



Diseases Caused by Gluten and Gluten Metabolism Disorder

Aybüke İmik^{1,a,*}, Ceren Gezer^{2,b}

¹Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
²Doğu Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Mağusa/ KKTC

*Corresponding author

ARTICLE INFO	ABSTRACT
<p><i>Review Article</i></p> <p>Received : 31.01.2024 Accepted : 30.03.2024</p> <p>Keywords: Gluten Gliadin Celiac Wheat allergy Non-celiac gluten sensitivity</p>	<p>Foods containing gluten have an important place in people's diet. There are diseases that occur due to gluten metabolism disorder, and these can be classified as celiac disease, IgE-mediated allergy to wheat and non-celiac gluten sensitivity. There are differences between individuals' gluten sensitivities, and if individuals with gluten sensitivity consume foods containing gluten, significant changes may occur in their histopathological structures and autoimmune systems in many tissues, especially the intestinal tissue. Changes in the histopathological structure of tissues vary depending on the tissues. Changes in the autoimmune system can be detected by examining at least one or more of the parameters such as Transglutaminase, Gliadin, IgA, IgG, CD4 and CD8. Although the effective treatment method for diseases caused by gluten metabolism disorders is a gluten-free/gluten-restricted diet, identifying the mechanisms and molecules involved in the immune system may lead to the creation of new treatment methods. The aim of this study is to compile the relationship between gluten and diseases caused by gluten metabolism disorders.</p>

Türk Tarım – Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi, 12(7): 1225-1230, 2024

Gluten ve Gluten Metabolizması Bozukluğuna Bağlı Oluşan Hastalıklar

MAKALE BİLGİSİ	ÖZ
<p><i>Derleme Makalesi</i></p> <p>Geliş : 31.01.2024 Kabul : 30.03.2024</p> <p>Anahtar Kelimeler: Gluten Gliadin Çölyak Buğday alerjisi Çölyak dışı gluten duyarlılığı</p>	<p>İnsanların beslenmesinde gluten içeren besinler önemli yer tutmaktadır. Gluten metabolizması bozukluğuna bağlı oluşan hastalıklar bulunmakta olup bunlar çölyak hastalığı, buğdaya karşı IgE aracılı alerji ve çölyak dışı gluten duyarlılığı olarak sınıflandırılabilir. Bireylerin gluten duyarlılıkları arasında farklılıklar olup gluten duyarlılığı olan bireylerin gluten içeren besinleri tüketmeleri durumunda en başta bağırsak dokusu olmak üzere birçok dokuda histopatolojik yapılarında ve otoimmün sistemlerinde önemli değişiklikler meydana gelebilir. Dokuların histopatolojik yapısındaki değişiklikler dokulara göre değişmektedir. Otoimmün sistemdeki değişiklikler ise Transglutaminaz, Gliadin, IgA, IgG, CD4 ve CD8 gibi parametrelerden en az birinin veya birkaçının incelenmesi ile tespit edilebilir. Gluten metabolizması bozukluğuna bağlı oluşan hastalıklarda etkili tedavi şekli glutensiz/gluten kısıtlı diyet olmakla birlikte bağışıklık sisteminde rol alan mekanizma ve moleküllerin saptanması yeni tedavi yöntemlerini oluşturulmasına yol gösterebilir. Bu çalışmada amaç gluten ve gluten metabolizması bozukluğuna bağlı oluşan hastalıklar arasındaki ilişkinin derlemesidir.</p>

^a aybukeimik@gmail.com

^b <https://orcid.org/0000-0003-4697-812X>

^b <https://orcid.org/0000-0002-5647-0103>

^b ceren.gezer@emu.edu.tr



This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License

Giriş

İnsanlar günlük yaşamlarını devam ettirebilmek için beslenmek zorundadırlar. Beslenme yaşamın sürdürülmesi, büyüme ve gelişme, sağlığın korunması, geliştirilmesi, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi için gerekli olan besin bileşenlerinin besinler ile vücuda alınarak kullanılmasıdır. Bireylerin cinsiyet, yaş, sağlık durumu, fiziksel aktivite, genetik özellikler, psikososyal faktör göz önüne alınarak kişiye özgü besin ögesi ve enerji gereksinimi sağlanmalıdır. Bu gereksinimlerin karşılanması için gerekli olan besin gruplarından biri tahıllardır. Tahıl grubu pirinç, bulgur, ekme, makarna, erişte, kuskus ve kahvaltılık tahılları içermektedir. Bu besinlerin çoğu buğday, arpa, yulaf, çavdar ve mısır gibi tahıllardan üretilmektedir (TÜBER, 2022). Tahıllar nişasta, protein, selüloz, vitamin ve mineralleri içermektedir. Tahıllarda gluten oluşturan proteinler bulunmaktadır (Emiroğlu, 2017). Buğday tanesinin yaklaşık olarak %5,4'nü proteinler oluşturmada bununda yaklaşık olarak %70-80'ini gluten oluşturan (glutelin ve prolamin) proteinlerden oluşmaktadır (Türksoy ve Özkaya, 2006; Hudacko ve ark., 2013; Wieser ve ark., 2023). Sağlıklı insanlarda gluten oluşturan proteinler diğer proteinler gibi sindirim sisteminde salgılanan pepsin, tripsin ve kimotripsin vb. enzimler tarafından sindirilebilmektedir. Ancak, özellikle HLA-DQ2 ve DQ8 diye adlandırılan genlere sahip bireyler bu proteinlere duyarlı oldukları için başta bağışıklık sistemi ve sindirim sistemi olmak üzere birçok organ ve dokuda sorunların oluşmasına neden olabilmektedirler (Soya ve Ün, 2014; Sümer ve ark., 2015). Çölyak hastalığı gluten metabolizması bozukluğuna bağlı olarak gelişen en tipik örneği olup dünya popülasyonunun %0,6 ile %1 arasında değişiklik göstermektedir. Türkiye'de ise klinik olarak kesin bilgi olmamakla beraber doku transglutaminaza karşı antikor sıklığı %1,3 olarak bildirilmiştir (Yönel ve Özdemir, 2014). Gluten metabolizmasına bağlı oluşan hastalıkların teşhisinde histopatolojik ve immunohistokimyasal değerlendirmeler yardımcı olmaktadır (İmik ve ark., 2024). Glutene duyarlı olan bireylerde glutensiz diyet önerilmektedir (Biesiekierski, 2017). Bu çalışmadaki amaç gluten ve gluten metabolizması bozukluğuna bağlı oluşan hastalıklar arasındaki ilişkinin derlemesidir.

