

**SİYEZ BUĞDAYI (*Triticum monococcum*) ÇÖLYAK HASTALARI İÇİN ALTERNATİF OLABİLİR Mİ?
CAN EINKORN WHEAT (*Triticum monococcum*) BE AN ALTERNATIVE FOR CELIAC DISEASE?**

Emre ADIGÜZEL¹

¹Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

ÖZ

Bu derleme, ilgili literatür ışığında, siyez buğdayı tüketiminin çölyak hastalığı üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Çölyak hastalığı buğdayda bulunan gliadin başta olmak üzere çavdarda bulunan secalin ve arpada bulunan hordein gibi başlıca depo proteinlerine (gluten) karşı immün yanıtla karakterize bir besin intoleransıdır. Gliadin fraksiyonlarında bulunan T hücre uyarıcı epitoplardan, özellikle immün dominant α -gliadin 33-mer peptidinin immün yanıtta sorumlu olduğu düşünülmektedir. Hastalığın tedavisi gluten içeriği olan tahılların diyetten tamamen çıkarılmasını kapsamaktadır. Ancak glutensiz diyet B grubu vitaminlerin ve posanın yetersiz alınmasına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalar diploid yapıya sahip ilkel buğdayların modern buğdaylara göre daha az toksik etkili olduğunu göstermiştir. Bu durumun siyez buğdayı başta olmak üzere bazı ilkel buğday türlerinin modern buğdaylara göre düşük konsantrasyonlarda α -gliadin 33-mer peptidi içermesinin bir sonucu olabileceği bildirilmiştir. Ancak siyez buğdayı ile ekmeklik buğday başta olmak üzere modern buğdayların çölyak toksisiteleri arasında anlamlı bir fark olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Özellikle *in vitro* çalışmalarda gliadin sindirim yöntemlerinin farklı olması ve farklı siyez buğdayı türünün kullanılması çelişkili sonuçları beraberinde getirmektedir. Çölyak hastalığı üzerine toksik etkisi minimum olan siyez buğdayı türlerini araştırmaya yönelik daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

ABSTRACT

This review aims to assess the effect of consumption of einkorn wheat on celiac disease in the light of the current literature. Celiac is a food intolerance disease characterized by the immunological response to major storage proteins (gluten) such as gliadin in wheat, secalin in rye and hordein in barley. T-cell stimulatory epitopes in the gliadin fractions are thought to be responsible for the immune response, particularly the immunodominant α -gliadin 33-mer peptide. The treatment of the disease includes the removal of gluten content cereals from the diet completely. However, gluten-free diet causes insufficient intake of vitamin B and dietary fiber. Studies have shown that primeval wheat species with diploid structure are less toxic than modern wheat species. It has been reported that this situation may be a result of the inclusion of the α -gliadin 33-mer peptide in low concentrations in some primeval wheat species, especially the einkorn wheat, compared to modern wheat species. On the other hand, there are also studies reporting that there is no significant difference between celiac toxicity of einkorn and modern wheat species, especially bread wheat. The method of gliadin digestion being different and the use of different strains of einkorn wheat, particularly *in vitro* studies, bring conflicting results with itself. It is thought that further studies are needed to investigate the species of einkorn wheat with minimum toxic effect on celiac disease.

Anahtar kelimeler: Çölyak, siyez buğdayı, gluten, gliadin.

Keywords: Celiac, einkorn wheat, gluten, gliadin.

Makale Geliş Tarihi : 13.06.2018
Makale Kabul Tarihi: 27.02.2019

Corresponding Author: Arş.Gör. Emre ADIGÜZEL, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 70100, Karaman/Merkez
E-mail: adiguzlemre@gmail.com
0 (338) 226 2000 (4345)

GİRİŞ

Tarihte ilk kez M.Ö. II. yüzyılda Aretaeus tarafından bahsedilen ve bugünkü tanımı 1888 yılında İngiliz patolog Dr. Samuel Gee tarafından yapılan çölyak hastalığı, buğdayda (gliadin), çavdarda (secalin), arpada (hordein) bulunan "gluten" olarak adlandırılan depo proteinlerine (prolaminler) karşı inflamatuvar bir T hücre yanıtının neden olduğu kronik bir hastalıktır. İnce bağırsak mukozasında histolojik değişiklikler ve tipik otoantikör varlığıyla karakterizedir (1,2).

