkenlik gösterdiğini ve hastaların birinci derece akrabalarında hastalığın görülme oranı %10 olduğu belirlenmiştir (Çekiç ve Akpınar 2013). İnsan Doku Antijenleri (HLA) adını alan Doku Uygunluk Antijenleri Kompleksi MHC Sınıf I (HLA-A, -B, -C, -E, -F, -G), MHC Sınıf II (HLA-DR, -DP, -DQ, - DO, -DN), MHC Sınıf III (C2, C4A, C4B, PF, TNF-α, -β) ve MHC Sınıf IV (SK12W, Hsp70, AIF-I, IC7, B144, LTB, TNF, LTA, IkBL, BATI, MICA, MICB) olmak üzere dört ana gruba ayrılır (Özbolat ve ark 2014). Çölyak Hastalığı, sınıf II HLA için genetik duyarlılığın yaklaşık %40'ını veren genlerle oluşan multijenik bir hastalıktır (Louka ve Sollid 2003). Hastalığın 1972 yılında HLA-DQ8 ile 1983 yılında ise HLA-DQ2 ile ilişkisi olduğu tespit edilmiştir (Falchuk ve ark 1972, Stokes ve ark 1972, Tosi ve ark 1983). Tosi ve ark tarafından HLA-DR3 ve DR7'nin de hastalıkla ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Yaptıkları çalışmada test edilen 60 çölyak hastasının yalnızca birinde (%1,7) hem DR3 hem de DR7 negatif olarak tespit edilmiştir (Tosi ve ark 1983). Her ne kadar HLA proteinlerinin varlığı çölyak hastalığının gelişmesi için gerekli olsa da yeterli değildir (Briani ve ark 2008). Yapılan çalışmalarda çoklu HLA olmayan genlerin de ÇH için genetik risk katkıda bulunduğunu göstermiştir (Van Heel ve ark 2007, Hunt ve ark 2008).

Çölyak hastalığında gluten, bağırsak lümenindeki ve fırçamsı kenarda bulunan enzimlerle 33 aminoasit dizilimine sahip gliadin peptidine ayrışır. Pankreas, ince bağırsak ve midedeki enzimlere dayanıklı olan gliadin, doku transglutaminaz

enzimi ile deamide edilir. Daha sonra HLA-DQ8 veya HLA-DQ2 ile etkileşime giren gliadin CD4+ T hücrelerine sunulur. Doku hasarında rol oynayan sitokinlerin üretiminde rol alan CD4+ T hücrelerinden sonra B hücrelerinin aktif hale gelmesi sonucunda, diagnostik açıdan önemli olan anti deamide gliadin ve anti doku transglutaminaz antikorları üretilir. CD4+ T hücreleri ile birlikte oluşan CD8+ T hücreleri de doku hasarında rol oynarlar. Deamide gliadin peptidlerinin epitel hücrelerini uyararak IL 15 üretimini yaptığı tahmin edilmektedir. IL 15, MIC-A reseptörü NKG2D içeren CD8+ intraepitelyal lenfositlerin aktivasyonunu ve proliferasyonunu tetikler. Bu lenfositler sitotoksik hale gelip, yüzeylerinde bir HLA sınıf l benzeri protein olan ve NKG2D ve diğer epitel proteinler tarafından tanınan MIC-A eksprese eden enterositleri öldürürler. Bu immun mekanizmayla meydana gelen hasar giliadin peptidlerinin epitelde hareketini artırır (Güllüoğlu 2014).

2.1.4. Klinik Bulgular

Çölyak hastalarında klinik belirtiler bireye ve yaşa göre farklılık gösterebilmektedir. Çölyak hastalarında karın ağrısı ve ishal gibi emilim bozukluğuna bağlı gastrointestinal belirtiler ve semptomlar yaygındır (Guandalini ve Discepolo 2016). Zamanla gastrointestinal semptomlara ve yetersiz beslenmeye sebep olan malabsorbtif bozukluklar dışında çeşitli ekstraintestinal belirtilerin de olduğu kanıtlanmıştır (Maki ve ark 1988, Lo ve ark 2003, Garampazzi ve ark 2007, Roma ve ark 2009).

Klinik belirtiler arasında artrit, nörolojik bozukluklar, osteoporoz, karın ağrısı, ishal, anemi, artmış karaciğer enzimleri, deri hastalıkları gibi belirtiler görülmektedir (Green ve ark 2015, Guandalini ve Discepolo 2016).

Çölyak çocukluk çağı hastalığı olarak kabul edilse de herhangi bir yaşta başlayabilen otoimmun bir hastalıktır. ÇH semptomlar, başlangıç yaşı, serolojik ve patolojik bulguların varlığı temel alınarak sınıflandırılmaktadır (Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği 2020). Gastrointestinal ve ekstraintestinal belirtiler arasında, bebeklikten adölesan döneme kadar kusma, gelişim geriliği, kilo kaybı, gecikmiş ergenlik gibi belirtiler görülebilirken yetişkin dönemde ise osteoporoz, nöropati, kadınlarda açıklanamayan kısırlık gibi belirtiler görülebilmektedir. Çölyak hastalığına ait gastrointestinal ve ekstraintestinal belitrtiler Çizelge 2.1'de (Guandalini ve Discepolo 2016) verilmiştir.

Çizelge 2.1. Çölyak hastalığında yaşa göre sık görülen klinik belirtiler

Bebeklik dönemi	- Kusma
Bebeklikten erken çocukluk dönemine kadar	- Anoreksi - Tekrarlayan intususepsiyon - Üzgün ruh hali
Bebeklik ve erken çocukluk dönemi	- Gelişim geriliği/gelişememe
Çocukluktan adölesan dönemine kadar	- Kabızlık - Boy kısalığı
Çocukluktan yetişkin döneme kadar	- Kilo kaybı - Diş minesinde bozukluklar - Aftöz ülserler - İdiopatik nöbetler
Adölesan dönem	- Gecikmiş ergenlik
Adölesan dönemden yetişkin döneme kadar	- Demir eksikliği anemisi - Dermatitis herpetiformis - Yorgunluk - Artrit - Osteopeni - Psikiyatrik düzensizlikler - Baş ağrısı ve migren
Yetişkin dönem	- Osteoporoz - Nöropati/uyuşma - Serebellar ataksi - Kadınlarda açıklanamayan kısırlık
Her yaşta görülebilen belirtiler	- Karın ağrısı/şişkinlik - İshal - Hipertransaminazemi ve diğer karaciğer sorunları

2.1.5. Klinik Sınıflandırma

Çölyak hastalığında yaş, serolojik testler, klinik bulgular ve ince bağırsak biyopsisi bulgusuna göre bir klinik sınıflandırma yapılmıştır. 2011 yılında Oslo Sınıflaması'na göre aşağıdaki gibi tanımlanmıştır (Ludvigsson ve ark 2013, Caio ve ark 2019).

- İntestinal (klasik) çölyak hastalığı
- Ekstraintestinal (klasik olmayan) çölyak hastalığı (atipik çölyak hastalığı)
- Asemptomatik çölyak hastalığı (sessiz çölyak hastalığı)
- Potansiyel çölyak hastalığı

- Refrakter çölyak hastalığı

İntestinal (Klasik) Çölyak Hastalığı

Klasik çölyak hastalığı yaşamın 6-24. aylarında, sıklıkla süt çocukları ve küçük çocuklarda, diyetle alınan glutene bağlı kronik ishal, karın ağrısı ve şişkinliği, iştahsızlık, kusma, hipotoni, büyüme ve gelişme geriliği gibi bulguların görüldüğü hastalık tipidir (Kuloğlu 2014). Bu hastalığa sahip çocuklarda huysuzluk, mutsuzluk ve huzursuzluk olabilmektedir (Ravikumara ve ark 2006, Husby ve ark 2012). Yetişkinlerde ise kronik ishal, kilo kaybı ve malabsorbsiyon sendromu nadir görülür. Buna karşılık, kabızlık veya alternatif bağırsak ve/veya dispeptik semptomlar bulantı ve kusma gibi irritabl bağırsak sendromu (IBS) benzeri belirtiler daha sık görülmektedir (Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği 2020).

Ekstraintestinal (Klasik Olmayan) Çölyak Hastalığı (Atipik Çölyak Hastalığı)

Klasik olmayan çölyak hastalığı, emilim bozukluğu olmayan ve çoğunlukla büyük çocuk ve yetişkinlerde görülen hastalık tipidir (Kuloğlu 2014). Bu hastalık çeşidinde puberte gecikmesi, boy kısalığı, diş minesinde bozukluk, demir eksikliği anemisi, nörolojik bozukluklar, artrit, osteoporoz, nedeni belli olmayan transaminaz yüksekliği gibi belirtiler mevcuttur (Ravikumara ve ark 2006, Husby ve ark 2012, Kuloğlu 2014).

Asemptomatik Çölyak Hastalığı (Sessiz Çölyak Hastalığı)

Klinik öncesi çölyak hastalığında gluten enteropatisi tesadüfen ortaya çıkar (Demirçeken 2011). Klinik tanımlama için yeterli semptomu olmayan hastaları içerir. Ailede ÇH olan kişilerde antikor taraması yapılması veya genel populasyon taramaları sonucu tespit edilen vakalardır (Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği 2020). Bu hastalarda, biyopsi ve serolojik tanı testleri hastalık ile uyumlu olmasına karşın klinik belirti gözlenmez (Yönal ve Özdil 2014).

Potansiyel Çölyak Hastalığı

Potansiyel çölyak hastalarında anti Dtg ve anti endomisyum antikor (EMA) testleri pozitiftir fakat bağırsak biyopsisinde histolojik anormallikler mevcut değildir. Bu hastalar ileri dönemlerde çölyak hastalığına yakalanma riski taşır ve bu hastaların takibi ihmal edilmemelidir (Kuloğlu 2014).

Refrakter Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı tanısı konmuş ve en az 12 ay katı bir gutensiz diyete rağmen kalıcı semptomlar, serolojik ve intestinal villöz atrofi ile karakterize, histopatolojik iyileşme görülmeyen hastalardır. Bu hastalığa sahip bireylerin çoğu glutensiz diyet ile normale dönerken bir kısmında ise uzun süreli glutensiz diyet ile klinik yanıt alınmayabilir (Serin 2016). Glutensiz diyetle iyileşen hastaların ileri dönemlerde hastalık belirtisi verme ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır (Özer 2012). Sıklıkla 50 yaş üstü hastalarda görülür. Ülseratif jejunoileit, kollajenöz sprue ve bağırsak lenfoması gibi komplikasyonlara yol açabilir.

2.1.6. Çölyak Hastalığının Diğer Hastalıklarla İlişkisi

Çölyak hastalığı otoimmun hastalık olduğundan dolayı birçok otoimmun hastalıkla birlikte görülme riski yüksek orandadır (Metin 2016). Dermatitis herpetiformis, hashimoto tiroidi, alopesi areata, seçici IgA eksikliği, bağ dokusu hastalıkları, addison hastalığı, kromozomal hastalıklar, otoimmun hepatitler, nörolojik hastalıklar, idiopatik dilate kardiyomiyopati gibi hastalık ve sendromlarla ilişkili olabilmektedir (Caio ve ark 2019). Otoimmun tiroidit hastalığı bulunan kişilerin çölyak hastalığına yakalanma riskinin 6-7 kat artığı görülmüştür (Larizza ve ark 2001). Çölyak hastalığı tip 1 diabetes mellitus (DM) ve IgA eksikliği ile de ilişkilidir. Bu ilişkinin klinik önemi diyabetik diyare olan hastalarda sıklıkla malabsorbsiyon bulgusu olmadan şiddetli sulu diyare görülmesidir. Bu birlikteliği dışlamak için bazen anti endomisyum antikorların tayini ve/veya ince bağırsak biyopsisi düşünülmelidir (Çekiç ve Akpınar 2013). DM'li çocuklar arasında ortalama ÇH prevalansının %4,5 olduğu bildirilmiştir (Holmes 2002). Book ve ark 2001'de yaptıkları bir çalışmada Down sendromlu 2-18 yaş arası çocukların aynı zamanda ÇH'ye sahip olma prevalansının %10,3 olduğu bildirmiştir (Book ve ark 2001).

2.1.7. Tanı

Çölyak hastalığı tanısı klinik şüphe ile başlar. Ardından serolojik testler ve ince bağırsak biyopsisi ile devam eden süreci glutensiz diyete olumlu yanıt alınması durumunda kesinleşmiş konmuş olur (Delibaşı ve Özaslan 2015). Avrupa Pediatrik Gastroentereloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği'nin (ESPGHAN) ÇH tanısında değerlendirilmesi gereken önerileri mevcuttur. 1999 yılında yayınlanan klavuza göre ÇH tanısı için bir puanlama sistemi önerilmiştir. Puanlama sisteminin amacı tanı için

gerekli bulguların değerlendirilmesi olsa da bu puanlama sisteminin klinik uygulamaya geçebilmesi için ileriye dönük çalışmaların yapılması gerektiği belirtilmiştir. Buradaki amaç, puanlama sistemine göre sınırda kalan hastalık şüphesi bireylere yanlış tanı konmasını engellemektir (Kuloğlu 2014). Çizelge2.2'de (Husby ve ark 2012) gösterilen puanlama sistemine göre çölyak hastalığı tanısı için toplam 4 puan gerekmektedir (Husby ve ark 2012). 2012 yılında revize edilen kriterlere göre(Husby ve ark 2012);

- Malabsorbsiyon, kilo kaybı, diyare gibi klinik bulgular olmalıdır.
- Anti-endomisyumaktikorları pozitif olmalıdır.
- Anti-doku transglutaminaz antikor test sonucu üst sınırın en az 10 katı olmalıdır.
- HLA DQ8 ve/veya HLA DQ2 genlerine sahip olan bireyler hastalık açısından riskli sayılmadır.