Gluten Yapısı ve Metabolizması

İnsan beslenmesinde tahılların çok önemli yeri bulunmaktadır. Tahıl grubu %65-75 karbonhidrat, %7-12 protein, %2-6 yağ ve % 12-14 oranında su içerir (Baniwal ve ark., 2021). Buğday, Poaceae familyasına ait olan bir besindir. Yapısında bulunan posa, antioksidanlar, serbest ve esterleşmiş fenolik asitler, vitamin ve mineral açısından zengin olması ile vücudumuzda metabolik fonksiyonların sürdürülmesinde önemli role sahiptir (Xu ve ark., 2019). Buğday tanesi %8-15 oranında protein içermekte olup bunun %70-80'ini gluten proteinleri oluşturmaktadır (Wieser ve ark., 2023). Gluten oluşturan proteinler bazı çiçekli bitki türleri arasında tohumun çimlenmesi ve büyümesi için enerji kaynağı olarak kullanılan depo proteindir. Buğday, arpa, çavdar gibi tahıl ürünlerinin endospermde bulunmaktadır. Gluten, glutelin ve prolamin proteinlerinin birleşimi ile oluşur. Prolaminler

buğdayda gliadin, çavdarda sekalin, arpada hordein yulafta avenin ve mısırdaki zein olarak adlandırılır (Aziz ve ark., 2015). Tahıllarda bulunan gliadin ve prolamin oranları çevresel faktörler ve genetik özelliklere bağlı olarak değişebilir (Cabanillas, 2020). Gliadin ve glutelin, prolamin ve glutamin aminoasitlerinden zengindir (Nordqvist ve ark., 2012). Glutenle ilişkili proteinler malt, tritikale, kılçıksız buğday ve kamut içeriğinde yer alabilmektedir (Biesiekierski, 2017). Gluten yapısı özelliği ile viskozite sağladığı için gıda endüstrisinde önemli bir yere sahiptir. Hamurda elastikiyet, su tutucu özelliği, yapışkanlığı ile ekme ve fırınlanan ürünlerde kullanılır. Gluten kaliteli ekme üretimi için hamurun elastikiyet özelliği ile ekme içinin yapısına katkıda bulunmaktadır (Šmídová ve Rysová, 2022). Bununla beraber organoleptik özellikler sağlayarak makarna, et, dondurma, soslar gibi ürünlerin de içeriklerinde yer alabilmektedir (Biesiekierski, 2017; Schalk ve ark., 2017). Özellikle HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 genlerine sahip bireylerin gluten oluşturan proteinlere duyarlı oldukları, bu kişilerde bağışıklık sistemi ve sindirim sistemi sorunları görülebilmekte iken HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 geni taşımayan canlılarda da bu tür sorunlar görülebilmekte ve bunun birçok faktöre bağlı olduğu bildirilmektedir (Ertem, 2014).

Gluten Metabolizması Bozukluğuna Bağlı Oluşan Hastalıklar

Gluten metabolizmasında ortaya çıkan bozukluklar en başta dokularda histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak bozulmalarına neden olmaktadır. Dokuların histopatolojik yapılarındaki bozulmaları belirlemek amacıyla farklı parametreler incelenirse de immunohistokimyasal parametreler tüm dokularda benzerdir. Dokuların immunohistokimyasal cevaplarının incelenmesinde transglutaminaz, gliadin, IgA, IgG, Cluster of Differentiation (CD)4 ve CD8 parametreleri incelenebilir (Demirçeken, 2011; Soya ve Ün, 2014; Sümer ve ark., 2015; Karaahmet, 2018). Bu parametrelerden bazılarının analizi immunohistokimyasal cevabın belirlenmesinde yeterli olabileceği belirtilmiştir. Gluten yapının dokuların histopatolojik yapısına etkisini belirlemek için dokularına göre belirlenen parametreler üzerinde yapılan analizler yapılabilmektedir. Bunlar, bağırsak dokusunda villöz atrofi, lenfosit plazma nötrofil ve kript hiperplazi parametreleri; karaciğer dokusunda dejenerasyon, inflamasyon, bilier hiperplazi ve fat drop parametreleri; uterus dokusunda hiperemi, epitel dejenerasyonu, bezlerde azalma ve inflamasyon parametreleri ve ovarium dokusunda primordial follikül, primer follikül, sekonder follikül, graf follikül, corpus luteum ve atrofik follikül parametreleri şeklinde örneklenebilir (İmik ve ark., 2024).