Çölyak hastalığı birincil hasar bölgesi olan ince bağırsak mukozasında başlayan inflamatuvar yanıtta bilinen IgE'ye bağımlı besin alerjilerinden farklıdır. Buğday toksisitesi gliadin protein fraksiyonundan kaynaklanır. Buğday dışındaki tahılların toksisitesi, daha çok bu türlerin tanelerinde bulunan gliadine eşdeğer prolamin fraksiyonuna bağlıdır. Glutenin bulunduğu tahıllar; buğday çeşitleri, arpa ve çavdardır (3). Ayrıca tolere edilebilen gluten dozu göz önünde bulundurulduğunda (5-50 mg) gluten ile kontamine olmuş besinlerin çok az miktarlarının bile çölyak hastaları için risk teşkil edebileceği açıktır (4). Amerikan Gastroenteroloji Derneği'ne göre yulaf ürünleri gibi glutensiz olduğu düşünülen pek çok ürünün gluten ile kontaminasyona uğraması nedeniyle başlangıçta çölyak hastalarının diyetlerinde yulaf bulunmamalıdır. Ancak daha sonra doktor ve diyetisyen kontrolünde kontaminasyona uğramamış yulaf eklenebileceği bildirilmiştir (5).

Çölyak hastalığı, tanısı oldukça zor olan en yaygın besin intolerans hastalıklarından birisidir. Tedavi edilemeyen çölyak hastalığı osteoporoz, anemi, lenfoma, kısırlık, gebelerde fetal anomali ve şiddetli malabsorbsiyonlar gibi hastalıklara yol açabilir (6). Tamamlayıcı besinlere geçiş ile birlikte çocuk tahıllarla tanışmaktadır. Anne sütü kesilmeden önce yüksek miktarda glutenli besin verilmemesinin koruyucu olabileceği bildirilmiştir (7). Anne sütüne devam eden bebeklerin diyetlerine gluten içeren besinlerin kademeli olarak girmesi erken çocuklukta ve ileri dönemlerde çölyak hastalığı riskini azaltmaktadır (8). Ayrıca anne sütü ile beslenme süresinin hastalık riskini azalttığına ilişkin çalışmalar da mevcuttur (9).

Gelişmiş ülkelerdeki çölyak hastalığı görülme sıklığı yaklaşık olarak %0.5-1'dir. Çevresel faktörlerin de etkisiyle bu oran dünya çapında giderek artmaktadır (10). Türkiye'de görülme sıklığı %0.3-1 arasında değişmekte olup çölyaklı bireylerin yalnızca %10'una tanı konulduğu düşünülmektedir (11).

Çölyak Hastalığının Patogenezi

Falchuk ve Stokse 1972 yılında çölyak hastalığının insan lökosit antijeni (HLA) ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir. Çölyak hastalığının ilk olarak HLA-B8 daha sonra HLA-DQ2 ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Hastalıkla ilişkisi olduğu bildirilen diğer HLA tipleri DR3 ve DR7'dir (12).

Çölyak hastalığının patogenezinde genetik faktörler ile doğal ve kazanılmış immün faktörler iç içe girmiş olup birbirini tamamlayan yolaklar şeklinde birlikte yer almaktadır (13). Bir intestinal peptit olan zonulinin çölyak hastalığında intestinal geçirgenliğin artmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir (14). Gliadin peptitleri ince bağırsak epitel bariyerini geçerek lamina propriada bulunan antijen sunumunun gerçekleştiği