Bu kriterlere sahip olan hastalara biyopsi yapılmadan tanı konulabileği ifade edilirken, kriterlerin tamamı karşılanmıyorsa kesin tanı için biyopsi yapılması gerektiği vurgulanmıştır(Husby ve ark 2012).

Çizelge 2.2.Çölyak hastalığı tanısı için kullanılan ESPGHAN puanlama sistemi

Belirtiler	**Puanlar**
Belirti yok	**0**
ÇH ile ilgili diğer belirtiler ya da Tip 1 DM ya da 1. derece yakınlarında ÇH varlığı	**1**
Malabsorpsiyonsendromu	**2**
Serum Antikorları	
Serolojik testler yapılmış ancak tüm ÇH'ye özgü antikorlar negatif	**-1**
Serolojik testler yapılmamış	**0**
Anti- dTG antikorların düşük pozitifliği veya izole anti-DGP pozitifliği	**1**
EMA pozitifliği ve/veya anti-dTG antikorların normalin üst sınırından 10 kat yüksek olması	**2**
HLA	

HLA DQ2 ve HLA DQ8 negatifliği	**0**
HLA yapılmamış ya da %50 HLA DQ2 pozitiliği (sadece HLA-DQR1-0202)	**1**
Tam HLA-DQ2 (trans veya cis) veya HLA DQ8 heterodimerlerinin pozitifliği	**2**
Histoloji	
Marsh 0-1 ya da biyopsi yapılmamış	**0**
Marsh 2 ya da 3a (villus boyu/ kript derinliği oranında orta derecede azalma) ya da	
Marsh 0–1 ve bağırsak dokusunda dTG antikorların pozitifliği	**1**
Marsh 3b ya da 3c (subtotalvillusatrofi, düz mukoza)	**2**

Anti-DGP: Anti-deamidegiladinpeptid, **Anti-dTG:** Anti-doku transglutaminaz,**EMA:**Endomisyum antikorları.

Antikor testleri çölyak hastalığının belirlenmesi için sık kullanılan testlerdir. Hastaların immünolojik testleri değerlendirildiğinde, serum IgA, anti-tTG, anti-gliadin-ıgG ve anti-endomisyum antikorları bulunmalarına karşın bu antikorların primer sebep mi yoksa doku hasarı sonucunda oluşan antikorlar mı olduğu kesin olarak bilinmemektedir (Çekiç ve Akpınar 2013).

Anti-endomisyum antikor(EMA) : Anti endomisyum antikor maymun primat özefagusunun ya da insan umblikal kordunun substrat olarak kullanıldığı sonuçlarının yorumlanması uzmanlık gerektiren bir immünfloresan testtir. Ancak IgA eksikliği olanlarda ve iki yaşından küçük çocuklarda negatif sonuç verme olasılığı vardır. Tanıda AGA ile birleştirildiğinde duyarlılığı ve negatif öngörü değeri %100'dür (Russo ve ark 1999). Glutensiz diyeti takiben negatifleşme diğer antikorlardan daha önce olmaktadır(Biagi ve ark 2001).

Anti-doku transglutaminaz antikor (Anti-dTG) : Doku Transglutaminaz **(**tTG) Antikorları endomisyum dokusunu antijen olarak algılar. Gliadin peptitleri esas olarak tTG tarafından deamine edilir. tTG ile deamine edilmis gliadin peptitleri özgül bağırsak T hücrelerinin artışına sebep olur (Biagi ve ark 2001). Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi ile tespit edilen tTG için ya rekombinan ya da insan kırmızı kan hücrelerinden elde edilen insan tTG'ı kullanılır. EMA ve tTG antikor birlikte ele alındığında klasik çölyak belirtisi gösteren olgularda

bu iki antikorun birlikte pozitif olmasının ince bağırsak biyopsisi gerekliliğini azaltabileceği yönünde görüşler bildirilmektedir(Mearin 2007, Mankai ve ark 2005).

Anti-gliadin antikor (AGA): Buğday, arpa, yulaf ve çavdarda bulunan glütenin ana komponentini oluşturan gliadin, ÇH'nin tetikleyici proteinidir. ELISA yöntemi ile çalışılan AGA testinde saflaştırılmış gliadin antijeni ile kaplı kuyucuklar kullanılmaktadır. ÇH tanısında 1954 yılından beri kullanılmakta olan AGA'nın ÇH tanısında diğer otoantikor testlerine göre duyarlılığı ve özgüllüğünün düşük olması nedeni ile günümüzde tanı amaçlı kullanılması tercih edilmemektedir. (Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği 2020).

Deamine gliadin peptid antikoru (anti-DGP): Doğal peptidlerle karşılaştırıldığında, gliadinin tTG ile deaminasyonu, modifiye gliadin peptidlerini daha immünojenik hale getirir. IgG DGP, erken çocukluk döneminde ÇH'nin tanımlanmasında özellikle yararlıdır. Antijen olarak deamine edilmiş gliadin proteinleri kullanılmaktadır.(Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği 2020).Çizelge 2.3'te hastalık tanısı için bakılan serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllük oranları verilmişti. Serolojik testlerin doğruluğu, hastanın en az 4 hafta glutenli diyet almasına bağlıdır (Yönal ve Özdil 2014)

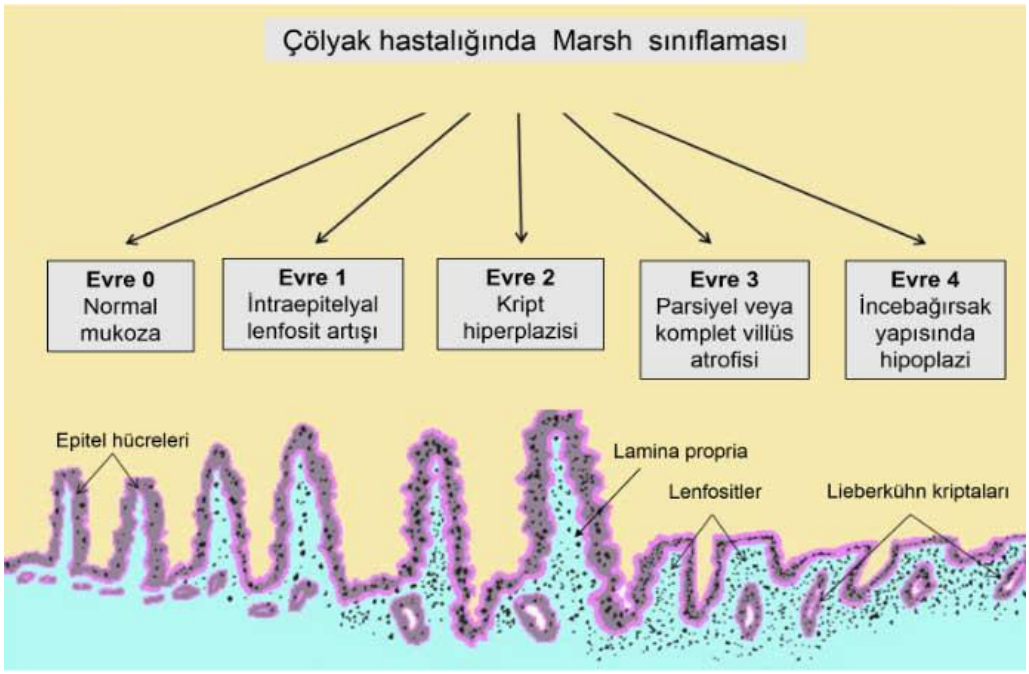
Çizelge 2.3.Çölyak hastalığı tanısında değerlendirilen serolojik testler

Test	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Anti-endomisyum antikor IgA	85-98	95-97
Doku transglutaminaz IgA	90-98	95-97
Deamine anti-gliadin antikorlar	94	97
Anti-gliadin IgA	80-90	85-90
Anti-gliadin IgG	75-85	75-90

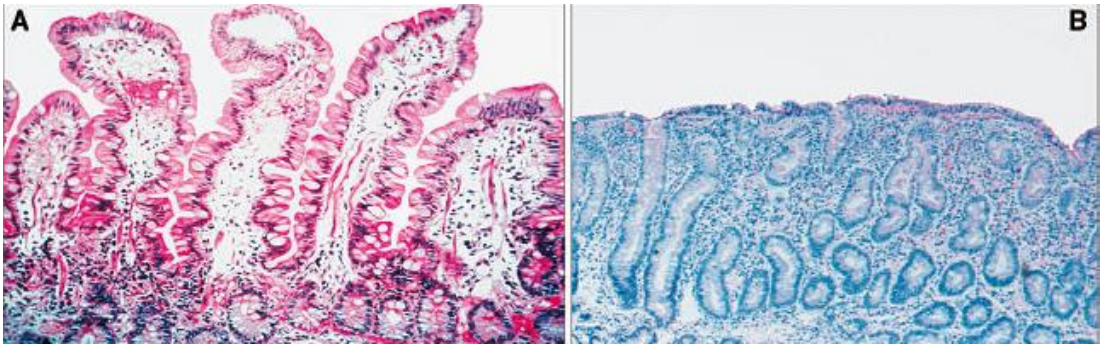
Buğday, arpa, yulaf ve çavdarda bulunan glutenin ana komponentini oluşturan gliadin, ÇH'nin tetikleyici proteinidir.ELISA yöntemi ile çalışılan AGA testinde saflaştırılmış gliadin antijeni ile kaplı kuyucuklar kullanılmaktadır (Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği 2020). Çölyak hastalığında tanı konma amaçlı kullanılan serolojik testler içerisinde antigliadin IgA ve IgG antikorlarının özgüllüğü ve duyarlılığı düşük olduğundan bunların yerine EMA ve transglutamazIgA ve IgG

antikorları tercih edilmelidir (Prince 2006, Sugai ve ark 2006, Delibaşı ve Özaslan 2015).

Serolojik testleri yapılan ve pozitif çıkan hastalara endoskopik ince bağırsak biyopsisi yapılmalıdır (Yıldırım 2020). İntestinal mukoza değişikliklerinin sınıflandırılmasında Marsh kriterleri (Şekil 2.1) kullanılmaktadır. (Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği 2020)Marsh kriterlerine göre sınıflandırılmakta olup normal biyopsi sonuçlarından total villus atrofisine kadar uzanan patolojik sonuçlarla karakterizedir. Biyopsi için dikkat edilecek en önemli nokta farklı alanlardan biyopsi örneklerinin alınmasıdır. Patolojik hasarın klinik semptomların düzeyi ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir.(Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği 2020). Yapılacak olan biyopside kript hiperplazisi, intra-epitelyal lenfositoz ve villöz atrofi izlenimi yapılmalıdır (Delibaşı ve Özaslan 2015). Çölyak tanısı için yapılan ince bağırsak mukozal biyopsi örneği Şekil 2.2' de verilmiştir (Çekiç ve Akpınar 2013). Bu aşamada tanının doğru konabilmesi için glutensiz diyetle birlikte değerlendirme yapılmalıdır (Çekiç ve Akpınar 2013, Delibaşı ve Özaslan 2015). Serolojik ölçümlerde EMA IgA, tTG ıgA ve Ttg ıgG antikorları tespit edilmişse, bu antikorların glutensiz diyet başlangıcından sonra kaybolmaları gerekmektedir (Çekiç ve Akpınar 2013) (Şekil 2.2).



Şekil 2.1.Çölyak hastalığında Marsh sınıflaması



Şekil 2.2. Normal insanda (A) ve çölyak hastalığında (B) ince bağısaklarda fırçamsı yapının mikroskopta görünümü.

Çölyak hastalığında genetik yatkınlık %100 gösterilmiş olup, ailesinde çölyak hastalığı olan kişiler bulunan, klinik belirtileri bulunmayan asemptomatik kişilerde tarama testi olarak genetik testlerin kullanılması önerilmektedir.Hastalık, MHC sınıf II antijenleri, DQ2 heterodimer varlığı (spesifik HLA- DQA1*05 ve HLA-DQB1*02 allellerinin varlığında oluĢur), DQ8 heterodimer (spesifik HLA-DQA1*03 ve HLA-DQB1*0302 allellerinin varlığında oluşur) ile birliktelik göstermektedir.DQ2 heterodimer varlığı çölyak hastalığına sahip bireylerin %90'ında, genel popülasyonda ise %20-30 oranında görülmektedir. Bu durumda bu heterodimere ve/veya ek olarak DQ8 heterodimerine sahip bireylerin yalnızca %2-3' ünde hastalık tablosu gelişmektedir. Hastalıkla ilişkili allellerin tamamının yokluğunda ÇH tanısı dışlanır(Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği 2020). Klinik örnekler serolojik testler ve biyopsi sonuçlarının yetersiz veya birbiriyle uyumsuz olması durumunda hastalarda HLA DQ2 ve DQ8 değerlendirilmelidir (Delibaşı ve Özaslan 2015).

2.1.8. Tedavi

Çölyak hastalığının tedavisinde temel ilke glutensiz diyettir. Pirinç, mısır, baklagiller, et, balık, yumurta, patates, soya fasülyesi,meyve ve sebzeler gluten içermeyen besinlerdir (Yönal ve Özdil 2014).Arpa, buğday ve çavdar gluten içeren besinler olduğu için diyetten çıkarılmalıdır (Yönal ve Özdil 2014, Delibaşı ve Özaslan 2015). Hastalığın şiddetine göre, yulafın tüketilebileceği bildirilmiş olup hastalık şiddeti yüksek olan bireylerde yulaf tüketiminin kesinlikle yasaklanması gerektiği savunulmuştur (Schmitz 1997, Hill ve ark 2005, Shepherd ve Gibson 2013). Glutensiz diyet tedavi sonucunda laboratuvar, klinik ve histolojik bulgular hastaların %80-90'ında düzelmektedir (Delibaşı ve Özaslan 2015). Birkaç gün içinde

klinik bulgular düzelmeye başlarken (Delibaşı ve Özaslan 2015), histolojik bulguların düzelmesi genellikle 6-24 ay içerisinde gerçekleşir (Catassi ve Fasano 2012).