Gluten metabolizması bozukluğuna bağlı oluşan hastalıklar çölyak hastalığı, buğdaya karşı IgE aracılı alerji ve çölyak dışı gluten duyarlılığı olarak sınıflandırılabilir (Cabanillas, 2020). Çölyak hastalığı genetik olarak yatkın bireylerde gluten alımı ile tetiklenen kronik otoimmün enteropatidir (Valvano ve ark., 2020). Dolayısıyla gluten içeren besinlerin tüketiminde bağırsaklarda inflamasyon ve

doku hasarı gibi immünolojik yanıtları tetikleyebilmektedir. Çölyak hastalığında antijen-spesifik T hücresi, proinflamatuvar sitokinler, otoantikolar, bağırsakta bulunan enzimlere karşı bağırsak hasarında etkilidir (Cabanillas, 2020).

Buğday alerjisinin IgE aracılı ve IgE aracılı olmayan olmak üzere iki tür çeşidi bulunmaktadır. IgE aracılı buğday alerjisi buğday içeriğinde bulunan alerjenlere karşı antijen-spesifik IgE'nin üretimini ve daha sonrasında IgE'nin buğday alerjenleriyle çapraz bağlanmasıyla mast hücreleri ve bazofillerin aktivasyonunu içerir. IgE aracılı olmayan buğday alerjenlerine yanıt olarak aktive edilen T lenfositleri ve eozinofillerin neden olduğu özefagus ve gastrointestinal inflamasyondur. IgE aracılı buğday alerjisi buğdayın ağız yolu ile vücuda alınması veya buğday tozunun hava yolu ile solunması neden olabilir (Morita ve ark., 2023).

Çölyak dışı gluten duyarlılığı çölyak hastalığı ve buğday alerjisi olmayan bireylerde ortaya çıkan fonksiyonel bozukluktur. Karın ağrısı, şişkinlik, ishal, epigastrik ağrı, bulantı, kabızlık gibi gastrointestinal sistemle ilişkili belirtileri mevcuttur (Lobo ve Aguiar, 2023).

Çölyak Hastalığı

Çölyak, genetik olarak duyarlı bireylerin gluten alımıyla birlikte ince bağırsak enteropatisi ile karakterize otoimmün aracılı malabsorbsiyon ve immün aktivasyonda sistemik belirtilerin görüldüğü bir hastalıktır (Lebwohl ve Rubio-Tapia, 2021; Sahin, 2021). Eski zamanlarda ağırlıklı olarak Kuzey ve Batı Avrupa'da görülen çölyak hastalığı artık tüm dünya çapında görülebilmekte olup çölyak hastalığının görülme sıklığı yaş, cinsiyet, genetik faktörler, çevresel faktörler etkilidir (Calado ve Verdelho Machado, 2022). Çölyak hastalığının seroprevalans oranı %1,4 olarak bildirilmektedir (Singh ve ark., 2018).

Çölyak hastalığının birçok tipi mevcuttur. Klasik çölyak, genellikle 6-24 aylık çocuklarda görülmektedir. Bu çocuklarda hastalığın belirtileri gluten içeren mamaların verilmesi ile ortaya çıkmaktadır. Hastalarda kronik ishal, karın şişliği, karın ağrısı, kusma, iştahsızlık, büyüme ve gelişmede gerileme gibi belirtiler ile karakterizedir (Husby ve ark., 2012; Calado ve Verdelho Machado, 2022). Atipik çölyak hastalığı, büyük çocuklarda ve erişkinlerde görülür. Genel bulguları gastrointestinal sisteme ait bulguların dışında özellikle karaciğer enzimlerinin de yüksekliği ile belirginleşmektedir (Yanar ve ark., 2013). Bunun dışında osteoporoz, osteopeni, boy uzunluğunda kısılma, kifoz gibi belirtiler ortaya çıkabilmektedir (Roshanzamir ve ark., 2021). Sessiz çölyak hastalığı HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 varlığı ile karakterize ancak hastalığa ait belirtileri görülmeyen ince bağırsak biyopsisi bulguları ile tanımlanan tiptir (Sahin, 2021). Potansiyel çölyak hastalığı, çölyak antikolarının (HLA-DQ2 ve HLA-DQ8) varlığıyla tanımlanıp alınan bağırsak biyopsisi çölyak hastalığı ile uyumlu olmayan tipidir (Ludvigsson ve ark., 2013). Latent çölyak hastalığı genetik duyarlılığı bulunan ancak enteropatisi olmayan, hayatlarının herhangi bir döneminde potansiyel olarak görülebilen tip olarak nitelendirilir (Husby ve ark., 2012). Hastalığın patogenezinde oluşan etkiler başta bağırsak dokusu olmak üzere diğer dokularda görülmektedir (Iversen ve Sollid, 2023). Bu değişiklikleri bağırsak dokusunda histopatolojik parametrelerindeki (villöz atrofi, lenfosit plazma nötrofil

ve kript hiperplazi) değişiklikleri en başta görülen değişikliklerdir (Gümüş ve ark., 2024; İmik ve ark., 2024). Diğer taraftan bu değişikliklerin yanında immünolojik mekanizmalarda oluşturduğu değişimler ise transglutaminaz, gliadin, IgA, IgG, CD4 ve CD8 parametrelerinden bir veya birkaçının analizi ile belirlenebilmektedir (Maiuri ve ark., 2003; Soya ve Ün, 2014; Karahmet, 2018; Gümüş ve ark., 2024; İmik ve ark., 2024).