hücrelerle etkileşmektedir. Bu etkileşimle birlikte hem doğal hem de adaptif immün yanıt oluşmaktadır. Bu durum şöyle açıklanabilir: Tüm vücut dokularında bulunan ve vücudu doku onarımı ve kemik büyümesi yoluyla koruyan doku transglutaminaz enzimi (tTG) submukozada gliadin peptitlerini deamide eder. Bu deamide peptitler doğal gluten peptitlerinden daha antijeniktir ve daha yüksek bir afinite ile HLA-DQ2 ve HLA-DQ8'in bağlanma kısımlarına yapışırlar (15). HLA-DQ2 ve DQ8 ile birleşen deamide peptitler antijen sunan hücreler tarafından CD4+ T hücrelere sunulur ve güçlü bir inflamatuvar yanıt oluşturulur. Bu immün yanıt sırasında, anti-tTG ve antiendomisyal antikor formundaki otoantikörler üretilir. Bu antikorların varlığı, çölyak hastalığının özel bir göstergesidir (16). Daha sonra CD4+ T hücreleri lamina propriayı işgal ederler ve interferon- γ (IFN - γ) gibi Th-1 sitokinlerinin salınımına neden olurlar. Salınan sitokinler (IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α), lamina propriadaki mononükleer hücrelerden matrix metalloproteinazların (MMP) salınımını tetikleyerek, çölyak hastalığındaki karakteristik viloz atrofi ve kript hiperplaziden sorumlu hücre hasarını meydana getirirler (15). Eş zamanlı olarak, CD4+ T hücreler, Th-2 sitokinlerinin salınımını da arttırarak, B hücre aktivasyonuna neden olur. Aktive olan B hücreleri, plazma hücrelerine dönüşürler. Bu hücrelerden anti gliadin antikorları (AGA) ve anti-tTG antikorları salgırlar. Bu antikorların oluşumu çölyak hastalığının bir diğer karakteristiği olan CD8+ T aracılı intraepitelyal lenfosit artışına zemin hazırlar. Böylece, çölyak hastalığının patogenezinde hem HLA tipine spesifik hem de HLA tipinden bağımsız olan immün yanıtlar rol almış olur (17).

Çölyak Hastalığından Sorumlu Peptitler

Gliadin ve diğer prolaminlerde bulunan prolin (\approx %15) ve glutamin (\approx %35) amino asitlerinden zengin peptitlerin çölyak hastalığına neden olan epitoplardan olduğu bildirilmiştir (18). Uzunlukları farklı olan bu peptitlerin N- ya da C- terminallerindeki peptit bağları, gastrik, pankreatik ve ince bağırsak fırçamsı kenar membranlarındaki endo ve ekzo peptidazlara karşı dirençlidirler (19). İmmün epitop veritabanında (Immune Epitope Database- IEDB) çölyak hastalığı ile ilgili buğdaya ait 94'ü α -gliadin geninde, 74'ü γ -gliadin geninde, 12'si ω -gliadin geninde, 8'i düşük molekül ağırlıklı glutenin geninde ve 2'si yüksek molekül ağırlıklı glutenin geninde olmak üzere toplam 194 adet T hücre yanıtı epitop belirlenmiştir (20). Glutene bulunan en önemli CD-immünojenik sekansın α -gliadindeki 33-mer peptidi olduğu bildirilmiştir. Buna kaşın 890'ı aşan α -gliadin amino asit sekansının sadece 19'u 33-mer peptidi içermektedir. Bu nedenle hangi tahıl türünün hangi konsantrasyonlarda 33-mer fragmanlarını içerdiği önemlidir. Schalk ve arkadaşları tahıllardan elde edilen unların 91-603 μ g/g aralığında 33-mer peptidi içerdiğini, ancak α 2-gliadinleri kodlayan D-genomunun bulunmaması nedeniyle tetraploid ve diploid buğday türlerinde (makarnalık buğday, emmer ve siyez buğdayı) 33-mer peptidine rastlanmadığını bildirmişlerdir (21). Shan ve arkadaşları α 2-gliadinde bulunan 33-mer peptitlerinin intestinal peptidazlara karşı dirençli olduğunu göstermişlerdir. Örtüşen üç farklı T hücre epitopu içeren ve güçlü bir immün yanıt başlatan 33-mer peptidi en güçlü immün dominant gluten peptidi olarak kabul

edilmektedir (22).

Çölyaklı Bireylerin Beslenme Durumu

Çölyak hastalığında tek tedavi yönteminin yaşam boyu glutensiz diyet uygulaması olduğu belirtilmiştir (23). Glutensiz diyet uygulaması ile birlikte çölyaklı bireylerin günlük enerji alımlarının ve beden kütle indekslerinin (BKİ) arttığı, hastalığa ilişkin komplikasyonların azaldığı bildirilmiştir. Ancak bir ömür boyu glutensiz diyetle beslenme birçok problemi beraberinde getirmektedir (24). Hall ve arkadaşları, çölyaklı bireylerin glutensiz diyetle uyum sağlama oranının %42-91 oranında değişiklik gösterdiğini bildirmişlerdir (25). Çölyak hastalarının uzun süre glutensiz diyetle beslenmesi nedeniyle bazı besin ögesi alım miktarlarında yetersizlik gözlenmektedir. Özellikle bazı tahılların diyetten çıkarılmasına bağlı olarak B grubu vitaminler ve posa alımında yetersizlikler oluşmakta, intestinal mukozaya harabiyetine bağlı demir, B₁₂ vitamini, folik asit ve D vitamini düzeylerinde azalma gözlenmektedir (26). Almanya'da yapılan bir çalışmada çölyaklı bireylerin diyetle B₁, B₂, B₆ vitaminleri, folik asit, magnezyum ve demir alım miktarlarının Alman Ulusal Beslenme ve Diyet Araştırması (NVS II) verilerine göre anlamlı derecede düşük bulunduğu bildirilmiştir (27).