Hastalarda D vitamini, kalsiyum (Ca), folat ve demir eksikliği değerlendirilip gerekli durumlarda takviye yapılmalıdır (Yönal ve Özdil 2014). Hastalığa karşı diyetle olumlu sonuç alınamıyorsa, çölyak hastalığına eşlik eden mikroskobik kolit, laktoz intoleransı, irritabl bağırsak sendromu, giardiazis gibi hastalıklar ve kanser, refrakter hastalık gibi komplikasyonlar değerlendirilmelidir (Harris ve ark 2012, Delibaşı ve Özaslan 2015). Laktoz intoleransına karşı ilk 3 ay laktozsuz diyet önerilmektedir (Yönal ve Özdil 2014). Ayrıca hiposplenizm gelişmesine karşı pnömokok aşısı önerilmektedir (Schmitz ve ark 2002). Refrakter hastalıkta, hastaların yaklaşık yarısında immünsupresifler ve steroidler etkili olurken, son zamanlarda hastalara kemik iliği transplantasyonu ve biyolojik ajanlar (tümör nekrosis faktör, alfa inhibitörleri, interlökin–6 antagonistleri ve anti-CD20 antagonisti)tavsiye edildiği bildirilmiştir. (Delibaşı ve Özaslan 2015).

Refrakter çölyak hastalığında, steroidlere yanıt alınamaması durumunda intestinal lenfoma ve ülseratif jejunit gelişebileceği düşünülüp, ülseratif jejunitte bağırsak obstruksiyonu ve benign ülserler oluşabilme ihtimali değerlendirilmelidir (Yönal ve Özdil 2014). Prognozun kötü olduğu bu komplikasyonda mortalite oranı 1/3'tür (Harris ve ark 2012).

2.2. Anti Nükleer Antikor

Anti-nükleer antikorlar (ANA) hücre çekirdeğinde bulunan farklı antijenleri hedefleyen çok geniş bir otoantikor grubunu içermektedir. Bu antikorların hedefi olan antijenler tüm çekirdekli hücrelerde bulunur ve hücre döngüsünde rol alırlar (Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği 2020). Klinik uygumada en çok tercih edilen otoimmunite belirteçlerinden olan serum ANA'lar (Invernizzi 2007), 1950'lerde pozitif lupus eritematozus hücre testinde görülmüştür (Mackay ve ark 1956, Holman ve Deicher 1959). İmmünofloresan teknikler ANA'ların saptanması için en yaygın kullanılan yöntemdir (Muro 2005). ANA testi, otoimmunite şüphesi taşıyan vakalar için kullanılan ilk test olma özelliğini taşır (Invernizzi 2007). İlk zamanlarda İmmünofloresan tabanlı teknikler ile kültürlenmiş hücre hatları veya dondurulmuş doku kistleri değerlendirilirken, sonraki yıllarda ANA'yı saptamak

yaygınlaşmıştır. (Pollak 1964, Doniach ve ark 1966). ANA ilk tarama yöntemi olmasına karşın teşhis için spesifik değildir çünkü otoimmun serumların çoğunda farklı özgüllüklere sahip ANA'lar mevcuttur. Buna rağmen immunofloresan yöntemi, otoantikorları taramada hassas, kapsamlı ve en çok kullanılan yöntem özelliğini taşımaktadır (Invernizzi 2007).

Anti-nükleer antikor paternlerinin birkaç otoimmun hastalıklarla ilişkili olmasına karşın pozitif çıkan her vakada otoimmun hastalığın var olduğu söylenemez. Çünkü sağlıklı bireylerin %5'inde ANA pozitifliği bulunabilmektedir. Bundan dolayı ANA tanısında pozitif olması otoimmunite teşhisinde az da olsa zayıf kalabilmektedir. 1980'lerden bu yana moleküler ve analitik tekniklerin gelişmesi klinik olarak ANA'nın prognostik ve tanısal rolünü olumlu etkilemektedir (Invernizzi 2007).

İmmunofloresan yöntemde homojen bir model gösteren spesifik ANA hedefleri arasında kromatin, çift sarmallı DNA (dsDNA), histon ve topoizomeraz bulunmaktadır. Topoizomeraz sklerodermaya, anti-dsDNA ve SLE'ye spesifik iken, anti-kromatin ve anti-histon ise çeşitli otoimmun bozukluklarda mevcuttur. Sentromerler, iç ve dış kinetokor plakalarında lokalizedir. Floresans modeli, mitotik hücrelerin yoğunlaşmış kromozomları ile ilişkili kalan fazlar arası hücrelerdeki ayrı nükleer noktalardan oluşur. Benekli ANA paternleri, geniş bir histon olmayan antijen ailesini hedefleyen otoantikorların göstergesidir. Nükleolar boyamanın, skleroderma ve diğer otoimmün hastalıklar arasında örtüşen sendromlarla ilişkili olduğu bilinmektedir ve nükleolar yapıların sayısı (Fibrillarin, U3 RNP, NOR90, B23, RNAP I-III, Th / To, PM-Scl) nükleolar ANA tarafından tanınır. Nükleer nokta paterni, çekirdeğin her tarafına dağılmış, ancak nükleolleri koruyan, değişken boyutta 3-20 nokta (yaklaşık 0,3-1μm) boyanması ile karakterize edilir(Invernizzi 2007).

2.3. Anti Siklik SitrülinePeptit Antikor

Anti siklik sitrüline peptit antikorı RA hastalığının erken tanısında rol oynayabilen antikorlardır (Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği 2020). Waaler tarafından ilk defa 1940'ta tanımlanan RF'den(Waaler 1940) sonra tıp alanında gelişme kaydedilmiş, Nienhuis ve ark 1964 yılında RA hastalığında spesifitesi yüksek olan bir başka otoantikor tanımlanmış ve bu otoantikorlara anti perinükleer

faktör (APF) ismini vermişlerdir. Yaptıkları çalışma sonucunda, RA hastalığı bulunan bireylerin %50'sinde APF bulunurken, kontrol grubunun APF pozitiflik oranı %1 olarak tespit edilmiştir (Nienhuis ve ark 1964). Hayvan özefagusundan elde edilen ve keratinlenmiş mukoza hücreleriyle reaksiyon veren anti keratin antikorları (AKA), 1979'da RA hastalarının serumlarında tespit edilmiştir (Young ve ark 1979). RA hastalığında filaggrin proteinine bağlandığı tespit edilen (Simon ve ark 1993) ve anti filaggrin antikorları olarak isimlendirilen bu antikorların, epidermal filaggrin ve profilaggrinle ilişkili proteinlerle bağ yaptıkları bildirilmiştir (Sebbag ve ark 1995).

Memelilerin epidermis kısmında, keratohiyalin granüllerde depo edilen ve profilaggrin formuyla eksprese edilen filaggrin (McKinley-Grant ve ark 1989), peptidil arginin deiminaz (PAD) enzimiyle (Ca^{+}kofaktörü aracılığı ile) sitrüline dönüşür (Vossenaar ve ark 2003). RA hastalığında, AFA'ların sitrülin haline gelen filaggrin ile bağlandıklarını fakat sitrülinleşmemiş filaggrinlere bağlanmadıkları tespit edilmiştir (Girbal-Neuhauser ve ark 1999). Eklem dokusunda sitrüllenmiş filaggrin bulunmadığından dolayı bu antikorlara anti sitrüline protein antikorlar (ACPA) adı verilmiştir (Alkan 2016).

İlk olarak 2000'de ACPA'lar serumda, Schellekes ve ark tarafından sitrüllenmiş siklik peptidi substrat olarak kullanarak ELISA yöntemiyle ölçülmüştür (Schellekens ve ark 2000). Anti-CCP1 olarak adlandırılan bu testten sonra, yine ELISA yöntemiyle Van Venrooij ve ark tarafından, günümüzde RA hastalığında duyarlılığı Anti-CCP1'den daha yüksek olan Anti-CCP2 geliştirilmiştir (van Venrooij ve Zendman 2008). Anti-CCP1 de duyarlılık %60-70 civarında iken Anti-CCP2 ile yapılan çaışmalarda %90 duyarlılık %98,2 özgüllük saptanmıştır (Gümüş 2007). En son olarakta 3.jenerasyon Anti-CCP3 testi (İNOVA/ABD) üretilmiştir fakat araştırmalarda ve rutin çalışalarda ençok tercih edilen Anti-CCP2 testidir.

Piyasaya sürüldüğü 2002'nin ikinci yarısında bu yana, Anti-CCP2 testinin tanısal özellikleri birçok laboratuar tarafından incelenmiştir. Anti-CCP2 testinin romatoid artrit erken ve spesifik tanısı için çok yararlı bir belirteç olduğunu doğrulanmıştır. Anti-CCP2 testi, RA için çok yüksek bir özgüllükle RF benzeri bir duyarlılık göstermektedir. Anti-CCP2 testi, RA hastalarını, özellikle RF testinin ayırt edilmesini olmadığı durumlarda diğer artrit hastalıklardan ayırt etmesini sağlar.Bu

antikorlar hastalıkta çok erken tespit edilebilir ve RA'nın ilerlemesi ve prognozu için bir gösterge olarak kullanılabilir (van Venrooij ve Zendman 2008).

2.4. Romatoid Faktör

Romatoid faktör (RF) ilk olarak 1922 yılında kronik bronşitli ve hepatitli hastalarda tespit edildimiştir (Dörner ve ark 2004). 1940'larda ise RA'li hastaların serumlarında anti-IgG otoantikorları keşfedildi ve bu otoantikorlara RF adı verildi (Carson ve ark 1987). RF, özgüllük, duyarlılık ve tanısal öngörü bakımından sınırlı bilgiler verse de klinikte tanı için en çok kullanılan testlerden biridir (Shmerling ve Delbanco 1991). Waaler tarafından aglütinasyon reaksiyonu ile tanımlanan RF (Waaler 1940, Franklin ve ark 1957, Firestein 2003) kas-iskelet sistemi şikâyeti olan hastaların değerlendirilmesinde en çok tercih edilen testlerden biri haline gelmiştir (Shmerling ve Delbanco 1991). Üç ana immunoglobulin sınıflarından IgG, IgM ve IgA ile ilişkilendirilen RF'ler için en yaygın olanlar IgM ve IgG'dir (Turgeon 2013). IgG'ninFc kısmına bağlanan klasik RF'lerin keşifinden sonra, IgG'nin F(ab) kısmına bağlanan ve enfeksiyoz hastalıkları, otoimmun hastalıkları ve myeloma hastalığı bulunan bireylerde de mevcut olduğu belirlenmiştir (Heimer ve ark 1982, Pilarski ve ark 1985, Hassan ve ark 1992, Terness ve ark 1996, Lapolla ve ark 2000, Newkirk 2002).

Biyolojik işlevi tam olarak bilinmeyen RF, en sık RA'lı hastalarda, düşük titrede yaşlılarda, neoplastik hastalıklarda, bulaşıcı hastalıklarda ve RA dışındaki romatizmal hastalıklarda bulunabilmektedir. Bundan dolayı RA teşhisinde yalancı pozitif RF değeri ile karşılaşılabilir. Yine RA teşhisinde seronegatif RF değeri, klinisyenler tarafından negatif RF olarak değerlendirildiğinden dolayı RA tanısında yalancı negatif olarak da değerlendirilebilmektedir (Shmerling ve Delbanco 1991). Ayrıca birçok sağlıklı bireyin çok düşük RF değerine sahip olabileceğine inanılmaktadır (Nakamura 2000). Bununla birlikte subakut bakteriyel endokardit ve Sjögren sendromunda RF'nin pozitif çıkma olasılığı vardır. Bu bilgiler ışığında RF'nin pozitif çıkması, tanı koymak için yetersiz olabilmektedir (Shmerling ve Delbanco 1991).

3. GEREÇVE YÖNTEM

3.1. Grupların Oluşturulması

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonu'nun 12.06.2019 tarih ve 2019/154 numaralı kararı ile tez projesi olarak onaylanmış ve Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Koordinatörlüğütarafından 19.202.051 numarası ile desteklenmesine karar verilmiştir.

Çalışma grubu Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk ve Yetişkin Gastroenteroloji ve Hepatoloji Polikliniği'ne başvurmuş ve kesin çölyak tanısı almış 95 hasta ve sağlıklı kişilerden oluşan 95 kontrol şekilinde oluşturulmuştur.

3.2. Örneklerin Hazırlanması

Çalışmamızda, çölyak hastalarının rutin amaçlı alınan kan numunelerinden artan serum örnekleri ve kontrol grubundan alınan kan numunelerinin serum örnekleri kullanıldı. Numuneler 4000 rpm, 15 dakika santrifüj yapıldıktan sonra elde edilen serum ependorf tüplere aktarılıp kimyasal analiz gerçekleştirilinceye kadar -80 °C'de saklandı.