Buğday Alerjisi

Buğday alerjisi besin alerjilerinin başında yer alan sağlık sorunudur (Liu ve ark., 2023). Buğday alerjisi buğdayda bulunan proteinlere karşı IgE'nin aracılık ettiği bağışıklık sisteminde olumsuz tepki gösteren dakika veya saatler içinde meydana gelen sağlık sorunudur. Buğday alerjisinde gluten içeren ve gluten içermeyen proteinler alerjen olarak nitelendirilir. Dünyada buğday alerjisi görülme sıklığı %0,1 ile %3,6 arasında değişmektedir (Wieser ve ark., 2020).

Buğdayın immünolojik reaksiyonları IgE aracılı ve IgE aracılı olmayan reaksiyonlar olmak üzere ikiye ayrılır. Buğday alerjisinde epitel dokunun hasarı ile buğday proteinlere karşı maruziyet gerçekleşmektedir (Yu ve ark., 2016). Bir alerjenle ilk kez karşılaşıldığında, antijen sunan hücreler (APC)'ler dendritik hücreler tarafından içselleştirilir ve CD4+ T hücrelerine aktarılır. Sitokinlerin varlığı ile CD4+ T hücreleri aktive olur ve daha sonra farklı IL'ler üreten Th2 hücrelerine farklılaşır. IL-4, IgE üreten B hücrelerini etkinleştirir ve Th2 hücrelerinin gelişimini sürdürür. IL-5, eozinofilleri aktive eder, IL-9, IgE üretimini, mast hücre büyümesini ve yüksek afiniteli IgE reseptörünün (FcεRI) ekspresyonunu artırır ve IL-13, mukus salgısını uyarmak için epitel hücreleri üzerinde etki gösterir. Salgılanan IgE antikoları, mast hücrelerinin ve bazofillerin yüzeyindeki FcεRI'ye bağlanır. IgE antikolarını taşıyan mast hücresi alerjene yeniden maruz bırakıldığında, çok değerlikli alerjen iki bitişik IgE antikorumu ve altta yatan FcεRI'yi çapraz bağlar. Bu köprüleme, birincil araçların (histamin, nötr peptidazlar, asit hidrolazlar ve heparin ve kondroitin sülfat gibi proteoglikanlar) deşarjı ve ikincil araçların (lökotrienler, prostaglandin D2, trombosit aktive edici faktör) sentezi ve salınımı ile mast hücresi degranülasyonuna yol açar. Mast hücrelerinin hayatta kalması ve FcεRI reseptörünün artan ekspresyonu, bu reseptörlerden gelen sinyaller tarafından sürdürülür, böylece bir amplifikasyon mekanizması sağlanır. İkinci aşamada, eozinofiller IL-5 tarafından aktive edilir ve kemokinler tarafından ani reaksiyon bölgesine çekilir. Epitel hücreleri için toksik olan sitokinler, lökotrienler ve proteinler (temel bazik protein ve eozinofil katyonik protein) üretilerek, alerjene daha fazla maruz kalmadan inflamatuvar yanıt güçlendirilir ve sürdürülür. Bu olaylar daha fazla hırıltı, burun tıkanıklığı ve egzamayı içeren geç alerjik tepkiye yol açar. Bazofiller mast hücrelerinininkine benzer bir rol oynarlar ancak etkilenen dokularda bulunmayıp kanda dolaşırlar (Wieser ve ark., 2020). Buğday alerjisi olan bireyler buğday ve ürünlerine maruz kaldıklarında atopik dermatit, ürtiker ve gastrointestinal sistem üzerinde belirtiler görülmekte ve belirtilerin görülme süresi iki saati geçmemektedir. Buğday alerjisi olan bireyler buğday ve ürünleri tüketmemelidir (Liu ve ark., 2023).

Çölyak Dışı Gluten Duyarlılığı

Çölyak dışı gluten duyarlılığı gluten içeren besin tüketimine bağlı tekrarlanabilir semptomatik yanıtları tetikleyen hastalarda çölyak hastalığı ve buğday alerjisi bulunmaması ile karakterize olan durumdur. Çölyak dışı gluten duyarlılığında bağırsak ve bağırsak dışı belirtilerle karakterize olan sendrom olarak nitelendirilir (Cárdenas-Torres ve ark., 2021). Hastalığın tanısında kullanılan biyobelirteçlerin yetersiz olması ile dünyada prevalansı tam olarak bilinmemektedir (Ierardi ve ark., 2018). Çölyak dışı gluten duyarlılığında gastrointestinal ve ekstraintestinal sistemde belirtiler görülebilmektedir. En sık görülen gastrointestinal belirtiler arasında şişkinlik, karın ağrısı, reflü, ishal ve bulantı görülürken ekstraintestinal sistemde ise baş ağrısı, yorgunluk, fibromiyajı, dermatit, eklem ağrısı görülebilmektedir (Losurdo ve ark., 2018). Çölyak dışı gluten duyarlılığının patogenezi net olarak belirlenmeyip ancak bağışıklık sisteminin baskın bir rolü olduğu bilinmektedir (Cárdenas-Torres ve ark., 2021). Hastalığın tanısı konulurken spesifik biyobelirteçlerin eksik olması çölyak hastalığı ve buğday alerjisinin dışlanmasına hastanın çift veya tek kör plasebo tedavisi ile kontrollü gluten müdahalesi ile klinik değerlendirilmesi yapılır (Cárdenas-Torres ve ark., 2021). Çölyak dışı gluten duyarlılığı beslenme tedavisinde glutensiz/gluten kısıtlı diyet tavsiye edilmektedir (Abdi ve ark., 2023).