Glutensiz besin alternatiflerinin sınırlı ve pahalı olması, ulaşılabilirlik sorunu, tat, lezzet ve tekstür özelliklerinin damak zevkine hitap etmemesi glutensiz diyet uygulamasını zorlaştırmakta, hastalara sosyal açıdan baskı oluşturmaktadır. Bu nedenle alternatif tahıl ürünlerinin tüketimi çölyak hastaları için önem arz etmektedir (28).

Çölyak Hastalığında Alternatif Buğday Türleri

Çölyak hastalarında diyetle uyumu geliştirme stratejilerinin başında T hücre uyarıcı peptit miktarı ve dolayısıyla toksik profili düşük olan tahılların belirlenmesi yer almalıdır. T hücre uyarıcı epitoplara az olan buğday türlerinin diyetle uyumun geliştirilmesinde etkili olabileceği bildirilmiştir (29,30).

Pizzuti ve arkadaşları, α ve β -gliadinden fakir buğday türlerinde çölyak toksisitesinin anlamlı düzeyde düşük olduğunu bildirmişlerdir. Diploid, tetraploid ve heksaploid buğday türlerinin toksisiteleri arasında büyük farklar bulunmuştur. Bunlardan bazıları çok düşük aglütinasyon aktivitesi göstermekte olup hayvan deneylerinde in vitro doku kültürüne zararlı etkilerinin olmadığı bildirilmiştir (30).

Modern buğday türlerinin ataları olan ilkel buğday türlerinin birçoğu diploid yapıya sahip olduğundan çölyak hastalığında daha az toksik etki göstermektedir. Bu durum buğday türlerinde bulunan gluten miktarının kromozom sayısı ve yapısı ile ilişkili olmasından ileri gelmektedir. Örneğin *Triticum* türlerinden A genomu içeren siyez buğdayı 14 kromozoma sahip olduğu ve kromozom yapısı küçük olduğu için az miktarda gluten içerir. Buna karşın A ve B genomlarına sahip gernik buğdayı 28 kromozom içerdiği için daha fazla miktarda gluten içerir (31).

Çölyak ve Siyez Buğdayı

Einkorn olarak da adlandırılan siyez buğdayı (*Triticum monococcum*) bilinen en ilkel buğday türüdür. Diploid bir tür olan siyez buğdayı, yüksek kül içeriğine (2.3-2.8 g/100 g) sahip olup, mineral maddelerin önemli bir

kismini fosfor (415 mg/100 g) oluşturur (32-34). Ayrıca ekmeklik buğdaya göre daha yüksek oranda kalsiyum, manganez, sülfür, çinko, demir, bakır ve selenyum içerir (35). Ancak iklim, toprak ve genotip özelliği tanedeki minerallerin düzeyinde değişmelere neden olabilmektedir. Siyez buğdayı içerdiği fenolik bileşikler, tokoferoller ve karotenoidler açısından da diğer buğday türlerine üstünlük sağlamaktadır (36). Modern buğdaylarla karşılaştırıldığında, karotenoid düzeyinin 2 kat, lutein oranının 3-4 kat, riboflavin ve piridoksin düzeylerinin ise 4-5 kat daha yüksek bulunduğu belirtilmiştir. Ayrıca, ekmeklik buğdaya göre daha yüksek olan fitosterol içeriği sayesinde kanda kolesterol düzeyinin azalmasına yardımcı olduğu ve mide, rahim ve meme kanserini önlemede etkili olduğu bildirilmiştir (35).

Siyez buğdayı üzerine yapılan çalışmalarda protein içeriğinin diğer buğday türlerine göre yüksek olduğu belirtilmektedir (32). Ancak siyez buğdayının gluten fraksiyonunu oluşturan gliadin ve glutenin oranlarının, diğer buğday türlerine göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (37).