3.3. Kullanılan Reaktif ve Çözeltiler

3.3.1. ANA İçin Kullanılan Reaktif ve Çözeltiler

- Floresan işaretli anti-humanIgG (1x1,5 ml)
- Pozitif kontrol (1x0,25 ml)
- Negatif kontrol (1x0,1 ml)
- Tween 20 (2x2,0 ml)
- Gliserol/kapatma medyumu (1x3,0 ml)
- pH 7,2 için tuz (2 paket)

3.3.2. Anti-CCP İçin Kullanılan Reaktif ve Çözeltiler

- Kalibratörler (5x2,0 ml)
- Pozitif kontrol (1x2,0 ml)
- Negatif kontrol (1x2,0 ml)

- Enzim konjugat reaktifi (1x12 ml)
- Numune tamponu (1x100 ml)
- Yıkama solüsyonu (1x100 ml)
- Kromojen/substrat solüsyonu (1x12 ml)
- Stop (durdurma) solüsyonu (1x12 ml)

3.3.3. RF İçin Kullanılan Reaktif ve Çözeltiler

- RF reaktifi
- Dilüsyon 1
- Numune tamponu
- Yıkama solüsyonu

3.4. Kulanılan Cihazlar ve Malzemeler

- Nefelometri cihazı (BecmanCoulterImmage 800)
- Mikroelisa okuma cihazı (BIOTEK marka)
- Slaytlar (Her biri Hep-20-10hücreleri ve primat karaciğeriyle kaplı 5×2 BIOCHIP içerir)
- Lameller (62 mmx23 mm, oda ısısına uygun hale getirildi)
- Polyetilen tüpler
- Santrifüj cihazı
- Vorteks
- Ayarlanabilir Otomatik pipetler
- Örnek saklama tüpleri (ependorf marka 1x5 ml)
- Derin dondurucu
- Distle su cihazı
- Mikroplaka yıkayıcı (BIOTEK marka)

3.5. Serolojik Analiz

Hasta ve sağlıklı kişilerden alınan ve -80 °C'de saklanan numuneler çalışılmak üzere oda sıcaklığında (20-25 °C) 20-25 dakikalık dinlenme süresinden sonra analiz edilebilir duruma getirildi. ANA indirekt immunofloresan yöntemi ile Anti-CCP ELISA yöntemi ile ve RF nefelometrik yöntem ile çalışıldı.

Serum Örneklerinde Anti Nükleer Antikor Varlığının Tespiti: ANA analizi için Mozaik Hep-20-10/Karaciğer (Maymun) (EuroimmunMedizinischeLabordiagnostika AG, Almanya) kiti kullanıldı.

Çalışma öncesinde -80 °C'de bekletilen numuneler oda sıcaklığında (20-25 °C) 20-25 dakikalık dinlenme süresinden sonra çalışabilir hale gelene kadar beklendi ve vortekslendi. ANA varlığı, BIOCHIPMozaik Hep-20-10/Karaciğer (Maymun) (EuroimmunMedizinischeLabordiagnostika AG, Almanya) kiti kullanılarak Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda bulunan floresan mikroskopta (EUROStar III Plus, Almanya) , KLİMUD derneğinin oto antikorların lab tanısı rehberi_ver3 2020 tanı rehberi temel alınarak iki farklı kişi tarafından değerlendirildi. Çalışma, aşağıda belirtilen protokolle yapıldı.

1.Fosfat tamponlu salin (PBS) solüsyonu 1 litre distile su içerisine 2 ml'lik tween solüyonu konularak hazırlandı.

2.Sporlara dizilerek numaralandırılan polyetilen tüpler içerisinde hasta örnekleri 1/100tampon çözeltisi ile dilüe edildi (10 mikrolitre hasta serumu+990 mikrolitre tampon çözeltisi).

3.Dilüsyon yapılan serum örneklerinden 30µL kite özgü olan treylere damlatıldıktan sonra içinde Hep-20-10 hücreler ve primat karaciğeri ile kaplıBIOCHIPslaylar treylerin üzerine ters çevirilerek dikkatli bir şekilde yapıştırıldı ve 30 dk oda sıcaklığında (+18 C° ile +25C°) inkübe edildi.

4.İnkübasyonunu tamamlayan BIOCHIP slaytlar şale içerisine konulan tampon çözeltisinde 5dk bekletilerek yıkama işlemi yapıldı.

5. Yıkama işlemi bittikten sonra boş treylerin üzerine 25 µLfloresan işaretli anti-human globülin (konjugat) pipetlendi ve slaytlar treylerin üzerine yapıştırıldı. Daha sonra 30 dk karanlık ortamda oda sıcaklığında (+18 C° ile +25C°) inkübasyana bırakıldı.

6.Şale içerisine konulan tampon çözeltisinde 5dk bekletilerek tekrar yıkama işlemi yapıldı.

7. Kitin içerisinden çıkan özel lamellere (62mm×23mm) 10µL'lik damlalar gliserol damlatıldı ve slaytlar BIOCHIP'ler aşağı bakacak şekilde hazırlanan lamellerin üzerine yapıştırıldı.

8. Lameller daha sonra floresan mikroskopta, karanlık ortamda 20x ve 40x'lik objektif altında değerlendirildi. Değerlendirme iki kişi tarafından gerçekleşti.

Serum Örneklerinde Anti Siklik Sitrüline Peptit Varlığının Gösterilmesi: Anti-CCP analizi için Anti-CCP ELISA (IgG) (Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG, Almanya) kiti kullanıldı.

Anti-CCP düzeyleri, Anti-CCP ELISA (IgG) (Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG, Almanya) kiti kullanılarak, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda manuel olarak çalışıldı.

1. -80 C°'den çıkartılan örnekler, çalışılma ısısına gelene kadar 20-25 dk beklendi daha sonra çözdürülen numuneler vortekslenerek çalışmaya hazır hale getirilmiş ve Euroimmun (Lubeck/Almanya) firmasının mikro elisa kiti (Anti-CCP ELISA (IgG) ile kitin protokolüne uygun bir şekilde göre çalışmaya başlandı.

2. Kitin reaktif kutusunda bulunan 12 × 8 formatında antijen kaplı kuyucuklar (strip), kalibratörler (CAL1-5), pozitif ve negatif kontroller, enzim konjugat, sample buffer, wash buffer, kromojen substrat solüsyonu ve stop solüsyonu buzdolabından (+2 C° ile +8 C°) çıkartılarak çalışma için oda ısısına gelmesi beklendi.

3. Hasta sayısı kadar poletilen tüp, plastik sporlara dizilerek numaralandırıldı.

4. Dizilen tüplere kitin protokolüne göre 1000 ml sample buffer + 10 µL hasta serumu konularak 1:100 oranında dilüsyon işlemi yapıldı.

5. Reaktif kutusundan çıkan kalibratörler, pozitif kontrol ve negatif kontrol kitin talimatına göre dilüe edilmeden hazır kullanıldı.

6. Sırası ile kalibratörler (CAL1-5), pozitif kontrol, negatif kontrol ve dilüe edilen serum örnekleri 100 µL antijen kaplı kuyucuklara aktarılıp oda ısısında (+18 C° ile +25 C°) 60 dk inkubasyona bırakıldı.

7. Wash Buffer Hazırlama: Reaktif kutusunun içinden çıkan konsantre wash buffer solüsyonu protokole göre 10 katı (wash buffer × 10) kadar distile su ile seyreltildi.

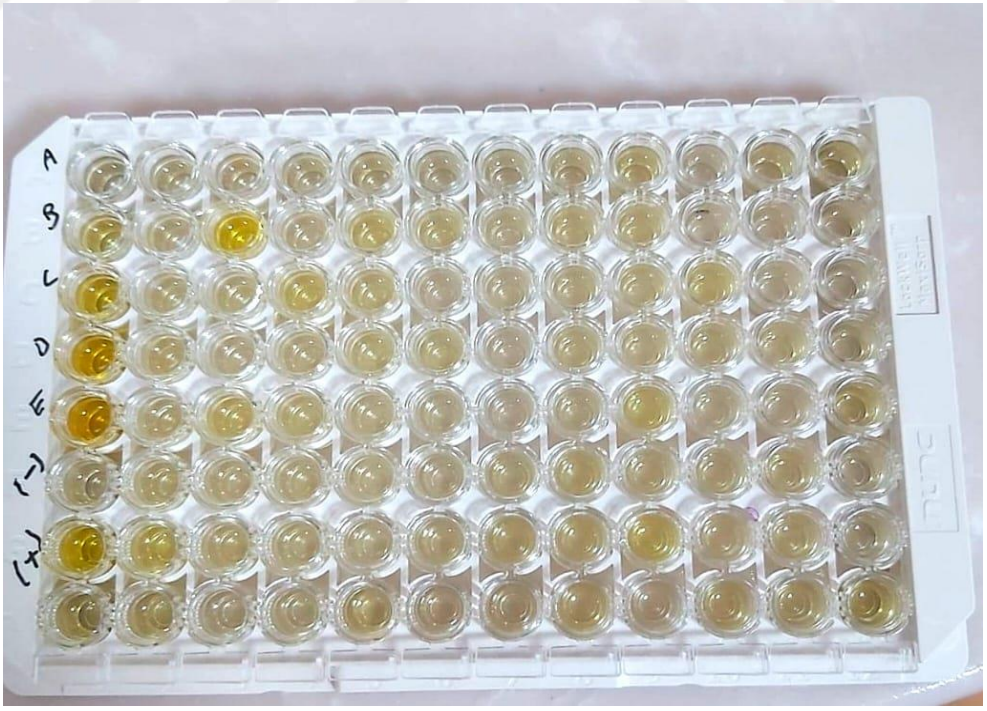
8. İnkübasyon işlemi tamamlanan Anti-CCP testi 300 µL ila 450 µL arasında yıkama cihazında (BİOTEK, ABD) otomatik olarak 3 kez yıkandı.

9. Yıkama işleminden sonra reaktifin çalışma protokolüne göre antijen kaplı kuyucuklara kullanıma hazır halde bulunan enzim konjugat solüyonundan 100 µl pipetlendi ve oda ısısında (+18 C° ile +25 C°) 30 dk bekletildi.

10. İnkübasyonu tamamlanan Anti-CCP testi 300 µL ile 450 µL arasında yıkama cihazında otomatik olarak tekrar 3 kez yıkandı.

11. Yıkama işleminden sonra reaktifin çalışma protokolüne göre antijen kaplı kuyucuklara 100 µL kromojen/substrat (TMB/H_2O_2)solüsyonu konuldu ve 30 dk ışık almayan ortamda bekletildi.

12. İnkübasyon işlemi tamamlanan Anti-CCP testine reaktifin çalışma protokolüne göre 100 µl stop (sülfirik asit) solüsyonu pipetlendi. Şekil 3.1'de gösterilen kuyucukar 30 dk içerisinde 450 nm dalga boyunda spektrofotometre cihazında okundu ve standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak Anti-CCP standart grafiğine göre değerlendirildi.



Şekil 3.1. Anti-CCP analizinde kullanılan kuyucuklar

Serum Örneklerinde RF Varlığının Tespiti: RF analizi nefelometrik yöntem ile BecmanCoulter Immage 800 cihazında çalışıldı. Yöntemin prensibi insan gamaglobulini veya koyundan elde edilmiş anti-insan gamaglobulinininden oluşan bir immunkompleks ile kaplı polisteren mikro partiküllerin RF ile aglütinasyon esasına dayanır. Agregatlar ışık saçılımına neden olur ve saçılan ışığın şiddeti RF konsantrasyonu ile doğru orantılır (Gümüş 2007).

Çalışma öncesinde -80 °C'de bekletilen numuneler oda sıcaklığında (20-25 °C) 20-25 dakikalık dinlenme süresinden sonra çalışabilir hale gelmesine kadar beklendi ve vortekslendi. RF analizine başlamadan önce cihazın (BeckmanCoulterImmage 800, Almanya) sarf malzemeleri (dilüsyon1, tampon solüsyonu, dilüsyonsegmentleri ve yıkama solüsyonu) ve reaktif karoseli kontrol edildi. Çalışmaya hazır hale getirilen numuneler cihazın, her biri 9 hasta olacak şekilde olan raklarına ve numaralarına göre godelenip (sample cup) dizildi. Cihazın çalışma prensibine göre numuneler cihaza yerleştirildikten sonra çalışma başlatıldı. Sonuçlar, nefelometrik yöntem (çözeltinin bulanıklık derecesini, bulanık ortama 90derecelik açı ile gelen ışığın kırılmasını ölçmek suretiyle, bulanıklığı oluşturan maddenin konsantrasyonunu hesaplama yöntemi) ile kalibrasyon eğrisine göre otomatik olarak değerlendirildi. Kalibrasyon eğrisi sonucuna göre referens aralığı 0-20 IU/mL baza alındı ve 20'den küçük değerler negatif kabul edildi. RF analizinde kullandığımız nefelometri cihazı Şekil 3.2'de verilmiştir.



Şekil 3.2. RF analizinde kullanılan nefelometri cihazı

3.6. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler *R* 3.6.0 (www.r-project.org) programı yardımıyla gerçekleştirildi. İstatistiksel analizler öncesinde verilerin normalliği Shapiro-Wilk normallik testi ve Q-Q grafikleri yardımıyla, grup varyanslarının homojenliği ise Levene varyans homojenlik testi ile kontrol edildi. Çalışma gruplarının yaşlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma (minimum – maksimum) şeklinde sunulurken, gruplar arası kıyas bağımsız örneklem *t*-testi ve Welch *t*-testi yardımıyla test edildi. Grupların cinsiyet dağılımları ile RF, Anti-CCP ve ANA sonuçları 2×2 çapraz tablo tasarımında gözelere düşen beklenen değerleri dikkate alarak Pearson ki-kare, Yates süreklilik düzeltmeli ki-kare ve Fisher exact testleri ile karşılaştırılırken, tanımlayıcı istatistikleri sayı (*n*) ve yüzde (%) olarak verildi. Fakat Anti-CCP sonucu, hem kontrol hem de hasta grubunda tüm bireylerde negatif olduğu için istatistiksel olarak test edilemedi. İstatistiksel analizlerde anlam seviyesi %5 olarak alındı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk ve Yetişkin Gastroenteroloji ve Hepatoloji Polikliniği'ne başvuran ve kesin çölyak tanısı almış 95 hasta, 95 kontrol grubunda olmak üzere toplam 190 kişi dâhil edildi. Her bir gruptaki 95 kişinin 68'i (%71,6) çocuk, 27'si (%28,4) yetişkindi.