Gluten Duyarlılığı ve Çölyak Hastalığında Beslenme

Gluten içeren besinler insanların ihtiyaçları oranında tüketilmesi durumunda herhangi bir sağlık sorununa neden olmadığı bilinmektedir. Ancak HLA-DQ2 ve HLA DQ-8 geni taşıyan insanların gluten içeren besinleri tüketmesi durumunda başta çölyak hastalığı olmak üzere çeşitli sağlık sorunlarına neden olmaktadır. Bu sağlık sorunlarının başında ise çölyak hastalığı, gluten duyarlılığı ve allerji gelmektedir (Cabanillas, 2020). Bu üç durum glutensiz/gluten kısıtlı diyet tedavisi gerektirmektedir (Cenni ve ark., 2023). Sistematik bir derlemede çölyak hastalığı olan bireylerde tolere edilebilir gluten miktarının farklılık gösterdiği ancak genel olarak günlük <10 mg gluten alım miktarının histopatolojik anormalliklere neden olmadığı belirtilmiştir (Akobeng ve Thomas, 2008). Glutensiz bir diyet buğday, çavdar, arpa, yulaf, kılçıksız buğday, kamut veya bunların hibritleştirilmiş türlerinden elde edilen besin ürünlerinde bulunan bir protein kompleksi olan glutenin tüketilmemesini gerektirir. Yalnızca doğal olarak gluten içermeyen besinlerin (örneğin baklagiller, meyve ve sebzeler, işlenmemiş et, balık, yumurta ve süt ürünleri) ve/veya gluten içermeyen özel olarak üretilmiş veya Avrupa mevzuatına göre 20 ppm'den daha düşük gluten içeriğine sahip buğday bazlı besinler glutensiz olarak tanımlandıkları için tüketilebilir (Melini ve Melini, 2019).

Çölyak Hastalığının Belirlenmesinde Kullanılan Parametrelerle İlgili Yapılan Çalışmalar

Çölyak hastalığında başta bağırsak dokusu olmak üzere diğer dokularda da değişiklik gözlemlenir. Gluten içeren besinlerin yapısında bulunan glutenin ince bağırsak mukozasında alkol ile reaksiyona girerek toksik olan gliadin oluşmaktadır. Gliadin epitel hücrelerde yıkıma yol

açarak interlökin-15 ekspresyonunu artırır, buna bağlı olarak artan interlökin-15 ekspresyonu ise intraepitelyal lenfositleri aktive eder. İnfeksiyon esnasında oluşan geçirgenliğin değişmesi ile gliadin doku transglutaminazı tarafından antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 ile etkileşime girer. Gliadin T hücre reseptörü ile CD4, T hücrelerine sunulur ve bu durum sitokin salınımına neden olarak doku hasarı oluşur (Gümüş ve ark., 2021). Bunun sonucunda ise villöz atrofi ve kript hiperplazi meydana gelir (Green ve Cellier, 2007) Bu duruma bağlı olarak çölyak hastalığının tespit edilmesine yönelik yapılmış olan hayvan ve insan çalışmaları mevcuttur.

Marietta ve Murray (2012) ile Marietta ve ark (2011) yapmış oldukları çalışmalarda çölyak hastalığının tespit edilmesinde hayvansal modeller kullanılabileceğini bunun için rat, fare, köpek, tavşan, maymun gibi hayvanların kullanılabileceklerini bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmalarda transgenik (HLA-DQ2-8) hayvanların en başta bağırsak dokusu olmak üzere çeşitli dokularında histopatolojik bulguların desteklenmesi için immunohistokimyasal parametrelerin analiz amaçlı olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Korponay-Szabo' ve ark (2000) kemirgen ve primatların bağırsak dokularında (reticulin, endomysial, jejunal ve fibroblast) yapılan otoantikör test sonuçlarının, çölyak hastası insanların serumlarındaki ile aynı etki mekanizmasına sahip olduğunu ve benzer sonuçlar alındığını bildirmişlerdir.