Hekzaploid buğday türlerine göre diploid türlerde glutene karşı T hücre yanıtının daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Bu durumun siyez buğdayı gibi A genomuna sahip diploid buğday türlerinde α -gliadin genleri tarafından kodlanan 33-mer peptitlerinin bulunmamasından ileri geldiği bildirilmiştir. Ayrıca siyez buğdayının da dâhil olduğu ilkel buğday türlerinde α -gliadin T hücre uyarıcı epitoplara yanı sıra çölyak patogenezinde rol oynayan diğer diğer gliadin ve glutenin epitoplara da düşük konsantrasyonlarda bulunduğu belirlenmiştir (29,30).

Molberg ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada diploid ve tetraploid türlerde bulunan gluten fraksiyonlarının kemotriptik sindiriminin karşılaştırılması için α ve γ -gliadin T hücre uyarıcı epitoplara kullanılmıştır. Siyez buğdayının emmer ve durum buğdayına göre daha düşük düzeyde IFN- γ yanıtı oluşturduğu belirlenmiştir (38).

Çölyak hastalarında siyez buğdayının intestinal mukozaya toksisitesi üzerine yapılan bir çalışmada in vitro doku kültürü kullanılmıştır. Çalışma kapsamında 12 çölyaklı ve 17 sağlıklı bireyin duodenum biyopsileri 24 saat boyunca ekmeklik buğday gliadini (1 mg/ml) ve siyez buğdayı gliadini (1 mg/ml) ile kültürlenmiştir. Her bir biyopsi örneğinde immünohistokimyasal olarak intraepitelyal CD3+ hücreleri ile HLA-DR tespit edilmeye çalışılmış ve IFN- γ ölçümü yapılmıştır. Siyez buğdayı gliadinleri ile kültürlenen çölyak biyopsilerinde intraepitelyal CD3+ ve kriptom epitelinde aşırı HLA-DR ekspresyonu gözlenmemiştir. Siyez buğdayından sonra ekmeklik buğday gliadinleri ile kültürlenen biyopsilerde anlamlı bir IFN- γ yanıtı görülmemiştir (30).

Başka bir çalışmada kapsamlı gastrointestinal sindirim ile T hücre epitoplara dâhil siyez buğdayı peptitlerinin büyük çoğunluğunun parçalandığı dolayısıyla çölyak hastaları için alternatif bir buğday türü olabileceği bildirilmiştir. Çalışma kapsamında siyez buğdayı ve ekmeklik buğday gliadinleri iki farklı yöntemle in vitro sindirme maruz bırakılmıştır: Birinci yöntem kısmi proteoliz (pepsin-kemotripsin sindirimi), ikinci yöntem ise kapsamlı sindirim (ince bağırsak fırçası kenar membranlarındaki endo ve ekzo peptidazların da dâhil olduğu sindirim) olarak belirlenmiştir. Sindirilen buğ-

day örneklerinin immün uyarıcı özelliklerinin belirlenmesi için T hücre hatları ve jejunal biyopsiler laboratuvar ortamında değerlendirilmiştir. Kısmi proteoliz sonrası T hücre yanıtları her iki buğday türü için de benzer bulunmuştur. Ancak siyez buğdayının kapsamlı sindirimi sonrası T hücre yanıtının ekmeçlik buğdaya göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür (39).

Çölyak hastalarında tek bir doz siyez buğdayı alımının değerlendirildiği bir çalışmada 12 çölyak hastası birey üç gruba ayrılmış ve her bir grupta yer alan bireyler 0., 14. ve 28. günlerde 2.5 gram tahıl proteini içeren glutensiz puding tüketmiştir. Tüketilen pudinglere tahıl proteini olarak siyez buğdayı proteini (birinci grup), atoksik pirinç proteini (ikinci grup) ve toksik amygluten (üçüncü grup) eklenmiştir. Çalışma kapsamında intestinal geçirgenliğin değerlendirilmesi için üriner laktuloz/ramnoz oranı saptanmış ve DSÖ'nün gastrointestinal yan etkiler skalası kullanılmıştır. Siyez buğdayı proteini içeren puding tüketenlerde laktuloz/ramnoz oranı en düşük bulunmuş ancak gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Buna karşın siyez buğdayı ve pirinç proteini içeren puding tüketen bireylerin gastrointestinal yan etki skoru (birinci grup: 8 puan; ikinci grup: 11 puan) toksik amygluten tüketen bireylerden (31 puan) anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (40).