Kontrol grubundakilerin genel yaş ortalaması 17,60 (±12,41, 3 – 52) ile hasta grubundakilerin yaş ortalaması 18,29 (±15,17, 2 – 61) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p=.730). Çocukların kontrol grubu yaş ortalaması 10,69 ± 4,47, hasta grubu yaş ortalaması 10,1 ± 4,30 iken, yetişkinlerin kontrol grubu yaş ortalaması 35 ± 8,15, hasta grubu yaş ortalaması 39,15 ± 12,38 idi. Gruplara göre hem çocuklar hem de yetişkinlerin yaş ortalamaları benzerdi (sırasıyla, p=.370 ve p=.153) (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Hasta ve kontrol grubunun yaş özellikleri

Yaş	**Kontrol (*n*=95)**	**Hasta (*n*=95)**	***p*-değeri**
Çocuk (*n*=68)	10,69 ± 4,47 (3 – 20)	10,01 ± 4,30 (2 – 19)	.370[1]
Yetişkin (*n*=27)	35 ± 8,15 (25 – 52)	39,15 ± 12,38 (19 – 61)	.153[2]
Genel	17,60 ± 12,41 (3 – 52)	18,29 ± 15,17 (2 – 61)	.730[1]

[1] Bağımsız örneklem *t*-testi
[2] Welch *t*-testi

Kontrol grubundakilerin %44,2'si erkek, %55,8'i kadınken, hasta grubundakilerin %31,6'sı erkek %68,4'ü kadındı. Benzer şekilde, kontrol grubundaki çocukların %48,5'i, hasta grubundakilerin ise %36,8'si erkekti. Kontrol grubundaki yetişkinlerin %33,3'ü, hasta grubundakilerin ise %18,5'i erkekti. Grupların hem geneli hem de çocuklar ve yetişkinler arasındaki cinsiyet dağılımları benzerdi (sırasıyla, p=.073, p=.165 ve p=.352) (Çizelge4.2).

Çizelge4.2.Çalışmaya katılan bireylerin cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	**Kontrol (*n*=95)**	**Hasta (*n*=95)**	***p*-değeri**
Çocuk (*n*=68)	33 (%48,5) / 35 (%51,5)	25 (%36,8) / 43 (%63,2)	.165[3]
Yetişkin (*n*=27)	9 (%33,3) / 18 (%66,7)	5 (%18,5) / 22 (%81,5)	.352[4]
Genel	42 (%44,2) / 53 (%55,8)	30 (%31,6) / 65 (%68,4)	.073[3]

[3] Pearson ki-kare testi
[4] Yates süreklilik düzeltmeli ki-kare testi

Romatid faktör için yapılan çalışmada nefelometri cihazında çizdiğimiz kalibrasyon eğrisine göre 0-20 u/mL referans aralığı kabul edildi.20'den büyük değerlerde RF pozitif ve 20'den küçük değerler negatif kabul edildidi. Kontrol grubundaki 95 kişiden her birinde RF pozitifliği görülmezken (%0), hasta grubundaki 95 bireyden 39'unda (%41,1) RF pozitifliği saptanmıştır ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahiptir (p<.001). Benzer şekilde, kontrol grubundaki çocuklarda RF pozitiflik oranı %0 iken, hasta grubundakilerde %23,5, kontrol grubundaki yetişkinlerde RF pozitiflik oranı %0 iken, hasta grubundaki yetişkinlerde ise %85,2 olarak tespit edildi ve bu oranlar arasında anlamlı fark olduğu belirlendi (sırasıyla, p<.001 ve$p$<.001) (Çizelge 4.3).

Çizelge4.3. Hasta ve kontrol grubunun serum RF düzeyleri

RF	**Kontrol (*n*=95) (Negatif / Pozitif)**	**Hasta (*n*=95) (Negatif / Pozitif)**	***p*-değeri**
Çocuk (*n*=68)	68 (%100) / 0 (%0)	52 (%76,5) / 16 (%23,5)	<.001[4]
Yetişkin (*n*=27)	27 (%100) / 0 (%0)	4 (%14,8) / 23 (%85,2)	<.001[4]
Genel	95 (%100) / 0 (%0)	56 (%58,9) / 39 (%41,1)	<.001[4]

[4] Yates süreklilik düzeltmeli ki-kare testi

Anti-CCP için yaptığımız mikroELISA çalışmasının sonucunda cut-off değerinin referans aralığı 0-5 RU/mL kabul edildi. 5'in üstündeki değerler pozitif olarak altındaki değerler negatif olarak kabul edildi. Kontrol grubundaki 95 kişiden birinde (%1,1), benzer şekilde 95 hastanın üçünde (%3,2) Anti-CCP pozitifti ve bu oranlar benzerdi (p=.621). 68 çocuktan kontrol grubunda Anti-CCP'si pozitif olan bir kişi (%1,5), hasta grubunda üç kişi (%4,4) vardı ve aralarında anlamlı fark yoktu

(*p*=.619), 27 yetişkinden oluşan kontrol ve hasta grubunda Anti-CCP'si pozitifliği tespit edilmedi. (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. Hasta ve kontrol grubunun serum Anti-CCP düzeyleri

Anti-CCP	**Kontrol (*n*=95) (Negatif / Pozitif)**	**Hasta (*n*=95) (Negatif / Pozitif)**	***p*-değeri**
Çocuk (*n*=68)	67 (%98,5) / 1 (%1,5)	65 (%95,6) / 3 (%4,4)	.619[5]
Yetişkin (*n*=27)	27 (%100) / 0 (%0)	27 (%100) / 0 (%0)	Hesaplanamaz[≠]
Genel	94 (%98,9) / 1 (%1,1)	92 (%96,8) / 3 (%3,2)	.621[5]

[5] Fisher exact testi
[≠] Hesaplanamaz

Kontrol grubundaki 95 hastadan 11'inde (%11,6), hasta grubundaki 95 hastadan ise 22'sinde (%23,2) ANA pozitifti ve aralarında anlamlı fark yoktu (*p*=.055). 68 çocuktan, kontrol grubunda 10'u (%14,7), hasta grubunda ise 21'i (%30,9) pozitifti ve ANA pozitiflik oranları hasta grubunda anlamlı bir şekilde daha yüksekti (*p*=.041). Yetişkinler arasında, kontrol ve hasta grubunda ANA pozitiflik oranı %3,7 idi ve ında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (*p*=.999) (Çizelge 4.5)

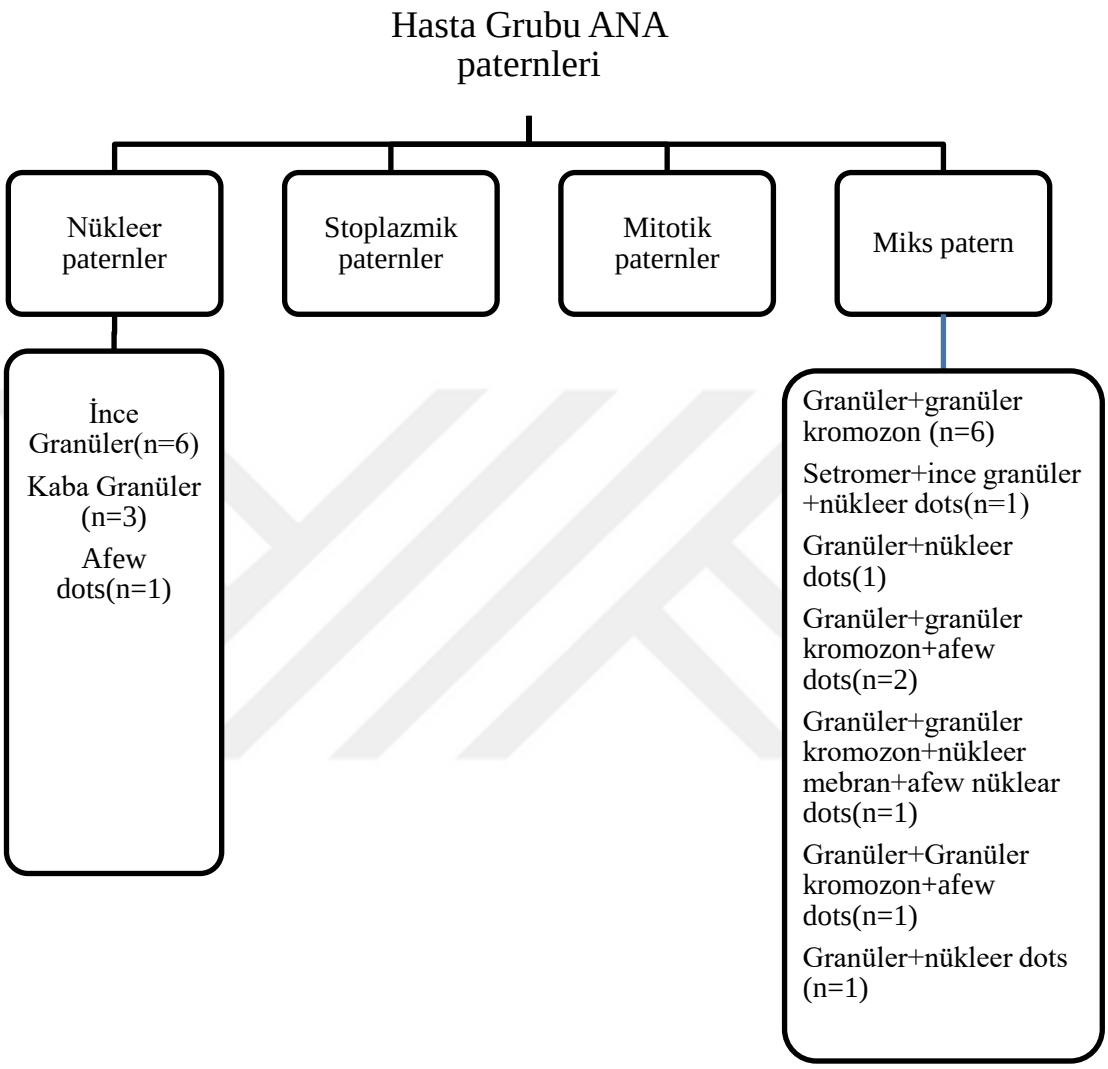
Çizelge 4.5. Hasta ve kontrol grubunun serum ANA düzeyleri

ANA	**Kontrol (*n*=95) (Negatif / Pozitif)**	**Hasta (*n*=95) (Negatif / Pozitif)**	***p*-değeri**
Çocuk (*n*=68)	58 (%85,3) / 10 (%14,7)	47 (%69,1) / 21 (%30,9)	.041[4]
Yetişkin (*n*=27)	26 (%96,3) / 1 (%3,7)	26 (%96,3) / 1 (%3,7)	.999[5]
Genel	84 (%88,4) / 11 (%11,6)	73 (%76,8) / 22 (%23,2)	.055[4]

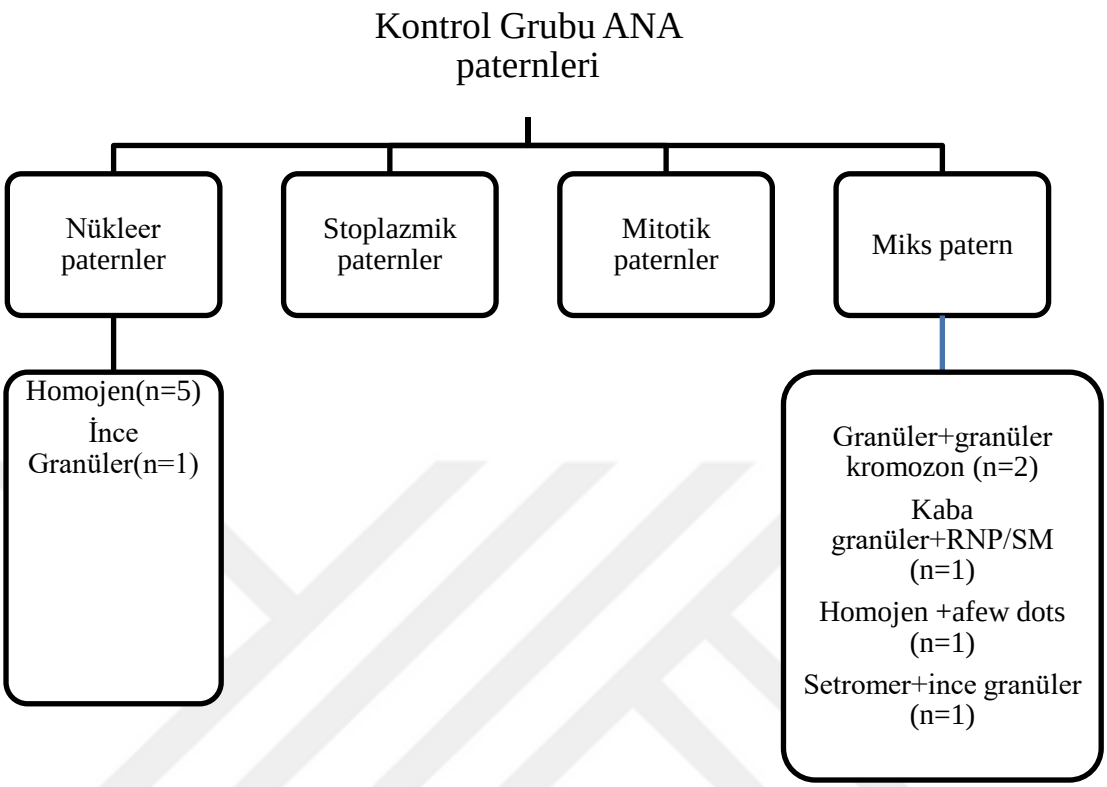
[4] Yates süreklilik düzeltmeli ki-kare testi
[5] Fisher exact testi

Anti nükleer antikor çalışmamızda görsel değerlendirmede floresan mikroskopta dilue edilmişl serum örneklerinde 1/100 ve üzerinde floresan veren paternler pozitif altindakiler negatif kabul edildi. Çalışmamızda, hasta grubundaki 95 örneğin 23'ünde pozitiflik saptanmıştır. Pozitif olan hastalarımızda ince granüler, kaba granüler, afew dots, granüler kromozom, sentromer, nükleer dots, nükleer mebran+afew nüklear dots paternleri görüldü (Şekil 4.1). Kontrol grubumuzda ise 95

bireyin 11'inde pozitiflik tespit edilmiştir. Pozitif olanlarda ise homojen, ince granüler, kaba granüler, afew dots ve setromer paternleri görüldü (Şekil 4.2).Kontrol grubu ile hasta grubununANA paternleri arasında benzerlik saptanmıştır.