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmada ise Güleç ve ark (2011) endoskopi yöntemi ile 51 bireyde çölyak hastalığı tespit etmiş olup çölyak hastalığını daha hızlı tespit etmek için doku transglutaminaz (tTG) ve İgA antikör testlerini uygulamışlardır. Test sonuçlarının hızlı ve endoskopi ile tutarlı sonuçlar gösterdiğini bildirmişlerdir. Korponay-Szabo' ve ark (2003) klinik olarak tespit edilen 78 çölyak hastasının bağırsak dokularından yapılan transglutaminaz, İgA ve İgG antikör testlerinin yüksek güvenilirlik oranının yüksek olduğunu ve pratikte kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada çölyak hastalığı tespit edilen hastaların 12 tanesinde (%9,8) HLA-DQ geni tespit etmişlerdir. Demirçeken ve ark (2008) Türk çocuklarında çölyak hastalığının görülme sıklığını araştırmak için yaptıkları çalışmada sağlıklı ve çölyak hastalığı dışında rahatsızlığı bulunan yaşları 2-18 arasında olan 1000 olgu üzerinde serum dokularında antikör tespiti için doku transglutaminaz, gliadin, İgA ve İgG tarama testleri yapılmış ve çalışma sonucunda klinik vakaların 10'unda (%1) çölyak hastalığı riski belirlenmiştir. Çölyak hastalığı teşhisi için ELİSA testi yapılmış ve 10 vakanın 9'nda çölyak hastalığı teşhisi konulmuştur. Bu çalışmanın sonunda antikör testlerinin güvenilirlik oranlarının yüksek olması neticesinde rahatlıkla kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Çölyak hastalarında bağırsak malabsorpsiyonu nedenli demir, folat, kalsiyum, gibi besin ögesi yetersizlikleri görülebilmektedir (Mędza ve Szlagatys-Sidorkiewicz, 2023). Tunç ve ark (2016) çölyak hastalığı şüphesiyle takibe aldıkları 174 hastaların %24'ünde anemi, 118 hastanın %20,3'ünde vitamin B12 eksikliği, 110 hastanın %24,5'inde folik asit eksikliği, D vitamini eksikliği ise 84 hastanın %75'inde saptamışlardır. Çölyak şüpheli olanlarda sırasıyla anti-gliadin antikör immunglobulin A, anti-endomisyum, doku transglutaminaz immunglobulin A, doku transglutaminaz

immüoglobulin G pozitiflik oranları %22,2, %50, %54,5 ve %20 iken çölyak oranı yüksek olan hastalarda ise pozitiflik oranları sırası ile %100, %100, %81,8 ve %87 olarak belirlenmiştir. Çölyak hastalığı beslenme tedavisinde glutensiz diyet uygulandığında bağırsak dokusunda bulunan villoz/kript oranını normal düzeye dönüşüm sağlayabilir ve bağırsak dosunda oluşan inflamasyonu azaltır ancak hastalık durumunda CD3 seviyesinin artması gibi çölyak hastalığına ait olan belirtiler de görülebilmektedir (Mandile ve ark., 2022). Bunu destekleyen başka bir çalışma da ise glutensiz diyet ile tedavi gören çölyak hastası grubunda tanı sırasında şiddetli mukozal hasar görülmekte iken tedaviden bir yıl sonra bağırsak mukozasında iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir (Pekki ve ark., 2015).

Sonuç

Gluten, glutelin ve prolamin proteinlerinin birleşimi ile oluşan yapısal özelliğe sahip protein olarak nitelendirilir. Prolaminler buğdayda gliadin, çavdarda sekalin, arpada hordein yulafta avenin ve mısırdaki zein olarak adlandırılır. Gluten yapısı özelliği ile viskozite sağladığı için gıda endüstrisinde önemli bir yere sahiptir. Gluten içeren besinler sağlıklı bireylerde herhangi sağlık sorununa neden olmazken, duyarlı bireylerde çeşitli derecelerde sağlık sorunlarına neden olmaktadır. Bu sağlık sorunları çölyak hastalığı, buğdaya karşı IgE aracılı alerji ve çölyak dışı gluten duyarlılığı olarak sınıflandırılabilir. Bu sorunların şekli veya şiddeti ise farklı olabilmektedir. Gluten metabolizması bozukluğuna bağlı oluşan hastalıklara en duyarlı grubun genetik yatkınlığı olan bireylerin olduğu bilinmektedir. Bu nedenle genetik yatkınlığı olan bireylerin belirlenmesi erken tedaviye olanak sağlayabilmektedir. Günümüzde etkili tedavi şekli glutensiz/gluten kısıtlı diyetler olmakla birlikte bağışıklık sisteminde rol alan mekanizma ve moleküllerin saptanması yeni tedavi yöntemlerinin oluşturulmasına yol gösterebilir.

Kaynaklar

Abdi, F., Zuberi, S., Blom, J. J., Armstrong, D., & Pinto-Sanchez, M. I. (2023). Nutritional considerations in celiac disease and non-celiac gluten/wheat sensitivity. *Nutrients*, 15(6), 1475.

Akobeng, A. K., & Thomas, A. G. (2008). Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 27(11), 1044-1052.

Aziz, I., Branchi, F., & Sanders, D. S. (2015). The rise and fall of gluten!. *Proceedings of the nutrition society*, 74(3), 221-226.

Baniwal, P., Mehra, R., Kumar, N., Sharma, S., & Kumar, S. (2021). Cereals: Functional constituents and its health benefits. *The Pharma Innovation*, 10(2), 343-349.

Biesiekierski, J. R. (2017). What is gluten?. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 32, 78-81.

Cabanillas, B. (2020). Gluten-related disorders: Celiac disease, wheat allergy, and nonceliac gluten sensitivity. *Critical reviews in food science and nutrition*, 60(15), 2606-2621.