Siyez buğdayının çölyak hastalığı üzerine olumlu etkisini destekleyen çalışmaların yanı sıra toksik olduğuna ilişkin kanıtlar sunan çalışmalar da mevcuttur. Prandi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ilkel ve modern *Triticum* türlerinin in vitro sindirimi ile oluşan gluten peptitleri LC-MS tekniği ile analiz edilmiştir. Çalışma kapsamında dört farklı tür ekmeçlik buğday (Grano del Miracolo, Virgilio, Blasco ve Bologna), üç farklı tür durum buğdayı (Senatore Cappelli, Timilia ve Odisseo) ve birer tür siyez buğdayı (ID331), emmer buğdayı (Farro della Garfagnana) ve spelt buğdayı (Rouquin) incelenmiştir. Çalışma sonuçları siyez buğdayının en düşük konsantrasyonda immünojenik peptit içeriğine sahip olmasının yanı sıra yüksek konsantrasyonda toksik peptit içerdiğini göstermiştir. Siyez buğdayı dahil olmak üzere ilkel türlerin de immünotoksik sekansları içeren peptitler ürettiği ve bu nedenle çölyak hastaları için daha güvenli sayılamayacağı bildirilmiştir (41).

Çölyak hastalığında buğday türlerinin güvenliğinin değerlendirildiği bir çalışmada ploid düzeyi ve kökeni farklı 4 ilkel (siyez, spelt, kamut ve Graziella Ra), 3 modern (Senatore Cappelli, Svevo ve ekmeçlik buğday) toplam 7 buğday türü incelenmiştir. İnce bağırsak gluten spesifik T hücre yanıtı proliferasyon analizi ile 13 çölyak hastası test edilmiştir. Buğday türleri, ploid düzeyi ve kökenden bağımsız olarak, oldukça geniş bir spektrumda T hücre yanıtı sunmuş; türler arasında T hücre yanıtı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. İlkel buğday türlerinin dışlanması da dahil olmak üzere çölyak hastalığında sıkı bir glutensiz diyet ihtiyacı olduğu belirtilmiştir (29).

Çölyak hastalarında siyez buğdayının güvenilirliğinin incelendiği başka bir çalışmada beş çölyak hastası 60 gün boyunca yalnızca su ve undan oluşan siyez buğdaylı su bisküvisi (6.1 g gluten / 100 g bisküvi) tüketmiştir. Bireylerden ilk ve son gün duodenal biyopsi alınmıştır. Marsh-Oberhuber evreleme sistemine göre ilk gün tüm hastalarda Marsh II lezyonu (infiltratif) saptanmıştır.

Son gün yapılan biyopside ise dört hastada Marsh III lezyonu (düzleşmiş villuslar), bir hastada ise dermatitis herpetiformis nüksü görülmüştür. Ayrıca üç hastada çölyak ile ilgili antikorlar negatiften pozitif dönüşmüştür. Ancak ilk, son ve 30. günlerde uygulanan Gastrointestinal Sistem Derecelendirme Ölçeğine (GSRS) göre siyez buğdayının kısmen iyi tolere edildiği görülmüştür. Bu bulgular siyez buğdayının çölyak hastaları için güvenilir bir buğday türü olmadığını ancak gluten duyarlılığında etkili olabileceğini göstermiştir (42).

Siyez buğdayının çölyak toksisitesinin alt türlere göre değiştiği de bildirilmiştir. İki siyez buğdayı türünün (Monlis ve ID331) immünojenik özelliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada 28 çölyak hastasından alınan jejunal biyopsilerden elde edilen doku kültürlerinde gliadinin doğuştan gelen ve adaptif immün yanıt üzerindeki etkileri incelenmiştir. Her iki siyez buğdayı türü de mukozal T hücrelerinde proliferasyonu ve IFN- γ üretimini başlatmıştır. Bununla birlikte intraepitelyal T hücre infiltrasyonu ve lamina propria T hücre aktivasyonu yine her iki türde de gözlenmiştir. Ancak Monlisin kısmi sindiriminde (pepsin-tripsin sindirimi) intraepitelyal IL-15 ekspresyonu ve kript enterosit proliferasyonunda anlamlı bir artış meydana gelmiş, ID331'in kısmi sindiriminde bir değişiklik olmamıştır. Sonuçta her iki türün de çölyak hastaları için toksik olduğu ancak ID331'in hastalığı indüklemeye daha az etkili olduğu bildirilmiştir (43).