Şekil 4.1. Hasta grubu ANA paternleri



Şekil 4.2. Kontrol grubu ANA paternleri

5. TARTIŞMA

Çölyak hastalığı, diğer adıyla gluten enteropatisi, çavdar, buğday ve arpa gibi besinlerdeki glutenin sebep olduğu bir hastalıktır (Delibaşı ve Özaslan 2015). İlk olarak Samuel Gee tarafından 1888 yılında tanımlanan ÇH (Gee 1888), her yaşta görülebilen bir hastalıktır (Woodward 2011). Dicke tarafından hastalığın temel nedeni gluten olduğu saptanmış (van Berge-Henegouwen ve Mulder 1993), yaklaşık yirmi yıl sonra ince bağırsak biyopsisi sonucunda glutenin neden olduğu kesin olarak tespit edilmiştir (Shiner 1960, Guandalini ve Discepolo 2016).

Son elli yılda görülme sıklığı artan (Çekiç ve Akpınar 2013) ÇH'nin prevalansı farklı toplumlara göre değişmektedir ve Türkiye'de bu oran yaklaşık %0,3-1 arasındadır (Serin 2016). Hastalığın etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir fakat çevresel, genetik ve immunolojik faktörlerin etiyolojide rol aldığı düşünülmektedir (WalkerSmith 1991,Troncone ve Auricchio 1993, Binder 2015). Siyah ırk ve Asyalılarda düşük olan insidansın Kafkaslarda yüksek olduğu bildirilmiştir (Çekiç ve Akpınar 2013).

Otoimmün hastalıklar çok çeşitlidir ve etiyolojisi bilinmeyen birçok yaygın hastalığı içerir(Houen 2019).Otoimmun hastalıkların serolojik belirteçleri hücre içi ve hücre dışı moleküllere karşı mevcut dolaşan otoantikorlardır (Tutkak 2014). Kendi moleküllerine karşı (öz antijenlere) reaksiyon veren antikorlar sağlıklı insanlarda bulunabilir ve bunlar doğal antikorlar veya otoantikorlar olarak adlandırılırlar (Fritzler 2008). Anti nükleer antikorlar klinik uygulamada en çok tercih edilen belirteçlerdendir. İmmunofloresan yöntemle tespit edilen ANA'lar otoimmun hastalıkların teşhisi için kullanılan testlerden ilk olma özelliğini taşır (Invernizzi 2007).

Anti nükleer antikorlar, bağ dokusu otoimmunitesi olan bireyleri taramak ve takip etmek için kullanılan testlerden biridir. Da Rosa Utiyama ve arkadaşları 2001'de yaptıkları çalışmada, çölyak hastalarında ve birinci derecede akrabalarında geniş bir otoantikor yelpazesi gerçekleştirmek ve verileri sağlıklı kontroller ve enflamatuvar bağırsak hastalıkları ile karşılaştırmayı amaçlamışlardır. Tüm serum numuneleri immunofloresan yöntemle çalışılmıştır. Gluten alan çölyak hastalarının tamamında ve birinci derece akrabalarının %16,1'inde EMA saptanırken, ANA pozitif oranı çölyak hatalarında %8,9 oranda, birinci derece akrabalarında %5,1

oranda tespit edilmiştir. Çalışma sonunda, çölyak hastalığı ve SLE birlikteliği nadiren bildirilmiş ve vaka raporlarında açıklanmış olup, ANA pozitif vakaların hiç birinin SLE veya diğer otoimmun hastalıklarla klinik korelasyon göstermediği sonucuna ulaşılmıştır (da Rosa Utiyama ve ark 2001). Iltanen ve arkadaşlarının primer sjögren sendromlu hastalarda, çölyak hastalığı ve ince bağırsak mukozal enflamasyonunun oluşumunu incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada, sjögren sendromlu 34 hasta ve 28 bireyden oluşan kontrol grubu değerlendirilmiş ve hastaların 22'sinde RF pozitif, 31'inde ANA pozitif olarak tespit edilmiştir. Yaptıkları çalışma sonucunda sjögren sendromlu hastaların %14'ünün gluten duyarlı enteropatiye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada sjögren sendromunun muhtemelen ÇH ile bağlantılı olarak ortaya çıkan bir durum olduğu belirtilmiştir (Iltanen ve ark 1999). 2019 yılında Almeida ve arkadaşları yapılan bir çalışmada biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalarının serumundaki ANA sıklığı ve ilgili boyama prensipleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, 161 numunenin 14'ünde yani %8.7'sinde ANA pozitif sonucu görülmüş ve pozitif çıkan tüm serumlarda nükleer ince benekli, nükleer kaba benekli ve homojen nükleer boyanma paternleri gözlemlenmiştir. (Almeida ve ark 2019). Bizim araştırmamızda ANA testi çalışılan 95 hastanın 23'ünde yani %24.2'sin de pozitif sonucu görülmüş ve pozitif çıkan serumlarda ince granüler, kaba granüler, afew dots, granüler+granüler kromozon, nükleer dots, nükleer mebran, setromer boyanma paternleri gözlemlenmiştir. Çalışamamızdaki tüm hasta grubumuzdaki ANA pozitiflik oranı (%24.2) Almeida ve arkadaşlarının belirlediği (%8.7) orandan yüksek olmasına rağmen kontrol grubu ile istatiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edemedik fakat hasta grubumuzdaki 68 çocuktan21'i (%30,9), kontrol grubundan ise 10'u (%14,7)ANA pozitifti. Çocuklarda ANA pozitiflik oranları hasta grubunda anlamlı bir şekilde daha yüksekti (p=.041). Buna göre ANA pozitifliğinin gerçek anlamı henüz anlaşılmamış olmasına karşın çocuk çölyak hastalığı olan bireylerde ANA testi, çölyak hastalığındaki adaptif otoimmunitenin bir belirteci veya risk altındaki bireyleri değerlendirmek için faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anti siklik sitrüline peptid antikorları, ilk olarak 2000 yılında keşfedilmiş ve başta RA hastalığı olmak üzere, birçok otoimmun ve romatizmal hastalıkların teşhisi için değerlendirilen serolojik belirteçlerden biridir (Schellekens ve ark 2000). Anti-CCP antikorları RA erken tanısında rol oynayabilirler. RA'e bağlı bulgular

başlamadan yıllar önce Anti-CCP serum düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Ancak son meta-analizler Anti-CCP antikorlarının pozitif prediktif değerinin %5 olduğunu, risk değerlendirilirken pozitif Anti-CCP antikor varlığının yanı sıra pozitif aile öyküsü, RF varlığı ve artralji yakınmasının da dikkate alınması gerektiğini belirtmektedirler (Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği 2020). Van Gaalen ve arkadaşları 2004 yılında yaptıkları çalışmada erken ayrışmamış artrit tanısı almış 318 hastayı izlemişler. Yaptıkları çalışma sonucunda, takibi yapılan 318 birey içerisinde Anti-CCP pozitifliği saptanan hastaların 1 yıl içinde % 75'inin, 3 yıl içinde % 93'ünde ise RA geliştiği gözlemlemişlerdir (Van Gaalen ve ark 2004). Nielen ve arkadaşları 2004'te yaptıkları çalışmada uzun süre takip ettikleri bazı RA hastalarda semptomlar başlamadan 14 yıl önce Anti-CCP1'in pozitifleştiğini tespit etmişlerdir (Nielen ve ark 2004). Forslind ve arkadaşları 2004 yılında 379 RA'lı hasta üstünde yaptıkları kohort çalışmasında Anti-CCP pozitifliğinin radyolojik olarak gösterilen eklem hasarı ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (Forslind ve ark 2004). Bizim çalışmamızda kontrol grubundaki Anti-CCP pozitiflik oran %1,1 ve hasta grubunun pozitiflik oranı %3,2 bulunmuş olup bu oranlar benzerdi ve istatsiksel olarak anlamlı değildi. 68 çocuktan kontrol grubunda Anti-CCP pozitif oranı %1,5 ve hasta grubunun pozitif oranı %4,4 olup aralarında anlamlı fark yoktu (p=.619). 27 yetişkinden kontrol ve hasta grubunda Anti-CCP'si pozitif olan hiç kimse yoktur. Yaptığımız çalışma Anti-CCP antikoru ve çölyak hastalığı arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma elde ettiğimiz verilere dayanarak Anti-CCP antikorunun çölyak hastalığında eklem ağrısı ile ilgili belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı ve çölyak hastalığına eşlik edecek otoimmun hastalık için prediktif değer olup olmayacağına dair daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır

Romatoid faktör , RA, Sjögren sendromu, skleroderma, DM ve daha pek çok sistemik romatizmal hastalıkta saptanan ve IgG'nin Fc bölgesine karşı oluşan daha çok IgM yapısında otoantikorlardır. RA hastalarında IgG türü RF de bulunabilir ancak ölçüm yöntemleri IgM yapısındaki RF'leri saptar. Düşük titrelerde RF pozitifliği akut inflamasyon, bazı viral enfeksiyonlar, kanserler, hiperglobulinemi ve yaşlılıkta da görülebilir (Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği 2020). RF, özgüllük ve duyarlılık bakımından düşük olsa da RA teşhisinde en çok kullanılan testlerden biridir. RA hastalığı dışında, yaşlılarda, bulaşıcı hastalıklarda ve diğer romatizmal hastalıklarda da teşhis amaçlı kullanılabilmektedir (Shmerling ve Delbanco 1991).

Otoimmun hastalıklar ailesine ait olan RA ve ÇH, spesifik öngörü ve tanı amaçlı kullanılan belirteçler bakımından farklılık gösterseler de epidemiyolojik olarak benzer insidans artışı ile ilişkili antikorlara sahiptir. Klinik olarak çölyak hastalığında ekstraintestinal romatizmal belirtiler gözlemlenirken, RA'da gastrointestinal belirtiler mevcuttur. Çölyak hastalığında glutensiz diyetle romatizmal belirtilerin düzelmesinde olumlu yanıt alınırken, RA hastalığı için diyet hala tartışma konusudur. Romatizmal hastalığı olan bireylerde ince bağırsak biyopsisinin mevcut olması ÇH ile romatizmal hastalıkların ortak noktasıdır. Patofizyolojik bakımdan hem RA hem de ÇH'ye hedef organdaki enzimler aracılık eder. Ayrıca her iki hastalık için genetik, disbiyotik ve artmış bağırsak geçirgenliği teorileri de ortak gösterilebilmektedir (Lerner ve Matthias 2015). Yang ve ark tarafından yapılan çalışmada, RA seropozitif hastalarda buğday protein antikorlarının varlığını ve ÇH dâhil buğdayla seropozitif ilişkili bozuklukları bulunan hastalarda RA tanısal belirteçlerin varlığı değerlendirilmiştir. Eklem ağrısı ve / veya gastrointestinal semptomları olan 844 kişiden toplanan serum numunelerinde, ÇH paneli (anti-tTG ve anti-DGP), RA paneli (Anti-CCP ve Anti-RF) ve buğday antikor paneli (IgG / IgA ila 14 buğday proteini) çalışılmıştır.128 RA + hastanın, 10'unun (% 7,8) bir veya daha fazla ÇH ayırt edici antikorlara sahip olduğu bulunmuştur (anti-tTG IgG, anti-tTG IgA, anti-DGP IgG, anti-DGP IgA). ÇH panelinde en sık Anti-tTG2 IgG (9/128,% 7) antikorları tespit edilmiştir. Anti-tTG2 IgA (2/128,% 1.6) ve anti-DGP IgA (1/128,% 0.8) oranda bulunmuş ve tüm RA+ hastaları, anti-DGP IgG'ye karşı negatif sonuç göstermiştir. Elde edilen veriler sonucunda RA'da ve buğdayla ilişkili bozukluklarla örtüşen serolojik antikor belirteç pozitifliğinin belirgin bir eğilimde olduğunu tespit etmişlerdir (Yang ve ark 2019). Caio ve ark tarafından yapılan çalışmada, bir İtalyan romatoloji kliniğine sevk edilen hasta kohortunda çölyak hastalığı tanısı için kullanılan serolojik testlerin prevalansı değerlendirmeye alınmıştır. Geniş kapsamlı olan bu çalışmada, Ocak 2005-Aralık 2013 tarihleri 67 RA, 52 Sjögren sendromu, 42 Sistemik skleroz, 35 Sistemik Lupus Eritematozus, 15 karışık bağ doku hastalığı, 11 Polimiyozit ve 10 Dermatomiyozit tanısı konmuş 232 hastanın serumlarında IgA antitransglutaminaz (TTG IgA), IgG deamidegliadin peptidleri ve IgA antiendomisyom (EMA) antikorları çalışılmıştır. Ölçülen testler sonucunda en sık saptanan antikor olan 16 hastada DGP IgG testi ve 7 hastada TTG IgA testi pozitif olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada, yüksek çölyak hastalığı antikor prevalansı tespit edilmiş olup romatolojik şikâyetlerle kliniğe başvuran