Calado, J., & Verdelho Machado, M. (2022). Celiac disease revisited. *GE-Portuguese Journal of Gastroenterology*, 29(2), 111-124.

Cárdenas-Torres, F. I., Cabrera-Chávez, F., Figueroa-Salcido, O. G., & Ontiveros, N. (2021). Non-celiac gluten sensitivity: An update. *Medicina*, 57(6), 526.

Cenni, S., Sesenna, V., Boiardi, G., Casertano, M., Russo, G., Reginelli, A., ... & Strisciuglio, C. (2023). The Role of Gluten in Gastrointestinal Disorders: A Review. *Nutrients*, 15(7), 1615.

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

Demirçeken, F. G., Kansu, A., Kuloğlu, Z., Girgin, N., Güriz, H., & Ensari, A. (2008). Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children.

Emiroğlu M. (2017), "Türkiye'nin Beslenme Problemi Ve Buğday Üretimi", *Ankara Üniversitesi Dil Ve Tarih-Coğrafya Fakültesi Dergisi*, 22 (1-2).

Ertem D. (2014) "Çölyak Hastalığı", *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*, 9 (1), 1-10.

Güleç, S. G., Urgancı, N., Gül, F., Emecen, M., & Erdem, E. (2011). Çocuklarda çölyak hastalığının tanı ve takibinde doku transglutaminaz-IgA antikorunun yeri. *Ş. EEAH Tıp Bülteni*, 45, 119-23.

Green PH, Cellier C.(2007), Celiac disease. *N Engl J Med* ;357:1731-43.

Gümüş, R., Uslu, S., Aydoğdu, U., İmİK, A., & Ekici, M. (2021). Investigation of the effects of glutes on serum interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha levels and the immunohistochemical distribution of CD3 and CD8 receptors in the small intestine in male rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 64.

Gümüş R, Terim Kapakin KA, Manavoğlu Kirman E, Bolat İ, İmİK A, Ercan N(2024) The effect of adding wheat and corn gluten to the diet of rats on the autoimmune and histopathological parameters in the intestine and liver. *University Of Zulia Faculty Of Veterinary Sciences Revista Cientifica* (Vol: 34 (1) of 2024 (In press).

Hudacko R., Zhou X. K., Yantiss R. K. (2013), "Immunohistochemical Stains For Cd3 And Cd8 Do Not Improve Detection Of Gluten-Sensitive Enteropathy In Duodenal Biopsies", *Modern Pathology*, 26 (9), 1241.

Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabó, I. R., Mearin, M. L., Phillips, A., Shamir, R., ... & ESPGHAN Gastroenterology Committee. (2012). European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 54(1), 136-160.

Ierardi, E., Losurdo, G., Piscitelli, D., Giorgio, F., Amoroso, A., Iannone, A., ... & Di Leo, A. (2018). Biological markers for non-celiac gluten sensitivity: a question awaiting for a convincing answer. *Gastroenterology and Hepatology From bed to Bench*, 11(3), 203.

Iversen, R., & Sollid, L. M. (2023). The immunobiology and pathogenesis of celiac disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 18, 47-70.

İmİK A, Gezer C, Terim Kapakin KA (2024) Investigation of the Effect of Wheat and Corn Gluten on Inflammation, Transglutaminase, Gliadin and Ig A Levels in Healthy Rat Intestines. *Veterinary Sciences and Practices*. (AUJVS-2023-49 – 190) In Press

Karaahmet F. (2018), "Çölyak Hastalığı'nda Teşhis Süresi", *Ege Tıp Dergisi*, 57 (4), 228-231.

Korponay-Szabó, I. R., Dahlbom, I., Laurila, K., Koskinen, S., Woolley, N., Partanen, J., ... & Hansson, T. (2003). Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. *Gut*, 52(11), 1567.

Korponay-Szabó IR, Sulkanen S, Halttunen T, Maurano F, Rossi M, Mazzarella G, Laurila K, Troncone R, and Ma'ki M (2000) Tissue Transglutaminase Is the Target in Both Rodent and Primate Tissues for Celiac Disease-Specific Autoantibodies. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 31:520-527.