SONUÇ

Tahıllarda bulunan çoğunlukla gliadin fraksiyonlarının T hücre epitoplara karşı intraepitelyal immün yanıtı ile karakterize olan çölyak hastalığında alternatif tahıl ürünlerinin etkisi birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Küçük yapıda, az miktarda kromozom içeren ve ilkel bir tür olan siyez buğdayının toksisiteye neden olan T hücre epitoplardan fakir olması dikkat çekmektedir. Ancak yapılan çalışmalar siyez buğdayı toksisitesi ile ilgili farklı sonuçlar sunmaktadır. Bu durumun çalışmalarda siyez buğdayına ait farklı alt türlerin kullanılmasından ileri gelebileceği düşünülmektedir. Ayrıca yapılan çalışmaların çoğunluğu in vitro doku kültürü çalışmaları olup gliadin sindirim yöntemi (kısmi proteoliz veya kapsamlı gastrointestinal sindirim) farklılık arz etmektedir. Çölyak hastalığında siyez buğdayı tüketiminin toksisitesine ilişkin farklı materyal ve yöntemlerin kullanıldığı daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Mearin ML. Celiac disease among children and adolescents. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care* 2007; 37:86-105.
2. Ün C, Aydoğdu S. Çölyak hastalığının moleküler genetik temelleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46:75-79.
3. Murray JA. The widening spectrum of celiac disease. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1999; 69:354-365.
4. Catassi C, Fabiani E, Iacono G, et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a

- safe gluten threshold for patients with celiac disease. *American Journal of Clinical Nutrition* 2007; 85:160-166.
5. Özgür Ö. Çölyaklı çocuk hastalara yapılan sürekli ve aralıklı beslenme eğitiminin diyet uygulama ve hastalık bulguları üzerine etkisinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2013.
 6. Taylor E, Dickson-Swift V, Anderson K. Coeliac disease: The path to diagnosis and the reality of living with the disease. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 2013; 26:340-348.
 7. Özkan T, Erdemir G. Anne sütü çölyak hastalığını önlemede veya semptomları azaltmada etkin midir? In: Selimoğlu MA (eds), Çölyak Hastalığı. Logos Yayıncılık, İstanbul 2008.
 8. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, et al. Breast-feeding protects against celiac disease. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2002; 75:914-921.
 9. Demirçeken FG. Gluten enteropatisi (Çölyak hastalığı): Klasik bir öykü ve güncel gelişmeler. *Güncel Gastroenteroloji* 2011; 15:58-72.
 10. Zarkadas M, Dubois S, MacIsaac K, et al. Living with coeliac disease and a gluten-free diet: A Canadian perspective. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 2013; 26:10-23.
 11. Serin Y. Yetişkin çölyak hastalarında beslenme durumunun sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2016.
 12. Erkan T, Kutlu T, Yılmaz E ve ark. Çölyaklı Türk çocuklarında HLA ile hipertransaminazemi ve anti gliadin düzeyi ilişkisi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 1998; 29:38-42.
 13. Srinivasan U, Jones E, Weir DG, et al. Lactase enzyme, detected immunohistochemically, is lost in active celiac disease, but unaffected by oats challenge1. *The American Journal of Gastroenterology* 1999; 94:2936-2941.
 14. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *International Reviews of Immunology* 2011; 30:219-231.
 15. Wijmenga C, Gutierrez-Achury J. Celiac disease genetics: Past, present and future challenges. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2014; 59:4-7.
 16. Gürsoy S, Güven K, Şimşek T, et al. The prevalence of unrecognized adult celiac disease in Central Anatolia. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2005; 39:508-511.
 17. Kagnoff MF. Celiac disease: Pathogenesis of a model immunogenetic disease. *The Journal of Clinical Investigation* 2007; 117:41-49.
 18. Mika N, Gorshkov V, Spengler B, et al. Characterization of novel insect associated peptidases for hydrolysis of food proteins. *European Food Research and Technology* 2015; 240:431-439.
 19. Cavaletti L, Carrano L, Abbondi M, Brunati M, Taravella A. New Proteases Able to Hydrolyze Gluten Peptides and Proteins at Acidic PH, from the Actinomyceete *Actinoallomurus*. Google Patents; 2014.
 20. Comino I, de Lourdes Moreno M, Real A, et al. The gluten-free diet: testing alternative cereals tolerated by celiac patients. *Nutrients* 2013; 5:4250-4268.
 21. Schalk K, Lang C, Wieser H, et al. Quantitation of the immunodominant 33-mer peptide from α -gliadin in wheat flours by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Scientific Reports* 2017; 7:45092.
 22. Shan L, Molberg Ø, Parrot I, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002; 297:2275-2279.
 23. Shepherd S, Gibson P. Nutritional inadequacies of the gluten free diet in both recently diagnosed and long term patients with coeliac disease. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 2013; 26:349-358.
 24. Samasca G, Sur G, Lupan I, et al. Gluten-free diet and quality of life in celiac disease. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench* 2014; 7:139.
 25. Hall N, Rubin G, Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten free diet in adult patients with coeliac disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2009; 30:315-330.
 26. Thompson T, Dennis M, Higgins L, et al. Gluten-free diet survey: Are Americans with coeliac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium and grain foods? *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 2005; 18:163-169.
 27. Martin J, Geisel T, Maresch C, et al. Inadequate nutrient intake in patients with celiac disease: Results from a German dietary survey. *Digestion* 2013; 87:240-246.
 28. Hallert C, Grännö C, Grant C, et al. Quality of life of adult coeliac patients treated for 10 years. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1998; 33:933-938.
 29. Suligoj T, Gregorini A, Colomba M, et al. Evaluation of the safety of ancient strains of wheat in coeliac disease reveals heterogeneous small intestinal T cell responses suggestive of coeliac toxicity. *Clinical Nutrition* 2013; 32:1043-1049.
 30. Pizzuti D, Buda A, D'Odorico A, et al. Lack of intestinal mucosal toxicity of *Triticum monococcum* in celiac disease patients. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2006; 41:1305-1311.
 31. Shewry PR, Halford NG, Belton PS, et al. The structure and properties of gluten: An elastic protein from wheat grain. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 2002; 357:133-142.
 32. Løje H, Møller B, Laustsen A, et al. Chemical composition, functional properties and sensory profiling of einkorn (*Triticum monococcum* L.). *Journal of Cereal Science* 2003; 37:231-240.
 33. Hidalgo A, Brandolini A. Nutritional properties of einkorn wheat (*Triticum monococcum* L.). *Journal of the Science of Food and Agriculture* 2014; 94:601-612.
 34. Abdel-Aal ESM, Hucl P, Sosulski FW. Compositional and nutritional characteristics of spring einkorn and spelt wheats. *Cereal chemistry* 1995; 72:621-624.