kişilerde çölyak hastalığı taramasının önemi vurgulanmıştır (Caio ve ark 2018). Akro-osteoliz, ayak ve el parmaklarının distal falankslarının emilmesi ile karakterize bir durumdur. Hosseini ve ark 2020 yılında yaptıkları çalışmada, RA ve ÇH öyküsü olan 38 yaşındaki, bir hastayı çölyak hastalığı ve akro-osteoliz açısından değerlendirmiştir. Hastanın serum RF ve Anti-CCP değerleri pozitif, ESR ve CRP değerleri yüksek çıkmış olup RA kriterleri karşılanmıştır. Kilo kaybı, ishal, pozitif anti-gliadin Ab IgG, anti-gliadin Ab IgA bulguları ve duodenum biyopsi sonuçlarına göre de çölyak hastalığı doğrulanmış ve hastada uzun zamandır devam eden ve kontrol altına alınamayan çölyak hastalığı mevcut olduğu bildirilmiştir. Çalışma sonucunda, hastalığa ikincil nedenler dışlandıktan sonra, çölyak hastalığının bu hastada akro-osteolizin birincil nedeni olduğu varsayımına ulaşılmıştır (Hosseini ve ark 2020). Çölyak hastalığı olan bireylerin RA hastalığı riski taşıyıp taşımadığını belirlemek amacıyla 2019 yılında Fayyaz ve arkadaşları tarafından yapılan kesitsel çalışmada, çölyak hastalığı tanısı almış kişilerin RA otoantikorları (RF ve Anti-CCP) değerlendirilmiş olup, elde edilen veriler üzerinde betimsel analiz yapılmıştır. Çölyak hastalığı bulunan 16 hastanın RF ve Anti-CCP değerleri pozitif çıkmış olup genel yaygınlık oranının %35 olduğu, bu durumun iltihaplı artrit ve aktif çölyak hastalığı hikâyesi olan çölyak hastaları için önemli olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışma sonucunda çölyak hastalarının, yüksek RF ve Anti-CCP pozitifliğinin prevalans oranına göre yüksek riskli grup olarak kabul edilebileceğini bildirmiş, buna karşın daha geniş kapsamlı RA taraması yapılması gerektiğini ifade etmişlerdir (Fayyaz ve ark 2019). Bu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda, çalışmaya dâhil edilen 95 çölyak hastasının 39'unda (% 41,1) RF pozitifliği görülmüş, kontrol grubunda ise RF pozitifliği görülmemiştir (% 0). Çocuk hastaların 16'sında (% 23,5) RF pozitifliği varken kontrol grubunda bu oran % 0'dır. Çalışmamızın sonuçlarına göre çölyak hastalığı ile RF testi arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle, polikliniğe çölyak şüphesi veya tanısı ile gelen hastalardan çölyak belirteçlerinin yanı sıra hastanın tanısında RF testinin de bir parametre olarak çölyak hastalığına sekonder bir otoimmun hastalığın ön belirteci olarak kullanılabileceği ve prediktif bir değerinin olabileceği kanaatindeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk ve Yetişkin Gastroenteroloji ve Hepatoloji Polikliniği'ne kesin çölyak tanısı almış 95'i hasta ve 95'i kontrol grubunda olmak üzere toplam 190 bireyin, alınan kan örneklerinden artan serumlarda inditrektimmunofloresan yöntemi ile ANA, mikroelisa yöntemi ile Anti-CCP ve nefelometrik yöntem ile RF düzeyleri tespit edilmeye çalışılmış olup bu parametrelerin çölyak hastalığı ile ilişkisi değerlendirilerek teşhis ve tedavide bir belirteç olarak kullanımının araştırılması amaçlanmıştır.

Araştırmamızda hasta ve kontrol grubuna ait toplam 190 örnek çalışmaya alınmış olup ANA, Anti-CCP ve RF testlerinin pozitifliği dikkate alınmıştır. Buna göre sırasıyla; 95 çölyak hastasının 39'unda (% 41,1) RF pozitifliği görülmüş, kontrol grubunda ise RF pozitifliği görülmemiştir (% 0). Çocuk hastaların 16'sında (% 23,5) RF pozitifliği varken kontrol grubunda bu oran % 0'dır. Anti-CCP analizinde, 95 hastanın 3'ünde (% 4,4) pozitiflik varken kontrol grubunda 1 kişide (% 1,1) poziflik mevcuttu. Çocuk hasta grubunda 3 kişi (% 4,4) pozitif, kontrol grubunda ise 1 kişi (% 1,1) pozitifti. Yetişkin kontrol ve hasta grubunda ise Anti-CCP pozitifliği yoktu (% 0). ANA analizinde, kontrol grububun 11'inde (% 11,6) hasta grubunun ise 22'sinde (% 23,2) pozitiflik mevcuttu. Bu oran çocuk hastalarda 21 (% 30,9), kontrol grubunda 10 'du (%14,7). Yetişkin hastalarda ise kontrol grubu ve hasta grubunda 1'er kişi pozitif saptanmıştır. (% 3,7).

Otoimmun hastalıklarda tanı belirteçleri farklılıklar gösterse de epidemiyolojik olarak benzerdir ve antikorlar hastalıklarla ilişkilidir. Çalışmamızın sonuçlarına göre çölyak hastalığı ile RF testi arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Çölyak hastalarında RF, Anti-CCP ve ANA pozitifliği açısından kadın ve erkek hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. ANA ve Anti-CCP testleri ise anlamlı değildir. ANA pozitifliğinin gerçek anlamı henüz anlaşılmamış olmasına karşın çocuk çölyak hastalığı olan bireylerde ANA testi, çölyak hastalığındaki adaptif otoimmunitenin bir belirteci veya risk altındaki bireyleri değerlendirmek için faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır. Benzer şekilde çölyak şüphesi veya tanısı ile gelen hastalardan çölyak belirteçlerinin yanı sıra hastanın tanısında RF testinin de bir parametre olarak çölyak hastalığına sekonder bir

otoimmun hastalığın ön belirteci olarak kullanılabileceği ve prediktif bir değerinin olabileceği kanaatindeyiz

7. KAYNAKLAR

Alkan S, 2016. Hematolojik malignitesi ve solid organ tümörü olan hastalarda rf ve anti-ccp pozitiflik oranlarının saptanması. Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gaziantep.

Binder JH, 2015. Celiacdisease. In: Harrison'sprinciples of internalmedicineEds: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL et al. New York: McGraw-HillEducation, p. 1940-42.

Almeida RM, da Silva ZDL, Leite FB, de Medeiros Nóbrega YK, 2019. Antinuclear Antibodies Patterns in Patients with Celiac Disease. Biomed. J, 1, 3.

Anwar A, Walker J, Frier B, 1998. Type 1 diabetes mellitus and Down's syndrome: prevalence, management and diabetic complications. Diabetic medicine, 15, 2, 160-3.

Bang H, Egerer K, Gauliard A, Lüthke K, Rudolph PE, Fredenhagen G, Berg W, Feist E, Burmester GR, 2007. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism, 56, 8, 2503-11.

Biagi F, Pezzimenti D, Campanella J, Vadacca G, Corazza G, 2001. Endomysial and tissue transglutaminase antibodies in coeliac sera: a comparison not influenced by previous serological testing. Scandinavian journal of gastroenterology, 36, 9, 955-8.

Book L, Hart A, Black J, Feolo M, Zone JJ, Neuhausen SL, 2001. Prevalence and clinical characteristics of celiac disease in Downs syndrome in a US study. American journal of medical genetics, 98, 1, 70-4.

Briani C, Samaroo D, Alaedini A, 2008. Celiac disease: From gluten to autoimmunity. Autoimmunity Reviews, 7, 8, 644-50.

Caio G, De Giorgio R, Ursini F, Fanaro S, Volta U, 2018. Prevalence of celiac disease serological markers in a cohort of Italian rheumatological patients. Gastroenterology and hepatology from bed to bench, 11, 3, 244.

Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, Fasano A, 2019. Celiac disease: a comprehensive current review. BMC Medicine, 17, 1, 142.

Carson D, Chen P, Fox R, Kipps T, Jirik F, Goldfien R, Silverman G, Radoux V, Fong S, 1987. Rheumatoid factor and immune networks. Annual review of immunology, 5, 1, 109-26.

Castro-Antunes MM, Magalhães R, Nobre JMM, Duarte BP, Silva GAP, 2010. Celiac disease in first-degree relatives of patients. J Pediatr (Rio J), 86, 4, 331-6.

Catassi C, Fasano A, 2012. Clinical practice: Celiac disease. N Engl J Med, 367, 2419-26.

Catassi C, Ratsch I-M, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, Asmar RE, Frijia M, Bearzi I, Vizzoni L, 1999. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? The Lancet, 354, 9179, 647-8.

Çekiç C, Akpınar Z, 2013. Çölyaksuprae. In: Harrison'sprinciples of internalmedicine Türkçe Eds: Kasper DL,Hauser SL, Jameson JL et al, 17th ed. İzmir, p. 1880- 82.

da Rosa Utiyama SR, da Silva Kotze LM, Nisihara RM, Carvalho RF, de Carvalho EG, De Sena MG, Reason IJTDM, 2001. Spectrum of autoantibodies in celiac patients and relatives. Digestive diseases and sciences, 46, 12, 2624-30.

Delibaşı T, Özaslan E, 2015. Gluten Enteropatisi (Çölyak Hastalığı, Non-tropikal Suprae). Dahiliye, 59-62.

Demirçeken FG, 2011. Gluten enteropatisi (çölyak hastalığı): Klasik bir öykü ve güncel gelişmeler. Güncel Gastroenteroloji, 15, 1, 58-72.

Doniach D, Roitt I, Walker Jt, Sherlock S, 1966. Tissue antibodies in primary biliary cirrhosis, active chronic (lupoid) hepatitis, cryptogenic cirrhosis and other liver diseases and their clinical implications. Clinical and experimental immunology, 1, 3, 237.

Dörner T, Egerer K, Feist E, Burmester GR, 2004. Rheumatoid factor revisited. Current Opinion in Rheumatology, 16, 3.

Falchuk ZM, Rogentine GN, Strober W, 1972. Predominance of histocompatibility antigen HL-A8 in patients with gluten-sensitive enteropathy. J Clin Invest, 51, 6, 1602-5.

Fayyaz B, Gunawan F, Rehman HJ, 2019. 'Preclinical'rheumatoid arthritis in patients with celiac disease: A cross-sectional study. Journal of community hospital internal medicine perspectives, 9, 2, 86-91.

Firestein GS, 2003. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. Nature, 423, 6937, 356-61.

Forslind K, Ahlmén M, Eberhardt K, Hafström I, Svensson B, 2004. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). Annals of the rheumatic diseases, 63, 9, 1090-5.

Franklin EC, Holman HR, Muller-Eberhard HJ, Kunkel HG, 1957. An unusual protein component of high molecular weight in the serum of certain patients with rheumatoid arthritis. J Exp Med, 105, 5, 425-38.

Fritzler MJ, 2008. Challenges to the use of autoantibodies as predictors of disease onset, diagnosis and outcomes. Autoimmunity reviews, 7, 8, 616-20.

Garampazzi A, Rapa A, Mura S, Capelli A, Valori A, Boldorini R, Oderda G, 2007. Clinical Pattern of Celiac Disease Is Still Changing. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 45, 5.

Gee S, 1888. On the coeliac affliction. St Barth. Hosp. Rep., 24, 17-20.

Girbal-Neuhauser E, Durieux J-J, Arnaud M, Dalbon P, Sebbag M, Vincent C, Simon M, Senshu T, Masson-Bessière C, Jolivet-Reynaud C, 1999. The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-associated antifilaggrin autoantibodies are posttranslationally generated on various sites of (pro) filaggrin by deimination of arginine residues. The Journal of Immunology, 162, 1, 585-94.

Green PHR, Lebwohl B, Greywoode R, 2015. Celiac disease. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 135, 5, 1099-106.

Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H, Neugut AI, 2001. Characteristics of Adult Celiac Disease in The Usa: Results of A National Survey. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG, 96, 1.

Guandalini S, Discepolo V, 2016. Celiac disease. In: Textbook of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. Eds: Springer, p. 453-69.

Gümüş A, 2007. Romatoid artritli hatalarda vasküler entotelial büyüme faktörü ve anti siklik sitrülinlenmiş protein antikoru seviyelerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı, İstanbul.

Harris LA, Park JY, Voltaggio L, Lam-Himlin D, 2012. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. Gastrointestinal endoscopy, 76, 3, 625-40.

Hassan J, Feighery C, Bresnihan B, Whelan A, 1992. Prevalence of anti-Fab antibodies in patients with autoimmune and infectious diseases. Clinical & Experimental Immunology, 89, 3, 423-6.

Heimer R, Wolfe LD, Abruzzo JL, 1982. Igm and igg anti-f (ab) 2 antibodies in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 25, 11, 1298-306.

Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg EJ, Horvath K, Murray JA, Pivor M, Seidman EG, 2005. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 40, 1.

Holman H, Deicher HR, 1959. The reaction of the lupus erythematosus (LE) cell factor with deoxyribonucleoprotein of the cell nucleus. J Clin Invest, 38, 11, 2059-72.

Holmes G, 2002. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. Archives of Disease in Childhood, 87, 6, 495-8.

Hosseini ME, Heidary M, Hosseini SME, Alesaedi S, Abari IS, 2020. Does Celiac Cause Acro-Osteolysis: A Case Report Study. Iranian Red Crescent Medical Journal, 22, 5.

Houen G, 2019. Autoantibodies as diagnostic tools. In: Autoantibodies. Eds: Springer, p. 1-11.