- Lebwohl, B., & Rubio-Tapia, A. (2021). Epidemiology, presentation, and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology*, 160(1), 63-75.
- Liu, W., Wu, Y., Wang, J., Wang, Z., Gao, J., Yuan, J., & Chen, H. (2023). A Meta-Analysis of the Prevalence of Wheat Allergy Worldwide. *Nutrients*, 15(7), 1564.
- Lobo, G. C., & Aguiar, I. V. (2023). Genetic markers of non-celiac gluten sensitivity. *Caderno de ANAIS HOME*
- Lohiniemi, S., Mäki, M., Kaukinen, K., Laippala, P., & Collin, P. (2000). Gastrointestinal symptoms rating scale in coeliac disease patients on wheat starch-based gluten-free diets. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 35(9), 947-949.
- Losurdo, G., Principi, M., Iannone, A., Amoroso, A., Ierardi, E., Di Leo, A., & Barone, M. (2018). Extra-intestinal manifestations of non-celiac gluten sensitivity: An expanding paradigm. *World journal of gastroenterology*, 24(14), 1521.
- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KE, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C. (2013) *The Oslo definitions for coeliac disease and related terms*. *Gut*. 62:43–52.
- Maiuri, L., Ciacci, C., Ricciardelli, I., Vacca, L., Raia, V., Auricchio, S., ... & Londei, M. (2003). Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *The Lancet*, 362(9377), 30-37.
- Mandile, R., Maglio, M., Mosca, C., Marano, A., Discepolo, V., Troncone, R., & Auricchio, R. (2022). Mucosal healing in celiac disease: Villous architecture and immunohistochemical features in children on a long-term gluten free diet. *Nutrients*, 14(18), 3696.
- Marietta, E. V., & Murray, J. A. (2012, July). Animal models to study gluten sensitivity. In *Seminars in immunopathology* (Vol. 34, No. 4, pp. 497-511). Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag.
- Marietta, E. V., David, C. S., & Murray, J. A. (2011). Important lessons derived from animal models of celiac disease. *International reviews of immunology*, 30(4), 197-206.
- Međza, A., & Szlagatys-Sidorkiewicz, A. (2023). Nutritional Status and Metabolism in Celiac Disease: Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*, 12(15), 5107.
- Melini, V., & Melini, F. (2019). Gluten-free diet: Gaps and needs for a healthier diet. *Nutrients*, 11(1), 170.
- Morita, E., Matsuo, H., Kohno, K., Yokooji, T., Yano, H., & Endo, T. (2023). A Narrative Mini Review on Current Status of Hypoallergenic Wheat Development for IgE-Mediated Wheat Allergy, Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis. *Foods*, 12(5), 954.
- Nordqvist, P., Thedjil, D., Khosravi, S., Lawther, M., Malmström, E., & Khabbaz, F. (2012). Wheat gluten fractions as wood adhesives—glutenins versus gliadins. *Journal of Applied Polymer Science*, 123(3), 1530-1538.
- Pekki, H., Kurppa, K., Mäki, M., Huhtala, H., Sievänen, H., Laurila, K., ... & Kaukinen, K. (2015). Predictors and significance of incomplete mucosal recovery in celiac disease after 1 year on a gluten-free diet. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 110(7), 1078-1085.
- Roshanzamir, N., Zakeri, Z., Rostami-Nejad, M., Sadeghi, A., Pourhoseingholi, M. A., Shahbakhsh, Y., ... & Rezaei-Tavirani, M. (2021). Prevalence of celiac disease in patients with atypical presentations. *Arab Journal of Gastroenterology*, 22(3), 220-223.
- Sahin, Y. (2021). Celiac disease in children: A review of the literature. *World journal of clinical pediatrics*, 10(4), 53.
- Schalk, K., Lexhaller, B., Koehler, P., & Scherf, K. A. (2017). Isolation and characterization of gluten protein types from wheat, rye, barley and oats for use as reference materials. *PLoS one*, 12(2), e0172819.
- Singh, P., Arora, A., Strand, T. A., Leffler, D. A., Catassi, C., Green, P. H., ... & Makharia, G. K. (2018). Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 16(6), 823-836.
- Šmídová, Z., & Rysová, J. (2022). Gluten-free bread and bakery products technology. *Foods*, 11(3), 480.
- Soya, S., & Ün, C. (2014). Çölyak hastalığındaki moleküler ve genetik gelişmeler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 57, 274-282.
- Sümer, S. A. G., Harmandar, F. A., Uyar, S., & Çekin, A. H. (2015). Non-Çölyak gluten duyarlılığı. *Güncel Gastroenteroloji*, 19(2), 91-97.
- Tunç, N., Şahin, A., Orhan, S., Yalnız, M., Demirel, U., Poyrazoğlu, O.K., & Bahçecioğlu, İ.H. (2016). Çölyak hastalığı; 5 yıllık takip, antikor-patoloji korelasyonu. *Endoskopi Gastrointestinal*, 24(2), 43-46.
- Türksoy S., Özkaya B., (2006), "Gluten ve Çölyak hastalığı", *Türkiye* 9, 24-26.
- Türkiye Beslenme Rehberi TÜBER(2022). T. C. Sağlık Bakanlığı Yayın No:1031, ISBN: 978-975-590-867-0, ANKARA 2022.
- Valvano, M., Longo, S., Stefanelli, G., Frieri, G., Viscido, A., & Latella, G. (2020). Celiac disease, gluten-free diet, and metabolic and liver disorders. *Nutrients*, 12(4), 940.
- Wieser, H., Koehler, P., & Scherf, K. A. (2020). The two faces of wheat. *Frontiers in nutrition*, 7, 517313.
- Wieser, H., Koehler, P., & Scherf, K. A. (2023). Chemistry of wheat gluten proteins: Qualitative composition. *Cereal Chemistry*, 100(1), 23-35.
- Xu, Y., Sun, X. S., & Wang, D. (2019). Wheat. In *Integrated Processing Technologies for Food and Agricultural By-Products* (pp. 3-20). Academic Press.
- Yanar, Ö., Durmaz, Ö., & Gökçay, G. (2013). Atipik Başlangıçlı Çölyak Hastalığı. *Journal of the Child/Cocuk Dergisi*, 13(3).
- Yönel, O., & Özdil, S. (2014). Çölyak hastalığı. *Güncel Gastroenteroloji*, 18(1), 93-100.
- Yu, W., Freeland, D. M. H., & Nadeau, K. C. (2016). Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, 16(12), 751-765.