35. Zaharieva M, Monneveux P. Cultivated einkorn wheat (*Triticum monococcum* L. subsp. *monococcum*): The long life of a founder crop of agriculture. *Genetic Resources and Crop Evolution* 2014; 61:677-706.
36. Abdel-Aal ESM, Young J, Wood P, et al. Einkorn: A potential candidate for developing high lutein wheat. *Cereal Chemistry* 2002; 79:455-457.
37. Stallknecht G, Gilbertson K, Ranney J. Alternative wheat cereals as food grains: Einkorn, emmer, spelt, kamut, and triticale. *Progress in New Crops* 1996:156-170.
38. Molberg Ø, Uhlen AK, Jensen T, et al. Mapping of gluten T-cell epitopes in the bread wheat ancestors: Implications for celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128:393-401.
39. Gianfrani C, Camarca A, Mazzarella G, et al. Extensive in vitro gastrointestinal digestion markedly reduces the immune toxicity of *Triticum monococcum* wheat: Implication for celiac disease. *Molecular Nutrition & Food Research* 2015; 59:1844-1854.
40. Zanini B, Petroboni B, Not T, et al. Search for atoxic cereals: a single blind, cross-over study on the safety of a single dose of *Triticum monococcum*, in patients with celiac disease. *BMC Gastroenterology* 2013; 13:92.
41. Prandi B, Tedeschi T, Folloni S, et al. Peptides from gluten digestion: A comparison between old and modern wheat varieties. *Food Research International* 2017; 91:92-102.
42. Zanini B, Villanacci V, De Leo L, et al. *Triticum monococcum* in patients with celiac disease: A phase II open study on safety of prolonged daily administration. *European Journal of Nutrition* 2015; 54:1027-1029.
43. Gianfrani C, Maglio M, Rotondi A, et al. Immunogenicity of *monococcum* wheat in celiac patients. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2012; 96:1339-1345.