Hunt KA, Zhernakova A, Turner G, Heap GAR, Franke L, Bruinenberg M, Romanos J, Dinesen LC, Ryan AW, Panesar D, Gwilliam R, Takeuchi F, McLaren WM, Holmes GKT, Howdle PD, Walters JRF, Sanders DS, Playford RJ, Trynka G, Mulder CJJ, Mearin ML, Verbeek WHM, Trimble V, Stevens FM, O'Morain C, Kennedy NP, Kelleher D, Pennington DJ, Strachan DP, McArdle WL, Mein CA, Wapenaar MC, Deloukas P, McGinnis R, McManus R, Wijmenga C, van Heel DA, 2008. Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. Nat Genet, 40, 4, 395-402.

Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Mearin M, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, 2012. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 54, 1, 136-60.

Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP, for the Espghan Working Group on Coeliac Disease Diagnosis obotEGC, 2012. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 54, 1.

Iltanen S, Collin P, Korpela M, Holm K, Partanen J, Polvi A, Mäki M, 1999. Celiac disease and markers of celiac disease latency in patients with primary Sjögren's syndrome. The American journal of gastroenterology, 94, 4, 1042-6.

Invernizzi P, 2007. Antinuclear antibodies: general introduction. In: Autoantibodies. Eds: Elsevier, p. 129-33.

Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği, 2020. Otoantikorların Laboratuvar Tanısı Rehberi, Ankara, 1-156.

Kuloğlu Z, 2014. Çölyak hastalığı. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, 8, 2, 105-11.

Lapolla A, Fedele D, Garbeglio M, Martano L, Tonani R, Seraglia R, Favretto D, Fedrigo MA, Traldi P, 2000. Matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry, enzymatic digestion, and molecular modeling in the study of nonenzymatic glycation of IgG. Journal of the American Society for Mass Spectrometry, 11, 2, 153-9.

Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, De Silvestri A, Asti M, Badulli C, Autelli M, Coslovich E, Martinetti M, 2001. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. The Journal of pediatrics, 139, 5, 738-40.

Lerner A, Matthias T, 2015. Rheumatoid arthritis–celiac disease relationship: Joints get that gut feeling. Autoimmunity reviews, 14, 11, 1038-47.

Lo W, Sano K, Lebwohl B, Diamond B, Green PHR, 2003. Changing Presentation of Adult Celiac Disease. Digestive Diseases and Sciences, 48, 2, 395-8.

Louka AS, Sollid LM, 2003. HLA in coeliac disease: Unravelling the complex genetics of a complex disorder. Tissue Antigens, 61, 2, 105-17.

Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KEA, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C, 2013. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. Gut, 62, 1, 43-52.

Mackay I, Taft L, Cowling D, 1956. Lupoid hepatitis. The Lancet, 268, 6957, 1323-6.

Maki M, Kallonen K, LÄHdeaho ML, Visakorpi JK, 1988. Changing Pattern of Childhood Coeliac Disease in Finland. Acta Paediatrica, 77, 3, 408-12.

Mankai A, Sakly W, Landolsi H, Gueddah L, Sriha B, Ayadi A, Sfar M, Skandrani K, Harbi A, Essoussi A, 2005. Tissue transglutaminase antibodies in celiac disease, comparison of an enzyme linked immunosorbent assay and a dot blot assay. Pathologie Biologie, 53, 4, 204-9.

McKinley-Grant LJ, Idler WW, Bernstein IA, Parry D, Cannizzaro L, Croce CM, Huebner K, Lessin SR, Steinert PM, 1989. Characterization of a cDNA clone encoding human filaggrin and localization of the gene to chromosome region 1q21. Proceedings of the National Academy of Sciences, 86, 13, 4848-52.

Mearin ML, 2007. Celiac disease among children and adolescents. Current problems in pediatric and adolescent health care, 37, 3, 86-105.

Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Nenna R, Maiella G, Lulli P, Mazzilli MC, 2009. HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. Human Immunology, 70, 1, 55-9.

Metin S, 2016. Çölyak hastalığında nutrisyon. Güncel Gastroenteroloji, 20, 3, 259-62.

Muro Y, 2005. Antinuclear antibodies. Autoimmunity, 38, 1, 3-9.

Murray JA, Frey MR, Oliva-Hemker M, 2018. Celiac Disease. Gastroenterology, 154, 8, 2005-8.

Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, Murray L, Metzger M-H, Gasparin M, Bravi E, Mäki M, 2010. The prevalence of celiac disease in Europe: Results of a centralized, international mass screening project. Annals of Medicine, 42, 8, 587-95.

Nakamura RM, 2000. Progress in the use of biochemical and biological markers for evaluation of rheumatoid arthritis. Journal of clinical laboratory analysis, 14, 6, 305-13.

Newkirk MM, 2002. Rheumatoid factors: host resistance or autoimmunity? Clinical immunology, 104, 1, 1-13.

Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, Van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, Habibuw MR, Vandenbroucke JP, Dijkmans BA, 2004. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 50, 2, 380-6.

Nienhuis R, Mandema E, Smids C, 1964. New serum factor in patients with rheumatoid arthritis: the antiperinuclear factor. Annals of the rheumatic diseases, 23, 4, 302.

Nisihara R, Kotze L, Utiyama S, Oliveira N, Fielder P, Messias-Reason I, 2006. Alterations of TSH in Down syndrome patients: a hard interpretation. Rev Med Lab, 46, 333-7.

Nisihara RM, Kotze L, Utiyama SR, Oliveira NP, Fiedler PT, Messias-Reason IT, 2005. Celiac disease in children and adolescents with Down syndrome. J Pediatr (Rio J), 81, 5, 373-6.

Nisihara RM, Skare TL, Silva MB, Messias-Reason IT, Oliveira NP, Fiedler PT, Utiyama SR, 2007. High positivity of anti-CCP antibodies in patients with Down syndrome. Clinical rheumatology, 26, 12, 2031-5.

Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H, 1999. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 11, 10.

Özbolat G, Dündar Yenilmez E, Tuli A, 2014. İnsan Lökosit Antijenleri, Yapı ve İşlevleri. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 23.

Özer B, 2012. Çölyak Hastalığı. İç Hastalıkları Dergisi, 19, 73-8.

Pilarski LM, Piotrowska-Krezolak M, Gibney DJ, Winger L, Winger C, Mant MJ, Ruether BA, 1985. Specificity repertoire of lymphocytes from multiple myeloma patients. I. High frequency of B cells specific for idiotypic and F (ab′) 2-region determinants on immunoglobulin. Journal of clinical immunology, 5, 4, 275-84.

Pollak VE, 1964. Antinuclear antibodies in families of patients with systemic lupus erythematosus. New England Journal of Medicine, 271, 4, 165-71.

Prince HE, 2006. Evaluation of the INOVA diagnostics enzyme-linked immunosorbent assay kits for measuring serum immunoglobulin G (IgG) and IgA to deamidated gliadin peptides. Clinical and Vaccine Immunology, 13, 1, 150-1.

Ravikumara M, Tuthill DP, Jenkins HR, 2006. The changing clinical presentation of coeliac disease. Archives of disease in childhood, 91, 12, 969-71.

Roma E, Panayiotou J, Karantana H, Constantinidou C, Siakavellas SI, Krini M, Syriopoulou VP, Bamias G, 2009. Changing Pattern in the Clinical Presentation of Pediatric Celiac Disease: A 30-Year Study. Digestion, 80, 3, 185-91.

Russo PA, Chartrand LJ, Seidman E, 1999. Comparative analysis of serologic screening tests for the initial diagnosis of celiac disease. Pediatrics, 104, 1, 75-8.

Schellekens GA, Visser H, De Jong BA, Van Den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, Van Venrooij WJ, 2000. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a

cyclic citrullinated peptide. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 43, 1, 155-63.

Schmitz F, Herzig K-H, Stüber E, Tiemann M, Reinecke-Lüthge A, Nitsche R, Fölsch UR, 2002. On the pathogenesis and clinical course of mesenteric lymph node cavitation and hyposplenism in coeliac disease. International journal of colorectal disease, 17, 3, 192-8.

Schmitz J, (1997). Lack of oats toxicity in coeliac disease: Toxic fraction makes up less of total protein than in other cereals, British Medical Journal Publishing Group.

Schuppan D, Junker Y, Barisani D, 2009. Celiac Disease: From Pathogenesis to Novel Therapies. Gastroenterology, 137, 6, 1912-33.

Sebbag M, Simon M, Vincent C, Masson-Bessiere C, Girbal E, Durieux J-J, Serre G, 1995. The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. J Clin Invest, 95, 6, 2672-9.

Shepherd SJ, Gibson PR, 2013. Nutritional inadequacies of the gluten-free diet in both recently-diagnosed and long-term patients with coeliac disease. Journal of Human Nutrition and Dietetics, 26, 4, 349-58.

Shiner M, 1960. Coeliac disease: histopathological findings in the small intestinal mucosa studies by a peroral biopsy technique. Gut, 1, 48-54.

Shmerling RH, Delbanco TL, 1991. The rheumatoid factor: An analysis of clinical utility. The American Journal of Medicine, 91, 5, 528-34.

Simon M, Girbal E, Sebbag M, Gomes-Daudrix V, Vincent C, Salama G, Serre G, 1993. The cytokeratin filament-aggregating protein filaggrin is the target of the so-called. J Clin Invest, 92, 3, 1387-93.

Stokes PL, Holmes GKT, Asquith P, Mackintosh P, Cooke WT, 1972. HISTOCOMPATIBILITY ANTIGENS ASSOCIATED WITH ADULT CŒLIAC DISEASE. The Lancet, 300, 7769, 162-4.

Sugai E, Vázquez H, Nachman F, Moreno ML, Mazure R, Smecuol E, Niveloni S, Cabanne A, Kogan Z, Gómez JC, 2006. Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin–related peptides in celiac disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 4, 9, 1112-7.

Terness P, Navolan D, Moroder L, Siedler F, Weyher E, Kohl I, Dufter C, Welschof M, Drugarin D, Schneider F, 1996. A natural IgA-anti-F (ab') 2gamma autoantibody occurring in healthy individuals and kidney graft recipients recognizes an IgG1 hinge region epitope. The Journal of Immunology, 157, 9, 4251-7.

Tosi R, Vismara D, Tanigaki N, Ferrara GB, Cicimarra F, Buffolano W, Follo D, Auricchio S, 1983. Evidence that celiac disease is primarily associated with a DC locus allelic specificity. Clinical Immunology and Immunopathology, 28, 3, 395-404.

Tutkak H, 2014. Romatolojik Hastalıkların Tanısında Otoantikorlar. Erişim tarihi, 01 Ocak 2021. Erişim adresi,http://ichastaliklariromatoloji.medicine.ankara.edu.tr/wpcontent/uploads/site/680/2014/02/Romatolojik-Hastal%C4%B1klar%C4%B1nTan%C4%B1s%C4%B1nda-Otoantikorlar.pdf

van Berge-Henegouwen GP, Mulder CJ, 1993. Pioneer in the gluten free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten free diet. Gut, 34, 11, 1473-5.

van Heel DA, Franke L, Hunt KA, Gwilliam R, Zhernakova A, Inouye M, Wapenaar MC, Barnardo MCNM, Bethel G, Holmes GKT, Feighery C, Jewell D, Kelleher D, Kumar P, Travis S, Walters JRF, Sanders DS, Howdle P, Swift J, Playford RJ, McLaren WM, Mearin ML, Mulder CJ, McManus R, McGinnis R, Cardon LR, Deloukas P, Wijmenga C, 2007. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. Nat Genet, 39, 7, 827-9.

van Venrooij WJ, Zendman AJ, 2008. Anti-CCP2 antibodies: an overview and perspective of the diagnostic abilities of this serological marker for early rheumatoid arthritis. Clinical reviews in allergy & immunology, 34, 1, 36-9.

Vossenaar ER, Zendman AJ, van Venrooij WJ, 2003. Citrullination, a possible functional link between susceptibility genes and rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther, 6, 1, 1.

Waaler E, 1940. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica, 17, 2, 172-88.

Woodward J, 2011. Coeliac disease. Medicine, 39, 173–7.

Yang Y, Deshpande P, Krishna K, Ranganathan V, Jayaraman V, Wang T, Bei K, Rajasekaran JJ, Krishnamurthy H, 2019. Overlap of Characteristic Serological Antibodies in Rheumatoid Arthritis and Wheat-Related Disorders. Disease markers, 2019.

Yıldırım E, 2020. Çölyak Hastalığı ve Glutensiz Besleme. Genel Sağlık Bilimleri Dergisi, 2, 3, 175-87.

Young B, Mallya R, Leslie R, Clark C, Hamblin T, 1979. Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. Br Med J, 2, 6182, 97-9.

Yönal O, Özdil S, 2014. Çölyak hastalığı. Güncel Gastroentoloji, 18, 1, 93-100.

Van Gaalen F, Linn-Rasker S, Van Venrooij W, De Jong B, Breedveld F, Verweij C, Toes R, Huizinga T, 2004. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. Arthritis & Rheumatism, 50, 3, 709-15.

9. ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Ulukışla/Niğdede doğdum. İlköğrenimimi Beyağıl köyü ilkokulunda ve ortaokulu karaman Yunus Emre Orta Okulunda tamamladım. Daha sonra Orta Öğrenimimi Karaman Lisesinde tamamladım. Ön lisans eğitimimi Kafkas üniversitesi Kars MeslekYüksek Okulu Tıbbi Laboratuvar bölümünde tamamladım. Daha sonra Atatürk Üniversitesi Acil Yardım ve Afet Yönetimi bölümünü tamamladım. Yüksek lisans eğitimimi Selçuk üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünde devam etmektedir.2009 yılında itibaren Selçuk Üniversitesi Selçuk Tıp Fakültesi hastanesinde çalışmaktayım.